

Fysiologi hos dyr og mennesker

©Halvor Aarnes 2003. Oppdatert 2007/2012. S.E. & O.

Innholdsfortegnelse

Hud/integument - beskyttelse og gassutveksling	4
Skjelett - reisverk, beskyttelse og støtte	7
Muskler og bevegelse	14
Muskelceller og muskelvev	15
Glidefilamentmodell	16
Kalsium og tropomyosin	18
Raske og sakte muskelfibre	18
Motorneuron og motorisk enhet	19
Nervesystem, hjerne og sanseapparat	21
Neuroner og nervevev	24
Nerveimpuls, membran- og aksjonspotensial	26
Neurotransmittorer	32
Narkotiske stoffer og belønningssystemer	35
Hjerne og nervesystem hos vertebratene	37
Sanseapparat og sensoriske reseptorer	42
Kontroll av skjelettmusklene	45
Sansereseptorer	46
Nese og lukt	47
Øye og syn	48
Labyrintorganet - hørsel og balanse	55
Posisjon og gravitasjon	59
Avanserte hjernefunksjoner hos mennesker	59
Mage, tarm og fordøyelse	66
Svelg og tarmkanal	69
Fordøyelsessystemet hos pattedyr	71
Munn og svelg	71
Magesekk - elting, surgjøring og nedbrytning	73
Tynnarm - fordøyelse og absorpsjon	74
Tykktarm - gjenvinning av vann og oppkonsentrering	77

Smak og munnhule	78
Tenner	79
Mat og metabolisme (stoffsifte)	81
Nødvendige næringsstoffer	85
Vitaminer, mineraler, aminosyrer, fettsyrer	86
Oksidativt stress	87
Feilernæring og spiseforstyrrelser	89
Grasetere (herbivore)	96
Respirasjon og gassutveksling	97
Gjeller hos akvatiske organismer	98
Lunger tilpasset et liv på land	100
Fugl - lunger med luftsekker	100
Pattedyr og mennesker	101
Sjøpattedyr tilpasset dykking	104
Endokrinologi og kjemiske signalsystemer	106
Hormoner hos invertebrater	109
Endokrint system hos vertebratene	109
Hypothalamus og hypofyse (forlapp & baklapp)	109
Skjoldbruskkjertel – insulin, glukagon og kalsitonin	113
Parathyroidkjertlene	115
Binyrer og stress (binyremarg og binyrebark)	116
Pinealkjertelen, biologiske rytmer og melatonin	119
Gonader (kjønnskjertler)	120
Bukspyttkjertelen (pankreas), insulin, glukagon og blodsukker	121
Brissel	123
Hjerte og karsystem	123
Hjerte og sirkulasjon hos dyregrupper	125
Menneskehjertet	129
Blodtrykk	132
Endokrint system og blodtrykk	134
Blod og lymfe	135
Blodåresystem	139
Lymfesystemet	141

Nyrer og ekskresjon, salter og vannbalanse	144
Insekter med Malpighiske rør	147
Nyrer hos vertebrater	147
Ekskresjon hos fisk	148
Pattedyr	150
Endokrin regulering av ekskresjonen	153
Immunsystemet beskytter mot sykdom	155
Lymfocytter (T-celler og B-celler)	158
Immunreseptorer	160
Cellebundet immunrespons	161
Antistoffmediert (humoral) immunrespons	162
Antistoffer	163
Allergi	168
Sex og reproduksjon	171
Hormonell reproduksjonsregulering	179
Sekundære kjønnskarakterer	182
Reproduksjon hos mennesker	182
Graviditet og fødsel hos mennesker	191
Prevensjonsmidler skal hindre graviditet	195
Utviklingsbiologi	201
Kløyving (furing)	203
Gastrula	206
Organdannelse og organutvikling	208
Amniot embryogenese	214
Aldring	217

Homeostase

Den franske fysiologen Claude Bernard (1813-1878) viste at dyr forsøker å opprettholde et konstant indre miljø (*milieu intérieur*). Seinere introduserte den amerikanske fysiologen Walter Bradford Cannon (1871-1945) begrepet **homeostase** for å beskrive denne fysiologiske indre likevekten.

Cellene danner organer og organer danner organsystemer. Kroppen hos virveldyrene (vertebratene) er dekket av et integument (hud, hår, kjertler, klør) som skal regulere vanntap, beskytte mot mekanisk skade og inntrengere og sørge for

gassutveksling. Et skjelett av bein, brusk, bindevev og ligamenter danner stillas, støtte og mekanisk grunnlag for bevegelse. Skjellemuskler gir kroppsbevegelse og glatt muskulatur gir indre kroppsbevegelser. Dyr er energiforbrukende dissipative strukturer som krever tilførsel av energi i form av mat omsatt i et fordøyelsessystem med munn, svelg, mage, tynntarm, tykktarm, lever, pankreas (bukspyttkjertel) og anus. For å kunne frigi energien i maten trengs oksygen i respirasjon og gassutveksling, CO₂ utskilles og dette skjer via luftrør og lunger, mens hjerte, blodkar og blod sørger for kroppssirkulasjon. Nyrer, urinveier og urinblære sørger for ekskresjon og osmotisk balanse. Et endokrint system med skjoldbruskkjertel, pankreas, binyrer og hypofyse regulerer kroppsaktiviteter. Lymfekjertler, lymfekar, lymfe, hvite blodceller, bristel (thymus), milt gir beskyttelse og forsvar mot sykdom og fjerner uønskede celler. Reproduksjonen sikres med testikler, eggstokker, livmor og kjønnsrør. Kroppen hos et menneske består av ca. 10¹⁴ celler som samvirker i et hele. Det er gapkoblinger i plasmamembranen dannet av proteiner som gir cytoplasmatiske kontakt mellom cellene. Noen steder som i blod-hjernebarrieren er det trange koblinger mellom plasmamembranene for å hindre transport av uønskede stoffer fra blodet og inn i hjernen. Ytre signaler (lys- og lydbølger, luktstoffer, smaksstoffer, berøring) fra sensoriske reseptorer overføres via nerveceller til sentralnervesystemet. Det indre likevektspunktet kan endre seg via akklimatisering hvor dyret tilpasser seg endringer i det ytre miljø.

Hud/integument - beskyttelse og gassutveksling

Oppbygning

Huden er kroppens største organsystem. Kroppen hos dyr er dekket av et beskyttende integument som deltar i beskyttelse, støtte og bevegelse (l. *integumentum* - dekke). Integumentet kan inneholde beskyttende skjoldstrukturer. Ytterst har huden en **epidermis** (overhud), bestående av lag med celler (keratinocytter) dekket av døde keratinocytter. Hos invertebrater kan epidermis bestående av ett celledag være dekket av en ikkecellulær **kutikula**. Leddyrene skiller ut en beskyttende kutikula. Bløtdyr har en bløt epidermis med slimkjertler, og muslinger skiller ut et skall bestående av kalsiumkarbonat. Fisk er dekket av tannlignende skjell, og fisk og rundmunnere produserer slim fra kjertler. Blekksprut har et mer komplekst integument bestående av kutikula, epidermis, bindevev og celler med lysreflekterende celler (iridocytter). Hos ledddyrene virker integumentet også som et ytre skjelett. Kutikula har ytterst en tynn **epikutikula** og innerst en tykkere **prokutikula** bestående av lag med kitin og protein. Kutikula kan være bløt og føyelig, eller kan innsettes med kalsiumkarbonat (kalsifisering) og bli hard som hos krepsdyr. Hos insekter blir kutikula hard (sklerotisering) ved at protein bindes sammen i et proteinkompleks kalt sklerotin. Ved hudskifte hos leddyr deles cellene i epidermis og det skilles ut enzymer som bryter ned det meste av prokutikula, og stoffene blir absorbert. Under den gamle kutikula blir det dannet en ny epikutikula og prokutikula.

Hos vertebratene har huden ytterst en flerlaget **epidermis** (overhud) dannet fra

ektodermen. Overhuden har 10-30 cellelag med epitelceller, i motsetning til tarm og respirasjonskanal som har bare ett epitelcellelag. Innenfor epidermis er det en tykkere **dermis (lærhud)** dannet fra mesodermen. Dermis inneholder hårfollikler, muskler, nerver, svette- og oljekjertler samt blodkar. I hele hånden er det **svetteporer** i stort antall, og er man nervøs kan det resultere i et ganske bløtt håndtrykk og klamme hender.

Innenfor dermis er det en underhud, et **subkutant lag/hypodermis** med bindevev med fettvev og blodkar. Hos mennesker er det ytterst i epidermis et **hornlag (stratum corneum)** og et indre **basallag (stratum basale/germinativum)**. Hornlaget består av døde epitelceller som ikke lenger har kontakt med blodkapillarene, og erstattes med celler som kommer fra dypere ned i epidermis og forskyves utover. Hornlaget er tynt hos amfibier hvor et svampaktig dermis inneholder slimkjertler. Hornlaget kan fortykkes til klør, hover, fjær eller hår. Hornlaget blir spesielt tykt på kallus eller forsåler hos pattedyr. Hos pattedyrene gir huden opphav til klør, finger- og tånegler, og huden kan skille ut melk i pattene.

Cellene innerst og nederst i epidermis kalles **basallaget** og her deler cellene seg aktivt. Mens cellene modnes skyves og beveger seg utover danner de et fibrøst protein kalt **keratin** som erstatter cytoplasma, og deretter dør cellene. Prosessen kalles keratinisering. Keratin er et uløselig protein og gir en fleksibel mekanisk styrke og diffusjonsbarriere. Når cellene når fram til hornlaget er de døde, og slites av og erstattes kontinuerlig. **Lærhuden (dermis/corium/cutis)** består av tett fibrillært bindevev av kollagenfibre og ligger innenfor basallaget. Det er dette som kan garves til skinn. Lærhuden gir styrke og fleksibilitet, inneholder blodkar som gir næring til hud og reseptorer for smerte, berøring og temperatur. Hvordan lærhuden er festet til underhudsfettet kan man se på et stykke bacon.

Hårfolliklene har sitt utspring i lærhuden. Nerveenden stopper i den øverste delen av lærhuden med blodårer, samt svettekjertler med åpning til overflaten. Sensoriske reseptorer kalles Picinske korpuskler. Innenfor lærhuden er det hos fugl og pattedyr et **subkutant vev** bestående av fettvev som isolerer mot lav temperatur. Termoregulering skjer ved isolering, hår, fjær, og fettvev. Kulde gjør at huden hever hår og fjær som kan fange isolerende luft. Muskelskjelvinger i huden kan gi økt varmeproduksjon (termogenese), eller det kan være brunt fettvev i nakken og mellom skuldre. Vann overfører effektivt varme og marine pattedyr har et tykt isolerende lag med spekk som gjør at kroppstemperaturen allikevel kan være fra 36-38°C.

Huden kan også inneholde hudskjelett med plater og skjell, og i tillegg blodkar, nerver, glatt- og tverrstripet mukulatur. Beinplater dannes i dermis som fantes hos panserhaier, og hos nålevende stør. De mer fleksible skjellene hos fisk utvikles fra dermis, og skjellene får årringer ettersom alderen øker.

Epitel på ytre og indre overflater inneholder reseptorer som kan motta ytre signaler som lys, trykk, og kjemisk påvirkning. Huden skiller ut limstoffer, og stoffer brukt til markering av revir, gåspormerking, og kan inneholde gift til forsvar mot predatorer.

Oljekjertler har utførselvei og tømmes via korte kanaler ut i **hårfollikler**. **Sebum** (l. *sebum* - talg) er en blanding av voks og fett som danner en ytre vanntett og beskyttende barriere som hemmer vekst av bakterier.

Huden står i direkte kontakt med det ytre miljø med vannfluks, varmestrømning (konveksjon), varmeledning (konduksjon) og varmeutstråling. Hos ektoterme dyr (krypdyr, amfibier) vil kroppstemperaturen avhenge av de ytre omgivelsene. De

varmes opp av sola og trenger mindre aktiv metabolisme. Poikiloterme (gr. *poikilos* - varierende) har kroppstemperatur som varierer med omgivelsene. Endoterme dyr (pattedyr, fugl, bier, møll) har stabil kroppstemperatur selv om den ytre temperaturen varierer. Krever høy metabolisme, men gir mulighet for nattaktivitet. Ektoterme dyr kan også varmes opp av sola. Homeoterme har konstant kroppstemperatur. Hvor mye av blodstrømmen som går til hud og indre organer kan reguleres. Når muskler i blodkarveggen slappes blir det økt rørdiameter og økt blodstrøm (vasodilatering), huden blir rød og varm og avgir varme. Når musklene i blodkarveggen trekker seg sammen blir diameteren og blodgjennomstrømningen mindre og huden blir hvit. I kontakt med snø eller kaldt vann reduserer varmetapet i beina med en motstrøms varmeveksler hvor arterier og vener ligger ved siden av hverandre. Varmt blod i arterier overfører varme til kaldt blod i venene. Humler og bier med høy temperatur i flyvemuskler kan fjerne varmen med et lignende motstrømsprinsipp. Svetting og bading avkjøler huden. Svettekjertler er styrt av nervesystemet. Svette etterlater et saltbelegg når vannet fra svetten har fordampet.

Hos mennesket er huden glatt over det meste av kroppen unntatt i håndflatene hvor det er folder og linjer som man kan se når man lukker hendene. Disse linjene er basis for spåkoner som "spår i hendene", måler lengden av "livslinjen" og forteller deg hvordan det vil gå deg i livet. Selvsagt bare humbug, men noen vil bedras, andre betrakter det som morsom ufarlig underholdning på linje med å "spå i kaffegruten" (fra tiden før kaffetrakter). Hos unge mennesker er huden spenstig med elastisk bindevev som raskt trekker huden på plass hvis man klemmer den sammen f.eks. på håndryggen. Det er elastiske fibriller i øre- og nesebrusken. Det er elastiske fibriller i underhuden som gjør at huden kan skyves fram og tilbake. Hos eldre er denne spensten og elastisiteten dårligere, og det blir aldersrynker når huden mister kontakten med det underliggende vev. Sol, vær og vind kan også framkalle rynker. Huden i håndflaten og under føttene kan bli hard og få træl hvis man bruker hendene til hardt kroppsarbeid, samt går barbeint. Vår hånd har lik konstruksjon som dyrenes føtter og i hendene kan vi se de evolusjonære restene fra tråputer, men med større avstand mellom dem sammenlignet med en dyrepote.

Hudfarge og pigmenter

Lærhud og overhud kan inneholde pigmenter i pigmentceller. Fargene kan virke som advarselssignal eller tjene som kamuflasje. Strukturfarger, ofte skinnende metallisk blått, skyldes refleksjoner av lyset i overflaten, bl.a. interferens, og spredning. Fargene kan også skyldes pigmenter i spesielle celler kalt kromatoforer. Blekksprut har spesielle **kromatoforer** med pigmentkorn omgitt av muskelceller som kan trekke seg sammen og gir derved raske fargeendringer. Kameleoner har greinete pigmentceller som kan endre farge etter omgivelser, men kan også endres ved sinnstemning e.g. aggresjon. Gule or røde farger skyldes karotenoider i celler kalt xanthoforer, og disse pigmentene hentes vanligvis fra planteriket. Gule farger hos bløtdyr og leddyr kan skyldes pteridiner eller ommokromer, bl.a. pteridiner hos veps og sommerfugl. Melaniner gir svarte og brune farger. Albinisme skyldes mangel på enzymet tyrosinase som danner forkomponent for melanin, hvor recessive homozygoter får hvitt hår, hvit hud og rosa pupiller. Iridoforer inneholder krystaller

med puriner bl.a. guanin og gir sølvmetallaktig refleksjon. Hos mennesker er det pigmentceller (melanocyter) i lærhuden basallaget som inneholder melanin.

Bar hud hos mennesker blir beskyttet mot UV-lys ved at hornlaget i epidermis blir tykkere og det dannes melaninpigmenter som en UV-skjerm. Beskyttelsen er ikke perfekt og mye sollys gir en tørr, rynkete og læraktig hud som eldes før tiden. Solforbrenning av huden gjør at ødelagte celler skiller ut histamin som får blodårene til å utvide seg og huden blir rødfarget. UV-lys og solforbrenning av huden kan utvikle seg til hudkreft. Malignt melanom er en letal hudkrefttype som utvikles raskt. Vi trenger imidlertid sollys på huden for å kunne lage vitamin D, og mindre mengder sollys på huden er nødvendig og har en rekke positive virkninger, bare det ikke overdrives og man unngår forbrenning.

Sykdommer og skader på hud

Eksem (dermatitt), allergisk kontakteksem, psoriasis, akne (kviser), brennkopper (impetigo), vannkopper, vorter (vortevirus), elveblest (utricaria), pigmentalbinisme, solbrenthet, trøskesopp (*Candida albicans*) i munn og skjede, fotsopp (*Epidermophyton*, *Trichophyta*), mensurarr, hodelus (*Pediculus humanus capitis*), skabbmidd (*Sarcoptes scabiei*), flatlus (*Pthirus pubis*),....

Skjelett - reisverk, beskyttelse og støtte

Skjelettet gir støtte, beskyttelse av indre organer, deltar i bevegelse og gir feste for muskler. Skjelettet kan avstive munn og gjelleapparat. Hos virveldyrene (vertebratene) er skjelettet et reservoar for kalsium. Det er tre hovedtyper av skjeletter: hydrostatisk skjelett, eksoskjelett og endoskjelett. Forskjellige måter å bevege seg på har gitt tilpasninger til de forskjellige bevegelsesmønstre, og tyngdekraften påvirker alle dyr. Rask bevegelse av kroppen gjør det lettere å finne mat og unnslipe fiender og predatorer. Dyrene kan krype, hoppe, gå, svømme eller flyt og beina virker som vektstenger som overfører muskelkraft.

Bløte invertebrater som huldyr, flatormer, nematoder, leddormer og rundormer har et væskefylt **hydrostatisk skjelett** som består av en væske i et lukket rom, og gir et hydraulisk bevegelsessystem. Muskler presser mot væskerøret som kan endre form. Nesledyr har celler i to lag som kan trekke seg sammen. De ytre epidermiscellene går langsmed kroppsaksen (longitudinelt) og i den indre gastodermis ligger musklene sirkulært rundt kroppsaksen. Når de longitudinelle cellene trekker seg sammen blir dyret kortere og tykkere, og når de indre sirkulære trekker seg sammen blir dyret tynnere. Sjøstjerner og sjøpinnsvin har rørføtter som beveges via et hydrostatisk skjelett. Annelidene (leddormene) er mer avansert og har segmenter med septa som skiller kroppshulrummene med coelomvæske i det hydrostatiske skjelettet. Dette betyr at hvert segment kan beveges uavhengig av de andre. Meitemark beveger seg ved vekselvis å trekke sammen sirkulære og langsgående muskler, og rytmiske muskelsammentrekninger, peristaltikk, driver dyret framover. Hydrostatisk skjelett kan brukes i vann og til graving i jord og sedimenter, men er mindre velegnet i terrestre systemer.

Eksoskjelett danner et hardt ytre skall på dyret. Muslinger og leddyr (artropoder) har et dødt eksoskjelett på utsiden av epidermis. Hos bløtdyrene skilles kalsiumkarbonat ut fra mantelen, et tynt hudlag med epitel fra kroppsveggen. Muslingene har et par hengslete skall og muskler er festet til innsiden av eksoskjelettet. Hos leddyrene har eksoskjelettet med polysakkaridet kitin to oppgaver. Det beskytter og overfører krefter fra musklene. Leddyrene har et eksoskjelett med store plater som er atskilt via tynne fleksible ledd. Skjelettet brukes til forsvar mot predatorer og brukes som verktøy. Eksoskjelettet kan ikke strekke seg og følger ikke med veksten og må kastes av og erstattes med et nytt under et hudskifte. Krepsdyr har i tillegg til kitin kalsiumsalter som gjør eksoskjelettet ekstra hardt og motstandsdyktig.

Det indre skjelettet, **endoskjelett**, hos pigghuder og ryggstrengdyr består av plater og skaft av brusk og bein med kalsium og vokser når dyret vokser. Svamper har spikler av uorganisk materiale eller protein innleiret i kroppsmassen. Pigghudene har spikler og plater med kalsium- og magnesiumkarbonat i kroppsveggen under epidermis. Platene er mer eller mindre fast bundet sammen med protein. I snabelen til elefant virker musklene også som et skjelett

Hos hemichordatene og hos larvene og embryo hos vertebratene virker **ryggstrengen** som en **skjelettstav**. Ryggstrengen består av store celler med store vakuoler omgitt av en elastisk skjede. Unntatt for de kjeveløse vertebratene blir ryggstrengen erstattet av en **virvelsøyle**. Skjelettet hos vertebratene består av brusk og/eller bein. Hai og skater har bruskbein. Brusken er bløt og føyelig og finnes i dyptliggende vev. Hyalin brusk er glassklar og består av bruskceller kalt chondrocytter omgitt av kollagenfibre. Bruk har liten tilførsel av blod, og derfor vil skader på brusk heles dårlig. Bruk dekker overflatene der hvor bein møtes.

Harde skjelett er av to hovedtyper:

1) **Hudskjelett** (dermalskjelett/eksoskjelett) som er godt utviklet hos primitive dyreeformer f.eks. beinpanser. Harde hudskjelett beskytter de bløte indre deler. Bløtdyr kan være omgitt av en skall utskilt fra mantel. Artropoder har et **eksoskjelett** bestående av et fast skall, en kutikula bestående av kitin. Fisk kan ha hudtenner eller skjell. Hjernebassen kan være dekket av hudknokler (dekkknokler) hos primitive former.

2) **Indre skjelett** (endoskjelett) danner et reisverk inne i bløtt vev. Svamper har et skjelett med kalkspikler eller proteinfibre. Pigghudene har et endodermalt skjelett med små kalkplater laget av kalsium/magnesium karbonat.

Skjelettet hos vertebrater består av bein, brusk og bindevev og er kroppens reisverk. Knokler og skjelett er bygget opp av kalk (mesteparten kalsiumfosfat) og bindevev, hvor det tidligere i evolusjonen ble brukt kalsiumkarbonat. Bindevevet består av løst bindevev ligger mellom kroppsorganer, elastisk bindevev og sener. Sener fester musklene til skjelettet. Kalken gjør beinet hardt, mens bindevevet gir elastisk styrke. Legger man et bein i svak syre løses kalken opp, mens det elastiske bindevevet blir værende igjen.

Kollagen er et protein som styrke og fasthet i bindevevet. Kollagenprotein danner en trippelheliks og har høyt innhold av aminosyrene glycin, prolin og hydroksyprolin. Feil i syntesen av kollagen gir Ehlers-Danlos syndrom.

Skjelettet er viktig for å kunne feste dramuskler som trekker seg sammen. Kalsiumfosfat i beinet, ofte kalt kalk, gir beinet hardhet, mens bindevev gir elastisitet og seighet. Bein kobles sammen i fleksible ledd. Ledd er lukket i en **leddkapsel** av bindevev dekket av en membran som skiller ut en smørende viskøs **leddvæske** (synovialvæske) som reduserer friksjonen. Leddkapselen er forsterket med ligamenter. **Ligamenter** (bindevevsbånd) holder knoklene sammen, gir retningsbestemmelse i leddet og knoklene kan beveges vha. muskler. Bein inneholder harde apatittkrystaller som omgir mykere fibre. Derved spres presset og beina brister ikke så lett.

Hos rundmunner og bruskfisker består skjelettet av brusk. Hos de andre inneholder fosteret brusk, og etterhvert bein ved at brusken dekkes av knokler eller brusken kan forbeines. Brusken er omgitt av en bindevevshinne (**perichondrium**), og som lager en mansjett på midten av bein som delvis eller helt erstatter brusken.

Lange knokler på lemmene har også beindannelser i endene (**epifyser**). I leddhodene f.eks. lårbeinet er det **epifyselinjer**, vekstsoner hvor knoklen vokser i lengde. Midtstykke (**diafyse**) og epifyser vokser sammen når beinet er ferdig utvokst. Knoklene er omgitt av en **beinhinne** (*periosteum*) bestående av bindevev og som er festet til sener og ligamenter. Beinhinna kan lage nytt bein slik at diameteren til beinet øker.

Knokler består av indre svampet (spongiøs) beinsubstans med tynne skall av bein og en ytre kompakt beinsubstans med beinvev og kanaler (**Haverske kanaler**) med bindevev og blodkar. Gjennom hull kommer blodkar inn i knoklenes indre. Et tynt ytre lag med kompakt bein mot overflaten av beinet gir mest styrke. Kompakt bein består av det Haverske system (osteon (gr. *osteon* - bein). Beinceller (ostocytter, oeston) ligger i et hulrom (lakune) og lakunene er organisert i konsentriske sirkler rundt en Haverske kanal. Osteocytene er bundet sammen med trådlignende utvekster fra cytoplasma som går gjennom små trange kanaler kalt kanikuli (l. *canaliculus* - liten kanal). Hovedskaftet til lange bein (diafysis) er utvidet i begge ender til en epifysis. Hos barn er det en bruskskive, metafysis, som danner et vekstområde mellom diafysis og epifysis. Under embryoutviklingen dannes de lange beina fra et brusktemat (endokondral beinutvikling, gr. *endon* - inne i; *chondros* - brusk)). Forbeiningen skjer i diafysen, og det skjer sekundær beinproduksjon ved epifysene. Andre bein utvikles fra ikke-brusk bindevev (intramembran beinutvikling). Beinbyggende celler (**osteoblaster**) skiller ut proteinet kollagen som danner sterke fibre i beinet. Interstitialvæske krystalliserer som hydroksyapatitt (kalsiumfosfat) omkring kollagenfibre. Matriks rundt osteoblasten blir isolert i en lakune, og kalles tilsammen en osteocyt. Bein blir kraftigere og tykkere hvis de brukes. **Osteoklaster** (gr. *osteon* - bein; *kla* - bryte) er celler med flere kjerner og som bryter ned og reabsorberer bein. Osteoklastene skiller ut H^+ som løser opp beinet og kollagenase. Osteoklaster og osteoblaster samvirker i oppbygning av bein.

Knokler har rød beinmarg som lager blodceller og marghule. Gul beinmarg består av fett- og bindevev. Knoklene henger sammen med hverandre i **leddbånd** med bindevev eller brusk. **Ledd** gir økt bevegelse og knoklene kan møtes i en **leddhule** fylt av **leddvæske** omgitt av en tettsluttende leddkapsel som omgir leddene. Flatene i leddet er dekket av tynt brusklag (**leddbrusk**). **Kuleledd** gir bevegelse i alle retninger. **Hengsleledd** gir bevegelse i bare en bestemt retning. Det er også delvis bevegelige ledd mellom ryggvirvlene, laget av brusk, og er med å absorberer støt. Etterhvert som man blir eldre slites leddene og leddbrusken (osteoartritt). Rematoid

artritt er en autoimmunsykdom hvor synovialmembranen blir tykk og betent. Mengden leddvæske øker, noe som gir trykk, smerte og deformasjon av leddene.

Skjelettet hos vertebratene består av en aksial del bestående av skallen, en hul ryggrad (virvelsøyle) som omslutter sentralnervesystemet, og har øverst en åpning mot hjernebassen. I tillegg består det aksiale skjelett av brystein og ribbein. Vedhengsskjelettet (appendikulære skjelett) består av lemmene inkludert bekken- og skulderbeltet. Hos terrestre dyr som ikke har noen oppdrift fra vannet fikk under evolusjonen utviklet en virvelsøyle som kunne motstå kroppsmassen og presset fra lemmene. Fisk har ett par ribbein festet til hver av virvlene i virvelsøylen, og som atskiller muskelsegmentene. Ribbeina hos fisk kan være både dorsale og ventrale, og noen har i tillegg intermuskulære bein. Mennesket kan bøye hals og hode til hver sin side uten å forflytte kroppen.

Pattedyr har mer enn 200 bein i kroppen. Hos mennesket er det 8 bein omkring hjernen og 14 bein i ansiktet. Noen er dannet fra fusjon av flere bein i embryo. Sømmer (suturer) mellom bein i skallen er ubevegelig og holdes sammen av bindevev som erstattes med bein. **Virvelsøylen** bestående av 24 virvler pluss to bein fra fusjonerte virvler, korsbein/underlivsbein (*sacrum*) og halebein (*coccygis*) som støtter og bærer vekten av kroppen. I halsregionen er det 7 halsvirvler (cervikalvirvler), i brystet er det 12 brystvirvler (thorakalvirvler), nederst 5 lendevirvler (lumbalvirvler), korsbein og halebein. **Brystkassen** omfatter brystbeinet (*sternum*), brystvirvlene og 12 par ribbein. Brystkassen beskytter de indre organene hjerte og lunger, og hindrer at brystveggen klapper sammen når mellomgulvet hever og senker seg under pustingen. Hvert par med ribbein er på ryggsiden festet til de atskilte ryggvirvlene. Av de 12 par ribbein er 7 festet foran (ventralt) til brystbeinet, 3 er festet indirekte via bruske, og 2 har ikke feste. En skulder består av kragebein (*clavicula*) og skulderblad (*scapula*). Skulderleddet er festet med muskler og er mer fleksibelt enn hofteleddet. Hofteleddet består av 3 sammenvokse hoftebein som er festet til virvelsøylen. Lemmene ender i fem fingre/tær. Gris har 4 tær, neshorn har 3 tær, kamel har 2 tær og hesten har bare en tå (tå nummer 3).

Etter menopausen får kvinner **osteoporose** hvor mengden beinvev reduseres, og beinet kan lettere utsettes for brudd. Flere hormoner regulerer veksten av bein bl.a. parathyroidhormon fra epitellegemene som øker innholdet av kalsium i blodet, aktivert av vitamin D. Kalsitonin fra skjoldbruskkjertlen virker antagonistisk og reduserer mengden kalsium i blod.

Hos menneskets bekken passer det halvkuleformete **lårbeinshodet** (*caput femuris*) sittende på en skrå **lårbeinhals** (*collum femoris*) øverst på **lårbeinet** (*femur/os femoris*) inn i hofteskålen (*acetabulum*), festet med kraftige leddbånd/ligamenter. **Hoftekuleleddet** kan bevegges i alle retninger. Lårbeinet er en kort kraftig rørknokkel med et rett **lårbeinsskaft**. Til den **store lårbeinssknoten** (*trochanter major*) ved siden av lårbeinshodet er det festet leddbånd og sener til lårbeinmuskulene. Bak på den øvre delen av lårbeinsskaftet sitter den **lille lårbeinssknote** (*trochanter minor*). Siden lårbeinhalsen sitter på skrå ut fra lårbeinet blir den lett utsatt for brudd, spesielt hos eldre mennesker. Når man står hviler hele kroppsmassen på bekken og de to lårbeinshodene. Ved heling av beinbrudd (fraktur) regenereres beinvev og det dannes fortykkelser (kallus) på bruddstedet. **Bekkenet** (*pelvis*) består av to hoftebein (*coxae*), korsbein (*sacrum*) og halebein. Bekkenet

kobler ryggraden til (bak)beina og beskytter kjønnsorganer og urinblære. Bekkenet hos kvinner er bredt og forholdsvis flatt, men det hos mannen er smalt og høyere. Sett forfra deler halebeinet bekkenhullet i to deler hos mannen. Hos kvinnen er korsbeinet kortere og bredere, det er ett hull og igjennom dette kommer barnet ved fødselen. Midt foran hofteleddet er det en **bekkensymfyse** som kan løsere og mer væskefylt slik at diameteren på bekkenet øker under fødselen.

Hos barn er hoftebeinet satt sammen av tre bein (tarmbein (*ileum*), sittebein (ischii) og **underlivsbein** (*pubis*)) med brusk imellom, men som etter hvert vokser i sammen. Den øvre del av hoftebeinet kjennes som en **hoftekam** (*crista iliaca*).

Nederst på lårbeinet er en kraftig knoke med ledd til **skinnebeinet** (*tibia*). Leggen består av skinnebein og leggbein (*fibula*). Det kraftige og store kneleddet er omgitt av en ikke-elastisk **leddkapsel** og to **korsbånd** holder knoklene sammen. Foran kneleddet ligger det et beskyttende **kneskjell** (*patella*) innleiret i en kraftig sene festet til skinnebeinet nederst og som kobler den firehodete knestrekker (*quadriceps femoris*), den kraftige muskelen man kan kjenne foran på låret, til lårbein og bekken. Senen går foran kneet og kneskjellet som beskytter senen kan gli en **styrefure** på lårbeinets knokkelhode. Kneleddet er et **hengsleledd** hvor bevegelsen er bundet i en retning. Selv om leddkapselen er stiv for å kunne tåle plutselige belastninger uten å gå ut av ledd, så vil brå vridninger og forstuvninger spesielt ifm. idrett kunne gi brudd i korsbånd og leddkapsel. Mellom leddflatene i lårbein og skinnebein er det **menisker** som fyller leddhulen der hvor knoklene ikke berører hverandre. Leddflatene er dekket av blålig skinnende glatt brusk smurt av synovialvæske. Ved oppgjøring av slaktet hjortevilt kan man få anledning til å beundre konstruksjonen av leddene.

Forbein og bakbein med tilhørende ledd er bygget noenlunde likt hos de fleste pattedyr. Hos menneskepattedyret er det trekantformete flate **skulderbladet** (*scapula*) bundet i en leddskål til leddhodet på den kraftige rørknokkelen **overarmsbeinet** (*humerus*) med et meget bevegelig kuleledd, men kan lett gå ut av ledd. **Kravebeinet** (nøklebeinet, *clavicula*) med et glideledd deltar når man løfter armen, og skulderbladet kan flytte seg. På skulderbladet er det en beinkam som stikker ut og som er feste for muskler som beveger armen.

Ved albuen danner overarmsbeinet hengsleledd til **albuebeinet** (*ulna*) (på tommelfingersiden) og **spolebeinet** (*radius*) (på lillefingersiden) på underarmen omgitt av en kraftig leddkapsel og leddbånd. Overarmsbeinet har en leddflate med to styrefurer til albuebeinet og spolebeinet, og på baksiden en låsefure. Hos store dyr som ku, hest, elg og hjort er albueleddet meget velutviklet og når dyrene står med rette bein låses overarmsbeinet i låsefuren. Albueleddet mellom spolebein og albuebein er et dreieledd.

I foten er det **fotrotsknokler** og ved ankelknuten er det først et hengsleledd fra leggbein og skinnebein til **ristbeinet** (*talus*). **Ankelknuten** er dannet av leggbein og skinnebein og virker som en tang rundt ristbeinet og som låser leddet. Når man går på høyhælte sko eller i nedoverbakke er ikke låsen så effektiv og det er lett å vrikke beinet. Ristbeinet hviler i et vristledd på **hælbeinet** (*calcaneus*) som danner hælen. Når man vipper foten opp og ned skjer dette i leddet mellom ristbein og skinnebein og ristbein. Dreier man foten skjer det i leddet mellom ristbein og hælbein.

Foran ristbein og hælbein ligger henholdsvis fotrotsknoklene **båtbein** og **terningbein**. Fra fotrotsknoklene er det ledd til lange **mellomfotsknokler** som

danner mellomfoten. Ytterst på foten er det **tåknokler**. Når vi står hviler foten på tre buer (fra hæl til innenfor stortå, fra hæl til lilletå), hvis ikke er man plattfot.

Ryggraden (virvelsøylen, *columna vertebralis*) hos dyr har bare en bue, men hos mennesket som står på to bein har ryggraden krumning i tre buer og som således virker som en fjær og i tillegg gjør det lettere å holde balansen. Ryggraden er satt sammen av **ryggvirvler** (7 halsvirvler (cervical), 12 brystvirvler (thoracal), 5 lendevirvler (lumbal), 5 sammenvokste korsvirvler (sacral) som danner korsbein (*sacrum*), samt 4-5 evolusjonært reduserte halevirvler vokst sammen til et halebein. En ryggvirvel (*vertebra*) består av et **virvellegeme** (*corpus*) vendt forover og en **virvelbue** (*arcus*) vendt bakover omkring et **virvelhull**. Virvelhullene danner **ryggmargskanalen**. Fra virvelbuen stikker det ut en **ryggtagg** (som man kan kjenne gjennom huden) og to **tverrtagger** til hver sin side. Virvelbuene er bundet sammen med små glideledd. Ryggvirvlene er bundet sammen med leddskiver/mellomvirvelskiver (ent. *discus intervertebralis*, fltl *disci*). Dessuten er det kraftige leddbånd mellom ryggtaggene og mellom tverrtaggene, samt muskler som går langs hele ryggraden som bidrar til å holde ryggvirvlene sammen. **Leddskivene** (diski) bestående av konsentriske ringer med bindevev er elastiske og virker som støtdempere når man går og løper. Noen ganger kan en leddskive (diskus) gli ut (diskusprolaps), og trykke på ryggmargen eller ryggmargsnervene, noe som er meget smertefullt. Ryggvirvlene inneholder rød beinmarg og kan lage røde og hvite blodlegemer. **Ribbeina** (*costae*) er bundet til brystvirvlene med ledd til virvellegemne og tverrtaggene. I ryggmargskanalen dekket av bindevev ligger ryggmargen med grå og hvit substans også dekket av bindevev, omgitt av ryggmargsvæske (lymf) og fett som virker støtdempende. De to øverste halsvirvlene er annerledes utformet. Første halsvirvel er ringformet og kalles **ringvirvel** (atlas). Ifølge gresk mytologi bar kjempen Atlas himmelhvelvingen på sine skuldre. Ringvirvelen har leddflate til nakkeleddsknuten på kranet. Andre halsvirvel kalles **tappvirvel** (*axis*) hvor virvelleget har en tapp som stikker opp i et hull i ringvirvelen.

Tappen skilles fra ryggmargen med et kraftig bindevevsgbånd.

Ledd mellom nakkeleddsknuten og ringvirvel (*atlas*) benyttes når man nikker eller vipper hodet til hver sin side. Ledd mellom tappvirvel og ringvirvel brukes når man dreier hodet. Knoklene i kraniet er vokst sammen i kraniesømmer. Den eneste bevegelige knokkelen i kraniet er underkjeven.

Skjelett- og muskelskader

Skjelettet er mekanisk bæreramme og fester for muskler og sener, og utsettes for skade ved slitasje og overanstrengelse. Brusk dekker leddene i knoklene, sener er omgitt av slimposer, og leddvæske utskilles fra synovialhinnen. Uvante bevegelser gjør en stiv og støl. Idrett bidrar til belastningsskader med vridning av kneledd, forstuvninger, beinbrudd, brist i muskelfibre, sener, menisker og leddbånd. Tennisalbu (senefesteskade), seneskjedebetennelse, "musearm", "frossen skulder" er noen av dem. Mellomvirvelskivene virker som støtdempere mellom ryggvirvlene, men alle opplever vondt i ryggen på et eller annet stadium. Smerter kan være i korsryggen (lumbago), smerter i skiver (isjias) eller skiveutglidning og skiveprolaps.

Slitasjegikt (osetoartrose, osteoartritt) i hofter, knær eller ankler kan behandles med kortison eller via kunstige ledd. Hofteleddsluksasjon hvor leddhodet på lårbeinet er feil plassert pga. feilutvikling. Voksen- og barneleddgikt. Ryggvirvler kan bli ødelagt av tuberkulose, de synker sammen og ryggtaakene stikker ut som en bue.

Cytoskjelett

På cellulært nivå styres bevegelser av et **cytoskjelett** med mikrotubuli og mikrofilamenter. Cytoskjelettet er mekaniske molekyler som kan flytte objekter inne i cellen og deltar i cellebevegelser, og det bestemmer formen på cellene.

Mikrotubuli består av α - og β - tubulinsubenheter, i tillegg finnes γ -tubulin i sentrosom, som deltar i sammensetningen av mikrotubuli. α -tubulin og β -tubulin settes sammen i kjeder kalt protofilamenter, hvor 13 dimerer danner veggen i mikrotubuli, organisert i hode og hale som gir innebygget polaritet i molekylet. Den enden som vokser fortest er pluss (+) enden og den som vokser sakte er minusenden (-) og det er minusenden som er festet til sentrosomet. Sentrosomet er festet til overflaten av kjernen og organiserer og er utgangspunkt for mikrotubuli i cellen, samt inneholder et par sentrioler. Sentriolene har samme struktur som flageller og cilier, og danner et 9-mønster. Mikrotubuli er dynamiske og kan vokse og minske i størrelse. Mikrotubuli kan bli fanget av cellemembranen og bli stabilisert. Planter har ikke sentrioler. Colchicin fra planten tidløs (*Colchicum autumnale*) er en spindelgift som binder seg til tubulin. Taxol fra bartreet *Taxus brevifolia* er en spindelgift som binder seg irreversiblet til mikrotubuli og er blitt brukt i kreftbehandling.

Mikrofilamenter er tynne fibre, diameter 7 nm, laget av subenheter med aktin, globulært G-aktin og filamentformet F-aktin. Aktinfilamentene består av to kjeder med aktinmonomere vridd som to tråder. Det er en likevekt mellom G- og F-aktin. Veksten av mikrofilamenter hindres av profilin som bindes til G-aktin monomere.

Phalloidin som er en sterk gift fra grønn fluesopp (*Amanita phalloides*) reagerer med aktin cytoskjelettet. Bakteriene Listeria og Shigella bruker aktin for å bevege seg fra celle til celle, og de gjemmer seg for antistoffer og hvite blodlegemer.

Intermediære filamenter har tykkelse mellom tynne og tynne muskelfilamenter, men de er satt sammen av andre og forskjellige proteiner. Det er neurofilamenter i nerveceller, fibroblaster har filamenter med vimentin og muskelceller med desmin. Intermediære filamenter går ofte fra kjernen til overflaten av cellen.

Cellene er festet sammen i ankerfester, via ankerkoblinger, gapkoblinger eller tichte koblinger. Det er to typer ankerkoblinger, desmosomer med celleadhesjonsmolekyler koblet til intermediære filamenter e.g. cadenin, og adherenskoblinger med aktinfilamenter som gir klebing, e.g. catenin og cadherin.

Celler i tidlig embryostadium beveger seg når de danner vev og organer. Celler er festet til ekstracellulært matriks via **integriner**. Kreftceller kan bevege seg og invadere vev. I menneskekroppen er det ca. 40.000 milliarder celler, som står i kontakt med hverandre i et orkestret samspill med informasjonsutveksling, næringstilførsel og energiomsetning.

Muskler og bevegelse

Bevegelse hos dyr baserer seg på sammentrekning av muskler hvor det dannes motkraft mot et skjelett. Muskler trekker seg sammen aktivt og slappes passivt. Muskelvev gir mekanisk kraft og bevegelse, kan brukes til å flytte objekter og deltar i sirkulasjon av blod, samt forflytning av mat gjennom fordøyelsessystemet. Når vi spiser kjøtt så spiser vi muskler. Vi finner igjen omtrent de samme musklene i vår kropp som finnes i andre pattedyr. Bøyer vi hodet til siden og ser litt oppover ser vi en stor muskel på halsen (*musculus sterno-cleido-mastoideus*) som strammes og går fra brystbein/kragebein og opp til bak øret, men når vi bøyer hodet fremover slappes den av. Det er en slik muskel på hver side av hodet og disse som deltar når hodet bøyes.

Noen ganger kan man observere små muskelbevegelser under huden som kan minne om et lite dyr som beveger seg under huden, derav navnet musculus som betyr liten mus

I celler kan cytoplasma og organeller bevege seg i via **cytoplasmestrømning**. Amøber og andre encellede organismer, hvite blodceller og embryonalt mesenkym kan ha **amøboide bevegelser**. Amøbene sender ut og trekker sammen **pseudopodier**. Amøboid bevegelse skjer ved at gelaktig ektoplasma omgir et væskeaktig endoplasma drevet av aktin. Cilier og flageller er bygget opp på samme måte med et regulært mønster av mikrotubuli og protein. **Cilier** består ytterst av 9 doble mikrotubuli omkring to atskilte sentralt plasserte mikrotubuli. Aksoneme er omgitt av en utvidelse av plasmamembranen. Hos noen kan det være bare en sentralt plassert mikrotubuli eller de kan mangle. Mikrotubuli består av spiralstilte enheter med **tubulin**. Til de ni ytre dublettene med mikrotubuli er det festet armer med motorproteinet **dynein**. Dynein er en ATPase som gir bevegelse av ciliene vha. hydrolyse av ATP. Cytoplasmatisk dynein er forskjellig fra dynein i flageller. Transporten kan skje innover (retrograd) eller utover (anterograd). Motorproteinet kinesin har anterograd transport avhengig av polariteten på mikrotubuli. Cilier er korte, mindre enn 10 mikrometer, og flageller er lange, lengre enn 40 mikrometer. På en celle kan det være mange cilier, men bare en flagell. **Flageller** har samme oppbygning som cilier, men de er som nevnt mye færre og lengre. Cilier slår assymmetrisk og koordinert fram og tilbake, mens flageller har en piskesnerbevegelse. Flagellene bøyer seg som en ål, og bølgen passerer lengderetningen, drevet av en rotasjonsmotor ved basis. Spermatozoer har flageller. Vegg i flagellen er laget av flagellin som er forskjellig fra dynein. Ciliatene svømmer vha. cilier på overflaten. Epitelceller med cilier dekker overflaten i respirasjonsveiene og frakter slim, partikler og mikroorganismer vekk fra lungene. Ciliene hemmes av sigarøttrøyk og får slimet til å hope seg opp. Dette gir enerverende røykehoste, astma og emfysem.

Pigmentkorn (kromatoforer) i huden på fisk og amfibier beveger seg langs mikrotubuli og gir fargeendringer på dyret.

Det er to motsatt virkende muskler **fleksormuskel** (bøyemuskel, *flexor*) og **ekstensormuskler** (strekkmuskler, *extensor*). Det er alltid en muskel som virker motsatt en annen muskel (antagonisme). Muskler som brukes til å bevege

kroppdeler vekk fra kroppen kalles **abduktur**, og de som trekker deler mot kroppen kalles **adduktor**. Musklene brukes til å bevege lemmer, munn, gjeller og finner. Muskler er bygget opp av **muskelsegmenter** (myomerer) dekket av **bindevevshinner** (myosepter). Tverrstripet muskelatur hos virveldyrene er bygget opp av tusenvis av lange **muskelfibre** i bunter som danner deler i en muskel. Bindevev (muskelfascie) omgir muskelbunter og muskler. Muskelbuntene danner tilsammen en **muskelbuk** som ender i **sener** med bindevev festet til skjelettet (muskelfeste). Sener består av bindevev (kollagenfibre), og senene kan gå over i knokler.

Lengden på senene varierer. Er senene lange kan de ligge i senekanaler (laget av ligamenter festet til skjelettet) omgitt av en **seneskjede** (*vagina synovialis*). Slimposer (*bursae*) minsker glidemotstanden hvor musklene eller senene passerer bein. Musklene kan være lange og slanke eller mer plateformet.

Fingrene blir bøyd og strukket av muskler i underarmene og kraften blir overført av sener som man kan se bevege seg på håndryggene. Ved å holde en hånd rundt underarmen samtidig med at man strekker og bøyer fingrene kjenner man musklene som deltar. Det er en fordel av det ikke er klumpete muskler i hånden som beveger fingrene, men sener. På baksiden av kneet (knehasene) kan man se og kjenne to kraftige sener festet til knebøymuskler. Fra hælkapen og et stykke opp på leggen går akillessenen, som fester hælknoken til tyggleggsmuskelen. Muskelen *grastocnemius* bak nede på leggen vil når den trekker seg sammen dra i **akillessenen** slik at tærne bøyer seg ned mot bakken. Ifølge gresk mytologi dypet moren Tetis Akhillevs i elven Styx for å gjøre ham usårlig, men hun holdt ham rundt ankelen da hun dypet han. Akhillevs kjempet mot trojanerkjempen Hektor, men han ble truffet av en giftig pil i ankelen. Akillheshæl betyr et svakt eller ømt punkt. Fra krig i Afrika har det vært rapportert at de seirende kappet akillessenen hos sine fanger, slik at de knapt kunne gå.

Muskelceller og muskelvev

De fleste dyr har bevegelse drevet av proteiner som trekker seg sammen. Kjemisk energi i form av ATP brukes til bevegelse av cilier eller sammentrekning av muskelceller. For at dette skal kunne gi bevegelse så må kraften rettes mot et annet objekt. Musklene kan bare trekke, ikke skyve. Musklene trekker på sener som er tykke kabler med bindevev som er festet til både muskler og bein. Musklene virker sammen i motvirkende muskelpar. Skjelettmuskler med sener er festet på hver sin side av ledd, og samvirker i motsatt retning av hverandre. **Fleksorer** (bøyere) trekker mot kroppen og **ekstensorer** (strekker) drar muskelen vekk fra kroppen. I armen er det biceps som bøyer armen, mens triceps retter armen ut igjen. Musklene virker antagonistisk og grupper av muskler samarbeider. Rørformete snøremuskler/ringmuskler kalles **sfinktere** og finnes bl.a. i anus. Musklene deltar i kroppsbevegelse og holder de delene av kroppen som ikke skal beveges i en fast posisjon.

Arthropoder har muskler festet til et eksoskjelett med kitin og dette fungerer hos små dyr som skal svømme, fly eller gå. Kitin er imidlertid sprøtt og må tåle draget av musklene. Flyging hos insekter skjer ved en elevator (ekstensor) og depressor

(fleksor) som slår fra 100-1.000 ganger per sekund. Vingene beveger seg derved raskere enn overføring av nerveimpulser i nervesystemet kan formidle, raskere enn aksjonspotensialene kommer fra sentralnervesystemet. Musklene er derfor ikke festet til insektvingene, men til veggene i thorax. Flyvemusklene hos insekter har derfor uavhengige rytmiske sammentrekninger.

Muskler består av muskelceller (muskelfibre) og bindevev. Det er tre hovedtyper muskler: **tverrstripet muskelatur** styrt av viljen, **glatt muskelatur** i fordøyleskanaler og blodkar utenfor viljekontroll og **hjertermuskelatur**. Muskler kan gå fra en knokkel til den neste og danner **skjelettmuskelatur** styrt av viljen, bestående av tverrstripet muskelatur, hvor bunter med muskelfibre går langs hele lengden av musklen. Skjelettmusklene er samlet i store **muskelpakker** omgitt av **bindevevshinner** og ender i sener som er festet til skjelettet i senefester. Flere muskelpakker er samlet i en større. **Glatt muskelatur** mangler det stripete utseende, og finnes i indre organer, i veggene i fordøyleskanalen og veggene omkring blodkar, og er styrt uavhengig av viljen. Glatt muskelatur har filamentene plassert i spiral som inneholder mindre myosin, og myosin er ikke bundet til spesifikke tråder med aktin. Glatt muskelatur har ikke T-rør, sarkoplasmatiske retikulum er lite utviklet og kalsium blir frigitt via et aksjonspotensial til plasmamembranen når muskelen skal trekke seg sammen. Glatt muskelatur er mer fleksibel på lengden av sammentrekningen enn skjelettmuskelatur.

Hjertet har tverrstripet muskelatur, og den spesielle **hjertermuskelatur** finnes bare i hjertet. I hjertermuskelen er muskelcellene greinet og alle hjertermuskelcellene er elektrisk koblet sammen slik at de kan virke koordinert. En pacemaker kan brukes til å gi rytmiske depolariseringer. Leddyrene har bare tverrstripet muskelatur som er meget lik skjelettmuskler hos vertebrater.

Glatte muskler (viscerale muskler) dannes av tynne, tilspissede glatte muskelceller med lange cellekjerner. Glatt muskelatur har sakte og vedvarende stor sammentrekning og er ikke festet til bein. Muskelrør med glatt muskelatur er med å regulere blodtrykket. Glatte muskler er ikke stripet fordi aktin- og myosinfilamentene er ikke organisert til myofibriller og sarkomere. Muskelcellene er koblet med gapkoblinger som gir rask overføring av elektrisk signal.

Glidofilamentmodell

Skjelettmuskler er stripet på tvers med alternerende mørke og lyse bånd. Stripene dannes fra fiberceller som ligger ved siden av hverandre og cellekjernene ligger perifert. Skjelettmuskler kan aktiveres av en enkel stimulus. Mottas flere kontinuerlige stimulus gir dette en sammentrekning kalt tetanus. **Hjertermuskler** er også stripet, men cellene er greinet. Hos hjertermuskler vil vedvarende sammentrekning være katastrofal. Hjertermuskelcellene er koblet med gapkoblinger og interkalære diskler. Hjertermusklene lager et eget signal for sammentrekning.

Stripete muskelatur trekker seg sammen raskt. Musklene hos insekter har meget raske sammentrekning og har mange mitokondrier. Stripet muskelatur er festet til eksoskjelettet til vingene, altså ikke direkte til vingene.

Skjelettmusklene har lange fibre og pakket i bunter kalt fasikler (l. *fasciculus* - liten bunt) omgitt av seigt bindevev. Flere fasikler danner bunter omgitt av bindevev kalt muskler, som er festet til beina med sener. Muskelceller har cytoplasma med parallelle myofibriller. Plasmamembranen i muskelcellene kalles **sarkolemma** (gr. *sarx* - kjøtt), cytoplasma kalles **sarkoplasma** og **sarcosomer** er synonymt med mitokondrier. Sarkolemma har mange innbuktninger som danner transverse tubuli. Sarkoplasmatisk retikulum tilsvarer endoplasmatisk retikulum. **Sarkomer** er en enhet i skjelettmuskelen. Repeterte enheter med sarcomere, avgrenset av en Z-skive, inneholder mikrofilamenter i et stripete fast mønster. Bunter av muskelfibre danner en muskel. Hver **muskelfiber** er en meget stor celle med mange kjerner, dannet ved fusjon av flere celler under embryogenesen. Hver fiber består av langsgående **myofibriller** satt sammen av tykke (myosin) og tynne (aktin+reguleringsprotein) **myofilamenter**. Myofilamenter er mikrofilamenter i muskelceller og er bygget opp av aktin, myosin, tropomyosin, troponin og α -aktinin. Myofibrillene består av tynne parallelle **mikrofilamenter** med aktin og tykke myofilamenter med myosin. Proteinet **myosin** kan trekke seg sammen og er lenger enn aktin. Myosin og aktinfilamenter er ordnet i sarkomere, og flere sarkomere er satt sammen og danner en muskel. Hver **sarkomer**, som er en enhet i muskelen, består av overlappende myosin- og aktinfilamenter, og en sarkomer er i hver ende avgrenset av **Z-linjer (Z-skiver)**. Overlappet lager et mønster av tverrgående striper. Tverrstripet muskelatur inneholder tynne trådlignende myofibriller med vekselvis lyse og mørke bånd. De mørke områdene er anisotrope (dobbeltbryter planpolarisert lys) og inneholder proteinet **myosin**. Myosin har et globulært hode som stikker ut til den ene siden og en hale. De tykke myosinfilamentene er laget av mange myosinmolekyler organisert hode mot hale. Myosinmolekylene er samlet i **myosinfilamenter** hvor hodene stikker fram med jevne mellomrom. Den ene enden av myosin består av en lang stavformet hale, og når halene fester seg til hverandre danner de det tykke myosinfilamentet. Den andre enden har en dobbelthodet region hvor hodene peker vekk fra filamentet, og minner om en tohodet orm. Myofilamentene er basert på et tykt myosinfilament med hodene på molekylene rettet i hver sin retning. Myofilamentene ligger mellom et par med tynne **aktinfilamenter** hvor endene er festet til α -aktinin. Dette gjør at myosinfibrene kan gli langs aktinfilamentene. Andre typer myosin finnes i andre typer celler enn muskelceller, hvor myosin kan frakte organeller eller vesikler over korte avstander i cellen. De lyse områdene av musklen inneholder **aktin**. Aktin danner tynne filamenter med to tråder tvunnet i hverandre og er festet til Z-skivene. **Glidefilamentmodellen** for muskelsammentrekning ble foreslått av fysiologene A.F. Huxley og H.E. Huxley på 1950-tallet. En reaksjon mellom aktin og myosin skaper krefter. Når aktin og myosin sklir mellom hverandre gir dette økende overlapp, kontraksjon og fibrene blir kortere.

I-båndet, som er et lyst bånd på hver side av Z-linjen, består av aktinfilamenter festet i begge ender av sarcomeren mot Z-linjen/Z-skiven. A-båndet er bredt og mørkt og består av overlappende myosin og aktin, og omfatter lengden av de tykke myosinfibrene. I A-båndet er det i midten en lys sone, H-Sone, som bare inneholder myosin, siden de tynne aktinfilamentene ikke går over hele sarcomeren. I- og H-båndet blir kortere ved muskelkontraksjonen, slik at lengden av hver sarkomer blir kortere (avstanden mellom Z-skivene blir kortere) når muskelen trekker seg sammen. Ved sammentrekning overlapper de tynne og tykke filamentene hverandre

fullstendig slik at myosinfilamentene når helt ut til Z-skivene.

Hodene på myosinmolekylet er festet til aktinfilamentet. Aktin og myosin står i kontakt med hverandre og filamentene kan forskyves i forhold til hverandre ved at det dannes nye broer. ATP er bundet til myosin når muskelen er i hvile, og myosin fungerer som en ATPase. ADP og uorganisk fosfat forblir bundet til myosinhodene. Myosinhodene bindes til blottlagte seter på aktinfilamentene. Fosfat frigis, det skjer konformasjonsendring i myosinhodet, hodet bøyes og drar aktinfilamentene mot midten av sarcomeren og ADP frigis. Nytt ATP bindes til myosinholde før myosin slipper fri fra aktinfilamentene. Hvis det er nok kalsium starter prosessen på nytt. Ved muskelsammentrekning skjer det en konformasjonsendring som gjør at molekylet glir framover og ADP og uorganisk fosfat frigis. Hodet løsner når ATP bindes til hodet. ATPase gir ADP pluss uorganisk fosfat (P_i) på hodet som fester seg på nytt til aktin og trekker de tynne aktinfilamentene mot midten av sarkomeren. Avstanden mellom α -aktinin (Z-skiven) blir derfor kortere. I muskelcellene er det ATP nok til bare noen få muskelsammentrekninger. Resten av energien som driver muskelsammentrekningene kommer fra glykogen som er lagret i muskelcellene, og fra **kreatinfosfat** som er et fosfogen som gir uorganisk fosfat til ADP.

Kalsium og tropomyosin

Når muskelen er i hvile er myosinhodene ikke i kontakt med aktin siden aktin er dekt med proteintråder med reguleringsproteinet **tropomyosin** tvunnet i en heliks som blokkerer **bindingssetene** for myosin. På tropomyosin er det molekyler med troponin med jevne mellomrom. For å kunne trekke seg sammen må bindingssetene på aktin blottlegges, og dette er styrt av **kalsium** som binder seg til troponin og endrer konformasjonen på troponin-tropomyosin. Kalsium blir utskilt fra **sarkoplasmatiske retikulum** som inneholder et lager med kalsium. Sarkoplasmatiske retikulum tilsvarer endoplasmatiske retikulum i andre celler. Når konsentrasjonen av kalsium (Ca^{2+}) øker i cytosol vil kalsium binde seg til komplekset med troponin-aktinfilamenter og endrer formen på **troponin**. Troponin skyver tropomyosin vekk fra de aktive setene på aktinfilamentene og blottlegger myosinbindende seter. Derved endrer tropomyosin konformasjon slik at myosinhodene kan flytte seg langs aktinmolekylene, drevet av ATP. Z-skivene dras mot hverandre og cellen blir kortere. Når konsentrasjonen av kalsium synker så vil komplekset tropomyosin-troponin blokkere bindingssetene for myosin, og muskelen slutter å trekke seg sammen. Varigheten på muskelsammentrekningen blir derfor regulert av hvor lenge kalsiumkonsentrasjonen forblir høy i cytoplasma til muskelcellene. ATP er nødvendig for å frakte kalsium tilbake til sarkoplasmatiske retikulum. Sakte fibre beholder en høy konsentrasjon av kalsium over lenger tid. Blodtilførsel, antall mitokondrier og hvor mye det er av proteinet **myoglobin** som kan lagre oksygen avgjør hvor lenge muskelen kan holde seg sammentrukket.

Raske og sakte muskelfibre

Raske muskelfibre gir kort, kraftig og rask sammentrekning. Sakte muskelfibre gir langvarig sammentrekning. Den tunge kjeden av myosin finnes i tre former: type I,

type II_a og type II_x. **Raske fibre** (hvite fibre) har type II_a og type II_x med kort varighet på sammentrekningen og brukes der hvor det trengs rask, gjentatt og kraftig sammentrekning. De kalles ofte hvite muskler og finnes f.eks. i brystmuskelen hos kylling, mens i beina til kyllingen er det sakte fibre (røde fibre), og her har kyllingkjøttet en mørkere farge. Type II_x er raskest, og kreves ved raske bevegelser f.eks. sprint og vektløfting. Muskelcellene har få mitokondrier og blir raskt slitne når lageret med glykogen tømmes. **Sakte fibre** har myosin type I kan ha sakte vedvarende sammentrekning, og danner røde muskler med god blodtilførsel, har mange mitokondrier og mye **myoglobin**, noe som gir de sakte musklene en mørkere farge. Myoglobin i musklene tilsvarer hemoglobin i blod, og kan lagre oksygen, men binder oksygen sterkere enn hemoglobin. Sakte muskelfibre har mindre sarkoplasmatiske retikulum og har saktere kalsiumpumper. Sakte fibre egner seg til langdistanseløp og maraton. Musklene til sjøpattedyr som dykker kan lagre mye oksygen i myoglobin. Ved svømming kreves mindre energi for å holde kroppen oppreist, men det kreves mye energi for å bevege seg gjennom vannet.

Lukkemusklene hos muslinger har tykke muskelfilamenter med **paramyosin** som gjør at muskelen kan holdes permanent sammentrukket i meget lang tid, men sammentrekningen krever lite energi. Når et pattedyr løper kan kinetisk energi elastisk lagres i sener, f.eks. hvis akillessenen alternerende strekkes og krølles sammen.

Motorneuron og motorisk enhet

Sammentrekning av en muskel skjer når den blir stimulert av et **motorneuron** med et **aksjonspotensial**. Sammentrekningen av muskler kommer som et resultat av en nerveimpuls hvor en bølge med depolarisering brer seg nedover nervecellen som kommer fram til endeplaten hvor det frigis neurotransmittoren **acetylkolin** i den synaptiske kløften mellom motorneuron og muskelfiber, og som påvirker muskelplasma-membranen og lager et aksjonspotensial i muskelen. Acetylcholin kan gi sammentrekning av skjelettmuskler, avslapning av hjertemuskel eller sekresjon i endokrine celler ved at forskjellige signaloverføringsveier blir aktivert. Ved den myoneurale koblingen mellom enden av aksonet og muskelfiberen er det en synaptisk kløft. Aksonterminalen på motorneuronet som kontrollerer muskelen inneholder vesikler med neurotransmittoren acetylkolin. Acetylkolin som lagres i synaptiske vesikler blir sluppet fri når nerveimpulsen når fram til synapsen. Acetylcholin diffunderer over synapsen og virker på membranen til muskelfiberen og gir en depolarisering av membranen og aksjonspotensial i muskelfiberen. Nikotintype acetylkolinreseptorer på muskelen åpner seg og slipper inn natrium og kalium og depolariserer plasmamembranen i skjelettmuskelen. Når depolariseringen når en grenseverdi som gjør at skjelettmuskelen avfyrrer et aksjonspotensial som gjør at kalsium tømmes ut fra sarkoplasmatiske retikulum, så trekker muskelen seg sammen. Acetylkolin hydrolyseres raskt til kolin og acetat katalysert av enzymet **acetylkolinesterase**. Foldinger i plasmamembranen, kalt **T-rør**, bringer aksjonspotensialet og den graderte depolariseringen dypt ned i muskelen. Når det sarkoplasmatiske retikulum blir depolarisert frigir den sitt lager med kalsium (Ca²⁺) ved at kalsiumkanaler åpnes. Tropomyosin endrer posisjon og blottlegger

bindingsmuligheter for myosinhodene på aktin. Når myosinhodene bøyes forskyves aktinfilamentene. Deretter frigis kalsium fra troponin.

Nikotin som er en sterk gift fra tobakksplanten er avhengighetsskapende, gir lystfølelse i hjernen og virker avslappende. Røykere blir muskelsvake fordi nikotin blokkerer nikotintypen av acetylcholinreseptorer på muskelceller.

Hos vertebrater er det **kreatinfosfat** som gir energi i musklene, siden fosfatgruppen i kreatinfosfat kan overføres til ADP slik at det dannes ATP som kan brukes i arbeidet i musklene. Under hvile i musklene gjendannes kreatinfosfat. Glykogen finnes lagret i muskelen og kan gi ytterligere energi i muskelarbeidet. Kalsium som blir frigitt ved muskelsammentrekningen gir også et signal til mitokondriene og aktiverer enzymer i Krebs-syklus (pyruvat-, malat- og 2-oksoglutarat dehydrogenase). Kalsium-kalmodulin aktiverer glykogenfosforylase kinase. Adrenalin fra binyrene bindes til β -adrenerge reseptorer som gir syklisk AMP (cAMP), og cAMP aktiverer cAMP-avhengig protein kinase A.

Vedvarende hardt muskelarbeid hvor blodtilførselen ikke klarer å frambringe nok oksygen gir anaerob glykolyse med opphopning av melkesyre (laktat) i muskelen, som senker pH og som medfører tretthet. Etter en slik anstrengelse blir det ekstra behov for oksygen som trengs til å oksidere melkesyre, f.eks. hos en gepard som har jaktet på et bytte. Imidlertid er musklene som holder kroppen oppreist alltid i drift, men tretthet i disse unngår ved at det er alternerende enheter med muskler som aktiveres.

Aktiveres en muskel kontinuerlig blir den maksimalt sammentrukket (tetanisk kontraksjon). Pilgiftalkaloider i kurare fra plantene *Strychnos* og *Chondrodendron* hindrer virkningen av acetylkolin. Når musklene slappes vil bl.a. åndedrettsmusklene lammes.

Vi kan regulere styrken i sammentrekning av muskler. Via øyet overføres signal til hjernen som vurderer massen og tyngden til objektet som skal løftes eller forflyttes og iverksetter hvor store deler av en muskel og hvor mange muskler som må tas i bruk for å løfte gjenstanden. Denne styrkereguleringen kan skje fordi musklene er organisert i motorenheter og det går mange neuroner til hver muskel. En **motorenhet** består av et motorneuron tilkoblet ca. 150 muskelfibre, og koblingen kalles en neuromuskulær kobling. Ett motorneuron og muskelfibrene den kontrollerer rekrutterer varierende mengde motorneuroner til en oppgave. Styrken på sammentrekningen kan også reguleres via frekvensen av aksjonspotensialer. Høy frekvens gir varig sammentrekning (tetanus).

Hos mennesket blir alle musklene i kroppen dannet før fødselen. **Fysisk trening** gjør at hver muskelcelle blir større. Høy konsentrasjon av kalsium i cytosol stimulerer transkripsjonen av proteiner via transkripsjonsfaktoren NFAT. Nye blodkar går ut og forgreiner seg i muskelen. Vekstfaktoren FGF ("fibroblast growth factor") frigis fra den stimulerede muskelen. En reseptor tyrosin kinase for FGF finnes på glatte muskelceller og endotelceller, og virker via Ras og MAP-kinase som aktiverer celledeling og vekst av nye blodkar. FGF virker på mange cellyper.

Signalene fra hjernebarken til musklene kan følge pyramidale baner som styrer musklene i fringrene via samspill med hemmende og aktiverende synapser, eller via kortikospinale baner. De **ekstrapyramidale baner** består ver vestibulære kjerner, retikulært nettverk, samt *superior colliculus* (tectum) i midthjernen som styrer nakkemuskelbevegelser og øyebevegelser.

Muskelsansen registrerer sammentrekningen av muskler og sener, og på denne måten holder hjernen rede på hvor de forskjellige kroppsdelene befinner seg i forhold til hverandre og hvordan de brukes. Gymnastikk- og turnøvelser kan innøves ved at musklene trenes opp i hvordan de skal reagere i forhold til hverandre slik at det kan utøves som en refleks uten å tenke over hva man gjør.

Dødsstivhet (*rigor mortis*) er en midlertidig muskelstivhet som opptrer like etter døden hvor ATP forsvinner. Etterhvert som muskelkomplekset blir degradert blir den døde kroppen igjen slapp. Graden av *rigor mortis* kan brukes til å anslå hvor lang tid siden døden inntrådte.

Nervesystem, hjerne og sanseapparat

Dyr samvirker med det omgivende miljø ved å motta og behandle innkommen informasjon og respondere på de mottatte signaler. Reseptorer mottar kontinuerlig informasjon fra omgivelsene. Informasjonen blir sortert og tolket og fører til en respons. Dyr kan kombinere lagret informasjon fra tidligere erfaring med ny sensorisk informasjon og velge atferd ut fra dette. Hos dyr er det to systemer som samarbeider og kontrollerer fysiologi og atferd: nervesystemet og det endokrine system. Mens det endokrine system består av kjertler og kjemiske signaler (hormoner), består nervesystemet av neuroner som frakter elektriske signaler. **Sentralnervesystemet** består av hjerne og ryggmarg og tar imot sensoriske signaler og omsetter disse til motoriske responser. **Det perifere nervesystemet** inneholder et nettverk av nerver som går til de forskjellige delene av kroppen og sender sensorisk informasjon til sentralnervesystemet, og leder responser ut fra sentralnervesystemet til muskler og kjertler. Camillo Golgi behandlet hjernevev med sølvsalter og oppdaget at nerveceller ble farget svarte. Santiago Ramón y Cajal delte nobelprisen med Golgi i 1906. Nervesystemet består av celler.

Alle dyr unntatt svamper har neuroner i et nettverk som danner et **nervesystem**. Det enkleste finnes hos huldyr/nesledyr (*Cnidaria*) som har et **nervenett** bestående av nervefibre i epitelet. Nervesignalet spres sakte over hele nervenettet med nerveceller i alle retninger uten overordnet kontroll, og kroppsbevegelsen er en refleks. Maneter har et nervenett over hele klokken, med en tettere ring av nervefibre langs kanten, og som styrer rytmiske slag i den klokkeformete kroppen. Nervesignalet følger ikke bestemte baner i nervenettet og kan gå begge veier. Det skjer ingen sentralstyring og prosessering av informasjon. Peristaltiske sammentrekninger i tarmveggen er styrt av nervenett.

Antall nerveceller øker i mer komplekse dyr. Bilateral symmetri førte til utvikling av en hoderegion med sanseorganer. Leddyr, leddormer og bløtdyr har ett par med hjerneganglier over svelget i hoderegionen, med en nervering omkring svelget. Ganglier er en samling av neuroner og synapser. Hos leddormer er det bukgangliekjede med to stigelignende langsgående nerver med ganglier på hvert ledd og tversgående nerver. En rund samling av nerveceller kalles **ganglier**. Nervevev i klumper er koblet til instinktiv stereotyp atferd. Nervefibre samles i nerver. Hos bløtdyr går det fra nerveringen ut to hovednerver. Den ene til et gangliepar i

foten med et nervenet, og den andre til fordøyelsesorganer. Pigghuder har en ring av nervevev rundt munnen og ut fra denne går det fem stråler med nervevev. Det radiærsymmetriske nervesystemet med nervering og nerver som går ut i armene på sjøstjerna gjør at den kan snu seg rundt eller klemme rundt et blåskjell. Blekksprut har det mest avanserte nervesystemet hos invertebratene med velutviklet hjerne og store axoner. Hos vertebratene skjer det enorm utvkling av hjernen, men ryggmargen endres forholdsvis lite.

En **refleksbue** består av en signalvei fra sensorisk celle → neuron → muskel. Den primitive refleksen skjer uten koordinering og det er ingen assosiativ aktivitet. Bare knerefleksen hos mennesket er så enkel. Knerefleksen undersøkes mens man sitter avslappet på en stol med det ene benet over det andre. Man slår lett med en håndkanten eller en liten hammer på senen like under kneskjellet, det går en nerveimpuls til ryggmargen og derfra en motorisk nerveimpuls tilbake til den firehodete knetrekkmuskelen som gjør at skinnbeinet vipper opp og fram.

Flatormer (*Platyhelminthes*) har et assosiativt system med to nervekabler hvorfra det går perifere nerver og nervesystemet samles i hodet som en primitiv hjerne. Sentralprosessen i systemet er hjernen som mottar og sender informasjon. Reseptorer overfører signaler til sentralnervesystemet bestående av hjerne og ryggmarg.

Sentralnervesystemet (hjerne og ryggmarg) er koblet til det perifere nervesystemet som går til alle deler av kroppen. Det **perifere nervesystemet** består av:

1) **Sensorisk nervesystem** (afferent/innadførende/bære mot) som sender signaler til sentralnervesystemet, fra sensoriske reseptorer som mottar signaler fra omgivelsene. Afferente neuroner sender signaler til interneuroner og assosiasjonsneuroner i sentralnervesystemet som sorterer, tolker og vurderer innkommen informasjon.

2) **Motorisk nervesystem** (efferent/utadførende) som sender signaler fra sentralnervesystemet via motorneuroner til effektorer, muskler og kjertler i forskjellige deler av kroppen. Motoriske effektorer gir bevegelser via muskler som respons på sensorisk informasjon. Det **frivillige somatiske nervesystem** (viljestyrt) gir kommando til viljestyrte muskler. Det **neuroendokrine system** påvirker endokrine kjertler hvor hormonproduksjonen styres av beskjeder fra sentralnervesystemet.

Det **autonome (neuroviscerale) nervesystem** er motoriske nerver til glatt muskelatur og til kjertler i innvoller og hud, til hjertemusklatur, og de **visceromotoriske nerver** styres uavhengig av viljen. Det har to neuroner. Første neuron er en motorisk nervecelle i hjerne eller ryggmargen og dennes neuritt har hvit margskjede. **Neuritten** (pregangliære nervetråd) går til et perifert ganglie hvor den danner **synapse** med et annet neurons nervecelle; og dennes neuritt er uten marg (grå) og kalles postgangliær nervetråd. Det autonome nervesystemet styrer kjertler og ikke-skjelettmuskelatur. Dette påvirker temperatur, blodtrykk og fordøyelse, hvor homeostase opprettholdes. Dette systemet har neurovisceral kontroll av glatt muskelatur og hjertemuskelatur.

Det **autonome nervesystem** stimulerer kjertler og deles i:

1) **Sympatiske nervesystem** som lager energi og øker energiforbruk, deltar i flukt-

eller kjempreaksjoner ved å stimulere binyrebarken, gir raskere hjerteslag og får lever til å lage sukker. Det sympatiske nervesystem er et nettverk med korte efferente sentralnerveaksoner til ganglier nær ryggraden og av lange efferente neuroner fra ganglie til organ. Det sympatiske nervesystem hemmer spyttsekresjon, hemmer aktiviteten i mage, pankreas og tarm, gir avslapning av bronkiene i lungene, samt åpner øyepupillene. I tillegg deltar det i ejakulasjon (sæduttømming) i penis og sammentrekninger i vagina.

2) **Parasympatiske nervesystem** med nervetråder fra hjernen, *nervus vagus* og nervetråder fra ryggmargen til bekkenet. Styrer prosesser som lagrer energi, hvile og fordøyelse. Det parasympatiske nervessystem stimulerer spyttsekresjon, gir saktere hjerterytme og sammentrekning av bronkiene, gir økt aktivitet i mage og tarm, stimulerer galleblære og pankreas, samt gir sammentrekning av pupillene. Det deltar også ved ereksjon av kjønnsorganer. Det parasympatiske nervesystem er et nettverk med lange efferente aksoner fra sentralnervesystemet med synapser til organtilkoblede ganglier. Korte efferente neuroner går fra ganglie til organ. Det parasympatiske nervesystem hemmer og styrer normal aktivitet til et organ, mens det sympatiske aktiverer et organ. Det sympatiske og parasympatiske nervesystem virker antagonistisk.

Det somatiske nervesystemet som styrer skjelettmuskelaturen med tverrstripet muskelatur.

Det neuroendokrine system som styrer det endokrine kjertelsystem via hypothalamus.

Sentralnervesystemet hvor alle nervene samles består av hjerne og ryggmarg. **Ryggmargen** ligger beskyttet inne i virvelsøylen og overfører signaler til og fra hjernen. Ryggmargen mottar signaler fra sensoriske reseptorer og sender ut signaler som gir kroppsbevegelse. Ryggmargen går fra basis av hjernen til andre lendevirvel (lumbalvirvel). Hjernen er et overordnet kontrollorgan som opprettholder konstant indre miljø, behandler og tolker signaler, koordinerer bevegelser og hos mer avanserte dyr er det senter for assosiasjoner, læring og følelser. Sentralnervesystemet dannes tidlig i fosterstadiet, og anlegges i en renne på ryggsiden av fosteret (ektoderm). Rennene lager et **neuralrør/nerverør** langs ryggsiden som tidlig i embryostadiet er åpent mot tarmen (*canalis neurentericus*). Fremste del av neuralrøret blir utformet som hjerne. Under sentralnervesystemet anlegges i tidlig stadium **ryggstrengen** (*chorda dorsalis*), men som ikke blir varig hos de avanserte dyregruppene. Opprinnelig hulrom i kanalen blir i ryggmargen til sentralkanal og i hjernen dannes hjerneventrikler som begge er fylt av **cerebrospinalvæske** (hjerneryggmargsvæske). Væsken inneholder næring, hormoner, hvite blodlegemer og beskytter sentralnervesystemet. Hulrom (ventrikler) i hjernen finnes bare hos virveldyrene.

Sentralnervesystemet er dekket av beskyttende **meninger** bestående av bindevev. I hjernen er det grå materie ytterst og hvit materiale innerst. I ryggmargen er det omvendt med grå materie innerst og hvit ytterst. I et tverrsnitt av ryggmargen vises en liten sentral kanal omgitt av et område med grå materie formet som en H. **Grå materie** består av cellekropper, dendritter, gliaceller og aksoner uten myelinskjede. **Hvit materie** på utsiden av den grå materien består av aksoner dekket av myelin og

som ligger i bunter. Hornene fra H-en mot ryggen kalles bakhorn og mottar nerver fra sanseorganger i hud som reagerer på smerte og temperatur. De to horn i H-en som vender mot buksiden overfører signaler til muskler og kjertler.

I fosterstadiet ses hjernen som tre blæreformete utvidelser i framenden av nerverøret, bøyd som en krok, og disse danner bakhjerne, midthjerne og forhjerne. Bakhjernen går over i ryggmargen. Fra bunn og sider i bakhjernen går det nerver til hals og ansikt, mens *nervus vagus* går bakover til brystregionen og bukhole. Midthjernen kommuniserer med øynene og forhjernen med luktorganet. Den øvre del av bakhjernen nærmest midthjernen vokser ut til lillehjernen (*cerebellum*), som bl.a. kontrollerer kroppslivevekt. Lillehjernen er liten hos frosk, men stor hos mennesket som går på to bein. Til lillehjernen kommer det inn ørenerver fra likevektsorganet. Bak lillehjernen i den bakre del av bakhjernen finnes den **forlengede marg** (*medulla oblongata*) med et traktformet hulrom og dekket av en tynn hinne med blodårer.

Neuroner og nervevev

Koordineringen hos dyr skjer vha. et nervesystem bestående av to typer celler:

- 1) Neuroner som leder elektriske og kjemiske signaler fra ett sted i kroppen til et annet.
- 2) Støtteceller som beskytter, isolerer og hjelper neuronene.

Trådformete neuroner kan overføre nerveimpulser over lange avstander. Et **neuron** består av en **cellekropp** som inneholder det meste av cytoplasma, kjernen og organeller, samt tynne utløpere kalt nervetråder i form av en utløper, opptil 1 meter lang, kalt **akson**, samt mange kortere **dendritter**. Dendrittene kan motta signaler over hele overflaten fra andre neuroner. Aksonet frakter informasjon over lengre avstander fra cellekroppen mot andre neuroner eller muskler. Enden av aksonet er ofte tregreinet. Aksonterminal i huden er distal og i ryggmargen proksimal. En nerve er en bunt med aksoner og hvert akson med tilhørende myelinskjede kalles en **nervefiber**. Noen av neuronene kalles interneuroner og finnes bare i sentralnervesystemet. Motorneuroner aktiverer muskler. I synapsen mellom motorneuroner og skjelettmuskler vil bare ett aksjonspotensial være nok til å frigi nok neurotransmitter til å depolarisere den postsynaptiske cellen og lage et aksjonspotensial i postsynaptisk celle. Sensoriske neuroner fører informasjon fra periferi til sentralnervesystemet. Nervecellene har en stor cellekjerne. Cellekroppen til de fleste neuroner befinner seg i sentralnervesystemet eller i ganglier. Dendrittene kan være greinet og har et stort overflateareal. Aksonet leder impulser vekk fra cellekroppen, og aksonet frakter signalet raskt siden det er isolert av en fettaktig **myelinskjede** laget av **gliaceller**. Gliacellene på utsiden av hjerne og ryggmark kalles **Schwannceller**. Hos vertebratene er aksonet omgitt av Schwannceller som danner en isolerende myelinskjede som øker hastigheten på overføringen av nerveimpulsene, og virker som en elektrisk isolator. Aksonet blir omgitt av konsentriske lag med plasmamembraner, og fett er en dårlig elektrisk leder.

Schwanncellene roterer rundt aksonet slik at det dannes flere membranlag og cellekernen og cytoplasma blir liggende ytterst. Utenfor dette kan det ligge neuroglia-celler som omgir utløpere og nerveceller og gir næring til disse. De fleste cellene i nervesystemet er ikke nerveceller, men nerveglia eller gliaceller som finnes i området mellom cellekropper og dendritter i sentralnervesystemet. Gliaceller lager ikke nervesignaler. Gliacellene har forskjellige oppgaver: fagocytter, sørger for næringstilførsel og metabolsk støtte til nervecellene, tar opp kalium, resirkulerer neurotransmittorer frigitt i den synaptiske kløften og noen lager myelin. Hjernesvulst kan skyldes unormal deling av gliaceller. Schwanncellene er avbrutt av **Ranvier nodier** hvor aksonet og membranen står i kontakt med væsken omkring. Aksjonspotensialet hopper fra node til node (saltatorisk konduksjon, l. *saltere* - hoppe). Motoriske nerveceller i ryggmargen har flere korte greinete dendritter og et langt tynt akson/neuritt som kan bli opptil 1 meter lang. Aksonet har få sidegreiner (kollateraler) og leder signaler vekk fra nervecellen. Dendrittene leder signalet innover. En nervecelle med utløpere kalles **neuron**. Aksonet ender i tynne tråder i en motorisk endeplate festet til tverrstripete muskeltråder. Nervetråden er omgitt av en **myelinskjede** som ligger på utsiden av aksonmembranen. Neuroner med myelin blir hvite og hvit materie består av nervebunter, og de uten myelin blir grå. Grå materie består av cellekropper og dendritter. I den grå materien mellom lagene med cellekropper er det et nettverk av dendritter og aksonterminaler kalt neuropil. Bunter med aksoner i sentralnervesystemet kalles nervetrakt. Myelin øker overføringshastigheten av signalet.

Gliaceller er et samlenavn på flere typer støtteceller. **Oligodendrocytter** danner myelinskjeder, og **astrocytter** omgir kapillarer i blod-hjernebarrieren, samt samvirker i ionetransporten. Det finnes **sensoriske neuron**er som registrerer signaler fra det indre og ytre miljø via sensoriske reseptorer. **Motoriske neuron**er mottar impulser fra sentralnervesystemet og overfører signalet til muskelceller. Interneuroner kobler motoriske og sensoriske impulser.

Nervesystemet består av atskilte neuroner. **Ganglier** er ansamlinger av cellekropper til neuroner. Flere neuroner kan være organisert i grupper kalt kretser.

En samling av neuroner kalles en **nerve**. Bunter med utløpere fra nerveceller kalles **nervefibre** og er omgitt av bindevev. Nervebaner fører impulser mellom forskjellige deler av sentralnervesystemet.

Et nettverk av neuroner med bunter av aksoner danner en kompleks nerveferdsel kalt **retikulært aktiverende system** (RAS) som gjennomvever hjernestamme, midthjerne og henger sammen med thalamus. RAS mottar beskjeder fra neuroner i ryggmargen og andre deler av nervesystemet og kommuniserer med hjernebarken. RAS regulerer bevissthet, årvåkenhet, oppmerksomhet og søvn. RAS virker som et filter som bestemmer hva som skal til hjernebarken. Midthjernen er senter for våkenhet, mens *pons* og *medulla* er senter for søvn. Midthjernen mottar og behandler flere typer sensorisk informasjon som sendes videre til forhjernen, bl.a. syn og hørsel. Hos vertebratene, unntatt pattedyrene, behandles synsinntrykk via de optiske lobes, mens hos pattedyr er dette lokalisert til en del av cerebrum. Det er dette som gjør at pattedyr, inkludert oss selv, snur automatisk på hodet når noe beveger seg på siden av kroppen, eller får oss til å vende hodet når vi merker noen bak oss. Neuroner i RAS frigir neurotransmitteren norepinefrin (noradrenalin) som gir høy aktivitet i deler av hypothalamus og hjernestammen når hjernen er oppmerksom. Det retikulære system undertrykkes når nivået av serotonin øker i hjernen. Serotonin

som blir laget fra aminosyren tryptofan, og histamin som blir laget fra aminosyren histidin er eksempler på **biogene aminer**. Derfor er det lettere å sove i et mørkt rom fordi det da kommer færre signaler til det retikulære aktiverende system. Barbiturater er sovemidler som blokkerer det retikulære system og overdose kan gi koma. Nerveledningen i **dendritt** går til cellen, og **aksonet** fører signalet vekk fra cellen.

Hvor kraftig et signal blir avgjøres av om et neuron avfyres flere ganger eller om det er flere neuroner som samvirker og avfyres samtidig. Jo sterkere stimulus desto høyere frekvens av aksjonspotensial. Styrken av stimulus kan bli kodet av amplituden til depolariseringen (**amplitudemodulering**, AM). Styrken av stimulus er kodet av frekvensen av aksjonspotensialene, hvor alle har samme amplitude kalles **frekvensmodulering** (FM). AM brukes ved distale terminaler relatert til smertereseptorer. FM brukes i alle aksoner, inkludert smertereseptorene. **Assosiasjonsceller** er nerveceller som forbinder neuroner.

Gapet i enden av aksoner og dendritter kalles **synapser**. Synapsene overfører signal bare en vei til andre nerveceller eller organer/muskler. Overføringen over synapsen skjer via **neurotransmittere**, som er kjemiske stoffer f.eks. acetylcholin som krysser synapsen, og som deretter blir raskt nedbrutt. Det er et koordinerende nervesenter (hjerne) foran på dyret. Afferente nerver overfører signaler fra sanseorganer og efferent nerver overfører signal til muskler og kjertler. Neuroner er også koblet til sekresjon. Hos invertebratene kan det skilles ut hormoner direkte fra nervecellene ut i blodet. Hos vertebratene er det endokrine kjertler. Svamper mangler nervesystem. Nesledyr og pigghuder har et enkelt nervesystem uten hjerne. Usegmenterte ormer har bilateral symmetri med sanseorganer foran. Annelider har ganglier over og under spiserøret. Leddyrene (arthropodene) ligner på leddormene (annelidene), men har mer utviklet hjerne. Ryggstrengdyrene (chordatene) har en hul dorsal nervestreg. Hos pigghudene kan stivheten av bindevevet endres kontrollert av nervesystemet.

Nerveimpuls, membran- og aksjonspotensial

Celler, inkludert neuroner, har en ladningsforskjell over plasmamembranen med negativ ladning på innsiden og positiv ladning på utsiden. Vi sier at plasmamembranen er elektrisk polarisert. Forskjellen i elektrisk ladning på hver side av membranen gir en elektrisk spenningsgradient, et **membranpotensial**, som virker som et biologisk batteri. Hvileende neuroner har et hvilepotensial på ca. -70 millivolt (mV). Dette kan måles ved å stikke en tynn glasselektrode inn i cellen og ha en elektrode på utsiden og koble dette til en forsterker og oscilloskop. Membranpotensialet skyldes forskjeller i konsentrasjoner av ioner samt andre ladninger fra proteiner og overflater på innsiden og utsiden av plasmamembranen. Et **aksjonspotensial** er en plutselig og stor endring av spenningen (ladningen) over plasmamembranen i spesielle celler e.g. nerveceller eller muskelceller som har ionekanaler for natrium, kalium og kalsium som kan raskt åpnes eller lukkes. Aksjonspotensialet går raskere i tykke aksoner og aksoner med mye myelin. **Ionekanaler** er integrerte membranproteiner med porter spesifikke for bestemte

ioner (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , H^+ og Cl^-) som kan åpnes eller lukkes styrt av endring i membranpotensial eller ved binding av stoffer til reseptorer f.eks. glutamat (reseptorstyrte kanaler). Mange typer ionekanaler samvirker i en cellulære respons. I kortere enn et millisekund skjer endringen av membranpotensial, og i en lang nervecelle kan aksjonspotensialet bevege seg opptil 100 meter per sekund. Antall aksjonspotensial og tiden mellom dem gir informasjon til nervecellen. Åpning av lukking av ionekanaler som styres av membranpotensialet kalles **spenningsstyre ionekanaler**. **Elektrogene ionepumper** er membranproteiner som ved hjelp av ATP frakter ioner over membranen og bidrar mest til membranpotensial, i tillegg til **diffusjonspotensialet** og **Donnan-potensialet** (skyldes permanente uflyttbare ladninger på innsiden av cellen e.g. negativt ladete proteiner).

Eksempler på er natrium-kalium pumpen hvor ATP trengs for å pumpe ut Na^+ fra cellen, men hvor uttransport av Na^+ er koblet til inntransport av K^+ .

Et neuron i hvile har lav konsentrasjon av natrium (Na^+) og høy konsentrasjon av kalium (K^+) på innsiden av plasmamembranen, som skyldes at natrium blir fraktet ut og kalium inn. Det kan være opptil ti ganger høyere konsentrasjon av natrium på utsiden enn på innsiden, og dette skyldes selektive passive ionekanaler, spenningsaktiverte ionepumper og kjemisk aktiverte ionepumper. Passive ionekanaler kan uten noen spesielle sperrer slippe igjennom natrium (Na^+), kalium (K^+), kalsium (Ca^{2+}) og klorid (Cl^-). Overføringen av nerveimpuler er avhengig av ioneflukser over plasmamembranen i neuroner. Passive kaliumkanaler er meste vanlig og plasmamembranen er derved mest permeabel for K^+ . I hviletilstand er membranen opptil tusen ganger mer permeabel for K^+ enn for Na^+ . I neuronet skjer det en atskillelse av positive (+) ladninger og negative ladninger (-) ved å pumpe ioner over membranen gjennom Na^+/K^+ -kanaler. Spenningsregulerte natriumkanaler ble dannet tidlig i evolusjonshistorien hos flercellede dyr og sørget for rask signaloverføring over lange avstander. I natrium-kaliumpumper fraktes natrium (Na^+) ut av cellen og kalium (K^+) fraktes inn. Transporten skjer mot en elektrokjemisk konsentrasjonsgradient og krever ATP. For tre Na^+ som fraktes ut fraktes det to K^+ inn, altså flere positive ladninger ut enn inn. Na^+ som er pumpet ut kommer derved ikke lett tilbake til cellen, men K^+ pumpet inn diffunderer lett ut igjen. K^+ lekker passivt ut avhengig av konsentrasjonsgradienten. Membranen er lite permeabel for anioner, og den indre cellevæsken har lav konsentrasjon av klorid (Cl^-), mens utsiden har høy konsentrasjon. Det bygger seg opp en ladningsforskjell over membranen hvor overflaten av neuronet er positiv og det indre er negativ. Forskjellen i ladning mellom cytoplasma i neuronet og den ekstracellulære væsken danner et **membranpotensial** med et hvilepotensial på ca. -70 mV. Åpnes portene til ionekanalene vil det strømme kationer (positivt ladete ioner) inn i den negativt ladete cellen, en **depolarisering**, og membranpotensialet blir mer positivt. Noen aksjonspotensialer involverer bare åpning av Na^+ -kanaler (**natriumavhengig aksjonspotensial**) og disse er vanlige i lange celler som muskelceller og nerveceller. Det er vanligvis meget lave konsentrasjoner av Ca^{2+} i celler fordi Ca^{2+} pumpes aktivt ut av cellen. I glatt muskelatur og hjertemusler, samt i endokrine celler med hormonutskillelse er **kalsiumavhengige aksjonspotensial** viktigst. Åpning av spenningsstyrte kalsiumkanaler får en tilleggseffekt ved at endringen i kalsiumkonsentrasjon i cellen blir så stor at kalsium virker som et signalstoff i cellen og kan gi muskelkontraksjon eller utsendelse av neurotransmittorer. Når aksjonspotensialet når enden av en nervecelle, nerveterminalen aktiveres innfluks av

Ca^{2+} ved åpning av kalsiumkanaler, noe som deretter stimulerer eksocytose og frigivelse av neurotransmittor fra vesikler i presynaptisk nerveende og ut i synapsen. Informasjonen kan passere synapsen mellom to nerveceller eller mellom en nervecelle og en muskelcelle.

Nernstligningen og Goldmanligningen sier noe om membranpotensialet som måles i forhold til likevektspotensialet, dvs. membranpotensialet hvor fluksen inn er lik fluksen ut. En fluks sier noe om hvor mye stoff som fraktes per areal- og tidsenhet. Ut fra det målte membranpotensialet og likevektspotensialet og konsentrasjonene for de enkelte ionene, kan man si noe om det er aktiv eller passiv transport av ionene. Likevektspotensialet for K^+ er ca. -80mV , noe som er nær hvilepotensialet -70mV , og indikerer den passive diffusjonen av K^+ . Likevektspotensialet for Na^+ er ca. $+40\text{mV}$ og indikerer aktiv transport av Na^+ ut av neuronene. Nerveimpulsen endrer hvilepotensialet ved å øke permeabiliteten for Na^+ og skyldes en kort puls med Na^+ inn i cellene via spesifikke natriumkanaler som er forskjellig fra natriumpumpene. Ved hvile er kanalene lukket. En **depolarisering** av neuronet induseret av et stimulus starter med åpning av Na^+ -kanaler og natrium strømmer inn i cellen både pga. av høyere konsentrasjon av Na^+ på utsiden og den negative ladningen inne i cellene. Flere natriumkanaler åpnes, inntil natriumkanalene lukkes og inaktiveres. Det tar derfor litt tid før det kan komme et nytt aksjonspotensial (refraktærperiode). Resultatet er at membranpotensialet blir mer positivt til ca. $+50\text{mV}$ i det millisekundet kanalene er åpne. En depolarisering og mindre negativt membranpotensial virker eksitatorisk. Kanalene må være lukket i minst ett millisekund før de kan åpnes på nytt ved ny depolarisering. Kanalene har proteiner med ladninger som gjør dem følsomme for spenningsforskjeller over membranen, kalt spenningsregulerte kanaler. Depolarisering skjer lokalt, og natriumkanalene blir deretter lukket automatisk, slik at aksjonspotensialet blir skapt på nytt nedover aksonet. Den transiente reverseringen av membranpotensialet er en nerveimpuls eller aksjonspotensial. Aksjonspotensialet forplanter seg langs aksonet. Konduksjonen skjer raskere i store nervefibre og i fibre med myelinskjede. Myelin gjør at Na^+ bare går igjennom membranen i gapene i myelinskjeden. Med myelin kan signalet bevege seg 100 meter per sekund, sammenlignet med 1 meter per sekund uten myelin. Når kanalene lukkes starter membranen med repolarisering til hvilespenningen ved spenningsfølsomme K^+ -kanaler er åpne og K^+ strømmer ut av cellen og gjenoppretter det negative membranpotensialet (hyperpolarisering). Mengden ioner involvert i et aksjonspotensial er meget små sammenlignet med den totale ionekonsentrasjonen i cellen.

Hyperpolarisasjon vil si at membranpotensialet blir mer negativt enn hvilepotensialet. Hyperpolarisering virker hemmende og minsker muligheten for å gi en nerveimpuls. Hyperpolarisasjon av neuroner skjer ved at spenningsstyrte kaliumkanaler åpnes og kalium strømmer ut av cellen og den elektriske gradienten øker. Deretter kan ladningsforskjellen gjenopprettes. Tiden for stimulering til gjenoppretning av membranpotensialet tar fra 1-5 millisekunder. En lokal strøm påvirker nærliggende natriumkanaler slik at disse åpnes. I gjenopprettingsfasen strømmer K^+ så raskt ut at membranpotensialet blir lavere enn hvilepotensialet og det kan ikke nå lages et aksjonspotensial til. Depolariseringsbølgen brer seg raskt og det er en enten/eller reaksjon. Det må være en minsteverdi for å åpne

natriumkanalene. Spenningsendringene forårsaket av en stimulering kalles **graderte potensialer** fordi størrelsen på forandringen avhenger av styrken på stimulus. Hvis depolariseringen når en terskelverdi f.eks. -55 mV vil cellen respondere med å starte et aksjonspotensial. Aksjonspotensialet e.g. i en nerveimpuls er en alt eller intet prosess.

En rask endring i elektrisk ladning over membranen kalles et aksjonspotensial (nerveimpuls) og skyldes innfluks av Na^+ og utfluks av K^+ hvis stimulus er sterkt nok. Aksjonspotensialet starter når spenningen når en kritisk verdi, og aksjonspotensialet er en enten eller respons. Intensiteten avhenger av antall neuroner som blir stimulert og frekvensen av utladninger. Aksjonspotensialet som er resultatet av selektiv åpning og lukking av spenningsregulerte ionekanaler beveger seg langs et nerveakson. Spenningsregulerte ionekanaler åpner eller lukker seg avhengig av forandringer i membranpotensial. Tetrodotoksin fra japansk pufferfisk (*Fugu rubripes*) bindes til spenningsaktiverte ionekanaler og har blitt brukt til å studere disse. Spenningsregulerte kaliumkanaler har en port som åpner seg sakte som respons på depolarisering. De tilsvarende spenningsregulerte natriumkanalene har to porter, en hemmende som lukker seg sakte etter depolarisering og en aktiverende som åpner seg raskt etter depolarisering. Hvor fort aksjonspotensialet beveger seg avhenger av motstanden inne i aksonet. Ett stimulus fyrer av ett neuron, og terskelverdien for å respondere er litt mer positiv enn hvilepotensialet f.eks. -50 mV. Et stimuli som gir hyperpolarisering minsker sannsynligheten for et aksjonspotensial, ved at stimuli som gir depolarisering ikke når grense- eller terskelverdien.

