

IDT sammanställning

LUNGORNA

Ventilation: förhållande mellan gravitationen, trycket i alveolerna och trycket i pleuran: luften som når alveolen.

- **Basala delen** av lungan: graviteteten + lungas viktfordelning (tyngre vid basen) → ökat pleurtryck vid basen → därmed mindre negativ = alveolerna är mindre än apikala delen → alveolen är mer eftergivlig, alveolen kan expandera mer i basala delarna än i de apikala = basala delen har högre ventilation
- **Apikala delen:** mer negativt tryck → mer O₂ i alveolen pga. tryckskillnad = större alveoler = mindre ventilation

Perfusion: förhållande mellan trycket i HK, och gravitationen: blodet som når alveolen via kapillären.

- **Basala del:** hydrostatiska "nedförsbacke" leder blodet till den basala delen → lungkärnen vidgas passivt = större perfusion
- **Apikal del:** trycket från HK räcker inte för att övervinna den hydrostatiska "uppförsbacke" till den apikala delen = låg perfusion

V/Q = förhållandet mellan mängden luft som når alveolen per minut och mängden blod som når alveolen per minut.

Pleura: visceral & parietal

Normala tryckförhållanden: pleurtrycket är mindre än gravitationen = pleuran har ett negativt tryck, vilket driver andningen.

Pleuravätska kan uppkomma av olika anledningar bl.a. vänsterkammarsvikt, leversvikt, parapneumonisk pleurit, malign pleurit (spridd malignitet), sekundärt till autoimmuna sjukdomar samt vissa läkemedelsbiverkningar.

Mekanismen:

- Ökat hydrostatiskt tryck, ökad kärlpermeabilitet, ökad mängd protein i pleuran leder sammantaget till vätskeutträde pga. Förändrat kolloidosmotiskt tryck.

Hb dissociationskurva

- **Vänster förskjuten:** lågt PCO₂, låg Temp, högt pH, lågt DPG
→ Affiniteten för O₂ ökar och därmed minskar O₂ dissociation
- **Höger förskjuten:** högt PCO₂, hög Temp, lågt pH, högt DPG
→ Affiniteten för O₂ minskar och därmed ökar O₂ dissociation

Hb dissociationskurva vid hjärtstopp/cirkulationsstopp utan ventilation

- Ingen ventilation sker → syrebrist
- Ingen elimination av CO₂ → ansamling CO₂ → pH sjunker: acidosis
- Höger förskjutning: minskad affinitet för O₂ och därmed ökar dissociation av O₂ från Hb.
- Vid hjärtstopp och brist på syrgas kan inte ATP produceras lika effektivt → anaerobmetabolism där pyruvat → laktat → acidosis
 - Pyruvat → Laktat: utsöndras till blodbanan → tas upp av cell för anaerobmetabolism: laktat → pyruvat → glukos via glukoneogenesen.

Glukoneogenesisen sker utan för mitokondrien och hydrolys av ATP ger H^+ vilket ansamlas och sänker pH → laktacidosis

Hypoxisk pulmonell vasokonstriktion (HPV) - von Euler-Liljestrand mekanismen

Ett fysiologiskt fenomen, vid alveolär hypoxi ses konstriktion av pulmonella arterioler i de hypoxiska delarna av lungan, detta sker för att leda om blod till väl oxygenade delar (ventilation-perfusion matchning).

- Anledningen till HPV är att distribuera blodflödet regionalt för att öka den totala effektiviteten av gasutbyte mellan luft och blod.
 - A. pulmonalis för syrefattigt blod från höger kammare till lungorna. Konstriktion i lungans arterioler leder till ökat tryck i a. pulmonalis.
 - Ju större del av lungan som är hypoxiskt desto mer ökar den totala resistansen och därmed trycket i a. pulmonalis.

Lungemboli – trombos i ett blodkärl i lungan

A. Ökat pulmonellt tryck:

- 1) Ökad HK afterload
- 2) Minskad blodvolym till lungorna
- 3) Minskad VK preload
- 4) Minskad HVM: **lågt blodtryck**
 - Minskad Baro-R aktivitet: sympatikuspåslag – **takykardi**

B. Ocklusion av lungartär:

- 1) Omdistribuering av blod från ockluderade lungartären till icke-ockluderade delen
- 2) **V/Q mismatch**
 - Extremt högt V/Q i ockluderade delen
 - Lågt V/Q i icke-ockluderade delen pga. överperfusion → Hypoxemi = lågt syre i blodet → aktivering av Kemo-R
 - Aktivering av Kemo-R → kompensering för Hypoxemi: ökad minutventilation → **dyspné & takypné**
 - Ökade minutventilationen/hyperventilering → lägre PCO_2 → **respiratorisk alkalos**

Behandling:

- Warfaran/NOAK

KOL & kronisk hypoxi

Det ökade kroniska tryck i a. pulmonalis leder till högerkammare och förmaks belastning som i sin tur leder till dilatation och hypertrofi av dessa hjärtdelar.

EKG-förändringar

Ses i avledningar som speglar hjärtats högra förmak och kammare.

På EKG kan det t.ex. ses: högerkammarehypertrofi, högersidigt skänkelblock, högerställd el-axel.

Koldioxid-retention

Andningsfysiologi = påverkan på minutventilationen kommer från kemo-R i hjärnstammen som känner av CO_2 -nivåerna i blodet. Högt pCO_2 → ökad minutventilation

- KOL-patienter har en hypoxisk drive, alltså att andningen styrs mer av pO_2 än av pCO_2 . Tillförsel av syrgas → minskad minutventilation

HPV/Hypoxiskt pulmonell vasokonstriktion = är ett sätt för lungan att optimera gasutbyte.

- Hos KOL-patienter är en stor andel av alveolerna skadade varför det konstant finns en viss grad av HPV. Tillförsel av syrgas kan leda till att HPV:n slås ut → vilket ger upphov till dead space och dysfunktion av HPV.

KOL

Underliggande mekanismer:

- A. Alfa1-antitrypsin-brist
- B. **Rökning** – vanligaste orsaken

1) Inflammation:

- a) Ökad mängd neutrofiler i alveoler och bronkioler → elastas bryter ned elastin som utgör en del av lungans stödjevävnad: nedbrytning av alveolväggar och kapillär: förstorat luftrum, nedsatt gasdiffusion, svårt att tömma lungorna → **hyperinflation** → **Emfysem** (vävnad fylld med luft)
- b) Ökad oxidativ stress, inflammatoriska mediatorer och cytokiner → **fibrotisering** och **hyperplasi** av **bronkiolväggen** + ödem och kontraktion av glattmuskulaturen → smalare luftvägar → **kronisk bronkit** → **Obstruktion**
- c) **Hypersekretion** av **mucus** → ciliär dysfunktion → smalare luftvägar → **kronisk bronkit** → **Obstruktion**

Emfysem:

Försämrad utandning pga. dynamisk kompression.

Mekanism:

1. Nedbrytning av alveolärväggarna pga. proteasaktivitet från bl.a. leukocyter orsakad av rökning. Vid ung ålder ska även alfa1-antitrypsin övervägas som orsak.
2. Effekten av nedbrytningen leder till reducerad elasticitet i lungvävnaden → inandningen blir lätt medan utandningen kräver arbete.
3. Detta leder till att andningsmedelläget förskjuts: inspiratorisk reservvolym minskar och den expiratoriska reservvolymen ökar.
4. Det gör att bröstkorgen spänns ut och röntgen visar utplanade nerdragen diafragmavalv.
5. Minskad elasticitet i finare luftvägar gör att dessa tenderar att falla samman - varför patienten gärna andas ut mot motstånd från läpparna "puffra"

Rtg fynd:

Glesare lungparenkym, mindre och droppformat hjärta, utplanad diafragmavalv.

Kliniska fynd:

Expiratoriskt ronki + förlängt expirium, cyanos, tunnformat bröstorg, hypersonor perkussionston, dyspné, produktiv hosta, nedsatt andningsljud

Klinisk diagnos

Spirometri: minskad FEV1/FVC, minskad FEV1, ökad RV + TLC och minskad VC.

Diffusionkapacitets-mätning: minskad DLCO

Livsstilsförändring: rökavvänjning, fysisk aktivitet, nutrition, vaccination.

Går inte att reparera lungan istället gäller det att förhindra försämring.

Behandling: luftrörsvidgande: långtids LAMA antikolinergika + långtids LABA beta-2 stimulerare + steroider (kortison).

Lungcancer

- 1) **Adenocarcinom** - bronchioalveolärt carcinom, vanligaste typer, perifert i lungan, endogena faktorer, atypisk slemproducerande körtelstruktur.

- 2) **Skivepitelcancer** - exogena faktorer rökning, centralt i bronkträdet, ansamling av carcinogener i bronkförgreningar.
- 3) **Storcellig cancer**
- 4) **Småcellig cancer** - neuroendokrin, exogent orsakad, orsakar paraneoplastiskt syndrom, centralt.

Bronkerna normal struktur:

Bronkträd ses först ut som trachea och ju mer distalt i träder vi kommer desto fler förgreningar samt bronkradien minskar.

Histologi:

- Flerradigt cylindriskt epitel med bägarceller och cilier
- Lamina propria
- Elastiskt membran
- Submucosa
- Brosk resp. muskulatur
- Adventitia

Lungcancer - rökning

Lungcancer uppstår centralt i bronkträdet eftersom exponeringen av carcinogener är som störst där.

- 1) Cilier från distala bronker transporterar inhalerade carcinogener i centralriktade cilierörelser. För att eliminera dessa skadliga ämnen
- 2) Där två bronker går ihop krockar partiklarna med varandra vilket gör att vid centrala förgreningar ansamlas större mängder carcinogener precis vid förgreningen.
- 3) Epitelet blir då mer utsatt för carcinogener. Förlust av cilier-aktivitet, metaplasi.
- 4) Carcinogener skapar genmutationer som leder till inaktivering av tumörsuppressorer och ger ökad proliferation.
- 5) Tumören växer först exofytiskt (utåtväxande) vid bronkförgreningar, leder efter en tid till obstruktion av bronkgren, vilket i sin tur leder till ateklaser då luften i den avstängda lungdelen resorberas.

Diagnostik: DT, punktion, bronkoskopi.

Andningsreglering:

Hypoxemi, perifera kemosensorer i skelettmuskulatur, pH, talcentrum.

Infantile Respiratory Distress Syndrom - IRDS

Drabbar förtidigt födda barn. Uppstår pga. att lungorna inte är färdigutvecklade och blir för jobbigt för barnet att andas. Leder till dyspné, apné, cyanos och minskad urinutsöndring. Detta beror på att den ytspänning som vattnet på alveolernas insida utövar är för stor och lungorna tenderar att kollapsa. Har brist på surfaktanter.

Aspiration av magsaft

- Aspirerat surt maginnehåll kan ge perifera skador i form av diffus alveoskada (DAD eller Adult Respiratory Distress Syndrome: ARDS)
- Skador på pneumocyt typ 1 leder till läckage av proteinrik vätska in i alveolerna och fibrin faller ut → exsudativ fas första veckan
- Pneumocyter av typ 2 prolifererar för att sedan mogna ut till typ 1-celler → om skadan är stor/persisterande kan en intersitiell progredierande fibros utvecklas.

- Om patienten överlever kan skadan läka ut fullständigt → organisationsfas, andra veckan.

Surfaktanter

- **Minskar ytspänningen** i alveolerna vilket underlättar expansionen av alveolerna vid inandning samt förhindrar kollaps av utandning.
- Placerar sig mellan vattenmolekylerna → reducerar den intramolekylära attraktionen mellan molekylerna → minskar ytspänningen
- **Består av:** fosfolipider och proteiner (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D)
- Ökar lungans eftergivlighet
- Brist leder till ökad ytspänning → minskad expansion av alveolerna → tyngre att andas.

Ytspänning under maximal **utandning** = minskar övertrycket i lungorna, minskad ytspänning

Ytspänning under maximal **inandning** = ökad ytspänning

HJÄRTAT

Blodtryck = Hjärtminutvolymen x Periferresistans

Hjärtminutvolymen = Hjärtfrekvens x Slagvolym

Hjärtfrekvens = beror på Hormoner & ANS = konotrop

Slagvolym = Slutdiastolisk volym – Slutsystoliska volym

- Slutdiastolisk volym = Preload
 - **Preload:** venöst återflöde, fyllnads tid
- Slutsystolisk volym = Kontraktilitet & afterload
 - **Kontraktilitet:** Hormoner & ANS = inotrop
 - **Afterload:** Vasokonstriktion & vasodilatation
 - Blodtrycket kan således höjas genom att öka hjärtminutvolymen och/eller öka den perifera resistensen.

Frekvensen:

- Frekvensen regleras från hjärtats pacemaker celler i SA och AV knuta.
- SA har en egenrytm på 50–100 slag/min
- Frekvensen initieras av SA som sedan leds genom höger förmak ner till AV knutan.
- Om SA inte skickar tillräckligt så kan AV knutan ta över
- SA regleras via ANS: frekvensen styrs av ration mellan sympatikus och parasympatikus
- Sympatikus: NA - beta1 receptor
- Parasympatikus: ACh - muskarin1 receptor

Atropin - antikolinergt läkemedel: kompetativ reversibel antagonist

Muskarina receptorer i retledningssystemet aktiveras av acetylkolin från parasympatikus → minskad pacemaker aktiviteten och bromsar överledningen mellan förmak och kammare: **bradykardi**.

- Blockering av muskarina receptorer m.h.a. Atropin leder till ökad överledning: **takykardi**.
- Atropin ökar frekvensen → ökad HMV → ökad BT. Snabb effekt inom några sekunder.

En kompetativ reversibel antagonist går att tävla bort, genom att höja mängden agonist i detta fall acetylkolin, kan agonisten konkurrera ut antagonisten. Båda binder på samma ställe på receptorn.

Hjärtats Retledningssystem

- 1) Pacemakerceller: SA-knuta, AV-knuta
 - 2) Retledningssystem: hisbunt, höger och vänster skänkel, purkinjefibrer
 - 3) Kontraktile celler: myokardocyter
1. Depolarisation startar i SA-knuta
 2. Depolarisationen sprider sig över förmaken
 3. Impulsen når AV-knuta
 4. Vidare till hisbunt
 5. Höger och vänster skänkel
 6. Purkinjefibrerna

Aktionspotential i SA-knuta

- 1) Prepotential: långsamt inflöde Na⁺
- 2) Depolarisation: snabbt inflöde Ca²⁺
- 3) Repolarisation: snabbt utflöde K⁺

Pacemakerpotential = vilopotential unikt för pacemakerceller som åstadkoms av ett kontinuerligt utflöde av K⁺ samt att permeabiliteten för K⁺ minskar med tiden vilket delvis leder till långsam depolarisation. Samtidigt sker det ett kontinuerligt inflöde av Na⁺. Denna potentialskillnad ger = **pacemakerpotential**

EKG

Hjärtfrekvens = (Pappershastighet x 60) / antalet R-R små rutor

P-våg = förmaks depolarisation - förmaksaktivering

QRS-komplex = kammar depolarisation

T-våg = kammarrepolarisation

AV block III:

P-vågor och QRS framstår som oberoende av varandra. Varje P-våg följs inte av ett QRS-komplex. Regelbunden rytm.

Hjärtats fyra klaffar:

- 1) **Segelklaffar**: kopplad till papillarmuskler som fäster på kammaren
 - **Tricuspidalisklaffen**: sitter mellan höger förmak och höger kammare
 - **Mitralisklaffen**: sitter mellan vänster förmak och vänster kammare
- 2) **Fickklaffar**: består av tre delar, under systole är de öppna och under diastole är de stängda för att förhindra återflöde av blod.
 - **Aortaklaffen**: mellan vänster kammare och aorta
 - **Bikuspid aortaklaff**: två kuspar istället för tre. Gör det svårare för blodet att passera över klaffen. Ökar risken för aortastenosis och endokardit.
 - **Pulmonalisklaffen**: mellan höger kammare och a. pulmonalis/truncus pulmonalis

Blåsljud

Fysiologiskt blåsljud = typiskt är ett systoliskt ejektionsbljud med maximal intensitet invid vänster sternalrand. Hos yngre friska personer utan anatomiska avvikelser på hjärtat.

Hjärtsjukt blåsljud

- 1) **Systoliskt blåsljud**: aortastenosis, mitralis-, tricuspidalisinsufficiens
- 2) **Diastoliskt blåsljud**: aortainsufficiens, mitralisstenosis

Förmaksflimmer/fladder

Den vanligaste takyarytmin. Förmaksflimmer/fladder beror på att elektriska cirkelrörelser uppkommer i förmaken. Dessutom utvecklas en "elektrofysiologisk remodelering" i förmaken som bl.a. medför förkortad refraktärstid i förmakens muskelceller.

Orsaker:

Rökning, diabetes, övervikt, alkoholmissbruk/andra missbruk, hypertoni, sömnapné, ökade förmakstryck och/eller dilatation av förmaken:

- Mitralis-, tricuspidalisinsufficiens
- Aortastenos
- Hjärtsvikt
- Pulmonell hypertension

Patofysiologi

Ökad hjärtfrekvens:

1. Minskad tid för att pumpa ut Ca^{2+} från myocyternas cytosol mellan kontraktionerna → ökad mängde Ca^{2+} i cytosolen innan kontraktion → palpationer/hjärtklappning
2. Minskad diastolisk fyllnad av kammare → minskad preload → minskad HMV → minskad perfusion av hjärna och annan vävnad:
 - a) Trötthet
 - b) Synkope
 - c) Hypoxin stimulerar/aktiverar respiratoriskt centrum → ökad ventilationsminut → dyspné

Hjärtsvikt: Högersidig VS. Vänstersidig

- Vid **svikt** av **vänster kammare** stasas blodet i lungkretsloppet s.k. bakåt svikt, vilket kan leda till lungödem. Njursvikt pga. arteriell perfusion, prerenal njursvikt
- Vid **högersvikt** fås istället stasen i stora kretsloppets vener. Detta leder till hjärnödem med huvudvärk och ev. inklämningssymtom, leverstas med ev. leverskada som följd, stas i mjälten och sk. Stasgastrit. Även benödem kan ses vid högersvikt.

Kronisk hjärtsvikt VS. Kraftig blodförlust/hypotoni.

Vid kronisk hjärtsvikt (sviktande pumpförmåga hos hjärtat) är slagvolymen minskad → minskad hjärtminutvolym:

- Minskad HMV → reducerad effektivt cirkulerande blodvolym → Baro-R aktivering + utsöndring av katekolaminer → sympatikuspåslag → RAAS aktivering
- Blod ansamlas i lungorna: ödem → dyspné
- RAAS aktiveringen:
 - Vasokonstriktion → ökad perifer resistans
 - Ökad blodvolym → ökad intersitiell vätska → ökat blodtryck
 - Sammantaget leder detta till ännu sämre kammarfunktion
- En ond cirkel bildas

Symtom & behandling:

- **Sympatikuspåslag:** ökad hjärtfrekvens & kontraktilitet:
 - **Beta-blockare** → sympatikusdämpande effekt, sänkt HMV, vasodilaterande effekt, minskad reninfrisättning
 - **Selektiva Calciumantagonister/kalciumflödeshämmare** → minskar inflödet av Ca^{2+} in i cellen → minskad kontraktilitet i hjärtmuskelcell och glatt muskelcell
- **RAAS aktivering:** högt blodtryck & perifer vätska

- **ACE/ARB hämmare** → minskad prod. /block. AngII → minskad perifer resistans och minskad aldosteron & ADH frisättning → minskar därmed pre- och afterload
- **Loopdiuretika** → vätskeretention minskar → minskad preload, minskat ödem
- **Aldosteronantagonister** vid svår hjärtsvikt → minskar upptag av natrium.

Hjärtsvikt: vänstersidig

- A. **Framåt svikt** = Låg HVM: otillräcklig med blod pumpas ut i systemcirkulationen för att mäta kroppens metabola behov
- Sympatikuspåslag: takykardi, hjärtklappning, svettning
 - Minskad perfusion till vävnaden:
 - Svaghet, yrsel
 - Perifer vasokonstriktion: kalla extremiteter
 - Vävnadshypoxi: acidosis som kompenseras respiratorisk: Takypné, Dyspné
- B. **Bakåt svikt** = pulmonell stas: blod stasas från vänsterkammar till vänster förmak som sedan stas i lungkretsloppet
- Högt tryck i lungkretsloppet tvingar ut vätska från kapillären till lungintersitet och alveolerna: lungödem som gör det svårare för lungan att ventilera: Dyspné
 - Ökat hydrostatiskt tryck i venerna tvingar ut vätska till interstitiet i kombination med gravitationen: benödem & pittingödem.

Endokardit

TEE-undersökning: bakteriell tillväxt på aortaklaffen samt abscessbildning och ödem i strukturer i anslutning till aortaklaffen.

EKG: bradykardi och AV block III

TEE + EKG = bradykardin orsakats av AV block pga. abscessbildningen som trycker/destruerar AV knutan.

Blodtrycksreglering

1. **Baro-receptorer/Tryck-receptorer:** i sinus caroticus & arcus aorta. Snabb reglering
 - Ökat BT leder till ökad signalering från baro-receptorerna till cirkulationscentrat i hjärnstammen (NTS) → vasodilatation i perifera kärl + ökat parasympatikuspåslag → minskad hjärtfrekvens.
 - Minskat BT leder till minskad signalering från baro-receptorerna till NTS → vasokonstriktion i perifera kärl + ökat sympatikuspåslag och hämrad parasympatikos → ökad hjärtfrekvens.
2. **Kemo-receptorer:** i carotiderna & arcus aorta + centrala receptorer i medulla oblongata (förlängda märgen). Snabb reglering
 - Minskad O₂ + ökad CO₂ + lågt pH signalerar kemo-receptorerna till NTS → hämrad parasympatikos och ökar sympatikuspåslag → ökad hjärtfrekvens + kontraktilitet samt vasokonstriktion. Även relaxation av bronker samt ökad minutventilation för eliminering av CO₂ samt öka mängden syre i blodet.
3. **Hormoner:** binjurebarken & binjuremärgen. Relativt snabb reglering
 - Binjurebarken: stresshormoner/kortisol & Binjuremärgen: katekolaminer → sympatikuspåslag → ökad kontraktilitet & hjärtfrekvens.
4. **RAAS:** Njuren, aktiveras av sympatikuspåslag samt vid minskad renal perfusion. Långsam reglering
 - Ökad utsöndring renin leder till ökad mängd angiotensin II

- Angiotensin II leder till:
 - Ökad perifer resistans
 - Sympatikuspåslag
 - Ökad utsöndring ADH från hypotalamus: ADH ökar resorptionen av vatten i njurarna → påverkar plasmavolymen
 - Ökad utsöndring Aldosteron från binjurebarken: Aldosteron ökar upptaget av Na⁺ i njurarna → påverkar plasmavolymen

Blodtrycksfall vid uppressande:

Vid liggande är blodtrycket i huvudet lika med trycket i aorta, vid stående är blodtrycket lägre än i hjärtlöjd (aorta). Vid uppressande sker ett blodtrycksfall, detta beror på att det i stående uppstår en hydrostatisk tryckgradient längs kroppen → vilket leder till att blodtrycket ovanför hjärtat sjunker och trycket under hjärtat ökar → kärlen och venerna vidgas då → minskad preload → lägre slagvolym och hjärtminutvolym. Detta kompenseras dock snabbt av ANS som kontraherar kärlen för att öka blodtrycket.

Hjärtats kranskärl

- 1) **LCA = a. coronaria sin** avgår från aorta på framsidan och löper ned crus communis ner mot gränsen mellan förmak och kammare. Där delar kärlet upp sig i två grenar:
 - a) **LAD/Ramus descendens** = löper ner framför septum och försörjer framvägg och främre delen av septum
 - b) **LCX/Ramus circumflexus** = följer förmak-kammargräns mot vänstra hjärtmarginalen och försörjer vänsterkammarens laterala del.
- 2) **RCA = a. coronaria dx** avgår från aorta och löper mot hjärtats baksida. Delar upp sig i två grenar:
 - a) **RMA/Ramus marginalis** = försörjer höger kammare
 - b) **PDA/Ramus intracentricularis posterior** = löper på hjärtats baksida mot apex.

Artärväggens uppbyggnad

1. **Intima** = består av kollagen bindväv och kläds mot kärllumen av endotel
2. **Median** = består i muskleartärer som i kranskärlen framförallt av glatt muskulatur medan i den elastiska artären aorta byggs av framför allt elastin
3. **Adventitia** = består av kollagen bindväv

Hjärtinfarkt

en trombos i ett kranskärl som ger anoxi (syrebrist) i myokardiet och orsakar nekros av hjärtmuskelceller och som läker till ett binsvävsärr.

Diff. Diagnoser: angina pectoris, lungemboli, aortadissektion, esofagit, gallsten, gastrit-ulkus
Symtom: ihållande bröstsmärta som strålar, andnöd, illamående, kallsvettig

Behandling:

- **ASA & Ticagrelor:** dubbelprofylax i laddningsdos per oralt.
- **Nitroglycerin:** vasodilaterande och smärtlindrande i spray.
- **Morfin:** smärtlindring
- **Betablockare:** antiischemiskt och smärtlindrande ges i.v.
- **Heparin 5000E:** bolusdos. Blodförtunnande

Komplikationer vid hjärtinfarkt

- I det akuta skedet kan hjärtat drabbas av **rytmrubbningar/asystoli**, genom att känsliga delar av muskulaturen drabbas.

- Efter att nekrosen utvecklats och innan fibrosen hunnit utvecklas (2:a veckan) har muskeln låg hållfasthet och det föreligger risk för **hjärtruptur** med **tamponad** som följd eller **ruptur** av **papillarmuskel** med **akut klaffinsufficiens** som följd.
- När vävnadsskadan når endotelet kan detta leda till **muralt trombpåslag** och arteriell **embolism**.
- Nekros av kammarväggen stör fortledningen i hjärtat vilket kan leda till **brady-arytmier**
- Nekrotiskvävnad irriterar och inflammerar perikardiet vilket kan leda till **perikardit**
- Nekrosvävnad kan orsaka akut nedsatt pumpförmåga hos hjärtat, stor minskning av HVM vilket leder till **kardiogen chock** med minskad systemisk och myokardiell perfusion vilket följs av **acidosis** och **organsvikt**.
- Sedan infarkten läkt föreligger ökad risk för **reinfarkt**.
- Såväl akut som senare finns det risk för **hjärtsvikt** då mängden fungerande hjärtmuskel minskat

Hjärtinfarkt

- **Typ 1:** Obalans mellan tillgång och efterfrågan på syre i myokardiet. Orsakas av akut långvarig syrebrist (hypoxi) till följd av ateklerotisk stenosis: minskat flöde i koronarkärlen.
- **Typ 2:** Syrebrist i myokardiet kan också uppstå utan stenosis. Kraftigt ökat syrebehov pga. Ökat arbete, afterload, preload och takykardi. Vid hypoxi, när syresättningen i blodet är lågt. En kombination av dessa omständigheter leder till typ 2 hjärtinfarkt.

