

Nedbrutna lärandemål - BV5 - Del I

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning	1
Allmän farmakologi och blod	3
Allmän farmakologi	3
Alkoholmetabolism	16
Blodets kemi, anemier och nutrition	19
Hemostas – fysiologi, patofysiologi och farmakologi	29
Immunologi och inflammation	39
Immunologi och inflammation	39
Immunfarmakologi	60
Introduktion till patologi	70
Cellskada, celldöd och anpassningar	87
Tumörlära	96
Tumörklassifikation	96
Epidemiologi	101
Etiologi	101
Patogenes, tumörgenetik och tumörcellers biologiska egenskaper	104
Maligna tumörers inverkan på den levande organismen	115
Metoder för tumördiagnostik	116
Farmakologi	122
Hematoonkologi (maligna sjukdomar i benmärgen och i lymfatiska systemet)	124
Myeloiska maligniteter	124
Leukemier och lymfom	126
Muskelfysiologi och patofysiologi	138
Skelettmuskel och hjärtmuskel - jämförelse	138
Skelettmuskel	143
Hjärta	146
Hjärtsjukdomar	155
Biokemi och nutrition	171
Cirkulation	174
Cirkulationsfysiologi och -farmakologi	174
Cirkulationspatologi	187
Respiration	196

Andningsfysiologi och -farmakologi	196
Ventilation	196
Pulmonellt blodflöde	203
Gasutbyte och transport	204
Andningsreglering	208
Integration respiration och cirkulation	210
Respirationsorganens patologi	211
Njuren	225
Njurfunktion	225
Fysiologi	225
Patofysiologi & Farmakologi	234
Renal Autoreglering	235
Fysiologi	235
Patofysiologi	238
Vatten & Saltbalans	239
Fysiologi	239
Fysiologi och Patofysiologi	243
Hormonell Reglering	246
Fysiologi	246
Patofysiologi	249
Farmakologi	252
Diuretika	253
Farmakologi	253
Syra-basreglering	257
Fysiologi & Patofysiologi	257
Medicinska njursjukdomar	263
Urologiska sjukdomstillstånd	268
Reproduktion och Endokrinologi	270
Hormonell reglering av kalcium & fosfat	270
Tillväxt och pubertet	276
Kvinnlig reproduktion och sjukdomar i kvinnliga reproduktionsorganen	279
Manlig reproduktion och sjukdomar i manliga reproduktionsorganen	292
Könsdifferentiering	302
Graviditet och förlossning	304

Allmän farmakologi och blod

Allmän farmakologi

Beskriva olika administreringsvägar av läkemedel och dessas fördelar och nackdelar.

→ **Enteral administration** = administrering med mag-tarmkanalen.

◆ **Sublingual** - under tungan

Fördelar:

- + Läkemedel når systemcirkulationen direkt
- + Undgår förstapassagemetabolism
- + Snabb absorption

Nackdelar:

- Absorption påverkas av pH/annat från munnen
- Alla läkemedel kan inte administreras sublinguallt
- Sura läkemedel kan ge missfärgning av tänder/karies

◆ **Rektal** - via rektum

Fördelar:

- + Till viss del undgår förstapassagemetabolism
 - + Eftersom alla kapillärer återgår inte till systemcirkulationen via v. porta.
- + Oberoende av maginnehåll
- + Fungerar även om pat kräks / inte kan ta oralt

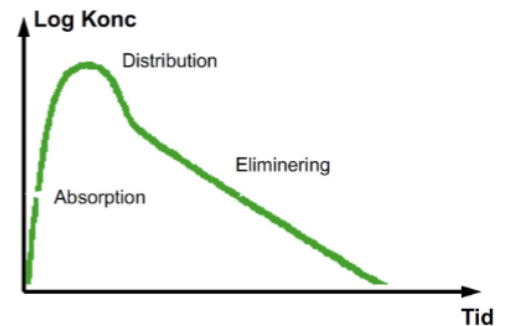
◆ **Peroral** - via munnen

Fördelar:

- + Preparat behöver inte steriliseras innan användning
- + Lätt att administrera själv
- + Bra absorption
- + Säkert och ekonomiskt

Nackdelar:

- **Kräver compliance** = huruvida patienten kommer ta läkemedlet de behöver eller inte. T.ex patient känner sig bättre och fortsätter ej med läkemedel eller att patienter avstår från läkemedlet pga av rädsla för biverkningar.
- **Långsam absorption och effekt**
 - Tarmmotoriken kan påverka läkemedlets effekt.
- **Förstapassage metabolism**
 - *Presystematisk metabolism* = *förstapassagemetabolism*. Det innebär att nedbrytningsprocessen sker på flera ställen t.ex tunntarm och lever → mängden läkemedel som når blodbanan blir mindre.



- **Interaktioner**

- Samtidigt födointag kan minska mängden läkemedel som når blodet pga magsäckens tömningstid.
- Sjukdomar i mag-tarmkanalen
- Läkemedelsinteraktioner kan påverka absorptionen.

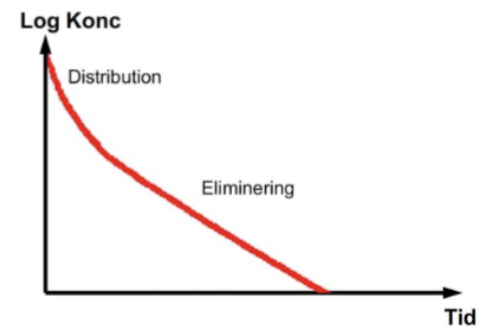
- **Irriterande och osmakliga läkemedel** → sänker compliance.

→ **Parenteral administrering** = “*direkt in i kroppen*”, dvs administrering direkt i blodet eller extracellulärvätskan.

◆ **Intramuskulär**

◆ **Subkutan**

◆ **Intravenös** → ger ingen absorption av läkemedlet, går direkt i blodbanan. Det kommer direkt gå till distribution och eliminering av läkemedlet. Koncentrationen av läkemedlet kommer därför bara gå ner.



Fördelar:

- + Undviker förstapassagemetabolism
- + Snabb effekt
- + Större mängd läkemedel kan bli administrerat.

Nackdelar:

- Administrationen måste vara på sjukhus, kan inte ske hemifrån.
- Kan inte tas bort snabbt om det uppstår biverkningar
- Kan leda till hemolys eller nekros på vävnader bredvid vener
- Preparat behöver steriliseras innan användning

→ **Annan administrering**

◆ **Inhalation**

◆ **Intranasal**

◆ **Transdermal**

◆ **Lokal effekt på vävnaden**

Redogöra för absorption av läkemedel, faktorer som påverkar absorptionen, samt metoder för att erhålla fördröjd absorption

Absorption av läkemedel - kroppens upptag av läkemedlet → når blodet.

Faktorer som påverkar absorption:

Läkemedelsegenskaper:

- Löslighet: Fett- eller vattenlöslig.

- Joniseringsgrad = Beror på om läkemedlet är en syra eller bas och omgivningens pH
 - En joniserad /laddadmolekyl är mer polär och vattenlöslig.
 - En ojoniserad/oladdadmolekyl är mer opolär och fettlöslig → kan enklare passera cellmembranet.

Ett läkemedel är oftast svaga syror eller svaga baser.

- Partikel-, molekyelstorlek: Större molekyler har svårare att ta sig genom cellmembran utan transport.
- Sönderfallshastighet: När man tar en tablett avgör tiden det tar för den att brytas ned hur mycket läkemedel som kan frisättas och därmed absorberas.

Administrationsstället:

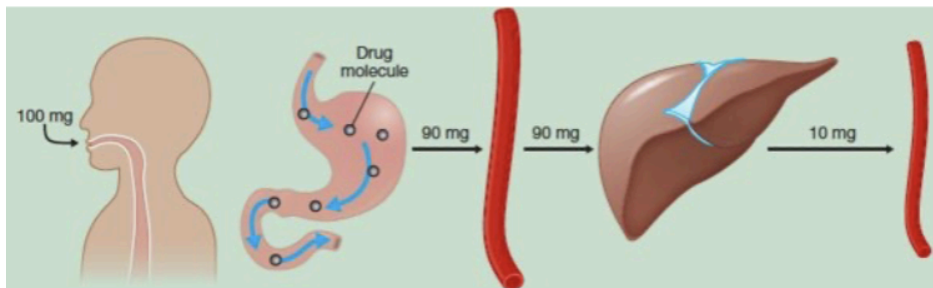
- Blodgenomströmning: Region med mindre blodflöde minskar absorptionen och vice versa.
- pH
- Absorptionsyta: Stor yta t.ex som i tunntarmen → mer läkemedel absorberas.
- Aktiva transporter

Innemiljöfaktorer

Patientfaktorer

- Tarmmotorik (t.ex diarré)
- Sjukdomar i magtarmkanalen t.ex påverkan på tunntarmen vid crohn's sjukdom.

Förstapassagemetabolism



→ Läkemedel som intas peroralt genomgår nedbrytning i mag-tarmkanalen samt i levern innan läkemedlet når systemiska kretsloppet. En hel del kommer alltså att brytas ned innan det kommer till blodbanan. Detta händer inte med alla läkemedel vi tar.

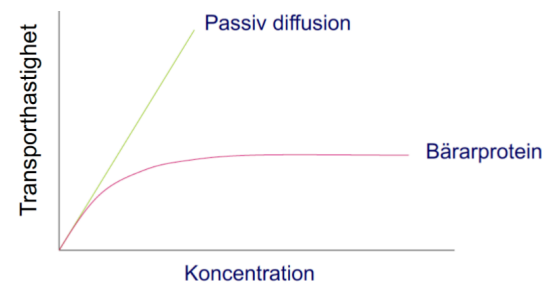
Effluxpumpar - P-glykoproteiner

Läkemedel kommer in i enterocyter (celler i tunntarm) och de pumpar tillbaka läkemedel till tunntarmen. Denna mekanism är till för att skydda oss mot toxiner men de verkar även på läkemedel och påverkar därmed dess absorption.

På vilka sätt kan absorption ske?

Diffusion = passiv transport

- Detta sker för läkemedel som är små molekyler och fettlösliga (lipidlöslighet)



- Sker via koncentrationsgradienten och utan transportproteiner.

Diffusion via porer → aquaporiner (=kanalproteiner främst för passage av vatten)

Carrier proteins (mättnadskinetik)

- Underlättad transport = faciliterad transport.
 - Läkemedel som varken är fettlösliga eller små och kan inte diffundera över membranet. De behöver transportmolekyler.
 - Transporteras i koncentrationsgradientens riktning.
 - Är ej energiberoende men kräver ett bärarprotein.
- Aktiv transport
 - Mot en koncentrationsgradient (från lägre till högre)
 - Energikrävande

Endocytos = process där celler absorberar material från utsidan genom att innesluta det med sitt cellmembran.

Hur man saktar ned absorption → leder till förlängd effekt av läkemedel:

- **Tillägg av vasokonstriktor** → tex adrenalin i samband med lokalanestetika.
- **pH av lokal administrering** → laddar vi läkemedlet kan det ej ta sig genom cellmembranet.
- **Magtömning** → Ju snabbare magtömning, desto snabbare absorption. Mat kan hjälpa absorption.
- **Mag-tarmkanalens peristaltik** → Långsam rörelse kan hjälpa absorption av läkemedel som upplöses bara i tarmen.
- **Närvaro av andra läkemedel**
- **Läkemedelsformulering** → Flytande form av läkemedel kan lättare ta sig genom cellmembranet medan en kapsel först måste brytas ner.

Efter absorptionen kommer det som finns kvar av läkemedlet nu **distribueras** till målstället i kroppen.

Definiera begreppen biologisk tillgänglighet samt kunna beräkna denna.

Biologisk tillgänglighet = biotillgänglighet (F).

→ Den andel av en given läkemedelsdos som når systemkretsloppet i oförändrad form oavsett administreringsväg (oralt, topikalt, ögondroppar...).

Man jämför **AUC (area under the curve)** = mått som redogör hur mycket av ett läkemedel vi blir exponerade för (total exposition). Detta gör man för att förstå vilket administrationsätt som är mest effektivt (fokus på absorption av läkemedel). Intravenöst har 100% biologisk tillgänglighet ($F = 1$) pga att den går direkt till systemkretsloppet. Den har således ingen absorption. Därför jämför man alltid med intravenös administrering för att se hur mycket av läkemedlet vi förlorar vid annan administrering, *se beräkningen nedan*.

$$F = \frac{AUC_{p.o.}}{AUC_{i.v.}}$$

P.o = peroralt i detta fall. Man väljer AUC av det specifika administrationssätt man ska beräkna.

I.v = intravenöst (alltid 100%)

F = biotillgänglighet

Redogöra för vilka faktorer som kan påverka biologisk tillgänglighet

Faktorer som påverkar biologisk tillgänglighet är:

- **Absorption**
 - *Se lärandemål om absorption ovan.*
- **Effluxpumpar - P-glykoproteiner**
 - Proteiner som kan pumpa tillbaka ämnen (bl.a läkemedel) med enterocyterna tillbaka till tunntarmens lumen för att skydda mot toxiner. När läkemedel pumpas ut ur en cell, där den egentligen ska ge effekt, till tunntarmen kommer det minska den biologiska tillgänglighet. Minskar absorptionen av läkemedel.
- **Förstapassagemetabolism**
 - Principen om att blodet går igenom magtarmkanalen och levern först där det finns enzymer som bryter ner läkemedel som blivit administrerat innan det når det systemiska kretsloppet. *Se lärandemål om absorption ovan för förklaring.*

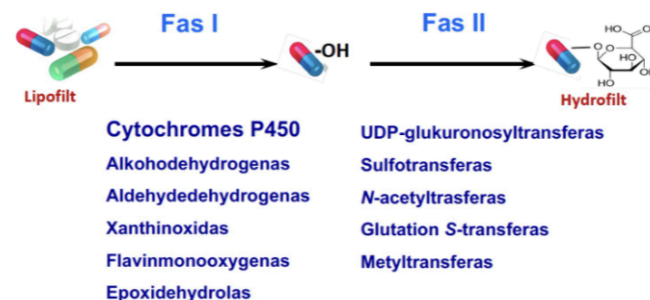
Beskriva för metabolism av läkemedel, inklusive metaboliserande organ, Fas I och II reaktioner, samt involverade enzymssystem.

Vattenlösliga läkemedel elimineras i urinen.

Fettlösliga läkemedel reabsorberas tillbaka till blodet och det går genom levern för att kunna göra de mer vattenlösliga så att det blir enklare att elimineras ut ur kroppen med urinet. Detta är **metabolismen** och sker i två faser: *Fas I och Fas II*.

Vid **fas I** kommer **cytokrom p450 oxidas molekyler (CYP-enzym)** göra så att läkemedlet blir mer reaktivt genom *oxidation, reduktion* och/eller *hydrolysis*. CYP-enzym är ansvariga för 80% av fas I metabolismen i levern. Finns även andra enzymer såsom alkoholDH som kan modifiera alkohol och andra läkemedel. Mycket av reaktionen sker i levern men det sker även i viss mån i tarmen. Detta ger upphov till förstapassagemetabolismen.

Vid **fas II** sker en konjugering som gör läkemedlet mer vattenlösligt (hydrofilt) och reaktivt → elimineras lättare med urinet. **Glukuronyltransferas** är ett viktigt enzym i denna process.



Redogöra för och diskutera faktorer som påverkar metabolismen (t.ex. interindividuell variation, enzyminduktion, bioaktivering).

Interindividuell variation: metabolismen skiljer sig mellan olika individer eftersom alla har olika gener för de metabola enzymerna som gör att de uttrycks olika. Vidare uttrycks generna också olika mycket som varierar mängden enzym.

Enzyminduktion: Ökning av syntesen av ett enzym vilket ökar metabolismen av ett läkemedel → läkemedelskoncentrationen minskar och eliminering av läkemedlet *ökar*.

Enzymhämmning: läkemedel och annat t.ex grapefruktjuice minskar aktiviteten hos enzymer. Grape fruit hämmar **CYP3A4** → *minskad* förmåga att metabolisera läkemedel → läkemedelskoncentrationen ökar.

Bioaktivering: Bioaktivering innebär att läkemedel administreras som prodrug, det vill säga en inaktiv eller inte fullt aktiv form av läkemedlet. När läkemedlet sedan metaboliseras i kroppen aktiveras det och blir verksamt.

Efter ett läkemedel har metaboliserats kommer sista fasen inledas → **eliminering/utsöndring av läkemedel**.

Beskriva hur olika läkemedel kan ha interaktioner och påverka deras respektive effekt

Vid intag av ett läkemedel kan interaktion med andra läkemedel påverka dess effekt. Ett exempel på sådan påverkan är att erhålla en fördröjd absorption genom tillsättandet av en vasokonstriktor (minskat blodflöde) som leder till en förlängd effekt av läkemedlet. Läkemedel som normalt binder till vissa blodproteiner och därmed får en lägre distribution kan få ökad distribution om andra läkemedel, vilka har högre affinitet för blodproteinerna finns i kroppen. Metabolismen kan påverkas av andra läkemedel genom enzyminduktion eller enzymhämmning.

Identifiera lämpliga databaser för information om läkemedelsinteraktioner (Janus, FASS)

FASS → <https://www.fass.se/LIF/startpage>

Janus (<https://janusinfo.se/>). I Janus finns även *Kloka listan* som innehåller läkemedel som rekommenderas för behandling av vanliga sjukdomar, denna är specifik för region Stockholm.

Läkemedelsverket är ytterligare en hemsida.

Prova använda TakeCares läkemedelsjournal för att ordinera, administrera och förskriva.

Diskutera betydelsen av genotypning (personalized medicine) för optimering av läkemedelsbehandling.

Genotypning = En metod för att visualisera en eller flera gener i en levande organism.

Grunden till genotypning handlar om hur generna påverkar omsättningen av läkemedel och det farmakologiska svaret på en behandling → farmakogenetik. Samma läkemedel kan ge olika effekter t.ex pga variationen i enzymgener som påverkar nedbrytning av läkemedel. Aktiviteten varierar enligt en normalfördelningskurva kring ett medelvärde. Mutationer hos olika cytokromoxidaszymer (enzymer som har hand om metabolismen) kan leda till att de blir överaktiva att metabolisera läkemedel eller inaktiva. Man vill därför genotypa patienter innan man bestämmer doser av ett visst läkemedel.

Målet med *genotyping* är att undvika läkemedelsbiverkningar.

En patients olika gener kommer kategorisera patienten i en av dessa 4 grupper:

- Poor metabolizer

Effekten av läkemedlet kan bli enorm och ge toxiska effekter.

- Intermediate metabolizer

Patient har polymorfism som gör att det ges en väldigt kraftfull effekt med kraftfulla biverkningar.

- Extensive metabolizer

Normalt. Man kan ha god effekt och normal nivå av biverkningar.

- Ultra-rapid metabolizer

Gör att effekter kan utebli av en viss dos av läkemedlet.

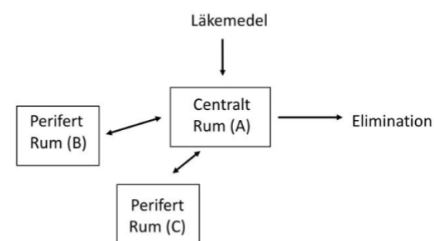
Man vill således veta vilken grupp en patient tillhör för att kunna justera dosen som är huvudmålet.

Redogöra för distribuering av läkemedel, faktorer som påverkar denna distribuering, samt betydelsen av distribuering för effekt/duration av vissa läkemedel

Distribution = fördelningen av ett läkemedel i kroppens vävnader och organ efter att det har absorberats i blodomloppet.

Faktorer som är avgörande för ett läkemedels distribution:

- Läkemedlets grad av fettlöslighet
- pH i kroppens olika vätskerum
 - Magsaft har pH 3, plasma har pH 7,4 och urin har pH 8.



- Om läkemedlet är oladdat går det genom cellmembranet men det blir svårare om det är laddat.
- Det finns olika läkemedel som är svaga syror eller svaga baser. Ett starkt läkemedel kommer snabbt bli laddat och är därför svårare att distribuera.
- Förekomst av biologiska barriärer t.ex BBB (blod-hjärn-barriären)
- Förekomst av transportprotein
- Genomblödning av organet → blodflödet.
 - Ett organ med mer blod har lättare att distribuera läkemedel till.
- Graden av protein- och vävnadsbindning
 - Sura läkemedel binder oftast till *albumin* i plasma.
 - Basiska läkemedel binder oftast till andra proteiner såsom *beta-globulin* för att transporteras i plasma.
 - → Detta ger en långsammare effekt och distribuering
- Närvaro av andra läkemedel
 - Läkemedel kan tävla om samma bindarproteiner vilket betyder att chansen för att läkemedel är fria ökar. Mer fritt läkemedel kommer gå genom cellmembranet och ge större effekt.

Betydelsen av distribuering för effekt/duration av vissa läkemedel:

- Plasmaproteiner:

Ett läkemedels effekt beror på dess fria koncentration i plasma. En hög plasmaproteinbindning medför att läkemedlet stannar kvar i blodbanan → minskad distribution. Hög grad av proteinbindning kan leda till långsam eliminering och kvarstår i blodet.

- Vävnadsbindning:

Läkemedel kan binda till vävnadsproteiner som leder till ökad distribution. Om det binder starkt till vävnadsprotein kommer ackumulering i vävnader ske och det kan leda till en toxisk effekt i specifik vävnad.

Efter läkemedel distribuerats kommer det genomgå **metabolism**.

Definiera begreppet skenbar distribueringsvolym samt kunna beräkna denna

Skenbar distribueringsvolym (V_d) = den hypotetiska volym, vätska som krävs för att allt läkemedel ska få plats i kroppen, med samma koncentration som läkemedlet har i plasma. Man får således information om hur lätt det är för läkemedlet att distribueras utanför blodbanan, till exempel i olika vävnader. Det är en skillnad på V_d hos vattenlösliga- och fettlösliga läkemedel. *Vattenlösliga läkemedel* kan diffundera i det interstitiella fördelningsrummet men förmodligen inte vidare intracellulärt i någon större omfattning. Det betyder att det finns i en mindre volym. *Fettlösliga läkemedel* kan diffundera med lätthet över biologiska membran och då även sprider sig intracellulärt och in i fettvävnaden.

- En **låg** skenbar distributionsvolym indikerar att läkemedlet har en tendens att stanna kvar i blodet och inte sprids så mycket i kroppens vävnader → *vattenlösligt läkemedel*.
- En **hög** skenbar distributionsvolym tyder på att läkemedlet distribueras brett i kroppen och når olika vävnader → *fettlösligt läkemedel*. Om vi har en V_d som är större än kroppens blodvolym kommer det ackumuleras utanför blodbanan t.ex i fettcellerna.

Beräkning:

$$V_d = \frac{F \times D}{C_0}$$

D = dosen (räknat i gram)

C_0 = teoretiska koncentrationen som vi har när $t=0$

V_d minimum är ca **4 L** eftersom det är plasmavolymen i kroppen. Det finns inget max för V_d .

F = biotillgängligheten

Redogöra för utsöndring av läkemedel och läkemedelsmetaboliter, samt beskriva faktorer som påverkar utsöndringen via urin

Utsöndring = eliminering. Den typ av cytokrom P450 (fas II enzym) som är viktigast för läkemedelseliminering är **CYP3A4**.

Utsöndring av **fettlösliga läkemedel** sker genom lever eller njure. De fettlösliga läkemedlen kan då utsöndras via gallan (faeces) eller genom njuren via urinet. Fettlösliga läkemedel metaboliseras till vattenlösliga metaboliter (hepatisk metabolism) med fas I och II metabolismen

Vattenlösliga läkemedel utsöndras endast via njurarna.

Utsöndring av läkemedel kan ske i:

- **Njurarna (urinen)**
- **Gallan (faeces)**
- Huden (svettsekretion)
- Lungor (utandningsluft)
- Bröstmjolk
- Saliv
- Tårar

Njurutsöndring av läkemedel (i urin):

1. **Glomerulär filtration** → blodet filtreras i glomeruli, ämnen i blodet filtreras ut i tubuli.
 - De flesta läkemedel passerar (ej heparin)
 - Hög plasmaproteinbindning av läkemedel kommer ge låg läkemedels-koncentration i urinet eftersom en stor del är bundet till proteinet.
2. **Tubulär resorption**

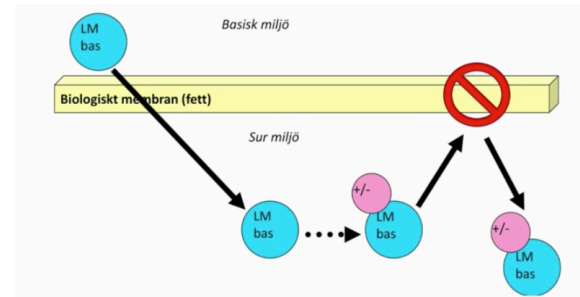
- Läkemedel med hög lipidlöslighet kommer att återabsorberas (passiv diffusion) tillbaka till blodet, dvs utsöndras långsamt.
- Polära läkemedel har låg tubulär permeabilitet och finns kvar i urinen för att de inte kan gå igenom cellmembranen tillbaka till blodet.
- Läkemedel som är svaga syror/baser ändrar joniseringsgrad med pH.

3. Tubulär sekretion

- Transport av läkemedel som är syror och organiska baser från blod till urin.
- Reducerar plasmakoncentration till nästan noll
- Transport mot koncentrationsgradient för att pumpa ut läkemedel från kroppen.

4. Jonfällor → sker i urinet.

Jonfällor innebär en uppbyggnad av en högre koncentration av ett läkemedel över ett cellmembran på grund av pKa-värdet för läkemedlet och skillnaden i pH över cellmembranet. Ett läkemedel i en basisk miljö går över cellmembranet och kommer till en sur miljö. Läkemedlet blir laddat och kan därmed inte ta sig igenom membranet och kommer ackumuleras i urinet.

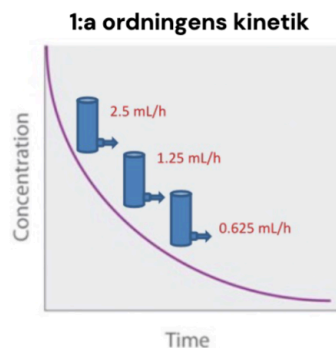
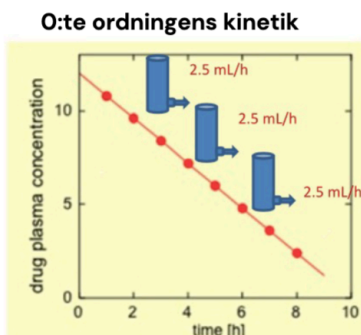
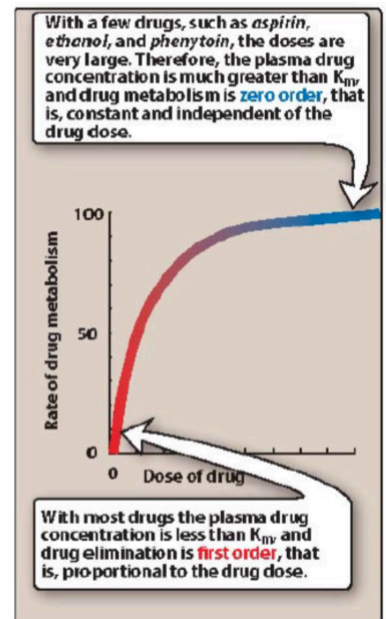


Beskriva 0:e och 1:a ordningens kinetik för eliminering av läkemedel

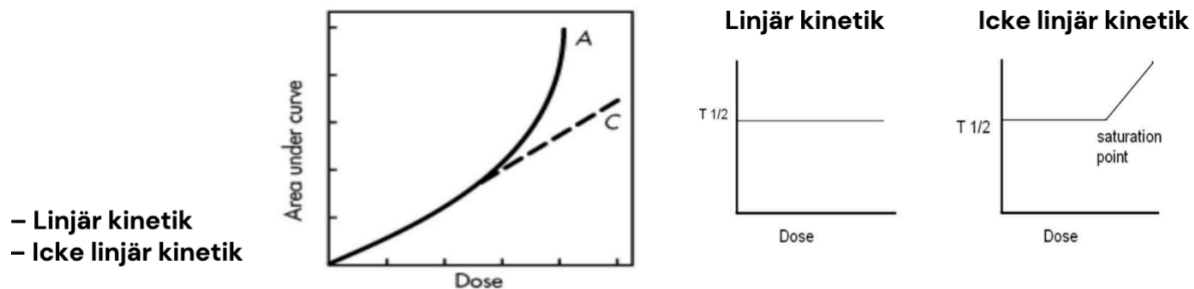
Halveringstid ($t_{1/2}$) är den tid det tar för att eliminera hälften av läkemedlet och det är direkt proportionellt mot V_d (skenbar distributionsvolym). Ett stort V_d innebär en lång $t_{1/2}$. Det är även inverst proportionellt mot clearance (Cl): Hög Cl → kort $t_{1/2}$.

0:te ordningens kinetik = mättnadskinetik = en konstant mängd av läkemedlet elimineras per tidsenhet. Hastigheten av reaktionen är oberoende av koncentrationen av reaktanterna → Enzymsystemen är mättad och eliminationshastigheten är konstant. Det är ingen konstant halveringstid.

1:a ordningens kinetik = mängden läkemedel som elimineras per tidsenhet är proportionell mot läkemedelskoncentrationen. Konstant andel läkemedel elimineras per tidsenhet. Halveringstiden är konstant och oberoende av läkemedelskoncentrationen. Enzymsystemen är inte mättade.



Beskriva dosberoende kinetik samt beskriva konsekvenserna av denna vid dosering av läkemedel.



Dosberoende kinetik = icke-linjär kinetik

Dosberoende kinetik innebär att effekten av ett läkemedel förändras i proportion till dosen. Med andra ord, ju mer läkemedel du tar, desto större blir effekten. Vid klinisk användning av ett läkemedel kan enzymer bli mättade vid ökad dos. Detta gör att läkemedlets eliminering och kinetik → övergår från 1:a till 0:te ordningens kinetik vid dosökning vid peroral administrering. Det finns därmed en tröskeldos som ändrar kinetiken. Tvärtom gäller för intravenös administrering, då den inte är dosberoende. Då går det från 0:te ordningens kinetik till 1:a ordningens. Med andra ord påverkas läkemedlets hastighet av eliminering eller metabolism av den administrerade dosen. Vid dosökning över denna gräns (enzymmättnaden) stiger plasmakoncentrationen mycket kraftigt. Det kommer betyda att när du ökar dosen av ett läkemedel, kommer elimineringen eller metabolismen av läkemedlet att öka proportionellt, och tvärtom.

Redogöra för innebörden av begreppet clearance samt vilka faktorer som påverkar låg- och högclearanceläkemedel.

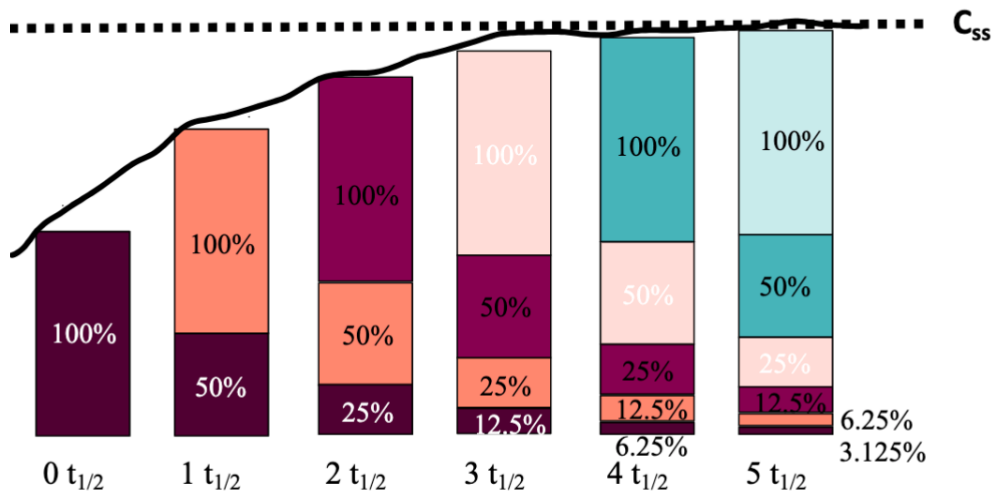
Clearance (Cl) = den plasmavolym som per tidsenhet renas från läkemedel. Det definieras som hastigheten för eliminering av ett läkemedel från kroppen i förhållande till plasmakoncentrationen av läkemedlet. Begreppet kan användas för att jämföra njurens förmåga att utsöndra olika substanser och kan beräknas med olika metoder:

Högclearanceläkemedel har en hög metabolismhastighet i levern och en snabb dissociation då det finns proteinbundet. Den begränsande faktorn i eliminering av högclearanceläkemedel är hastigheten som läkemedlet förs till levern eller njurarna med blodet.

Lågclearanceläkemedel har låg metabolismhastighet i levern och låg dissociationshastighet från blodproteiner, vilket innebär att endast det fria läkemedlet anses vara tillgängligt för dissociation. För lågclearanceläkemedel är således den begränsande faktorn enzymmängden i levern.

Redogöra för betydelsen av upprepad dosering av läkemedel samt kunna beräkna jämviktskoncentration i plasma och tid för uppnådd jämvikt vid konstant dosering.

Vid upprepad dosering kommer medelkoncentrationen i plasma stiga tills den tillförda och den eliminerade mängden läkemedel per dosintervall balanserar varandra. Det ger upphov till **jämviktskoncentrationen = “steady state” koncentration.**



Det behövs **4-5 halveringstider (t_{1/2})** för att nå **“steady state” koncentrationen (C_{ss})**. Om steady state koncentrationen av ett läkemedel ligger högre än det terapeutiska intervallet så måste man förlänga doseringsintervallet av läkemedlet.

Beräkna:

Absorption = Elimination

$$C_{\text{Steady state}} = \frac{\text{Biotillgänglighet} \times \text{Dos}}{\text{Clearance} \times \text{Dosintervall}}$$

$$C_{ss} = \frac{F \times D}{Cl \times T}$$

Kom ihåg: $Cl = k_e \times V_d$

$$C_{ss} = \frac{F \times D}{V_d \times k_e \times T}$$

Kom ihåg: $k_e = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}$

$$C_{ss} = \frac{F \times D \times t_{1/2}}{V_d \times T \times \ln 2}$$

Redogöra översiktligt för komplementärmedicinsk farmakologi, dess effekter, kvalitet, säkerhet och legala aspekter.

Vid komplementärmedicinsk farmakologi är råvarorna naturliga och därmed innehåller de oftast flera biologiskt aktiva substanser. Växtarterna som används varierar också vilket betyder att dess skördetid och tillverkningsprocess skiljer sig åt. Vid användningen av vissa växter används metoder såsom torkning, speciell extraktionsmetod eller reningsprocess. Man måste därför ta hänsyn till vissa risker såsom föroreningar eller olagliga tillsatser av läkemedelsklassade

substanser, sk. **adulteration**. Standardisering och kvalitetskontroll blir således extra viktigt vid användningen av naturmedel.

Naturpreparat som innehåller johannesört påverkar cytokrom P450-enzymerna i levern och ger en minskad effekt av läkemedlet.

Hur kontrolleras naturpreparatets kvalitet och säkerhet?

- Juridiskt begrepp
- Alla läkemedel kontrolleras innan de godkänns/släpps på marknaden.
- Framställning och tillverkning (växtförhållanden, använd växt del typ av extrakt, standardisering etc).
- Inga föroreningar och tillåtna tillsatser
- Rätt koncentration av aktiva substanser
- Misstänka biverkningar rapporteras till Läkemedelsverket.

Redogöra översiktligt för vilka risker individen kan utsättas för i samband med läkemedelsbehandling.

Risker för individen är främst kopplade till bristande patientsäkerhetsarbete, biverkningar, interaktioner och följsamhet. Läkemedel kan ge upphov till skador som kan bero på fel eller misstag i samband med hantering. Detta kräver ett förebyggande arbete för hög patientsäkerhet. Vidare kan läkemedel ge upphov till akuta och långsiktiga biverkningar. Exempel på akuta biverkningar är yrsel av betablockerare som kan ge upphov till fallolyckor. På lång sikt kan glukokortikoid användning leda till skörare hud. Det är även viktigt att tänka på ett läkemedels påverkan på foster på långsikt. En annan läkemedelsrelaterad skada är brister i följsamhet, dvs att patienten inte tar sina läkemedel på avsett sätt (compliance). Det kan vid antibiotika behandling leda till att man blir bärare av resistent bakterier. Finns även risk för beroende t.ex av opioider.

Det finns **två typer av biverkningar**:

- **Typ A:** förväntade utifrån den farmakologiska verkningsmekanismen, samt dosberoende. Exempel på dessa är blodtrycksfall av betablockerare.
- **Typ B:** oväntade, sällan dosberoende. Ofta är någon immunologisk mekanism involverad, vilket ibland kan innebära att reaktionen fortgår även efter utsättning av läkemedlet. t.ex allergisk reaktion.

Redogöra översiktligt för risker med läkemedelsanvändning ur ett miljö- och samhällsperspektiv.

Att läkemedel utvinns från växter eller andra naturliga källor kan ha en påverkan på miljön. Det kan dels leda till överexploatering av naturliga resurser men också till ett faktiskt hot mot den

biologiska mångfalden. Läkemedelsrester hamnar dessutom i miljön vilket kan leda till ekotoxiska och humanotoxiska effekter.

Ekotoxiska effekter - de som påverkar naturen och djursystemet.

Humanotoxiska effekter - de som påverkar människoliv.

- Läkemedel utsöndras vanligen genom urinen och avföring.
- Hushållen slänger/spolar ut överblivna och utgångna läkemedel.
- Läkemedel är biologiskt aktiva, många med en långsam nedbrytning i miljön.
- Läkemedel är oftast relativt fettlösliga vilket medför en risk för att substanser ansamlas i levande organismer,
 - ◆ Ex. reproduktionsstörningar hos vattenlevande djurarter genom östrogena och gestagena hormonämnen.
 - ◆ Antibiotika kan påverka bakterien i reningsverken och mikroorganism i vattenmiljön.
 - Resistensutveckling utgör en stor risk för hälsa globalt.

Identifiera lämpliga databaser och andra kunskapskällor som kan ge information om miljöpåverkan av specifika läkemedel/läkemedelssubstanser samt beskriva hur läkaren har användning av sådan information.

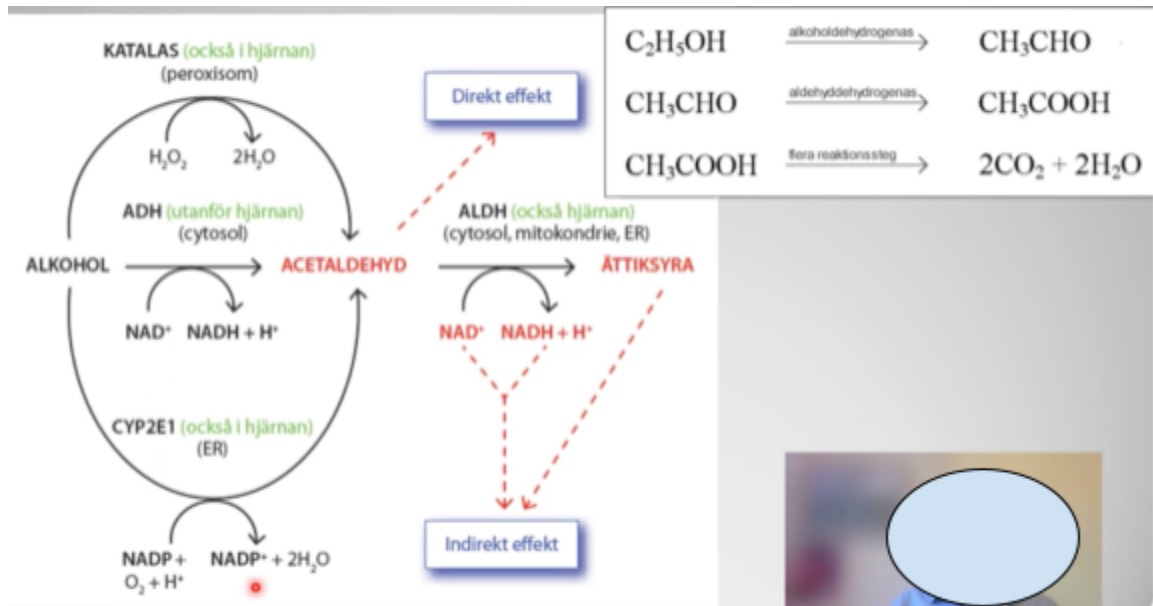
- **Janusinfo.se**
 - Regionerna har en lista över miljöbelastande läkemedel. Främst prioriteras dock patientens hälsa så det är endast vid jämförbar terapeutisk effekt och pris som läkemedel rekommenderas som har mindre risk för negativ miljöpåverkan.
- **FASS**
 - Information från tillverkaren kommer gällande miljöpåverkan och delas i försumbar, låg, medelhög eller hög miljörisk.
- **Läkemedelsverket.se**

Alkoholmetabolism

Redogöra (substrat, produkter, enzymer, coenzymer, organ, subcellulär lokalisation, genetiska skillnader) för alla steg vid omvandlingen av etanol till acetyl CoA och vidare till koldioxid och/eller fettsyror.

Alkoholmetabolism = omvandling av etanol till acetyl-CoA:

Den alkohol vi dricker är etanol.



1. Etanol + NAD^+ \rightarrow Acetaldehyd + $NADH + H^+$ mha *alcoholdehydrogenas* (ADH, det är en enzymfamilj och det finns olika versioner av ADH) i cytosolen i levern. Detta är huvudvägen.
 - a. Det finns också 2 andra vägar för att etanol \rightarrow acetaldehyd:
 - b. Etanol + $NADP^+ + O_2 + H^+$ \rightarrow Acetaldehyd + $NADP^+ + 2H_2O$ mha **CYP2E1** i ER i hjärnan.
 - c. Etanol + H_2O_2 \rightarrow acetaldehyd + $2H_2O$ mha *katalas* i peroxisomen i hjärnan.
2. Acetaldehyd + $H_2O + NAD^+$ \rightarrow Acetat (ättiksyra) + $NADH + 2H^+$ mha *aldehyddehydrogenas* (ALDH) i mitokondrien i levern, det sker även i mindre utsträckning i cytosolen i levern.
3. Acetat + CoA + ATP \rightarrow acetyl-CoA + AMP.

Acetyl-CoA går vidare i metabolismen, antingen in i citronsyracykeln (som avger CO_2) eller till fettsyrsyntesen som resulterar i bildandet av fettsyror.

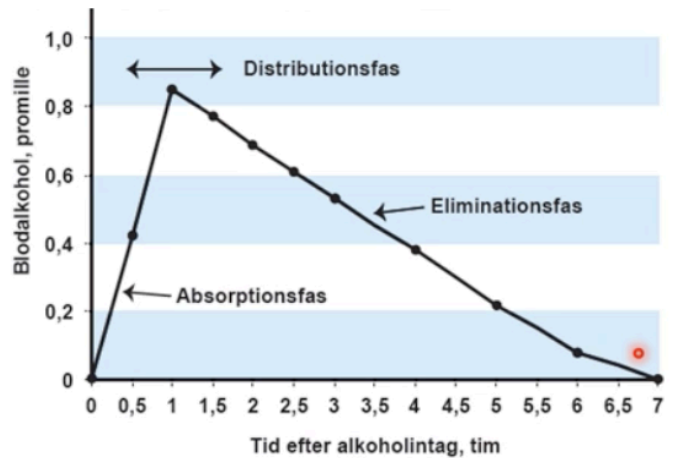
Genetiska skillnader:

Aldehyddehydrogenas gör så att acetaldehyd blir acetat. Östasiater har en genmutation (Glu487Lys) som inaktiverar det enzymet. Om man har denna mutation så stoppas all omvandling som gör att det bildas stora mängder acetaldehyd vilket resulterar i samma effekter som vid användningen av läkemedlet disulfiram (Antabus®) som ges ibland till alkoholister. Det bygger upp mängden acetaldehyd som ger enormt illamående och otrolig huvudvärk = flush syndrome.