Aksjonspotensialet har forskjellige faser. En hvilefase hvor ingen kanaler er åpne. En stor depolariserende fase hvor natriumkanalene åpnes og kaliumkanalene holdes lukket, etterfulgt av en bratt repolariserende fase som raskt gjenoppretter membranpotensialet. I denne fasen åpnes kaliumkanaler og natriumkanalene lukkes. Til sist en overresponsfase hvor membranpotensialet blir mer negativt enn hvilepotensialet hvor kaliumkanalene forblir åpne. Denne siste gir en hvileperiode hvor neuronet er ufølsomt for stimuli som gir depolarisering. Hvileperioden begrenser hvor mange aksjonspotensialer som kan sendes i et neuron. Styrken på et stimuli som nervesystemet mottar avhenger av frekvensen av aksjonspotensialer per tidsenhet. Mengden lys, lyd, varme eller berøring blir sterk eller svak avhengig av frekvensen. Hver nervefiber har en spesifikk oppgave bestemt av hvilken celle den er koblet til. F.eks. vil optiske nerver i netthinnen sende melding fra et lite område som angir synsfeltet, og er koblet sammen med celler i sentralnervesystemet som behandler synsinformasjon. Hørselnerv er eksitert av frekvensen i lydtrykket og leverer melding til hørselsenteret i sentralnervesystemet og overføringsveiene for lys og lyd er forskjellige. Smertereseptorer i tennene fører også til depolarisering. Aksjonspotensialet i aksonterminalen for smertereseptorene hever kalsiumkonsentrasjonen i cytosol som gjør at neurotransmitteren glutamat frigis. Glutamat bindes til glutamat-reseptorer på smertereléceller som gjør at natrium og kalium kan passere. Ved svak varme kan det skje en depolarisering til f.eks. $+10$ mV som gir åpning av noen få spenningsregulerte natriumkanaler, men dette er ikke nok til å påvirke spenningen i terminal ende, og man føler ingen smerte. Postsynaptisk nervecelle depolariserer når natrium går gjennom glutamatreseptor kanalen, men depolariseringen er ikke sterk nok til at det gir smertefølelse. Glutamat brytes ned og membranpotensialet går tilbake til hvilenivå. Ved sterkere varme skjer en

depolarisering til f.eks. +30 mV, og etter ett millisekund inaktiveres natriumkanalene og potensialet returnerer til -70 mV. Imidlertid, når mange smertereseptorer fyrer av aksjonspotensial samtidig gir dette mange doser av neurotransmitteren glutamat (romlig summasjon). Intens smerte føles når det avfyres en rekke aksjonspotensial som gir summasjon, og dette skjer når presynaptisk aksjonspotensial skjer ofte nok til at det skjer depolarisering i postsynaptisk celle.

Forskjellige nerver deltar i bevegelsen av de forskjellige musklene. Jo større diameter på aksonet desto raskere kan aksjonspotensialet overføres. Hastigheten på overføring av nerveimpulsen kan økes ved at når strømmen når en **Ranviers node** og natriumkanalene åpnes til de ytre omgivelsene så lager dette en potensialforskjell som er stor nok at den hopper til neste node (**saltatorisk konduksjon**, l. *saltare* - hoppe). Ranviers noder er gap i myelinskjeden mellom gliaceller hvor det er spesielt mange spenningsregulerte ionekanaler. Det er bare ved nodene det er kontakt mellom plasmamembranen i neuronene og den ekstracellulære væsken. Aksjonspotensialet når enden av aksonet som er greinet. Aksonet kan være koblet til neste nervecelle, en sekretorisk celle eller en muskelcelle. Membranen i den oppsvulmete enden av aksonet (presynaptisk) inneholder tallrike vesikler med en **neurotransmittor** f.eks. acetylcholin. Når aksjonspotensialet når fram til synapsen blir innholdet i vesiklene tømt i intercellularrommet og neurotransmitteren blir frigitt til **den synaptiske kløft**. Når mange nok neurotransmittorer når mottaksneuronet skjer det en depolarisasjon og signalet fortsetter i en retning til neste neuron. Den **postsynaptiske membran** inneholder enzymet **acetylkolinesterase** som bryter ned neurotransmitteren acetylcholin. Enden av neuronet kan ende i en skjelettmuskel hvor den sprer seg og danner en neuromuskulær kobling (endeplate).

Nervecellene kommuniserer med hverandre over **synapser**. Koblingen mellom en nervecelle og en annen celle kalles **synapsegap** (ca. 20 nm) og lager en **synaptisk kløft** mellom akson og målcelle. Nerveimpulsen passerer synapsekløften som et kjemisk signal i form av en neurotransmittor (**kjemiske synapser**) eller mer sjeldent som et elektrisk signal via gapkoblinger med proteinkanaler hvor elektrisk signal overføres fra en celle til en annen (**elektriske synapser**). Celler kan kobles sammen elektrisk gjennom kanaler kalt konneksoner mellom presynaptisk og postsynaptisk membran.

Aksonmembranen kalles **presynaptisk membran** og det er denne cellen som frigir neurotransmittor i kjemiske synapser (presynaptisk celle). I cytoplasma i den presynaptiske cellen er det **synaptiske vesikler** som inneholder **neurotransmittorer**. Når aksjonspotensialet når den terminale enden av aksonet blir den presynaptiske membranen depolarisert og kalsium (Ca^{2+}) fraktes gjennom spenningsregulerte kanaler. Kalsiumkanalene er laget av et proteinrør som kan tettes igjen med en plugg. Når membranpotensialet er ca. -70mV er kalsiumkanalene stengt, men når plasmamembranen depolariseres åpnes kanalene og inaktiveres og stenges igjen etter ca. 100 millisekunder. Kalsium aksjonspotensialet er en alt eller intet reaksjon. Grenseverdien for å starte aksjonspotensialet kan f.eks. være fra -50 - -60 mV. Økning i kalsiumkonsentrasjonen får de synaptiske vesiklene til å koble seg sammen med den presynaptiske membranen og de synaptiske vesiklene tømmer innholdet med neurotransmittorer ut i den synaptiske kløften. Neurotransmitteren frigis i kløften via eksocytose. Neurotransmitterene diffunderer

over den trange synaptiske kløften til reseptormolekyler som sitter på den **postsynaptiske membran** på mottakercellen (postsynaptisk celle). Binding av neurotransmittere gjør at ionekanaler åpnes i mottakercellen. Responsen er avhengig av type reseptorer og hvilke ioneporner de kontrollerer, f.eks. kan kalsium (Ca^{2+}) inn i muskelceller som gjør at de sammentrekkes. Neurotransmittere blir deretter nedbrutt av enzymer, f.eks. den eksitatoriske neurotransmitteren acetylcholin brytes ned av acetylcholinesterase. Reseptorprotein er en natriumkanal som er lukket i hvile, men ved binding av acetylcholin åpnes natriumkanalene og gir en eksitering av postsynaptisk membran. Ett nevron kan motta signaler fra mange andre nevroner. Det finnes både hemmende (inhiberende) og aktiverende (eksitatoriske) synapser.

Når inhiberende synapser binder reseptorer som åpner kaliumkanaler og forårsaker hyperpolarisering dannes det et **inhiberende postsynaptisk potensial** (IPSP). Inhibitorisk postsynaptisk potensial oppstår når kanalene i postsynaptisk membran tillater passasje av enten K^+ eller Cl^- , men ikke Na^+ . IPSP gir hyperpolarisering av postsynaptisk membran og tar neuronet vekk fra en avfiring f.eks. Ved å senke membranpotensialet ytterligere fra -70 mV til -80 mV. Gammaaminosmørsyre (GABA) reseptorer kan produsere IPSP via åpning av kaliumkanaler som frakter K^+ ut og membranpotensialet blir derved mer negativt. Gammaaminosmørsyre blir laget ved dekarboksylering av glutamat, og virker som en hemmende neurotransmitter. Andre GABA-reseptorer åpner istedet for klorid (Cl^-) og gjør membranpotensialet mer negativt på denne måten. Membranen er mest gjennomtrengelig for K^+ og Cl^- , og økt permeabilitet holder membranpotensialet nær hvilepotensialet. Forholdet mellom eksiterende og inhiberende synapser på postsynaptisk celle avgjør om det blir avfiring eller ikke.

Når eksitatoriske synapser frigir neurotransmittere som åpner natriumkanaler og gir depolarisering dannes det et lite **eksitatorisk postsynaptisk potensial** (EPSP). EPSP bringer neuronet nærmere grenseverdien for avfiring f.eks. ved å senke membranpotensialet fra -70 mV til -60 mV. Både IPSP og EPSP er graderte potensialer og størrelsen avhenger av hvor mange molekyler med neurotransmittere som bindes til reseptorer på den postsynaptiske membran. Det må oftest være flere EPSP som summeres og bringer neuronet til et kritisk nivå for avfiring og start av et aksjonspotensial. IPSP kan oppheve EPSP. Hvis depolariseringen ved basis av aksonet er sterk nok, vil postsynaptisk celle fyre av en impuls. Mange nerveimpulser gir større EPSP i postsynaptisk celle, sammenlignet med bare noen få avfiring. Det postsynaptiske signalet kan ha en gradert størrelse fordi jo flere kanaler som aktiveres desto flere positive ladninger kommer inn i cellene og dette gir større depolarisering. Antall åpne kanaler avhenger av antall vesikler som tømmes. De synaptiske vesiklene tømmes ved eksocytose. Noen typer impulser påvirker postsynaptisk celle i minutter ved at det dannes en kaskade med sekundære budbringere som igjen påvirker mengden hormoner og neurotransmittere. **Neurale nettverk** består av neurale kretser.

I de mer sjeldne elektriske synapser kan aksjonspotensialet passere over mellom cellene via intercellulære kanaler (gapforbindelser). Slike finnes bl.a. hos store nevroner i krepsdyr.

Cellemembranen i dendritter og cellekropp inneholder ikke spenningsregulerte natriumkanaler. Postsynaptiske potensialer oppstår mange steder på dendritter og

soma hvor synapsene er. De postsynaptiske potensialene beveger seg ikke som aksjonspotensialene, men spres over overflaten til cellene og dør deretter ut. Mange nerveceller i sentralnervesystemet lager ikke aksjonspotensialer. I den grå materie er det tett med cellekropper, dendritter og korte aksoner og det er korte overføringsveier.

Kneleddrefleksen kan undersøkes ved at det ene benet legges fritt over det andre og man slår lett på senen under kneskjellet. Slaget gjør at muskelen presses mot skinnbeinet og en sensorisk nerve fører en nerveimpuls til ryggmargen og nerveimpulsen følger deretter en motorisk nerve tilbake til den firehodete knestrekkeren som trekker seg sammen og beinet slår oppad.

Multipel sklerose (MS) er en autoimmunsykdom som bryter ned myelinskjeden, og feil i nervesignalet som går saktere fører til tap av koordinasjon av muskler med tilhørende skjelvinger. Ved epilepsi vil nervecellene i hjernen avfyres ukontrollert. En form for epilepsi skyldes en mutasjon som gjør at inaktiveringspluggen som blokkerer natriumkanaler forsinkes. Noen former for epilepsi skyldes overaktiv storehjerne, grand mal eller petit mal.

Smertestillende kokainderivater som lidocain og procain bindes til spenningsaktiverte natriumkanaler. Derved åpnes ikke kanalene ved depolarisering, det blir ingen impuls, og derved reduseres smertefølelsen.

Neurotransmittorer

Nervecellene kommuniserer intercellulært med kjemiske budbærere kalt transmittorer. Neurotransmittorer som fraktes over synapsegapet har kort halveringstid. Hormoner derimot er transmittorer med lang levetid, fraktes med blodet og lages av en gruppe med sekretoriske celler i endokrine kjertler. Parakrine transmittorer slippes ut i et spesifikt cellevev før de ødelegges. Neuronene er ikke i direkte kontakt med muskler eller andre neuroner. Der er en kløft kalt **synapse** i kontakten mellom to neuroner mellom en oppsvulmet akson og en dendritt. Nervesignalet er basert på transport av ioner over cellemembraner. Væsken i blod og lymfe har andre ionekonsentrasjoner enn cellene og asymmetrisk fordeling av ioner gir et membranpotensial over cellemembranene. Nervesignalet skjer ved åpning og lukking av ionekanaler laget av proteiner. Nervesignalet fraktes elektrisk ved endring av permeabilitet til membranen, men det skjer en kjemisk påvirkning mellom synapsen til aksonet fra en nervecelle til en muskelcelle/muskelfiber. Nerveimpulsen er en bevegelse av et **aksjonspotensial**. Aksjonspotensial er endring i hvilepotensial fordi det skjer en endring i permeabiliteten til membranen ved at den midlertidig blir permeabel for natrium (Na^+) ved at det åpnes natriumkanaler. Hvilepotensialet er forskjell i spenning mellom utsiden og innsiden av membranen og er ca. -70 mV. Neurotransmittorer blir frigitt fra synaptiske vesikler i presynaptiske celler. Neurotransmittoren acetylkolin kan virke eksitatorisk eller hemmende avhengig av hvilken type reseptor. Acetylcholin virker i overgangen mellom motorneuroner og muskelceller, eller i sentralnervesystemet. Acetylcholin blir frigitt fra vesikler i **kolinnerge nevroner**, som også kan inneholde ATP. Postsynaptiske

neuroner har reseptorer for både eksitatoriske (aktiverende) og inhibitoriske (hemmende) neurotransmittorer. Acetylcholin kan virke eksitatorisk på skjellettmuskel og inhibitorisk på hjertemuskel. I hjertet frigis acetylcholin fra parasympatiske neuroner og starter en signalkaskade hvor G-proteiner åpner kaliumkanaler (K^+ -kanaler) i muskelcellemembranen, hemmer enzymet adenylyl sykklase, noe som reduserer antall hjerteslag og styrken på kontraksjonen av hjertemuskelcellene. Overskudd av acetylcholin inaktiveres ved at det brytes ned med hjelp av enzymet **acetylkolinesterase**. Nervegiftene tabun, sarin og insekticidet parathion er organofosfater som hemmer acetylkolinesterase og gir en kontinuerlig stimulering av musklene. Atropin kan brukes som motgift, fordi atropin skrur av muskarin acetylcholinreseptoren. Sarin ble brukt i Irak, Iran-Irakkrigen, og av en religiøs sekt i T-bane terroraksjonen i Tokyo i 1995.

Det finnes flere typer forskjellige neurotransmittorer. Epinefrin (adrenalin) og norepinefrin (noradrenalin) og **dopamin** er neurotransmittorer som lages fra den aromatiske aminosyren tyrosin, kalles katekolaminer, og **serotonin** lages fra aminosyren tryptofan. Disse kalles **biogene aminer** og konsentrasjonsforholdet mellom dem er viktige siden feil i dannelsen kan gi atferdsendringer, og påvirker sinnstilstand som humør og depresjoner. Noen av reseptorene for neurotransmittorer er koblet sammen med ionekanaler som gir ionotrope effekter, eller de kan være atskilt fra ionekanaler og gi metabotrope effekter. Acetylcholin bindes til kolinerge neuroner og norepinefrin bindes til adrenerge neuroner. Aminosyrene **aspartat** (asp), **glycin** (gly), **glutamat** (glu) og **gamma-aminosmørsyre** (GABA) virker som neurotransmittorer i sentralnervesystemet. Glutamat virker en eksitatorisk neurotransmittor i hjernen. Det narkotiske stoffet "englestøv" (phencyclidin) bindes til glutamatreseptoren. Glycin og GABA hemmer neuroner i hjerne og ryggmarg. En hemmende synapse har en reseptor kaliumkanal (kloridkanal) og ved binding av neurotransmittoren GABA (gamma-aminosmørsyre) åpnes kaliumkanalene og gir et hemmende postsynaptisk potensial, som reduserer evnen til den postsynaptiske membranen å depolarisere. GABA er den vanligste hemmende neurotransmittoren i hjernen. GABA-reseptoren er en kanal for klorid (Cl^-). Klorid vil vanligvis ikke gå inn i celler som har negativt membranpotensial, men hvis det er nok av neurotransmittoren glutamat som gir transport av natrium, så vil klorid gå igjennom GABA-reseptoren. Klorid nøytraliserer noe av transporteffekten av natrium som skjer via glutamatreseptoren. Sovemedisiner og midler mot angst øker virkningen av GABA ved at lavere konsentrasjoner av GABA åpner kloridkanaler. Dette er benzodiazepiner f.eks. Valium® (diazepam) og barbiturater eks. phenobarbital, som virker på GABA-reseptoren og øker sannsynligheten for at den er åpen. Dette gjør at nerveceller som er påvirket av benzodiazepiner vil mindre sannsynlig depolarisere terskelverdien for utløsning av aksjonspotensial. Benzodiazepiner reduserer derved aksjonspotensialer som går til hjernen og virker avslappende.

Opioder (endorfiner, enkafaliner), er **neuropeptider** som virker som naturlige smertedempende (analgesiske) stoffer i hjernen, og blokkerer smertesignaler og gir velvære. Andre eksempler på neuropeptider er vasopressin, nevrotonsin, angiotensin II, oxytocin, substans P, luteinfrigivende hormon, thyrocytinfrigivende hormon og kolekcytokinin. **Nitrogenmonoksid** (NO) er en neurotransmittor som virker i motsatt retning (retrograd) i neuronet. NO kan bli laget fra aminosyren arginin, er et radikal som gir et signal på produksjonsstedet. NO kan også inngå i

produksjonen av reaktive radikaler til bekjempning av patogene bakterier og virus. Karbonmonoksid (CO) lages av enzymet hem oksygenase bl.a. i det perifere nervesystemet. CO påvirker frigivelse av hormoner fra hypothalamus. CO er giftig og luktløs. NO og CO lages ikke i vesikler.

Mange reseptorer for neurotransmittorer er kjemisk aktiverte ionekanaler, **ligandregulerte ionekanaler**, hvor neurotransmittoren er en ligand. Reseptoren for acetylcholin er en natrium-kalium ionekanal og neurotransmittoren virker ved å endre permeabiliteten til den postsynaptiske membranen. Neurotransmittoren serotonin virker på en annen måte via sekundære budbringere. Binding av serotonin aktiverer G-proteiner, som deretter aktiverer enzymet adenylsyklase i den postsynaptiske membran som omdanner ATP til syklisk AMP (cAMP). Syklisk AMP (cAMP) aktiverer en protein kinase som fosforilerer et protein som lukker kaliumkanaler. Signaler som virker via G-proteiner gir mer langvarige nevromodulerte effekter på målcellene. Mens overskudd av acetylcholin brytes ned av acetylcholinesterase, vil overskudd av biogene aminer resirkuleres ved **reopptak** i vesikler.

Cellekroppen kan lage neuropeptider som blir oppbevart i vesikler, fraktet til nerveterminaler, frigitt ved nerveenden ved eksocytose etter treff av aksjonspotensialer, og deretter bundet til postsynaptiske reseptorer på mottakercellen. Noe kan bli tatt opp av mottakercellen ved endocytose. Overskuddet av neuropeptider blir enzymatisk nedbrutt av peptidaser. Nerveceller kan kommunisere via neurosekresjon og skille ut neurohormoner istedet for neurotransmittorer, og hvor målcellene f.eks. er nyrer eller livmor. Sekretoriske celler i hypothalamus er eldre deler av hjernen som regulerer det indre miljø som f.eks. konsentrasjonen av salter, blodtrykk, og er det lite vann gis det signal til nyrene om å lage mindre vann. Neurosekretoriske celler i hypothalamus lager peptidhormonet vasopressin i cellekroppen og frakter det ned aksoner til terminaler i baklappen. Når det er behov for hormoner avfyres aksjonspotensialer som gir utskillelse av hormoner til blodet. Vasopressin bindes i reseptorene i nyrene og gjør at vann reabsorberes. Oxytocin er et peptidhormon fra baklappen som trekker sammen glatt muskelatur i livmoren og har med utskillelsen av melk.

Parkinsons sykdom gir sakte, stive og ukontrollerte kroppsbevegelser, balansen blir dårlig og skyldes bl.a. at neuroner dør i *substantia nigra* i midthjernen. Det skjer degenerering av celler som lager og bruker dopamin og akkumulering og aggregering av et protein (α -synnuklein) som vanligvis finnes i presynaptiske nerveterminaler. Det er økt sannsynlighet for Parkinsons hvis det har skjedd mutasjoner i genet for α -synnuklein

Shizofreni er en sykdom som gjør at man mister evnen til å finne ut hva som er virkelighet og fiksjon, det kan være hallusinasjoner og det kan høres stemmer. Det finnes forskjellige former for shizofreni, men har ikke noe med splittet personlighet å gjøre som man trodde tidligere. Ved shizofreni er det både en arvelig og miljømessig komponent. Flere gener er involvert. Shizofreni er forsøkt behandlet og lindret med legemidler som blokkerer dopaminreseptoren, bl.a. D2 reseptoren og glutamatreseptoren. Det narkotiske stoffet englestøv (PCP) som blokkerer NMDA glutamatreseptoren, forskjellig fra dopaminreseptoren, kan gi shizofrenilignende

effekter. Amfetamin stimulerer frigivelsen av dopamin og kan også gi symptomer på shizofreni. Amfetamin påvirker mengden REM-søvn. Sovemidler gir økt sovetid, men minsker REM-tid, og det tar flere uker for å få normal søvn etter bruk av sovemidler.

Manisk depressive har svingninger i humøret fra lavt til høyt og veksler mellom ekstrem foretaksomhet, interesseløshet, snakksalighet, fra risikoatferd til soveforstyrrelser og interesseløshet. Selvmord kan forekomme i depresjonsfasen. Schumann, Hemmingway, Keats og Tolstoy har man antatt led av slike depresjoner. Det finnes også en generell depresjon hvor humøret er konstant i lavmodus. Det er en genetisk komponent i depresjonene, sammen med omgivelsesfaktorer bl.a. stresstilstander i barndommen. Noen er genetisk disponert for påvirkning av rusmidler. Asosial atferd og kriminalitet har også en biologisk komponent. Prozac er en lykkepille som øker konsentrasjonen av biogene aminer i hjernen. Andre midler som blir forsøkt brukt mot depresjoner er elektroshokk, litium, samtaleterapi, samt sjø-, skog- (stubbeterapi), og fjellterapi (bruk av naturen som terapimiddel mot depresjoner).

Neurotoksisk slangegift fra mamba, kobra og korallslanger inneholder hemmere av acetylkolinesterase noe som gir forlenget depolarisering i synapsene og medfølgende lammelse (paralyse). Hemotoksisk slangegift fra klapperslanger inneholder fosfodiesterase som bryter fosfodiesterbinding i ATP noe som gir rask senking i blodtrykket.

Narkotiske stoffer og belønningssystemer

Det finnes **belønningssystemer** og belønningsveier i hjernen som er koblet til lystfølelse, avhengighet og neurologiske prosesser. Belønningssystemet består av kompleks interaksjon som gir velbehag og får oss til å gjenta aktiviteter som gir velværefølelse f.eks. sosial berøring, sex etter et måltid, og er ofte avhengighetsskapende. Avhengighet av narkotika (kokain, opiater, amfetamin), nikotin, alkohol eller sukker kan være knyttet til dopamin frigitt fra hippokampus og belønningsområdet *nucleus accumbens* i hjernen. Det samme gjelder serotonin i hypothalamus, enkefalin (opioid peptider) og gamma-aminosmørsyre i det ventrale tegmentalområdet i hjernen. Det **limbiske system** ligger dypt i hjernen og gir evolusjonær belønning for atferd som er vital for artens overlevelse. Hippokampus lagrer tidligere erfaringer, og amygdala og hjernebarken deltar i vurderingen om en aktivitet er behagelig eller ikke.

Mange narkotiske stoffer påvirker mengden og opptak neurotransmitorer i synapsene, og derved følelsen av "selv" og virkelighet. Narkotiske stoffer kan gi hallusinasjoner, skaper psykisk avhengighet og kan føre til bevisstløshet og overdosedødsfall. Kokain som gir en kortvarig lystfølelse (eufori) etterfulgt av tretthet og depresjon stimulerer og hemmer reopptak av norepinefrin og dopamin. Kokain får pupillene til å trekke seg sammen. Opiatene morfin, heroin, og kodein gir eufori, avslapning og fjerner smerter, og binder seg til opiatreseptorene og etterligner kroppens egne endorfiner. LSD (Lyserg syre dietylamid) og meskalin påvirker nivået av neurotransmittorer i hjernen, bindes til reseptoren for serotonin og dopamin, og gir hallusinasjoner. Phencyclidin (PCP, "englestøv") bindes til en type glutamatreseptorer, øker blodtrykk og hjerterytme og påvirker læring og kroppsutvikling i negativ retning, og noen gir også langvarige psykoser som ligner på

shizofreni. Ecstasy (MDMA, 3,4-metylendioksymetamfetamin) gir velbehags- og nærhetsfølelse og interferer med serotonin, økt frigjøring av serotonin. Overdose med ecstasy gir økt blodtrykk og hjerteslagsfrekvens, panisk reaksjon og varmeproduksjon som kan gi overopphetning.

Amfetamin aktiverer frigivelsen av norepinefrin (noradrenalin) og dopamin og reduserer reopptaket av disse, som igjen aktiverer det retikulære aktiverende system som medfører oppvåkning, raskere hjerteslag og økt blodtrykk. Rohypnol gir muskelavslapning og hukommelsestap og har blitt brukt ifm. voldtekt. Rohyponol brukt sammen med alkohol kan være en dødlig kombinasjon.

Barbiturater f.eks. phenobarbital og benzodiazepiner f.eks. Valium av sove- og avslapningsmidler som binder seg til GABA-reseptorer, gir økt mengde GABA og åpner kloridkanaler. Det narkotiske stoffet GHB (gammahydroksybutyrat, gammehydroksysmørsyre) blir omdannet til GABA. Depresjoner blir behandlet med legemidler som øker konsentrasjonen av biogene aminer. Antideressiva, legemidler mot depresjoner, blokkerer for reopptak av neurotransmittorer og enzymer som nedbryter biogene aminer, for eksempel blokkerer reopptak og nedbrytning av norepinefrin og øker derved konsentrasjonen av norepinefrin i synapsene. Noen antidepressiva hemmer reopptaket av serotonin. Prozac® (fluoxetin) hemmer reopptak av neurotransmittoren serotonin i vesikler. Dette gir en økning av konsentrasjonen av serotonin i den synaptiske kløften, noe som bedrer humøret ("lykkepiller") og fluoxetin er blitt brukt som antidepressivt middel. Virkningen er bare kortvarig, og løser egentlig ikke problemet(-ene) på lang sikt. Andre "lykkepiller" hemmer reopptak av dopamin i vesiklene, er også en virkning av kokain.

Alkohol (etanol) gir eufori, avslapning og fjerner hemninger, men noen blir voldelige, får depresjoner og språket blir snøvlete og ukontrollert. Alkohol er fettløselig, går gjennom membraner og påvirker sentralnervesystemet, gir seinere reaksjonstid og ukontrollerte muskelbevegelser, og redusert evne til bedømmelse. **Reaksjonstid** er den tiden det tar fra man mottar et signal til muskelene reagerer, f.eks. tiden det tar fra øyet og hjernen registrerer at et barn løper plutselig ut i veien til bilføreren rekker å trykke på bremsepedalen ved hjelp av muskler i beinet. Større mengder alkohol skader lever (cirrhosis) og hjerne, og skader fosteret hos gravide kvinner. Alkohol oksideres i leveren til acetaldehyd og videre til acetat (eddiksyksyre). Etanol hemmer reopptaket av vann i nyrene og gir stor væskeutskillelse. Alkoholmisbruk og alkoholisme ødelegger individer og familier og er et stort samfunnsproblem. Antabus hindrer omsetning av acetaldehyd som derved hoper seg opp og gir sterkt ubehag.

ADHD ("attention deficit hyperactivity disorder") og shizofreni kan skyldes overskudd av dopamin i hjernen, noe som gir vanskeligheter med å prioritere mellom sensoriske stimuli og individet klarer derfor ikke å konsentrere seg om de rette stimuli. Dopamin som lages fra aminosyren tryptofan påvirker humør, læring, oppmerksomhet og søvn. ADHD er en samlebetegnelse på atferdsforstyrrelser (konsentrasjonsforstyrrelser, hyperaktivitet, oppmerksomhetsmangel) hvor vedkommende ikke kan holde på i lang tid med oppgaver som krever mental aktivitet, de distraheres lett, sitter ikke rolig, overhører tilsnakk. ADHD er også koblet til Tourette syndrom, oppdaget av den franske neurologen Giles de la Tourette.

Hjerne og nervesystem hos vertebratene

Hjerne og ryggmarg utvikles fra nerverøret. Den fremre delen av det lukkede **nerverøret** på ryggsiden av fosteret utvider seg til tre hjerneblærer eller utbuktninger som danner tre hovedavsnitt i hjernen: **bakhjerne**, **midthjerne** og **forhjerne**. Den bakre delen av nerverøret utvikles til **ryggmargen** og hulrommene i ryggmargen og hjernen står i kontakt med hverandre.

Hos virveldyrene (vertebratene) har **sentralnervesystemet** bestående av hjerne og ryggmarg den sentrale kontroll med kroppen. Sentralnervesystemet blir laget fra en dorsal hul nervestreg i embryo, som gir en hul sentralkanal og fire hjerneventrikler med **cerebrospinalvæske** (hjernerygghjernsvæske). Denne væsken blir laget i hjernen ved filtrering av blod og dreneres tilbake til venene. Cerebrospinalvæsken virker som en støtabsorberende væske mellom de to lag bindevevshinner, **meninger**, som omgir sentralnervesystemet.

I sentralnervesystemet er aksonene samlet i bunter omgitt av myelinskjeder, hvit materie/substans, mens grå materie/substans består av dendritter, neurale cellekropper, og aksoner uten myelin.

Det **perifere nervesystemet** består av **spinalnerver**/ryggmargsnerver (til deler under hodet), **kranialnerver**/hjernerener (fra hjerne til hode og overkropp) og segmenterte ganglier som ligger utenfor sentralnervesystemet. Kroppen er koblet til hjernen med hjernerener (*nervi cranialis*) og til ryggmargen med ryggmargsnerver (*nervi spinales*).

Det perifere nervesystem er sensoriske reseptorer for syn, hørsel, lukt og berøring, og er delt i det autonome nervesystem og det somatiske nervesystem. Det er toveiskommunikasjons hvor nerveimpulser går mot sentralnervesystemet som mottar sensorisk informasjon og det går nerveimpulser fra sentralnervesystemet til muskler og kjertler. Det **somatiske nervesystem** fører signaler som respons på ytre stimuli til og fra skjelettmuskler og styres av bevisstheten. Det **autonome nervesystem** aktiverer eller hemmer, styrer det indre miljø, kontrollerer hjertemuskelatur, glatt muskelatur, fordøyelse, ekskresjon og endokrine kjertler. Det somatiske nervesystem og autonome nervesystem samarbeider om homeostase.

Mennesket har 12 par hjernerener (3-12 fra hjernestammen) og 31 par spinalnerver.

De 12 hjernerenerne som kommer ut fra undersiden av hjernen er:

- I *nervus olfactorius* luktnerve nesehule-luktlapp
- II *nervus opticus* synsnerve øye-thalamus
- III *nervus oculomotorius* øyebevegelser, pupill, øyelokk
- IV *nervus trochlearis*
- V *nervus trigeminus* ansiktsfølsomhet, bitt, tygging, svelging
- VI *nervus abducens*
- VII *nervus facialis* ansiktsnerven mimikk, smak fremre tunge, spytt- og tårekjertel
- VIII *nervus vestibulocochlearis*
- IX *nervus glossopharyngeus*
- X *nervus vagus* vagusnerven
- XI *nervus accessorius*

XII *nervus hypoglossus*

Fra ryggraden går det ut nerver, nervekjerner, på hver side under hver ryggvirvel:

- 8 par halsvirvelnerver (*cervicale*, C1-C8)
- 12 par brystvirvelnerver (*thoracale*, T1-T12)
- 5 par lumbalvirvelnerver (*lumbale*, L1-L5)
- 5 par korsnerver (*sacrale*, S1-S5)
- 1 par halebeinsnerve (*coccygeal*, Co)

Hos mennesker er **forhjernen** delt i:

en nedre **diencephalon** med **thalamus** som er senter for sensorisk informasjon til cerebrum, **epithalamus**, samt hypothalamus som styrer appetitt og homeostase, og en øvre **telencephalon** som omfatter **storehjernen** (*cerebrum*) som tolker signaler og organiserer bevegelser. Utposninger fra forhjernen gir opphav til storehjernen bestående av to hemisfærer med foldestruktur, hvor nervecellene beveger seg mot overflaten i hjernebarken (*cerebral cortex*) og lenger ned i hemisfærene ligger basalgangliene (*corpus striatum*). Fremst på forhjernen blir det to utbuktninger med tykk vegg kalt **luktkolbene**, og som sammenkobles med nesens tilhørende luktreseptorer. Luktkolben (*lobus olfactorius*) danner en forlengelse i fremste del av hver hemisfære og mottar nervene fra luktorganet. Luktkolben (*tractus olfactorius*) er lang når det er stor avstand mellom luktorganet og hjernen f.eks. hos fisk og krypdyr, men den er kort hos pattedyr. Haier har store velutviklede luktkolber. Hos fisk og amfibier blir storehjernen koblet til luktanalyse.

Thalamus, sideveggene i *diencephalon*, som ligger på toppen av hjernestammen er et relésenter for motoriske og sensoriske beskjeder (unntatt luktsignaler) og sender beskjeder videre til de riktige sensoriske områder i storehjernen.

Hypothalamus ligger under thalamus, danner gulvet i tredje ventrikkel. Selv om hypothalamus har liten størrelse er den et viktig koordineringssenter for kontroll av kroppstemperatur, smak, matlyst, vannbalanse, hjerterytme, flukt, kamp, behag, respirasjon, fordøyelse, følelse samt parring og seksualitet. Hypothalamus kobler nervesystemet sammen med det endokrine system med en binding med nervevev til **hypofysen (hjernevedhenget)**.

Storehjernen (*cerebrum*) er delt i to **hjernehalvdeler** (hemisfærer), høyre og venstre. Storehjernen er ytterst dekket av **grå materie** (hjernebarken, cortex) og innerst er det **hvit materie** med basalkjerner i klynger. Hjernebarken utvikler seg sterkt under den biologiske evolusjonen av vertebratene. Spesielt forhjernen blir mer utviklet i de evolusjonsmessig mer avanserte dyrene. Hos amfibiene begynner utviklingen av hemisfærene, og hos krypdyr har hemisfærene nådd de optiske høydene og dekker mellomhjernen. Hos fugl dekker hemisfærene helt og skyver synshøydene ut til siden. Hos pattedyr og noen krypdyr blir den ytre delen av storehjernen dekket av grå materiale som utgjør hjernebarken (*cerebral cortex*). Den grå materien inneholder cellekropper og dendritter fra nervecellene.

Forhjernen har i fosterstadiet to utbuktninger kalt øyeblikker som vokser ut mot huden, og hvor huden danner hornhinne og linse. Det skjer en begerformet innbuktning av øyeblikken nærmest huden og dette blir til netthinnen. Under fosterutviklingen blir det på undersiden av forhjernen dannet en fingerformet utposning som vokser ned- og bakover mot munnhulen. Fra munnhulltaket dannes

det en utposning som avsnøres, og denne beveger seg opp og treffer utposningen fra forhjernen. Tilsammen danner de et hjernevedheng kalt **hypofyse** som deltar i indre sekresjon. Hypofysen har størrelse ca. 1.5 cm, et litt stort blåbær, og ligger på undersiden av hjernen.

De to hemisfærene som dekker over de eldre delene av hjernen har fortykkete ventrale vegger. I gulvet i forhjernen foran synshøydene dypt nede i den hvite materien i storehjernen (*cerebrum*) ligger **basalganglier** (*corpora striata*; ent. *corpus striatum* - stripet legeme). Basalkjerner/basalganglier er parvise grupper med nervekjerner som har en funksjon ved koordinering av kroppsbevegelser. Cellekropper samles i ganglier, men cellekropper i sentralnervesystemet kalles ofte nervekjerner. En nerve består av hundrevis av aksoner omgitt av bindevev. Basalgangliene sender signal til **substantia nigra** i midthjernen (*mesencefalon*), viktig for planlegging og kroppsbevegelse. Basalganglier plassert rundt thalamus er *globus pallidus* og *putamen* (til sammen *nucleus lentiformis*), *nucleus caudatus* og *putamen* (til sammen *striatum*). Neuroner som går ut i basalgangliene produserer neurotransmitteren dopamin som deltar i sensorisk- og motorkoordinasjon (kroppsbevegelser). Det går neuroner fra den sorte substans (*substantia nigra*) til thalamus som frigir neurotransmitteren gammaaminosmørsyre (GABA).

Fuglene har dårlig luktesans, men det **stripete legeme** (*corpus striatum*) er spesielt velutviklet i hjernen hos fugl, og styrer flyving, fuglesang og spising. Basalgangliene er et senter for koordinering av bevegelser. Væskefylte hulrom (ventrikler) fra neuralrøret er koblet sammen til fire hjerneventrikler i kontakt med ryggmargskanalen. Laterale hulrom i hemisfærene i storehjernen kalles første og andre **hjerneventrikkel**. Disse er koblet til den tredje ventrikkel i diencefalon og hypothalamus. Fjerde ventrikkel ligger mellom lillehjernen og den forlengede marg (*medulla oblongata*) og står i kontakt med de andre via akvedukten i midthjernen. Den dorsale veggen (*pallium*) i forhjernen er senter for luktesansen hos laverestående virveldyr. Hos pattedyrene blir dette et assosiasjonssenter og nerveceller vandrer ut mot overflaten, og hemisfærene blir dekket av grå substans kalt **hjernebarken** (*cortex*). **Grå substans** består av nerveceller (dendritter og cellekropper), og **hvit substans** består mest av nervefibre. Hvitfargen kommer fra margskjedene med myelin omkring nervefibrene. Mesteparten av storehjernen er hvit substans som kobler forskjellige deler av hjernen.

Fisk og amfibier har ikke hjernebark, og hjernebark finnes bare hos krypdyr, fugl og pattedyr. Dagens krypdyr er spredte etterkommere etter en meget stor dyregruppe, og hos disse når hemisfærene fram til *lobi optici*, og dekker mellomhjernen. Hos fugl blir hemisfærene enda større og skyver *lobi optici* ut til siden, samtidig som lillehjernen (*cerebellum*) blir større. Lillehjernen koordinerer læring, bevissthet, årvakenhet, lærer og husker tillærte kroppsbevegelser, samt mottar sensorisk informasjon om ledd og strekning av muskler. På denne måten kobler lillehjernen motorisk og sensorisk informasjon, hånd-øye koordinasjon. Hos pattedyrene blir hjernebarken større og velter utover, og sett fra siden av hjernen kan man bare observere hjernebarken og lillehjernen. Forhjernen med hemisfærene er størst og blir kalt **storehjernen** (*cerebrum*) eller hemisfærehjernen. Forhjernen omfatter storehjernen og er delt i en **paleocortex**, som styrer det limbiske system tilknyttet fundamentale prosesser som seksualdrift og spising. Pattedyr og noen

krypdyr utvikler en hjernebark kalt **neocortex**, den ytre del av cortex, som er et assosiasjonsområde. Neocortex er bygget opp av seks lag med neuroner, den er ca. en halv centimeter tykk, men har et stort overflateareal. Primater, hval og delfiner har stor foldet neocortex. Neocortex kobler motoriske og sensoriske funksjon, deltar i læring og hos mennesker utgjør neocortex store deler av storehjernen. Storehjernen har motoriske områder for kontrollert muskelbevegelse, sensoriske områder som tar imot informasjon fra reseptorer i øyne, ører og huden, og assosiasjonsområder som er stedet for intellektuell kapasitet, hukommelse, og språk.

Under fosterutviklingen hos pattedyr blir storehjernen stor, utvider seg, vokser bakover og dekker den bakre delen av hjernen. Hos primitive pattedyr er hjernebarken glatt. Hos mennesker har storehjernen en furet overflate med folder (konvolusjoner) som øker overflaten. Grunne furer kalles sulci (l. *sulcus* - fure) og dype furer kalles fissurer (l. *fissus* - kløft). En longitudinell fissur deler storehjernen inn i høyre og venstre hjernehalvdel (hemisfære) med ansvar for henholdsvis hver sin side av kroppen. En sentralfure (sentral sulcus) som går over toppen av hjernen skiller **panelappen** (*lobus frontalis*) fra bakhodelappen som er et sensorisk område. Panelappen er et generelt motorområde som har med bevegelse av skjelettmuskelatur og et assosiasjonsområde for bedømmelse, vurdering og planlegging. Hos mennesker er ikke panelappen ferdig utviklet før i begynnelsen av 20-årene, noe som gjør ungdom spesielt utsatt for ubetenksomme handlinger som de ikke skjønner konsekvensen av. Langs overflaten av hemisfærene er det grå substans (hjernebark) og inne i hemisfærene er det hvit substans. Under hemisfærene på ryggsiden ligger lillehjernen (*cerebellum*) med ennå mer rynket overflate. Hjernen hos mennesker veier ca. 1.3 kg.

Hjernebjelken (*corpus callosum*) finnes hos placentale pattedyr og består av et stort bånd med hvit materie (aksoner) som kobler sammen de to hemisfærene, venstre og høyre hjernehalvdel, og sender informasjon mellom dem. Mellomhjernen (*diencephalon*) har fortykkete sidevegger (*thalami*) og tynn overside (*epithalamus*) og underside (*hypothalamus*). *Thalamus* inneholder grå substans og mottar og sorterer innkommen informasjon fra sanseapparatene. Informasjonen fra *thalamus* blir sendt videre til høyere hjernesentere for videre tolking. *Hypothalamus* opprettholder konstant indre miljø og står i kontakt med hypofysen og hormonutskillelse (neurosekresjon). Den dorsale siden av mellomhjernen har to utposninger: **parietalorganet**, som kan mangle, og **epifysen**. Hos krypdyr og padder finnes rester av et pinealøye oppe på hodet ("det tredje øye"), og dette ble omdannet til en indre kjertel. Fra taket i mellomhjernen vokser **epifysen** (*corpus pineale*) som deltar i indre sekresjon og styring av døgnrytme. Ventralsiden forlenges i en utposning kalt **hjernetrakten** (*infundimus*). Hjernetrakten har hos laverestående dyr flere utposninger (*succus vasulosus/ lobi inferiores*).

Mellomhjernen er oftest skjult av forhjernen og midthjernen. **Midthjernen** (*mesencephalon*) ligger like over hjernebroen, har tykke vegger dorsalt og ventralt, og har hulrom som en tynn kanal (**akvedukten**). Dorsalsiden har en median lengdefure, og oversiden har to høyder på hver side kalt **synshøydene** (*lobi optici*; ent. *lobus opticus*) hvor synsnervene fra øynene ender. Midthjernen er kraftig utviklet hos laverestående virveldyr som hos fisk og amfibier. Synshøydene (*lobi optici*) er tydelig hos frosk, men hos pattedyr blir midthjernen dekket av hemisfærene.

Midthjernen er et senter for syn med pupillreflekser og blinking og senter for hørsel bl.a. justering av øret i forhold til lydstyrken. Pupillrefleks skyldes at glatte ringmuskler rundt regnbuehinnen (iris) gir sammentrekning av pupillen i lys.

Bakhjernen består av **myelencephalon**, som danner **den forlengede marg** (*medulla oblongata*); og **metencephalon** som danner **lillehjernen** (*cerebellum*) og **hjernebroen** (*pons*). Veggene i *medulla* er tykk og laget av bunter med aksoner og deltar i reguleringen av hjerteslag, blodtrykk, respirasjon, svelging, fordøyelse, hoste og oppkast. Hjernebroen (*pons*)

styrer pustusenteret i *medulla*, og *pons-medulla* styrer store kroppsbevegelser som gåing.

Bakhjernen (*myelencephalon*) har en tynn dorsal vegg med enlaget epitel og en ventralside med tykk vegg. Hulrommet kalles fjerde hjerneventrikel. Mer komplekse muskelbevegelser gir økt størrelse av **lillehjernen** (*cerebellum*) som deltar i balanse, kroppspositur og muskelkoordinering. Lillehjernen er liten hos kjeveløse fisk, amfibier og krypdyr, men blir stor hos fisk, pattedyr og fugl. Evolusjon hos virveldyrene gir økt størrelse og kompleksitet av lillehjernen og storehjernen (*cerebrum*), de ytre deler av *cerebrum* utvides og legger seg rundt resten av hjernen. Bakhjernen (*myelencephalon*) går over i **ryggmargen** (*medulla spinalis*) og styrer ubevisst aktivitet. Hos firbeinte ligger ryggmargen horisontalt, men hos mennesker blir ryggmargen stående loddrett. Ryggmargen ligger som en stav i virvelkanalen og fra ryggmargen går det ut ryggmargsnervener til muskelsegmentene. Over den forlengede marg (*medulla oblonga*) i bakhjernen ligger **hjernebroen** (*pons*) som består av en stor gruppe nervefibre. Hjernebroen kobler ryggmargen og *medulla* med den øvre delen av hjernen. Hjernebroen regulerer respirasjon og søvn. Hjernebroen inneholder en nervekjerne med cellekropper som leder impulser fra storehjernen (*cerebrum*) til lillehjernen (*cerebellum*). Den forlengede marg, hjernebroen, og lillehjernen kalles tilsammen for **hjernestammen** og hører med til de evolusjonsmessig gamle deler av hjernen. Alle sensoriske neuroner og motorneuroner går fra og til hjernen via hjernestammen. *Nervus terminalis* går fra forhjernen til luktorgan (**Jacobsonske organ**) hos slanger og haier.

Hver **ryggmargsnerv** har et dorsalt og ventralt rotutspring som forenes og deretter greiner seg. Dorsalt rotutspring med fortykkelse, spinalgangliet, med nerveceller hvor dendritter går til huden og neurittene går til ryggmargen. Ventralroten har motoriske nervetråder. Hvert av lemmene får nerver fra et antall ryggmargsnervener som danner et **nervenett** (*plexus*). **Akselnett** (*plexus brachialis*) går til forlemmer og kryssflettingen (*plexus lumbosacralis*) til baklemmene.

Den bløte hjernen og ryggmarg er beskyttet av bein. Hjernehinner med bindevev dekker overflaten av sentralnervesystemet. I tillegg er det mellom hjerne, ryggmarg, hjernekasse og virvelsøyl tre bindevevshinner kalt **meninger** (hjernehinner). Fisk har to hjernehinner, en hinne går opp til hjernekasse og virvelkanal (*exomeninx*) og en indre hinne til hjerne og ryggmarg (*endomeninx*) atskilt av et rom med lymfe. Amfibier, krypdyr og fugler har *endomeninx* delt i to hinner atskilt av et lymferom. Hos pattedyr går *exomeninx* omkring ryggmargen og har delt seg i et indre og ytre lag, innerst ligger en tynn **årehinne** (*pia mater*) som fester seg til hjerne og ryggmarg og utenfor denne spindellevshinnen/araknoid (*arachnoidea*). Helt ytterst ligger en kraftig **senehinne** (*dura mater*), som også gir inn i foldene og mellomrom i

hemisfærene, hvor det finnes sinuser med veneblod. Rommet mellom araknoid og årehinnen kalles subaraknoidrommet og er fylt med **hjerneryggmargsvæske** (cerebrospinalvæske) laget i ventriklene. Væsken blir produsert av et nettverk av kapillarer kalt **koroid pleksus** (gr. *chorion* - hud; l. *plexus* - sammenvevd) som går fra årehinnen ned i ventriklene. Et epiduralrom ligger mellom senehinnen og innsiden av ryggvirvelkanalen. Hjerneryggmargsvæsken virker som en sjokkabsorberende støtdemper, beskytter mot mekanisk skade og bytter næring og avfall mellom blod og hjerne. Hjerneryggmargsvæsken sirkulerer ned gjennom ventriklene og inn i subaraknoidrommet og blir reabsorbert av store blodsiner i senehinnen. Hjernehinnebetennelse/meningitt (*meningitis*) er infeksjon og betennelse i hjernehinne.

Nervesystemet har til oppgave å overføre informasjon fra et sted i organismen til et annet. Sansereseptorer registrer informasjon og nervene i det **perifere nervesystemet** fører informasjonen til **sentralnervesystemet** bestående av hjerne og ryggmarg. Nervesystemet blir mer velutviklet og komplekst hos mer avanserte dyregrupper. *Hydra* har bare et **nervenett** som kan sende impulser begge veier i neuronene. Etterhvert blir en større del av nervesystemet sentralisert i hodet med neuroner som har enveis kommunikasjon. Atferd er et resultat av kombinasjon av neuroner. Det finnes 10^{12} neuroner i menneskehjernen og koblingen mellom dem er avgjørende. Forskjellige nerveaktiviteter er lokalisert til spesielle områder av hjernen hvor det også kan skje parallellprosesser.

Hjerneaktivitet kan måles som elektriske potensialer, hjernebølger produsert av neuroner i hjernen. Aktiviteten til hjernen gir spenningsforskjeller som kan registreres. For å måle EEG (elektroencefalogram) festes elektroder til forskjellige deler av skallen, og man registrerer alfa-, beta-, delta- og thetabølger. Alfabølger (α) med lav frekvens og stor amplitude med ca. 10 stykker per sekund kommer fra synsområdet. Betabølger (β) har raskere frekvens, mindre amplitude og kommer fra informasjonsbehandling f.eks. fra lesing. Delta (δ) og thetabølger (τ) har lavere frekvens og høyere amplitude og forekommer ved søvn. Ved epilepsi eller skader på hjernen kan det registreres et unormalt bølgemønster.

Sanseapparat og sensoriske reseptorer

Sansereseptorer mottar informasjon om de ytre omgivelsene og det indre miljø i kroppen. Nerveceller og sanseceller i nervesystemet mottar stimuli og overfører informasjonen til responderende celler. Sansereseptorene er spesielle neuroner, eller spesielle celler i kontakt med neuroner. Sensoriske reseptorer som registrerer lukt, lyd og trykk tilpasser seg (sensorisk adaptasjon), mens sensoriske reseptorer for smerte, kulde og varme blir i mindre grad adaptert. **Sensibilitet** vil si at inntrykk ledes til sentralnervesystemet i form av et aksjonspotensial som beveger seg langs sensoriske neuroner.

Sensoriske neuroner kommer fra sensoriske reseptorceller. Fra reseptorcellene sendes informasjon via nervebaner til forskjellige deler av hjernen eller sentralnervesystemet. Sensible nerveceller har to lange utløpere. En dendritt til hud eller sanseorgan og et akson til sentralnervesystemet. **Persepsjonen** er mottakelsen av inntrykket i hjernen, og hvordan persepsjonen blir tolket avhenger av hvilken del

av hjernen som mottar signalet. Sansereseptorene er modifiserte neuroner som sitter enkeltvis eller i grupper i sanseorganet, og er spesialisert til å reagere på spesifikke stimuli. I huden er det sanser (hudsanser) som registrerer trykk (trykksans), varme (varmesans), kulde (kuldesans) og smerte (smertesans).

Reseptorene for disse **hudsansene** sitter med forskjellig tetthet i hudoverflaten. Det er forskjellige følsomhet i hudsansene på de forskjellige delene av kroppen. På fingerputene sitter trykkreseptorene tett, som bl.a. gjør at det er mulig å lese blindeskrift som er punktforhøyninger, opptil 6 stykker for hver bokstav (Louis Brailles blindeskrift 1829). . **Mekanoreseptorer** mottar signal om berøring, trykk, strekking, lyd og gravitasjon. Sanseceller er epitelceller i forbindelse med nerveceller som responderer på ytre stimuli. Sansereseptorene må ha evnen til å motta og absorbere energien fra spesifikke stimuli (resepsjon). Stimulusenergien forandrer membranpotensialet i reseptorcellen ved å åpne eller lukke ionekanaler, eller ionekanaler åpnes ved å strekke reseptormembranen; og blir deretter overført (transduksjon) som en nerveimpuls (aksjonspotensial). Noen ganger er det behov for å forsterke (amplifisere) stimulusenergien for å kunne få respons. Terskelverdien for å få sendt en nerveimpuls i en reseptorcelle varierer med betingelsene. Spesialiseringen gjør at bare en type sansereseptorer reagerer på en type stimulering. Signaler som gir uvesenlig informasjon kan bli filtrert vekk slik at bare de viktige sanseintrykkene blir behandlet av hjernen (persepsjon).

Et sensorisk neuron leder et **aksjonspotensial** langs neuronet afferent til sentralnervesystemet. Sensoriske neuroner (afferente neuroner) leder signal til sentralnervesystemet.

Registrering av indre betingelser eller posisjoner i organismen kan registeres ved **interoepsjon**. Nerveender kan delpolarisere direkte pga. et ytre stimuli som trykk eller temperaturendring.

Det er forskjellige typer sansereseptorer som overfører opplysninger om endringer i det ytre miljø (eksteroreseptorer) eller indre miljø (interoreseptorer):

1) **Mekaniske reseptorer** stimuleres av fysisk deformasjon via strekk, trykk, vibrasjon, gravitasjon, bevegelse eller lydbølger f.eks. lydreseptorer i øret eller trykkreseptorer i huden. Det er mekaniske reseptorer som deltar for å holde hodet opp og beina ned som respons på gravitasjonskreftene. Berøringsfølsomme (taktile) hår gir orientering i det tredimensjonalt rom. Maten i magen, avføringen i tarmen, urin i urinblæra og fosteret i livmora blir registrert av **trykkreseptorer**. Trykkreseptorer på nesen til krokodiller registrer bølger og bevegelse i vannet. Nerveender i huden reagerer på trykk og berøring. Det er tre hovedtyper mekanoreseptorer i huden som registrerer berøring, trykk og vibrasjon. Mekanoreseptorer i fingerspissene brukes til å lese Brailles blindeskrift basert på prikker i en 2x3 matrise og et blindeskriftalfabet. Det finnes også mekanoreseptorer i kjønnsorganet hos kvinner og menn som etter en tid kan resultere i orgasme. Hos mennesker er det **Paciniske korpuskler** dypt nede i huden som reagerer på sterkt trykk og vibrasjoner. Oppkalt etter den italienske anatomen F. Pacini. Reseptoren er en afferent nerveende omgitt av en kapsel med alternerende lag med celler og ekstracellulær væske. Denne består av neuroner omgitt av konsentriske lag med bindevev atskilt av væske. Forskyvning av lagene stimulerer aksoner, og skjer bare

ved bevegelse av vevet.

Meissner korpuskler finnes øverst, reagerer på lett berøring og som registrer raske forandringer i trykk. Meissner korpuskler adapteres raskt til berøring. **Merkelplater** (Merkelskiver) ligger nærmere huden og reagerer på lettere berøring. Merkelceller bl.a. i fingertupper som registrerer varighet av trykket. Det lærer å tone ned signalet fra reseptoren hvis det blir langvarig f.eks. hvis man sitter. **Ruffini korpuskler** (oppkalt etter italieneren A. Ruffini) registrerer tung kontinuerlig berøring og adapteres sakte. Alle de nevnte har enkle nerveender påvirket av deformasjon.

Hårceller hos vertebrater kan registrere bevegelse, og berøring av hår kan gi avfiring av neuroner. Hårceller finnes i øreorganet. Eksoskjelettet til leddyr kan ha hårlignende utvekster (*sensilla*). I skjelettmuskler er det strekkreseptorer som registrer lengden av musklene.

Proprioreseptorer (l. *proprius* - ens eget) finnes i alle muskler, sener og ledd og reagerer på bevegelser, strekk (tensjon) og bøyning. Proprioreseptorene koordinerer muskelbevegelser og balanse. **Leddreseptorer** registrerer bevegelse i leddbåndene. **Golgi-Mazzoni korpuskler** (Italiensk histolog V. Mazzoni) registrerer tensjon i muskler og sener. Golgi-seneorgan finnes i alle sener som er koblet til muskler, og gjør at ved meget sterk belastning så slappes muskelen slik at det ikke oppstår muskel- og seneskader. **Muskelspindler** registrerer muskelbevegelser.

2) **Kjemiske reseptorer** mottar signaler om smak (smaksreseptorer) og lukt (luktreseptorer) via molekyler. Noen kjemiske reseptorer kan registrere totalkonsentrasjonen av oppløste stoffer og deltar i osmoregulering i cellene. Smaksløk er omdannede epitelceller som registrerer stoffer løst i spyttet. Smaksløkene registrerer sur, søt, salt, bitter og en kjøttsmak (benyttes via smaksforsterkeren glutamat (natriumglutamat, sodiumglutamat) i krydderblandinger og industrimat, dvs. aminosyren glutaminsyre). Kjemoreseptoren for salt registrerer Na^+ , surhet via H^+ . Glutamat bindes til en natriumkanal.

3) **Termiske reseptorer** registrerer temperatur. Nerveender i huden kan virke som kuldereseptorer og varmereseptorer. Temperaturregistrerende neuroner i hypothalamus måler temperaturen i blodet hos pattedyr. Disse reseptorene deltar i regulering av kroppstemperatur. **Ruffini endeorganer** er varmereseptorer og **Krause endebulbus** er kuldereseptorer i huden hos mennesket. Varmestråling har lange bølgelengder. Slinger har et poreorgan på hver side av hodet mellom øynene og nesebor og som kan registrere infrarød varmestråling. Poreorganet består av et ytre og indre kammer atskilt av en membran og det er mulig å få sammenlignet temperaturen mellom disse kammerene. Blodsugende insekter har termoreseptorer som registrerer varmen fra dyr.

4) **Elektriske reseptorer** registrer elektriske strømmer. Luft er en dårlig leder, men vann kan lede elektrisitet. Noen fisk bruker elektriske ladninger til å oppdage bytte. Elektrisk strøm lages fra modifiserte muskelceller. Elektrisk ål og skate bruker elektriske utladninger til å skape sjokk hos bytte eller fiende. Det elektriske organet fra omdannede muskelceller i hodet består av diskosformete celler plassert på hverandre (elektroplater). En overflate på hver disk er festet til en nerveende, den andre er uten feste. Ved hvile har hver disk pluss(+)ladninger på over- og undersiden. Elektrisk utladning via et neuron gir en transient spenningsforskjell over hver disk på ca. 150 mV. Ved å ha 5.000-10.000 disk kan dette gi 500 volt i

spenning. *Malapterus electricus* lager ca. 300 utladninger per sekund som lager en elektrisk strøm i vannet. Reseptorer (*ampullae Lorenzini*) måler endringer i strøm og er meget følsomme. Reseptorene ligger i kammere like under huden. Elektroreseptorer hos fisk, hai og skater kan registrere muskelaktivitet fra andre dyr. Noen dyr bruker elektriske felter til orientering og til å finne seksualpartner.

5) **Fotoreseptorer** er elektromagnetiske reseptorer som registrerer lys f.eks. øyet. I øyet er det reseptorer koblet til ganglier som reagerer spesifikt på kontraster og kanter. Andre kan reagere på lysintensitet og bevegelser.

6) **Magnetoreseptorer** er elektromagnetiske reseptorer som registrer magnetiske felter. Fugl, haier og ål, samt bakterier, kan navigere etter magnetfelter. Skyldes magnetittkjerner.

7) **Nocireptorer** (l. *nocere* - skade) er nakne dendritter som virker som **smertereseptorer** finnes i alle typer cellevev. Nocireseptorene kan registrere sterk varme eller kulde (termiske nociresptorer), kraftig trykk eller penetrering (mekaniske nocireseptorer), samt det er kjemiske nocireseptorer som registrer kjemiske stoffer bl.a. molekyler fra betennelsesprosesser. Nocireseptorene er ender av myelinerte nervefibre. Nocireseptorene sender signal til sensoriske neuroner videre til interneuroner i ryggmargen. Sensoriske neuroner frigir aminosyren og den eksitatoriske neurotransmittoren og aminosyren **glutamat** og neuropeptider bl.a. **substans P** som øker og forlenger effekten av glutamat. Substans P er et viktig neuropeptid i neuroeksitasjon i forbindelse med smertefølelse. Interneuroner sender signal til motsatt side opp ryggmargen til thalamus hvor smertefølelsen begynner. Deretter går signalet videre til parietallappen i cortex og det limbiske system. Storehjernen (cerebrum) vurderer, evaluerer og bedømmer skaden. Prostaglandiner kan øke smertefølelsen ved å senke terskelverdien for depolarisering. Ved skade trekkes kroppsdelen tilbake og det skjer en forandring i hjerterytme og blodtrykk. Noen virker direkte på skade og fyrer av nerveimpulser jo sterkere desto mer skade.

Kontroll av skjelettmusklene

Musklene kan ikke dytte, bare dra, slik at ett sett muskler trekker og ett sett slapper av. Spindelfibre inne i muskelen omgitt av et afferent neuron kalt **strekkreseptor** som registrerer hvor mye muskelen er strukket. Spindelfibren strekkes når muskelen strekkes. Veggen i arterier i sirkulasjonssystemet har reseptorer kalt **carotidelegemer**.

Det er et nettverk av motornerver som kobler sentralnervesystemet sammen med tverrstripet muskulatur. Et signal passerer to synapser fra sentralnervesystem til organ. Nervesignalet passerer synapsen i ganglion mellom akson fra et neuron fra sentralnervesystemet og en dendritt fra et autonomt neuron. Acetylcholin virker som neurotransmittor. Adrenalin eller noradrenalin har motsatt effekt av acetylcholin og ved samvirke mellom disse kan et organ enten bli stimulert eller hemmet. Signalet går fram til den neuromuskulære endeplaten og muskelmembranen depolariseres. Signalet styres av feedbackløkker (strekkreseptorer) i muskelen. Når muskelen

strekkes eller avslappes blir reseptoren depolarisert, og dette starter en nerveimpuls som følger en afferent (innadførende) nervefiber til en cellekropp i et ganglion på utsiden av sentralnervesystemet. **Afferente (sensoriske) reseptorer** fører signaler fra reseptorer til sentralnervesystemet. **Efferente (motoriske) neuroner** fører impulser til organer. Hjertemuskelatur, glatt muskelatur og kjertler mottar stimulerende signal fra en nerve aktivert fra en annen.

Monosynaptiske refleksbuer (tilbakekoblingbuer)

Reflekser er bevegelser eller handlinger som skjer automatisk på grunn av et irriterende og styres av refleksbuer f.eks. blinking når noe kommer i kontakt med *cornea*; hosting og svelging. Bøyereflexen gjør at ekstremitetene trekkes mot kroppen hvis de utsettes for smerteframkallende stimuli. Refleksbuen omfatter en reseptor som registrerer irritasjonen, en sensorisk nervefiber som leder signalet til sentralnervesystemet. Motoriske nervefibre leder impulser til en muskel eller kjertel. Alle muskelceller er avslappet inntil de får beskjed om sammentrekning fra nerveceller kalt **motorneuroner**. Cellekroppen til motorneuronet er i ryggmargen mens aksoner går til muskelen. Monosynaptiske refleksbuer har en afferent nervecellesynapse koblet til et motorneuron i ryggmargen hvis akson går tilbake til muskelen. Nerveimpulsen fra strekkreseptoren til muskelen passerer bare en synapse, og derved stimuleres motornerven som får muskelen til å trekke seg sammen. Den monosynaptiske refleksbuen styres ikke av sentralnervesystemet. Alle frivillig styrte muskler har monosynaptiske refleksbuer, men sammen med andre tilbakekoblingsbuer med interneuroner, har de mulighet til å bli styrt. Kneleddsrefleksen har bare en tilbakekoblingsbue. Hvis man slår på kneskålligamentet gir dette en rask sammentrekning av muskelen i låret (quadricepsmuskulatur (effektor)). Strekkreseptoren sender beskjed med et sensorisk neuron langs nervefibren til sentralnervesystemet hvor synapsen står i direkte kontakt med motorneuronet som sender beskjed tilbake til muskelen og får den til å trekke seg sammen.

Interneuron-medierte refleksbuer

De fleste muskler har en komplisert tilbakekoblingskontroll via en afferent nervecellesynapse med et interneuron i ryggmargen. Interneuron har synapse med et efferent motorneuron med et akson som går tilbake til muskelen som trekker seg sammen. Interneuronet og andre synapser som påvirker interneuronet kan styre motorneuronet. Sammentrekningen kan fortsette, eller hvis den mottatte impuls hemmer interneuronet vil interneuronet hemme frekvensen av pulser for å få muskelen til å slappe av.

Sansereseptorer

Dyr mottar informasjon om det ytre og indre miljø via sansereseptorer som sitter i sanseorganer som nese, øye, øre, munn og hud. Dette er eksteroreseptorer som mottar signaler fra utsiden. Interoreseptorer mottar signaler fra kroppens indre

vedrørende temperatur, pH, konsentrasjonen av oksygen og karbondioksid, osmotisk trykk, og kjemiske stoffer. I mange sanseorganer overføres energi til elektrisk energi som resulterer i reseptorpotensialer og aksjonspotensialer. Reseptorpotensialet er gradert og er likt eksitatorisk postsynaptisk potensial (EPSP). Endringen er avhengig av energien til stimulus, og en gradert respons kan spre seg sakte ned dendritten og dø ut på veien. Det er ikke staver og tapper i øyet som ser, men synsinntrykket blir laget av signaler i hjernen. En kunstig stimulering av sentre i hjernen kan gi falske synsinntrykk. Hvordan hjernen tolker signaler den mottar via øyet kan gi diverse former for **synsbedrag**.

Nese og lukt

Det er kjemoreseptorer som registrerer lukt og smak. Luktesansen brukes til å finne og identifisere mat, artsfrender, seksualpartnere, samt predatorer. Lukten kan gi signaler om bedrevet og giftig mat eller giftige gasser som hydrogensulfid og ammoniakk. Første gangen vi kjenner lukten av en parfyme eller vanilje er luktinntrykket sterkt, men er den samme lukten tilstede over lenger tid blir man adaptert til lukten og kjenner den ikke lenger så godt. Dyr bruker lukt til å markere territorium og revir.

Pattedyr har et vomeronasalt organ (Jacobsonske organer) som registrerer feromoner og finnes i nesen atskilt fra luktreseptorene, og som sender signal til hypothalamus. De **Jacobsonske organer** er to væskefylte sekker med luktepitel på hver side av neseskilleveggen, og munner ut i den **Stensenske nesegang** (*canalis nasopalatinus*). Til nesehulene er det tilknyttet bihuler (sinuser) i silbeinet (silbeincellene), kilebeinet (*sinus sphenoidalis*), pannebeinet (*sinus frontalis*) og overkjevebeinet (*sinus maxillaris*). Insekter bruker **feromoner** som signalstoff. Feromoner kan fraktes mellom forskjellige individer av en art, f.eks. når dyret skal finne et parringspartner.

Rundmunner har luktorgan plassert dorsalt på hodet. Fisk har luktgruber. Hos de andre virveldyrene fører to **nesebor** inn til to nesehuler (*carvum nasi*) atskilt av en skillevegg og med åpning mot hode og munnhule. Den ytre nesen bestående av brus er mer eller mindre dekket av hår. Nesehulen er kledd med luktepitel og en del er kledd med cilier.

Luktecellene i nesen hos fisk er av samme type som hos de andre virveldyrene og virker bare når de holdes fuktig. Hos landlevende dyr er det kjertler som utskiller fuktighet i nesen. **Nesemuslingene** (*conchae nasales*), som danner foldete beinplater for å øke overflatearealet, er spiralfomet, fyller en stor del av nesehulrommet. Nesemuslingen er festet til overkjevebeinet og går fra utvendig nesehule til neseskilleveggen. Nesemuslingen gir stor kontaktflate mellom slimhinner og luft. Lukten blir fuktet, oppvarmet og renses i nesemuslingen. Nesemuslingen er sterkt redusert hos dyr som ikke er avhengig av luktesansen, f.eks. menneske og hval. Hos dyr som er avhengig av luktesansen for å finne mat, lokalisere fiender og predatorer, og gjenfinne artsfrender er nesemuslingen meget velutviklet.

Bak i nesen er det vanligvis 5 **silbeinsblader** (*ethmoturbinalia*) fra silbeinet. **Luktepitelet** med primære sanseceller som registrerer luktmolekyler ligger bak i nesehulen på silbeinsbladene. Luktepitelet med millioner av luktreseptorer med ikke-

bevegelige cilier i spissen går ut i et lag med slim på epiteloverflaten. Den andre enden av luktereseptorene (kjemoreseptorene) i den øvre delen av nesen er et akson som går direkte til luktkolben i hjernen via den første hjernenerven *nervus olfactorius*. Signalet går videre til luktsentre i hjernebarken og til det limbiske system, og påvirker emosjonell atferd og følelser. Når luktstoff bindes til reseptorer på ciliemembranen skjer det en signalkaskade og signaloverføringsveien går via G-proteiner, syklisk AMP (cAMP), åpning av natriumkanaler og depolarisering samt aksjonspotensial. Det er mer enn tusen forskjellige gener som koder for tusen forskjellige luktreseptorer og som kan registrere tusenvis av forskjellige lukter, bla. eterisk lukt av frukt og blomster, moskus, råttne og stinkende lukt. Richard Axel og Linda Buck delte nobelprisen i medisin eller fysiologi for studiet av genfamilier og luktreseptorer. **Slimhinnen** foran i nesen er rødfarget og har slimproduserende kjertler. Hos flere pattedyr er området rundt neseborene dekket av hud med kjertler (*rhinarium*).

Øye og syn

Øyet registrer elektromagnetisk stråling. Øyet har utviklet seg uavhengig av hverandre flere ganger gjennom evolusjonen. Encellede dyr kan ha en **øyeflekk** som registrerer lys. Øyeflekker (*ocelli*, ent. *ocellus*) finnes hos invertebrater. Pigguder kan ha flatøyne hvor lysregistrerende celler ligger i hudoverflaten. Hos noen senkes de lysregistrerende cellene ned i en skål eller grop i form av en øyekopp som registrer lys og lysretning uten å gi noe bilde. Lys som kommer inn gjennom en åpning i øyekoppen registreres av fotoreseptorer med lysabsorberende pigmenter. Retningen på lyset bestemmes i hjernegangliene og dyret beveger seg inntil dyret har kommet inn i skygge og vekk fra predatorer. Øye med en linse konsentrerer lyset mot fotoreseptorene. Leddyrene (artropodene) har et sammensatt øye (**fasettøye**) bestående av mange separate **ommatidier**, hver med egen linse og hornhinne. Fasettøye danner et mosaikkøye som raskt registrerer bevegelse og skygge. Antall ommatidier i et øye varierer fra 20 hos krepsdyr til 20.000 hos enkelte insekter. Hvert ommatidium består av en bikonveks linse og en krystallkjegle som fokuserer lys på en fotoreseptorcelle, retinularcelle, med lysfølsom membran med mikrovilli med rhodopsin. Rhodopsin er fotpigment i øynene hos bløtdyr, leddyr og virveldyr. Rhodopsin består av proteinet opsin og retinal som er et aldehyd av vitamin A. Vitamin A lages fra provitamin A (betakaroten) som kommer fra planter. Membranen til flere retinulare celler kan slå seg sammen og dannet et stavformet lysfølsomt **rhabdom**. Fasettøyet er tilpasset forskjellig lysintensitet ved en skjede av celler med pigmenter som omgir hvert ommatidium. Fasettøyet som registrerer opptil 250 bilder per sekund er velegnet til å oppdage bevegelse fra predatorer og byttedyr. Fasettøyet hos pollinerende insekter er spesielt følsomt for rødt, gult og UV. Leddyrene kan i tillegg ha **punktøyne** (oceller). Øyet hos vertebratene, et kameraøye, er forskjellig konstruert, men er laget over samme lest.

Bildesyn med to øyne (binokulært) er velegnet til å måle avstand og dybde. Synsskarphet (visus) er et mål på å kunne se to atskilte punkter. Øyet hos

vertebrater er kuleformet med en vegg omgitt av tre lag. Ytterst på øyeplet finnes **senehinnen** (*sclera*) med et seigt, tykt og sterkt lag med bindevev. Det er senehinnen som danner det hvite i øyet hvor det også er blodkar. I midten finnes **årehinnen** (*chorioidea*) som danner et tynt lag med pigmenter, blodkar og bindevev. Årehinnen er en skjede med celler som inneholder svart pigment som absorberer lys og hindrer lys i å bli reflektert inn i fotoreseptorene. Innerst finnes **netthinnen** (*retina*) tilsvarende en lysfølsom film. Mot årehinnen er det et lag med epitelceller med pigment (*tapetum nigrum*) etterfulgt av synsceller (staver og tapper), to lag nerveceller med neuritter som samles i synsnerven med utløp i bakveggen. Sentralt foran på øyet blir senehinnen tynn og danner en gjennomsiktig **hornhinne** (*cornea*) med flerlaget epitel. Hornhinnen er en fortykkelse som akkurat dekker den fargete sentrale delen av øyet (pupille og iris). Hornhinnen slipper lys inn i øyet, har bøyd overflate og virker som en fast linse. Innenfor hornhinnen og mellom linsen finnes et **øyekammer** med væske (kammervann) (*humor aqueus*). Innen for dette finnes en ringformet **regnbuehinne** (*iris*) som er en fortsettelse av årehinnen, og like bak regnbuehinnen ligger en gjennomsiktig **linse** som fokuserer lyset ned på retina. Linsen tilpasses for å se på forskjellig avstand. Åpningen (diafragma) til iris regulerer mengden lys, og størrelsen på åpningen kalt **pupillen**, er rund eller spalteformet. Hos mennesket er pupillen rund. Mengden lys som kommer inn i øyet styres av iris, en blende kalt **irisblende** som ligger mellom linsen og hornhinnen. Irisblendens størrelse påvirker størrelsen på pupillen (gjennomsiktig sone). Pupillen trekker seg sammen og blir mindre i sterkt lys og når man ser på objekter nær øyet. Pupillens størrelse kan reguleres av en ringmuskel (sfinkter), og størrelsen avhenger av mengden lys. I svakt lys blir pupillen større. Irisblendens størrelse er en ring av glatt muskulatur og fargen er blå, grå, grønn eller brun avhengig av pigmenter. Når sirkulære muskler trekker seg sammen minsker størrelsen på pupillen. Andre radiale muskler trekker seg sammen og åpner pupillen.

Linsen som er en gjennomsiktig proteinskive fokuserer et bilde på netthinnen ved å endre form (akkomodasjon). **Akkomodasjon** skjer ved at linsens form endres. Musklene i ciliarlegemet trekker seg sammen slik at trådene som festes til kanten av linsen slappes av. Linsen blir da tykkere og bildet beveger seg lengre fram slik at ting som er nær øyet blir skarpt. Pupillen er rund hos mennesket, eller loddrett spalteformet hos katt og rev eller vannrett spalteformet hos drøvtyggere og hest.

Øyet hos mennesket er innstilt på å se ting på lang avstand og linsen er da flat. Vi må stramme muskler for å kunne fokusere på kort avstand hvor den elastiske linsen blir mer kuleformet, i motsetning til fisk hvor akkomodasjonen er innstilt på å se på korte avstander. Skal vi fokusere på lang avstand slappes musklene og linsen blir flatere. Bakerste øyekammer er fylt av et viskøst geléaktig **glasslegeme** (*corpus vitreum*) som utgjør den største delen av øyets volum. Hos nattaktive dyr har den innovervendte årehinnen et lysreflekterende sjikt (*tapetum lucidum*). Denne refleksjonen kan observeres hvis man om natten sender lys med en lyskaster eller lommelykt mot nattaktive dyr.

Pattedyrøyet ligger beskyttet i en **øyehule** (*orbita*). Hornhinnen går over i den tilgrensende hus via **bindehinnen** (*conjunctiva*). Øyet kan ved hjelp av seks **øyemuskl**er bevegges opp, ned og til begge sider. Noen dyr kan trekke øyet inn i øyehulen (*retractor bulbi*). Foran kan øyet være beskyttet av øyelokk (*palpabrae*).

Virveldyr har et øvre og nedre **øyelokk** (hudfolder) som kan trekkes ned over øyet ved hjelp av muskler. Hos pattedyr er det øverste øyelokket mest utviklet, hos andre det nedre. Rundmunn, fisk og froskelarver mangler øyelokk. Krypdyr, fugler og noen pattedyr kan ha et ekstra øyelokk kalt **blinkhinne**, som kan trekkes foran øyet når det dras tilbake i øyehulen. I vårt øye kan vi se de evolusjonære reminiscensene fra en rødfarget blinkhinnen innerst i øyekroken mot nesens. Kjørtler på undersiden av øyelokket holder øyet fuktig. Det finnes **tårekjørtler** med åpning i bakerste øyekrok og den Hardenske kjertel i forreste øyekrok. Gjennom flere åpninger i det øvre øyelokk er det tårer som fukter, skyller og desinfiserer øyet, inneholder bl.a. sideroforer som binder jern og gjør jern utilgjengelig for bakterievekst. Tåresekretet ledes vekk via tårekanalen som går ned i nesehulen. Ved kraftig gråt blir nesens fylt av tåresekret og vi snufser.

Øyet anlegges i embryo som et stilket utposning fra hjernedelen som blir til mellomhjerne.

Netthinnen har lysfølsomme staver og tapper som dekker ca. 2/3 av den bakre delen av øyeeplet. I tapp- og stavceller er plasmamembranen foldet og danner plater med membraner med fotopigment som øker den lysabsorberende flaten.

Pigmentet *cis*-retinal er koblet til et protein kalt **opsin** og danner **rhodopsin**. Retinal lages fra vitamin A, som igjen lages fra provitamin A (β -karoten) fra planter. I mørke er retinal i *cis*-form bundet til opsin og cyklisk GMP (cGMP) åpner uspesifikke kanaler for natrium og andre ioner i stavene. Stavcellene depolariseres og skiller ut neurotransmitteren glutamat. Glutamat hyperpolariserer membranen i de bipolare cellene slik at det ikke sendes noe signal. Fotoreseptorene har altså normalt åpne ionekanaler og er således forskjellige fra andre neuroner. Den kontinuerlige depolariseringen gir kontinuerlig utskillelse av glutamat, og det lages ikke noe aksjonspotensial i mørke. Graden av frigivelse av neurotransmitter er gradert avhengig av depolariseringen. I lys omdannes retinal fra *cis* til *trans* ved rotasjon rundt en karbon-karbon dobbeltbinding med antibindende elektronorbital. Rhodopsin endrer derved form og det skjer en atskillelse mellom opsin og retinal. Ved konformasjonsendringen bindes et **G-protein** kalt **transducin**. Transducin aktiverer en esterase som hydrolyserer **syklisk GMP** (cGMP) til GMP. Når nivået av cGMP blir lavere lukkes natriumkanalene og stavcellene blir mer negative (hyperpolarisering). Dette fører til at stavcellene skiller ut mindre av neurotransmitteren og aminosyren glutamat. Ved overgang fra sterkt til svakt lys blir man blind et øyeblikk.

Synspigmentet ligger i spissen av sensoriske celler kalt **tapper**, som registrerer farger, og **staver** som registrerer sort/hvitt. Tappene er tilpasset dagsyn og stavene nattnsyn. Stavene virker i svakt lys, registrerer form og bevegelse, og de fleste av stavene ligger i periferien av netthinnen. Man ser derved objekter bedre i mørke ved å fokusere litt til siden for objektet. Tappene brukes i dagslys, registrerer flere detaljer og gir **fargesyn**. Fargesynet er avhengig av tre forskjellige tapper som hos primatene registrer bølgelengder tilsvarende rødt, grønt og blått. Hos rovfugl og pattedyr er de fleste tapper og staver samlet i **fovea**, et lite nedtrykket område i senter av retina. Her er retina tynn og gir et skarpt bilde. Absorbert lys gir endringer i informasjon til bipolare ganglionceller fra staver og tapper. Synspigmentet hos pattedyr er synspurpur (rhodopsin), men ferskvannsfisk, rumpetroll og vannsalamander kan ha synspigmentet porfyropsin, mens dyphavsfisk kan ha

blåttfølsomt krysopsin. Mange dyppvannsorganismer kan produsere lys ved hjelp av lysfluesystemet luciferin-luciferase.

Det er fem hovedtyper neuroner i øyet: Fotoreseptorer (staver og tapper) som har synapser til **bipolare celler**. Bipolare celler har synaptisk kontakt med **ganglionceller**. Neuroner i netthinnen kommuniserer med graderte synaptiske potensialer. Det er to typer laterale interneuroner: horisontale celler og amakrine celler. **Horisontale celler** mottar informasjon fra fotoreseptorceller og sender signalet til bipolare celler. **Amakrine celler** mottar signal fra bipolare celler og sender signalet tilbake til bipolare celler eller ganglionceller. Noen av ganglioncellene går til **suprakiasmatisk kjerne** som er den indre **biologiske klokke** som deltar i sirkadiske rytmer som følger ca. 24-timers syklus. Disse ganglioncellene inneholder det lysfølsomme pigmentet **melanopsin** og deltar i lysregistrering som er uavhengig av den visuelle delen av lyset.

Fisk, amfibier, krypdyr, fugl og pattedyr har et såkalt "tredje øye" på toppen av hodeskallen, et øye som ikke har synsfunksjon, men virker som lysreseptor i styring av den biologiske klokka. Lyssignalet mottas av **pinealkjertelen** (epifysen, *corpus pineale*) men kan også komme via den suprakiasmatiske kjerne. I mørke og skumring gir dette signal til pinealkjertelen hos mennesket til å lage mer melatonin, og vi føler oss søvnige. I stadig flere organismer oppdager man klokkegener som lager spesielle klokkeproteiner som styrer de **biologiske rytmer**.

Den biologiske klokken som måles tiden stilles av ytre omgivelser, bl.a. demnings- og skumringslyset. Dyr og planter har døgnrytmer og årsrytmer. Dyr kan være dagaktive, nattaktive eller spesielt aktive ved skumring eller demring. Den døgnaktiviteten er tilpasset en livsstrategi som gir økt overlevelse og beskyttelse mot predatorer. Døgnrytmen følger aktivitetsrytmer i menneskekroppen. Hjerterytme (hjerteslagsfrekvens), hjernerytme, soverytme, kroppstemperatur er eksempler på **endogene rytmer**. Ved lange flyreiser kan man oppleve "jet-lag" hvor kroppen bruker tid på å tilpasse seg ny syklus av dag og natt. Flyr man østover tar det lenger tid å restille klokken enn om man flyr vestover. Sykehuspersonell og industriarbeidere som har skiftarbeid får søvnproblemer og kan lettere pådra seg sykdommer når den våkne perioden er i ufase med den biologiske klokken, og det blir forstyrrelser i hormonbalansen. Melatonin kan også virke som en antioksidant. Nord for polarsirkelen kan midnattsol og vintermørke gi forstyrrelser i stillingen av den biologiske klokken. Ved ekvator er det liten eller ingen forskjell mellom dag- og natllengden gjennom året, og organismer i disse strøkene må ha en cirkumannuall kalender som styrer tidspunkt for reproduksjon.

Netthinnen (*retina*) inneholder svært få tapper hos nattaktive dyr, men hos dagaktive dyr er det flere tapper. **Stavene** pakket tett med en trang passasje mellom dem har et ytre segment med rhodopsin pakket i flate disker. Innerst har stavene et indre segment med mange mitokondrier og deretter kjerne og en synapse koblet til et neuron. Det ytre segmentet har mange natriumkanaler. Na^+ som kommer inn i det ytre segmentet går til det indre segmentet som pumper Na^+ ut igjen. Et foton absorbert av rhodopsin i det ytre segmentet får natriumkanaler til å lukke seg, men natriumpumpen i det indre segmentet fortsetter og dette gir en hyperpolarisering hvor ladningen blir ennå mer negativ inne i cellen. *Cis-trans* endringen i retinal ved

absorpsjon av et foton gjør at rhodopsin endrer formen på et enzym som aktiverer flere hundre transducinproteiner. Transducin aktiverer fosfodiesterase som lager GMP som gir lukking av natriumkanalene. Absorpsjon av ett foton gir hydrolyse av 10^5 molekyler med syklisk GMP (cGMP). **Tapper** er kortere enn staver og det er tre typer tapper med tre forskjellige opsinmolekyler tilpasset blått, grønt og rødt lys i bølgelengdeområdet 315-760 nanometer (nm). Lys med kortere bølgelengde brytes mer enn lange (kromatisk abberasjon) slik at alle bølgelengder kan ikke være i fokus samtidig. Insekter kan også benytte UV-lys. Hver tapp er festet til et neuron. Hvert neuron er forbundet med ganglionceller og aksoner fra disse er en del av den optiske nerven som går til hjernen. Frekvensen av nerveimpulser påvirkes av lysintensiteten. Forholdet mellom neuroner (**bipolare celler**) og **ganglionceller** er 1:1 i sentrum. Hver ganglioncelle har et mottakerfelt bestående av en gruppe fotoreseptorer som lyset må treffe for å aktivere ganglioncellen og gi et aksjonspotensial. Ganglioncellene mottar signaler om farge, lysstyrke og bevegelser. I utkanten av øyet er det mange reseptorceller bundet til et neuron. Denne delen oppdager bevegelser og kanter. **Amakrine celler** (gr. *a* - ikke; *makros* - lang; *is* - fiber) og **horisontale celler** er neuroner i netthinnen som samordner synsinformasjon. Signaler fra staver og tapper kan følge laterale og vertikale veier. I laterale veier deltar horisontale celler som frakter signal fra tapper eller staver til en andre reseptorceller og bipolar celler, mens bipolar celler som ikke blir belyst og reseptorceller lenger unna blir hemmet. Dette gjør at kanter og konturer kommer tydeligere fram og kontrasten øker. Amakrine celler sprer nervesignalet fra en bipolar celle til flere ganglionceller. I vertikale veier overføres informasjonen direkte fra reseptorceller til ganglionceller eller bipolar celler.

Signalet som kommer fram til ganglioncellene har passert minst to synapser. Horisontalceller og amakrine celler lager lateral synapsekobling til andre celler, hvorav noen er eksiterende og andre er hemmende. I mørke lager ganglionceller en lav frekvens med aksjonspotensialer. Noen av aksonene fra ganglioncellene danner en optisk overkrysning (*chiasma*). Informasjonen fra venstre synsfelt lager bilde på høyre side av netthinnen og fortsette til høyre side av synscortex. Høyre synsfelt får bilde på venstre side av netthinnen og havner på venstre side av synscortex. I sentrum av retina i øyets optiske akse er det et gulfarget område kalt den **gule flekk** (*macula lutea*), og bildet er skarpt bare i sentrum av *macula lutea* hvor det omtrent bare er tapper (*fovea centralis*). De fleste lysstrålene vil samles i den gule flekk og her er synet skarpest, men som endrer seg når man blir eldre. Dette er basis for teknikken når man setter pekefinger og tommeltott mot hverandre som lager et lite hull og man ser tallene i telefonkatalogen tydeligere.

Synsnervene (*nervus opticus*) som fører synsinntrykkene til hjernen kommer ut i retina og danner der den **blinde flekk** (*pipilla nervi optici*). Synsnervene er festet til øyeeplet til siden for den optiske aksens i øyet. Den blinde flekk er et eksempel på at evolusjonen ikke alltid frembringer den optimale synsløsningen. Blekksprutøyet er derimot en evolusjonær mer optimal konstruksjon.

Synsnervene, bestående av aksoner fra mer enn en million ganglionceller fra hvert øyet, møtes i skallen i **synsnervekrysningen** (*chiasma opticum*) hvor de krysser hverandre i gulvet i hypothalamus. Noen optiske nerver krysser og går over til motsatt side av hjernen. Aksonene fra ganglioncellene går gjennom den **laterale genikulat kjerne** (l. *geniculum* - lite kne) i thalamus og fortsetter til den primære

synscortex i bakhodelappen (*lobus occipitalis*). Kartet i synscortex tilsvarer det romlige kartet i netthinnen. Impulser fra høyre del fra begge øyne føres til høyre hjernehalvdel og de fra venstre del av øyet føres til venstre hjernehalvdel. Synssystemet forsterker kontraster ved kanter, grenser og konturer. Deler av assosiasjonssenteret i storehjernen deltar i tolkningen av synsintrykkene.

Øyelokkene (*palpebrae*) med slimhud på innsiden er hudfolder som beskytter øyeeplet. Hos pattedyr er det øvre **øyelokk** stort og bevegelig sammenlignet med nedre øyelokk. Over menneskeøyet er det **øyebryn** bestående av hår lagt slik at det skal lede regnvann og svette vekk fra øyet. Hos eldre menn kan hårene i øyebrynene bli lange og buskete. På øyelokkene er det følehår (**øyevipper**). Ved berøring av følehårene lukker øyelokkene seg i refleks.

Unge kvinner føler seg mer seksuelt attraktive hvis de har lange sensuelle øyevipper. I hvert fall presenteres det slik i reklamen. Øyevippene og øyebryn blir også farget med øyesminke, mascara (l. *mascara* - maske), og huden rundt øynene kan bli dekket av øyeskygge i ymse farger (kosmetisk ansiktsmaling med kulturelt og biologisk opphav).

Flere pattedyr har en seig brusaktig **blinkhinne** som beveger seg over øyeoverflaten når øyet trekkes tilbake i øyehulen, spesielt utviklet hos hovdyr. Hos mennesket ses restene av blinkhinnen i øyekroken. Det finnes **tårekjertler** (*glandula lacrimalis*) som produserer tårer. Tårene kommer ut gjennom åpninger i øvre øyelokk og holder øyet fuktig. Tårene går ut gjennom et øvre og nedre tårepunkt i øyekroken, samles i en tårekanal hvor tårene ledes inn i nesehulen. Tårepunktene kan ses som forhøyninger under øvre og nedre øyelokk nærmest nesen. Kanten på øyelokket har et fettlag som hindrer tårene å renne ned langs kinnet, unntatt ved gråt hos menneske hvor det renner over og nesen blir oversvømt av tårer. Den **Harderske kjertel** er rudimentær hos primatene.

Synsforstyrrelser

Med vår vilje kan vi rette øynene mot en bestemt gjenstand, men koordineringen av de to øyebevegelsene skjer ved refleks. Ved normalt syn fokuseres lysstrålene på netthinnen (retina). Krumming av linsen øker for å kunne se klart og skarpt på nært hold. Ved **nærsynhet** (myopi) fokuseres lysstrålene før netthinnen (retina) når man ser på objekter som ligger langt unna. Dette skyldes et lengre øye (bulbus) og kan korrigeres med en spredelinse (konkav linse). En konkav linse kan brukes som forminskelsesglass.

Langsynthet (hypermetropi) skyldes at strålene blir fokusert bak retina når man ser på objekter nær inntil øyet. Bildet av det man ser på dannes bak netthinnen. Øyet er for kort, og dette kan korrigeres med en samlelinse (konveks linse). Samlelinsen gjør at bildet treffer netthinnen. Hvis en langsynt ikke bruker briller må akkomodasjonen av linsen skje kontinuerlig, noe som er slitsomt og kan gi hodepine. En konkav linse kan brukes som forstørrelsesglass.

Astigmatisme skyldes at strålene ikke fokuseres jevnt på netthinnen (retina) fordi hornhinne (*cornea*) ikke er jevnet krummet i alle retninger.

Hos eldre mennesker mister linsen evnen til å endre form (**akkomodasjon**) for å

kunne fokusere på objekter som ligger nær inntil øyet. I bifokale briller er den øverste delen av glassene for langsyn og den nederste delen for nærsyn.

Synsstyrke er et mål på å gjenkjenne objekter på en viss avstand. Til test av dette kan man bruke en standardisert synsstyrkeplakat med bokstavrekker med minkende størrelse. Man stiller forsøkspersonen en bestemt avstand fra plakaten og ber vedkommende å lese bokstavene ovenfra og nedover til ikke lenger bokstavene kan gjenkjennes og atskilles. I film sendes bilder fortløpende etter hverandre med slik hastighet at det ikke flimrer.

For å kunne bedømme avstand er man avhengig av to øyne og stereoskopsyn. Er ett øye uvirksomt blir **avstandsbedømmelse** vanskelig. Stereoskopsyn baserer seg på at et objekt betraktes med forskjellige synsvinkler i de to øynene. Hvis to bilder som er tatt i litt forskjellig vinkel legges ved siden av hverandre og betraktes gjennom en stereolupe kan det framkomme et tredimensjonalt bilde., men noen mangler denne evnen til å se 3D. Hvis bildet av et objekt ikke faller på samme sted i de to øynene fremkommer **dobbeltsyn**. Dobbeltsyn kan gjøre at man føler seg kvalm.

Synsfeltet angir hvor langt ut til siden man kan observere et objekt når man har fokusert synet rett fram. Sidesynet gjenkjenner ikke objekter som sådan, men er meget følsomt for bevegelser. Dette for at dyret skal kunne reagere raskt på noe som beveger seg i kanten av synsfeltet og f.eks. kan være en farlig predator. Generelt er området utenfor den gule flekk mer følsomt for bevegelser. Sidesynet er bl.a. viktig for bilførere. En hypotese er at kvinner har et mer effektivt sidesyn enn menn. Menn har øynene mer rettet framover, slik en superpredator er konstruert. Uansett er det hos mennesket så stor biologisk variasjon mellom menn og kvinner at det er vanskelig å lage noen stereotypier.

Kameleoner er krypdyr med store øyne som raskt kan bevegges uavhengig av hverandre slik at de kan se både forover og bakover på hver side. Ugler har fremoverrettet syn, men vender hodet for å se til siden og bakover.

Når man beveger seg fra lys til mørke tar det litt tid før adapteres. I den gule flekk er det flest tapper og disse trenger mer lys enn stavene. Stavene er mer lysfølsomme, men det betyr også at det blir vanskeligere å fokusere på et objekt. Når man blir eldre adapteres øyet saktere fra lys til mørke, noe som bl.a. kan representere en fare når man kjører bil fra et solfylt område med snø inn i en mørk tunnel. Dette vet veivesenet slik at den fremste delen av tunnelåpningen er ustyrt med mye lys slik at øyet skal få tid til å adaptere seg til det nye lysmiljøet. I kraftig sterkt lys brytes rhodopsin ned, og man blir halvblind inntil nytt synspigment blir bygget opp. Sterke reflekser fra snø kan gi solblindhet. Øyne mot beskyttes mot UV-stråling og sterkt lys.

Hvis mengden kammervann i øyet øker vil dette gi økt trykk i øyet som kan utvikle seg til **grønn stær** (glaukom). Økt trykk i øyet kan observeres i et oftalmoskop ved at veggene ved den blinde flekk presses utover. Endringer i blodårene i retina kan gi indikasjoner på andre sykdomstilstander som diabetes og høyt blodtrykk. **Grå stær** (katarakt) skyldes en uklar linse.

Seks tverrstripete muskler styrer øynets bevegelse, og samsyn og dybdesyn

avhenger av koordinert bevegelse av de to øynene. Selv om det er to øyne blir det bare ett bilde, og det ene øyet er dominant. Hvilket som er dominant finnes hvis man strekker ut armen og peker på et objekt med begge øyne åpne. Lukk deretter henholdsvis hvert av øynene og finn hvilket som viser riktig punkt.

Hvis øyemusklene ikke holder øyeeplet på plass kan dette gi skjeløydhed og dobbeltsyn som kan utvikle seg til **strabisme** ved at bildet fra det ene øyet undertrykkes. Hyperfori er sjeling i vertikalplan. Sjeling i horisontalplanet kan være enten konvergent eller divergent strabisme (strabismus).

Fargeblindhet skyldes mangler på en eller flere av de fargeregistrerende tappene og nedarves kjønnsbundet via X-kromosomet, og er derfor vanligst hos menn. Den vanligste typen er rød-grønnfargeblindhet med vanskeligheter med å skille rødt og grønt. Kan identifiseres med et tall skrevet på en plate med rød prikker mot bakgrunn med grønne prikker (Ishihara fargeblindplater). I svakt lys blir alle fargeblinde, og landskapet trer fram i gråtoner.

Størrelsen på pupillen kan økes (pupilledilatasjon) ved tilføring av atropin, kokain og adrenalin som påvirkes muskler i øyet. Morfin og heroin gir små pupiller og kan brukes som tegn på narkotikapåvirkning.

Labyrintorganet - hørsel og balanse

Labyrintorganet er et **statoakustisk organ** for hørsel, strømning og likevekt. **Likvektssansen** registreres av reseptorer i **bueganger** og sekkformete utvekster i labyrinten i det indre øret. Roterer og dreier kroppen registreres dette av sansehår som følger bevegelsen av lymfen i de horisontale buegangene, og kan resultere i kvalme.

Labyrintorganet består av tre bueganger vinkelrett på hverandre. Ved alle former for kroppsbevegelse, hodets stilling, aksellerasjon, nedbremsing, rotasjon, heving og senking så blir dette oppfanget av lymfen i buegangene, som via nervesystemet deretter sender beskjeder til kroppens muskler som justerer seg i forhold til hverandre slik at kroppen ikke faller. Gåing og løping er et kontrollert fall forover hvor beinet som settes framover hindrer et fall. Hvis man glir på isen settes systemet for kroppsplasseringens likevekt lynraskt refleksmessig i sving med nerveimpulser til de rette muskler for å gjenopprette balansen.

Øret er konstruert for å kunne motta lydbølger. Den ytre **øretrakten** samler, fokuserer og retningsbestemmer lyden. Det ytre øret, øretrakten, består av en øremusling og en øregang. Det ytre øre av brusk er traktformet og kan beveges med muskler. Pattedyr som hjortedyr og hare kan bevege de traktformete ørene i forskjellig retning for optimal hørsel og registrering av predatorer. Noen mennesker har evnen til å bevege ørene, en evolusjonær reminiscens fra våre pattedyrformødre. Vi kan legge en hul hånd opp til øretrakten for bedre å høre svake lyder. Mennesker har en utstikkende tapp på den øvre bakre kanten av øret, kalt Darwins øretapp (tuberculum darwinii) som er en evolusjonær reminiscens av ørespissen på en gang et større ytre øre. Ytterøret er lite hos gravende former og

sjøpattedyr, men stort hos nattaktive dyr. Både delfiner med klikkelyder og flaggermus bruker lydbølger, ikke radiobølger, til ekkolokalisering (**biosonar**) for å bestemme form, tetthet og lokalisering av objekter. Flaggermus gjør raske endringer i flyruten. Lazaro Spallanzani studerte orienteringssansen hos flaggermus, og fant at blindete flaggermus klarer å unngå å fly på objekter og kan fange insekter. Flaggermus sender ut høyfrekvent ultralydskrik og registrerer ekkoet av lydrefleksjonen (ekkolokalisering). Noen insekter hører den høyfrekvente lyden fra biosonaren til flaggermus og kan på denne måten unngå å bli fanget ved raskt å endre flyvei (negativ fonotaksis).