Akut hjärtinfarktbehandling

- **Nitrater:** NO vasodilaterande
- **Beta-blockare:** minska sympatikus, minska påfrestning på hjärtat
- **ASA hög dos:** minskar trombocyttaggregering
- **Loopdiuretika:** minska blodtryck
- **Morfin:** smärtstillande, minskar smärtsignaler och minskar substans P

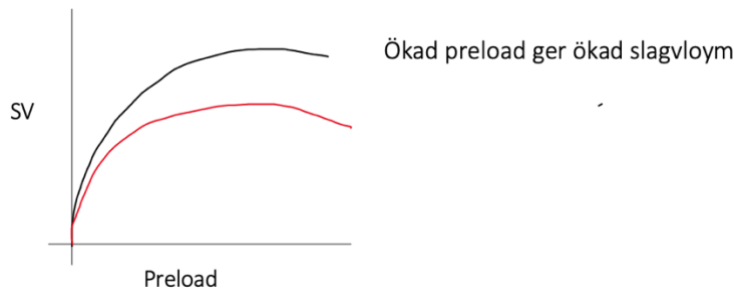
Tromber i vänster förmak ökar risken för stroke.

Hjärttamponad

Vätskeansamling i hjärtsäckens yttrelager leder till tryckhöjning – perikardvätska.

- 1) Tamponaden orsakar pga. tryckhöjningen till minskad fyllning i HK: minskad preload.
 - Minskad CO till lungcirkulationen. Mindre effektiv cirkulerande blod som kan syresättas
 - Ökat centralt ventrietryck med halsstas eftersom höger förmak inte klarar av att ta hand om det venösa återflödet
- 2) Ökat trycket leder till minskad fyllnad i VK → minskad fyllnad EDV → minskad slagvolym → minskad HVM. Trots att takykardin.
 - Minskad preload och SV leder till förskjutning av kurvan
- 3) Minskad HVM → minskat medelartärtryck: $MAP = HVM \times TPR$
 - Den minskade MAP ger de klassiska hjärtviktsymptomen: dyspné, trötthet.
 - Lågt artärtryck leder till minskad Baro-R aktivering → minskad inhibering av cirkulatorisk centrum → hämning av parasympatikus och stimulering av sympatikus → ökad hjärtfrekvens – konotropi

Frank-Starlings kurva



Orsaker: perikardvätska

- Autoimmunsjukdom
- Virusinfektion
- Uremi
- Aortadissektion
- Malignitet

Halsvenstas

Är ett tecken på ökat centralt venttryck.

Centrala ventrycket Indikerar:

- 1) Hur mycket blod som strömmar tillbaka till hjärtat
- 2) Hur väl hjärtat/höger kammare för bort blodet till lungcirkulationen och resten av kroppen

Uppkomst av halsvenstas:

- Ökat tryck i vena cava leder till ökat tryck i halsvenen som tömmer sig i vena cava. Pga. det ökade trycket orsakar det utbuktning av halsvenen som då blir synlig.
- Den nedsatt funktionen hos VK och HK leder till blodansamling eftersom hjärtat inte klarar av att ta hand om blodet → blodansamlingen leder till ökat i det centrala ventrycket och halsvensats som följd.

Hypertoni

- **Hyperaldosteronism:** ökad mängd aldosteron → Vätskeretention → högt blodtryck
- **Feokromocytom:** ökad mängd adrenalin → sympatikuspåslag → högt blodtryck
- **Hypertyreos:** ökad mängd T4/T3 → stimulerar hjärtat ökad HF → ökad HVM → ökat blodtryck

Kronisk Hypertoni

- A. **Effekter via perifer cirkulation** = Ett högt blodtryck ger progredierande kärlskador med ökad perifer resistans och ett gradvis ökande krav på hjärtarbete för att upprätthålla minutvolymen (ond cirkel)
- B. **Effekter direkt på hjärtmuskeln** = Det ökade arbetet som hjärtmuskeln måste utföra mot det höga perifera motståndet leder till en hjärthypertrofi d.v.s. en ökning av muskelcellens volym. En andra ond cirkel utvecklas då muskelns kärlförsörjning inte ökar i motsvarande grad vilket leder till muskelskada, förlust av muskulatur och därmed förlust av kontraktionskraft. Detta förvärras ytterligare av den fibros som uppstår.

CIRKULATION

Syrgas i blodet

Total blodvolym = 5 L (1 L är syrgas)

HMV = 5 L/min

Hb = 150 g/L → 1 g Hb = 1.34 ml O₂ = 200 ml O₂/L

Total syrgas i blodet = 200 ml O₂/L x 5 L = **1000 ml = 1 L** totalt

Hb mättnadsgrad:

- Arteriellt blod: 100 % = 200 ml O₂/L → tot.: 1000 ml O₂
 - Venöst blod 75 % = 150 ml O₂/L → tot.: 750 ml O₂
 - Detta betyder alltså att vävnaden konsumerar 25 % av allt syre för att sedan återvända till lungorna.
1. 1000 ml O₂ transporteras till vävnaden med arteriellt blod
 2. 250 ml O₂ konsumeras
 3. 750 ml O₂ återvänder med blandvenöst blod
 - Hjärtat pumpar 1 L O₂ per minut, kroppen konsumeras endast 250 ml (750 ml återstår). Det betyder att ifall kroppen skulle få hjärtstopp skulle vävnadens behov tillgodoseas i 4 min. Totalt (1000 ml/min) /250 ml = 4 minuter.

Hydrostatiskt tryck = arteriella trycket av blodvolymen har på hjärtats kammare eller kärl.

Ökat tryck leder till ökad filtrering, minskat tryck leder till minskad filtration och ökad resorption.

Kolloidosmotiska trycket = bestäms av koncentrationen av plasmaproteiner. Hög proteinkonc. Leder till högt kolloidosmotiskt tryck vilket drar till sig vätska från interstitiet. Låg konc. Leder till lågt kolloidosmotiskt tryck och vätska förflyttas till interstitiet.

Förmakstryck = 2–8 mmHg

Skulle **trycket i förmaken** vara **förhöjt** → ökat hydrostatiskt tryck i v. cava: eftersom förmaket inte kan ta hand om blodet som når förmaken effektivt och då ansamlas blodvolymen i v. cava.

Ödem - olika uppkomstmekanismer

Uppstår när vätska pressas ut ur kapillären i större utstäckning än normalt och stannar i interstitiet t.ex. ascites, lungödem

- Leversvikt → hypoalbumeni → minskat kolloidosmotiskt tryck + Na⁺ & vattenretention (pga. RAAS) som ger ökat hydrostatiskt tryck → vätska ut i interstitiet
- Hjärtsvikt → VK svikt → blod stasas tillbaka till lungartärerna → ökat hydrostatiskt tryck → lungödem

Autoreglering: Lokal & Överordnad kontroll

Lokalkontroll

- A. **Myogen kontroll:** Kontroll av trycket i kärlväggen. Den myogena kontrollen sker m.h.a. att sträckning av glattmuskulatur cellerna leder till ökat inflöde av Ca²⁺ vilket resulterar i **kontraktion av kärlet**.

- B. **Endothelial kontroll:** vid höga lokala flödes hastigheter i ett kärl ökar bildningen av NO av endotelcellerna, NO diffunderar över till glattmuskelcellerna vilket resulterar i **dilatation av kärlet**.
- C. **Metabol kontroll:** metabola faktorer som produceras/ansamlas lokalt vid ATP nedbrytning och ökat partialtryck av CO₂/sjunkande pH (påverkar ventilation) leder till **vasodilatation** för att anpassa blodflödet till vävnadens aktivitet.
 - Ökat partialtryck av CO₂/sjunkande pH: ligger bakom att hyperventilation minskar blodflödet i hjärnan vilket kan vara en fördel vid hjärnblödning.

Överordnad kontroll

- A. **Neurogen kontroll:** glattmuskulaturen i kärlen är innerverad. Baro-receptorer i aortabåden känner av en ökad sträckning i kärlväggen och signalerar om ett ökat tryck i artären. Ökad signalering leder till inhibering av sympatikus samt ökad parasympatikus och resulterar i vasodilatation. Minskad baro-receptor aktivitet hämmar parasympatikus och ökar adrenalin samt NA via sympatikus vilket resulterar i vasokonstriktion.
 - Det cerebrala blodflödet samt allmänna blodflödet har autoreglerande mekanismer där flödet hålls konstant trots varierande blodtryck (inom ett intervall). Detta förhållande kan förskjutas vid långvarig hypertoni eller skador på hjärnan.

Stor blödning – kraftig blodförlust: återställande av blodvolym - Hypotoni

Kort sikt:

- **Minskat venöst återflöde** → minskad slagvolym → minskad HMV → arteriellt tryck (BT) → signalering via högtrycks Baro-R i aorta → Kardiovaskulärt centrum.
- **Minskad central blodvolym** → minskad förmaksvolym → signalering via lågtrycks Baro-R i höger kammare → Kardiovaskulärt centrum.
- Minskat arteriellt blodtryck → minskat regionalt blodflöde:
 - Minskad PO₂, ökad PCO₂, minskad pH → perifera Kemo-R → ventilationscentrum → påverkad ventilation
 - Minskad pH i hjärnan → centrala Kemo-R → ventilationscentrum → ökad ventilation
- Kardiovaskulärt centrum hämmar parasympatikus och aktiverar sympatikuspåslag.
 - 1) **Hjärtat:** ökad hjärtfrekvens, ökad kontraktilitet → ökad HMV:
 - a) Ökat arteriellt blodtryck.
 - b) Ökad HMV → ökar det venösa återflödet.
 - 2) **Konstriktion av arterioler** → ökad total perifer resistans (+ ökad HMV) → ökat arteriellt blodtryck
 - 3) **Konstriktion av vener:**
 - a) Ökad total perifer resistans (+ ökad HMV) → ökat arteriellt blodtryck
 - b) Minskar den venösa kapaciteten → blod skiftas från perifera vener för att återställa central blodvolym
 - 4) **Njuren:** aktivering av RAAS:
 - a) AngII → ökar utsöndring av ADH, Aldosteron samt kontraherar perifera kärl
 - b) ADH → ökat upptag av vatten i njuren i samlingsröret → ökad blodvolym, minskad urinutsöndring
 - c) Aldosteron → ökat upptag av natrium → ökad blodvolym

Lång sikt: Hematopoesen

- Blodceller bildas i benmärgen från hematopoetiska stamceller.

- Regleras av EPO, TPO, IL, CSF och SCF (stamcells faktor) – tillväxtfaktorer:
 - SCF, CSF och IL (interleukiner) aktiverar stamceller för proliferation och mognad
 - EPO stimulerar mognaden av erythrocyter - genom att stimulera megakaryocyter
 - TPO stimulerar mognaden av trombocyter - genom att stimulera megakaryocyter

Baro-receptorer: sträck-receptorer

- En i vardera carotis bifurkation - signalerar via n. glossopharyngeus.
- En i aorta - signalering via n. vagus.

Aktiverar NTS i medulla oblongata: hämma parasympatikus eller sympatikus.

Akuta, panikartade, stressfulla situationer

1. Sympatikuspåslag:
2. Ökat blodflöde till skelettmuskulaturen, minskat blodflöde till hud och magtarmkanal
3. Ökad hjärtfrekvens, hjärtminutvolym och blodtryck
4. Minskad Baroreceptor aktivitet
5. Ökade nivåer av katekolaminer, ACTH från hypofysen, kortisol från binjuren
 - Kortisol höjer blodsöcket i den stressfulla situationen

Tryckförändring: liggande till stående. Ortostatism

- 1) **Liggande:** större delen av blodvolymen befinner sig i den centrala blodvolymreservoaren och i andra vener.
- 2) Ställer sig upp, **stående:** gravitationen + veners tunna väggar som expanderar lätt bidrar till förflyttning av blodet.
- 3) Blodet flyttas till de stora venerna i de lägre extremiteterna.
- 4) Vid **stående:**
 - a) Ökar det venösa trycket i underben
 - b) Minskar det centrala ventrycket.
- 5) **Minskade CVP** → minskad preload i höger förmak → minskat venöst återflöde: minskat preload i vänster förmak → minskad SV → minskad HMV → sänkt BT
 - A. **Utan kompensation:** minskat syre- och blodtillförsel till hjärnan → svimning
 - B. **Kompensation:** sympatikus

Faktorer som påverkar det ortostatiska svaret:

Total blodvolym, distribution av blodvolym, kärlstorlek, kärlens utvidgande kapacitet, skelettmuskeltonus, vaskulär sufficiens, temperatur, respons hos lågtryck- och högtrycksreceptorer, sympatikus aktivitet, initial HF (innan stående), initial myokardkontraktilitet (innan stående).

Trombos

Arteriell trombos = Uppstår i högflödessystem. Uppkommer oftast pga. långvarig och progressiv ateroskleros med ruptur av det aterosklerotiska placket. Innehåller aktiverade trombocyter

- Behandlas med trombocythämmare: ASA acetylsalicylsyra – COX-hämmare/NSAID

Venös trombos = uppstår i lågflödessystem. Uppkommer vid inflammation, blodstas och hypoxi, tillståndet stimulerar tissue factor som aktiverar sekundär hemostasen. Innehåller mer fibrin än trombocyter.

- Behandlas med antikoagulation: Heparin + Warfarin

Warfarin

- Hämmar faktor II, VII, IX, X (vit K beroende faktorer) – dessa stimulerar koagulationen. Genom att hämma reduktionen av vitamin K via vitamin K-reduktas. Reducerat vitamin K behövs för att aktivera faktorerna.
 - Hämmar även protein C och S – dessa hämmar koagulationen
- 1) Tar 3–4 dagar för warfarin att utöva sin effekt (befintliga koagulationsfaktorer måste brytas ned)
 - 2) Hämmar anti-koagulations protein C och S
 - 3) Warfarin kan därför i initialt skede, paradoxalt nog, stimulera koagulationen om det ges i avsaknad av heparin
- Antikoagulation, blodförtunnande. Minskar risken för blodpropp/trombos.

NOAK: två typer

1. Hämmar direkt Xa
2. Hämmar direkt trombin

Heparin

- Hämmar aktivering av X till faktor Xa
- Hämmar aktivering av protrombin till trombin

Ateroskleros - Atheromatos

Orsaker:

- **Rökning:** inhalerade kemiska radikaler
 - **Hypertoni:** kroniskt högt tryck belastar kärlväggen
 - **Hyperglykemi:** höga nivåer påverkar endotelial cellmetabolism
 - Tre första punkterna leder till: direkt skada på arteriellt endotel
 - **Dyslipidemi:** Högt kolesterol, triglycerider, LDL, lågt HDL i blodet.
 - Låga nivåer HDL leder till mindre borttransport av LDL: ansamling LDL i kärlväggen
1. Mer LDL diffunderar över det skadade endotelet
 2. Ansamling LDL i tunica intima
 3. LDL oxideras (ROS - oxidativ stress) till lipider i tunica intima som tigger igång kronisk inflammation i kärlväggen → ökad mängd inflammatoriska markörer → ökat CRP
 4. Inflammation rekryterar monocyter som omvandlas till makrofager i kärlväggen
 5. Makrofagerna fagocyterar oxiderat LDL/lipider → blir fyllda med fett → skumceller → fettlinjer ses mellan endotelet och glansmuskulaturen → indikator för utveckling av plack
 6. Skumceller ansamlas i tunica intima över tid och bildar en lipidkärna, fibrös bindväv bildar en kapsel runt lipidkärnan.
 7. Glatt muskulaturen kommer försöka kompensera detta genom att växa över placket för att omfamna placket.
 8. Ateroskleros

- Kalcifieras och blir större och stabil - nedsatta perifera pulsar
 - Ruptur - akut trombos
- 1) De första synliga förändringarna ses i intiman i form av inlagring av fetter framförallt LDL. Sannolikt har någon form av endotel skada föregått detta.
 - 2) Fetterna ink. Oxiderade lipoproteiner fagocyteras av makrofager, som inte kan bryta ner dessa utan omvandlas till skumceller.
 - 3) Samtidigt sker infiltration av granulocyter. Cytokiner frisätts, vilket leder till proliferation av glatt muskulatur
 - 4) Den djupare delen av det förändrade område nekrotiserar. Placken som bildas kan senare förkalkas.

Virchows triad – tromboser uppstår av tre orsaker

- 1) **Endotelskada:** efter hjärtinfarkt/ulcerös sklerotiskt plack/vaskulit
 - 2) **Onormalt blodflöde:** vid aneurysm/stenos/förmaksflimmer uppstår turbulens endotelaktivering
- Risken för trombos är störst i aortabifurkationen och venösa klaffar
- 3) **Hyperkoagulativa tillstånd**

PARATHYROIDEA

D-vitamin

Huden: I huden finns kolesterol, vid exponering av UV leder det till bildningen av pre-vitamin D3 från kolesterolet. Frisätts i blodet.

Kost: Pre-vitamin D3 kan intas via kosten, absorberas och frisätts i blodet.

Syntes

Pre-vitamin D3 tas upp av lever: ombildas till den inaktiva formen av vitamin D = 25-OH-D3. Njuren ombildar den inaktiva formen av D vitamin till den aktiva formen av D vitamin = 1.25-OH-D3 m.h.a. 1-alfa-hydroxylas.

Funktion: aktiv D vitamin stimulerar Ca²⁺ absorption i tarmen.

Reglering: PTH stimulerar produktionen av aktivt D vitamin via 1-alfa-hydroxylas i njuren vid låga Ca²⁺ nivåer.

PTH

Produceras i parathyroideas huvudceller. Innehåller Ca²⁺-känsliga receptorer som känner av mängden i blodet. Stimuleras av lågt Ca²⁺. Viktigaste calciumreglerande hormonet.

Vid lågt Ca²⁺ stimuleras:

- Osteoklastaktivitet i benen
- 1-alfa-hydroxylas: ökar mängden D vitamin som i sin tur ökar absorptionen av calcium och fosfat.
- Ökar resorptionen av calcium i njuren

THYROIDEA

Anatomi:

Glandula thyroidea är placerad ovanför cartilago cricoidea och under cartilago thyroidea samt ovanför trachea. Körtels består av två lobber som förenade med en sträng isthmus. Rakt upp från isthmus finns pyramidloben. Körteln är väl vaskulariserad.

Histologi:

Består av folliklar med (kubiskt till lågt) cylindriskt epitel som innehåller kolloid.

- **Hypo** = underfunktion minskar höjden på epitelcellerna
- **Hyper** = överfunktion ökar höjden på epitelcellerna

Kolloid består huvudsakligen av **thyroglobulin** (joderat glykoprotein), en inaktiv form va thyroideahormon.

Follikelcellerna producerar jodhaltiga **T3** och **T4**.

C-celler finns mellan follikelcellerna, producerar **calcitonin** som sänker Ca²⁺ halten.

Thyroidea hormon

Syntes:

- 1) Intag av jod i follikelcellen m.h.a NIS-transportör, oxideras och sedan transporteras till kolloiden.
- 2) Thyroglobulin produceras i follikel cellen och transporteras till kolloiden.
- 3) I kolloiden adderas m.h.a. TPO jod till MIT och DIT
- 4) MIT + DIT = T3
- 5) DIT + DIT = T4

Struktur: joderat thyroglobulin

Frisättning: TRH från hypotalamus → stimulerar frisättningen av TSH från hypofysen → stimulerar frisättningen av T3/T4 från thyroidea. T3/T4 hämmar TRH och TSH via negative feedback.

Effekt/Funktion:

- Ökad basal metabolism i kroppen samt GI motorik.
- Ökad blodglukos genom att stimulera upptag och nedbrytning av glukos. Stimulerar även lipolys vilket leder till ökade mängder fria fettsyror.
- Ökat hjärtarbete genom att öka sensitiviteten i kroppen för katekolaminer.

Diagnostisk: prov TSH, T4/T3, cytologi, TRAK-antikroppar, TPO-antikroppar

Hypothyreos leder till **kretinism** = orsakad av **jod brist**. Leder till dövstumhet, struma, utvecklingsstörning och neurologisk störning.

Calcitonin:

- Sänker halten i Ca⁺ i blodet, har motsatt effekt till PTH. Sänker mängden Ca²⁺ genom att hämma osteoklast aktivitet i skelettet.
- Regleras av högt Ca²⁺ och av gastrin.

Tyreotoxikos - förhöjda nivåer thyroideahormon i blodet. Beror på:

- A. Ökat utflöde av thyroideahormon från thyroidea pga. destruktion av tyroideaceller - tyreoidit
- B. Ökad produktion av thyroideahormon - hypertyreos
 - Graves sjukdom.
 - Toxisk multinodös struma (toxisk knölstruma)
 - Adenom

Graves

Hyperthyreos - tyreotoxikos

Symtom: hjärklappning, svettningar, frekvent tarmtömning, nervositet, uttalad trötthet, viktnedgång, tremor och oro.

Autoimmun etiologi: stimulerande **antikroppar** (TRAK) mot **TSH-receptorn**. TRAK stimulerar tyreoidcellerna till **ökad syntes**. Stimulerar även **fibroblaster** retroorbitalt vilket ger exoftalmus (utåtgående ögonglober)

Behandling - överproduktion T4/T3

- 1) **Beta-blockare:** symtomlindring
- 2) **Tyreostatika:** hämmar syntesen av tyreoidhormon via hämning av tyreoperoxidas, hämmar även perifer konversion av T4 till T3.
- 3) **Glukokortikoider:** hämmar perifer konversion av T4 till T3. Hämmar sekretion genom direkt verkan på epitelet.
- 4) **Radiojod.**

Hypertyreos - hjärklappning/takykardi

NA⁺/K⁺-pumpar blir fler vilket leder till kortare refraktärperiod.

Även ökad RAAS aktivering och ökad mängd EPO leder till ökad hjärtminutvolym och takykardi.

Cancer i thyroidea

Knöl på halsen med väljsvårigheter och viss heshet.

- **Papillär** thyroideacancer - bäst prognos, går att behandla trots spridning till lymfkörtlar i halsen. Behandlas med radiojod.
- **Folikulär** thyroideacancer - god prognos.
- **Medullär** thyroideacancer - producerar calcitonin från c-celler.
- **Anaplastisk** thyroideacancer - sämst prognos. Mest elakartade cancerformen som finns.

Valnötsstor knöl i thyroidealoben + takykardi

- Hyperthyreos/Thyreotoxikos pga. knölstruma: autonomt arbetande partier kan ge förhöjd hormonproduktion. Viss del av thyroidea börjar producera TH oberoende av TSH:
- Toxiskadenom
- Graves: TRAK antikroppar
- Diff. Diagnoser: cysta, tyreodit, (P, F, M, A) thyroideacancer, metastas.

Diagnostisering: finnålpunktion, blodprover.

Trötthet

Pat med: trötthet, nedsatt aptit, andfåddhet, svettningar, riklig menstruation.

Kan bero på: östrogenbrist, anemi, vitaminbrist, utmattningstillstånd, RA, hjärtsvikt, hypo-, hypertyreos, njursvikt, hypertoni, malignitet, förmaksflimmer

Utredning:

- TSH, NTproBNP, p-glukos, SR, LPK, Diff., Kreatinin.
- Blodtryck, allmän status, psykisk status

Njursvikt: nedsatt utsöndringsförmåga, ansamling av urea leder till uremi → vilket ger trötthet, klåda och illamående.

Hyperthyreos: ökad mängd TH → ökad basalmetabolism, sympatikuspåslag leder till svettning, RAAS aktivering & ökad mängd EPO leder till takykardi och nedsatt kondition.

Hjärtsvikt: minskad HMV → minskat blodflöde och syretillförsel av muskler och organ → trötthet. Nedsatt pumpförmåga, blodansamling → pulmonell ödem → andfåddhet.

LEVER

Makroskopiskt:

- Levern består av ett stort antal identiska leverlobuli. I mitten av dessa leverlobulus ses en central ven till vilken anatsosmerande hepatocyter radierar och som sinusoiderna tömmer sig i.
- I varje hörn finns portaområden med porta ven, hepatisk artär, gallgång och lymfkärl.
- Inflöde av blod: a. hepatica propria & v. portae
- Utflöde av blod: v. hepatica via den s.k. central ven.
 - Gallgångar: Ductus hepatis communis. Kubiskt epitel.

Mikroskopiskt:

- Leverparenkymet består av hepatocyter, bindvävsstroma, sinusoider och perisinusoidalarum.
- Vid sidan av/mellan hepatocyterna finns Ito-celler (stellatceller).
- Kupffer-celler (fagocyterande celler) bekläder vägarna i leverns sinusoider.

Cirros:

- 1) Portal hypertension: esofagus varicer och splenomegali (pancytopeni) pga. ökad resistans i levern och därmed ökat blodtryck i levern.
- 2) Levercancer
- 3) Leverinsufficiens: nedsatt leverfunktion
 - Minskad albuminproduktion → minskat kolloidosmotisktryck → ödem
 - Minskad produktion av koagulations- och antikoagulationsfaktorer → blödningsbenägenhet
 - Hypokalemi: Rubbad ammoniumomsättning (ureacykeln): ökad mängd toxisk ammonium → ökad halt i blodet → encefalopati
 - Ökad mängd bilirubin pga. kan ej konjugeras och utsöndras → ikterus

Ureacykeln: ammoniak bildas från nedbrytning av aminosyror, aminer från födointag och puriner bl.a. → metaboliseras i lever till urea som sedan utsöndras med urinen i njuren.

Blodtillförsel: a. hepatica propria - syresatt blod från hjärtat, v. porta - blod från resten av kroppen.

Utflöde blod: v. hepatica via centralven.

- Gallgångar: ductus hepaticus communis
- Tillsammans bildar de portatriaden

Inflöde av blod från a. hepatica propria och v. porta som blandas i sinusoiderna.

Hepatocyterna tar upp de ämnena som ska lagras eller utsöndras. Blodet lämnar sedan via v. hepatica till v. cava inf.

Gallgångarna: ductus hepaticus communis (dx och sin) bildar tillsammans med ductus cysticus, ductus choledochus som tillsammans med ductus pancreaticus mynnar i tunntarmen.

Portakretsloppet: seriekopplade kapillärnät som går från ett kapillärnät till ett annat utan att först passera hjärtat. Portakretsloppet i levern gör att toxiska ämnen och alkohol kan brytas ned fullständigt innan det når systemkretsloppet och hjärtat som annars hade skadats.