Redogöra för bakgrunden till blodalkoholkurvan efter intag av etanol.

Alkoholmetabolismens faser:

1. **Absorptionsfas** → alkoholen tas upp i kroppen
2. **Distributionsfas** → distribueras med blodet
3. **Eliminationsfas** → beror på hur mycket man druckit
 - a. Ca 0,1 g etanol/kg kroppsvikt förbränns per timme.



Blodalkoholkurvan stiger under distribueringsfasen

och minskar därefter konstant. Etanol följer 0:e

ordningens kinetik och alkoholdehydrogenas mätas av alkohol. Kurvan påverkas av fasta och föda.

Vid fasta går alkoholhalten i blodet högre än om man ätit mat samtidigt. Maten binder till

enzymen och påverkar hur vi metaboliserar alkoholen. Enzymet mätas alltså. Vid

eliminationsfasen är det klassisk enzymkinetik som gäller. Vi ser därav ett linjärt förlopp där enzymet successivt mätas.

Redogöra för och förklara hur alkoholmetabolism kan påverka glukoneogenesisen.

Det bildas mycket NADH vid metabolismen av alkohol som förskjuter jämvikten i

glukosmetabolismen. Detta leder till hypoglykemi, dvs låga nivåer av glukos vilket stör hela

metabolismen → baksmälla. Detta resulterar i att kroppen behöver bilda mer glukos och därav stimulerar det glukoneogenesisen.

Översiktligt redogöra för interaktioner mellan etanolmetabolism och metabolism av läkemedel och andra alkoholer

Flera sorters alkohol fungerar som substrat till samma alkoholdehydrogenas.

Metanol kallas träsprit och är giftigt och kan leda till blindhet. Vid intag av metanol kan man ge

en hämmare, s.k **4-metylpirazol (fomepizol)** så att alkoholen utsöndras med urin och svett

istället. Eller så kan man konkurrera ut metanolen med etanol, detta har dock inte lika stark effekt.

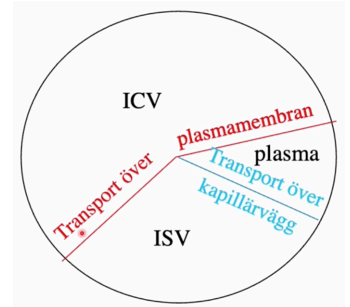
Cytokrom P450 (CYP2E1) finns i ER och bildar radikaler. Denna reagerar med fleromättade fettsyror och blir giftig. Vid mycket höga alkoholintag induceras enzymet cytokrom p450 vilket

gör att det blir mer av det enzymet. Det är även samma enzym som metaboliserar **paracetamol**. Under normala betingelser konjugeras paracetamol och sedan utsöndras med urin. Vid höga alkoholintag metaboliseras paracetamol av cytokrom P450 istället och bildar giftiga produkter såsom *N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI)* som kan ge toxiska effekter och påverka levern.

Blodets kemi, anemier och nutrition

Beskriva innebörden av begreppen kolloidosmotiskt tryck, tonicitet och osmos, samt redogöra för uppkomst av osmotiskt tryck.

Människan består huvudsakligen av vatten fördelat i olika vätskerum: **Intracellulära vätskan (ICV, ca 28 L)**, **interstitiell vätska (ISV ca 10,5 L)** och **blodplasma** (+ lymfvätska ca 3,5 L). ISV + blodplasma = **extracellulärvätska (ECV)**



Kolloidosmotiskt tryck = Skillnaden mellan osmotiska tryck i olika vätskerum. Definieras som ett tryck som strävar efter att dra tillbaka vatten från ISV till kapillärerna.

Tonicitet = En lösningens **tonicitet** bestäms av koncentrationen av de lösta ämnen som inte kan komma in i en cell. Begreppet används för att beskriva hur en lösning påverkar en cell och hur vatten rör sig över cellmembranet. Det finns tre typer av tonicitet:

- **Hypoton** → En hypotonisk lösning har lägre koncentration av lösta partiklar jämfört med cellens inre miljö. Då rör sig vattnet in i celler snabbare än det lämnar vilket kan leda till att cellen sväller. Ex. saliven är hypoton.
- **Hyperton** → En hypertonisk lösning har högre koncentration av lösta partiklar än cellens inre miljö och vatten rör sig ut ur cellen snabbare än det går in. Cellen kan således krympa.
- **Isoton** → En hyper- eller hypoosmotisk lösning kan också vara isoton. Då är lösningens koncentration av lösta partiklar densamma som cellens inre miljö. Cellens form förblir konstant eftersom vatten rör sig in och ut ur cellen med samma hastighet.

Osmos: Elektrolyter och andra lösta ämnen binder till sig vattenmolekyler. Ju mer lösta ämnen i ett medium, desto färre av vattenmolekylerna är "fria". Om man då har en barriär (ex plasmamembran) som stoppar rörligheten av de lösta ämnena så sker det en nettorörelse av "fritt" vatten över barriären så att jämvikt uppstår på bägge sidor. Denna rörelse kallas *osmos*. Osmos styr fördelningar av vatten mellan vätskerummen.

Uppkomst av osmotiskt tryck:

Skillnaden i fri vattenkoncentration är drivkraften bakom osmos. Diffusionen kommer leda till att vattnet fördelar sig mellan vätskor så att de har samma koncentration av lösta ämnen. Det osmotiska trycket är det tryck som krävs för att hålla vattennivån konstant på en sida om det semipermeabla membranet. Det osmotiska trycket beror av antalet lösta partiklar och beräknas enligt **van't Hoff's** ekvation.

Redogöra för begreppet hemolys, dess orsak och biokemiska konsekvenser

När det uppstår ett fel i vattnets fördelning mellan de olika vätskerummen så uppstår **hemolys**. Det betyder att röda blodceller går sönder. *Osmos* är det som styr denna fördelning.

Om vi har en högre halt av lösta ämnen utanför cellen så kommer vatten lämna de röda blodcellerna som då krymper ihop → *hypertonisk*.

Om vi istället har en låg halt av lösa ämnen utanför cellen så kommer vatten att krypa in i de röda blodkropparna som då sväller och det leder till hemolys → *hypotonisk*.

Ange för normala referensvärden för hematokrit och hemoglobinvärden för olika åldersgrupper. Avgränsning: diagnostiska metoder kommer på termin 4.

Hematokrit = hur stor andel av den totala blodvolymen som utgörs av erythrocyter.

Referensvärden för perifert blod (genomsnitt för alla åldrar):

Hemoglobin → 132-167g/l för män och 119-150g/l för kvinnor.

Hematokrit → 38-48% för män och 35-44% för kvinnor.

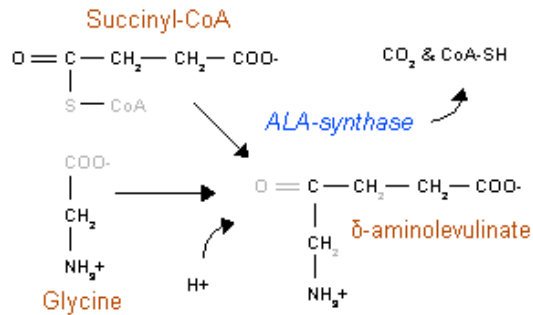
Översiktligt redogöra för biosyntesen av hem inklusive substrat och produkter i det reglerade steget (Ala-syntas)

Hem = prostetiska gruppen i hemoglobin som binder järn. Hem består av fyra pyrrol-ringar som tillsammans kallas för en **porfyrin** molekyl. Hem binder även syre via järnatomen genom en alloster effekt.

Syntesen av hem sker i steg 1 och 6-8 i mitokondrien och i steg 2-5 i cytosolen. Hem syntetiseras i åtta steg från 4 molekyler glycin, 4 molekyler succinyl-CoA och Fe^{2+} .

Det **första steget** är det *hastighetsreglerande* steget:

Steg 1:



Gly + succinyl-CoA mha *ALA-syntas* (5-aminolevulinsyra) \rightarrow CoA + CO₂

Enzym: *ALA syntas 1* i alla vävnader, särskilt levern, expressionen hämmas av hem.

Reglering: *ALA syntas 2* i benmärgens förstadier till röda blodkroppar, expressionen hämmas vid brist på Fe²⁺-joner.

Översiktligt redogöra för reglering av hembiosyntesen i benmärgen respektive levern

Det finns två olika ALA-syntas-enzym:

\rightarrow **ALA syntas 1 (ALAS1):** finns i levern och andra celler.

Är normalt låg vid biosyntes men kan induceras kraftigt vid behov. Hämmas av färdigt hem genom feedback inhibering.

\rightarrow **ALA syntas 2 (ALAS2):** finns i benmärgens förstadier till röda blodkroppar.

Regleras mha **IRE** (iron-responsive element) i mRNA:t. Det kan binda järn och därmed bestämma hastigheten. Vid järnbrist hämmas hembiosyntesen i erytropoesen. Stimuleras således av mycket fritt järn.

Redogöra för förekomst och användning av järn; inklusive rollen för: de vanligaste hemproteinerna, lagringsproteinerna ferritin och hemosiderin, transportproteinet transferrin, reglerande protein hepcidin.

Förekomst av järn: Det mesta av järnet i kroppen finns i röda blodkroppar. Finns även i monocytter, makrofager samt i benmärgen.

Hemproteinerna: Hemoglobin är ett kvartärt protein som förekommer i RBK, medan **myoglobin** är ett tertiärt protein som finns i muskelcellerna hos däggdjur. Båda innehåller järn och tar upp/släpper syre men till olika ställen (blod/muskler).

Hur lagras järn?

Ferritin och **hemosiderin** är ett lagringsprotein som lagrar järn och fungerar som vårt förråd. Ferritin återfinns i alla celler då det är ett lösligt cytosolärt protein. Det finns mest i mjältens makrofager och i leverns hepatocyter men finns även i benmärgen. **Hemosiderin** är ett olösligt protein-järnkomplex som bildas när det finns överskott av järn i kroppen. Det lagrar järn i celler,

och denaturerat ferritin. Dessa är specialiserade celler som hjälper till med immunförsvaret och borttagningen av cellulärt skräp.

Hur transporteras järnet i kroppen?

Transferrin transporterar den trevärda formen av järn (Fe^{3+}) i plasma. En transferrinatom kan binda till 2 st järn molekyler med mycket hög affinitet. Detta resulterar i att det inte finns något fritt Fe^{3+} i plasman och det är bra då järn i denna fria form kan generera fria syre-radikaler. Transferrin tillverkas i levern och är lågt vid svält och kronisk alkoholism. Transferrinets järnmättnad är ett bra mått på järnbrist.

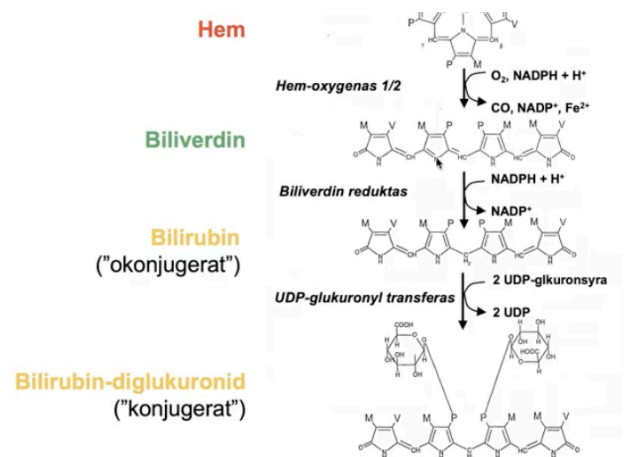
Hur regleras järnet?

Hepcidin är ett protein som reglerar mängden järn i blodet. Mängden hepcidin ökar vid inflammatoriska tillstånd vilket resulterar i en lägre järnmättnad i blodet. Detta kan i sin tur orsaka anemi.

Redogöra för nedbrytningen av hem (från hemoglobin; samtliga substrat, produkter, enzym, coenzym samt lokalisation av de olika delstegen)

Erythrocyter lever normalt i 120 dagar i blodet. När de blir gamla bryts de ned av makrofager som bryter ned hemoglobinet. Proteindelen återanvänds till aminosyror och hem:et bryts ned till **biliverdin** och **bilirubin**. Bilirubin kan gå in i cirkulationen igen eller till levern som konjugeras och får en ökad löslighet så att det sedan kan gå ut i faeces i form av **sterkobilin**. Sterkobilin bildas i tarmen från **urobilinogen** genom tarmbakterier. Det är vad som ger avföringen dess bruna färg.

1. Hem bryts ner i makrofagerna i mjälten mha *Hem-oxygenas 1* och *Hem-oxygenas 2*. Dessa enzymer använder syre för att bryta upp hem-molekylen till en linjär ring av 4 porfyrinringar. Den linjära delen av hem:et kallas **biliverdin** och är grönaktig i färgen.
2. Biliverdin reduceras vidare till **bilirubin** mha *biliverdinreduktas* → den okonjugerade formen. Bilirubin är det som kan ge gulsot vid för höga mängder. Bilirubin transporteras mha albumin till levern.
3. I hepatocyternas ER (levern) kan bilirubin konjugeras med glukuronsyra för att bli polärt mha *UDP-glukuronyltransferas*. Det bildas då **bilirubin-diglukuronid**. Detta är den konjugerade formen som är vattenlöslig och kan därmed gå ut i gallan i faeces och lite i urin.



Översiktligt beskriva tidiga/sena porfyrier i relation till hembiosyntesen

Hem består av fyra pyrrol-ringar som tillsammans kallas för en **porfyrin** molekyl.

Porfyrier = defekt i hemsyntesen som ger en ansamling av intermediärer. Dessa metaboliter går ut i hela kroppen och ger symptom (samt ofta anemi pga brist på hem).

→ Tidig porfyri:

När det sker en mutation tidigt i biosyntesen vilket ger en ansamling av "tidiga hem intermediärer". Detta har en påverkan på nervsystemet och ger neurologiska symptom såsom smärtor i buk och extremiteter, detta beror på att intermediärerna ansamlas i nerverna.

→ Sen porfyri:

Muterat enzym sent i biosyntesen → ansamling av "sena metaboliter" = porfyrier, dvs då porfyrinringen har slutits. Hudsymtom dominerar, ljuskänslig som kan leda till klåda, brännskador och blåsor. Detta tror man beror på porfyrinmedierad bildning av aktiverade syrgasmetaboliter (superoxidanjon, O_2^-). Detta ger membranskador, lysosomala enzymer kommer lösa. Cellskada och celldöd.

Redogöra för järnhomeostas, faktorer som påverkar järnabsorption, samt fysiologiska och nutritionella mekanismer bakom järnbrist och järnöverskott (hemokromatos och iaterogent järnöverskott) hos vanliga riskgrupper.

Ungefär 1-2 mg järn utsöndras varje dag och måste således kompenseras med absorption via föda. Det finns icke-hemjärn (Fe^{3+}) och hem-järn (Fe^{2+}). Den första utgör 85-90% av vårt järnintag.

Faktorer som påverkar järnabsorptionen:

Bara för att en produkt innehåller mycket järn betyder det inte att vi kommer få i oss mycket järn. Det kan finnas hämmande faktorer som gör att vi endast får i oss en liten del.

Bilden visar livsmedelsprodukter som hämmar eller stimulerar järnupptaget. Det är främst icke-hemjärns produkter som påverkas av andra livsmedelsprodukter.

Järnbrist:

Järnbrist är den vanligaste nutritionsbristen. Vid en anemi orsakad av hemoglobinbrist kommer kroppen prioritera att hemoglobinnivåerna upprätthålls och kroppen kommer då använda sig av det järn som finns i depåerna. Först när

Stimulerar (+) eller hämmar (-) järnabs	Icke-hemjärn	Hemjärn
Reducerande ämnen, exempelvis C-vit	+	
Kött	+	+
Fisk, skaldjur	+	+
Ägg	-	
Te	-	
Kaffe	-	
Komjolk	-	
Fytater	-	
Fosfater	-	
Kli och grövre ceralier	-	
Kakao, choklad	-	
Kalcium	-	(-), endast i större mängder

depåerna sjunker kommer hemoglobinnivåerna sjunka. En järnbrist behöver inte leda till en anemi utan det är först när depåerna är slut och behovet inte kan mättas som det kan klassas som en anemi orsakad av järnbrist. Förutsättning för att detta ska ske är att förlusterna sker långsamt. Detta beror på att det tar tid för depåerna att frigöra järn så om förlusterna av blod är stora och snabba hinner inte depåerna frigöra järn. Då har man lågt hemoglobin och anemi utan att ha tömda järndepåer.

Relationen mellan dagligt behov, depåernas storlek och omsättningshastighet är betydelsefulla för när bristsymtom uppstår.

Man kan få järnbristanemi pga otillräcklig kost och minskat upptag till följd av **inflammatoriska processer**. **Hepcidin** är ett protein som stänger av frisättandet av järn från depåerna. Inflammationsprocesser i kroppen stimulerar frisättning av hepcidin som gör att järn inte tillåts komma ut från depåerna.

Järnöverskott: kan orsakas av överdriven konsumtion av järn (toxiskt) eller ärftlig **hemokromatos** som innebär att serumjärn och transferrin är förhöjt. Detta kan leda till hyperpigmentering och hyperglykemi.

Redogöra för förekomst i kosten av vitamin B12 och folsyra och faktorer som påverkar deras absorption, samt riskgrupper och olika orsaker till brist.

Vad leder till B₁₂-brist?

- Finns endast i animaliska produkter och brist kan därmed uppstå vid långtidsveganism.
- Brist orsakas nästan alltid av en nedsatt absorption. Inte helt ovanligt hos äldre pga nedsatt salt syrasekretion och IF sekretion.
- Ses även vid tunntarmssjukdomar, Mb Crohn, celiaki, ventrikelresektioner (pga saltsyra sekretionen och IF minskar. Kan bero på att man tagit bort delar av ventrikeln vid obesitaskirurgi).
- Nedsatt absorption ses även vid behandling med protonpumpshämmare som hämmat saltsyraproduktionen i ventrikeln.
- Parasitinfektioner med bandmask (ovanligt med undantag i fattiga länder).

Vad leder till en folatbrist?

- Risk för brist vid ensidig kost bestående av basvaror (fattiga länder)
- Folat återfinns mest i inälvsmat, örter, gröna bladgrönsaker
- Gamla människor med ett lågt intag eller en ensidighet i kostintaget
- Kokningen leder till urlakning och förstör upp till 50% av folat
- Brist kan ses vid generell malabsorption tex vid Mb Crohn, celiaki (glutenintolerans)
- Lågt intag och försämrad absorption och ökad omsättning vid större alkoholintag.

- Ökad nedbrytning i levern av vissa läkemedel
- Gravida är en **riskgrupp** för folatbrist.

Specificera klassifikationer av anemi: orsakbaserad (blödning, ökad erythrocytdestruktion, minskad erythrocytproduktion); baserad på erythrocytmorfologi (makrocytisk, normocytisk mikrocytisk).

Anemi = blodbrist orsakad av nedsatt halt hemoglobin eller antal erythrocyter i perifert blod. Enligt WHO diagnostiseras man med anemi vid ett Hb-värde på <12g/dL hos kvinnor och <13 g/dL hos män.

Klassifikationerna av anemi sker utefter anemins patofysiologiska mekanism. Anemier kan ha tre olika underliggande orsaker:

- Blödningsanemi (akut eller kronisk: från magtarmkanal, kvinnliga genitalorgan)
- Anemi pga ökat erythrocytdestruktion
- Anemi pga nedsatt erythrocytproduktion

På kliniken gör man en klassifikation beroende på erythrocytstorlek (eller MCV-värde), dvs:

- Mikrocytisk

Vid mikrocytär anemi: Kvinna med hemoglobinhalt på 110 g/L och järnkonzentration 5 mikromol/L. Vi vill alltså ha lågt Hb och lågt Fe vid mikrocytär anemi.

- Normocytisk
- Makrocytisk

Anemi pga ökad erythrocytdestruktion (= hemolys):

Defekten finns inom erythrocyten som leder till abnormal storlek eller form eller så kan den inte utvecklas på ett normalt sätt. Destruktionen kan bero helt på externa faktorer främst i samband med erythrocytriktade antikroppar eller mekaniska avvikelser såsom mikroangiopatisk skada eller hjärtklaffavvikelser. Malariainfestation är även en annan faktor som direkt kan orsaka anemi.

Anemi pga nedsatt erythrocytproduktion:

Uppstår vid benmärgssjukdomar där defekten ligger på stamcellsnivå eller erytropoetiska prekursorer. Extern påverkan på benmärgsfunktion föreligger ofta vid sjukdomar i andra organ t.ex nedsatt njurfunktion då de producerar erytropoetin som i sin tur stimulerar erytropoes. Kroniska inflammatoriska sjukdomar kan också påverka t.ex leversvikt eller endokrinologiska sjukdomar. Maligna tumörer kan också spridas till benmärg och orsaka anemi.

Mikrocytisk anemi:

I mikrocytisk anemi har erythrocyterna en medelcellvolym under det normala

värdet. Detta reflekterar defekt i hemoglobinsyntesen som kan bland annat bero på järnbrist eller inflammation.

Normocytär anemi:

Normocytisk anemi har en normal medelcellvolym och därför är det svårt att bestämma anemi hos patienten om storleken av erythrocyterna används som diagnosmetod. Detta sker vid tidiga stadier av järnbrist men även vid kombination av andra processer som påverkar erythrocytens storlek.

Makrocytär anemi:

För makrocytisk anemi så finns det två etiologier. Den ena är defekter i erythrocyt cellmembranet som orsakas av leversjukdomar eller hypothyreos och ger erythrocyten en rundaktig form. Den andra etiologin är defekter i DNA-syntesen som vanligen orsakas av B₁₂ och/eller folatbrist. Detta ger erythrocyten en oval form.

Nämna vanligaste bakomliggande tillstånd eller sjukdomar i respektive kategorier.

Redogöra för orsaker till (substratbrist, toxisk påverkan, iatrogena orsaker) och konsekvenser av anemi.

Kan vara besvarad i lärandemålet ovan. Osäkert men vi nöjer oss då.

Redogöra för de vanligaste medfödda erythrocytdefekterna, inklusive sfärocytos, talassemi, sickelcellanemi

Sfärocytos:

= innebär en ärtlilig sjukdom som påverkar cellmembran och cytoskelett. Blodutstryk för sfärocytos visar olika storlekar och former men karaktäristiskt är sfärformade erythrocyter. Detta gör dem känsliga för destruering i mjälten. Detta leder till hemolytisk anemi, splenomegali (= förstorad mjälte), gallstenar och ibland aplastisk kris (=plötslig och allvarlig minskning av produktionen av blodceller i benmärgen).

Talassemi:

= ärtlilig nedsatt syntes av alfa- eller beta-globinkedjor i hemoglobinet → **alfa-talassemi** eller **beta-talassemi**. I olika varianter av talassemi varierar graden av hemolytisk anemi. Sjukdomen leder till hemoglobinbrist och skador på röda blodkroppar till följd av bildning av onormalt Hb. Detta leder till anemi, hypoxi och eventuellt järnförgiftning. Beror på extramedullär hematopoies vilket innebär att hematopoetiska prekursorer "utvandrar" från benmärg till andra organ där de producerar blodceller.

Sicklecellanemi:

= orsakas av medfödda defekter i hemoglobin, vilket orsakar deformation av beta-subenheten. Istället för HbA bildas **HbS**. Det leder till en kraftig erytrocytdeformering (s.k sickling) och dessa erythrocyter bryts ned (hemolys). Anemi är huvudproblemet hos dessa patienter som kan uppleva akuta episoder av kärlobstruktion med efterföljande trombos och lokal nekros. Detta är mycket smärtsamt.

På histologiska bilder identifiera följande tillstånd: **Blodbild vid cytopenier (järnbristanemi, hemolytisk anemi, megaloblastisk anemi, sickelcellanemi)**

Järnbristanemi:

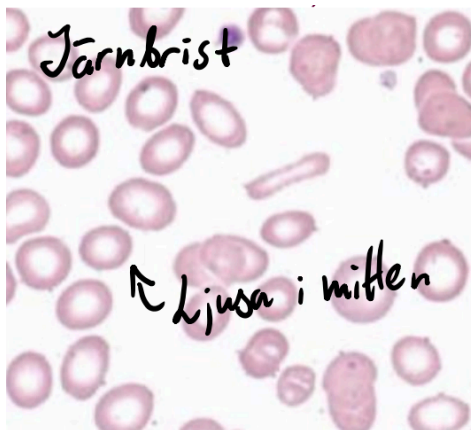
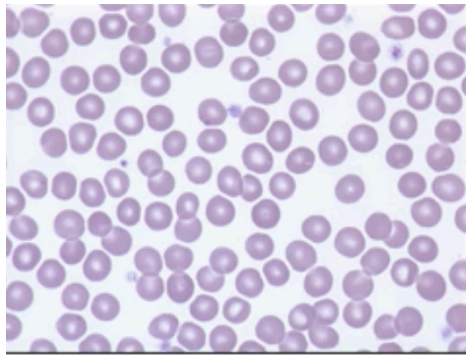


Bild från Amadeus.

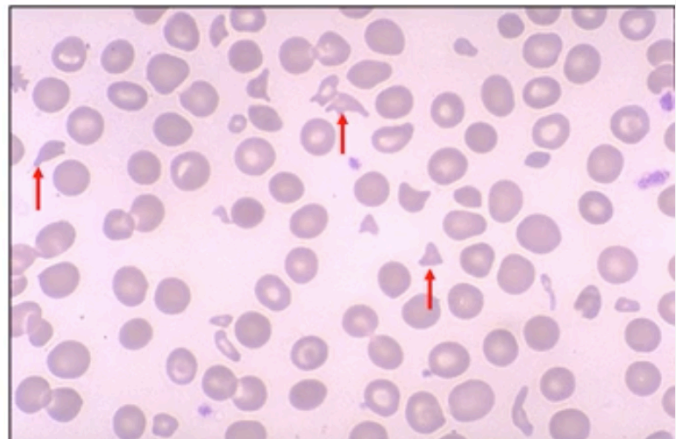
Järnbristanemi har en mikrocytär karaktär → små och hypokromatiska celler.

Hemolytisk anemi:



Normal blodutstryk

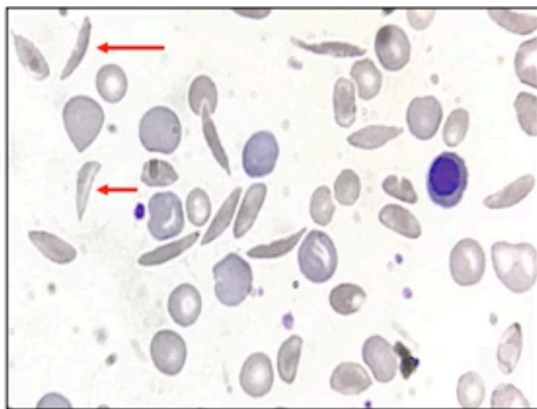
Hemolysbild i PB



Hemolytisk anemi
(→ schistocyter)

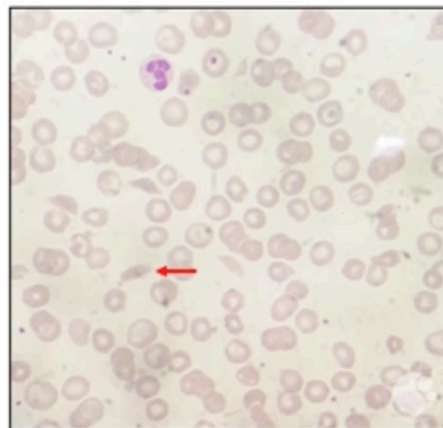
Bild visar **schistocyter** (=fragmenterade erythrocyter). Erythrocyterna har även olika storlekar och ovanliga former.

Sicklecellanemi:



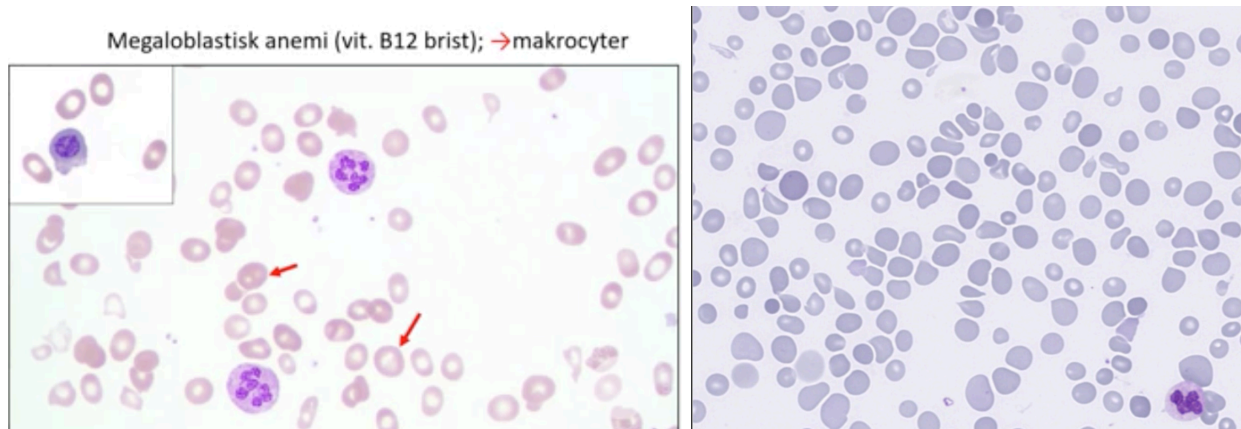
→ sickle cell

Sickle cell anemia



Här påvisas HbS-molekylen tydligt → likt schistocyter. Erythrocyten är kraftigt deformerad.

Megaloblastisk anemi:



Vänster bild visar en **megaloblastisk anemi** pga B₁₂ - brist. Där påvisas inte bara patologiskt stora erythrocyter t.sk från majoriteten, utan även neutrofiler med hypersegmenterade kärnor. Samt en erythrocytprecursor i den förstörade bilden i vänster hörn på vänster bild. Vi ser även makrocyter, lakrimocyter samt fåtaliga mikrocyter. Höger bild visar att den mest ovanliga formen av erythrocyter på bilden är de som är extra stora vilket betyder att det är en **makrocytär anemi**. Man kan utesluta järnbrist. Vanligaste orsaken till makrocytär anemi är bristtillstånd (vitamin B₁₂, folat eller kombinerad brist).

Hemostas – fysiologi, patofysiologi och farmakologi

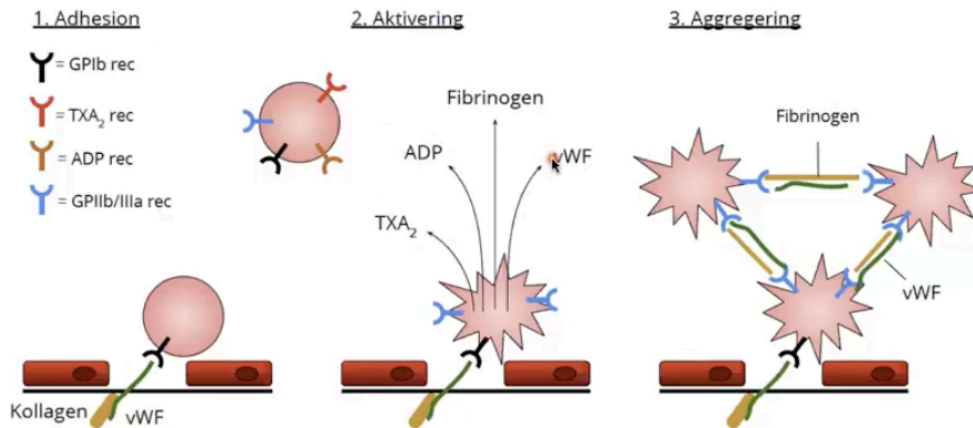
Redogöra för primär och sekundär hemostas och dess reglering.

Hemostas = process som återställer ett skadat blodkärl. Hemostas kan delas in i 4 delar.

Hur går en hemostas till?

1. Lokal kärlsammandragning (vasokonstriktion)
2. **Primär (cellulär) hemostas**
 - a. Trombocyter aktiveras och fastnar (trombocytplugg)
3. **Sekundär (humoral) hemostas (koagulation)**
 - a. Fibrintrådar bildas och stabiliserar trombocytpluggen som annars inte är tillräckligt kraftig.
4. Fibrinolys (nedbrytning av fibrin)
 - a. För att fibrintrådarna och trombocytpluggen inte ska växa ohämmat och täppa till kärlet. Under fibrinolys bryts fibrinnätet ned.

Syftet med den **primära hemostasen** är att snabbt bilda en trombocytplugg över kärlskadan. Detta sker inom bara några minuter och processen kan delas in i tre steg:



1. Adhesion

Vid en kärlskada så exponeras subendotelet. De cirkulerande trombocyterna har receptorer på ytan som kan binda till kollagenet som ligger i subendotelet via glykoproteinet **von Willebrandfaktorn (vWF)** (den gröna tråden på bilden).

2. Aktivering

När trombocyterna fäster vid kärlskador så blir de aktiverade och ändrar form → de frisätter då olika ämnen som hjälper till att attrahera och aktivera samt binda samman fler trombocyter i närheten. Ett exempel på substanser som frisätts är **tromboxan A₂ (TXA₂)**, **ADP**, **fibrinogen** och **vWF**.

3. Aggregering

När trombocyterna blir aktiverade så får de en ny receptor på ytan (**GPIIb/IIIa** - receptorn, blåa receptorn på bilden) som binder både fibrinogen och vWF vilket gör att trombocyterna sammankopplas och bildar en plugg.

Den **sekundära hemostasen** inkluderar en mängd olika steg där koagulationsfaktorer aktiveras för att stabilisera den primära trombocytpluggen och bilda som ett koagel. Målet med den sekundära hemostasen är således att bilda **fibrin** för att åstadkomma det.

De aktiverade koagulationsfaktorerna har ett a i slutet. Den trombocytplugg som bildas under den primära hemostasen är inte tillräcklig kraftig för att stoppa en blödning utan den måste förstärkas mha ett fibrinnät. Vid en kärlskada exponeras även **vävnadsfaktorn (TF)** som är ett cellmembran-protein som finns i stor mängd i kärlväggen. Koagulationen startar genom att **faktor VIIa** i blodet binder till TF i den skadade kärlväggen. Faktorn VIIa-TF-komplexet aktiverar därefter **faktor Xa** som sedan aktiverar och komplexbinder till faktor **Va** → nu har vi ett nytt komplex. Faktor Xa-Va-komplexet kommer då aktivera protrombin till trombin. Trombinet kan i sin tur spjälka av fibrinpeptider från fibrinogen. Fibrinet kommer bilda ett nät → stabil tromb som då täcker skadan och stabiliserar själva trombocyt-pluggen. Denna kaskad som startar med TF kallas för den externa väggen. Koagulationskaskaden kan även aktiveras av faktor

IX, XI och XII och då kallas det för den interna vägen. Faktor XII kallas även för **Hageman faktorn** och är viktig för att främja den inflammatoriska reaktionen.

Hur regleras hemostasen?

Koagulationen regleras på flera nivåer, däribland motverkande system såsom kroppsegna antikoagulantia (t.ex **antitrombin**) så att koagulationen inte ska kunna fortsätta helt ohämmat. Koagulationen hämmas främst utanför skadeområdet men antikoagulationen skyddar även blodet för de cirkulerande och aktiverade koagulationsfaktorerna som frigörs från områden med kroppsskada.

Redogöra för den biokemiska funktionen av vitamin K och dess betydelse för blodets koagulation, samt dess interferens vid antikoagulationsbehandling.

Vitamin K är en kofaktor till ett enzym som behövs för karboxylering av glutaminsyra (Glu) till gamma-karboxyglutaminsyra (Gla) i koagulationsfaktor II, VII, IX och X. Detta är en förutsättning för att dessa koagulationsfaktorer ska kunna binda Ca^{2+} . Ca^{2+} -bindningen till de ovanstående fyra koagulationsfaktorer aktiverar dessa koagulationsfaktorer i koagulationskaskaden. Koagulationsfaktorerna binder till blodplättar.

K-vitamin är även delaktigt i annat än blodkoagulationen. **Vitamin-K1** bidrar till karboxylering av protein i ben och är involverad i benmineralmognad som kan vara ett skydd mot frakturer och förhindra förkalkning av mjukvävnad såsom kärl, lungor, njurar och brosk.

Vitamin K2 har en påvisad antiinflammatorisk effekt och är kopplad till åldersrelaterade sjukdomar. Det kan också minska risken för insulinresistens och kan förebygga canceruppkomst. Det är även bra för att förbättra kroppssammansättningen av fett och kroppsvikt.

Redogöra för vanliga medfödda och förvärvade hemostasrubbingar (inkl. koagulationsdefekter, trombocytdefekter och mikroangiopatier).

Koagulationsdefekter: medfödd eller förvärvad brist på koagulationsfaktorer. Förvärvade koagulationsdefekter kan orsakas av vitamin K-brist, leversjukdomar (nedsatt produktion av koagulationsfaktorer), eller autoimmunitet. Medfödda koagulationsdefekter innefattar mutationer som påverkar en eller flera koagulationsfaktorer. Hemofili A och Von Willebrands sjukdom orsakas av defekter i faktor VIII respektive vWF som innebär att VIII/vWF-komplexet inte kan bildas. Då vWF stabiliserar faktor VIII leder vWF-brist till faktor VIII-brist. Faktor VIII är kofaktor till faktor IX, vilket innebär att faktor X inte kan aktiveras och därmed att koagulationskaskaden inte kan ske. Hemofili B innebär brist på faktor IX och är kliniskt likt hemofili A.

Trombocytdfelekter: trombocytopeni innebär nedsatt trombocytkoncentration i perifert blod eller när livslängden är förkortad. Ju lägre koncentration desto högre risk för patologiska blödningar, till exempel blödning till hjärnan. Nedsatt produktion tyder på defekt i benmärgen som kan vara generell som vid aplastisk anemi eller selektiv som vid intag av vissa läkemedel eller vid infektioner. Förkortad livslängd beror på immunologiska avvikelser med förekomst av antikroppar riktade mot trombocyter. Patologisk aktivering av röd pulpa i mjälten kan också vara orsak till en jobbig trombocytopeni.

Mikroangiopatier: är en grupp av sjukdomar som kännetecknas av onormal blodkoagulation (trombos) i små blodkärl, vilket resulterar i blockering av blodflödet. Trombocyter förbrukas genom patologisk aggregering inom små kärl. Mikroangiopatier består av två huvudtillstånd:

- **Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)**

Potentiellt livshotande tillstånd som kan vara orsaken till njurskada.

Orsak: brist i *ADAMTS13* enzym som förebygger vWF-polymerisering och trombocyttaggregering. Detta leder till uppkomst av mikroaggregat av trombocyter samt medföljande hemolys. TTP karakteriseras kliniskt av feber, trombocytopeni, hemolytisk anemi, njursvikt och neurologiska symtom.

- **Hemolytisk uremic syndrome (HUS)**

Orsak: brist i komplementkaskad-reglerande proteiner eller mikrobiell skada i endotelceller. Mekanismerna beror på patologisk trombocyttaggregering och överkonsumtion ofta i samband med en endotel cellskada. De kliniska symptomen är trombocytopeni, hemolytisk anemi (kapillärskada), feber, njurskada och neurologiska symptom. Dessa symptom är lika mellan de två huvudtillstånden förutom att HUS ej har neurologiska symptom.

Skilja på mekanismer bakom arteriell och venös trombos samt förklara uppkomstmekanismer och konsekvenser av embolism.

I vissa fall leder sjukdom eller förändrad miljö i blodet till trombosbildning som kan orsaka problem.

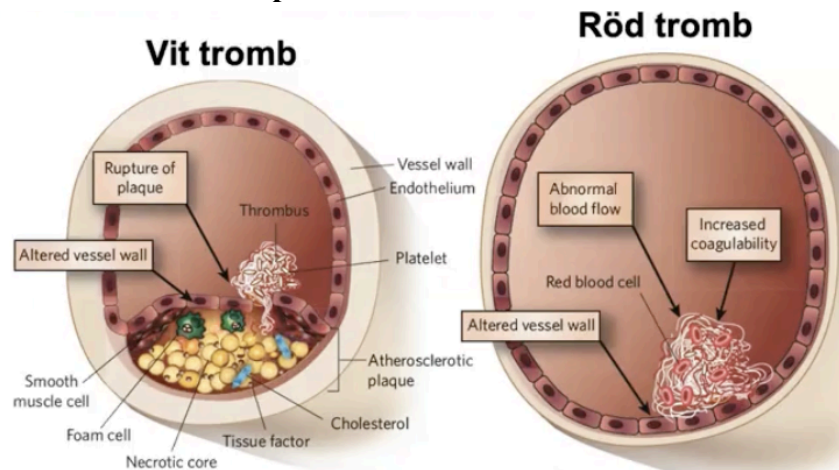
Embolism = blockad i ett blodkärl orsakat av exempelvis en blodpropp/ett blodkoagel.

Uppkomstmekanismer av trombos/embolism:

Virchow's triad beskriver tre orsaker som bidrar till uppkomsten av trombos.

- **Kärtskada** kan bidra till trombosutveckling efter kirurgi, irritation eller inflammation.
- **Förändringar i blodets sammansättning** → ökar trombos benägenheten.
- **Försämrat blodflöde i blodkärlen.**

Det finns skillnader på arteriella och venösa tromboser:

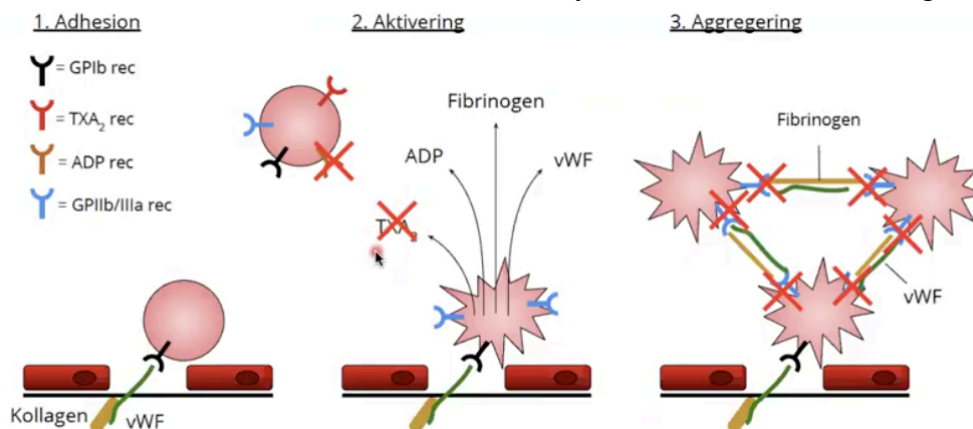


Arteriella systemet är ett högflödessystem. På vänster sida ser vi en **vit tromb** som beror på att det sker en åderförkalkning som tillslut skadar kärlet. Den **arteriella trombos**en byggs alltså upp pga en defekt i främst den primära hemostasen. Den “vita” benämningen beror på att det byggs upp för mycket trombocyter.