En hunngresshoppe er mest følsom for lyd ca. 5 kHz og beveger seg mot en hann (positiv fonotaksis). Øret hos gresshoppen er en membranromhinne under kneet på forbeina, forbundet med et luftfylt rør og en ytre åpning.

Store ytre vendbare ører gir økt hørsel som forsvar mot predatorer, men ører kan også fjerne overskudd av varme som hos afrikansk elefant.

Lydbølgene går med forskjellig hastighet og bølgelengde i vann og i luft. Lyd i luft ved romtemperatur beveger seg ca. 344 meter per sekund. Vi pleier å telle antall tresekunder for å finne ut hvor langt et tordenvær er unna i kilometer fra vi ser lysglimtet til vi hører tordenskrallet. Tidsforskjellen mellom registrering av lyden i de to ørene kan brukes til å retningsbestemme lyden. Lydbølgene har forskjellige faser og faseforskjellene kan brukes til retningsbestemmelse. Lydbølgene setter skjelettet i hodet i bevegelse og det er derfor vanskelig å kjenne igjen lyden av sin egen stemme når man hører den fra radio eller en båndopptaker.

Vibrasjoner av luft blir registrert av en mekaniske reseptorer. I den øverste delen av labyrinten er det tre hinneaktige **bueganger** (buekanaler) som utgår fra *utriculus* i forgården (*vestibulum*). De tre membranbuekanalene (membranlabyrinter) er omgitt av tre beinlabyrinter. Det sekkformete kammeret *sacculi* (*sacculus*) er den nedre delen av *vestibulum*, og sammen med det øvre sekkformete kammeret *utriculus* danner de *vestibulum*. Det er en avsnøring og tynn kanal mellom *utriculus* og *sacculus*.

De tre halvsirkulære buegangene står vinkelrett på hverandre og er fylt med **endolymfe**. I en av åpningene i hver av de tre buekanalene er det mot *utriculus* en liten pæreformet forstørrelse eller sekk kalt *ampulla*. Ampullene har en kam (*crista ampulla*) som har sanseceller og sansehår i en gelémasse med kalkkorn, og medvirker i strømming og dreiningssans. Dreining på hodet gir strømming av en væske (endolymfe). I *ampulla* er det hårceller kalt *crista*, og disse er lik hårcellene i *utriculus* og *sacculus*. Stereocilier i hårcellene i *crista* påvirkes av bevegelse av endolymfen i kanalene. *Sacculus* og *utriculus* har hårceller som registrerer gravitasjonskreftene i form av øresteiner med kalsiumkarbonat, otolitter. En buegang er horisontalt plassert, og deltar i likevektsansens, sier noe om aksellerasjon og hvor hodet er plassert i forhold til kroppen.

Vår kropp er vant til bevegelser i horisontalplanet, men ikke vertikalbevegelser. Derfor gir bølger sjøsyke og det føles ubehagelig å være i en heis som beveger seg raskt. Har man sjøsyke og legger seg ned påvirkes de semisirkulære kanalene mer normalt. Reflekser fra dette sanseorganet holder kroppen i rett posisjon i forhold til omgivelsene.

Den nedre delen av forgården står i kontakt med et væskefylt hulrom i det indre

øret er formet som et spiralrør, sneglehus, kalt **cochlea** (l. *cochlea* - snegle). Det er hørereseptorer i cochlea i innerøret som inneholder hårceller med mekanoreseptorer som registrerer trykk. Forskjellige frekvenser av lyd aktiverer cochlea på forskjellige steder på sneglehuset. Den snodde beinkanalen i sneglehuset er delt i to deler med en overetasje, **vestibularkanal** (*scala vestibuli*) som munner ut i *vestibulum* og er skilt fra mellomøret via det ovale vindu. Den andre delen av sneglehuset kalt underetasjen/tympankanalen/**trommekanalen** (*scala tympani*) (gr. *tympanon* - tromme) står ikke i direkte kontakt med *vestibulum*. Vestibularkanal og trommekanalen er fylt med væske kalt **perilymfe**, og labyrintorganet er derved atskilt fra veggen i kraniet via hulrommet med perilymfe. Midtkanal, **cochleakanalen**, som ligger mellom vestibularkanal og trommekanalen er fylt med endolymfe og høreorganet kalt **Cortis organ**. Reseptorene ligger mellom to membraner kalt Cortis organ, plassert i sneglegangens nedervegg. Hvert Cortis organ har hårceller i rader som dekker hele lengden av cochleakanalen. Hver hårcelle har stereocilier som går ut i cochleakanalen. Hårcellene hviler på **basilarmembranen** som atskiller den øvre trommekanalen fra den midtre cochleakanalen. Hos fisk er sneglehuset lite utviklet.

Fra vibrasjoner i vann og sidelinjeorganer hos dyr i vann skjedde det en evolusjonær tilpasning til ører og oppfangning av lydbølger gjennom luft. Bein som henger sammen med underkjeve og overkjeve hos krypdyr blir til ørebein hos pattedyrene.

Lydbølgene samles av det ytre øret og ledes gjennom den ytre hørselkanalen fram til trommehinnen i midtøret. Tromhinnen er en membran som skiller det ytre og indre øret. Lydbølgene får trommehinnen til å vibrere med samme frekvens som lyden. Trommehinnens vibrasjoner overføres via det ovale vindu (*fenestra ovalis*) til de lydledende beina hammer, ambolt og stigbøyle.

I **trommehulen** (*cavum tympani*) i mellomøret er det tre små lydledende ørebein (knokler) hvor **hammeren** (*malleus*) er festet til **trommehinnen**, og deretter følger **ambolten** (*incus*) og **stigbøyle** (*stapes*). De små øreknoklene henger sammen og danner en vektstang, og lydbølgene som setter trommehinnen i bevegelse omsettes til kraftige svingninger i væsken i det indre av øret. Stigbøyle overfører lydbølgene til perilymfen. Lydbølgene er svake og treffer trommehinnen (*membrana tympani*) som gir vibrasjoner i hammer, stigbøyle og ambolt som øker styrken av vibrasjonene. Stigbøyle trykker mot en mindre membran på overflaten til sneglehuset (*cochlea*) kalt **det ovale vindu** (*fenestra ovalis*). Dette gir mer kraft per arealenheter og alt dette skjer i midtøret. Det er et rundt membranvindu i beinveggen mot labyrinten, og det ovale vindu står i kontakt med det indre øret/labyrinten som både har hørselreseptorer og stillingsreseptorer for kroppens plassering i rommet (likevektssans). Det ovale vindu overfører bølger fra lydtrykket til endolymfen i *cochlea*. Lydbølgebevegelsen fortsetter i den væskefylte *cochlea* og lydbølger brer seg gjennom **vestibularkanal** og **tympankanalen** (trommekanalen). Når lydbølgen treffer sidene på kanalen så vil **tektorialmembranen** dyttes mot **basilarmembranen** som danner gulvet i cochleakanalen, noe som gir bøyning av hårceller og avfiring av neuroner. Lydreseptorene sitter på basilarmembranen som deler *cochlea* i to. Reseptorhårene er dekket av en tektorialmembran (l. *tectorius* - dekke). Når basilarmembranen bøyes av vibrasjonene vil stereociliene i Cortis organ bli gnidd og presset mot mot den overliggende tektorialmembranen. Lyden går innover vestibularkanal og følger denne helt inn, snur og går ut trommekanalen.

Lydbølgen blir forsterket. Lydbølger med forskjellig frekvens får forskjellige deler av membranen til å vibrere. Bøying av hårceller mot tektorialmembranen får hårcellene til å depolarisere, det blir frigitt neurotransmitteren glutamat, og sensoriske neuroner overfører signalet til hjernen gjennom hørselnerven. Det går nervetråder fra et ganglie i snegleaksen til det Cortiske organ og til gangliet går det greiner fra hjernenerve VIII (*nervus statoacusticus*), hvor det også går greiner til ampullene og *utricleus*. *Nervus statoacusticus* leder nerveimpulsene til hørselsenteret i tinninglappene. Aksoner av sensoriske neuroner danner cochleanerven som er en del av hørselnerven (hjernenerve 8).

Et sammendrag av hørselprosessen er således: Lydbølger går gjennom det ytre øret og får trommehinnen til å vibrere. Hammeren, ambolten og stigbøylen forsterker vibrasjonene, og får det ovale vindu til å vibrere. Vibrasjonene ledes videre gjennom væske og får basilarmembranen til å vibrere. Vibrasjonene registreres av hårceller i Cortis organ som blir stimulert og cochleanerven sender signal videre til hjernen.

Volumet/styrken på lyden bestemmes av amplityden på lydbølgene, jo større amplityde desto kraftigere vibrasjoner, med påfølgende bøying av hårcellene og flere aksjonspotensialer. Tonehøyden bestemmes av frekvensen, og angis i vibrasjoner per sekund, målt i Hertz (Hz). Lav frekvens gir lav tonehøyde, og høy frekvens gir høy tonehøyde. Lyden av en gitt frekvens gir resonansbølger i cochleavæsken som får en spesiell del av basilarmembranen til å vibrere og får noen reseptorer til å sende flere aksjonspotensialer enn andre. Høy frekvens registreres av hårceller nær basis av cochlea. Lav frekvens registreres av hårceller nær spissen av cochlea. Overtoner stimulerer andre hårceller.

Det er en trang gang (**Eustachisk gang**/øretrompet/*tuba auditiva*) mellom den mer eller mindre forbeinete **trommehulen** og svelget (*pharynx*). Dette gjør at det ikke blir noen trykkforskjell mellom det ytre og indre øret.

En hund kan høre lyd opptil 40.000 Hz. Mennesket hører lyd i området 20-20.000 Hz, men er mest følsomt mellom 1000-4000 Hz. Hørselen endrer seg med alder, og når man blir gammel hører man ikke sangen fra fuglekonge.

Retningen lyden kommer fra kan identifiseres fra stereoeffekten fra to ører. Flaggermus og hval har en sonar som gir klikk på 2-3 millisekunder flere hundre ganger per sekund. Det indre øret hos fisk har ikke tromhinne. Det er heller ingen åpning til utsiden av kroppen og *cochlea* mangler. Lydbølgene hos fisk overføres gjennom skjelettet i hodet til det indre av øret hvor otolitter settes i bevegelse og hårceller blir stimulert. Noen fisk har et Weberisk apparat bestående av 3 bein i serie som overfører lyd fra svømmeblære til det indre øret. Hos fugl, og terrestre krypdyr og amfibier overføres lyden fra tromhinnen til det indre øret bare via stigbøylen.

Hos insekter er det hår på antennene som kan registrere lydbølger med bestemte frekvenser. Disse kan registrere summingen av vingslag hos seksualpartnere eller predatorer. Noen insekter har øreformete organer på beina bestående av en tromhinne strukket over et indre kammer med luft og reseptorer som sender signaler til hjernen.

Posisjon og gravitasjon

Proprioreseptorer (l. *proprius* - selv, ens eget) responderer på posisjon i rommet. Gravitasjonskreftene registreres via reseptorer kalt **statocyster** i hule rom i det indre øret. De ytterste kammerne i det indre øret er *succulus* og *utricleus*, og i hver av disse er det **otolitter** (ørestein; gr. *ous* - øre; *lithos* - stein) laget av kalsiumkarbonat som hviler på ansamlinger av cilier som henger sammen med sensoriske reseptorceller. Otolittene er tyngre enn endolymfen. Når statocystene flytter seg påvirkes ciliene. Innenfor det indre øret er det tre væskefylte semisirkulære kanaler orientert i forskjellig plan stilt i vinkel i forhold til hverandre. Inne i disse kanalene er det sensoriske celler koblet til afferente nerver. Fra cellene er det mange korte cilier, kalt (**stereocilier**, som er mikrovilli med aktinfilamenter, samt en lang cilie, kalt **kinocilium**. Kinocilier er bygget opp av 9+2 mikrotubuli. Stereociliene kommer fra hårceller dekket med en gelatinøs kupula (l. *cupula* - liten krukke). Lange cilier fra flere celler er samlet i bunter kalt *cupula* dekket av et gelatinmateriale. *Cupula* bøyes pga. bevegelser i væsken. Trykk av det lange ciliet mot de korte gir depolarisasjon av hårcellene. Hårcellene frigir neurotransmittor som gir en nerveimpuls til hjernen med beskjed om kroppsposisjonen. De mekaniske reseptorene kalles neuromaster. Sammenligning av signaler fra de tre kanalene gir et tredimensjonalt bilde. Hos fisk kommer *cupula* ut i en spalte lateralt langs fisken fra hode til hale kalt **sidelinjeorgan** med små åpninger. Sidelinjeorgan finnes også hos akvatiske amfibier. Sidelinjen har porer som vann kan komme igjennom, og porene leder til en kanal med neuromaster. Trykket av vannet som beveger seg bøyer *cupula* og gir aksjonspotensial i hårcellene. Hos fisk kan sidelinjeorganet brukes til å beregne hastighet, og til å beregne avstand til urørlige objekter eller predatorer i vann som reflekterer lydbølger. En ørret eller laks kan svømme med hodet rettet oppover i elven.

De fleste invertebrater har **statocyster** i et likevektsorgan som kan registrere gravitasjonskreftene. Gravitasjonen får **statolitter**, små sandkorn eller korn med kalsiumkarbonat, til å falle til det laveste mulige punkt i et kammer hvor spesielle reseptorhårceller stimuleres. Hos krepsdyr er statocystene plassert ved basis av antennuler. Settes en kreps med hodet ned blir den stående slik. Hos maneter finnes statocyster langs kanten på skiven. Hos virveldyrene er hårcellene mekanoreseptorer som registrerer bevegelse.

Avanserte hjernefunksjoner hos mennesker

Det skjer en endring i sammenkobling av neuroner ved læring og hukommelse, og gir strukturendringer i hjernen. Hukommelse er evne til å lagre og hente informasjon fra tidligere hendelser og erfaringer. Noe av hukommelsen er motoriske ferdigheter innlært ved repetisjon, hvor tanken ikke deltar. Lære å sykle, og gå på ski og skøyter er noe annet enn å lære matematikk. Ferdigheter som gå, sykle, stå på ski og skøyter, skrive, spille et instrument læres ved gjentakelse, neuroner danner nye koblinger, og straks det er lært er det vanskelig å glemme. Språkaksent og gestikulering er det vanskelig å kvitte seg med. Hjernen mottar kontinuerlige signaler

fra lys, lyd, lukt og berøring, men de fleste signalene filtreres bort som uvesentlige. Hukommelsen kan deles i:

1) **Korttidshukommelse** fra umiddelbare sanseinntrykk fra objekter, bilder eller idéer først blir registrert, før de blir langtidslagret. Korttidshukommelsen har begrenset kapasitet. Korttidshukommelsen sammenligner nær fortid med nåtid og er lokalisert til frontallappen. Kutter ut informasjon hvis det ikke har betydning. Et telefonnummer som brukes sjelden husker man som regel i bare i en kort tid. Hippokampus holder midlertidig på informasjonen.

2) **Langtidshukommelse** er informasjon som er lagret og kan hentes fram på et seinere tidspunkt. Det skjer overføring fra korttidshukommelsen til langtidshukommelsen, og vice versa. Denne overføringen kan aktiveres hvis den kan kobles til tidligere lagret informasjon og erfaring, og det er lettere å huske ved spesielt følelsesbetonte situasjoner. Langtidshukommelsen kan økes ved repetisjon og øvelse. Thalamus, hippokampus og hjernebarken deltar i konsolidering og langtidslagring av hendelser og erfaring. Gir assosiasjon mellom gammel og ny kunnskap.

Faktahukommelse er bevisst lagring og gjenhenting av informasjon (faktakunnskap, navn, steder, objekter) fra langtidshukommelsen. **Ferdighetshukommelse** er lært ved å gjenta bevegelser av kroppen og som blir lagret ubevisst. Hukommelsen kan skyldes strukturelle endringer i dendrittene hvor både kalsium og cytoskjelett er involvert.

Amnesi er et midlertid tap av hukommelse.

Hjernebarken er delt i sterkt foldete lapper. **Pannelappen** (*lobus frontalis*) for assosiasjon, tale, motorcortex og planlegging og organisering av atferd basert på tidligere informasjon; **isselappen** (*lobus parietalis*) for smak, tale, lesing, somatisk sanseinformasjon; **bakhodelappen** (*lobus occipitalis*) for syn og synsassosiasjon, samt **tinninglappen** (*lobus temporalis*) for hørsel og hørselassosiasjon. **Hippokampus** (*hippocampus*) ligger i tinninglappen og deltar i lagring av verbal og følelsesmessig hukommelse av nye sanseinntrykk. På undersiden av tinninglappen er det en fortykkelse av hjernebarken kalt **mandelkjernen** (*amygdala*).

Følelser og belønningssystem

Amygdala vurderer følelser fra erfaring og hukommelse, ansiktsuttrykk, styrer frykt, flukt og aggresjon. Ved trusler sender amygdala signaler om fare. Amygdala tilbakekaller hendelser via hippokampus. Voksne unngår potensielt faretruende situasjoner, husker bilder, skaper årvåkenhet, gir økt hjerterytme og gir svetteing hvis ubehagelige bilder tilbakekalles. Behag- og frykterfaring skjer via neocortex. Amygdala blir overfølsom etter traumatiske farefulle opplevelser med intens redsel, skrekk og følelse av hjelpeløshet. Traumene kan gi økt mengde epinefrin som gjør individet klar til en frykt- og fluktreaksjon. Et posttraumatisk stress kan påvirke informasjonsbehandlingen i hjernen. Ved faktahukommelse overføres informasjon fra hjernebarken til *hippocampus* og *amygdala*, begge inngår i det **limbiske system**, sammen med deler av pannelappen og tinninglappen. *Gyrus cingulatis*, som ligger

over *corpus callosum*, og *gyrus parahippocampalis* er en del av det limbiske system. Samvirke mellom det limbiske system og hjernebarken kan gi følelsesmessige uttrykk, og det er nervekjerner og nervebaner som kobler sammen disse og danner et system for belønning, motivasjon, seksuell atferd og biologiske rytmer. Følelser er et komplekst samvirke mellom flere deler av hjernen, det limbiske system og en ring rundt hjernestammen bestående av hippokampus, amygdala med kjerner, luktkolbene og deler av hypothalamus og thalamus. Disse områdene styrer latter, gråt, følelser knyttet til overlevelse, aggresjon, seksualitet og mat, danner basis for kognitive funksjoner som fornuft, erkjennelse, erfaring og bevissthet. Det styrer følelsesmessig binding til andre individer og omsorg for barn. Selv om det er stor variasjon, er det også kjønnsforskjeller i atferd. Allerede som nyfødt kan barnet gjenkjenne hovedelementer i et fjes.

Belønningssystemet som gir følelse av belønning og velbehag som stimulerer aktiviteter som gir velbehag styres av det mesolimbiske-dopamin-systemet som påvirker to viktige områder av midthjernen, **substantia nigra** og det tilhørende **ventrale tegmentområdet**. Store grupper av celler i belønningssystemet frigir neurotransmitteren dopamin. Nervecellene er ikke direkte koblet til hverandre, men kommuniserer via signalstoffer, hvorav en av disse er neurotransmitteren dopamin. Belønningssystemet er en fundamental del av den opprinnelige hjernen og stimulerer atferd som gir overlevelse. Mat, sex, kjærlighet, følelse av å bli elsket gir økt nivå av dopamin. Det limbiske system er senter for følelser, og er ikke stedet for rasjonell tenkning.

Vi arver bl.a. kroppsform, gemytt, sinnelag, immunsystem, disponering for sykdom, samt intelligens fra våre foreldre. Flere gener er involvert i dannelse, binding, virkning og omsetning av signalstoffer i hjernen, noe som igjen påvirker atferd styrt av hjernen og nervesystemet. Man ønsker helst en sosiologisk forklaring på asosial atferd og sosial mistilpasning forklart med manglende omsorg og stimulanser, dårlig ernæring, påvirkning av narkotika og dårlig omgangskrets, men man må ikke glemme at det også er en betydelig arvelig disposisjon for atferd via bl.a. gener som påvirker signalstoffer i nervesystemet. Imidlertid kan vi med vår avanserte hjerne utøve selvkontroll og atferd som motvirker genetisk disposisjon og primitiv dyrisk atferd. Redsel for store høyder, mørke, edderkopper, slanger, kvalmefølelse ved lukt av bedrevet mat, vemmelse i forbindelse med avføring og oppkast (som kan inneholde parasitter og sykdomsfremkallende bakterier og virus) er en del av overlevelsessystemet koblet til det limbiske system. Under evolusjonen av menneskelig atferd er egoisme, aggresjon og konkurranseinstinkt blitt utviklet hos dominante individer. Imidlertid er også evne til empati, vise omsorg og kjærlighet egenskaper som blir evolusjonært selektert og preferert når kvinner velger partner og potensiell barnefar (seksuell seleksjon).

Frontal lobotomi kutter det limbiske system fra profrontal cortex og gir tap av evne til konsentrasjon og målrettet arbeid. Lobotomi er en del av psykiatriens mørke historie, også i utstrakt bruk i Norge ved Gaustad og Eg sykehus, et tema i bl.a. filmen "Gjøkeredet" med Jack Nicholson. Psykatripasienter ble også behandlet med insulin som ga dramatisk fall i sukkerkonsentrasjonen og tilhørende kramper.

Korttidshukommelsen kan fjernes med et elektrisk støt. **NMDA** (N-metyl-D-aspartat)-reseptoren er en ligand og spenningsregulert kanal som binder

neurotransmittoren glutamat. Glutamat er en aminosyre, som også brukes som smaksforsterker tilsatt matvarer, og gir kjøttsmak, en betenkelig praksis. Kanalen åpnes bare hvis glutamat bindes og membranen depolariseres og styrer kalsium (Ca^{2+}) inn i celler i hippocampus. Ca^{2+} øker følsomheten i synapsene, men må først stimuleres av en spenningsforskjell hvor magnesium (Mg^{2+}) fjernes etterfulgt av glutamat. AMPA er en annen type glutamatreseptor og ligandstyrt ionekanal hvor Na/K gir depolarisering av postsynaptisk membran. Kalsium gir fosforylering av AMPA og stimulerer postsynaptisk neuron til å lage NO, hvor NO får presynaptisk membran til å lage mer glutamat.

Språk

Etter slag har noen vanskeligheter med å snakke. **Brocas område** bakerst på pannelappens venstre side, fremst i motorcortex, styrer leppe, tunge og ansikt og inneholder informasjon som er nødvendig for å kunne snakke, lage ord og uttrykke språk bl.a. ved bevegelse av lepper, tunge og talemuskler. Dette området har fått navn etter legen Pierre Broca som studerte pasienter som hadde mistet evnen til å snakke og skrive setninger. Brocas område organiserer og lager et grammatisk språk. Ved skader i Brocas område forstår vedkommende språk, men kan ikke snakke det.

Wernickes område inneholder informasjon om innhold og grammatikk i språket, og er et språk- og assosiasjonsområde i tinningen. Har fått navn etter tyskeren Carl Wernicke som studerte afasi med vanskeligheter med å forstå språk og formulere ord, lage setninger, hvor talen inneholdt feil ord og lyder. Brocas og Wernickes område er på venstre hjernehalvdel og begge er del av et større språkområde som deltar i høre, se, snakke, og skape ord, samt huske ord, bilder, fakta og steder. Skader på disse områdene kan gi **afasi** (språktap). Tale er styrt fra venstre side (venstre hjernehalvdel) både hos høyre- og venstrehendte. Hva gjør den motsatte siden? Den deltar også i språk, gester og følelser. Områder av hjernen kan koble sammen syn, lyd og språk. Høyre hemisfære er for romorganisering og lyd, men ikke språk. Graden av symmetri i hjernen er forskjellig hos menn og kvinner. Dysleksi er vanskeligheter med å lese og gjenkjenne sekvenser av bokstaver. Genet *FOXP2* er nødvendig for at mennesket kunne utvikle et språk.

Søvn og oppvåkning

Søvn gir redusert bevissthet og redusert elektrisk aktivitet i hjernen. Søvn deles i REM-søvn ("rapid eye movement") og ikke-REM-søvn. Ikke-REM-søvn er normal søvn hvor man puster saktere, blodtrykket synker, metabolismen og kroppstemperaturen blir lavere. Den normale søvnen er med jevne mellomrom avbrutt av REM-søvn hvor øynene beveger seg raskt under øyelokkene, man drømmer og det er økt blodtilførsel til deler av hjernen for syn og følelser. Søvn og oppvåkning kontrolleres av storhjernen og hjernestammen. Forskjellige stadier i oppvåkningen er sakte synkroner **alfabølger** som lages mens øynene er avslappet og lukket. Når øynene er åpne lages raskere **betabølger**. Under normal søvn er det

lange synkroniserte delta- og thetabølger som dominerer. Under REM-søvn er det asynkroniserte bølger. Stimulering av en preoptiske nervekjernen i hypothalamus inducerer normal søvn (ikke-REM-søvn). Den preoptiske nervekjernen ligger i nærheten av den suprachiasmatiske nervekjernen som mottar signaler om lys og mørke fra øynene og er stedet for den biologiske klokken. **Rafekjernen** i hjernestammen deltar i REM-søvn og neuroner fra rafekjernen har neuroner som skiller ut serotonin som deltar i søvn. Etter nok søvn og hvile blir hemmende neuroner i sovesenteret mindre eksiterbare, og eksitatoriske neuroner i det retikulære aktiverende system blir mer eksiterbare. Søvn er viktig for læring og hukommelse og lite søvn gir tretthet, redusert oppmerksomhet og irritabilitet

Høyre og venstre hjernehalvdel

Høyre hjernehalvdel (hemisfære) er senter for romlig og ikkeverbal tenkning, følelser, evne til å forstå intonasjon i tale samt kunstnerisk evne.

Venstre hjernehalvdel er senter for språk, tale, logikk, seriebehandling av informasjon og beregninger. Høyrehendte bruker høyrehånd for finmotorikk og bevegelse. Aksoner fra venstre og høyre hjernehalvdel krysser hverandre i medulla. Høyre hjernehalvdel styrer venstre kroppsdelen og venstre hjernehalvdel styrer høyre kroppsdelen.

Regulering av kroppstemperatur

Dyrene utveksler varme med sine omgivelser og samvirke mellom disse gir en **varmebalanse**.

- **Konveksjon** (varmestrømning) hvor varm luft som er lettere enn kald stiger opp og kaldere luft kommer inn fra siden. Vind er påtvunget konveksjon og fjerner varme meget effektivt.

- **Konduksjon** (varmeledning) hvor kroppen er i direkte kontakt med et kaldt eller varmt objekt. Det kan være at man sitter på en iskald stein, eller legger hendene på en panelovn. Falls man i iskaldt vann ledes varmen så effektivt bort fra kroppen at det går ikke mange minuttene før musklene lammes og man dør. Ved nedkjøling starter muskelskjelving for å produsere varme og oksygenforbruket stiger. Hjernen dør etter 4 minutter uten oksygentilførsel. Fra varmt vann kan vi motta varme ved varmeledning, prinsippet bak varmeflaske, en gummibeholder med skrukork som man kan fylle med varmt vann og ha i en kald seng og varme føttene.

- **Transpirasjon/evaporasjon** ved fordampning av vann

- **Varmestråling** som avhenger av kroppstemperaturen i fjerde potens (Stefan lov). Alle objekter over det absolutte nullpunkt (-273.16°C) sender ut langbølget varmestråling. Bølgelengden for maksimal varmestråling kan finnes ved bruk av Wiens forskyvningslov.

Aktiv metabolisme produserer varme. Vi kan regulere varmetapet ved bruk av klær, fettlag i underhuden og hvor mye vi har spist. Kvinner har vanligvis tykkere lag med underhudsfett enn menn. Ull har spesielt gode varmeisolerende egenskaper, og er absolutt det beste undertøy ved lav temperatur, ved at det også isolerer selv om det er vått, i motsetning til bomull.

Hos menneske og hest fjernes kroppsvarme ved svetting. Ved pesing fjernes varme fra fugl og hunder. Innåndingsluften blir tilført vanndamp. Pels, fjær og fettlag isolerer mot kulde. I kaldt vær vil fuktig og varm luft fra lungene bli byttet med kald luft med varierende vanndampinnhold. Ved å puste gjennom en lang nese med store overflater kan den kalde utelufta bli forvarmet før den kommer ned i lungene, bl.a. hos elg og reinsdyr. Det finnes både kulde- og varmereseptorer i kroppen. Ved lav temperatur trekker de ytre blodårene seg sammen, for å konsentrere varmen om de viktige indre organene. Kalde kroppsekskremiteter får varme ved en motstrøms varmeveksler mellom blodårer med henholdsvis varmt og kaldt blod. Atferden kan endres ved oppsøking av steder med et gunstig mikroklima, bli inaktive ved å krølle seg sammen, eller få økt aktivitet for å produsere varme. Hos menneske er det stort varmetap i hode- og halsregion siden det er stor blodtilstrømning til hjernen, og eskimoene regulerer kroppstemperaturen ved mer eller mindre tildekning av disse kroppsområdene. Ved infeksjoner av bakterier eller virus øker den innstilte kroppstemperaturen og man får feber.

Dyr som lever i varme strøk har behov for å kjøle ned hjernen, og motsatt i varme strøk hvor hjernen må holdes varm.

Ektoterme dyr ("kaldblodige"/**poikiloterme**) absorberer solvarme fra omgivelsene. Hos disse blir kroppstemperaturen bestemt av omgivelsene, slik at kroppstemperaturen svinger med omgivelsestemperaturen. Kroppstemperaturen blir litt høyere enn omgivelsestemperaturen pga. metabolisme. Invertebrater, fisk, krypdyr og amfibier er ektoterme, selv om kaldblodig nødvendigvis ikke betyr at de er kalde. Mange ektoterme dyr har en atferd hvor de oppsøker områder som er temperaturmessig gunstige. **Endoterme dyr** ("varmblodige", **homeoterme**) har temperatur høyere enn omgivelsene pga. aktiv metabolisme, men som igjen er avhengig av matinntak. Endoterme dyr bruker mye tid på å lete etter mat, men den høye kroppstemperaturen gjør at de kan være aktive hele døgnet. Temperaturen kan også opprettholdes ved muskelskjelvinger eller via metabolisme i brunt fettvev. "Varmblodige" pattedyr kan senke kroppstemperaturen når de hibernerer, derfor blir begrepene kald- og varmblodig upresise. Fugl (40-42°C) og pattedyr (36-38 °C) har omtrent konstant kroppstemperatur. Kroppsekskremiteter som bein, føtter og armer har lavere temperatur enn resten av kroppen. Kroppstemperaturen hos mennesker blir målt i rektum, ved trommehinnen eller under tunga. Noen få krypdyr og fisk er ektoterme. Fett og fjær- eller hårkledning brukes som varmeisolering. Mengden isolasjon kan endres med vinter- eller somerpels, som også ofte har forskjellig farge. Muskelaktivitet med muskelskjelvinger og muskelbevegelser produserer varme. Fjær og hår reiser seg ved muskelskjelvinger, noe som gir økt isolasjon. Hos oss registrerer vi dette som "gåsehud" hvor hårene reiser seg, en evolusjonær reminiscens fra den gang våre stammødre hadde pels. Stort matinntak gir økt varmeproduksjon. Varmeproduksjonen er ca. 10W per kilo kroppsvekt. Et endotermt dyr må spise mer enn et ektotermt med samme størrelse. **Brunt fettvev** har spesielt mange mitokondrier (mye cytochrom gir rødbrun farge), og brukes til å produsere varme (termogenese) hvor termogenin er et avkoblerprotein i mitokondriene som frikobler elektrontransporten fra protongradient og ATPsyntese. .

Dyrene kan akklimatisere seg til endringer i temperatur gjennom årstidene. Ved

hibernerer (l. *hibernus* - vinter) senkes kroppstemperaturen til noen få grader over frysepunktet og gjør at dyret kan overleve en periode med lav temperatur og dårlig mattilgang. Pinnsvin, bjørkemus, hoppemus, murmeldyr (*Marmota*) og flaggermus er eksempler på dyr som hibernerer. Klargjøring for hibernering skjer gradvis i flere faser. Først lagres kroppsfett som brunt fettvev. Først senkes kroppstemperaturen forsøksvis noen få grader før den returnerer til normal. Deretter senkes temperaturen trinnvis ned til noen få grader over frysepunktet og metabolismen senkes betydelig siden behovet for oksygen og energi blir lavere. Hjerteslagsfrekvensen senkes fra flere hundre slag i minuttet til under ti slag i minuttet. Hibernerende dyr responderer ikke på ytre stimuli. Det er perioder i hiberneringen med oppvarming ved hjelp av brunt fettvev, før temperaturen senkes igjen.

Noen dyr går om vinteren i dvale/**vintersøvn**. kroppstemperaturen senkes noen få grader, og hjerteslagsfrekvensen senkes litt f.eks. bjørn, grevling, vaskebjørn og pungrotte har vintersøvn. Ved vintersøvn kan dyret reagere raskt på ytre forstyrrelser. Før hibernering eller vintersøvn som varer flere måneder har dyrene en periode med stort matinntak og fettlagring (hyperfagi - gr. *hyper* - stor, overskrider; *phagein* - spise) hvor metthetsfølelsen er skrudd av.

Hormoner kan aktivisere eller redusere metabolismen for å regulere kroppstemperaturen.

Varmereguleringscenteret (**termostat**) med temperaturreseptorer sitter i hypothalamus og registrerer temperaturen i alle deler av kroppen. Ved kulde gir hypothalamus signal om å trekke sammen blodkar i huden og ytre overflater og gir beskjed til somatiske nervesystem om å starte varmeproduksjon og skjelving.

Dyr som lever i varme strøk har behov for å kjøle ned hjernen, og motsatt i varme strøk hvor hjernen må holdes varm. Pattedyr som er dekket av pels i tropiske strøk med høy temperatur og som løper kan bli rammet av varmedøden og må ha en effektiv nedkjøling av hjernen.

Dykkende sjøpattedyr har et tykt isolerende spekklag som isolerer mot den lave vanntemperaturen. Dykkende sjøpattedyr har ikke luft i lungene når de dykker, noe som ville ha gitt stor oppdrift og problemer med dykkersyke, men de får redusert hjerterytm (bradykardia (gr. *bradys* - sakte; *kardia* - hjerte). Vasokonstriksjon som stenger av blodtilførselen til de fleste delene av kroppen, bortsett fra til hjernen og hjerte, sørger for oksygentilførsel til de mest vitale organer. I tillegg kan nedkjøling av hjernen og senket metabolisme gi redusert behov for oksygentilførsel. I resten av kroppen blir det anaerob respirasjon med produksjon av melkesyre (laktat) som påvirker pH og bindingen av oksygen til hemoglobin og myoglobin (Bohr-effekt).

Store kirurgiske operasjoner ble mulig ved bruk av hjerte-lungemaskin som overtar kroppens puste- og pumpefunksjon. Blodet hindres i å koagulere i maskinen ved tilsetning av heparin (glukuronsyre-galaktosamin-sulfat) isolert fra kuinnvoller. Effekten av heparin oppheves ved tilsetning av protamin fra laksesperm. Heparin hindrer dannelsen av tromber. Dessuten kjøles kroppen ned for å redusere oksygenbehovet i hjernen, samtidig må også musklene slappes slik at ikke muskelskjelvinger gir varmeproduksjon. Lavtemperaturbehandling ved slag kan redusere hjerneskadene som følge av for liten oksygentilførsel.

Varmereseptorer (Ruffini organ) øker nerveaktiviteten når temperaturen øker og

hemmer varmesenteret i hypothalamus. **Kuldereseptorer** (Krause bulbos) øker nerveaktiviteten når temperaturen synker og aktiverer varmesenteret i hypothalamus. Varmesentret kontrollerer sammentrekningen av blodårene i huden (vasokonstriksjon), muskelskjelving og reising av hår eller fjær. Kuldesenteret kontrollerer vasodilasjon med økt blodstrøm i huden og svetting/transpirasjon eller pesing. Vinterpels med isolerende underhår er tilpasset lav temperatur. Varmetap fra bein og føtter, f.eks. en vadefugl som står på isen, reduseres ved **motstrøms varmeveksling** mellom vener og arterier. Noen dyr lever under et isolerende lag av snø om vinteren f.eks. smågnagere. Kald luft kan varmes opp i luftveiene før den kommer fram til lungene. Flaggermus kan ha høy kroppstemperatur når de er aktive, og senker kroppstemperaturen når de er inaktive eller sover. Kolibrier kan senke kroppstemperaturen om natten.

Atferd ved å forflytte seg ut i sol eller skygge kan påvirke varmebalansen. I varme omgivelser kan dyrene være nattaktive eller leve nedgravd (fossorialt, i. fossor - graver).

Invertebratene har lite regulering av kroppstemperaturen, men det finnes morfologiske og fysiologiske mekanismer. Bier og humler kan bruke vingene til å gi luftsirkulasjon og avkjøling av bolet. I kulde kan de klumpe seg sammen.

Amfibier taper raskt varme ved fordampning fra fuktige overflater, men via atferd kan de oppsøke kalde eller varme lokaliteter.

Fisk er ektoterme eller delvis endoterme. Fisk har et *rete mirabile* med blodkar som virker etter motstrømsprinsippet og kan varme opp muskulaturen.

Krypdyr er ektoterme og regulerer mye av temperaturen via atferd hvor de oppsøker varme lokaliteter med gunstig mikroklima. De orienterer kroppen slik at den mottar mest mulig solvarme, men kan også ha muskelskjelvinger.

Fugl har ikke svettekjertler og kvitter seg med varme via pesing. Flyvemusklene produserer mye varme. Fuglene kan reise fjærene noe som gir økt isolasjon. Føttene kan avkjøles og har et effektivt motstrøms varmevekslingssystem mellom arterier og vener. Varme overføres fra det varme arterieblodet til det kalde veneblodet.

Marine pattedyr som lever i vann som er mye kaldere enn kroppstemperaturen har tykke lag med fett (spekk) under huden. Luffer og hale med lite spekk har en effektiv varmeveksler med motstrømsbevegelse av blodet i arterier og vener.

Mentol binder seg til kuldereseptoren i kroppen og virker avkjølede, mens capsaicin i chili binder seg varmereseptoren og man starter å svette.

Mage, tarm og fordøyelse

Alle dyr er heterotrofe og helt avhengig av energi og næring i organiske molekyler fra andre organismer. Katabolisme er nedbrytning av større organiske molekyler til enklere forbindelser og energi. Anabolisme er nysyntese og oppbygning. Maten blir fordøyet og nedbrutt av enzymer, og energirike molekyler blir tatt opp av cellene. De organiske molekylerne i maten blir brukt til byggesteiner i kroppen og energien i de kjemiske bindingene i molekylerne blir omdannet til biologisk energi i form av kjemisk energi (ATP) og reduksjonskraft (NADH) som utnyttes i anabolismen. Mesteparten

av elektronene og protonene i maten blir brukt til å lage kjemisk energi (ATP) som brukes til å drive cellulært arbeid og opprettholder metabolismen. Metabolismen består av oppbyggende (anabolisme) og nedbrytende (katabolisme) prosesser. Overskudd av matmolekyler blir lagret som glykogen og fett. Den metabolske omsetningshastigheten er større hos små dyr sammenlignet med store. Små dyr har høyere puls, har større blodvolum og må spise mer per enhet av kroppsstørrelsen. Jo mindre dyr, desto større energikrav for å opprettholde stabil kroppstemperatur. Dette kan være en årsak til at evolusjonen gir stadig større dyr. Hvorfor er det en invers relasjon mellom kroppsstørrelse og metabolsk omsetningshastighet? Små dyr har forholdsvis større overflate i forhold til volumet sammenlignet med større dyr. Ifølge Bergmanns regel (C. Bergmann) er fugl og pattedyr ved lengre breddegrader generelt større enn ved kortere breddegrad.

De fleste flercellede dyr har et rørformet fordøyelsessystem med to åpninger og som ligger inne i et kroppsrør. Maten kommer inn gjennom munnen, drives fram gjennom fordøyelsessystemet med bølger av peristaltiske muskelkontraksjoner og ufordøyd materiale kommer ut av en anus. Virveldyrene har flere kjertler som skiller ut fordøyelsesvæske.

Næringskjedene starter med autotrofe organismer, planter på land og fytoplankton, alger og vannplanter i vann. I havet er partikler med organisk materiale og mikrober kalt detritus mat for **detrituspisere**. **Filterspisere** er en form for **suspensjonsspisere** som filtrer vann og tar opp næringspartikler. Overflater med cilier, bl.a. på gjeller hos bløtdyr, fører mat med næringspartikler til en munn hvor de kan tas opp. Bardehvalene har barder som de bruker til å filtrere ut mat fra store mengder vann. **Substratpisere** lever på eller i maten. **Predatorer** må kunne lokalisere, fange, holde fast, drepe og kunne spise bytte. Parasitter og predatorer kan suge organisk materiale ut av dyr eller planter (**væskespisere**) f.eks. bier, mygg, bladlus og igler. **Grasetere** (herbivore) som snegl, hare, rype, termitter, flodhest, hjortedyr og husdyr spiser vesentlig plantekost og er primærkonsumenter. **Rovdyr** (karnivore) som edderkopper, slanger, rovfugl, kattedyr og ulv spiser herbivore eller karnivore dyr, og sekundær- eller tertiærkonsumenter. Noen svelger byttet helt, andre river løs biter som tygges. Karnivore pattedyr har kort tynntarm. **Altetere** (omnivore) som kakkerlakker, grevling, bjørn og mennesker spiser både planter og dyr. Det er slektskap mellom brunbjørn og isbjørn, og mens brunbjørn er omnivor er isbjørn bare karnivor og spiser vesentlig sel som den fanger på isen. Ingen dyr kan utnytte energien i cellulose alene, og er avhengig av symbiose med mikroorganismer som bryter ned cellulose. **Drøvtyggere** kan gulpe opp maten, tygge den på nytt, og har fire mager. Bakterier i de to første magekamrene lager fettsyrer som dyret benytter. Pattedyr har en fordøyelseskanal tilkoblet tilknyttet fordøyelseskjertler som skiller ut fordøyelsesvæsker. Karnivore dyr må kunne fange og drepe et bytte. Grasetere har store flate tenner. Hos hovdyrene kan nedbrytning av plantekost skje ved drøvtygging eller nedbrytning i en blindtarm (*cecum*). Det er et vedheng, vermiform appendiks, fra enden av *cecum*. **Drøvtyggere** har **vom** og **nettmage** hvor maten brytes langsomt ned av mikroorganismer. Maten gulpes opp igjen, tygges og går videre til **bladmagen** og **løypen**. Mennesket er omnivor og er en mellomting. Etter at næringsstoffene fra maten er absorbert kvitter organismen seg med ufordøyd materiale.

Mesteparten av maten som grasetere spiser går ut som avfall og mye av tiden for

herbivore dyr går med til spising. Kjøtt eller lettere fordøyelig enn plantekost og rovdyr har derfor kortere tarm enn herbivore dyr. Saprofage dyr lever på dødt organisk materiale. På store havdyp hvor lyset ikke trenger ned finnes det næringskjeder som er uavhengig av lys.

Fordøyelse er omdanning av mat til mindre molekyler som sukker, aminosyrer og fett som kan tas opp av cellene og fraktes til andre deler av kroppen hvor de blir assimilert. Den fysiske og kjemiske nedbrytningen av maten starter i munnen. Først skjer det en oppdeling av maten for å øke overflatearealet og så blir den blandet med hydrolyttiske enzymer (hydrolaser) som bryter bindingene i makromolekylene. Tenner, for dyr som har dette, deler opp, gnir og maler opp maten slik at den blir lettere å svelge. Fordøyelsen skjer på spesielle steder i organismen slik at enzymene ikke bryter ned organismens egne makromolekyler. Primitive dyr som protozoer og svamper har **intracellulær fordøyelse** hvor fordøyelsen skjer i spesielle celler. Hos leddyr og vertebrater er fordøyelsen ekstracellulær. Protister har fordøyelse i **fødevakuoler/spisevakuoler** som omgir maten og skiller ut fordøyelsesenzymene. Enzymene finnes i lysosomer som kan løse opp vakuolene. Maten kan tas opp av enkeltceller via fagocytose. Sopp har ekstracellulære enzymer som skilles ut fra hyfene og hyfene tar deretter opp spaltingsproduktene. Svamper har en spesiell form for fødevakuoler som samles i spesielle celler. Hos nesledyr/huldyr er det et fordøyelseshulrom (gastrovaskulært hulrom) med bare en åpning. Hulrommet gjør at næringspartikler som er større enn celler kan tas opp ved fagocytose og deretter fordøyas. Byttedyr kan lammes med gift fra nematocyster, og tentakler kan lede maten inn i fordøyelseshulrom. Flatormer har bare en åpning ut og disse har utviklet et svelg som styrer mattilførsel til mage og tarm. Noen flatormer har utkrenget tarm som skiller ut enzymer. Fødepartiklene brytes ned til fragmenter som tas opp og etterpå kan bli fordøyet intracellulært. Rundormer og nematoder har **ekstracellulær fordøyelse**. Disse har en rørformet fordøyelseskanal med en tarm laget av endodermen som går fra munn til anus. Maten følger på denne måten et enveisløp og de forskjellige delene av kanalen fra munn til anus kan under evolusjonen spesialiseres til spesielle oppgaver for å gjøre fordøyelsen mer effektiv. Hos mygg kan blod lagres i divertikulum til seinere bruk. Hos insekter består fordøyelsessystemet av munndeler, spiserøret (*oesophagus*), lagringssekk. Absorpsjon av næringsstoffer skjer i en midttarm, og vann tas opp i en baktarm kalt anus.

Fugl har et spiserør (*oesophagus*), etterfulgt av en **kro** hvor maten kan lagres midletertidig. Deretter følger en kjertelmage (*proventriculus*) og videre en muskelmage (muskelsekk) med småstein som danner mage og maler opp føden. Hos fugl går maten videre over i en tolvfingertarm som danner en løkke, og over til tynntarmen (det er to blindtarmen) og deretter til tykktarm (colon) og **kloakk**. Et muskelsvelg presser maten ned i tarmen. Herbivore fugl som storfugl og orrfugl har større tyggemage og lenger tynntarm og blindtarm enn fiskespisende fugl. Fiskespisende fugl har et langt spiserør, har kort blindtarm, og mangler kro. Sjøfugl som må langt til havs for å hente mat til ungene lagrer maten i en mindre sur mage. Duer, både hanner og hunner, lager en fett- og proteinrik **duemelk** utskilt fra spiserøret som den gir til ungene, og det samme gjør pingviner. Hos flamingoer er duemelken rødfarget av karotenoider som kommer via maten.

Hos lansettfisker passerer vann gjennom munnen, og svelget virker som et filtreringsorgan som sender fødepartikler gjennom spiserøret (*oesophagus*) til

fordøyelsestrakten. En sekk som er avledet fra midttarmen skiller ut fordøyelsesenzymer og er en forløper for bukspyttkjertelen (pancreas) som utvikles hos vertebrater. Den øvre delen av tynntarmen kalles **tolvfingerarmen** (*duodenum*) hvor flere fordøyelsesenzymer virker videre på maten. Fisk har stort svelg og gjellespalter.

Vertebratene, unntatt fugl, har tenner. Fortarmen består av munnhule, gjelletarm (svelg), spiserør og mage. Deretter følger midttarmen og endetarmen. Hos pattedyr har fordøyelseskanalen en vegg bestående av fire lag. Innerst en slimhinne (mucosa) med epitelvev, deretter bindevev og et lag med glatt muskelatur med indre sirkulære muskelfibre og ytre longitudinelle muskelfibre og ytterst bindevev (viskeralt peritoneum) som via folder er festet til parietalt peritoneum, og fester fordøyelsessysemet til kroppsveggen. Munnhulen er dekket av et flerlaget epitel (slimhinne). I munnen er det tenner. Fra bindevevet under epitelet utviklet en papille (tannkime, *pulpa*) som omgis av beinsubstans (*dentin*) og på utsiden dannes **emalje** bestående av kalsiumfosfat og kalsiumfluorid. Pattedyr og krokodiller har tenner i tannhuler (alveoler). Munnen kan ha **hornkjever** som hos fugl og skilpadder. Det er en tunge som utgår fra gulvet i munnhulen og denne er mest utviklet hos pattedyr. Kameleoner er krypdyr som har en lang tunge med klebrig tungespiss som kan raskt skytes ut og fange insekter. Spyttkjertler produserer spytt som inneholder enzymer bl.a. **amylase** som bryter ned stivelse. For dyr som lever i vann går munnen over til **gjelletarmen** (svelg), og hos noen brukes gjellene til å fange mat fra vannmassene. Gjelletarmen er kortere hos pattedyr og danner et **svelg** (*pharynx*). Etter svelget følger **spiserør** (*oesophagus*) og **mage** (ventrikkel) som utskiller fordøyelsessekreter. **Tynntarmen** er lang og foldet hos fugl og pattedyr, og lengre hos planteetere enn kjøttetere. Folding i tynntarmen hos vertebratene gir økt overflateareal. Fugl og pattedyr er i tillegg fingerformete utvekster (villi) fra tarmveggen. En folding av tarmen er ikke vanlig hos invertebratene. De kan istedet øke overflaten ved utvekster inn i tarmen f.eks. en tyflosele (gr. *typhlos* - blind ; *solen* - kanal).

En brunfarget **lever** har utløp forrest i tynntarmen. Leveren har utførselgang (gallegang) med utposning og en **galleblære** med galle. Hest, reinsdyr og hval har kontinuerlig utskillelse av galle, men mangler galleblære. Leveren inneholder kjertelrør og kan ha et lager med glykogen. Fisk har en lever som er rikt på fett med vitamin A og D, jfr. tran fra fiskelever. Det produseres urea eller urinsyre fra nedbrytning av protein. **Bukspyttkjertelen** (*pancreas*) produserer trypsin. **Endetarmen** (*rectum*) er kort og rørformet. **Tykkertarmen** (*colon*) tar opp vann fra tarminnholdet. Endetarmen kan hos noen være utformet som kloakk med tillegg utløp fra nyrer og kjønnsorganer. Foran ved endetarmen/tykkertarmen har pattedyr og krypdyr en blindtarm. Fuglene har to blindtarmen. Gattet kan finnes på undersiden av halen.

Svelg og tarmkanal

Bak i svelget starter **spiserøret** (*oesophagus*) dekket av flerlaget plateepitel omgitt av bindevev. Mage-tarmkanalen består av segmenter avsnørt med ringmuskler med glatt muskelatur, og maten føres framover av peristaltiske bevegelser drevet av

muskler. **Magen** (*ventrikkel*) er et krummet hulrom omgitt av en muskelvegg, og er det første oppholdsstedet for maten. Den er bredest ved en utposning kalt magekuppelen (*fundus*). Fugl har en del av magen som kalles **krås**, og er en muskelmage som kan inneholde grus hos fugl som lever av plantekost. Insekter har en proventrikulus med kitintenner, og krepsdyr har kalktenner i fordøyelseskanalen. Magen virker som et matlager i den første tiden av fordøyelsen. Magesaften hos pattedyr er svært sur, pH 1-2. Pepsin er et proteaseenzym i magesaften med surt pH-optimum som bryter ned proteiner. Ved **portneren** (*pylorus*) går magen over i tynntarmen. Her ligger det en ringmuskel kalt **pylorussfinkter**. Veggen i tarmen er enlaget sylinderepitel med magesaftkjertler. Magen kan være innsnevret i avsnitt og det kan være flere blindsekker.

Hos **drøvtyggere** er magen delt i 3 hovedavsnitt. Spiserøret kommer ned i en svært stor **formage**. En av utposningene til formagen er **nettmagen** (*reticulum*) med netttormete folder i veggen. Den største delen av formagen kalles **vomma** (*rumen*) og har mange papiller. Den neste magedelen er **bladmagen/mellommagen** (*psalterium/omasus*) med bladlignende lengdefolder innvendig. Den bakerste rørformete sure **bakmagen/løypen/kallunet** (*abomasus*) har sylinderepitel med fordøyelseskjertler. For- og mellommagen er kledd med flerlaget plateepitel. Det skjer gjæring i vomma vha av anaerobe mikroorganismer, ciliater, protister. Mikroorganismene skiller ut fettsyrer som blir absorbert av dyret. En del av vominnholdet gulpes opp i munnen og tygges en gang til (jorte, ørte). I bladmagen absorberes vann. Kameler har en meget effektiv reabsorpsjon av vann. I bakmagen brytes maten ned av drøvtyggerens egne enzymer. Flodhest mangler vom, men har fermentering i formagen.

Hos herbivore er tynntarmen lang, men den er kortere hos rovdyr. Den første delen av tynntarmen danner en slynge kalt **tolvfingertarmen** (*duodenum*), og her munner bukspyttkjertelen ut. **Tynntarmen** danner slynger og er festet til kroppsveggen med en **tarmkrøs** (*mesenterium*) som er en fold fra bukhinnen (*peritoneum*) som dekker tarmen og bukveggen. Den midtre delen av tynntarmen kalles *jejunum* og den bakerste delen som går over i tykktarmen kalles *ileum*. Tarmkanalen er dekket av slimhud (*mucosa*) med enlaget sylinderepitel over bindevev. Under dette ligger et lag med glatte muskelceller som skiller *mucosa* fra *submucosa*. Innsiden av tynntarmen er kledd med **tarmtotter** (*villi*) med enlaget sylinderepitel.

I tarmveggen er det muskler som gir peristaltiske bevegelser som skyver maten bakover. Det er også lymfevev i tarmveggen (Peyerske flekker). Den bakerste delen av tarmen består av en **tykktarm** (*colon*) og en **endetarm** (*rectum*) som ender i en endetarmsåpning (*anus*). Det skjer reabsorpsjon av vann i tykktarmen. Ved **anus** er det en indre og ytre lukkemuskel, **analsfinkter**. Hos fødende kvinner kan analsfinkter hos kvinnen revne og gi varige invalidiserende skader. Det er viktig at kvinnens anus blir støttet opp under fødselen slik at den ikke sprekker når barnet kommer ut fødselskanalen.

Mellom tynntarmen og tykktarmen er det en **blindtarm** (*caecum*) av varierende størrelse, og som kan ha et vedheng (*appendix*). Hos hest og hare blir blindtarmen svært lang.

Under den brunfargete lappete **leveren** (*hepar*) er det en utførselgang (den store gallegangen) (*ductus choledocus*) fra **galleblæren** som munner ut i utførselgangen (levergangen) til leveren (*ductus hepaticus*). Upartåete hovdyr, hval og noen gnagere mangler galleblære. Hos insekter som lever i tørre områder er det effektiv reabsorpsjon av vann og ioner i rektalkjertler i tykktarmen. Hos krypdyr og fugl blir omtrent alt vannet reabsorbert i kloakken, men hvitaktig avføring som inneholder ufordøyd materiale og urinsyre. Anhydrobiotiske dyr lever i dammer som tørker ut, f.eks. bjørnedyr (tardigrader) kan senke vanninnholdet i kroppen ned til 2% under uttørkingen. Ved uttørking av nematoder skjer det samtidig en opphopning av disakkaridet trehalose.

Blod som kommer fra mage og tynntarmen via portvenen går til lever hvor det er et nettverk (sinuser). Blodet samles i levervenen og deretter går det til hulvener (*vena cava*) og hjertet.

Glukose lagres i leveren som **glykogen**. Ammonium fra aminosyrer som omdannes til glykogen skilles ut som urea. Hos fugl skjer det ikke deaminering og nitrogen skilles ut som urinsyre som fjernes via nyrene. Når reservoiret av glykogen er fullt går glukose over til fett. Fettet lagres hos mennesket rundt mage og hofter. Leveren er dekket av *peritoneum*. **Bukspyttkjertelen** (*pancreas*) har utgang til tolvfingertarmen (*duodenum*) gjennom pankreasgangen. Bukspyttkjertelen kan ha 1-2 utførsels ganger. **De Langerhanske øyer** i pankreas skiller ut hormonene insulin og glukagon. Blod fra mage, milt og tarmer samles i den **store portvenen** (*vena portae*) som går til leveren hvor den deler seg i et kapillarrørsnett. Blodet samles igjen fra leveren i **levervenene** (*vena hepaticae*).

Hos vertebratene, untatt pattedyr, munner urinrør, reproduksjonskanal og rektum ut i en felles **kloakk**.

Fordøyelsessystemet hos pattedyr

Kroppshulen, delt på tvers av **mellomgulvet** (*diaphragma*), består øverst av **brysthulen** (*thorax*) og nederst/bakerst av **bukhulen** (*abdomen*). Mellomgulvet inneholder tverrstripet muskelatur. Spiserøret, aorta og *vena cava* går igjennom mellomgulvet. I bukhulen ligger magen, tarm, lever, nyrer og kjønnsorganer. Alle virveldyrene har en lever (hepar). Leveren er satt sammen fra en til tre lapper, og leveren hos karnivore er ofte større enn hos herbivore. Fisk og amfibier kan ha forholdsvis stor lever sammenlignet med pattedyrene.

Munn og svelg

Leppene, som er meget følsomme for berøring og temperatur, griper tak i maten og kan gi et forvarsel hvis det er feil med maten. Leppene brukes aktivt i språk, ansiktsuttrykk (e.g. henge med geipen), samt sosial og seksuell atferd ved kysning. Maten tygges i mindre deler i munnen og **tungen** blander og former maten til en bolle med tygget mat (*bolus*) som inneholder spytt fra tre par **spyttkjertler**. Tungen fører maten mot tennene og bakover i munnen. På tungen er det papiller som deltar i smakssansen. På undersiden av tungen er det festet en hudlapp, **undertunge**, som

er et rudiment sammenlignet med en mer velutviklet undertunge som man finner hos andre primater.

Mat i munnen stimulerer nervereflekser som får spyttkjertlene til å produsere og levere spytt. Tillært assosiasjon mellom tid på dagen, syn av mat eller matlukt kan øke spyttsekresjonen allerede før man begynner å spise. Matlyst og appetitt er koblet til visuelle signaler som farger, hvordan maten blir servert og luktbilder i omgivelsene. Selv lyd kan påvirke matlyst, enten det er vakker beroligende musikk eller hvor det er noen som slafser og tygger med åpen munn, sikler og søler. Klumper i maten kan gjøre at den plutselig ikke virker så god. Felles spising med familien eller med arbeidskamerater har en viktig sosial funksjon. Blir man sittende alene med maten kan aviser, blader eller bøker være en sosial erstatning. Hvis vi blir syke er vi meget raske til å koble det sammen med maten vi har spist, en evolusjonær tilpasning for å unngå eventuell skadelig og giftig mat neste gang.

Mennesker produserer mer enn en liter spytt per dag. Sitronsyre kan stimulere spyttsekresjonen. **Underkjevspyttkjertlene** (*glandula submaxillaris*) og **undertungespyttkjertlene** har utløp ved folden på tvers under tungen og produserer spytt og seigt slim. Noen ganger kan man merke to tynne stråler med spytt som kommer ut av munnen fra underkjevspyttkjertlene. **Ørespyttkjertlene** (*glandula parotis*) har utløp i overmunnen bak den fjerde kinntannen. Spytt fukter og smører maten og inneholder smøringsmiddelet mucin som er et glykoprotein og gjør maten lettere å svelge, samt beskytter den glatte slimhuden i munnen. Slimet hindrer uttørking og beskytter slimveggen. Spyttenzymet ptyalin (gr. *ptyalon* - spytt) er en amylase som bryter ned stivelse og glykogen til mindre polysakkarider og disakkaridet maltose. Spyttet bufferer syrer og inneholder antibakterielle stoffer. Svelget har åpning både til spiserøret og luftrøret. Maten svelges ved at tungen føres bakover og luftrøret lukkes av **strupelokket** (*epiglottis*), og passerer fra munnen via **svelget** (*pharynx*) og **spiserøret** (*oesophagus*) ned til mage- og tarmkanal. Strupeporten danner overgangen fra svelget. Svelget har åpning til spiserør og nesehule som nederst begrenses av den bløte gane. Bak i munnen er det kjertler, **mandler**, som produserer hvite blodlegemer og deltar i immunforsvaret.

Den forreste delen av **ganen** er hard og inneholder bein, og den bakre ganen er er bløt, bevegelig og kalles ganeseil. Når maten kommer i kontakt med den bakre delen av tungen eller den bløte gane blir ganeseilet presset mot bakveggen i svelget. Derved blir nesehulrommet forseglet, og mat hindres i å komme inn i nesen. Drøvelen kommer ut som en tapp fra ganeseilet. Press mot svelget sender et nervesignal til et **svelgsenter** i hjernestammen. Svelgsenteret sender nervesignaler som hindrer maten i å komme ned i luftrøret ved at strupelokket stenger åpningen til luftrøret. Derved er det bare en åpen kanal og den går ned spiserøret hvor maten fraktes nedover med peristaltikk. At maten ikke blir drevet nedover av tyngdekraften kan man vise ved at det er mulig å drikke mens man står på hodet. Hvis man ikke har mat i munnen kan bare svelge noen få ganger etter hverandre, deretter klarer man ikke å svelge, men dette endrer seg raskt hvis man får mat i munnen.

Strupehodet (*larynx*), som ligger foran svelget i halsen og danner overgangen til luftrøret, heves når vi svelger og lukker passasjen til luftrøret og den trange åpningen mellom to par **stemmebånd** (*chordae vocales*) kalt stemmespalten (*glottis*). Det er hos mennesker to par stemmebånd, de øverste falske stemmebånd

(*plicae ventricularis*) og de nederste ekte stemmebånd (*plicae vocales*) som styres av mange muskler. Pustingene stoppes, og **luftrøret** (*trachea*) som har ringer med brusk forsegles ved at **strupelokket** (*epiglottis*) folder seg over luftrøret og forsegl dette. Bruskstrykkene i luftrøret er hesteskoformet og hullet i hestekoene er fylt med glatt muskelatur. Strupehodet er satt sammen av øverst en **skjoldbrusk** og nederst en **ringbrusk**. Man kan se spesielt hos menn bevegelse av den utstikkende øverste delen av strupehodet, "adamseplet", foran på halsen når man svelger. Har fått navn fra bibelhistorien hvor man trodde at dette var rester av eplet som Eva fristet Adam med i edens hage og en eplebit ble sittende igjen i halsen.

Peristaltikken er kraftig og det betyr at man kan svelge og drikke selv om man står på hodet. Astronauter spiser i vektløs tilstand. Dyr drikker oppover. Straks maten har kommet inn i spiserøret beveger strupehodet seg nedover og åpner til luftrøret. I noen sjelde tilfeller lukker ikke svelgereflexen åpningen til luftrøret og væske eller matbiter kan komme ned i luftrøret og blokkere for lufttilførselen til lungene.

Gjenstander som blokkerer luftveiene kan være livstruende og krever umiddelbar førstehjelp. Unger kan snus opp/ned og slås i ryggen. Hos voksne kan man fra ryggsiden ta tak med begge armene rundt kroppen til vedkommene like under ribbeina og presse brått og hardt sammen.

Spiserøret (*oesophagus*) er et muskelrør som forbinder og leder maten fra svelg og tarm. Rytmiske svelgbevegelser (peristaltiske bevegelser) fører maten i form av en **bolus** (gr. *bolos* - klump) gjennom spiserøret. **Peristaltikk** (gr. *per* - omkring; *stallein* - trekke inn) vil si at glatt muskelatur trekker seg sammen og skyver maten framover. Overgang til magen kontrolleres av en **ringmuskel** som kan trekke seg sammen, kalt **sfinkter**. Slike ringmuskler finnes i overgangene mellom flere av hulrommene i fordøyelsessystemet og regulerer passasjen av maten.

Magesekk - elting, surgjøring og nedbrytning

Magesekken (*ventriculus*) danner en sekk i den øvre delen av bukhulen lik under mellomgulvet, bak bukveggen på venstre side. Magen har en elastisk og foldet vegg og magen kan lagre mat i lang tid slik at dyrene og vi ikke er avhengig av å spise hele tiden. Magesekken er forskjellig utformet avhengig av type mat som er hovedføden for dyret. Ved inngangen til magesekken kan den være utvidet som en blindsekk (*fundus*). Plantekost er tungt fordøyelig og plantespisere (herbivore) kan enten ha en udelt mage med en stor blindtarm (*caecum*) som ligger mellom tynntarmen og tykktarmen, eller de kan ha drøvtyggermage bestående av flere rom.

Mage- og tarmen er en rørstruktur som innerst har en epitelsylinder. Bukinnvollene er dekket av en **bukhinne** (*peritoneum*) som er festen til kroppsveggen med **mesenteriet** (**tarmkrøs**). Epitelooverflaten som dekker over bindevevet i fordøyelseskanaalen/tarmkanaalen kalles slimhud (**mucosa**; l. *mucus* - slim) bestående av enlaget sylinderepitel og bindevev. Under mucosa finnes blodårer, muskler, bindevev og nerver. Omkring mucosa ligger det muskelvev omgitt ytterst av bindevev kalt **serosa**. Veggen til magesekken er meget elastisk og har folder kalt *rugae* (l. *ruga* - foldet). Mageinnholdet blir eltet via glatt muskelatur i mageveggen. Epitelooverflaten i magen er furet med dype innbuktninger som går ned til eksokrine kjertler som er parietalceller som skiller ut ut fordøyelsevæske med saltsyre (HCl) som blir blandet inn i maten. Det er en sur fordøyelse i magesekken hvor saltsyre denaturerer proteiner og bryter ned matriks som holder sammen

cellene i maten. Syren dreper de fleste bakterier og inaktiverer amylase. pH er fra 1.5 - 2.5. Hos mennesker skiller magen ut ca. 2 l 150 mM HCl per dag. Sekresjonen styres av parasymptatiske nerveimpulser og polypeptidhormonet **gastrin** som regulerer syntesen av H⁺. Stoffet i maten får magen til å skille ut gastrin til sirkulasjonssystemet. Gastrin kommer tilbake med blodet til mageveggen og gir der utskillelse av magesekret. Hvis mageinnholdet blir for surt hemmer syren frigivelse av gastrin.

Epitelcellene i magen ligger tett sammen og hindrer av noe av det sure materialet kommer i kontakt med vevet under. Slimet som dekker epitelcellene virker alkalisk og nøytraliserer syren. Det skjer en kontinuerlig reparasjon av skadete celler. Celler i mageveggen skiller ut **pepsinogen** som er et zymogen, men pepsinogen blir ikke aktivert før det har kommet ut av foldene og inn i magesekken. I den sure magen omdannes pepsinogen til enzymet **pepsin** som spalter og hydrolyserer protein til mindre polypeptider ved å bryte bindingen ved spesifikke aminosyrer. Pepsin har et surt pH-optimum, og pepsin aktiverer mer dannelse av pepsin. Slimet skilt ut av epitélet i magesekken beskytter magesekken mot saltsyren og kjemisk/mekaniske skader. Mageepitélet slites vekk, men nye mitoser lager nye epitelceller. Magen hos unger av drøvtyggende pattedyr inneholder enzymet **løype** (rennin/kymosin, ikke forveksles med renin som lages i nyrene) som spalter melkeproteinene kasein. Løype gjør at det utfelte melkeproteinene beveger seg saktere gjennom tarmen. Løype fra kalvens løypemage har blitt mye brukt til osteproduksjon, men er nå blitt erstattet av enzym fra mikroorganismer.

Man føler sult når magen er tom og maler. Magen er som oftest lukket i begge ender. Magemunnåpningen fra spiserøret til magesekk er bare åpen når bolus passerer. Tilbakestrømning av den sure matvellingen kymus, "sure oppstøt", kan hvis den blir omfattende gi sårskader i den nedre delen av spiserøret.

Hos spesielt rovdyr som er avhengig av en vellykket jakt kan det gå lang tid mellom hver gang de spiser, og hormoner i mage og tolvfingertarm stopper da sekresjonen av fordøyelsesenzymer.

Tynntarm - fordøyelse og absorpsjon

Tynntarmen hos mennesker er ca. 6 meter lang, og hvor hydrolytiske enzymer bryter ned maten og næringsstoffene absorberes. Utløpet av magesekken med overgang til **tolvfingertarmen** (*duodenum*) er styrt av en ringmuskel (*pylorus sphincter*) kalt **portner** (mageporten) som kan lukkes. I tolvfingertarmen som er de første ca. 25 cm av tynntarmen skjer det fordøyelse, i resten av kanalen er det absorpsjon. I tolvfingertarmen blandes kymus med fordøyelsesvæske fra lever, galleblære og bukspyttkjertel, samt fra kjertelceller i veggene i tolvfingertarmen. **Enterogastroner** er hormoner utskilt fra tolvfingertarmen. Når maten kommer inn i tolvfingertarmen stimuleres frigivelse av hormonet **sekretin**, som gjør at det skilles ut hydrogenkarbonat/bikarbonat (HCO₃⁻) fra pankreas som nøytraliserer syren fra magesekken, og gjør at pH stiger til ca. 7 i den sure matvellingen kalt **kymus** (gr. *chymos* - saft) som har forlatt magesekken. Sekretin, gastrin, kolecystokinin og gastrisk hemmende peptid blir alle utskilt fra slimhinnene i tolvfingertarmen. **Kolecystokinin** skilles ut som respons på fettsyrer og aminosyrer og får galleblæren

til å trekke seg sammen og frigi galle til tynntarmen. Kolecystokinin gir også signal om at bukspyttkjertelen (pankreas) skal frigi enzymer. En kymus rik på fett får tolvfingertarmen til å skille ut enterogastroner som hemmer peristaltikken i mungen som gjør at maten kommer saktere ut i tynntarmen.

Enzymer som deltar i nedbrytningen av maten skilles ut i tarmen fra den lyserøde **bukspyttkjertelen** (*pancreas*) som ligger bak magesekken. Enzymene har et optimum omkring pH 7-8. Makromolekyler kan brytes ned ved **hydrolyse**, brudd i kovalent binding ved tilførsel av vann. Laktose hydrolyseres til glukose og galaktose, peptider hydrolyseres til aminosyrer.

Dette er bl.a.:

1) **Proteaser** (trypsin, chymotrypsin og karboksypeptidase) bryter ned protein til peptider. Disse enzymene skilles ut fra bukspyttkjertelen (pankreas) i inaktiv form (zymogener), men som blir aktivert av enzymet **enteropeptidase** i tynntarmen. Trypsin aktiverer chymotrypsin og karboksypeptidase. **Trypsin** og **kymotrypsin** spalter proteiner ved bestemte aminosyrer. Karboksypeptidase fjerner aminosyrer fra fri karboksylsyreenden til proteinene. Enzymer fra veggen i tynntarmen produserer **aminopeptidase** som bryter ned peptider fra N-enden av proteinet til frie aminosyrer som blir absorbert. **Dipeptidase** spalter peptider.

2) **Amylaser** fra bukspyttkjertelen bryter ned stivelsen til disakkaridet maltose, som hydrolyseres til glukose av enzymet maltase. Andre disakkarider som melkesukker (laktose) og sukrose brytes ned til monosakkarider katalysert av **disakkaridaser** i epitelveggen. Sukrase bryter ned disakkaridet sukrose til monosakkaridene glukose og fruktose. Laktase bryter ned disakkaridet melkesukker/laktat til monosakkaridene glukose og galaktose, samtidig med at monosakkaridene blir absorbert i tarmveggen. Voksne har mindre laktase enn barn, og noen folkeslag bl.a. noen afrikanere og noen dyreslag mangler laktase og kan derved heller ikke bryte ned melkesukker (laktoseintoleranse). Maltase som spalter maltose til glukose. Alkalisk fosfatase skilles også ut fra tarmveggen.

3) **Nukleaser**, ribonuklease som spalter RNA og deoksyribonuklease som spalter DNA til sukker og fri nukleotider (nukleinsyrebasen). **Nukleotidaser** omdanner nukleotider til nukleosider og **nukleosidaser** omdanner nukleosider til nitrogenbaser, sukker og fosfat.

4) **Lipaser** som bryter ned fett ved å spalte bindingene mellom fettsyrer og glycerol. Fosfolipider spaltes av fosfolipase. Fett er uløselig i vann og det produseres detergent (gallesalter) fra lever som reduserer overflatespenningen og emulgerer fett til små fettdråper slik at det kan brytes ned utenfra av det vannløselige enzymet lipase. Fett omdannes til glycerol og frie fettsyrer, monoglycerider og diglycerider.

Polypeptidhormonet **kolecystokinin** skilles ut fra celler i veggen i tolvfingertarmen ved nærvær av fettsyrer og aminosyrer, og gir beskjed til **galleblæren** om å frigi sitt lager med **gallesalter** (natriumsalter av taurocholat og glykocholat) som er laget i leveren. Kolecystokinin gir også signal om frigivelse av enzymer fra bukspyttkjertelen. Gallen er gulgrønn og inneholder kolesterol, fosfolipider (lecithin), gallesalter og gulgrønn gallefargestoffer (bilirubin) fra nedbrytning av hemoglobin fra de røde blodcellene, og tømmes i ut i tolvfingertarmen (galletarmen, *duodenum*).

Gallefargestoffene gir farge på avføringen. Gallesaltene er ikke enzymer, men virker som detergenter og deltar i fordøyelse og absorpsjon av fett. Gallesaltene dekker fettdråpene og emulgerer fett slik at store overflater av fett blir eksponert for enzymet lipase. Fettsyrer og monoglycerider fra fettnedbrytningen binder seg til gallesalter og danner små dråper kalt **miceller**. Micellene blir tatt av i tarmepitelet og fraktet til lymfesystemet og delvis til blodet. Kolecystokinin aktiverer også utskillelse av enzymer fra bukspyttkjertelen, og kan bidra til velværefølelse i hjernen etter et godt måltid. Det finnes flere andre gastrointestinale hormoner bl.a. flere peptidhormoner.

Tolvfingertarmen skiller ut **enterogastron** som hemmer peristaltikken i magen, noe som gjør at maten bremses opp før den kommer ned i tolvfingertarmen. En fettrik kymus gir utskillelse av enterogastron som gjør at maten kommer saktere ut i tynntarmen.

Den midtre del av tynntarmen kalt *jejunum* og den bakerste delen *ileum* har til oppgave å ta opp næringsstoffene i maten. **Tarmtøttene** (*villi*, ent. *villus*; l. *villus* - lurvet hår) er fingerformete utvekster, som igjen består av epitelceller med mikroskopiske **mikrovilli**. Disse gjør at overflatearealet i tynntarmen er ca. 300 m². I midten av hver *villus* er det blodkapillarer og lymfeårer (*lacteal*; l. *lac* - melk) hvor næringsstoffene blir tatt aktivt opp og absorbert. Stoffer som absorberes i tynntarmen krysser et lag epitelceller før de er kommet over i blodkar og lymfe. Fruktose fraktes passivt ned en konsentrasjonsgradient, mens det skjer aktiv transport av aminosyrer, glukose, peptider, mineraler og vitaminer.

Fett løses ikke i vann, men kan emulgeres til mindre dråper i vann, som gir økt overflate. Blanding av fett med gallesalter i tolvfingertarmen virker som en detergent som gjør at fett lettere reagerer med fordøyelsesenzymer. Alt fett kommer til tynntarmen i ufordøyd tilstand. Fett tas opp bundet til proteiner kalt **lipoproteiner**. Fettsyrer og glycerol absorberes av epitelcellene (enterocyter) i tynntarmen og blir der omdannet på nytt til fett. I epitelcellene blir fett blandet med kolesterol, omgis og dekkes av protein og danner små fettpartikler kalt **kylomikroner** (gr. *chylos* - saft; *mikros* - små). Kylomikroner fraktes ved eksocytose ut av epitelcellene og går inn i lymfeårene som deretter tømmes i blodet og går derfra videre til lever. Leveren er det organet som får først adgang til sukker og aminosyrer. Leveren regulerer mengden glukose som fraktes videre med blodet. Etter et måltid med mye fett er blodplasma blakket og turbid av kylomikroner. Kortere fettsyrer kan tas direkte opp fra tynntarmen.

Frie fettsyrer kan bli tatt opp av muskelceller eller adipocyter.

Absorpsjonen av næringen i maten skjer i tynntarmen. Tynntarmen har stor overflate via fingerformete folder, **villi**. Epitelcellene har i tillegg vedheng, **mikrovilli**, som stikker ut i tynntarmen. I hver villi er det et sentrum med blodkapillærer og lymfekar. Blodkapillarene som drenerer næringen ut av villi samles i portvenen som fører fram til leveren. Alt som kommer over i blodet fra tarmen passerer **lever**. Leveren er brunrød og ligger på høyre side under mellomgulvet, og lager galle som følger gallegangene ut i tarmen. Galle inneholder vann, gallesalter, gallepigmenter, kolesterol og fosfolipidet lecithin. Lecithin brukes også som emulgeringsmiddel i næringsmiddelindustri og er fosfolipider isolert fra soya, nøtter eller egg. Pæreformete galleblærer lagrer og konsentrerer galle. Galle som ikke går ut i

tolvfingerarmen samles i galleblæren. Lever (*hepar*) fører næring til og fra blodet, omdanner glukose til glykogen og omvendt, lager proteiner, omdanner aminosyrer til fettsyrer og urea, metaboliserer og avgifter alkohol, giftstoffer og medisiner, lagrer jern og vitaminer, regulerer blodlevring, avgifter og regulerer innholdet av kolesterol. Ved stort alkoholinntak eller medisininntak, hepatitt, o.l. kan celler i lever nedbrytes og omdannes til bindevev og gi skrumplever (levercirrhose, l. *cirrus* - krøllet) og leverbetennelse.

Tykkertarm - gjenvinning av vann og oppkonsentrering

Tynntarmen som går i slynger i bukhulen er koblet til en hos mennesker 1.5 meter lang **tykkertarm** (*colon*) formet som en omvendt U koblet til tynntarmen i en T-formet overgang styrt av en ringmuskel (ileocekal spincter). Den blinde enden av T'en ender i en **blindtarm** (*caecum*; l. *caecus* - blind). Blindtarmen er spesielt lang hos graseterne. Koalabjørn som lever av eucalyptusblad har en 2 meter lang blindtarm rik på mikroorganismer som deltar i nedbrytningen av cellulose. Hesten har også en lang blindtarm med bakterier og protozoer. Generelt har herbivore og omnivore dyr en lenger fordøyelseskanal enn rovdyrene. Blindtarmen hos mennesker har et fingeraktig vedheng (*appendix*) som inneholder lymfatisk vev. Lymfevevet i appendix har mindre betydning i immunforsvaret, og derfor kan blindtarmen fjernes kirurgisk ved blindtarmbetennelse, men betennelsen kan også behandles med antibiotika.

I tykkertarmen tas det opp vann, og fast ufordøyd materiale og bakterier oppkonsentreres. Hver dag skilles det ut ca. 7 liter fordøyelsesvæske til mage-tarmsystemet og omtrent 90% av dette vannet blir reabsorbert i tykkertarmen. Avføringen (*feces*) blir mer fast ettersom den beveger seg gjennom tykkertarmen. Høyt innhold av cellulosefiber (kostfiber fra planteriket) letter bevegelsen i tarmen. Tykkertarmen tar opp natrium, samt B-vitaminer, folinsyre og vitamin K som lages i metabolismen til bakteriene i tykkertarmen. Vitamin K trengs til levering av blod. Hos mennesker er tykkertarmen steril hos nyfødte, og bakterier fra maten koloniserer tykkertarmen. Tykkertarmen inneholder en **rik bakterieflora** med vanligvis harmløse bakterier som lever i mutualisme med dyr eller menneske. Bakteriene sørger for mikrobiell nedbrytning av maten. Både termitter og virveldyr bruker protister og bakterier til å bryte ned cellulose. Hoatzin er en herbivor fugl og denne har en muskelmage med mikroorganismer. Bakteriene i tykkertarmen hos menneske bl.a. *Escherichia coli* nedbryter organisk materiale som er igjen i maten, og kan bidra bl.a. med noen vitaminer som blir absorbert i tykkertarmen. Overskudd av kalsium og jern blir utskilt med *feces*. Autokoprofage dyr har to typer avføring, hard og bløt. Hare og gnagere har bakterier i tynntarmen og blindtarmen og disse dyrene spiser sin egen flytende avføring rett fra anus (koprofagi, gr. *kopros* - møkk) Den harde avføringspelleten fra hare blir ikke spist.

Karnivore dy (kjøttetere) utnytter maten effektivt, og har lite avføring sammenlignet med herbivore dyr (plantespisere).

Den siste delen av tykkertarmen kalles **rektum**. Avføringen (*feces*) bestående av bakterier, cellulosefibre og ufordøyd materiale lagres i rektum (l. *rectus* - rett) før den kommer ut gjennom **anus** via to anale ringmuskler (sfinkters). Den indre analsfinkter (snøremuskel) har glatt muskulatur og åpner seg via press som gir et nervesignal i

rektum. Den ytre analsfinkter har stripet muskulatur og styres av hjernen. Sterke sammentreknings i tykktarmen gir et signal om tømning (defektering).

Forstoppelse og treg mage (konstipasjon) kan skyldes for lite fiber i kosten, og når peristaltikken beveger fescen for sakte slik at for mye vann tas opp. Ved hardt fysisk arbeid hvor det ikke tilføres nok drikke vil mye vann bli absorbert i tykktarmen, og kan gi tregere avføring. Ved ofte defektering (l. *defaecatio*) kan maten gå for raskt gjennom tykktarmen.

Et av de klassiske studiene av fordøyelsen hos mennesker ble gjort av den amerikanske militærlegen William Beaumont i perioden 1825-1833 på Alexis Martin som ved et uhell hadde skutt seg i magen, men som overlevde med et permanent hull inn i magen.

Bakterie-, eller virusinfeksjon kan irritere overflaten på tykktarmen slik at mindre vann blir reabsorbert, noe som medfører diaré. Alkaptonuria er en arvelig sykdom som gir feil i omsetningen av den aromatiske aminosyren tyrosin. Ved alkaptonuria mangler enzymet homogentisat oksidase som omdanner homogentisinsyre til maleylacetoeddiksyre. Homogentisinsyre skilles ut i urinen som blir mørkefarget. Crohns sykdom gir feil i absorpsjon av fett i maten, og som gir illeluktende flytende avføring med tilhørende smerter (steatorea)

Smak og munnhule

Fordøyelsesystemet består av munn, svelg, spiserør, magesekk, tynntarm, tykktarm og endetarm. Det har til oppgave å frakte næringsstoffer fram til cellene i kroppen ved hjelp av blodårer. Munnhulen (*cavum oris*) har på oversiden et hardt **ganetak** som danner gulvet i nesehulen, og ender bakerst i et **svelg** (*pharynx*). Hos mennesket går den **harde gane** som er den fremste delen med bein over i den bakre **bløte gane**, kalt **ganeseilet** (*velum palatinum*), som på hver side har to slimhudfolder (ganebuer). **Drøvelen** (*uvula*) er en nedhengende utvekst som kommer ned fra den bakre kanten av ganeseilet. Ved tyggingen blir maten oppdelt i mindre stykker slik at den blir lettere å svelge. Smakskomponenter i maten blir frigitt. **Overleppen** og **underleppen** er to hudfolder. Leppene er følsomme for berøring og gir et signal om hva som kommer inn i munnen. Noen dyr kan ha kinnposer for oppbevaring av mat. I ganen kan det være tverrfoldete **ganefolder**. Ganefoldene er forhornet hos hovdyr. Hos bardehval danner ganefoldene **barder**. Hos mennesket er foldene redusert.

I munnen og på munndelene er det en rekke kjertler. Lenger unna munnhulen ligger **ørespyttkjertelen** (*glandula parotis*) under øret med den Stensenske spyttgang. **Underkjevespyttkjertelen** (*glandula submaxillaris*) ligger bak ved underkjeven. **Tungespyttkjertelen** (*glandula sublingualis*) under tungen. Spyttet inneholder ptyalin som er en amylase. Drøvtyggere har spytt som inneholder mye bikarbonat og fosfat. **Tungen** (*lingua*) kommer opp fra bunnen av munnhulen. Overflaten på tungen er dekket av **tungepapiller** av forskjellige typer. Hos katten er det kjegleformete forhornete tungepapiller (*papillae filiformes*). Andre papilletyper, som alle har **smaksløk**, er *papilla fungiformes*, *papilla vallatae* og *papilla foliatae*. **Smaksløkene** (smaksreseptorene, smaksknoppene) i munnen er koblet til afferente (sensoriske) neuroner. En smaksknopp består av en oval epitelkapsel med en pore inn til ca. 100 smaksreseptorer omgitt av epitelceller. Det er smaksløk for salt, søtt,

surt, bittert og umami (registrering av kjøttsmak via aminosyren glutamat) lokalisert på forskjellige steder på tungen, hver tilkoblet sine afferente neuroner. Forskjellig smak dannes ved kombinasjon av disse. Stoffer som vi har behov for smaker godt, f.eks. søte næringsrike stoffer, mens bitter smak ofte er koblet til skadelige stoffer. Det er en nær sammenheng mellom lukt og smak, og er man tett i nesten gir det lite smak. PTC (fenylothiokarbamid) er et giftig stoff som smaker bittert, og ca. 25% av menneskene kan ikke smake PTC. Dette viser at smak er arvelig betinget, og for PTC er det et dominant allel. Noen supersmakere unngår f.eks. grønnsaker fra korsblomstfamilien som inneholder glukosinolater. Setter man to ledninger fra et 4.5 volts batteri mot tungen kan det irritere og forstyrre smaksløkene.

Tungen, i tillegg til smaksorgan, fører maten innover i munnen til tygging og svelging. Tungen har dessuten en viktig funksjon i å lage lyder ved tale. Noen pattedyr bl.a. halvaper kan ha en **undertunge** ventralt plassert. Hos oss er undertungen bare et rudiment. Rovdyr kan ha en **tungeorm** (*lyssa*). Like ved tungeroten ved inngangen til svelget er det en innsenkning på hver side hvor det ligger en **ganemandel** (*tonsilla*) med lymfatisk vev. Bakerst på tungen er det en tungmandel og på bakveggen i svelget finnes en svelgmandel. Hos fisk er smaksreseptorene ikke i munnen, men spredd over hele kroppen, og disse er følsomme for aminosyrer. Selv om vi kan skille smak- og synssans er de hos oss ofte koblet sammen. Insekter har smaksreseptorer med sensoriske hår (setae) på bein og munnleder.

Tenner

Invertebratene har ikke tenner, men kan ha tannlignende utvekster. Krepsdyr kan knuse maten før den spises, og blekksprut kan ha nebbformete kjever. Insekter kan ha bitende og stikkende munnleder. Snegler har skrapetenner. Slangar har modifiserte tenner utformet til gifttenner. Gifttennene kan være hule eller slangegiften kan gå langs en fure på gifttannen. Slangene svelger byttet og underkjeven er løst festet til skallen i et elastisk bånd. Fugler mangler tenner, men har istedet nebb som kan ha sagtannede kanter eller et spisst krocket overnebb. Tenner har spesiell utforming tilpasset hovedmatkilden til dyret. Fisk, amfibier og krypdyr har enkle spisse tenner som har hovedfunksjon å kunne holde fast bytte inntil det blir svelget. Bardehval, maurslukere og kloakkyr mangler tenner. Tannhvaler som er avhengig av å holde fast bytte kan ha flere tenner.

Pattedyrene har relativt få tenner sammenlignet med andre virveldyr, men tennene er spesialisert. Rovdyr har hjørne- og fortenner utforming til å fange, rive ut og drepe, og jekslene er spisse og skjærende.

Tennene sitter i **tannhuler** i underkjeven og langs kanten av mellomkjevebein og overkjevebein.

Tennene deles i:

- 1) **Fortenner** (incisiver) (**I**, l. *incisus* - kutte), meiselformete til biting og klipping.
- 2) **Hjørnetenner** (caninus) (**C**, l. *caninus* - hund), spisse til gjennom boring.
- 3) **Kinntenner** (jeksler/molarer). Deles i **Premolarer** (**P**) til skjæring og **Molarer** (**M**)

til knusing.

Antall tenner av forskjellig type angis som en **tannformel** hvor det mest primitive er 3 1 4 3 (I,C,P,M) i hver kjevehalvdel. Herbivore dyr kan mangle hjørnetenner.

Hos mennesket er det endelige tannsettet 32 tenner med tannformel 2 1 2 3 (i hver kjevehalvdel 2 fortenner, 1 hjørnetann, og 2+3 kinntenner). **Visdomstannen** er den innerste molaren, og deretter følger **tolvårsjeks**el og **seksårsjeks**el. Mennesket har to sett med tenner: **melketenner** som kommer først, og deretter **varige tenner**. Alle tennene unntatt molarene felles en gang. Ved fellingen av melketennene løses roten opp av osteoklaster. Substansen i tennene er ytterst en hard **emalje**. Innenfor emaljen er det tannbein (dentin) og innenfor dette et rom med bløtt beinvev (sement), nerver, blod- og lymfekar. Tannen har en **tannkrone** inne i munnen og en smalere **rot** som sitter festet i tannhulen i kjevebeinet. I rotspissen er det et lite hull hvor det går nerver og blodkar inn i tannen. Inne i tannen er det en pulpahula med **tannpulpa** bestående av nervevev, blodårer og bindevev. Det er smertefullt når tannlegeboret kommer i kontakt med nervevev i tennene. **Tannhalsen** er overgangen mellom krone og rot og er dekket av tannkjøtt (*gingiva*).

Når munnen lukkes hos pattedyrene møtes kronene på kinntennenes tyggeflater, mens de går inn i hverandre hos krypdyrene. Tennene er foldet med emaljeriller hos dyr som lever av plantekost, og hjørnetennene er redusert. Tennene hos herbivore er tilpasset å kutte og knuse plantemateriale. Gnagere har fortenner som sliper seg selv og vokser gjennom hele livet. Støttenner hos elefanter er omdannede øvre fortenner som brukes til forsvar og til å rote i jorda.

Emaljen slites på tyggeflaten og blottlegger **dentin**, og i ekstreme tilfeller slites hele kronen vekk.

Noen tenner mangler rot og vokser gjennom hele livet f.eks. fortenner hos gnagere og støttenner hos elefant. Et totalt tannsett har i hver kjevehalvdel opp og nede 3 fortenner, 1 hjørnetann og 7 kinntenner. De 4 første kinntenner kalles **premolarer** (forkinntenner) og de 3 bakerste kalles **molarer** (bakkinntenner). Bare gris og muldvarp har fullstendig tannsett med totalt 44 tenner. Melketannsettet består av 8 tenner i hver kjevehalvdel: 3 fortenner, 1 hjørnetann og 4 kinntenner. I kinntannrekken skjer reduksjonen først eller sist i rekken. Fortenner er meiselformet, hjørnetennene kjegleformet. Kinntennene har flere røtter og har en tannflate som er sagtakket, knudret eller foldet.

Bakterier som lever ved tannhalsen kan gi tannkjøttbetennelse slik at tennenes festeapparat (periodontium) ødelegges, tennene løsner og faller ut (periodontitt). Sur frukt-drikk og sur leskedrikk e.g. cola løser opp apatitten i tennene og kan gi syreskader på tennene. Fluoroapatitt er noe mer motstandsdyktig mot nedbrytning, en grunn til fluoridskylling (F⁻) av tennene, fluortannkrem, eller eventuelt fluoridtabletter. I tillegg vil sukker være næring for bakteriefloraen i munnen, gir bakteriebelegg på tennene (plakk), og syrer fra bakterienes metabolisme løser opp tannemaljen og gir hull. Hull i tennene plomberes med amalgam (legering av sølv og kvikksølv), gull eller polymerisert plastmateriale.

Mat og metabolisme (stoffskifte)

Dyr må få tilført vann, og mat i form av karbohydrater, fett, protein, mineraler og vann- og fettløselige vitaminer. Vann er løsningsmiddelet for alle de biokjemiske reaksjonene i kroppen. Metabolismen (stoffskiftet) bryter ned maten til mindre bestanddeler som blir tatt opp i kroppen, frigir kjemisk energi som er bundet i maten, bygger opp protein og andre livsnødvendige bestanddeler og avgir nitrogenavfallsstoffer og CO₂ som blir utskilt via ekskresjonsorganer. Jo større mengder mat som omsettes desto høyere oksygenopptak. **Kondisjon** er angitt som maksimalt oksygenopptak per minutt per kilo kroppsvekt. Metabolismehastigheten påvirkes av kroppsaktivitet, kroppsstørrelse, alder og kjønn. Utfører man kroppsarbeid så øker stoffskiftet. Omsetning av mat og opplagsnæring i kroppen og produksjon av energi er direkte relatert til oksygenopptaket. Ca. 0.05 ml oksygen brukes for å frigi 1 joule (J) energi.

Mat gir energi via **cellulær respirasjon** (glykolyse, trikarboksylsyresyklus (Krebs syklus), og oksidativ pentosefosfatvei), og tilfører nødvendige (essensielle) næringsstoffer (vitaminer, mineraler og byggesteiner for kroppsmolekyler) som dyret ikke kan lage selv. Metabolsk rate er mengden energi dyret bruker per tidsenhet, og kan måles som oksygenopptak, utskillelse av karbondioksid eller varmetap. Det er sammenheng mellom kroppsstørrelse og metabolsk rate. Herbivore dyr (grasetere) spiser plantekost, mens karnivore dyr spiser kjøtt. Omnivore dyr spiser både plantekost og kjøtt. Mange dyr er opportuniste og spiser det som er tilgjengelig selv om det ikke inngår i den vanlige dietten.

Stoffer som dyr trenger, men ikke kan lage selv kalles essensielle eller nødvendige. Mangel på **essensielle næringsstoffer** (essensielle aminosyrer og fettsyrer, vitaminer og mineraler) gir **feilernæring**. Proteiner er nødvendige for å kunne lage andre typer proteiner og nitrogenforbindelser. Mineraler tilføres bl.a. som anioner og kationer. Mineralene omfatter større mengder kalsium (Ca), fosfor (P), svovel (S), kalium (K), natrium (Na), klorid (Cl), magnesium (Mg), og mindre mengder sporstoffer jern (Fe), zink (Zn), kobber (Cu), fluorid (F), mangan (Mn), jodid (I), kobolt (Co), molybden (Mo), selen (Se) og krom (Cr).

Metabolismen består av **anabolisme** (oppbygning) og **katabolisme** (nedbrytning), med henholdsvis **biosynteseveier** og **nedbrytningsveier**, hvor hvert trinn er katalysert av **enzym**. Nedbrytningsveiene gir mellomprodukter som kan brukes i anabolismen. Karbohydrater og fett gir energi, men brukes også som "halvfabrikata" hvor karbonskjeletter brukes til å lage andre organiske stoffer via stoffskiftet (metabolismen). Vi spiser karbohydrater, fett og protein som omsettes i metabolismen.

Energiinnholdet (forbrenningsvarmen) i maten kan man bestemme med et **bombekalorimeter**, hvor maten er lukket inne i et rom (bombe) med oksygen som blir antent elektrisk og alt materiale brenner opp. Ut fra spesifikk varmekapasitet kan varmemengden beregnes.

Cellulær respirasjon er kontrollert trinnvis oksidasjon av organiske stoff. Respirasjonen og den tilhørende karbonmetabolismen frigjør energien som er lagret i karbonforbindelsene. Metabolismen lager energi som kan bli lagret i kroppen eller

energien kan sendes ut i form av varme.

Ved fullstendig oksidasjon gir 1 gram fett 39.3 kJ, oksidasjon av 1 g stivelse gir 15.9 kJ og oksidasjon av protein gir 22.2 kJ. Protein blir ikke fullstendig oksidert i pattedyrkroppen siden nitrogen blir utskilt som urea, og 1 g protein gir derfor ca. 18 kJ,

og 1 g karbohydrat gir ca. 17.6 kJ.

Karbon som er lagret i fett er mer redusert enn karbon i karbohydrater. Størrelsen på **respirasjonskvotienten** RQ ($RQ = \frac{\text{mol CO}_2 \text{ utskilt}}{\text{mol O}_2 \text{ tatt opp}}$) angir hvilket stoff (fett, karbohydrat, protein, organiske syrer) som respireres. Ved å se på de kjemiske strukturformlene for disse stoffene og se på forholdet mellom karbon (C), hydrogen (H) og oksygen (O) så kan vi beregne de teoretiske RQ-verdiene. $RQ = \frac{CO_2}{O_2}$. Ved respirasjon av fett blir $RQ = 0.7$, for karbohydrat blir $RQ = 1$ og for protein blir $RQ = 0.8$.

Hastigheten på metabolismen kan måles ved å måle opptaket av oksygen. Ca. 1 joule energi blir frigitt ved opptak av 0.05 ml oksygen. Det er også mulig å måle metabolismehastigheten ved å måle mengden CO_2 som blir utskilt, men som RQ viser blir denne verdien avhengig av hvilket stoff som blir respirert. Det blir en sammenheng mellom antall hjerteslag og metabolismehastighet. Hormonet thyroksin fra skjoldbruskkjertelen og adrenalin fra binyrebarken deltar i regulering av metabolismen.

Kroppen forsøker å opprettholde en konstant konsentrasjon av glukose i blodet, siden hjernen er avhengig av kontinuerlig tilgang på glukose. Høy konsentrasjon av glukose i blodet gir økt sekresjon av **insulin** og redusert sekresjon av **glukagon**. Insulin (anabolsk) og glukagon (katabolsk) har motsatte effekter. Glukagon som lages fra alfaceller i de Langerhanske øyer i pankreas stimulerer nedbrytning av makromolekyler og hemmer anabolismen. Adrenalin fra kromaffine celler i binyrebarken og noradrenalin fra pankreas har samme effekt som glukagon og gjør at kroppen får glukose til kamp eller flukt. Glukose blir lagret som glykogen i muskler og lever, en glykogenese som stimuleres av insulin.

På veien til glykogen omdannes glukose først til glukose-6-fosfat katalysert av glukokinase, som videre omdannes til glukose-1-fosfat (katalysert av fosfoglukokinase) og videre til UDP-glukose som ved hjelp av glykogen syntase kobler sammen glukose-enheter i α -1,4-bindinger og α -1,6-bindinger (greiningsenzym), som minner om syntese av stivelse hos planter.

Etter 4-24 timer etter et måltid synker konsentrasjonen av glukose i blodet, konsentrasjonen av insulin synker og konsentrasjonen av glukagon øker. Derved aktiveres glukoneogenesen og glykogensyntesen hemmes. Aminosyrene fra protein i maten brukes av leveren til å lage nytt protein eller aminosyrene blir fraktet med blodet til andre organer hvor de blir metabolisert. Ved mangel på glukose brytes glykogen ned (glykogenolyse) katalysert av glykogen fosforylase.