Leversvikt

1. Hepatocytiskada och/eller kolestas (intra- eller extrahepatiskt): bilirubin, konj. Läcker ut i blodbanan → **ikterus**
2. Nedsatt leverfunktion: **minskad albuminproduktion** → minskat kolloidosmotiskt tryck:
 - **Ödem**
 - **Ascites**
3. Cirros → portalhypertension → ökat tryck i andra kärl → endothelial frisättning av NO: vasodilatation → minskad effektiv blodcirkulation → aktivering av RAAS, sympatikus, ADH → vasokonstriktion. Konstant aktivering:
 - Retention av natrium och vatten → transudation av vätska till bukhålan: **ascites**
 - Hyperaldosteronism: ökad utsöndring K⁺ → hypokalemi → stimulerar bildningen av ammonium: **alkalos** & hyperammonemi → **encefalopati**
4. Nedsatt leverfunktion: minskad gallbildning (och/eller gallflöde) → kolestas → minskad fettupptagningsförmåga:
 - Vitamin D brist → **osteoporos**
 - Vitamin K brist → minskad produktion av koagulationsfaktorer → **blödningsbenägenhet** speciellt i varicer → **GI blödning**
5. Nedsatt leverfunktion: leder även till minskad syntes av inaktiv D-vitamin
6. Portalhypertension → varicer → GI blödningar
7. Rubbad ammoniumomsättning → ansamling ammonium → hyperammonemi → **encefalopati**

Ikterus

Prehepatisk ikterus: hemolytisk anemi, GI-blödning

- Högt LD: eftersom Hb innehåller mycket LD, som då frigörs vid nedbrytning av erythrocyter
- Lågt Hb: ökad nedbrytning
- Högt Retikulocyter: stiger pga. kompensatorisk ökad blodbildning
- Lågt Haptoglobin: binder vanligtvis till Hb, sjunker vid ökad omsättning av Hb.
- Högt okonjugerat bilirubin: okonjugerat bilirubin bildas vid nedbrytningen av Hb, som sedan konjugeras i levern för att sedan utsöndras via gallan. Ökad nedbrytning av Hb ger ökade mängder okonjugerat bilirubin

Hepatisk/intrahepatisk ikterus: hepatit, dekompenenserad cirros, hepatocytiskada, alkohollever

- Högt konjugerat bilirubin: skada på levern gör att konjugerat bilirubin läcker ut
- Lågt albumin: nedsatt leverfunktion
- Högt PKINR: nedsatt leverfunktion, producerar inte koagulationsfaktorer
- Högt ALAT, ASAT: läcker ut

Posthepatisk ikterus: kolestas, gallstas, tumör i pankreas (alkohol är riskfaktor), missbildning

- Högt konjugerat bilirubin
- Högt GT och ALP: gallspecifika

Levercirros: ökad halt bilirubin pga. minskad konjugering och störd utsöndring.

Hemnedbrytning - ikterus

1. Nedbrytning av RBK leder till frigöring av hemoglobin i blodcirkulationen
2. Makrofager fagocyterar hemoglobinet: hem + globin
3. Oxidering av hem: Hem → Biliverdin (grönfärg)
4. Reducering av biliverdin: Biliverdin → Bilirubin (guldfärgad) - okonjugerat bilirubin
5. Transporteras bundet till albumin till levern
6. Konjugering av bilirubin av levern

Ikterus: ökad bilirubin produktion pga. hemolys eller minskad bilirubinutsöndring via gallgångarna till gallblåsan pga. leverskada → ökad utfällning av bilirubin (okonj. eller konj.) i slemhinnevävnad → ger utseende av gulnyans

Komplikation:

Hyperbilirubinemi pga. den okonjugerade delen kan orsaka ansamling av bilirubin i gråsubstans i CNS. Ansamlingen kan orsaka irreversibel neurologisk skada = **kernikterius**

Ascites

- Levercirros → portalhypertension
- Hypoalbumeni
- Levermetastaser
- Kronisk pankreatit orsakad av alkohol

Leverprover & pancreasamylas, DT

Uppkomst:

Cirros → portalhypertension → dilatation av kärl som försörjer bukorganen → reducerad effektiv blodvolym → aktivering av vasokonstriktion system: RAAS, sympatikus, ADH → konstant aktivering → retention av natrium och vatten → transudation av vätska till bukhålan: **ascites**

NJURE

pH-reglering

- 1) pH hålls konstant genom förekomstens av **buffertar** i kroppsvätskorna – kan binda till H⁺-joner – **omedelbart**
- 2) **Ventilation** regleras mängden PCO₂, respiratorisk kompensation. Påverkar CO₂ utflödet – **minuter**
- 3) **Njuren:** justerar mängden bikarbonat HCO₃⁻ som bildas tillsammans med levern, används vid metabol acidosis samt öka utsöndringen av HCO₃⁻ vid alkaloser. Justera mängden syror som utsöndras – **timmar – dygn**
- 4) **Levern:** aminosyrametabolism ger bikarbonat och ammonium, vid metabol acidosis bryts ammonium inte ner via ureacykeln som den gör vanligt vis utan bildar istället glutaminat och bikarbonatet blir över. Används som buffert vid acidosen - **timmar – dygn**

Buffertar i kroppsvätskor

- **Extracellulär vätska:** vätekarbonatbuffert
- **Blod/Plasma:** vätekarbonatbuffert, Hemoglobin-buffert
- **Intracellulär vätska:** proteinbuffert, fosfatbuffert
- **Urin:** Ammoniumbuffert, fosfatbuffert

Flyktig syra

Genom vätekarbonatbuffert system kan syror ombildas till flyktig syra CO₂ som sedan kan utsöndras genom andningen

Glomerulonefrit – njurinflammation

Samlingsnamn för njursjukdomar som drabbar glomeruli i njuren. Insjuknandet kan uppkomma som nefritiskt eller nefrotiskt syndrom, akut eller kronisk njursvikt.

Insjuknandet sker ofta med:

- Hematuri
- Proteinuri (albuminuri + andra proteiner)
- Hypertoni
- Ödem
- Huvudvärk & trötthet
- Labprov: U-sediment = korniga cylindrar

Orsak → inflammation i glomeruli → **glomerulonefrit**:

1) Ökad glomerulär permeabilitet:

- Hematuri
- Proteinuri → hypoalbuminemi:
 - Ödem
 - Levern börjar producera mera albumin men även lipider → hyperlipidemi

2) Minskad GFR:

- Azotemi
- RAAS aktivering → Na⁺ & H₂O upptag → hypertoni + ödem

Patologiska fynd: visar framträdande fibrocellulär halv månneformationer

Kronisk njursvikt

- 1) Minskad produktion av EPO → renal anemi
- 2) Minskad produktion av aktivt D-vitamin i njuren (i vanliga fall stimulerar den ökat upptag av Ca från tarmen) → hypocalcemi → sekundär hyperparathyreoidism: PTH ökar → hypercalcemi
- 3) Minskad GFR
 - Nedsatt utsöndrings förmåga:
 - Uremi: ansamling av urea → klåda, trötthet, illamående
 - Metabol acidosis pga. ansamling av icke flyktiga syror
 - Hyperkalemi pga. ansamling av K⁺
 - Hyperfosfatemi pga. ansamling fosfat → negativ feedback → minskad prod. D-vit → hypocalcemi. (Lågt fosfat likt calcium stimulerar vit-D)
 - Retention av Na⁺ och H₂O pga. RAAS
 - Hypervolemi, ödem och hypertoni blir konsekvensen
 - Kompensatorisk mekanism för den minskade GFR, försöker bibehålla konstant GFR.
- 4) Nefron förlust → proteinuri → immunsuppressiv pga. förlust av immunoglobuliner
- 5) RAAS

Kronisk njursvikt: Renal anemi & erytropoesen

Normalt:

1. Låga syrekoncentrationer i njuren pga. t.ex. brist på RBK → stimulerar erytropesen genom att njuren utsöndrar EPO → ökad produktion av RBK → ökad syrekoncentration i blodet
2. Bildningen av erythrocyter kräver hemoglobin som i sin tur kräver järn. Vid låga nivåer järn hämmas leverns utsöndring av hepcidin → ferroportin kan då transportera järn från lager samt ökar upptaget av järn från tarmen → hemoglobinbildning → bildning av RBK

Kronisk njursvikt:

1. Nedsatt njurfunktion leder till minskad produktion av EPO från njuren → minskad RBK bildning
2. Kronisk njursvikt leder till s.k. sekundär inflammation → inflammation ökar utsöndringen av hepcidin från levern → hämmar ferroportin → minskat upptag av järn från tarmen samt frigivning av lagrat järn → minskad hemoglobinbildning → minskad RBK bildning
3. Renal anemi.

Renal anemi - onda cirkel - Hjärtsvikt

1. Kronisk **njursvikt** → minskad EPO syntes → anemi
2. Anemi → vävnads hypoxi → perifer vasodilatation → minskat blodtryck
3. Sympatikuspåslag
4. Minskad renal genomblödning & minska GFR → RAAS: ADH, Aldosteron, angiotension: Na och H₂O retention → ökad plasmavolym
5. Ökad plasmavolym → ökad hjärtbelastning → VK hypertrofi → LV remodelling och LV dysfunktion → **Hjärtsvikt**

Behandling: erytropoesstimulerande preparat

Labprover vid misstänkt njursvikt:

Njursvikt ger symptom vid 75% minskad njurfunktion.

Lämpliga labprover:

- **Plasmaprover:**
 - Na⁺, K⁺, Ca²⁺, kreatinin, albumin, urea, glukos/HbA1c, Cystatin C
- **Urinprover:**
 - Protein, glukos, albumin, blod
- **Njurfunktion:** bedöms via filtration GFR
 - GFR kan skattas genom att beräkna eGFR från antigen plasma-kreatinin och/eller cystatin C.

Akut njursvikt

Orsaker: prerenalt, renalt, postrenalt

1. Njurarna kan plötsligt/akut inte filtrera slaggprodukter från blodet → förlorar filtrationsförmågan.
2. Farliga nivåer ansamlas och blodets kemiska sammansättning kommer ut balans:
 - Ansamling av icke flyktiga syror ger metabol acidosis
 - Hyperkalemi
 - Uremi, höga halter uremi i blodet

RAAS

- Levern: producerar Angiotensinogen som utsöndras till blodbanan.
1. Vid minskad renal perfusion i JGA macula densa ökar utsöndringen av Renin från njuren
 2. Renin konverterar angiotensinogen till Ang I
 3. Ang I konverteras till Ang II av ACE

4. Ang II:

- Sympatikuspåslag
- Tubulär resorption av Na⁺, Cl⁻ och utsöndring av K⁺, retention av H₂O
- Stimulerar utsöndring av aldosteron från binjurebarken som stimulerar tubulär resorption av Na⁺, Cl⁻ och utsöndring av K⁺, retention av H₂O i distala tubuli
- Konstriktion av efferenta arterioler
- Stimulerar utsöndring av ADH från hypotalamus/hypofysen ökad resorption av H₂O från samlingsrör

Netto RAAS effekt: vatten och salt retention. Blodvolymen ökar. Renala perfusionen i JGA ökar
→ negativ feedback på reninutsöndringen.

Anti-RAAS:

- ACE-hämmare/ARB: hämmar Ang II och dess autoreglerande funktion på efferenta arterioler vid akut njursvikt
- NSAID: hämmar prostaglandinernas autoreglerande funktion på afferenta arterioler och på så vis skadar njuren
 - Preparaten hämmar kompensatoriska mekanismer = förvärrar situationen

Natrium reglering

Ökad tillförd mängd NaCl i kroppen:

- 1) **Kroppsvätskor:** hyperton. Högre summakoncentration av Na i ECV än i ICV.
 - a) Osmotiska krafter försöker jämna ut koncentrationsskillnaden genom att omfördela vattenvolymen, från ICV till ECV (från vävnad till blodbanan):
 - Erythrocyter krymper: hemolys och anemi
 - Blodvolymen ökar och då ökar blodtrycket
- 2) **ANP:** frisättning. Pga. det ökade blodtrycket ökar preload som följd. ANP frisätts vid ökad preload från förmaken:
 - b) Anti-RAAS effekt: hämmar resorptionen av Na, Cl: minskad mängd natrium leder till sänkt blodtryck.
- 3) **ADH:** osmotiska-receptorer i hypotalamus känner av Natrium koncentrationen:
 - c) Stimulerar törstcentrum: törstig
 - d) Ökar utsöndringen av ADH från hypofysen: ADH uppreglar aquaporiner (Aquaporin2) och på så sätt ökar upptaget av vatten från urinen i samlingsröret.
- 4) **RAAS:** macula densa i JGA känner av Na koncentrationen: RAAS nedregleras.

Vätskebalans

Är den omsättning av elektrolyter och vatten i kroppen. Vätskebalansen påverkas av mängden vatten, natrium, klorid, calcium och kalium i kroppen. Består av vätskan mellan kroppens olika vätskarum

- ICV = intracellulärvätska: främst kalium
- ECV = intersitiell och intravasal vätska: främst natrium och klorid

Vätskeförlust - förlust av vätska och elektrolyter

Förlusten kan leda till hypokalemi, som i sin tur ökar risken för arytmier.

- **Typisk EKG-bild:** ST-sänkningar, T-vågs neg, QT förlängning. Ofta ses även SVES eller VES, vilket kan utlösa ventrikeltakykardi/flimmer.

- **Behandling:** återställning av elektrolytbalansen genom att tillföra kalium + ev. magnesium (då hypomagnemi ofta uppkommer tillsammans med hypokalemi) och övervakning av patienten kontinuerligt.

Kräkning

- 1) Ihållande kräkning
- 2) Dehydrering: takykardi, hypotension, oliguri, hög puls
- 3) Förlust av HCl, syror → metabol alkalos
- 4) Hyponatremi & hyperkloridemi pga. förlust via kräkning, hypokalemi pga. RAAS
- 5) Respiratoriska komp: resp. acidosis, minskad AF, minskad återabsorption av HCO₃-

Reglering vätskeomsättning

Först förloras den extracellulära vätskan, sedan den intracellulära vätskan.

Varm dag

- Svetteas för att kyla huden - förlorar vätska

Kall dag

- Respiratorisk vätskeförlust - förlorar vätska

	Dehydrerad	Hyperhydrerad
Orsak	Kräkning, diarré, diuretika, svettning, vätskebrist	Vattenförgiftning, hjärt-, njur och leversvikt, SIADH
Symtom	Törstig, torra slemhinnor, trött, ökad puls, takykard, hypotoni, anuri	Huvudvärk, illamående, kräkning, diarré, arytmier, ödem, hypertoni, dyspné
Mekanismer	Ökad törst, ökad ADH, RAAS aktivering. ADH frisättning via hypotalamus osmo-R → törstig, frisättning ADH från hypofysen - vattenuptag. RAAS aktivering	Minskad törst, minskad ADH, minskad RAAS. ANP frisätts från förmaken vid ökad preload pga. hypertoni. Anti-RAAS effekt. Alltså hämmas resorptionen av Na och Cl.

Oliguri - små urinmängder

Orsaker: Njursvikt

1. **Prerenal njursvikt:** otillräcklig blodförsörjning/genomblödning av njurarna till följd av:
 - Hypotoni (hypovolemi, sepsis, hjärtsvikt m.m.)
 - Njurartärstenos och njurventrombos
2. **Renal(intra) njursvikt:** skada på njurvävnaden:
 - Kontrastmedel
 - Övre UVI
 - Sepsis
 - Långvarig behandling med ACE-hämmare
3. **Postrenal njursvikt:** avflödes hinder

- Tumör
- Njursten
- Förstorad prostata
- Nedre UVI

Patient med

- Hypertoni (behandlad med ACE-hämmare och loop)
- Buksmärta & kräkningar → tagit ipren (NSAID) mot smärtan
- Ej ätit eller druckit
- Feber, Bt 80/60, takykard, puls 100, torra slemhinnor

Mekanismer:

- 1) Övre UVI → skada på njurvävnaden: patient har feber + smärta
- 2) Kräkning + ej druckit och ätit + torra slemhinnor: uttorkning & lågt vätskeintag → hypovolemi → otillräcklig renal genomblödning → njursvikt
- 3) Långvarig behandling med ACE-hämmare vid hypovolemi eller njurartärstenos/minskad perfusion → akut njursvikt
- 4) NSAID mot smärta vid nedsatt GFR → akut njursvikt
- 5) Kräkning + loop-diuretika: hypovolemi → njursvikt

Labprover för njurfunktion

- **Kreatinin:** påverkas av bl.a. muskelmassa, kön, ålder och köttintag. Dock bra för att följa njurfunktion över tid förutsatt att födovanor eller muskelmassa inte ändras påtagligt.
- **Cystein C:** påverkas inte av muskelmassa, kön eller ålder. Felaktiga värden ses vid tyreoidadysfunktion, graviditet, malignitet samt vid intag av kortison.
- GFR
- Albumin
- Elstatus

ANEMI

- 1) **Mikrocytär anemi:**
 - a) **Thalassemi:** genetisk sjukdom
 - b) **Järnbrist anemi:** riklig mens eller GI-blödning. Lågt järn och ferritin, högt transferrin.
- 2) **Normocytär anemi:**
 - a) **Sekundär anemi:** infektion. B-cells diff., CRP, LPK
 - b) **Blödnings anemi:** trauma
 - c) **Hemolytisk anemi:** ökad nedbrytning av erythrocyter. Högt retikulocyt, bilirubin och LD. Mycket lågt haptoglobin
- 3) **Makrocytär anemi**
 - a) **Megaloblastisk anemi:** B12- & Folat-brist. MMA, homocystein. Malabsorption & näringsbrist.
 - b) **Icke-megaloblastisk anemi:**
 - Hypothyreos: TSH, T4, T3
 - Benmärgsinsuff.: leukemi, B-cells diff., retikulocyter, benmärgsutstryk
 - Leversjukdom. ALAT/ASAT, ALP/GT, bilirubin, albumin

Makrocytär anemi – megaloblastisk

Den vanligaste uppkomstmekanismen för makrocytos är en fördröjd celldelning hos erytroblasterna, vilket dels kan uppstå pga. B12-brist eller folatbrist.

Perniciös anemi (B12-brist) orsakas av kronisk autoimmun gastrit.

Folatbrist uppkommer vanligtvis pga. ensidig kost.

Kalciums funktioner

- Benbildning
- Koagulationsprocess
- Kontraktion av skelett- och hjärtmuskel
- Reglering av aktionspotential och membranpotential
- Stödjer syntesen och funktionen av blodkroppar
- Reglerar frisättningen av synaptiska vesiclar

BINJURE

Binjurebark & binjuremärg – cortex & medulla

- 1) Kapsel
- 2) **Zona glomerulosa**
 - Mineralkortikoider: Aldosteron regleras av Ang II och kalium
- 3) **Zona fasciculata**
 - Glukokortikoider: kortisol regleras av ACTH
- 4) **Zona retikularis**
 - androgener: DHEA & glukokortikoider regleras av ACTH
- 5) **Medulla**
 - Katekolaminer regleras av ANS

Kortisol

Funktioner

1. Stimulerar glukoneogenesen → ökad glukos i blodet → minskad sensitivitet för insulin i perifervävnad → minskat upptag av glukos av vävnaden
 - Kroniskt förhöjda nivåer av kortisol leder till proteinnedbrytning i musklerna för att kunna tillgodose glukoneogenesen med substanser → muskelsvaghet
 - Ökad mängd glukos i blodet över längre tid → ökad insulinfrisättning → lipogenes → bålfetma
2. Kortisol hämmar benbildningen: långvarigt högt kortisol → stimulerar produktionen av RANKL från osteoblaster → RANKL aktivering av osteoklaster → Ca²⁺ utsöndring från ben → osteoporos
 - Minskad intestinal upptag av Ca²⁺
3. Hämmar effekten av aldosteron utan aldosteronet reglerande feedback → ökat upptag av natrium och vatten samt ökad utsöndring av kalium
 - Hypokalemi
 - Hypertoni
4. Stimulerar parietalcellerna → ökad utsöndring saltsyra → GI-blödningar
5. Hämmar APC och T-hjälparcellers produktion av ämnen som inducerar inflammation: IL-12, INF-gamma, TNF-alfa.

6. Binder till AP-1 → hämmar produktionen av IL-2 → ingen aktivering av T-celler sker → immunosuppression → ökad infektionsrisk

Lakrits hämmar nedbrytningen av kortisol → ökar blodtrycket

Dygnsvariation: kortisol är högst på morgonen och lägst på natten

Glukokortikoider (t.ex. kortisol)

Glukokortikoider har en **immunsuppressiv** effekt genom att hämma syntesen av IL-2.

1. Glukokortikoiden diffunderar över cellmembranet och binder i cytosolen till en inaktiv glukokortikoid-receptor och bildar ett komplex
2. Komplexet diffunderar över till cellkärnan
3. Där binder komplexet till transkriptionsfaktor AP-1 och hämmar på så sätt den AP-1 medierade transkriptionen av IL-2.
 - Aktivering av T-celler kräver utsöndring och produktion av IL-2. Hämning av IL-2 leder således till immunosuppression.

Syntetiska glukokortikoider

Syntetiska glukokortikoider binder på samma sätt som kroppseget kortisol till glukokortikoidreceptor på hypotalamus och hypofysen där den utövar negativ feedback.

- Vid medicinering med syntetiskt kortisol hämmas den endogena produktionen av kortisol genom både hämning av ACTH och CRH. Detta gör att den endogena produktionen avtar.
- Därför ska medicineringen gradvis utsättas för att produktionen ska hinna med

Addison

- 1) Binjurebark insufficiens leder till låga nivåer kortisol och aldosteron
- 2) Lågt **kortisol** via feedback stimulerar hypotalamus
- 3) Hypotalamus stimulerar CRH som i sin tur stimulerar utsöndring av ACTH samt produktion av ACTH
- 4) CRH stimulerar POMC att producera ACTH genom klyvning
 - POMC är även prekursor molekyl till MSH som då också ökar vilket leder till ökad melaninproduktion och hyperpigmentering
 - **MSH** via **cytokinsekretion** injicerar melaninpigmentkorn in i huden skivepitelceller/keratinocyter.
- 5) **Aldosteron** ökar vanligtvis upptaget av Natrium i njuren, vid Addison är mängden aldosteron väldigt lågt och därför uteblir upptaget av natrium
- 6) Onormal förlust av natrium
- 7) Låga nivåer natrium/hyponatremi leder till minskad blodvolym och lågt blodtryck som följd.
- 8) Kroppen försöker kompensera förlusten av natrium genom att öka saltintaget via föda = saltsug

Binjuretumörer som leder till hypertension

1. **Adenokortikalt adenom:**
 - a) Överproduktion av aldosteron = aldosteron har blodtryckshöjande effekt genom att binda till receptorer i distala tubuli: ökat upptag av natrium från primärurinen.
 - b) Överproduktion av kortisol = Cushings syndrom, ger liknande effekt.
2. **Feokromocytom:**

- a) Tumör i utgången ur binjuren. Producerar katekolaminer (adrenalin, NA) som utsöndras i blodbanan och ger vasopressor-effekt systemiskt.

MAGTARMKANALEN

Peristaltiken i tarmen: styrs av två nervplexa i tarmen som är en del av ENS.

1. Meissners plexus/plexus submucosa – i tela submucosa
2. Auerbachs plexus/plexus myentericus – mellan inre och yttre muskellagret i tunica muscularis externa

Funktionella faser av sekretion

Cefal fasen - betingad reflex

Tankar, synintryck, lukt och ljud ökar sekretionen, vagus medierad.

Synintryck:

- 1) N. opticus aktiverar syncortex i occipitalloben
- 2) Hypotalamus aktiveras
- 3) N. facialis och n. glossofaryngeus stimuleras parasympatiskt av acetylkolin på M3 receptor

Magsäcken:

N. vagus frisätter acetylkolin och påverkar såväl parietalcellerna som ECL- (histamin) och G-cellerna till stimulerad frisättning av HCl. Hämmar somatostatin.

Utsöndring från magsäcken:

- **Vatten**
- **HCl**
- **Pepsinogen:** proteolys
- **Intrinsic factor:** glykoprotein nödvändig för B12-upptag
- **Slem/mucus:** glykoproteiner/muciner som skyddar slemhinnan mot mekaniska skador och/eller skador förorsakade av syra eller enzymangrepp.
- **Salter:** Na⁺, HCl⁻, HCO₃⁻. Basisk barriärsskydd

Mättnadskänsla

1. Magsäcken tänjs ut och detta uppfattas som fyllnad i magtarmkanalen → mättnadskänsla
2. Dessutom frisätts **kolecystokinin/CCK** från tunntarmens I-celler som stimuleras framförallt av fettsyror → CCK aktiverar vagus afferenter → vilket i sin tur aktiverar mättnadscentrum i hypothalamus
3. Insulin stimulerar utsöndringen av leptin från fettvävnad/adipocyter som i sin tur signalerar till hypothalamus och mättnadscentrumet.

Magsäcken – magsyra

Från parietalceller utsöndras magsyra. Stimuleras av histaminfrisättande ECL-celler, ECL-celler regleras av vagusaktivitet (ACh frisättning) och gastrin under cefal fasen, gastriska och intestinala fasen.

ENS → Acetylkolin → stimulerar ECL, även gastrin från G-celler stimulerar ECL → Histamin → aktiverar parietalceller → HCl.

Somatostatin från D-celler hämmar både ECL och parietal cellen.

Lågt pH i magsäcken:

Verkar bakteriehämmande och pepsinogen-aktiverande (huvudceller – proteinnedbrytning)

Magsäcken klarar av den sura miljön:

Prostaglandiner stimulerar mukösa celler som utsöndrar mucus samt hämmar gallsyresekretionen för att skydda slemhinnan.

- NSAID hämmar prostaglandinsyntesen: ökad risk för ulcus

pH i magen vid cefal fasen/förväntad måltid = pH 1–3, H₃O⁺ = 0,1–0,001 M

	Kolhydrater	Protein	Fetter
Munhåla	Amylas: Bryter ned till kortare polysackarider ↓	↓	↓
Magsäck	↓	HCl: denaturering av proteiner Pepsin: till polypeptider	Mekanisk sönderdelning ↓
Tunntarm	Amylas: kortare polysackarider blir till disackarider ↓	Proteaser: kortare polypeptider bryts ner till aminosyror ↓	Gallsalter + peristaltik: fettaggregat till miceller Lipas: miceller till fettsyror & glycerol ↓
Tunntarmens epitelceller	SGLT1: symport Disackaridaser: bryter ner till monosackarider GLUT	PepT1: symport Peptidaser: polypeptider till aminosyror	FAPT eller fri diffusion

Lipidnedbrytning

1. Munhåla

Ingen nedbrytning av kvantitativ betydelse, finns dock ett tung-lipas.