På höger sida ser man en **venös trombos** och en s.k **röd tromb**. Den röda på vensidan uppkommer i ett lågflödessystem. Det behöver inte alltid vara en kärlskada. Det kan vara en inflammation eller blodstas, dvs försämrat blodflöde i venen, som kan leda till lokal syrebrist. Det kan stimulera syntes av TF (vävnadsfaktorn) och därmed aktivera den sekundära hemostasen. Den röda tromben på vensidan byggs upp av fibrinnätet och aktiveras ffa av den sekundära hemostasen då vi får för mycket av blodkoagel.

Redogöra för olika farmakologiska mekanismer för att hämma trombocytfunktion (ASA och ADP-rec (P2Y12-rec) antagonister, glykoprotein antagonister). Verkningsmekanismer, vanliga indikationer, farmakokinetik, biverkningar.

Det finns tre läkemedel som hämmar trombocytfunktionen och dessa fungerar på olika sätt:



- Läkemedel som **hämmer frisättning av tromboxan A₂ (TXA₂)** → hämmar trombocytaktiveringen.
- **Hämmer ADP-receptorn** → förhindrar trombocytaktivering och aggregering.
- **Blockerar BPIIb/IIIa-receptorn** → förhindrar aggregeringen av trombocyterna.

→ **Cyclooxygenas (COX)- 1 hämmare (aka. Acetylsalicylsyra = ASA)**

Verkningsmekanism:

COX är ett enzym som stimulerar bildningen av TXA₂ i trombocyten och TXA₂ har i sin tur hand om trombocytaktiveringen. **Acetylsalicylsyra hämmar COX-1 irreversibelt och därmed bildningen av TXA₂** → förhindrar aktivering av trombocyter så de ej kan fastna på det skadade blodkärlet. Trombocyter har dock enbart en livslängd på 7-10 dagar. Nya trombocyter bildas dagligen från megakaryocyter. Effekten av trombocythämning är därför borta 2-3 dagar efter utsättning av läkemedlet.

Vanliga indikationer för behandling med acetylsalicylsyra:

- Vid akut hjärtinfarkt ges en hög dos (150-500 mg)
- Vid ischemisk hjärtsjukdom ges en lågdos som profylax (75 mg).
- Ges även mot recidiv av transitorisk ischemisk attack för att skydda mot stroke.

Kinetik:

- Tablett. Tas upp i tunntarm/ventrikel.
- Biotillgänglighet ca 50%
- C_{max} inom 40 min
- T_{1/2} ca 30 min (hydrolyseras till salicylsyra)
- Utsöndras ffa. via njurarna.

→ **Adenosindifosfat (ADP) - receptorhämmare** → *klopidogrel, prasugrel, ticagrelor*

Verkningsmekanism:

Aktivering av ADP-receptorn som också kallas för P2Y₁₂-receptorn bidrar till trombocytaktivering och aggregering. Det finns således tre olika läkemedel i tablettform som **blockerar denna receptorn irreversibelt**.

• **Klopidogrel**

Pro-drug = behöver metaboliseras i levern (av CYP-enzym) för att bli aktiv och kunna hämma ADP-receptorn. Flera andra läkemedel interagerar med klopidogrel som kan försämra eller förstärka effekten t.ex omeprazol som påverkar protonpumpshämmaren.

• **Prasugrel**

Pro-drug. Denna har en mindre enzymvariabilitet vilket ger den en mer förutsägbar effekt. Detta läkemedel har en snabbare och mer uttalad trombocythämning jämfört med klopidogrel.

- **Ticagrelor**

T.sk från de övriga ADP-receptorhämmarna är denna direktverkande, dvs den behöver inte metaboliseras och har en snabb effekt. Läkemedlet hämmar P2Y₁₂-receptorn reversibelt vilket gör att trombocytfunktionen återhämtar sig snabbare (5 dagar).

ADP kommer stimulera receptorn.

Vanliga indikationer:

Akut koronarsyndrom och då ger man oftast detta läkemedel tillsammans med ovanstående → acetylsalicylsyra för att uppnå dubbel trombocythämning.

	Klopidogrel	Prasugrel	Tikagrelor
Verkningsmekanism	Blockering av ADP-receptorn P2Y ₁₂	Blockering av ADP-receptorn P2Y ₁₂	Blockering av ADP-receptorn P2Y ₁₂
Administrering	Peroral (tablett)	Peroral (tablett)	Peroral (tablett)
Bindning	Irreversibel	Irreversibel	Reversibel
Aktivering	Pro-drug	Pro-drug	Aktiv form
Interaktion med "CYP-läkemedel"	CYP2C19	Nej	CYP3A4 el. CYP3A5
Tid till effekt	2–6 timmar	30 minuter	30 minuter
Utsättning inför kirurgi	5 dagar	7 dagar	3–5 dagar

→ **Glycoprotein (GP) IIb/IIIa - receptor hämmare** → *abciximab, tirofiban*

Verkningsmekanism:

Hämmar trombocyttaggregationen genom att blockera glykoproteinreceptorn. Detta är potenta läkemedel som ges intravenöst i samband med angiografi och vid ballongsprängning och stenoser i kranskärl. Aggregationen hämmas genom bindningen av fibrinogen och vWF till GPIIb/IIIa-receptorn på aktiverade trombocyter. Två olika läkemedel används:

Abciximab (ReoPro®) och *Tirofiban (Aggrastat®)*. Stora skillnaden mellan dessa två är att tirofibans effekt försvinner snabbt efter att man avslutat läkemedelstillförseln.

Redogöra för hur antikoagulantia (Warfarin, heparin/lågmolekylärt heparin och "nya" direktverkande farmakologiska substanser) verkar på koagulationskaskaden. Verkningsmekanismer, farmakokinetik, administreringsätt, vanliga indikationer, kontraindikation, antidoter, interaktioner, biverkningar

→ Heparin

Verkningsmekanism:

Heparin förhindrar koagulationen genom att förstärka antitrombinets hämning av trombin och faktor Xa. Heparinets pentasaccharid-del binder enzymet *antitrombin* som då ändrar form och blir mer aktivt. Aktiverat antitrombin hämmar faktor **Xa** och **trombin**.

Kinetik:

- $T_{1/2} = 1-2$ h vilket är relativt kort och därför ger man det oftast som en **intravenös infusion** → snabb effekt.
- Fördelen med Heparin är att man kan mäta den antikoagulerande effekten med ett laboratorieprov som kallas **partiell tromboplastinitid (APTT)**.

Indikationer:

- *Högdos* ges vid behandling av djup ventrombos och lungemboli (intravenös infusion).
- *Lågdos* ges vid trombosprofylax vid kirurgiska ingrepp, långvarig immobilisering.

Antidot:

Protaminsulfat = ges intravenöst och snabbt neutraliserar heparinets effekt. Återställer koagulationen vilket är viktigt om patienten utvecklar allvarlig blödning under heparin behandlingen.

Nackdelen med heparin:

- Svårstyrkt och man behöver kontrollera APTT tiden frekvent för att ställa in patienten på rätt dos.
- Kan orsaka det ovanliga tillståndet **heparin-inducerad trombocytopeni (HIT)**.
 - Orsakas av att antikroppar bildas mot *heparin-trombocytfaktor 4-komplexet* vilket kan leda till både aktivering av trombocyterna och en kraftig sänkning av trombocytantalet i blodet.
 - I allvarliga fall kan HIT leda till venösa och arteriella tromboser som ibland kan vara livshotande.

→ Lågmolekylärt heparin (LMWH) → *tinzaparin, dalteparin, enoxaparin*

Verkningsmekanism:

- Är en vidareutveckling av heparinet där en del av pentasaccharid-delen har klippts bort så den blir mindre.
- Pentasaccharid-delen binder och aktiverar antitrombin som då ändrar form och blir mer aktivt.
- Detta komplex hämmar faktor Xa mer än vad det hämmar trombin.
 - Indirekt hämning av trombin

- Ges subkutant ca 1-2 gg per dag.
 - Hos patienter med nedsatt njurfunktion där man måste försäkra sig om att läkemedlet inte ackumuleras i blodet.

Antidot:

- Protaminsulfat

→ **Warfarin** → En vitamin K-antagonist

Verkningsmekanism:

Warfarin är en vitamin K-antagonist och används för att minska koagulationen i blodet. Det hämmar enzymet vitamin K-epoxidreduktas → blockering av vitamin-K-cykeln som behövs för aktivering av vissa koagulationsfaktorer: faktor II, VII, IX, X. Födoämnesinteraktioner är viktigt vid antikoagulationsbehandling (warfarin) då gröna grönsaker (vegetabilier, frukt) innehåller vitamin K som försvagar warfarinets effekt. Warfarin hämmar även våra kroppsegna antikoagulantia protein C (som hämmar faktor V och VIII) och S till viss del.

Indikationer:

- Djup ventrombos och lungemboli
- Emboliprofylax vid t.ex förmaksflimmer och mekanisk hjärtklaff.

Kinetik:

- Warfarin har långsam insättande (48-72 h)effekt och det tar lång tid för koagulationen att normalisera (4-5 dygn) efter avslutad behandling.
- Tablett som absorberas snabbt.
- Metaboliseras av CYP-enzym i levern.
- Besvärlig behandling för patienter.
 - Påverkas av interaktion med ett flertal läkemedel
 - Effekten påverkas av födointag och leverfunktion.
- Dosen är individuell och måste monitoreras med upprepad blodprovstagning av PK(INR)-provet.

Antidot:

- Vitamin K (effekt efter flera timmar)
 - Kan ges som tablett och intravenöst men effekten dröjer lite.
- Protrombinkomplexkoncentrat
 - Blandning av koagulationsfaktorer som ges intravenöst i samband med ovanstående läkemedel för att få en mer direkt effekt (inom en timme). Detta återställer blodkoagulationen nästan omedelbart. Avtar snabbt och oftast när vitamin K effekten tas vid.

→ Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK)

Dessa ges i förebyggande syfte mot stroke vid förmaksflimmer. Det finns 4 olika DOAK-läkemedel:

- **Dabigatran**
- **Rivaroxaban**
- **Apixaban**
- **Edoxaban**

Dabigatran:

Verkningsmekanism:

- Prodrug som konverteras till aktiv substans i plasma och levern.
- Den aktiva substansen hämmar trombin reversibelt = direkt trombinhämmare.
 - Hämmar fritt trombin, fibrinbundet trombin och trombininducerad trombocyttaggregation.
- Effekten är mer förutsägbar och behöver inte monitoreras med blodprov som vid användningen av warfarin.

Antidot:

- **Idarucizumab (Praxbind®)**
 - Monoklonalt antikroppsfragment som binder dabigatran 300 ggr starkare än trombin
 - Snabb effekt som håller i sig upp till 12 h

Rivaroxaban, apixaban, edoxaban

Verkningsmekanism:

- DOAKs som är direkta hämmare av faktor Xa och är därmed selektiva.

Antidot:

- Andexanet alfa (Ondexxya®)

Indikationer:

I princip samma som warfarin, fördelen med DOAK är dock att effekten är mer förutsägbar och behöver inte monitoreras med upprepade blodprov (PK(INR)-prover) så det är enklare för patienterna. Doseringen måste anpassas för njurfunktionen så DOAK-behandling är kontraindicerat på patienter med uttalad njurfunktionsnedsättning.

Redogöra för fibrinolytika. Verkningsmekanismer, vanliga indikationer, farmakokinetik, biverkningar.

Verkningsmekanism:

Fibrinolytika är en rekombinant humant vävnadsplasminogenaktivator som aktiverar *plasminogen* till *plasmin*. Plasminet är det som sedan löser upp fibrintromben (både venös och arteriell).

Kinetik:

- Metaboliserar snabbt i levern
- Kort halveringstid (<10 min) men fibrinogensänkningen kan kvarstå flera timmar.

Användning:

- *Systemisk trombolys* i samband med:
 - Akut ischemisk stroke
 - Massiv lungemboli
 - I vissa fall i akut hjärtinfarkt
- Lokal, riktad trombolys (± stent)
 - I det blodkärlet där trombosen sitter

Antidot:

Det finns alltid en blödningsrisk för fibrinolytika så den antidot man använder heter **tranexamsyra** som är ett läkemedel som binder och hämmar plasminogen och därmed omvandlingen till plasmin.

Redogöra för prostaglandinernas, tromboxanernas och leukotrienernas effekter i samband med trombos.

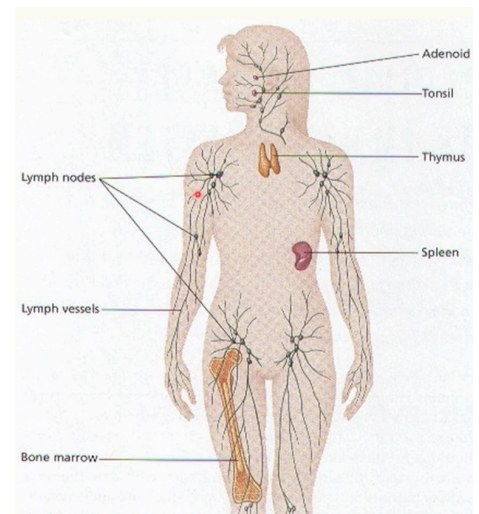
Tromboxan A₂ stimulerar trombocytadhesion och -aggregation, samt kontraktion av glatt muskulatur i blodkärl. Således stimulerar det trombosgeneration. Prostaglandin F_{2a} verkar vasokonstraherande och det gör även leukotriener. Prostaglandin I₂ inhiberar istället trombocytaggregation. Prostaglandin E₂ verkar vasodilaterande.

Immunologi och inflammation

Immunologi och inflammation

Beskriva lymfatiska organs mikroskopiska struktur och roll för immunsvaret (thymus, mjälte, lymfknutor, mukosa-associerad lymfoid vävnad).

De lymfatiska organen är thymus, lymfknutor (=lymfknoder), MALT (=mukosa-associerad lymfoid vävnad) och mjälte.



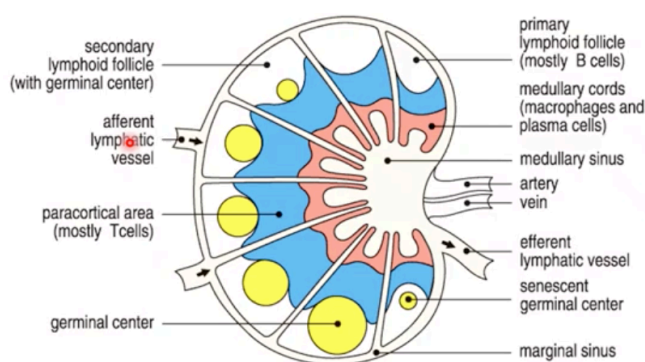
Thymus: är ett primärt lymfoit organ. T-celler utvecklas i thymus. När de lämnar benmärgen går de till thymus, där utvecklas de till olika subgrupper: CD4 T-celler, CD8 T-celler eller okonventionella T-celler. De okonventionella har också olika typer: NKT-celler, MAIT-celler eller gamma-delta-T-celler. Mikroskopiskt har thymus trabekler med blodkärl i och lobuli med T-celler. Lobuli har en kortex och medulla. Kan förekomma Hassallska kroppar i medullan.

Mjälte: Mjältens främsta uppgift är att rena blodet från antigen som fångas upp av dendritceller samt att producera en typ av vita blodkroppar som vi behöver i vårt immunförsvar.

Lymfknutor:

Finns på olika ställen i kroppen t.ex armhåla för att dränera lymfa. Lymfkärlen är där de mogna cellerna i immunsystemet träffar på varandra och startar en respons.

Det finns en organisation av celler i olika områden som påverkar hur de aktiveras. Detta demonstreras i bilden till höger där T-cellsområde är i blått där det finns T-celler. B-celler finns i vita området. I lymfknutor finns även groddcentra (= germinalcenter). I groddcentra aktiveras B- och T-celler mot specifikt antigen. De olika områdena ger alltså upphov till olika responser. Organisationen underlättas mha olika stromaceller. Samma gäller för mjälten.



MALT: Mukosaassocierad lymfoid vävnad (MALT) är lymfoida vävnader som finns i eller under epitellagren i huden eller GI-kanalen. 70% av kroppens immunceller finns i MALT.

Känna till distinktionen mellan primära och sekundära (centrala och perifera) lymfatiska organ samt begreppen BALT och GALT.

Primära (centrala) lymfatiska organ:

- Benmärg och thymus.
- Har hand om utveckling och mognad av immunceller via positiv och selektion.

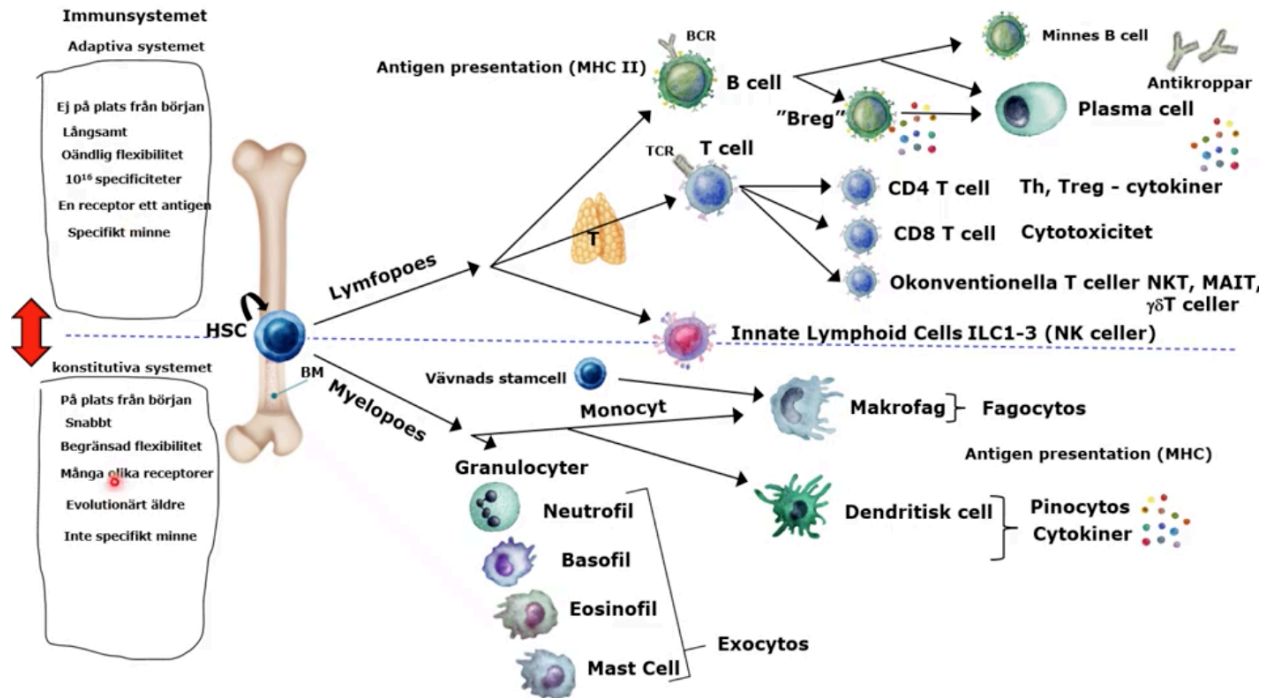
Sekundära (perifera) lymfatiska organ:

- Mjälte, lymfkörtlar, *slemhinneassocierade vävnader*.
- Naiva lymfocyter tar sig till sekundära lymfoida vävnader där reaktioner mot antigen kan ske → de aktiveras, prolifererar och mognar ytterligare.
- Sker cell-cell-interaktion mellan olika typer av celler. Sker även cytokin signalering.

Slemhinneassocierade lymfvävnader (=MALT): är specifikt namngivna efter organen de befinner sig i.

- **GALT:** Gut-associated lymphoid tissue
- **NALT:** Nasal-associated lymphoid tissue
- **BALT:** Bronchus-associated lymphoid tissue

Känna till lymfopoes och granulopoes och relationen mellan utvecklingslinjerna för immunsystemets olika celler.



I benmärgen har vi hematopoetiska stamceller. Dessa kan utvecklas vidare via olika vägar, antingen via **myelopoesen** (som ger upphov till **granulopoesen**) eller **lymfopoesen**.

Myelopoesen → Medfödda (konstitutiv) immunförsvaret:

Myelopoesen kommer från **hematopoetiska stamcellen** ge antingen upphov till granulocyter: neutrofiler, basofiler, eosinofiler och mastceller genom en process som kallas **granulopoesen**. Eller ge upphov till monocyten → makrofag. Dessa makrofager får specifika namn beroende på var de är t.ex kupfferceller i levern eller langerhanska celler i bukspottskörteln. Det finns en annan typ av stamcell som heter **vävnadsstamcell** och också ger upphov till makrofager. Dessa bildar bl.a langerhanska celler. Från en monocyten kan även dendritiska celler bildas.

Lymfopoesen → Adaptiva immunförsvaret:

Den hematopoetiska stamcellen kan ta en annan väg än myelopoesen och det är att utveckla lymfocyter. Kan ge upphov till **innate lymphoid cells (ILC)**, **B-celler** och **T-celler**. När B- och T-celler lämnar benmärgen går de till thymus där de utvecklas till olika subgrupper: **CD4**

T-celler, CD8 T-celler eller **okonventionella T-celler**. De okonventionella har olika subtyper: **NKT-celler, MAIT-celler** eller **gamma-delta-T-celler**. Det finns ILC 1-3 och den kändaste av de cellerna är **NK-cellen** (ILC-1). Unikt för B-celler och T-celler är att de har specifika B-cellreceptorer (**BCR**) och T-cellsreceptorer (**TCR**). Detta är vad som ger upphov till specificiteten och att det är en receptor till ett antigen. Detta har inte ILC-celler. De är därför mer lika det medfödda systemet.

Innan alla dessa celler blir aktiverade kallas de *naiva*. När de blir aktiverade kan de ge upphov till nya celltyper. En aktiverad **B-cell** ger upphov till plasmaceller eller minnes B-celler. Plasmaceller kan ge upphov till antikroppar. B-celler kan också gå igenom ett stadie där de producerar cytokiner från regulatoriska B-celler (=Breg). Dessa går dock vidare att bli plasmaceller sen. T-cellernas **CD4 T-celler** kan vid aktivering ge upphov till T-hjälparceller (= regulatorisk T-celler) som i sin tur producerar olika cytokiner. **CD8 T-celler** kan producera cytokiner men främst är de bra på cytotoxicitet. De är alltså bra på att ta död på bl.a infekterade eller canceromvandlande celler. De är kopplade till NK-celler.

Redogöra för de principiella skillnaderna mellan medfödda (konstitutiva) och förvärvade (adaptiva) försvarsmekanismer och hur dessa samverkar för att generera optimalt försvar mot olika typer av infektioner.

Adaptiva (förvärvade) immunförsvaret:

- Har inte ett försvar från födsel
- Måste adaptera sig efter virus eller bakterie för att försvara kroppen → långsammare process vid en första interaktion.
- Har stor flexibilitet och kan anpassa sig till 10^{16} olika typer av antigen.
- En receptor per cell. Vi har mångfald av celler som känner igen en enorm mängd antigen.
- Har ett minne och det är detta minne man vill trigga vid vaccination.
 - Vid ett andra möte med antigenet kommer det ske ett mycket snabbare försvar.
- Kopplat till lymfopoesen.

Medfödda (konstitutiva) immunförsvaret:

- Har försvar från födseln pga evolution.
- Snabbare försvar. Detta immunförsvaret är redo för omedelbart svar.
- Det medfödda immunförsvaret instruerar det adaptiva immunförsvaret.
- Har begränsad flexibilitet.
- En cell uttrycker flera olika receptorer som känner igen mönster på antigen. Dock har de begränsad mångfald och därför sker ingen klonal expansion
- Har inte samma minne som det adaptiva.
- En nyckeldeltagare i att rensa döda vävnader och påbörja reparation och sårsläkning.
- Kopplat till myelopoiesen.

Redogöra för den initiala försvarsbarriären mot infektion, d.v.s.

Epitelbarriärer, samt för de specialiserade immunologiska cellerna, molekylerna och funktionerna i det medfödda immunförsvaret

Kroppen skyddas mot infektion mha olika barriärer den initiala försvarsbarriären mot infektion är **epitelbarriärer**: huden, GI-kanalen, urinvägarna, luftvägarna eller ögonen. Epitelbarriärer består av tight junctions och fungerar som en fysisk barriär samtidigt som det produceras sekret som hindrar patogen från att komma in.

Molekylerna i det medfödda immunförsvaret:

Om ett patogen ändå tar sig igenom epitelbarriären kommer de stöta på **makrofager** och **neutrofila granulocyter** först. De angriper patogen genom fagocytos och exocytos. Neutrofiler är de först på plats i en inflammatorisk reaktion och är dominerande vid en akut inflammation. Makrofager producerar cytokiner och reglerar inflammation. Förutom att döda mikrober och andra patogener kan de också rensa döda celler och vävnader. Därför är de bra för att rensa skadat område och påbörja vävnadsreparation. Dessa makrofager aktiveras genom TLR och IFN-gamma-receptorer. Man pratar om att det finns flera subtyper av makrofager. Man har M1 och M2. M1 är de som aktiverar immunförsvaret för att bekämpa en inflammation. M2 är mer aktiva under sista delen av inflammationen, när kroppen vill göra vävnadsreparation och avsluta inflammationen.

Dendritiska celler producerar också cytokiner. De överbryggar mellan det medfödda och det adaptiva immunförsvaret. Detta görs genom antigenpresentation och kallas därför för professionella antigenpresenterande celler. De tar således upp extracellulära antigener och presenterar för CD8 T-celler via MHC klass I vilket ger upphov till en princip som kallas **korspresentation**.

Basofiler och **mastceller** finns i hud och slemhinnor. De innehåller granula som innehåller *histamin* → en allergisk reaktion. Dessa celler uttrycker **toll-like-receptors (TLR)** och receptorer för antikroppar (antikroppsberoende aktivering). Deras aktivering är alltså beroende av B-celler som producerar dessa antikropparna. Aktiveringen utlöses av allergener som binder till antikroppar (**IgE**) som binder mastceller och basofiler och aktiverar dem. Aktiveringen är vad som leder till frisättning av histamin. I deras granula finns proteolytiska enzymer samt cytokiner och prostaglandiner (lipidmediatorer) för att förmedla en inflammationsreaktion. Dessa celler är inte fagocyterande.

Redogöra för hur immunsystemets celler cirkulerar i kroppen via lymfa, blod och vävnader samt förstå begreppet "high endothelial venules" (HEV).

Det är genom ”**high endothelial venules**” HEV som omogna B-celler och T-celler transporteras från benmärgen resp. thymus till lymfknutorna. HEV är postkapillära venoler i lymfknutan med höga kubiska celler. Cirkulationen av lymfocyter sker dels via blod genom afferenta arterioler till HEV (återupptag). I HEV finns således migrerande lymfocyter. Dessa har tjockare kärlväggar än vanliga vener/kapillärer. Cirkulationen av lymfocyter sker även via lymfa genom afferent till efferenta lymfkärl samt via groddcentra.

Redogöra för begreppet inflammation inkluderande fenomen som kemotaxiinducerad rekrytering och extravasering av leukocyter.

Inflammation är kroppens reaktion på cell- eller vävnadsskada. Skadan kan vara orsakad av inre och yttre faktorer. Inflammation består av en ackumulering och aktivering av leukocyter och plasmaproteiner på skadeområdet. **Makrofager** triggar igång akutinflammationsfasen. **Målet** med inflammation är att begränsa spridningen och eliminera orsakande faktorer samt reparera vävnadsskadan.

I den **primära fasen** av en akut inflammation (kallas *vaskulära fasen*) kommer det ske en ökad kapillär permeabilitet som leder till tumor (svullnad) och dolor (där det gör ont). Efter den primära fasen kommer den **sekundära fasen** av akut inflammation, s.k. den *cellulära fasen*. Detta är där cellerna kommer medverka. Det kommer ske margination av granulocyter, emigration, kemotaxi och fagocytos.

4 klassiska symptom på inflammation är:

- Värmeökning, feber exempelvis
- Ökad rodnad
- Svullnad
- Smärta

Inflammatoriska mediatorer leder lokalt till att blodkärlen börjar vidgas. De leder till **kemotaxis** - dvs cellen måste attraheras från blodcirkulationen till inflammationsområde. Kemotaxiska proteiner bildar en viss gradient. Rörelsen av celler sker längs en koncentrationsgradient, de har lägst koncentration vid cirkulationen och högt koncentration närmast inflammationsområdet. Det resulterar i rekrytering av leukocyter till det skadade området. Detta regleras av kemotaktiska mediatorer, till exempel C5a, leukotrien B₄, **IL-8** och bakteriepeptider. Leukocyter ska sedan lämna blodbanan försöka ta sig ut i vävnaden. Då sker det interaktioner mellan endotelceller och leukocyter. Denna interaktion är vad som kallas **extravasering av leukocyter**:

1. **Selektiner** (=adhesionmolekyler) på endotelets yta aktiveras av cytokineran IL-1 och TNF.
2. Proteiner på leukocyter binder till selektiner vilket medför att dessa “rullar” längst med endotelet i samma riktning som blodflödet.
3. När leukocyterna sedan kommer i kontakt med **kemokiner** så stoppas den.

4. **Integriner** på leukocyternas yta binder således till endotelcellerna.
5. **Diapedes** induceras och cellerna tränger sig ut mellan endotelcellerna.

Redogöra för de vanligaste grupperna av molekyler inom immunsystemet som: antikroppar, cytokiner, kemokiner, inflammatoriska mediatorer, adhesions-molekyler, antigenspecifika receptorer, receptorer för patogenassocierade mönster, co-receptorer, MHC molekyler, signaltransduktionsmolekyler, microbica substanser.

Antikroppar: Y-format protein som produceras av kroppens immunförsvar och som har till uppgift att verka mot för kroppen främmande ämnen.

Cytokiner: Cytokiner kallas **interleukiner (IL)** och det finns olika typer som benämns IL-1, IL2 osv... dessa har oftast parakrin aktivitet. De är proteiner utan antikroppsfunction som utsöndras av inflammatoriska leukocyter och vissa icke-leukocytiska celler och som verkar som intercellulära mediatorer.

Kemokiner: Är en typ av cytokiner. En klass av förinflammatoriska cytokiner som har förmågan att dra till sig och aktivera leukocyter. De skapar en kemisk gradient.

Inflammatoriska mediatorer: Är ej peptider. De är endogena föreningar som förmedlar inflammation. Secernerar från granulocyter t.ex prostaglandiner och histaminer från mastceller.

Adhesions-molekyler: Molekyler som modererar adhesion av cellerna när cellerna måste ut i en vävnad eller interagera med varandra.

Antigenspecifika receptorer: Antigenspecifika receptorer uttrycks av T- och B-celler i det adaptiva immunförsvaret och är transmembrana receptorer som aktiveras av specifika antigen. På T-celler finns **TcR** och på B-celler finns **BcR** som är en membranbunden antikropp som kan släppas ut i cirkulationen som ett immunoglobulin eller en antikropp. Det finns bara en specificitet per cell så en T-cell har en viss T-cells receptor och samma gäller för B-cellerna.

Receptorer för patogenassocierade mönster: PAMP = pathogen associated microbial patterns. Dessa är mer involverade i det nedärvda immunsystemet och känner igen olika typer av mönster som finns på patogen (tex cellväggen hos en bakterie). Ett exempel är **TLR-receptorer** och t.sk från B- och T-celler finns det ett flertal receptorer som kan känna igen mönster från olika bakterier.

Co-receptorer: Receptorer som behöver aktiveras tillsammans med TCR för att aktivera T-cellen. Ex. CD4 och CD8 T-celler. Dessa är co-receptorer. Co-receptorer kan också ha en inhiberande effekt.

MHC-molekyler = Majorhistocompatibility complex: Är antigenpresenterande molekyler.

Signaltransduktionsmolekyler: Signaltransduktionsmolekyler är ämnen som frisätts till följd av en cell aktiveras av ett specifikt stimuli och som medlar och förstärker signalen från stimulit.

Microbida substanser: substanser som har en effekt på virus och bakterier och gör dessa mindre smittsamma. Sänker möjligheten att infektera hos mikroorganismer.

Beskriva de tre principiella vägarna för aktivering av komplementsystemet och dess effektorfunktioner

Komplementsystemet består av olika proteiner och receptorer som medverkar i det medfödda immunförsvaret. Det är blodcirkulerande membranassocierade proteiner i en inaktiv form. När de aktiveras genom proteolytiska enzymer kommer de aktivera andra proteiner. Detta leder till en **komplementkaskad** som hjälper till vid en *inflammation*.

Detta system medierar inflammatoriska reaktioner genom 3 mekanismer:

- **Den klassiska vägen**

Denna väg är beroende av **antikroppen**. Komplementkomplexet binder till antikroppen och märker (oppsinoserar) en patogen för fagocytos.

- **Lektinvägen**

Vägen är beroende av **lektin** eller sockerartade proteiner som också märker patogen fast för lysering.

- **Den alternativa vägen**

Denna väg aktiveras av cellskada där olika faktorer produceras såsom **faktor H**. Faktor H aktiverar komplementproteinerna till att leda till en komplementkaskad.

Funktionen för hela komplementsystemet är **opsonisering**, dvs märkning för lysering, att starta en **inflammationsrespons** och **cellysering**.

Redogöra för den funktionella betydelsen av CD4 och CD8 på T-lymfocyter.

CD4 och CD8 är co-receptorer för T-cellsreceptorer. Dessa receptorer sitter i cellytan. CD8 uttrycks på cytotoxiska T-celler och binder till MHC klass I. CD4 uttrycks av T-hjälparceller och binder till MHC klass II. Dessa hjälper T-cellerna att känna igen och binda till MHC-molekylerna med inbindningssites för just dessa co-receptorer.

Redogöra för struktur och funktion för T cellsreceptorer, MHC klass I och II

molekyler, samt deras roll vid bearbetning och presentation av antigen.

Antigenpresentation är en mekanism som är viktig precis innan det adaptiva immunförsvaret aktiveras. Det är 3 celler som ansvarar för en antigenpresentation:

- **Makrofager**
- **Dendritiska celler**
 - **Folikulära dendritiska celler (FDC)** är dendritiska celler som enbart finns i *lymfknoten*.
- **B-celler** kan också göra det

Antigenpresentationen kräver **MHC-molekyler** för att presentera antigenerna på.

MHC-molekyler:

Struktur:

De är proteinkedjor som sitter fast i cellmembranet och de secernerar aldrig.

MHC klass I har en längre kedja och är kopplad till en mindre kedja, beta-2-mikroglobulin. De sitter ihop med S-S-bryggor. MHC klass I molekylen har sites för bindning av CD8 samt peptidbindningssites.

MHC klass II består av två proteinkedjor → alfa- och beta-kedjor som bildar ett betasheet med alfahelixar. MHC klass II molekylen har sites för bindning av CD4.

Funktion:

Molekylerna kan binda in peptider och det är vad vi kallar att presentera peptider → antigenpresentation.

Hur får man peptiden på en MHC moleky?

MHC klass I kommer presentera peptider som kommer från samma cell → den cellen som producerar MHC klass I.

1. Om man har ett virus- eller tumörantigen som produceras i cellen så kommer det brytas ner av proteasomer.
2. Vi har nu peptider, som också kallas antigen men specifikt för T celler (inte B-celler).
3. Dessa transporteras nu ner till ER där det finns MHC-molekyler.
4. När MHC-molekylerna sätts ihop så kan peptiderna fastna i fickan hos MHC molekylen.
5. MHC molekylen transporteras till sist upp till cellytan och kan då presentera peptiden för T-celler.
 - a. En **MHC klass I** presenterar peptiden för en **CD8 T-cell**.
 - b. **MHC klass II** uttrycks inte av alla celler, enbart av de professionella antigenpresenterande cellerna → fagocyter av olika slag. Dessa produceras också i ER men där laddas inga peptider. Det finns istället en **invariant chain** som skyddar fickan i MHC klass II molekylen från att bli laddad med peptider. Det gör att när denna MHC klass II molekylen transporteras ut till ER kommer den vara

skyddad från att binda en peptid eller antigen. Peptiden som agerar skyddande kallas **clip**. När molekylerna kommer vidare in i cellen kommer den att fusera med endosomer av antigen som tagit sig in utifrån. Det är främst makrofager och dendritiska celler som bryter ned antigen utifrån i små bitar. I endosomerna som smälter samman med vesiklar och har MHC klass II-molekylen kommer clip ha hoppat loss och då kan peptider som tagits upp utifrån presenteras istället. MHC klass II-molekylen binder sedan till en **CD4 T-cell**.

T-cellsreceptorer (TcR)

Struktur och funktion:

T-cellsreceptorer är också byggda av Ig-domäner på samma sätt men de secernerar aldrig. De sitter alltid fast på cellytan. De har också en alfa- och en beta-kedja med en antigenbindande site. Detta site känner igen en peptid presenterad på MHC-molekyler. Det finns här ingen isotyp variation. Den är associerad med signalmolekylen **CD3** som är uttryckt i alla TcR.

T-cellsreceptorer binder till MHC-antigenkomplexet och aktiverar då T-cellen.

Redogöra för basal genetik och mångfald hos MHC molekyler, samt hur detta kan påverka olika medicinska tillstånd och beslut.

Det finns en stor polymorfism hos MHC-molekyler dvs över 100 olika alleler för varje locus. Varje individ uttrycker båda sina alleler av varje MHC-gen. De olika polymorfa varianterna är nedärvda och inte genererade på nytt i individen genom somatisk rekombination (som antigenreceptorgener).

Vidare är generna för MHC klass I betecknade som HLA-A, HLA-B osv (HLA = human leukocyte antigen, det genkomplex som kodar för MHC-proteiner) och man ärver en från varje förälder. En cell kan ha **6 olika** MHC klass I. Generna för MHC klass II betecknas som HLA-DP, HLA-DQ och HLA-DR. Dessa har ännu större polymorfism än MHC klass I. Det beror på att både alfa- och beta-kedjan av MHC klass II kombineras för att binda peptiden. MHC klass II har istället **20 varianter**.

Vissa HLA-typer ger stor risk för autoimmuna sjukdomar. Organdonation kräver matchning av MHC-typer mellan donator och mottagare. Vanligt att genomföra screening av syskon för att bedöma huruvida donation är möjlig inom familjen.

Redogöra för thymusberoende utveckling av T celler (positiv och negativ selektion), tolerans, klonal selektion, expansion och utveckling av minne inom T-cellssystemet.

Thymusberoende utveckling av T-celler:

1. När förstadiet till T-celler kommer till thymus cortex så är de *dubbelnegativa*, dvs de är varken CD4+ eller CD8+.
2. Cellerna genomgår sedan en proliferation då thymus utsöndrar **IL-7**. Där blir de *dubbelpositiva* T celler, dvs CD4+ resp. CD8+ → s.k **pro-T-celler**.
3. Pro T-cellerna genomgår rekombination → utveckling av unika TcR; om rekombinationen lyckas kommer TcR uttryckas på T-cellernas yta, och om den inte lyckas genomgår det apoptos.

Det genomgår sedan **positiv selektion** i thymus cortex och **negativ selektion** i medulla.

Positiv selektion:

1. Dubbelpositiva T-celler exponeras för **MHC klass I** som uttrycker självantigen.
 - a. Om T-cellerna binder till MHC klass I med låg till medel affinitet → förlorar uttrycket av CD4 och blir enkelpositiva T-celler som uttrycker CD8.
 - b. Om T-cellerna inte känner igen MHC klass I → apoptos.
2. Dubbelpositiva T-celler kan också exponeras för **MHC klass II** som uttrycker självantigen.
 - a. Om T-cellerna binder till MHC klass II med låg till medel affinitet → förlorar uttrycket av CD8 och blir enkelpositiva T-celler som endast uttrycker CD4.
 - b. Om T-cellerna inte känner igen MHC klass II → apoptos.

Negativ selektion:

1. Dubbelpositiva T-celler exponeras för MHC klass 1 eller 2 som uttrycker självantigen
2. Kroppsegna antigen, t.ex. från beta-celler eller thyroideaceller (mTEC = medullära tymiska epitelceller verkar vara viktigast) presenteras för de kvarvarande celler för att selektera bort de T-celler som är *trigger-happy*. Om T-cellerna binder till MHC klass 1 eller 2 med hög affinitet → apoptos (pga risk för autoimmunitet), Denna process kallas för negativ selektion där de selekterade, kvarvarande cellerna vandrar till thymus märg där selektionen sker.

Efter positiv och negativ selektion är T-cellerna enkelpositiva och beroende på om de uttrycker CD8 eller CD4 kommer de differentieras till cytotoxiska T-celler (CD8+) eller T-hjälparceller (CD4+). Utbildningen av T celler sker oberoende av antigen - pga skyddad miljö med blod-thymus barriär.

Tolerans: immunförsvaret tränar på att urskilja mellan farliga och ofarliga partiklar och det kallas för tolerans.

Klonal selektion: Då ett antigen kommer i kontakt med T-celler och binder till dem som har överensstämmande TCR (klonal selektion) kommer dessa börja delas (**klonal expansion**) och öka i antal.

Utveckling av minne inom T-cellssystemet: De aktiverade T-cellerna kommer sedan differentiera till effektor-T-celler, medan några aktiverade celler kommer utvecklas till minnes-T-celler som cirkulerar i systemet under lång tid och bidrar till immunitet.

Redogöra för begreppen professionella antigen-presenterande celler, co-stimulerande molekyler och samverkan mellan T-celler och andra celler vid aktivering av immunsvar.

Professionella antigen-presenterande celler:

“Alla celler kan presentera antigen via MHC klass I, men *professionella antigenpresenterande celler* (APC) presenterar antigen med ursprung utanför den egna cellen via MHC klass II [för en T-cell]. Detta innefattar dendritceller, makrofager och B-lymfocyter “ - Ammadeus.

Co-stimulerande molekyler:

När man pratar om *aktivering av T-celler*, det vill säga när TcR känner igen MHC + antigen, har vi vad man kallar för **signal 1**. Denna signal är dock inte tillräcklig för fullständig aktivering av T-cellen. De måste samtidigt få signaler via **co-stimulatoriska molekyler** som också är uttryckta av samma APC; **signal 2**. Vid avsaknad av signal 2 stängs T-cellen av, dom brukar bli **anergiska celler** (= cellerna försätts i ett inaktivt tillstånd där de ej svarar på stimulering) eller går i apoptos. Vid närvaro av både signal 1 och 2 har vi en aktivering av naiva T-celler. Denna mekanism är viktig för att T-celler endast ska aktiveras vid inflammation och infektion, och inte i annat fall. Co-stimulation kan göra att T-cellen styrs i olika riktningar, kanske till att bli mera cytokinproducerande av en viss typ av cytokin eller liknande. De co-stimulerande signalerna kan vara positiva eller negativa. Exempel på dessa molekyler är **CD80** och **CD86** på APCs och måste binda till **CD28** på T-celler för att dessa ska aktiveras.

Redogöra för de olika huvudsakliga funktionerna hos T-mördarceller, T-hjälparceller inkluderande Th1, Th2, Th17 samt regulatoriska T-celler.

Extra info för ökad förståelse:

- Th1, Th2 och Th17 är alla olika typer av T-hjälparceller.
- IL står för interleukiner (cytokiner) och de fungerar som signalmolekyler i vårt immunsystem.