Omsetningen av karbohydrater starter i munnen hvor spyttet inneholder α -amylase som bryter ned stivelse og fortsetter i tolvfingertarmen med α -amylase fra pankreas som bryter stivelsen ned til mono-, di- og oligosakkarider. Sukrase omsetter sukrose til glukose og fruktose, og laktase omsetter laktose (melkesukker) til glukose og

galaktose. Transport og opptak skjer i form av mono- og disakkarider. Karbohydratene omdannes til heksosefosfat om blir delvis nedbrutt og oksidert i **glykolyse** til 2-karbonforbindelsen acetyl-koenzym A i cellenes cytoplasma, og gir samtidig reduksjonskraft i form av NADH og kjemisk energi i form av adenosin trifosfat (ATP) som cellene trenger. Uten oksygen virker ikke sitronsyresyklus og oksidativ fosforylering. Er det mangel på oksygen (anoksis eller hypoksis) skjer det anaerob glykolyse eller fermentering. Pyrodruesyre (pyruvat) blir redusert for å kunne resirkulere NADH og endeproduktet blir melkesyre (laktat) ved melkesyregjæring, eller etanol ved etanolgjæring. På denne måten blir NAD⁺ regenerert via metabolisme av pyruvat. Akkumulering av melkesyre senker pH i muskelcellene og gir tretthet og smertefølelse. Sjokk og ukontrollerte blødninger kan også gi melkesyreacidose. Røde blodceller mangler mitokondrier og kan derved ikke frakte elektroner til oksygen og blir derved avhengig av anaerob glykolyse. Fermentering har lav energiutnyttelse og frigir ikke all energien som finnes i suktermolekylene som omsettes i glykolyse.

Acetyl-koenzym A oksideres/respireres videre i **trikarboksylyresyklus** (sitratsyresyklus/Krebs-syklus oppkalt etter Hans Krebs) i mitokondriene til karbondioksid, samtidig med at det lages reduksjonskraft (NADH) og guanosintrifosfat (GTP). Oksidasjon av NADH ved hjelp av oksidasjon frigir 220 kJ per mol. Reduksjonskraften NADH brukes i elektrontransporten i **respirasjonsskjeden** til å lage mer ATP katalysert av enzymet ATP syntase drevet av en protongradient over mitokondriemembranen, hvor elektronene blir overført til oksygen og det dannes vann.

Grunnen til at karbonmonoksid (CO, kullos) fra ulmebrann er dødelig giftig er at CO binder seg til og blokkerer det siste enzymatiske trinnet i respirasjonsskjeden, cytokrom oksidase i kompleks IV. Dette er også grunnen til at blåsyre (cyanid) og azid er giftig. Rotenon som brukes til å drepe fisk, i bekjempelse av lakseparasitten *Gyrodactylus*, blokkerer kompleks I i elektrontransportkjeden. Avkoblere ødelegger protongradienten over mitokondriemembranen, derved stopper ATP-syntesen, mens frakt av elektroner i elektrontransportkjeden fortsetter. Eksempel på en avkobler er 2,4-dinitrofenol som er meget giftig, og har vært brukt meget uvettig som et slankemiddel. Antimycin A hemmer kompleks III i respirasjonsskjeden. Oligomycin hemmer ATP syntase.

Sukker kan også bli omsatt i **oksidativ pentosefosfatvei** (heksosemonofosfatvei) som er alternativ måte å bryte ned glukose, men som lager NADPH som brukes i syntese av aminosyrer, nukleotider, fett, og til avgiftning av reaktive oksygenforbindelser.

I malariaområder i Sentral-Afrika kan det finnes økt frekvens av menn som mangler glukose-6-fosfatdehydrogenase, det første enzymet i pentosefosfatvei, og genet for dette finnes på X-kromosomet. Dette gir økte oksidative skader i røde blodceller og oksidert denaturert hemoglobin (Heinz-legemer), noe som også gjør at malariaparasitten blir utsatt for oksidative skader.

I magesekken er maten lite fordøyd, men flere stoffer blir absorbert i magen bl.a.

alkohol hvis man har drukket øl, vin eller brennevin. Mesteparten av absorpsjonen av næringsstoffer skjer i tynntarmen. Karbohydrater tas opp av tarmen som monosakkarider, og protein tas vesentlig opp i form av aminosyrer.

Leveren har en viktig funksjon i omdanningen av organiske molekyler bl.a. karbohydrater, fett og aminosyrer. Leveren lager galle, lagrer glykogen, produserer protein bl.a. plasmaprotein, avgifter toksiske forbindelser, og nedbryter røde blodceller. Etter et fettrikt måltid finnes det fettdråper i blodplasma. Det er flere hormoner som regulerer sultfølelse og appetitt. Ved sult og kraftig slanking skiller hypothalamus ut neurotransmittoren **neuropeptid Y** som øker appetitten og senker metabolismen. Når magen er tom skiller mageveggen ut hormonet **ghrelin** som gir sultfølelse og øker appetitten, og når magen er full skiller fordøyelsessystemet ut hormonet **cholecystokinin**. Tynntarmen skiller ut hormonpeptidet **PPY** etter at man har spist og appetitten minker. **Hormonet leptin** lages i fettceller i fettvevet. Når mengden kroppsfett minker synker konsentrasjonen av leptin og følelsen av sult øker. Mus som har en mutasjon som gir mangel på leptin blir tykke. De fleste tykke mennesker har imidlertid høy konsentrasjon av leptin. Blodsukkerkonsentrasjonen øker etter et måltid og dette får bukspyttkjertelen til å skille ut insulin. Insulin har mange effekter, og en av dem er å redusere appetitten.

Energiinnholdet i maten angis i enheten kilojoule (kJ), eller i den gamle enheten kilokalorier (en kostkalori = 1000 kalorier). En kalori er den varmemengden som trengs for å varme opp 1 gram vann 1°C fra 14.5 til 15.5°C, men i ernæringsfysiologi tilsvarer 1 kalori (kostkalori) 1000 kalorier. En stillesittende person trenger tilførsel av ca. 10 megajoule (MJ)=2400 kilokalorier per dag. Jo større de fysiske anstrengelsene er desto mer energi forbrukes. Matoverskudd går i depot og lagres som glykogen i muskler og lever. Glykogen er bygget opp av glukose og gjør at kroppen kan lagre en større mengde sukker uten at det virker osmotisk aktivt. Glykogen brytes ned av enzymet glykogen fosforylase som kutter av enheter med glukose-1-fosfat, og bryter α -1,4-bindinger. Enzymet glykogen syntase bruker UDP-glukose til å lage glykogen. Et større matoverskudd lagres som fett i fettvev. Lipider omfatter fett og oljer. Fett (triacylglycerider) lagres i hvitfargete store runde **fettceller** bestående av fettdråper omgitt med tynt cytoplasma. Esterbindingen mellom fettsyrer og glycerol spaltes av enzymet lipase. Frie fettsyrer bindes til koenzym A og spaltes til acetyl-koenzym A i **β -oksidasjonen**. Alle celler trenger fett for å kunne lage membraner. Hjernen består for en stor del av fett. Protein brytes ned til frie aminosyrer vha. proteaser og peptidaser. Frie aminosyrer brukes til å bygge opp nytt protein eller går til katabolisme. Aminogrupeer i aminosyrer fjernes ved transaminering katalysert av transaminaser. I **ureasyklus** i leveren omdannes ammonium til karbamylfosfat som i reaksjon med ornithin gir citrullin. Fra arginin avspaltes urea som skilles ut i urinen. Konsentrasjonen av ammonium (NH_4^+) i blodet er lav (<40 μM). Ammonium er neurotoksisk og kan også fjernes ved omdanning av glutamat til glutamin katalysert av glutamin syntetase. Benzosyre omdannes i reaksjon med aminosyren glycin til hippursyre som utskilles via urinen. Den arvelige sykdommen fenyketonuria skyldes mangel på enzymet fenyilalanin hydroksylase.

Dyr kan ikke, i motsetning til planter, lage sukker fra fett, men omdanner istedet f.eks. oksaloacetat (oksaalddiksyre) til sukker i **glukoneogenesen**. Oksaalddiksyre dannes fra pyruvat katalysert av pyruvat karboksylase. Oksaalddiksyre kan videre

omdannes til malat. Glukoneogenesen brukes for å opprettholde konsentrasjonen av glukose i blodet.

Tykkertarmens funksjon er basert på et høyt innhold av **kostfiber**. Fiber er cellulose, hemicellulose og andre ufordøybare karbohydrater, samt lignin fra plantenes cellevegger.

God kondisjon betyr at oksygen fra lungene blir effektivt transportert til kroppens muskler. Oksygenopptaket i kroppen og utskillelsen av karbondioksid kan måles med avansert måleapparat mens man løper på en tredemølle.

En enklere empirisk metode er kondisjonstesten **Harvard step test**: Man går opp på en 50 cm høy skammel (må ikke velte) hvert annet sekund, dvs. 30 step per minutt og dette holder man på med i 5 minutter (eller kortere tid hvis man ikke orker 5 minutter, det må man vurdere selv). Deretter setter man seg ned på en stol og måler pulsen og teller antall hjerteslag i 30sekundersintervaller i perioden 1-1.5 minutter etter avsluttet stepping, deretter i perioden 2-2.5 minutt og deretter i perioden 3-3.5 minutter

Kondisjonsindeks	Kondisjonsbeskrivelse
større enn 90 (>90)	Utmerket
80-89	God
65-79	Øvre gjennomsnitt
55-64	Nedre gjennomsnitt
mindre enn 55 (<55)	Dårlig

F.eks. hvis pulstallene i de tre 30-sekundersintervallene var 90, 80 og 70 og man holdt ut i 5 minutter (300 sekunder) så blir kondisjonsindeksen:

Kondisjonsindeks= $300 \times 100 / ((90+80+70) \times 2) = 30000 / 480 = 62.5$, det vil si nedre gjennomsnitt.

$$Kondisjonsindeks = \frac{Testtid \text{ (sekunder)} \cdot 100}{2 \cdot (\text{summen av pulstall})}$$

Nødvendige næringsstoffer

Kroppen er avhengig av tilførsel av nødvendige (essensielle) næringsstoffer for å få normal vekst og utvikling

Vitaminer, mineraler, aminosyrer, fettsyrer

1) **Vitaminer:** Mange vitaminer virker som koenzymer. Fettløselige vitaminer (A, D, E og K) kan lagres i kroppen. Overskudd av vannløselige vitaminer skilles ut med urinen. Vitaminmangel gir mangelsykdommer avhengighet av hvilket vitamin som mangler (skjorbuk (vitamin C), rakitt (vitamin D), beri-beri (vitamin B₁), pellagra (vitamin B₂), *bina spifida* hos nyfødte (folinsyre)). Overskudd av vitaminer kan være sykdomsfremkallende !! Helsemyndighetene angir anbefalt daglig inntak (ADI). Noen matvarer er vitaminisert ved tilsetning av fettløselig A- og D-vitamin.

Vitamin A (retinol, provitamin A, β -karoten): Fettløselig vitamin. Inngår i synspigmentet retinal.

Vitamin B: Omfatter de vannløselige vitaminene:

vitamin B₁ (thiamin) i dekarboksileringsreaksjoner. Transketolase, pyruvat dehydrogenase og 2-ketoglutarat dehydrogenase er eksempler på enzymer som trenger thiamin.

vitamin B₂ (riboflavin) i FAD (flavin adenin dinukleotid) og FMN (flavin mononukleotid),

vitamin B₃ (niacin/nikotinsyre) i nikotinamid adenin dinukleotid (fosfat) (NAD(P)) i redoksreaksjoner bl.a. dehydrogenaser.

vitamin B₅ (pantotensyre) i koenzym A

vitamin B₆ (pyridoksin/pyridoksal, pyridoksamin) som Schiff-baser i aminosyremetabolismen bl.a. transaminaser.

vitamin B₁₂ (cyanocobalamin) i nukleinsyremetabolismen og modning av røde blodlegemer. Oksidering av oddetalls fettsyrer er avhengig av et B₁₂-enzym og utskillelse av propionsyre og metylmalonat kan være en indikasjon på B₁₂-mangel.

Biotin koenzym i syntese av aminosyrer, glykogen og fett.

Vitamin C (askorbinsyre): Mennesker, aper og marsvin kan ikke lage vitamin C og må ha det tilført i kosten. Vitamin C opprettholder jern i redusert form, og deltar i bl.a. i biosyntesen av kollagen ved at enzymet prolyl hydroksylase som danner hydroksyprolin i kollagen trenger askorbinsyre. Mangel gir skjorbuk. Mangel på kollagen gir svake årevegger i kapillarene og mangelen på askorbinsyre gir blødninger fra kjevene. Mennesker og andre primater, marsvin, og enkelte fugler og slanger kan ikke lage vitamin selv og må få det tilført via kosten.

Vitamin D (kalsiferol): Fettløselig vitamin. Nødvendig for beinvekst og opptak av kalsium og fosfat. Lages når huden utsettes for sollys.

Vitamin E (tokoferol): Fettløselig vitamin. Antioksidant og deltar i beskyttelse av cellemembranene.

Vitamin K (fyllokinon): Fettløselig vitamin. Nødvendig for blodkoagulering. I planter deltar fyllokinon som transportør av elektroner og protoner i fotosyntesen. Vitamin K1 (fyllokinon). Vitamin K2 (menakinon fra bakterier). Vitamin K3 (menadion er syntetisk).

Folinsyre: Vannløselig vitamin. Folater er en samlebetegnelse på tetrahydrofolinsyre og avledete forbindelser. Folat er et komplekst molekyl satt sammen av pterin, p-aminobenzosyre og aminosyren glutamat. Trengs i nukleinsyre- (DNA) og aminosyremetabolismen (e.g. omdanning av homocystein til methionin), og deltar i C1-overføring e.g. metyl (-CH₃), metylen (-CH₂-), formyl (-CH=O), metenyl (-CH=) eller formimino (-CH=NH). For lite folinsyre under graviditeten kan gjøre at neuralrøret ikke lukker seg eller kan gi megaloblastisk anemi pga. feil i celledelingen.

2) **Essensielle aminosyrer:** Av de 20 proteinamino-syrer kan mennesker lage 12 selv og 8 essensielle/nødvendige aminosyrer (lysin, threonin, methionin, leucin, isoleucin, valin og de aromatiske aminosyrer tyrosin og tryptofan) må tilføres via ernæringen. Barn kan i tillegg trenge histidin. Et kosthold basert bare på kornprodukter gir for lite av aminosyren lysin, noe som kan kompenseres ved å spise belgfrukter. Proteiner fra dyr som kjøtt, egg og melkeprodukter inneholder alle aminosyrer.

3) **Essensielle fettsyrer:** Umettede fettsyrer bl.a. alfalinolensyre (C18:3) som er en omega-3-fettsyre og linolsyre (C18:2) en omega-6-fettsyre. Brukes bl.a. i syntese av prostaglandiner. Linolsyre kan bli omdannet til arakidonsyre. Linolensyre kan omdannes til andre omega-3-fettsyrer

4) **Mineraler:** Mineraler er uorganiske grunnstoffer. Mineraler og sporelementer Hovedmineralene/grunnstoffene som dyr og mennesker er avhengig av (makromineralnæring) er kalsium, magnesium, kalium, natrium, fosfor, svovel, klorid; og sporstoffer (mikromineralnæring): jern, kobber, jodid, kobolt, molybden, mangan, zink, krom, vanadium, fluorid, og selen. Høy konsentrasjon, spesielt av sporstoffene, kan gi alvorlig forgiftning. Planter inneholder generelt lite natrium og beitende dyr oppsøker derfor ofte saltslikkestein som er utsatt. Herbivore dyr kan også spise beinrester (oestofagi) for å få i seg nok mineraler (grunnstoffer). Karbon kommer fra karbonskjeletter, og nitrogen fra aminosyrer. Jernmangel kan gi bleksott og blodmangel, men for mye jern kan bidra til dannelse av fri radikaler og sykdomsfremkallende organismer kan lettere skaffe seg jern.

Korn og andre frø inneholder et lager av fosfor og mineraler i form av fytin. Havregryn kan være tilsatt kalsium slik at ikke fytin skal binde kalsium og andre kationer i kroppen.

Oksidativt stress

Alle organismer som lever i en oksygenatmosfære utsettes for **oksidativt stress**. I kroppen skjer det kontinuerlig elektrontransport via transisjonsmetallene, og ved elektrontransport kan oksygen motta et elektron og dannet et **superoksidanionradikal** i pH-likevekt med et hydroperoksidradikal. Superoksidanionradikalene fjernes av en rekke forskjellige **superoksid dismutaser**,

som er noen av de mest effektive enzymene man kjenner til, og som avgifter superoksidanionradikalene videre til hydrogenperoksid. Hydrogenperoksid er også skadelig, men blir videre omsatt til uskadelig vann og oksygen, ved hjelp av enzymene katalase og **glutathion peroksidase**. Glutathion peroksidase inneholder selen som kofaktor, og derfor trenger vi små mengder selen tilført i kosten. Selen og svovel ligner mye på hverandre, og planter som vokser på selenholdig jordsmonn lager selenaminyrer istedet for svovelaminyrer. Høye konsentrasjoner selenaminyrer er giftig, og dyr som beiter på planter som vokser på jordsmonn med høyt innhold av selen kan bli selenforgiftet. Sammen med jern og kobber er det mulighet for at hydrogenperoksid skal gi opphav til meget reaktive hydroksylradikaler. Oksygen i grunntilstanden er triplett oksygen, med parallelle spin på elektronene i $2p\pi^*$ antibindende orbital. Ved hjelp av et fargestoff og lys kan lysenergi bli overført til oksygen i en fotokjemisk reaksjon, det skjer spin-reversering i $2p\pi^*$ antibindende orbital og det blir dannet et meget reaktivt **singlett oksygen**. De skadelige effektene av fargestoffer (pigmenter), lys og oksygen og produksjonen av singlett oksygen kalles **fotodynamiske effekter**. Plantene inneholder mange fotosensitiserende stoffer som sammen med sollys kan gi singlett oksygen. Husdyr som slippes ut på beite om våren kan få sår i huden fra fotosensitiserende antieitester som gir opphav til singlett oksygen. Sykdommen **alveld** på sau kan bl.a. skyldes slike stoffer. Klorofyll blir nedbrutt i tarmen til fylloerythin, og ved opphopning av nedbrytningsprodukter fra klorofyll f.eks. fylloerythin pga. leverskader fra muggsoppgifter eller soppendofytter i plantene, samt plantetoksiner kan dette gi opphav til fotoynamisk produksjon av singlett oksygen. Hypericin fra prikkperikum kan gi opphav til singlett oksygen. Ved bruk av urter bør man være oppmerksom på slike forhold. Bl.a. planter i skjermplantefamilien inneholder furanokoumariner som binder seg til DNA, men som også kan gi fotodynamiske effekter i kombinasjon med sollys.

Superoksidanionradikal, hydroksylradikal, hydrogenperoksid, singlett oksygen og ozon (fotokjemisk dannet i troposfæren) er eksempler på **reaktive oksygenforbindelser** som kan gi oksidative skader på nukleinsyrer (DNA), proteiner og fett. Vannløselig askorbinsyre (vitamin C), fettløselig α -tokoferol (vitamin E), karotenoider, flavonoider (bl.a. anthocyaniner), og noen garvestoffer, sammen med enzymene nevnt ovenfor, virker som **antioksidanter**, og fjerner de skadelige effektene av reaktive oksygenforbindelser. På de lange sjøreisene fra seilskutetiden fikk mannskapet i starten en kost med lite plantemateriale, som endte med **skjørbuk**. Man oppdaget at sitronsaft kunne hindre sykdommen. **Oksidativt stress** oppstår når det er et misforhold mellom oksidanter og antioksidanter.

Det er også positive effekter av oksygenradikaler. Makrofagene i kroppen som dreper bakterier ved fagocytose benytter seg av produksjon av superoksidanionradikaler laget av enzymet **NAD(P)H oksidase**, samt hydrogenperoksid, for å drepe bakteriene. Plantene lager oksygen i fotosyntesen og inneholder en rekke antioksidanter. Det er disse **fytojemikalene** vi benytter oss av i vårt eget antioksidantforsvar. Fra plantene får vi karbohydrater, essensielle aminosyrer og fettsyrer, mineraler, vitaminer og antioksidanter. Betakaroten (provitamin A) finnes i alt grønt plantemateriale, samt gulerøtter. Lykopen er et karotenoid som gir den røde fargen på modne tomater. Lykopen gir positive

helseeffekter, spiser du lykopen blir du lykkelig og pen.

Feilernæring og spiseforstyrrelser

Underernæring og feilernæring hos mennesker er utbredt over hele verden. Overernæring gir fedme og kan føre til diabetes 2. Hvis kroppen får tilført for lite energi forbrukes først glykogen i muskler og lever, og deretter fett. Basalmetabolismen krever ca. 1600-2000 kilokalorier (6.7 -8.4 MJ) per person per dag.

Ved omsetning av fett brytes fettsyrene ned i β -oksidasjonen til acetyl-koenzym A (acetyl-CoA), og det et dannes **ketonlegemer**. Ketonlegemer er acetoacetat som kan reduseres videre til 3-hydroksysmørsyre (3-OH-butyrat i mitokondrier i leveren når fett er eneste energikilde ved sult. Ketonlegemer er løselig i blodet og kan omdannes tilbake til acetyl-CoA som brukes som energikilde i organer som trenger det. Ketonener inneholder ett karbon med enkeltbinding til 2 karbonatomer og en dobbeltbinding til oksygen f.eks. aceton (CH_3COCH_3) eller acetoacetat ($\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COO}^-$). Acetoacetat kan avgi karbondioksid og omdannes til aceton som man kan kjenne lukten av i utåndingsluften ved slanking og sult. Hjernen kan under sulten bruke ketonlegemer som energikilde. **Ketose** er overproduksjon av ketonlegemer ved sult eller sukkersyke. Kuer kan få ketose etter fødsel av kalven, en tilstand som kan bedres ved tilførsel av sukker (karbohydrat). I tillegg til dannelse av ketonlegemer ved sult vil kortisol gi økt nedbrytning av protein i muskler. Aminosyrene fra proteinnedbrytningen fraktes til lever hvor de blir omsatt i trikarboksylsyresyklus eller omdannet til ketonlegemer. Kortisol gir også økt lipolyse.

Hvis underernæringen fortsetter starter nedbrytning av kroppens eget protein. Nedbrytning av muskelprotein gir muskelatrofi, og nedbrytning av blodprotein påvirker osmotiske forhold i blodet og gir oppsvulmet mage på en syltynn kropp. **Marasmus** (gr. *marasmos* - kaste vekk) er en sykdom som skyldes for lite karbohydrater og protein. Proteinmangel kan gi sultsykdommen **kwashiorkor**. Kwashiorkor som skyldes ensidig stivelsesdiett med for lite protein i forhold til kalorier, og er utbredt spesielt i Afrika. Kwashiorkor er et vestafrikansk ord og betyr "første-andre" og henspiller på at når det første barnet tas vekk fra brystet når det andre kommer, får det første barnet mat bestående av kassava og kornprodukter med for lite protein. Resultatet er ødem, stor mage, hudskader, tap av hårpigment, apati og anemi. Ved kwashiorkor nedbrytes plasmaprotein. De osmotiske forhold i blodet endres og gir oppblåste mager på en beinmager kropp idet væske hoper seg opp i cellevevet. Får barnet brystmelk lengst mulig, utsettes neste graviditet, og barnet får samtidig styrket immunforsvaret. Mesteparten av hjernen er bygget opp av fett, slik at fettfattig kost kan gi redusert utvikling av sentralnervesystemet.

En mediestyrt overfiksering på mat og kropp har gitt mange former for **spiseforstyrrelser**. Ofte rammer det sjenerte og plikttoppfyllende jenter som er flau over kroppen sin. Jentene påvirkes av et manndsdominert glansbilde av jentekroppen, bl.a. presentert gjennom reklame i massemedia, noe som kan gi skyldfølelse, depresjoner, og hjelpeløshet. Mange type toppindretter setter krav til spesielle vektforhold, noe som må tas alvorlig av idrettstrenerne. Motto må være:

"Vær glad i den kroppen du har !!!" Gutter kan få tilsvarende spiseforstyrrelser og vanskeligheter i forhold til et mediestyrt mannsideal for hvordan kroppen skal se ut. Innen mange idrettsgrener som turn, skihopp og hvor det opereres med vektclasser kan ungdom pådra seg spiseforstyrrelser. Farlige spisevaner er sulting/**anoreksi** (*anorexia nervosa*) og **bulimi** (*bulimia*). Det går også an å bli sykelig opptatt av "sunn mat" eller mat generelt.

I den vestlige verden skaper overvekt bl.a. høyt inntak av karbohydrater (sukker og stivelse) i kombinasjon med liten fysisk aktivitet nye livsstilssykdommer f.eks. sukkersyke (diabetes) og hertekarsykdommer. Tidligere i menneskets evolusjonshistorie var det generelt dårlig tilgang på karbohydrater og salt, men hvor kosten inneholdt forholdsvis mer protein og fett sammenlignet med i dag. Frukt og bær var viktig for tilførsel av sukker og vitaminer. Sukker tas opp fra tarmen og direkte over i blodet, mens fett må gå via lymfe.

Det kryr av matoppskriftbøker, ethvert talk-show på TV har gjerne en matdel, det snakkes om ren mat, eksotisk mat og etisk mat, noe som bidrar til et ukunstig forhold til mat. Vemmelse mot avføring og bedervet mat kan være et beskyttelsesinstinkt for å unngå infeksjoner og parasitter.

Melk er mat for nyfødte pattedyr og noen fugler. Melken inneholder fett (triglycerider), fettløselige vitaminer, melkesukker. Nyfødte skifter fra en ernæring med glukose til laktose. Lipase (fosfolipase A₂) finnes både i bukspyttkjertelen og i melken. Selv om melk er mat for nyfødte pattedyr er det mange voksne som ikke kan fordøye melk siden de mangler enzymet laktase som hydrolyserer melkesukker (laktose), en tilstand kalt laktoseintoleranse og som er arvelig. I Afrika er **laktoseintoleranse** utbredt.

Belgvekster inneholder proteiner hvor det dannes oligopeptider som kommer ut i tykktarmen, hvor det brytes ned av bakteriene. Resultatet er flatulens med metan og hydrogensulfid. Rå bønner inneholder giftige tungtfordøyelige forbindelser. Noen tåler ikke å spise favabønner (*Vicia faba*). Kassavamel inneholder giftige cyanogene glykosider som må fjernes før melet spises. Lathyrus-arter inneholder giftige aminosyrer som avhengig av art kan gi osteolathyrisme eller neurolathyrisme.

Kolesterol og fettsyrer emulgeres i gallsalter fra galleblæren. I vomma hos drøvtyggere inneholder mikroorganismene lipase. Fettsyrene fermenteres til eddiksyre og propionsyre. Fett er uløselig i vann og kobles til proteiner for å kunne transporteres i blod. Plasmalipoproteiner lager en emulsjon. Triacylglycerider, cholesterylestere, uforestret kolesterol, fosfolipider og protein danner lipoproteinpartikler (miceller). Finnes også hos fugl, fisk og amfibier. Proteinene finnes i flere utgaver apolipoprotein A-E. Kylomikroner er de største og mest tette lipoproteiner (VLDL- "very large density lipoproteins"). VLDL frakter fettsyrer fra lever rundt i kroppen via blodstrømmen og har høy konsentrasjon av triacylglycerol. LDL ("large density lipoproteins") frakter plasmakolesterol rundt i kroppen hos mennesker, men hvor triacylglycerol er fjernet. LDL bidrar med nødvendig fett til struktur og funksjon i cellene. Mye LDL-kolesterol tas opp av lever og brukes til å lage gallsalter eller kan brukes til å lage steroidhormoner. HDL frakter overskudd av

kolesterol fra cellemembranen tilbake til lever og antas derved å beskytte mot kardiovaskulære sykdommer. HDL kalles "godt kolesterol", mens LDL og VLDL kalles "dårlig kolesterol".

Kolesterol er et livsnødvendig stoff som inngår i syntesen av steroidhormoner, gallsyrer, vitamin D, og er en naturlig del av alle cellemembraner og lipoprotein. Kolesterol innleiret i membranen opprettholder flyteegenskapene i membranen. Kolesterol er et flatt stivt molekyl bestående av fire ringer og minsker flyten (fluiditeten) i membraner. Syntesen av kolesterol starter med acetyl-koenzym A (acetyl-CoA) som omdannes til acetoacetyl-CoA og videre til hydroksymetylglutaryl-CoA (HMGCoA) i et hastighetsbegrensende trinn.

Statiner (lovastatin, atorvastatin, mevastatin) er legemidler som hemmer enzymet HMGCoA reduktase i mevalonsyreveien i biosyntesen av kolesterol, og brukes til å senke konsentrasjonen av kolesterol. Kolesterol kan også felles ut i galleblæren og gi kolesterolgallestein. Familiær hyperkolesterolemia skyldes feil i LDL-reseptoren som gir økt konsentrasjon av LDL-kolesterol i blodet. Allelet er dominant og heterozygotene har også økt risiko for sykdom som skyldes forhøyet konsentrasjon av kolesterol i blodet.

Glykogen lagres i muskler og lever, og leveren har et lager med raskt tilgjengelig energi som holder til ca. 24 timers forbruk. Protein gir et lite energilager, men ved sult kan aminosyrer i protein omdannes til karbohydrater. Kroppen har stor evne til å lagre fett. Fettsyrer kan ikke omdannes til karbohydrater. Insulin i blodet kontrollerer konsentrasjonen av sukker i blodet og bestemmer om sukker skal lagres eller glykogen nedbrytes.

Flere hormoner regulerer fordøyelsen og utskillelsen av fordøyelsesvæsker, bl.a. neuropeptider fra hjernen e.g. sekretin, gastrin, kolekystokinin, gastrisk hemmende peptid, substans P og enkefalin. Veggene i fordøyelsessystemet har neuroner som danner det enteriske nervesystemet. Lukt, syn, smak og tanke på mat får hjernen til å sende signaler til fordøyelsessystemet. Strekkreseptorer i magetarmsystemet påvirker av mengde mat i fordøyelsessystemet og sender signaler til den forlengede marg. Gastrisk hemmende peptid gir saktere tømming av magen. Sekretin gir økt utskillelse av bikarbonat fra bukspyttkjertelen og mer galle fra lever. Gastrin får magen til å skille ut mer pepsinogen. **Adipocytene** i fettvev skiller ut hormoner bl.a. **leptin** som er et proteinhormon som gir signal om hvor mye fettvev som finnes i kroppen. Et **sultsenter** i hypothalamus kontrollerer apetitten. Synker konsentrasjonen av glukose i blodet aktiveres sultfølelsen. Sultsenteret har leptinreseptorer som gir beskjed om at fettlagrene fylles og apetitten minker. Mengden leptin synker ved faste.

Overvekt er et problem for mange mennesker i den industrialiserte verden. Tykke mennesker spiser nødvendigvis ikke mer enn tynne, men de er arvelig disponert for å øke i vekt, og har reduserte muligheter for å forbrenne overskudd av kalorier. En nyttig egenskap for mennesker som levde i tidligere tider, hvor det var lange perioder med sult og dårlig mattilgang og det var gunstig at energi kunne lagres i kroppen som fett til de dårlige tidene kom. Overvekt kan imidlertid også skyldes for stort matinntak, for lite mosjon og usunn livsstil. Er man tykk i ungdommen er det et stort

antall fettceller som kan fylles med opplagsnæring, og det er lettere å bli tykk også som voksen. Det er mange stoffer fra planteriket, fytokjemikalier, som har vist seg å ha gunstig effekt i vår kropp. "Middelhavskost" med mye frukt og grønnsaker, olivenolje og litt vin synes å være gunstig. Det samme gjelder kostholdet hos japanere med mye sjømat, lite fett, mye soyaprodukter og grønn te. Et voksent menneske med gjennomsnittsvekt har nok energi lagret i kroppen til å overleve i 2 måneder uten mat, forutsatt at det får nok vann. Vann går tapt via fordampning fra huden, ved utånding og urin. De første menneskene som var jegere og samlere hadde lite forutsigbar tilgang på mat og kunne tåle perioder med lite mat. Vi har fremdeles disse fastemekanismene intakt. Mat i tarmen gir energi i ca. et kvart døgn, men deretter begynner omsetningen av glykogenlagre i lever og muskler. Når disse er oppbrukt begynner kroppen å bryte ned fett som først spaltes til frie fettsyrer og glycerol. Glycerol omdannes til sukker via glukoneogenese og fettsyrene blir omsatt i lever til ketonlegemer (acetoacetat og β -hydroksysmørsyre). Ved ytterligere sult starter nedbrytning av protein i muskler og blodplasma. Proteinet spaltes til aminosyrer som fraktes til lever hvor de omsettes videre via transamineringsreaksjoner, danner organiske syrer som kan gi sukker i glukoneogenesen.

Fett rundt innvollene (viskeralt fett) virker endokrint og skiller ut leptin, resistin og adiponektin. Fett rundt hofter og lår har ikke samme endokrine effekt og er således en sunnere form for fettlagring.

Brunt fettvev, i motsetning til hvitt fettvev, har høyt innhold av mitokondrier gjør at energien i maten omdannes til varme istedet for ATP (termogenese). Den brune fargen skyldes at mitokondriene inneholder rødfarget cytokrom og det er store mengder mitokondrier i brunt fettvev. Hibernerende dyr har mye brunt fettvev. Nyfødte pattedyr har mer brunt fettvev enn voksne, men innholdet av brunt fettvev varierer hos voksne. Mennesker som er tynne uansett hvor mye de spiser kan skyldes høyt innhold av brunt fettvev i kroppen. Det brune fettvevet finnes rundt nyrer og under huden. En H^+ -selektiv kanal kalt termogenin finnes i den indre mitokondriemembranen og gjør at energien som ligger i protongradienten ikke blir brukt til å lage ATP i respirasjonskjeden, men lager varme istedet.

Feil ved fettmetabolismen kan gi for høy eller lav konsentrasjon av lipoprotein i blodet, noe som kan føres til diabetes eller arteriosklerose. Ved arteriosklerose kan fettvev i arterieveggen gi tromber som kan blokkere blodårer. Av kardiovaskulære sykdommer er det to hovedtyper: ischaemisk hjertesykdom (koronar hjertesykdom) hvor koronararteriene som gir blod og oksygen til hjertemuskelen (myokardium) blir tettet igjen, myokardial infarkt. Ved ischaemisk slag hindres blodtilførselen til et område av hjernen. Fett i årene hvor monocytter på endothelium som går til subendothelium og danner makrofager som tar opp fett fra LDL-partikler med kolesterol. Denne reaksjonen er ikke feedback-regulert av kolesterol slik at de fortsetter å ta opp fett som kan gi plakk. Høy konsentrasjon av LDL-kolesterol ("dårlig kolesterol") kan gi koronar hjertesykdom. Serum-HDL ("godt kolesterol") er i mindre grad koblet til koronar hjertesykdom. Svovelaminosyren homocystein thiolakton kan gi aggregering av LDL. Aggregater med LDL tas hånd om av makrofager, men kan gi plakk i blodåreveggen. Monoumettet fett øker konsentrasjonen av "sunt fett", HDL. Oliven-, peanøtt- og rapsolje inneholder mye monoumettet fett. Rapsolje kan

imidlertid noen ganger inneholde skadelig erukasyre. Stearin fett som er mettet fett bl.a. i sjokolade kan også øke konsentrasjonen av HDL. Omega-3-fett fra fisk og planteoljer minsker innholdet av LDL. Inuitter spiser mye fett med høyt innhold av omega-3-fettsyrer og er lite utsatt for hjertekarsykdommer.

Umettede fettsyrer kan deles i **omega-3-fettsyrer** (ω 3) og **omega-6-fettsyrer** (ω -6). Omega er betegnelsen på det siste karbonet i metylenden av fettsyren. I omega-3-fettsyrer er det 3 karbonatomer fra metylenden inntil man kommer til første karbon-karbon dobbeltbinding. Hos omega-6-fettsyrer er det 6 karbonatomer til første dobbeltbinding fra metylenden. Karbonatomet ved siden av syregruppen (-COOH) i fettsyren kalles alfa-karbonet (α), mens enden med syregruppen kalles deltaenden (Δ). I biologiske systemer er *cis*-fettsyrer mest vanlig. *cis* vil si at en karbonkjede finnes på begge sider av karbondobbelbindingen, og fett blir ikke pakket så tett, sammenlignet med *trans* hvor det er en karbonkjede på motsatt side av dobbeltbindingen.

De essielle fettsyrene **linolsyre** (C18:2 og ω 6), en omega-6 fettsyre med to karbon-karbon dobbeltbindinger, og **alfalinolensyre** (C18:3, ω 3) brukes i kroppen som utgangsmateriale for å lage prostaglandiner, tromboksaner (først funnet i trombocytter), leukotriener (først funnet i leukocytter) og lipoksiner. **Prostaglandiner** (først funnet i prostatakjertelen) deltar i betennelser og smertereaksjoner, samt gir feber og er med å bekjempe og stoppe spredning av infeksjoner. **Thromboksaner** deltar i blodkoagulering og sammentrekning av blodårer. **Leukotriener** tilkaller leukocytter og gir sammentrekninger i luftveiene. **Lipoksiner** regulerer blodkar og **prostasykliner** deltar ved smerte og betennelser.

Fosfolipider består av glycerofosfolipider og fosforylerte sphingolipider. Glycerofosfolipider har to fettsyrer bundet til posisjon en og to i glycerol og fosfat bundet i posisjon tre, f.eks. som kolin. Cardiolipin finnes i den indre mitokondriemembranen og inneholder to molekyler fosfatidinsyre. **Sphingolipider** er lange fettsyrer bundet til aminoalkoholen sphingosin. Cerebrosider er en gruppe sphingolipider som inneholder sukker, glukose eller galaktose. **Gangliosider** er glycerosphingolipider med en oligosakkarid med sialinsyre (surt sukker med en eller flere N-acetylneuraminsyre), og finnes ofte i cellemembran i nerveceller. Schindlers sykdom skyldes mangel på N-acetylgalatosaminidase i lysosomene og gir akkumulering av glykosphingolipider. Ved Krabbe sykdom mangler hydrolasen galaktocerebrosidase i lysosomene som deltar i nedbrytning av galatosylceramid, en del av myelin-skjeden, og andre galaktosphingosider

I fet fisk (laks, makrell og sild) og i leveren til torsk finnes mye av de umettede fettsyrene EPA (eikosapentaensyre) som er en C20:5 omega-3-fettsyre og DHA (dokosaheksaensyre), en C22:6 omega-3-fettsyre. Dessverre har mennesket produsert en lang rekke fettløselige giftstoffer (dioksiner, PCB osv.) som akkumuleres i fett hos marine organismer. I torsk finnes fett i leveren, sammenlignet med sjørret hvor fett finnes i kjøttet, og torsk (hvis den allerede ikke er oppfisket og utryddet) kan være et godt valg i forurensede områder.

Polyumettede fettsyrer kan peroksidere og gi opphav til skadelige oksygenradikaler. I produksjonen av margarin vil metting av noen av karbon-karbon

dobbeltbindingene i fettsyrene med hjelp av hydrogen gi *cis-trans*-isomerisering og opphav til **transfettsyrer**. Kunstig hydrogenering gir redusert antall dobbeltbindinger. Hard margarin med mye transfettsyrer gir økt konsentrasjon av usunt fett, LDL, og lavere konsentrasjon av HDL med tilhørende økt risiko for arterosklerose. Transfettsyrer finnes bl.a. i kjeks, og det har blitt stilt spørsmål om helseskadelige effekter av transfettsyrer.

I jeger- og samlersamfunnet inneholdt maten fett med omtrent likt forhold mellom omega-3 og omega-6-fettsyrer, og bestod ofte i et kosthold med mye marin mat. Etter jordbruket ble innført med økt bruk av korn til mat og dyrefor som ga økt innhold av ω6-fettsyrer, samt bruk av margarin og polyumettede fettsyrer har fett i kostholdet fått en økende mengde omega-6-fettsyrer i forhold til omega-3-fettsyrer. Dette kan være en av faktorene som kan være årsak til nye livsstilssykdommer i den vestlige verden. Noen planter inneholder også gammalinolensyre.

Polyumettede fettsyrer kan ha uheldige virkninger i reaksjon med oksygen hvor det kan dannes fettsyreperoksider (-OOH) som er ustabile og kan bidra til dannelse av fri radikaler.

Det finnes høyde-vekttabeller, bl.a. KMI-indeks (Kroppsmasseindeks, BMI-“body mass index”) hvor man deler kvadratet av vekten (kg^2) på høyden. Er $\text{KMI} > 30$ har man et begynnende vektproblem. Slike tabeller bør imidlertid brukes med skjønn og ikke følges slavisk. Som vedkommende sa som ikke trodde på slike: “fordi i følge indeksen skulle han være 2.3 meter høy og det var han jo ikke”. Det er sannsynligvis ikke så skadelig å ha noen kilo ekstra masse på en veltrent kropp i god kondisjon.

Naturlige *cis*-polyumettede fettsyrer f.eks. linolsyre (C18:2) med *cis*-9 og *cis*-12. Isomere som *cis*-9 og *trans*-11 kalles konjugert linolsyre. Hyper lipoproteinaemia kan gi koronar hjertesykdom. Det samme kan diabetes og fedme. Den franske legen Jean Vague (1947) fant at fett på lavere deler av (pærefasong) hos kvinner var mer gunstig plassering av fett enn på midten av kroppen med visceralt fett i bukhulen som hos menn (eplefasong).

Hvis fettsyrer brukes i muskler istedet for glukose vil konsentrasjonen av glukose stige i plasma, noe som resulterer i økt utskillelse av insulin fra bukspyttkjertelen (pankreas). Insulinresistens skyldes økt konsentrasjon av insulin noe som kan føres til sukkersyke (*diabetes mellitus*). **Type 1 diabetes mellitus** (insulinavhengig diabetes) ble tidligere kalt ungdomsdiabetes (juvenil diabetes), og skyldes manglende insulinproduksjon fordi autoimmunødelagte β-celler i de Langerhanske øyer i pankreas ikke lenger lager nok insulin. Personer som lider av dette må ha tilførsel av insulin. Type 1 diabetes gir forhøyet konsentrasjon av glukose i blodet og redusert opptak av glukose i muskler og redusert syntese av fett. Innholdet av glukagon minker og degradering av fettsyrer i lever øker og gir syntese av sure ketonlegemer. Medfølgende symptomer er økt urinering (polyuri), tørste og økt appetitt (polyfagi). Økt konsentrasjon av glukose (druesukker) i blodet gir hyperglykemi, ketoacidose pga. ketonlegemer, nyrelidelse (nefropati), synet svekkes med skader på netthinne (retinopati), samt nerveskader (nevropati) gir redusert følelse i fingrene. Behandling med insulininjeksjon og nøye kontroll med konsentrasjonen av blodsukker reduserer langtidskomplikasjoner. Best er flere doser insulin per dag gitt i tilknytning til måltider, og som etterligner kroppens naturlige

responser etter et måltid.

Type 2 diabetes mellitus (insulinuavhengig diabetes) skyldes insulinresistens og økt sekresjon av insulin fra betacellene. Insulinresistens er en feil i opptaket av glukose i muskelceller og fettceller. Betacellene i pankreas minsker etter hvert sin funksjon og cellene i kroppen responderer ikke lenger på insulin. Type 2 diabetes har en genetisk komponent sammen med høyt fettinnhold i buken og et stillesittende liv, og opptrer hos eldre mennesker. Et av symptomene er hyperglykemi uten ketose. Type 2 diabetes kan behandles med redusert kaloriinntak spesielt via redusert inntak av karbohydrater, økt trening, samt vektreduksjon. Hvis dette ikke virker kan det være nødvendig med hypoglykemiske stoffer som senker glukosekonsentrasjonen i blodet. Hypoglykemiske stoffer kan gi økt sekresjon av insulin fra betacellene (sulfonylurea (glipzid, glyburid) eller meglitinider (repaglinid og nateglinid)); redusert glukoneogenese i lever og økt insulinvirkning i muskler (gibuanid (metformin)) eller økt forbruk av glukose i fettvev og muskler kombinert med redusert glukoneogenese (thiazolidindioner (pioglitazon, rosiglitazon). Det er også forsøkt brukt alfa-glukosidase hemmere (acarbose og miglitol) som reduserer hydrolyse av stivelse, men det beste er å redusere inntaket av stivelsesholdige næringsmidler.

Mennesker har velutviklede smaksreseptorer for søte stoffer, noe som tidlig under evolusjonen var nyttig for å skaffe seg tilgang til karbohydrater. I dag med god tilgang på søtsaker kan denne egenskapen bidra til fedme. Karbohydrater virker som energikilde, samtidig som det gir karbonskjeletter til anabolismen. De vanligste sukkerartene fra planteriket er (relativ søthet i forhold til sukrose i parentes): disakkaridet sukrose (100), glukose/druesukker (75), og fruktose/fruktsukker (140). Disakkaridet maltose (40) finnes i maltektstrakt. Disakkaridet laktose/melkesukker (20) finnes i pattedyrmelk. For å kunne redusere energiinntaket som sukkerartene medfører har den kjemiske industrien laget ikke-karbohydratsøtstoffer som sakkarin (300), aspartam (aspartyl-fenylalanin metylester) (180), cyclamat (nå forbudt i flere land)(30) og sukralose (sukrose hvor 3 hydroksylgrupper er erstattet med klor, Splenda®)(600).

Kaffein i kaffe og te, teobromin i sjokolade og te, samt teofyllin i te er metylxanthiner som hemmer enzymet syklisk AMP fosfodiesterase og gir økt konsentrasjon av syklisk AMP (cAMP). Dette medfører økt hjerterytme og avslapning av glatt muskulatur. Teofyllin gir avslapning av glatt muskulatur i bronkiene.

Grapefrukt, en krysning mellom pummelo og søtappelsin inneholder furanokoumariner og naringenin som hemmer syntesen av cytokrom P₄₅₀ CYP3A4 isoenzymer som deltar i nedbrytning av fremmedstoffer, og vil således kunne påvirke nedbrytning av legemidler i kroppen.

Stekes karbohydrater og protein dannes det brunfargete produkter i såkalte **Maillard-reaksjoner**, noe man kan observere når man smører egg eller melk på boller eller brød før det stekes, gir ekstra brunfarge på stekeoverflaten. Det har vist seg at protein med mye av aminosyren asparagin stekt sammen med karbohydrater (glukose eller fruktose) kan gi opphav til akrylamid i Maillard-reaksjoner. Polymerisert akrylamid er et velkjent stoff brukt til elektroforesemedium

(akrylamidgel) i laboratorier, men upolymerisert akrylamid er også kjent for å kunne binde seg til myelinskjeden rundt nervefibre som kan gi nerveskader. Det skapte litt furor da noen svenske forskere fant at flere stekte produkter inneholdt akrylamid, og man lurte på hva skjer med akrylamid i fordøyelsessystemet? I 1997 ble noen kuer i Sverige forgiftet av akrylamid. Akrylamid ble nemlig brukt til å tette sprekker ved tunnelarbeider, og ble også brukt når Romerikstunnelen for flytoget til Gardermoen ble laget.

Uansett, mat stekt ved høy temperatur har aldri vært betraktet som noen helsekost, og ordet "stekemutagener" kan ennå brukes.

Grasetere (herbivore)

Det er få organismer som kan omsette cellulose, selv om cellulose er svært utbredt på jorda og finnes i alle planter. Det er enzymet **cellulase** som bryter ned cellulose, og dette enzymet finnes bare mikroorganismer (bakterier og protozoer). Herbivore vertebrater har inngått samarbeid med slike organismer for å kunne omsette cellulose. Termitter bruker protozoer og herbivore dyr bruker en heterogen blanding med cellelosenedbrytende mikroorganismer som i en anaerob fermentor omdanner cellulose til fettsyrer og sukker. Hester, gnagere og lagomorfer har bakterier som bryter ned cellulose i en blindtarm (*caecum/coecum/cecum*). Hos drøvtyggere kommer maten først inn i **vomma** (*rumen*) som har et høyt innhold av mikroorganismer som bryter ned cellulosen i plantecelleveggene. Deretter går maten over i **nettmagen** (*reticulum*) med nettfarget epitelvev, hvorfra den blir gulpet opp og tygget på nytt. Den flytende opptyggete blandingen går over i **bladmagen** (*omasum*) med epitelvev i bladformete folder, og som suger opp mye vann. Deretter går maten til **løpen** (*abomasum*). Hos nyfødte drøvtyggere går det ei renne (bollerenna) som fører råmelka direkte til løpen hvor enzymet løype koagulerer melka. Når dyret vokser snevres renna inn. Hare har blindtarm etter magen, og gjør at de ikke kan tygge drøv. Hare har lang cecum, og spiser en spesiell flytende del av avføringen på nytt, og er såkalt koprofag. Ved andre passering tas aminosyrer og stoffer produsert av bakteriene. Fugl som er spesialisert til å spise bivoks (bietere) har bakterier som bryter ned bivoks. Drøvtygging kan betraktes som en evolusjonær tilpasning for å unngå predatorer, rask spising av mat på grassletta, og deretter kan dyrene trekke seg tilbake for å fordøye maten.

Sykdommer i mage-tarmsystemet

Sykdom i spiserør, magesekk, tolvfingertarm, tynntarm, tykktarm, lever, galleblære eller bukspyttkjertel. Spiserøret går fra svelg til magesekk og passerer det muskelfylte mellomgulvet. Virusene som gir kusma kan forårsake opphovning av ørespyttkjertelen (epidemisk parotitt). Glossitt er betennelse på tungen. Infeksjon med den syretolerante bakterien *Helicobacter pylori* som lever i slimproduserende celler, og skiller ut stoffer som gir betennelse i termveggen og kan gi opphav til magesår (*ulcus ventriculi*). Irritasjon av ventrikkelen kan gi brekning (*vomitus*). Blindtarmbetennelse (*appendicitt*) er betennelse i appendiks i blindtarmen.

Bukhinnebetennelse (*peritonitt*) er betennelse i bukhinnen. *Cholecystitt* er betennelse i galleblæren. *Cholelithiasis* er steiner i gallegangene. Diaré kan skyldes matforgiftning, sykdom eller kraftig redsel. Ved diaré er det viktig å opprettholde vann- og saltbalansen i kroppen. Saltsyre fra magesekken kan komme opp i spiserøret og gi ubehag og smerte i brystet (kardialgi). Cøliaki er allergisk reaksjon mot proteinet gluten i mel fra flere kornslag. Gluten gir bakeegenskapene til melet. Ulcerøs colitt er betennelse og sår i tykktarmen. Crohns sykdom i tynntarmen ved overgang til tykktarmen gir blodig diaré. Divertikulose er utposning på tykktarmen. Gallestein består av kalsium, kolesterol og bilirubin (gallefargestoff). Magesekken kan komme opp i brysthulen (hiatus hernie). Virusangrep (hepatitt) i lever eller galleblære kan gi gulsott, økt mengde bilirubin fra unormal nedbrytning. Skrumplever (cirrhose) ved stort alkoholforbruk. Brokk (bukhinnen ut gjennom bukveggen. Lyskebrokk. Betennelser og parasitter (amøbedysenteri, salmonella, campylobacter, rundorm, bendelorm, Giardia, cryptosporidium etc.)

Respirasjon og gassutveksling

Respirasjon er gassutveksling med opptak av oksygen og utskillelse av karbondioksid. Energien som finnes i mat blir frigitt i en oksidasjonsprosess hvor vanligvis oksygen er elektronakseptor som mottar elektroner og protoner fra organiske stoffer i maten og danner vann. Cellulær respirasjon skjer i mitokondriene. **Cellulær respirasjon** i cellene er koblet sammen med den **ytre organismerespirasjon** hvor gassene oksygen og karbondioksid utveksles mellom kroppen og omgivelsene. Luft inneholder 21% oksygen, men oksygeninnholdet i vann avhenger av temperatur, oppløste stoffer og partialtrykk, og det er stor forskjell i konsentrasjonen av oksygen i vannfase og gassfase. **Ventilering** vil si at luft eller vann fraktes forbi en respirerende overflate. Gassutvekslingen skjer over store overflater med ett lag fuktige epitelceller og rikelig med blodtilførsel. Gassutvekslingen går sakte i væskefase, men raskt i gassfase (Jfr. diffusjonskoeffisienter og Ficks 1. og 2. diffusjonslov). Det er dessuten stor forskjell på viskositet og tetthet i vann og luft.

Hos encellede organismer skjer det direkte diffusjon av oksygen og karbondioksid gjennom celleoverflaten, kalt **kutan respirasjon** (l. *cutis* - hud). Alle cellene i kroppen er omgitt av vannholdig væske med oppløst oksygen. Dyr med stort forhold mellom overflate:volum kan bruke den ytre huden til respirasjon. Andre har et greinet og foldet nettverk for å øke overflatearealet som står i kontakt med oksygen. Protozoer er små og gassdiffusjon over korte avstander går raskt. Svamper, nesledyr, flere flatormer og rundormer og noen leddormer (annelider) får oksygen fra vannet omkring. Dyrene lager en strøm av vann rundt de delene av dyret som utveksler oksygen bl.a. ved ciliebevegelser. Det er økt overflateareal hos bløtdyr (mollusker), leddyr (artropoder) og pigghuder. Gassutveksling via vann kan skje i form av gjeller, hvor vannet fraktes forbi gjellene vha. muskelbevegelser. Hos fisk og amfibier bidrar kutan respirasjon sammen med gjeller eller lunger. Ytre gjeller hos fiskelarver/amfibielarver hemmer framdriften, og det er derfor bedre med eget bronkialkammer.

Utteksling av luft hos terrestre dyr skjer via lunger og/eller ytre overflater. Før luften kommer fram til lungene må den passere **luftveier** hvor luften blir rensset, fuktet og oppvarmet. Oksygen og karbondioksid kan bare passere membraner etter at de er blitt oppløst i vann. Overflatene som respirasjonen skjer igjennom er tynne og fuktige. Terrestre dyr må kunne vedlikeholde fuktigheten på respirasjonsoverflatene uten å miste for mye vann. Luftutvekslingen skjer via **trakeer** hos leddyrene og lunger hos landdyrene. Både trakeer og lunger er en innkrenkning av av kroppsoverflaten (invaginering) og er best egnet i terrestre områder, mens gjeller er utvidelser av ytre kroppsoverflater og er best egnet i vann. Luften kommer inn i trakeer gjennom små hull (spirakler). Det jernholdige pigment hemoglobin i de røde blodlegemene (erythrocytter) frakter oksygen til alle delene av kroppen hos de fleste vertebrate dyr, og deltar i transporten av karbondioksid. Hos krepsdyr og bløtdyr har det blå kobberproteinet hemocyanin samme funksjon som hemoglobin. Hos polychaeter finnes grønnfarget **klorocruorin** eller rødfarget **hemerythrin**.

Ved den arvelige sykdommen **sigdcelleanemi** blir aminosyren glutamin i hemoglobin byttet ut med aminosyren valin i β -kjeden i hemoglobin. Sigdcellehemoglobin (HbS) er ikke så effektiv til å frakte oksygen og de røde blodcellene blir sigdformet fordi HbS har redusert løselighet og danner aggregater. Heterozygot form av sigdcelleanemi finnes utbredt i områder med malaria i V-Afrika. **Karbonmonoksid** (kullos) binder seg sterkt til hemoglobin og danner karboksyhemoglobin som blokkerer for bindingen til oksygen, og kan raskt føre til døden. Karbonmonoksid dannes bl.a. ved ulmebrann og har medført mange tragiske dødsfall. Nitritt kan binde seg til hemoglobin og danne methemoglobin. Methemoglobin er en form av hemoglobin med dårligere evne til å binde oksygen hvor ferrojern (Fe^{2+}) er oksidert til ferrijern (Fe^{3+}). Stoffer som oksiderer hemoglobin gir methemoglobin. Arvlig methemoblinemia skyldes mangel på enzymet som reduserer ferrijern til ferrojern.

Gauchers sykdom skyldes mangel på enzymet glukocerebrosidase som skal bryte ned glykolipidet glukocerebrosid fra nedbrytning av røde og hvite blodceller. Niemann-Pick sykdom skyldes mangel på sphingomelinase i lysosomene som bryter ned sphingomyelin i cellemembraner.

Gjeller hos akvatiske organismer

Virveldyr i vann har bruker gjeller til gassutveksling. Gjellene kan være fordelt over hele kroppen, eller er lokalisert til spesielle områder. Gjellene støttes opp av vannmassene, og vil klappe sammen i luft. Sjøstjerner har enkle ytre gjeller, **dermalgjeller**, i form av papiller i huden kalt **dermale papula** (l. *papula* - vorte/kvise). Bløtdyrene har foldete gjeller med stor overflate, og gassutvekslingen kan skje gjennom mantelen. Hos muslinger og noen enkle ryggstrengdyr brukes gjellene også til å fange mat. Rytmiske slag av cilier trekker vann forbi gjelleoverflatene og maten filtreres ut. Ryggstrengdyrene har indre gjeller som består av en serie med spalter i svelget og hvor gjellene er festet langs kanten av gjellespaltene. Hos beinfisk ligger gjellene mellom gjellespalter beskyttet av **gjellelokk**. Vann tas opp gjennom munnen, b.a. ved bevegelse av kjever og

gjellelokk, og passerer to hulrom med gjeller. Flere fisk svømmer kontinuerlig med munnen delvis åpen f.eks. tunfisk. Noen fisk kan utvide hulrommet under gjellelokket som gir et sug som trekker vann gjennom munnen. En gjelle har to rader med **gjellefilamenter** med stor overflate som sprer seg ut i vannet, festet til en **gjellebue**. Hvert gjellefilament består av plateformete lameller. Et kapillarnettverk fører blod til gjellefilamentene. Vannet passerer lamellene i motsatt retning av blodstrømmen i lamellene (**motstrømsutveksling**), noe som gir maksimal forskjell i oksygenkonsentrasjon mellom blod og vann som står i kontakt med hverandre. Blodet kommer i kontakt med blod som har en stadig økende oksygenkonsentrasjon og dette gir en maksimal diffusjonsgradient til enhver tid. Selv om det er lav konsentrasjon av oksygen i vann sammenlignet med luft, kan gjellene ta opp opptil 85% av tilgjengelig oksygen. Diffusjon av oksygen og karbondioksid skjer uavhengig av hverandre og diffunderer i motsatt retning. Karbondioksidkonsentrasjonen i gjellene er høyere enn i vannmassene.

Lunger er en eller to utposninger fra tarmkanalen. Den indre overflaten av lungene økes ved utposninger. Hårrørsårene med blodceller som frakter oksygen ligger tett opptil overflateepitelet. Lungesnegl, skorpioner og noen andre leddyr har enkle lunger med liten grad av ventilering. Vannsalamander (*Triturus*) har lunger i form av to tynnveggede lange sekkformete poser. Hos andre amfibier som frosk og padder er lungeposen ytterligere oppdelt med riller med bindevev som øker overflaten. Noen salamandere er lungeløse og foretar gassutvekslingen gjennom svelget og våt hud. Fisk har en luftsekk, en utposning fra tarmen, som er homolog til en lunge og luftsekken virker som **svømmeblære**. Svømmeblære finnes hos de fleste ferskvannsfisk og marine fisk som lever i de øverste par hundre meter av vannmassene. Svømmeblæren befinner seg i buken under ryggraden. Trykket i svømmeblæra deltar i oppdriften og trykket må reguleres når fisken stiger eller svømmer ned i vannmassene. Trykket stiger med 1 atmosfære for hver 10. meter, slik at en fisk som befinner seg på 500 meters dyp blir utsatt for et trykk på 51 atmosfærer. Laksefisk har åpen svømmeblære som utposning fra tarmen, mens torskfisk har lukket svømmeblære. **Fysostome fisk** (gr. *physa* - blære; *stoma* - munn) har åpen svømmeblære med forbindelse mellom fordøyelseskanal og svømmeblære og utsiden via en muskelklaff. En **lukket svømmeblære** (fytoklist, gr. *kleistos* - lukket) har et nettverk med parallelle kapillarerier som danner et **rete mirabile** som virker etter motstrømsprinsippet hvor luftrikt blod fra gjeller og hjerte møter luftfattig veneblod fra svømmeblæra. En del av rete mirabile danner et sekresjonsområde i form av **gasskjertler** hvor det lages melkesyre og karbondioksid i venekapillarene. Ved lav pH binder hemoglobin mindre oksygen og oksygen frigis og blir via motstrømsprinsippet overført til arteriekapillarene. I resten av det kapillare nettverket kan det skje reabsorpsjon av luft. Det tar lenger tid å fylle svømmeblære med gass enn å tømme den.

Lungefisk bruker gjeller eller lunger, og afrikansk- og sør-amerikansk lungefisk mister gjellene når de blir eldre. Man har spekulert om lungene var en tilpasning til tørketid i Devon. Moderne beinfisk har ikke lunger, men bruker istedet den homologe gassfylte svømmeblæren til å regulere oppdriften i vannmassene.

Lunger tilpasset et liv på land

Organismer på land er utsatt for kontinuerlig å miste vann gjennom lunger og trakéer. Luft inneholder større konsentrasjoner med oksygen (ca. 21%), og gassdiffusjonen skjer ca. 10.000 ganger raskere i luft sammenlignet med vann.

Insekter og andre terrestre leddyr har et rørformet nettverk med små luftkanaler kalt trakéer hvor lufta kommer inn gjennom små hull kalt spirakler og står i direkte kontakt med alle cellene i kroppen. Gassen beveger seg i trakéene vha. diffusjon, men kroppsbevegelser kan lette lufttransporten. Trakéene ender i tynne vannfylte trakeoler. Edderkopper har **boklunger** med tynne plater fra abdominalveggen fylt med hemolymfe.

Lunger er innposninger på kroppsoverflaten, og lungene samvirker med et sirkulasjonssystem for å frakte oksygen til andre deler av kroppen. Landsnegl får luft gjennom lunger i det vaskulære området av mantelen. Amfibier har ballongformete luftsekker med begrenset overflateareal, og kroppsoverflaten kan brukes i tillegg. Reptiler har små luftkammere (alveoli; l. *alveolus* - lite hulrom) i samlinger. Hver samling alveoli er koblet til luftstrømmen via en bronkiol. Hos pattedyrene deler bronkiolene seg og gir store indre overflater. Lufta går ut og inn av lunger gjennom samme rør. **Luftrøret** (*trachea*) er en felles forbindelse mellom lunge og tarm og består av brusk- og beinringer. Amfibier presser luft ned i lungene, men de fleste andre vertebratene ventilerer lungene med ut undertrykk skapt av bevegelser av mellomgulvet i brysthulen.

Krypdyr

Krypdyr (reptiler) har enkle lunger med innfoldinger, men overflaten er ikke stor nok til å gi oksygenforsyninger for langvarig kroppsaktivitet. Krokodiller, noen øgler og skilpadder har noe mer effektive og svampaktige lunger.

Fugl - lunger med luftsekker

For fugler som har stort krav til oksygentilførsel under flygingen har sekkformete lunger for dårlig kapasitet. Fugler har de mest effektive lungene som finnes, små rødfargete lunger tilknyttet 8 - 9 **luftsekker**. Luftsekkene står i kontakt med alle delene av kroppen, også med luftfrømmene i knoklene, og virker som blåsebelger. Hos fugl kommer luften ved første inhalering (innpust) til de bakre luftsekkene og litt til lungene. Når fuglene tar inn luft til lungene går luften først inn i disse bakre luftsekkene. Ved utpusting (ekshalering) presses luften fra de bakre luftsekkene inn i lungene. Ved neste innpust går luften til de fremre luftsekker og delvis til lungene og de bakre luftsekkene. Ved neste utpust er omtrent all luft tatt inn i første innpust ute av lungene. Dette gir en enveis strømming av frisk luft gjennom lungene bakfra og forover og det er ikke noe dødvolum i lungene, verken under innånding (inhalasjon) eller utånding (ekshalasjon). Lungene har tynnveggede rør, **parabronkier**, som er åpne i begge ender. Luftsekkene virker som blåsebelger som opprettholder luftstrømmen gjennom parabronkiene. Kylling og fugl som ikke flyr har færre parabronkier enn flyvende fugl. Blodkapillarene går i rett vinkel på parabronkiene.

Blodet i fugl går fra de fremre til bakre i lungene og dette gir en effektiv kryssstrømsutveksling for oksygen og karbondioksid. Systemet med luftsekker gjør at fugler kan fly høyt hvor lufttrykket er lavt bl.a. ved passeringer av høye fjellkjeder.

Noen fugl er tilpasset dykking under vann. Dette gjelder bl.a. pingviner, fossekall, og sjøfugl.

Pattedyr og mennesker

Pattedyr har to lunger (*pulmones*, ent. *pulmo*) med en meget stor indre overflate, og som henger fritt og fyller et hulrom i **brysthulen** (*cavum thoracis*). Lungene ventileres med inhalasjon (innånding) og ekshalasjon (utånding) gjennom samme kanalsystem. Ved utåndingen pustes det ut brukt luft, men det blir alltid igjen et dødvolum i lungene som ikke blir skiftet ut ved utåndingen. I motsetning til fuglelungene som blir effektivt ventilert vha. luftsekker som er tilkoblet lungene. Luftrøret fra lungene kalles **bronkier**, og **luftrøret** (*trachea*) forbinder bronkiene og strupehodet (*larynx*). Vanligvis kommer luften inn via **neseborene** inn **nesehulen** delt av en **neseskillevegg** (*septum nasi*) med brus. Med fingrene kan man kjenne det harde nesebeinet og den bløte nesebrusken.

Lufta kommer inn gjennom nesebor og filtreres. Cilier (flimmerhår) i neseepitelet og neselim fukter og renser innåndingslufta som også blir oppvarmet. Slimet med støvpartikler og bakterier føres ned i svelg og mage til fordøyelsessystemet. I nesehulen med slimhinner ligger det også luktepitel. Nesehulen står i luftkontakt med **bihulene**, som er hule luftrom i knoklene i ansiktet, hos mennesker: silbeinet, kilebeinet, pannebeinet og *maxilla*. Innåndingen skjer ved at mellomgulvet senker seg og volumet av brysthulen øker. Det er væskefylt rom mellom lungehinnene og hinnene i brystveggen, som gjør at lungene følger med i utvidelsen under innåndingen. Siden lungene hele tiden er elastiske og vil forsøke å trekke seg sammen, vil det alltid være et undertrykk i væsken mellom brystveggen og lungene.

Lufta går fra både nesehulen og munnhulen videre ned i halsregionen, **svelget** (*pharynx*). Nesesvelget står øverst på sideveggene i kontakt (tubetrakt) med øretuben (*tuba auditiva*) hvor mellomøret kommer i kontakt med svelget. Bak i svelget ligger svelgmandlene (*tonsilla pharyngea*) med lymfevev. Fra basis av svelget kommer lufta over i det bruskholdige **strupehodet** (*larynx*) via **strupeporten** (*aditus laryngis*). Strupehodet inneholder stemmeorganet. Hos menn kan strupehodet stikke fram på halsen. I strupehodet ligger **skjoldbrusken** (*cartilago thyroidea*) dannet fra to sideplater som foran på halsen møtes i **Adamseplet**. Brusken i veggen hindrer strupehodet fra å klappe i sammen, og gjør den hard å føle på. Øvre kant av skjoldbrusken er forbundet med bindevev til tungebeinet. Den nedre del av skjoldbrusken henger sammen med **ringbrusken** (*cartilago cricoidea*) som danner en ring. Øverst på ringbrusken er det to små **pyramidebrusker** (*cartilago arytenoidea*). Fra pyramidebruskene er det elastiske bånd med slimhud som går til skjoldbrusken og kalles **sanne stemmebånd** (*plicae vocales*). Musklene i strupehodet beveger brusken i forhold til hverandre slik at stemmebåndene kan strammes eller slakkes. Når man snakker vibrerer strupehodet. Mellom stemmebåndene er det en **stemmespalte** (*rima glottidis/glottis*). Stemmebåndene kan være slappe eller strammes når skjoldbrusken bøyes forover. Stemmebåndene kan vibrere og sette lufta i svelg og munn i bevegelse. Over de sanne stemmebånd

ligger folder med slimhud kalt **falske stemmebånd** (*plicae ventriculares*). **Strupelokkbrusken** (*cartilago epiglottica*) kommer opp bak tungen som **strupelokket** (*epiglottis*). Ved svelging stenger strupelokket for åpningen til strupehodet og gjør at mat og drikke kommer ned i spiserøret istedet for luftrøret. Slimhuden er følsom og hvis den irriteres lages det en hosterefleks som henter opp mat og drikke som er på vei ned i luftrøret. Bruskene i strupehodet kan styres av flere muskler via *nervus vagus* (den 10. hjernenerven). Ringbrusken går over til **luftrøret** (*trachea*) som nederst deler seg i to **hovedbronkier** (ent. bronkus) som går til hver sin lunge. **Luftrøret** (*trachea*) er avstivet med rekke bruskringer og på innsiden er det sylinderepitel med flimmerhår. **Bronkiene** greiner seg ut i et nettverk med sidegreiner, blir mindre og danner små **bronkioler**. De tynneste bronchiegangene (*bronchioli respiratorii*) ender i alveolanger og noen ender i **alveolsekker** hvor veggen har blærer (**alveoler/lungeblærer**).

Luftrør, bronkier og bronkioler er kledd med flimmerepitel med cilier og slim. Slimet fraktes kontinuerlig oppover via bevegelsene i ciliene (slimheis). Lungene er svampaktige organer, og bronkiolene ender i alveolanger med små kuleformete luftsekker, **lungeblærer (lungealveoler)**. Alveolene er kledd med et meget tynt lag med fuktig epitel som danner store respirasjonsoverflater, hos mennesket mer enn 50 kvadratmeter, hvor oksygen kan løse seg i vannfilmen. Karbondioksid diffunderer motsatt vei av oksygen. Veggene i alveolene består av ett celledag med epitelceller og ett celledag i veggen i blodkapillarene. Derved blir diffusjonsveien fra gassfase til væskefase meget kort, og diffusjonen er effektiv over korte avstander. CO₂ oppløst i blodet er i likevekt med CO₂ i lungealveolene. Når CO₂ løses i blodet blir det surere. Karbonsyre (H₂CO₃) er en svak syre som dissosierer til H⁺ og hydrogenkarbonat (bikarbonat HCO₃⁻). Mengden bikarbonat i blodet reguleres av nyrene.

Synker pH i blodet under pH 7.35 oppstår **acidose**, noe som kan skyldes melkesyreacidose ved hypoksis eller ketoacidose ved diabetes.

Det høye innholdet av CO₂ i utåndingsluften gjør at hvis man blåser luften ut gjennom et sugerør og ned i vann så blir vannet surere.

Brysthulen (*thorax*) er omgitt av brystbein, ryggstøyle og bevegelige ribbein som det er muskler imellom (interkostalmuskler). I bunnen av brysthulen ligger det hos pattedyr en tynn muskel (**diafragma/mellomgulv**) som atskiller brysthule fra bukthule (*cavum abdominale*). Lungene som består av elastisk bindevev er dekket av en glatt epitelhinne kalt **lungehinne** (*pleura viscerale*). **Pleuralhinner** dekker det indre av brysthulrommet og deler det i to deler. **Brysthinne/veggpleura** (*pleura parietale*) som dekker den indre overflaten av brystveggen henger tett sammen med lungehinne/innvollpleura (*pleura viscerale*) som dekker lungene. De to lagene med brysthinner kan gli over hverandre når lungene utvides og trekker seg sammen. I hulrommet mellom pleuralhinnene/pleuralmembranene er det delvis vakuum som bidrar til å holde lungene utspilt. Det blir egentlig ikke noe hulrom" siden de to hinnene gnis mot hverandre, smurt med lymfevæske som reduserer friksjonen mellom lungene og brystveggen. Hver lunge befinner seg i hvert sitt hulrom. Venstre lunge er delt i to lungelapper, og den høyre i tre lungelapper. Vekten av lungene støttes opp av intrapleuralvæske som også gir et jevnt trykk på lungene.

Pusting gir ventilering av lungene og er en mekanisk prosess som får luft ut og inn av lungene. Brysthulrommet er lukket. Punktering av brystveggen ved stikk eller skyting fører luft inn i pleuralrommet og kollaps av lungene. Ved innpusting

(**inhalasjon**) øker volumet av brysthulen ved at mellomgulvet trekker seg sammen og beveger seg nedover. Ved kraftig innpust trekker også de **eksterne interkostalmusklene** seg sammen og beveger ribbeina oppover, noe som er med å øke brysthulevolumet ytterligere. Det er et lite undertrykk i rommet mellom brysthinne og lungehinne og når mellomgulvet senkes og volumet av brysthulen øker undertrykket og de elastiske lungene utvides. Lungene er festet til veggen i brysthulrommet, og når volumet i brysthulen øker blir det mer rom som lufta kan bevege seg i, trykket synker, og luften dras utenfra og inn i lungene. Ribbeina hever og senker seg under henholdsvis innånding og utånding. Når luften pustes inn fylles de små alveoli som små luftballonger. Ved utpusting (**ekshalasjon**) slappes musklene i mellomgulvet, mellomgulvet beveger seg oppover, de elastiske lungene trekker seg sammen, det skapes undertrykk i væsken mellom lunger og brystveggen, volumet i brysthulen blir mindre, trykket øker, og luft blir presset ut av lungene. Ved ekstra kraftig utpusting trekker de **interne interkostalmusklene** seg sammen og trekker ribbeina nedover, noe som ytterligere reduserer volumet i brysthulrommet med økt trykk. Ved utpusting klapper lungeblærene noe sammen, men ikke helt.

Vannmolekylene i respirasjonsoverflatene gir en overflatespenning som motsetter seg strekning, og skyldes sammenhengskreftene (kohesjonen) mellom vannmolekylene. I alveolene produserer epitelcellene et overflateaktivt stoff som ligner på fosfolipider og som reduserer overflatespenningen i veggene i alveolene, derved klapper alveolveggen ikke fullstendig sammen under utpusting, og det trengs mindre energi for å strekke dem ut igjen. Fortidligfødte (premature) barn har for lite overflateaktive stoffer i lungene, noe som gir høy overflatespenning, alveolene kollapser ved utpusting, og det blir vanskeligere å blåse opp lungene. Slike barn må ligge i respirator/kuvøse for å kunne overleve.

Pusting skjer ved en automatisk inn- og uthalering, men den kan også styres av viljen hvor man kan holde pusten for en liten periode. Hastigheten på pusting reguleres av et respirasjonssenter i hjernestammen som sender impulser til muskler i ribbein og mellomgulv og får musklene til å trekke seg sammen. Fra den forlengede marg (*medulla*) går det ut neuroner som regulerer pusting. Respirasjonssenteret i hjernebroen (*pons*) kontrollerer overgangen fra innpust til utpust, og som henholdsvis stimulerer eller hemmer respirasjonssenteret i den forlengede marg. Det er konsentrasjonen av karbondioksid som regulerer respirasjonsraten. Kjemoreseptorer i den forlengede marg, aortalegemer i aortaveggen og karotidelegemer i veggen til karotidene registrerer karbondioksidkonsentrasjon og endring i pH i blodplasma. Øker konsentrasjonen av CO₂ i blodet blir cerebrospinalvæsken surere, noe aktiverer respirasjonsreseptorer i hjernen som medfører at pusting øker for å bli kvitt mer CO₂. Bare hvis oksygenkonsentrasjonen i blodet synker drastisk sendes beskjed via oksygenreseptorer. Hjernen får irreversibel skade hvis den er 4 minutter uten oksygen. **Hyperventilering** vil si rask pusting som senker konsentrasjonen av karbondioksid i blodet. Hvis hyperventileringen medfører at det ikke blir sammenheng mellom karbondioksidkonsentrasjon i blodet (bestemmer pusteraten) og oksygenforbruket i kroppen, kan man bli svimmel, miste bevisstheten, og til og med død. Det siste kan skje hvis man hyperventilerer før man svømmer langt under vann, og kan medføre drukning. Overdose av barbiturater kan undertrykke

respirasjonssenteret og medfører bevisstløshet og død. Undervannssvømmere og perledykkere hyperventilerer ved dype inn- og utpustinger som senker karbondioksidkonsentrasjonen i blodet.

Strupelokket/luftrørsklaffen (*epiglottis*) er en brusplate som sitter ved åpningen til luftrøret. Strupelokket går over den bløte gane slik at luften fra nese og svelg går direkte ned i luftrøret. Hos mennsker og aper er strupelokket kortere slik at når de spiser legger strupelokket seg over åpningen av luftrøret. **Strupehodet** (*larynx*) er den øverste del av luftrøret og inneholder brusk. På den ventrale siden ligger en plateformet **skjoldbrusk** (*cartilago thyreoidea*). Skjoldbrusken er foran bundet til bakerste tungebeinhorn. Skjoldbrusken er evolusjonære rester fra 2. og 3. par gjellebuer. Bak ved skjoldbrusken ligger en ringformet **ringbrusk** (*cartilago cricoidea*) som på kanten har to små trekantformede **tutbrusker** (*cartilagine arytenoideae*). Bevegelse av tutbruskene påvirker åpningen mellom dem (*glottis*). To **stemmebånd** dannet fra to slimhinnefolder ligger på innsiden av strupehodet.

Lungene er atskilt mediant av **brystskilleveggen** (*mediastinum*) som omgir hjertet, spiserør og luftrør og de store blodårene. Innsiden av brysthulen er dekket av en **brysthinne** dekket av enlaget plateepitel. Brysthinnen og bukhinnen kommer fra coelomveggene i fosteret. Brysthinnen går over i lungehinnen som dekker lungene. Brysthinne og lungehinne tilsammen kalles **pleura**, og danner en lungesekk med dobbelt vegg.

Restvolumet (residualvolumet) i lungene etter utpusting hos mennesket er ca. 1.2 liter for de to lungene tilsammen og hver inhalering er ca. 0.4 - 0.5 liter. Det skjer en blanding i lungene av gammel brukt luft og ny frisk luft. **Vitalkapasiteten** er maksimal mengde luft som pustes ut ved ekshalering (ca. 0.5 liter) etter en maksimal fylling av lungene.

Partialtrykket av gasser måles i pascal (Pa), hvor **standard atmosfæretrykk** er 101 325 pascal (= 0,1013 MPa) = 1,013 bar = 760 mm Hg. Molvolumet er 22,414 liter per mol (ved STP). Den gamle måleenheten mm kvikksølv brukes imidlertid fremdeles når det gjelder gassutveksling hos mennesker og måling av blodtrykk. Det totale atmosfæretrykket er 760 mm Hg. 21% oksygen gir et partialtrykk for oksygen på $0.21 \times 760 \text{ mm} = 160 \text{ mm Hg}$. Det tilsvarende partialtrykk for 0.038% karbondioksid i lufta blir 0.29 mm Hg. Vanndamp har også sitt partialtrykk. mm Hg bør byttes ut med måleenheten pascal. Gassutvekslingen i lungene styres av **diffusjon** og forskjeller i **partialtrykk**. Vi puster inn (inhalerer) luft som inneholder ca. 21% oksygen og ca. 0.04 % karbondioksid, og puster ut luft (ekshalerer) som inneholder ca. 14% oksygen og ca. 5.6% karbondioksid.

Sjøpattedyr tilpasset dykking

Hval, delfiner og sel er tilpasset å kunne gjøre lange dykk ned til 1.500 m havdyp og må økonomisere med bruken av oksygen. Sjøpattedyrene lagrer oksygen i et stort blodvolum, to ganger større enn hos terrestre dyr. Sjøpattedyrblodet har høyt innhold av røde blodlegemer og mye hemoglobin. I tillegg har sjøpattedyrene muskler med ekstra mye **myoglobin** som kan lagre oksygen, og har derved et stort reservoir med oksygen før de dykker. Før dykking fylles hemoglobin i blodet og

myoglobin i musklene, inkludert hjertemuskelen, med oksygen, og dyrene puster ut før dykkingen starter for å redusere oppdriften. Oppdriften reduseres når lungene klapper sammen, derved er det mindre nitrogen i lungene som kan komme over i blodet og gi dykkersyke. Sjøpattedyrene har stort blodvolum i forhold til kroppen. En stor milt kan lagre oksygenfylte røde blodceller, og milten presses sammen når sjøpattedyret glir ned i dypet. Under dykkingen senker de pulsen og oksygenforbruket, og mesteparten av blodet blir kanalisert til hjernen og ryggmarg og det går mindre til musklene og fordøyelsessystem. Etter ca. 20-60 minutter er oksygenreservoaret brukt opp og sjøpattedyrene må opp til overflaten. Melkesyre som har blitt dannet ved anaerob respirasjon blir fjernet i leveren. **Dykkerrefleks** med senket metabolisme, hjertet slår saktere, blod samles i de viktigste organer, samt stopp i pustingen virker også under barnefødsler.

Trykket under vann stiger med 1 atmosfære for hver 10. meter man kommer under havoverflaten (Pascals lov). Økt trykk gjør at mer luft løses i blodet. En dykker bruker trykkluft for å hindre at lungene kollapser under vann. En dykker må stige sakte opp til overflaten slik at luften får tid til å komme ut av blod og kroppsvæsken og kan bli pustet ut av lungene. Stiger en dykker for raskt kan gassen, spesielt nitrogen, komme ut i blodet som bobler og gir dykkersyke. Dykkersyke kan kjennes som smerter i leddene. Det går an å overleve drukning i isvann fordi senket hjerterytme skrur av blodtilførselen til indre organer, blodtrykket i armer og bein senkes, metabolismen senkes, slik at hjernen kan klare seg uten oksygen i noe lenger tid enn 4 minutter.

Lungesykdommer

Bronkiene trekker seg sammen som en beskyttelsesreaksjon mot forurenset luft, noe som øker sannsynligheten for at luftforurensningene skal bli fanget opp av slimet høyest mulig opp i respirasjonssystemet. Røyking medfører kontinuerlig sammentrekning av bronkiene. Makrofager samler seg i lymfevevet hos personer som røyker eller arbeider i et støvfyllt forurenset arbeidsmiljø. Betennelser (infeksjoner) i slimhuden i bronkiene kalles bronkitt. Trakeitt i luftrørene. Faryngitt i svelget og laryngitt i strupehode. Kronisk bronkitt i luftrørene, med betennelse (inflammasjon) og slimproduksjon kan føre til lungeemfysem. Lungeemfysem skyldes at lungevevet blir stivt fordi protein som gir elastisitet i veggene i lungealveolene blir ødelagt. Derved reduseres overflatearealet i lungene, og man må kjempe for hver innpusting for å få nok oksygen til kroppen. Høyre hjertekammer øker i volum for å kompensere for dette. KOLS (kronisk obstruktiv lungesyndrom) omfatter både kronisk bronkitt og emfysem. Astma bidrar til KOLS. Nikotin fra sigaretter øker konsentrasjonen av dopamin i hjernen som aktiverer celler i *nucleus accumbens* ved basis av forhjernen, og skaper avhengighet av røyking. Derfor er det vanskelig å slutte å røyke når man først har begynt, akkurat som ved narkomani. Nikotin aktiverer nikotinacetylkolinreseptorer som åpner ionekanaler. Røyking gir opphav til lungesykdommene nevnt ovenfor, samt lungekreft. Lungebetennelse (*pneumoni*), betennelse i lungevevet, skyldes bakterier, virus eller mykoplasma som gir infeksjon i lungevev eller veggene i bronkiene. Lungebetennelse ga før antibiotikaens tid høy dødelighet. Støv som skader lungene kan komme fra industri, landbruk, trafikk med dieselpartikler, kvartsstøv fra pukkverk (silikose ved innånding

av silisiumpartikler), slipestøv, maling og lakk. Silikose gir betennelse og dannelse av arr. Asbestose ved innånding av asbestpartikler kan gi mesoteliom. Slimproduserende celler i nesehulen filtrerer støv, og cilier virker som støvfilter i de øvre luftveiene.

Lungetuberkulose skyldes tuberkler som er store celler fra *Mycobacterium tuberculosis*. Etterhvert har det utviklet seg resistente tuberkulosebakterier, og tæring som var en fryktet lungesykdom som man trodde hørte fortiden til er nå på full fart tilbake. Fra min egen barndom husker jeg lungesanasatoriet på Grefsen med tuberkulosepasientene sittende og liggende utenfor bygningene, og skjermbildefotografering og pirquet-prøver fra folkeskolen. Upasteurisert melk kan overføre bovin tuberkulose fra kuer til menneske. Pleuritt er betennelse i *pleura*. Emfysem vil si at greiner til lungeblærene klapper sammen. En hypotese går ut på at babysvømming i klorvann kan bidra til astma. Stadig flere rammes av astma. Skiløpere kan pådra seg kuldeastma ved store fysiske anstrengelser i sterk kulde. Inhalasjonsspray blokkerer sammentrekning av bronkier.

Endokrinologi og kjemiske signalsystemer

Alle dyr styres av kjemiske signalsystemer som opprettholder likevekt (homeostase) ved hjelp av hormoner. Væskebalanse, vekt, utvikling, metamorfose, metabolisme, stress, pubertet og reproduksjon er regulert av det endokrine system som virker i nær tilknytning til nervesystemet. Hormoner er molekyler, kjemiske signalstoffer, som lages av en gruppe celler, og som skilles ut i blodstrømmen hvor de i små konsentrasjoner overfører informasjon mellom forskjellige organer i kroppen. Hormoner, endokrine kjertler som skiller ut hormoner og reseptorer for hormonene i målorganer og målceller utgjør det endokrine system (gr. *endon* - inne; *krinein* - atskille). Endokrine kjertler har ingen kanaler og hormoner skilles ut i blodet eller den interstitielle væsken. Hormonreseptorene er spesifikke proteiner på plasmamembranen. Noen hormoner påvirker de fleste typer vev i kroppen f.eks. kjønnshormonene, mens andre bare gir effekt på utvalgte steder. Et hormon kan øke effekten av et annet. Hormoner som påvirker endokrine kjertler kalles **tropiske hormoner** (gr. *tropikos* - vende). Endokrinologi er studiet av hormonene.

Endokrine kjertler hos virveldyr skiller ut stoffer i blodet som regulerer metabolisme, organutvikling, og urinproduksjon. Noen hormoner sirkulerer i blodstrømmen i kroppen, mens andre kan virke mer lokalt. Endokrine kjertler styres av nervesystemet. Flere organer kan lage hormoner som ikke sirkulerer i kroppen. Magen skiller ut saltsyre regulert av gastrin. Når maten kommer ned i magen gir signal til hjernen som sender et signal tilbake som får magen til å skille ut saltsyre (HCl). Når protoner (H^+) fra magesekken (ventrikkel) kommer over i tolvfingertarmen (duodenum) starter epitelcellene å skille ut sekretin som får pankreas (bukspyttkjertelen) til å skille ut bikarbonat (HCO_3^-) løst i bukspyttet og som nøytraliserer syren. Som respons på nedbrytningsprodukter i maten fettsyrer, peptider og aminosyrer lager epitelcelleneolecystokinin som får pankreas til å skille ut fordøyelsesenzymer. Når magesekken er tom skiller den ut ghrelin, mengden stiger før et måltid og synker når man har spist. Leptin (gr. *leptos* – tynn) blir frigitt fra

fettcellene og gir metthetsfølelse. Hypotalamus inkludert bukjernen spiller en viktig rolle i regulering av sult, metthet og matinntak. Nyrene lager erythropoietin, hjerte lager atrial natriuretisk peptid, lever produserer somatomedin, en insulinlignende vekstfaktor. Hos mennesket kjenner man til flere enn 50 forskjellige hormoner. Hormonene deles i tre hovedgrupper: steroidhormoner, hormoner laget fra aminosyrer og peptidhormoner. Hormonene er ikke artsspesifikke.

1. **Steroidhormoner** er bygget opp av tre seksringer laget fra kolesterol, er fettløselige, går inn i cellen gjennom plasmamembranen og binder seg til reseptorproteiner i kjernen. Eksempler steroidhormoner er kortisol (kortison) fra binyrebarken, testosteron fra testiklene, østrogen og progesteron fra eggstokkene. Østrogen og progesteron kan inngå i P-piller. Testosteron påvirker utviklingen av hannlige kjønnskarakterer. Kortison stimulerer nedbrytning av muskelproteiner.

2. Både adrenalin, thyroksin og antidiuretisk hormon kommer fra aminosyren tyrosin, og er **aminosyrederivater**. Thyroidhormonene trijodthyronin (T_3) og thyroksin (T_4) blir laget fra tyrosin og jodid (I^-) i skjoldbruskkjertelen (*glandula thyreoidea*). Epinefrin (adrenalin) bundet til plasmaprotein blir laget fra binyremargen (*medulla*). Melatonin blir laget fra aminosyren tryptofan.

3. Vannløselige **peptidhormoner** er neuropeptider som fraktes i det vannløselige plasma. Oxytocin og antidiuretisk hormon (ADH) som består av ni aminosyrer lages i neuroendokrine celler i hypothalamus. Glukagon, adrenokortikotropisk hormon (ACTH), sekretin og kalcitonin består av ca. 30 aminosyrer. Insulin består av to peptidkjeder bundet sammen med disulfidbindinger og blir fraktet i blodet uten bærer. Veksthormon, thyroïdstimulerende hormon og gonadotropisk hormon fra hypofyseforlappen er store proteiner med molekylvekt ca. 25.000 dalton.

Peptidhormoner og hormoner fra aminosyrer kommer ikke igjennom plasmamembranen og binder seg i stedet til reseptorer på membranen, transmembran glykoproteiner, og gir respons inne i cellene via **sekundære budbringere** som starter en signalkaskade. Når et hormon binder seg til en reseptor gir dette aktivering av **G-proteiner** som kan binde GTP som hydrolyseres til GDP, og det startes en kaskadereaksjon. Aktivert G-protein binder seg til enzymet adenylat syklase som danner syklisk AMP. **Syklisk AMP** (cAMP) og **inositol trifosfat** (IP_3) er viktige sekundære budbringere. cAMP aktiverer protein kinaser som fosforylerer proteiner vha. ATP. cAMP inaktiveres av enzymet **fosfodiesterase**. IP_3 lages fra fosfolipider katalysert av fosfolipase C.

Hormonene fjernes og inaktiveres i leveren og skilles ut av nyrene. Neurotransmittorer overfører signaler mellom nerver og over til muskler, og virker nær hvor de blir skilt ut. Det samme gjelder histamin og interleukiner.

Noen signalstoffer blir pakket i vesikler som tømmes ved eksocytose.

Noen peptider og proteiner virker som **vekstfaktorer** og må være tilstede for at vekst og utvikling skal være normal. Vekstfaktorer stimulerer celledeling. Nervevekstfaktorer gir utvikling av nerveceller i embryo. Insulinlignende vekstfaktorer fra lever påvirker utvikling av skjelettet. Transformerende vekstfaktorer kan påvirke synapsene hos voksne individer.

Prostaglandiner virker lokalt og skilles ut i interstitialvæsken. Atrialpeptider laget i

hjertet sirkulerer ikke.

Feromoner er flyktige molekyler som i lav konsentrasjon brukes til kjemisk kommunikasjon mellom forskjellige individer. Feromoner er relatert til reproduksjon og territorial atferd, samt som alarmsignal.

Prostaglandiner

Prostaglandiner lages fra essensielle umettetede omega-3 og omega-6 fettsyrer som kommer fra fosfolipider i membranen, bl.a. linolsyre, linolensyre, arakidonsyre. Først oppdaget i produksjonen av sperm i prostata. Virkningen avhenger av organ og type cellevev. Prostaglandiner virker lokalt og får glatt muskelatur til å trekke seg sammen og får blodårer til å utvide seg. Prostaglandiner i sæd gir sammentrekninger av glatt muskelatur i livmorveggen, noe som hjelper sædcellene på veien mot egget. Noen prostaglandiner deltar i forsvar mot sykdom ved å indusere feber, smerte og betennelsesreaksjoner. Prostaglandiner fra placenta gir sammentrekninger i livmora, veer, under fødsel. Thromboksaner deltar i blodkoagulering og sammentrekning av blodårer. Leukotriener tilkaller leukocytter og gir sammentrekninger i luftveiene. Lipoksiner motvirker betennelse og regulerer blodkar. Prostasykliner deltar ved smerte, betennelse og blodtrykk.

Enzymene desaturase, elongase, lipoksygenase og syklooksigenase deltar i biosynteseveien. Enzymet **syklooksigenase** (COX) deltar i omdannelsen av arakidonsyre dihomogammalinolensyre og eikosapentansyre (EPA) til eikosanoider: prostaglandiner (prostata), thromboksaner (thromocytter), leukotriener (leukocytter), lipoksiner. Det er omtrent konstant mengde COX1 i kroppen, mens mengden av enzymet COX2 stiger ved betennelser, smerte, giftstoffer og vekstfaktorer. Det er utviklet en rekke ikke-steroidbaserte legemidler som gir reduksjon av smerte og betennelser ved å hemme enzymet syklooksigenase, såkalte COX-1 og COX-2 hemmere. Aspirin (acetylsalicylsyre) oppdaget i 1897 var den første COX-inhibitoren som ble tatt i bruk. Salicin som kan omdannes til salicylsyre ble oppdaget i planten mjødurt, men finnes også i barken av selje. Generelt deltar salicylsyre i bekjempelsen av patogene organismer i planter. Salisylsyre kan gi sår i magen, men acetylsalicylsyre er noe bedre i så måte. I planter dannes jasmonat (deltar i sykdomsbekjempelse i planter) i en biosyntesevei som har store likhetstrekk med syntesen av prostaglandiner. Deretter fulgte en rekke COX-hemmere fra den farmasøytiske industrien som ibuprofen, naproxen og acetaminophen. Langvarig bruk og høye konsentrasjoner av disse kan imidlertid gi blødninger i mage-tarmsystemet. Det er derfor produsert en rekke ikke-steroid **COX-2 inhibitorer** (COX-2 hemmere) bl.a. Celebrex®, Vioxx® og Bextra®, men så viste det seg at også Vioxx® hadde bivirkninger på hjerte og blodomløp.

Feber er en naturlig forsvarsreaksjon i kroppen som skal stoppe og bekjempe spredning av infeksjon i kroppen. Man får økt følsomhet for smerte, som bl.a. skal hindre bevegelse av skadet del av kroppen. Febernedsettende midler må derfor brukes med omhu. I noen tilfeller oppstår det kroniske betennelser. Kraftig ekstrem betennelse kan gi autoimmunsykdom, anaflyaktisk sjokk, sepsisk sjokk.

Hormoner hos invertebrater

Kjemiske signalstoffer er neurotransmittorer, morfogener, vekstfaktorer, cytokiner, sekundære budbringere og hormoner. Aksjonspotensialer kan overføre et signal fra et sted til et annet. Invertebrater har et endokrint system med neurosekresjon, men med få endokrine kjertler, som regulerer vekst og reproduksjon. Hos invertebrater kan neurosekresjon skje fra hjernen, gonadene, *corpus cardiacum* bak hjernen like bak aorta, fra et par *corpus allatum* langs spiserøret og for en forlenget prothoraxkjertel på baksiden av hodet.

Neurohormoner regulerer regenerering hos *Hydra* og leddormer, fargeendringer i krepsdyr, samt reproduktiv atferd og reproduksjon. Jo mere avanserte dyrene blir, desto flere neurohormoner og hormonutskillende endokrine kjertler. Hos insekter er det hormoner som styrer vekst og metamorfose, bl.a. **ecdyson** og **juvenilt hormon**. Endring i temperatur aktiverer neuroendokrine kjertler i hjernen som skiller ut hormon som fraktes ned aksoner og lagres i to *corpus cardiacum* i nærheten av hjernen. Når hormon frigis fra *corpora cardiaca* så stimuleres prothoraxkjertler og endokrine kjertler i prothorax til å produsere bl.a. hudskiftehormonet ecdyson. Unge insekter i larvestadiet har et par med kjertler i hodet, *corpus allatum* (fl.t. *corpora allata*) som skiller ut juvenilt hormon. Juvenilt hormon undertrykker omvandlingen (metamorfosen), opprettholder larvestadiet slik at insektet kan vokse i størrelse. Ved høye konsentrasjoner av juvenilt hormon vil ecdyson gir større larver. Når konsentrasjonen av juvenilt hormon synker vil ecdyson gir et hudskifte og metamorfose hvor det dannes en **puppe**. Når juvenilt hormon ikke er tilstede i det hele tatt klekkes puppen og det voksne insektet blir dannet.

Endokrint system hos vertebratene

Det endokrine systemet hos vertebratene samvirker med nervesystemet og omfatter **endokrine kjertler** (gr. *endon* – innen, *krinein* - atskille) som kan lage og skille ut et eller flere kjemiske signalstoffer: hypothalamus, hypofyse, skjoldbruskkjertelen (thyroidea), parathyroidkjertler, binyrene (cortex-bark og medulla-marg), pinealkjertelen, gonadene, og bukspyttkjertel (pankreas). Endokrine celler lager og frigir kjemiske signalstoffer til den ekstracellulære kroppsværsken og deretter til blodet. I tillegg utskiller nyrene erythropoietin som stimulerer blodmargen til å lage røde blodceller. Hjertet skiller ut hormoner som regulerer blodtrykk og saltbalanse. Mage-tarmsystemet skiller ut hormoner som regulerer fordøyelsen. Det endokrine systemet hos vertebratene styres direkte eller indirekte av hypothalamus som danner bindeledd mellom nervesystemet og det endokrine system. Signalstoffer som virker nær produksjonssystemet kalles **parakrine** (gr. *para* - nær, ved siden av), for eksempel histamin som påvirker betennelsesprosessen. Hvis stoffet påvirker cellen som lager det kalles det **autokrin**.