2. Magsäcken

Här sker det en mekanisk sönderdelning, utsöndring av fosfolipider och gastriskt lipas från huvudcellerna. Gastriskt lipas bryter ned ca 10% av TAG.

3. Duodenum

Från magsäcken uttöms stora hydrofoba aggregat av lipider till duodenum. Lipiderna stimulerar I-cellerna i duodenumsväggen att utsöndra CCK.

CCK stimulerar:

- Utsöndringen av lipidnedbrytande enzymerna pancreaslipas och colipas från pankreas.
- Kontraktion av gallblåsan: uttömning av konjugerade gallsalter och fosfolipider.
- Relaxation av papilla vateri.

4. Duodenum

De konjugerade gallsalterna och fosfolipiderna som uttöms från gallblåsan till duodenum tillsammans med peristaltiken - emulgerar/finfördela de stora lipidaggregaten till miceller. Pankreaslipaset binder till micellerna och bryter ned TAG till MAG, FA och glycerol.

Väteskeutbyte och absorption i magtarmkanalen

Absorptionen av vatten är helt beroende av absorptionen av natrium.

- **Natrium** absorberas genom aktiv symport transport med glukos och aminosyror. Drivs av Na⁺/H⁺-pump samt av Na⁺/K⁺-pump
- Absorberat natrium exporteras snabbt ut ur enterocyten via natrium-pumpar, vilket skapar en hög osmolalitet extracellulärt
- **Vatten** diffunderar över som ett svar på den osmotiska gradient som bildats av Natrium.
- Vatten, liksom natrium diffunderar sedan till cirkulationen

B12

vid inflammatorisk tarmsjukdom eller genomgången operation med borttagande av stora delar av magsäcken eller tunntarmen kan det leda till olika störningar av absorptionen av olika födoämnen.

- Autoimmun gastrit med atrofi av magsäckens slemhinna kan ofta leda till låga nivåer av B12.
- Förlust av **parietalceller** leder till förlust av **intrinsic factor** som är nödvändig för B12-upptaget

Magsår – ulcus

Orsakas i huvudsak av bakterieinfektion och/eller NSAID-medicinering

Farmakologisk påverkan på pH i magsäcken:

- Basiska substanser som magnesium-, calcium- eller aluminiumsalter
- H2saminantagonister – hämmar ECL funktion på parietalceller
- Protonpumpshämmare: hämmar H⁺ K⁺ - ATPas-syra pumpen
- Prostaglandin analog: minskar magsyraproduktion som stimulerar bikarbonatfrisättning

Ulcus orsakas av *Helicobacter Pylori*

- Gramnegativ stavformad bakterie med flageller
- Finns hos 50% av befolkningen
- Orsakar även atrofisk gastrit med B12-brist som följd, ökar även risken för ventrikelcancer
- **Påvisas**: bakterien påvisas med biopsi från gastroskopi, serologi i blod samt undersöka förekomst i feces

Tumör i tjocktarmen

Symptom:

- Förändrade avföringsvanor
- Blod i avföring
- Mikrocytär anemi
- Viktnedgång

Utredning:

- Koloskopi – hög sensitivitet

- Rektoskopi
- Palpation

Duodenum

Histologi

1. Mukosa

- Lamina **Epithelialis**: cylindriskt eller siktat skivepitel
- Lamina **Propria**: bindväv
- Lamina **Muscularis Mucosae**: glatt muskulatur

2. Tela **Submucosae** - bindväv

- Plexus Submucosa (Meissners)
- Inre cirkulär muskellagret

3. Tunica **Muscularis Externa** - glatt muskulatur

- Plexus Myentericus (Auerbachs)
- Yttre longitudinell muskellagret

4. **Tunica Adventitia** (retro) eller **Serosa** (intra)

Immunförsvaret i magtarmkanalen

För att öka absorptionsytan i lumen finns vili som täcker enterocyterna längs med magtarmkanalen, dessa separerar **GALT** från lumen och dess innehåll.

- **Payers plack**: är ett aggregat av lymfocyter som projiceras till tarmens lumen, fungerar som en mycket viktig plats för initiering av immunförsvaret. Bildar en klump med ett stort antal B-celler och dess groddcentra
- **M-celler**: finns insprängda mellan enterocyterna i hela tunn- och tjocktarmen. Den huvudsakliga funktionen hos M-celler är att genomföra selektiv endocytos av antigener samt transportera dem till intraepiteala makrofager och lymfocyter, som sedan migrerar till lymfkörtlar där immunförsvaret kan initieras
- Längst ber i kryptorna finns **Paneth Celler**, cellerna utsöndrar antibakteriella substanser, t.ex. lysosomer
- B-celler i lamina propria producerar specifika sekretoriska **IgA antikroppar**, dessa utsöndras till tarmlumen. IgA kapslar in patogener och förhindrar dess framfart, kan även neutralisera bakteriers toxiner.

Sekretoriska celler i magtarmkanalen

Munhåla

- **Amylas**: glukosnedbrytning
- **Tunglipas**: lipidnedbrytning

Magsäcken

- **Mukösa celler**: producerar vätekarbonat och mucin för att skydda slemhinnan (prostaglandiner stimulerar)
- **Parietalceller**: utsöndrar HCl och Intrinsic factor
- **Huvudceller**: utsöndrar pepsinogen som aktiveras till pepsin av HCl för proteinnedbrytning. Utsöndrar gastrin för lipidnedbrytning.
- **G-cell**: utsöndrar gastrin som stimulerar ECL celler för HCl sekretion.
- **Ghrelin**: stimulerar aptit

Duodenum

- **I-celler**: utsöndrar CCK, stimuleras av lipider och proteiner i födan. Stimulerar utsöndring av pancreaszymer samt gallutsöndring.

- **S-celler:** utsöndrar sekretin som svar på sjunkande pH, stimulerar bildningen av pepsinogen i huvudceller och frisättning av bikarbonat från pankreas, samt inhiberar frisättningen av HCl från parietalceller indirekt och direkt genom att stimulera frisättning av somatostatin.
- **D-celler:** somatostatin utsöndring, hämmar HCl

Embryonal utveckling

Zygot: Ektoderm & Mesendoderm

Mesendoderm: Mesoderm & Endoderm

Endoderm:

- **Foregut: Framtarm** - esofagus, magsäcken, duodenum (till ampulla Vateri), lever, gallblåsa, pankreas. Truncus coeliacus och Vagus
- **Midgut: Mellantarm** - duodenum, jejunum, ileum, cecum, appendix, colon ascendes & transversus (2/3). A. mesenterica sup och vagus
- **Hindgut: Baktarm** - colon transversus (1/3), ascendens, sigmoideum, rektum och analkanal. A. mesenterica inf. Och Plexus sacralis

Specialiserade celler från neuralrännan migrerar längs med fibronectinstråk och ger upp hov till:

- **Epiblaster:** tränger in i rännan och bildar Mesoderm
- **Epiblaster:** som stannar på ytan blir Ektoderm
- **Hypoblaster:** som stannar kvar underst bildar Endoderm

Celiaki

Gluten består av peptiderna Gliadin och Glutenin som båda är immunogena och resistent mot nedbrytning i tarmen

- Av okänd anledning kan dessa peptider tränga igenom tarmen slemhinna i situationer där slemhinnan försvagats. Detta leder till en inflammatorisk respons och antikropps bildning mot Gliadin och Glutenin.
- Vid intag av gluten blir då följden en inflammatorisk respons med stegring och rekrytering av leukocyter till tarmsystemet med vilus atrofi.

PANKREAS

Insulin

Lagars i sekretoriska vesiclar i beta-celler, som är i de langerhanska öarna i endokrina pankreas.

Frisättning

1. Glukos kommer in i beta-cellerna: genererar ökad halt av ATP
2. ATP stänger ATP-känsliga K⁺-kanaler: cellen depolariseras → aktionspotential
3. Aktionspotentialen öppnar spänningkänsliga Ca²⁺-kanaler: ökad mängd Ca²⁺ intracellulärt.
4. Ca²⁺ stimulerar vesiclar att fusera plasmamembranet i beta-cellerna → insulinfrisättning.

Insulinmedierat glukosupptag (skelettmuskelcell)

- 1) Insulin binder **tyrokinas-receptor**: leder till korsvis autofosforylering av de intracellulära beta-domänerna

- 2) **Autofosforyleringen** leder till att receptorn nu fungerar som ett kinas och startar fosforylering av bl.a.
- IRS-1, IRS-2, PI3K och GLUT4 (skelettmuskelcell) som är en glukotransportör som slutligen ansvarar för glukosupptaget.

Insulins påverkan på skelettmuskelcell

- Glykolysen - stimuleras
- Glykogensyntes - stimuleras
- Glykogenedbrytningen - hämmas
- Proteinsyntes - stimuleras
- Protein nedbrytning - hämmas

Gallstenspancreatit

Uppkommer då konkretament i den gemensamma gångstrukturen blockeras. Stasen i pancreasgångssystem leder till ökad permeabilitet som följd, frisättningen av pancreaszymer leder tillsammans till vävnadsskada och inflammation.

Trypsinogen tros spela en central roll. Normalt aktiveras trypsinogen till trypsin först i duodenum, men vid stas kan lokala cathepsiner aktivera trypsin redan i pankreas, vilket leder till spjälkning av aminosyror som orsakar vävnadsskador.

- Lab analys: pankreasamylas

Pankreatiskt dukalt adenocarcinom

- Är en komplikation till följd av återkommande pankreatiter
- Har en usel prognos eftersom tumören ger ofta kliniska symptom först när sjukdomen redan är lokalt avancerad eller spridd till andra organ.

HUD

1) Epidermis:

- **Stratum corneum:** skyddar mot uttorkning genom att förhindra avdunstning av vatten och absorberar vatten. Merokrin svettkörtel mynnar här.
- **Stratum lucidum:**
- **Stratum granulosum:** fria nervändslut som registrerar hudtemperaturen, A-deltafibrer - kyla. C-fibrer - värme. Fibrerna är nociceptorer, sensoriska afferenta receptorer.
- **Stratum spinosum:** kreatinocyter återfinns här, producerar keratin, ett hårt skuddande protein som finns i hud, hår och naglar. Langerhans celler är också belägen här som är en del av immunförsvaret - binder till antigen som tagit sig igenom huden.
- **Stratum basale:** melanocyter som producerar melanin ett pigment som färgar huden mörkare. Exponering av UV ökar utsöndringen av melanin för att skydda subcutis lagret under huden från den skadliga UV-strålningen.

2) Dermis:

- **Papillära lagret:** tunna kollagena fibrer
- **Retikulära lagret:** merokrina svettkörtlar som genom svett reglerar kroppstemperaturen finns över nästan hela huden. Apokrina svettkörtlar mynnar i hårfollikeln i hårbotten och axillen, producerar feromoner.

3) Subcutis: består av nätverk av fett och kollagena celler

Svettkörtlar:

- **Merokrin svettkörtel:** sekretoriskdel i dermis (retikulära) och utförsgångar direkt på hudytan. Vattning sekret som bidrar till temperaturreglering. Kolinerg innervation med acetylkolin. Finns över hela kroppen.
- **Apokrin svettkörtel:** sekretorisk del på gränsen till subcutis och utförsgångar i hårfollikeln. Trögflytande sekret bidrar inte till temperaturreglering utan ansvarar för utsöndring av feromoner. Adrenerg innervation med noradrenalin. Finns i axill och hårbotten.

Läkemedel mot svett:

Atropin - antikolinergika

Blockerar kolinerga receptorer → minskad sekretion från merokrina svettkörtlar.

Biverkningar:

- Antikolinergika kan blockera muskarin2-receptor i SA knutan och sänker parasympatikus effekten → takykardi
- Antikolinergika kan blockera kolinerga receptorer på spottkörtlar → muntorrhet

Reglering av kroppstemperatur:

Beror på: termoception, ämnesomsättning, blodcirkulationen och värmeutveckling i omgivningen.

Termoception

- 1) Termoreceptorer känner av temperaturen på huden samt kärnreceptorer känner av i bålen och skickar information om omgivningen till hypotalamus.
- 2) Temperaturinformationen integreras i hypotalamus och jämförs med hypothalamic set point för önskad temperatur:
 - Om värmen överstiger set point kommer efferenta signaler skickas ut som aktiverar merokrina svettkörtlar till sekretion. Parasympatikus
 - Om det är för kallt kommer efferenta signaler aktivera perifer vasokonstriktion för att höja kärntemperaturen och minska värmeförlusten. Dessutom aktiveras frossa för ökad värmeproduktion. Sympatikus

Ämnesomsättning

Reagerar på temperaturen bland annat genom påverkan på TSH som i sin tur aktiverar thyroideahormon, ökar ämnesomsättningen.

Cirkulationen

Kroppen balanserar kroppsvärmen med att cirkulera den genom vener, kärl och artärer och därmed utjämna temperaturskillnader i kroppen.

Minska värmeförlust

- Hastigheten med vilken värmen transporteras från kärnan till huden beror på skillnaden i temperatur mellan dessa områden
 - **Konduktionen** sker relativt konstant och kan ej påverkas
 - **Konvektionen** i blodet kan öka genom att öka mängden blod som strömmar genom blodet
- På samma sätt kan kroppen minska blodflödet till huden vid **hyponatremi** för att undvika värmeförluster
- Under en varm dag kan temperaturen i omgivningen uppgå till kärnans temperatur - konvektion och konduktion är då inte tillräcklig för att minska temperaturen
 - Då kan en del av värmen avlägsnas genom evaporering av vatten från lungan eller huden

- Evaporation är det enda sättet som är oberoende av huden temperatur jämför med omgivningen

Påverka värmeförlust

De fyra olika sätt kroppen avger värme på är: genom **strålning, ledning/konduktion, konvektion, avdunstning**

- 1) **Strålning** = kura ihop sig och om möjligt skyla dig med något
- 2) **Ledning/konduktion** = genom att minimera kontaktytan mot marken (lägg dig inte raklång direkt på marken!)
- 3) **Konvektion** = undvik fuktig yta
- 4) **Avdunstning** = genom att torka av sig (mot mossor t.ex.)

Öka värmeproduktion: huttra, röra på sig.

HYPOFYSEN

Uppbyggnad

Adenohypofysen - framloben - pars distalis

- 1) **Kromofoba celler**: små bleka celler med lite cytoplasma och liten cellkärna
- 2) **Kromofila celler**:
 - **Acidofila granula celler**: innehåller peptidhormonerna GH och prolaktin
 - **Basofila granula celler**: innehåller glykoproteinerna: ACTH, FSH, LH och TSH

Neurohypofysen - bakloben - pars nervosa

Oxytocin och ADH bildas i hypotalamuskärnor. Binder till G-proteinkopplade receptorer båda två.

Hypotalamus

Utsöndrar hormoner som stimulerar utsöndringen av hypofysens hormoner. Detta sker m.h.a. negativ feedback från de cirkulerande hormoner i blodet.

Adenohypofysen

- 1) Från hypotalamus frisätts RF (releasing faktor/hormon) till det lokala portakretsloppet
- 2) RF levereras till adenohypofysen. RF stimulerar frisättningen av respektive hormon.

Neurohypofysen

- 1) Från nervcellskroppar i hypotalamus går axoner ner till neurohypofysen
- 2) Oxytocin och ADH transporteras genom axonerna för att sedan frisättas i nära anslutning till arteriella kapillär

Adenom

Är en benign tumör som har sitt ursprung i körtelvävnad. Pga. sin storlek kan adenomet orsaka skada genom att trycka på omgivande vävnad eller genom att utsöndra stora mängder hormon.

Är adenomet stort kan den trycka mot/komprimera synnervskorsningen/Chiasman av n. opticus som ligger omedelbart ovanför hypofysen, detta leder till nedsatt syn och synfältpåverkan.

Hypofysadenom

- 1) **Prolaktinadenom** - symptom: galaktorré/brösten producerar bröstmjolk, nedsatt libido

- 2) **Inaktivt adenom** - tumör utan hormonproduktion, sk. **Kromofob adenom**
- 3) **GH-producerande adenom** - ger gigantism hos barn, akromegali hos vuxna
- 4) **ACTH-producerande adenom** - ger cushings

ACTH-producerande adenom

- 1) Adenom överproducerar ACTH
- 2) ACTH stimulerar frisättningen av kortisol
- 3) Ökad mängd kortisol: ökar effekten av adrenalin och NA.
- 4) Kortisol ökar resorptionen av natrium → hypertoni

Hormonell reglering av manligkönshormoner

Hypothalamus: GnRH → Hypofysen: FSH & LH

- **FSH** stimulerar i testikeln utsöndring av FSH från **sertoliceller**: ökad spermieknäpp, ökad spermatogenes och spermatozoa
- **LH** stimulerar i testikeln utsöndring av testosteron från **leydigceller**: ökad spermieknäpp, ökad sexuell funktion, muskeltillväxt och hårtillväxt.

AAS/anabola: tillförsel av exogen androgen leder till ökade mängder i blodet som utövar negativ feedback på GnRH och FSH/LH. → minskad spermieknäpp → infertilitet.

Hormonell reglering av kvinnligkönshormoner

Hypothalamus: GnRH → Hypofysen: FSH & LH

- **FSH** stimulerar i **ovarierna** utsöndring av **östrogen** och inhibin från granuloceller: ökad follikelmognad. Inhibin hämmar utsöndring av FSH från hypofysen.
- **LH** stimulerar frisättningen av **progesteron** från **thecaceller** → stimulerar livmoderslemhinnan. Progesteron och androgener utövar negativ feedback på GnRH och LH.

Östrogen

Östrogen finns hos både män och kvinnor dock är nivåerna högre hos kvinnor i reproduktionsålder.

- Hos kvinnan främjar östrogen utveckling av sekundära sexuella egenskaper såsom bröst samt reglerar menstruationscykeln.
- Hos män reglerar östrogen vissa funktioner i reproduktionssystemet som är viktiga för mognad av spermier.

Graviditet: höga nivåer östrogen och progesteron, låg nivå hcG. Östrogen stimulerar livmodern att växa samt hjälper till med fosterutveckling.

Tillväxt hormon

Hypotalamus: GHRH → Hypofysen: GH → Lever: IGF1 → ben- och muskeltillväxt.

IGF utövar negativ feedback på GHRH och GH. Somatostatin hämmar GH.

Tillväxtreglering

- 1) **Fosterstadiet**: högt insulin, lågt IGF och GH stimulerar tillväxten. GH-brist ger normallånga spädbarn. Högt IGF2 innan förlossning (partus)
- 2) **Spädbarn**: lågt IGF och GH, dock något högre än i fosterstadiet.

- 3) **Puberteten:** snabb längdtillväxt (störst längd ökning) med högsta nivåerna av IGF1 och GH. Överproduktion av GH i barndomen leder till gigantism. Fastande ger minskad GH utsöndring och tillväxten avstannar.
- 4) **Vuxen:** metafysplattorna har slutits man slutar således att växa på längden. Höga halter IGF och GH trots att man sjunker successivt med stigande ålder. Överproduktion av GH i vuxenålder leder till akromegali

GENETIK

Tumörgenetik:

- Metylering av en promotorregion uppströms om en tumörsupressor-gen kan leda till tumörutveckling. Metyleringen tystar genuttrycket och således leda till tumörutveckling.
- T.ex. metylering av VHL-promotorn i njurcancer och MGMT i gliom.

Proto onkogen: en normal gen om kan bli en onkogen pga. mutation eller ökat uttryck. Kodar för proteiner som är en del av regleringen av celltillväxt och differentiering.

Proto onkogen → Onkogen – stimulerar celltillväxt **BRAF, HER2, KRAS, PIK3CA**

Har normalt sett funktioner som stimulerar celltillväxt via olika mekanismer på cellulärnivå. Tumörceller kan ha aktiverade onkogener genom t.ex. aktiverade mutationer i funktionellt viktiga delar av genen, genom att genen över uttrycks till följd av:

- a) Translokation - Kromosomalt rearrengemang
- b) Genamplifikation
- c) Punktmutation - Mutation i kodning

Tumörsupressorgen – förhindrar celltillväxt **p53**.

Normal gen som normalt förhindrar att en cell omvandlas till en cancercell alt. Genomgå apoptos. I många cancerformer är tumörsupressorgenerna utslagna och där med kan cellen tillåtas genomgå mitos.

Reparationsgen – bromsar uppkomsten av mutationer

AUTOIMMUNITET

Immunförsvarets skadliga angrepp med autoantikroppar på kroppens egen vävnad. Kan yttra sig i sjukdom eller bortstötning av organ vid transplantation. Autoantikroppar bildas av kroppen mot sina egna vävnader eller system. Har både ärftliga och miljömässiga orsaker, dvs. att person har en medfödd benägenhet att reagera autoimmunt men det krävs som regel vissa yttre faktorer för att det ska inträffa t.ex. rökning, stress, kön.

Lokala autoimmunitet: ett specifikt organ som drabbas. DM typ 1, MS, hypothyreos, hud.

- Autoantikroppar mot organ eller körtlar, mot kroppens strukturer eller system (endokrina system, magtarmkanalen)

Systemiska autoimmunitet: autoantikroppar som inte är vävnadspecifikt.

- Autoantikroppar mot akutfasprotein, SLE, RA.

Teorier bakom autoimmunitet

1. Frisättning/exposition av gömda antigen mot vilka tolerans ej har utvecklats.
 - MBP ett myeliniseringsprotein tros ligga bakom MS.
2. Modifiering av autoantikroppar t.ex. oxidering, deaminering.
3. Korsreaktion - immunförsvaret reagerar på en mikrobiell antigen som liknar det kroppsegna antigenet vilket gör att kroppen attackerar. "Molecular mimicry"
4. Bristande central toleransutveckling pga. T-celler med två TCR.
5. Co-stimulering av självreaktiva T-celler
6. Polyklonal B-cellsaktivering: vid infektion bildar B-celler antikroppar mot det främmande ämnet → autoimmunitet kan uppstå när det samtidigt bildas antikroppar mot den egna kroppen = autoantikroppar. Leder antigen till lokal eller systemisk autoimmunitet.

INFLAMMATION & IMMUNSVAR

Inflammation: leder till svullnad, värmeökning, rodnad och smärta.

- **Rubor - rodnad** = pga. vasodilatation i lokala kärl, medierat av NO, PGE2, PGI2, histamin, PAF som utsöndrats från endotel och leukocyter → lokalt ökat blodflöde
- **Calor - värme** = beror som rubor på vasodilatation i lokala kärl → lokalt ökat blodflöde
- **Dolor - Smärtan** orsakas av substanser som frisätts av inflammatoriska celler som retar nervändslut/nociceptorer. T.ex. Bradykinin, PGE2, PGI2
- **Tumor - Svullnaden** beror på läckage av makromolekyler ut ur interstitiet som i sin tur beror på ökad kärlpermeabilitet (medierar av PAF, histamin, TNF, IL-1) och vasodilatation. Ökat kolloidosmotisk tryck → exsudat lämnar blodbanan.

Inflammationsmekanism: reaktion i kärlbädden och rekrytering av inflammatoriska celler.

Cellskada:

- 1) **Vaskulärt svar:** frigöring av kemiska mediatorer histamin, bradykinin (smärta), prostaglandin → Detta leder till lokalt ökat blodflöde, vasodilatation, ökad kärlpermeabilitet, lokalt ödem.
- 2) **Cellulärt svar:** rekrytering av leukocyter som frisätter proinflammatoriska cytokiner → TNF-alfa, IL-1, IL-6 → inflammation

Försvaret mot infektioner: mekaniska & kemiska faktorer

Mekaniska faktorer

- Bortsköljning med: tårar, saliv, urinflödet i urinvägarna.
- Transport av mucus genom cilierörelser
- Blinkreflex, host- och nysreflex
- Hudbarriären

Kemiska faktorer

- Talg från talgkörtlar hämmar vissa bakterier
- Saltsyra i magsäcken hindrar bakterieväxt
- Lysozym i tårvätska, saliv och tarmsekret spjälkar mukopeptider i cellväggen hos vissa bakterier
- Komplement system (består av prekursor-protein) som produceras i levern och aktiveras i cirkulationen kan verka direkt mot patogener

Försvagande tillfällen

När mekanisk faktor är försvagad/saknas innebär det en ökad risk för infektioner.

- Neurologisk sjukdom, nedsatt hostreflex, pneumoni, skada i hudbarriären, minskad salivproduktion.

Varbildning

1. Under en infektion utsöndrar makrofagerna cytokiner som rekryterar leukocyter, främst neutrofiler till infektionsplatsen
2. Neutrofiler utsöndrar sin granula för att döda bakterierna
3. Bakterierna i sin tur utsöndrar toxin som dödar leukocyterna och neutrofilerna
4. Neutrofilerna och leukocyterna fagocyteras av makrofager → bildar var

Reumatoid artrit

Autoimmun betingad sjukdom. Vissa genetiska och miljömässiga faktorer påverkar risken för reumatoid artrit bl.a. rökning. Faktorer som inducerar inflammation, är kroniska och permanenta. Dessa faktorer förändrar regleringen av det adaptiva immunförsvaret.

- 1) Genetiska & riskfaktorer
- 2) Icke-specifik inflammation: makrofager och dendrit celler aktiverar immuncells produktion/proliferation och aktivering av T-celler:
 - a) Aktiverad T-cell producerar och utsöndrar proinflammatoriska cytokiner: IL-1, IL-6, TNF-alfa
 - b) Stimulera B-cells differentiering till plasmaceller
 - c) Det inflammatoriska svaret är ny systemiskt.
- 3) Synovit och nedbrytning av synovial membran → led- och benerosion
- 4) RANKL ökar från osteoblaster → binder till RANK: osteoklast aktivering → led- och benerosion.

Behandling:

Behandling strategi vid RA lindra smärta (NSAID, COX-hämmare mm) samt bibehålla rörligheten i lederna:

Metotrexat/Folsyra-antagonist: hämmar bildandet av folsyra, folsyra används som byggsten i celltillväxten.

Cytokinblockare TNF-blockare: minskar halten TNF, TNF aktiverar inflammation i kroppen vanligtvis.

JAK hämmare: JAK subenhet på cytokinreceptorn.

Gikt

En sjukdom som utlöses av en lokal immunreaktion på utfällning av kristaller i t.ex. ledvätska. Detta beror på en störning i purin-metabolismen och uppträder när slutmetaboliten urinsyra/urat fälls ut och bidrar avlagringar i leder.

- 1) Minskad utsöndring av urinsyra via njurarna, överproduktion av urinsyra, födointag
- 2) Ökad mängd urinsyra i blodet
- 3) Utfällning av kristaller i led
- 4) Lokal immunreaktion: aktivering av lokala makrofager och mastceller: aktivering av neutrofiler och monocyter via TNF-alfa, IL-1, IL-6.