T-mördarceller = Cytotoxisk T-cell: Dessa angriper patogen intracellulärt i cytosolen eller vesiklar. Detta gör de genom att CD8+ T-celler binder till MHC klass I-komplex och koaktiveras, vilket gör att de differentieras till T-mördarceller och börjar producera granula som innehåller

lyserande enzym och andra ämnen som är delaktiga i dödandet av celler. När en T-mördarcell binder till MHC klass I-antigenkomplexet exocyterar cellen sina granula i synapsklyftan mellan sig själv och den infekterade cellen, vilket lyserar den infekterade cellen och därmed frigör de patogen som gömmer sig i celler så att de kan angripas av antikroppar, neutrofiler eller fagocyter.

T-hjälparceller:

- **Th1:** producerar **IFN-gamma** (interferon gamma) som rekryterar och aktiverar makrofager. Dessa försvarar oss mot intracellulära mikrober.
- **Th2:** dessa utsöndrar **IL-3-5** som rekryterar eosinofiler, mastceller och M2 makrofager. De skyddar oss sedan mot parasitsjukdomar.
- **Th17:** dessa utsöndrar **IL-17 och IL-22** som rekryterar neutrofila granulocyter och skyddar mot extracellulära bakterier och svampar.

Regulatoriska T- celler (T_{reg}):

Dess huvudsakliga funktion är att bromsar överaktiva immunceller som angriper kroppsegen vävnad. Producerar cytokiner och andra signalsubstanser (tex IL-10). Dessa kan hämma immunförsvaret celler och bidrar till tolerans. De förhindrar co-stimulering genom att de uttrycker **CTLA-4** (CTL = cytotoxiska T-celler) som kan binda till CD80 eller CD86. De uttrycker CD28 med en IL-2 receptor som då gör att IL-2 kan binda in. IL-2 kan då inte binda till andra T-celler.

Kända till olika subklasser av lymfocyter, såsom NK-celler, NKT-celler, T-celler med gd-receptor, samt vissa molekylgrupper som superantigener, icke klassiska MHC-molekyler

Lymfocyter utvecklas från lymfopoesen. Olika subklasser av lymfocyter är:

- **NK-celler**

De räknas till ILC-1. De bekämpar intracellulära mikrober t.ex virusinfektioner. De dödar celler som saknar MHC-klass I. De producerar och reglerar immunförsvaret genom cytokiner. Den största källan till INF-gamma är genom NK-cellproduktion. INF-gamma är en viktig cytokin som hämmar virusreplikation men kan även som tidigare nämnt differentiera och aktivera makrofager.

- **Innate like T and B-lymphocytes = gamma-delta-T-celler = NK-T-celler, B-1-celler, marginalzon B-celler** (kärt barn)

Dessa befinner sig i vävnader och uttryckt TcR och BcR men de har en begränsad mångfald av receptorer. De känner bara igen vissa mönster på patogener. Detta sker genom en icke-klassisk antigenigenkänning. Detta skiljer sig från de klassiska B- och T-cellerna.

- **T-celler med gamma-delta-receptor**

Är en specifik typ av T-cell med en TcR bestående av en gamma- och en delta-kedja istället för alfa och beta. I motsats till konventionella alfa/beta T-celler, som är specifika för antigena peptider som presenteras, känner gamma/delta T-celler direkt igen proteiner.

Superantigener:

Superantigener skiljer sig från konventionella antigener. De binder med hög affinitet till klass II MHC-molekyler utanför den antigenbindande skåran. MHC klass II/superantigenkomplexen på antigenpresenterande celler utlöser proliferationen av T-celler.

Icke-klassiska MHC-molekyler:

Medan klassiska MHC presenterar antigener för CD8/CD4 T-celler för ytterligare immunbearbetning, medierar icke-klassiska MHC även aktivering eller hämning i NK-celler.

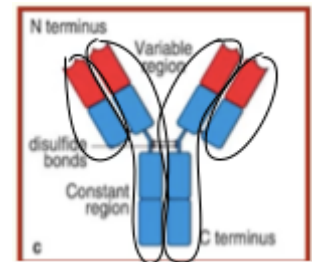
Redogöra för B-cell receptorers och antikroppars struktur och funktion.

Antikroppar

→ Ett annat namn för antikroppar är **immunoglobulin**.

Struktur:

En antikropp är ett glykoprotein som består av 4 proteinkedjor. Dessa bildar två **tunga (långa) kedjor** och sitter innerst. Genen som kodar för de tunga kedjorna heter VDJC. Ytterst har vi sedan två **lätta kedjor**. Den övre och nedre delen av de tunga kedjorna sitter ihop med **disulfidbryggor** som kopplar ihop alla proteinkedjor. De, på bilden, röda regionerna är de regioner som kan variera mellan olika antikroppar och de där nere är konstanta. De röda är vad som ger upphov till variabilitet så att antikropparna kan binda olika antigen.



Flexibiliteten i antikroppsarmarna gör att antikroppar kan binda till antigen och bilda **immunkomplex**. Den del av antikroppen som antigenet binder till kallas för en **epitop**.

En antikropp kan vara löslig eller membranbunden. En antikropp som är membranbunden kallas **B-cellsreceptor (BcR)**:

Funktion:

- **Opsonisering**

När antikroppar binder till antigen kan de märka bakterier så det blir lättare för makrofager att fagocytera de. Det finns specifika **Fc-receptorer** på fagocyterna som då kan binda in till antikroppscomplexet.

- **Neutralisering** = hindrar patogener från sin funktion.

Brett neutraliserande antikroppar innebär att de kan neutralisera virus av många olika sorter. Man vill helst ha en antikropp som kan binda till och neutralisera så många olika typer av virus.

- **Komplementfixering:**

Antikroppsbindning aktiverar komplementsystemet → leder till en kaskad av reaktioner:

- Lysering av patogen
- Opsoniseringen

- Komplementfaktor 3 kan klyvas till olika småbitar varav C3b kan binda till patogener och mediera fagocytos.
- Bildar immunkomplex som kan ta bort skräp från våra system.

- **Antikroppsmedierade cytotoxicitet (ADCC)**

Detta medieras också via Fc-receptorer. Innebär att en antikropp (t.ex NK-cell) som binder till infekterad cell kan ta död på cellen.

- **Aktivering av olika granulocyter med Fc-receptorer**

T.ex. mastceller som har en Fc-receptor för IgE-molekyler. Det är den som aktiverar mastceller så man får en respons vid en allergisk reaktion.

Redogöra för begreppet klonal selektion och hur denna, i kombination med mångfald, enligt evolutionära principer bidrar till de speciella karaktäristika i adaptiva immunsvaret

“Klonal selektion innebär att en lymfocyt, med en receptor som kan känna igen ett specifikt antigen kan aktiveras av just det antigenet. Då varje lymfocyt endast syntetiserar en typ av receptor kommer just denna lymfocyt aktiveras av det specifika antigenet. Detta leder till klonal expansion av den aktiverade lymfocyten. Klonal selektion bygger på mångfald. Då det finns en stor mångfald hos BCR och TCR hos B- och T-lymfocyter, finns det med stor sannolikhet en lymfocyt som kan aktiveras av varje nytt antigen som presenteras i kroppen. Enligt evolutionära principer kommer den lymfocyt som har receptor för det specifika antigenet ha mer gynnsamma förutsättningar och därmed bli den lymfocyt som sprids mest genom klonal expansion. Således kan det adaptiva immunförsvaret i teorin adaptera för alla möjliga infektioner.” - Amadeus.

Känna till sammansättningen av groddcentra i perifer lymfatisk vävnad

Groddcentra/Germinalcenter är den aktiverade delen av en lymfsäck i sekundär lymfvävnad, där B-lymfocyter stimuleras av antigen och T-hjälparceller stimuleras att bilda minnesceller.

En B-cell som tagit upp antigen från en follikulär dendritisk cell med sin B-cells-receptor degraderar antigenet och presenterar det för en T-cell som är specifik för samma antigen. Detta startar processen för **germinal center (groddcentra) formation**.

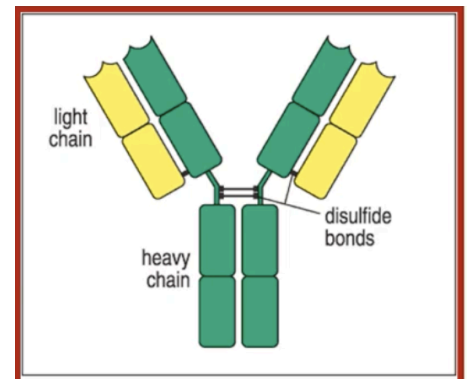
Redogöra för de olika faserna i B-cellsvaret inkluderande begrepp som: proliferation, differentiering till plasmaceller, Ig produktion, affinitetsmognad samt B-cell minne

1. B-celler produceras i benmärgen där de **prolifereras** → pro-B-celler → ökar i antal.
2. De börjar producera tunga kedjor och de celler som inte kan göra det överlever inte.
3. De **rekombinerar** och bildar färdiga kompletta BcR med lätta kedjor → s.k **affinitetsmognad**. B-celler bildas genom rekombination och selekteras sedan efter affinitet till självantigenet.

4. Likt T-celler genomgår B-celler **negativ selektion** och de B-celler som binder starkt till självantigen kommer rekombineras igen. Färdig B-celler når mjälten där den mognar klar.
5. När B-celler aktiveras kan de **differentieras till plasmaceller** → producerar/frisätter antikroppar samt **minnesceller**.

Redogöra för olika immunoglobulinisotypers struktur, funktion och lokalisation samt reglering av antikropsproduktion och övergång ("switch") mellan immunoglobulinklasser.

Det finns 5 olika typer av immunoglobulinisotyper: IgG, IgE, IgD, IgA och IgM. Dessa Ig-varianter utgör vardera två tunga kedjor i immunoglobuliner och sedan finns även två lätta kedjor av kappa eller gamma-form. Varje kedja har en konstant C-terminal och en hypervariabel N-terminal, vilket utgör grunden för mångfald hos antikroppar. Dessa produceras i B-celler.



IgG

Funktion:

- Kan aktivera komplement som IgM.
- Enda antikroppen som transporteras via placentan vilket ger ett skydd till barnet. Barnet har då IgG-molekyler från sin mamma.
- Har specifika Fc-receptorer på bl.a. Makrofager och granulocyter som sedan kan medierar fagocytos och ADCC.

Lokalisation:

- Finns mycket av denna antikropp (75%) i serum vilket beror på att den har en speciell receptor som skyddar det mot nedbrytning.

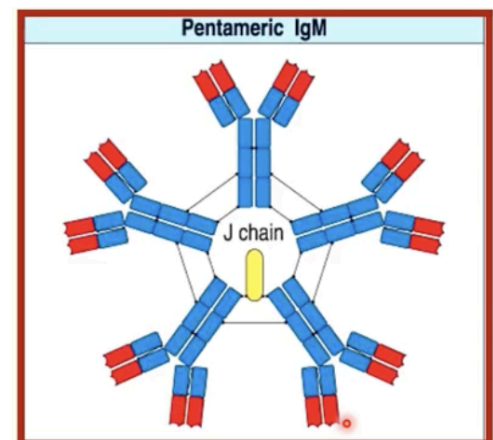
IgM

Struktur:

- Den tunga kedjan består av **fem Ig-domäner**.
- Har fler glykosylerings domäner där det sitter sockermolekyler.
- Uttrycks som en **pentamer** → när fem olika IgM molekyler sitter ihop vilket görs när det produceras av en B-cell via något som kallas för en **J-kedja** som binder och kopplar ihop IgMs tunga kedjor med varandra och bildar pentameren.

Funktion:

- Det är den första antikroppen som produceras.
- Bra på komplementfixering.



- Pentameren möjliggör 10 st inbindning sites för antigen vilket ger en mer effektiv förmåga till neutralisering.
- J-kedjan ger inbindning av C1Q och IgM är således framförallt den antikroppen som akt

Lokalisering:

- Serum

IgD

Struktur:

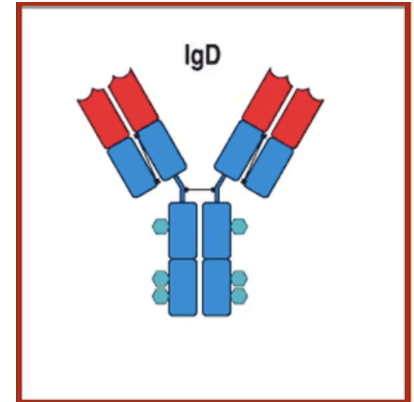
- **Monomer**
- Väldigt glykosylerad.
- Finns bara som en membranbunden form, dvs som en B-cells receptor.
- Uttryckt av enbart **naiva B-celler** (B-celler som inte blivit aktiverade)

Funktion:

- Fortfarande omtalat men man ser framförallt att den används som en membranbundenform, som en receptor

Lokalisation:

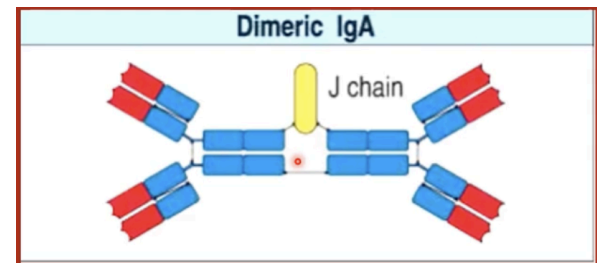
- Finns väldigt lite av denna i serum



IgA

Struktur och lokalisation:

- En **dimer** som kopplas ihop med en **J-kedja**
 - Två st IgA molekyler som är ihopkopplade vilket ger upphov till fyra inbindning sites.
- Den sekreras ut i **mukosan**. J-kedjan kan binda till en specifik receptor vilket gör att den transporteras ut i mukosan. IgA hittar man i tarmen och i tårvätskan. Finns även i bröstmjolk
- Finns 10-15 % i serum men viktigast i mukosan.



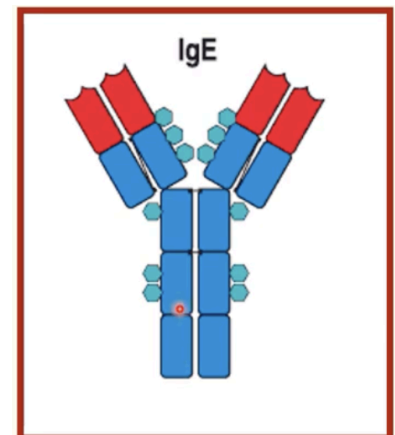
IgE

Struktur:

- Den tunga kedjan består av **fem** Ig-domäner i sin tunga kedja.
- Har fler glykosylerings domäner där det sitter sockermolekyler.

Funktion:

- Binder till specifika Fc-celler på basofila granulocyter och mast celler med hög affinitet och binder nästan upp allt IgE från cirkulationen.



- Används främst av granulocyter för att aktivera de och släppa ut sina mediatorer och detta sker vid en allergi.

Lokalisation:

- Bindar upp av alla Fc-receptorer. Finns där. Finns mindre än 1% fritt i serum

Regleringen av antikroppsproduktion och övergång ("switch") mellan immunoglobulinklasser:

När B-celler kommer ut från benmärgen så uttrycker de då IgM som IgD istället. Beroende på vilka signaler den får från immunsystemet så kan den då **switcha**. Och switch betyder att man byter klass, man byter från att vara IgD och IgM, till IgG till exempel, eller så byter man från IgG till att vara IgE. B-cellen byter således ut sin isotyp för den tunga kedjan hos en antikropp utan att ändra sin antigen specificitet. Switchen innebär oftast också att antikroppen börjar produceras som en löslig form.

Känna till T-cellberoende och T-celloberoende antikroppssvar.

Antigener som kräver hjälp av T-celler för B-cellsaktivering är **T-cellberoende** antigener. Antigener som kan stimulera B-celler utan hjälp av T-celler är **T-celloberoende** antigener.

Redogöra för och definiera begreppen antigen, epitop, receptor, ligand, igenkännande, specificitet, affinitet och aviditet

Antigen = "Ämnen som framkallar ett immunsvaret och reagerar med specifika antikroppar eller specifikt aktiverade T-lymfocyter. Antigener kan utgöras av lösliga ämnen, som toxiner och främmande proteiner, eller organiska partiklar, som bakterier eller vävnadsceller. Det är dock bara en viss del av en protein- eller polysaccharidmolekyl, den s.k *epitopen*, som binder till antikroppen eller den specifika lymfocytreceptorn." - MeSH.

Epitop = den del av ett antigen som en specifik antikropp binder till.

Receptor = Celler som tar emot signaler (en ligand binder in) och initierar en respons.

Ligand = Binder till en receptor.

Igenkännande: Då en antikropp eller receptor binder till ett epitop i ett ämne.

Specificitet = det krävs ligander som passar till bindningsstället på receptorn för att bindning ska kunna ske.

Affinitet = Hur starkt en ligand binder till en receptor.

Aviditet = hur starkt en antikropp binder ett antigen, med det totala antalet bindningar.

Kännen till mekanismer för B-cell tolerans.

B-celltolerans innebär att B-cellerna inte aktiveras av självantigen. Detta utvecklas både centralt i benmärgen under B-cellernas mognad och perifert i sekundära lymfoida organ. Då B-celler känner igen ett självantigen genomgår de antingen receptorredigering, där receptorerna rekombineras igen; deletion där cellerna genomgår apoptos; eller anergi, där uttrycket av receptorn minskar och B-cellen blir inaktiv.

Redogöra för principerna för hur mångfalden av T- och B-cellsreceptorer samt antikroppar genereras på molekylär nivå

Man har något som kallas för **V-, D- och J-segment** i genomet som gör att man kan bygga ihop massa olika typer av antikroppar. Olika kombinationer för de lätta kedjorna (kappa eller lambda-typ) och tunga kedjorna ger ännu mer variation. Olika gensegment byggs helt enkelt ihop som lego. **VDJC** är ex kombinationen av gensegment som kodar för den tunga kedjan. Junctional diversity och mutationer möjliggör till ännu mer variation.

Redogöra för hur immunologiska svar regleras, hur detta påverkas av olika konstitutionella och omgivningsfaktorer

Fc-regionen i antikroppar binder Fc γ RI-receptorer på makrofager och neutrofiler för att mediera fagocytos och aktivera fagocyter, men Fc γ RIIB inhiberar antikropsproduktion och reducerar inflammation. Således verkar Fc γ RIIB genom feed-backinhibition av B-celler, samt inhiberar aktivering av makrofager och dendritceller. Immunologiska svar kan anpassas efter patogen genom övergång mellan olika antikroppstyper. Parasiter attackeras genom bindning av IgE, som aktiverar eosinofiler och mastceller, men vid virus och bakterieinfektioner övergår B-celler till att producera IgG, som huvudsakligen opsoniserar patogen. Aktivering av komplementsystemet regleras genom uttrycket av regulatoriska proteiner, vilka inhiberar aktiviteten hos komplementsystemet och därmed skyddar de egna cellerna. Lymfocytaktivitet regleras genom utveckling av tolerans. Det innebär att T-celler som känner igen självantigen antingen genomgår apoptos, blir regulatoriska T-celler eller blir inaktiverade under en längre tid. På liknande sätt kommer B-lymfocyter som känner igen självantigen genomgå rekombination av sina receptorer, genomgå apoptos eller minska uttrycket av sin receptor. Vidare kräver aktivering av B-, T- och NK-celler bindning av coreceptorer. En del coreceptorer kan även vara inhibitoriska och därmed hämmas aktivering av immunresponsen. Immunresponsen regleras även av Treg som via uttryck av inhiberande receptorer som CTLA4, produktion av inhiberande cytokiner och konsumtion av IL-2 hämmar immunresponser.

Känna till de huvudsakliga immunologiska faktorerna som kan påverka uppkomst eller förlopp vid infektioner, autoimmuna sjukdomar och transplantation

Känna till basala principer för antikroppsbaseade analyser som ELISA, immunofluorescens och flödescytometri

OBS! Det står "känna till" så jag kommer skriva infon som står här så ni har hört det men det behöver inte memoriseras utantill. Stressa inte.

ELISA = ELISA är en vanlig laborietestteknik som detekterar och räknar vissa antikroppar, antigener, proteiner och hormoner i kroppsvätskeprover. Detta inkluderar blod, plasma, kiss, saliv och cerebrospinalvätska. ELISA står för Enzyme Linked Immunosorbent Assay.

I den enklaste formen av en ELISA fästs antigener från provet som ska testas på en yta. Sedan appliceras en matchande antikropp över ytan så att den kan binda antigenet. Denna antikropp är kopplad till ett enzym och sedan avlägsnas eventuella obundna antikroppar. I det sista steget tillsätts ett ämne som innehåller enzymets substrat. Om det fanns bindning producerar den efterföljande reaktionen en detekterbar signal, oftast en färgförändring.

Immunofluorescens = Immunofluorescens (IF) är en viktig immunokemisk teknik som möjliggör detektion och lokalisering av en mängd olika antigener i olika typer av vävnader i olika cellpreparat. Den immunfluorescerande tekniken förskjuts mer och mer av ELISA. ELISA kan vara helt automatiserad och tolkningen kräver inte den omfattande erfarenhet som behövs inom IF.

Flödescytometri = Flödescytometri är en teknik för att undersöka celler i en vätska med hjälp av laserljus. Tekniken går ut på att celler passerar en och en genom en liten kanal där de belyses av en laserstråle, varpå reflekterat och avböjt laserljus mäts. Det reflekterade ljuset är ett mått på hur mycket granula som finns i cellen och det avböjda ljuset är ett mått på hur stor cellen är. Med dessa två enkla variabler kan man enkelt dela upp cellerna i blodet i röda blodkroppar, blodplättar och olika grupper av vita blodkroppar.

Redogöra för systemiska konsekvenser av inflammation inkluderande akutfas svar och feber.

Systematiska symptom uppenbarar sig under en akut inflammation:

- Systematisk produktion av cytokiner (**IL-1** och **TNF**) leder till feber. Det sker också genom att uppreglera prostaglandinsyntesen i temperaturreglering centrum i hjärnan.
- Leukocytos = när leukocyterna prolifererar och ackumulerar sig. Detta medieras av **CSF1**. CSF stimulerar proliferation av neutrofiler också.

- Akutfasproteiner uppenbarar sig i blodet och **stimuleras** av **IL-1** och **IL-6**. Detta stimulerar leverceller till att producera akutfasproteiner.
- Ökat blodkortisol, glukos och lipider som är medierade av ökad produktion av IL-6.
- Man märker även en minskad järnnivå i blodet.

Akutfasproteiner utsöndras som leverns svar på inflammationen. De produceras av levern på grund av hög nivå IL-6 i blodet. Det kan också leda till plasmaproteiner inklusive komplementproteiner som kan mediera en kaskad. Dessa olika proteiner är:

- **Proteashämmare** (alfa-1-antitrypsin)
- **Koagulationsproteiner** (fibrinogen, faktor VIII, protrombin)
- **Komplementproteiner** (C1s, C2-C5)
- **Transportproteiner**
- Andra

Dessa hjälper till att föra vidare inflammationssignalen och orsaka symptom. Akutfasproteiner produceras inte samtidigt utan vid CRP (snabbsänka) prov så ser man hur fördelningen av proteinerna ser ut. Exempel på akutfasproteiner är **C3** som är ett komplementprotein och **C-reaktivet protein (CRP)**.

Beskriva begreppen autoimmunitet, autoimmunsjukdom, autoantikropp, Autoantigen

Autoimmunitet: Autoimmunitet är immunförsvarets skadliga angrepp med autoantikroppar på kroppens egen vävnad, vilket kan yttra sig i sjukdomar eller bortstötning av organ vid transplantation. Alla människor har en viss grad av autoimmunitet, men när den blir för hög blir den skadlig.

Autoimmunsjukdom: En autoimmun sjukdom uppstår när antikropparna angriper kroppens egna vävnad. Immunförsvaret angriper kroppens egna vävnader.

Autoantikroppar är antikroppar som kroppen bildar mot sina egna vävnader eller system (antigener). Förekomst av autoantikroppar är ett tecken på en autoimmun sjukdom.

Autoantigen: Antigener som, trots att de utgörs av beståndsdelar av normal kroppsvävnad, blir måltavla för ett humoralt eller cellförmedlat immunsvär.

Redogöra för hur autoimmunitet uppstår när toleransmekanismer inte fungerar

Redogöra för genetiska- och miljöfaktorer som påverkar autoimmuna sjukdomar

Redogöra för mekanismer av de fyra typer av överkänslighetsreaktioner

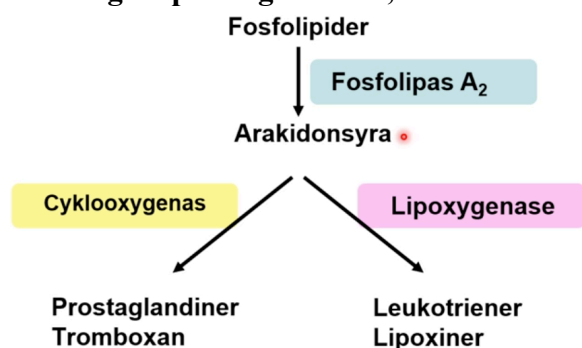
Kunna ge exempel på sjukdomar som är associerade med de fyra typer av överkänslighetsreaktioner

Immunfarmakologi

Översiktligt beskriva hur prostaglandiner, tromboxaner och leukotriener bildas, och betydelsen av cyklooxygenas (COX)1 och COX2 aktivitet.

Eikosanoider = grupp mediatorer som bildas från arakidonsyra eller andra 20-kol fleromättade fettsyror. Detta inkluderar familjerna **prostaglandiner**, **tromboxaner**, **leukotriener**, **lipoxiner** och **resolviner**. Dessa finns i princip alla vävnader och produceras vid behov för att sedan frisättas via aktiv transport ut ur cellen. Lagras ej och finns därmed i låga koncentrationer i cellerna. De fungerar som signalmolekyler. Prostaglandiner och tromboxaner kallas tillsammans för **prostanoider**.

Bildning av prostaglandiner, tromboxaner och leukotriener:



1. **Fosfolipas A₂** frisätter **arakidonsyra** från fosfolipider.
2. Arakidonsyra är substrat för olika enzym: *cyklooxygenas* och *lipoxygenas*.
 - a. *Cyklooxygenas*: bildar prostaglandiner och tromboxaner (**prostanoider**)
 - b. *Lipoxygenas*: bildar leukotriener och lipoxiner.

Betydelsen av cyklooxygenas (COX)1 och COX2:

Cyklooxygenas (COX) är centralt för prostanoidsyntesen. Det finns två isoformer. De utför samma kemiska reaktion men de skiljer sig åt i vart och när respektive isoform uttrycks.

- **COX1**: uttrycks konstitutivt, dvs hela tiden och finns i nästan alla celler och vävnader. Denna är främst kopplad till syntes av prostaglandiner i friska kroppen.
- **COX2**: uttrycks i vävnad som är inflammerad eller skadad. Denna är starkare kopplad till prostaglandiner som bidrar till inflammatoriska processen och smärta.

Redogöra för prostaglandinernas och leukotrienernas effekter i samband med inflammation

Olika prostanoider kan ha väldigt olika funktion och ibland även motsatt funktion. Detta är för att produktionen och frisättningen av prostanoider binder till olika receptorer kopplade till olika processer.

Prostaglandiner bidrar till den **inflammatoriska processen** genom att öka blodflöde, ge upphov till ödem, smärta och feber. Både PGE₂ och PGI₂ relaxerar vaskulära glattmuskelceller som ger en ökad vasodilatation av prekapillära arterioler. Det leder till ökat blodflöde. När det sker ytligt kan det observeras som ökad värme och rodnad i området. Det förändrade blodflödet gör att celler som normalt är samlade i mitten av blodkärlet kan röra sig ut i periferin och få kontakt med endotelceller och börja studsas och rulla och transmigreras (=ta sig ut från blodbanan in i vävnaden).

Viktigt att notera är att det inte bara är prostaglandiner som har den vasodilaterande effekten utan det sker samspel mellan andra vasodilatorer som t.ex. histamin och bradykinin. Prostaglandiner orsakar inte ödem i sig men kan potentiella effekten av andra mediatorer som t.ex. histamin.

Prostaglandiner ökar retbarheten i perifera smärtnerver (nociceptorerna) och **förstärker smärtsignaler** i det centrala nervsystemet. Där har prostaglandiner också en temperaturreglerande effekt. När de produceras lokalt i svar på en ökad nivå av cytokiner som t.ex. IL₁ och IL₆ i blodet, då aktiveras temperaturreglerande mekanismer i hypothalamus som leder till en höjd kroppstemperatur → **feber**.

Redogöra för NSAID-preparat och deras effekt på inflammation, feber och smärta, verkningsmekanism, kinetik, biverkningar (gastrointestinala, venös tromboembolism, partus), toxiska effekter av acetylsalicylsyra (barn, vuxna).

NSAID är en grupp av läkemedel. De förekommer i tablett och injektion, spray och gel-form. De tillgängliga i Sverige är bl.a. acetylsalicylsyra, ibuprofen, naproxen.

Verkningsmekanism:

COX-hämmare. De hindrar COX från att omvandla arakidonsyra till prostaglandiner och tromboxan. Det är en reversibel inhibering.

- **Antiinflammatorisk effekt**

Sker pga minskning av PGE₂ och PGI₂. Det minskar vasodilatation, minskar blodflöde och rodnad. Reducerar ödem genom en indirekt effekt som uppstår genom att den potentiella effekten av prostaglandiner på andra faktorer som histamin som inducerar ödem, minskar.

- **Analgetisk effekt**

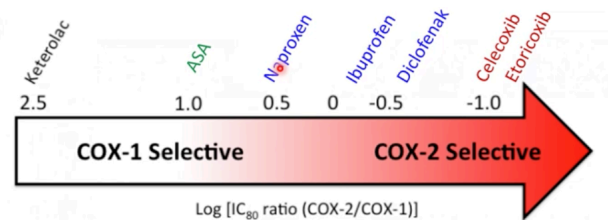
Sker pga minskning av PGE₂ och PGI₂. Den perifera smärtnerverns retbarhet minskar. Det sker en minskad central sensitisering samt minskar huvudvärk pga minskade PG-medierad vasodilatation i hjärnhinnorna.

- **Antipyretisk effekt**

Sker pga minskning av PGE₂. Det återställer termostaten i hypothalamus till normalläge.

Biverkningar:

Det finns en massa olika NSAID-preparat. Det finns två olika former av COX: COX 1 och 2. COX 1 finns i många olika vävnader och producerar många av de prostaglandiner som har fysiologiska effekter. COX 2 har mer begränsad vävnadsdistribution och mängden COX 2 ökar kraftigt i samband med inflammation. COX 1 producerar prostaglandiner (PGE₂ och PGI₂) i magtarmkanalen och därför är det vanligt med **gastrointestinala biverkningar** av NSAID-preparat som påverkar COX 1. Olika preparat påverkar de olika COX-typerna olika mycket:



En annan biverkning av NSAID-preparat är **tromboembolism**. Balansen mellan tromboxaner och prostaglandiner är en hypotes om vad man tror påverkar risken för tromboembolism. Risken ökar vid preparat som är inaktiva mot COX 2 mer än COX 1. Detta är pga en minskad produktion av endotelcellernas prostaglandinprodukt som är kärlskyddande (verkar kärldilaterande) medan trombocyternas produktion av tromboxan fortsätter. Detta eftersom tromboxan A₂ produktion är helt COX 1 beroende. Venösa tromboembolism är mindre sannolika än en arteriell tromboembolism eftersom de blodpropparna inte har samma uppsättning. De arteriella tromboserna byggs upp av trombocyter medan de venösa initieras av plasmakoagulation och bildandet av fibrin. Det leder i sin tur till hypertension vilket ger ökad risk för trombocyttaggregation och vasokonstriktion. Detta leder till en ökad risk för **hjärtinfarkt** och **stroke**.

Eftersom prostaglandiner medverkar i själva förlossningen (=partus) kommer NSAID-preparat även påverka detta. De medverkar i cervixmognaden och i uteruskontraktionerna.

NSAID-preparat gör därför att cervix mognar långsammare och att kraften i sammandragningar blir sämre och förlossningen kan bli långsammare vilket är varför kvinnor ska undvika ex ibuprofen. Dessutom kan NSAID-preparat medföra en risk för prematur slutning av ductus arteriosus.

Toxiska effekter av Acetylsalicylsyra (ASA):

ASA är ett alternativ som aktiv ingrediens i NSAID-preparat. Det finns en hög risk för gastrointestinala biverkningar och är därmed inte det första valet av NSAID. Den huvudsakliga användningen är vid arteriell trombosprofylax.

ASA har biverkningar främst vid intag av höga doser och kan orsaka:

- **Reyes syndrom**
 - Hepatisk encefalopati hos barn → ej behandling av barn mindre än 10 år. Kan drabba barn under tiden som de tillfrisknar från en virusinfektion och har en samtidig behandling med ASA. Reyes syndrom har en skadlig effekt på hjärnan och levern.
- **Salicylism (mild intoxication)**
 - Samma sak som en ASA-förgiftning. Karaktäriseras av CNS-biverkningar såsom hyperventilation, reversibel tinnitus och hörselnedsättning samt svettningar. Detta kan uppstå även vid lägre dosering fast under en längre tid.
- **Salicylatförgiftning (mer än 10 x terapeutisk dos)**
 - Salicylism symtomen uppträder vid en akut intoxication. När man närmar sig 10 ggr den terapeutiska dosen vid ett intag så kan man få ett dödligt utfall. Illamående, kräkningar, tinnitus och hyperventilation är några av de tidiga symtomen. Efter 12 timmar av intaget så får man den andra fasens symtom såsom feber, förvirring, kramper, koma, akut njursvikt, hyperventilation fortskrider till andningssvikt, multiorgansvikt = livshotande tillstånd. Beror på en metabol acidosis dvs ett systemet med väldigt lågt pH pga bl.a en ackumulering av pyruvat och laktat.

Beskriva kortikosteroiders verkningsmekanismer och effekter i farmakologisk dos, indikationer, administreringsätt och biverkningar.

Kortikosteroider är ett samlingsnamn för de steroider som bildas i binjurebarken. Binjurebarken delas in i tre lager:

- **Zona glomerulosa:** Här produceras mineralkortikoider (ex. aldosteron) som reglerar vatten- och elektrolytbalansen.
- **Zona fasciculata:** Här produceras glukokortikoider (ex. Kortisol = hydrokortison) som har en effekt på kolhydrat-, protein- och fettmetabolismen.
- **Zona reticularis:** Här produceras androgenprekursorer som utsöndras i "lågaktiv" form och metaboliseras i perifera vävnader till testosteron eller dihydrotestosteron.

Användningsområden för glukokortikoider:

- Behandling av inflammatoriska och autoimmuna sjukdomar (t.ex reumatoid artrit)
- Inflammatoriska tarmsjukdomar (t.ex ulcerös kolit)
- Sjukdomar i luftvägarna (astma, kronisk obstruktiv lungsjukdom)

- Lokalt i olika inflammatoriska tillstånd i hud, öga eller näsa (eksem, allergisk konjunktivit, rinit)
- Immunosuppression efter organ- eller benmärgstransplantation.

Verkningsmekanismer:

Kortikosteroider har en snabb och en långsam effekt:

Snabb effekt: binder till intracellulära cytoplasmiska och membranbundna receptorer som påverkar signaleringssystemet. Glukokortikoider är fettlösliga och kan ta sig in i cellen till glukokortikoidreceptorerna.

Långsam effekt: tar några timmar till dagar. Handlar om reglering av proteinsyntes. Binder till intracellulära glukokortikoidreceptorer. Ligand-receptor-komplexet translokerar till cellkärnan, interagerar med DNA och modifierar transkriptionen/translation så att syntesen av *pro-inflammatoriska faktorer* minskar såsom cytokinerna IL-2, IL-6 samt TNF. Istället ökar *anti-inflammatoriska faktorer* (såsom IL-1 receptor antagonist, IL-10 och annexin-1).

Detta leder till minskad inflammation, minskad rekrytering och migration av leukocyter.

Biverkningar:

Biverkningar beror på: dos, behandlingstid och administrationsätt. Risken för systemisk toxisk effekt minskar vid lokal administration, därför är det att föredra. Exempel på lokal administrering är:

- Kräm/salvor - på hud
- Näs- och ögondroppar
- Spray/acrosol - vid astma
- Klysma/skum - om inflammation ligger rektalt
- Intraartikulära injektioner

Viktigt att tänka på är dock att lokal applicering ger lokala biverkningar såsom:

- Tunnare hud, sämre barriärskydd
- Sämre slemhinnor i näsan, brännande känsla i näsan och mer frekvent näsblod.
- Deponering på tungan, ökad risk för svampinfektion. Man ska därför alltid skölja munnen vid inhalering av glukokortikoider.
- Förändring på stämbanden, en hesare röst, pga den katabola effekten.
- Ökad nedbrytning av ben och brosk → osteoporos

Lokala biverkningar är inte lika allvarliga som de systemiska.

Biverkningar efter systemisk behandling:

- **Cushings syndrom:**
 - Hudförändring
 - Lättare blåmärkning

- Försämrad sårhäkning
- Katabol effekt på muskler → smalare armar och ben.
- Omfördelning av fettvävnad → moon face, buffalo hump (ökad samling fett på ryggen) och ökad fetma på bälgen.
- Ökad tendens till benosteoporos.
- Ökad tendens till hyperglykemi
- Ökad risk för infektion pga dess påverkan på immunsystemet.
- CNS-påverkan. Individer kan initialt vid behandling känna sig energiska och euforiska men sedan dippar det och man kan få depression och psykotiska symptom.

Redogöra för verkningsmekanismen för syntetiska sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs): metotrexat, ciklosporin, takrolimus, mykofenolatmofetil, JAK-hämmare.

DMARDs = sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel. Dessa delas in i syntetiska, målinriktade syntetiska och biologiska DMARDs.

Används för behandling av:

- Inflammatoriska artrit inkl. reumatoid artrit (RA), psoriasisartrit, ankyloserande spondylit
- Bindvävssjukdomar t.ex systemisk skleros, SLE, Sjögrens syndrom
- Inflammatorisk myosit, vaskulit, inflammatorisk tarmsjukdom och vissa typer av cancer.

Metotrexat: en folsyraantagonist och därmed ett **antiproliferativt läkemedel**. Detta minskar folsyraupptag och hämmar enzymet *dihydrofolatreduktas*. Det minskar därigenom DNA-syntes i T- och B-celler.

På senare har man också upptäckt antiinflammatoriska egenskaperna hos läkemedlet men man har haft svårt att veta vad det är exakt. Man har dock lagt vikt vid att läkemedlet vid låga doser potentierar adenosinsignaleringen genom att den är en **AICAR transfomylas inhibitor** → det minskar syntesen av IL-2 som är viktigt för T-cells proliferation.

Ciklosporin: inhiberar transkriptionen av IL-2 syntesen. Ciklosporin binder till cyklofilin som är en endogen (=kroppsegen) calcineurinhämmare och förstärker cyklofilins calcineurinhämning. Calcineurin är ett fosfat som desfosforilerar en transkriptionsfaktor (NFAT) som leder till IL-2-produktion. Läkemedlet leder därför till en minskad IL-2 produktion och till följd av detta får vi en minskad klonal expansion av T-celler, minskad proliferation och minskad funktion av effektor T-celler. Detta leder därigenom också till ett minskat T-cellsberoende B-cellssvar.

Takrolimus: Dess verkningsmekanism påminner om den för ciklosporin då det också är en calcineurinhämmare och hämmar därmed transkriptionen av IL-2 syntesen. Men istället för att

binda till proteinet cyklofilin så binder det till en annan immunofilin som heter **FKBP**. Takrolimus förstärker dess calcinerinhämmande effekt vid inbindning.

Mykofenolatmofetil: en prodrug mykofenolatmofetil (MMF) som omvandlas till mykofenolsyra. Mykofenolsyra är en enzymhämmare som inhiberar ionosil-monofosfat-dehydrogenas. Detta enzym är viktigt för nysyntesen av guaninnukleotiden i T-och B-celler. Andra celler kan använda sig av återvinningsvägen (salvage pathway) och de novo pathway för att syntetisera guanin men T-och B celler kan enbart producera guanin via “de novo pathway”. De är därför helt beroende av ett aktivt ionosil-monofosfat-dehydrogenas. Mykofenolsyra hämmar således guaninsyntesen i T- och B-celler vilket leder till en sektiv proliferationshämmning av T- och B-celldelning.

JAK-hämmare: Dämpar en rad olika cytokiner genom att hämma aktiviteten hos JAK-kinas (=januskinas). Detta är en målinriktad syntetisk DMARD. Cytokiner som binder typ I och II cytokinreceptorer är beroende av JAK-STAT-systemet för intracellulära signalering. När JAK hämmas kan cytokinerna inte fosforylera receptorerna och därigenom kan STAT inte docka in i receptorerna. Detta leder till att gentranskriptionen och produktionen av proinflammatoriska cytokiner minskar.

Sammanfattning:

Syntetiska DMARDs	Mekanism
metotrexat	Folsyra-antagonist, potentierar adenosinsignalering (AICAR transformylas inhibitor)
ciklosporin, takrolimus	Inhiberar transkription av IL-2 syntes
mykofenolatmofetil	Inhiberar inosin-monofosfat-dehydrogenase, proliferationshämmare
baricitinib, tofacitinib m fl. (målinriktade syntetiska DMARDs)	Janus kinashämmare
leflunomid, teriflunomid	Inhiberar dihydroorat-dehydrogenas, proliferationshämmare
hydroxiklorokin, klorokin	Ackumuleras in lysosomer/endosomer

Förklara hur biologiska läkemedel (DMARDs) skiljer sig från syntetiska DMARDs och redogöra för verkningsmekanismen för biologiska DMARDs som hämmar effekten av cytokiner, T-celler och B-celler.

Skillnaden mellan biologiska DMARDs och syntetiska DMARDs:

Syntetiska DMARDs	Biologiska DMARDs (biofarmaceuticals)
Kemisk syntes	Produceras i eller utvinns från en biologisk källa, som till exempel levande celler
Identifierbar struktur	Större och mer komplexa molekyler som är svårare att karaktärisera
Generika	Biosimilar
Stabila	Känsliga för yttre förhållanden, oftare risk för förorening med bakterier
Oralt	Parenteralt
Ingen immunreaktion mot läkemedlet	Immunreaktion mot läkemedlet, kan orsaka överkänslighetsreaktioner och en sänkt effekt hos läkemedlet

Den molekylära komplexiteten hos **syntetiska DMARDs** är enklare än biologiska DMARDs. Man har en helt identifierad struktur hos syntetiska DMARDs vilket betyder att man kan producera identiska molekyler. Två identiska syntetiska DMARDs kallas för **generika**. De syntetiska DMARDsen är stabila och kan tas oralt. Man får heller ingen immunologisk reaktion mot läkemedlet.

Biologiska DMARDs är istället producerade i eller utvunna från en biologisk källa. Det betyder att det är svårt att göra identiska kopior. Två DMARDs som har samma biologiska aktivitet vid samma dosering och som har samma administreringsätt kallas för **biosimilarer**. Dessa molekyler är större och har mycket större komplexitet t.sk från de molekylerna i syntetiska läkemedel. I samband med att de produceras i stora bioreaktorer finns det en större risk för förorening med bakterier. Detta leder till en omfattande reningsprocess. Dessa läkemedel kan även ge upphov till en överkänslighet då proteinläkemedel kan kännas igen av immunsystemet som kroppsfrämmande. Detta kan leda till en kraftig cytokinfrisättning som påverkar individen. Man kan således få en immunologisk reaktion mot läkemedlet som ger upphov till en snabbare eliminering.