Hypothalamus og hypofyse (forlapp & baklapp)

Hypothalamus er en del av *diencephalon* i forhjernen og ligger like over den

ertestore **hypofysen**. Hypofysen, som sitter i en fordypning i bunnen av skallen like over bakre ganetak, danner et bindeledd mellom nervesystemet og det endokrine systemet. Både hypofyseforlappen og hypofysebaklappen interagerer med nervesystemet, men på litt forskjellig vis. Etter signal fra hjernen eller fra hormoner i blodet skiller hypothalamus ut hormoner som regulerer spesifikke fysiologiske prosesser i kroppen. Hypothalamus inneholder neurosekretoriske celler som når de tar imot signaler fra perifere nerver i kroppen og hjernen, så frigis det hormoner i blodet. Hypofyseforlappen har endokrine celler som blir styrt av neurohormoner fra hypothalamus, mens hypofysebaklappen inneholder aksoner fra hypothalamus. Hypothalamus har en overordnet oppgave som kobler sammen nervesystemet og det endokrine system. På denne måten reguleres kroppstemperatur, sultfølelse, tørste, og smerte. Kommandoene utføres av hypofysen som sender kjemiske signaler til endokrine kjertler. Hypofysen er koblet til hypothalamus via **hypofysestilken** og er hos mennesker delt i forlappen og baklappen, men noen vertebrater har en intermediærapp. Hypofysen skiller ut minst syv forskjellige peptidhormoner. **Hypofysebaklappen** (posterior, neurohypofysen) er en utvidelse av hjernen som henger sammen med hypothalamus med nervebinding. Hypofysebaklappen og binyremargen har sin opprinnelse i nervevev i motsetning til de andre endokrine kjertlene. **Hypofyseforlappen** (anterior, adenoypofysen) blir dannet fra en utvekst i taket i munnen i embryo, fra epitelvev i fordøyelsessystemet, og henger sammen med hypothalamus med blodkar. Det er to typer neurosekretoriske celler i nervesystemet som frigir hormoner som sirkuleres via blodet. Hypothalamus lager frigivelseshormoner som regulerer hypofysebaklappen, og en annen del lager hormoner som lagres i hypofyseforlappen.

Hypofysen (*glandula pituitaria*) ligger i den ventrale delen av mellomhjernen kalt **hjernetrakten** (*infundibulum*). I embryostadiet utvikles adenoypofysen fra en utposning (Rathkes lomme) av epitelet i ektodermen i munnhulen, og denne forenes med den nedre delen av hjernetrakten. Forveggen av hypofysen blir tykkere og danner **forlappen** (*pars anterior/pars distalis*) laget av epitelceller, mens bakveggen er tynn og danner mellomlappen (*pars intermedia*). Forlappen regulerer vekst og andre endokrine kjertler. Mellomlappen er minst og kan mangle, eller smelte sammen med forlappen og baklappen. Mellomlappen danner hormonet **intermedin** som påvirker pigmentceller hos fisk, padder og krypdyr. Forlappen og mellomlappen kalles tilsammen **adenoypofysen**, hvor også begerlappen (*pars tuberalis*) inngår. **Tropiske hormoner** styrer aktiviteten til endokrine kjertler. Hypofyseforlappen syntetiserer flere tropiske peptidhormoner: adrenokortikotrop hormon (ACTH, kortikotropin), thyroïdstimulerende hormon (TSH, thyrotropin), follikelstimulerende hormon (FSH), luteiniserende hormon (LH), veksthormon (GH), somatotropin og somatotropt hormon, samt prolaktin. Den delen av hypofysen som utvikles fra hjernevevet *infundibulum* i hjernen kalles **baklappen** (*pars posterior/pars nervosa*) eller **neurohypofysen** hvor peptidhormonene antidiuretisk hormon og oxytocin blir frigitt.

1) **Neurohypofysen/hypofysebaklappen** inneholder mange nervetråder som kommer fra hypothalamus i mellomhjernen, og i tillegg nerveglia-celler (pituicyter). Baklappen mottar peptidhormoner (9 aminosyrer) bl.a. oxytocin og antidiuretisk hormon (ADH) fra neurosekretoriske celler i hypothalamus. Disse peptidhormonene fra hypothalamus omgis av og pakkes i vesikler og fraktes ned aksoner til baklappen.

Vesiklene blir lagret i aksonterminalene og blir frigitt når neuronet aktiveres av et aksjonspotensial og hormonene går deretter over i blodkapillærer.

a) **Vasopressin/antidiuretisk hormon (ADH)** som går til nyretubuli og gir sammentrekning av små arterier og kapillærer, blodtrykket stiger og øker utskillelsen av urin. ADH styrer urinkonsentrasjon, vann-, og saltbalanse hos fugl og pattedyr, og gjør at vann kan bli holdt tilbake i nyrene, og urinen blir oppkonsentrert. Hvis sekresjonen av ADH er liten så blir det store volum urin. Det blir økt mengde ADH når blodtrykket synker. ADH øker permeabiliteten og øker reabsorpsjonen av vann i nyrene og på denne måten blir vann holdt tilbake i kroppen. Dette er spesielt viktig i tørketålende dyr som kamel og kengururotte som lever i ørkenstrøk.

b) **Oxytocin** (oksytosin/oksytocin) som gir sammentrekning av glatt muskelatur i tarmveggen. På slutten av graviditeten blir sanseceller i livmoren aktivert av strekk, celler i hypothalamus produserer oxytocin som blir fraktet ned hypofysestilken til hypofysebakklappen hvor det blir frigjort, konsentrasjonen av oxytocin i blodet øker og gir kraftige sammentrekninger av livmoren (uterus) under fødselen hos pattedyrene, som stimulerer utdriving av ungen(e)/fosteret. Oxytocin hjelper spermene opp i genitaltrakten etter kopulering ved muskelsammentrekninger i livmoren. Øker produksjonen av morsmelk fra melkekjertlene. Når nyfødte unger suger på brystvortene sendes det et sensorisk signal til hypothalamus i hjernen som frigir oxytocin. Oxytocin gir sammentrekning av glatt muskelatur slik at melk presses ned i melkekarene, stimulerer melkeproduksjon og får melkekjertler til å produsere melk. Brystsugingen aktiverer berøringsfølsomme sanseceller rundt brystvortene, gjør også at livmoren trekker seg sammen og blir til normal størrelse. Oxytocin gir morsbinding til barnet, og lyd av gråtende barn kan gi økt melkeproduksjon. Hvis produksjonen av oxytocin blokkeres kan moren forkaste tilknytning til den nyfødte. Klemme- og kosehormonet oxytocin er viktig i parbinding mellom foreldre, men medvirker også i gruppetilhørighet, solidaritet og knytning av bånd mellom familie og venner.

2) **Adenohypofysen/forlappen** er regulert av frigivelseshormoner fra hypothalamus og lager flere peptidhormoner og proteiner. De frigivende og hemmende hormonene fra hypothalamus regulerer produksjon og utskillelse (sekresjon) av hormoner fra forlappen. Neurohormoner fra hypothalamus går over i blodkapillærer og ut i **portårer** som kobler sammen hypothalamus og forlappen. I forlappen deler portårene seg og frigivende og hemmende hormoner kommer ut i vevet i forlappen. Pro-opiomelanokortin er et stort protein som kan deles i forskjellige typer aktive peptidhormoner: Adrenokortikotropin; melanocytstimulerende hormon som gir økt produksjon av pigmentet melanin, samt endorfiner og enkefalin som deltar i smertekontroll.

a) **Thyreotrope hormon** er tropiske hormon som gir økt utskillelse av hormon fra skjoldbruskkjertelen. Tropiske hormon påvirker endokrine kjertler. Ved høy konsentrasjon av insulin senkes nivået av thyreotropin fra hypofysen. Hypothalamus produserer et thyroidfrigivende hormon som går via blodårer til hypofysen, og som deretter lager thyroidstimulerende hormon som får bukspyttkjertelen til å lage thyroidhormon (thyroxin) som aktiverer oksidativ respirasjon.

b) **Adrenokorticotrope hormon (ACTH)/kortikotropin** får binyrebarken til å produsere kortikosteroidhormoner f.eks. kortisol. Mengden kortisol øker ved skader, infeksjon og påkjenninger. Noen regulerer saltbalansen mellom natrium og kalium. Noen regulerer overgangen fra fett til glukose, og noen påvirker hannlige kjønnskarakterer.

c) **Gonadotrope hormoner:**

1) **Luteiniserende hormon (LH)** er et glykoprotein som deltar i menstrasjonssyklus hos hunner og stimulerer eggøsning og dannelse av *corpus luteum*. Deltar i spermatogenese og får testiklene til å produsere testosteron som gir hannlige kjønnskarakterer.

2) **Follikelstimulerende hormon (FSH)** er et tropisk hormon (gonadotropin) i menstrasjonssyklus som gir vekst av eggfollikler, og får testiklene til å utvikle sperm. Hvis det lages flere fostere samtidig, kan et foster bli påvirket av hormoner fra søsken. F.eks. kan hunnkalv sammen med hannkalvtvilling bli steril. Rotter og mus legger flere egg i en tohornet livmor (*uterus bicornatus*), og fostere blir liggende på rekke i hver arm.

d) **Prolaktin** stimulerer melkesekresjon hos pattedyr, og gir vekst av melkekjertlene. Prolaktin er et proteinhormon som har kjemisk strukturlikhet med veksthormon. Det finnes prolaktinfrigivende og hemmende hormoner. Hos fugl påvirker prolaktin reproduksjon og metabolisme av fett. Prolaktin regulerer osmotisk balanse hos ferskvannsfisk. Prolaktin gir økt vekst av larvene hos amfibier og forsinket metamorfosen.

e) **Veksthormon (GH)** ("growth hormone") er et proteinhormon som påvirker vekst og anabolisme. GH gir indirekte vekst ved at det får celler i lever og annet vev til å lage peptider kalt **insulinlignende vekstfaktorer (IGF)**. IGF gir vekst i skjelettet ved å stimulere bruskdannelse i beina, og stimulerer anabolisme og vekst i organer ved å øke proteinsyntesen. Ved hypo- eller hypersekresjon blir målcellene under- eller overstimulert. For liten produksjon og sekresjon av veksthormon gir dvergvekst og oversekresjon i barndommen gir kjempevekst (gigantisme). Akromegali skyldes at hormonmengden øker seinere i livet etter at man er blitt voksen og gir tykkere bindevev med store hender, føtter, nese og fjes. **Somatotropin** er et veksthormon som aktiverer vekst av bein og muskler. Veksthormon produseres i pulser gjennom dagen, og frigivelsen av veksthormon styres av **veksthormonavgivende hormon** (veksthormonfrislipp-hormon, veksthormonfrigivende-hormon) (GHRH ("growth hormone releasing hormone")) fra hypothalamus, som får forlappen i hypofysen til å produsere somatotropin. Det hemmende signalet fra hypothalamus er **veksthormonhemmende hormon** (GHIH; "growth hormone inhibiting hormone")) kalt somatotropin. Høy konsentrasjon av veksthormon i blodet får hypothalamus til å skille ut GHIH og forlappen bremser ned frislippet av veksthormon. Lav konsentrasjon av veksthormon i blodet får hypothalamus til å skille ut GHRH og stimulerer derved hypofyseforlappen til å skille ut veksthormon. Samtidig øker konsentrasjonen av aminosyrer og sukker som er nødvendig for veksten. Veksthormoner får leveren til å skille ut **somatomediner** som stimulerer vekst av brusk og bein. Barn i vekstfasen trenger mye søvn, trening og riktig diett for å få

normal vekst. Trening øker utskillelsen av veksthormon bl.a. fordi sukkerkonsentrasjonen synker under den fysiske anstrengelsen. Veksthormon skilles ut etter dyp søvn. Stress kan påvirke konsentrasjonen av veksthormon, og stress hvor barn ikke får leke og ikke blir vist god nok omsorg kan lede til psykosocial dvergvekst. Thyroidhormoner er også nødvendig for normal produksjon av veksthormon. Hypofysedvergvekst skyldes mangel på veksthormon fra hypofysen eller at leveren lager for lite insulinlignende vekstfaktor (IGF).

f) **Melanocytstimulerende hormon (MSH)** får epidermis til å skifte farge hos fisk, amfibier og reptiler. Fargen endres ved konsentrasjon og spredning av kromatoforer og deltar i kamuflasje av dyret. Melanocytter inneholder melaninpigmenter. Produksjonen av veksthormon, melanocytthormon og prolaktin styres via frigivende og hemmende signaler fra hypothalamus.

g) **Endorfiner** (enkafaliner) er endogene morfiner som hemmer smerte bl.a. ved barnefødsel, og gir humør og velvære (eufori). Det finnes forskjellige typer endorfiner (opioider): Propiomelanokortin, enkefaliner og dynorfiner. **Enkefaliner** er peptidhormon som deltar i afferente (innkommende) impulser fra smertereseptorer. Enkefaliner lages fra proenkefalin som inneholder 267 aminosyrer, som kan deles i fire met-enkefaliner og andre peptider. **Endorfiner** er peptidhormoner med 32 aminosyrer som påvirker følelsesresponser i hjernen. **Propiomelanokortin** er et stort peptid som kan deles opp og gi forskjellige aktive peptider og danner utgangspunkt for β -endorfin, stresshormonet adrenokortikotrop hormon og melanocytstimulerende hormon. My, delta og kappa er reseptorer for opioider. Heroin binder seg til myreseptoren. Morfin etterligner endorfiner og gir smertelindrende effekt (analgesi). Metadon binder seg til myreseptoren, men har en halveringstid på opptil 24 timer, mens heroin/morfin har en mye kortere halveringstid. Endorfiner minsker urinutskillelse ved å øke utskillelsen av ADH.

Skjoldbruskkjertel – insulin, glukagon og kalsitonin

Skjoldbruskkjertelen (*glandula thyroidea*) anlegges som en utbuktning fra den ventrale vegg i svelget eller gjelletarmen. Kjertelen kan være homolog med den flimmerdekkete rennen (endostylen) som leder mat i gjelletarmen hos primitive dyr. Hos pattedyrene har skjoldbruskkjertelen to lapper som er forbundet på forsiden av luftrøret. Den inneholder mange follikler med en lumen omgitt av epitelceller, med to celletyper som lager hvert sitt hormon. Hormonet tyroksin blir laget av epitelcellene som omgir follikler og hormonet kalsitonin som deltar i regulering av kalsiuminnholdet i blodet lages av celler mellom folliklene. Tyroksin er et viktig signal for regulering av metabolismen. Det lages først som et glykoprotein, **thyroglobulin**, som pakkes i vesikler og som tas opp av follikelcellene ved endocytose. Follikelcellene tar opp jodid fra blodet. Hvert thyroglobulin inneholder ca. 10 tyrosin, og vesiklene inneholder også et enzym som katalyserer jodifisering av tyrosin. Jod akkumuleres i skjoldbruskkjertelen som inneholder blærer (follikler) med jodproteinet thyroglobulin, jodifisering av fire seter gir jodaminosyren **tyroksin** (T_4) med fire jodid og **trijodtyronin** (T_3) med tre jodid, og begge lages fra aminosyren tyrosin. Tyroksin er mest aktivt hos pattedyr. Jodaminosyrene avgis til blodet og er

hormoner. Skjoldbruskkjertelen er viktig for vekst og utvikling, og er nødvendig for greining av nerveceller under utviklingen av hjernen i embryo, og for celler som danner bein. Skjoldbruskkjertelen skiller ut ca. 10 ganger så mye T_4 som T_3 , men T_3 er mer aktivt enn T_4 . T_4 kan omdannes til T_3 katalysert av enzymet deiodidase. Deiodidase kan omforme T_4 til inaktivt **revers T_3** . T_3 kan bli deiodifisert til inaktivt T_2 eller T_1 . T_3 og T_4 øker metabolismen og er nødvendig for normal vekst og syntese av proteiner og enzymer.

Aktiviteten til skjoldbruskkjertelen er et viktig styringsverktøy for metabolismen i pattedyr. Mengden thyroidhormon reguleres via negativ tilbakekobling mellom hypofyseforlappen og skjoldbruskkjertelen. **Tyroidstimulerende hormon** (TSH, thyrotropin) laget i hypofyseforlappen (anterior, adenohipofysen) aktiverer de thyroidproduserende follikelcellene. Hvis det er høy konsentrasjon av T_3 og T_4 så skiller forlappen ut mindre thyroidstimulerende hormon (TSH) og derved synker konsentrasjonen av T_3 og T_4 . Hypothalamus blir også påvirket ved å hemme sekresjonen av **tyroidfrigivende hormon** (TRH). Tyroidfrigivende hormon (TRH) blir laget i hypothalamus og blir fraktet via blodet til hypofyseforlappen. Hvis det derimot er lav konsentrasjon av thyroidhormon så skiller forlappen ut mer TSH, noe som resulterer i økt syntese og sekresjon av T_3 og T_4 . Mengden TRH er styrt av omgivelsesfaktorer som temperatur og daglengde. Hvis det er svært kaldt og man fryser registreres dette av kuldereseporer som sender beskjed til hypothalamus om å øke utskillelsen av TRH og derved øker kroppstemperaturen når metabolismen (stoffskiftet) skrur opp. Thyroksin er fettløselig og kommer lett inn i celler, bindes til reseptorer i cellekjernen, og gir transkripsjon av flere enzymer som øker metabolismen.

Hvitt fettvev lagrer fett, men **brunt fettvev** blir brunfarget av cytokrom i mitokondriene. Brunt fettvev inneholder avkoblerprotein i elektrontransportkjeden som gjør at fett blir omsatt til varme, i stedet for ATP. Brunt fettvev finnes hos nyfødte, hibernerende dyr og kuldepåvirkete voksne. Hormonet **irisin** fra muskler gir metabolske og strukturelle endringer, bl.a. ser det ut til at hvitt fettvev kan bli omdannet til brunt fettvev ved trening av muskler. Grunnen til at noen voksne alltid er tynne kan skyldes brunt fettvev.

Hyperthyroidisme skyldes for stor utskillelse av thyroidhormon med tilhørende økt høy metabolismerate, hetetokter, med tilhørende vekt tap, og kan bl.a. gi Basedows sykdom og Graves sykdom (autoimmunsykdom hvor antistoffer bindes til TSH reseptorene på follikelcellene og gir ukontrollert frigivelse av thyroxin). Graves sykdom gir bl.a. utstående øyne fordi væske og fett oppsamles bak øyeeplene.

For liten produksjon av thyroidhormonene T_3 og T_4 (hypothyroidisme) kan gi sykdommene myxødem, letargi eller kretinisme hos mennesker. Mangel på jodid (I^-) gir et høyt nivå med TSH og det lages mye thyroglobulin som blir lite jodert. Myxødem skyldes lav metabolisme, og man blir kuldefølsom. Hypothyroidisme i barndommen med lav metabolisme kan gi kretinisme med dårlig fysisk og mental utvikling. Hos voksne kan det føre til at man er konstant søvning og føler seg mentalt sløv.

Skjoldbruskkjertelen kan øke i størrelse (hypertrofi) på grunn av de negative tilbakekoblingsmekanismene som styrer thyroksinnivået og forårsake **struma** hvis

det blir mangel på jodid eller for mye. Vanligvis er jodid tilsatt bordsalt i industrialiserte land. Skjoldbruskkjertelen styrer forvandlingen (metamorfosen) fra rumpetroll til frosk.

Fra atombombesprengninger (vesentlig på 1950- og 1960-tallet) og ulykker i kjernekraftverk blir det produsert radioaktivt jodid med relativt kort halveringstid. Jod er flyktig og de radioaktive jodisotopene er derfor noen av de første som sprer seg etter et kjernekraftuhell. For å hindre at skjoldbruskkjertelen tar opp radioaktivt jodid som gir stråleskader etter et uhell i kjernekraftverk kan kroppen tilføres jodid via jodpiller, men som alltid, man må passe på konsentrasjonene fordi høye konsentrasjoner av jodid er giftig.

Innholdet av kalsium (Ca^{2+}) i blodet er regulert innen snevre grenser. Synker konsentrasjonen av kalsium gir dette overeksitering av nervesystemet og muskelspasmer. Er kalsiumkonsentrasjonen høy deaktiveres nervesystemet og gir muskelsvakhet, inkludert hjertemusklene. Omtrent 99% av alt kalsium i kroppen finnes i beinvevet. Det er et lavt kalsiuminnhold i cytoplasma, og åpning og lukking av kalsiumkanaler i cellemembranene er et viktig styringssignal i cellene. Omtrent 0.1% av alt kalsium befinner seg i den ekstracellulære kroppsvæsken, ca. 1% i cellene. Nivået av kalsium blir regulert ved absorpsjon eller frigivelse av kalsium fra beinvev, nyrer eller fordøyelsessystem, og er styrt av tre forskjellige hormoner: kalsitonin, parathyroidhormon og kalsitriol laget fra vitamin D_3 som kommer via mat eller sollysbestråling av kroppen.

Kalsitonin (calcitonin) er et peptidhormon som blir laget i celler mellom folliklene, blir utskilt fra skjoldbruskkjertelen og senker konsentrasjonen av kalsium i blodet ved styring og omsetning av bein, og påvirker således beinbygningen. **Osteoklaster** er celler som bryter ned bein og frigir kalsium til blodet. **Osteoblaster** tar opp kalsium og bygger opp bein. Kalsitonin minster aktiviteten til osteoklaster og derved frigis kalsium fra blodet. Hvis det er høy konsentrasjon av kalsium i blodet frigis kalsitonin og hemmer tap av kalsium fra beinvevet. Hvis det er lite kalsium i blodet blir kalsium utskilt fra beinvevet og blir reabsorbert fra nyretubuli. Kalsitonin aktiverer vitamin D som øker opptaket av kalsium fra tynntarmen.

Parathyroidkjertlene

Epitellegemene (*glandulae parathyreoideae*) anlegges atskilt på utsiden (fisk, krypdyr, amfibier) eller i bindevevet i fire små strukturer i den bakre overflaten av skjoldbruskkjertelen (pattedyr). Oppstår i embryostadiet som utvekster fra anleggene som gir gjellespalter. Epitellegemene skiller ut **paratyroidhormon** (PTH) som regulerer innholdet av kalsium og fosfor i blodet og mellom celler (interstitiell væske), og har derved også betydning for utvikling av beinvevet. Paratyroidhormon, også kalt **parathormon**, er viktig for regulering av kalsiuminnholdet i blodet. Kalsium i blodet aktiverer reseptorer i cellemembranen i paratyroidcellene. Aktive reseptorer hemmer syntese og frigivelse av PTH. Syntesen aktiveres hvis kalsiumkonsentrasjonen synker. PTH øker innholdet av kalsium (Ca^{2+}) i blodet og er avhengig av vitamin D. Vitamin D (kolekalsiferol, D_3) er et hormon, selv om navnet indikerer noe annet. PTH virker antagonistisk til kalsitonin som gir lavere konsentrasjon av kalsium. I nyrene vil PTH aktivere reabsorpsjon av kalsium, ved å

stimulere nyrene til å absorbere vann i stedet for at det går til urinutskillelse. PTH aktiverer omsetningen av bein via osteoblaster og osteoklaster. PTH kan få osteoklaster til å bryte ned bein og frigi kalsium til blodet. Parathyroidhormon som regulerer opp kalsiumkonsentrasjonen (Ca^{2+}) i blodplasma er eksempel på et hormon som ikke kommer fra hypothalamus. PTH har signaloverføringsvei via G-protein og syklisk AMP (cAMP). Peptidet kalsitonin fra skjoldbruskkjertelen virker som en antagonist til parathyroidhormon. Hyposekresjon av parathyroidhormon kan gi ukontrollert avfiring av nerver med tilhørende spasmer. For høy sekresjon kan gi svake bein, samt utvikling av nyrestein.

Kalsitriol (calcitriol) øker innholdet av kalsium i blodet. **Kalsiferol** blir laget ved UV-bestråling av kolesterol. Kalsiferol blir omdannet til kalsitriol i nyrer og lever, aktivert av parathyroidhormon. Kalsitriol gir økt absorpsjon av kalsium fra maten i tarmen. Innholdet av kalsium og uorganisk fosfat (P_i) i blodet har konsentrasjoner som ligger like under utfelling av kalsiumfosfat. Kalsiumfosfatutfellinger kan gi nyrestein, og gi utfellinger i arteriene som gir stive lite fleksible årevegger. Parathyroidhormon senker nivået av fosfat i blodet, ved å øke utskillelsen av fosfat via urin. Når PTH stimulerer frigivelse av kalsium fra beinvev frigis også fosfat. **Ergokalsiferol** er vitamin D_3 i planter.

Binyrer og stress (binyremarg og binyrebark)

Binyrene (*glandulae adrenales*) er gulfargete organer av forskjellig form som ligger i den øvre delen av nyrene. Hos bruskfisk er det mellom nyrene langsgående **interrenallegemer** dannet fra epitel i mesodermen. På utsiden av disse finnes en rekke med **suprarenallegemer** fra ektodermen som inneholder kromaffine celler som farges av krom pga. innholdet av adrenalin. Binyrene hos pattedyr er to kjertler i en, som består av en indre binyremarg (*medulla*) og en ytre binyrebark (*cortex*) utviklet fra forskjellig vev under embryoutviklingen. Hos amfibier, krypdyr, fugl og pattedyr kombineres noen av interrenallegemene seg med noen av suprarenallegemer og danner binyrer. Interrenallegemene danner **yttrebarken** (*cortex*) og vevet fra suprarenallegemene danner **binyremargen**. Restene av suprarenallegemene danner **paraganglier**.

Binyremargen (*medulla*) er neuroendokrin, er utviklet fra nervevev, styres av nervesystemet, og er koblet til det **sympatiske nervesystemet**. I alarmreaksjon lager og skiller binyremargen ut **katekolaminer** (**adrenalin** (epinefrin) og **noradrenalin** (norepinefrin)) laget fra aminosyren tyrosin. Katekolaminer er et samlebegrep for dopamin, adrenalin og noradrenalin som blir biosyntetisert fra den aromatiske aminosyren tyrosin. Under stress, bekymring og fare sendes hjernen signal til binyremargen via sympatiske nerver som skiller ut acetylcholin. Dette gjør at margen skiller ut mest epinefrin, men under normale betingelser ca. likt av hver. Epinefrin regulerer sammentrekningen av små arterier og blodtrykket. Norepinefrin virker også som neurotransmittor i sympatiske neuroner og i noen neuroner i sentralnervesystemet. Norepinefrin og epinefrin virker som et alarm- og stresssignal, og styrer konsentrasjonen av blodsukker. Disse gir økt hjerteslagsfrekvens, økt blodtrykk og økt blodstrøm til hjerte, muskler og lunger. I

alarmreaksjonen overføres blod til organer som trenger dem mest, hjerte og muskler, mens det går mindre blod til nyrer og fordøyelsessystemet. Blod trekkes vekk fra blodårene i huden ("hvit av redsel") og dette gir også en fordel hvis det skulle oppstå ytre skader, slik at blodtapet reduseres. Hjerteslagsfrekvensen øker, og muskelkontraksjonene blir kraftigere. Under anstrengelser og stress skilles adrenalin (epinefrin) ut i blodet. Langvarig produksjon av kortsol og glukokortikoide hormoner sammen med høy aktivitet i det sympatiske nervesystem gir økt blodtrykk, dårlig fordøyelse og nedsatt immunforsvar. Det skjer samtidig aktivering av muskler og omdanning av glykogen til glukose i muskler og lever. Under stressituasjonen blir fett nedbrutt til fettsyrer. Det parasympatiske nervesystemet er mest aktivt ved hvilke, gir lavere hjerteslagsfrekvens og økt sekresjon av fordøyelsesenzymer gir økt fordøyelse.

Adrenalin og noradrenalin er vannløselige og bindes til α - og β - **adrenerge reseptorer** på målcellene. Alfa-adrenerge reseptorer binder noradrenalin sterkest, mens beta-adrenerge reseptorer binder adrenalin og noradrenalin omtrent likt. Hjertet har bare β -adrenerge reseptorer, mens glatt muskeltur og kjertler har både α - β -adrenerge reseptorer. Betablokkere hemmer beta-adrenerge reseptorer og gir mindre følelse av redsel og sceneskrek, og motvirker tørr munn og økte hjerteslagfrekvens. Betablokkere reduserer fluktnesponsen som skyldes adrenalin uten å ødelegge for bindingen av noradrenalin til alfa-adrenerge reseptorer.

Binyrebarken (*cortex*) lager og skiller ut steroidhormoner (kortikosteroider) fra kolesterol og forkomponenter for kjønnshormoner. Steroidhormoner (glukokortikoider, mineralokortikoider, kjønnshormoner) blir laget under overstyring av **kortikotropin** laget i hypofyseforlappen. Kjønnshormoner styrer seksuell utvikling, atferd og anabolisme. Voksne lager lite kjønnshormoner i binyrebarken, men hvor det meste blir laget i gonadene (testikler og eggstokker). Hos hanner og hunner blir det dannet androgener. Noen celler lager testosteron og noen lager estradiol (østrogen). Hos hanner/menn er androgenproduksjonen i binyrebarken av mindre betydning siden testosteron lages i større mengde i testiklene. Binyrebarken består av tre lag, fra ytterst til innerst: *zona glomerulosa*, *zona fasciculata* og *zona reticularis*.

Det er to hovedtyper kortikosteroider hos mennesker som bruker kolesterol til å lage:

1) **Glukokortikoider** f.eks. **kortisol** (cortisol, hydrokortison). Glukokortikoider påvirker konsentrasjonen av glukose i blodet og metabolismen av karbohydrater, protein og fett. Adrenalin (epinefrin) gir utskillelse av kortikotropin (**adrenokortikotrop hormon**, ACTH) fra hypofyseforlappen som aktiverer frigivelse av glukokortikoider fra binyrebarken. Frigivelse av ACTH styres av **kortikotropinfrigivende hormon** (CRH). Virkningen av ACTH gir nysyntese av kortisol som ikke blir lagret i vesikler, er alltid klar til bruk, bindes til bærerproteiner som gir langvarig effekt. Kortisolnivået styres av ACTH og CRH. Kontinuerlig stress gjør at tilbakekoblingsmekanismene som skal styre konsentrasjonen av kortisol virker ikke, og kortisol gir tilbakevirkning via celler i hippokampus. Hvis kortisolkonsentrasjonen ikke synker kan dette spesielt hos eldre gi problemer med fordøyelse, hjerte og immunsystem, noe som øker muligheten for kreft og slag. Det er ting som tyder på at avslapning, yoga og "stubbeterapi" i naturen senker nivået av

kortisol.

Glukokortikoider som kortisol har mer langtidseffekt enn epinefrin, og gjør at metabolismen påvirkes og bl.a. protein, omdannes til sukker. Glukokortikoidene som lages i midtlaget i binyrebarken sørger for at kroppen får nok næring under situasjoner med stress og aktiverer glukoneogenesen (revers glykolyse). Aminosyrer fra protein blir fraktet til levercellene og blir omdannet til sukker. Fettreservene i form av triacylglyderider brytes ned av lipase til fettsyrer og glycerol. Glycerol kan omdannes til sukker, og sukkerkonsentrasjonen i blodet stiger. Celler som ikke deltar i stressresponsen minsker bruken av glukose i blodet, men bruker i stedet fett og protein. Det er bare planter og bakterier som kan omdanne fett og fettsyrer til sukker via glykolsylatsyklus). Binyrebarken virker derved som et reservesystem hvis det er stort behov for ekstra energi til cellene i kroppen. Glukokortikoider som kortisol har betennelsesdempende effekt ved at det hemmer immunsystemet. Noen legemidler etteraper kortisol for å senke aktiviteten til immunsystemet ved allergi og betennelser, men man bør være meget forsiktig med langvarig bruk av disse.

2) **Mineralkortikoider** f.eks. **aldosteron** som påvirker væskebalansen ved å regulere saltbalansen ved å ta vare på og øke reabsorpsjonen av natrium (Na^+) og klorid (Cl^-), og aktiverer utskillelsen av kalium (K^+) i nyrene. Aldosteron får nyrene til å reabsorbere mer natrium og skille ut mer kalium. Dette gjør at konsentrasjonen av natrium øker i den ekstracellulære væsken, og blodtrykket og blodvolumet øker. Hvis binyrebarken ikke lager nok aldosteron blir store konsentrasjoner natrium skilt ut med urinen. Vann tapes sammen med natrium og blodtrykket kan synke betydelig. Mineralokortikoider samvirker med hormoner utskilt fra lever og nyre.

Hos mennesket er det en nær sammenheng mellom immunsystemet og nervesystemet, og neurosekretoriske celler kan derved påvirke et sykdomsforløp. Det er velkjent at føler man seg deprimert og tilsidesatt så blir man lettere syk, og det er vanskeligere å bli kvitt en sykdom sammenlignet med om man er en optimist av natur med positiv innstilling til livet. Det er mulig å "dø av sorg". Hvis man har stressfylte arbeidsdager fram mot en ferie holder man seg frisk helt til siste arbeidsdag, men da stresset forsvinner endres hormonnivået og man blir lett usatt for sykdom. En omtenkssom samtale med en medfølede og omsorgsfull person kan bedre et sykdomsbilde. Er man syk kan et legebesøk med en beroligende samtale i seg selv gjøre en frisk uten hjelp av medisiner. Dette er deler av "placeboeffekten", navn etter narremedisin uten virkestoff som allikevel gir helbredelse og at man føler seg bedre. Healere, klarsynte, heksedoktorer, sjamaner kan gi helbredelse av psykosomatisk sykdom ved hjelp av placeboeffekten. Det samme gjelder vann fra helbredende kilder (e.g. Lourdes). En gang i tiden trodde man at radioaktive vannkilder var helsebringende. Marcello Haugen (1878-1967) ved Svarga ved Lillehammer var en synsk naturlege som mange hadde tiltro til. Anna Elisabeth Westerlund (1907-1995) var en annen, og siste skudd på denne stammen er "snåsamannen" Joralf Gjerstad (f.1926) som mange ukritisk flokker seg rundt. Dessverre er det altfor mange som tror at personer med såkalte "varme hender" har magiske mystiske overnaturlige krefter som kurerer sykdom og påvirker "energistrømmen" i kroppen. Manglende naturkunnskap og realisme gir lett grobunn for irrasjonell tro, og fritt fram for sjarlataner, kvakksalvere og humbugmakere. Dette

synes å være spesielt et norsk fenomen som gir grunn til refleksjon. Enkelte urfolk mener i sin naivitet å ha større evne til å besitte "kunnskap" om de mytiske og "mystiske kreftene" i naturen, som oss vanlige ikke har. Hvis de klartsynte er så gode som de hevder burde de lett kunne se neste ukes vinnerrekke i Lotto. De fleste går til alternative behandlere når de føler seg syke og nedfor, men **regresjon mot gjennomsnittet** (et resultat av sentralgrenseteoremet og normalfordelingskurven) gir forklaring på hvorfor man føler seg bedre etter et slikt besøk, og mange tjener mye penger på denne form for humbug. Det ser ut til at folk ønsker å bli bedratt, og er man syk og ingenting virker og gir bedring er man villig til å prøve alt.

Alle typer stress får hypothalamus til å skille ut kortikotropinfrigivende faktor (CRF) som får hypofyseforlappen til å skille ut adrenokortikotrop hormon (ACTH). ACTH vil raskt regulere sekresjonen av glukokortikoider og aldosteron. I fravær av stress vil det være høy konsentrasjon av kortisol i blodet og dette vil hemme sekresjonen av CRF fra hypothalamus og sekresjon av ACTH fra hypofysen. Hvis det er lav konsentrasjon av kortisol i blodet vil det være vanskeligere å regulere sukkerkonsentrasjonen i blodet og det er lettere å bli utsatt for sykdom.

Glukokortikoider hemmer produksjonen av prostaglandiner som deltar i betennelsesreaksjoner og reduserer derved betennelser ifm. allergireaksjoner, infeksjoner og artritt og noen krefttyper. Betennelsen reduseres også ved å minske permeabiliteten i blodkapillærene og derved minker hevelsen. Glukokortikoider reduserer også effekten av histamin.

Hydrokortisonpreparater brukt over lang tid vil gi skadelige effekter. Glukokortikoider reduserer produksjonen av interleukin 1, og derved blokkeres cellemediert immunrespons som lettere kan medføre infeksjoner. Evnen som lysosomene har til å fjerne fremmedstoffer blir også redusert. Kan bidra til diabetes, økt blodtrykk og aterosklerose. For mye glukokortikoider via sykdomstilstand eller tilført via legemidler kan gi Cushings sykdom, hvor ødem gir rundt måneansikt. Glukosekonsentrasjonen stiger, noe som medfører diabetes.

Addisons sykdom skyldes ødelagt binyrebark som lager for lite kortisol og aldosteron.

Pinealkjertelen, biologiske rytmer og melatonin

Pinealkjertelen (l. *pineus* - *Pinus* (furu), henspiller på kongleformet) er en ertestor del av epithalamus i tilknytning til første hjerneventrikkel, skiller ut melatonin om natten når det er lite lys. Pinealkjertelen ligger mellom de to hemisfærene og er koblet til hjernen med en stilk. Aminohormonet melatonin syntetiseres fra aminosyren tryptofan i celler kalt pinealcyter og deltar i biologiske og reproduktive rytmer tilknyttet årstidene og daglengde, bl.a. seksuell modning og årlig reproduksjonssyklus. Hos mennesker gir mørke og lite lys økt produksjon og sekresjon av melatonin som gjør at det blir lettere å sove. Mengde melatonin deltar i søvnløshet og "jet-lag". Hos pattedyr sendes det beskjed fra den suprakiasmatiske kjerne til pinealkjertelen med beskjed om å lage melatonin. Melatonin deltar i biologiske rytmer hos vertebrater, hvor bl.a. pels- og fjærdrakt sommer og vinter, samt reproduksjon blir styrt av daglengde via melatonin. Den gule flekk i øyet

inneholder også blåttlysreseptorer.

Man har nylig oppdaget to nye peptidhormoner **hypokretin** eller **oreksin**, finnes i to former oreksin A og oreksin B. Oreksin blir laget i noen få celler i hypotalamus, derav navnet hypokretin, og at det har noen likhetstrekk med sekretin. Hypokretin/oreksiner koblet til appetitt og søvn. Hvis immunsystemet går til angrep på de hypokretinproduserende cellene, og det blir lave konsentrasjoner av hypokretin kan dette gi narkolepsi.

Gonader (kjønnskjertler)

Gonadene (testikler og eggstokker) lager kjønnshormoner og kjønnsceller (henholdsvis sperm og egg). Kjønnshormonene påvirker utviklingen av kjønnsorganene, de sekundære kjønnskarakterene og periodisk brunst og reproduksjonssyklus. Steroidhormonene er i lave konsentrasjoner i juvenilt stadium, men øker ved puberteten i 12-13-årsalder. Kjønnshormonene bestemmer om embryo blir utviklet til fenotypene hann eller hunn. Hos mennesket er gonadene udifferensierte til ca. uke 7. Kjønnsteroidhormonene som utvikler i hannlig retning kalles **androgener** (gr. *aner* - hann; *gennaein* - produsere), og de i hunnlig retning kalles **østrogener** (østrogen og progesteron). Østroget estradiol blir laget fra testosteron katalysert av en aromatase. Progestiner forbereder livmoren til å ta imot et befruktet egg. Det gule legeme (*corpeus luteum*) danner **progesteron**. Androgener, østrogener og progestiner lages i gonadene hos begge kjønn, men forholdet mellom dem varierer hos de to kjønnene. Forlappen i hypofysen lager gonadotropiner (follikelstimulerende hormon og luteiniserende hormon), og som regulerer mengden androgener og østrogener. Aktiviteten til gonadene er regulert av de tropiske hormoner **luteiniserende hormon** (LH) og **follikelstimulerende hormon** (FSH), kalt **gonadotropiner**. Produksjonen av gonadotropiner i hypofyseforlappen styres av **gonadotropinfrigivende hormon** (GnRH) laget i hypothalamus. Før puberteten lager hypotalamus lave konsentrasjon med GnRH, men øker under puberteten. Hos hunner gir stigning i LH og FSH sekundære kjønnskarakterer som større bryster, bredere hofter, subkutant fett, pubeshår og menstruasjonssyklus. Hos hanner gir LH økt mengde testosteron i testiklene med sekundære kjønnskarakterer som skjeggvekst, pubeshår, dypere stemme, økt vekst av bein og skjelettmuskelatur. FSH stimulerer produksjonen av sperm. Det viktigste andogenet er **testosteron** som utskilles av **interstitielle celler (Leydigceller)** som ligger mellom sædkanalene. I fosterstadiet bestemmer androgener om det skal bli gutt eller jente. Høy konsentrasjon av androgener i puberteten fremmer de sekundære hannlige kjønnskarakterer. **Kastrasjon** med fjerning av testiklene påvirker kjønnskarakterer og kjønnsdrift.

Østradiol er det viktigste av østrogenene, og dannes i follikelceller på eggstokkene (ovariene). Østrogener fremmer dannelsen av sekundære hunnlige kjønnskarakterer. Planter kan lage stoffer som gir østrogeneffekt (fytøstrogener). Østrogener anvendes medisinsk for å redusere plager med overgangsalderen (menopausen) hos kvinner, men har vist seg å bringe med seg uheldige bieffekter.

Hos gravide hunner og drektige hopper finnes store mengder hormoner i urinen.

Bukspyttkjertelen (pankreas), insulin, glukagon og blodsukker

Hjernecellene er avhengig av jevn og stabil tilgang på glukose via blodårene. Hjernen har ikke evnen til å omdanne fett eller aminosyrer til sukker. Når glukoseinnholdet går ned i blodet registreres dette av grupper av epitelceller som ligger i kjertelvevet i bukspyttkjertelen (**pankreas**) kalt **de Langerhanske øyer**. Hver av øyene inneholder alfaceller (**α -celler**) som lager og skiller ut hormonet **glukagon**, og betaceller (**β -celler**) som lager og skiller ut proteinhormonet **insulin**, bestående av 51 aminosyrer, samt deltaceller (**δ -celler**) som lager hormonet **somatostatin**. Somatostatin har en parakrin funksjon som hemmer frigivelse av insulin og glukagon. Resten av cellene i pankreas er eksokrint cellevev som skiller ut enzymer som deltar i fordøyelsen. Utenfor pankreas virker somatostatin som et hormon som forsinker fordøyelsen og utvider perioden for næringsopptak i tarmen. Somatostatin blir også laget i små mengder i hypotalamus, fraktes til hypofyseforlappen hvor det hemmer frigivelse av veksthormon og thyrotropin.

Sekresjon av glukagon og insulin, som har omtrent motsatt virkemåte, påvirkes av sukkerkonsentrasjone og samvirker i reguleringen av konsentrasjonen av glukose i blodet. Etter et måltid stiger konsentrasjonen av glukose i blodet, konsentrasjonen av insulin stiger og glukose blir fraktet til til celler og lagret somglykogen eller fett, samt går til den generelle drift av cellene via glykolyse, trikarboksylsyresyklus, oksidativ pentosefosfatvei, og elektrontransportkjeden. Når glukosekonsentrasjonen synker, synker nivået av insulin, glukagon stiger, levercellene bryter ned glykogen og fett til sukker som opprettholder metabolismen. Insulin stimulerer celler i lever og muskler samt fettceller til å ta opp glukose som blir lagret i form av **glykogen**. Glykogen er et sterkt greinet molekyl som består av glukose bundet sammen med α -1,4-, og α -1,6-bindinger. Det er mer greinet enn amylopektin som er en del av stivelse i planter. Denne måten å lagre glukose er gunstig siden man unngår de uheldige osmotiske effektene av oppløst glukose, som også er et reduserende sukker. Insulin hemmer levercellene i å frigi glukose og derved senkes konsentrasjonen av glukose i blodet. Insulin øker også biosyntesen av protein ved aktivere transkripsjon og translasjon, og øker transporten av aminosyrer inn i cellene. Insulin reduserer også nedbrytning av fettsyrer fra fett.

Glukagon har motsatt effekt av insulin og medfører at konsentrasjonen av glukose stiger i blodet. Glukagon aktiverer nedbrytningen av glykogen (glykogenolyse) som omdannes til glukose. Glukagon gjør også at andre stoffer i kroppen omdannes til glukose (glukoneogenese). Når man har spist stiger konsentrasjonen av glukose i blodet pga. av opptaket fra tynntarmen. Når man blir sulten er konsentrasjonen av glukose i blodet lavt, og derved stimuleres alfaceller til å skille ut glukagon som starter nedbrytning av glykogen og konsentrasjonen av glukose stiger.

Celler i binyrebarken registrerer også lav konsentrasjon av glukose og skiller ut adrenalin i blodet. Hvis mengden glukose blir lav starter leveren omdanning av

glykogen til glukose. Hvis konsentrasjonen av glukose blir for høy produserer insulin. Insulin senker glukosekonsentrasjonen av blodet ved å få flere organer til å ta opp sukker, og leveren stimuleres til å danne glykogen. Insulin hemmer omdanningen av fettsyrer og aminosyrer til sukker. Glukagon øker konsentrasjonen av sukker i blodet ved hydrolyse av glykogen, og leveren stimuleres til å omdanne fettsyrer og aminosyrer til sukker.

Det er **insulinreseptorer** på membraner. Insulinreseptorer har et ekstracellulært domene og et cytosoldomene med proteinkinase aktivitet. Insulin binder seg til α -subenheten og gir konformasjonsendring på β -subenheten. Insulinreseptorsubstrat nr. 1 (IRS1) blir fosforylert på tyrosin. SH2-domene proteiner tiltrekkes av fosfotyrosin på insulinreseptor eller av IRS1. Fosforylert tyrosin binder også fosfoinositid-3-kinase (PI-3 kinase) slik at også denne blir fosforylert. PI-3 kinase virker på PIP_2 som PLC (fosfoinositid fosfolipase C), men i stedet for hydrolyse blir inositolgruppen fosforylert til PIP_3 . PIP_3 bindes til PH-domene på mange proteiner, bl.a. **protein kinase B** (PKB) PKB blir selv aktivert via fosforylering, men av en kinase på plasmamembranen og bare når PKB bindes til membranen via binding til PIP_3 . Fettceller og muskelceller er siste trinn i transporten av glukose fra Golgi til ER og trenger aktiv PKB. **Glukosebærere** svitsjer mellom åpen til cytosol eller åpen mot ekstracellulært medium. Glukosebærer blir endocyttert og kommer tilbake til plasmamembranen hvis PKB er aktiv. Etter et måltid mat stiger konsentrasjonen av insulin og insulinreseptorer som aktiveres gir økt aktivering av PKB og frakt av glukosebærere til plasmamembranen. **Glukosetransportproteiner** frakter glukose inn i cellene, bl.a. muskelceller og fettvev. Når insulin binder seg til reseptorer i cellemembranen vil glukosetransportproteinene bevege seg fra vesikler i cytoplasma og ut til cellemembranen. Dette gjør at fettceller og muskelceller kan ta opp glukose fra ekstracellulært medium og omdanne glukose til glykogen eller fett. Glukosetransportproteiene blir fraktet tilbake til cytoplasma ved endocytose når det ikke lenger er behov for dem. Diacylglycerol (DG) aktiverer protein kinase C. Hormonsignalet forsterkes via G-proteiner og adenylyl syklase via syklisk AMP (cAMP) og syklisk GMP (cGMP). Signalnettverket er meget komplekst.

Diabetes skyldes økt innhold av glukose i blodet pga. for lite insulin, eller manglende respons på insulin. Sukkerysike hos menneske (*diabetes mellitus*) skyldes at nyrene ikke klarer å reabsorbere glukose fra blodet og leverens og musklenes depot av glykogen tømmes. Vann går over til blodet pga. osmose, det gir økt blodvolum og økt ekskresjon. Det gir mangel på energi til muskelcellene. Fett og protein blir forbrukt og ikke erstattet. Økt konsentrasjon av glukose i nyretubuli trekker mer vann ut av urinen, og gir dehydrering og økt tørste. Det er to hovedtyper diabetes mellitus, type I og type II. **Diabetes type I** er en autoimmunsykdom som rammer unge mennesker ved at antistoffer/ immunceller merker betacellene (β -cellene) i de Langerhanske øyene for nedbrytning og angriper bukspyttkjertelen slik at de ikke lenger lager nok insulin. Kan skyldes arv og/eller virusinfeksjon. Kan behandles ved livslang insulintilførsel. **Diabetes type II** som angriper eldre mennesker kan enten skyldes redusert mengde insulin eller at målcellenes insulinreseptorer. Type II er ikke insulinavhengig, tilstanden kan forbedres med fysisk trening og via dietten. Type II skyldes gradvis overvekt. Det er insulin i blodet, men insulin blir ikke bundet til reseptorer i målcellene (**insulinresistens**).

Uten behandling gir diabetes høy konsentrasjon av glukose i blodet og nyrene skiller ut sukker. Diabetes kan medføre blindhet, hjertesykdom og flere andre skader på nerver og nyrer som skyldes den høye sukkerkonsentrasjonen. Diabetes II er en livsstilssykdom som skyldes misforhold mellom matinntak og fysisk aktivitet. Cellene i kroppen kan i tillegg til sukker, nedbryte og oksidere protein og fett og omdanne disse til energi. Mangel på insulin gir økt omsetning av fett fra fettreservoirene i fettcellene. Økt mengde fett i blodet kan bidra til aterosklerose. Økt fettmetabolisme gir dannelse av ketonlegemer som kan medføre forsuring av kroppsvæske og blod (ketoacidose), og man finner igjen ketonlegemer i urinen. I fettvev lages også fettsyrer, leptin, resistin og adiponektin. Starter kroppen nedbrytning av fett og protein blir man tynnere, og det kan bli ubalanse i elektrolyttnivået. Ketonlegemer og glukose skilles ut med urinen, og det skilles derfor ut mer vann pga. av osmose med økt urinutskillelse etterfulgt av tørste. Elektrolyttbalansen påvirkes også siden både natrium og kalium skilles ut med urinen. Hypersekresjon av insulin gir hypoglycemia.

Hvis det tilføres for mye insulin under hypoglycemia kan konsentrasjonen av glukose synke så mye at det gir insulinsjokk.

Brissel

Brissel (*thymus*) dannes i embryostadiet fra epitel på gjellespaltene. Rundmunnere mangler brissel. Hos haier ligger den på dorsalsiden av gjellespaltene. Hos fisk ved gjelleapparatet. Hos pattedyr er brissel todelt og plassert foran (ventralt) øverst i brysthulen. Hos fostere og unge dyr er den velutviklet og går fra halsen til hjertet. Består av stjerneformete epitelceller omgitt av lymfocytter. Skiller ut **thymosin** som aktiverer utviklingen av T-lymfocytter og deltar i immunresponser.

Hjerte og karsystem

Sirkulasjon

Diffusjon kan frakte stoffer over korte avstander, men går for sakte over lange avstander. Svamper, nesledyr og ribbemaneter frakter vann, oksygen, næringsstoffer og ved ciliebevegelser og har ikke noe sirkulasjonssystem. Meget små dyr kan bruke diffusjon, men større dyr er avhengig av et **sirkulasjonssystem** som reduserer diffusjonsveien. Alle dyr utveksler stoff og energi med omgivelsene. Cellene står i kontakt med et indre eller ytre vannholdig miljø. Rommene mellom cellene hos dyr er fylt med interstitialvæske og det skjer utbytning av stoffer mellom kroppsvæske (blod, lymfe) og den interstitielle væsken. I planter er det luftrom

mellom cellene. Flatormer har en greinet tarm som reduserer diffusjonsveien, og rundormer har sirkulasjon i et gastrovaskulært hulrom. Langdistansetransport av stoff fra et sted til et annet vha. væske kalles sirkulasjon. Et sirkulasjonssystem er nødvendig hvis diffusjonsveien fra det indre av dyret til overflaten er lang. Sirkulasjonssystemet kan være åpent eller lukket.

- 1) I et **lukket sirkulasjonssystem** går væske i blodårer atskilt fra resten av kroppsvæskene.
- 2) I et **åpent sirkulasjonssystem** er det ikke forskjell mellom kroppsvæske og blod. Hemolymfen kommer i direkte kontakt med indre organer gjennom sinuser. Et ryggkar eller hjerte trekker seg sammen og gir sammen med kroppsbvegelser sirkulasjon. I et åpent system hvor blodplasma og lymfe ikke er atskilt utgjør blodvolumet en stor del av kroppen.

Blodtrykket blir høyere i et lukket enn i et åpent system. Pga. trykket blir væske kontinuerlig filtrert over veggene i kapillarene ut i vevet, og væsken kommer tilbake til årene via osmose. Resten av vevsvæsken samles i et **lymfesystem**. Kroppsvæsken mellom cellene kalles **interstitiell væske**. Leddyrene (artropodene) og de fleste bløtdyrene har et åpent sirkulasjonssystem. Et blodkarhjerne pumper blod i kar med åpne ender. Blodet kommer tilbake til hjerte gjennom åpninger, ostier, som har tilbakeslagsventiler og sørger for enveistransport. Hos bløtdyr (mollusker) føres blod gjennom årer som fører fram til gjellene. **Hemolymfe**, som omfatter blod og interstitiell væske, fyller hulrom, sinuser, som danner **hemocoel** (blodhulrom), og er forskjellig fra coelom. Leddyr og bløtdyr har lite coelom og cellene bades direkte i hemolymfe. Et muskelsystem presser væsken ut i kroppen. I noen leddyr og bløtdyr er det **hemocyanin** i blodet som frakter og binder oksygen, og som er blåfarget og inneholder kobber, i motsetning til **hemoglobin** som er rødfarget og inneholder jern. Maneter har et enkelt system basert på diffusjon. Insekter har et **rørhjerte** (tubulært hjerte) som pumper blod til arterier og videre ut i hemocoel i kroppsvet. Sirkulasjonen øker når dyret er i bevegelse. Leddormene (annelidene) har et lukket system med et dorsalt og ventral blodkar som greiner seg, og er koblet sammen med laterale kar i hvert segment. Et dorsalt blodkar virker som hjerte, rørhjerte, og skyver blodet forover. Blodet går tilbake via en ventralåre. I hoderegionen går det fem kontraktile kar i løkke rundt fordøyelseskanalen. Hemoglobin er ikke løst i celler, men finnes løst i plasma. Blekksprut og pigghuder har et lukket sirkulasjonssystem med en lukket krets av blodkar. Blekksprut har et hjerte ved basis av gjellene. Blodkapillarene har tynn vegg som det skjer diffusjon ut og inn av. Alle vertebrater har et lukket sirkulasjonssystem med et sentralt muskulært hjerte.

Pattedyr og fugl har konstant kroppstemperatur ved å bruke metabolsk energi, og blodet fordeler varmen i kroppen, og disse dyrene er avhengig av et effektivt sirkulasjonssystem.

Kardiovaskulært system

Det kardiovaskulære system består av muskelpumpe kalt **hjerte**, blodårer og blod. Det skjedde en betydelig endring i det kardiovaskulære system ved overgang fra gjeller til hjerte, og til endoterme dyr med høy metabolisme. Hjertet har av ett eller to **forkammere** (atria) med tynn vegg som mottar blod, og ett eller to muskuløse

hjerterkammere (ventrikler) som pumper ut blod ut i arteriene. Blodet hos menneske går ut av hjertet via aorta. Hjerte og lunger er omgitt av hinner fra krøset. Blodet forlater hjertet i **arterier** som er elastiske pulsårer hvor blodet går ut til organer via et greinet nettverk med **arterioler** (mindre arterier) og videre til fine kapillårer/hårrørsårer (l. *capillus* - hår). I kapillarene skjer det stoffutveksling mellom blodet og den interstitielle kroppsvæsken. De tynneste hårkarene er så små at blodcellene må passere enkeltvis.

Etter bruk forenes blodet fra kapillarene via **venuler** og **vener** som samler blodet og leder det tilbake til hjertet. Når man holder armen ned langs kroppen buler venene ut på håndleddet, løftes armen faller venene sammen.

Veggen i arterier og vener består av bindevev og glatt muskulatur. Kapillårarene har vegger med plateepitel. Blodet strømmer saktere i venene som har stor diameter enn i pulsårene.

En vene eller arterie som deler seg i greiner tett inntil hverandre kalles **glomerulus** (*rete mirabile*). Slike finnes i svømmeblæren hos fisk og i nyrer. Venene er relativt likt utformet. Fra for- og bakkroppen er det parrede vener (kardinalvener) som forenes på hver side av hjertet til en kort vene (*ductus vuriari*) med utløp i blodåresekken (*sinus venosus*). Veneblod fra tarmkanalen samles i leverportåren (*vena portae*). Denne går inn i leveren, danner et nett, samles igjen og går ut av leveren via levervenen (*vena hepatica*). Venene inneholder **veneklaffer** som bestemmer retningen på blodstrømningen. I venene er trykket nær null, og **muskul-venepumpen** skyver veneblodet tilbake til hjertet. Pusting hjelper også blodet tilbake til hjertet.

Hos mennesket er det store vener (samleårer) fra hvert bein som forenes i hofteområde til **nedre hulvene** (*vena cava inferior*). Denne fortsetter oppover og får tilførsel fra vener i lever, nyrer, innvoller og muskler. I brystet er det to øvre hulvener (*vena cava superiores*) som frakter blod fra armer, hode og hals, og forenes med nedre hulvene i brystet. Venene går til lungene for å få tilført oksygen og kvittet seg med karbondioksid, og venene fører blodet tilbake til hjertet før det pumpes ut i arteriene. Lungekretsløpet kalles **det lille kretsløp**.

Hjerte og sirkulasjon hos dyregrupper

Hos vertebratene er hjertet pumpen i sirkulasjonssystemet. Skifte fra filterføde til aktiv fangst krevde nye tilpasninger i sirkulasjonssystemet.

Bløtdyr (mollusker)

Bløtdyr har et **åpent sirkulasjonssystem** hvor cellevevet ligger direkte badet i og kontakt med blod (**hemolymfe**). Hjertet pumper blod ut i en åre, aorta, som greines til andre blodkar. Blodet flyter i et nettverk av rom kalt sinuser, hvor vevet står i direkte kontakt med hemolymfe. Dette nettverket danner hemocoel (blodhulrom). Blodet dreneres inn i rør som leder til gjellene og tilbake til hjerte. Blodtrykket er lavt, men molluskene beveger seg sakte og har lavt stoffskifte. Blekksprut har en åpent sirkulasjonssystem hvor blodet fraktes gjennom en fullstendig krets av blodkar.

Fisk

Ryggstrengdyrene bl.a. lansettfisker har et rørformet hjerte, hvor en spesialisert del av en ventralarterie med mer muskler virker som en peristaltisk pumpe som skyver blodet i begge retninger. Fisk har behov for et mer velutviklet hjerte for å kunne presse blod gjennom de fine kapillarene i gjellene. Hjertet består av ett **forkammer** (*atrium*) som leverer passende små blodvolumer, ett **hertekammer** (*ventriculus*) og en rørformet **hertekjegle** (*conus arteriosus*). Forkammeret har tynn vegg og hertekammeret tykk vegg med tverrstripet muskulatur. Ved forkammeret ligger den sammentrekkbare (kontraktile) **blodåresekken** (*sinus venosus*) som gir motstand og er et stort samlekkammer som mottar venøst blod og pumper det inn i forkammeret. Sammentrekningen skjer i rekkefølge: forkammer, hertekammer, hertekjegle som fører blod mot gjellene. Deretter følger hertekammer (ventrikkel) som er et tykkvegget pumpekammer og *conus arteriosus* som pumper til gjellene hvor blodet mottar oksygen og avgir karbondioksid. Deretter går blodet til kropp og organer før det vender tilbake til forkammer og på nytt over i hertekammer. Hertekjeglen (*conus arteriosus*) glatter ut pulsene. Vantrykket presser på fiskekroppen. Oksygenrikt blod leveres til kroppen og de indre organer. Blodet går til gjellene og etter å ha passert kapillarene i gjellene mister det mye av kraften fra sammentrekningen av hjertet og strømmer sakte ut i organene. Svømming letter sirkulasjonen. Hjertet ligger bak gjellene atskilt med en skillevegg (*septum transversum*). Hjertet har en stor **arteriestamme** (*truncus arteriosus*) som går framover til hodet og deles i greiner (arteriebuer), maksimalt 6, som smales på ryggside i en **aorta**. Første og andre arteriebue finnes bare på fosterstadiet. Den første arteriebuen forsvinner. Den andre beholdes hos hai som har gjelle på 2. visceralbue. Hos fisk er det fire arteriebuer. Fire til og fra (gjellearterier). Arteriene fra hjertet samles på dorsalsiden til en aortarot som samles til aorta. Aorta går ut under ryggraden. Hodet får blod gjennom **karotidene** (*carotis interna* og *carotis externa*). Hos fisk går blodet fra gjellene direkte ut i kroppen, uten først å gå via hjertet, og dette er forskjellig fra de andre vertebratene. Puttes et fiskehjerte fra en nylig avlivet fisk i en fysiologisk saltløsning vil det fortsette å slå i flere timer.

Amfibiene har likt arteriesystem som fisk på larvestadiet. Når lungene utvikles blir 5. arteriebue borte. Det 4. par leverer blodet til aorta og 3. par gir blodet til hodet. 6. par gir blod til lungene. Hos amfibier og krypdyr er det to aortarøtter som får blod fra fire par arteriebuer.

Aorta kommer fra den ene buen av 4. par, hos fugl den høyre og pattedyr fra den vestre. Det er ingen forbindelse mellom buene.

Amfibier

Amfibier har et 3-kamret hjerte med to forkammer og ett hertekammer. Forkammeret er delt i to med en skillevegg som gir høyre og venstre forkammer. Blodåresekken (*sinus venosus*) er delt i to med en fold. Venstre del får blod fra lungene og høyre får oksygenfattig blod fra venene i kroppen og pumper det inn i høyre forkammer (atrium). Blod fra lungene går rett inn i venstre forkammer. Begge forkammerne pumper ut i ett hertekammer (ventrikkel), men oksygenfattig blod

pumpes ut av hjertekammeret før oksygenrikt blod kommer inn.

Respirasjon gjennom lunger gir endringer i sirkulasjonsmønsteret. Det skjer en forbedring av sirkulasjonssystemet via to nye vener. Etter at blodet har passert kapillarene i lungene så går blodet ikke ut i kroppen, men tilbake til hjertet via lungeveinen. Derved kan blodet pumpes ut med fornyet trykk. Ulempen er at oksygenrikt blod fra lungene kan blandes i hjertet med oksygenfattig blod fra kroppen. Hjertet hos pattedyr og fugl er modifisert for å redusere disse ulempene.

Forkammer (atrium) deles i to kammer: Høyre atrium som mottar blod fra blodåresekken (*sinus venosus*) og som skal til lungene, og venstre atrium som mottar blod fra lungene og som skal sirkuleres i kroppen. Hjertekjeglen (*conus arteriosus*) har en skillevegg (septum) som styrer oksygenrikt blod til aorta og oksygenfattig blod til lungeveinen som fører til lungene.

Amfibier har dobbelt kretsløp med to sirkulasjonssystemer: **Lungesirkulasjonen** hvor blod går fra hjerte til og fra lungene og huden og blir oksygenrikt; og en **systemisk sirkulasjon** hvor blod går fra hjerte til organer og resten av kroppen. Oksygenrikt og oksygenfattig blod holdes delvis atskilt.

Blodsirkulasjonen går fra hjertekammer (ventrikkel) til lunger og hud hvor blodet tilføres oksygen, så til venstre forkammer, deretter hjertekammer og ut til organer og tilbake til høyre forkammer.

Blodåresekken (*sinus venosus*) i fiskehjertet blir redusert i størrelse hos amfibier og reptiler. Har velutviklet hjertekjegle.

Krypdyr (reptiler)

Krypdyr har dobbel sirkulasjon. En vegg (septum) deler delvis hjertekammeret (ventrikkelen) og atskiller derfor bedre oksygenrikt og oksygenfattig blod, og hindrer at det blandes. Det er en tidsforsinkelse mellom sammentrekningen av venstre og høyre side av hjertet. Krokodillene har fullstendig delt hjertekammer og danner stammen til de store arteriene som forlater hjertet. Hjertekjeglen (*conus arteriosus*) er fraværende, danner en splitt og danner basis for aorta og lungearterien. Det er ikke lenger noen blodåresekk (*sinus venosus*) tilstede når forkammerene er atskilt, men det blir igjen en rest som **sinoatrial node** som virker som en pacemaker. Krypdyrhjerte har forkammer, og blodåresekken har beveget seg inn i høyre forkammer som hos amfibiene. Krokodillene har skillevegger som gir høyre og venstre hjertekammer og høyre og venstre forkammer. En fullstendig atskillelse av høyre og venstre side av hjertet gjør at blodet passerer gjennom hjertet to ganger for hver tur det går rundt i kroppen. Amfibier og krypdyr ventillerer ikke lungene kontinuerlig, og derfor går heller ikke lungekretsløpet kontinuerlig. En shunt mellom de to sidene av hjertet overfører blodet til hjerte etter behov.

Fugl og pattedyr

Hjertekammer og forkammer er delt. Hjertekjeglen mangler. Mellom hjertekammer og forkammer er det **hjerteklaffer**. Fugl og pattedyr har ekte topumpesystem, et dobbelt sirkulasjonssystem. Fugl og pattedyr har høyt blodtrykk i den systemiske kretsen og relativt lavt trykk i lungekretsløpet. For å opprettholde den høye kroppstemperaturen hos fugl og pattedyr trenger de mye oksygenrikt blod. Fugl og

krokodiller har utviklet fire-kammerhertet uavhengig av av pattedyrene. Venstre side av hjertet pumper oksygenrikt blod til kroppen og høyre side pumper oksygenfattig blod til lungene. De fire kammerne har utviklet seg fra forkammer (atrium) og hjertekammer (ventrikkel) hos fisk. Denne type hjerte er også viktig for utviklingen av endotermi som krever et mer effektivt sirkulasjonssystem. Det går samme volum gjennom lungene som gjennom resten av kroppen. Dette betyr at det må skje raskere bevegelse av blodet gjennom lungene. Det er ikke høyere trykk i lungene, men større blodårediameter. Dette øker effektiviteten i oksygenopptaket. Fugl og pattedyr har ikke lenger blodåresekken (*sinus venosus*) som eget rom. Blod samles sammen med starten på hjerteslaget. Pattedyr har beholdt blodåresekken (*sinus venosus*) som eksitasjonsvev ("pacemaker") i veggen i høyre atrium på samme sted som hos fisk. Vevet kalles **sinoatrial node** (SA-node), og er starter på hjerteslaget, en pacemaker. Hjerteslaget starter i spesielle muskelceller i selve hjertet, og dette gjelder generelt for vertebratene, men også for noen invertebrater bl.a. bløtdyr, og kalles myogent hjerte. Hjertet vil kunne fortsette å slå selv om det er tatt ut av kroppen. Tifotkreps har et neurogent hjerte hvor hjerteslaget induseres fra ganglier nær hjerte. **Hjerteslag** skjer ved utladning av eksitatorisk vev i en pacemaker. Sympatiske nervefibre aktiverer og parasympatiske fibre hemmer i samvirke med interneuroner i et hjertekoordinasjonssenter i medulla/hjernestamme. Signaler sendt via vagusnerven senker hjerteraten og akselleratornerver øker aktiviteten. Økt konsentrasjon av CO₂ i blodet registreres av arterier i halsen og gir økt hjerteslagsfrekvens.

Hjerte hos pattedyr er delt på langs av en skillevegg (*septum cordis*), og inneholder to **forkammere** (atrier) og to **hjärtetekammere** (ventrikler). Blodet fra kroppsvevet kommer tilbake til hjertet i **vener**. De minste venene kalles **venuler**. Årene som fører blodet ut i kroppen kaller **arterier** (pulsårer), og gjelder både de som frakter oksygenrikt blod til kroppen og oksygenfattig blod til lungene. De minste arteriene kalles **arterioler** som koblet sammen med **venuler** via **kapillarårer** (hårrørsårer). Blodåresekken er en del av høyre forkammer, og den øvre og nedre **hulvenen** (*vena cavae superior/inferior*) har utløp i høyre forkammer. Lungevenene (*vena pulmonales*) har utløp i venstre forkammer. Mellom venstre hjertekammer og forkammer er det en hinneformet tofliket **hjärteteklaff** (*valvula bicuspidalis*). Mellom høyre hjertekammer og forkammer er det **trefliket hjerteklaff** (*valvula tricuspidalis*). Venstre hjertekammer har tykkere vegg enn den høyre. Fra venstre hjertekammer går den store legemspulsåren ut og greiner seg i to **arteriebuer** (**carotider**) og i venstre **aortabue** (den høyre aortabue mangler). Dette er forskjellig fra fugler og krypdyr hvor den venstre aortabue går ut fra høyre hjertekammer. Hos pattedyrene går det fra høyre hjertekammer (ventrikkel) en stamme som greiner seg til to **lungearterier** (*arteriae pulmonales*) som går til hver sin lunge. **Pulmonalklaffer** hindrer blod å komme tilbake til forkammeret. Ved utgangen til arteriestammene fra hvert av hjertekammerene er det tre **lommeformede klaffer** (*valvulae semilunares*) kalt **aortaklaffer**. Hos pattedyrene kommer **aorta** (den store kroppspulsåren) bare fra venstre ventrikkel og videre til aortabuen. Det går to arterier ut i forlemmene (*arteria subclaviae*) fra aortabuen, men de kan også komme fra carotidene. Aorta går langs virvelsøylen og gjennom diafragma til bukhulen. Både fugl og pattedyr har **dobbelt kretsløp** hvor blodet i arterier og vener er atskilt. Veneblodet samles i bakerste og forreste hulvene som ender i høyre forkammer. Deretter går det til

høyre hjertekammer og går derfra til lungene via lungearteriene. Arterieblodet går fra lungevenene til venstre side av hjertet og ut gjennom legempulsåren til carotidene og aorta (**det lille kretsløpet** eller lungekretsløpet). Blodstrømmen fra venstre ventrikkel via aorta tilbake til høyre atrium via hulvenene kalles **det store kretsløp**. Den indre veggen i hjertet kalles **endokard** og består av enlaget plateepitel som ligger på en bindevevshinne. I midten ligger **myokard** med muskelceller og ytterst ligger det en bindevevshinne kalt **perikard**. Brysthinne, bukhinne og perikard er **serøse hinner**. To blad perikard danner en **hjerterpose**. Hjertet har selv behov for god tilførsel av oksygenrikt blod, og de årene som gir blod til hjertet kalles **kransarterier** (koronararterier). Spesielt ved store fysiske anstrengelser øker hjertets eget behov for oksygenrikt blod.

Hjertet blir større hos pattedyrene og utgjør ca. 0.5-0.6 % av kroppsmassen.

Oppsummert blir blodstrømmen hos fugl og pattedyr således: Oksygenfattig blod fra kroppen kommer via vener inn i høyre forkammer, går over til høyre hjertekammer og derfra ut i hjertearteriene til kapillærene i lungene, tilbake via lungevenen til venstre forkammer og derfra ut i venstre hjertekammer, og videre ut i aorta, arterier, arterioler og kapillærer i kroppen før det samles i vener og går tilbake til hjertet.

Menneskehjertet

Hjertet er knyttnevestort og ligger i brysthulen litt til venstre like under brystbeinet, omgitt av en tykk bindevevshinne, **hjertesekk/hjerterpose (*perikardium*)** med to lag. Et glatt lag endotelium dekker de indre overflatene av perikardium og yttersiden av hjertet. Ved hjertekamrene brer deg seg årer (koronararterier/kranspulsårer og vener) utover hjertets overflate og som deltar i hjertets eget kretsløp. To kranspulsårer går fra aorta og ut til hjertets overflate, og blod fra hjertekretsløpet går via en vene tilbake til høyre forkammer. Det perikardiale hulrummet er fylt med væske som reduserer friksjonen når hjertet slår. Veggen i hjertet består av hjertemuskler festet til et nettverk av kollagenfibre. Menneskehjertet har som andre pattedyrhjeter to atskilte pumpesystemer. I det ene pumpesystemet pumpes blod til lunger, og i det andre pumpes blod som sirkulerer i kroppen. Venstre side av hjerte har to kammere som henger sammen, venstre forkammer og hjertekammer, atskilt av **bikuspid klaff** (venstre atrioventrikulær klaff, mitralklaff, *valvula bicuspidalis*). Klaffene med bindevev er enveisventiler som lukker seg automatisk og hindrer blodet i å flyte bakover. Analogt på høyre side er høyre forkammer og hjertekammer atskilt av en **trikuspid klaff** (høyre atrioventrikulær klaff, tredelt **seilklaff**, *valvula tricuspidalis*). Venstre hjertekammer har mye kraftigere muskulatur enn høyre hjertekammer. Mitralklaffen hindrer blod i å strømme tilbake til atrium. Utgangen til den store kroppspulsåren aorta går også via en enveis ventil/klaff kalt **aortaklaffen** (semilunar klaff, halvmåneformet). Klaffene er tynne, hvitefargete og består av bindevev. Når blodet er pumpet ut i aorta og hjertet begynner å slappe av hindrer klaffene blodet å strømme tilbake til hjertet. Aorta (livpulsåren) er meget elastisk, blir utvidet når blod pumpes ut i aorta, og sender blodet videre når aorta trekker seg sammen. Lungepulsåren er bygget på lignende måte som aorta.

Klaffene holdes på plass av senetråder/ventilbarduner/hjertetråder (*chordae tendinae*) som fester klaffene til papillarmuskler som går ut fra veggen til hjertekammerene. Mellom forkammerene (atria) kalles veggen **interatrialt septum**, og mellom hjertekammerene (ventriklene) kalles veggen **interventrikulært septum**. På interatrialt septum er det en grunn fordykning, *fossa ovalis*, som viser hvor det var åpning, **foramen ovale**, i fosterhertet. Åpningen *foramen ovale* gjør at blodet går rett fra høyre til venstre forkammer, slik at det er lite blod som går til de ikke-funksjonelle lungene i fosterstadiet. *Foramen ovale* finnes hos alle pattedyr, men blir lukket igjen ved fødselen. Det er også i fosterstadiet åpning (Botalliske gang) mellom lungearterien (sjette arteriebue) og venstre aortabue, som er åpen hos hval, men blir til en fast streng hos andre pattedyr.

I lungesirkulasjonen får blodet tilført oksygen. Blodet kommer fra høyre forkammer til høyre hjertekammer, og derfra til lungearterier, lungekapillarer og via lungevene tilbake til venstre forkammer. Oksygenrikt blod fra lungene kommer inn på venstre side i venstre forkammer (atrium) gjennom lungevenen hvor det starter den systemtiske sirkulasjonen. Blodet går via en mitralklaffen til venstre hjertekammer (ventrikkel). Mesteparten av blodet strømmer inn når hjertet er avslappet, resten kommer når atrium trekker seg sammen først. Deretter trekker den muskelkraftige ventrikkelen seg kraftig sammen, og blodet presses ut av ventrikkelen i en puls ut i aorta. Når hjertekammeret trekker seg sammen presses blodet mot klaffen og lukker den, slik at det blir bare åpning i en retning. Høyre hjertekammer hvor blodet går til lungene har tynnere vegg enn venstre hjertekammer som sender blodet ut i kroppen via pulsåren. Arteriene som greiner av fra aorta, brystaorta (*aorta thoracalis*) i brystet og bukaorta (*aorta abdominalis*) i bukhulen fører oksygenrikt blod til alle delene av kroppen. Første grein etter aortaklaffen er koronararteriene (kransarteriene) som bringer oksygenrikt blod til hjertet selv. Blodet som benyttes i hjertet går tilbake i en vene (koronar sinus) som munner ut i høyre forkammer. Fisk, amfibier og krypdyr har en svampaktig hjertemuskel som mottar oksygen fra blodet direkte når det går gjennom hjertekammeret, men fugl og pattedyr har så tykk hjertevegg at det trenger blod fra koronararterier som brer seg ut i et kapillart nettverk. Karotidearterier går til hjernen, og omfatter halsarterien (*carotis communis*) og indre (*carotis interna*) og ytre (*carotis externa*) hodearterie. Arterien subclavia (*subclavia*) fører blod til skulderregionen, og videre ut i armene. Nyrearterier (*renalis*) går til nyrene. Mesenteriske arterier (krøsarterie, *mesenterica*) går til tarmene. En innvollsarterie (*truncus coeliacus*) går til lever, magesekk og milt. Iliacaarterier går til beina via tarmbeinsarterie, bekkenarterie (*iliaca interna*) og lårbeinarterie. Blod fra kapillarnettverket i hjernen kommer tilbake via halsvenen (*jugularis*). Blod fra mage og tarm samles i portvenen (*portae*). Portvenen går til leveren og greiner seg i et nettverk av små blodsinsuser hvor næring fra tarmen blir tatt opp av leveren. Kapillarene samles i leveren og danner levervenen (*hepaticae*) og tømmes i nedre hulvene. Blodet som har vært rundt i kroppen samles fra overkroppen i øvre hulvene (*superior vena cava*) og fra nederkroppen i nedre hulvene (*inferior vena cava*). Oksygenfattig blod fra kroppen går inn i høyre forkammer (atrium), og derfra videre til høyre hjertekammer (ventrikkel) via den trekantete trikuspid klaffen (l. *tres* - tre; *cuspis* - punkt). Når høyre ventrikkel trekker seg sammen går blodet ut via **lungeklaffen** til lungearterien og fører oksygenfattig blod til lungene.

Cellene i hjertemuskelen kan trekke seg sammen uten signal fra nervesystemet

(myogen) og har sin opprinnelse i muskelcellene inne i hjertet. Hjertemuskelcellene er koblet sammen med interkalære skiver med gapkoblinger. Gapkoblingene er porer som gjør at hele forkammer- eller hjertekammermuskelen trekker seg sammen som en celle. Hvert hjerteslag, sammentrekningen av hjertet, starter ved **sinusknuten (sinoatrial node, SA-noden)**. Sinoatrial node er en liten gruppe hjertemuskelceller som er rester fra blodåreskiven (*sinus venosus*) innleiret i den øvre veggen i høyre atrium hvor *vena cava* kommer inn. SA-noden virker som en pacemaker. Sammentrekning av vev i SA-noden starter en bølge av eksitasjoner som sprer seg raskt. Det skjer en periodisk depolarisering som går fra celle til celle, og får både høyre og venstre atrium til å trekke seg sammen. Aksjonspotensialet i hjertemuskelcellen varer ca. hundre ganger så lenge som i skjelettmuskler. **Spenningsaktiverte kalsiumkanaler** åpnes ved depolariseringen av muskelfibrene og kalsium gir lengre depolarisering. Kaliumkanaler er åpne ved hvilepotensialet og lukkes ved depolariseringen. Hvis sinusknuten ikke gir en regelmessig rytme kan dette resultere i at arteriene ikke trekker seg sammen som normalt og gir **hjerterflimmer** hvor hjertekammeret står og vibrerer opptil 600 ganger per minutt.

Atrium og ventrikel er atskilt av bindevev og forbindelsen til ventriklene skjer via muskelceller i **atrioventrikulær node, AV-node**. Aksjonspotensialet i SA-noden starter med åpning av kalsiumkanaler. Enden av muskelfibrene i SA-noden står i kontakt med vanlige muskelceller i forkammerene (atriene) slik at hvert aksjonspotensial spres gjennom begge forkammerene og gir sammentrekning av disse. Noen av atrialmuskelfibrene leder aksjonspotensialet til atrioventrikulær node, AV-node. Depolariseringen fortsetter med en liten tidsforsinkelse som gjør at atriene tømmes før ventriklene starter å trekke seg sammen. Fra AV-noden går aksjonspotensialet til en samling store muskelfibre kalt **Purkinje fibre** som lager en AV-bunt/His-bunt. Depolariseringen skjer for begge ventriklene via Purkinje fibre. Når signalet når enden av Purkinjefibrene sprer det seg videre i vanlige hjertemuskelceller i ventriklene. En bølge av sammentrekninger sprer seg gjennom hjertet.

Oppsummert blir signalveien følgende: fra SA-noden går signalet til atriale muskelfibre som trekker atriene sammen, derfra signal videre til AV-node og til Purkinjefibre som sprer seg til høyre og venstre og gir sammentrekning av ventriklene.

SA-noden kan påvirkes av hormoner som epinefrin som øker hjerteraten. Endring i kroppstemperatur kan også endre hjerteraten.

Hjertelyden som man kan høre (l. *auskultare* - lytte) med et stetoskop består av to rytmiske lyder lub-dub, f.eks. ved arterien i armen. Den første lange hjertelyden, lub, med lav tonehøyde som varer en stund, kommer fra sammentrekningen av hjertekammer og lukkingen av klaffene mellom forkammer og hjertekammer (atrioventrikulærklaff/ tricuspid/mitralklaff) trekker seg sammen, dvs. starten på den ventrikulære systole. Når hjerteklaffene lukker seg skaper de turbulens i blodstrømmen som gir vibrasjoner i hjerteveggen. Den andre korte skarpe hjertelyden er mer i diskant når de elastiske veggene utvider seg og høres når klaffene mellom venstre hjertekammer og aorta og klaffene mellom høyre hjertekammer og lungearteriene lukker seg dvs. når lunge- og aortaventilene lukker

seg på slutten når ventriklene trekker seg sammen, dvs. lukking av semilunar klaff og start på ventrikkel diastole. Hvis hjerteklaffene ikke er helt lukket vil noe blod flyte tilbake og det skaper en turbulens som høres som hjertebrus. Feil ved hjerteklaffene fra fødselen av eller fra reumatisk feber som voksen kan rettes ved kirurgisk inngrep, og klaffene kan erstattes med kunstige klaffer. Ved å legge fingrene på venstre side av brystbeinet kan man følge hvordan hjertet slår mot brystveggen.

Blodtrykk

Blodtrykket er kraften som blodet utøver mot innerveggen av blodårene. Blodtrykket sørger for tilførsel av blod til alle kroppens organer. Først fylles atriene som trekker seg sammen, og i dette kontraksjonsstadiet er trykket i arteriene som leder fra venstre side av hjertet og ut i kroppen litt lavere når blodet går inn i arteriene, kalt **diastolisk trykk** med normalt 70-90 mm Hg. I den avslappende **diastolen** fylles hjertekamrene med blod. I **systolen** trekker hjertemuskelen seg sammen og kamrene pumper blod. Den første delen av systolen gir sammentrekning av forkamrene og blod pumpes inn i hjertekamrene. Den siste delen av systolen består i at hjertekamrene trekker seg sammen og presser blod ut i arteriene. Det er atrioventrikulære klaffer mellom hvert forkammer og hjertekammer som skal hindre tilbakestrømning av blod under sammentrekningen. Når den venstre ventrikkelen trekker seg sammen og pumper blodet ut i arteriene stiger trykket. Denne hvileperioden som ender med at aortaventilen lukkes kalles **systolisk trykk**, vanligvis 110-130 mm Hg.

Blodtrykket hos mennesker måles ved at man raskt pumper opp en mansjett festet rundt overarmen til ca. 200 mm Hg som vises på et trykkmanometer (sphygmomanometer; gr. *sphygmos* - puls), og pulsen forsvinner når arteriene og venene klemmes sammen (okkluderes), pulsen ved håndleddet kan ikke lenger føles. Deretter slippes luften sakte ut av mansjetten, og når man på nytt hører pulsen i stetoskopets mikrofon plassert like under mansjetten ved armarterien (*arteria brachialis*), avleses trykket på manometer (systolisk trykk under sammentrekning av hjertet). Trykket i mansjetten er fremdeles så høyt at arteriene klapper sammen mellom hver puls. Korotkows lyd med sus og smell skyldes økt blodstrøm gjennom arteriene, men arteriene er fremdeles sammenklemt. Slipper man fremdeles ut luft når man det stadiet hvor man ikke lenger hører sammenklaskingen av arteriene. Manometeret avleses på nytt, og trykket tilsvarer diastolisk trykk i hjertets hvilefase. Blodtrykket angis f.eks. 120 mm Hg (systole)/75 mm Hg (diastole) (120/75). Plantefysiologen Stephen Hales var den første som målte blodtrykk i 1733. Atmosfæretrykket tilsvarer 760 mm Hg.

Hjernen får blod fra to arterier kalt **karotidearterier** som greiner seg øverst i halsen i en kløft kalt carotidesinus. Her er det et greinet nettverk av baroreceptorer (trykkreceptorer) som sender nerveimpulser til et hjertevasculært senter i hjernestammen. Når blodtrykket stiger øker trykket mot arterieveggen og baroreceptorer gir økt avfiring av afferent neuroner. Jo større trykk desto flere pulser.

Trykkbølgen som forplanter seg ut i arteriene kan kjennes som **puls**. Antall pulser

i ett minutt kalles slagfrevensen. En hvilepuls varierer mellom 40-90 slag per minutt avhengig av person og aktivitet. Pulsen stiger når kroppen utfører arbeid. Det er omvendt forhold mellom kroppsstørrelse og puls, slik at små dyr har raskere puls enn store.

Man kan måle depolariseringen, siden vannet i kroppen leder elektrisk strøm. Bølgen av depolarisering som skjer over overflaten av hjertet lager elektriske pulser som kan detekteres av sensorer på huden. Strømpulsene fra potensialforskjellene fra polarisering og depolarisering av hjertemuskelen kan registreres i en elektrokardiograf i form av et **elektrokardiogram** (EKG) som mål på forskjeller i potensial i de forskjellige hjertedelene. Elektroder festes på bryst, armer/bein, med en jording. Hvert hjerteslag varer ca. 0.8 sekunder i en hjertesyklus, sammentrekning av atriene, etterfulgt av av begge ventriklene. Systole er sammentrekning og diastole er avslapning. Det er tre påhverandre følgende pulser i ett hjerteslag. Først kommer en liten positiv topp (1. atrium eksitasjon) (P, depolarisering av atrier), etterfulgt av en liten negativ topp (Q), deretter en større topp (ventrikulære eksitasjon) (R), etterfulgt av et negativt utslag (S) før en mindre topp (ventrikulær repolarisasjon) (T). Er det feil i impulsoverføringen i hjertet vil dette kunne registreres med EKG. En kunstig pacemaker under huden med elektroder til hjertet vil kunne gi signaler til hjertet slik at det slår ca. 70 ganger per minutt.

Det pumpes ca. 70 ml blod ut i kroppen hvert hjerteslag (**slagvolumet**). Slagvolumet er blodvolumet som pumpes ut i ett slag av venstre hjertekammer og er avhengig av hvor mye veneblod som kommer tilbake til hjerte. Ved fysisk trening kan man øke slagvolumet, noe som også gir lavere hvilepuls. Starlings hjertelov: Hvis venene leverer mer blod til hjertet så pumper hjertet ut mer blod. Den mengden blod som pumpes i løpet av 1 minutt (**minuttvolumet**)=ca. 4.5-4.9 liter, 70 slag per minutt x 70 ml i hvert slag er 4.9 liter per minutt. Ved fysisk anstrengelse kan minuttvolumet stige til 20-30 liter. Når blodvolumet som pumpes ut av hjertet øker så øker blodtrykket, og reduseres utpumpet blodvolum så synker blodtrykket. Indre og ytre blødninger vil gi lavere blodtrykk. Høyt saltinntak i kroppen vil holde på mer vann og gi økt blodvolum og økt blodtrykk. Når motstanden i blodårene øker så øker blodtrykket. Den perifere motstanden skyldes viskositeten til blodet og friksjonen mellom blod og blodåreveggene. Lengden av diameteren til blodkarene påvirker overflatearealet i årene som står i kontakt med blodet. Liten diameter som i kapillarene gir økt trykk. Kapillarene gir stort areal og lav hastighet på blodtransporten. Sammentrekning av muskler i blodåreveggen gir økt trykk, og avslapning av musklene gir redusert trykk. Det er høyest blodtrykk i de store arteriene og minsker vegg fra hjertet gjennom små arterier og kapillarer. Når blodet kommer inn i venene er trykket lavt. Diameteren til venene er større enn arteriene og veggene har lite glatt muskulatur. Blodstrømmen gjennom venene er avhengig av skjelettmuskler som presser sammen venene. Vener med større diameter enn 2 millimeter som leder blod mot tyngdekraften har **veneklaffer** som hindrer tilbakestrømning. Hvis man står mye uten å bevege musklene samler blodet seg i venene som fylles opp maksimalt, og derved øker trykket i kapillærene. Plasma blir presset ut gjennom kapillarveggen og beina hovner opp. Atrialtrykket synker og det kommer for lite blod til hjernen, jfr. soldater som står i oppstilling lang tid uten å røre beina kan besvime. Å løfte opp en person som har besvimt kan medføre sirkulasjonssjokk og stor skade.

Fra horisontal kroppstilling til vertikal så skjer det endringer i blodtrykket, dvs. det

er mulig å besvime hvis man står raskt opp av sengen om morgenen. Blodtrykket blir registrert av aortabuen og sinus caroticus og holdes noenlunde konstant ved homeostase. Når blodtrykket synker sendes det beskjed via sympatiske nerver som gir vasokontrasjon og trykket stiger igjen. Øker blodtrykket gis det beskjed til hjertesenteret i den forlengede marg som aktiverer parasympatiske nerver som får blodtrykket til å synke med lavere lavere frekvens av hjerteslag og mindre slagvolum.

Blodtrykket (puls) kjennes lettest med peke- og langfingeren (palpasjon, l. *palpere* - lett berøring) hvor arteriene ligger nærmest overflaten f.eks. på håndflatesiden av håndleddet mot spolebeinet (*arteria radialis*) nærmest tommelen, eller på karotidearterier halsen. Sitter man på en stol, legger beina over kors og slapper av så kan man observere at foten vipper opp og ned for hvert hjerteslag. **Arterialpuls** skyldes utvidelse og sammentrekning av arterier. Aorta har en meget elastisk vegg som utvider seg når blodet pumpes ut av ventrikkelen. Utvidelsen av aortaveggen brer seg som en bølge langs aorta og videre ut til arteriene. Når trykkbølgen har passert vil den elastiske veggen trekke seg tilbake.

Elektrisk sjokk med elektrisk strøm (elektrisk støt) gjennom hjertet dreper. Det er strømstyrken som dreper (Ohm's lov: $V=RI$ (V-spenning (volt), R: motstand (ohm), I: Strøm (ampere)). Fuktighet, hvor strømmen kommer ut og inn gjennom kroppen, i hvilken grad den går gjennom hjertet, grad av lammelse av muskler og pustesenter er avgjørende for effekten av elektrisk strøm

Endokrint system og blodtrykk

Hjerterytmene reguleres både av nervesystemet og det endokrine system. Trykkreseptorer (baroreseptorer) i veggen i hjertekammere og blodårer registrerer endringer i blodtrykket og gir beskjed til hjertesenteret i den forlengede marg i hjernen. Herfra styres autonome nerver over til SA-noden. Det parasympatiske og sympatiske nervesystemet har motsatt effekt på hjerterytmene, men begge virker indirekte via ionekanaler og signaltransduksjon og G-proteiner. Det parasympatiske nervesystemet frigir acetylcholin som senker hjerterytmene ved å redusere depolariseringer ved å øke permeabiliteten av kalium. Det sympatiske nervesystemet frigir norepinefrin (noradrenalin) som øker hjerterytmene og kraften i sammentrekningen, og virker via åpning av kalsiumkanaler ved depolariseringen.

Ved fysisk og emosjonelt stress vil adrenalin (epinefrin) og noradrenalin (norepinefrin) fra binyrene og høy konsentrasjon av karbondioksid og lav konsentrasjon av oksygen gi signal via det sympatiske nervesystemet til SA-noden om å gi raskere depolarisering, som igjen øker hjerterytmene. Sterkere sammentrekning sender ut mer blod fra hjertet samtidig med økt puls. Økt kroppstemperatur gir økt hjerterytme f.eks. ved feber, og hjerterytmene senkes ved lav temperatur. Det **vasomotoriske senter** i den forlengede marg styrer nerveimpulsene til blodårene. Nerveimpulser til musklene rundt arteriolene kan gi henholdsvis sammentrekning (vasokonstriksjon) eller utvidelse (vasodilatasjon).

Ved lavt blodtrykk starter nyrene å lage **renin** som aktiverer signalsystemet **renin-**

angiotensin-aldosteron. Renin virker på proteinet angiotensinogen i plasmaet som blir omdannet til angiotensin II som gir sammentrekning av blodårene (vasokonstriksjon). Angiotensin II virker indirekte på blodtrykket ved at det fører til økt syntese og frigivelse av hormonet aldosteron fra binyrene. Aldosteron gjør at mer natrium holdes tilbake i nyrene. Derved holdes mer væske tilbake som gir økt blodvolum og derav økt trykk.

Norepinefrin (noradrenalin) binder seg til betaadrenerge reseptorer, en av de to hovedtypene adrenerge reseptorer. Betablokkere brukes som medisin til behandling av høyt blodtrykk. **Betablokkere** blokkerer betaadrenerge reseptorer og hindrer derved virkningen av norepinefrin på hjertet.

Kroppens kondisjon og evne eller kapasitet til å utføre arbeid bestemmes av gassutvekslingen (oksygenopptak, CO₂-utskillelse) mellom lunger og resten av kroppen, samt transporten av blod til kroppens muskler og organer.

Blod og lymfe

Blod

Blodplasma er en tynn blekgul saltløsning med ioner som ligner sjøvann, med metabolitter og avfallsstoffer. Ca. 90% av blodplasma er vann, resten er plasmaprotein (albumin, globulin, fibrinogen), antistoffer, hormoner, glukose, aminosyrer, enzymer, andre uorganiske og organiske stoffer, avfallsstoffer, samt oppløst oksygen, karbondioksid og nitrogen. Blod frakter også varme som opprettholder konstant kroppstemperatur.

Albumin (ca. 60% av serumproteinet) virker som osmotisk motkraft og lager et osmotisk trykk slik at væske går inn i kapillærrørene. Oppløste ioner bidrar til å opprettholde den osmotiske balansen mellom den interstitielle kroppsvæsken og blodet. **Globuliner** (ca. 35% av serumproteinet) er immunoglobuliner og proteiner som binder metaller. α -globulin omfatter hormontransportproteiner, thrombin og HDL ("high density lipoprotein"). β -globulin er lipoproteiner som frakter fett, kolesterol, vitaminer og mineraler. γ -globulin er antistoffer. **Fibrinogen** (ca. 3% av serumproteinet) er et stort protein som deltar i **koagulering** av blod ved å omdannes til trådnettverket **fibrin** katalysert av enzymet **thrombin**. Lange tråder med uløselig fibrin fester seg til den skadete overflaten. Thrombin finnes tilstede i blodet som **prothrombin**, og som blir aktivert under blodkoaguleringen. Kalsium og koaguleringsfaktorer fra blodplater gjør at prothrombin omdannes til thrombin. Prothrombin er et plasmaprotein som lages i lever, noe som krever **vitamin K**. Vitamin K1 (fyllokinon) finnes i plantenes kloroplaster hvor de deltar i elektron- og protontransport. Vitamin K2 (menakinon) lages av bakterier i tarmen. **Blodserum** er blodplasma hvor fibrinogen er fjernet. Thrombocytter er små ovale celler med kjerner. Hos pattedyr er de små, sfæriske, mangler cellekjerner og kalles blodplater. **Blodplater** kuttes av fra store celler i beinmargen kalt **megakaryocytter**. Disse utskiller deler av sitt cytoplasma som blir cellefragmenter med cytoplasma omgitt av membran, kalt blodplater. Blodplatene er små cellebestanddeler, består av membraner og endoplasmatisk retikulum som kan frigi kalsium, og deltar i blodlevring. Ved skade på en blodåre kommer cellebestanddeler inn i blodet, bl.a. ADP som stimulerer blodplatene. Blodplatene fester til kanten av skadete blodårer.

Når de samles skiller de ut stoffer som tiltrekker flere blodplater, og fester seg til fibre med kollagen i blodåreveggen og danner en plugg. Blodplatemembranen inneholder reseptorer for ADP. Et trimert G-protein virker som GTPase og aktiverer et protein som aktiverer fosfolipase C. Fosfatidylinositolbisfosfat (PIP₂) omdannes til IP₃ som går ut i cytosol, binder seg til endoplasmatisk retikulum i blodplatene, og kalsiumkanaler åpnes. Derved endrer blodplatene form og klistrer seg sammen. Blodet står under hydrostatisk trykk og lekkasjer fra blodsystemet kan få fatale følger. Hvis veggen i en blodåre skades eller ved oppsamling av kolesterol, samles blodplatene og starter å skille ut **thromboplastin** og andre koaguleringsfaktorer, som sammen med kalsium starter kaskader i koaguleringsprosessen.

Hemofili er en arvelig kjønnsbundet sykdom lokalisert til 2 loci på X-kromosomet (Hemofili A og B), som gir mangel på forskjellige typer blodplatefaktorer, og derav manglende blodkoagulering. Hemofili kommer til uttrykk hos menn og homozygote kvinner. Dronning Victoria var bærer av hemofili og brakte arven videre til flere kongehus i Europa.

Andelen av røde blodceller i blodet kalles **hematocrit** og utgjør ca. 45% av blodvolumet. **Røde blodlegemer** (erythrocytter) er ovale i formen, men hos pattedyrene formet som runde bikonkave skiver. Erythrocyttene er store celler hos amfibiene, og minst hos pattedyr. De røde blodcellene har cellekjerne, unntatt hos pattedyrene. Hos mennesker er det ca. 5 millioner røde blodceller per mikroliter ($\mu\text{l}=\text{mm}^3$), og størrelsen er ca. $7.5 \mu\text{m} \times 1.5 \mu\text{m}$, og det er totalt ca. 4.5-5.6 L blod i en voksen person. $1\text{liter}=10^6 \text{mm}^3$, det vil si at 1 liter blod inneholder $5 \cdot 10^{12}$ røde blodceller.

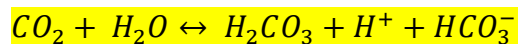
Erythrocytter er røde blodceller med **hemoglobin** som deltar i transporten av oksygen fra lungene og karbondioksid. Hemoglobin er et jernprotein bestående av to α -kjeder og to β -kjeder ($\alpha_2\beta_2$) som kan binde oksygen reversibelt. Føtalt hemoglobin (HbF, $\alpha_2\gamma_2$) hos pattedyr har høy affinitet for oksygen og overfører oksygen fra mor til barn over placenta. Hemoglobin finnes også i mollusker og annelider men er løst i plasma. Oksygen binder seg til jern. Det er høyest oksygenmetning i lungene hvor den største andelen med hemoglobin er bundet til oksygen. Binding og frigivelse av oksygen fra hemoglobin avhenger av pH, temperatur og konsentrasjonen av karbondioksid. Melkesyre dannet ved fermentering i muskler kan gi en lignende effekt. **Hemocyanin** bruker kobber til å binde oksygen og finnes løst i en væske kalt **hemolymfe** i invertebrater. Hemocyanin + oksygen blir blåfarget og uten oksygen er hemocyanin rød. Både artropoder og bløtdyr bruker hemocyanin.