Behandling:

Allopurinol: minskar urinsyraproduktionen, är en pro-drug som är kompetativ hämmare till enzymet xantinoxidas som bildar urinsyra. Genom att allopurinol tävlar om att binda till

xantin oxidas och ombildas till alloxantin av enzymet ökar bildning av alloxantin istället för urinsyra.

Probenicid: öka urinsyrautsöndringen genom att hämma resorptionen av urat i njuren.

Kolkicin: hämma neutrofilmigration in i leden.

NSAID: symtomlindring antiinflammatorisk.

Riskfaktorer: alkohol, rökning, medicinering (tiaziddiuretika)

- Minska eller avvärja rökning samt alkoholintag
- Tiaziddiuretika är riskfaktor för gikt, sätt ut Tiaziddiuretika och insätt t.ex. ACE-hämmare/ARB och/eller höja dosen kalciumflödeshämmare.

Septisk artrit

- 1) Bakteriell infektion: PAMPs på bakterien känns igen av makrofagers TLR
- 2) Aktivering av makrofager och neutrofiler: frisättning av proinflammatoriska cytokiner som rekryterar fler neutrofiler och makrofager samt en inflammation. TNF-alfa, IL-1, IL-6.

Artros

- 1) Ökad point load
 - 2) Dearangering av kollagen och proteoglykaner
 - 3) Ökat osmotiskt svälltryck (vätska läcker in) pga. ökad syntes av proteoglykaner av kondrocyterna
 - 4) Stötdämpning minskar
 - 5) Ökad point load
 - 6) Celler dör (kondrocyter) och frisätter sitt innehåll t.ex. enzymer
- Reaktiv förtjockning av subkondralt ben, minskad syntes av proteoglykaner och ökad nedbrytning
 - Enzymerna bryter ned matrixkomponenter
 - När brosket pressas samman trycks vätskan ut, när trycket lättas suger aggregatmolekylerna upp den förlorade vätskan igen.

Ledvätska = gör det lättare för ben att gnida mot varandra, tillför även syre och näringsämnen till ledbrosket. Produceras i synovialmembranen.

Akut inflammation: feber

Bakterie: G+ (endotoxiner), G- (enterotoxiner) exogena pyrogener → aktiverar leukocyter: monocyter, kuppferceller, makrofager, neutrofiler → utsöndrar cytokiner IL-1, IL-6, TNF-alfa som är endogena pyrogener → cytokinerna verkar på OVLT (saknar blod-hjärn-barriär): ökar produktionen av prostaglandiner → stimulerar temperatur centrum i hypotalamus → feber

Prostaglandiner

Syntes:

- 1) Diglycerol eller Fosfolipid → Arakidonsyra. Enzym: Fosfolipas A2 eller Fosfolipas C.
- 2) Arakidonsyra → Prostaglandin. Enzym: COX1/2.
- 3) Prostaglandin →
 - a) Tromboxan (TXA2): vasokonstriktor, stimulerar trombocyt aggregering
 - b) Prostacyclin (PGI2): vasodilation, hämmar trombocyt aggregering, bronkdilatator

Funktion:

Deltar i inflammatoriska processer, vasodilatation, deaggregering av aggregat samt aggregering.

Läkemedel:

- COX-hämmare/NSAID: effektivt antiinflammatoriskt och smärtstillande preparat. Påverkar även blödningstiden negativt
 - Kan vara skadligt för njuren då den hämmar prostaglandins vasodilaterande effekt på afferenta arterioler i njuren och på så vis hindrar autoreglering av GFR.
 - Prostaglandiner reglerar även ventrikelslemhinnans känslighet för saltsyra genom att hämma gallsyrafrisättningen och stimulera bikarbonatproduktion. Således ger oselectiv COX-hämmare ökad risk för ulcus.
- Kortisol: hämmar fosfolipas A2 och därmed prostaglandinsyntesen.

IMMUNOLOGI

Bindning av antigen till **T-celler** sker genom:

- Antigenpresentation av APC (antigenpresenterande cell)
- Antigenpresentation via bakteriellt aktiverad APC
- Antigenpresentation av synovialvävnad (MHC II)
- Bindning till TCR (t-cells receptor) på T-cellen

Immunförsvaret

T-celler:

- Aktivering av naiva T-hjälpar celler/CD4+ i lymfknutan via peptidantigen presenterat på dendritiska cellens MHCII. För detta behövs kostimulering samt cytokiner från DC.
 - Olika cytokiner ger olika Th typer (Th1, Th2, Th17, Treg)
 - Efter klonal expansion migrerar Th till inflammerad vävnad. Th typerna stimulerar olika mönster av cytokiner → därmed stimuleras olika immunsvår. Treg har hämmande effekt.
- Aktivering av naiva CD8+ i lymfknutan via peptidantigen presenterat på DC MHCI. Kostimulering och samtidig stimulans av cytokiner från Th1 ger mognad och klonal expansion av cytotoxiska CD8+.
 - Mördarcellen migrerar till vävnaden. Träffar här på virusinfekterad cell eller transformerad cell som presenterar peptidantigen på MHCI. Härvid dödas målcellen med perforin, granzymes, Fas-L

B-celler:

- Naiva B-celler går via blodet till lymfknutorna. Här kan B-cellen presentera antigen på sin MHCII för Th celler.
 - Denna antigen är en peptid från proteinantigen B-cellens receptor bundit, och tagit upp via receptor förmedlad endocytos.
- Bindningen av peptidantigen samt aktivering via cytokiner från Th1 eller Th2 ger mognad till plasmaceller. Den bildade plasmacellsklonen expanderar, migrerar till inflammerad vävnad, producerar först IgM, senare switch till olika IgG, A eller E.
- Då minnes B-cell träffar antigenet ånyo (återigen) ger detta snabbt differentiering och proliferation till plasmaceller som producerar IgG (minnessvar).

Dendrit celler:

- Har två levnadsfaser. Omogna DC patrullerar t.ex. peritoneum. Alarmsignaler (PAMP, DAMP) tas upp genom pinocytos. Efter upptaget påbörjas vandring till lymfatisk vävnad.
- Härvid ändras karaktären till mogen DC. Den upptagna alarmsignalen processas, uttrycket av MHC ökas. I lymfkörteln presenteras peptidantigen bundet till MHCII för CD4+. Presenterar även samma peptidantigen bundet till MHCI för CD8+.

Lymfknuta: består av binvävs-kapsel, bark & märg och groddcentra

Thymus: består av binvävs-kapsel och bark & märg.

Mjälte och MALT: består av bindvävs-kapsel och groddcentra

Immunglobuliner/Ig's

Syntetiseras: i B-lymfocyter.

Funktion: främst antikroppar mot för oss främmande ämnen (bakterier, virus, toxiner, antigen)

Struktur: Består av två identiska tunga och två identiska lätta polypeptidkedjor som hålls samman med disulfidbryggor. Antikroppen delas in i varierande och konstant del.

- Varierande sekvensen: Den antigenbindande delen. N-terminalen ger antikroppen dess unika förmåga att binda till antigen → avgör antigenspecificitet.
- Konstanta sekvensen: Avgör antikroppens isotyp: G, M, A, D, E typ. Finns mot slutet av C-terminalerna.
- Fc änden viktig för effektorfunktionerna, binder till t.ex. makrofager, mastceller.

IgG: vanligaste immunoglobulinet och plasmaproteinet, enda antikroppen som kan passera placenta till ofödda barnet, halveringstid på ca 3 veckor. Dominerar om infektionen pågått en tid eller vid re-infektion.

IgM: Tidig respons. Uttrycks initialt under B-cells mognad och immunologiskreaktion. Effektiv vid fixering av komplement.

IgE: Parasitförsvar. Associeras med allergiska reaktioner.

IgA: på slemhinnor och i sekret. Till bröstmjölk.

IgD: B-celler

Mångfald av antikroppar: betingas av kombinatorik tillsammans med mutationer.

Affinitetsmognad av antikroppar

Vid den slutgiltiga aktiveringen av B-cell sker affinitetsmognad av B-cells klonens antikropp. Detta innebär ännu en omgång av slumpmässig variation, nu inom B-cell klonen.

- Den B-cell (blivande plasmacell) som genom mutationer (somatisk hypermutation) producerar en antikropp som binder starkare till antigenet vinner konkurrensen med sina syskon i klonen.
- Mer bindning till antigen stimulerar överlevnad och proliferation.

En del av ADCC. Binder till patogenets cellyta: opsonisering, agglutination, neutralisering → blockerar och stör patogenets funktion.

- **ADCC:** 1. Antikroppar binder till antigen på patogenet 2. NK-cellens Fc-receptor känner igen cellbundna antikroppar 3. Degranulation 4. Apoptos

- Oponisering underlättar fagocytos, neutraliserar och aktiverar komplement (C-fixering, C1q binder antikropp)

Kontaktallergi

Sensibiliseringsfas:

1. Hapten korsar epitelbarriären och binder till kroppseget protein → konformationsförändring → allergen: aktiverar Langerhans celler som tar upp allergenet på sin MHC II
2. Tar med sig allergenet till regional lymfknuta: aktiverar naiv Th-cell → prolifererar och differentieras till Th2.
3. Klonal expansion av allergenspecifika Th2-celler
4. Th2 celler utsöndrar cytokiner → stimulerar proliferation/klonal expansion av naiv B-cell:
 - a) B-minnesceller → blir en del av immunminnet: reagerar snabbt på framtida infektioner av samma allergen. Cirkulerar i blodet.
 - b) Plasmaceller → bildar IgE specifika antikroppar. Cirkulerar i blodbanan.
5. Th2 celler presenterar allergenet för CD8 cell → klonal expansion av specifika CD8 celler

Elicitationsfas: ytterligare exponering för samma allergen

1. Samma hapten tar sig igenom epitelbarriären och binder till kroppseget protein → konformationsförändring → allergen: tas upp av APC
2. Känns igen av allergenspecifika T-celler
3. Rekrytering av mastceller, basofiler, eosinofiler, CD4/CD8 T-celler och utsöndring av cytokiner.
4. Allergen specifika CD8 orsakar kreatinocyt apoptos

MIR

Armen innerveras av nerver från **Plexus Brachialis** C5-C7

LMM PAR MUM

Lateral fascikel: **Medianus**, **Muschuluscutaneus**

Posterior fascikel: **Axilaris**, **Radialis**

Mediana fascikel: **Ulnaris**, **Medianus**

N. medianus: C6

N. radialis: C7

N. ulnaris: C8

Misstänkt skada på C6

Undersökning:

- **Sensorisk kontroll** av C6: radiallyt på underarmen samt dig 1 + 2. Känselbortfall i hela armen → central skada. Om endast finns bortfall i C6 dermatom → perifer skada
- **Motorisk kontroll** av C6: flexion i armbågsled, extension i handled. Om motoriskt bortfall är över hela armen → central skada. Endast C6 myotom specifikt bortfall → perifer skada.

– Dig 1: IP, MCP, CMC

- CMC 1 har störst rörelseomfång, är en sadelled. Innerveras av n. medianus & n. ulnaris.
- Dig 1, 3, 4, 5: DIP, PIP, MCP, CMC

Achillesreflex

m. soleus + m. gastrocnemius: utför plantarflexion av fotled & knäflexion.

S1-S2 ansvarar för reflexen.

DFM3 – TOPOGRAFI

Facialis: huvudsakligen mimisk muskulatur, smak och sekretomotorisk.

Innan utträde via stylomastoideum finns sensoriska och motoriska grenar, efter utträde endast motoriska grenar. Alla motoriska grenar utgår från samma plexus vid utträde under parotis och sprider sig till respektive muskel i ansiktet. Efferenta cellkroppar i primär motorcortex.

Central facialis pares – hängande mungipa med kvarvarande pannmotorik, skadan är på motsatt sida till förlamningen

Perifer facialis pares – utslätad pannmotorik, skadan är på samma sida

Trigeminus: huvudsakligen sensorisk i ansiktet/huvudet och viss tuggmuskulatur. Trigeminus roten förgrenar sig intrakraniellt i foramen ovale, grenarna tar sig sedan vidare, ur kraniet via olika hålrum över ögat, under ögat och i underkäken. Alla är sensoriska förutom mandibularis som är både sensorisk och motorisk. Afferenta cellkroppar är belägna i trigeminus ganglion som tar emot inkommande sensorisk information → vidare till dorsalt rotganglion.

Neuroborrelis: ansiktsförlamning + förändrad hörsel

Infektion har skadat n. facialis intrakraniellt.

- Facialis innerverar m. stapes: har som funktion att dämpa vibrationer i stapes. Funktionsbortfall leder till ökad ljudkänslighet
- Facialis innerverar mimisk muskulatur: funktionsbortfall leder till förlamning i ansiktet.

Örat

Mediaotit

Förkylningsvirus gör det svårare för slemhinnorna i näsa och öronen att försvara sig mot bakterier. Bakterier kan då orsaka en infektion i mellanörat → otit.

- 1) Trumhinnan blir röd och tjock, bildas var bakom den
- 2) Trumhinnan buktar utåt och rör sig sämre
- 3) Trumhinnan är inte lika rörlig vilket leder till dämpade ljudvågor och försämrad hörsel som följd.

Etiologi = pneumokocker

Behandling = brukar läka spontant, om symtom inte försvinner efter 2–3 dagar behandlas den med antibiotika. Hos barn sätts antibiotika in direkt eftersom barn inte har färdig utvecklat immunförsvar.

Ögon

Ser sämre i mörkret

- Det är **tapparna** som svarar för **färgseendet**, deras retningströskel ligger högre än det svaga ljuset och därför har vi svårt att urskilja färger i mörkret
- **Tapparna** är mest färgkänsliga och används när ljuset är bra. Måste finnas tillräckligt med ljus för att stimulera tapparna
- Dessutom är din **synskärpa** ordentligt nedsatt eftersom fovea centralis helt saknar de **ljuskänsliga stavarna** vilket gör det ännu svårare att se i mörkret.
- **Stavarna** är mest ljuskänsliga och används i mörker, men kan inte skilja på olika färger och de har dålig synskärpa

ARBETSFYSIOLOGI

Uthållighet vid vandring

Faktorer som påverkar:

- 1) Näringstillståndet = i första hand i form av musklernas glykogendepå, i andra hand glykogen i levern och triglycerider i fettväven
- 2) Allmän kondition
- 3) Vätskestatus → vätskebrist är en vanlig anledning till muskulär utmattning. Drick mycket vatten!

NEURO

ANS (autonoma nervsystemet) består av sympatikus & parasympatikus. Dessa har pre- och postganglionära neuron.

▪ Sympatikus:

- Preganglionära neuron: Th1-L2 - Nucleus (N.) intermediolateralis (IML.) = ryggmärgens gråa del.
- Postganglionära neuron: paravertebrala ganglier i superior cervicalis ganglion och i truncus sympaticus.

Sympatikus leder till: dilaterande pupiller, hämmar salivering, relaxerar bronkerna, ökar hjärtfrekvensen, minskar motorisk & sekretorisk aktivitet i magtarmkanalen samt minskar blodflödet dit, ökar glukosutsöndring och ökar utsöndring av stresshormoner.

▪ Parasympatikus:

- Preganglionära neuron: Hjärnstam CN III, VII, IX & X och S2-S4.
- Postganglionära neuron: terminala ganglier i PNS (perifera nervsystemet)

Parasympatikus leder till: konstriktion av pupiller, ökad salivering, konstriktion av bronkerna, sänker hjärtfrekvensen, stimulerar motorisk & sekretorisk aktivitet i magtarmkanalen samt ökar blodflödet dit.

Neurotransmittorer i ANS:

▪ Sympatikus:

- Preganglionära neuron: Acetylkolin – nikotinreceptorer
- Postganglionära neuron: Katekolaminer – adrenerga alfa- & betareceptorer.

▪ Parasympatikus:

- Preganglionära neuron: Acetylkolin – nikotinreceptorer
- Postganglionära neuron: Acetylkolin – muskarinareceptorer

Kolinerga receptorer: postganglionära muskarinareceptorer

Organ	Receptor	Effekt
Körtlar	Muskarin M3	Ökad sekretion
Hjärtat	Muskarin M2	Sänkt hjärtfrekvens
Bronkioler	Muskarin M3	Kontraktion

Adrenerga: postganglionära alfa- och betareceptorer

Organ	Receptor	Effekt
Pupill	Alfa1	Vidgning
Hjärta	Beta1	Ökad HF och kontraktilitet
Arterioler	Alfa1, (Alfa)	Konstriktion
Arterioler	Beta2	Dilatation
Vener	Alfa1, (Alfa2)	Konstriktion
Bronkioler	Beta2	relaxation

"Fight or flight"

Sympatikus: preganglionärt nikotinreceptorer (acetylcholin)

Beta2 - vasodilatation i skelettmuskularen för ökad blodtillförsel. (låga till måttliga doser)

Alfa1, Alfa2 - vasokonstriktion för omfördelning av blod från andra delar av kroppen till skelettmuskulaturen (endast vid högre doser)

Stresshormoner = katekolaminer, ACTH, kortisol

Signaltransduktion

Synaps i nervsystemet består av:

- 1) Presynaptisk nervcell med transmittor depåer.
- 2) Synapsklyfta.
- 3) Postsynaptisk nervcell med receptorer.

Aktionspotential medför frisättning av transmittorer från presynapsen genom exocytos.

Transmittorerna diffunderar över klyftan till receptorer på postsynapsen som då aktiveras genom inflödet av joner (t.ex. Na⁺, Ca²⁺, Cl⁻) till postsynaptiska nervcellen. Transmittorerna diffunderar sedan bort från klyftan och tas upp igen presynaptiskt.

Två typer av receptorer:

1. **G-protein kopplade receptorer**
 - G-proteinreceptor påverkar jonkanal via G-protein.
 - DA receptor, Beta-receptor (adrenalin & glukagon i muskel och fettväv), Alfa-receptor (adrenalin i levern)
2. **Ligandstyrda jonkanaler**
 - Transmittor verkar direkt på en jonkanal
 - Tyrosin-kinas receptor (Insulin), GABA_A-receptor, NMDA-receptor

→ **Etanol**: ger berusningskänsla genom NMDA-receptor. Låga halter etanol hämmar NMDA-receptorn för glutamat som då initialt ger rus- och hämningslösande effekt.

Katekolaminer: dopamin, adrenalin, noradrenalin.

Binjuremärgen: Lagras i **kromaffina celler** i sekretoriska vesiklar. Sympatikus frisätter ACh som aktiverar nikotinreceptorer på kromaffina cellerna som då ökar utsöndringen. Katekolaminer signalerar sedan på målorganen via adrenerga alfa eller beta-receptorer.

Stressfaktorer som bidrar till frisättningen:

- 1) Flight or fight
- 2) Blodtrycksreglering
- 3) PCO₂, PO₂ reglering

Biosyntes:

Fenylalanin → Tyrosin → DOPA → Dopamin → Noradrenalin → Adrenalin

Signaltransduktion

Katekolaminer signalerar via adrenerga alfa- eller betareceptorer: **7TM-receptorer**/G-proteinkopplade receptorer. 7TM-R är en membranbunden receptor som består av sju helixar. Bindningsstället är N-terminalen som är extracellulär och C-domänen är intracellulär.

Alfareceptor - lever

G-protein aktiverar → fosfolipas C katalyserar reaktionen: PIP₂ → DAG + IP₃ →:

- a) IP₃ binder till Ca-kanaler → ökad mängd Ca²⁺ → aktivering av PKC
- b) DAG - Diacylglycerol → aktivering av PKC

Betareceptor - muskel och fettväv

G-protein aktiverar → adenylatcyklas → ökning cAMP → aktivering av PKA

Farmakologi

- **Beta1**-receptor: beta-blockare/antagonist vid högt blodtryck och hjärtsvikt (minskar sympatikuseffekt)
- **Beta2**-receptor: beta2 agonister vid astmaanfall bronkvidgande
- **Alfa2**-receptor: alfa2 antagonist vid depression och ADHD

Katekolaminers påverkan på:

- **Cirkulationen**: vasokonstriktion i perifera kärl → **ökad TPR**. Samt vasodilatation i kärl till hjärtat, hjärnan, skelettmuskulatur och lungorna → **skift av blodflöde** från andra områden till dessa.
- **Hjärtat**: ökar **hjärtfrekvensen** och **kontraktiliteten** → **ökad HMV** → ökad BT
- **Lungorna**: relaxation av bronkiolerna + omdirigering av blod till lungorna → ökad ventilation + perfusion
- **Ämnesomsättningen**: minskad motorisk och sekretorisk aktivitet i GI samt minskat blodflöde.
- **Levern**: glukosutsöndring från glykogenlagret
- **Fettceller**: ökad nedbrytning → ökade mängder fettsyror i blodet → används för att bilda ATP

Motorisk & sensorisk nervimpuls i armen till ryggmärgen

Nerv (n. medianus) → plexus brachialis → spinalnerv → rot

Dorsal-column tract/Dorsal-kolumn: Tryck & beröring

Somatosensorisk bana som förmedlar tryck och beröring (mechanoreceptor & proprioceptor).

Fortledning av impulser:

- 1) Ryggmärgen: Primärafferenter (tryck och beröring) viker av uppåt utan omkoppling ipsilateralt (på samma sida) i dorsalkolumnerna hela vägen till förlängda märgen.
Dorsal rot-ganglion
- 2) Medulla oblongata/hjärnstammen: i förlängda märgen korsar den över till motsatt sida och en **omkoppling** sker för **först gången**. Omkopplingen sker i nucleus gracilis/cuneatus. Efter omkoppling till nya neuron i dorsalkolumnkärnorna stiger projektionen upp i de mediala lemniskerna till thalamus.
- 3) **Thalamus**: i thalamus sker **ytterligare** en **omkoppling** till neuron som projicerar sig till
- 4) Sensoriska storhjärncortex.

Taktila modaliteter från foten samt proprioceptiva (muskel- & senspole) signalerar från de nedre extremiteterna som fortlöper i dorsala kolumnen är viktig för en korrekt gångmotorik.

Spinothalamic tract: Smärta & temperatur

Somatosensorisk bana som förmedlar smärta och temperatur (nociceptiv & thermoreceptor).
A-deltafibrer och C-fibrer.

Fortledning av impulser:

- 1) **Ryggmärgen**: primärafferenter viker av kontralateralt efter **omkoppling** i **dorsalhornsneuron**. Neurotransmittorerna Glutamat och substans P
- 2) Medulla oblongata/hjärnstammen: projektionen passerar **utan omkoppling**.

Thalamus: projektiionsneuronets axon går upp Antero laterala delen

- **Smärthämning**: Efferenter från hjärnan skickar ut smärtlindring, omkoppling i dorsal horn frisättning av GABA och NA.

Pyramidala banan – kontroll av muskelrörelser

1. Efferenta impulser från primär motorcortex via interna kapsel till medulla oblongata pyramider/hjärnstammen
2. Övre motorneuron går via anterior corticospinal tract
3. I ryggmärgens framhorn finns synapserna mellan övre och undre motorneuron
4. nedre motorneuron går sedan till muskeln.

Projicerad smärta

Innebär att en smärtfiber som retas utefter sin streckning kommer att ge smärtupplevelse i nervens innervationsområde.

- Ett vanligt exempel av projicerad smärta är slag mot ulnarisnerven i armbågen - smärtan känns då ute i lillfingersidan av handen.

Refererade smärta

När smärtan inte överensstämmer med vart skadan eller sjukdomen sitter. Typisk är visceral smärta.

Limbiska systemet

Amygdala, gyrus cinguli, hippocampus, septumkärnor är en del av det limbiska systemet.

Luktsinnet

Doftreceptorer är lokaliserad på cilierna i det mukösa lagret i näsan.

Aktivering av doftcellsreceptor:

- 1) Doftämnet binder till receptorn på cilien.
- 2) Bindningen aktiverar G-proteinkopplad receptor.
- 3) Aktiverat G-protein aktiverar adenylatcyklas som ökar mängden cAMP i doftcellen.
- 4) Inflöde av Ca^{2+} och Na^{+} samt utflöde av Cl^{-} leder till depolarisering av cellen och aktionspotential uppstår, signalen fortleds till hjärnan.

Särskilja olika dofter:

I luktepitelet finns det många olika receptorer, varje receptor kan binda in doftämnen med olika affiniteter. Eftersom en doft innehåller många olika ämnen kan doften binda in på olika receptorer.

HJÄRNHINNOR

- 1) **Dura mater:** yttersta lagret är förankrat i kraniet. Artärer (främst A. meningea media) löper epiduralt alltså mellan dura mater och kraniet. A. meningea media försörjer dura mater samt kraniet.
 - Epidural: Trauma mot skallen kan ge epiduralblödning med relativt hastigt isättande symtom.
 - Subdurala utrymmet: om venösa sinus brister vid trauma mot skallen lokaliseras blödningen oftast under dura mater och ovan araknoidal mater i det subdurala utrymmet = subduralt hematom.
- 2) **Araknoidal mater:** mellersta och tunnare lagret, det subaraknoidal utrymmet innehåller cerebrospinalvätska och artärer.
 - Subaraknoidal utrymmet: blödningar här uppkommer atraumatiskt till följd av hypertension, arterioskleros och medfödd aneurysm.
- 3) **Pia mater:** den innersta och tunnaste hinnan som omsluter själva hjärnparenkymet.
 - Bristning i de små kärlen i hjärnparenkymet = intracerebrala hematom, kan uppstå till följd av hypertension, arteriovenösa missbildningar samt trauma.

RYGGMÄRGSSAKAD

Påverkar de delar av ANS som står under sympatisk inflytande, dvs. hela sympatikus Th1-L2 med ursprung från nucleus intermediolateralis (ryggmärgen) samt parasympatikus S2-S4 kommer att påverkas. De delar av parasympatikus som har sitt ursprung i hjärnstammen (CN III, VII, IX, X) kommer att vara opåverkade.

Tetraplegi = ryggmärgsskada på halssegmenten som ger förlamning i både armar och ben samt bål. Eftersom skadan sitter högt upp påverkar det nervbanorna för de sympatikus (T1-L2) och parasympatikus (S2-S4, ej hjärnstammen) banor under skadan. Skadan påverkar ANS och begränsar ANS funktion, vilket leder till sämre blodtrycksreglering vid uppressande.

- **Nedsatt funktion:** vasokonstriktion, öka hjärtfrekvensen.

Tetraplegi ökar risken för bålfetma, blodfettrubbningar och försämrad glukostolerans.