Verkningsmekanismen för biologiska DMARDs:

Användning: behandling av kronisk inflammation.

Biologiska DMARDs är "cytokinblockare":

TNF-riktade läkemedel

Tumörnekrosfaktor (TNF) är en multifunktionell cytokin som spelar viktiga roller i olika cellulära händelser såsom cellöverlevnad, proliferation, differentiering och död.

→ Verkningsmekanismen sker genom att neutralisera cytokinen TNF genom att hindra TNF från att binda till sin membranbundna TNF-receptor. Det sker på två sätt: genom att en TNF-receptor i *löslig form* binder TNF eller genom att rikta en antikropp mot receptorn.

Läkemedel som riktar sig mot interleukin 1 (IL-1):

IL-1-familjen är en grupp cytokiner som spelar en central roll i regleringen av immun- och inflammatoriska svar på infektioner eller föroreningar av stelitieten.

→ Finns 2 olika verkningsmekanismer, dvs två sätt för att hindra att IL-1 verkar på sina receptorer: IL-receptorantagonism eller IL-1-antikroppar.

Läkemedel som riktar sig mot IL-6:

→ **IL-6 receptor antikroppar.**

IL-6-signalering medieras genom att IL-6 binder IL-6-receptorer och det gör att receptordelen bildar ett komplex med gp130 som är den signaltransducerande membranbundna kedjan i receptorkomplexet. **Tocilizumab** är en monoklonal antikropp som binder till både lösliga och membranbundna IL-6 receptorer vilket förhindrar IL-6 från att binda in till sina receptorer. Det kommer förhindra att det signalerande komplexet bildas → hämmad IL-6 effekt.

Biologiska läkemedel som riktar sig mot T-celler:

Basiliximab är en chimär monoklonal antikropp som riktar sig mot IL-2 receptorns alfa-kedja (CD25). IL-2 receptorn finns främst uttryckt på T-celler som svar vid antigenstimulering. Vid inbindning av denna antikropp till IL-2 receptorn, hindras inbindningen av IL-2 som är en av de kritiska signalsubstanserna för T-cells proliferation.

En hämning av T-cellsaktivering kan också göras genom att binda till coreceptorn CD80/CD86 på APC (=antigenpresenterande cellen). Aktiverade T-celler har ökat uttryck av ett membranprotein som heter **cytotoxiskt T-lymfocyt associerat antigen 4**, eller **CTLA4**. Om CTLA4 dockar in till CD80/CD86, då genereras en T-cellshämmande signal.

Biologiska läkemedel som riktar sig mot B-celler:

Rituximab riktar in sig mot **CD20** på B-celler. CD20 är ett membranbundet protein som finns uttryckt på naiva B-celler, mogna B-celler och antikroppsproducerande plasmaceller i mjälte och lymfnoder. Dess verkningsmekanism är något oklart men hypotesen är att antikroppen binder in till CD20 vilket aktiverar det apoptotiska programmet. Man får även en antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet och en komplementaktivering som eliminerar B-celler.

Belimumab (benlysta) är en human monoklonal antikropp som riktar sig specifikt mot lösligt humant B-lymphocyte stimulator (**BAFF**). BAFF krävs för utveckling och överlevnad av B-celler. När läkemedlet binder till BAFF hindrar det BAFF från att verka på sina receptorer. Belimumab binder således inte till B-cellerna direkt utan det binder till BAFF och hämmar därigenom överlevnaden av B-celler, inklusive minskar differentieringen av B-celler till plasmaceller.

Ge exempel på immunsuppressiva läkemedel som används vid organtransplantation och deras verkningsmekanismer

Behandlingsprinciper:

- De allra flesta behöver kontinuerlig immunsuppressiv behandling för att förhindra att transplantatet stöts bort. Man vill även förhindra att benmärgen börjar angripa mottagarens organ.
- Individuell optimal dos och läkemedels-kombination.

Opportunistisk infektion är en infektion som drabbar en immunsupprimerad person.

Följande är en lista på immunsuppressiva läkemedel för att förhindra organavstötning:

	NAMN	EFFEKT	VERKNINGSMEKANISM
SYNTEKISKA	Ciklosporin Takrolimus	Calcineurinhämmare	Minskar produktion av IL-2
	Rapamycin Sirulimus	mTOR-hämmare	Minskad aktivitet och proliferation av T-celler
	Mykofenolatmofetil Teriflunomid Azatioprin	Proliferationshämmare	T-celler eller generell celledelning
	Metotrexat	Enzymhämmare (minskad nukleotidsyntes)	Celldelning av leukocyter
	Glukokortikoider	Minskad transkription av inflammatoriska faktorer och ökad transkription av antiinflammatoriska	Minskad aktivering av leukocyter och minskad frisättning av cytokiner
BIOLOGISKA	Abatacept	Hindrar costimulerande signaler från antigenpresenterande celler	Hindrar T-cellsaktivering
	Basiliximab	IL-2-receptorantikropp	
	alemtuzumab	Anti-CD52	Eliminerar lymfocyter
	rituximab	Anti-CD20	Eliminerar B-celler
	exulizumab	Anti-C5	Inhiberar C5

Förklara effekten av 5-aminosalicylsyra (5-ASA) och ge exempel på verkningsmekanismer hos biologiska läkemedel som används vid behandling av inflammatoriska tarmsjukdomar som ulcerös kolit.

Inflammatorisk tarmsjukdomar (IBD) är paraplybegreppet för sjukdomar såsom Crohn sjukdom och ulcerös kolit. Båda dessa sjukdomar karaktäriseras av en kontinuerlig pågående inflammatorisk aktivitet i tarmslemhinnan.

Behandling av IBD har länge varit med icke-specifika antiinflammatoriska läkemedel såsom **5-aminosalisylysyra (5-ASA)** men även glukokortikoider och immunosuppressiva läkemedel. Nyligen har även *biologiska läkemedel* introducerats som selektivt påverkar valda delar i den inflammatoriska kaskaden.

5-aminosalisylysyra (5-ASA) är ett effektivt läkemedel vid behandlingen av ulcerös kolit. Den har visat sig vara effektiv för att både uppnå och bibehålla remission; effekten vid Chrons har inte varit lika övertygande.

5-ASA (också kallad **mesalazin**) absorberas dåligt i kolon men i detta fall är det gynnsamt. Detta beror på att den har en anti-inflammatorisk effekt på kolon i lumen genom bl.a hämning av COX och LOX, minskar neutrofilmigration till lumen samt minskar fria syreradikaler. Läkemedlet inducerar remission vid IBD. Det finns olika beredningsformer av 5-ASA för att nå olika områden i tarmen. Rektal 5-ASA administrering för lokal effekt vid ulcerös kolit. Unikt för detta läkemedlet är att man inte vill ha absorption utan man vill att substansen är kvar i olika delar av tarmen så att det kan utföra sin antiinflammatoriska effekt.

Biologiska läkemedel för behandling av IBD:

Vedolizumab (Entyvio) är en integrinhämmare. Det är en monoklonal antikropp som binder och blockerar integrinet **alfa-4-beta-7** som uttrycks på tarmsökande T-celler. Det är en receptor på T-celler som möjliggör "homing" till magtarmkanalen. Och genom att blockera interaktionen mellan alfa-4-beta-7 och integrinet **MadCAM-1**, som uttrycks framför allt på kärlendotelet i tarmen, så förhindras migrationen av T-celler till slemhinnan i just tarmen, och det leder till att den immunologiskt medierad inflammationen vid IBD dämpas. Detta hindrar T-lymfocyter från att migrerar från blod till inflammerad tarmvävnad vilket reducerar inflammation. Den immunosuppressiva effekten blir mer tarmspecifik än t.ex. TNF-hämning, eftersom alfa-4-beta-7 uttrycks relativt specifikt i tarmväggen och det gör att den systemiska immunosuppressionen är relativt begränsad. Så det här är ett biologiskt läkemedel där användningsområdet är då mer begränsad till IBD.

Introduktion till patologi

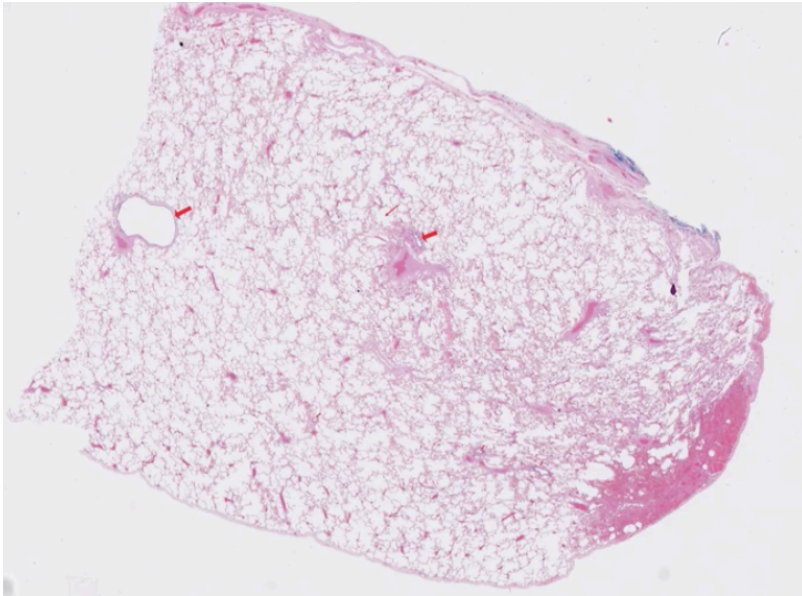
På histologiska snitt identifiera kännetecken för: akut inflammation, kronisk inflammation, allergisk inflammation, icke-nekrotisk granulomatös inflammation och nekrotisk granulomatös inflammation samt läkning

Alla histologiska bilder och mycket information finns på **aiforia**.

Akut inflammation:

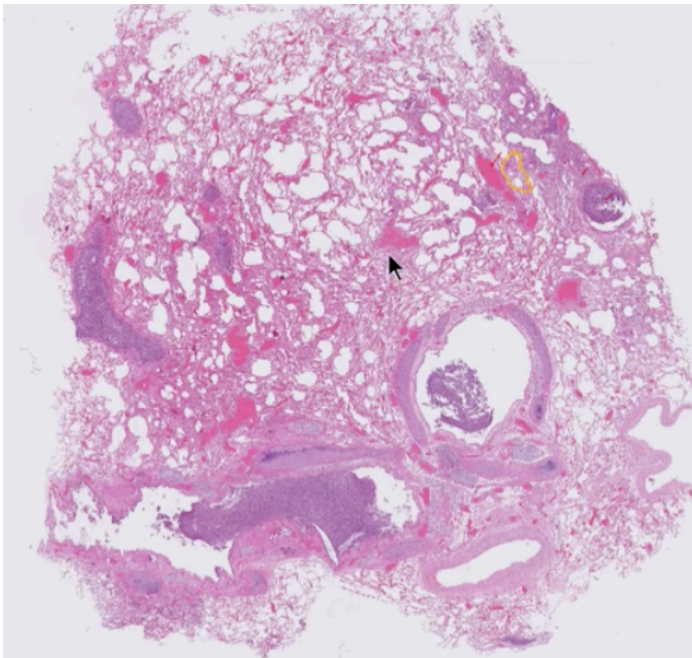
Vid akut inflammation ser man mest neutrofila granulocyter. Kännetecken för akutinflammatoriska ämnen är vasodilatation, ansamling av akutinflammatoriska celler eller ödem.

Detta är en normal lunga:



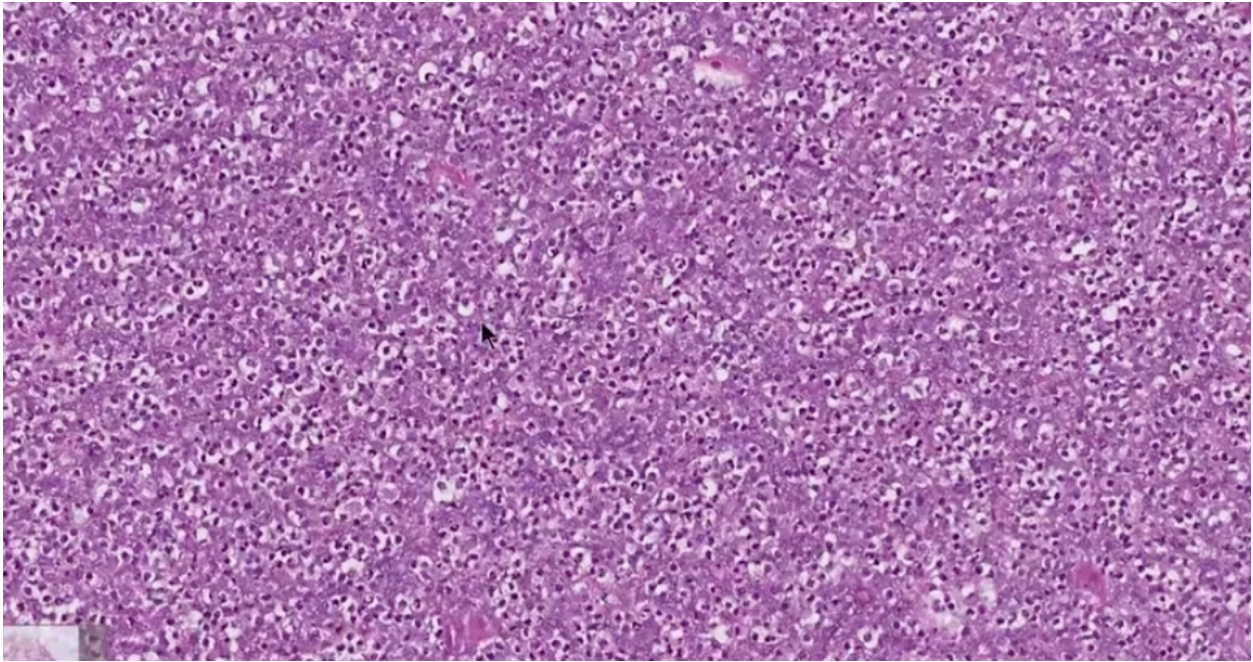
Har alveoler som är luftfyllda och vita och begränsas av alveolärväggar

Nu ska vi se på **patologisk vävnad**, dvs inte normalvävnad:

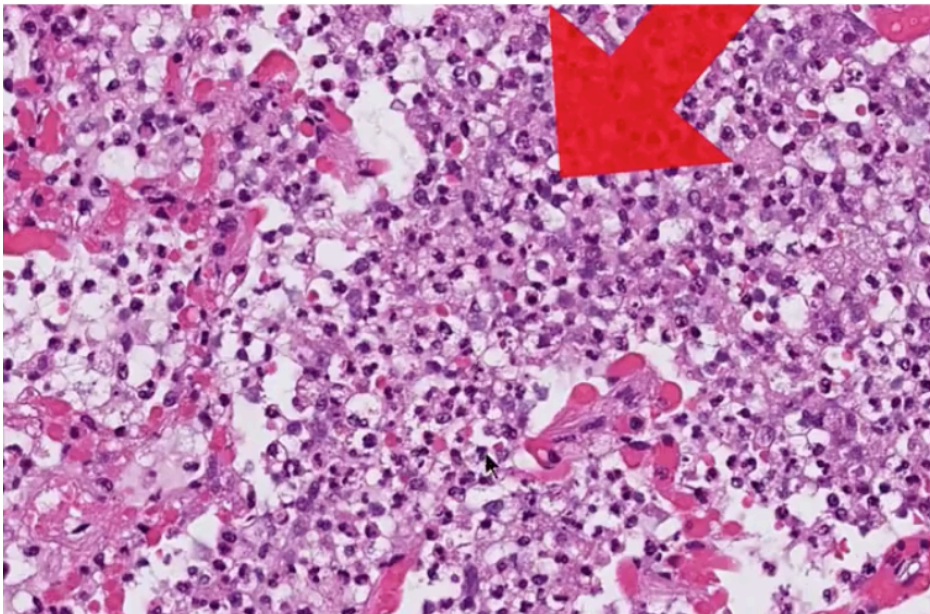


Börja orientera dig genom att hitta något som är friskt. Det ser vi längst upp. Alveoler med tunna normala väggar. Något som sticker ut är ansamlingarna av blått eller rosa. Det blåa innebär många celler. Då är det oftast inflammatoriska infiltrat eller tumörer. Det rosa, som det finns mycket av, är blod, fibros eller vätskeansamling. Nu letar vi efter kännetecknen för akutinflammatoriska ämnen.

Inzoomning på det **blå/lila**:

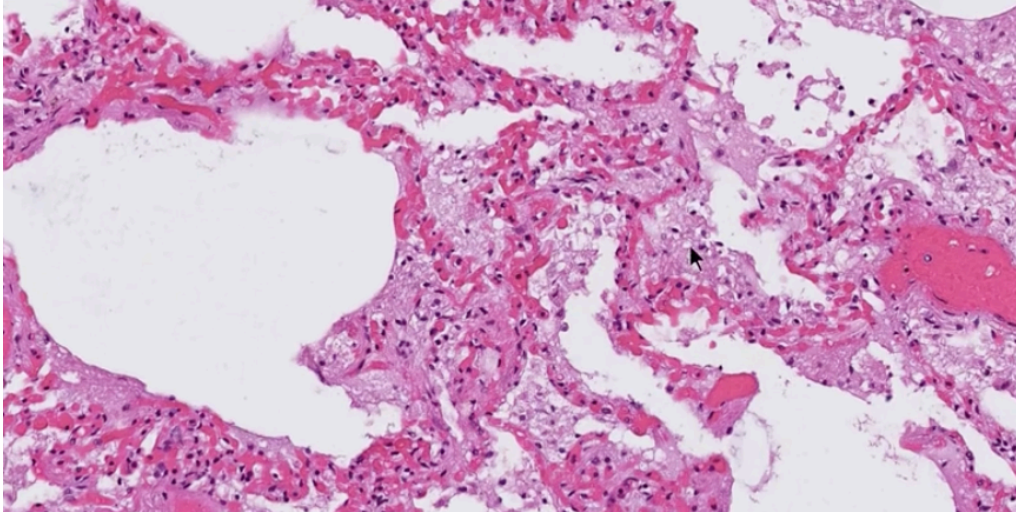


Detta är nekrotiskt material som är mellan cellerna. Det är neutrofiler. Det är ett akutinflammatoriskt infiltrat som i detta fall ligger i en bronk. Även i alveolerna finns detta infiltrat med neutrofiler:

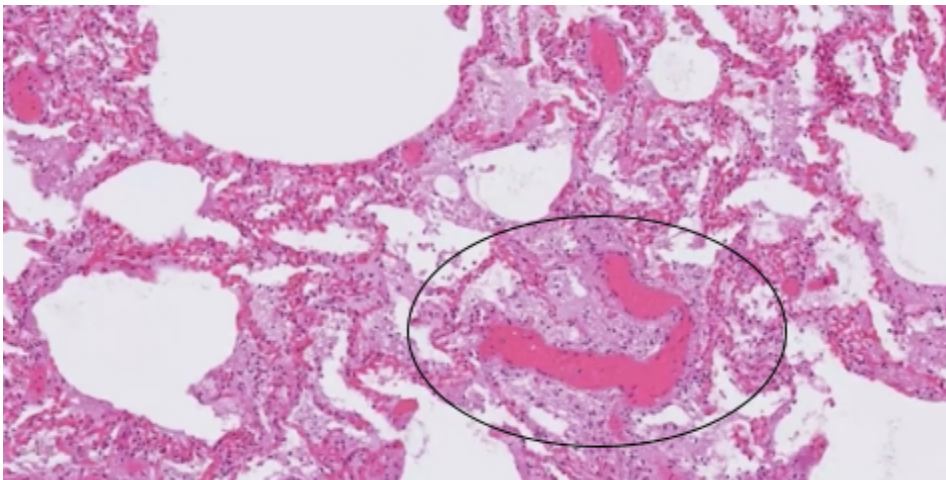


Därför kallas det en bronkopneumoni.

Inzoomning på det **rosa** istället:



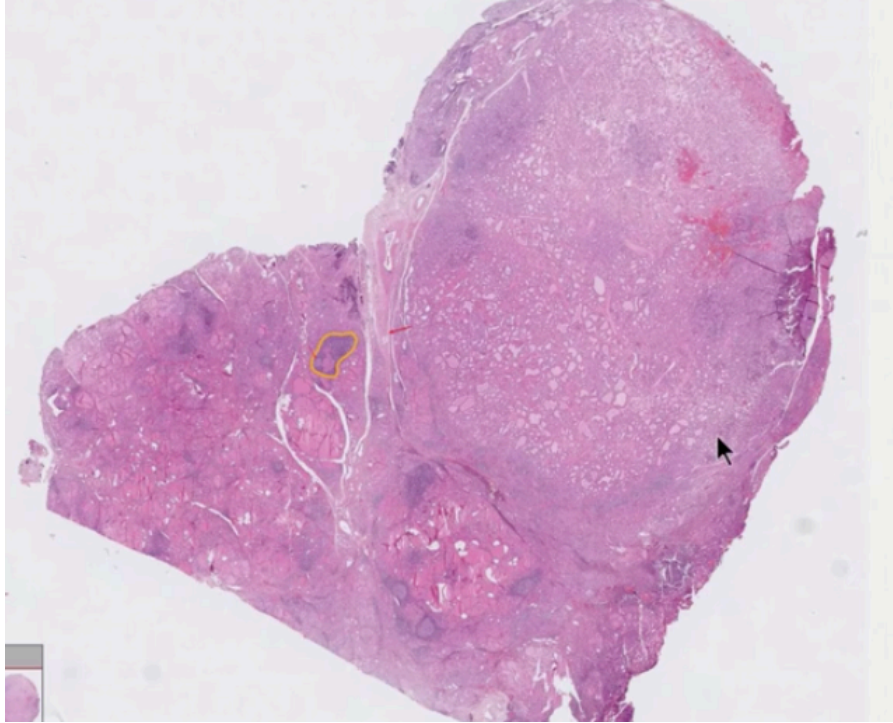
Det finns lite lilafärgat material mellan cellerna, det är **ödem**. Det är vätska som ansamlats i alveolerna. Färgen beror på proteinerna.



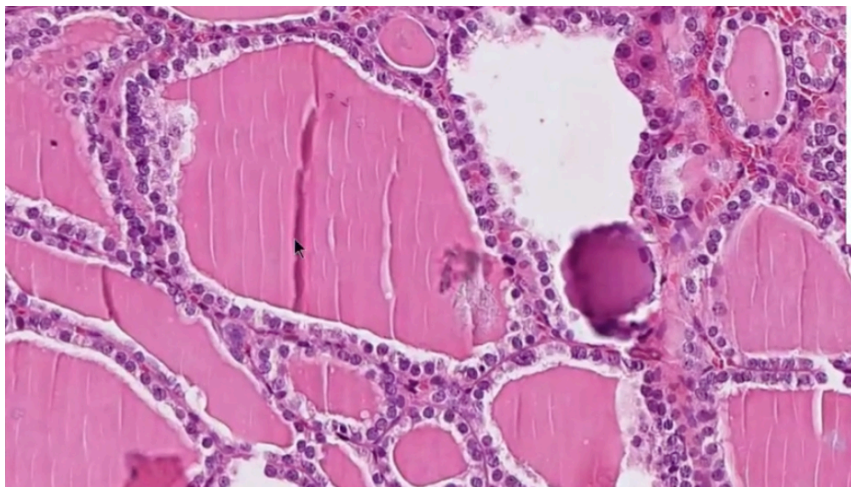
Sist ser vi även stora rosa fläckar som är **vidgade blodkärl** → ödem. Det ser vi även på en utzoomad bild.

Kronisk inflammation:

Morfologiska kännetecken är: ansamling av kroniskt inflammatoriska celler (mononukleära celler), destruktion av parenkym och fibros (ärrbildning). Mononukleära celler är lymfocyter, plasmaceller, histiocyter/makrofager. En kronisk inflammation kommer efter en akut inflammation.

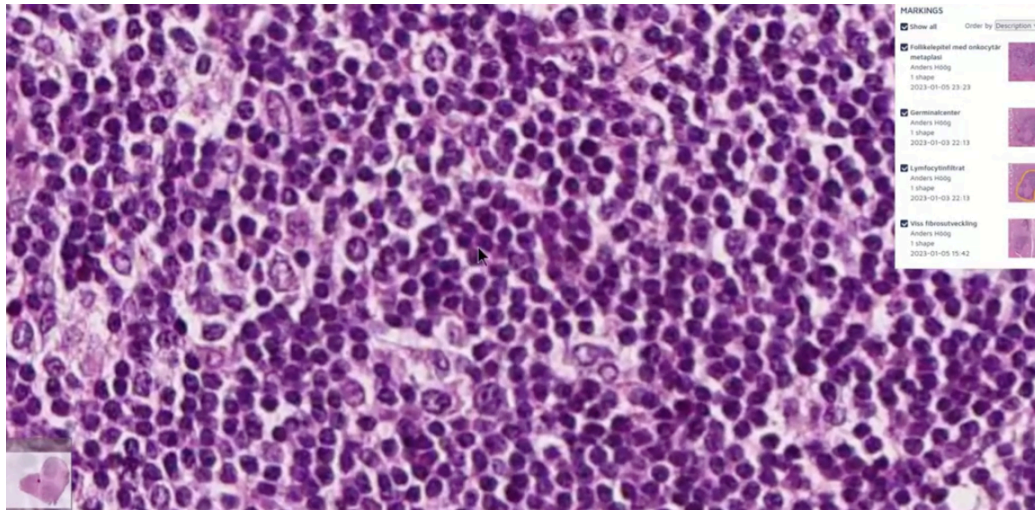


Inzoomning på bilden ovan:

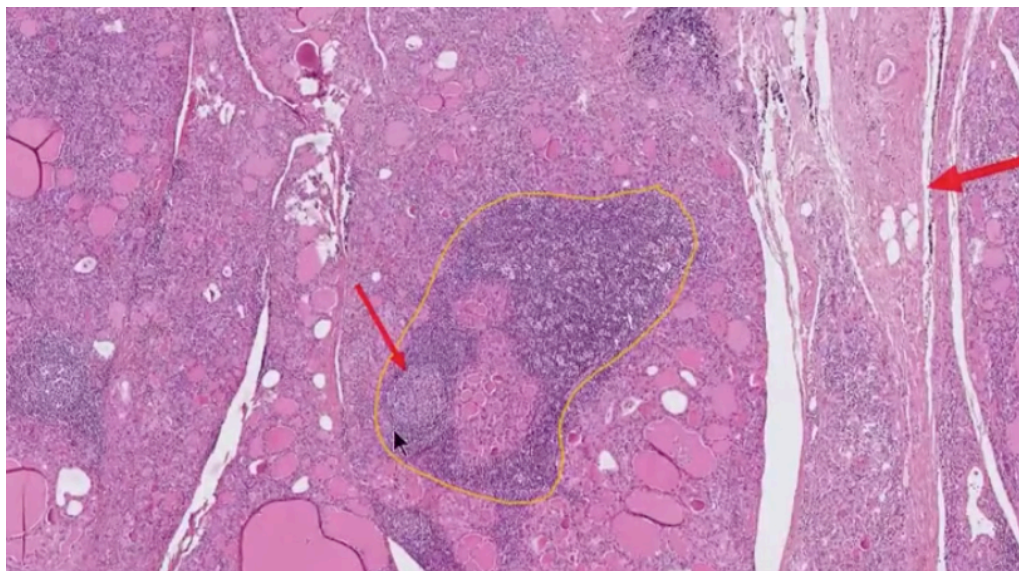


Här har vi zoomat in på preparatet. Vi ser **kolloidfolliklar** och runt de har vi ett kubiskt epitel. Detta är en bit normalvävnad vi hittade i bilden ovanför denna och gör att vi kan säkerställa att vi tittar på thyroidea.

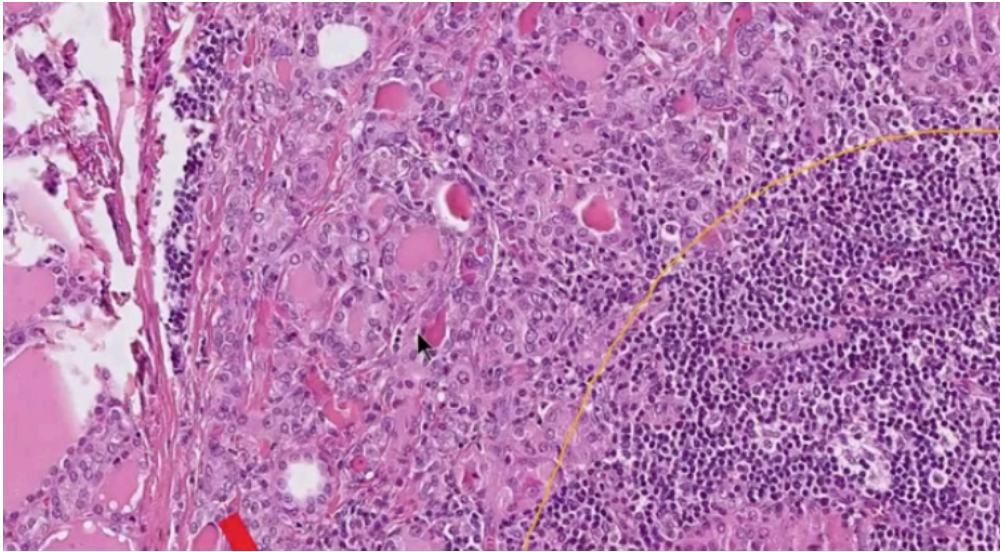
Det mest utåtstickande i den första bilden var ansamlingar i blått. Där det var mycket blått sa vi att det var mycket celler. Inzoomad bild på de blåa fläckarna:



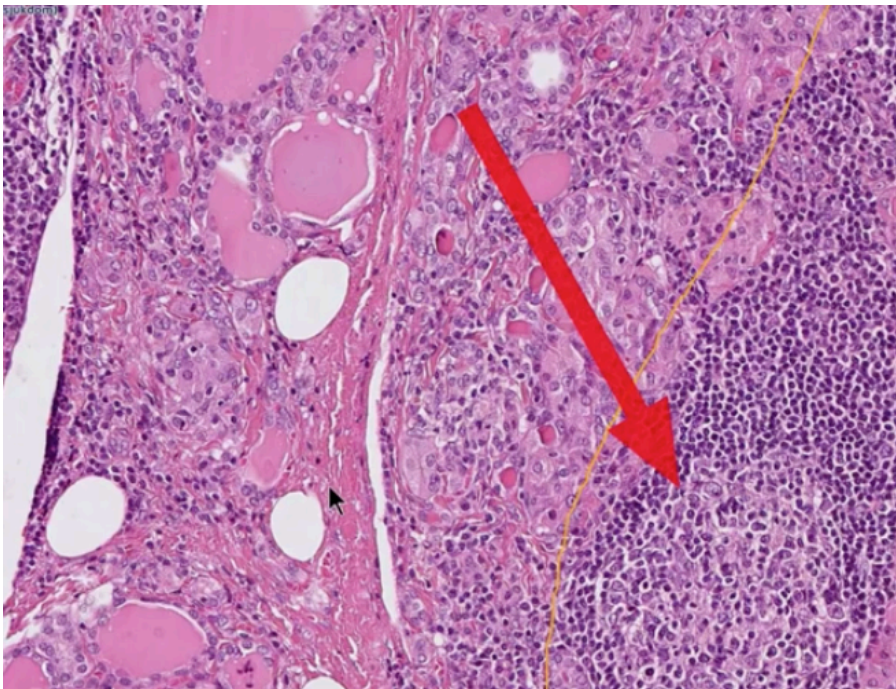
De är små och har lite cytoplasma. De är alltså lymfocyter. Det är en ansamling av kroniskt inflammatoriska celler som är ett kännetecken av kronisk inflammation.



I detta område ser vi att strukturen inte är bevarad t.ex:



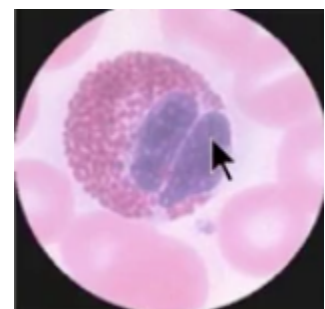
Här har vi inte kolloidfolliklar eller så är de vi har väldigt små. Vi har alltså en destruktion av parenkym. Det ser inte riktigt ut som det brukar.

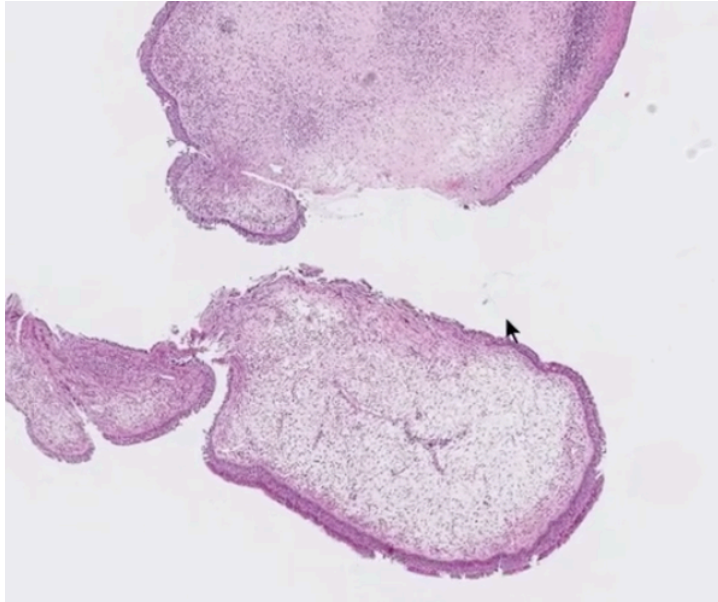


Där den lilla svarta musen är (inte röda pilen) och lodrätt ser vi **fibrosbildning**. Fibros är deponering av extracellulärt material och kollagen. Då har vi nu sett att det uppfyller alla tecken på en kronisk inflammation.

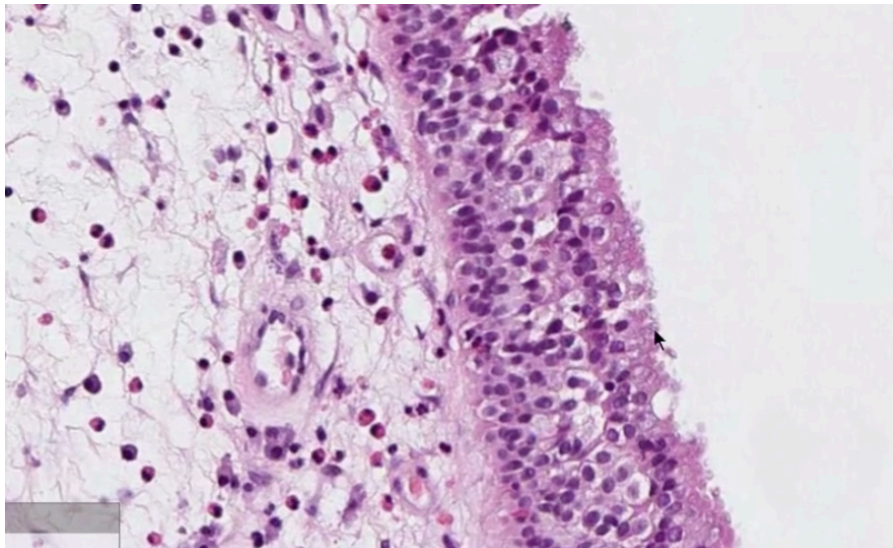
Allergisk inflammation:

Viktigt vid allergiska tillstånd är att känna igen är dessa **eosinofiler**. När man ser en eosinofil ska man i första hand tänka på allergi eller parasit.

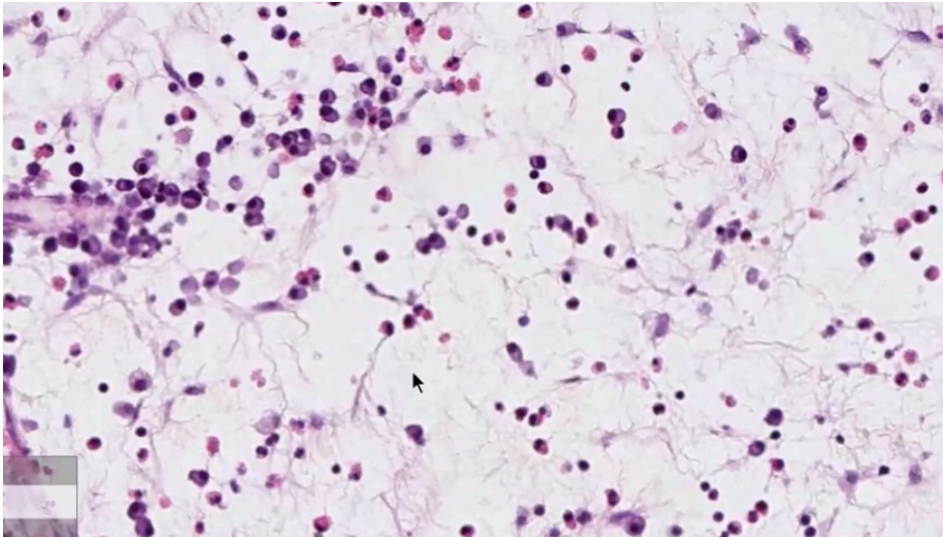




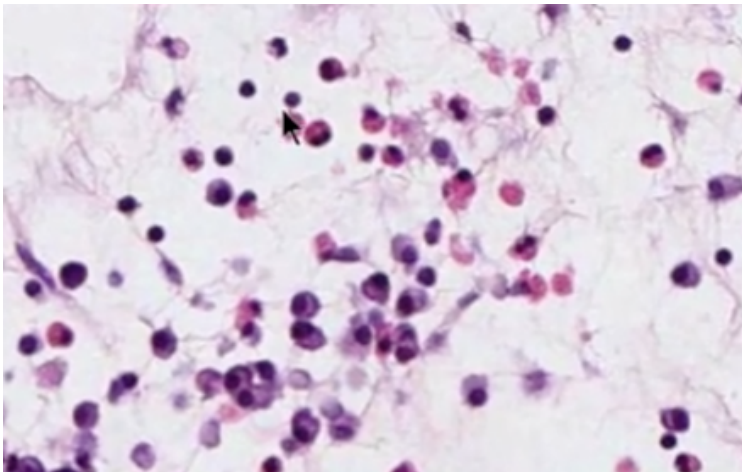
Detta är en näspolyp. Rent mikroskopiskt har vi inte mycket normalreferens att gå utefter som tidigare. Men i hela nasopharynx, näshålan har vi ett övergångsepitel eller respiratoriskt epitel:



I lamina propria ser vi **ödem** → det är mycket vitt.



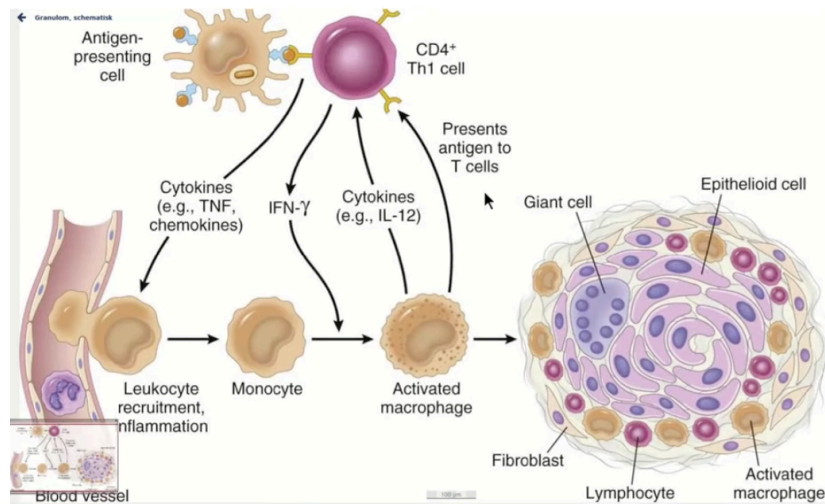
De kollagena fibrerna är separerade från varandra.



Vi ser även samlingar av eosinofiler med biloberad kärna och rött granula. Runt omkring de har vi plasmaceller. De känns igen av perifert ställd kärna med en uppklarning. Utöver det finns en del kroniskt inflammatoriska celler.

I detta fall har vi också tecken på en kronisk och en akut inflammation. Man kan säga att det är ett slags blandtillstånd.

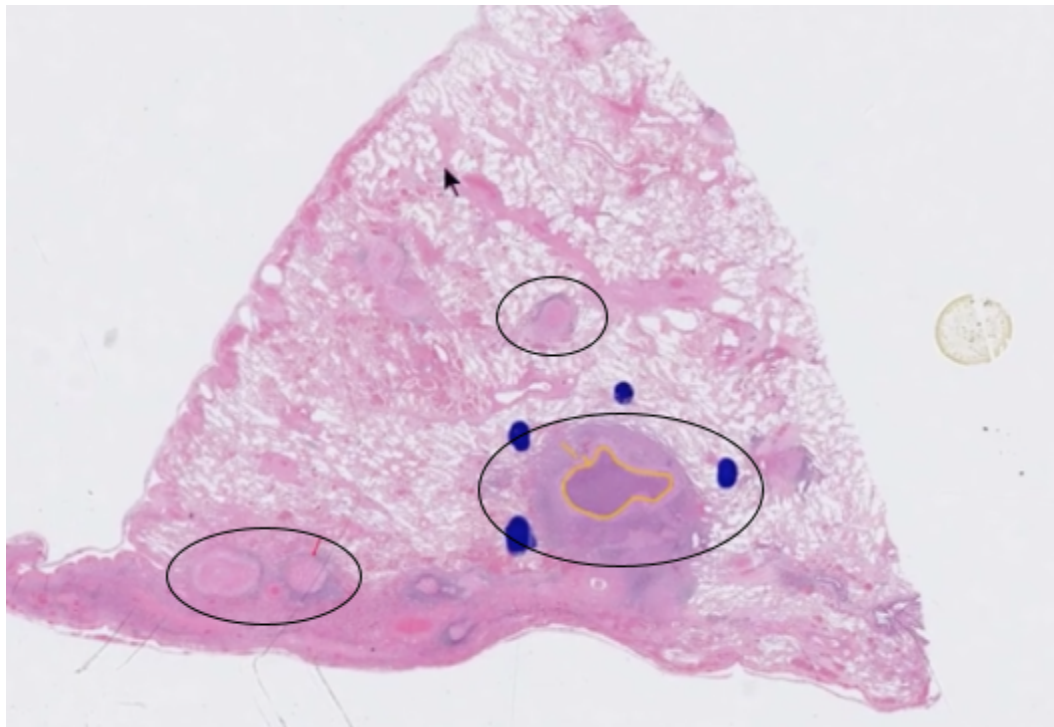
Nekrotisk och icke-nekrotisk granulomatös inflammation:



Granulomatös inflammation = tillstånd när man har en irritant/patogen som kroppen inte kan avlägsna som leder till en Th1-aktivering och en makrofagaktivering. En kvarvarande Th1-aktivering kan leda till granulombildning. Det är CD4 Th1-cellerna som leder till granulombildning för att de inte slutar bli stimulerade. De viktiga cellerna att känna igen rent mikroskopiskt är **makrofagerna**.