Hemoglobin består av 4 subenheter med **hem** som kan binde oksygen. Hem består av fire tetrapyrroll-ringer med jern bundet og chelatert til de 4 nitrogenatomene. I hemoglobin er hem bundet til proteinet globin. Binding av oksygen til en av subenhetene gir konformasjonsendring slik at de tre neste oksygen bindes lettere. Dette kan observeres i **oksygen-hemoglobin dissosiasjonskurve**, en kooperativitet som karakteristisk for allosteriske proteiner. Frigivelse av oksygen fra en av subenhetene letter også frigivelsen av de tre andre. Hemoglobin er følsom for pH hvor affiniteten for oksygen synker når pH blir lavere (**Bohr-skift**, oppkalt etter Christian Bohr, far til fysikeren Niels Bohr). Høy konsentrasjon av karbondioksid som gir lavere pH får hemoglobin til lettere å avgi oksygen. Binding av H⁺ til hemoglobin

stabiliserer deoksyhemoglobin og minsker oksygenaffiniteten. Økt pH gir dissosiasjon av H^+ fra hemoglobin og hemoglobin får derved økt affinitet for oksygen. Hos fisk vil pH også påvirke hvor mye oksygen som er bundet i blodet, mer desto høyere pH (**Root-skift**)

Minskning i partialtrykket for oksygen ved store høyder gir mindre oksygenmetning av hemoglobin. Dette har betydning for virkningsmekanismen i svømmeblæra hos fisk.

Når karbondioksid løser seg i vann blir vannet surere. Økt surhet (lavere pH) som skyldes karbondioksid gjør at oksygen blir lettere frigitt fra oksygen. Oksygenhemoglobin dissosiasjonskurven som er avhengig av pH. 2,3-difosfoglycerat gir også økt oksygen frigivelse. Karbondioksid fra metabolismen må fraktes til lungene for utskillelse, som CO_2 eller hydrogenkarbonat (bikarbonat, HCO_3^-) i blodplasma eller reversibelt bundet til aminogrupper (N-terminal ende) i hemoglobin (karbaminohemoglobin), et annet bindingssete enn for oksygen. Det er interessant å legge merke til at enzymet rubisko hos plante kan binde både oksygen og karbondioksid på samme bindingssete. I lunger og gjeller er det mye oksygen og lite karbondioksid og oksygen bindes effektivt. I blodkapillarene er det lite oksygen og mye karbondioksid og oksygen blir derfor frigitt fra hemoglobin. Røde blodceller absorberer også karbondioksid katalysert av enzymet **karbon anhydrase** som katalyserer en likevekt mellom CO_2 og HCO_3^- .



Det er også en pH likevekt mellom karbondioksid og bikarbonat, slik at det er mest karbondioksid som foreligger under sure betingelser og bikarbonat ved basiske forhold (jfr. pK_1 -verdien ca. 6.3).

Karbonmonoksid (CO), også kalt kullos, binder seg sterkere til hemoglobin enn oksygen og kan gi en dødelig virkning (kullosforgiftning).

Erythrocyttene hos mennesker er flate diskosformet nedtrykket på midten (bikonkave), noe som gir økt overflate sammenlignet med en flat- eller kuleform. På utsiden av membranen er det polysakkarider som bestemmer blodtypen. Røde blodceller mister cellekjerne og evne til proteinsyntese. De mangler også mitokondrier og lager ATP ved anaerob respirasjon. I det indre av rørknokler gul fettaktig beinmarg, det vi kaller marg som brukes til kraftsuppe, samt **rød beinmarg** som ikke er like fettaktig og inneholder beinbroer. Den røde beinmargen lager erythrocytter, granulocytt og monocytter. **Erythroblaster** med store kjerner som finnes i den røde beinmargen lager kontinuerlig nye erythrocytter som kommer ut i blodet. Hos voksne mennesker finnes den røde beinmargen i enden av rørknokler og i knokler i brystkasse og bekken. **Erythropoesis** vil si at en beinmargscelle lager hemoglobin og taper kjernen. Når oksygenmengden i blodet synker økes mengden av hormonet **erythropoietin** (EPO) i blodet, utskilt fra nyrene. Erythropoietin stimulerer **pluripotente stamceller** i beinmargen til å lage flere røde blodlegemer. EPO har vært brukt i dopingskandaler innen idrett.

De røde blodcellene (erythrocyter) har levetid i ca. 3 måneder og fjernes deretter av makrofager i lever og milt. **Kupfferceller** er makrofager som finnes i leveren og som fjerner røde blodceller hvor deler blir resirkulert. Porfyrinringen i hem åpnes, jern fjernes av hem oksidase og det dannes grønnfarget biliverdin som reduseres til gulrødoransj bilirubin. Bilirubin fraktes til lever bundet til albumin hvor det konjugeres

med glukuronsyre og utskilles via gallen. Bakterier i tynntarmen omdanner bilirubin til urobilinogen som oksideres til stercobilin som gir brun farge på avføringen. Noe urobilinogen blir reabsorbert i tarmen og fraktes med blodet til nyrene hvor det farger urinen gul. Hvis leveren ikke kan skille ut bilirubin gir dette gulfarget hud (gulsott/icterus, bilirubinemi) som bl.a. kan skyldes virusykdom (hepatitt). Thalassemi skyldes enten feil i α - eller β -kjeden i hemoglobin og gir anemi.

Hem lages fra glycin og succinyl-CoA som omdannes til delta-aminolevulinsyre og videre til porfyrin hvor Fe^{2+} settes inn i protoporfyrin IX. Hem som inngår i hemoglobin lages i erytopoietiske celler i beinmargen og lever lager hem som inngår i cytokromer i respirasjonskjeden. Blyforgiftning hemmer syntesen av hem. Porfyri skyldes feil i syntesen av hem og gir økt fotosensitivitet.

Hos andre vertebrater lages de røde blodcellene i nyrer og milt.

Hvite blodlegemer (leukocytter, hvite blodceller) er vandrende forsvarsceller som lages fra stamceller i den røde beinmargen. De hvite blodcellene som gir forsvar mot sykdom er amøbelignende celler og noen kan bevege seg gjennom veggen i blodkapillarene. Hos mennesker er det ca. 7000 hvite blodceller per mikroliter blod fordelt på 5 typer hvite blodceller delt i granulære og agranulære. Ca. 1% av blodcellene er leukocytter (hvite blodceller). Lymfoid vev i lymfeknuter og milt lager lymfocytter. Andre leukocytter fra beinmargen utvikles til makrofager, monocytter og lymfocytter.

1) **Granulocytter** (granulære leukocytter) har kornet cytoplasma og store lappete cellekjerner, og som etter farging deles i **neutrofile**, **basofile** og **acidofile**. Neutrofile spiser (fagocytose) bakterier og døde celler dannet etter skade og infeksjon. Neutrofile inneholder enzymer som deltar i nedbrytningen. Neutrofile granulocytter som går til steder med skade hvor de forlater blodet og går ut i vevet hvor de fordøyer skadete celler og skiller ut histamin. Eosinofile har store granuler i cytoplasma og farges med den sure fargen eosin. Eosinofile inneholder lysosomer med oksidative enzymer. Antallet øker ved allergiske reaksjoner og f.eks. ved infeksjon med bendelorm. Basofile får blåfargete granuler etter farging med basiske farger. Basofile deltar i allergireaksjoner og skiller ut histamin. Histamin dilaterer blodkarene og gjør blodkarveggene mer permeable. Noen basofile inneholder antikoagulerende heparin som hindrer koagulering i årene.

2) **Agranulære leukocytter** mangler store granuler og har runde eller nyreformete cellekjerner. **Lymfocytter** og **monocytter** har rund cellekjerne uten korn i cytoplasma. Lages i lymfeknuter og går med lymfen over i blodet. Monocytter er de største av de hvite blodcellene. Etter ca. ett døgn i blodet går de ut i cellevevet og utvikles til makrofager, store spise celler som spiser bakterier, døde celler og celleavfall.

Dendrittiske celler med lange utløpere blir laget fra monocytter, og beveger seg til lymfeknutene. En del av de hvite blodlegemene modnes i milt, brissel (thymus), mandler og lymfeknuter.

Plasmaprotein og hemoglobin virker som en buffer og holder pH ca. 7.4 i blodet. Økt surhet i blodet kalles acidose. Alkalose er økt pH.

Nyrene bidrar til å opprettholde elektrolyttbalansen i blodet. Blodets

sammensetning reguleres av lever og nyre. Blodtrykket virker motsatt vei og presser væske fra blodplasma ut i vevsvæsken. **Ødem** skyldes at vevsvæske hoper seg opp i cellevevene. Ved sykdommer kwashiorkor blir serumproteinene albumin brutt ned og kroppscellene tar opp vann.

Koagulering av blod

Blodet koagulerer når det kommer ut av blodårene. **Fibrinogen** er et inaktivt protein som lages i leveren, sammen med protrombin og prokonvertin. Fibrinogen omdannes til aktivt fibrin som danner tråder i det leverete blodet. Kalsium (Ca^{2+}) er også nødvendig i koagulasjonsprosessen. I laboratoriet kan man tilsette citrat eller oksalsyre som binder kalsium for å hindre at blod lever seg.

Blodåresystem

Blodkarene deles i arterier, kapillærer og vener. Arterier frakter blod fra hjertekammer og ut i vevet. Inne i organer deler de seg til mindre arterioler og kapillærer. Kapillærene er et finfordelt nettverk av årer med bare ett celledag tykk vegg. For å kunne motstå det høye trykket består arterieveggen av tre lag som virker både elastisk og uelastisk. Alle typer blodkar har på innsiden et tynt lag med endotelceller omgitt av elastiske fibre. Deretter følger et lag med bindevev og glatt muskelatur, og ytterst er det bindevev (*adventitia*) med elastiske fibre og kollagenfibre. Glatt muskelatur mottar ikke signal fra motorneuroner, men fra autonome nerveceller som bruker neurotransmitterne acetylcholin eller noradrenalin. Blodtilførselen blir kontrollert av parakrine transmittorer, og adrenalin og nitrogenmonoksid (NO) justerer blodstrømmen. Parakrine transmittorer slippes ut i spesifikt vev og deretter blir de nedbrutt. Nerveceller som frigir noradrenalin på glatte muskelceller til blodkarene kalles vasokonstriktor fordi de får blodkarene til å trekke seg sammen. Arteriene greiner seg og ender i trange **arterioler** med vegger bestående av glatt muskelatur. Mellom arteriene og venene er det et nettverk med **kapillarer** som forbinder de to, første gang beskrevet av Marcello Malpighi. Små kar som kobler arterioler med venuler (små vener) kalles metarterioler. Kapillærer greiner av fra metarterioler og møtes igjen. Kapillarer er svært trange rør med diameter ca. $8\mu\text{m}$, omgitt av ett tynt celledag med endotelceller. Den maksimale avstanden fra kapillar til celle er $100\mu\text{m}$, noe som gir et svært stort antall kapillarer. Ikke alle er åpne hele tiden, men økes oksygenbehovet i cellene blir de åpnet. **Prekapillære ringmuskler** (sfinktere) regulerer mengden blod ut i kapillarene, og åpner og lukker seg kontinuerlig. Derved ledes blodet til forskjellige deler av vevet. Motstanden (resistansen) er større i kapillarene og der blir blodstrømmen mindre. Noe av blodplasma går over i den interstitielle væsken. Lymfevev fører overskudd av interstitialvæske tilbake til blodårene i store vener i skulderområdet.

Generelt beveger blodet seg raskere i trange rør sammenlignet med vide, men siden arteriene danner så mange kapillarer blir den totale diameter til kapillarene større enn arteriene slik at blodet beveger seg saktere i kapillarene. Musklene rundt blodårene kan slappes av vha. hormoner og dette gir større blodgjennomstrømming.

Er det kraftig metabolisme i skjelettmusklene dilaterer arteriolene og blodtilstrømningen øker. Hvis alle blodkarene i kroppen utvider seg (dilaterer) er det for lite blod til å fylle alle Nervefibrene kan også få musklene til å trekke seg sammen og derved blir blodstrømmen redusert til ekstremitetene og mennekser blir bleke.

Glatt muskelatur har α -adrenerge reseptorer på plasmamembranen. Binding av noradrenalin til reseptoren aktiverer fosfolipase C, som gir IP_3 , som sørger for at kalsium frigis fra endoplasmatisk retikulum til cytosol. Økt kalsiumkonsentrasjon i cytosol virker som et signal som gir muskelsammentrekning og derav redusert blodstrøm. Glatt muskelatur har også β -adrenerge reseptorer koblet til adenylatsyklase. De inneholder ikke glykogen og syklisk AMP (cAMP) har en annen effekt her. Når nivået av cAMP stiger aktiveres cAMP-avhengig protein kinase. Kinasene fosforylerer proteiner som får glatt muskelatur til å trekke seg sammen. Adrenalin har en levetid på ca. 1 minutt i den ekstracellulære væsken. Adrenalin som frigis under stress starter nedbrytning av glykogen til glukose-6-fosfat i skjelettmusklene, som derved kan brukes som energikilde til muskelbevegelsene. Adrenalin øker blodtilførselen til alle muskler i kroppen. Hvis for mye adrenalin frigis går det så mye blod til musklene at det blir for lite til hjernen og man besvimer. En vasokonstriktor stenger blodtilførselen. Autonome vasodilatatornerver sørger for blod til muskler som skal brukes. De frigir acetylcholin, men hverken endotelceller eller glatt muskelatur har nikotin acetylcholinreseptorer. Endotelceller har derimot muskarin acetylcholin reseptorer, og binding av acetylcholin gir økning i kalsiumkonsentrasjon. Har fått navnet siden de binder stoffet muskarin fra rød fluesopp (*Amanita muscaria*). Endotelcellene trekker seg imidlertid ikke sammen pga. økningen i kalsiumkonsentrasjon, men de har et enzym som lager signalmolekylet og gassen **nitrogenmonoksid** (NO) fra aminosyren arginin, og dette enzymet aktiveres av kalsium. Hvite blodceller kan bruke NO til å drepe bakterier og uønskede celler. NO fra endotelceller i blodkar gjør at glatt muskelatur avslappes. NO er et radikal og gir raske responser i cellene. NO fra neuroner virker som neurotransmitter. Bindingen av acetylcholin fører derved til økning av konsentrasjonen av NO. NO går gjennom membranen til endotelcellene og glatt muskelatur og når fram til NO-reseptorene. Her aktiverer NO enzymet guanylat syklase som gir økning i konsentrasjonen av syklisk GMP (cGMP). Syklisk GMP virker via cGMP-avhengig protein kinase som aktiverer bl.a. Ca^{2+} -ATPase slik at konsentrasjonen av kalsium blir redusert i cytosol. Derved slappes den glatte muskelaturen nær blodkarene av og blodtilstrømningen øker. NO er et radikal med meget kort levetid, virker bare lokalt og brytes raskt ned. Jfr. effekten av Viagra på blodtilstrømning til penis.

Et filtrat fra blodkapillarene fritt for protein og større partikler blir presset ut i cellevevet, men strømmer tilbake igjen i venekapillarene pga. det osmotiske trykket som blir større i forhold til det motvirkende hydrostatiske trykket. Overskudd av vevsvæske mellom cellene kalles **lymfe** og blir samlet opp i lymfekar. Lymfen blir returnert til blodet via større lymfekar. Det kapillære blodet blir drenert og samlet via vener og venuler. Vener inneholder enveisventiler (**veneklaffer**) som gjør at blodet bare går i en retning. Muskelbevegelser og undertrykket i brysthulen hjelper til med transporten i venene. Venene har større diameter, mindre elastiske vegger, og blodtrykket lavere. I venekapillarene kan blodtrykket hos mennesket være ca. 10 mmHg, mens trykket er omtrent null ved vener ved høyre forkammer. Venene har

innerst endotel, elastiske fibre, glatt muskulatur og ytterst bindevev, men veggen er tynnere enn i arteriene. Venene behøver ikke være tilpasset det pulserende trykket i arteriene, siden hjerteslagstrykket forsvakes i kapillarnettet. *Vena cava* som leder blodet til hjertet har stor diameter og redusert motstand. Overflateårene på armer og bein er vener, og de ser litt blåfarget ut gjennom huden. Hvis man skjærer seg er det vanligvis veneblod som kommer ut, og det har litt mørkere rødfarge enn arterieblod. Henger armene slapt ned ses venene tydeligere, armen blir rød og varm. Holdes en arm opp blir den blek og kald, og man vil etter hvert kanskje kjenne en prikkende følelse av at armen "sover", Muskelbevegelser presser vanligvis blodet gjennom venene, og det finnes slike **venepumper** både i armer og bein. Musklene omgitt av bindevevshinner ligger rundt knoklene på alle sider. Venene ligger i bindevevet mellom musklene. Når musklene strammer seg presser de venene flate og blod strømmer mot hjertet.

Åreknuter (*varicer*, l. *varix* - utvidelser) skyldes sviktende veneklaffer hvor venene utvides over veneklaffene. Hvis man utfører mye arbeid i stående stilling kan musklene på leggen strammes for lite og kan gi opphav til åreknuter. Hos gravide kan livmoren klemme sammen venene fra beina og gi økt åreknutedannelse. Soldater som står stramt i givakt i varmt vær kan risikere å besvime hvis ikke leggmusklene aktivt pumper veneblodet oppover.

Årene som er synlig på utsiden av kroppen er halspulsåren langs kanten på halsen fra øret til den forsvinner i halsgropen. Andre synlige årer finnes på bakfoten og framfoten.

Lymfesystemet

Virveldyrene har i tillegg til blodsirkulasjon et lymfesirkulasjonssystem. Det kardiovaskulære system kan betraktes som lukket, men det er åpent den forstand at væske kan diffundere ut av endene av blodkapillarene pga det hydrostatiske trykket (trykkpotensial). Det osmotiske trykket holder derimot på blodvæsken. I blodkapillarene er blodtrykket mindre, og det osmotiske trykket (osmotisk potensial) trekker væske tilbake til blodkapillarene, men i sum gir det et væsketap som må erstattes. Lymfesystemet samler og returnerer den interstitielle kroppsvæsken. Lymfesystemet deltar i immunforsvaret og absorberer fett fra fordøyelsessystemet. Lymfesystemet som består av **lymfekar** med et nettverk av **lymfekapillarer** er åpent og samler væske fra kroppen og gir det tilbake til blodåresystemet. Tynne kapillarer fra lymfesystemet går til alle deler av kroppen, og lymfekapillarene samler seg og danner lymfekar. Lymfekarene fra hele kroppen samles i skulderregionen. Lymfen ligger mellom celler og kapillarer, og består av det samme som den interstitielle væsken. Lymfen blir filtrert i runde **lymeknuter** (itler/lymfenoder, lymfekjertler) omgitt av bindevev før den kommer tilbake til blodet. Lymfeknutene er samlet i områder der lymfeårene møtes i armhuler, lyske, hals, ved lunger og tarmkrø. I lymfeknutene er det spesielle hvite blodlegemer, **lymfocytter**, som angriper og spiser bakterier og virus, og partikler som tas opp ved fagocytose. Store lymfeårer har **lymfeklaffer** som gjør at transporten bare går en vei. Væsken drives når lymfeårene blir presset sammen av muskler. Lymfen samles fra øvre del i høyre lymfetrakt (høyre lille lymfegang). Lymfen fra nederkroppen og venstre side samles i store venstre

lymfegang (*ductus thoracicus*), thorakskanalrøret som tilsatt forenes med den store hulvene. Lymfesystemet dreneres tilbake til sirkulasjonssystemet på to steder ved skuldrene i den lavere halsregion.

Lymfekar i tarmveggen kan ta opp fett og blir hvitfarget av dette. I *villi* i tynntarmen er det lymfekapillarer som tar imot fett og frakter det over til sirkulasjonssystemet.

I bukhulen på venstre side bak magesekken ligger den mørkerøde **milten** som sammen med lymfeknutene, **tymus/brissel** bak brystbeinet og **mandlene** (ganetonsiller) i halsen inneholder lymfevev og danner de lymfoide organer. Milten ligger i tilknytning til magen og får blod fra en stor kroppspulsåre, og er omgitt av bindevev. Milt finnes ikke hos rundmunnere. Milten produserer lymfocytter og kan også lage røde blodlegemer. Milten inneholder lymfocytter (makrofager) som tar opp ødelagte og gamle blodlegemer ved fagocytose. Mandlene beskytter respirasjonssystemet mot infeksjoner, men noen ganger blir mandlene infisert av bakterier. Lymfekar bli tettet av betennelse, infeksjoner, skade og parasitter. Dette gir svelling av kroppsdeler og opphopning av lymfevæske. Tidligere var det vanlig å måtte fjerne brystene (vasektomi) ved brystkreft, og i den sammenheng ble også lymfekjertelene i underarmen fjernet for å hindre spredning. Armene svellet da opp pga dårlig lymfesirkulasjon før nytt lymfevev ble utviklet. Idag forsøker man i større grad brystbevarende behandling ved brystkreft.

Hjertekarsykdommer

Kardiovaskulære sykdommer rammer hjerte eller sirkulasjonsveier (blodkarsystemet). Røyking, lite fysisk trening, overvekt og mat med høy innhold av animalsk fett, samt høyt blodtrykk kan bidra til å utvikling hjertekarsykdommer.

Endokarditt er betennelser i endokard eller klaffene. Myokarditt er betennelse i hjertemuskelaturen (myokard). Perikarditt rammer perikardium. Anevrisme er utvidelser og lommer i åreveggen.

Blodpropp (tromber) er levret blod som blokkerer et blodkar. En blodpropp som forflytter seg kalles embolus. En løs trombe i vener kalles emboli og kan dannes i beina hvis man blir sengeliggende over lang tid. Kan også være et problem ved lange flyreiser. Hvis blodproppen rammer koronararteriene (koronartrombose) skjer det et hjerteattak. Hjerteinfarkt (*infarctus cordis*) rammer myokard som får for lite blod. Myokardial infarkt (hjerteattak/hjerteslag) skjer når det kommer for lite blod til hjertemuskelen pga blodpropp som blokkerer passasjen, eller pga. avsetninger og avleiringer i koronararteriene. Høyt innhold av ugunstig kolesterol kan medvirke. Blodpropp kan dannes i vener ved sengeligge.

Enzymet kreatin kinase er satt sammen av to subenheter (B-brain (hjerne) og M-muskel) og danner isoenzymer. Skjelettmuskler inneholder kreatin kinase av typen MM og hjertemuskler type MB. Ved hjerteslag får man lekkasjer av kreatin kinase type MB, og ved muskelsykdom (myopati) får man økt innhold av kreatin kinase type MM.

Aterosklerose er skader i arteriene betennelser eller fettavleiringer i på innerveggene av arteriene som gir harde vegger. Avleiringene består av fett, kolesterol, fibrin og cellerester. Høye konsentrasjoner av LDL ("low density

lipoproteins", "dårlig kolesterol)) i blodet kan disponere for aterosklerose. LDL oksideres og fester seg til vegg og gir betennelser i åreveggen. Muskelfibre og ekstracellulært matriks legger seg over skadestedet og danner en plakk med stiv vegg, og blodåren frakter derfor for lite blod. For lite blod fører til at cellevevet blir ischemisk (mangler blod) pga for liten tilførsel av oksygen og næring. Ischemisk hjertesykdom gir økt behov for oksygen ved fysisk arbeid og emosjonelt stress og gir brystmerter. *Angina pectoris* er brystmerter (hjertekrampe) som skyldes at hjertet får for lite blod. Har samme årsak som ved infarkt og gir smerte i venstre arm og skulder. I 1987 ble det oppdaget at nitroglycerin, en vanlig hjertemedisin, avgir nitrogenoksid (NO) og NO gir avslapning av glatt muskelatur rundt blodkar slik at hjertet ikke må jobbe så hardt for å få blod rundt i kroppen, og derved oppstår smertelindring.

På den annen side vil HDL ("high density lipoproteins") i blodet redusere avsetningen av kolesterol i arterieveggen. Aterosklerose (åreforkalkning) er en tilstand hvor arteriene blir tykkere, mister elastisitet og er ikke lenger glatte på innsiden. Hvis aterosklerosen skyldes akkumulering av fettavleiringer med kolesterol kalles tilstanden aterosklerose, hvor årediameter blir mindre, årene blir trangere og trykket høyere pga. av kalsiumavleiringer. Ved sykdom bl.a. aterosklerose kan det dannes tromber (*thrombus*) i årene (trombose). En del av en trombe kan slippes løs i blodstrømmen og feste seg et annet sted og danne en emboli (*embolus*). Myokardial infarkt oppstår når en betennelse får fiberheten som dekker en aterosklerotisk plakk til å åpne seg. Blodplater fester seg til sårkanten og blod koaguleres. En trombe inne i koronararteriene gjør at deler eller hele hjertet kan bli skadet.

Ventrikulær fibrillasjon er kontinuerlig uorganiserte sammentrekninger av ventriklene uten at det pumpes blod. Pulsen stopper og blodtrykket faller og kan medføre hertestans. Kan motvirkes med defibrillering med elektrisk sjokk (hertestarter).

Hjerneslag/drypp skyldes dårlig blodtilførsel til hjernen pga. tromber, og skaden oppstår pga. redusert oksygentilførsel. Skade på en side av hjernen påvirker den andre siden av kroppen siden det er nervebanekryssing i hjernestammen. Det perifere nervesystem kan repareres etter skade og sykdom hvor overlevende neuroner kan danne nye koblinger som kompenserer for skade etter slag. Slik reparasjonsmulighet finnes ikke i sentralnervesystemet, men det er indikasjoner på at det finnes neurale stamceller slik at hjernen kan lage nye neuroner. Hjerteattakk og slagpasienter kan behandles med vevsplasminogenaktivator, f.eks. streptokinase som bryter ned fibrinavleiringer. Avkjøling som senker metabolisme og oksygenkrav er en annen metode. Hemmorider er åreknuter ved slimhinnene ved endetarmsåpningen og skyldes vridde årer og årer med utvidelser. Leukemi er unormal deling av hvite blodlegemer.

Koronar bypass er et kirurgisk inngrep hvor man tar vener fra en annen del av kroppen og som plasseres rundt tilstoppete koronararterier. Ved koronar angioplasti settes en liten ballong som blåses opp inn i de tette årene. Behandling kan bestå i betennelsesdempende midler og statiner som senker nivået av kolesterol.

Høyt blodtrykk (hypertensjon) med trykk større enn 140/90 kan kureres med fysisk trening og en diett med lite salt og fett, samt redusert inntak av karbohydrater. Kan

skyldes for høye konsentrasjoner av angiotensin II som kan medføre betennelser. Sigarettøyking gir stive blodårer, "røykebein" og dårlig blodtilførsel. Sjukdommer som diabetes og høyt blodtrykk gir økt risiko for å bli rammet av hjertekarsykdommer. Sjukdommer som høyt blodtrykk og diabetes øker risikoen for å bli rammet av hjertekarsykdommer. Fysisk trening reduserer nivået av kolesterol og triacylglycerider i blodet og øker konsentrasjonen av HDL som beskytter mot hjertesykdom. Risikoen for å bli rammet av hjertekarsykdommer øker med alderen, arvelig predisponering, hormoner, stress, atferd og type matinntak.

Lite hemoglobin og få røde blodceller gir anemi og man blir blek og lett trett.

Pernisøs anemi skyldes mangel på vitamin B₁₂ som beinmargen trenger for å lage erythrocytter. Anemi skyldes redusert mengde røde blodlegemer. For lite jern kan gi jernmangelanemi. Imidlertid kan lavt innhold av jern i blodplasma i noen tilfeller gi beskyttelse mot bakterieinfeksjon. Alle organismer som lever i en oksygenatmosfære har vanskeligheter med å kunne ta opp jern og har bl.a. tatt i bruk jernbærere (sideroforer). Lav jernkonsentrasjon i blodplasma kan hindre bakterier å få tak i jern. Økt nedbrytning av røde blodceller gir hemolytisk anemi

Noen blodsykdommer kan gi forandringer i blodmargen. Beinmarg kan tas ut fra brystbeinet med en sprøyte med kanyle (sternalpunksjon) eller fra hoftebeinet (crispunksjon). Atypiske leukocytter kan under spesielle forhold gi leukemi. Leukemi vil si at en av typene hvite blodceller deler seg raskt i beinmargen, og mange av dem modnes ikke normalt. Etter hvert vil de fortrenge røde blodceller og blodplater, noe som kan gi anemi, blødninger og infeksjoner.

Det tok lang tid før man fikk utviklet kirurgiske operasjonsmetoder som muliggjorde operasjoner i hjertet, grunnet de store blodmengdene som pumpes, og hjernens følsomhet for oksygenmangel grunnet manglende sirkulasjon. Den første hjertetransplantasjon ble foretatt av Christiaan Barnard 1967 i Sør-Afrika. Noen trodde at fjernet man hjertet så fjernet man "sjelen". Det første kungstige hjertet ble tatt i bruk i 1969. Transplantasjoner er avhengig av immunedsettende stoffer e.g. syklosporin som hindrer kroppens avstøttingsmekanismer. Ved tilsetning av kaliumklorid kunne man få hjerte til å slutte å slå, og klaffoperasjoner etc. ble mulig.

Nyrer og ekskresjon, salter og vannbalanse

Saltbalanse og tap eller avgivelse av vann i dyreceller er styrt av osmoregulering. Osmoregulering og utskillelse av avfall fra metabolismen skjer via **ekskresjonssystemer**. Alle dyr i ferskvann og terrestre dyr, samt mange marine dyr har osmoregulering. Sjøvann inneholder ca. 3.5% salt. I brakkvannsområder, estuarier, skjer det store endringer i saltinnholdet i vannet ved flo, fjære og med flomvann fra elver. Dyr som tåler store variasjoner i saltinnholdet i vann kalles **euryhaline** (gr. *eury* - vid), og har stor evne til osmotisk regulering. Slike dyr har optimal saltkonsentrasjon i kroppen uavhengig av omgivelsene. For dyr som lever i ferskvann vil vann forsøke å komme inn i kroppen, og de taper salter til omgivelsene. Ferskvannsfisk er dekket av skjell og slim, men vann kommer inn via gjeller og mage-tarmkanal, sammen med salter, bl.a. litt natriumklorid. Terrestre dyr vil oppleve kontinuerlig dehydrering. Terrestre amniote vertebrater som fugl, krypdyr og pattedyr bevarer vann og er tilpasset et liv på land. Fugl og pattedyr er endoterme, har høy metabolisme og skiller ut mye nitrogenavfall. Noen pattedyr er tilpasset

ekstrem tørke, f.eks. kan ørkenrotter bruke vann fra egen metabolisme. Lunger, huden med svettekjertler og fordøyelsessystem deltar også i osmoregulering og utskillelse av avfall. Gallesalter fra nedbrytning av røde blodceller i leveren kommer ut gjennom tarmen med fesces. Lever lager urea og urinsyre som fraktes til nyrene. Dyr som ikke tåler store variasjoner i ytre saltholdighet kalles **stenohaline** (gr. *stenos* - smal; *halinos* - salt).

Marine invertebrater er ofte i osmotisk likevekt med det omgivende saltvannet (**osmokonforme**), dvs. kroppsvæsken er i likevekt med det ytre sjøvannet, men selv om de er isoosmotiske så kan det være en regulering av forholdet mellom de forskjellige ionene i kroppsvæsken. Osmokonforme dyr regulerer ikke aktivt den indre osmolariteten i cellene og de er isoosmotiske i forhold til omgivelsene. **Osmose** er transport av vann over en **semipermeabel membran** som atskiller to løsninger med forskjellig saltkonsentrasjon. Proteinmolekyler er for store til å kunne passere en cellemembran. To løsninger er **isoosmotiske** hvis de har samme osmolaritet og det skjer da ingen netto vanntransport over membranen. **Osmolaritet** angir den totale saltkonsentrasjon, og osmotisk trykk er avhengig av total mengde oppløste stoffer. **Diffusjon** er passiv bevegelse av partikler ned en konsentrasjonsgradient inntil likevekt oppnås. Faktorer som påvirker diffusjon er konsentrasjonsgradienten, overflateareal og membranpermeabilitet. Diffusjonen kan lettes ved at ioner beveger seg raskere enn forventet ut fra konsentrasjonsgradienten. Dyreceller står i kontakt med hverandre gjennom **gap sammenføyninger** hvor det er en tunnel med proteiner mellom to celler som gir lett passasje av ioner. eller kan også ha **tette sammenføyninger** hvor det er et membransegl mellom to celler f.eks. i blod-hjernebarrieren hvor veggene i blodkapillærene er lite permeable og transporten skjer ved transportproteiner som hindrer at uønskete stoffer kommer inn i hjernen. Tilsvarende finnes det en blod-testis barriere.

Svamper, nesledyr og pigghuder mangler ekskresjonsorganer. Marine invertebrater skiller ut ammoniakk og karbondioksid over hele kroppen eller via gjeller og ekskresjonsorganer. Protozoer som lever i ferskvann har kontraktile vakuoler som pumper ut vann. Dyr i ferskvann må opprettholde en indre saltkonsentrasjon i kroppsvæsken som er høyere enn i vannet de lever i. I motsetning til dyr i saltvann som risikerer å tørke ut. Kroppsvæsken hos terrestre dyr har et saltinnhold som ligner på det i saltvann og er er reminisens fra opprinnelig marine former.

Ekskresjonen skjer via ultrafiltrering eller aktiv transport.

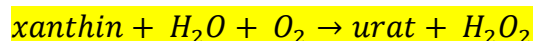
Vertebratene er osmoregulatorer, og har en stabil indre saltkonsentrasjon uavhengig av omgivelsene. Vertebrater i ferskvann har høyere indre saltkonsentrasjon enn i vannet omkring. De må holde vannet ute, og er utsatt for salttap. Marine vertebrater har bare ca. 1/3 av den ytre saltkonsentrasjon, og må holde på vannet for ikke å tørke ut. På land er dyrene utsatt for å miste vann. Terrestre dyr må spare på vann og vanninntak og vanntap er regulert. Vann kommer inn i kroppen via drikke og mat, samt blir laget i metabolske reaksjoner. Reptiler, fugler og pattedyr må holde på vann for ikke å bli dehydrert. Innholdet av salter i blod og kroppsvæske blir justert, og overskudd av vann, salter og avfallsprodukter fra metabolismen blir fjernet fra kroppen. Karbondioksid fjernes via respirasjonssystemet.

Noen dyr tåler inntørking (anhydrobiose) f.eks. tardigrader, som kan miste det meste av vannet og gå inn i en dvaletilstand. Høyt innhold av trehalose beskytter dyret mot dehydreringen. Når vanntilgangen øker kan de reabsorbere vann og starte ny aktivitet.

Når protein og nukleinsyrer metaboliseres blir det dannet et overskudd av nitrogen som må fjernes fra kroppen. Nitrogen fra deaminering av aminosyrer gir giftig **ammonium** (NH_4^+) som et avfallsprodukt. Akvatiske invertebrater skiller ut ammonium og karbondioksid i vannmassene omkring dyret. Ferskvannsfisk skiller ut ammonium fra gjelleepitélet. Terrestre vertebrater skiller ut to aminogrupeer fra aminosyrer sammen med karbondioksid i form av **urea** ($(\text{NH}_2)_2\text{C}=\text{O}$). Urea blir laget i ureasyklus, og dyr tåler bedre høye konsentrasjoner av urea sammenlignet med ammonium. Amfibier og pattedyr skiller ut urea, men landlevende krypdyr og fugl skiller ut **urinsyre** i form av lite løselige krystaller blandet sammen med fast avføring. Urinsyre er et nedbrytningsprodukt fra nukleinsyrer (puriner), men kan også bli dannet fra ammonium. Urinsyre er lite løselig i vann er en forutsetning for at embryo fra krypdyr og fugl skal kunne leve inne i et egg uten å bli forgiftet av sitt eget nitrogenavfall. Beinfisk skiller også ut **allantoinsyre** og andre pattedyr skiller ut **allantoin**.

F.eks. puriner som AMP brytes ned til inosinmonofosfat katalysert av adenylat deaminase. Inosinmonofosfat omdannes til hypoxanthin katalysert av nukleosid fosforylase.

AMP → inosinmonofosfat → hypoxanthin → xanthin → urinsyre.



Overgangen fra xanthin til urinsyre katalyseres av xanthin oksidase:

Urinsyre kan omdannes til allantoin katalysert av uricase og videre til allantoinsyre katalysert av allantoinase.

urinsyre → allantoin → allantoinsyre → urea + glyoksylsyre.

Edderkopper kan skille ut nitrogen i form av guanin.

Ekskresjonsorganer

Nefridier er ektodermale invaginerte rør. Nefridier med lukket ende og som ender blindt inne i kroppen i form av **flammeceller** med cilier kalles **protonefridier**. Flammecellene ligger i interstitialvæsken og ciliene slår kontinuerlig, en bevegelse som ligner på slikkende flammer i en brann. Væske kommer inn i flammecellene og ciliene driver væsken sakte fram i et nettverk av greinete ekskresjonsrør og overskudd av væske kommer ut på utsiden av dyret gjennom **nefridioporer**. Protonefridier som regulerer innholdet i den interstitielle kroppsvæsken finnes hos slimormer, flatormer, bukhåringer og priapulider, dessuten i larvestadiet hos mangelbørstede leddormer. Flatormer mangler kroppshulrom og sirkulasjonssystem, men har et greinet system av protonefridier med flammeceller gjennom hele kroppen. Flatormer og nemertinere skiller ut avfall både gjennom protonefridier og generelt gjennom kroppsveggen.

Interstitialkroppsvæske pumpes gjennom flammeceller ved hjelp av bunter med cilier. Protonefridiene danner et greinet lukket rørsystem uten indre åpninger, og som

går gjennom hele kroppen. I ekskresjonsrørene blir vann og nyttige metabolitter og salter reabsorbert, mens nitrogenavfall i form av ammonium eller ammoniakk, samt andre avfallsstoffer diffunderer ut gjennom kroppsveggen. pH-likevekten mellom ammonium og ammoniakk har pK_a -verdi ca. 9.4, dvs. Det er bare ved basiske forhold (høy pH at det forekommer ammoniakk).

Metanefridier er åpninger med cilier fra coelomet og finnes hos mange børstede- og fåbørstede leddormer, igler og noen bløtdyr. I hvert av segmentene hos leddormene finnes det et par med metanefridier. Metanefridiene har åpning i begge ender. Hvert metanefridium har en indre åpning til coelomet i en trakt med cilier, og en åpning til utsiden via en nefridiopore. Metanefridier er mer avanserte enn protonefridier, og har ekskresjonsrør som har indre åpninger som kan samle kroppsvæske. Væske kommer inn gjennom en traktformet rør dekket av cilier, kalt **nefrostom**, og går igjennom metanefridiene, og samles i en blære som tømmes på utsiden av kroppen gjennom nefridioporer. Metanefridiene er omgitt av et nettverk av blodkapillarer. Både i protonefridier og metanefridier kommer væske inn i og strømmer ut gjennom ekskresjonsrør hvor nyttige stoffer (glukose, aminosyrer, vann, mineraler) reabsorberes og avfall utskilles.

Invertebrater i ferskvann har nefridier hvor ekskresjonsstoffer går over en membran og inn i et samleorgan hvor det utskilles gjennom en pore. Coelomkanaler er mesodermkanaler fra coelom til utsiden og kan fungere som gonadekanal i tillegg. Protister og svamper kan benytte **kontraktil vakuoler** som vannbalanseorgan. Vakuolen kan tømmes rytmisk gjennom en pore på den ytre overflaten.

Insekter med Malpighiske rør

Insekter og terrestre leddyr har **Malpighiske rør** som er rørutvekster fra fordøyelseskanalen som greiner av i overgangen mellom midttarm og baktarme. Enden av de trange rørene som vender vekk fra tarmsystemet er tette og omgis av kroppsvæske (hemocoel). Malpighiske rør koblet til midttarmen brukes til å skille ut nitrogenavfall fra hemolyme og de deltar i osmoregulering. Epitelceller i rørene frakter nitrogenavfall og ioner fra kroppsvæsken til det indre av rørene. Væsken passerer baktarmen på vei ut gjennom rektum. Salter og vann blir reabsorbert i epitelceller i rektum og det skilles ut tørt nitrogenavfall. Det skilles ut K^+ til rørene og vann og avfallsstoffer følger etter. K^+ tas deretter opp igjen av baktarmen, noe som gir en osmotisk gradient i ekskresjonen. Krepsdyr har parvise **antennekjertler** på hodet, men som mangler nefrostom. Væsken filtreres vha. hydrostatisk trykk, og i en rørformet del reabsorberes nyttige stoffer.

Nyrer hos vertebrater

Vertebratene (virveldyrene) har nyrer som skiller ut nitrogenavfall og opprettholder væskebalansen. Ekskresjonsrørene hos vertebratene kalles **nefroner** og de er samlet i nyrer som deltar i osmoregulering av blodet. Vertebratene baserer seg på en trykkdrevet filtrering hvor væsken presses gjennom en membran. Protein og blod holdes tilbake, men vann og små molekyler går igjennom. Vannet reabsorberes

etterpå fra filtratet, sammen med nyttige aminosyrer og sukker. Filtrering og reabsorbering skjer i nyrene. Det går et nettverk med blodkapillarer gjennom nyrene. Nyrearteriene fører blod inn i nyrene og blodet kommer ut gjennom nyrevenen. Urin kommer ut fra nyrene gjennom urinrør som samles i en urinblære. I embryo hos rundmunner finnes en segmentert urnyre (*archinephros*) bestående av ekskresjonsrør med åpne nefrostomer. Det reproduktive systemet utvikles ved siden av ekskresjonssystemet fra samme del av mesodermen, og har felles deler av utførselveien.

Utviklingen av nyrene er delt i tre deler: **fornyre** (*pronephros*), **mellomnyre** (*mesonephros*) og **etternyre** (*metanephros*). Fornyren er embryonal og finnes hos i embryonalstadiet hos alle vertebrater. Tverrmunner, krypdyr, fugl og pattedyr har en rudimentær fornyre med degenererte pronefriske rørkanaler. Stør har to fornyrer som består av pronefriske rør (urinkanaler) som forener seg til en urinleder som munner ut ved gattet. Rørene har en indre traktformet åpning med flimmerhår med åpning mot kroppshulen som inneholder et nøste (*glomus*) dannet fra kapillarer fra aorta.

Mellomnyren (*mesonephros*) er den virksomme nyren hos slimål, niøyer, fisk og amfibier, og har en overgangsfunksjon hos embryostadiet hos krypdyr, fugl og pattedyr. Mellomnyren har i starten en segmentering av urinkanalene. Det er greining av kanalene som også blir lange, omgis av bindevev og danner et organ. Hver urinkanal begynner som en **Bowmansk kapsel**. Urinkanalene har en trakt ved munningen dekket av flimmerhår. Mellomnyren henger sammen med fornyregangen som virker som urinleder. Gangene som hos amniote dyr utvikles til sædleder (*vas deferens*) kalles Wolffske ganger etter embryologen C.F. Wolff (1732-1794). Testosteron reagerer med en reseptor på vevet i det Wolffske ganger som resulterer i dannelsen av epididymis, sædleder og seminale vesikler. Testosteron som kan omdannes til dihydrotestosteron gir også utvikling av penis og pung. Mellomnyren blir varig hos rundmunner, fisk og amfibier. Fornyren forsvinner. Mellomnyren ligger på ryggsiden. På fosterstadiet hos krypdyr, fugl og pattedyr er mellomnyren stor og velutviklet.

Etternyren (*metanephros*) er nyren hos voksne amniote dyr, hvor *mesonephros* degenererer. Etternyren dannes bak mellomnyren, er mer kompakt og inneholder mange Bowmanske kapsler i ytterkanten av nyren. Herfra går det lange buktede urinkanaler. Yttertrakten mangler. *Metanephros* har en egen sekundær **urinleder** (*ureter*).

Det er en samutvikling av testiklene og nyrene med tilhørende utførselkanaler. I *mesonephros* er testiklene og epididymis avledet fra *mesonefriske* rør og er koblet til den *mesonefriske* samlekanalen. I *metanephros* får nyrene egen urinleder, mens *mesonefriske* kanaler utvikles til sædleder (*vas deferens*).

Ekskresjon hos fisk

Nyrene hos fisk har en viktig funksjon i saltbalansen. I ferskvannsfisk pumpes ioner inn, og i saltvannsfisk pumpes det ut ioner. Saltvannsfisk er hypoton i forhold til saltvannet. Ferskvannsfisk er hypertont i forhold til ferskvann. For å kompensere for vanntapet må saltvannsfisk innta mye vann. De trenger derfor å reabsorbere vann og skille ut salter.

Ferskvannsfisk

Ferskvannsfisk er hyperosmotiske i forhold til ferskvann og tar opp vann kontinuerlig ved osmose. De kompenserer for dette ved å skille ut store mengder av en tynn urin. Samtidig mister de salter. Dette kan kompenseres ved å spise saltholdige byttedyr. Epitélet på gjellene kan også ta opp natrium og klorid fra vannmassene. Filtrering og reabsorpsjon skjer i et stort antall rørformete **nefroner**. I spissen av hvert nefron er det et nettverk av blodkapillarer kalt **glomerulus**. Ferskvannsfisk har nyrer med store glomeruli. Væske presses ut gjennom veggen på årene i glomerulus. **Bowmans kapsel** ligger omkring glomerulus og tar imot glomerulusfiltratet. Videre i nefronet skjer det reabsorpsjon. Først følger en smalere hals med cilier. Deretter følger et proksimale segment hvor sukker, divalente ioner og små polypeptider tas opp. Så følger et intermedialt segment med cilier. Det distale segmentet tar opp Na^+ , K^+ og Cl^- . Den siste delen reabsorberes vann (untatt ferskvannsfisk) og konsentrert urin ledes til **urinblæren**. Ciliene driver transporten framover. Ferskvannsfisk har ikke reabsorpsjon av vann og skiller ut store mengder fortynnet urin sammenlignet med saltvannsfisk. Dette gjør at det kan skilles ut ammonium som blir fortynnet. **Anadrome fisk** som laks har osmoregulering som marine fisk i sjøen og som ferskvannsfisk i elva. Hvis en ferskvannsfisk kommer i kontakt med saltvann vil den raskt tape vann til omgivelsene og død ved osmotisk organsvikt.

Saltvannsfisk

Marine beinfisk er hypoosmotiske i forhold til sjøvannet. Det vil si at de har en kroppsvæske med lavere konsentrasjon av oppløste stoffer enn sjøvannet. De inneholder mer vann enn det er i sjøvann. Marine fisk drikker sjøvann og mesteparten av mengden natriumklorid blir fraktet til gjellene hvor det blir skilt ut via spesielle celler. Overskudd av salter kan også skilles ut med avføringen eller via nyrene. Saltvannsfisk mangler cilierommene i nefronene. Saktere bevegelse gir mer effektivt vannopptak. Proximale segmenter tar opp sukker som hos ferskvannsfisk, men pumper ut ioner som kalsium (Ca^{2+}), magnesium (Mg^{2+}), sulfat (SO_4^{2-}) og fosfat (HPO_4^-). De distale segmenter tar opp vann, men ikke effektivt. Marine beinfisk skiller ut lite urin via nyrene, og nyrene har små glomeruli.

Hai og skater reabsorberer avfallsstoffet urea slik at konsentrasjonen av urea blir høy i blodet, og blir derved isoton med vannmassene rundt. Hos andre vertebrater vil konsentrasjoner av urea ødelegge proteiner. Marine bruskfisk som haier og skater har en indre saltkonsentrasjon som er lavere enn sjøvannet ved at de skiller ut overskudd av salt gjennom rektalkjertler. Allikevel er bruskfisk delvis osmokonforme siden de akkumulerer mye urea i kroppen, dvs. vann kommer inn i kroppen via osmose. Bruskfisk har nyrer med store glomeruli som reabsorberer urea, og skiller ut store mengder hypoton væske. Haier lager trimetylaminoksid som beskytter proteinene mot de høye konsentrasjonene av urea. Det foregår uvetting dreping av hai hvor bare haifinnen brukes for å lage haifinnesuppe, resten av haien kastes.

Amfibier og reptiler

Nyrene til reptiler i ferskvann og amfibier ligner den hos ferskvannsfisk. Marine krypdyr og marine fugl skiller ut salt via saltkjertler nær nese-øye region. Urinen kan ikke bli mer konsentrert enn blodplasma. Amfibier skiller ut vann gjennom hud og nyrer, og det kan tas opp salter gjennom huden. Amfibiene lever i fuktige miljø på land, skiller ut urea og kan reabsorbere vann fra urinblære. Pattedyr har imidlertid en meget effektiv reabsorpsjon av vann og kan lage meget konsentrert urin, spesielt dyr som lever i et tørt miljø. Krypdyr har isoosmotisk urin laget fra kortikale nefroner, men epitel i kloakken reabsorberer vann slik at det omtrent bare skiller ut urinsyre.

Pattedyr

Urinsystemet hos pattedyr består av nyrer, urinleder, urinblære og urinrør. Nyrene (*renes*), som delvis er dekket av en bindevevskapsel, **peritoneum**, og på baksiden innleiret i fett, ligger på hver sin side av virvelsøylen. Nyrene er bønneformete og har glatt overflate, men hos noen dyr har den furet overflate eller det kan være flere smånyrer (*renculi*). De rødbrune **nyrene** (*metanephros*) ligger mot ryggsiden i kroppshulen like under mellomgulvet. Nyrene har en innbuktning (nyreform) ved **nyreporten** (*hilum*) hvor urinledere og blodårer forbindes med nyrene. På forsiden er nyren dekket av bukhinnen. Urinlederene kommer ut av nyrene fra et hulrom kalt **nyrebekken**. Fra nyren går det en **urinleder** (*ureter*) til en **urinblære** (*vesica*) hvor urinen samles før den går ut et **urinrør** (*urethra*). Alle pattedyr har en urinblære, og urinblæren består av fleksibel glatt muskeltatur og epitelvev som kan strekkes og krympes. Porsjoner med urin tømmes fra urinblæren ut gjennom urinrøret. Hos hannen kommer det lange urinrøret ut gjennom en penis, og urin og sæd kommer ut gjennom samme kanal. Hos hunnen er urinrøret kort, leder bare urin, og med åpning like over åpningen til vagina. Urinen inneholder urea eller urinsyre. Urinlederen går ut gjennom nyreporten (*hilus*) og innenfor nyreporten er det et hulrom (*sinus renalis*). Nyrene har en ytre del kalt nyrebark og en indre del kalt nyremarg. Den delen av nyren som ligger inn mot *sinus* kalles **nyremarg** (*medulla*), og den ytre delen kalles **nyrebark** (*cortex*). **Nyremargen** inneholder de langstrakte **Henles sløyfer** og **samlekanalene**. Alt er gjennomvevet av hårrørskapillarer. **Nyrebarken** inneholder koppformete **Bowmanske kapsler** dannet fra blindenen av urinkanalene, og de slyngete øvre delene av urinkanalene (proksimale og distale tubuli) som mottar filtratet fra blodet. Bowmans kapsel ligger omkring et nøste med blodkapillarer kalt **glomerulus**, koblet til en lang delvis krøllet urinkanal. Et glomerulusnøste med en tubulus kalles et **nefron**, og hver nyre har omtrent en million nefroner. Nefronrøret kalles **urinkanal** (*tubulus*). Tubulis er delt i tre områder: en **proksimal sammenkrøllet tubulus** som leder filtratet fra Bowmans kapsel til en lang hårnålsformet rett **Henles sløyfe** og som går over i en **distal krøllet tubulus** som leder filtratet ned i en samlekanal. Henles sløyfe har en nedadstigende grein som mottar filtratet fra proksimal tubulus, og en oppadstigende grein som filtratet passerer på vei til distal tubulus. Blodet filtreres i glomerulus og trykket i blodkapillarene presser filtrat ut i nyrekanaler. Filtratet er fritt for plasmaprotein og

blodceller.

I nyren er det en utvidelse av urinlederen kalt **nyrebekken** (*pelvis renis*) som ender i utvidelser, **nyrekalker**, i kontakt med **nyrepyramider**. Det er 8 -12 konusformete nyrepyramider i nyremargen. Spissen av hver nyrepyramide, **nyrepapille**, er det mange **nyreporer** som er åpninger til samlerør, nyrekalker. Fra toppen av nyrepyramidene som stikker ned i nyrekalken renner det urin ned i det traktformete nyrebekkenet.

Blodet kommer fram til nyren via **nyrearteriene** fra aorta. Hos mennesker passerer omtrent 1/5 av blodet fra hvert hjerteslag gjennom nyrene. Arteriene går mellom nyrepyramidene og ender ytterst i nyrebarken som kapillærårenøster (*glomeruli*, ent. *glomerulus*). Rundt glomerulus ligger det et tynt rør (*tubulus*) som bukker seg rundt i nyrebarken (proksimal tubulus). Glomerulus ligger inne i Bowmanns kapsel. Nyrekanalene hos fugl og pattedyr har en ekstra hårløkkesløyfe (Henles sløyfe) mellom proksimal tubulus og distal tubulus, som går ned til nyrepyramidene og opp igjen i nyrebarken hvor tubulus på ny krøller seg (distale tubulus), før den går over i et større samlerør som tar imot filtratet. Samlekanalen mottar filtrat fra mange kanaler.

Mennesker har to typer nefroner: **kortikale nefroner**, som er de fleste, med relativt små glomeruli og som navnet sier ligger i nyrebarken og den ytre delen av nyremargen. Den andre typen er færre **juxtamedullære nefroner** med store glomeruli og lange løkker med Henles sløyfer dypt ned i nyremargen. Juxtamedullære nefroner deltar i konsentrering av urinen. Dyr som lever i tørre områder har meget lang Henles sløyfe, mens som dyr som lever i vann f.eks. bever har kort Henles sløyfe som resulterer i en lite konsentrert urinløsning. Fugler har generelt kortere Henles sløyfe enn pattedyr. Hvert nefron er omgitt av blodkapillarnett. Blodkapillarer som kommer fra nyrearterien, greiner seg og danner glomerulus kalles **afferente arteriol** (tilførende arteriol) som leder blodet inn i kapillærene i glomerulus. Når blodet passerer glomerulus så blir noe av blodplasma presset ut i Bowmanns kapsel. Veggene i Bowmanns kapsel har en spesiell type epitelceller kalt **podocyter** (gr. *pous* - fot) med cytoplasmatiske utvekster. Filtreringsspalter mellom podocytene danner en permeabel filtreringsmembran hvor små molekyler som mineralsalter, aminosyrer og glukose kommer igjennom, mens plasmaproteiner og blodceller blir holdt tilbake. Blodet kommer inn i kapillærør i glomerulus. Det høye blodtrykket i Bowmanns kapsel gjør at væske (forurin/ultrafiltrat) presses ut av kapillærene og inn i tubulus. Små molekyler som kan komme igjennom kapillarveggen kommer inn i tubulus, slik at filtratet inneholder sukker, nitrogenavfall, salter og andre molekyler i samme konsentrasjon som i blodplasma. Vann som blir reabsorbert fra forurinen via tubulus fraktes ut av nyrene via blodårene. Nyrene er spesielle i forhold til andre organer ved at blodet går fra glomeruluskapillarene til efferente arterier som leder blodet vekk fra glomerulus og som fører blodet videre til et nytt sekundært kapillærnettverk, **peritubulære kapillarer**, som omgir tubuli. Peritubulære kapillarer mottar nyttige stoffer som skal returneres tilbake til blodet. Blodkapillarer som kommer ut fra Bowmanns kapsel og greiner seg rundt proksimal og distal tubulus (peritubulære kapillarer) kalles **efferente arteriol** (fraførende arteriol). Blodet som kommer inn i glomeruluskapillarene får høyt trykk fordi det er stor motstand i de efferente

arteriolene. Kapillarene som greiner seg ned fra peritubulære kapillærer og ligger rundt Henles sløyfe kalles *vasa recta*, og er et langt rett kapillar som kommer fra efferente arterioler i juxtamedullære nefroner, og som kan ta opp vann fra filtratet som diffunderer ut i den interstitielle væsken. Blodet går ut av nyren via venuler og nyrevene.

Det er ca. 1 million nefroner i en nyre hos mennesker. Det går 1.2 liter blod gjennom nyrene per minutt, og blodet mister ca. 10% av volumet som blir til glomerulusfiltrat og nyrene kan behandle opptil 180 liter med filtrat per dag, som ender med at det daglig skilles ut ca. 1.5 liter urin hos et menneske. Det konsentrerte filtratet kalles **urin**. Omtrent 99% av de nyttige stoffene blir reabsorbert i nyrene hvor sukker, aminosyrer og salter tas opp igjen, mens overskudd av salter og avfall blir igjen i filtratet.

Henles sløyfe brukes til å lage en **motstrømsløkke** som gir mer effektiv reabsorpsjon av vann og oppkonsentrering av urinen, spesielt hvis sløyfen er lang. Den tubulære sekresjonen fra proksimale tubulus i nyrebarken starter med utskillelse av natriumklorid (NaCl), og vann følger etter ut av tubulus. Oppkonsentreringen gir økt innhold av NaCl i urinen. Epitelcellene i tubulus er tynn med mange mitokondrier som produserer energi til aktivt opptak av stoffer. Alt sukker (glukose) blir reabsorbert i den proksimale tubulus (fl.t. tubuli), sammen med natrium (Na⁺), klorid (Cl⁻) og kalium (K⁺). På den nedadstigende delen av Henles sløyfe som går ned i nyremargen, og som er permeabel for vann, men lite permeabel for natrium og urea, skilles det ut vann og urinen blir ytterligere oppkonsentrert. I den oppadstigende delen av Henles sløyfe er det en trang kanal og på veien opp blir membranen mindre permeabel for vann, samtidig som det skilles ut natriumklorid fra den oppstigende Henles sløyfe blir urinen fortennet. I distale tubulus i nyrebarken blir mer vann utskilt og reabsorbert, og på veien ned samlerørene som på nytt går ned i nyremargen igjen blir natriumklorid og vann tatt opp slik at urinen på nytt blir oppkonsentrert. Hele veien rundt tubulus ligger det et nett med kapillærer. Samlerørene blir deretter tømt i nyrebekkenet (*pelvis renis*). Når væskeinntaket er lavt er urinen konsentrert. Urin kan inneholde ca. 1400 milliosmol per liter (mOsm/L), sammenlignet med blod (ca. 300 mOsm/L).

Glukose blir vanligvis fullstendig reabsorbert i nyrene, men ved sukkersyke (diabetes) stiger konsentrasjonen av glukose i blodplasma pga. mangel på insulin. Ved sukkersyke blir den øvre grensen for mye glukose som kan reabsorberes oversteget og glukose finnes igjen i urinen. Ved sukkersyke eller økt nedbrytning av fett kan det også finnes store mengder ketoner i urinen.

Pattedyr og fugl har lokalt høy saltkonsentrasjon i nefroner der vannabsorpsjonen skjer. Det osmotiske trykket er minst i nyrebarken (cortex) med en økende gradient mot nyremargen (medulla), og høyest der hvor urinen går ut av samlerørene.

Mye plantekost gir en mer basisk urin. Fargen på urinen er gul. Terrestre dyr taper vann ved fordampning fra kroppens overflater, og via urin og avføring. Vanntapet erstattes ved å drikke vann hvis det er tilgjengelig, eller ved å beholde vannet som kommer med maten og ta vare på metabolsk vann som kommer fra oksidasjon av maten.

Natrium blir effektivt reabsorbert i nyrene, men ved for høyt saltinntak (>20 g per dag) klarer ikke nyrene å skille ut overskuddet raskt nok og økt mengde væske samles i kroppen. Reabsorpsjonen av natrium reguleres av steroidhormonet aldosteron fra binyrene. Aldosteron øker reabsorpsjonen av natrium i distale tubuli. Dyr som lever på bare plantekost får lav tilførsel av natrium, siden plantene har lavt opptak av natrium fra jorda. Utsetting av saltslikkestein gir økt tilgang på natrium. Mennesker klarer ofte ikke å erstatte apetitten på salt og får for høyt saltinntak, med tilhørende høyt blodtrykk.

Hval, delfiner og andre marine pattedyr svelger salt sammen med maten. Marine pattedyr lager konsentrert urin som er saltere enn sjøvann. Sjøpattedyr som spiser mat med mye protein må skille ut mye urea, men må samtidig unngå å tape for mye vann. Det er et lite paradoks at dyr som lever i saltvann må spare på ferskvannet og står i fare for å tørke ut.

Endokrin regulering av ekskresjonen

Reabsorpsjonen av vann fra urinen styres av **antidiuretisk hormon (ADH/vasopressin)** som lages fra hypothalamus i hjernen, og blir lagret og skilles ut fra hypofysebaklappen (neurohypofysen). Når væskeinntaket i kroppen reduseres i forhold til væsketapet starter dehydrering av kroppen, blodvolumet minsker, og derved øker saltkonsentrasjonen i blodet som gir økt osmotisk trykk. Reseptorer i hypothalamus reagerer på økt osmotisk trykk og aktiverer baklappen slik at den skiller ut mer ADH. ADH øker reabsorpsjonen av vann ved å øke permeabiliteten til distale tubuli og samlerørene, slik at mer vann blir reabsorbert. ADH åpner vannkanaler (akvaporiner) i samlerørene slik at vann kommer raskt igjennom plasmamembranen. Det sitter osmoreseptorer i hypothalamus som registrer osmolariteten i blodet. Hvis osmolariteten øker betyr det at kroppen mister mye vann. Et **tørstesenter** i hypothalamus reagerer også på dehydreringen og gir signal til kroppen om å øke vanninntaket ved å øke tørsten. Hvis man drikker mye væske blir blodet tynnere og det osmotiske trykket synker. Dette reduserer utskillelsen av ADH som medfører at vannkanalene i samlerørene lukkes, mindre vann blir reabsorbert og nyrene lager store mengder fortynnet urin, og man må ofte på toalettet.

ADH samvirker med hormonet aldosteron i reguleringen av ekskresjonen. Konsentrasjonen av natrium i kroppen blir regulert av hormonet aldosteron utskilt fra binyrebarken. Aldosteron stimulerer reabsorpsjonen av natrium (Na^+) i distale tubuli og samlekanaler. Når blodtrykket synker aktiveres sekresjonen av aldosteron, reabsorpsjonen av natrium øker og resultatet blir blodvolumet minker og blodtrykket øker igjen. Alkohol hemmer utskillelsen av ADH og derved øker utskillelsen av urin når man har drukket alkoholholdig drikke.

Nær de afferente arteriolene ligger **juxtaglomerulært apparat** (l. *juxta* - nær til; *glomerare* - danner en ball), en samling celler som reagerer på natriumkonsentrasjonen i blodet eller redusert blodtrykk. Responsen i juxtaglomerulært apparat er at nyrene skiller ut det diuretiske enzymet **renin** til blodet. Renin skilles ut hvis det er lavt innhold av natrium i blodet eller hvis blodtrykket er for lavt. Renin omdanner et inaktivt plasmaprotein kalt

angiotensinogen til **angiotensin I**. **Angiotensinomdannende enzym** katalyserer omdanningen av angiotensin I til det aktive peptidhormet hormonet **angiotensin II** (gr. *anggeion* - kar/rør/åre) som øker blodtrykket ved at arteriolene trekker seg sammen. Hastigheten på filtreringen i nyrene øker når blodtrykket stiger. Angiotensin II bidrar også til økt syntese og utskillelse av **aldosteron** fra binyrebarken. Aldosteron aktiverer reabsorpsjonen av natrium fra distale tubuli. Angiotensin II aktiverer selv reabsorpsjonen av natrium fra proksimal tubulus. Ialt fører dette til økt ekstracellulær væske og økt blodtrykk. Når konsentrasjonen av natrium øker i blodet med medfølgende økning i blodvolum så reduseres ytterligere utskillelse av renin. Angiotensin stimulerer også tørste.

Noen legemidler mot høyt blodtrykk (hypertensjon) kan virke ved å blokkere syntese av angiotensin II ved å hemme angiotensinomdannende enzym i epitelceller i blodkapillarene bl.a. i lungene.

Atrial natriuretisk peptid (ANP) er skilles ut fra hjertets forkammere hvis blodtrykket og blodvolumet øker. Når blodvolumet øker så strekkes forkammerene (atriene) og ANP skilles ut i blodet. ANP ligger lagret i granuler i hjertemuskelcellene. ANP dilaterer afferente arterioler og øker filtreringen i glomerulus. ANP hemmer frigivelsen av **renin** og reduserer mengden **aldosteron** i blodet, og derved hemmer ANP indirekte reabsorpsjonen av natrium i samlerørene i nyrene. Dette fremmer ekskresjon og natrium reduserer reopptaket av natrium og derved reduseres blodtrykket og blodvolumet, og urinutskillelsen øker.

Alkohol hemmer utskillelsen av ADH og gir økt utskillelse av væske og dehydrering av kroppen.

Nyrene produserer hormonet **erythropoietin** som stimulerer produksjonen av røde blodceller i beinmargen. Nyrene lager også 1,25-dihydroksyvitamin D₃ som stimulerer kalsiumopptaket i tarmen.

Sykdommer i urinsystemet

Hyperoxaluria er en genetisk sykdom hvor kalsiumoksalat felles ut i nyrene som nyrestein. Hos friske mennesker omsettes glykoxylat til aminosyren glycin vha. enzymet alanin glykoxylat aminotransferase i peroksysomene. En mutasjon i genet som koder for dette enzymet gjør at glykoxylat istedet oksideres til oksalsyre som blir utskilt av nyrene og som felles ut i reaksjon med kalsium.

Kvinner har kort urinrør sammenlignet med menn, og blir derfor lett utsatt for infeksjoner i urinrøret som kan gi bl.a. blærekatarr (cystitt), nyrebekkenbetennelse. For å unngå dette settes det ekstra krav til renslighet, bl.a. under seksuell aktivitet.

Diabetes insipidus skyldes at hypofysebakklappen ikke lager nok antidiuretisk hormon (ADH) eller at ADH reseptorene i nyrene ikke fungerer. Dette gjør at det produseres store mengder urin som gir meget stor dehydrering. Urinrøret går gjennom blærehalskjertelen (prostata) som lager sedvæske, og prostatitt er betennelse i prostata. Urinsyregikt (podagra). Streptokokker og toksiske stammer av *E.coli* kan gi infeksjon og betennelse i glomeruli som kan resultere i nyresvikt. Spiss giftslørsopp inneholder et kationradikal (orellanin) som ødelegger nyrene. Når nyrene er ødelagt må toksiske avfallsstoffer fra blodet fjernes med dialyse samtidig som det ikke må skje for store endringer i blodets naturlige innhold. Fenol og p-cresol som kommer fra tarmbakterienes nedbrytning av aminosyrene fenylalanin og tyrosin er eksempler på uremiske toksiner som må fjernes fra blodet.

Immunsystemet beskytter mot sykdom

Immunsystemet hos invertebrater har en immunrespons som skiller selv og ikke-selv. Svamper har glykoproteiner på overflaten som kjenner igjen egen art og de har slim som fanger og dreper bakterier, bl.a. har de antimikrobielle peptider. Det finnes amøboide celler som kan fjerne fremmede stoffer og organismer via fagocytose. Hos invertebrater finner man Toll-gruppen av signalreseptorer som kjenner igjen patogener og patogenassosierte molekylmønstre, og den samme Toll-gruppen finnes hos makrofager i vertebrater og gir produksjon av antimikrobielle peptider og cytokiner.

Immunsystemet er utviklet for å kunne beskytte kroppen mot angrep fra infektøse parasitter og patogener (sykdomsfremkallende) organismer og fra molekyler eller cellebestanddeler som er ikke-selv forskjellig fra selv. Immunsystemet reagerer også på skadet vev i kroppen. For å kunne beskytte seg mot sykdomsframkallende virus, bakterier, sopp eller protozoer har vertebratene et immunsystem som kontrollerer om det finnes fremmede stoffer eller celler i blodstrømmen, og eventuelt fjerner fremmedstoffene. Patogener og parasitter kan komme inn i kroppen via mat, luft, vann, sår eller via kopulering. Selv om immunsystemet er effektivt er det bakterier og virus som har strategier som omgår immunsystemet. *Streptococcus pneumoniae* har en kapselvegg som motstår virkningen fra enzymer i lysosomene, og noen bakterier skiller ut stoffer som ødelegger membranene omkring lysosomene. *Listeria monocytogenes* lever inne i fagocyterende celler. HIV-viruset ødelegger immunsystemet innenfra.

Ikke-spesifikke forsvarsmekanismer (**ikke-spesifikk immunrespons**) skal hindre at skadelige mikroorganismer trenger inn i kroppen. Disse består av fysiske barrierer i hud og slimhinner som hindrer bakterier og virus å trenge igjennom. Slimet dekker overflater i respirasjons- og fordøyelsessystemet og urinveier. Slim, tårer, svette og spytt inneholder enzymet **lysozym** som ødelegger bakteriecelleveggene. På huden er det en normal bakterieflora, bl.a. melkesyrebakterier som skiller ut syrer som reduserer veksten av andre bakterier. Hos mennesker vil også sekreter fra svettekjertler gjøre hudoverflaten sur. I de øvre luftveiene vil flimmerhår og slim fange opp mikroorganismer og destruere disse ved fagocytose. I magen vil saltsyre drepe bakterier. Førstelinjeforsvaret er ikkespesifikt og organismer som infekterer blir drept av antimikrobielle stoffer eller spist av makrofager eller polymorfonukleære leukocytter som beveger seg inn i infeksjonsområdet fra blodstrømmen.

Hvis ikke dette virker aktiveres immunsystemet i kroppen til vertebrater, **spesifikk immunresepsjon** som er adaptiv og gir ervervet immunitet. Den spesifikke immunresponsen krever lenger tid for å bli aktiv, men når den starter er den meget effektiv. Den spesifikke immunresponsen omfatter de to hovedtypene **cellemediert immunitet** og **antistoffmediert immunitet**. Hvis fremmedstoffer kommer inn i kroppen vil immunsystemet gjenkjenne og fjerne dem. Fremmedstoffer som aktiverer

immunsystemet kalles **antigener**. Alle stoffer som er fremmede for immunsystemet virker som antigener. Proteiner er de kraftigste antigenene, men lipider eller store suktermolekyler som finnes på overflaten av invaderende sykdomsfremkallende organismer virker også som antigener. **Antistoffer** er spesifikke proteiner laget av immunsystemet og som kjenner igjen og binder seg til de immuniserende fremmedstoffer som virker som antigener. Immunsystemet har en **immunologisk hukommelse**, slik at det reagerer mer effektivt neste gang det kommer i kontakt med fremmede molekyler som det kjenner igjen fra tidligere.

Det er to typer celler som deltar i den spesifikke immunresponsen: **lymfocytter** og **antigenpresenterende celler**. Det er tre hovedtyper hvite blodceller (lymfocytter): **B-celler** som lages i beinmargen og **T-celler** som modnes i brisselen/thymus, men som også samles i lymfeknuter, milt, mandler og appendiks, samt **naturlige dreperciller**. T-celler deltar i cellemediert immunitet, er **cellulære soldater** som drar til stedet som er infisert og angriper infiserte kroppsceller og kroppsfremmede celler og bestanddeler. T-celler kan også fjerne celler som har mutasjoner. B-celler deltar i antistoffmediert immunitet. B-cellene lager antistoffer som sirkulerer i blod og merker og binder spesifikke antigener og gjør dem klar til ødeleggelse. Giftstoffer (toksiner) bindes av antistoffer og antigen-antistoffkomplekset ødelegges proteolytisk av proteaser. Når en celle eller virus blir merket og markert med antistoffer blir den spist opp av makrofager som er hvite blodceller. Hver B-celle koder for en glykoproteinreseptor som binder seg til en spesiell type antigen, og B-cellene blir aktivert når de binder antigen. B-celleaktiveringen krever også en type T-celler. Når B-cellene er aktivert deler de seg raskt og danner en klon av identiske celler. B-cellene modnes deretter til **plasmaceller** som lager spesifikke antistoffer som binder seg spesifikt til antigenene som opprinnelig aktiverte B-cellene. Hver dag lages det millioner av B-celler i beinmargen. Noen B-celler blir ikke plasmaceller, men blir hukommelsesceller med lang levetid som produserer små mengder antistoffer etter at infeksjonen er nedkjempet.

Den tredimensjonale formen på antistoffene passer mer eller mindre bra til antigenet. Jo sterkere binding mellom antistoff og antigen, desto sterkere immunrespons. Den første responsen på et antigen kalles **primær immunrespons**. Etter kontakt med et antigen følger en latensperiode, men hvis det på nytt blir kontakt med samme antigen starter en meget rask og kraftig **sekundær immunrespons**. Antistoffene er Y-formete proteiner med identiske antigenbindende seter. To identiske tunge kjeder danner stammen i Y (440 aminosyrer på hver hos mennesker) og to lette kjeder danner armene (220 aminosyrer på hver hos mennesker). Bakterier som blir dekorert med antistoffer kjennes igjen av immunsystemet. Det kan lages millioner av forskjellige antistoffer, noen av dem kjenner igjen et antigen, og styrken i bindingen mellom antigen og antistoff kan forbedres, og immunresponsen styrkes over tid. Ny genetisk informasjon for hvert antistoff lages ved rekombinasjon, og denne nye informasjonen selekteres ved naturlig seleksjon. Immunresponsen starter med at overflateantistoffer binder antigener. Det er millioner av B-celler i lymfe og vev, og hver av dem lager bare en type antistoffer, og det er sannsynlig at noen av dem kjenner igjen et antigen. B-celler binder antigener til overflaten som et signal. Populasjonen av lymfocytter lages i flere trinn, og det skjer en klonseleksjon av B-celler som lager antistoffer. B-cellene deler seg raskere enn andre celler i kroppen.

I barneårene pådrar man seg mange sykdommer, men de fleste sykdommer får man bare en gang og deretter er man immun (**aktiv immunitet**). **Passiv immunitet** skyldes immunitet som er overført fra et individ til et annet fra mor til barn. Passiv immunitet gir beskyttelse hos nyfødte som ikke har fått et fullt operasjonelt immunsystem. Antistoffer kan også overføres via morsmelk. Edward Jenner oppdaget i 1796 at de som melket kuer og pådro seg kukopper ble ikke smittet av den fryktede sykdommen kopper. Han viste at **vaksine** (l. *vacca* - ku) med å injisere en relativt harmløs sykdom ga beskyttelse mot en mer farlig sykdom. Louis Pasteur viste at immuniteten ikke skyldes stoffet som ble injisert, men responsen på det.

Fremmede stoffer virker som **antigener** og gjør at kroppen lager spesielle proteiner som kalles **antistoffer (immunoglobuliner)** eller reaktive celler. En bakterie kan ha flere forskjellige antigener på overflaten som gjør at kroppen lager flere antistoffer mot en bakterie. Antistoffene som sirkulerer i kroppsvæskene vil kunne kjenne igjen antigenene ved en seinere anledning (**immunologisk hukommelse**).

Spesifisiteten til antistoffene ligger i den tredimensjonale aminosyresekvensen. I noen tilfeller overreagerer immunsystemet (hypersensitivitet) og lager en overømfintlighet i form av allergi, astma eller høysnue. I dette tilfellet reagerer antigener med antistoffer på overflaten av spesielle celler og får disse til å produsere bl.a. histamin som gir en **inflammasjon/betennelse**. **Histamin** skilles ut fra skadete sirkulerende basofile granulocytter og **mastceller** i bindevevet. En **lokal betennelse** starter umiddelbart hvis vev blir fysisk skadet, kommer i kontakt med fremmedgjenstander eller blir angrepet av patogene mikroorganismer. Blodlevring gir produksjon av peptiden **bradykinin** som deltar i betennelsesreaksjonen og aktiverer komplementsystemet. Betennelsen gir utvidelse av blodkar nær skadestedet med økt tilførsel av væske. Når blodplasma kommer ut i det omgivende vev gir det hevelse (ødem), varme, rødhet og smerte. Histamin gjør at de utvidete blodkarene får økt permeabilitet, og prostaglandiner øker blodtilførselen til skadestedet som tiltrekker fagocytter (neutrofile og makrofager). Døde celler, brukte leukocytter og vevsvæske gir økt hydrostatisk trykk og skilles ut som puss. Systemisk betennelse kan gi feber pga. toksiner utskilt fra mikroorganismene eller **pyrogener** utskilt fra hvite blodlegemer. Feber er en fysiologisk respons på sykdom og gir immunsystemet en fordel i kampen mot sykdomsfremkallende organismer. Transferrin i blod er en siderofor som kan binde jern er et annet aspekt ved sykdomsbekjempelsen, og finnes bl.a. i tårer og morsmelk (laktoferrin). Spytt, tårer, sur mage, oppkast, cilier i nese og lunger, lukt av infektet mat som gir advarsel er alle eksempler på deler av forsvarssystemet.

Immunsystemet baserer seg på en hær av celler kalt **hvite blodlegemer (leukocytter)** som sirkulerer i blod, lymfe, milt, lever, thymus og beinmarg. Lymfocytene som lages fra **hemopoietiske stamceller** i beinmargen er større enn de røde blodlegemene (erytrocytter) og går til angrep på virus og bakterier. Immunsystemet kjenner igjen molekyler fra invaderte celler eller kreftceller.

Fagocytter ødelegger andre celler ved fagocytose. Hos vertebrater er det både mobile og faste ikke-mobile fagocytter. De ikke-mobile inngår i det retikulendotelsystemet i lymfevev og milt, og som hos mennesker også omfatter Kupffer celler i leveren. **Neutrofile granulocytter** utgjør opptil 70% av de hvite blodcellene som utfører fagocytose. De tiltrekkes av signaler i vev som har infeksjon, og hvor de kan forflytte seg med amøboide bevegelser og ødelegge patogener.

Makrofager er amøboide celler som ved hjelp av pseudopodier tar opp og spiser fremmedorganismer og stoffer ved fagocytose. Cellemembranen hos fagocytten omleirer fremmedstoffet ved en invaginering, kuttet fri og slik at partikkelen blir omgitt av en intracellulær vakuole. Lysosomer tømmer fordøyelsesenzymmer (lysozym) og sammen med fytotoksiske reaktive oksygen- og nitrogenforbindelser ødelegges fremmedpartikkelen. Makrofagene befinner seg i vevsvæskene og noen finnes permanent i organer og bindevev. Ved en infeksjon øker antallet makrofager som blir dannet fra makrocytter.

Eosinofile granulocytter utgjør ca. 1% av de hvite blodlegemene, men er ikke så aktive med fagocytose. Eosinofile inneholder enzymer i granuler som slippes fri og ødelegger overflaten på større inntrengere.

Naturlige dreperceller (NKC) er store granulære lymfocytter produsert i beinmargen som ødelegger kroppens egne celler som inneholder virus og kreftceller. Drepercellene angriper cellemembranen og gir lysis. NKC skiller ut cytokiner, samt perforiner som lager hull i cellene som skal drepes. NKC skiller også ut granzymmer som aktiverer en rekke reaksjoner som gjør at celler gjennomgår kontrollert celledød (apoptose). Stress kan senke nivået av naturlige dreperceller.

Lymfocytter (T-celler og B-celler)

Lymfocytene spiller en hovedrolle i immunsystemet, og er små hvite blodlegemer som danner antistoffer og deltar i cellemediert og humoral immunitet. **T-celler** lages fra stamceller i beinmargen i knokler, og beveger seg deretter til **thymus** (brissel) (T -fra forbokstaven T i thymus) hvor de blir immunkompetente T-celler klargjort for immunreaksjon. Thymus ligger i brysthulen bak brystbeinet. T-cellene deler seg i thymus og de får spesielle overflatereseptorer. Det skjer en positiv seleksjon av T-celler fordi det er bare T-celler med spesielle overflatereseptorer som deler seg. T-celler som reagerer på antigener fra egen kropp gjennomgår kontrollert celledød (apoptose) slik at immunsystemet ikke skal angripe egen kropp. T-cellene deltar i cellemediert immunitet.

Stamceller som kan lage B-celler kommer til lymfevev i tarmen hvor det lages B-celler. **B-celler** gjennomgår utviklingen i beinmargen og blir deretter frigitt i blodstrøm eller lymfe og deltar der i antistoffmediert (humoral) immunitet. B-celler ble først funnet i en utbuktning i kloakken hos kylling (*bursa fabricii*) og derav forbokstaven B. B-cellene kjenner igjen spesielle antigener, og når de gjør dette starter de å dele seg og avledete celler differensieres til effektorceller kalt **plasmaceller**. **Effektorceller** er celler som forsvarer kroppen under immunreaksjonen. Plasmacellene produserer antistoffproteiner som setter et merke på hver av de fremmede antigenene og gjør dem klar til ødeleggelse.

T- og B-cellene som lages fra pluripotente stamceller i beinmargen sirkulerer deretter i kroppen og slår seg ned i lymfeknuter, milt og annet lymfatisk vev hvor de kan bevege seg mellom blod og lymfe. Flesteparten av T-cellene i thymus er differensiert før fødsel og i en kort periode etter fødsel. T-cellene har evne til å kjenne igjen virus og bakterier pga. overflateantigener. T-celler som er immunaktivert starter å lage to typer effektorceller med forskjellige overflatereseptorer: cytotoksiske T-celler (T_C) og T-hjelperceller (T_H). **Cytotoksiske T-celler** har glykoproteinet **CD8** på

overflaten av plasmamembranen. Cytotoksiske T-celler kjenner igjen, dreper og lyserer celler som inneholder virus, og kan også ødelegge kreftceller og celler fra transplantert vev. **T-hjelperceller** (=T-dreperceller) starter antistoffmediert (dss. humoral) og cellemediert immunrespons og har glykoprotein **CD4** på plasmamembranen. T-hjelperceller skiller ut cytokiner som aktiverer makrofager og B-celler. **Induserende T-celler** styrer utviklingen av T-celler. **Supressor T-celler** avslutter immunresponsen. Etter at infeksjonen er nedkjempet forblir både T_C og T_H igjen i kroppen.

Kommer det virus, bakterier eller fremmedstoffer inn i kroppen begynner T-cellene å dele seg og sammen med andre celler (fagocytter) fordøyes og uskadeliggjøres inntrengere. B-cellene vil også dele seg å produsere antistoffer som binder seg til overflaten på inntrengeren. Produksjon av antistoffer forårsaket av et antigen kalles **primær immunrespons**. I den primære immunresponsen gjør et antigen at det dannes antigenspesifikke kloner med effektorceller. Sekundær immunrespons oppstår når kroppen på et seinere tidspunkt på nytt eksponeres for det samme antigenet som den har vært i kontakt med tidligere.

Celler i immunsystemet kan kommunisere med hverandre via signalmolekyler kalt **cytokiner**. Cytokiner er peptider, proteiner og glykoproteiner som deltar i både ikke-spesifikk og spesifikk immunrespons, og regulerer både varighet og intensitet på immunresponsen. Cytokiner omfatter interferon, interleukiner, kemokiner og tumor-nekrosefaktor (TNF). Cytokiner virker autokrint på cellene som lager dem, eller parakrint på celler i nærheten, eller de kan fraktes med blodet til andre deler av kroppen. Cytokiner som blir utskilt fra fagocytter, samt noen patogener, kan aktivere **komplementsystemet**. Komplementsystemet kompletterer andre forsvarsprosesser og består av mange proteiner i plasma og kroppsvæske og har mange likheter med det man finner hos invertebrater. Komplementproteinene virker uspesifikt mot mange antigener og tiltrekker hvite blodceller via kjemotaksis.

Førstelinjeforsvaret er makrofagene som spiser virus og bakterier og aktiverer hjelper T-celler som starter immunresponsen. T-cellene kjenner igjen og ødelegger celler infektet av virus. Infektete celler skiller ut **interferon**. Interferon er antimikrobielle proteiner som lages av celler som er infisert med virus og hjelper andre celler til å motstå virusangrep. Interferoner er mest effektive mot kortidsinfeksjoner som influensa og forkjølelse. Intracellulære parasitter og noen bakterier, sopp og protozoer kan igangsette produksjonen av interferon. Interferon type I (interferon-1) blir laget av makrofager og fibroblaster, bindevevsfiber produserende celler, og aktiverer forsvarsceller bl.a. naturlige dreper celler (NKC, "natural killer cells"), makrofager og bakterielyserende lymfocytter. Virus gir også spesifikk immunrespons med produksjon av type II interferon. Type II interferon (interferon-2) øker aktiviteten til andre immunceller og stimulerer makrofager til å drpe virusinfiserte celler, men kan også drepe kreftceller. Interferon har blitt brukt i behandling av virussykdommer som hepatitt B og C, genitale vorter, noen typer leukemi, samt Kapos sarkom hos AIDS-pasienter.

Makrofagene spiser virusinfiserte celler som viser fram antigenene til viruset. Naturlige deperceller lager hull i de syke cellene. Deretter aktiverer makrofagene immunsystemet ved å skille ut proteiner kalt **monokiner**. F.eks. vil **gamma-interferon** aktivere omdanningen av **monocytt**er til makrofager. Interleukiner fra makrofager aktiverer B-celler og noen T-celler, f.eks. interleukin-1 som aktiverer CD4

T-celler og gir også feber. Makrofager og lymfocytter kan skille ut **interleukiner** som påvirker termostaten i hypothalamus og gir feber. **Kemokiner** tiltrekker, aktiverer og bestemmer hvilken retning immunceller skal bevege seg, og deltar i betennelsesreaksjonen. Makrofager og T-celle lymfocytter kan også skille ut **tumornekrose faktorer** (TNF) som stimulerer immunceller til å starte betennelsesresponsen. Noen Gram-negative bakterier f.eks. *Salmonella typhi* igangsetter produksjonen av så mye av TNF og andre cytokiner at det ender i septisk sjokk.

Makrofagene ødelegger enzymatisk kappeproteinet på virus og dette danner virusfragmenter på overflaten av makrofagene. Både makrofager, B-celler og **dendritiske celler** med mange utløpere, viser fram virusoverflateantigener og andre fremmede antigener, samt egne overflateproteiner, og kalles **antigenpresenterende celler** (APC). Patogener lager et molekylært mønster som viser at patogener er tilstede og derved aktiveres antigenpresenterende celler. Aktive APC spiser patogener og enzymer i lysosomene bryter ned nesten alle antigenene fra patogenet, men noen av proteinrestene av antigenene blir vist fram til T-cellene som fragmenter på overflaten.

Den raske immunresponsen må følges opp av hjelper T-cellene som responderer på alarmsignalet fra antigenene på overflaten av makrofagene. Deretter starter cellemediert immunitet og humoral immunitet som samvirker.

Det går an å overføre serum eller celler fra et immunisert dyr behandlet med antigener til et ikke-immunisert dyr. Den immuniteten som bare kan overføres med levende celler kalles **cellebundet/cellemediert immunitet**. **T-celler** i immunsystemet har ansvaret for cellemediert immunitet. Cellemediert immunitet skjer som resultat av intracellulære mikroorganismer og parasitter, transplantert vev og kreftceller. Den cellemedierte immuniteten skyldes vesentlig lymfocytter og mindre grad antistoffer.

Den immuniteten som kan overføres med bare væske kalles **humoral/væskebundet immunitet**, og **B-celler** som produserer antistoffer deltar i humoral immunitet. Humoral immunitet skjer som resultat av toksiner, virus og bakterier som befinner seg i kroppsvæsken og virker som antigener. Lymfocytter lager antistoffer mot antigenene og skiller ut løselige proteiner som kan sirkulere i kroppen via blodplasma og lymfe.

Immunreseptorer

Cellereseptorer på overflaten til celler er transmembran reseptorer som binder hormoner, vekstfaktorer og som deretter gir en respons i cellen. Det finnes også antigenreseptorer på overflaten av hvite blodlegemer. Antigenreseptorene virker som celleidentitetsmarkører. De gjenkjenner og identifiserer fremmede celler og molekyler. De finnes både **B-celle reseptorer** og **T-celle reseptorer**. Alle T-celler har markøren CD3 (CD - "cluster of differentiation"). Hjelper T-celler og inducer T-celler har immunreseptoren CD4 på overflaten, og kalles også T₄. Cytotoksiske T-celler og supressor T-celler har overflatemarkøren CD8 og kalles T₈.

B-celler har en "ikke-selv" B-reseptor. Når en B-reseptor binder et antigen gir det beskjed til cellen om å skille ut store mengder reseptor i blodstrømmen. Slike

sirkulerende B-reseptorer kalles **antistoffer**. T-cellene har en annen type "ikke-selv" reseptor. Både B- og T-reseptorene kodes av gener som er satt sammen ved somatisk omstokking.

B-reseptorene er en Y festet til membranen med to tunge og to lette kjeder.

T-reseptorene er to proteinkjeder α og β som kjenner igjen på antigen og negativt MHC-signal samtidig ("Major histocompatibility complex"). T-reseptoren ligner på en arm av B-reseptoren. **MHC** kjenner igjen selv fra ikke-selv, og blir kodet av en samling gener kalt MHC. MHC viser stor variasjon via polymorfi, med mer enn 40 forskjellige alleler for hvert locus, og MHC-overflateproteinene (MHC antigener) merker alle cellene i kroppen. De tilsvarende MHC hos mennesker blir kalt **HLA** ("Human leucocyt antigen complex"). Ingen individer har likt MHC eller HLA, unntatt eneggete tvillinger, men jo mer i slekt desto mer like MHC eller HLA. **MHC Klasse I (MHCI)** koder for glykoproteiner på de fleste cellene i kroppen. Disse antigenene binder seg til antigener fra patogene virus og bakterier og cellene viser fram dette antigenkomplekset for cytotoksiske T-celler (T_C). Derved virker alle celler infisert med patogene virus eller bakterier som antigenpresenterende celler som aktiverer T_C . **MHC klasse II (MHCII)** har glykoproteiner på celler i immunsystemet: makrofager, B-celler og dendrittiske celler. MHC antigener danner et kompleks med fremmede antigener og presenterer dem for T-hjelperceller (T_H). MHC klasse III gener (MHCIII) koder for proteiner i komplementsystemet og for tumornekrosefaktorer.

T-lymfocytene kjenner igjen peptidantigener festet til MHC-proteiner på antigenpresenterede celler. Ved antigenstimuleringen skiller de ut cytokiner (interleukin, interferon, vekstfaktorer) som igjen gir mangfoldiggjøring og differensiering av T-lymfocytter og andre celler i immunsystemet bl.a. B-lymfocytter, neutrofile, naturlige dreperceller og makrofager.

Cellebundet immunrespons

Den viktigste komponenten i cellemediert immunrespons er T-celler, makrofager og dendrittiske celler. Den celledelte immunresponsen tar hånd om virus og patogene mikroorganismer som har kommet inn i celler. Det finnes tusenvis av forskjellige populasjoner med T-dreperceller med CD8 på overflaten. T-cellene har reseptorer som bare kjenner igjen og reagerer på epitoper til antigener som vises fram på den rette måten på overflaten til kroppens egne celler. Alle celler i kroppen har MHCI glykoproteiner. Når virusinfiserte celler brytes ned vil noen av virusproteinene blir brutt ned til peptider som vises fram i et MHCI-kompleks. Presenterte antigener kobles til MHCI i et kompleks som gjenkjennes av T-celler med tilsvarende reseptor, og bare disse T-cellene som binder seg spesifikt til antigen-MHCI-komplekset blir aktivert. Komplekset MHC-antigen aktiverer to typer celler: cytotoksiske T-celler og hjelper T-celler. Hjelper T-celler deltar også i antistoffmediert (humoral) immunitet. Aktivering av cytotoksiske T-celler trenger også signal fra interleukin og et kostimulerende signal. **Cytotoksiske T-celler** har T-reseptorer på overflaten og kan drepe alle celler hvor de kjenner igjen en binding antigen-klasse I MHC. Cytotoksiske T-celler kan kjenne igjen virusinfiserte celler eller andre celler som inneholder patogener. De aktiverte cytotoksiske T-cellene øker i størrelse og danner en klon som forlater lymfekjertlene og drar til det infiserte området av kroppen hvor de ødelegger

måcellene med patogener. Når cytotoksiske T-celler binder seg til en målcelle med patogen skilles det ut et protein kalt **perforin** som ødelegger membranen i den infekte cellen, samt **granzym** som tilsammen gir kontrollert celledød (apoptose) av måcellene med patogen. Hjelper T-celler kommuniserer med andre lymfocytter ved å motta og sende ut **cytokiner**. T-hjelperceller blir aktivert av et kompleks mellom fremmede antigener og MHCII framvist på overflaten av antigenpresenterende celler. Aktiverte T-hjelperceller danner en klon og noen tiltrekker makrofager og noen virker via antistoffmediert immunitet. **Interleukin-1** er et cytokin som skilles ut fra makrofager når hjelper T-celler binder seg til en antigenpresenterende makrofager. T-celler aktivert av interleukin-1 skiller ut **lymfokiner** bl.a. **interleukin-2** (T-celle vekstfaktor). Interleukin-2 gir oppformering av kloner med T-celler som kjenner igjen antigenet. Både hjelper T-celler, supressor T-celler og naturlige dreperceller oppformes.

Supressor T-celler er en type T-lymfocytter som undertrykker immunsystemet når antigener ikke lenger er tilstede. Aktiverte hjelperceller skiller ut makrofagmigrerende hemmingsfaktor som gjør at makrofagene samles ved infeksjonsstedet og hindrer dem å forlate det. T-celler i thymus blir aktivert av hjelper T-celler som gjør at umodne lymfocytter omdannes til modne T-celler. Antallet supressor T-celler er lavt i starten av infeksjonen og øker etterhvert. Disse bremser T-cellene. Etter suppresjonen er det en populasjon med T-celler som virker som hukommelse. Disse kan aktiveres hvis de på nytt treffer på virusantigener. **Immunologiske hukommelse** skjer både via B-celler og T-celler. Hukommelses T-celler finnes i tarm, lunger, nyrer og lever og kan reagere raskt på virus og sykdomsfremkallende organismer. Antigen i reaksjon med hukommelses T-celler gir produksjon av cytotoksiske T-celler. Hukommelses B-celler produserer små mengder antistoff.

T-celler vil angripe fremmede MHC I og derfor vil fremmed transplantert vev og organer bli angrepet og avstøtt. **Cyclosporin A** er et syklisk peptid som undertrykker immunsystemet og hemmer vevsavkasting ved å blokkere et stadium i aktiveringen av T-lymfocytter. T-lymfocytter gir signal til andre immunceller vha. av proteinet interleukin-2. Transkripsjonen av interleukin-2 aktiveres av transkripsjonsfaktoren NFAT. Calcineurin er en fosfatase som blir aktivert av kalsium (Ca^{2+}) og som fjerner fosfat fra NFAT slik at NFAT kan gå inn i cellekjernen og aktivere transkripsjonen av interleukin-2. Frigivelse av interleukin-2 aktiverer immunceller. Cyclosporin blokkerer denne prosessen ved å hemme calcineurin.

Cyclosporin har gitt en revolusjon innen transplantasjonskirurgien. Stoffet ble oppdaget av Jean Francois Borel fra det sveitsiske firmaet Sandoz. Det ble samlet sopp fra jord for å lete etter bioaktive stoffer, og stoffet ble funnet i "Hardangervidda-soppen" *Tolypocladium inflatum*, en sekssporesopp (ascomycet) i ordenen Calvicipitales. *Cordyceps subsessilis* er det seksuelle stadiet av soppen og er en åmeklubbe-sopp som angriper insektåmer i jorda.

Antistoffmediert (humoral) immunrespons

Ikke bare T-cellene blir aktivert til å respondere på et fremmed antigen, men også B-celler, og det er B-cellene som er ansvarlig for den antistoffmediserte immuniteten. Den humorale responsen starter når antigener binder seg til reseptorer på B-celler. B-celler differensieres til kloner med plasmaceller som skiller ut store mengder med et spesifikt antistoff. En B-celle har tusenvis av B-reseptorer som f.eks. binder seg til virus antigener. Det er bare B-celler som kan framvise en tilsvarende reseptor på overflaten som kan binde et spesielt antigen. Inne i B-cellene blir antigenet brutt ned til peptider og B-cellene viser fram på overflaten fragmentene av peptidene sammen med MHCII-proteiner. Aktiveringen av B-celler er avhengig av aktiverte hjelper T-celler som skiller ut lymfokiner som får B-cellene til å dele seg, og derved dannes kloner med B-celler som omdannes til plasmaceller i lymfeknutene (klonseleksjon). Hjelper T-celler kjenner igjen fremmede antigener bundet i et MHCII-kompleks på overflaten av antigenpresenterende , og reseptorer på hjelper T-celler binder seg til antigen-MHCII-komplekset. B-cellene virker som antigenpresenterende celler for hjelper T-cellene. Plasmacellene slutter etterhvert å dele seg og lager flere kopier med B-reseptor protein som responderer på antigenet, og disse skilles ut i blod og lymfe som sirkulerende antistoffer kalt **immunoglobuliner** og som fraktes med blod og lymfe til det infektete området. Det er to typer antistoffer som skilles ut i blod og lymfe. Først immunoglobuliner i klasse M og deretter av type klasse G. Det dannes hukommelsesceller som kan virke ved sekundær immunrespons. Humoral immunitet er kroppens forsvar mot frie mikroorganismer, mens cellemediert immunitet tar seg av mikroorganismer som allerede har klart å komme inn i celler.

Makrofager som fagocytterer patogenet gjør at deler av fordøyde antigenmolekyler fra patogenet blir presentert for overflaten til makrofagene. Disse antigenene danner komplekser med glykoproteiner på plasmamembranen til makrofagene, såkalte MHCII ("major histocompatibility complex"). Makrofagene begynner deretter å virke som **antigenpresenterende celler**. Hjelper T-celler som har reseptorer som passer til de presenterte antigenene på makrofagene binder seg til MHCII. Når T-cellene kommer i kontakt med makrofagene vil T-cellene danner kloner med hjelper T-celler som er spesifikke for antigenet som ble presentert. Disse hjelper T-cellene aktiverer deretter B-celler som har det samme antigenet. B-cellene inneholder også MHCII som kan binde T-celler og gjør at det dannes kloner med plasmaceller som skiller ut antistoffer som er spesifikke for antigenet det her er snakk om. Både makrofager og B-celler kan være antigenpresenterende celler. Makrofagene kan presentere flere forskjellige antigener fra mikroorganismer som blir fagocyttert, mens B-cellene kan presentere bare en type antigener. På denne måten kan de uspesifikke makrofagene øket forsvaret ved at det lages selektivt hjelper T-celler som aktiverer B-celler som er spesifikke for et spesielt antigen. T-uavhengige antigener kan aktivere den antistoffmedierte (humorale) immuniteten uten at makrofager og T-celler deltar.