Hos tetraplegiker är graden av fysisk aktivitet kraftigt nedsatt i kombination med en påtagligt minskad muskelmassa (sänkt basalmetabolism) leder det till en lägre kalorikonsumtion över

dygnet. Obalansen mellan intag av substans och behov av ATP-bildning leder till ackumulering av triglycerider i fettväv.

- Hos personer med nedsatt fysisk aktivitet och muskelmassa är även insulinkänsligheten nedsatt pga. bland annat lägre förekomst av GLUT4-transportörer i skelettmuskelcellernas cellmembran.
- Hos personer med ökad procentuell fettvävnadsandel är insulinproduktionen otillräcklig vilket bidrar till nedsatt glukostolerans.
- Fysisk inaktivitet leder till ökad förekomst av LDL och VLDL-kolesterol, bl.a. genom påverkan på levern och minskad LPL-aktivitet i skelettmuskulatur.

Trycksår är mycket vanligt hos ryggmärgsskadade personer.

Uppkomst:

- "Lokala" riskfaktorer som tryck, friktion och mikroklimat.
- Systemiska riskfaktorer som blodtryck, kärlhälsa, blodsocker och blodets syresättning.

Faktorer hos ryggmärgsskadade personer:

- Immobilitet ökar risken för långvarig och ensidig kompression av vävnad.
- Försämrad genomblödning.
- Nedsatt immunförsvar.

Faktorer som påskyndar läkning:

- Infektionskontroll
- Borttagande av död vävnad
- Avlastning/tryckförebyggande

BAKTERIOLOGI

Anaerob infektion:

- Orsakas av anaeroba bakterier som dominerar i tarmen 95%. Är en del av den normala hud- och tarmfloran
- G+ sporbildande: Clostridium spp. Perfringens, tetani, botulinum, difficile. Bildar de starkaste toxiner som vi känner till
- G+ icke-sporbildande
- G-: Campylobacter (akut gastroenterit)
- Anaerob infektion orsakas ofta av flera olika bakterier. Platsen för infektion är ofta en plats som redan koloniserats av bakterien

Patofysiologi

1. Störningar i slemhinnans yta och inträde av anaeroba bakterier sker samt en invasion av den djupa vävnaden
2. Inträde sker pga. lokalt trauma, kirurgi, tarminflammation, nedsatt immunförsvar pga. kronisk bihåleinflammation eller pneumoni.

Virulensfaktor

- **Adhesion:** vidhäftningsfaktorer: Fimbriae och lektin
- **Invasionsfaktorer:** fosfolipas C, lipopolysackarider, proteaser
- **Faktorer involverade i vävnadsdestruktion:** fibrinolys, acetylglukosaminidas, kollagenas
- **Kapselresistens:** mot fagocytos

UVI

Patogen: S. saprophyticus & E. coli

Sekundära patogen: klebsiella, enterobacter.

PNA: Nitrit-test som påvisar gramnegativa bakterier, dock är denna metod begränsad pga. endast specifik för gramnegativa bakterier. **Granulocyteteras-test**, påvisar leukocyter i blodet (pyuri) som indikerar inflammation i urinvägarna.

Labb: Urinodling – mittstråle, för art- och resistensbestämning.

Sårinfektioner

S. Aureus - vanligaste orsaken.

Behandling: problem med resistensutveckling **MRSA**, metilin resistens S. Aureus, beror på mutation i penicillin bindande protein.

Sårinfektion - **avloppskontaminerat vatten** (kontaminerat med tarmbakterier)

E. coli: kan ge resistensutvecklad ESBL, brett spektrum för beta-laktamantibiotika.

GBS

S. Aureus

- Finns normalt på huden och i näsans yttre delar
- Smittkälla: patienten själv, personal eller andra patienter
- **Försvarsmekanismer:** för att undgå immunförsvaret
 - Utfällning av fibrin runt infektionshärden
 - Maskerar sig genom att binda plasmaproteiner och extracellulära matrixproteiner till sin yta
 - Utsöndrar toxiner som dödar fagocyter
 - Har en antifagocytär kapsel

S. Aureus VS. M. Tuberculosis

	S. Aureus	M. Tuberculosis
Tillväxt:	Växer extracellulärt och relativt fort	Förökar sig intra cellulärt i makrofager och har lågtillväxt hastighet
Beta-laktam antibiotika	Känslig för antibiotikan. Har en lägre korsbindningsgrad. Har inte något yttremembran	Delvis helt okänslig pga. sin tjocka cellvägg. Har hög korsbindningsgrad. Har inte heller något yttremembran men pga. korsbindingen är den mindre känslig för antibiotikan

Pneumoni

Typisk samhällsförvärd pneumoni: pneumokocker (produktiv hosta, feber, plötsligt insjunkande) AB: PCV

Atypisk samhällsförvärd pneumoni: mykoplasma (torr hosta, ej typiska pneumonisyntom)

V. Cholerae - Koleratoxin (endotoxin): ett AB-toxin

- 1) V. Cholerae utsöndrar koleratoxin: koleratoxinet binder till tarmepitelet m.h.a. B-delen och via endocytos tar sig in i epitelcellen.

- 2) Koleratoxinet angriper tarmepitelet genom att A-delen stimulera adenylatcyklas: ökad mängd cAMP → flera jonkanaler
- 3) Ökade antalet jonkanaler leder till ökad utsöndring av Cl och vatten ut ur tarmslemhinnan
- 4) Kraftig och vattmig diarré

Behandling: vätskeersättning

Saltlösning ges per os/oralt: innehåller salt/natrium och glukos.

1. Glukos tas upp i tarmen via natriumberoende SGLT-kanaler. Natrium potentialiserar alltså upptaget av glukos. Natrium och glukos tas upp via SGLT symport.
2. Både natrium och glukos är osmotiskt aktiva ämnen i blodet: saltlösningen som innehåller både glukos och natrium ökar det osmotiska trycket i blodet, ökar mer än om det endast innehöll salt.
3. Ökade osmotiska tryck → vätska hålls kvar + mindre vätskeförlust

Vaccination:

Koleratoxin är ett AB-toxin

- B-del: ansvarar för bindandet av målcellen.
- A-del: har den toxiska effekten efter inbindning inne i målcellen.
 - Man kan ge vaccin bestående av enbart B-del vilket skapar ett immunförsvar där antikroppar och minnesceller kan bildas utan den toxiska effekten av A-delen som drabbar patienten.

Clostridium Tetani

Orsakar stelkramp som karakteriseras av smärtsamma, krampliknande muskelsammandragningar som börjar i ansikte och nacke som sedan sprider sig ut i kroppen.

- Detta uppstår pga. att frisättningen av GABA och glycin hindras i inhibitoriska neuron vilket ger en kontinuerlig aktivering av muskler, spasmer och kramper.

Vesiklar

- Frisättning av vesiklar med neurotransmittorer sker i nervändorna genom att vesiklarna fuserar med membranet och frisätter sitt innehåll i den synaptiska klyftan.
- Fusering: är en aktiv process där synaptobrevin interagerar med syntaxin och SNAP-25 och tvingar ihop vesikeln och membranet.

Tentanustoxinet: klyver synaptobrevin och förhindrar vesikelfuseringen.

Vaccination: ett effektivt vaccin finns som ingår i grundvaccinationsprogrammet. Vaccinet är ett detoxifierat tentanustoxin. Det känns igen av immunsystemet men pga. Inaktiveringen orsakar det inte sjukdom.

Clostridium difficile

Infektion av bakterien uppstår ofta under en antibiotikabehandling - då den slår ut mikrobiotan som då ger C. diff. chans att växa till och orsaka pseudomembranös kolit med blodiga diarréer och skador på tarmväggen.

- **Behandling:** om möjligt utsätt eller byt ut antibiotika mot AB som verkar på anaeroba bakterier t.ex. vancomycin. Även fekal transplantation har visat sig effektiv.
- Andra typiska **patogener** i samma **familj**:
 - **Clostridium perfringens:** ger diarréer
 - **Clostridium botulinum:** botulism
- Medicinsk användning: botox mot migrän, spasmer, ofrivilliga svettningar och rynkor. Har en muskelavslappande effekt.
 - **Clostridium tetani:** stelkramp

VIROLOGI

Acyclovir - antiviral behandling

Blockerar virus DNA replikation, genom att blockera DNA polymeras

Hepatit - hepatisk/intrahepatisk ikterus

- **Hepatit A:** RNA-virus, fekal-oral smittväg, akut förlopp, ingen behandling då den går över av sig själv, ger livslång immunitet. Prevention: vaccin. Smittar på samma sätt som polio och är då inte ovanligt att smittas samtidigt av båda två.
- **Hepatit B:** DNA-virus, blod-, sexuell- och parenteral smittväg. Kroniskt förlopp, antiviral behandling i vissa fall. Prevention: vaccin.
- **Hepatit C:** RNA-virus: blod-, sexuell- och parenteral smittväg. Kroniskt förlopp, antiviral behandling. HBV vaccin.

Hepatit A & E: smittväg är förorenad vatten och mat. Hepatit A hos barn, hepatit E hos vuxna. Hepatit A är något längre inkubationstid än hepatit E. Godartad förlopp, men ibland akut sjuka. Ger ej upphov till kronisk hepatit. Prevention: rent vatten

Hepatit B, C & D: sprids som blodsmitta och sexuellt. Ger upphov till kronisk hepatit. Långt inkubationstid. Akuta sjukdomsbilden kan variera med svårighetsgrad, men är ofta symptomfri med eller utan ikterus. Hepatit B vaccin mot både B och C.

HEMATOLOGI

Blod = Plasma & Blodceller

Plasma = serum och koagulationsfaktorer

Blodceller = Erythrocyter, Leukocyter, trombocyter

Blodcell	Egenskaper	Funktioner	Antal/ L Blod
Erythrocyter	saknar cellkärna (ingen RNA syntes), ribosomer (ingen proteinsyntes) & mito (anaerob)	Transportör (O ₂ , CO ₂ , näring, hormoner)	4–6 x 10 ¹² /L
Trombocyter	Saknar cellkärna	Primär hemostas	140–350 x 10 ⁹ /L

Blodcell:	Egenskaper	Funktioner	Antal/L Blod
Leukocyter	Har cellkärna		
Neutrofila	Granulocyt, neutrofil granula.	Bakteriell infektion	1.5–6 x 10 ⁹ /L
Eosinofil	Granulocyt, eosinofil granula, slemhinnor.	Parasitangrepp, allergi, kronisk inflammation	0.0–0.5 x 10 ⁹ /L
Basofil	Granulocyt, basofil granula, histamin	Allergi, inflammation	0.0–0.1 x 10 ⁹ /L

Lymfocyter	Agranulocyt T-cell: cellmedierad immunitet B-cell: antikroppsmedierad immunitet NK-cell: regulatoriska	Förvärvat immunförsvar Medfött immunförsvar	1.0–3.5 x 10 ⁹ /L
Monocyter	Agranulocyt	Fagocytos- makrofag, antigenpresenterande	0.2–0.8 x 10 ⁹ /L

Storleksordning

1. Monocyt
2. Eosinofil
3. Neutrofil
4. Basofil
5. Lymfocyt
6. Erytrocyt
7. Trombocyt

Lymfocyter

Utseende: runda med rund cellkärna, basofil cytoplasma. Majoriteten av lymfocyter är små.

Bildning: har sitt ursprung från stamcellen hemocytoblast → lymfoblast → prolymfoblast:

- Lymfocyt → T-lymfocyt, B-lymfocyt
- NK-cell

Inledning:

- 1) T-lymfocyter/T-cell: 60-80%. Bildas i benmärgen och differentieras i thymus. T-celler delas in i T_c = cytotoxiska och T_h = hjälpar samt T_{reg} = regulatoriska
- 2) B-lymfocyter/B-cell: 20–30%. Bildas och mognas i benmärgen.
- 3) NK-celler: 5-10%. Bildas från samma prekursorcell som T- och B-cell.

Förekomst: utöver lymfknotor och thymus finns lymfocyter i stora ansamlingar i benmärg, mjälte och i MALT, BALT, NALT, GALT.

Andel av leukocyter: lymfocyterna utgör under normala omständigheter 20–40% av leukocyterna.

Lymfocytos: virusinfektion (mononukleos, hepatit), tuberkulos, akut & kronisk leukemi, lymfom, toxiplasmos

Lymfopeni: genomgången infektion, HIV-infektion, malnutrition, immunosuppressiv behandling, kemoterapi, svår kronisk stress, vissa läkemedel.

Granulocyter

Hemocytoblast → Myeloid stamcell → Myeloblast:

1. Promyelocyt → myelocyt:
 - Basofil granulocyt
 - Eosinofil granulocyt
 - Neutrofil granulocyt
2. Monoblast → promonocyt → monocyt
 - Makrofag
 - Dendrit cell

Lymfknuta: bindvävskapsel, bark & märg, groddcentra

- Makrofager, dendritceller, plasmaceller, APC, T- & B-cells proliferation

Thymus: binvävskapsel, bark & märg

- Hassalskakroppar

Mjälte, MALT: bark & märg, groddcentra

Erytropoes

Hematocytoblast (stamcell) → proertytroblast → basofil erytroblast → polykromatofil erytroblast → ortokromatisk erytroblast → reticulocyt → Erytrocyt

- Stimuleras av EPO
- Hämmas av hepcidin genom att minska bildandet av hemoglobin
- Färgen går från basofil till eosinofil färg pga. ökade halten hemoglobin
- Livslängden för en erytrocyt är 120 dagar
- Njuren känner av en låg syrehalt i blodet och stimulerar nyproduktionen av erytrocyter

Hemostasens tre faser

1. **Vaskulär fas** = när **endotelet** skadas **exponeras kollagen**, trombocyterna får kontakt med kollagen → **trombocyterna aktiveras** som bl.a. **frisätter serotonin, tromboxan (TXA2)** och **ADP** → medierar **kärlsammandragning** som temporärt reducerar det lokala blodflödet.
 2. **Trombocyttaggregationsfas** - **Primär hemostas** = **aktiverade trombocyter binder till kärlväggen** och **bildar aggregat** → vilket utgör den primära hemostatiska pluggen: ganska lös och instabil
- Dessa effekter kvarstår till koagulationen hunnit ske - ca 20 min.
3. **Koagulationsfas** - **Sekundär hemostas** = **aktivering av koagulationsfaktorer** → **fibrinätverk** som **stabiliserar** den primära pluggen → bildas sekundär hemostatisk **plugg** som är ganska stabil och fast.

Förlängd blödningstid

Om trombocyterna inte fungerar normalt förlängs den initiala processen

- o Detta inträffar efter t.ex. **intag av ASA** = tromboxansyntes hämmare → utebliven aggregation
- o Eller var stora mängder **intagen fisk** = syra från fisken ersätter araknoidalsyran i trombocyterna → leder till tromboxan av annan sort som är mycket mindre aktiv

FARMAKOLOGI

Antibiotikumgrupper

Påverkar endast bakterier och inte virus. Antibiotika går på strukturer eller molekyler som är bakteriespecifika. Det vanligaste är cellväggen som är uppbyggd av peptidoglykan.

- **Flurokinoler:** förhindrar DNA-replikationen
 - Gram-positiv: angriper topoisomeras IV
 - Gram-negativ: angriper DNAgyras
- **Betalaktamer** (och vancomycin - glykopeptid, amoxicillin): hämmar peptidoglykansyntes

- Hämmar cellväggssyntesen genom att blockera och binda till PNP som bygger upp cellväggen och blockerar därmed fortsatt uppbyggnad.
- Streptokocker, meningokocker
- **Aminoglykosider** (tetracykliner): proteinsynteshämmare
 - Angriper ribosomens 30S
- **Makrolider** (klindamycin, erytromycin): proteinsynteshämmare
 - Angriper ribosomens 50S
 - Mycoplasma pneumoniae

Antivirala läkemedels verkningsmekanismer

1. Receptorblockering: blockering av adhesion/vidhäftning
2. Enzymblockering
3. Proteinsyntesblockering
4. Virusfrisättningshämmare: hämmar avknoppning
5. Replikationshämmare

Läkemedel vid neuropatisk smärta

- 1) TCA: antidepressiva = hämmar återupptaget av NA och 5-HT (serotonin) → ökad mängd i synaptisk klyfta
- 2) Antiepileptika: blockerar spänningsstyrda Na⁺ och Ca²⁺ kanaler samt ökar GABA transmission.
- 3) Alfa 2 receptor-agonist: stimulerar aktivering av alfa 2 receptor

Tiazider: hämmar Na-Cl-transport i distala tubuli, ökar utsöndring av Na och Cl samt minskar utsöndring Ca.

Loopdiuretika: hämmar Na-K-2Cl-transport i uppåttstigande Henles slynga. Ökar utsöndring Ca.

Kemiska läkemedel: produkten godkänns

- Substans är väldefinierad
- Välkarakteriserade kemikalier/reagens används i kontrollerade och definierade reaktioner
- Slutprodukt är lätt att karakterisera
- **Fördelar:** billigare, väldokumenterade, lättillgängliga
- **Nackdelar:** oselectiva, ospecifik biverkningsprofil

Biologiska läkemedel: processen godkänns tillsammans med produkt

Är ett preparat vars aktiva substans har producerats i eller renats fram ur material av biologiskt ursprung (levande celler eller vävnad)

- Substansen definieras av tillverkningsprocessen
- Utrustning, råmaterial, processparametrar bidrar till produktens karakteristika
- Slutprodukten är svår att fullt ut karakterisera.
- Koagulationsfaktorer, insulin, vaccin, erytropoetin, genterapi
- **Fördelar:** selektiva, naturliga
- **Nackdelar:** dyra, ej långtidsdokumenterat användande

Karcinogena läkemedel

- **OH-urea:** hämmar RNR, vilket leder till brist på nukleotider för DNA-syntes

- **Tymin analog:** bildar ett irreversibelt komplex, vilket hindrar DNA-syntes och cell proliferation vilket i sin tur leder till celldöd.
- **Folat analog:** ger brist på THF och således hämmas både purin- och pyrimidinsyntesen
 - Prekursor molekyl för purinsyntes är THF
 - Brist på THF kan leda till embryonala missbildningar som spina bifida. Den omfattande celledelningen vid tillväxt kräver DNA byggstenar. THF behövs i nukleotid biosyntes.

Karcinogena läkemedelsbiverkningar: är samma som vid B12 brist. B12 behövs för syntesen av THF. Bristen på B12 leder till THF brist och därmed nedsatt purin biosyntes.

AKTIONSPOTENTIAL

Skelettmuskelcell

Styrs av PNS och alfa motorneuron som kontrollerar frivilliga rörelser

Aktivering:

Aktivering av skelettmuskelcell styrs av koncentrationen av Ca^{2+} i cytoplasma. Ca^{2+} lagras i SR och vid aktivering strömmar Ca^{2+} ut ur SR och in i cytoplasman. Ca^{2+} finns redan inne i skelettmuskelcellen

Aktionspotential:

1. AP sprider sig efter ytan på skelettfibrerna t-tubuli
2. AP aktiverar DHPR i t-tubuliväggen
3. DHPR aktiverar RyR (ca-kanaler) på SR
4. Ca^{2+} frisätts till cytoplasman från SR och koncentrationen Ca^{2+} ökar
5. Ca^{2+} binder till troponin och tropomyosin → korsbryggor bildas
6. Kontraktion

Hjärtmuskelcell

Styrs av ANS, via beta adrenergareceptorer på hjärtat (katekolaminer) – sympatikus.

Muskarinerga/kolinerga receptorer på hjärtat (acetylkolin) – parasympatikus.

Aktivering:

Aktivering av hjärtmuskelcell kräver ett inflöde av Ca^{2+} extracellulärt för att aktivering ska ske.

Aktionspotential:

1. AP aktiverar DHPR på hjärtmuskelcellens cellvägg
2. DHPR släpper in en mindre mängd Ca^{2+}
3. Inflödet av Ca^{2+} aktiverar RyR på SR
4. Ca^{2+} frisätts från SR till cytoplasman och koncentrationen Ca^{2+} ökar
5. Ca^{2+} binder till troponin och tropomyosin → korsbryggor bildas
6. Kontraktion

Jonkanal

Proteinkomplex: Flera membranbundna alfa-helixar bildar en subenhet. Flera subenheter bildar en jonkanal. Olika jonkanaler har olika subenheter och alfa-enheter beroende på storlek.

Passage:

Bestäms av selektivpermeabilitet, som beror på storlek, öppning och laddning inuti kanalen.

BIOKEMI

Jonkoncentration över cellmembranet

De viktigaste faktorerna som reglerar skillnaden i jonkoncentration över cellmembranet är den höga konc. Av K^+ inne i cellen jämfört med utsidan samt den selektiva läckpermeabiliteten i vila för K^+ .

- De icke-diffusibla anjonerna ger - genom sin laddningseffekt en hög konc. Av K^+ i cellen.
- **Na^+/K^+ -ATPas** har sedan till uppgift att upprätthålla denna fördelning
- Detta uppreglas av insulin och adrenalin. Insulin stimulerar Na^+/K^+ -ATPaset till ökat upptag av NA-beroende glukos. Upptaget av Na och glukos tillsammans sker genom symport via GLUT.

Na^+/K^+ -ATPas & H^+/K^+ -ATPas

- Denna pump består av två subenheter: alfa och beta. Används för att transportera joner mot en koncentrationsgradient
 - Denna process är energikrävande och sker genom hydrolys av ATP.
- Alfa-subenheten fosforylerar genom att ett jonslag binder in → sker en konformationsförändring av pumpen och det aktuella jonslaget kan transporteras över membranet och dissocieras på andra sidan.
- Mot jonen binder nu på andra stället, defosforylering och ny konformationsförändring → leder till transport i andra riktningen.

Gastrin

- Stimulerar HCl sekretionen från magsäcken
- Verkar via G-protein kopplade receptorer
- Är ett peptidhormon som binder till 7TM receptor och verkar m.h.a. ett G-protein komplex
- Komplexet genererar en intracellulärt kaskad: G-protein → Fosfolipas C → IP3 & DAG (→ PKC).
- IP3 binder till calcium-kanaler på ER → ökad intracellulär koncentration va Ca^{2+} → ökningen stimulerar H^+/K^+ -ATPaser och därmed ökar syrasekretionen

Blodsocker

Ingen mat sedan 24h tillbaka: P-glukos ca 3.5–4.5 mmol/L

- **Leverglykogen** är det första lagret som töms, håller i ungefär 2h
- Blodsockret kan inte tillåtas sjunka ytterligare eftersom hjärnan är helt beroende av glukos för sitt energibehov
- Lever **glukoneogenesen stimuleras** av: lågt insulin, högt glukagon samt påslag av kortisol
- Denna hormonprofil ink. Katekolaminer leder till ökad lipolys i fettväven. Ökad nedbrytning av muskelproteiner sker också på detta stadium.
- Byggstenarna för glukoneogenesen är framförallt glycerol från fettnedbrytning, glukogena från aminosyror via proteinnedbrytning samt laktat.
- Om blodsockret inte hålls på en optimalnivå skulle detta leda till medvetslöshet pga. hypoglykemi

Ingen mat sedan 72h tillbaka

- **Blodsockret** har nu **sjunkit ytterligare**, vilket kompenseras av ett lägre glukosutnuttjande. Fortfarande är dock glukoneogenesen nödvändig för överlevnad.
- Insulinnivån är mycket lågt, och **lipolysen** och **proteolysen** är nu **mycket höga**.
- **CAC** i levern är **hämrad** bl.a. pga. den höga ATP-produktionen av fettsyranedbrytningen (Beta-oxidation). OAA räcker inte till och CAC hinner inte omhändera ta Acetyl-CoA

- Den **stora mängden Acetyl-CoA** kan därför inte tas hand om på normalt sätt → **levern bildar** därför **ketonkroppar** → koncentrationen ketonkroppar ökar i blodet → illamående
- Hjärnan kommer nu att nyttja ketonkroppar som energikälla, i kombination med det låga blodsockret → otillräcklig energiförsörjning för CNS → bristande omdöme, desorienterad

Glukosomsättning: Fast och föda

Föda

- **Glukosmetabolism:** insulin sänker blodsockret genom att öka glykogenesen (glykogen lager) i levern, musklerna och i fettväv. I fett- och muskelvävnad ökar insulin GLUT4. I levern hämmar insulin glykogenolys och glukoneogenesis, minskar alltså glukosproduktionen. Insöndring av insulin ger direkt en sänkning av blodglukosen.
- **Lipidmetabolism:** insulin leder till minskad nedbrytning av TAG i fettvävnaden, vilket minskar frisättningen av fettsyror genom att defosforilera HSL. Insulin stimulerar istället syntesen av TAG genom att aktivera LPL, som ökar upptaget av fettsyror till cellen.
- **Proteinmetabolism:** insulin stimulerar upptaget av aminosyror till de flesta cellerna. Genom att aktivera transkriptasfaktorer, ökar insulin proteinsyntesen.

Fasta

- **Glukosmetabolism:** insöndring av glukagon leder direkt till ökat blodglukos, genom nedbrytning av glykogen i levern och en ökad glukoneogenes. Verkar tillsammans med kortisol och katekolaminer.
- **Lipidmetabolism:** glukagon aktiverar lipolysen i fettvävnaden. De fria fettsyrorerna som frigörs tas upp i levern och oxideras till acetyl-CoA, som används i ketogenes.
- **Proteinmetabolism:** leverns upptag av aminosyror ökar glukogenstimulerin, vilket ökar tillgängligheten till kolkedja till glukoneogenesis. Koncentrationen av aminosyror minskar således i blodet.

Insulin	Glukagon
Hämmar: glykogenfosforylas → minskad glykogennedbrytning	Hämmar: pyruvatkinas, PFK1, F26BP → minskar glykolysen
Stimulerar: glykogensyntas → ökar glykogenlagring	Hämmar: glykogensyntas → minskar glykogenlagring
Stimulerar: PFK1, pyruvatkinas → ökar glykolysen	Stimulerar: glykogenfosforylas → ökar glykogennedbrytningen

Glukos

Blodsocker = är det glukos som finns löst i blodet för att transporteras till kroppens alla organ och vävnader för energiutvinning

- Glukos är med och bildar energi i celler i form av ATP via CAC
 - Glukos → Glukos6P → Fruktos 6P → Pyruvat → Pyruvat tar sig in i mitokondrien
- 1) Glukos kan inte bilda ATP direkt utan måste gå via glykolysen för att bilda pyruvat
 - 2) Pyruvat bryts i sin tur ned till Acetyl-CoA som därefter går in i CAC.
 - 3) I CAC utvinns NADH och FADH2 som används som substrat i elektrontransportkedjan. H⁺ pumpas ut till yttermembranet

- 4) Pga. den kemiska gradienten som bildats över membranet pumpas H⁺ aktivt tillbaka till matrix via ATPas som då bildar ATP från ADP + Pi.