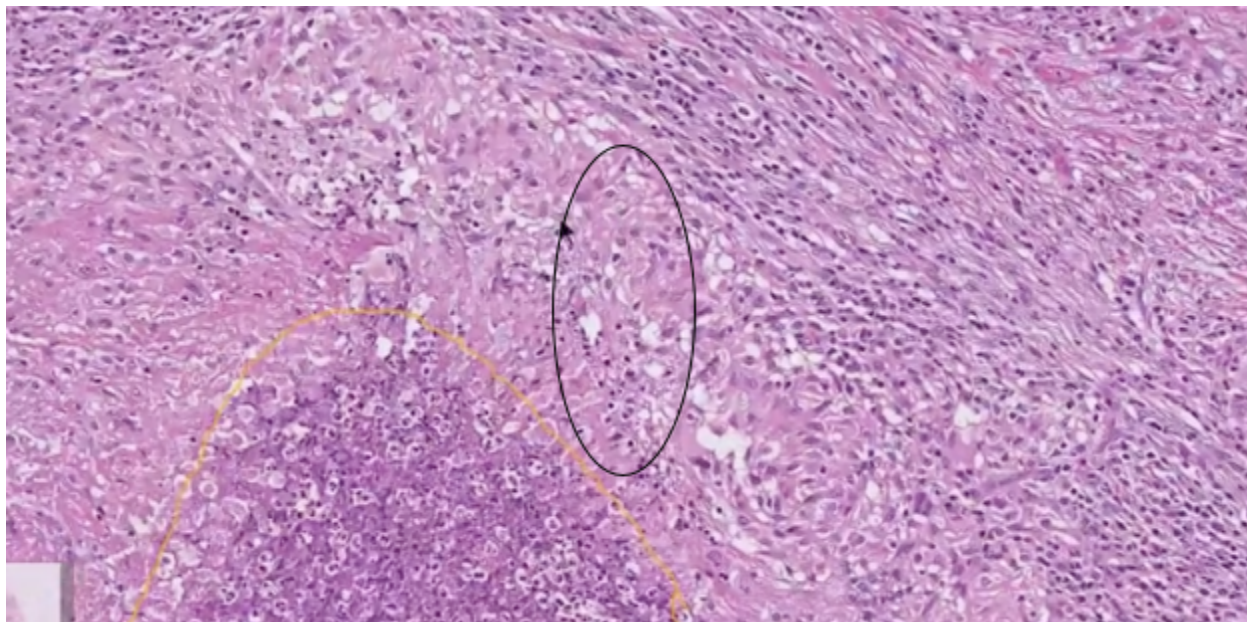
Nekrotisk granulomatös inflammation:

Här har vi en lunga igen:

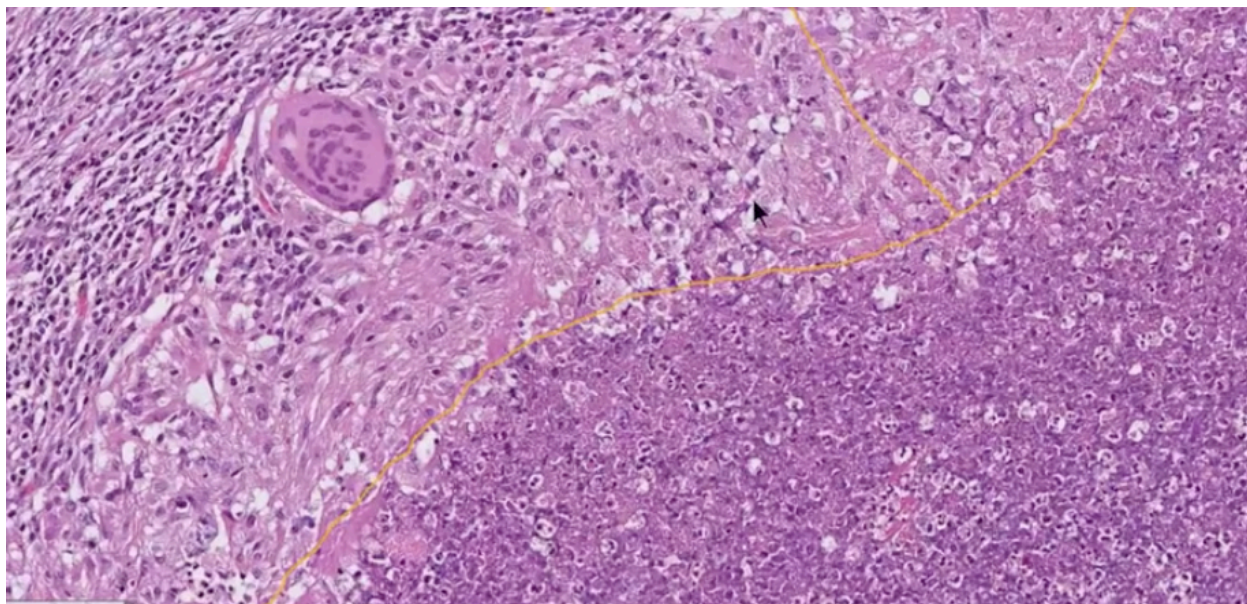


I bl.a mitten ser vi ett granulom men även runt omkring.

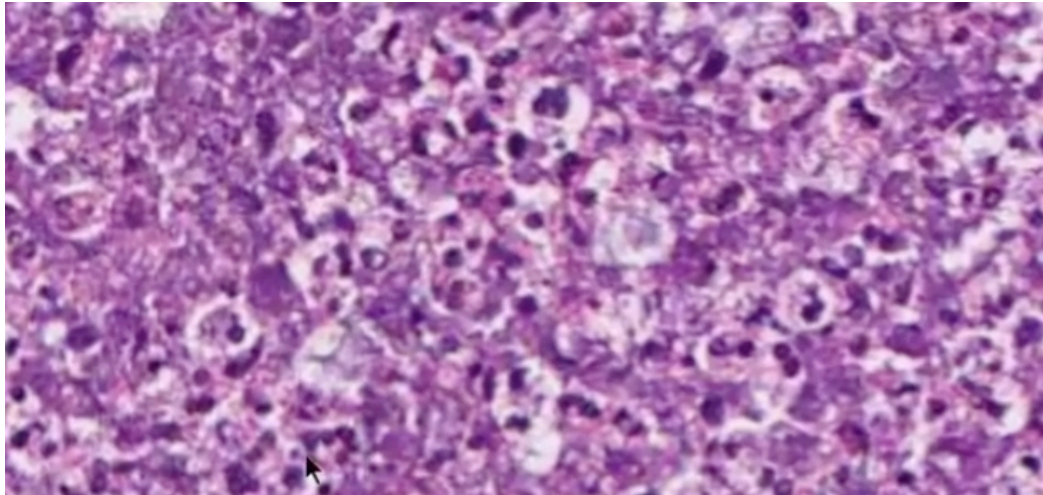
Inzoomning på granulomet i mitten:



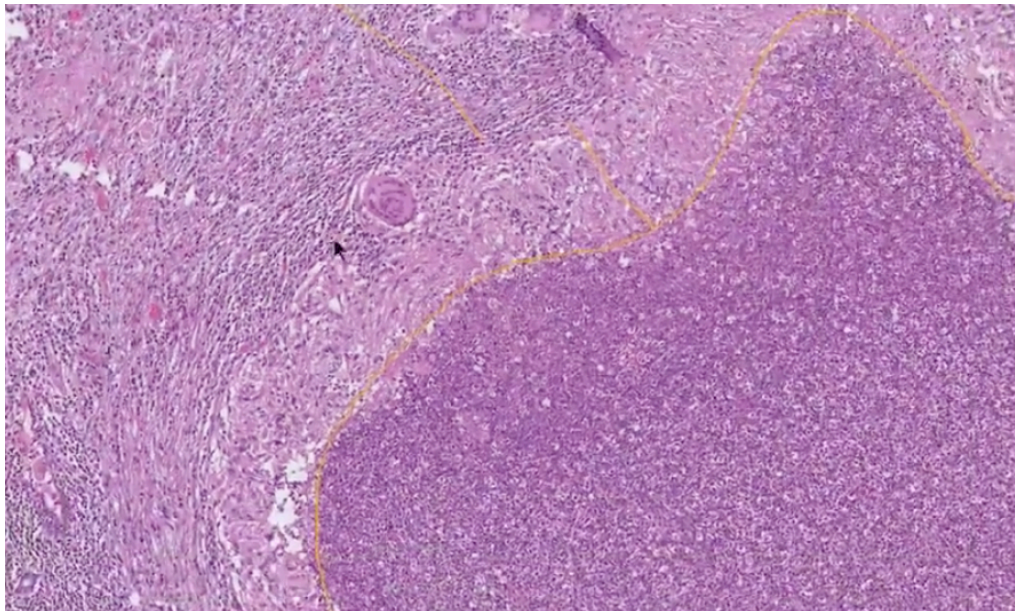
I mitten av granulomet ser vi en del makrofager, det som är inringat ovan.



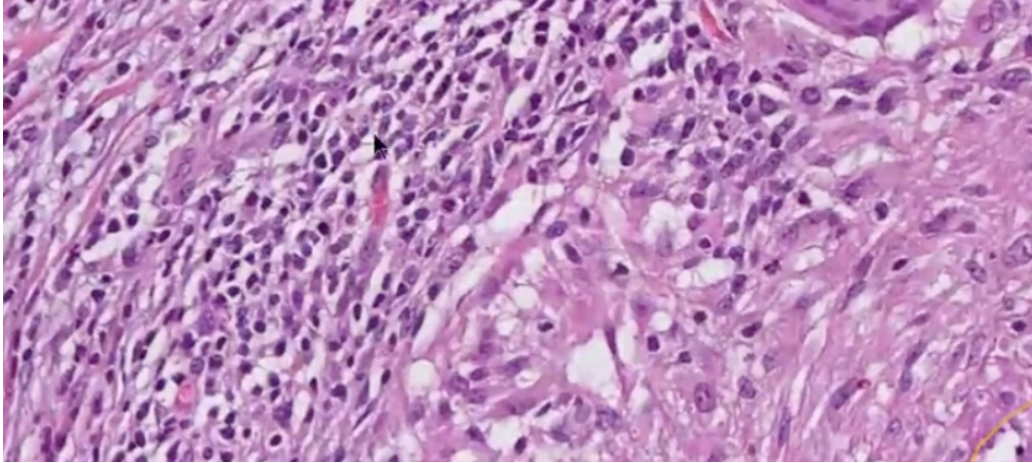
Vi ser även **jätteceller**. Det är fuseerade makrofager. Makrofager närmast centrum av granulomet (i detta fall ett nekrotiserat granulom) har massa nekros.



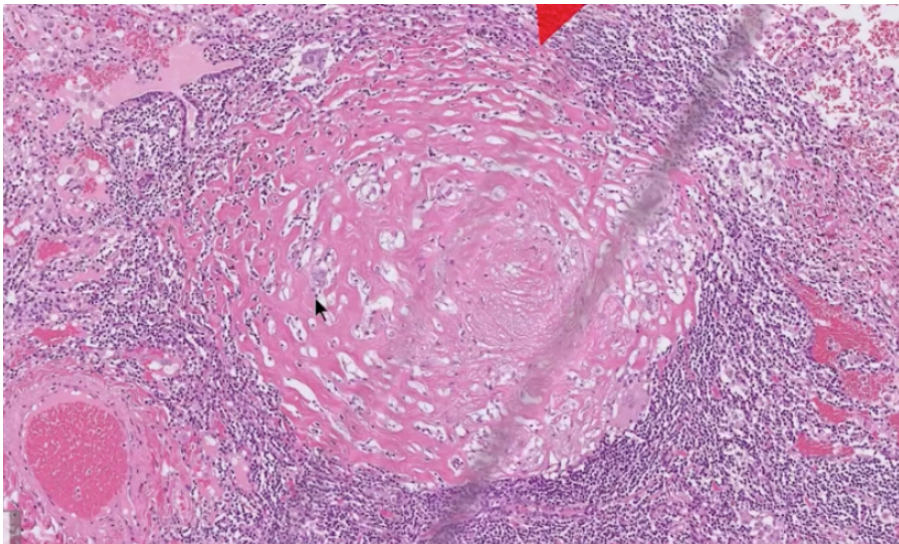
Detta är inte neutrofiler. Det är bara cellsplitter/kärnsplitter från döda celler. Makrofagerna närmast nekrosen kallas epiteloida celler för att de kan få ett utseende som påminner om epitelceller. Runt de epiteloida cellerna ser vi...



(Vi är vid den svarta musen).

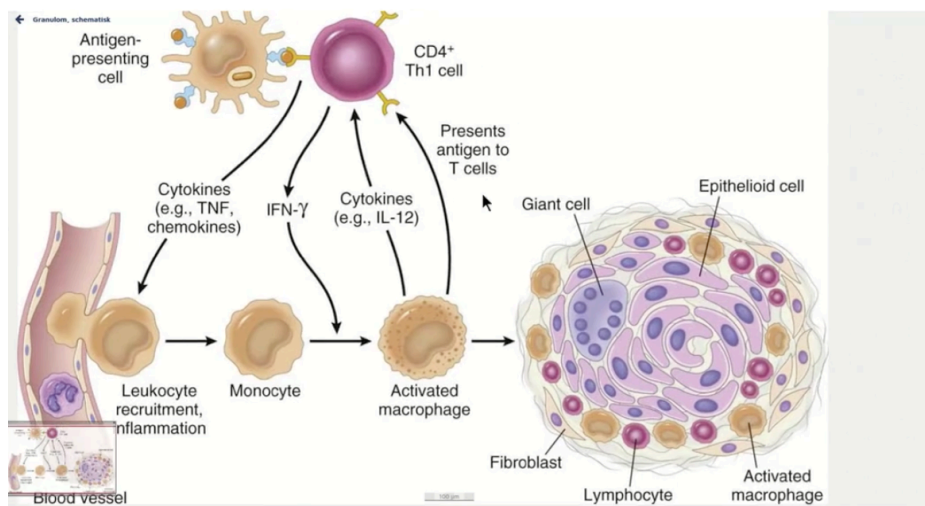


... ser vi lymfocyter som framförallt är **Th1-celler**. Med tiden kan det rekryteras fibroblaster till området som kommer deponera kollagen och vi får en fibrotisering av granulomet:



Här ser vi fibrotiseringen av granulomet. Med tiden kan detta förkalkas genom dystrofisk förkalkning.

Sammanfattning på denna bild:

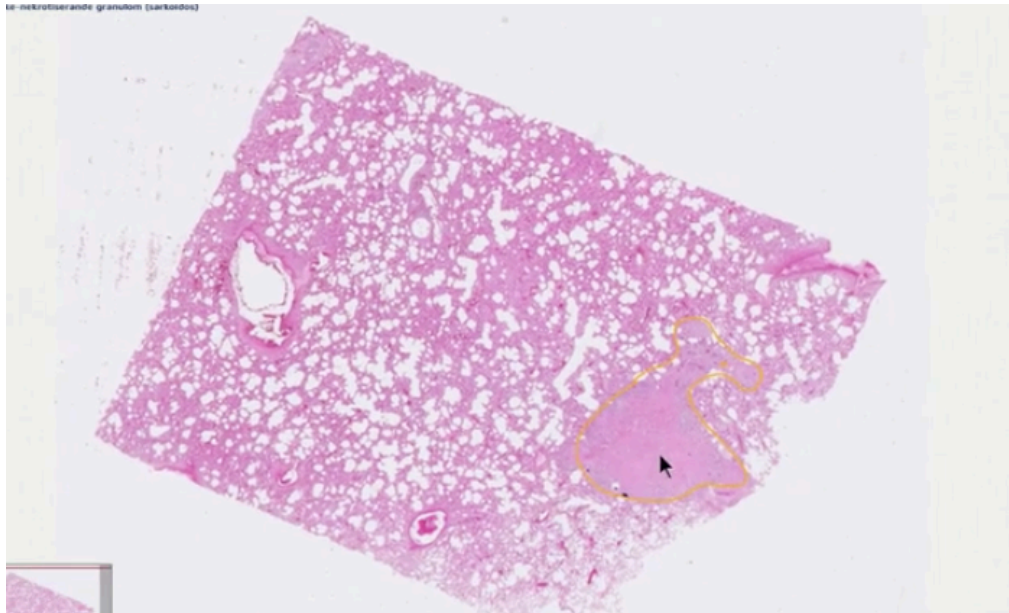


Vi har en aktivering av CD4 celler som leder till rekrytering av monocyter som blir till makrofager. De kommer försöka fagocytera främmande material (i detta fall tuberkulosbakterier). När de ej lyckas, fuserar de och bildar jätteceller. Cellerna mest centralt i granulomet får ett utseende som påminner om epitel och kallas epiteloida celler. Runt granulomet med makrofager finns det lymfocyter och fibroblaster som kan bli rekryterade och kommer deponera kollagen och granulomet kan bli fibroserat.

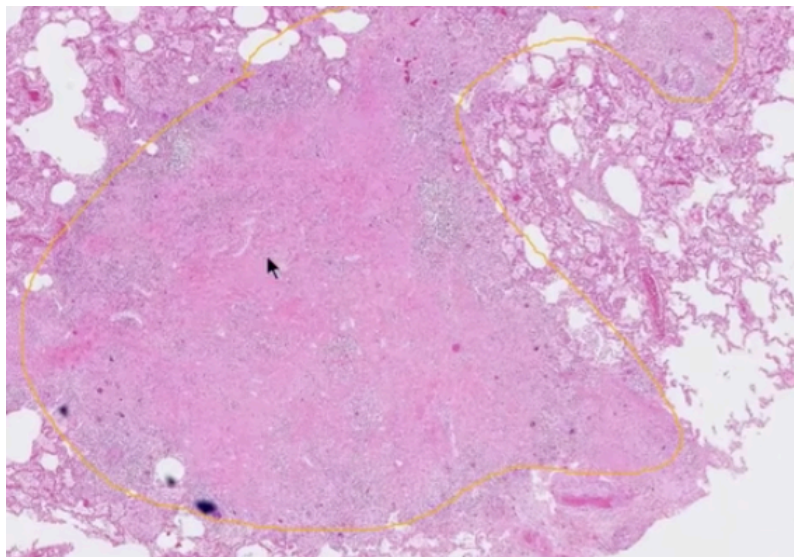


En granulomatös inflammation kan se ut såhär makroskopiskt och bilda massor som kan förväxlas med tumörer.

Icke-nekrotisk granulomatös inflammation:



Detta är ungefär samma sak som nekrotisk granulomatös inflammation fast vi har inte nekros i centrum.



Vi har bara fibros centralt istället för nekros. Detta är en *sarkoidos* som är ett annat tillstånd. Man vet inte riktigt än varför vissa tillstånd ger nekrotiserat tillstånd och vissa inte.

Redogöra för morfologiska mönster (serös, purulent/suppurativ och fibrinös inflammation) vid akut inflammation makro- och mikroskopiskt, deras uppkomstmekanismer och i grova drag återge orsaker till olika mönster

OBS! Ni behöver ej kunna på histologiska bilder identifiera dessa tillstånd men ni bör kunna redogöra olika mönster i text.

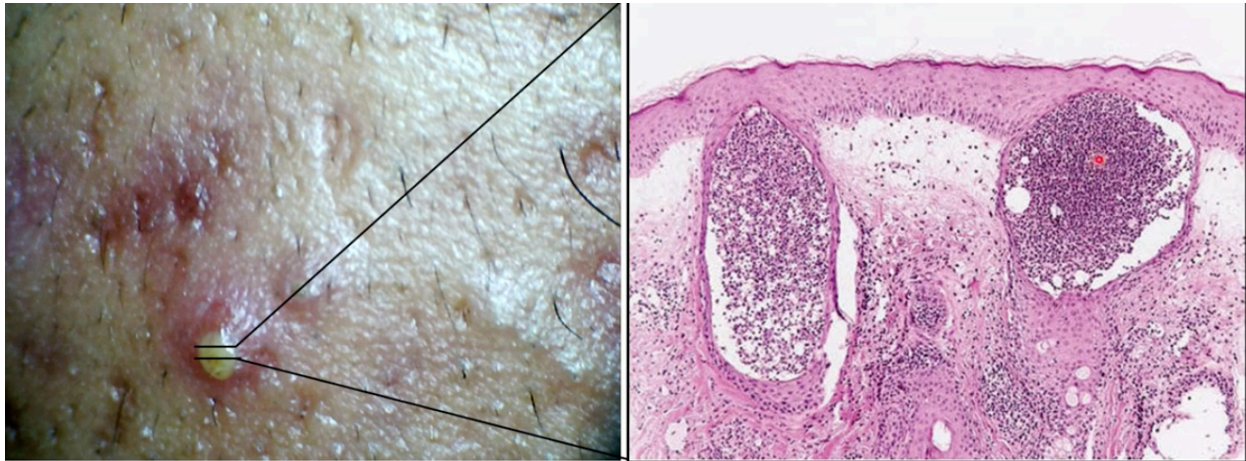
Allmänna morfologiska kännetecken för akut inflammation:

- Vasodilatation
- Ansamling av akutinflammatoriska celler
- Ödem

Det finns olika typer av akuta inflammationer:

- **Suppurativ eller purulent inflammation** = varbildande inflammation.

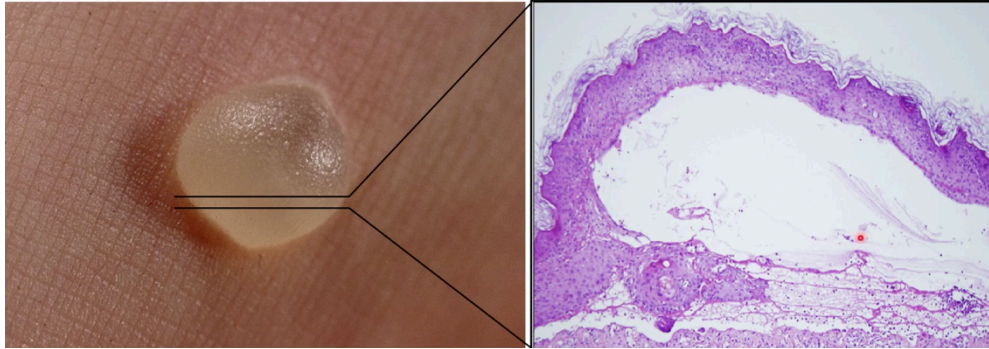
Det är en ansamling av leukocyter, mikroorganismer och nekrotiskt material (döda neutrofiler). Detta kallas pus eller var. Det bildas en gulaktig trögflytande vätska. Detta ses vid bakteriella eller svampinflammationer.



Makroskopiskt är det en finne i huden. Mikroskopiskt ser vi att det är fyllt med neutrofiler och bakterier i ansamlingar. **Bronkopneumoni** är exempel på en purulent inflammation.

- **Serös inflammation**

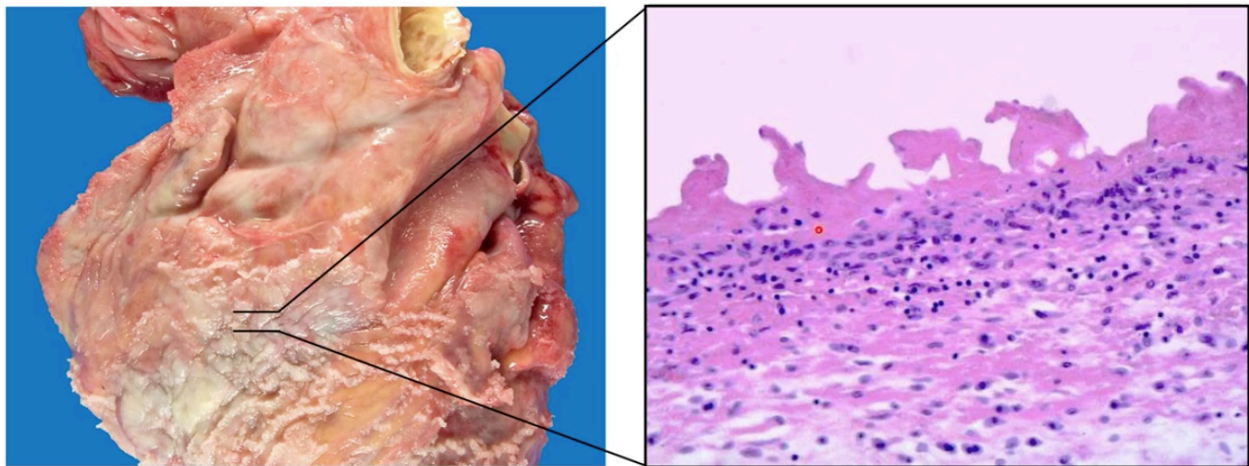
Ansamling av vätska (cellfattig, ej varbildning). Detta syns vid virala infektioner där man kan se en mekanisk skada.



Detta är en blåsa t.ex till följd av brännskada. Det syns mikroskopiskt som en vätskeansamling under epidermis som lyft upp vävnaden. Detta drabbar ofta kroppens olika hinnor.

- **Fibrinös inflammation**

Kännetecknas av fibrinbeläggning på inflammerad yta. Drabbar ofta kroppens olika hinnor.



Makroskopiskt ser vi fibrinbeläggningar på perikardiet. Mikroskopiskt ser vi det rosa materialet längst upp som är fibrin som bekläder perikardiet.

Redogöra konsekvensen av akut inflammation

Konsekvenserna av akut inflammation är:

- Eliminering
- Ärrbildning
- Kronisk inflammation

Celler involverade i akut inflammation är:

- Granulocyter
- Makrofager
- Blodplättar
- Endotelceller

Återge principer bakom läkning och ärrbildning

Erosion = enbart epitelet som är avlossnat, dvs ingen inflammation under. Vid en erosion så kan huden läka mha ren reepitalisering → huden ersätts.

Ulcus = djupare sårskada. Huden måste således bilda ett ärr för att läka.

Läkning är vad som händer när inflammationen går över. I vävnaden under såret har vi **granulationsvävnad** vilket är det första tecknet på läkning och ärrbildning. Kärlnybildningar, ödem i vävnaden, inflammatoriska celler samt spolformade fibroblaster är tecken på detta förstadie. Fibroblaster deponerar kollagen i vävnaden och bildar ärr. Vid ett stort sår kan dessa fibroblaster få kontraktila egenskaper och kallas då för myofibroblaster. Dessa kan dra ihop sårkanter för att underlätta läkning.

Nästa steg i läkningen av huden är **ärrbildning**. Epitelet ska ha ett normalt moget utseende. Däremot är strukturen i dermis lite annorlunda. I ett färskt ärr finns fler aktiva fibroblaster, kollagen och fler cellkärnor. Med tiden kommer ärrret få ett utseende som påminner normal vävnad med färre cellkärnor men med ett mer homogent (amorft) utseende t.sk från normal bindvävnad.

Olika vävnader läker på olika sätt:

- I huden bildas det ärr.
- I lunga bildas fibros.
- I alla parenkymala vävnader kallas fibros istället för ärr.
- Levern kan regenerera och därmed återfå normal leverstruktur t.sk från andra vävnader.

Sammanfattning:

1. Ulcus/sår → ger inflammation i vävnaden, tecken på skada.
2. Blödning → bildas koagel
3. Bildas granulationsvävnad med tiden med kärlnybildning.
4. Fibroblasterna deponerar kollagen → ärrbildning.

Tillämpa kunskap om akut, kronisk och granulomatös inflammation, läkning och ärr/fibrosbildning på histologiska snitt

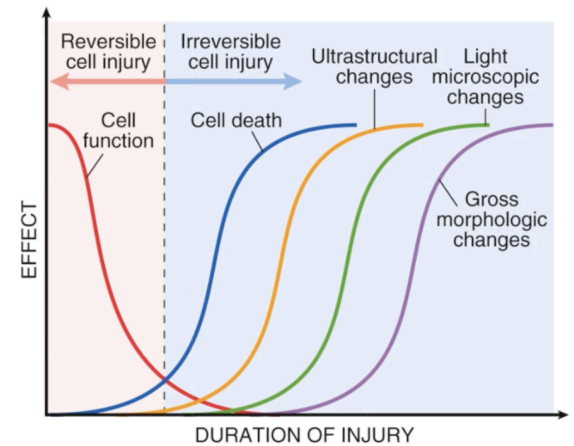
Se lärandemål “*På histologiska snitt identifiera kännetecknen för: akut inflammation, kronisk inflammation, allergisk inflammation, icke-nekrotisk granulomatös inflammation och nekrotisk granulomatös inflammation samt läkning*”.

Cellskada, celledöd och anpassningar

Redogöra för cellulära reaktioner på stress och skadliga stimuli

En cell kan reagera på tre olika sätt vid stress och skadligt stimuli; fridfull död (apoptos), våldsamt död (nekros) eller adaptera till omgivningen. En cell kan även gå tillbaka till normaltillståndet.

Cellen kan adaptera genom att bli hypertrof (förstorad), hyperplastisk (ökat cellantal) eller genomgå metaplasi (gå från en celltyp till en annan). Typen av stress samt durationen av stimuli kan avgöra resultatet av en cellskada.



Redogöra för orsaker till cellskada

- Ischemi
- Kemisk skada
- Infektion
- Immunologisk reaktion
- Autoimmunitet
- Genetiska defekter
- Näringsbrist
- Fysisk stress
- Åldrande

Känna till händelsesekvens vid cellskada och celledöd

Redogöra för reversibel cellskada, celledöd, nekros, apoptos, andra vägar till celledöd

Reversibel cellskada:

Det första man ser vid en reversibel cellskada är att funktionen blir drabbad. Tiden och typen av skada avgör om cellen är permanent skadad. En reversibel cellskada har samma cellskademekanismer som leder till apoptos och nekros men är inte tillräckligt kraftig eller ihållig för att trigga en celledöd. De flesta skador av denna typ kan vi inte se men de kan i ett tidigare stadiet vara synliga makroskopiskt (ändrad färg, konsistens eller vikt). Mikroskopiska förändringar vi kan se är **hydropiska förändringar/vakuolär degeneration** (=vätskeansamling i celler), **hypereosinofili** (cellen blir mer röd mikroskopiskt pga att det inte finns lika mycket fritt RNA i cytoplasma (som annars är surt och färgas av Hematoxylin) eller **fettinlagring**.

Vävnad kan adaptera till långvarigt stimuli om cellen inte gått i apoptos eller nekros och blir då hypertrof, hyperplastisk eller genomgår metaplasi.

Se lärandemål “Beskriv morfologiskt och redogör för s.k. hydrop degeneration och steatos”

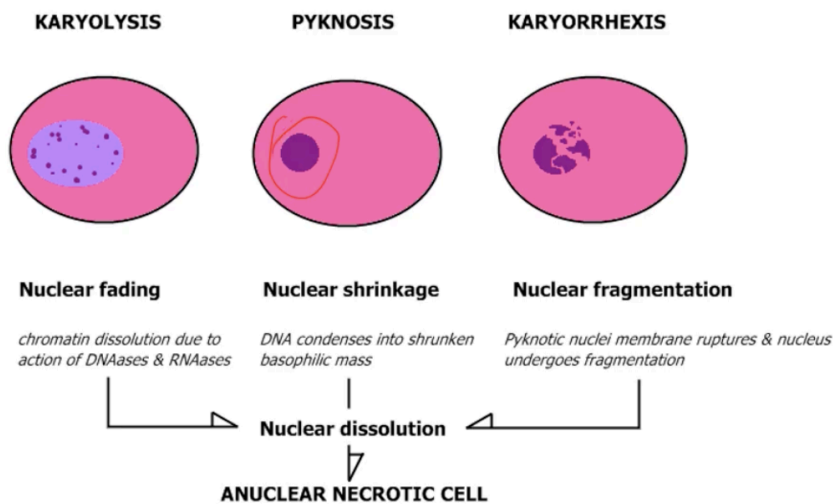
Apoptos är fridfull programmerad celldöd. Apoptos kan initieras intrinsic eller extrinsic där båda processer resulterar i att kaspaser aktiveras. Man har då cellfragmentering och paketering i apoptotiska kroppar. Dessa kroppar avlägsnas sedan av makrofager som i regel inte leder till en kraftig inflammation.

Se lärandemål “Beskriv morfologiskt och redogör för cytoplasmatiska och nukleära förändringar”.

Nekros är våldsam, oprogrammerad celldöd och är alltid patologisk. Det leder till:

- Cellsvullnad
- Kärnkondensation (=pyknos)
- Lysosomläckage
 - Frisättning av lytiska enzymer
 - Fragmentering av cellmembran
 - Fragmentering och upplösning av kärna (= **karyohexis, karyolysis**)

Vid nekros har man ett kraftigt inflammatoriskt svar.

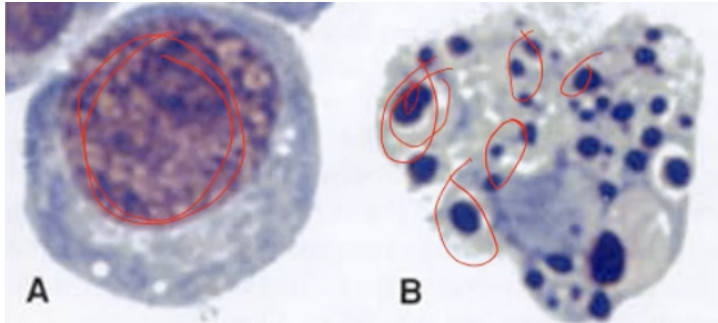


Beskriv morfologiskt och redogör för s.k. hydrop degeneration och steatos

Hydrop degeneration = vakuolär degeneration. Vid hydrop degeneration är det vanligt med vätskeansamlingar som sker vid reversibla cellskador och det uppstår vakuoler. Detta syns som ödem med keratinocyter och ses ofta i samband med virala infektioner.

Fettinlagring i i ett organ (oftast levern) kallas **steatos**. Det får man vid skada på levern som orsakats av alkohol eller läkemedel. Det ses som stora vita är fettinlagringar.

Beskriv morfologiskt och redogör för cytoplasmatiska och nukleära förändringar



I bild A kan vi se en skadad cell där cellkärnan börjar bli något kondenserad. Detta är ett tecken på en cellskada och bild B kan vi se paketeringen i de olika apoptotiska kropparna med rester av cytoplasman och cellkärnan.

Beskriv morfologiskt och redogör för koagulativ-, flytande-, kaseös-, fett- och fibrinoid nekros

Koagulationsnekros:

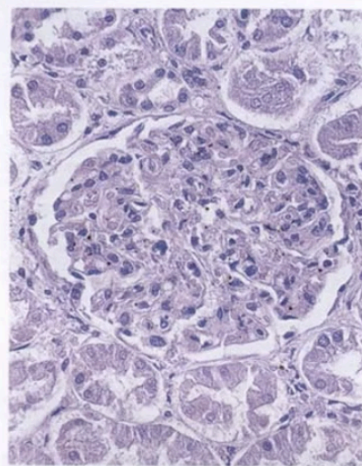


Figure 1.12 Normal kidney

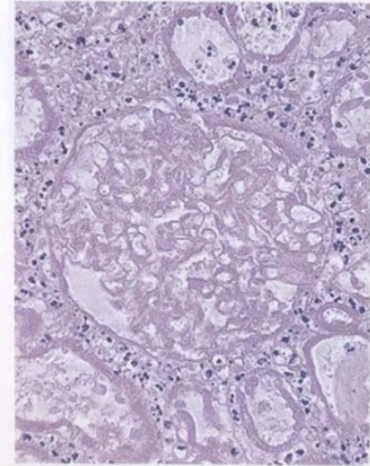
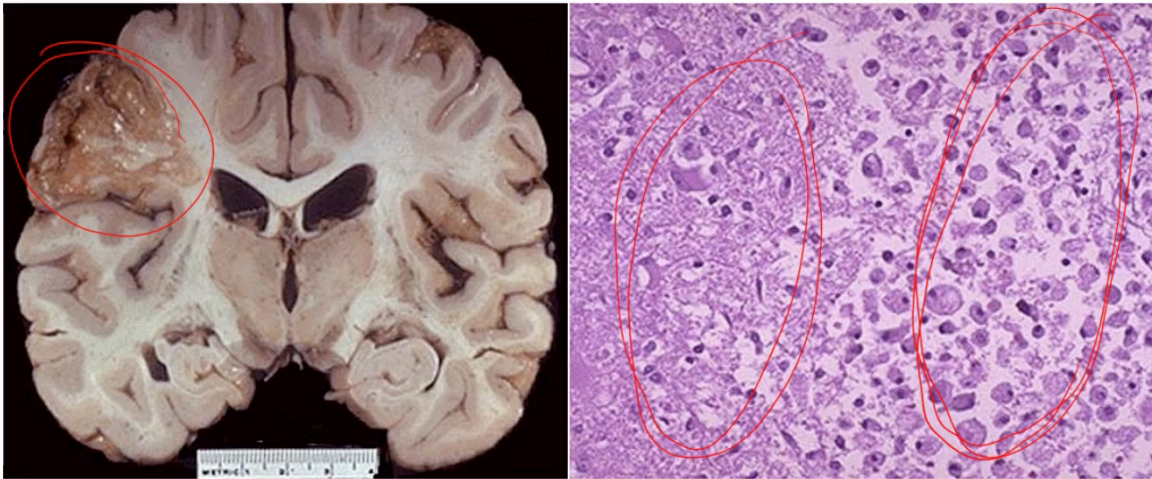


Figure 1.13 Coagulative necrosis

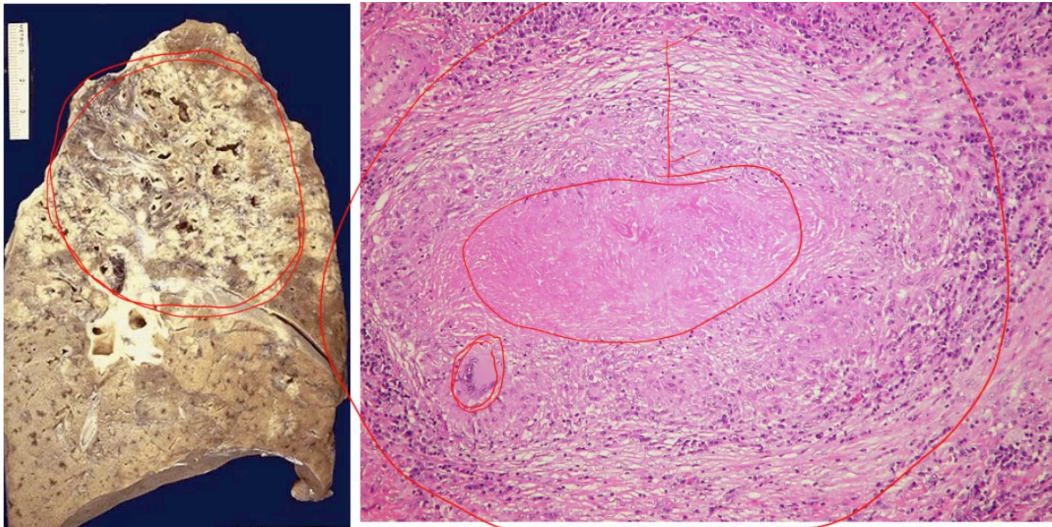
Detta sker till följd av syrebrist t.ex vid en tromb som tenderar att bli pyramidformade till följd av blodförsörjningen. Vid en njurinfarkt påverkas glomerulus där det mikroskopiskt inte längre kommer synas några cellkärnor (nekros) och kommer förekomma omgivande inflammation till svar på nekrosen. Koagulationsnekros kännetecknas även av en bevarad grundstruktur och karyolys. En annan variant av koagulationsnekros är **gangränös nekros**. Termen används främst kliniskt vid ischemi i perifera extremiteter.

Flytandenekros / Likvifieringsnekros:



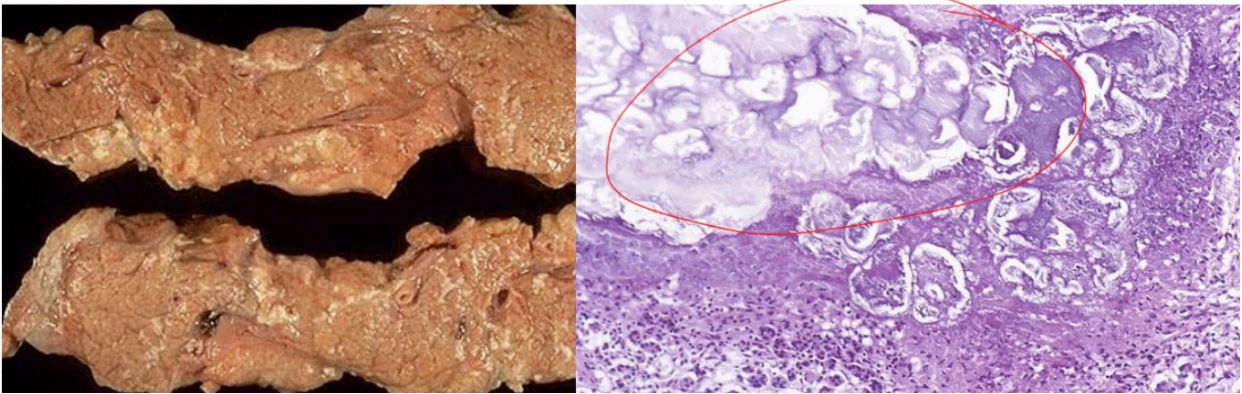
Ses vid stroke. Det är en form av ischemisk nekros. Gör att man får en vätskebildning i hjärnparenkymet. Neuronen nekrotiseras med enstaka viabla celler. På höger sida av höger bild ses friska neuron och på vänster sida av höger bild ser vi nekrotiserade neuron. Denna typ av nekros ser man även vid infektioner.

Kaseösnakros / Ostig nekros:



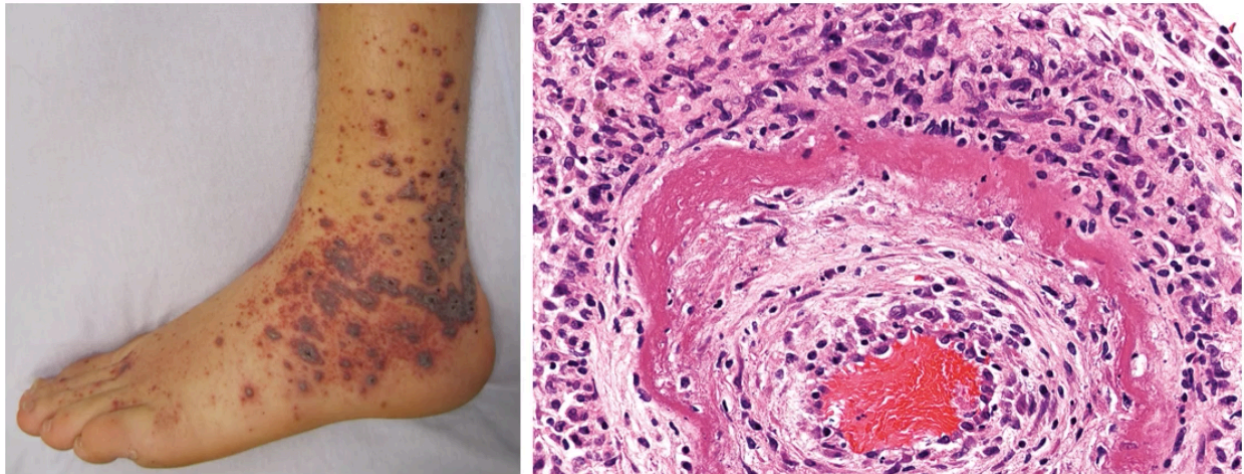
Ses främst vid tuberkulos. Den heter ostig för den påminner om ost makroskopiskt. Mikroskopiskt förekommer granulom med central nekros, omgivande epiteloida histiocyter (en typ av monocytdriverade makrofager) och jätteceller (=fuserade histiocyter).