Antistoffer

Antistoffer er proteiner som kalles **immunoglobuliner**. Antistoffer består av fire polypeptidkjeder. To like lange identiske tunge kjeder og to korte identiske lette kjeder holdt sammen med disulfidbroer og hydrogenbindinger som danner et Y-formet molekyl. Y-strukturen ble oppdaget av Edelman og Porter på 1960-tallet. Antistoffer bindes til antigener og starter deretter prosesser som fører til nedbrytning av

antigenene som binder seg til antistoffet. Antistoffene gir et merke på antigenene som skal brytes ned. Komplekset antigen-antistoff aktiverer forsvarsapparatet i kroppen, som resulterer i inaktivering av patogener og toksiner. Antigen-antistoff-komplekset aktiverer fagocytiserende celler og kan gjøre at virus mister evnen til å binde seg til celler. Allerede før lymfocytene kommer i kontakt med antigen, så har lymfocytene spesifikke reseptorer for antigener. Spesifisiteten til antistoffmolekylene ligger på aminosyresekvensen i de to armene på Y, og som danner den variable region eller **antigenbindende fragment**. Et antistoff kan reagere med to antigenmolekyler. Resten av antistoffmolekylet som reagerer med celler i immun- eller komplementsystemet kalles **konstant fragment** (region) selv om også den varierer. I det variable området på antistoffene er det tre mindre hypervariable segmenter hvor hver arm danner en kløft hvor antigenet kan bindes. Den konstante regionen er forankret til en B-celle. Antistoffene har forskjellig affinitet til antigener, avhengig av den tredimensjonale foldingen og aminosyresekvensen, **epitope**, og et antigen kan ha mange epitoper på overflaten. Flere forskjellige typer antistoffer kan binde seg til en type antigen.

Hos pattedyr gir forskjellene mellom konstant region fem forskjellige grupper eller klasser med tunge kjeder, med navn de greske bokstavene my, gamma, alfa, delta og epsilon som danner hhv. immunoglobuliner (Ig): IgM, IgG, IgA, IgD og IgE. To klasser med lette kjeder gir 10 klasser med antistoffer.

IgA lages av celler i slimhinnene i luftveier og tynntarm, i spytt, morsmelk, tårer, svette og råmelk (kolostrum), og bidrar til at mikroorganismer fester seg til epitelceller.

IgD finnes på membranen til B-celler og virker som antigenreseptor, og kan delta i differensieringen av B-celler. Det er lav konsentrasjon av IgD i plasma. Sammen med IgM utgjør IgD immunoglobuliner på overflaten av B-celler, og aktiverer B-celler etter at de har bundet et antigen. **IgE** deltar i allergiresponser og fester seg til reseptorer på mastceller og basofile granulocytter, og den tunge E-kjeden til antistoffet setter seg på reseptorer på membranen i mastceller. Når mastcellene registrerer antigener som passer sammen med antistoffer starter inflammasjonen ved å skille ut histamin. **Histamin** gjør at blodårene utvider seg (dilaterer), og starter en allergi- eller betennelsesreaksjon.

IgG (gammaglobulin) er det mest vanlige sirkulerende antistoffet i blodplasma som lett kan passere fra blodårene til vevsvæsken, og beskytter mot toksiner, virus og bakterier i blod og lymfe. **IgM** brukes i den første typen antistoffer som utskilles fra B-celler som er eksponert for et antigen. IgM sammen med IgG reagerer med makrofager og aktiverer komplementsystemet

Diversiteten eller variasjonen i antistoffer skapes via genetisk differensiering av lymfocytene i immunsystemet, en rekombinasjon uten meiose. Konstant og variabel region av antistoffene kodes av forskjellige gener. Hvordan er det mulig å lage flere forskjellige antistoffer enn vi har gener som kan kode for dem? Variasjonen i aminosyresekvens finnes i armene ved de antigenbindende setene. Det er bare noen få hundre reseptorkodende gener, men disse kan kjenne igjen millioner av forskjellige antigener. Dette forklares ved **klon seleksjonsteori** ved at det er millioner av forskjellige stamceller i beinmargen. Reseptorene lages ved somatisk rearrangering. Immunreseptorgenene settes sammen av ulike biter fra samlinger av **Variable gener** (V) (200), **Diversitet gener** (D) (20) og **Joining gener** (J) (4). Dette gir mange kombinasjonsmuligheter av V+D+J variable segmenter. For hver av V, D og J

segmenter finnes det forskjellige utgaver, og hver av disse kan tas ut tilfeldig og settes sammen til en tung kjede. Hos mennesker finnes det 51V, 27D og 6 J og dette gir $51 \times 27 \times 6 = 8.262$ forskjellige tunge kjeder. I tillegg finnes det 320 lette kjeder, og kombineres disse gir det tilsammen $8.262 \times 320 = 2.640.000$ forskjellige utgaver. Egentlig er det flere siden under kutting og skjøting skjer det unøyaktigheter med delesjoner og insersjoner. Mus har 4J, 12D og 1000 V-gener.

Et antigen kan ha flere forskjellige aktive epitoper. Antistoffene binder seg til antigen og danner et antigen-antistoff koompleks som gir et merke/tag som gir signal om at den invaderende skal ødelegges. I ødeleggelsen kan flere effektormekanismer delta. Ved bindingen antigen-antistoff kan det skje en utfelling (presipitering) og utfellingen (presipitatet) kan fordøyes ved fagocytose. Antistoffene kan blokkere for bindingssteder for virus. Bakterietoksiner kan dekkes med antistoffer slik at de ikke lenger virker toksisk.

Monoklonale antistoffer kan framstilles i laboratoriet fra hybridomaceller. Hybridomaceller er en fusjon mellom normale plasmaceller som kan lage antistoffer og kreftceller fra lymfocytter (myelomer) som er meget delingsaktive. Monoklonale antistoffer er helt like antistoffer lages fra en enkelt celle. Monoklonale antistoffer brukes i diagnostikk for å identifisere bakterier, i graviditetstester (humant chorionisk gonadotropin laget fra embryo) og terapeutisk bl.a. herceptin som binder seg til en vekstfaktor som finnes i noen typer metastaserende brystkreft. Andre eksempler er Erbitux mot tynntarm- og endetarmkreft, og Glivec i behandlingen av en type leukemi hos voksne, kronisk myelogen leukemi. Noen typer brystkreft skyldes mutasjoner i tumorsupressorgener (BRCA-1 eller BRCA-2).

Immunsviktsykdommer kan være medfødte (primære) eller ervervete (sekundære) som f.eks. AIDS. Primære immunsviktsykdommer skyldes feil i produksjon av proteiner i immunsystemet. F.eks. vil mangel på enzymet adenosin deaminase gi stoffer som er giftige for B- og T-celler i immunsystemet. Det er en nær kobling mellom nervesystemet og immunsystemet og er man deprimert og nedfor er det lettere å bli utsatt for sykdom.

Komplementsystemet

I tillegg til antimikrobielle interferoner finnes det et uspesifikt komplementsystem som inneholder en gruppe proteiner som deltar i forsvaret av kroppen. Disse proteinene gir lysis av patogene inntrengere.

Hvordan lure immunsystemet ?

Patogener kan bekjempe immunsystemet ved å varierer overflateantigenene raskere enn immunforsvaret klarer å tilpasse seg f.eks. influensavirus.

Trypanosomer og sovesyke

Trypanosomer (*Trypanosoma gambiense* og *Trypanosoma rhodesiense*) er protozoer som lever som blodparasitter og overføres med tse-tsefluer. Trypanosomer som gir sovesyke har tusenvis av forskjellige gener som koder for overflateproteiner, hvor det hele tiden lages nye overflateantigener slik at

immunsystemet ikke klarer å holde tritt. Promoterer flytter seg (transposase) og forskjellige overflategener blir derved transkribert. Straks en trypanosom blir gjenkjent av immunsystemet står nye ukjente overflateantigener klar til å overta. Generelt vil kommensaler slippe unna immunresponsen til verten hvis de kapsler seg inn i polysakkarider slik at immunsystemet ikke kommer i kontakt med overflateantigenene.

HIV og AIDS

HIV (“human immunodeficiency virus”), som gir utvikling av AIDS (“acquired immunodeficiency syndrome”), er et retrovirus som utvikler seg raskt hvor mennesket er en kulturell bærer (vektor) for viruset. Viruset spres med blod, sæd, vaginalvæske eller andre kroppsvæsker. Virus er obligate intracellulære parasitter. Det skjer en spesifikk binding mellom virusfesteprotein på viruset og proteinreseptorer på menneskeceller. Det skjer en spesifikk binding mellom immunceller med CD4 overflatereseptorer og gp120 virusfesteprotein. I tillegg trengs koreseptorene CCR5 og CXCR4 på vertscellene. Viruset kommer gjennom cellemembranen og inn i vertscellen. Viruset ble i starten spredd med blodtransfusjoner og via blodprodukter med faktor VIII som ble brukt i behandlingen av blødersykdom (hemofili). Det dukket også opp hos homoseksuelle menn beskrevet fra 1981. I 1983 fant Luc Montagnier og medarbeidere ved Pasteurinstituttet i Frankrike et ukjent retrovirus hos AIDS pasienter. Like etter ble også viruset isolert av Robert Gallo og medarbeidere ved det nasjonale kreftinstituttet i USA. Nå er viktigste spredningsmåte ved analt og vaginalt samleie hos homo- og heterofile, samt sprøytenarkomane som bruker ureine sprøyter. Bruk av kondom kan redusere smittefaren ved seksuelt samleie. Det er også mulig at viruset kan spres med genitilsuging og slikking, fellatio (l. *fellare* - suge) (suging av penis) og cunnilingus (l. *lingua-* tunge) (slikking av klitoris og vaginaåpning). Viruset kan også bli overført fra en HIV-positiv mor til nyfødt barn. Promiskuitet gir viruset mange spredningsmuligheter og mer virulente former blir selektert.

HIV er et retrovirus med enkelttrådet RNA omgitt av en kappe. Retrovirus inneholder tre gener *gag*, *pol* og *env*. *gag* koder for proteiner i kappen, *pol* koder for virusprotein og *env* koder for glykoprotein i kappen. Virus-RNA blir omdannet til DNA med enzymet revers transkriptase som er en DNA-polymerase som lager DNA fra RNA. Deretter brukes DNA som templat for en DNA-dobbelheliks som går fra cytoplasma til cellekjernen. Retrovirus integrase er et enzym som kutter vertens DNA i kjernegenomet og setter inn retrovirus DNA. Vertscellens enzymapparat for transkripsjon og translasjon benyttes til å lage virus-RNA og virusprotein. Viruset kommer ut som knopper fra cellemembranen og virus protease kutter lange viruspolypeptider i mindre biter som brukes til å lage nye viruspartikler.

HIV-virus er et retrovirus som angriper selve kjernen i immunsystemet ved å infektare makrofager og en klasse T-cellelymfocytter som trengs for antistoffproduserende B-celler, hjelper T-celler og induserende T-celler med CD4-overflatereseptorer. HIV binder seg til dendrittiske celler på slimhinnene som frakter viruset videre. Viruset kjenner igjen CD4-reseptorer på celleoverflatene til T-celler med CD4 overflatereseptor. HIV viruset får infektare CD4-celler til å skille ut et stoff som hindrer andre T-celler i å respondere på antigener. Viruset blokkerer også evnen

til å transkribere MHC-gener og derved hindres infektete celler i å bli gjenkjent av immunsystemet. I den første perioden etter infeksjon produserer kroppen antistoffer mot viruset, antall celler med CD4-overflatereseptor synker og det er høy konsentrasjon av viruspartikler i blodet. Deretter kommer en latensperiode. Enorme mengder CD4-celler lages, men de blir etter hvert ødelagt av viruset, og etter hvert taper immunsystemet, antall CD4-celler synker under kritisk nivå og sykdommen er akutt. Individuer som har vært i kontakt med HIV vil ha sirkulerende antistoffer mot viruset i blodet, og slike individer kalles **HIV-positive**.

Viruset formeres sakte over tid, og etterhvert som det oppstår svikt i immunsystemet (AIDS) kan andre opportunistiske patogener, som vanligvis holdes under kontroll av immunsystemet, få ny oppblomstring. Kaposi sarkom forårsaket av et herpesvirus og endotelcelletumor som gir fiolette hudflekker er krefttyper som kan dukke opp. Bakterien *Pneumocystis carinii* som er vanlig forekommende kan gi alvorlig lungebetennelse. Gjærsoppen *Candida albicans* kan gi soppvekst i munnen. *Toxoplasma gondii* kan gi toxoplasmose. HIV angriper også sentralnervesystemet og kan gi AIDS-relatert demens. AZT (azidothymidin) er en nukleosidanalogue som har kjemisk struktur lik naturlige nukleosider som brukes som byggestein for nukleotider. AZT og zidovudin er nukleosidanalogue som hemmer enzymet revers transkriptase. Nevirapin og efavirenz er ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere. Det finnes også proteasehemmer (saquinavir, ritonavir) som hemmer virusprotease. Det er laget en fusjonsinhibitor (enfuvirtid) som hindrer viruset å fusjonere med cellemembranen. Som legemiddel mot AIDS brukes nå en cocktail med revers transkriptasehemmer og virusproteasehemmere. Dette er kostbare medisiner og i fattige deler av Afrika blir slike legemidler utilgjengelige. Ved hjelp av AZT og keisersnitt er det mulig å hindre overføring av virus fra HIV-positiv mor til nyfødt barn, men i Afrika kan dette bli vanskelig.

Revers transkriptase kopierer ofte feil og det er lite korrekturlesing slik at det oppstår stadig nye utgaver av HIV, og etterhvert vil det dukke opp HIV som er resistent mot AZT (Darwinistisk seleksjon med AZT som selektivt press). Det har vært vanskelig å lage vaksiner mot HIV, siden det blir produsert stadig nye stammer av viruset med nye antigener.

SIV ("Simian Immunodeficiency Virus") er et lignende virus som finnes hos aper (sjimpanser, makier og mandriller), og viruset overlever bare i kort tid utenfor kroppen. En hypotese går ut på at HIV-1 primærtypevirus et har sin opprinnelse fra SIV hos aper som har blitt brukt som "bush meat" til mennesker i Ø-afrika på 1960-70-tallet. Det har skjedd mutasjoner i viruset som har gjort at det kan formere seg hos mennesker. Virus fra dyr overført til menneske kalles en zoonose.

Det finnes flere typer arvelige immunsviktsykdommer f.eks. Di George syndrom skyldes manglende thymus. Hos sterkt underernærte som har proteinmangel kan det oppstå immunsvikt.

Noen patogener har molekylær mimikry hvor de lager stoffer som ligner kroppens egne slik at immunforsvaret starter å bryte ned kroppen de egentlig skulle forsvare.

Allergi

Ved allergiske reaksjoner og astma reagerer kroppen på vanlig antigener i omgivelsene, f.eks. proteiner på pollenkorn i planter gir høysnue. Det er en arvelig predisponering. Allergi er en overfølsom reaksjon (hypersensitivitet) i forsvarssystemet i kroppen som respons på antigener som kalles **allergener**. Makrofager bryter ned allergener fra pollen og presenterer fragmenter fra dem på T-celler. T-celler aktiverer B-celler som omdannes til plasmaceller som produserer pollenspesifikke immunoglobuliner. Immunoglobuliner klasse E (IgE) deltar i allergireaksjonen ved å binde seg til mastceller i bindevevet. Når et allergen binder seg mellom to IgE-monomerer skjer det en degranulering hvor det frigis histamin og andre stoffer som gir en betennelsesreaksjon, med opphovning, rennende nese og øyne. I en varig allergisk reaksjon blir også neutrofile tiltrukket av stoffer fra mastcellene. Ved allergisk astma blir responsen på IgE i bronkiolene at glatt muskelatur trekker seg sammen og medfører pustevanskeligheter. Allergener kommer fra pollen (bjerk, or, timotei, burot), husmidd og en rekke matvarer (nøtter, kiwi, epler, jordbær etc), medisiner (penicillin), og stoffer fra insektstikk. Antihistaminer som binder seg til histaminreseptoren og brukes til å dempe allergireaksjonen.

Anafylaktisk sjokk er en livstruende kraftig akutt allergisk reaksjon som respons på et antigen (vepsestikk, penicillin, peanøtter, kiwi etc.) og kan opptre i løpet av sekunder. Degranulering av mastcellene kan gi en så kraftig utvidelse av blodårene og vasodilatering med tilhørende økt permabilitet slik plasmatapet gjør at blodtrykket faller dramatisk og gir sirkulasjonsstopp. Vepsestikk kan gi anafylaksi hos hypersensitive personer. Den samme kan oppstå hos hypersensitive individer via spesielle matvarer. Injeksjon av epinefrin (adrenalin) kan motvirke allergireaksjonen og hypersensitive individer har sprøyter med dette som kan benyttes f.eks. ved vepsestikk.

Autoimmunsykdommer

Immunsystemet hos fugl og pattedyr responderer ikke på egne celler og cellevev. Allikevel finnes det autoimmunsykdommer hvor immunsystemet starter med å reagere på "selv". Immunsystemet starter med å angripe kroppens egne celler som kommer fra normal nedbrytning av hudceller og andre celler. Hudsykdommen systemisk *lupus erythematoses* er en autoimmunsykdom hvor immunsystemet lager antistoffer mot kroppens egne molekyler fra normal nedbrytning av kroppsceller. Revmatisk artritt er en autoimmunsykdom hvor det blir betennelser i ledd og bindevev som resultat at T-celler lager interleukin-5 som starter betennelsesreaksjon. Cytotoksiske T-celler fra Immunsystemet kan ødelegge celler som produserer insulin i skjoldbruskkjertelen og gi sukkersyke (diabetes). Ved multippel sklerose (MS) er det T-celler som går inn i sentralnervesystemet og antistoffer som angriper gliaceller og gir nedbrytning av myelinskjeden rundt nervefibre.

Rhesus-faktoren har fått navn etter Rhesus-aper hvor de første gang ble funnet. Det er mer enn 40 forskjellige antigener som koder for **Rhesus-faktor** i blodet. Ved graviditet kan det noen ganger oppstå Rhesus-inkompatibilitet hvor moren er Rhesus-

negativ og faren er Rhesus-positiv. Fosteret kan bli Rhesus-positiv, og noen celler fra fosteret kan komme over i moren. Hvis en slik kvinne blir gravid på nytt med samme faren vil antistoffer fra placenta angripe fosteret og gi hemolyse av blodceller i fosteret.

Vaksine

En vaksine består av døde mikroorganismer eller virus eller deler av disse, inaktiverte baktieretoksiner eller lite livskraftige mikroorganismer som ikke lenger har evne til å fremkalle sykdom. En person som er vaksinert mot en sykdom vil pga den immunologiske hukommelsen reagere raskt på et patogen. Vaksine ved å stimulere syntese av antistoffer som binder seg til vaksinen og patogen. Antistoffene som binder protein toksiner laget av patogenet og avgifter det. F.eks. difteri- og tetanus-toksin. Antistoffene starter i tillegg en kaskade med reaksjoner hvor serumproteiner og fagocytter deltar. Injeksjon med gammaglobulin gir en kortvarig beskyttelse.

Ethvert antigen bl.a. vaksine aktiverer syntesen av antistoffer ved **klonseleksjon** hvor antigenet først binder seg til antistoffer på overflaten til B-celler. Antistoffene har en bindingssete som er komplementært til antigenet. Bindingen mellom antigen og antistoff på overflaten av B-celle stimulerer cellelinjer til å dele seg og skille ut store mengder antistoffer. Dette skjer ved **immunisering** ved vaksine. Gravide overfører induert passiv immunitet til fosteret. Antistoffene kan ikke binde seg til hele antigenet bare en del av alfaheliksen til proteinet kalt **epitope**. I tillegg deltar T-celler som har T-cellerreseptorer på overflaten som er antistofflignende proteiner som binder seg til deler av antigenet. T-hjelperceller samarbeider med B-celle i produksjonen av antistoffer. Vanligvis er antigenet som gjenkjennes av antistoffene fra B-celle forskjellig fra epitopene som gjenkjennes av reseptorene på T-celle. Noen vaksiner gir livslang immunitet og baserer seg på at immuncellene etterlater seg hukommelsesceller som er varige og responderer umiddelbart på antigenet som kommer fra patogenet. Antistoffer er lite virkningsfulle på organismer som virus og bakterier som lever inne i cellene f.eks. *Brucella*, *Mycobacterium* og *Salmonella* kan slippe unna. I disse tilfellene er det cellulær immunitet med cytotoksiske T-celler og hjelper T-celler som virker. Disse T-celle har reseptorer som kjenner igjen antigener f.eks. virusproteiner som uttrykkes på overflaten til celler som er infektet. Dette gir seleksjon og formering av spesifikke T-celler ved kloning. T-celle gjenkjenner ikke epitopene før de er riktig presentert av proteiner (histokompatibilitet antigener) som finnes på overflaten av celler.

Transplantasjoner

Transplantasjon vil si å overføre vev (vevstransplantasjon) eller organer (organtransplantasjon) fra ett individ til et annet. Immunsystemet vil forsøke å forkaste det fremmede vevet. Alle vertebratene har en merkelapp på alle cellene som tilhører "selv". Alle andre ("ikke-selv") som ikke har et slikt merke blir spist. Et slikt system har ikke noe forsvar mot noen som etteraper selvmerkingen. Alle cellene i en vertebrat har et individspesifikt markørprotein kalt **MHC-proteiner** ("major histocompatibility complex protein"). Genene som koder for MHC-proteiner er polymorfe. Det finnes minst 20 forskjellige MHC gener og det er ca. 50 alleler for hvert av disse genene. Et

patogen som etteraper MHC-markøren kan infektare ett individ, men ikke et annet individ av samme art.

Makrofagene har MHC. MHC merker gir et merke på "selv". MHC proteiner gjenkjennes av immunreseptorene. MHC I finnes på makrofager og alle cellene i kroppen som har en cellekjerne. MHC II finnes bare på makrofager, B-celler og T-hjelperceller. MHC overflatemarkørene hos mennesker kodes av HLA-gener.

Skal man kunne utføre transplantesjoner må immunapparatet undertrykkes (**immunosuppresjon**). **Vevstyping** brukes for å finne vevsdonorer (vevsforlikelighet) hvor avstøtningsreaksjonen blir minst mulig. ABO- og HLA systemet benyttes til dette. Cyclosporin fra "Hardangerviddasoppen" kan undertrykke cellebundet immunrespons, uten å ødelegge den humorale immuniteten. Immunsenkende midler gjør at man blir mer utsatt for infeksjoner.

Immunsystemet og kreft

Vi blir utsatt for virus, kreftfremkallende stoffer (karsinogener), mutagener, teratogener, industrikjemikalier, sporytemidler, sigarettøyk, radioaktivitet, UV- og røntgenstråling, og det skjer mutasjoner i cellene. Det er mange millioner mitoser i kroppen hver dag, og det er en viss sjanse for at delingsprogrammet kan slå feil. Hver eneste dag er det noen av cellene i kroppen som blir omdannet til celler som over tid kan utvikle seg til kreftceller. Neoplasma (gr. *neos* - ny; *plasma* - dannelse) er ny cellevekst som kan gi en abnorm cellemasse (tumor). Veksten kan være godartet (benign) hvor cellene vokser sakte, cellene holder seg samlet og avgrenset. Malign vekst (kreft) er celler som vokser raskt og infiltrerer normalt cellevev og responderer ikke på kontrollmekanismene i cellesyklus. Sarkomer dannes fra muskel- eller bindevev. Karsinomer dannes fra epitelvev, og de fleste krefttyper hos mennesker kommer fra epitelvev. Metastase er kreftceller som forflytter seg i kroppen via blod- og lymfebaner, og der de slår seg ned kan de gi opphav til en ny liten celleklump. Celleklumpen kan gå inn i en hvileperiode, som kan vare årevis, men på et tidspunkt skiller celleklumpen ut stoffer som får nye blodkar til å vokse inn i cellemassen. Ny blodtilførsel gir raskt vekst og videre spredningsmuligheter. Kreft er en vanlig dødsårsak, men det finnes mange forskjellige typer. Behandlingen består av kjemoterapi (cellegift) som stopper celledeling, kirurgi, stråle- eller hormonbehandling. Spesielt epitelceller er utsatt for å danne forstadier til kreftceller, og disse cellene blir merket på en spesiell måte med **tumorspesifikke antigener** og gjenkjennes av T-celler. Antigener på potensielle kreftceller induserer både cellemediert immunrespons og antistoffmediert immunrespons som aktiverer cytotoxiske T-celler, makrofager og naturlige dreperceller som dreper de potensielle kreftcellene. Makrofagene skiller ut cytokiner bl.a. interleukin og tumornekrosefaktorer som hemmer veksten av kreftceller, som deretter kan gjennomgå kontrollert celledød (apoptose). Dendritiske celler kan presentere tumorspesifikke antigener for T-celler som starter produksjon av interferon som kan drepe kreftceller. I fosterstadiet kan alle cellene i kroppen dele seg, og fostercellene er merket med **tumorassosierte antigener**. Onkogener koder for tumorassosierte antigener. Noen typer kreft blokkerer cytotoxiske T-celler slik at disse ikke får utført sin oppgave. Kjemoterapi og stråling dreper også vanlige celler, og derfor arbeides det med å finne medisiner som virker mer spesifikt på kreftcellene, bl.a. ved bruk av monoklonale antistoffer. Det forskes også på bruk av genterapi ved å sette inn gener via virus eller andre vektorer

(molekylær medisin), samt grafisk design av oligonukleotider som påvirker onkogener eller tumorsuppressorgener. Ved cellegiftbehandling for å drepe kreftcellene som deler seg aktivt brukes konsentrasjoner av cellegift som ligger like under det som dreper pasienten. Hudepitelceller som lager hår blir drept, og det samme blir tarmepitelceller og beinmargstamceller. Etterhvert som mennesker og dyr blir eldre øker sannsynligheten for at prekreftceller ikke blir tatt hånd om av immunforsvaret og kontrollsystemene i cellyklus, og derved kan utvikle seg over tid til kreftceller. Kreftceller vaskuleres ved å skille ut tumor angiogenesefaktorer av samme type som gir vekst av blodkar i embryo og aktiverer celledeling i endotelceller. Noen hundraser er mer utsatt for kreft enn andre.

Sex og reproduksjon

Seksuell og aseksuell reproduksjon er de to hovedtypene av formering hos dyr og planter. Ved aseksuell reproduksjon uten gameter dannes det avkom som er genetisk likt opphavet (klonformering). Aseksuell formering kan skje ved **fragmentering** hvor biter av kroppen utvikler seg til et nytt individ. Ved **knoppskyting** vokser det fram et nytt individ fra forelderdyret. **Gemmuler** (l. *gemma* - liten knopp) er spesielle celler hos ferskvannssvamper som omgis av en beskyttende vegg og kommer i aktivitet når forelderindividet dør om høsten. Bakterier og protozoer kan formere seg aseksuelt ved **binær fisjon** (todeling). Noen parasitter formeres aseksuelt ved sporogoni som resultat av **multippel fisjon** av en kjerne. Aseksuell reproduksjon har en fordel i et stabilt og livskraftig miljø hvor det er vanskelig å finne en seksualpartner.

Ved aseksuell reproduksjon overfører en hunn alle sine gener til avkommet. Ved seksuell reproduksjon er det haploide **kjønnceller** (kimceller/gameter) fra to genetisk forskjellige foreldre, en hann og en hunn, som forenes til en diploid zygote, og lager avkom som arver gener fra begge foreldrene. Gametene og deres forløpere kalles **kimceller**, mens resten av kroppscellene er **somatiske** celler (gr. *soma* - kropp). Kimcellene blir til gameter i gonadene ved gametogenese. Hunnen lager ubevegelige store egg, og hannen lager små bevegelige sperm/spermatozoer i stort antall. Penetrerende kjønnsorganer, genitalia, brukes for å plassere gametene innen i hunnen hos insekter, edderkoppdyr, krepsdyr, flatormer, nematoder, haier, mollusker og pattedyr. Ytre befruktning kan skje uten artsspesifikke genitalia som hos pigghuder, polychaeter, frosk, de fleste fisk og fugler. Noen ganger overføres en pakke med sperm i form av en spermatofor som hos blekksprut og skorpioner. Hos sjøhest har sjøhesthunnen en penis, ovipositor, hvor hun overfører eggene til en pose hos hannen hvor de blir befruktet. Hannfugler mangler vanligvis penis, unntatt ender, gjess, svaner og struts. Pattedyr har en velutviklet penis, og penis beveges inn og ut av hunnen før insemineringen. Spermene kan bli overført til et lagringssted eller befruktningssted.

Ved seksuell reproduksjon må man finne en seksualpartner, og det er en hann som forbruker ressurser, men den seksuelle reproduksjonen har evolusjonsmessige fordeler som oppveier for dette. Ved reduksjonsdelingen (meiose) ligger homologe kromosomer i par. Overkrysning og rekombinasjon skaper variasjon, noe som premierer sex. Seksuell reproduksjon gir stor variasjon som er en fordel i et ustabil

miljø i endring. Diploide individer har et ekstra sett med kromosomer som en back-up kopi. Ved aseksuell reproduksjon blir man ikke kvitt en uheldig mutasjon.

En hypotese går ut på at alle organismer er utsatt for sykdomsfremmkallende organismer, og ved seksuell reproduksjon lages det nye rekombinasjoner, hvorav noen er mindre utsatt for å erverve sykdommen. Symbiose er en drivende kraft i evolusjonen, ifølge Lynn Margulis, og det er en kort vei fra patogene til mutualisme og symbiose.

I kroppen er det somatiske celler som ikke deltar i reproduksjon og spesialiserte **kimceller** som danner gameter kalt egg og sperm. Kimcellene lages allerede under embryoutviklingen, og kimcellene danner en kimcellelinje mellom generasjonene. En forutsetning for å danne gameter er en reduksjonsdeling i cellekjernen (meiose). Gametene lages i **gonader**. Gonader som lager egg kalles ovarier (eggstokker), og gonader som lager sperm kalles testikler. Somatiske celler i gonadene gir næring og beskyttelse under utviklingen av kimcellene (gametogenesen). Hos invertebrater kan kimceller utvikle seg direkte fra somatiske celler.

Insektene har vanligvis to atskilte kjønn med komplekse kjønnsorganer. Et hanninsekt har penis, testikler, sædleder, sædblærer og ejakuleringskanal. Hunninsektet har vagina, eggstokker, eggleder, kjertler og et **spermatotek** som er en sekk som kan lagre sperm.

Hos vertebratene utvikles gonadene under fosterutviklingen fra ett par med genitale riller som vokser inn i coelomet fra fremre delen av mesonefros. De opprinnelige kimcellene dannes i plommesekken hvorfra de vandrer gjennom baktarmen til de genitale rillene. Gonadenene utvikles deretter til testikler eller ovarier avhengig av kjønn. Testiklene skiller ut testosteron og dihydrotestosteron som sørger for at fosteret utvikler seg i hannlig retning. I hjernen omdannes testosteron til østrogen som gir hannlig utvikling av hjernen. Kjønnutviklingen er styrt av hormoner og kromosomer.

De ytre kjønnsorganene finnes i embryostadiet som primordier. Hvis det er et Y-kromosom tilstede lages det androgener og hannlig struktur utvikles. I fravær av androgener lages det en hunnlig struktur. Fugl er forskjellig fra pattedyr ved at Y-kromosomet kommer fra moren.

Kjønn bestemmes av kjønnskromosomer hos amfibier, fugl, pattedyr, og hos de fleste fiskene. Noen krypdyr og fisk mangler kjønnskromosomer og kjønn utvikles avhengig av temperatur eller spesiell atferd. Noen korallrevfisk kan endre kjønn fra hann til hunn, men det kan også rødnebb (hunn) som omdannes til blåstål (hann).

Ved seksuell formering hos bakterier og noen protozoer bruker man begrepet **krysningstyper** istedet for kjønn. Hos disse overføres DNA ved konjugasjon, eller celler fra to krysningstyper kan forenes og utveksle kjernemateriale. Seksuell reproduksjon i vann er mest opprinnelig. Det skiller ut egg til det ytre akvatiske miljø, og som samtidig befruktes av sperm fra hannen, en **ytre befruktning** som må skje synkronisert mellom hann og hunn idet det skjer en rask fortykning av sperm i vannmassene. Ytre befruktning finnes bare på vannholdige steder hvor det ikke skjer uttørking eller er varmestress. Ved **indre befruktning** avsettes sperm i nærheten av kjønnstrakten hos hunnen og befruktningen skjer inne i kroppen til hunnen. Både ved ytre og indre befruktning kan hann og hunn ha **parringsatferd** med **partnervalg**.

Både årstid og månefase kan styre reproduksjonen, tilpasset den tid av året hvor avkommet har størst mulighet til å overleve. Kjønnshormoner påvirker seksuell atferd ved å påvirke områder i hjernen bl.a. hypothalamus. Fremre hypothalamus og preoptisk område øker i størrelse hos hanner som påvirkes av androgener (testosteron). Ventromedial hypothalamus øker i størrelse hos hunner som påvirkes av østrogen. Effekten er størst i parringsperioden.

Mange av invertebratene og de fleste vertebratene har atskilte kjønn (**dioike**). Noen er imidlertid **hermafroditter** med hann og hunn på samme dyr (**monoike**). Noen hermafroditter f.eks. bendelorm befrukter seg selv, men vanligvis blir mange blir befruktet av andre individer av arten. To individer kopulerer og kryssbefruktet hverandre gjensidig. Selvbefruktning kan hindres hvis ovarier og testes utvikles på forskjellig tid. Selvbefruktning hos hermafroditter vil over tid medføre en økende grad av homozygoti, og kan gi opphav til innavlsdegenerasjon, i motsetning til kryssbefruktning. Noen dyr er **sekvensielle hermafroditter** og skifter kjønn under utviklingen f.eks. dypvannsreke som først er hann for deretter å bli hunn. Fargerike korallrevfisk er ofte sekvensielle eller simultane hermafroditter. Dypvannsfisk er ofte simultane hermafroditter. Mange dyr har mulighet for både seksuell og aseksuell reproduksjon, hvor seksuell reproduksjon er dominerende når det ytre miljø blir ugunstig og stressfylt. Hos haploide organismer som formeres aseksuelt vil eventuelle mutasjoner umiddelbart kunne uttrykkes.

Utvikling av et egg uten befruktning kalles **partogenese** ("jomfrufødsel"), og er vanlig hos sosiale insekter og noen amfibier, fisk og krypdyr. Partogenese er en aseksuell reproduksjon hvor et ubefruktet egg gir et nytt individ som vanligvis er haploid. Ved ameiotisk partogenese skjer det ingen mitose, og egget dannes ved mitose, og dette gir klonformering. Ved meiotisk partogenese dannes det et haploid egg ved meiose, en prosess som stimuleres av sperm, men spermkjernen kommer ikke inn i egget. Egget blir diploid ved kromosomdobling. Meiotisk partogenese finnes hos veps, bier og maur, hvor ubefruktede egg blir til haploide droner (hanner). Befruktede egg blir til diploide hunner som dronning eller arbeidere, et fenomen kalt haplodiploidi. Hos noen typer kalkuner kan egget utvikle seg uten spermceller.

Uterus er hos de fleste dyr helt eller delvis delt i to kammer. Dyr som får få unger har vanligvis bare ett kammer i uterus, men dette finnes også hos fugl og slanger.

Sex er et mønster preget inn i alle organismer gjennom evolusjonen som resultat av fundamentale prosesser i reproduksjon og artenes overlevelse. Seksuell reproduksjon har en ekstra kostnad i forhold til vegetativ formering, men denne kostnaden oppveies av fordelene ved rekombinasjon av gener som gir større genetisk variasjon som evolusjonen kan virke på. Alle organismer er utsatt for potensielt sykdomsfremkallende organismer. En av de mange hypotesene om hvorfor så mange planter og dyr har seksuell reproduksjon går ut på at dette gir et velegnet forsvar mot sykdomsfremkallende organismer i det evig pågående rustningskappløpet.

Formering

Egg legges i vannet omkring og ytre befruktning skjer ved at eggene dekkes av

sperm. Hos fisk er eggene omgitt av en tynn hinne. Hos amifiber er eggene dekket av et gelélag. Hos andre virveldyr skjer befruktningen av egget inne i hunnen ved parring. Befruktningen kan skje i egglederen eller ovariet. Fuglene, de fleste krypdyrene og pattedyrene (kloakkdyr) legger egg på land (**ovipare** = eggfødsel). Siden eggene legges på land er de omgitt av et fast skall med kalk som hindrer uttørking. Innenfor skallet er det en vannholdig eggehvite. Veggen i egglederen lager skallet og eggehviten.

De fleste bruskfisk, øgler, slanger, noen beinfisk og de fleste pattedyrene føder levende unger (**vivipare** = levendefødsel). Hos krypdyrene er det overgang mellom ovipare og vivipare, f.eks. hvor første del av fosterutviklingen skjer i moren og resten utenfor. Hoggormen føder levende unger, men fosteret er omgitt av et skall som forsvinner før fødselen, og de kalles **ovovivipare** = egglevendefødsel. Hos noen rokker, beinfisk og pungdyr ligger fosteret i en væske utskilt fra veggen i egglederen som de tar opp gjennom huden eller tarmkanalen. Hos pattedyr og noen øgler og bruskfisk er det utvekster fra fosteret som går inn i veggen på egglederen som opptar stoffer fra blodet til moren.

Invertebrater

Invertebratene har forskjellige reproduksjonssystemer. Aseksuell formering er vanlig hos nesledyr, mosdyr, leddormer og pigghuder. Noen har velutviklede gonader, det er ingen sammenheng mellom hvor komplekse disse er og plassering i dyrerekkene. Hos dyr som mangler gonader utvikles kjønnsceller fra celler i coelomveggen og kommer ut i coelomet når de er ferdigutviklet før de slippes fri. Hannen produserer spermceller, men må også sørge for å plassere dem på et sted hvor det er størst sannsynlighet for at de kommer i kontakt med hunnens egg. Hos noen dyregrupper er det ingen spesiell anordning for dette. I vann kan hannen og hunnen tømme synkront sperm og egg ut i vannmassene. Hos høyere organismer er det utviklet organ for å overføre sædceller inn i hunnens kropp. Insekter har atskilte kjønn med avanserte kjønnsorganer hvor sperm utvikles i testikler og tømmes gjennom en penis inn i en kort kopulasjonstrakt (vagina) hos insekthunnen (inseminering). Hunnen lager egg fra eggstokker som passerer gjennom eggledere. Hunnen kan lagre sperm i et **spermatek** til seinere bruk.

Fisk

Hos fisk er det et egg med plommesekk som gir næring til den første utviklingen før yngel må skaffe seg mat selv. Millioner av fiskeegg befruktes, men bare få av dem overlever. Noen fisk har indre befruktning hvor hannen sprøyter sperm inn i hunnen. Fisk har 3 typer indre befruktning. Ovipare hvor egget etter befruktning legges utenfor. Ovovivipar hvor egget beholdes i mordyret og utvikles der. Vivipare som føder levende unger. Dypvannsfisker kan være **hermafroditter**, hvor hvert individ er både hann og hunn.

Hos fisk som lever ved korallrev finnes det kjønnskifte (sekvensiell hermefrodittisme): **Protogyne** (førsthunnlig) som først er hunn for deretter å bli til hann er mest vanlig og forklares av fordelene hannen har av stor størrelse. For pelagiske fisk har store hanner ingen fordel. Pussefisk (*Labroides dimidiatus*) som

fjerner parasitter og renser andre fisk er førsthunlig (protogyn). **Protandre** (førsthannlig) er først hann for deretter å bli til hunn. Anemonefisk (*Amphi prion*) skifter kjønn fra hann til hunn (protandri) ved et bestemt aldersstadium. Hos noen fisk blir de eldste hanner og forsvarer et harem.

Hos atlantehavslaks (*Salmo salar*) er det noen hanner som ikke utvandrer til havet, og disse konkurrerer med hanner som kommer tilbake fra havet. Laksehannen med krokformet underkjeve forsvarer territorier og jager andre hanner, men små lakseparr kan snike seg inn i territoriet og slippe ut melke som befrukter noen av eggene.

I oppdrett av i akvakultur av en ciklide kalt tilapia (*Oreochromis*) foretrekkes hanner fordi hunnene stopper å vokse ved en bestemt størrelse. Zebrafisk (*Zebra danio*) fra Ø-India er en livskraftig fisk som brukes mye i biologisk forskning og den kan lett klones. I en klon finnes begge kjønn. Dette betyr at klonen klarer seg selv og at kjønn ikke er genetisk bestemt. Derimot blir klon av en hunnmus alltid en hunnmus. Hermafroditisme finnes også hos andre dyr f.eks. krepsdyr.

Amfibier

Hunnen legger egg og det skjer en ytre befruktning. Hos frosk sitter hannen på ryggen til hunnen og frigir sperm idet hunnen legger egg. Utviklingstiden er lang og amfibiene gjennomgår både et larvestadium etterfulgt av en forvandling (metamorfose) til et voksent stadium. jfr. insekter. Noen dyr må igjennom en **metamorfose** etter fødsel for å bli kjønnsmodent individ. De unge organismene kalles larve, oftest med forskjellig utseende enn den adulte voksne. Rompetroll er larvestadiet hos frosk.

Reptiler

Reptilene er ikke lenger avhengig av vann. Eggene befruktes inne i hunnen. Som hos de fleste vertebrater med indre befruktning har hannen et rør (penis) som brukes til å plassere spermen inne i hunnen. Flere av reptilene er ovipare hvor egget overlates til sin egen skjebne etter at det er lagt. Det finnes også vivipare og ovovivipare krypdyr. Hos firfisle i slekten *Lacerta* finnes det eksempel på jomfrufødsel. Temperaturen påvirker kjønnsbestemmelsen hos mange krypdyr, og noen fisk. Hos skilpadder blir det dannet flest hunner ved høy inkuberingstemperatur av eggene, og flest hanner ved lav temperatur. Hos krokodiller er det omvendt. Hunner dannes ved ekstrem høy og ekstrem lav temperatur.

Fugl

Fugler, unntatt svaner, mangler penis, og den indre befruktningen skjer ved at hannen gnir sperm mot den reproduktive åpningen hos hunnen. Fuglene er ovipare. Nyklekte unger klarer seg ikke uten hjelp fra foreldrene. Egg med skall hos fugl og reptiler er en tilpasning til et liv på land. Amniote egg har indre cellelag som alger et væskefylt amnionhulrom. Ytterst mot skallet ligger chorion (ytre fosterhinne). Det indre laget danner amnion som er en sekk som ligger rundt embryo. Egget har en stor plomme og zygoten utvikles inne i egget.

Pattedyr

De mest primitive pattedyrene som nebbdyr legger egg som reptilene. Pungdyrene gir melk til embryo på et tidlig utviklingsstadium i en ytre pung. Placentale pattedyr beholder embryo til det er ferdig utviklet. Det dannes et nettverk av blodårer kalt placenta hvor næring fra moren blod går over til embryo. I den follikulære fasen når egg modner og får plomme hos vertebratene er østrogennivået høyt og progesteronnivået lavet. Når egget kommer ned i egglederen er konsentrasjonen av progesteron høy og konsentrasjonen av østrogen lav. Progesteron er et hunnlig kjønnsormon som i samspill med østrogen påvirker seksuell atferd og stimulerer lordose under parringen.

Parringen med frigivelse og plassering av sperm må skje når egget er modent. Hunnen signaliserer at egget er ferdig utviklet ved ovuleringen ved å frigi feromoner f.eks. hos hundetispe. Hos harer frigis egget etter parring. Kopuleringen får i dette tilfellet hypofysen til å lage hormoner som starter ovuleringen. De fleste hunnpattedyr er seksuelt aktive (brunstige) bare i en eller få korte perioder i løpet av året. Små pattedyr kan ha flere brunstperioder etter hverandre. Hunnen hos menneske har ingen spesiell brunstperiode, men er seksuelt motakelig i en reproduksjons- og menstrasjonssyklus som varer ca. 28 dager. Befruktning er bare mulig ca. 2-4 dager før start av eggøsning.

Hos pattedyr bestemmes kjønnen av nærvær eller fravær av Y-kromosom. Hvis Y kromosom er det en hann, og uten Y kromosom er det en hunn. Hos beinfisk er det ikke slik selv om mange fisk har kjønnskromosomer.

Hos orangutang er hannen to ganger så stor som hunnen, og har kinnlapper, stor halssekk og kraftig lyd og viser stor grad av virilitet. Det skjer en statusavhengig seleksjon avhengig av rang i populasjonen. Noen mindre hannorangutanger uten kinnlapp kan tvinge uvillige hunner til parring. Hos karnivore sosiale dyr som ulv er underordnede hanner og hunner reproduktivt undertrykket og det er bare alfahunnen og alfahannen som parrer seg. Hos flekket hyene hindrer ikke alfahunnen som er dominant og aggressiv andre hunner fra å parre seg, og hunner av høy rang får under tidligere enn hunner av lav rang. Hyenedronningen har en forstørret (hypertrofiert) klitoris. Hunner kan arve rang.

Hannlige kjønnsorganer (genitaler) og kjønnsceller

Sperm bidrar med gener og avgjør kjønnen til pattedyr. **Testiklene** er omgitt av en bindevevshinne (*tunica albuginea*) og plassert ved roten av penis. Testiklene består av pyramideformete avsnitt (lapper) atskilt av bindevevshinner (*septa*). Hver lapp inneholder en eller flere buete **sædkanaler** (*tubuli seminiferi*) som samles i et nettverk (*rete testis*). Sæden føres over til den forreste delen av **bistestikkelen** (*epididymis*) via kanaler (*ductulis efferentes*) fra *rete testis*. Ved bistestikkelen samles kanalene til et lang buktende rør som ender i **sædlederen** (*ductus deferens*). I fosterstadiet hos pattedyr, fugl og krypdyr er testiklene plassert mot ryggsiden i bukhalen hvor de er festet i bukhinnen. Hos kloakkyr og flere placentale pattedyr som hval, elefanter og beltedyr beholdes denne plasseringen av testiklene, men det er mulig at dette har skjedd sekundært. Hos de fleste pattedyr og pungdyr flyttes

testiklene i fosterstadiet nedover og fremover (*descensus testiculorum*) slik at de havner ved bukveggen eller i utposninger fra bukveggen. Utposningene kan danne atskilte organer (cremastersekker) som hos gnagere, eller de kan samlet til en tynnvegget litt håret sekk delt i to rom kalt **pungen** (*scrotum*). Hvert rom i utposningene er forbundet med bukhulen gjennom **lyskekanalen** (inguinalkanalen). Hos noen kan lyskekanalen være lukket. Hos menneske kommer sedlederen fra bukhulen ned i pungen. Hos insektspisere og noen gnagere befinner testikkelen seg bare i brunstperioden nede i utposningen og trekkes opp i lyskekanal eller bukhule utenom denne perioden, slik at spermmodningen stopper opp mellom parringssesongene. Penis og testikler ligger skjult inne i kroppen hos sjøpattedyr. Lyskeområdet er et svakt punkt i underlivsveggen, og i noen tilfeller, bl.a. tunge løft hvor musklene utsettes for kraftig påkjenning, kan lyskevevet breste. **Lyskebrokk** (*inguinal hernia*) er skyldes at lyskekanalen er åpen slik at en del av tarmen kan komme ut gjennom den. Hos menneske, hunder og hester kan den ene eller begge testiklene forbli i bukhulen kalt **kryptorchisme** (gr. *orchis* = l. *testis*). I testikler som ligger i bukhulen dannes det ikke spermatozoer, men det finnes interstitielle celler og selv om begge testikler er tilbakeholdt er hannlige kjønnskarakterer og fysiologi normale. Hos kloakkdirene kommer de to sædledere og to urinledere ut i urogenitalkanalen. **Parringsorganet** (*penis*) hos fugler, skilpadder og krokodiller har en åpen renne, men hos pattedyr har rennen blir til et lukket rør kalt **sædrøret** som er en fortsettelse av urogenitalkanalen. Gnagere, flaggermus og noen pattedyr bl.a. hvalross og noen primater har et **penisbein** (*baculum*) som stiver opp penis. Mennesker har ikke penisbein. Under sædrøret i penis hos pattedyr er det et fibrøst svampaktig bindevevslegeme (*corpus fibrosum*) som fylles med blod og blir stivt under parringen.

Urogenitalkanalen munner ut i sædrøret og urin og sæd går gjennom samme rør kalt **urinrøret** (*urethra*). Sædrøret er omgitt av et tett nett med årer kalt **kavernøst vev** (*corpus cavernosum urethrae*) (l. *cavernosus* - kamret) og når disse og hulrommene i det fibrøse legemet fylles med blod erigeres penis. Sæden blandes med sekret fra **blærehalskjertelen** (*prostata*) og **de Cowperske kjertler**. Noen pattedyr har sædblærer (*glandulae vesiculares*) som munner ut i sædlerene. Hos hannen kan det finnes rester av eggledere kalt hannlivmor (*uterus masculinus*).

Testiklene (*testes*) består av sædkanaler med vegger av epitel. Sædcellene utvikles i veggen via spermatogoner, spermatocytter, spermatider og spermatozoer. Testiklene er egg- eller bønneformet og omgitt av bindevev. Hos amfibiene og noen fisk er det forbindelse mellom sædkanalene i testiklene og urinkanelene i mellomnyren ved hjelp av tynne kanaler (*ductuli efferentes*). Sæden passerer ut gjennom Wolffske gang som både er sædleder og urinleder. Hos hannlige fisk og amfibier skjer transporten fra nyrene og testiklene gjennom samme Wolffske kanal (mesonefroskanal). Hannlige krypdyr, fugl og pattedyr har et urinrør, og mesonefroskanalen utvikles til sedleder (*vas deferens*). Hos de fleste virveldyr er det en forbindelse mellom testikkel og mesonefros, spesielt i fosterlivet. Mesonefros omdannes hos hannen til en **bitestikkel** (*epididymis*) hvor igjennom sæden passerer. Bitestikkelen henger sammen med den Wolffske kanal og blir **sedleder** (*ductus deferens*). Etternyren har egen urinleder. Hos hunnen forsvinner mesonefros og Wolffske gang, men de kan finnes som rudimenter. Ofte finnes rester av kjønnskarakterer og utførselsganger hos det motsatte kjønn. Hos fisk og padder kan man finne mellomformer mellom hann og hunn. Placentale pattedyr har analåpningen

atskilt fra urin- og kjønnskanalen.

Francis, R.S.: *Why men won't ask for directions*. Princeton University Press 2004.

Hunnlige kjønnsorganer (genitaler) og kjønnsceller

Virveldyrene er særkjønnete med et par ovarier (**eggstokker**) hos hunnen eller testikler hos hannen, festet til kroppsveggen med en krøs. Eggstokkene ligger på ryggsiden i bukhulen bak nyrene. Ovariet er omgitt av epitel som er forbundet med epitelet i kroppshulen. I barken på eggstokkene finnes små blærer, **eggfollikler**, bestående av en **eggcelle** (*oocyt*) omgitt av en- eller flerlaget epitel. Hos krypdyr, tverrmunner og fugl er eggene store og dette gir utbuktninger mot overflaten av eggstokkene. Hos pattedyrene er eggene såvidt synlige. **Egglederene** (ovidukter, Müllerske ganger (Den tyske zoologen Johannes Müller (1801-1858)) kommer fra mesodermen og står i kontakt med eggstokkene via en flimmertrakt med utløp nær anus. Eggene slipper fra fra overfalten av ovariene ved at modne eggfollikler brister. Eggstokkene (ovariene) hos pattedyr er små med tilnærmet glatt overflate. Bare hos kloakkyr og gris gir de modne folliklene en bulket overflate. Ovariene ligger på ryggsiden i bukhulen lenger bak enn nyrene. Overflaten er dekket av kubisk kimeepitel som henger sammen med epitelet i bukhulen. Fra kimepitelet vokser det epitel ned i bindevevet under og det underliggende epitelet danner seinere **eggfollikler**. Primærfolliklene inneholder en eggcelle omgitt av enlaget epitel. Eggcellen vokser og folliklen omgis av flere celledag. Epitelet rundt follikelen utskiller en **egghinne** (*oolemma*) omkring eggcellen. Det blir også et væskefylt hulrom hvor det på den ene siden er en celleutvekst (*cumulus oophorus*) inn i hulrommet. Sekundærfollikelen kalles **Graafsk follikel**. Hunder og katter har flere egg i samme follikel. Eggcellen er i utgangspunktet små (opptil 150 μm), men i modne follikler utvides de av follikelvesken og får en diameter på opptil 2 cm. Flesteparten av folliklene utvikles ikke og degenererer (atretiske follikler). Ved ovulasjonen brytes overflaten og eggcellen med omgivende follikelceller kommer ut i bukhulen. I bukhulen mot eggstokken (ovariet) danner **egglederen** (Müllerske gang, Fallopisk tube) en **frynsete trakt** (*ostium abdominale*). Egget fanges opp av trakten og føres ned i egglederen ved muskelbevegelser og flimmerhår. Det er en liten mikroskopisk sjanse for at egget skal havne i bukhulen istedet for å bli fanget opp av trakten. Hos hunder og gnagere er den en hinne som omgir eggstokken og fører egget over til egglederen.

Den øvre delen av egglederen er et tynt rør kledd med enlaget flimmerepitel og munner ut i **livmoren** (*uterus*). Livmoren er pæreformet med tykk muskuløs vegg og ligger mellom urinblæren og endetarmen. Innsiden av livmoren (*uterus*) er dekket av cilieepitel med rørkjertler. Noen av pattedyrene, fugler og slanger har **engreinet livmor** (*uterus simplex*) med bare en grein. Primatene har en livmor med bare ett hulrom. Gnagere har dobbel todelt livmor (*uterus duplex*). De fleste andre vertebrater (rovdyr, hovdyr og insektetere) har togreinet/tohornet livmor (*uterus bicornis*). Livmorslimhinnen er hos mennesket klar fot å motta og ernære et befruktet egg i 9 måneder. En gang per måned kvitter livmoren seg hos mennesker med den indre overflaten, og istedet dannes en ny indre overflate. Eggløsningen skjer ca. 2 uker seinere.

Etter livmoren følger skjeden (*vagina*). Hos kloakkdyr som legger egg dannes eggeskallet i "uterus", og de Müllerske ganger ender ut i kloakken ved **urogenitalkanalen**. Hos placentale pattedyr ender endetarmen og urogenitalkanalen ut mot overflaten mer eller mindre atskilt. Mellom urogenitalkanalen og skjeden er det hos flere pattedyr en tynn slimhinneskillevegg med en åpning (*hymen*) som sprenges ved første parring. De Müllerske ganger er mer eller mindre sammenvokst og dette kan gi en **dobbel livmor** (*uterus duplex*) som finnes hos noen gnagere og elefant. Vanligvis forenes de bakerste deler av livmoren og vi får da en **tohornet livmor** (*uterus bicornis*) som man finner hos rovdyr og hovdyr. Hvis de to delene smelter sammen dannes det en enkelt livmor (*uterus simplex*) som hos mennesker og aper. **Klitoris** (clitoris) er en papille som ligger foran i kjønnsåpningen (urogenitalkanalen). Hos noen vestaper er klitoris lang og penislignende. Hos muldvarp, spissmus og noen gnagere har klitoris en utførselgang fra blæren. Vanligvis tømmes urinen gjennom urogenitalkanalen og den ytre åpningen (*vulva*). Hos hunnen finnes også rester av hannlige organer slik som rester av mesonefros (bieggstokk, *epoophoron* og *paroophoron* hos menneske). Gartnerske ganger hos hovdyr er rester av Wolffske ganger. Hos giraff, gaseller og noen andre dyr tømmes sæden direkte i livmoren ved at kjønnetlemmet har en ekstra utvekst, hos andre arter blir den tømt i en skjede (*vagina*).

Slimhinnene i uterus og vagina kan gjennomgå sykliske forandringer som henger sammen med perioder for brunst, drektighet og mulighet for avkom. Menneske og østaper har periodiske blødninger fra slimhinnene i uterus (**menstruasjon**). Uteblivelse av menstruasjon er det første tegn på en graviditet, men kan også ha andre årsaker som ekstrem fysisk eller psykisk påkjenning, ekstrem slanking, sykdom eller begynnende overgangsalder.

Hormonell reproduksjonsregulering

Det hunnlige reproduksjonssystemet lager umodne kjønnsceller, gameter, kalt oocytter, mottar penis og sperm ved samleie, huser og nærer embryo etter befruktning, er fødselskanal og produserer melk. Hormonreguleringen hos hunnen skjer via hypothalamus, hypofyse og eggstokkene (ovariene). Hunnen hos pattedyr har en hormonell **brunstsyklus**, og hos antropeide primatene en **menstrasjonssyklus** (l. *mens* - måned, månedlig syklus). Brunsten og seksualaktivitet er av varierende lengde, og er påvirket av klima og ernæring styrt av daglengden. Tidspunkt for brunst er slik at fødselen skjer på det tidspunktet av året hvor næringstilgangen er best mulig med maksimal mulighet for overlevelse av avkommet. Hannen er i parringsberedskap over lenger periode enn hunnen. I brunstsyklus skjer det i brunstfasen en eggløsning hvor hunnen viser brunst. Det kan følge flere brunstsykler i seksualperioden, etterfulgt av en seksuell hvileperiode. Samtidig med eggløsningen blir endometriet tykkere. Hvis det ikke skjer noen befruktning blir endometrium absorbert.

Menstruasjonsyklus hos mennesker og menneskeaper består av flere faser. Redproduksjonen og menstruasjonssyklus styres av hypothalamus, hypofysen og

eggstokkene via kjønnshormoner. Ved puberteten gir østrogen vekst og utvikling av kjønnsorganene og sekundære kjønnskarakterer som bryster og bredere hofter. Menstruasjonsyklus gjentar seg med ca. 28 dagers mellomrom fra pubertet til menopausen i 50-årsalderen hvor det stopper opp. De første to ukene av menstruasjonsyklus er en preovuleringsfase, så kommer egggløsningen (ovuleringen) ved ca. dag 14, og deretter følger en postovuleringsfase på to uker. Ved dag 1 i menstruasjonsyklus starter menstruasjonen med utskillelse av blod og vev fra endometriet gjennom vagina. Ved starten er preovuleringsfasen vil hypofyseforlappen lage to gonadotrope peptidhormoner. Det ene er **follikelstimulerende hormon** (FSH) som gjør at eggstokkene vokser og folliklene utvikles. Det andre er **luteiniserende hormon** (LH) som trenges for at eggstokkene skal utvikle seg og at det skal lages gule legemer. FSH og LH samvirker. Utskillelsen av gonadotropinene styres av et **gonadotropinfrigivende hormon** fra neurosekretoriske celler i hypothalamus. Hos menn gir follikelstimulerende hormon vekst av sædkanalene, mens luteiniserende hormon aktiverer de interstitielle celler. De gonadotrope hormonene trengs for at gonadene skal lage **kjønnshormoner** (steroidhormoner). Follikelstimulerende hormon gjør at noen få follikler (Grafske follikler) utvikler seg og stimulerer follikelceller (granulosaceller) til å lage **østrogen** i form av østradiol som kommer ut i follikelvæsken og over i blodet. Noe østrogen har autokrin effekt og gir effekt på granulosacellene som lager østrogen, men har i tillegg parakrin effekt på granulosaceller i nærheten. Østrogen får granulosaceller til å dele seg som derved gir økt produksjon av østrogen. Østrogen stimulerer veksten av endometriet som blir tykkere og får nye blodkar og kjertelvev. Granulosacellene skiller ut **inhibin** som hemmer sekresjonen av follikelstimulerende hormon. Østrogen påvirker **brunsten** (parringsvillighet) hos dyr. Østrogen påvirker også de **sekundære kjønnskarakterer**. Luteiniserende hormon stimulerer thekaceller rundt follikelen til å dele seg og produserer androgener som diffunderer inn i granulosacellene hvor androgenene blir omdannet til østrogen. Etter en uke fra starten av menstruasjonsyklus er det bare en follikel som utvikler seg videre, og granulosacellene blir følsomme for follikelstimulerende hormon og luteiniserende hormon. Follikelstimulerende hormon når eggstokkene (ovariene) hvor det styrer de siste trinnene i eggutviklingen og aktiverer vekst av eggfollikel. Follikelstimulerende hormon får også eggstokkene til å produsere østrogen. Økt konsentrasjon av østrogen i den siste delen av preovuleringsfasen får hypofyseforlappen til å stenge av produksjonen av follikelstimulerende hormon, og begynner istedet å lage luteiniserende hormon. Luteiniserende hormon følger blodstrømmen til eggstokkene (ovariene) og hemmer østrogenproduksjonen, stimulerer den avsluttende modningen av follikelen og starter egggløsningen (ovuleringen) med å frigi den sekundære oocytten fra eggstokken. Ved tilbakekobling vil redusert mengde østrogen få den modne follikelen til å breste.

Etter egggløsningen starter postovuleringsfasen. Luteiniserende hormon omdanner follikelen som brast til et gult legeme (*corpus luteum*). Under påvirkning av luteiniserende hormon danner det gule legemet (*corpus luteum*) kjønnshormonet **progesteron**, østrogen og inhibin. Dette hemmer utviklingen av andre follikler og livmora (uterus) forbereder seg til befruktning og graviditet, og endometriet har maksimal tykkelse. Progesteron stimulerer kjertler i endometriet til å skille ut næringsrik væske. I postovuleringsfasen vil den høye konsentrasjonen av

progesteron og østrogen i blodet hemme sekresjonen av FSH, LH og gonadotropinfrigivende hormon og gir lav konsentrasjon av disse. Inhibin påvirker hypofyseforlappen og hindrer sekresjonen av FSH. Hvis det ikke skjer noen befruktning vil *corpus luteum* brytes ned i løpet av ca. 8 dager og stopper utskillelsen av progesteron og østrogen. Lave konsentrasjoner av østrogen og progesteron på slutten av postovuleringsfasen gjør at små arterier i endometriet trekker seg sammen, det blir dårlig oksygen og næringstilgang. Derved starter en ny menstruasjonssyklus ved at celler i endometriet dør, det blir brudd i arterier som gir blødninger og livmora kvitter seg med endometriet. **Menstruasjonsblødningen** som varer noen få dager er avstøtning av det blodrike endometrietvevet. Menstruasjonsblødningen skjer midtveis mellom to eggløsninger (ovuleringer).

Det har vært mye gammel overtro og myter tilknyttet menstruasjonsblødningen, bl.a. at kvinnen skulle være "uren" i denne perioden.

De lave konsentrasjonen av østrogen og progesteron er ikke nok til å hemme hypofyseforlappen som derved på nytt starter sekresjonen av FSH og LH, og syklus starter på nytt, hvor kvinnekroppen på nytt forbereder seg på muligheten til å bli gravid.

Hvis det skjer en befruktning fortsetter det gule legemet å produsere progesteron og derved avsluttes den luteale fasen. Progesteron påvirker slimhinnene i livmora (uterus) slik at egget kan feste seg (implanteres) og utvikles. Hvis et befruktet egg innplanteres i endometrium synker ikke konsentrasjonen av progesteron og graviditeten starter. Progesteron forhindrer flere eggløsninger, og videre brunst hemmes.

Hormonene fra ovariene påvirker produksjonen av melk hvor hypofyseforlappen lager hormonet **prolaktin**.

Hypothalamus, hypofysen og testiklene regulerer reproduksjonen hos pattedyrhannen. Testikkelen lager det androgene steroidhormonet **testosteron**. Testosteron blir laget av interstitielle celler som ligger mellom de seminifere tubuli i testiklene. Det mannlige kjønns-hormonet testosteron utvikler maskuline sekundære kjønns-karakterer, og dessuten utviklingen av gonadene med utførselsveier og kjertler. Testosteron regulerer start av puberteten hos menn ved 13-årsalderen, vekst av knokler og muskler, regulerer brunst og metabolisme, gir økt hårvekst og gir økning i lengde og tykkelse av stemmebåndene som gir dypere stemme. Testosteron er nødvendig for normal kjønnsdrift. Ved ca. 10-årsalderen hos gutter starter hypothalamus med å skille ut det gonadotropinfrigivende hormon som stimulerer hypofyselappen til å skille ut de gonadotrope hormonene follikelstimulerende hormon (FSH) og luteiniserende hormon (LH), glykoproteiner som benytter syklisk AMP (cAMP) som molekylær sekundær budbringer. Hormoner fra binyrebark, østrogener og testosteron er kjemisk beslektet. Testiklene lager også mindre mengder østrogen. Luteiniserende hormon (LH) stimulerer de **interstitielle celler (Leydigcellene)** til å skille ut testosteron. Testosteron skilles ikke ut av av sædcellene, og spermcellene mangler reseptorer for kjønns-hormoner. Follikelstimulerende hormon (FSH) stimulerer sertolicellene til å skille ut **androgenbindende protein** og andre proteiner som er nødvendig for spermatogenesisen. Høy konsentrasjon av testosteron er nødvendig for spermatogenesisen skal kunne skje. Testosteron og follikelstimulerende

hormon aktiverer sertolicellene slik at de produserer androgenbindende protein som binder testosteron og konsentrerer det i sædkanalene (seminifere tubuli). Mengden testosteron blir regulert av flere typer negative tilbakekoblingsreaksjoner (feedback). Høyt innhold av testosteron hemmer utskillelsen av **gonadotropfrigivende hormon** som minsker sekresjonen av luteiniserende hormon og follikelstimulerende hormon fra hypofyseforlappen. Testosteron hemmer også forlappen direkte ved å blokkere for normal påvirkning av gonadotropfrigivende hormon på syntese og frigivelse av luteiniserende hormon. Sertolicellene utskiller peptidhormonet **inhibin** som hemmer sekresjonen av follikelstimulerende hormon og i tillegg vil follikelstimulerende hormon stimulere sekresjonen av inhibin. Som man skjønner er det en meget kompleks regulering av hormonnivåene. Kastrering før puberteten gir ikke nok testosteron, kjønnsorganet blir som hos barn og det utvikles ikke sekundære kjønnskarakterer, jfr. tidligere tiders evenukker. Ved kastrering etter puberteten vil sekresjonen av mannlig kjønnshormon fra binyrene opprettholde maskuliniteten.

Sekundære kjønnskarakterer

Hos pattedyrene har hannen og hunnen forskjellig ytre, og de kan mer eller mindre variere i størrelse, farge, og tannsett. Det er kjønnsdimorfi hos hjortedyr hvor bare hannen har gevir, unntatt reinsdyr hvor reinsimla har gevir om vinteren og kan på denne måten sikre seg beite. Hos skjedehornete drøvtyggere er det også eksempler på hvor det bare er hannen som har horn. Parringsfjærdrakt og parringsspill er hos hannfugl styrt av hormoner bl.a. testosteron, via daglengden. Sekundære kjønnskarakterer hos mennesker utvikles etter puberteten og er for kvinner brede hofter og utvikling av bryster. Hos menn økt muskelmasse, skjeggvekst, samt dypere stemme grunnet endring og vekst i strupehodet og lenger stemmebånd, endret hårvekst.

Tradisjonelle kjønnsroller er at mannen er ivrig etter å parre seg, men bruker liten tid på unge og oppfostring. Kvinnen bruker mye tid på å finne partnere og mye tid på avkom. I vår tid skjer det en endring i kjønnsrollemønsteret.

Reproduksjon hos mennesker

Kjønnsorganene, genitalia, med de tilhørende kjønnskjertlene, gonadene, er forskjellig utviklet hos de to kjønn, men har også noen likhetstrekk.

Menn

Hannlige kjønnsceller (gameter) kalles sperm og lages i parvise **testikler** (*testes*, ent. *testis*) som finnes i en ytre hudsekk (hudpung) kalt **scrotum** som kan trekke seg sammen eller avslappes. Pungen avslappes og testiklene syner ned hvis det er varmt, og pungen trekker seg sammen og løfter testiklene opp hvis det er kaldt. Testiklene er de mannlige kjønnskjertlene. Scrotum er en lommeutvekst fra bekkenhulrommet og er koblet til bekkenet med inguinalkanaler. Temperaturen i

pungen er ca. 3°C kaldere enn kroppstemperaturen, noe som er gunstig for spermutviklingen, fordi spermcellene kan ikke utvikle seg ved kroppstemperatur. Vanlig kroppstemperatur er for varmt for spermutviklingen.

Ca. to måneder før fødselen beveger testiklene, utviklet i bukhulen, seg ned i den sekkformete *scrotum* før fødselen. I sjeldne tilfeller beveger testiklene seg ikke ned i pungen. Hvis begge testiklene blir værende igjen i bukhulen kan de ikke produsere sperm og individet blir sterilt (kryptorkisme), selv hormonproduksjonen bibeholdes og sørger for normal utvikling av sekundære kjønnskarakterer. Kommer en testikkel ned i pungen er individet befruktningsdyktig. Testiklene består av store rom fylt med lange snodde hule rør, **sædkanaler** kalt **seminifere tubuli**, omgitt av bindevev og hvor det produseres **spermier** (sædceller) i en prosess kalt **spermatogenese**. **Leydigceller** ligger mellom seminifere tubuli og produserer hormoner. Produksjonen av spermceller starter med udifferensierte diploide **spermatogonier** i veggene i sædkanalene. Kimcellene i veggene i de seminifere tubuli utvikler seg i nær kontakt med næringsrike **Sertoliceller** (sustentakulære celler; l. *sustentaculum* - støtte). Sertolicellene henger sammen med tichte koblinger og danner en blod-testikkelbarriære som hindrer at skadelige stoffer kommer inn i sædkanalene og ødelegger spermatogenesen. Blod-testikkelbarriæren hindrer også at spermceller kommer ut i blodbanene og omvendt. Mellom kanalene ligger det **interstitielle celler** som lager hannlige kjønns hormoner (androgener). I de seminifere tubuli deler spermatogoniene seg ved mitose. Noen av spermatogoniene blir store og beveger seg mot det indre av sædkanalene hvor de blir **primære spermatocytter**. De primære spermatocytene gjennomgår meiose I og blir til haploide **sekundære spermatocytter**. De sekundære spermatocytene gjennomgår meiose II og danner haploide **spermatider** (gameter). Fra hver primær spermatocyt dannes fire spermatider. Spermatidene omdannes til spermceller (**spermatozoa**). Spermcellene er små og omgitt av en plasmamembran, og inneholder har i framdelen en kompakt kjerne. En spermcelle er delt i tre deler, et hode, midtstykke og en flagell. Hodet består av kjernen og deler av spermiehodet er dekket av et **akrosom** (gr. *akros* - spiss; *soma* - kropp) som er en vesikkel fra Golgi-apparatet som inneholder enzymer bl.a. hyaluronidase som bryter ned det beskyttende laget omkring egget. Hos mange invertebrater utvikles det en akrosomfilament fra spermiehodet straks det kommer i kontakt med et egg. Midtstykket av spermecellene inneholder mange mitokondrier som gir energi til bevegelse og framdrift. Spermcellene har en spermiehale (flagell) festet til et basallegeme (centriol) som gjør dem bevegelige. Flagellen er vanlig eukaryot 9+2 arrangement av mikrotubuli. Mesteparten av cytoplasma i spermcellene blir fagocyttert av sertolicellene som ligger omkring det væskefylte hulrommet i sædkanalene. Lengden på spermene er ca. 60 µm, men noen frosk kan ha spermier som er opptil 2 mm lange.

Spermproduksjonen aktiveres av follikelstimulerende hormon og luteiniserende hormon.

Sædkanalene lagrer og transporterer sperm. Det er en lang og krokete vei for spermcellene fra testiklene fram til penis. Spermcellene forlater sædkanalene og går inn i **bitestikkelene** (*epididymis*) som ligger ved siden av testiklene og som inneholder et langt tynt krøllet rør hvor spermcellene fullfører utviklingen, modnes og lagres. På dette stadiet er ikke spermcellene bevegelige, noe de først blir etter ca. 18 timer. Ved ejakulering presses sperm fra hver sin epididymis gjennom et langt rør (kanal) kalt **sædlederen** (*vas deferens/fl.t. vasa deferentia/ductus deferens*) som går

oppover, gjennom lyskekanalen og opp i bekkenet, hvor sædlederen bøyer nedover, bak og rundt urinblæren og forenes i i bakre del av urinrøret med en kanal fra seminale vesikler. Sædlederen har en en vegg med glatte muskelceller. Ved ejakulering går spermene fra sædlederne (*vasa deferentia*) fra de to testiklene i scrotum gjennom lyskekanalen inn i bekkenhulrommet. Hver av sædlederne forenes og tømmes i en kort ejakulasjonskanal som går gjennom prostatakjertlen og som har en åpning til **urinrøret** (*urethra*) som fører spermvæsken med spermier ut gjennom penis. Spermcellene går ut gjennom samme utførselkanal som urinen og utløpet i penis er felles for ekskresjonssystemet og reproduksjonssystemet. Når spermene beveger seg gjennom sædlederen blir de blandet med sekret fra tre forskjellige typer kjertler: de seminale vesikler (sædblærer), prostata og bulbocentrale kjertler. Litt avhengig av forholdene kan en sæduttømming, ejakulering, inneholde ca. 3 ml sædvæske bestående av fra 100-200 millioner sædceller blandet i sekret. Det kommer sekret fra et par **sædblærer** som ligger bak urinblæren, munner ut med hver sin gang i sædlederen, og som gir næring til spermcellene. Det basiske sekretet fra sædblærene som utgjør omtrent halvparten av den gulaktige sæden inneholder slim, aminosyrer, fruktose, askorbinsyre, antikoagulerende enzymer og prostaglandiner. Prostaglandinene gir muskelsammentrekninger i livmoren (*uterus*) som hjelper sæden opp i livmoren. Prostaglandiner gjør også slimet i åpningen til livmorhalsen tynnere, noe som bidrar til å bringe sæd opp i livmoren. Alkalisk sæd nøytraliserer det sure miljøet i vagina. **Blærehalskjertelen** (*prostata*) ligger under urinblæren, omgir den øverste delen av urinrøret og tømmes gjennom flere kanaler direkte i urinrøret. Prostata er kastanjeformet, omgir urinrøret like under urinblæren forand endetarmen. Under ejakulasjonen (sæduttømmingen) trekker prostata seg sammen, presser sædvæsken fremover og tilsetter et eget sekret. Prostata inneholder en tynn melkeaktig alkalisk væske som nøytraliserer surheten i urinrøret og vagina, og øker bevegelsen til spermcellene. Hos menn eldre enn ca. 50 år øker prostata i størrelse og kan gi problemer med vannlatingen, samt opphopning av urin (urinretensjon). Prostatlidelser kan skyldes infeksjoner. Kreft i prostata behandles kirurgisk eller med midler som hemmer gonadotropiner. Ved basis av penis under prostata er det to små **bulbocentrale kjertler** (l. *bulbus* - bulbus/knoll/ball - gr. *ourethra* - urinrør) som også har utløp direkte til urinrøret med et klart basisk slimsekret som smører penis slik at den trenger lettere inn i vagina, og slimet nøytraliserer også sur urin. Dette sekretet kan også ha andre funksjoner. Sæden koagulerer og bringes ved kontraksjoner i livmoren videre oppover. Deretter virker antikoagulerende enzymer og sædcellene svømmer opp i egglederne hvor de kan møte på et egg som kan bli befruktet.

I det ytre parringsorganet/kopulasjonsorganet/det mannlige lem/*membrum virile* **penis** er et langt skaft med en utvidet tupp, glans, har til oppgave å føre sædvæsken inn i vagina. Under huden er tre parallelle søyler med erektilt vev som fylles med blod når penis blir hard, tykkere, lengre og reiser seg (**ereksjon**). Trykket blokkerer for venene. To av legemene med erektilt vev kalles *corpus cavernosa*, og det tredje svampegemet (*corpus spongiosum*) ligger rundt urinrøret, og tilsammen gir erigert penis. **Forhuden** (*preputium*) er en hudfold som kan foldes over **penishodet** (*glans penis*). Forhuden kan trekkes bakover slik at glans blottlegges. Under forhuden kan det samle seg en fettaktig masse som med jevne mellomrom må vaskes vekk for å unngå vond lukt og eventuelle betennelser. **Penisskaftet** er dekket av tykk hud, men penishodet har tynn hud og er følsom for stimulerende berøring. I

noen tilfeller blir forhuden fjernet kirurgisk av religiøsrитуelle årsaker, eller hvis forhuden er for trang. Fjerning av forhuden gir ingen beviselig økt hygiene. Organet henger vanligvis slapt ned. Ved seksuell stimulering via parasympatiske neuroner med kontinuerlige nerveimpulser fra sentralnervesystemet dilaterer blodårer i penis. Blod fyller blodkarene i det erektive vevet og får det til å svulle og får penis til å bli stiv og erigert. Penis får økt lengde, diameter og fasthet. Vener som fører blod ut av penis blir presset sammen, slik at det går saktere ut, og mer kommer inn. Fysisk stimulering av penis er nødvendig for at spermier skal kunne avgis, og ereksjonsproblemer med fysiske eller psykiske årsaker kan vanskeliggjøre seksuelt samleie. Kraftige muskelsammentrekninger ved basis av penis gir ejakulering av en seminalvæske som inneholder spermier (sæd). Muskler rundt sædlederen (*vas deferens*) strammes og fører sperm ut i urinrøret. Ved sæduttømmingen stenges åpningen mellom urinblæren og urinrøret slik at ikke urin kommer ut i urinrøret. Mannen kan lage flere hundre millioner sædceller i løpet av en dag. Mindre enn 20 millioner spermier pr. ml gir ofte sterilitet. Alkoholmisbruk, narkotika, røyking, PCB og anabole steroider kan føre til impotens og redusert spermproduksjon, en utviklingstendens man kan observere.

Signalstoffet nitrogenmonoksid (NO) deltar ved erigering av penis. Potensmiddelet sildenafil (Viagra®) hemmer en isoenzymform av enzymet syklisk GMP fosfodisterase i penis. Dette enzymet hydrolyserer syklisk guanosinmonofosfat (cGMP) til GMP, og hvis enzymet hemmes øker innholdet av cGMP. Hvis cGMP lages som et resultat av signalstoffet nitrogenoksid (NO) så øker konsentrasjonen av syklisk GMP i glatt muskelatur i blodkarene i penis. Dette gir videre aktivering av en protein kinase G som aktiverer en kalsiumavhengig ATPase. Dette resulterer i lavere konsentrasjon av kalsium som gir avslapning av glatt muskelatur i blodårene og som derved fører til økt blodstrøm og penis blir erigert.

Kvinner

De kvinnelige kjønnsorganene er mer komplekse for å kunne føde fram barn. De ytre delene av kjønnsorganet består av par med indre og ytre kjønnslepper (labia), klitoris og vaginaåpningen. Den indre del består av et par eggstokker (ovarier), et par eggledere (*tuba uterina/salpinx*), livmoren (*uterus*) og skjeden (vagina). **Eggstokkene** (ovariene) er 2-3 cm lange samlinger av celler, som store mandler, som ligger i bukhulen, og holdes fast av bindevevsligamenter. Eggstokkene tilsvarer mannens testikler. Fra eggstokkene går det en på hver side en eggleder som munnar ut den øvre delen av livmora. Livmoren (*uterus*) omgis av en fold fra bukhinnen, kalt livmorbånd (*ligamentum latum*).

Oogenese kalles den prosessen som lager egg. Eggene utvikles fra **oocytter** som ligger i **eggfollikler** (eggsekker) mot utsiden av eggstokkene. En **follikel** består av en primær oocyt omgitt av **granulosaceller**, follikelceller. Granulosacellene er bundet sammen med tette koblinger og danner en beskyttende næringsrik barriere rundt oocytten. Eggcellen er meget stor sammenlignet med spermene. I fosterlivet starter kimplanter mitose og danner diploide **oogonier**. Hvert oogonium øker i størrelse og utvikler seg til en **primær oocytt**. Allerede ved embryoutviklingen blir alle **oogonier** laget ferdig og før fødselen, prenatalt, øker oogoniene i størrelse og blir til primære oocytter (primærfollikler), og som går inn i en hvilefase fram til puberteten. Fra puberteten til menopausen modnes en follikel og det frigis ett egg i hver

menstruasjonssyklus (ca. 28 dager). Follikkelcellene produserer østrogen. Eggløsningen (ovulasjon) er når egget løsner fra follikelen. Gjenværende follikellev blir til en masse, det gule legemet (*corpus luteum*) som skiller ut østrogen og progesteron. *Corpus luteum* desintegrerer hvis eggcellen ikke blir befruktet. Eggcellen frigis i kroppshulrommet nær egglederne. Egglederne (*tuba Fallopii*) har en traktåpning og cilier på det indre epitelet trekker egget inn i egglederen og cilier leder egget inn i livmoren.

Når jenter blir født har de utviklet alle oocytene, ca. 2 millioner stykker, som har startet første meiotiske deling, meiose I, hvorav bare ca. 400 primære oocytter modnes, ca. 13 stykker i året. Ved starten av puberteten vil noen av folliklene modnes hver måned som respons på follikelstimulerende hormon (FSH) utskilt fra hypofyseforlappen. Når en follikel vokser vil granulocellene dele seg og lage flere cellelag. Bindevev rundt granulocellene spesialiseres og danner et lag med thekaceller (gr. *theke* - beholder). Når oocytten utvikler seg blir den atskilt fra de omkringliggende follikelcellene med en eggmembran med glykoprotein kalt **zona pellucia**. Follikkelcellene skiller ut en væske som ligger i hulrommet, antrum (l. *antrum* - hulrom), mellom dem. Follikelen skiller også ut det kvinnelige kjønnshormonet østrogen, estradiol. Hver måned starter utviklingen av flere follikeler en liten periode, men bare en follikel modnes hver måned, og de andre fjernes ved kontrollert celledød (apoptose).

Etterhvert som follikelen modnes vil den primære oocytten fullføre meiose I. I meiose I deles hver primær oocytt til en stor haploid **sekundær oocytt** med mesteparten av cytoplasma og en liten haploid celle kalt **første polarlegeme**. Den store sekundære oocytten starter meiose II, men stopper i metafase II. Ved meiose II deler første polarlegeme i to små sekundære pollegemer, men polarlegemene desintegrerer. og sekundær oocytt deler seg i en sekundær polarlegeme og en haploid **eggcelle** (ovum) som er ca. 100 µm i diameter. Hos vertebratene gjennomføres ikke meiose I og II før befruktningen, men utviklingen stopper i profase I, og hvor meiosen fortsetter ved eggløsningen, som hos fugl og pattedyr, eller like etter befruktningen som hos beinfisk, amfibier og krypdyr. Polarlegemene desintegrerer og forsvinner. Det betyr at en primær oocytt gir bare ett egg, mens en primær spermatocytt gir fire spermceller. **Plommen** består av bl.a. protein og fett og kan dannes fra follikelcellene omkring egget. Egget blir større enn vanlige somatiske celler. Oocytt omgitt av kumulusceller frigis fra eggstokkene og feies med fimbriae inn i eggleder.

Mellom fødsel og puberteten, som er den seksuelle modningen, blir oocyttene større. Bare noen få av primærfolliklene utvikles ad gangen, de resterende er i hvile. Etterhvert som follikelen modnes kommer den nærmere overflaten av eggstokken og blir til en væskefylt utbuling på eggstokkoverflaten. Follikkelcellene lager proteolytiske enzymer som bryter ned en liten del av veggen i eggstokken. Ved **eggløsningen** (ovulering) kommer den sekundære oocytten ut av den modne follikelen (**Graafske follikel**), og ut i bekkenhulrommet. Den sekundære oocytten blir sveipet av cilier inn i en traktformet åpning **egglederen** (Fallopisk tube, tuben, *salpinx*, gr. *salpinx* - trompet) via tubetrakten. Etterpå fylles det tomme follikelhulrommet med celler med gult fargestoff og det vokser blodårer inn fra bindevevet omkring og danner **det gule legeme** (*corpus luteum*). Det gule legemet blir til en midlertidig endokrin kjertel som

skiller ut hormonene østrogen og progesteron. Befruktningen vil skje i egglederen. Hvis ikke egget blir befruktet reduseres størrelsen av det gule legemet, og den sekundære oocytten degenererer i egglederen. Etter 28 dager starter det på en ny runde. Blir egget befruktet ved at en spermcelle trenger igjennom membranen til den sekundære oocytten fortsetter meiose II i egglederen, og størrelsen av det gule legeme øker betydelig.

Ved arrdannelse i egglederen forårsaket av bekkenbetennelse ved seksuelt overført sykdom kan egglederen bli blokkert slik at det befruktete egget ikke kan komme ned i livmoren. Delvis sammensnøring av egglederen kan medføre at et befruktet egg starter å utvikle seg i egglederen. Egglederen er ikke konstruert for dette og embryo og eggleder må fjernes kirurgisk.

Eggstokkene henger sammen med livmora med to ca. 10 cm tynne rør, kalt eggledere. Glatt muskulatur i egglederen trekker seg sammen rytmisk (peristaltisk) samt ciliebevegelser leder egget til pæreformet ca. 8 cm stor **livmor** (*uterus*) i løpet av ca. tre dager. Hvis det ikke er blitt befruktet på veien i egglederen er den sekundære oocytten død når det kommer fram til livmoren. Livmoren er omgitt av en tykk muskelvegg (myometri) og har stor utvidelseskapasitet under en graviditet. Livmoren kan deles i det større livmorlegemet og en mindre trang nedre del, **livmorhals** (*cervix uteri*) som kommer ned i skjeden (vagina) som en ytre livmormunn. Livmorhalsen har åpning ned til vagina og virker som mottaker av sperm og er fødselskanal. Livmoren er pæreformet med en innervegg med slimhud med mange blodårer kalt **endometrium** bestående av to lag. Endometriet blir tykkere og blodrikt en gang per måned som forberedelse til en mulig graviditet. Det ytre laget, endometriet, kastes av ved **menstruasjonen** hvis det ikke har skjedd en befruktning, og det underste laget starter å lage et nytt endometrium. Hvis den sekundære oocytten har blitt befruktet i egglederen vil det lille embryo gå inn i livmoren og bli implantert i endometriet. Når embryo vokser får det næring og oksygen fra maternale blodkar.

Endometriose er en smertefull tilstand som skyldes at deler av endometriet flytter seg til eggleder eller eggstokker. Endometriose kan gi arrdannelse og føre til infertilitet.

Forutsetning for befruktning er at spermene fra mannen avsettes i et elastisk muskelrør kalt **vagina** (skjede) som fører fram til livmormunnen (*cervix*), en åpningen til livmoren (*uterus*) som er omgitt av en ringmuskel (sfinkter). Vagina er både kopulasjonskanal som mottar spermceller ved samleie, samt er fødselskanal. Det korte urinrøret og vagina munn ut et hulrom kalt **skjedeforgården** (*vestibulum*).

Skjedeinngangen kan i starten være innsnevret av en ikke helt tett slimfold kalt **hymen** (møydomshinne) med varierende form og utseende som brister ved første samleie (*coitus*) eller ved hard fysisk anstrengelse. I noen kulturer er intakt hymen et spesielt moralsk og sosialt symbol, men det er vanskelig å finne noen biologisk betydning. Skjeden munn ut bak urinrøret og omgis av **de små kjønnsleppene** (*labia minora*) som omgir skjedeforgården (*vestibulum*), og øverst ender i en følsom lang eller kort tapp kalt **klitoris**. Klitoris er en liten erektil struktur som fylles med blod og blir større ved seksuell opphisselse og nytelse, og tilsvarer mannens *glans penis*. Klitoris er rikt på nerveender og er meget følsom for berøring, trykk og temperatur, og er det sentrale område for seksuell stimulans hos kvinner. **Vulva** er den ytre delen av kjønnsorganet og omfatter de ytre og indre kjønnslepper (skamlepper) og klitoris. To

små leppeformete folder danner de små kjønnsleppene (*labia minora*) og omgir åpningen til vagina og urinrøret (*urethra*). De **store kjønnsleppene** (*labia majora*) er tykke, fettrike og beskytter og omgir de **små kjønnsleppene** (*labia minora*), danner den ytre delen av de ytre kjønnsdelene (*vulva*). Formen på kjønnsleppene har stor individuell variasjon, de kan være tykke, tynne, små eller forlengete. Skjedeåpningen ligger mellom kjønnsleppene. Ved skjedeinngangen er det på hver side **Bartholinske kjerteler** som ligger under huden nær vaginaåpningen produserer et klart slim som virker som smøring under samleiet. De munner ut mellom hymen og de indre kjønnsleppene. Ved seksuell opphisselse blir både indre skamlepper, vagina og klitoris blodfylte og utvider seg.

Urinrøret munner ut mellom klitoris og skjedeåpningen. Hos menn er urinrøret langt, men hos kvinner er det kort, ca. 4 cm, og har ingen forbindelse med kjønnsorganene. Det korte urinrøret hos kvinner er lett utsatt for infeksjoner.

Både menn og kvinner har brystvorter, men det er bare fortrinnsvis hos kvinner det er fettvev som danner bryster. Lavt innhold av østrogen hos menn hindrer utvikling av fettvev og sekresjonskanaler og brystvortene blir ikke tilkoblet til melkekanaler. Parringen hos primater skjer bakfra, men hos menneske skjer den oftest ansikt til ansikt.

Venusberget (*mons pubis, mons veneri*) er en beskyttende forhøyning med fettvev (fettpute) som ligger like over klitoris der hvor lår og kropp møtes, med en hårbevokst trekant. Klitoris som ligger øverst mellom de indre kjønnsleppene er en tapp som er sentral for lystfølelsen. Fra puberteten blir *mons pubis* og de store kjønnsleppene dekket av krøllete kjønns hår. Området fra vaginalåpning til anus, eller fra scrotum til anus hos mannen, kalles mellomkjøttet (*perinaeum*).

Penispungen er homolog med de store kjønnsleppene, på samme måte som testiklene tilsvarer eggstokkene. Dannelse av kjønnsorganene under fosterutviklingen er en komplisert prosess, og noen ganger skjer det naturlig nok feil og avvik.

Den sekundære oocytten lever ca. ett døgn etter egglosningen, og sannsynligheten for å bli gravid er det par dager før egglosning og til og med dagen for egglosning. Hvis kvinnen har 28 dagers menstruasjonssyklus vil dette si at dag 12-14 etter menstruasjonens første dag er det mest sannsynlig å bli gravid. Mange kvinner har imidlertid en irregulær syklus og mange faktorer kan gjøre en regulær syklus irregulær.

Under parringsakten og ejakulasjonen vil vil sædvæsken bli sprøytet ut innerst i skjeden mot livmormunnen, og de bevegelige spermene hjelpes framover via bølgebevegelser i livmor (uterus) opp i egglederene hvor de svømmer mot den peristaltiske strømmen. Bare minutter etter ejakuleringen er spermene opp i egglederen. Det er bare noen få av spermcellene som kommer fram. Ved egglosningen er det høy konsentrasjon av østrogen noe som gjør at slimet ved livmormunnen er tynt slik at det gir lettere passasje for spermcellene fra vagina til livmora. Etter egglosningen stiger konsentrasjonen av progesteron noe som gjør slimet i livmorhalsen seigere slik at det blokkerer for bakterier, og det gjør det vanskeligere for spermceller å passere.

I egglederen like ved eggstokkene møter den sekundære oocytten spermene og fusjonerer med en av dem. Enzymer løser opp eggmembranen (*zona pellucida*). Halen til spermiet forblir på utsiden av egget, og det blokkeres straks for andre spermceller. Når spermkjernen kommer inn stimuleres den sekundære oocytten til å fullføre meiose II. Hodet til den haploide spermcellen sveller og danner en mannlig

pronukleus som fusjonerer med en kvinnelig pronukleus og det dannes en diploid zygote. Første kløyving starter ett døgn seinere.

Befruktningen skjer i egglederen og den første utviklingen av zygoten skjer i egglederen. Ca. 24 timer etter befruktning har zygoten dannet et tocellestadium. Kløyvingen forsetter og embryo drives fram av cilier mot livmora. Det er en rotasjonskløyving hvor den første er en meridial deling, ved andre deling vil en av blastomerene dele seg meridialt og den andre deler seg ekvatorialt. Når det befruktete egget når fram til livmoren (uterus) er det som en celleball i 32-cellersstadiet, **morula**, ca. tre dager etter befruktning. Blastula, som kalles **blastocyste** hos pattedyr, flyter fritt rundt i livmora og zona pellucida blir oppløst. Etter ytterligere ca. tre dager blir blastocysten implantert i det tykke endometriet, ca. syv dager etter befruktning. Enzymer løser opp endometriet der blastocysten fester seg og hullet blir tettet igjen etter et blastocysten har kommet inn i endometriet. Det ytre laget trofoblast lager fosterhinnene chorion og amnion. Blastocysten utvikler seg til et embryo, og den videre utviklingen av embryo skjer nå inn i endometriet. Celler i trofoblasten deler seg og invaderer endometriet. En spesiell del av chorion blir til placenta. Trofoblastceller som som deltar i implanteringen skiller ut humant **choriognadotropin**. Choriognadotropin er et hormon som gir signal til det gule legemet (*corpus luteum*) om å fortsette å fungere og vokse, skiller ut østrogen og progesteron som stimulerer utviklingen av endometriet og placenta og graviditeten har startet. Choriognadotropin i urin eller blod brukes som utgangspunkt for graviditetsstester. De to første månedene av graviditeten er det høy konsentrasjon av østrogen og progesteron utskilt fra det gule legemet. Dette hindrer utskillelsen av FSH og LH slik at ingen nye follikler utvikler seg. Vev fra livmorveggen og membraner rundt embryo danner **placenta** (morkaken) som virker som et utbyttingsorgan for næring og avfall mellom embryo og mora. Navlestrengen utvikles og kobler embryo til placenta. Navlestrengen har to arterier og en vene. Navlestrengarterierne forbinder embryo til et nettverk av blodårer som utvikles fra villi i chorion. Føtalt blod i kapillarene fra chorionvilli kommer i nærkontakt med morens blod i vevet mellom villi. Det er imidlertid atskilte blodsystem mellom moren og fosteret og det skjer ikke direkte kontakt eller blanding av blod. I tillegg fungerer placenta som et endokrint organ som skiller ut østrogen og progesteron for å opprettholde graviditeten. Placenta utvikles fra chorion og vev fra livmora. Det gule legemet minsker etterhvert sekresjonen og placenta overtar rollen med å skille ut østrogen og progesteron. Progesteron hemmer sammentrekninger i livmorveggen og hindrer at fosteret fødes for tidlig. Østrogen stimulerer utviklingen av veggen i livmora og muskler som skal delta i utdrivingen av ungen.

Graviditeten varer ca. 40 uker fra første dag i siste menstruasjonssyklus. Graviditetsperioden er 9 måneder (38 uker) (266 dager) etter befruktningen, men siden befruktningstidspunktet er vanskelig å fastslå teller man fra starten av morens siste menstruasjonsperiode tilsvarende ca. 40 uker = 280 dager.

Etter ca. 2.5 uke er det dannet neuralplate, ryggstreng, blodceller lages i chorion og plommesekk og det skjer differensiering til hjerte. Etter ca. 3.5 uker er det dannet neuralrør, anlegg til øye og ører, svelgspalter gir starten på respirasjonssystemet, hjerterørene fusjonerer, bøyes og starter å slå, samt blodkarene dannes. Etter 4 uker

har det blitt utvekster fra tarmen som danner lever, og det har skjedd en tredeling av hjernen.

Nedkomsten er stopp på graviditeten og start av fødselsprosessen. Fødselen starter med strekking og sammentrekning av muskler i livmora, sammen med oxytocin og høye konsentrasjoner av østrogen. I de første 12 timene av fødselen flyttes føtus mot livmorhalsen som i åpningstiden får en åpning på ca. 10 cm slik at fosterhodet kan passere. Amnion som er membranen som danner den væskefylte sekken rundt fosteret brister og det kommer ut fra 0.5-1 liter fostervann ("vannet går"). Etterhvert kommer regelmessige muskelsammentrekninger i livmora, rier, ca. hvert 10-15 minutt. I den neste fasen kommer fosteret gjennom livmorhalsen og vagina og blir presset ut av muskelsammentrekninger i livmora og muskler i underlivet. Etter fødselen er barnet framdeles koblet til morkaka med navlestrengen. Navlesnoren bindes og kuttet og navlesnorstumpen skrumper etterhvert inn og etterlater seg et arr, **navle**. Etter 10-15 minutter løsner fosterhinner og morkaka fra livmorveggen og ved fortsatte sammentrekninger i livmora blir det presset ut ("etterbyrden") sammen med blod og blodkar.

Noen ganger bruker fødselslegen oxytocin eller prostaglandiner for å øke sammentrekningene i livmora. Hos noen kvinner er bekkenet så trangt og fosteret så stort at fosteret ikke kan passere gjennom vagina. Ved keisersnitt (*sectio caesarea*) tas ungen ut gjennom et snitt i underlivet og livmorveggen. Ved setefødsel kan også keisersnitt være nødvendig.

Både menn og kvinner har **bryster** (*mammae*) med brystvorter (*papilla mammae*), men de er videreutviklet hos kvinner. Jfr. det latinske navnet på pattedyrene, *Mammalia*. Hvert bryst består av 15-25 lapper med kjertellev, omgitt av varierende mengde bløtt fettvev som avgjør størrelse og form på brystet. Melkekjertellene er organisert i druelignende klaser, alveoli, og fra hver **melkekjertel** går det rørformete **melkeganger** som fører fram til 15-25 små porer som danner åpninger på hver brystvorte. Rundt brystvorten er det en mørkere hudring (areola). Ved puberteten hos kvinner øker brystene i størrelse som resultat av kvinnelige kjønnshormoner. Ved puberteten kan også gutter få en ømhet og liten klump i brystene, som etterhvert forsvinner. Under graviditet/svangerskap vil østrogen og progesteron stimulere brystene som derav øker i størrelse. De første par dagene etter fødselen vil melkekjertlene produsere **råmelk** (kolostrum) en væske bestående av protein, melkesukker (laktose) og lite fett. Jfr. ei ku med nyfødte kalv vil de første dagene produsere en gulfarget råmelk. Etter fødselen vil prolaktin fra hypofyseforlappen stimulere melkeproduksjonen. Når det nyfødte barnet suger på brystene vil hypofysebaklappen frigi oxytocin som stimulerer utskillelsen av melk fra melkekjertlene og ut i melkegangene. Ammingen/brystsugingen gir raskere restituering av livmora siden oxytocin stimulerer livmoren til å trekke seg sammen (invulusjon). Ammingen styrker båndet mellom mor og barn, gir riktig og god ernæring, gir naturlig antibiotika som gir mindre infeksjoner og diaré sammenlignet med morsmelkerstatning. Under ammingen kan det noen ganger oppstå plagsom brystbetennelse.

Etterhvert som menn blir eldre kan brystene utvikle seg.