Andra metabolavägar för Glukos6P

- A. **HMP-shunt:** har två huvudsakliga syften, bilda NADPH som senare används till syntesen av fettsyror och kolesterol samt bildandet av Ribos5P som används vid bildandet av nukleinsyra och ATP, GTP, NAD⁺.
 - B. **Glykogenesen:** Lagra Glukos6P i form av glykogen i levern och i skelettmuskelceller. När kroppen behöver energi kan glykogen spjälkas av till glukosmolekyler som sedan kan användas i glykolysen.
- **Hypoglykemi** = kan orsakas av överdosering av insulin, malnutrition, insulinom, hypotyreoidism, binjurebarksvikt. **Symptom:** svettning, darrningar, hjärtklappning, blekhet, hunger, medvetandesänkt, konfusion.

Glukosomsättning

Diabetes melitus typ 1: hyperglykemi & ketoacidosis

Nedbrytning av beta-celler → insulinbrist:

A. Utebliven hämning av lipolysen

- 1) Ökad utsöndring av fria fettsyror från fettvävnaden
- 2) Tas upp av levern: bildar Acetyl-CoA som går vidare till glukoneogenesen samt ketonkroppar som leder till ketoacidosis

B. Glukos i blodet kan inte nyttjas

- 1) Hyperglykemi
- 2) Celler som inte kan få glukos stimulerar utsöndring av: glukagon, kortisol och GH.
 - Ökad proteinolys, glukoneogenes och glykogenolys

Diabetes melitus typ 2: hyperglykemi

Övervikt, stillasittande och andra sämre livsstilsfaktorer: insulinresistens

A. Ökad mängd visceralt fett: ett endokrint organ som utsöndrar: inflammatoriska mediatorer, adipokines, fria fettsyror

B. Insulinresistens

- C. Lever, muskel och fettväv blir mindre känsliga mot insulin och därmed blir glukosen mindre tillgänglig som energikälla.
- D. Levern producerar okontrollerat mycket glukos.

Diabetes ketoacidosis: DKA

Insulinbrist

1. Hämning av lipolysen uteblir → utsöndring av fettsyror ökar från adipocyterna → fettsyror hydrolyseras i levern → bildas Acetyl-CoA och Ketonkroppar → metabol acidosis
2. Glukos i blodet som inte kan användas → celler "svälter" vilket stimulerar utsöndringen av glukagon, kortisol, GH och katekolaminer → kroppen försöker öka mängden tillgänglig glukos i blodet för att förhoppningsvis kunna öka cell absorptionen → minskad proteinsyntes & ökad proteinolys i muskelcellerna, ökad glukoneogenes och glykogenolys i levercellerna → hyperglykemi

3. Hyperglykemi → glukosuri → osmotiskdiures med förlust av K⁺ → Polyuri → dehydrerad: minskat venöst återflöde, hypotension, takykardi, ökad HF. → Elektrolyttrubbing och minskad ECV vilket koncentrerar ketonkropparna och förvärrar acidosen som följd.

Ketogenes:

Vid en massiv lipolys och proteolys (vid brist på glukos, låg insulinnivå) med en efterföljande Beta-oxidation i levern sker en större bildning av acetyl-CoA än vad CAC har för kapacitet att hantera och omvandla till citrat (brist på OAA), dessutom bildas en stor NADH som har en hämmande effekt på CAC-reglerande enzymer. Under dessa förhållanden omvandlas acetyl-CoA till ketonkroppar.

- 1) Acetyl-CoA frigörs vid lipolysens Beta-oxidation
- 2) 2Acetyl-CoA → Acetoacetyl-CoA: Tiolas
- 3) Acetoacetyl-CoA → HMG-CoA; HMG-CoA syntas
- 4) HMG-CoA → Acetoacetat: HMG-CoA lyas
- 5) HMG-CoA → Aceton & 3-OH-butytrat

KEMISK SIGNALERING

Autokrin - cellen utsöndrar ligander som stimulerar receptorer som uttrycks på cellens egen yta.

Parakrin - cellen utsöndrar ligander som stimulerar receptorer på närliggande celler yta.

Endokrin - cellen utsöndrar ligander som förs med blodet till celler belägen runtom i kroppen.

Synaptisk - elektrisk impuls som förändras till kemisk signal vid synapsen, neurotransmittorer frigges i synaptisk klyfta och stimulerar receptorer postsynaptiskt.

CELLER OCH MOLEKYLER

Protein

Uppbyggnad:

Består av **långa kedjor** av **aminozyror** ihop bundna med **peptidbindningar**. Alla aminozyror har en **central kiral kolatom** som binder en:

- Karboxylgrupp
 - Vätemolekyl
 - Sidokedja
- Det är sidokedjan som skiljer de olika aminozyrorna från varandra.
 - Den stora variationen som finns bland proteiner beror på att det finns många olika aminozyror samt interaktionen mellan de olika sidokedjorna på aminozyrorna.

Primärstruktur: aminozyrasekvensen

Sekundärstruktur: regelbundet upprepande strukturer som stabiliseras med **vätebindningar**, t.ex. alfa-helix och beta-flak.

Tertiärstruktur: en polypeptids hela tredimensionella struktur som styrs av **hydrofoba interaktioner, jonbindning** och **disulfidbryggor**

Kvartärstruktur: tredimensionell struktur som består av två eller flera polypeptider (subenheter) som fungerar som en enda funktionell struktur.

Peptidhormon

Syntes

- 1) mRNA bildas från DNA m.h.a. RNA-polymeras
- 2) mRNA splicar
- 3) mRNA tar sig ut ur cytosolen och in i Ribosomen
- 4) ribosomen scannar efter startkodon/sekvens AUG
- 5) tRNA elongerar mRNA med aminosyror tills stoppkodon har påträffats. Ribosomen släpper mRNA
- 6) En peptid har bildats, packas sedan ihop och skickas till golgiapparaten
- 7) ligger sedan i vesiklar och väntar på frisättningssignal

Aminosyror

Egenskaper = laddade, oladdade, polära, icke-polära, sura, basiska

Aminosyrasekvensen avgör proteiners struktur och således dess funktion.

- Protein med aspartat i N-terminalen bryts ned lätt
- Serin har lång halveringstid
- Små oladdade ger starkare proteinstruktur
- Två cysteinmolekyler kan bilda disulfidbryggor.

Kollagen

- Kollagenstrukturen består av tre polypeptidkedjor s.k. alfa-kedjor ihop lindade i en tät trippelhelix.
- Var tredje aminosyra är glycin
- Kedjorna binds samman med vätebindningar
- Varierande uppbyggnad av alfa-kedjorna ger olika typer av kollagen
- Vitamin C är en viktig kofaktor vid uppbyggandet av kollagen. Kollagen-enzymerna kräver vit C som kofaktor. Brist på vitamin C ger skörbjugg. Vid brist kan inte vätebindningarna skapas mellan kedjorna och helixarna kan inte stabiliseras.

Kollagen bildning

- 1) Polypeptidkedjor binder till varandra och bildar en trippelhelix - kollagenmolekyl/pro-kollagen
- 2) Flera kollagenmolekyler lägger sig parallellt och skapar kollagenfibriller
- 3) Korslänkning av kollagenfibriller skapar mogen kollagenfiber

Kollagena typer

- Typ I, II, III: hud, ben, kornea
- Typ IV: basalmembran
- Typ IX: brosk
- Typ XII: ligament, senor

Basalmembran består av:

Kollagen IV, fibrin, glykoproteiner, proteoglykaner

Förbindelser mellan celler och matrix

- Mellan två intermediära filamenter i de olika celler som binder cellerna till varandra:
Desmosomer (Cadherin)

- Förbindelse mellan en cell och extracellulär matrix sker m.h.a. intermediära filament: **Hemidesmosomer** (integrin)
- Porer mellan två celler som sitter ihop: **Gapjunction** (conexin)
- Förhindrar att något tar sig in i utrymmet mellan cellerna: **tight junctions** (caludin, occludin)

BENVÄVNAD

	Ledbrosk - Hyalint brosk	Kompakt benvävnad (kortikal)
Uppbyggnad	Kollagentyp 2, hyaluronsyra, chondroitinsulfat	Kollagen typ 1 och hydroxyaptit, glykoproteiner, proteoglukaner
Omsättning	Mycket långsam bildning av brosk	Konstant omsättning
Näringstillförsel	Saknar blodförsörjning, får genom ledvätska. Näring diffunderar ut i matrix från blodkärl i perikondriet.	Genom blodkärl. Artär och ven kommer in i mitten av diafysen och förgrenar sig i hela benet.

REPLIKATION - EMBRYOLOGI

Genom i olika celler:

Eukaryota celler:

- Genomet är DNA
- Genomets organisation: nukleotider som bildar en DNA sträng. DNA lindas runt histoner.
8 Histoner = 1 nukleosom. Nukleosomerna bildar kromatin:
 - Hårt packade delen av kromosomen = heterokromatin = inaktiv
 - Lätt/luckert packade delen av kromosomen = eukromatin = aktiv
 - Exoner = kodande
 - Introner = icke-kodande delen av genomet

Bakterier:

- Genomet är DNA
- Genomets organisation: 1 kromosom i cirkelformat. Ibland finns extrakromosalt ringformat DNA s.k. plasmider, dessa överförs mellan olika bakterier. Saknar introner.

Virus:

- Genomet kan vara RNA eller DNA
- Genomets organisation: litet och kompakt genom som saknar introner.

Genom - Arvs massa - kromosom

- 1) Byggs först upp av dubbelsträngad DNA helix (flera nukleotider)
- 2) DNA strängarna bildar komplex med histoner genom att vira runt histonerna. Tillsammans bildar de nukleosomer.
- 3) Varje nukleosom består av åtta histoner till vilken DNA virar sig runt.
- 4) Nukleosomerna packas och viras runt för att bilda kromatin fiber.
- 5) Kromatin fibrerna bildar kromosom genom att packas och viras igen.

Kromosom:

Består av

Telomer = yttersta ändarna på kromosomen

Centeromer = den centrala punkten på kromosomen där de båda systerkromatiderna fästersamman

Eukromatin = lätt packat segment, aktiv och tillgänglig för transkription av RNA polymeras.

Heterokromatin = hårt packat segment, inaktiv och saknar transkriptionell aktivitet.

Telomeras

Telomeras är ett omvänt transskriptas, ett enzym som använder RNA som mall för att skapa DNA. Attraheras till TTAGGG-repeats/Telomer i slutet på kromosomerna.

- Telomeras binder till och förlänger telomer-sekvensen genom att använda RNA som mall för att skapa telomer.
- Telomeras uppgift är att skydda kromosomen från nedbrytning, då de förkortas vid varje celledelning om inte telomeras är aktiv i cellen.
- När telomererna förkortas fullständigt nås en kritisk punkt, apoptos triggas. Telomeras förhindrar således celldöd.

Cell cykeln

- **G1** = cellen växer, cytoplastiska organeller dupliceras, påbörjar transkribera gener som translaterar proteiner.
- **S** = DNA-replikation, kromosomerna dubbleras. Syntesfas.
- **G2** = tillväxt och förberedelser inför mitos
- **M** = mitos, celledelning

Kontrollpunkter:

1. **Celltillväxt:** kontrollen sker mot slutet av G1, kontrollerar ifall cellen är tillräckligt stor och ifall cellen gjort rätt proteiner för syntesfasen. pRb och p53 fungerar som "checkpoint"-kontroll i G1.
 - Om inte: går celler igenom en viloperiod tills den är redo att dela sig = G0
2. **DNA-syntes:** kontrollen sker under S-fasen, kontrollerar om DNA:t har duplicerats korrekt, om det finns skador repareras det.
3. **Mitos:** mitt i M-fasen kontrollerar man att kromosomerna sitter rätt på den mitotiska spindeln.

Skador och reparation

A. Enkelsträngad DNA reparation:

- 1) Skadan känns igen och tas bort av nukleaser
- 2) Ett reparations DNA-polymeras fyller sekvensen
- 3) DNA ligas fogar samman sekvensen till DNA

B. Dubbelsträngad DNA reparation

Orsakas av: strålning, misstag vid replikations gaffeln, kemiska mutagener.

- 1) Homolog rekombination i S-fas eller G2-fas
- 2) Icke-homolog rekombination ger en deletion

C. Celler vid skada

- 1) Programmerad apoptos
- 2) Reparera DNA: m.h.a p53 som aktiverar DNA reparationsprotein, håller kvar cellen i G0 tills den är lagad eller initierar apoptos om skadan ej är reparerbar.

D. Om fel ej lagas kan det leda till:

- 1) strukturella kromosomförändringar
- 2) punktmutation: leder till ökad funktion eller nedsatt funktion
- 3) tyst mutation, fel i aminosyrasekvensen eller ett för tidigt stopp kodon om skadan ligger på en kodande sekvens

Mitos VS Meios

Mitos

- 1) Ger $2n$ (46 kromosomer)
- 2) Sker i fyra steg
- 3) Sker i somatiska celler
- 4) Producerar två diploida dotterceller
- 5) Antalet kromosomer är samma
- 6) Den genetiska variationen förändras inte

Meios

- 1) Ger n (23 kromosomer)
- 2) Sker i åtta steg
- 3) Sker i könsceller
- 4) Producerar fyra haploida dotterceller
- 5) Antalet kromosomer halveras vid varje delning
- 6) Den genetiska variationen förändras

MEIOS

Hos kvinnan - oogenes

- Ägget utvecklar från könsceller och meiosen startar redan under fosterstadiet med DNA replikation och bildning av primär oocyt. Delningen avstannar sedan här med kromosomer i chiasma. Resterande stadier sker efter puberteten fram till klimakteriet.
- Fram till puberteten degenereras ca 90% av könscellerna
- En könscell ger en oocyt
- Meiosen återupptas strax före ovulation men slutförs inte förens spermien tränger in i ägget.
 - 1) Meios I: Primär oocyt ger en sekundär oocyt + 1 polkropp (r mindre i storlek och består av genetiskt avfallsmaterial: har ingen fortsatt funktion i oogenes)
 - 2) Meios II: sekundära oocyten fortsätter oogenesen, stannar i metafase II tills den blir befruktad av en spermie.

Hos mannen - spermatogonia

- Könscellerna bildar spermatogonier som upphör att proliferera.
- Först efter puberteten påbörjar dessa celler meios och differentiering till spermier.
- Ur varje könscell bildas, efter utmognad, fyra spermier.

Genetisk variation

Skapas genom t.ex. sexuell reproduktion. Dvs. slumpmässig kombination av maternella och paternella kromosomer från haploida gameter i en diploid zygot.

- Kromosomerna i sin tur varierar pga. överkorsning i meiosen.

Att ha genetisk variation och diversitet ger stora fördelar när det gäller evolutionär anpassning till en varierande omgivning. Dessutom möjliggör sexuell reproduktion selektion mot ofördelaktiga egenskaper.

Genetisk sjukdom i:

Könsceller = kan ge ärftliga genetiska sjukdomar.

Somatiska celler = orsakar sjukdom men förs inte vidare.

Genetiska förändringar:

1. Somatiska
2. Hereditära:
 - A. Mitokondriella
 - B. Kromosomala
 - C. Polygena
 - D. Monogena:
 - a) Könsbunden
 - 1) X-dominant
 - 2) X-recessiv
 - 3) Y-bunden
 - b) Autosomala:
 - 1) Dominant
 - 2) Recessiv

Autosomal nedärvning: mutation sitter på någon av de 22st autosomala kromosomerna. Både pojke och flicka är lika benägna att ärva genen. Recessiv kräver att både mamman och pappan bär på mutationen medan dominant endast kräver en mutation.

Könsbunden nedärvning: mutationen är benägen på könskromosom antingen X eller Y. nedärvningen skiljer sig beroende på kön hos föräldrarna och hos barnen. X-dominant räcker med endast en mutation. X-recessiv kräver att båda X är muterade för flickan att sjukdomen ska manifesteras, hos pojken krävs det endast ett X (från mamman, kan inte ärva från pappan). Y-bunden endast pappa till son.

– Den "friska" allelen kan slås ut, t.ex. via epigenetisk hypermetylering av promotor eller en felaktig X-kromosomaktivering vilket ger en mosaik fenotyp där enstaka muskler drabbas och andra förblir friska.

Embryologi

Oocyten täcks av zona pellucida - glykoproteinskikt

Hela ägget täcks av - Theca celler och granulosa celler = follikulärceller / Corona Radiata

Förutsättningar för befruktning

Mannen

Mängden och motiliteten hos spermerna

Kvinnan

Precis innan ovulation, då det är höga nivåer östrogen vilket får glykoproteiner i cervix mukosa att samlas och bilda ett fibrinät som tillåter spermerna att tränga igenom och fortsätta upp genom cervix.

- Efter ovulationen är progesteron nivåerna höga, bildar glykoproteinerna istället ett tjockt och klabbigt sekret som fungerar som en barriär för spermerna. Då det inte finns något ägg att befrukta är det logiskt att spermernas framfart stoppas

Befruktningen sker i = äggladaren

Befruktnings mekanism

- 1) Spermien genomgår kapacitation på väg till oocyten
- 2) Binder till ZP3 receptorer på zona pellucida
- 3) Akrosomreaktionen initieras efter att Ca-konc. ökat, hydrolytiska enzymer möjliggör för spermerna att ta sig igenom zona pellucida genom att lösa upp ZP.
- 4) Microvilli på oocyten omsluter spermiehuvudet, innehållet i spermiehuvudet tar sig in i oocyten → fusion
- 5) Kärnorna fuserar sedan → zygot bildas

Barnets kön

Spermien bär antingen på X eller Y-kromosom, detta avgör barnets kön.

- Då Y-kromosomen är mindre är den då också snabbare, chansen till en son ökar om samlaget sker i mycket nära anslutning till ägglossning
- Y-spermien förlorar fortare livskraften än X-spermien varför chansen till dotter ökar successivt senare.
- Spermerna som innehåller Y tål sura miljön i cervix bättre än spermier som innehåller X-kromosomen.

Hormoner under graviditeten

Hypofyshormoner

- a) **FSH:** stimulerar follikelutveckling i ovariet och dess bildning av östrogen. Bildas speciellt de första 10 dagarna av cykeln. FSH hämmas av negativ feedback från östrogen
- b) **LH:** inducerar ägglossning och bildning av corpus luteum därefter. Stimulerar follikelutveckling och hormonproduktionen (ffa. Progesteron) i folliklarna. Frisättningen av LH stimuleras av östrogen
- c) **Prolaktin:** stimulerar utvecklingen av bröstkörtlar och mjölksekretion
- d) **Oxytocin:** ger kontraktion av uterus. Frisättning stimuleras av bröstberöring i samband med amningen

Ovariets hormoner

- a) **Östrogen:** utsöndras från den utvecklade follikeln, stimulerar endometrieutvecklingen och stimulerar själv vidare utvecklingen av follikeln. Sekretionen stimuleras av FSH:s effekt på folliklarna
- b) **Progesteron:** utsöndras från gulkroppen, stimulerar endometrieutvecklingen samt relaxerar uteruskulaturen. Sekretionen stimuleras av LH.
- c) Fortsatt produktion av dessa hormoner förhindrar menstruationen. Efter de 2–4 första månaderna tas produktionen över av placenta
- d) **Relaxin:** mjukgör cervix och symfyssen samt ligament (sacroiliacalederna)

Placenta hormon

- a) Bildar östrogen och progesteron
- b) **HCG:** bildas redan första veckan och stimulerar gulkroppensproduktion av östrogen och progesteron

Menstruationscykeln: ovariecykeln + endometriecykeln. Dessa cyklar reflekterar östrogenets och progesteronets cykliska variationer.

Ovariecykeln: 1. Follikelfas → 2. Lutealfas.

1. **Follikelfas:** Första delen kallas follikelfas (dag 1-ca 14). Under denna fas stimulerar FSH en follikel att utvecklas fullständigt → under fasen producerar granulosa celler i den växande follikeln östrogena → vilket stimulerar tillväxten av endometriet. En snabb stegring av östrogen ca dag 10–14 → LH-peak och ovulation/ägglossning.
2. **Lutealfas:** Efter ovulation/ägglossning omvandlas follikeln till corpus luteum → starten på lutealfasen. Under denna fas ökar progesteron och östrogenfrisättningen → tillväxt av endometriet. Dag 24–28 avtar corpus luteums aktivitet snabbt → progesteron och östrogenproduktionen minskar snabbt.

Endometriecykeln: menstruation → proliferation → sekretionsfas.

1. Dag 1 = menstruation, endometriet är som tunnast dag 5–7.
2. Därefter tar proliferationsfasen över → slemhinnan byggs upp.
3. Mitt i menscykeln dag 14 övergår den i s.k. sekretionsfasen som stimuleras av progesteron och östrogen (från corpus luteum) → mot slutet av menscykeln sjunker progesteron och östrogenproduktionen snabbt → resulterar i en blödning.

Första veckans fosterutveckling

1. Zygoten börjar med celldelning genom mitos efter 24–30 h från befruktning. Sker ingen nettotillväxt sker.
2. Efter ett antal celldelningar bildas en cellklump kallad Morula. Detta sker dag 4-5
3. Samtidigt som detta sker transporteras ägget till livmodersslemhinnan m.h.a. mikrovilli
4. Under dag 4-5 utvecklas en hållighet i cellmassan som gör att morulan övergår till att bli en blastocyst
5. Blastocyst består av två celltyper:
 - a) De yttersta cellerna kallas för trofoblaster och kommer ge upphov till moderkakan och fosterhinnor
 - b) De inre cellerna kallas för embryoblaster och bildar embryot.
6. Kring blastocysten finns också ett skal av glykoproteiner, detta skal måste kläckas innan det befruktade ägget kan fastna i livmodersslemhinnan. Sker på den 6:e dagen.
7. Implantation: sker på den 6:e dagen: blastocysten börjar växa in i livmodersslemhinnan och slutar dag 10-11

Erytropoesen hos foster

Produceras av gulesäcken, sedan lever och mjälten och slutligen benmärgen

KLINISK KEMI

Albumin – bildas huvudsakligen i levern

Funktioner:

- a) Akutfasprotein
- b) Bärarprotein: transporterar icke-vattenlösliga ämnen i blodet som t.ex. bilirubin, hormoner, fria fettsyror
- c) Upprätthåller det kolloidosmotiska trycket i blodbanan

Lågt serum-albumin:

- a) Proteinuri: proteinförlust vid njursjukdom
- b) Minskad produktion av albumin: leversjukdom, problem med näringsupptag, svält, undernäring
- c) Ödem: vätskan har lämnat blodbanan och lagt sig i vävnaden
- d) Inflammation

SR/sänka = sänkningsreaktion: fibrinogen och immunoglobuliner ökar, albumin sjunker.

Snabbsänka = mäter halten CRP

CRP – ett akutfasprotein

Funktion:

C-reaktivt protein finns i vanliga fall löst i blodplasma och ökar vid inflammation (t.ex. bakteriell). Är en del av försvaret mot bakterier. Har förmåga att binda till vissa bakteriers kapslar och därefter aktiverar makrofager som oskadliggör patogenet.

Akutfasprotein:

Bildas i leverns hepatocyter som svar på inflammatoriskt stimuli från bl.a. IL-1, IL-6 och TNF-alfa som utsöndras från fagocyterande antigenpresenterande celler.

Plasmaelektrofores

Nästan alla biomolekyler är laddade. Plasmaelektrofores är en metod som **separera molekyler med olika laddningar** t.ex. separera olika plasmaproteiner.

- Negativa molekyler går mot anoden/anafors
- Positiva molekyler går mot katoden/katafors
 - Används vid utredning av bl.a. immunbristsjukdomar, tillstånd med inflammation och hög SR.

Trombosutredning – koagulationsutredning – trombofili

1. Protein C och S: dessa har en funktion i anti-koagulationen, skulle det vara låga värden av dessa → ökad trombosbenägenhet
2. DNA-analys Faktor V – mutation: faktor V (del av koagulationen) brytes vanligtvis ner av protein C som en del av antikoagulationen, om APC-resistent → ökad koagulationsbenägenhet
3. Mängden fibrinogen
4. Lupus antikoagulans: autoantikroppar mot koagulationsprocessen

Blödningsutredning

PK INR: Faktor II, VII, X

APTT: Faktorer i intrinsic pathway

Hyperglykemi = graviditetsdiabetes, pankreatit, akromegali (GH prod.), cushings, feokromocytom (adrenalin).

HbA1c - glykocylerat hemoglobin

Om patientens blodsocker ibland ligger högt under en längre period sker en ökad glykolysering av hemoglobin, vilket leder till förekomsten av HbA1c.

PATOLOGI

	Alzheimers	Parkinson
Patofysiologi	Degeneration av nervceller i hjärnan där minnet sitter – hippocampus	Degeneration av dopaminproducerande nervceller i substantia nigra (i hjärnstammen)
Morfologi	Degeneration av nervceller, plack och beta-amyloid, neurofibrillärt trassel	Degeneration av neuron i substantia nigra, lewykroppar som blir kvarvarande i substantia nigra
Röntgenfynd	Minskad gråsubstans, större fåror, mindre sulcus	
Kliniska konsekvenser	Minnessvårigheter, svårigheter att finna ord, uttrycka sig och förstå, svårigheter att läsa, skriva eller klara praktiska saker. Ångest och nedstämdhet.	Hypokinesi (rörelsehämning), muskelspänning, tremor
Behandling	Acetylkolesterashämmare: Ökar mängden acetylcolin i synaptisk klyfta → ökad aktivering NMDA-receptorantagonist:	L-DOPA: prekursor ökar dopamineffekt Dopadecarboxylashämmare: ökar mängden DOPA som når hjärnan MAO-B hämmare: hämmar central nedbrytning av dopamin

Schizofreni

Sjukdomen är ofta kronisk och debuterar i 20-års åldern symptomen kommer ofta i skov. Vid skov ses olika symtom som delas in i:

1. **Positiva** = tillkomst av störningar
2. **Negativa** = bortfall av normalfunktion eller kognitiva störningar

Hypoteser

- **Dopamin hypotesen:** ökad dopaminerg aktivitet i striatum och limbiska systemet. Brist på DA i prefrontal cortex.
- **Glutamat hypotesen:** NMDA-antagonister kan framkalla eller försämra en psykos
- **Serotonin hypotesen:** LSD (5-HT₂-agonist) kan ge psykosliknande beteende. Selektiva 5-HT₂-antagonister verkar antipsykotiskt.

Läkemedel: De tre generationerna. Man behandlar inte sjukdomen utan endast symtomen och biverkningarna

- 1) **Haloperidol:** påverkar framförallt dopamin subkortikalt (limbiska systemet). Är det lågdosmedel. Lågdosmedel förknippas med extrapyramidala biverkningar (EPS) såsom akatisi, dystoni, parkinsonism pga. minskad DA i striatum.
 - Antikolinergika kan användas för att behandla EPS. Akatisi (rastlöshet) behandlas med propanolo eller benzodiazepinder.