Fettnekros:



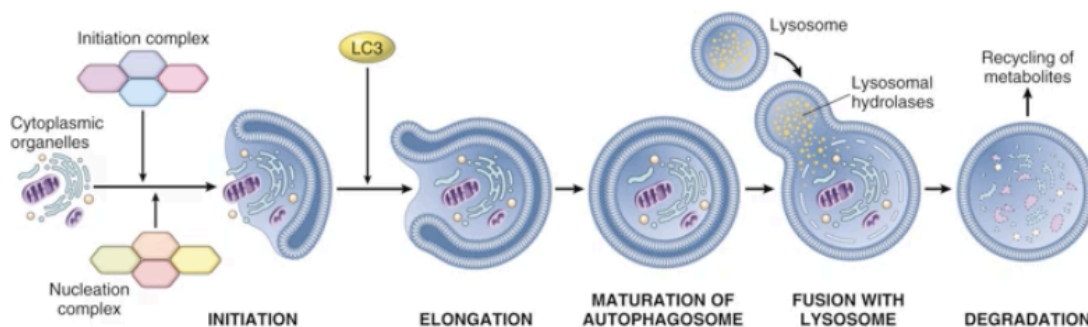
Förekommer vid akuta pankreatiter där det läcker ut lipaser och andra ämnen som leder till en saponifiering (=förtvålning) av fettcellerna när de bryts ned av enzymerna.

Fibrinoidnekros:



Ses vid vaskuliter =inflammatoriskt tillstånd som drabbar kärl. Man kan ha det vid sepsis eller vid rent autoimmuna vaskuliter. Man ser inlagringar av fibrinoidt material i kärl.

Redogöra för autofagi



Autofagocytos är när cellen är i behov av energi men inte får någon exogen energi och förtär sig själv istället. Organeller separeras i ett eget membran och kallas då för autofagosomer. Dessa

fuserar sedan med lysosomer som bryter ner det till beståndsdelar (metaboliter) som kan återvinnas i cellen. Autofagocytos är också inblandat i andra processer, bland annat nedbrytning av patogener som herpesvirus. Fel i autofagocytos kan leda till celledöd och vara inblandat vid sjukdomsprocesser som vid huntington, alzheimers, IBD och känslighet för TBC.

Det kan förekomma icke-nedbrytbart material som leder till **residualkroppar**. Detta kan vara lipofuscinpigment (kroppseget) som man får efter autofagocytos och är ett tecken på rent åldrande eller på att cellen utstått skada av ROS (= Reactive oxygen species, dvs fria syreradikaler). Detta sker ofta i nervceller, hjärtmuskelceller och lever. En annan residualkropp är antrakos. Det är exogent svartfärgat material till följd av avgas och rök. Det förekommer i alveolära makrofager och thorakala lymfkörtlar.

Redogöra för mekanismer för cellskada och celledöd (hypoxi och ischemi, ischemi-reperfusionsskada, oxidativ stress inkl. generering och avlägsnande av reaktiva syreradikaler, cellskada orsakad av reaktiva syreradikaler, cellskada orsakad av gifter, endoplasmatisk retikulum-stress, DNA-skada, inflammation, vanliga händelser vid cellskador av olika orsaker)

Det finns olika former av cellskador:

Hypxi (syrebrist) **och ischemi** (blodbrist):

- Man får ATP-brist till följd av syrebrist tex vid trombos.
- ↓ syre → mitokondrien kan inte bilda ATP → ↓ ATP och ↑ ROS
- ↓ ATP → mindre energiberoende funktioner → cellskada
- ↑ ROS → skadar lipider, proteiner och nukleinsyror → cellskada.

Cellskada kan i sin tur leda till celledöd/nekros.

ROS “Reactive oxygen species” eller **reaktiva syreradikaler** påverkar **cellmembranet** på flera sätt:

- Skadar lysosomala membran → enzymläckage
- Skadar plasmamembran → försämrar transportfunktioner → läckage av cellulära komponenter pga ökad membranpermeabilitet.

Läckage av lytiska enzymer och cellulära komponenter kan leda till nekros.

Högt ROS kan uppkomma pga t.ex solstrålning på huden som kan leda till mutationer som i sin tur påverkar **cellkärnan**:

- Högt ROS → DNA-skada
- DNA-skada leder antingen till stopp i cellcykeln eller aktivering av kaspaser.
- Aktivering av kaspaser → apoptos

- DNA-skada kan också leda till ovikta eller felveckade proteiner. Dessa kan ansamlas i ER → **endoplasmatisk retikulum-stress** → apoptos

Oxidativ stress:

Om mängderna ROS ökar eller om vårt antioxidant system är påverkat så kan det leda till **oxidativ stress**. Olika delar av cellen kan skadas genom kemisk oxidation. Till en början försöker cellerna överleva genom att öka antioxidantssystemet. Detta görs mha transkriptionsfaktorn **Nrf2**. Ökad oxidation i cellen kan även leda till ökad mutationsfrekvens vilket kan orsaka sjukdomar. Därav är det viktigt att man håller dessa syre intermediärer i rätt nivå.

Redogöra för cellulära anpassningar till stress (hypertrofi, hyperplasi, atrofi, metaplasi)

Om cellen vid en stressor inte går i nekros eller apoptos kommer cellen anpassa sig istället, dvs det sker en adaptiv förändring i vävnader. Exempel på olika förändringar är:

- **Hyperplasi** = ökning av antalet celler.

Detta sker i celler som är kapabla till celldelning. Kan triggas av tillväxtfaktorer där exempelvis östrogen kan ge tjockare endometrieslemhinna. Kan även triggas av mekanisk skada (t.ex klåda som gör att epidermis blir tjockare vid lichen simplex chronicus = neurodermatit). Man kan även ha **hyperplasi i binjuren** om man har en ACTH-producerande hypofystumör. Det leder till hyperkortisolism och sedan till mb-cushing pga ökat antal kortisolproducerande celler i binjurekortex. När binjuren får en signal om att bilda mer kortisol så måste den anpassa sig genom att bilda fler kortisolbildande celler.

- **Hypertrofi** = cellerna blir större i storleken.

Sker i regel i celler som inte kan genomgå celldelning (tex skelett-och hjärtmuskulatur). Detta triggas av tillväxtfaktorer (t.ex anabola steroider som kan göra både hjärtat och skelettmuskel större). Kan också triggas av mekanisk stress men också av högt blodtryck i hjärtat. Träning kan vara gynnsamt men i vissa fall kan mekanisk stress vara skadligt. Olika stimuli ger olika svar, det är även skillnad i olika vävnadstyper. Vid skelettmuskelhypertrofi pga steroider får man ökat antal satelitceller som fuserar till nya skelettmuskelcellkärnor → ökad muskelproteinsyntes. Man får alltså inte fler fibrer, man får fler kärnor och större fibrer.

Hypertrofi i hjärtat kan orsakas av hypertoni då muskulaturen måste jobba mot det höga blodtrycket för att få ut blodet i systemet.

- **Atrofi** = motsatsen till hyperplasi och hypertrofi dvs antingen mindre mängd eller mindre storlek.

Färre antal celler = beror på bortfall av vävnad (t.ex kryptatrofi vid inflammatorisk tarmsjukdom)

Mindre celler till storlek = resultat av proteinnedbrytningen är större än proteinsyntesen → näringsbrist. Eller så kan det vara att man inte har tillräckligt med tillväxtfaktorer man behöver för normalstorlek.

- **Metaplasi** = övergång från en vävnadstyp till en annan (skivepitelmetaplasi)

Detta sker genom en ersättning av tidigare epitelet från stamceller. Ersättningen sker genom delning och differentiering från stamceller (som basal cellskiktet i respiratorisk slemhinna).

Det kan också ske pga migration från ett närliggande område. Metaplasi är ett svar på stimulus/stressorer. Detta är oftast reaktivt men kan också vara kopplat till ökad risk för dysplasi och cancerutveckling → som intestinal metaplasi vid *Barrets esofagus* där man inte bara har övergång från skivepitel till ett gastriskt epitel utan till ett intestinalt epitel (med bägarceller) som man ser i resten av mag-tarmkanalen. Detta beror bl.a på sura uppstötningar och det är en prekursor till adenocarcinom.

Dysplasi = onormal tillväxt eller utveckling av vävnad (används oftast i sammanhang som precanceröst tillstånd). Detta är ett förstadie till cancer.

Känna till intracellulär inlagring

Andra cellinlagringar än tidigare nämnda residualkropparna är:

- **Kolesterol**
 - Kolesterolos i gallblåsa
- **Glykogen**
 - I lever (kallas glykogenkärnor om man har höga glukosnivåer)
- **Dystrofisk förkalkning**
 - Deponering av kalciumsalter i skadad vävnad. Tros bero på läckage av fosfatbindande proteiner vid cellskada. Detta skiljs från metastatisk förkalkning som beror på förhöjt serumkalcium. Detta har man vid en PTH-producerandetumör.
- **Hyalina inlagringar**
 - Immunoglobuliner i plasmaceller → Russel bodies
 - Cellskelettresten → Mallory bodies (= inklusionskroppar) i leverceller vid leverskada ffa vid alkoholskador

Redogöra för patologisk förkalkning

Två typer av patologisk förkalkning är **dystrofisk** och **metastatisk förkalkning**.

Se lärandemål nedan.

Beskriv morfologiskt och redogör för dystrofisk och metastatisk förkalkning

- **Dystrofisk förkalkning** = förkalkning i nekrotisk vävnad.

Det upp står deponering av kalciumsalter i skadad vävnad (möjligen pga läckage av fosfatbindande proteiner vid celldöd). Man ser detta i arteroskleros.

- **Metastatisk** = förkalkning i normal vävnad, pga hyperkalcemi.

Deponering av kalk i vävnader och beror på förhöjt serumkalcium. Förkalkning syns som vita korn eller klumpar och kan kännas kornigt eller grusigt i en vävnad.

Redogöra för cellulärt åldrande

Det finns flera olika mekanismer för cellulärt åldrande:

- **DNA skada** kan ansamlas i cellen med tiden.

Kan bero på ROS och celldelning. Celldelning är ett riskmoment för att utveckla diverse DNA-skador. Detta kan leda till defekta protein eller apoptos. Man diskuterar om man kan minska DNA-skada genom en kalorirestriktion. Det skulle leda till minskade nivåer av IGF-1 som minskar celldelningen och således minskar DNA-replikationsrelaterade fel.

- **Telomeras aktivitet minskar** vilket leder till att telomerernas längd förkortas.

Telomeren måste ha en viss längd för att kunna dela sig. Detta leder till en minskad celldelning.

- **Defekt i proteinhomeostasen** leder till en ökad proteinnedbrytning och minskad proteinsyntes. Detta sker successivt med tiden, vilket gör att metabolismen blir långsammare och celler kan inte utföra sina uppgifter lika effektivt. Dessutom sker en ackumulering av felveckade och defekta proteiner, vilket kan leda till ER-stress och inducera apoptos. Detta är ex. Vad som sker vid Alzheimers.

Tumörlära

Tumörklassifikation

Redogöra för begreppen neoplasi, hyperplasi, tumör, missbildning och hamartom.

Neoplasi: Tillväxt av celler som har brutit sig ur normala regleringsmekanismer och börjat proliferera autonomt (=på egen hand). Neoplasi är processen, neoplasm är resultatet.

Solida neoplasmer = tumörer.

Hyperplasi: ökning av antalet celler i ett organ eller vävnad som svar på ett stimulus.

Tumör: betyder att det är en knöl eller svullnad. Det finns godartade (benigna) tumörer och elakartade (maligna), där den senare är cancer.

Missbildning: anläggningsrubbingar tidigt under fosterutvecklingen.

Hamartom: ett tumörliknande tillstånd och godartad förändring i ett organ. Det består av vävnad som finns normalt på stället men växer på ett oorganiserat sätt. Så ingen renodlad benign tumör då det innehåller flera olika vävnadstyper men det är ändå ingen missbildning.

Redogöra för karaktäristika avseende benigna och maligna tumörer samt kunna redogöra och diskutera skillnader mellan dessa.

Benign (godartad) tumör:

- Välvägränsad, avkapslat
- Degenerativa förändringar
- Växer långsamt
- Växer endast lokalt, dvs infiltrerar inte omgiven vävnad

Malign (elakartad) tumör:

- Infiltrativt växande i omgivande vävnader
- Uppvisar atypiska pleomorfa (olikstora) celler och ser olika ut
- Nekroser, blödningar
- Snabbt växande
- Mitoser
- Metastaserar, dvs bildar dottertumörer

Tumörernas cell- och vävnadsegenskaper:

	Benign	Malign
<u>Cellulär nivå</u>		
Kärna	liknar normal	pleomorf, hyperkromatisk en eller flera nukleoler
Kromatintekning	regelbundet	oregelbundet fördelat, klumpigt, grov
Cytoplasma	liknar normal	polymorf
Mitoser	få och bipolära	många och <u>atypiska (felaktiga)</u>
Polaritet	bibehållen	upphävd
<u>Vävnad</u>		
Struktur	vävnadstypisk	atypisk, varierad
Differentiering	väl differentierad	viss avsaknad av diff.= viss anaplasi
Tillväxtsätt	expansivt, avkapslat	expans., invasivt, destruktivt
Förekomst av nekroser	sällsynt	vanlig
Tillväxthastighet	långsam, kan avstanna	snabb, avstannar ej
Metastaser	aldrig	ofta

Redogöra för histogenetisk nomenklatur/indelning av tumörer samt kunna tillämpa nomenklaturen.

Vid **histogenetisk klassifikation** tar man hänsyn till vilken vävnadstyp som gett upphov till tumören och om den är benign eller malign.

Groddblad/Celltyp	Benign	Malign
<i>Epiteliala</i>	- <i>om</i>	- <i>carcinom</i>
skivepitel	skivepitelpapillom	skivepitelcarcinom
körtelepitel	adenom	adenocarcinom
urotel	urotelialt papillom	urotelialt carcinom
leverceller	hepatocellulärt adenom	hepatocellulärt carcinom (HCC)
gallgångsepitel	gallblåseadenom	kolangiocarcinom
<i>Mesenkymala</i>	- <i>om</i>	- <i>sarkom</i>
bindväv	fibrom	fibrosarkom
fettväv	lipom	liposarkom
brosk	chondrom	chondrosarkom
ben	osteom	osteosarkom
blodkär	hemangiom	hemangiosarkom
lymfkär	lymfangiom	lymfangiosarkom
glatt muskulatur	leiomyom	leiomyosarkom
tvärstrimmig muskulatur	rhabdomyom	rhabdomyosarkom
synovia (ledhinna)?	-	synovialt sarkom

Det finns lite undantag från huvudreglerna (nämnda nedan). Dessa är som glosor och gäller bara att plugga in dem.

Groddblad/Celltyp	Benign	Malign
pigmentceller (melanocyter)	pigmentnevus	malignt melanom !!
könsceller	-	seminom !! Dysgerminom!! embryonalt carcinom
hematopoetiska celler		leukemi
lymfoida celler		lymfom !!
placenta- trofoblaster	(mola hydatidosa)	choriocarcinom !!
mesotel	-	mesoteliom !!
<i>Fler än ett groddblad</i>		
totipotenta celler	moget teratom	omoget teratom
i ovarium och testis		(teratocarcinom)

Könsceller har inga benigna tumörer men en malign tumör hos mannens könsceller kallas **seminom** (malignt trots att det slutar på -om) och motsvarande för kvinnor kallas **dysgerminom**. Hematopoetiska celler kan ge upphov till **leukemi** medan lymfoida celler kan utveckla **lymfom**. En tumör som vid immunhistokemisk analys uttrycker *cytokeratiner* kallas för carcinom.

Redogöra för tumörhistologiska begrepp som atypi (äkta och reaktiv), anaplasi, cancer in situ, dysplasi, intraepitelial neoplasi, metaplasi och pleomorfism samt tillämpa dessa begrepp vid benigna och maligna tumörer.

Atypi: definieras som en avvikelse från normal cellulär morfologi. Detta används för att beskriva hur aggressiv en tumör är eller hur långt förstadiet till cancer en tumör har kommit (atypigrad).

Detta kan vara:

- En variation i cellernas och cellkärnornas form och storlek (=pleomorfism).
- Förstorade och hyperkromatiska kärnor med klumpat kromatin och framträdande nukleoler.

Reaktiv atypi: vid inflammation kan man få reaktivt stimuli och de kommer då reagera och få förändrat utseende (benig).

Äkta atypi: malign process som driver avvikelser hos cellen. Främst hyperkromatiska kärnor.

Cancer in situ: Det är en fullt utvecklad cancer på plats men har ännu inte fått egenskapen att bryta sig genom basalmembranet.

Dysplasi: rubbningar i cellens normala utveckling inom ett epitel.

- Associerat till förlust av differentiering och funktion av någon grad (=anaplasi) och cellulär atypi.
- Ett förstadium till cancer (=precancerös förändring)

Ju mindre differentierad tumören är (= ju grövre anaplasi) desto snabbare tillväxer den. Högt differentierad cancer innebär att cancercellerna mer liknar de normala cellerna, medan lågt differentierad cancer indikerar att cellerna har förlorat en del av sina normala egenskaper och avviker mer från de normala cellerna. Vid dysplasi-gradering tar man inte hänsyn till metaplasi.

Intraepitelial neoplasi (IN): dysplasi och carcinoma in situ sammanförs idag ofta till ett begrepp som kallas intraepitelial neoplasi (IN). Detta begrepp används i cervix, vulva, anus, vagina och penis. För cervix blir då förkortningen CIN (=cervical intraepithelial neoplasia) osv:

CIN- cervical intraepithelial neoplasia	}	<u>skivepitelursprung</u>
VIN- vulvar intraepithelial neoplasia		
AIN- anal intraepithelial neoplasia		
VaIN- vaginal intraepithelial neoplasia		
PeIN- penile intraepithelial neoplasia		

AIS- adenocarcinoma in situ	}	<u>körtelepitelursprung</u>
DCIS- ductal carcinoma in situ		
LCIS- lobular carcinoma in situ		
PanIN- pancreatic intraepithelial neoplasia		
PIN- prostatic intraepithelial neoplasia		

LCIL = låggradig dysplasi är de som har mindre avvikelse från normala celler. De är oftast mindre aggressiva och har en lägre potential att sprida sig till andra delar av kroppen.

HCIL = höggradig dysplasi. Cellerna visar mer allvarliga förändringar och har en högre potential att utvecklas till cancer.

Metaplasi: en differentierad, mogen celltyp ersätts med en annan celltyp. Det är oftast ett adaptivt svar till en kronisk skada eller retning. Detta är helt reversibelt och effekten försvinner därför när den skadliga stimulinen tas bort. Den vanligaste formen är **skivepitelmetaplasi** = när körtelepitel ersätts av skivepitel. En annan form är **barrets esofagus** där skivepitelet i den distala delen av esofagus ersätts med körtelepitel som liknar tarmslemhinnans epitel (=intestinal metaplasi).

Känna till begreppen blandtumörer och teratom.

Teratom: tumörer som utvecklas från pluripotenta stamceller och kan utveckla tumörer med alla vävnadstyper. T.ex. vissa tumörer i ovarium och testis kallas för **teratom**.

Blandtumörer: tumörer som består av mer än en vävnad.

Redogöra för arkitektoniska och cytologiska tecken på dysplasi.

Dysplasi delas in i lätt, måttlig och grav. På senare tid används en mer modernare indelning - låggradig och höggradig dysplasi.

Låggradig (mild) dysplasi: CIN 1. Då har man en atypi i cellerna inom första 3e delen av epitelets totala tjocklek. Man ser förändring i cellstorlek och kärnstorlek. Man ser olika mitoser också men sen ser det finare ut mot ytan.

Höggradig (måttlig och grav) dysplasi: där ser man att atypin når högre upp i tjockleken, ca $\frac{2}{3}$ av tjockleken i måttlig dysplasi (CIN 2) och hela epitelet har en atypi i grav dysplasi (CIN 3). Detta är cancer in situ och man hittar mitoser längst upp.

Cytologiska och arkitektoniska tecken på dysplasi:

- Cytoplasman går ned med ökad dysplasi grad.
- Kärnstorlek ökar
- Pleomorfism
- Nukleär anisokaryosis → kärnstorleken varierar mellan celler
- Nukleär hyperkromatism.
 - I cancerpatologi kan hyperkromatism vara ett kännetecken för atypiska celler som genomgår onormal celledelning eller förändringar i DNA.
- Man hittar mitoser högre upp.

Epidemiologi

Redogöra för de vanligaste tumörformerna för män, kvinnor och barn i Sverige och världen samt redogöra för Socialstyrelsens cancerregister avseende registrering av tumörer.

Mer info finns på www.cancerformen.se

Cancerregistret:

60 000 nya fall diagnostiserades och registrerades år 2020 i Sverige. Detta register är över 99,98% täckande vad gäller cancerdiagnoser. Det är en stor källa för cancerforskning. De fyra maligna tumörerna med högst incidens i Sverige är prostatacancer, bröstcancer, tjocktarmscancer och skivepitelskarcinom i hud.

Vanligaste tumörformen hos kvinnor:

Bröstcancer med 2,2 miljoner fall per år i hela världen och är även vanligaste cancerformen i Sverige. Följt tätt av lungcancer.

Vanligaste tumörformen hos män:

Prostatacancer.

Vanligaste tumörformen hos barn:

Vanligaste typen av barncancer är leukemier, främst akut lymfatisk leukemi (ALL). Näst vanligast är hjärntumörer. 1/3 av alla cancerfall beror således på leukemi följt av hjärntumörer och tillsist övrig form av cancer.

Lungcancer är den cancersjukdom som orsakar flest dödsfall i världen. Den vanligaste cancerformen är dock **basalcellscancer** där ca 40 000 personer i Sverige blir drabbade varje år. Denna cancerform rapporteras därför till sitt eget register s.k **basalcellscancerregistret**. Denna tumör orsakas främst av solskada och har oftast inte förmåga att metastasera eller orsaka död. Men den kan vara lokalt aggressiv och förstöra vävnaden. Vanligast är i ansiktet på solexponerade områden.

Etiologi

Redogöra för etiologiska och predisponerande faktorer till tumörutveckling, såsom hereditet, ålder, hormonella, kemiska faktorer och fysikaliska faktorer samt infektiösa agens.

Etiologi = Är läran om orsakssamband eller kausalitet. I detta fall talar man om orsaken till cancer och det kan delas in i *ärfiliga* faktorer och *miljöfaktorer*.

Hereditet: Exogena- och endogena faktorer kan orsaka olika typer av DNA-skada.

Exogena: strålning som kan orsaka strandbrott på DNA-strängen som inte lyckas repareras vilket kan leda till mutation → cancer.

Endogena: t.ex reaktiva syreradikaler som kan orsaka DNA-skada som cellen inte kan reparera.

Ålder: Risken för att utveckla cancer är högre i högre åldrar än i lägre. Risken är som högst för 80-84-åringar. Detta eftersom risken för mutationer i cellen ökar som kommer ge sämre skydd mot cancerogena ämnen. Vidare blir även immunförsvaret sämre med ålder.

Hormonella: Hormoner kan reglera skyddsfaktorer och uttryck av olika proteiner för att minska cellens risk att utveckla cancerogena mutationer. Höga östrogennivåer ökar risken för bröstcancer.

Kemiska faktorer:

Kemikalier och andra cancerframkallande ämnen i den yttre miljön, i vissa arbetsmiljöer och i njutningsmedel. Exempel på sådana är:

- **Asbest**

Asbest i en sammansatt produkt kan vara kemiskt eller fysikaliskt bunden till cement, gummi, plaster etc. Förekommer främst inom byggbranschen. Ökar risk för lungsjukdomar.

- **Tobaksrökning och alkohol**

Cirka 6800 cancerfall per år kan knytas till rökning och nästan 5200 personer dör av rökningrelaterad cancer i Sverige.

- **Aflatoxin**

Är ett gift som produceras av vissa mögelsvampar och kan växa på t.ex jordnötter eller mandel.

Fysikaliska faktorer:

Strålning, joniserande strålning och UV-strålning. Fysisk inaktivitet, övervikt och kost påverkar också canceruppkomsten.

Infektiös agens:

Virus och bakterier. Dessa kan orsaka cancer på 3 sätt:

- Integrering av DNA i det humana genomet
- Interaktion med värdcellens proteinmaskineri
- Inflammation

Redogöra för ärftlig/familjär cancer avseende syndrom och associerade tumörsjukdomar samt kliniska karaktäristika för ärftlig cancer generellt.

Liten andel (5-10%) av all cancer är ärftlig. Det innebär att man ärver en mutation i en gen som ger ökad benägenhet att man utvecklar cancer. Mutationer i olika gener men i samma signalväg

kan ge samma effekt. De flesta av dessa tumörer utvecklas i 30-40-årsåldern. *Nedsatt penetrans* kan vara orsaken till att inte alla personer som bär mutationen utvecklar cancer. Penetrans är sannolikheten med vilken en gen eller genkombination manifesterar sig i bärarnas fenotyp. Man ärver inte cancer, man ärver benägenhet för att utveckla cancer. Nedärvningsmönster för cancer är i de flesta fallen autosomt dominant. Det innebär att mutationen inte sker på en könskromosom, och är lika överförd mellan män och kvinnor. Det räcker med en kopia av denna allel för att utveckla fenotypen; i detta fall cancer.

Kliniska kännetecken för ärftlig cancer är tidigare debut, multipla primärtumörer, flera släktingar med samma tumörtyp samt associerade typer. Hereditär bröst- ovarialcancer orsakas av ärvda genförändringar i BRCA1 och BRCA2 och ärvs autosomt dominant.

Redogöra för tumörutveckling i relation till immunologiska och inflammatoriska tillstånd samt känna till inflammation/mikromiljöns roll i tumörutveckling.

En riskfaktor till cancer är virus och bakterier. Det finns åtta virus som kan orsaka cancer men det vanligaste tumörviruset är **humant papillomvirus (HPV)**. HPV orsakar livmoderhalscancer, tonsillcancer samt cancer i vulva, anus och penis.

Hur kan virus orsaka cancer?

Kan ske på 3 sätt:

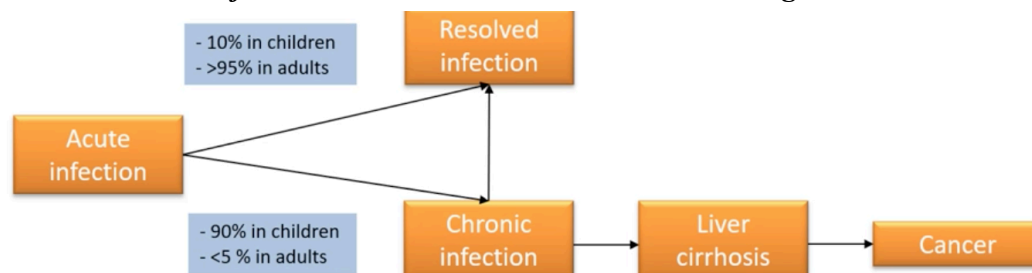
I. *Integrering av virus-DNA i humana genomet*

Vi har ett virus-DNA som integreras i humant DNA. När det sker kan regulatoriska områden förloras till följd av integreringen så att virusets DNA uttrycks mer. Sedan kommer dessa proteiner som uttrycks ge ökad celledelning.

II. *Virala proteiner som interagerar med värdens proteinmaskineri*

Virala proteiner interagerar med värdens tumörsuppressorgener (p53 och pRB) och hämmar dessa. Då kan cellcykeln snurra på då man "hämmar hämmaren" och man får ökad celledelning.

III. *Kronisk inflammation som leder till cancerutveckling*



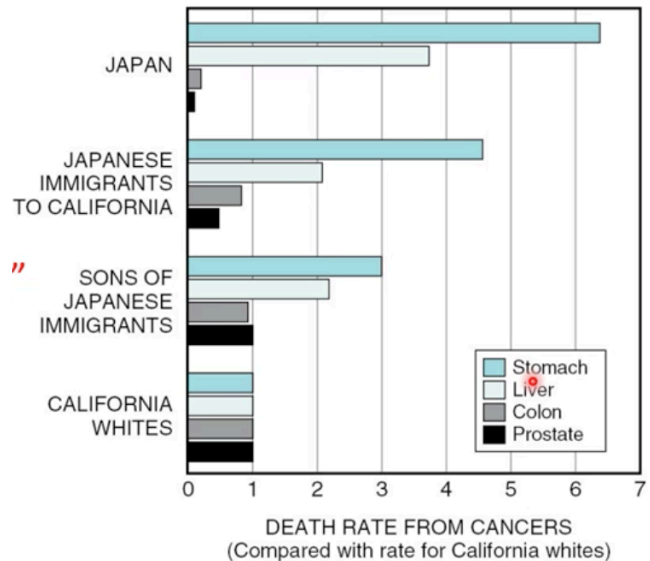
Detta orsakas främst av hepatiterna (B och C). Man får en kronisk infektion främst med hepatit B och C. Den kan antingen läka ut eller gå vidare och bilda en levercirros (fibrosutveckling) och det leder sedan till en cancerutveckling.

Virus använder en kombination av dessa mekanismer men brukar ha ett huvudspår i cancerutvecklingen.

Känna till sociala och geografiska faktorer för tumörutveckling

Faktorer som orsakar cancer kan delas i ärftliga faktorer och **miljöfaktorer**. Exempel på miljöfaktorer är livsstilsfaktorer, radioaktiv strålning, virus och medicinsk behandling. Miljö och arv samspelar.

Till höger finns ett diagram för risken för olika cancerformer för olika befolkningar. Man har standardiserat med befolkningen i Kalifornien som 1. Man ser att japaner som migrerat till Kalifornien har fått en minskning i ventrikelcancer men ökning av de andra typerna. Anledningen till den höga risken ventrikelcancer i Japan kan tillskrivas viruset *helicobacter pylori* via kronisk inflammation och typ av föda man äter.

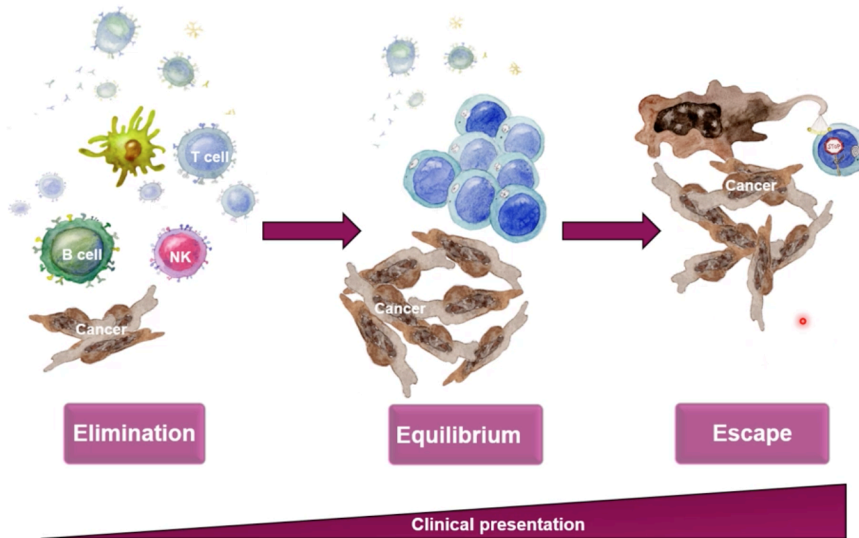


Patogenes, tumörgenetik och tumörcellers biologiska egenskaper

Redogöra för olika cellers regenerationsförmåga och endokrin, parakrin och autokrin tillväxtreglering.

“Olika celler har olika regenerationsförmåga. Generellt minskar cellens regenerationsförmåga i samband med att cellen blir mer differentierad. Cancerceller kan stimuleras till tillväxt antingen genom att producera tillväxtfaktorer och stimulerar sin egen tillväxt via autokrin signalering. De kan också stimulera stromaceller till att producera tillväxtfaktorer som frisätts parakrint. Sist kan tumörceller producera ämnen som leder till endokrin frisättning av hormoner som stimulerar celltillväxt.” - Amadeus

Redogöra för flerstegsmodeller för tumörutveckling.



Man kanske undrar, hur kommer det sig att tumörceller kan överleva när vi har mekanismer för att döda cancerceller? Jo svaret är att de bl.a har förmågan att gömma sig. *Mer info om det finns i hallmarks lärandemålet.*

Man beskriver detta i en 3-stegsmodell. Många cancerceller hinner avdödas (**eliminations-steget**) men i takt med att cancercellen anskaffar sig mutationer kan den också lyckas gömma sig. Till slut uppstår en jämvikt mellan tumör och immunsystem (**equilibrium**). Sist kommer de skaffa sig mutationer som överlistar immunförsvaret och kan då helt undanfly immunsystemets attacker (**escape**).

Grundorsaken till förändringarna i celler är pga olika faktorer t.ex onkogen virus, strålning, kemikalier, ärftliga aspekter osv.

Redogöra för protoonkogener-onkogener och tumörsuppressorgener och deras relation till cellcykelkontroll, celltillväxt och celldöd samt dess aktivering/inaktivering vid tumörsjukdom

Två gengrupper är involverade i tumörutveckling:

Onkogener → “Cancers gaspedel”

Överaktivitet av gener kopplade till celltillväxt, celledning och överlevnad bidrar till tumörutveckling och progression → onkogener. **Tillväxtfaktorer, tillväxtfaktorreceptorer, cykliner** och **CDK** samt **transkriptionsfaktorer** driver cellcykeln framåt vid överaktivitet. Det räcker med skada i ena allelen för att individen ska få en egenskap kopplad till en onkogenmutation.

En onkogen bildas genom en aktivering av en normal gen → kallad **protoonkogen**.

Protoonkogener är normala gener kodande för proteiner som främjar celltillväxt, celledning och

överlevnad. Ingen allel har således blivit muterad än. När den blir aktiverad (ex muterad) så blir den en onkogen. **Aktiveringen** sker på olika sätt:

1. **Aktiverande punktmutation** = en nukleotid byts ut mot en annan. Det leder oftast inte till förändring i det kodade proteinet, dvs en tyst punktmutation. Men ibland kan det ske ett utbyte av aminosyror. Det kan ge upphov till en ny funktion hos proteinet → aktiverande punktmutation.
2. **Genamplifiering** = ingen förändring av funktionen hos genen men man får flera kopior av genen och därmed ett ökat uttryck för proteinet som genen kodar för.
3. **Balanserad translokation** = finns *två* olika varianter av denna aktivering:
 - I. Ingen förlust av genetiskt material utan man slår ihop två gener och bildar ett s.k **hybridprotein**.
 - II. Leder till dereglering av genens uttryck genom **nya regulatoriska promotorsekvenser**. → ingen skillnad i funktion men ökat uttryck av genen.

Tumörsuppressorgener → "Cancers broms"

Förlust av funktion av generna som är kopplade till cellulära bromsar leder till cancerutveckling. **Rb**, **p16** eller **p53** är exempel på proteiner som i normala fall fungerar som cellulära bromsar. När man förlorar funktionen av dessa proteiner förlorar man celleykelns bromsar och cancercellens progression kan fortgå.

Olika mekanismer för **inaktivering** av tumörsuppressorgener:

1. **Inaktiverande mutation i nukleotiderna** = proteinerna tappar sin funktion.
2. **Deletion** = radering av den genetiska koden för proteinet.
3. **Promoter DNA hypermetylering** involverar epigenetisk reglering av kromatinet. Det styr hur öppet eller stängt kromatinet är för transkription. Vid metylerat kromatin är kromatinet slutet för transkription. När det sker vid ett reglerande moment stängs förmågan för genuttryck av.
4. **Interaktion med virala onkoproteiner** = virusrelaterade onkoproteiner kan inte direkt interagera med tumörsuppressorgener och på så sätt stänga av uttrycket på dessa.

Skada i båda allelerna krävs för att tappa tumörsuppressorgenfunktionerna → "*Two hit theory*".

Redogöra för tumörgenetiska begrepp som genetisk instabilitet, protoonkogener-onkogener, tumörsuppressorgener, telomerer, kromosomal instabilitet, genamplifiering, deletioner, punktmutationer och translokationer, epigenetisk reglering, samt känna till mikroRNA, DNA metylering och histonacetylering.

Genetisk instabilitet kan delas in i två olika delar:

1. **Mutationer** = felaktig DNA-sekvens
2. **Kromosomal instabilitet**:
 - a. Numeriska förändringar = aneuploidi

b. Strukturella förändringar = genamplifiering, deletion eller translokation.

Protoonkogener-onkogener och tumörsuppressorgener: *Se lärandemålet ovan.*

Telomerer: En telomer är en region av repetitiva nukleotidsekvenser i ändarna av kromosomer. De kortas ned vid varje cellcykel.

Genamplifiering: En selektiv ökning av antalet kopior av en gen som kodar för ett visst protein, utan motsvarande mångfaldigande av andra gener.

Deletion: En deletion är en typ av mutation som innebär att baspar raderats från DNA-sekvensen.

Punktmutationer: En mutation som inträffar när en kvävebas byts ut mot en annan.

Translokationer: När delar av kromosomer byter plats.

Epigenetisk reglering: Epigenetiken handlar om hur DNA läses av och hur DNA uttrycks. Det styr hur öppet eller stängt kromatinet är för transkription.

mikroRNA: MikroRNA eller miRNA är korta, enkelsträngande RNA-molekyler med en längd på 18–25 nukleotider. De utgör en form av icke-kodande RNA, vilket innebär att de inte kodar för proteiner. Dess främsta funktion är istället att bidra till genregleringen genom att binda till budbärar-RNA och hämma dess translation.

DNA-metylering: DNA-metylering är en typ av kemisk modifiering av DNA som innebär att en metylgrupp adderas till en eller flera nukleotider i DNA-molekylen genom metylering. Modifieringen kvarstår på de ursprungliga DNA-strängarna efter replikationen, men de komplementära strängar som syntetiseras under processen blir ometylerade. DNA-metylering är delaktig i hur gener regleras, främst om gener är påslagna eller avslagna. Graden av metylering i genomet kan till viss del vara ärftligt och spelar en stor roll vid utvecklingen av de flesta typer av cancer på grund av dess förmåga att orsaka mutationer. Ökad metylering → gener uttrycks inte.

Histoneacetylering: Tillsatsen av en acetylgrupp till histonens svans (histonacetylering) är associerad med aktivering av genuttryck, då processen generellt leder till att kromatinet antar en mer öppen konfiguration och nukleosomerna hålls på längre avstånd från varandra, vilket innebär enklare tillträde för transkriptionsfaktorer.

Redogöra för ”driver” och ”passenger” mutationer samt “germline” och “somatiska” mutationer.

Cancerceller har ett flertal onkogen- och tumörsuppressormutationer, men de är olika beroende av dessa:

Drivermutationer är mutationer som ger en cell en betydande tillväxtfördel i förhållande till andra celler. Dessa ackumuleras i tumören och cancerceller är beroende av dessa för sin överlevnad, vilket innebär att de är potentiella terapeutiska måltavlor.

Passagermutationer är mutationer som uppstår, men inte ger cellen en tillväxtfördel. Riktade terapier mot dessa har således ingen effekt.

Mutationer som uppstår i könsceller kallas för **germline** och kan föras vidare till nästa generation. **Somatiska** mutationer uppstår inte i könsceller utan finns endast i somatiska celler. Det innebär att de inte kan föras vidare till nästa generation.

Redogöra för begreppet klonal hematopoies och dess klinisk betydelse.

Klonal hematopoies innebär klonal expansion av blodceller från muterade hematopoetiska stamceller som ofta relateras till åldrande. Mutationer i epigenetiska regulatorer är vanligt i klonal hematopoies som utgör en riskfaktor för att utveckla blodcancer som AML eller MDS, samt kan öka risken för kardiovaskulära sjukdomar.

Redogöra och diskutera konceptet och de tio ingående beståndsdelarna i ”Hallmarks of cancer” (”Hallmarks of cancer” och ”Hallmarks of cancer: The next generation”).

“The hallmarks of cancer” är de biologiska egenskaper som kännetecknar en cancercell och möjliggör cancerutveckling.

1. Proliferation oberoende av tillväxtsignaler = Stimulerar sin egen tillväxt

Hos en normal cell finns det en tillväxtfaktor som binder till en receptor för att olika signalvägar ska initieras för att signalera celltillväxt. **RAS** och **PDK** är två onkogener som är viktiga vid signalering. RAS blir ofta punktmuterat vid cancer → onkogen → blir överaktiv.

2. Refraktär mot stoppsignaler = inaktivering av tumörsuppressorgener.

Ett exempel på detta: tumörsuppressorgenen **retinoblastomprotein (Rb)** som reglerar cellcykeln.

3. Refraktär mot apoptossignalering = Har en oförmåga att dö

Normalt regleras apoptosen noga i en cell. Signalsystemen delas in i två vägar: intrinsic pathway och den andra är extrinsic pathway. Dessa signalvägar är rubbade vid cancer och detta går till på olika vis.

Vi har något som heter death-induced signaling complex (=DISC) som bildas mha FAS-ligand som binder till FAS-receptorn (heter också CD95). DISCs funktion är normalt att aktivera procaspas 8 till caspas 8 som kommer aktivera andra caspaser (främst **caspas 3**) som inducerar apoptos.

Vid cancer kommer inhibitoriska proteiner binda in till DISC och hämna aktiveringen av procaspas 8. Många cancerceller har även förmågan att nedreglera CD95. Det finns en del andra metoder också men slutresultatet blir en inhibering av caspas 3 som gör att cancercellen undviker apoptos.

4. **Kan inducera angiogenes** = Stimulerar tillväxten av blodkärl i tumören

Utbyte av gas från blod till omgivande vävnad sker via diffusion men diffusionsradien av syre är ganska begränsad. Cancerceller löser sitt syrebehov via två olika strategier: *Minskad konsumtion* samt *nybildning av kärl*. **HIF-1-alfa** är ett protein som reglerar transkription och i cancerceller är detta protein uttryckt mer som leder till ökat uttryck av genen **VEGF** (vascular endothelial growth factor) som är viktig vid angiogenes. Begreppet "**angiogenic switch**" hänvisar till en tidsbegränsad händelse under tumörprogression där balansen mellan pro- och anti-angiogena faktorer lutar mot ett pro-angiogent utfall, vilket så småningom resulterar i malign tumörprogression.

HIF- hypoxia inducible factor
VHL- von Hippel-Lindau protein
PHD2- prolyl hydroxylase domain 2

5. **Kan metastasera/invadera** = bildning av dottertumörer ex. via blod och lymfa

Detta sker genom mutationer som möjliggör för tumören att tränga igenom basalmembranet, igenom ECM och intravasering (in till blodkärl eller lymfkärl) där den kan interagera med immunceller och trombocyter. Tumörcellerna bildar sedan en tumörtromb som fastnar i kärlträdet och kan där extravasera genom kärlets basalmembran och ta sig ut genom ECM till en ny plats. Man kan detektera och kvantifiera detta genom **cellfritt cirkulerande tumör DNA** (DNA som ligger löst utan någon cell) eller genom **cirkulerande tumörceller**. Cancerceller tenderar även att metastasera. **Metastasering** = bildning av dottertumörer på en annan plats än primärtumören.

6. **Har evigt liv** = Kan dela sig oändligt.

Detta beror på telomererna ytterst på DNA-ändarna. I normala celler förkortas de för varje celledelning. **Telomeras** är ett enzym som består av en proteindel och ett RNA-templat som utgör mallen för hur telomerer ska sättas ihop. Normala celler har en negativ reglering av telomeras aktiviteten. Cancercellerna har ökad telomerasaktivitet och kan förlänga/bibehålla sina telomerer. T.ex pga mutation i telomeraspromotorn.