Graviditet og fødsel hos mennesker

Befruktning skjer vanligvis i den øverste delen av egglederen, og det befruktede egget (zygoten) og på veien til livmoren deler seg ved mitoser og danner en blastocyste som implanterer seg i livmorveggen (endometrium). Celledelingen fortsetter og det dannes en trofoblast omgitt av amnion og chorion. Chorion skiller ut humant choriont gonadotropin som finnes igjen i blodet. Placenta utvikles der trofoblasten er festet. Placenta skiller ut humant choriont gonadotropin, østrogen og progesteron.

Fosteret representerer et dilemma for immunsystemet hos moren, siden fosteret har halvparten av genene fra faren som kan lage protein som er fremmed for moren. Trofoblasten kan gi beskyttelse mot frastøting og avkasting, men det er også mulig at det dannes immunedsettende stoffer.

Graviditeten (svangerskapet) som varer ca. 9 måneder (266 dager) er inndelt i perioder på 3 måneder (**trimester**). Fødselen er starten på etablering av nytt liv, og slutten på svangerskapet.

Termin beregnes fra første dagen i den siste menstruasjonen + 7 dager fram og 3 måneder tilbake.

I første trimester utvikles alle organene i rudimentær form, og etter 8 uker blir embryo til et foster, muskler utvikles og embryo kan bevege seg. Høy konsentrasjon av progesteron gjør at livmormunnen er tettet med en beskyttende slimplugg, og at livmoren og placenta vokser. Humant choriont gonadotropin opprettholder utskillelsen av progesteron og østrogen fra det gule legemet, og hindrer menstrasjon. Fire uker gammelt har fosteret en hale som bøyer segg fram og opp, og det er øyne, armer- og beinanlegg. Fem uker gammelt er det hjerte som slår, store øyne og på siden av halsen er det gjellespalter og gjellebuer som svarer til det hos fisk. Gjellebuene blir til knokler i mellomøret, til tungebein og bruske i strupehodet. Det skjer en reduksjon i antall pulsårer. Fosterhjerne har ett hjertekammer og ett forkammer i likhet med fisk. Hos fosteret har tarmen, urinrør og kjønnsorgan åpning til en kloakk. Tidlig i fosterstadiet er det en ryggstreng (*chorda dorsalis*) som blir erstattet av en ryggrad. Åtte uker gammel er fosteret ca. 3 cm langt, har tær og fingre, men halen er redusert. Ryggstrengen forsvinner og lymfekjertlene utvikles. I andre trimester er det rask vekst og fosteret blir mer aktivt. Mengden humant choriont gonadotropin synker og det gule legemet forsvinner. Placenta sørger for at produksjonen av progesteron fortsetter. Når fosteret vokser så vokser chorion og fosteret er festet til chorion med navlestrengen. I området mellom chorion og livmor står blodet til fosteret og moren nært hverandre, men ikke i direkte kontakt. Morkaken virker som både tarm, nyre og lunge. Etter fire måneder begynner ansiktet å bli menneskelig, øyne, øre og nese blir mer tydelige. Fosteret gjør pustebevegelser og pumper amnionvæske inn og ut av lungene. I andre trimester (4.-6. måned) kan hjerterytmen til fosteret høres med et stetostkop, og fosteret kan flytte seg i amnionvæsken. Etter fem måneder kan moren kjenne fosterbevegelsene. Tredje trimester (7.-9. måned) fortsetter med rask vekst. Etter syvende måned vokser storehjernen raskt og gripe- og sugebevegelser blir tydelige. Fødes fosteret før 37. uke er det fortidligfødt (prematurt), men barn født etter 30. uke kan overleve. Placenta produserer peptidhormonet **relaksin** som klargjør bekkenet og fødselskanalen før fødselen. Like før fødselen stiger nivået av østrogen,

mens mengden progesteron synker.

Ved åpningsfasen starter muskelveggene i livmoren (uterus) å trekke seg regelmessig og rytmisk sammen, og lager **rier** styrt av **prostaglandiner**, nerveimpulser og oksytocin fra hypofysebakklappen. Livmorhalsen åpnes. Sammentrekningene blir hyppigere og sterkere. Hodet på fosteret og amnionsekken pressen nedover i åpningsperioden. Amnionsekken brister og fostervannet slipper ut. Utdrivningsfasen varer fra minutter til timer. Det går på slutten 1-2 minutter mellom sammentrekningene. Hodet kommer ned i skjeden og hodet dreies. Setefødsel er en komplikasjon hvor beina kommer før hodet. Den siste fasen, etterbyrden, består av placenta (morkake) og fosterhinnene, og kommer ut innen ca. 10 minutter etter fødselen. Det er viktig at morkaken kommer hel ut. Den nyfødte må begynne å puste i løpet av sekunder etter fødselen. Den nyfødte holdes med holdet ned. Det kommer et skrik og første åndedrag. Blåfargen forsvinner og navlestrengen kan klippes. Barselperioden begynner. Før fødselen har blodet gått forbi lungene på to måter. Blodet har gått gjennom en åpning, *foramen ovale*, som veksler blodet fra høyre til venstre forkammer. Blodet kan også strømme gjennom en arteriekanal som forbinder lungearterien med aorta. Begge disse stenges etter fødselen. Høy konsentrasjon av karbondioksid gjør at den nyfødte starter å puste. Et nyfødt barn er ca. 52 cm langt og veier ca. 3000 gram. I vestlige land med velfødde mødre ser man at fødselsvekten øker. Blir barnet for stort kan det gi vanskeligheter under fødselen, spesielt hvis mora har et trangt bekken. Mellom knoklene i skallen på barnet er det bløt brus, fontaneller, som gjør skallen mer føyelig under fødselen. Brusken omdannes etterhvert til bein. Skallen gjør at det ikke er plass til trykkøkning, bl.a. fra blødninger etter slag mot hodet, noe som kan være livstruende.

Melkekjertelenes utvikling for å kunne lage melk aktiveres av hormonene **humant placentalt laktogen** fra hypofyseforlappen, og prolaktin. Høy konsentrasjon av østrogen og progesteron opphever det hemmende signalet for humant placentalt laktogen og produksjonen starter, men dette hormonet er også med å styrer næringstilførsel til fosteret. Melkeproduksjonen aktiveres når den nyfødte starter sugingen på brystet, noe som stimulerer produksjonen av oksytocin.

Fosterutviklingen kan studeres vha. ultralyd, hvor det sendes ut høyfrekvent lyd som reflekteres tilbake fra fostervevet og gir et bilde av fosteret. Kromosomdefekter og genetiske sykdommer kan identifiseres ved å ta ut amnionvæske. Alle par ønsker å få et friskt barn, og i den sammenheng pågår det en etisk diskusjon om "sorteringssamfunnet", en diskusjon uten fasitsvar. Det virker uetisk å pålegge et foreldrepar et eget livsselvutslettende liv, uten særlig samfunnsstøtte, når det finnes medisinsk metodikk til å kunne identifisere alvorlige fosterskader og mutasjoner. Det er moren alene som må stå for den endelige avgjørelsen, uten påtrykk fra ytre omgivelser. Fosterutviklingen er en særdeles komplisert utviklingsprosess og det er ikke uvanlig at det oppstår feil i prosessen, og hvor fosteret aborteres.

Cellene på tocellersstadiet kan atskilles og danne hvert sitt komplette individ, monozygotiske identiske enegget tvillinger. Eneggete tvillinger utvikles fra samme zygote, og har vanligvis egen placenta og atskilte amnionsekker. En placenta og amnionsekk øker sannsynligheten for sammenvoksning av fosterene og "siamesiske tvillinger". Toeggete tvillinger (dizygotiske) utvikles fra to forskjellige zygoter, hvor to egg har blitt modnet og befruktet med hver sin spermcelle og har alltid egne placentaer og amnionsekker. Toeggete tvillinger er ikke identiske, hvor bl.a. epigenetikk inngår.

Fosterutviklingen påvirkes av det ytre miljø: giftige stoffer, teratogener, narkotiske stoffer, alkohol, røntgenstråling, radioaktiv stråling og dårlig ernæring. For lite næring hos moren gir mangel på protein og barnet får lav fødselsvekt, og færre hjerneceller. Mangel på folinsyre kan gjøre at neuralfuren ikke lukker seg og gir åpen ryggrad (*spina bifida*). For mye vitamin A og D kan føre til mental retardasjon.

Thalidomid var et teratogent legemiddel, hvor en optisk isomer av thalidomid viste seg å være mest skadelig i 4.-5. uke hvor lemmene ble dannet, og disse barna kunne bli født med korte lemmer uten fingre og tær. Accutan som er et vitamin A-derivat brukt mot cystisk akne kan gi misdannelser og skader på hjernen. Røde hunder skyldes et virus som kan krysse placenta og infektare fosteret. Dette kan gi hjertefeil og medføre blind- eller døvhet. Viruset gjør størst skade etter en måned. HIV og syfilis kan overføres fra mor til barn. Alkohol kan gi føtalt alkoholsyndrom hos det nyfødte barnet, og kan gjøre det fysisk- og mentalt tilbakestående, og gi hyperaktivitet og lærevansker. Narkotikabruk hos moren gir premature barn med lav fødselsvekt, og som kan være mentalt tilbakestående. Sigarettøyking overfører giftstoffer til fosteret. Mottar moren bedøvelse (anestesi) blir også fosteret bedøvet.

Kjønnsdrift

Kjønnsdriften (sex) er en av de sterkeste driftene vi har og har sitt utspring i artens overlevelse og reproduksjon. Selv om det er forskjellig seksuell atferd består kjærlighetsakten hos mennesker vanligvis av fire perioder: forventning og forspill, platå, orgasme og avslapning. Den seksuelle responsen startes av nervesystemet som gir økt hjerterytme, blodtrykk og åndedrett. Den økte pusten og hjerterytmen er ikke resultat av fysisk anstrengelse, som resultat av stimulering av nervesystemet. Diameteren på blodkarene blir større. Det kan skje en rødming i huden og økt muskelspenning. Klitoris sveller, en vevsknopp med skaft og glans uten urinrør. Det skjer økt svelling av kjønnsleppene (*labia*) som dekker åpningen til vagina. Veggene i vagina blir våte, og vagina blir lenger og utvider seg. Brystknoppene blir hardere. Kopuleringen, kalt samleie (*coitus*) hos mennesker, starter i platåfasen hvor den stive penis føres inn i skjeden. Penis gir friksjon når den beveges inn og ut av vagina, og den fysiske og psykiske registreringen av friksjonen gir en maksimal seksuell nytelse i en orgasme og sæduttømming hvor sperm overføres til den øvre enden av vagina. Orgasme er en serie med muskelkontraksjoner i underlivet som medfølges av vanligvis intenst velbehag og lystfølelse. Sammentrekningene skjer fordi hypothalamus får hypofysen til å lage oxytocin som gir muskelsammentrekninger i vagina, livmormunn (*cervix*) og livmor (*uterus*). Orgasmen er en del av en evolusjonsstrategi som gir lystfølelse i belønningssenteret i hjernen, og muskelsammentrekningen kan hjelpe spermene på sin vei til egget.

Hos mannen skjer det rytmiske peristaltiske sammentrekninger i sædledere og prostatakjertel som ligger der hvor sædlederen (*vas deferens*) møter urinrøret. Ejakuleringen er meget lystbetont. Klitoris og penis er homologe strukturer med velutviklet blod- og nervesystem som responderer på berøring, og skal også kvinnen få orgasme krever dette følsom fysisk stimulering av klitoris, noe som krever lenger tid enn den ofte raske utløsningen hos mannen. Etter orgasmen kommer muskelavslapning og kjønnsorganene vender tilbake til normal størrelse og farge. For tidlig sæduttømming (*ejaculatio praecox*) er en form for impotens som det går an å

gjøre noe med.

Trygghet på egen kropp og sterk følelsesmessig tilknytning mellom partnerne, samt riktig og lett stimulering av klitoris med penis (alternativt finger eller tunge) gjør det lettere for kvinnen å få orgasme. Litt vin kan virke som afrodisiakum. De fleste unge er kjent med de tekniske sidene av seksuallivet, men gjensidig respekt, omtanke, kjærlighet og de følelsesmessige aspektene er vel så viktige. Man må ikke lures til å tro at seksuelt samliv er slik det ensidig framstilles i pornofilmer. En unaturlig tabuinntilstand til nakenhet, egen kropp, kjønnsorganer og seksualliv kan gi ubevisste hemninger.

Homofili er en normal tilstand hvor enkelte individer blir følelsesmessig og seksuelt tiltrukket av en partner av samme kjønn, og er ikke uvanlig i dyreriket. Mange religioner og kirkesamfunn har tidligere sterkt fordømt homofili, men det skjer nå heldigvis en holdningsendring. Utrolig nok, inntil 1972 var homoseksuelle handlinger straffbare i Norge. Homofili finnes hos andre dyregrupper og det har sannsynligvis en reproduktiv funksjon hos arten.

Hos vertebratene skjer det sex bare i forbindelse med reproduksjon. Hos mennesket har seksuell atferd i tillegg en annen betydning ved å styrke parbinding og følelsesmessig kobling mellom to individer. Parbindingen pågår kontinuerlig.

Hvorfor har mannen brystvorter ?, var et spørsmål Darwin stilte. Hos kvinnen er funksjonen grei. Stephen Gould mente at mannen har brystvorter fordi kvinnen trenger brystene for å kunne gi melk til det nyfødte barnet. Bryster hos men kan også være evolusjonære reminiscenser fra hermafroditte stamformer. Hos eldre menn kan brystene vokse grunnet hormonendringer og hormonpåvirkning.

Gould, S.J. *Freudian slip*. Natural History 96 (1987) 14-21.

Antiopplysning - antiintelektualisme og religionenes tilbakekomst

Fra den gresk-romerske tradisjon til renessanse og opplysningstid og opp til vår har kunnskap blitt verdsatt, men nå ser det ut til å skje en endring. Naturvitenskapen har tydeligvis ikke gitt menneskene den kunnskap og behov de etterspør, folk flest har ikke skjönt hva naturvitenskaper har gitt oss, metafysikk og kvasivitenskap inntar hverdagen. Med kommunismens tilbaketog fylles arenaen nå med religiøse diktaturer med antiopplysning og religiøs indoktrinering på dagsorden, og politikere og mediakjendiser kappes om å vise sitt kristne og religiøse sinnelag, konvertering er populært. I religionens kjølvann blir nakenhet og bar hud synd, kvinner blir fristerinner som må dekkes til, beskyttes mot sin egen urmoral, passes på av en mann og mannlige slektninger og pakkes helt inn i klær, og kjønnene blir segregert i skole og dagligliv.

Innen noen religioner/trossamfunn mener man at seksuelt samkvem bare skal skje i reproduktiv tjeneste og skal bare utøves i perioder hvor det kan bli barn. Det skal heller ikke brukes prevensjon. Katolske prester og nonner pålegges et meningsløst sølibat. Innen mange kulturer er det riter/sermonier tilknyttet overgangen til reproduktiv alder. Noen av disse kan ha groteske resultater som **kjønnslemlestelse** av unge jenter, hvor klitoris og kjønnslepper skjæres helt eller delvis vekk. I noen tilfeller blir vagina sydd igjen og det blir bare igjen en liten åpning til menstruasjonsblod. Slik mishandling kan vi ikke akseptere under dekke av at

lemlestelsen er kulturelt eller religiøst betinget, i tillegg styrt av en egoistisk mannskultur. Det virker som det eneste vi kan bidra med er rene barberblad. I Norge er det bare noen få modige kvinner som deltar i kampen mot dette, mens selvgode og selvopptatt feminister for øvrig synes stilltiende å akseptere idyllen og drømmen om det flerkulturelle samfunn, og er mest opptatt av velferdsordninger, materialisme og egenutvikling. Selv om det ikke får det dramatiske omfanget som omskjæring av kvinner, virker omskjæring av menn også meningsløst, og det kan ikke argumenteres med hygieniske årsaker.

Prevensjonsmidler skal hindre graviditet

Det første mødrehygienekontoret ble i Norge opprettet i 1923 på initiativ av Katti Anker Møller, hvor det også ble gitt veiledning om prevensjon og salg av preventiver, til tross for lidenskapelige moralske og religiøse kampanjer mot opplysning fra motstandere av barnebegrensning. Fødselskontroll er å unngå reproduksjon (uønsket svangerskap) uten å oppgi gleden og nytten av det seksuelle samværet. Seksuelt samkvem må villes av begge parter, og fungerer best i stabile partnerskap bygget på kjærlighet, harmoni, ømhet, innfølingsevne og gjensidig omtanke for den andres behov. Et samleie er en kompleks tilpasning mellom to individer. Kjærlighetskunst, felles kjønnslyst, må læres over tid, og bør ikke bli styrt av primitive instinkter. Spesielt unge jenter/kvinner blir utsatt for seksualpress og bør ikke inngå seksuelt samkvem før de er følelsmessig modne. Gutter/menn må lære seg å respektere kvinners vegring mot å inngå seksuelt samkvem før de er modne og klar for det, og menn må lære seg den fundamentale kunnskap at kvinner må kunne få vise fram kroppen sin uten at det er en invitt til sex. Seksuelt samvær koblet til kjærlighet er noe av det fineste et menneske kan oppleve, og bør ikke besudles. Kyss, kjærtegn, lett og nennsom berøring av følsomme deler av kroppen kan øke lengsel og begjær. Mange barn er ønsket, men mange barn er også uønsket, og prevensjon brukes når man har fått de barn man ønsket seg og for å unngå tenåringsgraviditet.

Prevensjonsmidler/preventiver skal hindre **uønsket svangerskap** ved et samleie. Det ideelle prevensjonsmiddelet er ennå ikke funnet, og de fleste av prevensjonsmidlene er det kvinnene som må bruke. Man kan lure på hvorfor?, men svaret ligger selvsagt i et paternalt samfunn. Den mannlige p-pille, hvis den også hadde gitt mulige bivirkninger som økt mulighet for blodpropp, slik jentenes p-piller gjør, er en utopi. Egoistisk overlater vi ansvaret til jentene. Flere av prevensjonsmidlene har som formål å hindre kontakt mellom sperm og kvinnens kjønnskanal.

Avbrutt samleie (*coitus abterruptus*) krever stor viljestyrke og kan være psykisk og fysisk usunt. Det kan finnes sperm i sekreter som kommer ut før ejakuleringen og mulighet for uønsket graviditet er relativt stor.

Rytmemetoden med "sikre perioder" noen dager før og etter eggløsning er meget usikker, fordi rytmene er ikke alltid regelmessige, sperm kan leve opptil 3 dager og egg kan befinne seg 2-3 dager i egglederen.

Barriæremetoder blokkerer for kontakt mellom sperm og livmormunn. **Kondom** er en fysisk lateksbarriere som trekkes over penis, og er det eneste

prevensjonsmiddelet som er beregnet for menn. Kondomet må settes på riktig og må ikke ha hull, og det hindrer at sperm kommer ut i vagina. Det skal brukes under hele kjønnsakten. Kondom kan dessuten gi beskyttelse mot flere kjønnssykdommer, hvorav noen kan føre til sterilitet f.eks. chlamydia. **Femidom** virker etter samme prinsipp som kondom og brukes av kvinner. **Pessar** er en gummiring som settes over livmormunnen (*cervix*) og skal på samme måte som kondomet blokkere for sperm og hindre at sperm kommer fra vagina til livmorhalsen. Størrelsen på pessaret må tilpasses individuelt og brukes sammen med en sæddrepende krem (spermicid). **Avholdenhet** i den perioden hvor sjansen er størst for graviditet ca. midt imellom to menstrasjoner er en meget usikker metode ("sikre perioder"), idet sperm kan holde seg levende i mange dager i egglederen. Det kan også være vanskelig å finne en rytmisk periode.

Spiral er et plastdekket metallstykke med kobber eller en plastikk som skiller ut små mengder progestin og som plasseres i livmoren av en gynekolog. Spiralen irriterer endometrium i livmoren og hindrer implantering av blastocysten i livmorveggen.

Prevensjonspiller (P-piller) er hormonpreparater som inneholder en kombinasjon av syntetisk østrogen og progesteron og skal hindre eggmodning og eggløsning. Det må brukes kunstige hormoner som har en litt endret kjemisk struktur fordi naturlige hormoner vil umiddelbart bli nedbrutt i leveren. Det finnes mange typer P-piller/minipiller, hvorav de moderne baserer seg bare på progesteron (progestin). Kombinasjonspiller inneholder syntetisk østrogen og syntetisk progestin (progesteron). Østrogen og progestin hindrer frigivelsen av gonadotropin frigivende hormon fra hypothalamus. Progestin hemmer frigivelsen av luteiniserende hormon fra hypofysen og derved hindres eggløsning og østrogen hemmer frigivelsen av follikelstimulerende hormon fra hypofyseforlappingen og derved hindres utvikling av follikler. Høy konsentrasjon med disse hormonene får kroppen til å tro at eggløsningen har skjedd. Østrogen hindrer follikelstimulerende hormon slik at ingen eggfollikler utvikler seg. Progesteron blokkerer frigivelsen av luteiniserende hormon og hindrer eggløsning (ovulering). Minipiller med bare progestin gjør også at slimet i livmormunnen blir seigt slik at spermcellene har vanskeligheter med å passere. Det spises en pille hver dag i tre uker, deretter en uke uten piller eller sukkerpiller hvor det skjer en menstruasjon. Det kan være bivirkninger. Kvinner som røyker, og har høyt blodtrykk bør ikke bruke P-piller pga. økt fare for blodpropp og myokardial infarkt. Hvis man ikke røyker, ikke har høyt blodtrykk, eller har genetiske predisposisjoner for blodpropp kan lavdose P-piller brukes trykt fram til menopausen, siden en graviditet representerer større helsefare enn det P-pillene gjør. Med et **P-plaster** tilføres østrogen og progestin gjennom huden, og plasteret sitter på i tre uker og fjernes den fjerde uken, noe som vanligvis starter en menstruasjon. En **P-ring** avleverer lave doser av progestin og østrogen i vagina. Det er også mulig å injisere progestin intramuskulært (P-sprøyte). Det finnes også **angrepille** med høye doser med hormon som endrer endometriet slik at det befruktete egget ikke setter seg fast.

Abortpille med Ru 486 (mifepriston) er en progesteronanalogue som blokkerer for reseptorene for progesteron i livmoren og gjør at progesteron ikke opprettholder graviditeten, og sammen med prostaglandiner som gir sammentreknings i livmoren skjer det en abort.

Sterilisering er et operativt inngrep som kan gjøres når man er eldre enn 25 år, og helt sikker på at man ikke skal ha flere barn. Kan neppe reverseres. Mannen kan

steriliseres ved at et stykke av sædlederne (*vas deferens*) fjernes (vasektomi) med et lite kutt på hver side av scrotum utført med lokal anestesi. Endene av sædlederne forsegles slik at de ikke vokser sammen igjen. Sekresjonen av testosteron påvirkes ikke, og spermcellene blir laget sakte, i mindre omfang og blir ødelagt av makrofager i testiklene. Hos kvinner fjernes eller kuttet eggleder (tubal ligering) ved hjelp av et laparoskop med optisk fiber (kikkhullsoperasjon) eller livmoren (kysterektomi) kan fjernes. Den seksuelle evnen endres ikke.

Menopausen er den perioden i en kvinnes liv hvor egglednings- og mentrasjonssyklus blir uregelmessig og stopper opp i alderen 45 - 55 år. Eggstokkene (ovariene) responderer ikke lenger på de gonadotrope hormoner laget i hypothalamus og ovariene skiller ikke lenger ut østrogen og progesteron. Hvis kvinnen har vært uten menstruasjon i ett år er det sannsynligvis ikke lenger mulig å bli gravid.

In vitro fertilisering

Manglende evne til å få barn kan ha flere årsaker. Det kan være feil ved ovuleringen eller ved spermproduksjonen.

Ved *in vitro* fertilisering (IVF) plasseres sperm og egg i en petriskål med næringsløsning, og etter befruktning av egget med sperm og deling til 6-8 cellersstadiet settes det befruktete egget tilbake til livmoren. Dette kan være en metode som kan brukes hvis det er blokkering eller skade på egglederen. Kvinnen får injeksjon med gonadotropin eller antiøstrogen som stimulerer ovariene til å lage modne eggfollikler, oocytter. Flere av disse tas ut. Det foretas spermvasking slik at man plukker ut de mest aktive spermcellene. Louise Brown født i 1978 var den første som ble laget med denne teknikken. Ofte settes det inn flere embryoer for å øke sannsynligheten for at ett av dem skal implanteres i livmoren. Samtidig øker risikoen for tvillingfødsler, noe som kan bidra til prematur fødsel og lav fødselvekt, noe som under uheldige omstendigheter kan gir respirasjonssvikt og cerebral parese. En tvillinggraviditet gir økt sannsynlighet for høyt blodtrykk og diabetes.

Egg kan også bli befruktet kunstig for deretter å bli satt tilbake egglederen (zygote intrafallopisk overføring). Ved gamet intrafallopisk overføring blir egg og sperm blandet i eggleder.

Før implantasjonen er det mulighet til å ta ut to blastomerer fra embryo ved 6-8 cellers stadiet. Ved hjelp av PCR og FISH (fluorescerende in situ hybridisering) er det mulig å teste for potensielle genfeil.

Prenatal diagnostikk kan gjøres med "chorion villus sampling" hvor man tar prøver fra placenta og amniocentesis hvor man henter ut prøver fra amnionvæsken.

Kjønnsseleksjon kan foretas hvis man vil unngå X-lenkede sykdommer. X-kromosomet er mye større enn Y-kromosomet slik at sperm med X-kromosom har ca. 3 ganger mer DNA enn de med Y-kromosom. Ut fra størrelsen er spermene er det mulig å øke sannsynligheten for det ene eller andre kjønnnet.

Det befruktete egget implanteres deretter tilbake i livmoren.

I de seinere år er det kommet bekymringsmeldinger om **hormonhermere**, kjemiske

stoffer som har kjemisk likhet med naturlige hormoner, og som påvirker fruktbarhet og kjønnsutvikling. Dietylstilbestrol (DES) er en hormonhermer som bindes til hormonreseptorer, og PCB og dioksiner kan påvirke hormontransport.

Stoffer i plastikk kan ha en lignende hormonhermende effekt. Plastikk brukes til å pakke inn mat og finnes i beholdere som lagrer matvarer. Plastikkstabilisatoren **p-nonylfenol** blir brukt til å herde plast. Stoffet påvirker den kvinnelige og mannlige reproduksjonssystemet og finnes også i nedbrytningsprodukter fra vaskemidler og i sæddrepende krem. **Bisfenol A** er en østrogenforbrindelse som brukes i plastikkproduksjon, brukt på innsiden av aluminiumsbeholdere, eller for å lage Nalgene polykarbonatflasker. Tetrabrombisfenol A er også brukt som flammehemmer. Polykarbonatplast vasket i basisk vaskemiddel inneholder nok bisfenol A til at det kan endre kjønn hos frosk. **Ftalater**, plastmykgjørere finnes i plastikk og kosmetikk og er flyktige og kan gi hormoneffekter.

Tidligere seksuell modning hos unge kvinner skyldes bedre ernæring, men det er også spekulert om det kan også skyldes østrogenhermere som vi omgir oss med, og som også kan medvirke økt vekst av prostata og lavere spermtall (testikulær dysgenesis syndrom) med tilhørende redusert fruktbarhet hos mannen.

Vi bruker også naturlige hormoner i store mengder i p-piller og som kortisonpreparater. Hvilken effekt disse har når de skilles ut i urinen og kommer ut i økosystemene fjorder og hav sammen med kloakken er ukjent. Mengden av kjemiske fremmedstoffer som blir funnet igjen i kroppen til mennesker og dyr er sterkt økende, et resultat av den industrielle revolusjon og kjemiske hverdag. Hvordan den kjemiske coctailen med fremmedstoffer (xenobiotika) kan påvirke metabolismen og genomet er mindre kjent.

Abort

Er det feil på fosteret kan kroppen reagere med en naturlig spontan abort. Abort er en avslutning av graviditeten hvor embryo eller fosteret dør. Mange embryoer utvikler seg ikke til et ferdig foster. Feilene i dem gjør at de ikke fester seg i livmora, noen festes og implanteres, men utvikles ikke normalt og resulterer i spontanaborter, ofte før kvinnen er klar over at hun er gravid. Følsomme immunologiske tester basert på undersøkelse av om humant chorionisk gonadotropin kan fortelle om det er en graviditet som har startet eller ikke. Ved kunstig abort/provosert abort (*abortus provocatus*) fjernes embryo eller foster før det er ferdig utviklet. Kunstig abort kan gjøres med en abortpille som etterhvert blir vanligst, eller kirurgisk. Man bruker et middel som binder seg til og blokkerer bindingen av progesteron slik at endometriet brytes ned, eller det brukes prostaglandiner. Første trimester via vakuumsug og utskraping med en kniv kalt curette. Annet trimester med 20% saltløsning i uterus. Jo lenger graviditeten har kommet desto mer vanskelig og farlig blir aborten for moren. Selvbestemt abort inntil utgangen av 12. svangerskapsuke. Fra 12. til 16. svangerskapsuke via abortnemd. En abort representerer en sterk følelsesmessig belastning, men det er moren som bærer hovedbyrden ved fødsel og amming, og omsorg i de første barneårene, selv om mannens ansvar, rolle og deltakelse i denne

sammenheng er i en omvandlingsfase. Det er derfor kvinnen selv som må avgjøre og ta det endelige valget om hun velger abort (selvbestemt abort) eller velger å føde barnet. Patriarkalske religioner med antikvert tankegods, og press fra mann og familie kan legge ytterligere byrder på en gravid kvinne i en svært vanskelig valgsituasjon. Det er viktig med råd fra nærstående som vil en vel slik at man etterpå ikke angrer på det ene eller det andre valget. I samsvar med vestlig frihetstankegang kan vi selv velge hva vi vil bruke våre liv til, selv om denne friheten er under kontinuerlig press fra politiske og religiøse ledere.

Teratogener og fosterskader

Det moderne mennesket omgis av titusenvise av kunstige kjemikalier. Pesticider og organiske kvikksølvforbindelser kan gi barn med atferdsforstyrrelser. Ved Minamata bay i Japan (1956) var det utslipp av store mengder kvikksølv i havet, og menneskene på stedet som spiste sjømat med høyt kvikksølvinnhold fikk barn med hjerne- og øyeskader. Teratogener er stoffer som kan gi feil i fosterutviklingen. Under fosterutviklingen er det en embryoperiode som varer til slutten av 8. uke hvor organene dannes og en fosterperiode som varer fram til fødselen hvor det skjer vekst. Sannsynlighet for utviklingsfeil er størst i uke 3-8. Eksempler på teratogener er thalidomid, heroin, dietylstilbesterol (DES), metylkvikksølv, warfarin, trimetadion, noen typer antibiotika (tetracyclin, streptomycin, pencillamin), kinin, retinoinsyre, kortison, brom, tungmetaller (bly, kvikksølv), aminopterin, aminoglykosider (gentamycin), valporinsyre, og antithyroid-midler. Accutan® (13-cis retinoinsyre, isotretinoin) er et middel som blir brukt mot alvorlige kviser (cystisk akne). Imidlertid er vitamin A-forbindelsen retinoinsyre med å bestemme den fremre og bakre aksen i embryo og deltar i dannelsen av kjevene. Store mengder retinoinsyre gir utviklingsforstyrrelser, og siden unge jenter er en gruppe som kan bli behandlet med Accutan er det viktig å være oppmerksom på denne bieffekten.

Stort alkoholforbruk hos moren kan gi barn med lite hode, lav fødselvekt og redusert hjernekapasitet (føtal alkoholsyndrom). Storrøykere får generelt barn med lavere fødselvekt. Radioaktiv stråling og høy feber hos moren kan gi utviklingsfeil i fosteret. Andre årsaker hos moren kan være diabetes, feilernæring, autoimmunsykdommer f.eks. rhesus-inkompatibilitet eller fenyketonuria. Vinclozolin brukt på druer og metoksyklor er et insekticid som kan gi teratogene effekter.

Flere virus kan påvirke fosterutviklingen f.eks. herpes simplex, parvovirus, cytomegalovirus, rubellavirus (røde hunder), og coxsackie virus. Viruset som gir røde hunder kan resultere i blinde og døve barn, hvor rubellaviruset lager et protein som hemmer kinaser som deltar i cellyklus. Parasitten *Toxoplasma gondii* som finnes i katter og gir sykdommen toxoplasmose, og bakterien *Treponema pallidum* som gir syfilis er andre eksempler på organismer som kan gi fosterskader.

Seksuelt overførte sykdommer

AIDS

AIDS ("Acquired (overført fra et infektet individ til et annet) Immune Deficiency Syndrome") er en sykdom som forårsakes av **HIV** ("Human Immunodeficiency Virus"). AIDS er en fryktet sykdom som er meget utbredt i mange deler av verden, og rir mange land som en svøpe. HIV er et **retrovirus** som bryter ned kroppens immunforsvar bl.a. ved å infektare hjelper T-celler og makrofager med CD4-reseptor. Sykdommen er uhelbredelig og gir fatal utgang. Virkningen skjer ikke direkte etter infeksjonen. Først etter noen år startet viruset med å angripe immunsystemet. Viruset finnes i kroppsvæsker som blod, sæd og vaginalvæske. Viruset spres via samleie vaginalt, oralt via sår i munnen eller analt. analsex sprer viruset lettere gjennom sår. Ubeskyttet sex med mange partnere øker risikoen for å få sykdommen. Eneste beskyttelse er korrekt kondombruk. Sikrere er imidlertid monogamt partnerskap med en sykdomsfri partner. Alkohol/narkotika sammen med sex er uheldig siden man da ofte gjør ting man ellers ikke ville ha gjort. Et mistak koster deg livet. For sprøytenarkomane hvis en sprøyte brukes av flere vil nål og sprøyte inneholde infisert blod. Viruset finnes både homo- og heteroseksuelle miljøer. Vanlig fysisk kontakt som å hilse på, gi klem, spise sammen, bade sammen gir ikke overføring av viruset. I tidlige stadier kan man finne antistoffer mot viruset i blodet og disse antistoffene danner basis for AIDS antistofftest med ELISA. De første stadiene av sykdommen gir vekttap, feber, diaré, nattsvetting. Etterhvert utvikles karakteriske typer sykdommer forårsaket av opportunistar som gir lungebetennelse, men også spesielle typer kreft (Kaposi sarkom assosiert herpesvirus) og neuromuskulære sykdom. Det kan gå opptil 10 år fra virusinfeksjon til man utvikler AIDS. Viruset har mulighet til å passere placenta (morkaken) og gå over i fosteret hos HIV positive gravide mødre. Noen legemidler er utviklet som gir forlenget levetid bl.a. en cocktail bestående av proteasehemmer, en hemmer av revers transkriptase og AZT. En slik trippelcocktail reduserer muligheten for at viruset utvikler resistens. AZT (azidothymidin) og DDI (dideoksyinosin) hemmer replikasjonen av viruset. Revers transkriptase setter inn AZT inn i DNA kjeden istedet for thymidin, slik at proteinene blir ikke-funksjonelle. Det har vært vanskelig å utvikle en vaksine mot AIDS siden viruset endrer sine antigenegenskaper så raskt.

Gonorré

Kjønnsykdommen **gonorré** (gonorrhoeae, dryppert) forårsakes av den Gram-negative bakterien *Neisseria gonorrhoeae* som er en intracellulær diplococcus (2 bakterier holder sammen). Hos mannen er symptomene sviing ved urinering. Hos kvinnen kan bakteriene gå fra urinrøret og videre til egglederne. Dette kan gi sterilitet hvis det ikke blir gitt behandling med antibiotika. Bakterien som gir betennelse kan også leve i munn, hals, urinrør, livmorhals og endetarm/anus og overføres med oral og anal sex. Nyfødte barn kan bli smittet i fødselskanalen og blir derfor dryppet i øynene med et antibiotikum.

Chlamydia

Kjønnsykdommen Chlamydia skyldes bakterien *Chlamydia trachomatis*. Hos mannen gir den brennende følelse ved urinering og slimutskillelse. Kan feildiagnostiseres som en vanlig urinsveisinfeksjon hos kvinner. Hvis behandlet med feil type antibiotika blir ikke bakteriene nedkjempet, noe som kan gi sterilitet. Chlamydia er en kjønnsykdom som er vanlig utbredt.

Syfilis

Kjønnsykdommen **syfilis** (Syphilus i et italiensk dikt), "den franske syke", forårsakes av bakterien *Treponema pallidum*. Sykdommen har 3 stadier at skilt av latente perioder. Det første stadiet kalles hard sjanker, vanligvis på kjønnsorganet. I det andre stadiet spres bakterien i hele kroppen, gir utslett på kroppen og sår på slimhinner, og er da meget smittsom. Deretter kan sykdommen være latent i kroppen inntil det i tredje stadium dannes granulomer med spirochaetene. Rammer sentralnervesystemet og synet, samt hjertet. Kan smitte fra mor til barn. Wassermans prøve/reaksjon kan benyttes for å undersøke om moren er smittet. Sykdommen kan behandles med antibiotika. Jfr. Osvald i Ibsens familietragedie *Gengangere*: Fru Alving, Regine, arv halvsøsken og blodskam, kjønnsykdom, Darwinisme, og naturalisme.

Genital herpes

Genital herpes forårsakes av herpes simplex virus type 2. Rett etter infeksjonen er det ingen symptomer, men etterhvert kommer det kløende og sviende blærer, ofte sammen med feber, forstørrelse av lymfeknuter. Etterhvert heles skadene, men viruset ligger latent i nerveceller og dukker opp igjen med jevne intervaller. Nyfødte kan få infeksjonen gjennom fødselskanalen.

Genitiale vorter

Genitiale vorter skyldes noen stammer av humant papillomavirus (HPV) som er et kubisk DNA virus som formerer seg i cellekjernen. Noen stammer av HPV kan også gi kreft i livmorhalsen (*cervix*) via onkogener. I en Papanico-laou-test (Pap-utstryk) kan man ved en gynekologisk undersøkelse skrape ut noen celler fra livmormunnen og studere cellene i mikroskop og se om det har skjedd noen celleforandringer som kan være forstadier til livmorhalskreft.

Utviklingsbiologi

Utvikling er irreversibel forandring og det skjer en utvikling både i organismens

form (morfogenes), mønster og atferd fra zygote, embryo, fødsel/klekking og fram til voksent individ som etterhvert dør. Utviklingsbiologi er det som skjer mellom befruktning og fødsel, og omhandler hvordan organismen bygges opp fra de to kjønnscellene som fusjonerer og differensieres til en rekke andre celletyper. De differensierte cellene får en plassering i kroppen styrt av et utviklingsprogram. Cellene spesialiseres (differensieres) og får bestemte oppgaver (celledeterminering) styrt av genuttrykk (genekspresjon) og et genprogram. **Stamceller** forblir relativt uspesialiserte og gir opphav til forskjellige celletyper. Stamceller fra blastocyste, embryo i tidlig utviklingsstadium, er **totipotente** og kan gi opphav til alle cellene i kroppen. Embryostamceller er således pluripotente. Det finnes også stamceller i voksent (adult) vev som trenger å bli erstattet, f.eks. på huden, i tarmveggen og i blodsystemet. Disse stamcellene deler seg og gir celler som differensieres og erstatter tapte celler. Gravide kvinner kan motta stamceller fra fosteret som kan være med å gjøre henne mindre utsatt for sykdom.

Et **nytt liv** oppstår først etter fødselen hvor det nye individet gradvis blir fysiologisk uavhengig av moren.

Embryoer blir brukt til *in vitro* fertilisering av par som ikke kan få barn, og flere egg enn det er bruk for tas ut av kvinnens eggstokker og befruktes. Overskudd av embryoer kan benyttes til stamcellekulturer til medisinsk bruk. Man tenker seg at ved terapeutisk kloning skal det bli mulig å erstatte dopaminproduserende celler i hjernen, insulinproduserende celler i bukspyttkjertelen, nerveceller i ryggmargen, bruskceller, hudceller eller hjertemuskelceller. Immunsystemet vil forkaste fremmede celler, men ved å fusjonere en eggcelle uten cellekjerne med en celle som man tar ut fra en pasient vil man unngå problemet. Embryostamceller fra mus som behandles med vitamin A kan gi opphav til nerveceller, og ved behandling med andre vekstfaktorer kan det gi blodceller.

Eggcellen hos pattedyr er omgitt av tykk gjennomskiktig ikkecellulær slimkappemembran, **oolemma** (*zona pellucida*), omgitt av et lag med **granulosaceller** fra eggfollikelen. Egget er ubevegelig, men deltar aktivt i befruktningen. Spermcellene øker bevegeligheten i nærheten av egget. Spermceller ledes mot egget ved Kjemotaktiske stoffer fra egget virker som signaler som leder spermceller fra samme art mot egget. Dette er spesielt viktig ved befruktning i vann. Hos sjøpinnsvinegg er det på utsiden av plasmamembranen et tynt acellulært vitellinlag og på utsiden av dette et tykt gelelag. Når spermceller treffer gelelaget starter en akrosomreaksjon hvor akrosomet sveller og desintegrerer. Akrosomvesikler i hodet på spermcellen frigir hydrolytiske enzymer som gjør at de kan trenge igjennom slimlaget. Innenfor slimlaget er det en **vitellinmembran** etterfulgt av plasmamembranen i egget. Enzymer lager et lite hull i vitellinlaget ved spermhodet, og noen av mikrovilli på plasmamembranen strekker seg rundt spermhodet. På vitellinlaget nær plasmamembranen er det reseptorer som binder et protein kalt **bindin**, og som sørger for en artsspesifikk befruktning. Membranen til egg og sperm fusjonerer og spermkjernen trekkes inn i egget. Et ubefruktet egg er polarisert og cytoplasma har negativ ladning i forhold til utsiden. Etter at egget blir fusjonert med en spermcelle åpnes ione kanaler, plasmamembranen depolariseres og konsentrasjonen av kalsium (Ca^{2+}) øker i cytoplasma. Kortikale granuler (korn) fester seg til plasmamembranen og skiller ut materiale ved eksocytose som gjør vitellinlaget

hardt, eggplasmembranen depolariseres og blokkerer slik at andre spermkjerner ikke kan komme inn i egget, og derved hindres **polyspermi**. Polyspermi med et ekstra sett med kromosomer er vanligvis letalt. Salamandere har tilsynelatende ikke spermblokkering, men det er allikevel bare en spermcelle som fusjonerer med egget. Før befruktningen skjer i pattedyr gjennomgår spermcellen en modningsprosess og det er en spesifikk reaksjon mellom protein i sperm og artsspesifikke glykoproteiner i *zona pellucida*. Enzymer utskilt ved eksocytose endrer reseptorene på *zona pellucida* slik at det ikke skjer polyspermi. Egget er ikke passivt i utvelgelsen av spermceller som står for befruktningen. Spermen som trenger inn i egget gir en metabolsk aktivering og punktet hvor spermen trenger inn skaper en assymetri og polaritet i egget og embryo. Hos pattedyr er egget en sekundær oocyt, og eggkjernen fullfører meiose etter befruktningen. Spermkjernen sveller og danner en pronukleus. Eggkjernen fra fullføring av meiosen gir en hunnlig pronukleus og kjernene fusjonerer og danner en **totipotent** zygote som kan gi opphav til alle celletyper i organismen. Mesteparten av cytoplasma i zygoten kommer fra egget og spermmitokondriene degenerer. Hos noen arter gir spermen opphav til sentriolen. Sentriolen blir et sentrosom i zygoten og lager mitotisk spindel i påfølgende celledelinger. Det skjer en **genomisk preging**, noen av genene er aktive bare hvis de kommer fra sperm, andre bare hvis de kommer fra egget. Befruktnings gjennomoppretter diploid kromosomtall og er med og bestemmer kjønn hos avkommet.

Under utviklingen av egget blir polarlegemet etter meiose I utskilt straks etter delingen er ferdig. Hos pattedyr skjer ikke andre meiotiske deling (meiose II) før spermkjernen har kommet inn i egget. Det dannes to eggkjerner. Den ene av disse utskilles som 2. polarlegeme og det blir en haploid eggkjerne igjen i egget. Økningen i kalsiumkonsentrasjonen i egget gir pH økning i cytoplasma og aktivert metabolisme og proteinsyntese. Mesteparten av cytoplasma og organellene bl.a. mitokondriene kommer fra egget.

Kort tid etter fusjonering av kjernene starter første celledeling. Zygoten gjennomgår flere raske mitotiske delinger (kløyvinger) uten vekst mellom hver cellyklus. Celleantallet øker, men ikke størrelsen. Det blir en bilateral symmetri i egget.

Kløyving (furing)

Embryogenese er tiden mellom befruktning og klekking eller fødsel. **Organogenese** er dannelse av cellelev og organer.

Ved befruktningen dannes det en **zygote** som starter mitotiske delinger i en fase kalt **kløyving** hvor det dannes en ball med mange små celler, kalt **blastomere**, som utgjør embryo. Kløyving er en serie med raske delinger (mitoser) like etter befruktning. Det store volumet til zygote deles i mindre celler, **blastomere**, som til slutt danner en kule (**blastula**). Blastomere endrer posisjon og plass i forhold til hverandre, rearrangeringen gir gastrula og tre kimlag. Hos alle dyr skjer det en kløyving som gir ompakking av cytoplasma i egget til et stort antall celler omkring et hulrom. Det skjer lite differensiering ved kløyvingen. Hos de fleste dyr skjer det rask DNA replikasjon og mitose ved kløyvingen, men ingen cellevekst og lite genekspressjon. Celler i forskjellige deler av blastula får forskjellige deler av næring og cytoplasmainnhold fra egget. **Blastocoel** hindrer i starten at celler i forskjellige regioner skal reagere med hverandre. I embryo med lite plomme jevnt fordelt i egget

lages en fullstendig kløyvingsfure og alle dattercellene blir like, f.eks. i sjøpinnsvinegg. Embryo får næring av plommen inne i eggcellen. Fra lansettfisk finner man en kjerne omgitt av plomme. Frosk har mer plomme, og fugl har en stor sentral plomme. Hos frosk blir det en grå sigdform motsatt penetreringsstedet.

Zygoten deler seg først i to like store celler som videre gir en rekke mindre og mindre celler. Hver celle deler seg i to celler slik at antallet øker til 4, 8, 16, 32 osv. Denne samlingen av mindre celler i en ball kalles **morula** (l. *morum* - morbær) og består av 32 celler. Hver celle kalles **blastomer**, men de er ikke like og inneholder forskjellige deler av cytoplasma fra egget.

Noen celler inneholder mer plomme og deler seg saktere. Cellene står i kontakt med naboceller. Signalstoffer er ikke jevnt fordelt i egget. Signalstoffer sendes mellom cellene, og som gir forandring i celleform og presis forflytning av celler. Noen celler blir styrt mot celledød (apoptose).

Cellene i morula fortsetter å dele seg og det skilles ut en væske i sentrum av massen av celler. Dette gir en hul ball fylt med væske med 500-2000 celler som kalles **blastula** fra 64 cellers stadiet. Det væskefylte hulrommet kalles **blastocoel** (kløyvingshule) og enkeltcellene kalles **blastomerer**. Innholdet i en zygote er ujevnt fordelt. Mange egg har en plomme med protein og fosfolipider som fungerer som opplagsnæring for embryo. Mengde og plassering av **plommen** varierer hos de forskjellige dyregruppene.

Zebrafisk (*Danio rerio*) er mye brukt til å studere utviklingsbiologien hos fisk. De fleste egg fra beinfisk er telolecithale, hvor mesteparten av egget er fylt av plomme. Hos fisk skjer kløyvingen i den tynne plommefire cytoplasmadelen, plastodisk ved animal pol, og plastodisk blir til embryo. Celledelingene deler ikke egget, meroblastisk, og dette er eksempel på meroblastisk diskoidal kløyving.

Domestisert kylling (*Gallus gallus*) er det viktigste studieobjektet for utviklingsbiologien til fugl. Befruktningen av egget skjer i egglederen, før eggehviten og skallet blir utviklet og dekker over det hele. Egget hos fugl er som hos fisk, telolecithalt, med en liten skive med cytoplasma på toppen av den store plommen. Det skjer diskoidal meroblastisk kløyving som hos fisk. Kløyvingen skjer i blastodisk ved animal pol. Celledelinger gir et 5-6 lag med celler koblet sammen med tette koblinger. Fugl og krypdyr har en stor plomme som gir nok næring fram til klekking.

Pattedyr hvor embryo får næring fra mordyret har liten plomme. **Telolecitale egg** (gr. *telos* - enden; *lekithos* - plomme) hos vertebrater som fugl og krypdyr har en stor mengde plomme konsentrert i den ene enden. Plommen blir aldri kløyd. Den nedre delen av et ubefruktet egg inneholder tett cytoplasma og det meste av plommen pga gravitasjonen kalles **vegetativ pol** eller vegetativ halvkule, og den motsatte halvdelen med lite plomme og mer aktiv metabolisme kalles **animal pol**. Den haploide kjernen befinner seg i den animale halvkulen. Froskeegg har et spermbindingssete på den animale halvkulen. Den vegetale halvdelen er uten pigment, og når spermcellen trenger inn roterer cytoplasma mot inntrengningsstedet og gir et diffust pigmentert cytoplasma på motsatt side, den grå strek/halvmåne. Ved animal pol i oocytter fra mennesker befinner polarlegemene seg, og som seinere desintegrerer. Mer plomme betyr større motstand mot å danne kløyvingsfure, og følgelig skjer celledelingene raskere i animal halvkule enn i vegetal halvkule hvor

plommen er konsentrert. Cellene i vegetal pol blir færre og større, f.eks. i froskeegg. Til tross for forskjellene mellom sjøpinnsvinegg og froskeegg har begge fullstendig kløyving hvor kløyvingsfuren deler eggmassen. Amfibier har mesolecitalt egg hvor det dannes mindre celler i animal halvdel, og færre større celler i vegetal pol, slik at blastocoel blir forflyttet mot animal pol. I kyllingegg med mye plomme vil ikke furen trenge igjennom plommen, kløyvingen blir ufullstendig og embryo danner en skive med celler, blastoskive på toppen av plommemassen, kalt diskoid kløyving. Reptiler, fugl og beinfisk, og tverrmunner har et egg fylt med plomme i den ene enden og en liten mengde cytoplasma i den andre enden. Kløyvingen skjer bare i et lite diskosformet område kalt **blastodisk** som ligger på kanten av den store plommen. Dette kalles skiveformet/ diskoidal eller meroblastisk **kløyving**. Blastomerene i blastodisk danner to lag atskilt av et blastocoelhulrom, en øvre **epiblast** og under dette et tynt lag flate celler kalt **hypoblast**.

Invertebrater og enkle ryggstrengdyr har **isolecitalt egg** (gr. *isos* - lik; *lekithos* - plomme) med relativt lite plomme jevnt fordelt i cytoplasma. Isolecitale egg deles vanligvis fullstendig (holoblastisk kløyving). Primitive vertebrater med en **holoblastisk kløyving** av hele egget og får en symmetrisk blastula. Kløyvingen hos eggene er enten radial som hos de deuterostome dyrene (pigghuder, lansettfisk) eller i spiral som hos de protostome dyrene (leddyr og bløtdyr). Hos insekter er det ufullstendig kløyving, men av en annen type overflatekløyving. Plommen er plassert sentralt i insektegget, og i tidlig stadium skjer det flere mitoser uten cytokinese. Cellekjernene beveger seg til ytterkanten av egget, og etter flere mitoser vokser plasmamembranen på egget innover og deler cellekjernene i hver sin celle. Hos frosk og sjøpinnsvin skjer ikke genespresjonen i blastomerene. Kløyvingen styres av molekyler som er tilstede i egget før befruktningen.

Ved **radiær kløyving** hos deuterostome dyr blir cellene liggende symmetrisk om aksene fra polene. Den første delingen er vertikal og deler egget i to like celler. Andre deling er vertikal i rett vinkel på første delingsplan slik at det dannes fire like celler som går fra animal til vegetativ pol. Tredje celledeling er horisontal og i rett vinkel på de to første delingene, og gir fire celler over og fire celler under det tredje delingsplanet. Cellene er forskjøvet mot animal pol, og 8-cellersstadiet består av fire mindre celler mot animal pol og fire større celler mot vegetativ pol.

Hos protostome dyr er det **spiralformet kløyving** hvor det etter de to første celledelingene legges et delingsplan diagonalt på polaksen og aksene i 8 cellers stadiet dreies. Hver celle ligger over og mellom de underliggende cellene.

Amfibier/avanserte fisk har mer plomme i en del av egget, og som deler seg saktere enn den delen hvor det er lite plomme. Gir en holoblastisk kløyving med en asymmetrisk blastula. Blastula består av en stor celle med mye plomme i en ende og mange små celler med lite plomme i den andre enden ved den animale pol (**inekval kløyving**). Etter befruktning hos amfibier skjer det en omorganisering av cytoplasma, bl.a. kortikalt cytoplasma som inneholder mørke pigmentkorn. Dette gir opphav til en **grå halvmåne** med underliggende gråfarget cytoplasma på motsatt side av hvor spermcellen trengte inn. Den grå halvmånen inneholder vekstfaktorer. Bevegelsen av cytoplasma lager en polar fremre (anterior) og bakre (posterior) polar akse. Siden hvor spermcellen trengte inn blir til bukside (ventral) og den grå halvmåne blir til rygg (dorsal), men bestemmer også bakre del. Første kløyving deler den grå halvmånen i to, fordelt på hver sin blastomer, noe som gir en venstre og høyre halvdel av embryo.

Materiale fra den grå halvmåne blir fordelt i noen av blastomerene som utvikles på dorsalsiden, og mangler den grå halvmåne blir det unormal utvikling. Spermsentriolen i froskeegget organiserer mikrotubuli i vegetal halvkule som styrer bevegelsen av kortikal cytoplasma. De små cellene i blastula kan forflytte seg og rearrangeres i et mønster som styrer den videre mosaikkutviklingen av embryo. Det er overflateproteiner på blastomerene som gir et spesifikt merke på alle cellene. Transkripsjonsfaktoren β -catenin blir laget fra maternalt mRNA i cytoplasma i egget. Protein kinasen GSK-3 fosforilerer β -catenin som derved blir hemmet. En inhibitor av GSK-3 i vegetal cortex gjør at det blir mer β -catenin på dorsalsiden sammenlignet med ventralsiden.

Hos padder og lungefisk lages det en **flerlaget blastula** med en plommepropp i urmunnen. Det er mulig å følge utviklingen av enkeltceller og grupper av celler. Den første som gjorde dette var W. Vogt som på 1920-tallet brukte vitalfarger til å farge de forskjellige områdene av blastula.

Pattedyr har egg som minner om reptilegg, men det har liten plomme og zygoten har **holoblastisk kløyving** hvor det skjer fullstendig deling av egget og blastomerene har lik størrelse. Pattedyregget er lite, og zygoten hos menneske har en diameter 100 μm . Mens det hos andre dyr skjer en mosaikkutvikling pga. ulik fordeling av bestanddeler i cytoplasma i zygoten, har pattedyr et mer homogent cytoplasma med en selvregulerende utvikling. Blastula består av en celleball omkring blastocoel (kløyvingshulen), men den indre delen av celledmassen er konsentrert i en del som ligner på blastodisk hos reptiler. Hos pattedyr blir blastula ført mot livmoren via cilier i veggen på egglederne, hvor blastocysten implanteres i livmorveggen.

Gastrula

Zygoten som gjennomgår de første celledelinger, danner morula og etterhvert blastula vil videreutvikles ved gastrulering til en gastrula med tre cellelag. Ved den vegetative pol på blastula dannes en flat plate med en innbuktning slik at deler av blastula ved cellevandring (involusjon) krenger innover ved invaginering og havner inne i blastocoel. Ligner en sammenklemt tennisball. Ved gastruleringen vil grupper av celler ved den flate platen bevege seg innover fra overflaten og gå inn i blastocoel som migratoriske **mesenkymceller**.

En gruppe celler ved vegetal pol endrer form slik at blastulaveggen først blir flat og deretter buler innover (invaginerer) og det hule krateret kalles **urtarmen** (*archenteron*) og danner forløperen for tarmen. Åpningen til urtarmen mot overflaten kalles **blastopore** og blir til hos deuterostome dyr. Urmunnen går ca. 2/3 av veien inn i blastocoel, og ved spissen av innbuktningen er det mesenkymceller. Noen av cellene ved spissen av innbuktningen utvikles til cytoplasmatråder (filopodier) som trekker urmunnen videre gjennom blastocoel og fester den til animal pol, og cellene flytter seg i forhold til hverandre. Der hvor archenteron kommer i kontakt med ektodermen dannes munnen. Stadiet kalles **gastrulering**. Celler som forflytter seg gir signaler til andre celler og påvirker deres utviklingsskjebne (determinering).

Ved gastrulering beveger celler seg og danner tre **primære kimlag** (embryolag): Ytterst dannes en **ektoderm**. Innerst lages en **endoderm** som bekler urtarmen. **Mesoderm** danner et midtlag mellom ektoderm og endoderm, og er avledet fra

mesenkymceller. Det skjer nye celledelinger i gastrula, nye cellekontakter opprettes, og gamle kontakter brytes og erstattes. Enbdringer i aktinfilamenter i cytoskjelettet gjør at celler endrer form, og ved amøboide bevegelser får celler nye posisjoner i gastrula. Det skjer interaksjoner mellom glykoproteiner i plasmamembranen kalt **integriner** som gjør at celler fester seg til hverandre og det ekstracellulære matriks. Mesenkymceller står ikke i nær kontakt med hverandre i motsetning til epitelceller, og kan derfor bevege seg. Mesoderm gir blod, bein, bindevev, muskler, nyrer og gonader. Endoderm og mesoderm beveger seg innover og danner fordøyelseskanal og coelom. Embryonale gonader kan utvikle seg til enten testikler eller livmor. På Y-kromosomet er det kontrollgener som koder for transkripsjonsfaktorer som virker som en utviklingsbryter på gonadene. Müllers kanaler utvikler seg til eggleder og livmor. Hvis det blir dannet testikler skiller det ut et protein som gir degenerering av Müllers kanaler. Hormoner påvirker også utviklingen av hjernen og gir kjønnstypisk atferd ofte relatert til parringsritualer.

Urmunnen blir til munn hos coelenteratene. Generelt kalles de **dyregruppene protosome** (*Protostomia*) hvor urmunnen blir munn som hos leddyr og bløtdyr. Pigghuder, chordater og virveldyr kalles **deuterostome** (*Deuterostomia*) hvor urmunnen blir til et anus/gatt.

Utviklingsmønsteret påvirkes av mengde plomme. Hos primitive ferskvannpolypper stopper utviklingen på gastrulastadiet og dyrene har bare ektoderm og mesoderm. Mesodermen kan lages på forskjellige måte.

Hos pigghudene lages det et par coelomsekker i blastocoel mellom ektodermen og endodermen. Coelomsekkene blir til **kroppshule** (coelom). Det dannes et larvestadium hos pigghudene hvor epidermis lages fra ektoderm; muskler, skjelettspikler og pigmentceller lages fra mesodermen; og tarmveggen lages fra endodermen. Hos pigghudene blir blastoporen til anus. Der hvor urtarmen når fram til vegetal pol dannes munnen.

Om våren gir endring i fotoperiode og temperatur signal til hypofysen som stimulerer eggstokkene til å lage østrogen. Østrogen får leveren til å laget proteinet vitellogenin som fraktes via blodet til den nedre del av egget (vegetal pol). Hannen griper hunnen over ryggen og skiller ut sperm samtidig som froskehunnen skiller ut oocytter (gameter). Eggene i en gele masse flyter eller festes til planter i vannet. Froskeegget gjennomgår meiose II som gir en haploid prokjerne i egget. Eggprokjernen og spermprokjernen møtes i cytoplasma i egget og danner en diploid kjerne (zygote). Befruktningen aktiverer flere mitotiske delinger. Froskeegget har samme størrelse, men inneholder etter hvert tusenvis av celler.

I blastula hos amfibier er det plommerike celler ved vegetal pol og færre og plommefattige celler ved animal pol. Celler i vegetal pol deler seg saktere enn i animal pol. Cellene i vegetal pol blir gradvis større med mer cytoplasma og det dannes et væskefylt blastocoel i animal pol. Dette hulrommet gir mulighet for celler å bevege seg. Det er flere enn ett lag i veggen til blastula. Derfor er det vanskelig med invaginering av blastula ved vegetal pol. Istedet vil lag av celler fra animal pol bevege seg langs embryooverflaten fram til den grå halvmåne, folder seg ned over plommerike celler og deretter invaginere. Stedet på embryooverflaten hvor invagineringen begynner kalles **dorsal leppe** og angir den dorsiventrale aksene på dyret. Celler fra overflaten ruller seg rundt dorsalleppen, går inn i embryo og beveger

seg langs dorsalveggen i blastocoel. På motsatt side av der hvor spermen kom inn dannes blastoporen, ryggside av embryo. Blastoporen utvikler seg til en ring og celler som beveger seg gjennom blastoporen blir til mesoderm, og celler på utsiden blir ektoderm. Siden celler i området ved blastoporen beveger seg inn og forsvinner fra overflaten opprettholdes overflatearealet ved at celler i den flerlagete veggen sprer seg ved blastoporen nær animal pol. Først er urtarmen en smal spalte, men øker i størrelse ettersom blastocoel krymper og forsvinner. Hos lansettfisk og amfibier forsvinner blastocoelhulrommet ved at blastocoel fylles med celler, og på dette stadiet er urtarmen dannet. Blastoporen blir fylt med plommerike celler kalt **plommeplugg**. Ytre lag av celler i gastrula etter celleforflytning gir ektoderm og indre lag med store plommeceller ved vegetal pol danner endoderm som dekker urtarmen. Celler fra dorsalleppen mellom disse to lagene danner mesoderm.

Hos lansettfisk bulker den animale pol innover. Gastruleringen hos lansettfisk gir to cellelag: en ytre ektoderm og en indre endoderm. Mesodermen dannes mellom disse to lag fra sekker som atskilles fra endodermen.

Organdannelse og organutvikling

Celler i de tre kimlagene danner spesifikke strukturer og organer i kroppen. Under utviklingen vil celler i blastula bevege seg og komme i kontakt med hverandre, og man kan lage kart over utviklingsskjebnen til de forskjellige celletypene i blastula. Blastomerene blir determinert til et utviklingsforløp, og tidspunktet for determineringen er avhengig av dyregruppe. Rundorm blir determinert på 8-cellersstadiet. Sjøpinnsvin og vertebrater har regulativ utvikling, hvor blastomerene kan kompensere for tap av andre celler. Blir blastomere atskilt i to deler, så kan begge deler utvikle seg til et embryo (eneggete tvillinger). Organer utvikles fra de tre primære kimlagene (**organogenese**). Organogenesen starter når ryggstrengen fra mesodermen sender beskjed til cellene over i ektodermen om at de ikke skal danne epidermis, men i stedet et neuralrør som utvikles til nervesystemet. Hos ryggstrengdyrene (chordatene) utvikles ryggstrengen fra den dorsale mesodermen over urmunnen.

Ektoderm, celler på utsiden av embryo, ytre kimlag, gir det ytre overflatelaget på huden (epidermis), pigmentceller, hudkjertler, hår, oljekjertler, melkekjertler, hypofysen, neuralrør og sentralnervesystem, sanseorganer med det indre øret og linsen til øyet. Det er den neurale ektodermen som gir opphav til nervesystemet.

Mesoderm gir opphav til ryggstreng (notochord), skjelettbein, brusk, muskler, den indre delen av huden (dermis), bindevev bekledning av coloemet, sirkulasjonssystemet med blodkar, røde blodceller og hjerte, ekskresjonssystemet med nyrer og reproduksjonssystemet med gonader.

Endoderm, det indre kimlag, gir opphav til overflaten på fordøyelseskanal, lunger, lever og bukspyttkjertel. Lever, bukspyttkjertel og lunger er utvekster fra fordøyelseskanalen.

Hos virveldyrene kommer det celler fra den dorsale veggen i urtarmen. Hos mer primitive invertebrater blir nervesystemet liggende like under overhuden på dorsalsiden.

Ryggstrengen, hjernen og ryggmargen dannes tidlig i embryoutviklingen. Ektodermen som ligger over anlegget til ryggstrengen blir tykkere og omdannes til en **neuralplate** som er forløperen til sentralnervesystemet. Cellevev interagerer med de andre omkringliggende vev. Det skjer en **induksjon** ved at det diffunderer signalstoffer mellom cellene. Cellene i neuralplaten i ektodermen endrer form som får noen av cellene i neuralplaten til å bevege seg nedover og danner en **neuralspalte**. Celler på flankene av neuralspalten (neuralfuren) danner neuralfolder. Endringer i cellene i neuralfoldene bringer foldene på hver side nærmere hverandre slik at kantene i neuralspalten møtes, flyttes ned fra overflaten, ruller seg sammen til en renne som utvikles til et **neuralrør**, som ligger like under overflaten på ryggen av embryo. Det hule neuralrøret blir liggende like under overflaten og ektodermen over danner ytterlaget på huden. Under fosterutviklingen gir utposninger av neuralrøret forhjerne (*proencefalon*) med to utposninger, en relativt lite utviklet midthjerne (*mesencefalon*) og en bakhjerne (*rombencefalon*). Midthjernen og bakhjernen danner hjernestammen og ryggmarg (*medulla spinalis*).

Mesodermvev nær ryggstrengen blir segmenterte **somiter** som er forløpere for ryggmuskler, ryggvirvler og dermis. Det utvikles munn og anus og dyret blir lengre. Hos amfibiene skjer metamorfosen via thyroidhormon. Under metamorfosen blir bruske i skallen til rumpetrollet erstattet med bein. Horntennene hos rumpetrollet forsvinner, kjeven får en ny form og en tunge som kan fange insekter utvikles. Gjellene reduseres og lungene forstørres. Rumpetrollet er en herbivor og har en forholdsvis lang tynntarm, mens den adulte frosken er karnivor og får en forholdsvis kortere tarm.

Hvordan klarer aksoner å finne riktige synapser ? Bl.a. gener deltar i denne orkestrerte utviklingsprosessen. Området av ektodermen som ligger over ryggstrengen differensieres til ryggmarg og hjerne. Den fremste delen av neuralrøret vokser og differensieres til hjerne og den bakre del til blir til ryggmarg. Hulrommene i hjerne og ryggmargen forblir også hos voksne. Det betyr at ventriklene i hjernen og sentralkanalen i ryggmargen er rester fra embryostadiet. Fra hjerne og ryggmarg vokser det ut fra hjernen og ryggmarg, mens de sensoriske nervene kommer annetsteds fra. **Neurulering** (gr. *neuron* - nerve) finnes bare hos chordadyr (ryggstrengdyr), hvor det dannes en ryggstreng og en hul dorsal nervestreg. I den fremre enden av primitiv strek blir cellene til en **ryggstreng** kalt **notochord**, (gr. *noton* - rygg; *chorde* - streng), en **skjelettstav** som lager en fleksibel skjelettakse hos alle embryoer fra ryggstrengdyr (chordadyr). Ryggstrengen ble oppdaget av Karl Ernst von Baer, en stav av mesodermen mot ryggstiden. Ryggstrengen gir instruks til ektodermen over om å danne nervesystem. Det fortykkete området i den fremre enden av primitiv strek som man finner hos fugl og pattedyr kalles **Hensens node**, og her kan celler komme inn i det indre av embryo. Hensens node har samme funksjon som dorsalleppen i blastoporen som man finner hos embryo i amfibier. Celler synker innover og beveger seg forover like under epiblasten og lager en trang utvidelse av Hensens node. Ryggstrengen (notochord) fra mesodermen vokser langs embryoaksen som en sylindrisk stav med celler.

Hos virveldyrene (vertebratene) blir ryggstrengen erstattet med ryggstøyle, men

rester av ryggstrengen blir liggende igjen som **bruskskiver** mellom ryggvirvlene. Celler som gir andre celletyper fra mesodermen beveger seg til siden og forover ved den primitive strek i rommet mellom epiblast og hypoblast. Epiblast gir opphav til ektodermen. Andre celler som forflytter seg ut til siden blir til endoderm. Celler som forflytter seg i hypoblast blir til deler av fostermembranene utenfor embryo. Etter at ryggstrengen er laget dannes den dorsale nervestreg. Like før neuralspalten lukker seg og danner neuralrør vil kantene utvikle seg til en **neuralkam** på hver side av neuralrøret, med ektodermal opprinnelse. Cellene i neuralkammen beveger seg til siden og til andre deler av kroppen. Fremst i embryo danner de forhjernen og deler av det perifere nervesystemet. Celler fra neuralkammen danner rotganglier i ryggmargsnervener, ganglier det autonome nervesystemet, sensoriske nerver i perifere nervesystemet, og sympatiske neuroner. Disse bevegelige cellene fra neuralkammene danner også tenner og deler av bein, brusk og muskler i kjeve, ansikt og skalle, samt pigmentceller i huden, samt binyrebarken. Neuralkammen finnes som to paralelle striper og derfor lages organene i par. Noen av cellene i neuralkam beveger seg ned til ryggstrengen og lager sensoriske ganglier og Schwannceller.

Hos fisk og amfibier går aksoner fra netthinnen til optisk tektum i hjernen, og øyet til vertebratene blir mer følsomt desto større det er. I froskeembryo har forhjernen en utvekst på hver side som danner **optiske vesikler** som utvider seg inntil de kommer i kontakt med overflatecellene på hodet. Overflatecellene i kontakt med vesiklene blir tykkere og danner en linseplakode (**plakode**, gr. *plax* - plate, *eidos* - form) som utvikles til øyelinsen hos vertebratene. Linseplakoden bøyes innover og foldes over seg selv, fjerner seg fra overflatecellene og utvikler seg til øyelinse styrt av vesiklene som utvikles til en optisk kopp. Overflatecellene mottar et induserende stoff fra de optiske vesiklene i embryo. Linsen induserer overflatecellene til å danne hornhinnen (*cornea*) som lyset passerer igjennom.

Fremre del av oversiden av bakhjernen, i overgangen til midthjernen, vokser ut til **lillehjerne** (*cerebellum*), et litevektsorgan som er lite hos amfibier og stort hos mennesker. Bakhjernen styrer munn og svelg, og mottar signaler fra øre og sidelinjeorgan. Den bakre del av bakhjernen, bak lillehjernen er **den forlengede marg** (*medulla oblongata*). **Midthjernen** med tykke vegger buler opp med to høyder på hver side, **synshøydene** (*lobi optici*) hvor nervene fra øyet ender opp. Synshøydene er tydelige hos amfibier, men hos pattedyrene dekkes taket av midthjernen av hemisfærene. På hver side av hodet dannes to utbuktninger på forhjernen som blir til de store stilkformede **luktkolbene**, tilkoblet luktreseptorene i nesen. Fra gulvet i midthjernen dannes en utbuktning nedover og bakover mot munnhulen, og fra taket i munnhulen dannes en avsnøring og disse to møtes og danner **hypofysen**. Hos amfibiene begynner utviklingen av hemisfærene, hos krypdyrene har hemisfærene nådd synshøydene og dekker mellomhjernen. Hos fugl blir hemisfærene heldekkende, synshøydene skyves ut til siden og lillehjernen blir større.

Ryggstrengen som dannes fra mesodermen kan ses straks etter gastrulering. Ryggstrengen strekker seg langs lengdeaksen til embryo og danner en kjerne hvor mesodermceller danner ryggvirvler.

Samtidig som nervesystemet utvikler seg vil grupper av celler fra mesodermen på

hver side av neuralrøret lage segmentert vev kalt **somiter** som gir ryggvirvler, muskler og deler av kroppsaksen. Det skjer en segmentering av kroppen. Kroppsleddene hos meitemark er like, men ikke hos bananflue. Bananfluen har et hode (*caput*) satt sammen av flere ledd, 3 brystsegmenter i brystet (thorax) og en bakkropp (abdomen) med 8 abdominalsegmenter. Egget utvikles til en larve, hos larven ser brystet og bakkroppen like ut, men er det ikke. Det er ulik fordeling av cytoplasmainneholdet som skyldes mRNA og protein fra **maternale effektgener** som bestemmer hva som er foran (anterior) og bak (posterior) på individet.. Hunnbananfluer som er homozygote for en mutasjon i et maternaleffektgen, *bicoid*, lager larver uten hode og bryst. Hvis et egg fra denne mutanten blir injisert i den fremre enden med cytoplasma fra den fremre enden av en normal villtype, så utvikles larven normalt. Det betyr at proteinet BICOID er høyest i den fremre delen. Det ubefruktede egget har mRNA fra moren som gir proteinsyntese i de tidlige stadiene av embryoutviklingen. Det skjer ikke transkripsjon i zygoten og de tidlige fasene av embryoutviklingen, og cytoplasmatisk atskillelse av prefabrikkert mRNA gir informasjon om posisjon. Før befruktning er BICOID i den fremre enden av egget og lager en proteingradient. Maternaleffektgenet *nanos* har en funksjon ved utviklingen av den bakre delen av larven. Egg fra homozygote hunnmutanter *nanos* får larver uten bakkroppssegmenter. Antall larvesegmenter, polariteten, dvs. hva som er foran og bak, og grensene mellom segmentene bestemmer fra proteiner fra **segmenteringsgener** som startes uttrykt når det er ca. 6000 kjerner i flueembryo. Embryo er som et flerkjernet syncytium inntil 13. kjernedeling.

Det er flere typer maternale effektgener som bestemmer segmenteringen. **Gapgener** definerer brede områder av insektet og regulerer **parregelgener** som deler embryo i enheter med to segmenter. Mutasjoner i parregelgener gir et embryo som mangler annenhvert segment. Parregelgener koder for transkripsjonsfaktorer som styrer uttrykket av segmentpolaritetsgener som gir det stripete leddmønsteret på bananfluen. Segmenteringen skjer før den er synlig på utsiden av dyret. **Tresegmentpolaritetsgener** bestemmer grensene mellom segmentene og organisering av segmentene i fremre og bakre deler. En mutasjon i disse genene bytter de fremre og bakre segmentene i insektet. Etter at hovedmønsteret på bananfluen er etablert blir forskjellene mellom hvert segment bestemt av **homeotiske gener**, som er lik organidentitetsgener i planter, **MADS-boksgener**, som bla. bestemmer hvordan bladene i blomsten utvikler seg til begerblad, kronblad, pollenblad og fruktblad. Eksempler på homeotiske mutasjoner hos bananflue er *Antennapedia* som får bein i stedet for antenner på hodet og *Bithorax* som er en mutasjon som gir et ekstra par med vinger på brystsegmentene. *Antennapedia* og *Bithorax* har en felles basesekvens på 180 basepar kalt homeoboks som koder for et homeodomene på 60 aminosyrer på proteinene de koder for og som binder seg til DNA.

Utviklingen av segmentene i insektet skjer altså i en trinnvis sekvensprosess fra det ubefruktede egget via maternale effektgener, segmenteringsgener og homeotiske gener som koder for transkripsjonsfaktorer som styrer genprogrammet for det nye individet. Proteinene BICOID i den fremre delen av embryo regulerer og skrur på gapgener ved å binde seg til en promoter for , bl.a. gapetgenet *hunchback* som videre skrur på gapgenet *Krüppel* som deltar i transkripsjonsregulering. Proteinene NANOS regulerer i bakre enden av embryo regulerer translasjonen av *hunchback*.

Genene som lager formen på insektet ligger på linje, i rekke og rad i klynger langs

kromosomet i samme rekkefølge som de påvirker kroppssegmentene. Genene for hodet ligger først, deretter kommer genene for brystet etterfulgt av genene som styrer dannelsen av bakkroppen. Edward Lewis mener at disse genene kommer fra duplisering av gener som fantes i usegmenterte primitive organismer.

Halsen til giraffen blir lang fordi genene som er deltatt når halsen dannes er påskrudd i lenger tid, sammenlignet med andre pattedyr.

Myoblaster er udiffereensierte celler fra mesenkymet som er forløpere for muskelceller og danner store flerkjernet muskelfibrer som utgjør deler av pattedyrmusklene. Omdanningen av myoblastene starter med uttrykk av myoblast determineringsgen (*MyoD1*) som koder for en transkripsjonsfaktor med heliks-løkke-heliks-domene. Hjerter og blodkar dannes tidlig under fosterutviklingen. Hjertet oppstår som fusjon mellom parvise blodkar. Fugl og pattedyr utvikler et hjerte med fire kammer. Veneblod kommer inn i et enkelt forkammer (atrium) og blodet går videre inn i en hjertekammer (ventrikel) over forkammeret og deretter går blodet ut i embryo. Forkammeret gjennomgår en vridning som bringer det over hjertekammeret, og deretter deles forkammer og hjertekammer i to deler.

Informasjon om cellenes posisjon i kroppen kommer fra morfogenesesignaler. Et **morfogen** er et stoff eller substans som påvirker mønster og formdannelse. Lemmene utvikles fra knopper og celler som danner bein og muskler må kunne motta et signal. Grupper av celler ved basis av knoppene som danner lemmer lar et morfogen BMP2 som lager en signalgradient fra tommel til lillefinger.

Thalidomid var et teratogen legemiddel (teratogen - et stoff som gir misdannelser under embryoutviklingen, gr. *teras* - monster) som ble brukt av gravide mot morgenkvalme, solgt under navnet Contergan eller Neurodyn. Thalidomid, piperidinedion, som består av aminoglutaramid og en ftalimidring (α -metyl-N-phtalimidoglutaramid), og er et chiralt molekyl som finnes som to optiske isomere (enantiomere). Rotter kunne metabolisere thalidomid, men ikke kaniner og aper. Mer enn 12000 mennesker ble født med reduserte lemmer, kalt phocomelia fordi de lignet på luffene hos sel, og andre fosterskader som hareskår, unormalt ytre øre, feil i ryggmarg, hjerte og nyrer. Det var den ene optiske isomeren av thalidomid som bandt seg til reguleringsproteiner under fosterutviklingen. Accutan (isoretin) er et syntetisk vitamin-A-preparat som benyttes mot alvorlige hudlidelser, alvorlige former for akne, og dette middelet kan også gi fosterskader.

Når deler av kroppsveggen vokser og foldes blir fortarmen og baktarmen av fordøyelsessystemet kuttet av fra eggeplommen som to rør. Når embryo vokser blir tarmrørene dekket av endoderm og de vokser i lengde. Luftrøret (trakea), lever og bukspyttkjertel (pankreas) utvikles fra rørformete hule utvekster fra tarmen. Når luftrøret vokser nedover dannes et par lungeknopper som utvikles til lunger.

Niøyer er vertebrater uten kjever (Agnatha, kjeveløse) med gjelleåpninger langs kanten bak munnen. Den fremre delen av fortarmen danner svelg (farynx), og herfra kommer en rekke lommer som møter en rekke **gjellespalter** fra den overliggende ektodermen. De første kjevefisk hadde bein som stivet opp gjellene, med ett bein per gjellespalte. Buene med vev mellom spaltene kalles **gjellebuer** (brankialbuer). Beina i gjellebuene har en øvre i en øvre del og en nedre del bøyd framover, i form lik overkjeve og underkjeve. Gjellebuer og kjever er evolusjonsmessig homologe

organer. Den øverste del av første gjellebue har ledd til hjernekasen. **Hyomandibulare** kobler kjeve og hjernekasse, og leddet mellom kjeve og hjernekasse utvikles til hørebein. Hyomandibulare hos fisk er homolog med **stigbøylen** hos pattedyr. (Reichert, C.B. *Die Entwicklungsgeschichte der Gehörknöchelchen* (1837)). Hos de utdødde tetrapodene Ichthyostega og Acanthostega var stigbøylen grove bindeledd, og beinvev i ørekapselen kunne motta lydølger fra luft. Under evolusjonen utvikles **kvadratbein** (*quadratum*) i overkjeven til **ambolt**, og **leddbein** (*articulare*) blir til **hammer**, det vil si hammer og ambolt kommer fra første gjellebue. Stigbøylen utvikles fra andre gjellebue (hyomandibulare hos fisk). Rokker og skater tar inn vann i et **sprøytehull** foran gjellene, og hyomandibulare deltar i pumping av vann inn i munnen og forbi gjellene.

Gjellebuebein og kjever dannes fra celler som forflytter seg i nerverøret, altså ikke fra mesodermen som danner de fleste andre bein. Musklene som åpner og lukker kjevene er de samme som lukker gjellespaltene. Alle vertebrater ligner hverandre like etter gastrulastadiet, deretter følges forskjellige utviklingsveier. Svelgbuene (gjellebuer, brankialbuer) blir til gjeller hos fisk og hos pattedyr til kjever og eustachisk rør mellom øre og svelg. Hos fisk og amfibier møtes svelglommene og gjellespaltene og danner en sammenhengende passasje fra svelget til utsiden av dyret og gjellespaltene blir til respirasjonsorganer, gjeller.

Lansettfisker er filterføder som drar vann vha. cilier gjennom spalter i svelget. Spaltene danner under evolusjonen gjellekammere. Noen av de bevegelige cellene fra neuralkammen danner bindevevsstaver mellom svelgspaltene. Andre celler i neuralkammen får mesodermen til å lage muskelceller. Aortabuen passerer gjennom hver av stavene og disse danner gjeller. Gjellekammeret kan bøyes innover av muskler og kan derved effektivt pumpe vann forbi gjellene.

Hos virveldyrene på land blir gjellebuene atskilt med et tynt membranvev fra svelglommene og gir opphav til hulrommet i midtøret og det eustachiske rør som forbinder midtøret med svelget. Hos alle virveldyr med kjeve danner første gjellebue kjeveapparatet. Neuralrørcellene i denne gjellebuen forflytter seg og danner den **Meckelske brus** (oppkalt e. J.F. Meckel) som er forløperen for underkjeven. Kjevebeinet (mandibula) forbenes. Hos amfibier, krypdyr og fugl vil den fremre delen av denne brusken danne leddbein (*quadratum*) i overkjeven og articularbein i underkjeven. Disse beina henger sammen og sørger for leddet mellom over- og underkjeven. Hos pattedyr er imidlertid leddet i et annet område, nemlig ved skjellbeinet (*squamosum*) og dentale. Leddbeinet (*quadratum*) blir til ambolten (*incus*) i midtøret, og articulare blir til hammer (*malleus*). Øvre del av andre embryonalbue som støtter gjellene blir hyomandibularbein hos kjevofisk. Da de første vertebratene gikk opp på land ble det et hørselproblem, hørsel i luft. Hyomandibulare lå nær øret og fungerte som lydoverfører. Hyomandibulare utvikler seg under evolusjonen til stigbøylen (*stapes*) i midtøret. Hos pungdyrene er ørebeina festet til kjevene ved fødsel, og ørebeina forflytter seg inn i øret. Hos de nålevende pattedyr består underkjeven av tannbein (os dentale) som er hengslet til skjellbein (*squamosum*). Hos andre virveldyr er *quadratum* i overkjeven i ledd til leddbein (*articulare*) i underkjeven. Fugl har bare stigbøyle i øret. Slinger kan høre ved å motta vibrasjoner fra underlaget via underkjeven, og bølgerne overføres fra underkjeve til *quadratbein* videre til stigbøylen.

Sveivene hos hval, luffene hos sel, vingene hos fugl og flaggermus og armene hos mennesker har akkurat samme typer bein, men under evolusjonen får beina

forskjellig form og størrelse og blir tilpasset svømming, flyving, graving eller som arbeidsredskap.

Alle vertebratene har de samme beina i skallen. Hvalene får nesehull på toppen av hodet, mens de terrestre vertebratene har hullene foran på nesen. Både mennesker og hval har nesehullet i nesebeinet, rett over beinet for overkjeven. Hos hval vokser imidlertid beinet i overkjeven mye relativt til andre bein i skallen, genene som styrer dette er påskrudd lenger, og når dette beinet vokser skyves nesehullet opp på hodet. Skinnet er likt for vertebratene i starten, men forskjellige utviklingsveier gir fiskeskjell, krypdyrskjell, fjær, hår, klør, og negler. Vingene hos sommerfugl og fugl er evolusjonsmessig **analoge**, de har samme funksjon, men forskjellig opprinnelse. Vingene hos flaggermus og fugler er evolusjonsmessig **homologe**, har samme opprinnelse, sammen med de homologe luffene hos sel, forbein hos dyr og menneskearmer. Allometrisk vekst vil si forskjellig veksthastighet i deler av samme organisme, f.eks. at armer og bein vokser raskere enn torsoen.

Kroppshulrom

Mesodermen utvikles fra cellelag med ektoderm og endoderm hvor det seinere blir et kroppshulrom (*coelom*). Den dorsale del av mesodermen på begge sider av chorda blir til segmenter (somitter) som gir muskler, bindevev og det indre skjelett. Den ventrale delen er uten segmenter og blir til kroppshule. Den indre veggen på kroppshulen kalt **bukhinnen** (*peritoneum*) er en bindevevshinne med plateepitel. Den væskefylte kroppshulen omgir de indre organer. To sekker møtes i en hinne kalt **krøs** (mesenterium) som fester tarmen til kroppsveggen (dorsal krøs).

Amniot embryogenese

Embryo hos vertebratene er avhengig av vannholdig ytre miljø. Fisk og amfibier legger sine egg i vann. Terrestre dyr som krypdyr, fugler og pattedyr har embryo i et vannholdig miljø i form av væskefylt sekk kalt **amnion**, og de kalles amniote dyr. Hos fugler, krypdyr og pattedyr dannes **fosterhinner** rundt fosteret som forsvinner ved klekking eller fødsel. Fisk, amfibier og rundmunnere mangler fosterhinner (*Anamnia*). De tre kimlagene gir opphav til fire fosterhinner: chorion, amnion, , allantois og plommesekken. Fosterhinnene er en tilpasning til et liv på land, og de beskytter embryo, hindrer uttørking, sørger for oksygen og næring til embryo og tar hånd om avfall. Yttermembranen, **chorion**, omgir hele embryo og ligger like under eggeskallet hos fugl og krypdyr, men får en utvidet funksjon hos pattedyr. Amnion omgir hele embryo og amnionhulrommet mellom amnion og embryo er fylt med væske utskilt fra membranen. Væsken hindrer uttørking, beskytter mot støt og gir et bevegelsesrom for embryo. Amnionhulrommet hindrer amnion i å feste seg til embryo. Ved amniocentesis tas det ut amnionvæske som kan brukes til å teste om embryo er kromosomfeil. Allantois er en utvekst fra fordøyelseskanalen, og hos fugl og krypdyr lagrer den nitrogenavfall i form av tungtløselig urinsyre.

I store egg hos krypdyr og fugl samles cytoplasma i den ene plommefrie animale polen hvor det skjer celledelinger. Denne ujevne fordelingen av cytoplasma påvirker genuttrykk og videre utvikling av dyret. Det dannes en polarisering med en animal og

vegetal pol. **Totipotente celler** har mulighet til å danne alle deler av dyret. Celledelingene gjør at det dannes en hette med celler kalt **blastodisk (kimskeive)**. Kløyvingen kalles **meroblastisk** (partiell diskoidal) siden delingen blir ufullstendig i det plommerike egget. Plommen er så stor at delingene/kløyvingene bare kan skje ved den lille skiven med cytoplasma ved animal pol. Cellene i blastodisk deler seg i to lag: en øvre **epiblast** og en nedre **hypoblast**, og mellom disse dannes **blastocoel**. Både kylling og menneske har en flat blastodisk.

Gastruleringen skjer ved at invagineringen skjer som en **primitiv strek**. Celler i epiblast beveger seg mot området kalt primitiv strek som blir lengre og smalere når den utvikler seg. Den primitive streken er funksjonelt lik blastoporen hos pigghuder, amfibier og lansettfisk. Noen av cellene i epiblast beveger seg gjennom den primitive streken og inn i blastocoel og danner mesoderm. Noen av cellene i epiblast går inn i hypoblast og bidrar til endoderm. Ektodermen dannes fra celler som blir igjen i epiblast. På celleoverflatene er det **adhesjonsmolekyler** som gjør at rett type celler binder seg til hverandre.

Hos krypdyr og fugl danner fosteret i begynnelsen bare en liten del av egget. Fugleembryo har ikke noe tilsvarende urtarmen. Overflaten av plommen dekkes av epitel som kommer fra kimskeiven og plommen blir omgitt av en **plommesekk** som danner en utposning på bukveggen til fosteret. Plommesekken som omgir plommen forøyer plommen og gjør næringen tilgjengelig for embryo. Blodkarene i plommesekkens vegg brukes til næringsopptak og respirasjon. Den store gule plommen i et fugleegg består av et egg som inneholder en stor mengde opplagsnæring i form av en plomme. Omkring eggeplommen er det en næringsrik **eggehvite** som inneholder mye protein. Størrelsen av plommesekken blir mindre ettersom opplagsnæringen minsker. På den delen av et fugleegg hvor fosteret dannes ligger ektoderm, endoderm og mesoderm i en fold. Folden vokser rundt hele fosteret og smelter sammen i endene som møtes. Det dannes derved en **amnionhule** og **allantoishule**. **Amnion** holdes utspilt av en vannholdig væske som beskytter fosteret. Hulrommet som vender mot plommesekken kalles **serosa**. **Allantois** er en utposning fra bakerste del av fostertarmen. Allantois består av endoderm innerst og mesoderm ytterst, og vokser imellom serosa, amnion og plommesekken. Allantois er forbundet med tarmen og lagrer urinsyre og virker som respirasjonsorgan.

Pattedyr har små egg med liten plomme og de har **holoblastisk kløyving** (total ekval kløyving). Hos pattedyr skjer første kløyving parallelt med aksen animal-vegetal og gir to blastomere. Andre celledeling skjer i rett vinkel på den første hvor en blastomer deler seg normalt på animal-vegetalaksen. Kløyvingen skjer sakte, sammenlignet med andre og tar opptil et døgn. Celledelingene hos pattedyr er ikke synkrone, slik at blastomere gjennomgår ikke samtidige synkrone mitoser, og celledeltallet øker derfor ikke i rekken 2,4,8,26,32 osv. Produkter fra genekspressjonen påvirker kløyvingen. Det er en løst bundet kule av celler inntil 8-cellersstadiet. Det er maksimal overflatekontakt mellom cellene via tette koblinger og det hele er omgitt av en membran (*zona pellucida*). Ved overgangen fra 16-32 cellersstadiet blir det i den ene enden av den indre cellemassen laget embryo og noen av fostermembranene, og de omliggende celler i den ytre kula til en sekk kalt trofoblast som blir en del av placenta. **Trofoblast** skiller ut enzymer som gjør at blastocysten planteres i livmorveggen. Trofoplasten utvikler seg til en rekke membraner kalt morkake, placenta, som kobler embryo til morens blodforsyning. Cellene i trofoblast skiller ut

en væske og danner et hulrom (blastocoel) i den indre cellemassen i den ene enden. Den kalles nå **blastocyste**, for å skille den fra blastula hos andre dyr. På samme måte som hos fugl danner den indre cellemassen en kimskive som utvikles til embryo. Befruktnings skjer i egglederne og kløyven skjer mens zygoten beveger seg ned egglederen til livmoren. Når blastocysten kommer ned i livmoren festes trofoblasten til livmorveggen (endometriet) og er starten på **implanteringen** som setter fast embryo. Det er viktig at blastocysten ikke fester seg i veggen til egglederen, noe som gir ektopisk graviditet. Hinnen *zona pellucida* som omgir ballen med celler hindrer at dette skjer.

Pattedyrene har tilsvarende fosterhinner som hos fugl og krypdyr, men overflaten til allantois og serosa vokser sammen danner et oppsugingsorgan kalt **morkake (placenta)**. Hos mennesker er allantois liten, men blodkarene til allantois bidrar til dannelse av blodkarene i navlestrengen som fester embryo til placenta. **Chorion** dannes fra trofoblasten og omgir embryo og alle de andre fostermembranene omkring fosteret. Over kimskiven dannes amnion som lukker embryo inne i et væskefylt hulrom. En plommesekk som forbinder embryo med en plommestilk utvikles også hos pattedyrene selv om de har liten eller ingen plomme. Veggene i plommesekken tjener som et midlertidig senter for dannelse av blodceller.

Induksjon ble oppdaget av Spemann og Mangold. Induksjon er evnen en gruppe celler har til å påvirke utviklingen av andre celler. Differensieringen skjer ved aktivering av **vevsspesifikke gener**, og en **determinert celle** gjennomgår et spesifikt utviklingsprogram. Hvilken posisjon en celle har er medbestemmende for hvilken utvikling den får bestemt via **morfogener**. Utviklingskjebnen til celler bestemmes av reguleringsgener kalt **homeotiske gener** som inneholder en spesifikk sekvens kalt **homeoboks** som er like for de fleste eukaryote dyr. Øyet utvikler seg som en utvidelse av forhjernen og er en stilkete utvekst som vokser til den kommer i kontakt med epidermis. Rett overfor stilken akkumuleres et lag av epidermis og danner en gjennomsiktig linse som inneholder krystallinprotein.

Kroppformen er et resultat av mønstre som er satt sammen. Utviklingen av rundormen *Caenorhabditis elegans* som lever i jora og spiser bakterier har gitt oss mye ny kunnskap om utvikling av kroppens celler og organer. Egget til *C. elegans* utvikler seg til en larve i løpet av 8 timer og blir et voksent individ i løpet av 3.5 dag og består av 959 somatiske celler. *C. elegans* lager opprinnelig 1090 celler, men 131 celler dør ved apoptose ved sekvensielt uttrykk av celledødgene *ced4* og *ced3* ("cell death"). Fra 405 nerveceller blir det igjen 302 nerveceller og 103 dør. Genet *ced9* koder for hemming av apoptose, slik at ved celledød er genene *ced4* og *ced3* aktive, mens *ced9* er inaktiv. De voksne individene av *C. elegans* er hermafroditter, og egget kommer ut gjennom en pore på buksiden kalt vulva.

Hos mennesker er fingre og tær bundet sammen med bindevev i fosterstadiet, men i perioden dag 41-52 dør cellene mellom fingrene og tærne ved apoptose. Enzymet caspase stimulerer apoptose og aminosyresekvensen er lik det man finner for genproduktet fra *ced3*. Genet *bcl2* fra mennesker hemmer apoptose og ligner *ced9* fra *C. elegans*. Kontrollert celledød, apoptose, er viktige også hos voksne individer. Celledød fjerner hudceller, hvite blodceller lever bare noen måneder, innerlaget på livmora som tapes ved menstruasjonen skjer ved celledød. Lymfekreft, lymfoma, hvor de hvite blodcellene ikke dør, men deler seg, kan skyldes en mutasjon i *bcl2* slik at celledøden blir hemmet.

Aldring

Det skjer biologiske endringer i organismene over tid, aldring. Dyr og mennesker gjennomlever stadiene embryo, foster, barn, ungdom, voksen, middelaldrende og gammel hvor det hele avsluttes med død, og hvor grunnstoffene i kroppen blir resirkulert i økosystemene. Når celler eldes mister de evnen til å lage telomerase, et enzym som replikerer DNA-enden, telomerene, i kromosomer. Organismer som lever i en oksygenatmosfære er kontinuerlig utsatt for oksidasjon, og med alderen blir antioksidantforsvaret mindre effektivt. Med alderen får kroppen redusert kapasitet og funksjon. Muskler, bein og immunforsvaret blir svakere, lungekapasiteten reduseres, nyrefunksjonen blir dårligere, smaksløker forsvinner, nerveimpulser og muskelkoordinering går saktere, hørsel og syn reduseres, og balansen blir dårligere med økt mulighet for fall og beinbrekk. Hvor fort aldringen skjer kan påvirkes av ernæring, diett, mosjon, samt fysisk og intellektuell trening. Etterhvert som man blir eldre øker sannsynligheten for at man skal bli rammet av aldersrelaterte sykdommer. F.eks feil i apoptose kan gi bl.a. Alzheimers sykdom som er en degenerativ hjernesykdom med hukommelsestap hvor det blir feil i overføring av nervesignaler, neuroner skades og dør i store områder, og senil demens oppstår. Den tyske legen Alois Alzheimer oppdaget i 1906 ekstracellulære avsetninger, plakk med aggregater av et uløselig protein β -amyloid, i hjernen hos en relativt ung kvinne som hadde fått presenil demens (presenilitet). Det viste seg at β -amyloid var et peptid som kom fra et annet protein, β -amyloid forkomponentprotein fra membranprotein, og neuroner nær plakkene ble misformet, skadet og døde. Det oppstår skader i hjernebark og hippokampus, neuroner i hjernen dør, hjernevevet skrumper. Symptomer er tap av hukommelse og vurderingsevne, og man mister evnen til å resonere. Det skjer endringer i personligheten, man kan miste evnen til å kjenne igjen nære familiemedlemmer, man kan bli aggressiv og ufin. I tillegg skjer det akkumulering av et abnormt cytoskjelettprotein kalt *tau*. Med en økende andel eldre rammer Alzheimers sykdom eller Parkinsons sykdom stadig flere, som derved blir sterkt pleietrengende og trenger hjelp til alt og krever derved store ressurser fra samfunnet. Med alderen hvor immunsystemet får redusert aktivitet øker også sannsynligheten for å utvikle kreft, hjerte-karsykdommer, autoimmunsykdommer og andre lidelser.

Hos mennesker lever kvinner generelt gjennomsnittelig ca. 8 år lenger enn menn. En av de evolusjonære forklaringene på dette er at kvinner kan ha en viktig funksjon i arbeidet med oppveksten av barnebarn og hjelp til døtrene ("bestemorhypotesen"), mer enn det mannen kan bidra med.

Litteratur:

Aschehough og Gyldendals store norske leksikon. 1968

Björvall, A. & Ullström, S.: Pattedyr. J.W. Cappelens Forlag AS (1997).

Bolsover, S.R., Hyams, J.S., Shephard, E.A., White, H.A. & Wiedemann, C.G.: Cell

Biology. 2/E. Wiley-Liss 2004.

Boas, J.E.V., Thomson, M. & Normann, T.: Zoologi. Gyldendal KBH. 1968.

Campbell, N.A., Reece, J.B. & Mitchell, L.G.: Biology. Addison-Wesley 1999.

Hickman, C.P., Roberts, L.S. & Larson, A.: Integrated Principles of Zoology. 11/E McGraw Hill 2001.

Henderson, I.F.: A Dictionary of Biological Terms. Oliver and Boyd 1963.

Solomon, E.P., Berg, L.R. & Martin, D.W.: Biology. 7E. Thomson. Brooks/Cole 2005

Verdens dyr. J.W. Cappelens Forlag 1987.

Wikipedia