- 2) **Klozapin**: bättre effekt på negativa och kogniska symtom. Blockerar DA subkortikalt, men ökar frisättningen DA i prefrontal cortex. Färre biverkningar, viktökning, metabolt syndrom, takykardi, muntorrhet, risk för agranulocytos.
- 3) **Aripiprazol**: partiell agonist av Dopamin-2-receptor. Blockerar dopamin att binda men ger viss stimulering, vilket ger färre EPS.

Dopamin

- Nigrostriatala systemet: motorisk kontroll/kontroll av rörelser
- Mesolimbiska systemet: belöningssystem
- Hämmar prolaktin-utsöndring

Multipel skleros - MS

Vanligast hos kvinnor, debuterar vid 20–40 års ålder.

Förlopp:

- 1) Autoimmunsjukdom där T-cellerna tar sig genom BBB och attackerar myelinproducerande oligodendrocyter i CNS.
- 2) Orsakar demyelinisering kring nervcellens axon.
- 3) Demyeliniseringen leder till oförmåga att leda den elektriska signalen.

Symptom: Muskelsvaghet och nedsattkänsl.

Riskfaktorer: kombination av gener och miljö

Prognos:

- De flesta får bara mindre episoder och oligodendrocyterna hinner återhämta sig och bilda nytt myelin.
- Andra får större skov som ger plackbildning, värre symptom och sämre prognos.

Myelin = påverkar fortledningen positivt. Detta beror på att mindre mängd joner läcker ut ur plasma membranet pga. myelinets isolerande egenskaper.

Melanom – gradering

UV → DNA-skada → reparation.

UV → hämmar av immunförsvaret.

Ackumulerande DNA-skada + bildning av DNA pyrimidindimer (dimerer i DNA-kedjor som skadats av UV strålning) → genmutationer → inaktivering av tumörsuppressorn p53 → abnormal cellproliferering.

Clark-nivå: anger melanomets invasionsdjup efter histologiska nivåer

Breslows-djup: mäter melanomets storlek/tjocklek från hudens yta till melanomets botten. Mäts i mm.

- Ju högre Clark-nivå och ju tjockare melanom desto sämre prognos

Prostatacancer & Gleason score

Mesta delen av körtelvävnaden i prostatan hittas i den perifera zonen. Prostatacancer utvecklas från körtelvävnad och därför uppstår cancer i den perifera zonen. Prostatacancer in situ är asymptomatisk.

Prostatahyperplasi

Uppstår från hyperplasi av både körtelepitel och stroma, växer snabbare och ger därför symptom tidigare än cancer. Uppstår ffa. I transitionszonen

Gleason score:

Är ett sätt för patologen att gradera hur väl differentierad en prostatacancer är. Görs med ljusmikroskop.

1. Graderas 1–5 för det vanligaste tillväxtmönstret
2. Graderas 1–5 för det näst vanligaste tillväxtmönstret
 - T.ex. 3+3=6 Gleason score

Principen utgår från att ju mindre benägen tumören är att bilda körtelstruktur → ju läger differentierad är den. Hög Gleason score = sämre prognos.

PSA-mätning:

PSA är ett enzym som normalt produceras i prostatan och utsöndras till körtelrören. Normalt sker ett litet läckage till blodbanan. Vid inflammation och cancer försämras membranens barriärfunktion och med PSA läcker ut. Förhöjt PSA är inte cancerspecifikt men är den del av utredning för prostatacancer som kompletteras. PSA kan förutom vid cancer även vara förhöjt vid benigna tillstånd som BPH och prostatit.

Diabetes melitus typ 2

Upptäcks ofta av slump/vis screening pga. diffusa symptom. Ökad risk för DM typ 2 ökar med ålder, samt hereditet.

Icke-farmakologiska åtgärder

- **Kost:** finns flera fördelar med god kostvana, bl.a. ökar möjligheten till stabilt blodsocker, minskad risk för hypo- eller hyperglykemi. Leder även till viktnedgång vilket förbättrar insulinkänsligheten
- **Fysisk aktivitet:** viktnedgång i kombination med aktivitet ökar insulinkänsligheten och underlättar glukosupptaget
- **Sluta röka:** ökar risken för infektioner, ögonskador, svårläkta sår. Genom att sluta röka kan dessa komplikationer undvikas.

Ökade mängder urin vid diabetes:

1. Hög blodglukos leder till ökade mängder glukos i urinen. Resorptionsförmågan "mättas"/räcker inte till i distala tubuli där upptaget sker, glukos är osmotiskt aktivt ämne i tubulusvätskan vilket leder till att glukos drar med sig vatten och minskar således den slutliga vattenresorptionen i samlingsrören.
2. Ökade mängder glukos i blodet leder till att kroppen vill bli av med den genom att öka utsöndringen av urin via njurarna.

Neuropatiska fotsår

- a) **Sensorisk neuropati** progredierar smygande, varför en naturlig skyddsmekanism är satt ur spel, och ett fullständigt bortfall av känsel för smärta är vanligt hos diabetiker med fotsår.
- b) **Motorisk neuropati** leder till muskelsvaghet och atrofi av fotens muskulatur, vilket medför en successiv deformering av foten och uppkomst av olika felställningar varvid belastningsytorna förändras och sk. stressår uppkommer. Fotformförändringarna medför att framför allt skorna ej längre passar utan skaver på olika sätt och behöver justeras kontinuerligt.
- c) Den **autonoma neuropatin** medför framför allt upphävd talgkörtelfunktion, och tillsammans med atrofi av underhuds fett medför detta en tunn, torr och lättsprickande hud som ej tål våta förband.

→ **Neuropatiska sår** kan ofta klaras utan antibiotika, då dessa brukar ha en kortvarig anamnes, är ytliga och relativt små (< 2 x 2 cm), har god perifer cirkulation, och efter revision och sko-byte snabbt läks. Dessa sår brukar läka inom 3 månader

Angiopatiska fotsår

- a) **Makroangiopati:** Atherosclerotiska förändringar i de större kärlen av samma typ som hos icke-diabetikern. Vanlig även distalt, d.v.s. framför allt inom underbenens och fotens artärer.
- b) **Mediaförkalkning:** Kalkinlagring i artärens mediaskikt medför i sig ej förträngning av kärllumen, men försvårar blodtrycksmätningen. Detta medför att perifer cirkulationsundersökning av nedre extremiteterna kan visa ett normalt utfall trots nedsatt cirkulation.
- c) **Mikroangiopati:** Denna utmärks av en förtjockning av kapillärernas basalmembran, ökad kapillär skörhet och permeabilitetsstörning.
→ Angiopatiska sår, speciellt stora och djupa sår, samt sår med långdraget förlopp sekundärinfekteras ofta och behöver vanligtvis antibiotikabehandling

Diabetesneuropati

Autonom diabetesneuropati kan ge störningar i cirkulationen i form av ortostatism.

Ortostatism vid diabetes: hypotoni i stående, utan kompenserad pulsstegring. Leder till kraftig yrsel.

Diabetessjukdom - medvetlöshet:

- 1) **Hypoglykemi:** överdosering av insulin
 - a) Låg glukos leder till **utsöndring** av **adrenalin**:
 - **Sympatikuspåslag** - hjärtklappning, tremor, kallsvettig, ytlig andning.
 - **Perifer vasokonstriktion** - minskat upptag och transport till perifer vävnad för att spara glukos till hjärnan.
 - b) Låg glukos borde leda till ökad glukagon men pga. insulin tillförsel sker det ingen ökning: ingen glukoneogenes och glukogenolys - fortsatt låga nivåer glukos.
 - c) **Hjärnan** får **inte tillräcklig** med **glukos**: förvirring, sluddrigt tal, medvetlöshet
- 2) **Hyperglykemi:** vanligast hos DM typ 1 vid infektion eller annat metaboliskt behov för insulin. **Inget insulin** pga. ingen insulinproduktion.
 - a) Insulinberoende upptag kan inte ske i skelettmuskler: lipolys och **ketonkroppar** ansamlas - **ketoacidosis** minskat pH: acetatandedräkt, djup andning (kompensation), stör ENS magsmärtor, illamående och kräkning. Störd CNS funktion - medvetlöshet
 - b) **Inget glukosupptag:** ökad utsöndring av glukagon, adrenalin, kortisol, tillväxthormon. Kroppen kompenserar genom proteinolys i skelettmuskularus, glukoneogenes och glukogenolys i levern - hyperglykemi
 - c) **Hyperglykemin** leder till ökad mängd glukos i urinen - diuretisk effekt, dehydrerad, uttorkad, torr slemhinna, medvetlöshet. **Hypovolem:** natrium sjunker, kalium ökar.

Labprover: blodgas och pH, P-glukos, P-insulin, U-ketoner, urinprov.

Akut behandling: Vid medvetlöshet hos patient med DM typ 1 och ingen möjlighet att undersöka P-glukos: **ges glukos akut.**

1. Om patienten har överdoserat på insulin - hypoglykemi, skulle tillförsel av glukos akut snabbt lindra hypoglykemin eftersom det finns insulin i kroppen kan upptaget av den tillförda glukosen ske och då tillslut ökar glukos i blodet.
2. Om patienten istället har slarvat med insulinet och tillfört för lite - hyperglykemi, skulle akut tillförsel av glukos inte göra någon skillnad på tillståndet och därför kan man ge glukos även fast man inte vet orsaken, dock ska vidare behandling ges när det uppmärksammas att den tillförda glukosen ej gett förväntad effekt.
3. Skulle insulin ges akut skulle det i ena fallet leda till en förvärrad situation och till och med död medan den i andra skulle det vara behandlande. Ges glukos akut i båda fallen skulle ena fallet förbättras medan i det andra skulle det inte ske något alls, alltså är det fördelaktigt att ge glukos akut vid okänd P-glukos. Hypoglykemi är värre än hyperglykemi.

Sårläkning

Nedsatt sårläkningsförmåga vid **diabetes** och **rökning**. Även åderbråck/**venös insufficiens**.

Rökning = minskar den perifera cirkulationen → minskad syre- och näringstillförsel till huden

Diabetes = ökad glukos i blodet → minskat immunförsvar, ROS → vasokonstriktion och vaskulit → minskat syre- och näringstillförsel till huden

Utredning

- HbA1c, P-glukos, Krea, SR
- Perifera pulsar, a. dorsalis pedis + a. femoralis
- Blodtryck: ankel/arm-index
- Temp
- Blodtryck
- Duplex: om det föreligger venös insufficiens

Metabola syndromet

Fall

Trött, kissar ofta, stillasittande, konsumerar godis ofta, överviktig, högt blodtryck

- Metabolt syndrom?
- Diabetes melitus typ 2?
- Prostataförstoring?
- Urinvägsinfektion?

Relevanta frågor:

- Hur mycket kissar du? Sveda? Färg?
- Alkoholvanor? Rökning?
- Matvanor? Fysiskaktivitet?

Provtagning:

- Blodfetsprofil: abnormala värden kan visa tyder på ökad ansamlad mängd fetter
- Blodprov: leverprover
- HbA1c: blodglukos över längre tid
- U-glukos: skada på njuren
- P-glukos: nuvarande värde
- PSA: prostata
- U-proteinHC: njurskada

Blodfettprofil:

- Kolesterol högt: högt kolesterol indikerar högt LDL
- Triglycerider högt: pga. metabola syndromet, DM1, övervikt, familjär
- HDL lågt: förhöjd LDL maskeras av låga nivåer HDL.
 - **Högt LDL: behandling - dyslipidemi**
- **Statiner:** hämmar HMG-CoA reductas i hepatocyterna, hämmar syntesen av kolesterol i levern → hämningen stimulerar LDL-receptorer till ökat upptag: minskad mängd kolesterol i blodet = hämmar kolesterolsyntes
 - **Biverkningar:** Myopati och rhabdomyolys. Riskgrupper för biverkningar är patienter som har ett OATP1B1-transportprotein med reducerad funktion (olika genvarianter). Transportproteinet deltar i transporten av statiner över cellmembranen i hepatocyterna och ett dåligt fungerande protein resulterar i högre systemisk koncentration av statiner → muskelvävnad exponeras av den höga koncentrationen.
- **Fibrater:** uppreglering av LPL → sänker blodfetterna genom att öka lagringen av fettsyror → ökat uttryck av LDL-receptorer = hämmar kolesterolabsorption
- **Resiner:** binder exogent kolesterol/gallsalter i tarmen → minskad absorption → vilket levern kompenserar genom ökad metabolism av endogent kolesterol: sker genom ökat uttryck av LDL-receptorer → ökad clearance från blodet.
- **Ezetimib:** hämmare av kolesterolabsorptionen. Hämmar transportproteinet som deltar i absorptionen av kolesterol. Minskat upptag av kolesterol leder till ökat uttryck av LDL-receptorer → ökad clearance av LDL från plasman till hepatocyterna. → resultatet blir minskade plasmanivåer av LDL-
- **PCSK9-hämmare:** hindrar PCSK9 att binda till LDL-receptorer, vilket minskar den lysosomala degradationen. Mer LDL-receptorer kommer finnas tillgängliga på hepatocyterna. Används som tillägg vid primär hyperkolesterolemi när statiner och ezetimib inte ger tillräckligt med effekt.

Hyperlipidemi - kartlägga lipidstatus

- S-kolesterol, S-triglycerider och S- HDL. Kolesterol och triglycerider är ofta förhöjda och HDL är lågt vid hyperlipidemi.
- Tillståndet är associerat med en ökad risk för kardiovaskulära sjukdomar och är därför viktigt att upptäcka tidigt.
- Går även att analysera ApoB (LDL) och ApoA1 (HDL) för att tillföra information om risken att utveckla aterosklerosjukdomar. Kvoten mellan ApoB/ApoA1 är av viktig betydelse vid utredning.
- För att utesluta annan bakomliggande sjukdom analyseras: S-kreatinin, ALAT, GT, B-glukos, samt TSH.
- Övriga riskfaktorer bör kartläggas: tobaksrökning, högt blodtryck, familjär predisposition, diabetes, njursvikt etc.

Bröstcancer

Utredning: trippeldiagnostik

- 1) Klinisk undersökning
- 2) Bliddiagnostik: mammografi, ultraljud, MR

3) Punktion

Prediktiva biomarkörer och behandling

- **ER** - östrogenreceptor. ER-positiv endokrin behandling. Blockera syntesen av estradiol
- **HER2** - amplifiering. Antikroppsbehandling
- **PR** - progesteron. Prognostisk faktor. Negativ/låg PR sämre prognos
- **Ki67** - proliferationsfaktor. Kemoterapi
- Saknar ER, PR, och HER2 - **trippelnegativ** bröstcancer: BRCA1/2 mutation oftast hos yngre. Kemoterapi.

Histologisk gradering 1–3

- Tubularitet: mängden körtelstruktur
- Kärnatypi: fulhet på kärnan
- Mitoser: antalet mitoser

Cervixcancer

Utveckling:

- 1) En stor andel av cervixcancer orsakas av persisterande HPV infektioner/onkogen form av HPV (HPV 16 & 18).
- 2) Processen sker i flera steg och orsakar gradvis stigande grad av dysplasi (CIN)
- 3) HPV infekterar basala cellerna i transformationszonen eftersom epitelet där är tunt och integrerar med cellernas genom. HPV inaktiverar tumörsuppressorererna pRb (E7) och p53 (E6).
- 4) Skivepitelcellerna i cervix kan då prolifera okontrollerat. Omvandling av endocervikala celler till skivepitelceller genom metaplasi
- 5) Det tar 10–20 år innan utvecklingen leder till cervixcancer.
 - **LSIL/CIN 1** = koliocyter, benign
 - **HSIL/CIN 2+3** = omogna basalceller med kärnträngsel, pleumorfism och förlorad celldelning, malign. Vid behandlad CIN 3 är risken för recidiv stor då patientens immunförsvar tidigare låtit HPV infektionen vara kvar. Dock lär det ta tid innan patient blir sjuk igen.

HPV - humant papillomvirus

Är den vanligaste faktorn bakom cervixcancer och kan också orsaka andra ano-genitala cancerformer (vulva, vagina, penis, anus), larynx, orofarynx, hud.

Inga fall av cancer orsakad av HPV2 har beskrivits.

Fotvårta = en benign hudtumör/ett skivepitelpapillom. HPV2 orsakar fotvårta.

Hepatit infektion kan undersöka på två sätt:

PCR - polymeras chaine reaction

En mycket känslig och specifik metod för påvisande av virus (virusets nukleinsyra). Kan ge ett svar relativt tidigt i sjukdomsförloppet.

- 1) Om det aktuella virusets nukleinsyra finns i provet, så kan den baspara med primers
- 2) DNA polymeras bygger sedan ett stort antal kopior av virusets nukleinsyra som amplifieras - produkten kan sedan analyseras med en fysikalisk metod

Enzymo ImmunoAssay - EIA

EIA för antikroppar, påvisar patientens immunsvaret (inte själva viruset). Antikroppar bildas som en del av det adaptiva immunförsvaret mot infektioner. Vid diagnostik av ett virus kan man undersöka om patienten bildat antikroppar mot olika virusantigener. Dock kan antikroppar först påvisas dagar till veckor efter infektion och insjuknande.

- 1) Viruset fästs på botten av en plastskål
- 2) Om patientens prov innehåller antikroppar IgG, IgM mot viruset, kommer antikroppen att binda in.

Hjärntumörer

Vanligaste hjärntumörerna hos barn <20 år

- pilocytisk astrocytom – cerebellum
- ependymom – gliom som uppstår ur ependymocyter
- medulloblastom – ursprung i cerebellära stamceller

Vanligaste hjärntumören hos vuxna >60 år

- Meningiom – araknoidala celler
- Glioblastom – astrocyt och oligodendrocyt stamceller, neurala stamceller

Tumörer som vanligast metastaserar till hjärna:

Malignt melanom, bröstcancer, koloncancer, klarcellig njurcancer, lungcancer

Osteoporos - bensjukhet, vanligaste hos kvinnor, äldre

- Minskad bendensitet → svagt skelett och ökad risk för fraktur: ryggkota, revben
- Reduktion av total mängd benväv
- Normal kvot bindväv
- Typ 1 = ökad benresorption
- Typ 2 = senil OP minskad benbildning
- Orsaker: multipelt myelom, malnutrition, endokrina rubbningar.

Läkning av benvävnad

- 1) Granulationsvävnad med kärl och fibroblaster växer in i fraktur hematomet
- 2) Bindväven växer till och överbryggar frakturändarna - callus
- 3) En del av fibroblasterna differentieras ut till kondrocyter vilket bildar broskmatrix
- 4) Broskmatrixen mineraliseras småningom och kommer att tjäna som bas för osteoblaster, vilken bildar osteoid.

För att ben ska läkas kräver läkningen blod- och näringstillförsel samt stabilitet av benet

Broskbildning- kondrogenes

1. Aggregering av mesenkymalceller
2. Mesenkymalceller differentieras till kondroblaster som börjar bilda matrix → omoget brosk
3. Proliferation av kondroblasterna till kondrocyter, som klumpar ihop sig och bildar kondron.
4. Hypertrofi av kondrocyterna, pga. otillräcklig näringstillförsel resorberas de sin egen matrix. De slutar dela sig och ökar i storlek istället → moget brosk
5. Förkalkning av brosket omvandlas nu pga. att cellerna dör. Bryts ned av fagocyterande kondroklaster och återvinns sedan till nytt brosk.

Multipel myelom

Plasmaceller producerar vanligtvis en stor variation av immunglobuliner (icke-klonal).

- 1) Genetiska mutationer som ackumuleras över tid i en typ av plasmacell
- 2) En typ av plasmacell börja prolifera abnormalt
- 3) MGUS
- 4) En liten del av MGUS leder över tid till fortsatt prolifering av denna plasmacell
- 5) Myelom
- 6) Ig lättkedjor ansamlas i tubuli → skadar → minskad njurfunktion
- 7) Ökar osteoblastexpression av RANK → osteoklast aktivitet → osteoporos: frakturer och hyperkalcemi
- 8) Monoklonala plasmaceller överkör normal benmärg → tränger ut produktionen av RBK → minskad mängd: anemi

M-komponent = monoklonala immunglobuliner, tillverkad av en och samma B-cell/plasmacell

Anafylaxi

- 1) APC binder allergen: presenterar för Th-celler
- 2) Th-celler med cytokiner aktiverar B-celler att producera IgE antikroppar
- 3) Mastceller och basofiler blir överaktiva
- 4) Prostaglandiner, leukotrien, heparin, histamin frisätts
 - a) Glattmuskelkontraktion
 - GI-spasm: kramp, kräkning, diarré
 - Bronkospas: andningsnöd
 - b) Superficial vasodilatation: rodnad
 - c) Systemisk vasodilatation: hypotension
 - Neurogen: medvetslöshets
 - Kardiogen: arytmier, ischemi
 - d) Histamin leder även till ökad kärlpermeabilitet → utslag/urtikaria & ansiktssvullnad

Behandling:

1. **Adrenalin:** häver vasodilatation med vasokonstriktion → höjer systoliska BT. Vasokonstriktion i hud → urtikaria, svullnaden minskar. Beta effekt: relaxation av bronkerna, inotrop och konotrop effekt på hjärtat → HF ökar, HVM ökar, BT ökar.
 - Beta adrenerg effekt medför också att den intracellulära produktionen av cAMP ökar i mastceller och basofiler → avbryter ytterligare aktivering och frisättning av mediatorer från cellerna.
 - Adrenalin verkar direkt, närmst omedelbar effekt
2. **Antihistamin:** blockerar fritt histamin på H1-receptor → motverkar rodnad, urtikaria, vasodilatation, kontraktion av glattmuskulatur i bronker och GI-kanal.
 - Långsammare än adrenalin 30–40 min. Har en liten effekt på BT.
3. **Kortison:** har ingen omedelbar effekt vid behandling av anafylaxi eftersom den tar minst 2 timmar innan den börjar verka. Istället används den för att blockera sena effekter (den bifasiska delen) av den allergiska reaktionen.

Kompartiment syndrom

Innebär att en muskel sväller så att den eller närliggande blodkärl och nerver skadas. Ökad volym i något kompartiment pga.:

- Färskt trauma med blödning och svullnad

- Muskelhypertrofi pga. kraftig fysisk aktivitet
- Tryck från utsidan t.ex. gips

Detta leder till minskat blodflöde till området → nekros av vävnaden

Symtom: svår smärta, svag puls och blek extremiteten, minskad rörelseförmåga, domningar.

KLINISK KONSULTATIONSTEKNIK

Nedsatt känsel i fötter/nedsatt vibrationssinne - **Polyneuropati**

Symtom: domningar, smärta, obehag, svaghet och känselnedsättning

Utredning:

- Vibrationssinne med stämgafl
- Ytlig sensibilitet
- Reflexer
- Grovkraft

Orsaker: bristsjukdomar B1, B6, B12, Diabetes, Uremi, infektioner, intoxicationer.

Puls = pulsen är ett resultat av hjärtats ejection, pulsen noteras under systole när blodvågen når pulsstället. Tryckvågor som genereras av hjärtat i systole flyttar på artärväggen.

Pulsförsvagning

- Minskad venösåterfyllnad: pumpas en mindre mängd ut i blodsystemet vid varje kontraktion → svagare puls.
- **Claudicatio intermittens:** arterioskleros med kärlförträngning orsakad av rökning, diabetes, hypertoni, hyperlipidemi.

Perifera pulsar

Ljumsken	- A. femoralis
Knäveck	- A. poplitea
Bakom inre malleolen	- A. tibialis posterior
Fotryggen	- A. dorsalis pedis

Pulsundersökning

Fot-Ankel index: mäter blodtryckskillnaden mellan foten och ankel. Icke-invasiv.

- Vid oklusiv sjukdom minskar det distala blodtrycket och därmed ankeltrycksindexet. Kan inte avgöra orsaken endast konstatera oklusion.
- Nackdel är att vid uttalat ödem och ateroskleros ger det falsk förhöjt ankeltryck. Vid ateroskleros är kärlen stela och förkalkade vilket gör att manschetten inte kan komprimera kärlen. → remiss till tå-tryckmätning

Ultraljudundersökning: kan påvisa om det finns en hemodynamiskt betydelsefull stenosis genom att mäta hastighetskvoten av flödes hastigheten innan förträngning och den maximala hastigheten i förträngningen. Icke-invasiv.

Angio: invasiv och kontrastbelastande

MR-angio: precis anatomisk kartläggning inför ställningstagande till invasiv kärlbehandling. De ger extensiv anatomisk information av den arteriella cirkulationen.

Smärtanamnes:

- **Förlopp:** har smärtan flyttat på sig? Plötsligt eller smygande? Bättre eller sämre?
- **Lokalisation:** vart är smärtan? Utstrålning? Avgränsad eller diffus?
- **Karaktär:** intervaller? Molande? Brännande? Värk? Krampande? Intensitet?

SBAR

Situation: patientens sökorsak

Bakgrund: anamnes

Aktuellt: status, labb-prover, vitalparametrar

Rekommendation: preliminär bedömning och uppföljning

Hjärt- och lungräddning: HLR

Viktiga åtgärder/kontroller innan påbörjad HLR:

- Medveten?
- Fri luftväg?
- Andning?

Utförande av HLR:

1. Larma!
2. Placera ena handen över den andra mitt på bröstbenet mellan bröstvårtorna
3. Tryck ned bröstkorgen minst 5 cm
4. Håll en takt av 100–120 tryck/min
5. Tryck 30 gånger
6. Inblåsningar: öppna luftvägen genom att ålla en hand på pannan, böj huvudet bakåt och lyft upp hakan med andra handen
7. Knip igen personen näsa, placera din mun tätt intill och blås in luft till bröstkorgen höjer sig
8. Gör 2 inblåsningar
9. Och börja om processen igen till ambulans ankommer

Hjärnan – EEG-registrering

Placering av elektroder: placeras i rutmönster enligt 10-20 systemet med referenspunkter i näsroten och nackbenets förgreningspunkt.

Alfavågor: hjärnan grundrytm, observeras i vaket avslappnat tillstånd med slutna ögon.

Vågorna uppkommer vid normalt över nackloberna: parietalt, occipitalt – visuella intryck.

Tryckökningsundersökning:

Bed-side undersökning kan ökat tryck observeras utan tryckmätning.

Genom **ögonbottenspegling** kan papillens utseende/form observeras. Detta beror på att ett av cerebrospinalvätskerummen omger optiska nerven fram till näthinnan → vid ökar tryck kommer detta vätskerum att pressa vävnaden mot näthinnan.