Dessa 6 egenskaper nämnda hittills ansågs inte räcka och därför lades ytterligare 4 egenskaper till år 2011, nämligen:

7. **Undviker attacker från immunförsvaret**

Immunförsvaret kan känna igen och eliminera cancercellerna pga att tumörerna uttrycker tumörantigen. Men cancerceller har en förmåga att nedreglera presentationen av antigenerna vilket gör att de kan gömma sig från immunförsvaret. De kan dessutom "kidnappa" immunceller och använda de till att hämma de andra immuncellerna. **Regulatoriska T-celler, MDSC** eller **TAM** är exempel på suppressiva (hämmande) celler som rekryteras av tumörcellerna för att inhibera effektorceller eller APC. Cancerceller uttrycker även molekyler som **PD-L1** eller **CTLA-4** som är checkpoints och därmed negativa regulatorer för T-celler vilket hämmar dess aktivering.

8. Dereglering av cellmetabolismen

Mutationer som leder till onormala signaleringsvägar leder till att cancercellens metabolism förändras och blir mer icke-oxidativ och glykolytisk oavsett syretillgång. Detta gör att cellen får en tillgodosedd produktion av ATP och metaboliter som krävs för celltillväxt, samt att mikromiljön blir gynnsam för proliferation, metastasering, terapiresistens och immunsuppression.

Se lärandemål "Känna till cellmetabolism och dess roll vid cancerutveckling, innefattande Warburg-effekten, autofagi och onkometabolism."

9. Tumör stimulerande inflammation

Invaderande tumörceller stimulerar inflammation. Inflammationen kan stimulera frisättning av tillväxtfaktorer från tumörceller, immunceller eller stromaceller.

10. Genominstabilitet och mutation

En ökad genominstabilitet som cancerceller ger upphov till ökar risk för mutationer.

Redogöra för p53-signaleringsens roll som "genomets väktare".

P53 är ett klassiskt tumör-suppressorprotein. I en cell där p53 inte är muterat (frisk cell) och cellen utsätts för stress (t.ex joniserad strålning) så aktiveras p53 och binder till DNA som inducerar uttrycket av en rad signalmolekyler ex **CDK inhibitorn p21**. Det gör att cellen stannar i G1-arrest. Samtidigt induceras **GADD45** som ansvarar för reparation av DNA. Cellen får således tid att reparera skadan istället för att fortsätta till S-fasen då risken finns att skadan fortplantas till en dottercell. I vissa fall kan skadan vara så allvarlig att den inte kan repareras. Då aktiveras istället en proapoptotisk gen (t.ex BAX) → leder till celledöd.

Då p53 är inaktiverad till följd av en mutation, ex i en cancercell så finns ingen funktion att reparera en skada och stanna cellcykeln vilket leder till progressionen av en tumör. Vid en mutation av p53-tumör-suppressorgen har man **Li-Fraumenis syndrom**.

Redogöra begrepp som differentiering, mitosfrekvens, celladhesion, produktion och reglering av lytiska substanser/ av matrixproteasens aktivitet.

Differentiering: Celldifferentiering är en process där en cell blir mer specialiserad. Stamceller har lägre differentieringsgrad.

Mitosfrekvens: Hur ofta mitos (=celldelning) sker.

Celladhesion: Den process genom vilken celler interagerar och fäster till närliggande celler genom specialiserade molekyler på cellytan.

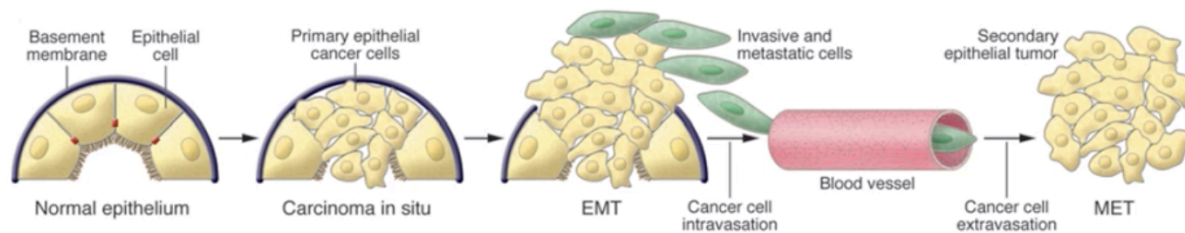
Produktion och reglering av lytiska substanser och matrixproteasars aktivitet:

Detta sker genom att producera lytiska substanser och matrixproteaser som bryter ned ECM och leder till en remodelering.

Redogöra för principiella mekanismer för invasion och metastasering.

Mellan celler har vi cadheriner som fungerar som klister mellan cellerna. I cancer är **E-cadheriner** inaktiverade. Första steget i invasionen är således att cadherinerna förlorar sin funktion. Sedan sker en degradering av basalmembranet. I ECM har vi typ IV kollagen och laminin samt receptorer för dessa. Degraderingen sker genom utsöndring av proteolytiska enzymer, dvs proteiner som bryter ned andra proteiner. Dessa medför en uppluckring av basalmembranet och ECM samt inducerar en frisättning av faktorer som har kemotaktiska, angiogena och tillväxtstimulerande effekter. I degraderingssteget sker även en vidhäftning av integriner som i normala fallet binder till laminin för att cellen ska kunna hålla sig på plats. Men vid cancer efter remodelering av ECM finns det nu nya bindningsställen för integrinerna att binda in till vilket stimulerar migration.

För att migration och invasion ska kunna ske krävs även lokomotion. Exakt hur det går till vet man inte men det tycks bygga på effekter på cellskelettet. Genom autokrinsignallering sätter tumören cellskelettet i rörelse samt genom att integriner binder till fibronectin i ECM som stimulerar kontraktilitet i cellskelettet vilket skapar en rörelseprocess s.k **fibrilogenes**.



EMT = epithelial-mesenchymal transition har hand om omvandling från något epiteliat till något mesenchymalt. Epitelcellerna som är canceromvandlade skaffar sig mer egenskaper som är mer lika mesenchymala celler. Detta är vad som kallas EMT. Denna omvandling hjälper tumörcellerna att sprida sig → tumörprogression. När canceren sprider sig och hittat en ny plats så sker en

omvänd process där cellerna tillbakabildar de mesenkymala egenskaperna och blir mer epitellika igen → **MET = mesenchymal-epitelial transition.**

Redogöra för tumörspridningsvägar, såsom lokal spridning (expansion, invasion) samt vägar för metastasering.

Cancercellernas naturliga spridningsvägar:

1. **Per continuitatem** = direkt, kontinuerlig överväxt på angränsande organ/vävnad.
2. **Perineural spridning** = via nerver.
3. **Hematogen spridning** = tumören får tillgång till blodkärl och sprids då via blodet.
 - a. Via v. cava → lungor
 - b. Via v. porta → lever
 - c. Presakral venplexus → kotpelare
4. **Lymfatisk spridning** = sprids via lymfkärl till regionala lymfkörtlar
5. **Spridning i serösa hålrum** “transcoelomic” → peritoneal carcinos
6. **Intraepitelial spridning** → spridning inom ett epitel. Kallas också för *Pagets sjukdom*. Ses oftast i bröstcancer där tumörcellerna vandrar upp på epitelet och orsakar en störning i epitelet.
7. Spridning av hjärntumörer via **hjärnryggmärgsvätska (CSF)**.
 - a. *Medulloblastom* är ett klassiskt exempel och sitter i lillhjärnan men har en tendens att sprida sig i hela CNS via CSF.

Redogöra för predilektionsställen för metastasering av olika tumörer.

Predilektionsställe: ställe i kroppen som tumören företrädesvis kommer metastasera.

Det finns cancer med okänd primaritet, dvs man hittar en cancer men har svårt att fastställa primärtumörens ursprung trots standardiserad utredning. Detta heter **carcinoma of unknown primary (CUP)**. Då använder man sig av cancers spridningsvägar men även av metastaser. Ett exempel är om man ser osteoblastiska lesioner (överdriven benbildning) så är det troligt prostata cancer. Medan osteolytiska lesioner (förlust av benmassa) hittas vanligare i bl.a bröstcancer:

Debutlokal	Trolig primärlokal/primärtumör
Lymfkörtel på halsen	Huvud-halsregionen
Lymfkörtel supraklavikulärt	Lunga, bröst, gastrointestinal vänster sida
Lymfkörtel i axill	Bröst, arm
Lymfkörtel inguinalt	Ben, vulva, anus, rektum, urinblåsa, prostata
Hud	Lunga, bröst, njure, ovarium, melanom, kolon
Navel	Ventrikel, pankreas, kolon
Hjärna	Lunga, bröst, melanom
Lunga	Lunga, bröst, gastrointestinal, urinvägar, sarkom
Pleura	Lunga, bröst, övre-gastrointestinal
Perikard	Lunga, bröst, melanom
Lever	Gastrointestinal, lunga, bröst
Ascites	Ovarium, gastrointestinal
Benmärg	Bröst, småcellig lungcancer, prostata, tyreoida
Skelett- lytiska lesioner	Myelom, bröst, icke-småcellig lungcancer, tyreoida
Skelett- sklerotiska lesioner	Prostata, sarkom, karcinoid, småcellig lungcancer
Medullakompression (Ryggmärgskompression)	Lunga, bröst, prostata, njure, gastrointestinal, sarkom, myelom, lymfom

Kännen till cellmetabolism och dess roll vid cancerutveckling, innefattande Warburg-effekten, autofagi och onkometabolism.

Warburg-effekten:

I en frisk cell kommer den vid tillgång till syre föredra en glykolys → pyruvat som kan gå in i citronsyracykeln → oxidativ fosforylering. Detta utvinns ATP. Cell utan syre kommer omvandla pyruvat till laktat och ger inte energi effektivt. Det senare är vad som sker i cancerceller även när det finns tillgång till syre. Detta är vad som kallas **Warburg effekt** då cancercellerna föredrar en proliferativ metabolism över en energiproducerande. Mindre energi utvinns, men metaboliter och intermediärer produceras, vilka sedan används för att producera lipider, proteiner och nukleotider som cellen behöver när den delas. Det beror främst på mutationsdrivna signaleringsrubbningsar som bl.a leder till överuttryck av **HIF-1** (som vi berörde vid hypoxi och angiogenes). Cancerceller tillgodoser således sitt energibehov genom ökat glukosupptag följt av oxidativ fosforylering.

Autofagi: Cellers egenskap att kunna skilja ut och bryta ned skadade eller överflödiga beståndsdelar genom autofagosomer.

Onkometabolism: Produktion av onkometaboliter. Det är metaboliter som initierar tumörtillväxt och metastas.

Redogöra för begreppet premalignt tillstånd (precursor lesion, precancer).

Premalignt tillstånd är cellförändringar som inte utvecklats till cancer (**precursor lesion**). Det innefattar benigna neoplasier som utgör en risk för att utvecklas till cancer. Premaligna tillstånd kan vara **precancer** som sedan utvecklas till cancer.

Käna till hur mikromiljön i tumörer bidrar till progression och prognos.

En tumörcell uttrycker tumörantigen som kan plockas upp av antigenpresenterande celler som migrerar till en tumördränerande lymfkörtel och där presenterar antigenen till T-celler. T-cellerna kan genomgå en klonal expansion och migrera till tumörbädden och attackera tumörcellerna. En **rubbad metabolism** är fördelaktigt för tumören då ett sänkt pH inhiberar immunförsvaret. **Hypoxi** har en immunsuppressiv effekt och är därmed också en bidragande faktor. Detsamma gäller **remodelleringen av ECM** som gör det svårare för immunsystemet att attackera tumören och tillåter tumörcellerna att växa invasivt och metastasera.

Käna till immunförsvarets betydelse vid tumörutveckling och mekanismer för ”immune evasion”, dess prognostiska betydelse samt redogöra för behandlingsbara angreppspunkter.

Immunförsvarets betydelse vid tumörutveckling:

Immunförsvaret känner igen cancerceller genom deras antigen. Cancercellerna har lärt sig undkomma detta dels genom att antigen “gömma sig” för immunförsvaret genom att hämma antigenpresentationen. Cancercellerna kan också aktivt hämma immunresponsen. Denna process där patogener kan undkomma eller invadera immunresponsen hos värden är vad som kallas **immune evasion**.

Behandlingsmöjligheter för tumörer:

1. Kirurgisk behandling (operation)
2. Strålbehandling (radioterapi)
3. Kemoterapi- cytostatikabehandling
4. Anti-hormonterapi
5. Målriktad behandling “molecularly targeted therapy”
6. **Immunterapi**

a. Checkpoint blockad (checkpoint inhibition).

I bekämpning av tumörer är CD8+ T-celler (s.k **cytotoxisk T-cell** eller **T-mördarcell**) viktiga och därför är detta måltavlan för cancerceller. En cytotoxisk T-cell måste aktiveras och detta sker genom antigenpresentation och co-stimulering.

Det finns två angreppspunkter och därmed läkemedel som man kan använda sig av inom immunoterapi. Dels **CTLA-4 inhibitor** som exempelvis **ipilimumab**. CTLA-4 är en negativ regulator för co-stimulering. Vid co-stimulering binder CTLA-4 normalt på CD80/86 som finns på antigenpresenterande celler. CTLA-4 inhibitorn är således en kompetitiv inhibitor då de tävlar om inbindningen till CD80/86 och fungerar som en broms. Denna process sker i lymfkörteln.

PD1/PDL1 är den andra angreppspunkten och sker främst i tumörbedden hos redan primade och aktiverade T-celler. PD1 är en receptor som uttrycks som en negativ feedback. När den aktiverade T-cellen träffar på antigenet i tumören och dess T-cellsreceptor aktiveras kommer PD1 uttryckas. PD1 binder in till liganden PDL1 vilket leder till en negativ signal. APC (antigenpresenterandecellen, tumörcellen i detta fall) säger då till T-cellen att det inte blir någon T-cellsaktivering trots antingenpresentationen. Det är denna signalväg som kan blockeras genom **anti-PD1** eller **anti-PDL1 antikroppar**.

Känna till begreppen mutationsbörda, ”kalla” och ”varma” tumörer samt neoantigen

Mutationsbörda: hur mycket mutationer en tumör har avgör dess mutationsbörda. Frekvent förekomst av mutationer innebär en hög mutationsbörda. Tumörer med högre mutationsbörda kommer svara bättre på checkpointinhibitorer.

Kalla vs varma tumörer: en varm tumör innebär att den har många T-celler i sin absoluta närhet (=mikromiljö). Dessa celler kan aktiveras av olika slags immunbehandlingar och har hög mutationsfrekvens. I och runt en kall tumör är det dåligt med T-celler → få T-celler som kan aktiveras.

Neoantigen: antigen som genereras av tumörceller pga mutationer i genomet.

Maligna tumörers inverkan på den levande organismen

Redogöra för begreppen kakexi, trombosbenägenhet och anemi och dess uppkomstmekanismer.

Kakexi: En progressiv förlust av muskulatur och annan kroppsvävnad. Den beror på en kombination av undernäring och katabolism som i sin tur orsakas av underliggande sjukdomar. Det finns en viss korrelation mellan cancerutbredning och grad av kakexi.

Trombosbenägenhet: benägenheten för trombos = blodpropp.

Anemi: blodbrist.

Känna till paraneoplastiska syndrom, immunologiska reaktioner, toxisk organpåverkan, infektionsbenägenhet, hormonella effekter, karcinomatös neuropati relaterat till maligna tumörsjukdomar

Paraneoplastiska syndrom: symtomkomplex (flera symptom) som inte kan förklaras av tumörens utbredning, invasion eller direkt effekt av tumörmassan utan medieras av hormoner, cytokiner eller immunologisk reaktion. Tumören utsöndrar alltså specifika cytokiner som indirekt påverkar andra organ och ger symptom. Tumörcellerna hos någon med lungcancer kan producera ACTH som sedan kan påverka binjuren och utveckla mb cushing vilket är ett exempel på en endokrin paraneoplasi.

Finns även neurologiska paraneoplasier tex *myastenia gravis* liknande symptom där signalöverföringen från nervänden till muskelcellen är störd. Detta är något man kan se vid thymus tumörer. Hematologiska paraneoplasier, muskuloskeletal och renala paraneoplasier finns också. Till sist har vi kutana paraneoplasier som man kan få vid ex ventrikelcancer.

Exempel på endokrina paraneoplasier:

Cushing syndrome	Small cell carcinoma of lung Pancreatic carcinoma Neural tumor	ACTH or ACTH-like substance
Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion	Small cell carcinoma of lung; intracranial neoplasms	Antidiuretic hormone or atrial natriuretic hormones
Hypercalcemia	Squamous cell carcinoma of lung Breast carcinoma Renal carcinoma Adult T-cell leukemia/lymphoma Ovarian carcinoma	Parathyroid hormone-related protein (PTHrP), TGF- α , TNF, IL-1
Hypoglycemia	Fibrosarcoma Other mesenchymal sarcomas Hepatocellular carcinoma	Insulin or insulin-like substance
Carcinoid syndrome	Bronchial adenoma (carcinoid) Pancreatic carcinoma Gastric carcinoma	Serotonin, bradykinin
Polycythemia	Renal carcinoma Cerebellar hemangioma Hepatocellular carcinoma	Erythropoietin

(Sorry till er som är färgblinda).

Röd: syndrom

Blå: cancertyp

Grön: mediator

Metoder för tumördiagnostik

Redogöra för typiska histomorfologiska kännetecken samt generella typiska immunhistokemiska markörer för klassificering av tumörer samt att kunna tillämpa dessa.

Histomorfologiska kännetecken:

Histomorfologi: formen och strukturen av biologisk vävnad.

Indelningen av tumörer görs efter hur lik tumören är till sin huvudvävnad för att ta reda på differentieringsgraden. Vidare används olika kännetecken för olika tumörtyper:

- För **adenocarcinom** används dess förmåga att bilda körtlar. Specifikt för bröstcancer används körtelbildning, kärnpleomorfism och mitoser; på samma sätt används endast förmågan till körtelbildning för att gradera prostatacancer.
- För **skivepiteltumörer** används deras förmåga att bilda keratin och deras mitosfrekvens.
- För **neuroendokrina tumörer** används mitosindex och/eller Ki67-proliferationsindex.
- **Vid tumörer i CNS** används kärnatypi, mitoser, tumörnekros och kärlroliferation.
- **Vid sarkom** används likhet med normal vävnad, mitoser och tumörnekros. Dock finns vissa typer som inte graderas, till exempel melanom och seminom.

Immunhistokemiska markörer:

Det finns olika markörer som är positiva för specifika tumörer:

	carcinom	muskel	neuroglial	lymfom	melanom
cytokeratiner	pos.	neg.	neg.	neg.	neg.
desmin	neg	pos.	neg	neg	neg
GFAP, NFP	neg	neg	pos.	neg	neg
CD45 (LCA)	neg	neg	neg	pos.	neg
S100, MelanA, HMB45	neg	neg	(S100)	neg	pos.

GFAP - glial fibrillary acidic protein

NFP - neurofilament protein

LCA - leucocyte common antigen

Redogöra för principerna bakom TNM-stadieindelning och kunna tillämpa denna.

TNM: är ett internationellt klassificeringssystem som beskriver hur cancer sprider sig i kroppen s.k. staging.

- **T (“tumor”)** → tumörstorlek och/eller utbredning i relation till andra anatomiska strukturer. Hur invasiv är tumören och vilka strukturer har den växt in i?

Ju större tumör desto högre siffra. Man tittar främst på största måttet på tumörstorleken hos en patient med tex bröstcancer. För kolorektal cancer kollar man dock på utbredningen av cancer i relation till andra anatomiska strukturer.

- **N (“node”)** → nodal sjukdom = engagemang av regionala lymfkörtlar.
 - NX - regionala lymfkörtlar kan inte bedömas
 - N0 - ingen spridning till regionala lymfkörtlar
 - N1, N2, N3 - ökade antal regionala lymfkörtlar med spridning
- **M (“metastasis”)** → fjärrmetastasering. Metastasering = dottertumörer till strukturer längre bort därav “fjärr”. Eftersom lymfkärl finns i hela kroppen kan cancer ex sprida sig till lymfkörtlar längre bort. Fjärrmetastasering skiljer sig från regional metastasering.
 - MX - fjärrmetastasering kan inte bedömas
 - M0 - Inga tecken på fjärrmetastaser
 - M1 - fjärrmetastasering påvisad.

Exempel på en sammansättning: T2 N1 M0

Patient har en hyfsat liten tumör (T2) med liten spridning till regionala lymfkörtlar (N1) men inga fjärrmetastaser (M0).

Redogöra för olika utfallsmått vid tumörsjukdom och tillämpa dessa vid olika tumörsjukdomar.

Den statistiska prognosen: en sannolikhetsberäkning på data inhämtad från en mängd fall kan ge vägledning men behöver ej stämma i det enskilda fallet. Prognosen är mycket varierande för olika typer av sjukdomar. För bröstcancer har det skett en förbättrad överlevnad över tid. Man ser på en relativ 5- och 10-årsöverlevnad. Detta beskriver hur stor andel av cancerpatienterna som fortfarande är i livet efter 5 respektive 10 år jmf med en normalbefolkning i samma ålder.

Cancersjukdom	relativ 10-årsöverlevnad
bröstcancer	80%
tjocktarmcancer	50%

Cancersjukdom	relativ 5-årsöverlevnad
prostatacancer	87%
lungcancer	12%(män), 15% (kvinnor)
bukspottkörtelcancer	3-4%

Redogöra för följande begrepp: MRD; tumörmarkörer; diagnostiska, prediktiva och prognostiska markörer och skillnader mellan dessa, med deras kliniska användningsområden.

MRD = Minimal residual disease (MRD) är en term som används för att beskriva det lilla antalet cancerceller i kroppen kvar efter cancerbehandling. Ett MRD-positivt testresultat betyder att sjukdomen fortfarande upptäcktes efter behandlingen. Ett MRD-negativt resultat innebär att ingen sjukdom upptäcktes efter behandlingen.

Tumörmarkörer: molekyler eller substanser som produceras av tumörcellerna, (eller av andra celler som reaktion mot tumören) och som vid kvantifiering kan ge olika typer av information om tumören. De används för:

- Diagnostik, screening
- Prediktion av behandlingssvar
- Bedömning av prognostiska utfall
- Monitorering av behandlingseffekt
- Upptäcka återfall

Diagnostiska biomarkörer = exempel på dessa är:

- PSA → prostatacancer
- hCG med AFP → testiscancer
- M-komponent → = immunoglobulin som produceras av monoklonala plasmocyter. Återfinns vid multipelt myelom, Mb Waldenströms.

Prediktiva biomarkörer = förutsäger respons/känslighet eller resistens för viss terapi.

Cancertyp	Markör	Behandling
Bröstcancer	ER, PGR HER2 amplifiering	endokrin/anti-hormonell terapi anti-HER2 terapi (trastuzumab, lapatinib)
Maligt melanom	BRAF-mutation c-Kit mutation	BRAF-hämmare imatinib (Abl/c-Kit/PDGFR-hämmare)
KML	BCR-Abl mutation	imatinib (Abl/c-Kit/PDGFR-hämmare)
Lungcancer (adenocarcinom)	EGFR-mutation ALK-rearrangemang	EGFR-hämmare (erlotinib, gefitinib) ALK-hämmare (crizotinib)
GIST	c-Kit mutation	imatinib
Kolorectal cancer	K-ras mutation	resistens mot EGFR-hämmare (cetuximab och panitumumab)

Prognostiska biomarkörer = förutsäger sannolikheten för överlevnad (respektive recidiv) vid en sjukdom. T.ex:

Cancertyp	Markör	Förlopp
Tonsill-, tungbas-, oropharynxcancer	Högriskt HPV	gynnsam
Neuroblastom	N-Myc amplifiering	aggressiv
Barnleukemi	TEL/AML1-fusion E2A/PBX-fusion Fusionsgener med MLL	gynnsam medelaggressiv agressiv

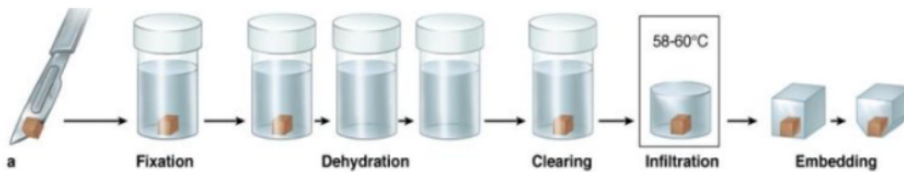
Redogöra för den diagnostiska gången, från biopsi till diagnos och samt kunna redogöra för de generella behandlingsavgörande parametrarna i PAD-svaret.

Hur ställer man diagnosen av cancer? Jo i 3 steg,

1. Klinisk undersökning: anamnes, palpation etc
2. Röntgen undersökningar
3. **Biopsi** → erhålla vävnadsprov från den tumörmisstänkta förändringen som sedan blir bedömd av patolog.

Det finns 3 typer av biopsier: **finnålspunktion**, **mellannålsbiopsi** och **knivexcision**.

Vägen från en biopsi till diagnos:



1. Hudprovet inkommer i formalin och tas om hand av BMA och läggs i plastkassetter.
2. Sker dehydrering i alkohol och inbäddning i paraffin av BMA.
3. Snittning och färgning av BMA.
4. Diagnostik av patolog → **PAD-svar** (=patologisk anatomisk diagnos).

De generella behandlingsavgörande parametrarna i PAD-svaret:

Patologen ställer diagnos och oftast sub-grupperar diagnosen, vanligen endast mha rutinfärgning. Man stadieindelar tumören efter storlek och i relation till andra strukturer. Vidare avgörs radikalitet, dvs med vilken marginal tumören är borttagen av kirurgen. Andra tumörkaraktistika påvisas som kan vara länkade till val av behandling och prognos.

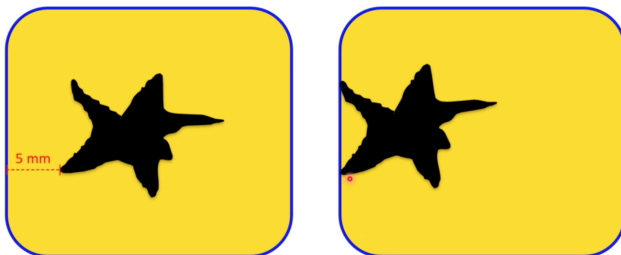


Bild visar olika radikalitet.

Om radikaliteten är **R0** = radikalt exciderad (vänster bild). Dvs det finns normalvävnad kring cancer och därmed har man marginal.

R1 = icke-radikalt exciderad dvs. cancerceller når fram, ses i kirurgiska resektionsranden. (höger bild).

R2 = kan man se med blotta ögat att det är ett större område som inte är radikalt.

Käna till histopatologiska, immunhistokemiska samt molekylära metoder som används i rutindiagnostik vid benigna och maligna tumörer, såsom histopatologi, exfoliativ cytologi, aspirationscytologi, immunhistokemi, in situ hybridisering, FISH, PCR, flödescytometri (FACS), DNA/RNA sekvenseringsmetoder samt artificiell intelligens (AI)

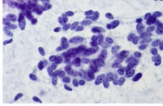
Histopatologi:

På patologen tittar man på 2 olika preparat: celler och vävnaden.

- Mellannålsbiopsi
 - Knivexcision
- } vävnad  histopatologi
(histopatologisk undersökning)

Man tittar på celler samt cellerna i förhållande till varandra och omgivande vävnad. Man ser själva arkitekturen. Då använder man sig av två olika sätt; mellannålsbiopsi eller kvinexcision.

Exfoliativ cytologi:

- Finnålspunktion
 - Exfoliativ cytologi
- } celler  cytologi
(cytologisk undersökning)

Man tittar på enskilda celler som kroppen själv exfolierat av t.ex gyn-provtagning. Detta gör man mha finnålspunktion eller exfoliativ cytologi.

Aspirationscytologi / finnålsaspiration:

Man sticker in en tunn nål i förändringen, t.ex knöl på halsen, och aspirerar (blåser ut) tumörceller. Enkelt att nå svåråtkomliga knölar och är mindre invasivt.

Immunhistokemi (IHC):

Har två syften.

1. Man tittar på uttryck av vissa proteiner i celler som kan vara diagnostiska och för att påvisa vart tumören utspringer.

Metoden bygger på att man använder antikroppar (mus- eller kaninantikroppar) som man bygger på i flera lager. Man låter dessa djur producera antikroppar mot ett visst protein som man sedan håller på tumörcellerna (primär antikropp). Sedan håller man på en sekundär antikropp som framställs för att detektera förekomsten av de primära antikropparna. De sekundära antikroppen har **biotin** på sig som gör att man kan binda på ett substrat som man kan färga (vanligtvis brunt). Man kan således detektera proteiner som finns i liten mängd.

2. Samt för att påvisa prognostiska markörer inom en diagnosgrupp.

Ki-67 är ett antigen som motsvarar ett nukleärt icke-histoprotein som uttrycks av alla prolifererande celler oavsett vilken del av cellcykeln den befinner sig i. Man kan då få fram ett proliferationsindex (=av 100 celler, hur många färgas brunt?) som visar hur snabbt en tumör delar sig vilket korrelerar (i de flesta fall) till hur aggressiv en tumör är.

In situ hybridisering (ISH):

En form av hybridisering som använder uppmärkta RNA- eller DNA-strängar för att detektera **nueklotider** i en vävnad. Motsvarande teknik för att hitta *proteiner* kallas immunohistokemi.

Fluorescerande in situ hybridisering (FISH):

Man har prober som binder in specifika DNA-sekvenser och genom en fluorescent molekyl kopplad till proberna kan man visualisera de olika delarna av DNAt.

Polymerase chain reaction (PCR):

Är en laborieteknik för att snabbt producera miljoner till miljarder kopior av ett specifikt segment av DNA, som sedan kan studeras mer i detalj. Det är till för att se om det är en distinkt klon av B- eller T-lymfocyter. PCR används när vi inte får konklusiva resultat med andra metoder såsom mikroskopi osv.

Flödescytometri (FACS):

En teknik som undersöker celler i vätska med hjälp av laserljus. Det är till för att se fenotypen, om det rör sig om B- eller T-celler.

DNA/RNA sekvenseringsmetoder:

Detta kan göras med olika metoder. Resultatet av sekvenseringen analyseras genom att titta på skillnader mot ett referensmaterial och därmed identifiera eventuella förändringar.

Artificiell intelligens (AI): kör sitt eget race.

Farmakologi

Redogöra för grundprinciper av olika tumörbehandlingar

Olika behandlingstyper:

- Medicinsk / farmakologisk behandling också kallas kemoterapi
 - **Anti-neoplastiska läkemedel**
 - Cytostatika
 - Proteinkinashämmare
 - Monoklonala antikroppar
 - Hormonell behandling
- Radiologisk behandling

Man använder olika typer av strålning för tumörer som är känsliga för strålning.

- Kirurgisk behandling

Olika operationer. Det används för tumörer begränsade till ett visst område.

- Immunterapi

Samtliga behandlingssätt kan kombineras för bästa effekt mot cancer.

Innan behandling behöver man ta ställning till vad man vill uppnå med behandlingen. Man måste också väga behandlingseffekt mot risker → **benefit-risk-förhållande**.

Kemoterapi:

Målet är att döda alla cancerceller. **Cytostatika** (=läkemedel för att bota eller bromsa cancer) administreras intravenöst eller via infusion (dvs dropp, eller oralt som tabletter). Det finns olika negativa konsekvenser vid cytostatikabehandling:

- **Antineoplastiska läkemedel** är inte så selektiva och dödar både cancerceller och normala celler → massa biverkningar.
- Olika tumörer svarar olika på kemoterapi.
- **Resistensutveckling** kan förekomma där den största orsaken är **multidrug resistance**.
- **Farmakokinetiska** och **farmakodynamiska egenskaper** påverkar läkemedlets tillgång till vissa platser, främst hjärna och testis. Detta pga blod-hjärn- och blod-testis-barriären.

Man använder därför kombinationer av cytostatika.

Verkningsmekanismer av medicinsk behandling:

- **Proteinkinashämmare:**

Dessa hämmar fosforylering av proteiner som aktiverar signalvägar, påverkar celltillväxt, differentiering och celledöd. Läkemedlet **Imatinib** leder till en ökning av antalet myeloida celler i benmärg och blod. Cellerna får en kromosomal translokation mellan kromosom 9 och 22 som leder till fusionsgenen BCR-ABL1. Detta är ett konstitutivt påslaget tyrosinkinaset. Substratet till tyrosinkinaset aktiveras av fosforylering. Imatinib hämmar kinaset och fosforyleringen som således hindrar en aktivering från att ske. BCR-ABL1-tyrosinkinaset finns bara i cancerceller men ändå är behandlingen inte biverkningsfri.

- **Monoklonala antikroppar:**

Antikroppar produceras av B-celler som har sitt ursprung från en enskild B-cell som kallas för *klon*. Om antikroppar mot ett antigen kommer från en klon kallas de monoklonala. Cancerceller kan uttrycka ett antigen i betydligt större mängd än normala celler. Detta utnyttjas vid monoklonal antikropsbehandling. Ett exempel på sådant läkemedel är **rituximab** som är en monoklonal antikropp mot CD20 på ytan av B-lymfocyter men också på ytan av vissa leukemier och lymfom. Den används vid behandling av lymfom. När antikroppen binder till CD20-antigenet dödas cellen via olika mekanismer såsom komplementberoende cytotoxicitet eller antikropsberoende cytotoxicitet (ADCC) eller celledöd via apoptos.

- **Hormonell behandling:**

Bröstcancer

- Gonadotropinfrisättande hormonanaloger: goserelin
- Aromatasinhibitorer: anastrozol, letrozol
- Antiöstrogener: tamoxifen, toremifen, fulvestrant
- Gestagener: megestrol

Prostatacancer

- Gonadotropinfrisättande hormonanaloger: buserelin, leuprorelin
- Gonadotropinfrisättande hormonantagonister: degarelix
- Antiandrogener: bicalutamid

Vissa tumörer, framförallt bröst- och prostatacancer, är ofta hormon känsliga och kan behandlas med läkemedel med endokrina effekter. Analoger till GnRH leder till en kronisk stimulering av hypofysen som initialt resulterar i övergående stegring av båda hormonerna, men följs inom fyra veckor av sänkta nivåer. Detta innebär således en reversibel kemisk kastration. Antiöstrogener eller östrogenreceptorantagonister är de mest använda endokrint verkande läkemedlen vid bröstcancer.

Immunterapi:

Se lärandemål "Känna till immunförsvarets betydelse vid tumörutveckling och mekanismer för "immune evasion" [...]"

Hematoonkologi (maligna sjukdomar i benmärgen och i lymfatiska systemet)

Myeloiska maligniteter

Redogöra för maligna tillstånd i hematopoietisk vävnad som leder till cytopenier (myelodysplastiska syndrom, akut myeloisk leukemi, vanligaste maligna icke-hematolymfoida tumörer som metastaserar till benmärg).

Cytopeni är definierad av ett minskat antal blodkroppar som manifesterar sig som antingen anemi, leukopeni (granulocytopeni/agranulocytos, lymfopeni, monocytopeni) och/eller trombocytopeni. Orsaken är relaterad till substratbrist, inflammatorisk sjukdom eller läkemedelspåverkan. Vid för höga eller för låga blodvärden tyder det på malign sjukdom i blodmärgen.

Benmärgssjukdomar delas in i icke-maligna och maligna. Maligna sjukdomar har oftast en underliggande genetisk eller molekylär defekt.

Myelodysplastiska syndrom (MDS):

Är en grupp av maligna myeloiska sjukdomar (=uppstår primärt i benmärgen). Underliggande defekt beror på en stamcellsavvikelse oftast i samband med mutationer som gör att hematopoesen i benmärgen sviktar. Detta leder till cytopenier (=låga blodvärden i periferin). Cellerna som drabbas kan inte mogna på rätt sätt → det är **dysplasi**. Här finns inte en låg- eller höggradig dysplasi, man konstaterar endast en mognadsstörning. MDS drabbar främst vuxna och äldre. Diagnosen innebär cytopenier i perifert blod och morfologiska avvikelser i benmärgen dvs dysplasi i mognaden. MDS är ett förstadium till akut leukemi.

Akut myeloisk leukemi (AML):

Sjukdomar med snabbt förlopp. Är livshotande. Det beror på kraftigt låga eller höga blodvärden. Patienter löper risk för blödningar och infektioner. Orsaken ligger i hematopoetiska stamceller som stannat i sin utmognad och kan inte skapa en granulocyt eller monocyt t.ex. Dessa kan uppstå de novo dvs utan annan känd sjukdom. De kan även uppstå från progress av MDS eller MPN (myeloproliferativa neoplasier).

Vanligaste maligna icke-hematolymfoida tumörer som metastaserar till benmärg:

Dessa brukar sprida sig till benmärgen oftast. Det gäller främst metastaser av epiteliära tumörer, dvs carcinom. Tumörtyper som sprider sig till benmärgen är:

- Prostatacancer
- Bröstcancer
- Lungcancer
- Njurcancer
- Thyroideacancer

Redogöra för maligna tillstånd som orsakar polyglobuli, trombocytos, granulocytos (neoplasier inklusive myeloproliferativa neoplasier/MPN och paraneoplastiska syndrom)

Myeloproliferativa neoplasier (MPN):

Uppstår hos vuxna. Orsakas av en molekylär defekt. Finns riktad behandling mot detta. I benmärgen finns hög cellhalt, proliferation och utmognad. Påvisas ingen dysplasi. Finns komplett utmognad men proliferationen pågår för snabbt och i för hög grad. Finns cytoser i perifert blod (=för höga halter av olika celltyper) som kan resultera i destruktion av olika organ, oftast mjälte eller lever. Detta är kroniska sjukdomar som kan pågå flera år. Finns risk att sjukdomen övergår till akut leukemi.

Det finns två olika MPN beroende på förekomst eller avsaknad av s.k **philadelphiakromosom (Ph-kromosom)** (translokation mellan kromosom 9 och 22 dvs ABL och BCR-gener → bildar hybridgenen BCR/ABL).

Philadelphia-positiv kronisk myeloisk leukemi (KML): Förekomsten av Ph-kromosomen är diagnostisk för **kronisk myeloisk leukemi**. Translokationsprodukten har tyrosinkinaskaraktär som påverkar celledelning och proliferation då den bidrar till att leukemicellen blir resistent mot proapoptotisk signalering. Detta leder till en ökad cellhalt i benmärg och i perifert blod samt en ökad mjältstorlek. Denna sjukdom kan övergå från kronisk fas till accelererad fas till övergång i akut leukemi. Behandling är TKI som är en tyrosinkinashämmare (imatinib). Denna blockerar det aktiva centret hos fusionsproteinet och således hämmar celledelningen.

Philadelphia-negativa MPN: kan vara tre olika sjukdomar:

- ***Polycytemia vera (PCV)***

Berör 90% av patienterna som punktmutation i JAK2-genen som orsakar proliferation av erytropoes, myelopoies och megakaryocyten. Finns ingen dysplasi. Cellpopulationen i blodet är kraftigt ökad. Låga nivåer av erythropoietin mätt i perifert blod är ett kännetecken. Patienterna har funktionell järnbrist. Blodvärden är höga men järndepåerna saknas. Cellerna i benmärgen pga mutationen kan proliferera utan externa kontrollmekanismer.

- ***Essentiell trombocytemi (ET)***

Normal erythropoietinkoncentration. I benmärgen är cellhalten ökad. Proliferation av megakaryocyter påvisas men har hyperloberade kärnor.

- ***Primär myelofibros (PMF)***

Normal erythropoietinkoncentration. I benmärgen är cellhalten ökad. Proliferation av atypiska megakaryocyter, ökad myelopoies.

I Ph-negativa MPN finns det ingen translokation utan orsaken är mutationer i JAK2/STAT-pathway. Generna som berörs kodas för vissa proteiner som har tyrosinkinaskaraktär eller receptor för trombopoetin. Dessa kan utveckla trombos i benmärgen och utveckla till akut leukemi.

Paraneoplastiska syndrom: *se lärandemål "Känna till paraneoplastiska syndrom [...]"*.

Leukemier och lymfom

Cellulärt ursprung och differentiering samt grunderna klassifikation av non-Hodgkinlymfom

B- och T-celldifferentiering utgår från lymfoida stamceller. Sedan sker en gradvis differentiering i benmärgen. B-lymfocyter har flera utvecklingsstadium: **precursor B-cell** och **mogen B-cell**. I germinalcentrum sker hög celledelning och i normalt centrum uttrycker B-lymfocyterna inte **BCL2-genen**. Den genen är involverad i resistens mot celledöd.

Maligna lymfom: har ursprung i lymfocyter eller lymfoida stamceller. Alla lymfom är dotterceller som utgår från en och samma lymfocell. De har därför identisk B-cellsreceptor genrearranging. Maligna lymfom delas in i 2 huvudgrupper:

- **Non-hodgkin lymfom**
 - Vanligaste formen. Finns över 50 subtyper.
- **Hodgkin lymfom**
 - Finns få av dessa typer.

Hur skiljer sig de olika non-Hodgkin lymfom åt?

- Vissa är indolenta (långsamma) medan andra är aggressiva och därmed växer snabbt.
- Vissa är leukemiska (sprider sig till blodet) medan andra bildar tumörer
- Vissa är i specifika vävnader såsom GI-kanalen, hud eller CNS.
- Vissa finns hos barn medan andra hos immundefekta.

Non-Hodgkin lymfom delas även in med avseende på ursprungscellen vilket betyder att det finns **B-cells lymfom** (80%) och **T-och NK-cells lymfom** (20%).

Ursprungscell	B lymfocyter	T lymfocyter
Långsam växt (Indolent)	50%	10%
Snabb växt (Aggressiv)	30%	10%
Total	80%	20%

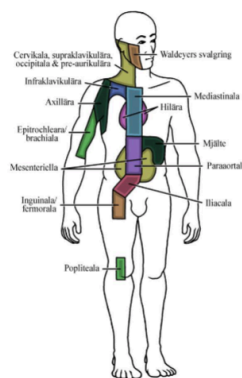
Lymfom är ett samlingsnamn på cancersjukdomar som uppstår i celler i kroppens lymfsystem. Vid vissa lymfom bildas **solida tumörer** i vävnaderna (=fasta vävnadsbildningar som växer kontinuerligt). Dessa kan även förekomma i blodet och kallas då för **leukemi**. En vanlig differentialdiagnos till leukemi är **leukemoid reaktion**. Det är ett tillstånd som karaktäriseras av leukocytos, kraftigt förhöjd mängd vita blodceller, framför allt neutrofiler, dock med förekomst av omogna myeloiska celler i perifert blod (vänsterförskjuten cellbild). Reaktionen beror oftast på en infektion eller inflammatoriskt tillstånd, har förvärvad karaktär och är övergående.

Behandling av leukemi och lymfom består av kemoterapi som i vissa fall kombineras med radioterapi. Dessa sjukdomar kan ej behandlas med kirurgi.

Förenklat schema

- I. Engagemang av en lymfkörtelregion
- II. Engagemang av två eller flera lymfkörtelregioner på samma sida av diafragma.
- III. Engagemang av lymfkörtelregioner på båda sidor av diafragma.
- IV. Diffust eller disseminerat engagemang av ett eller flera extralymfatiska organ/vävnader med eller utan associerat lymfkörtelengagemang.

A = avsaknad av B-symtom
 B = förekomst av B-symtom (oförklarad feber > 38 °C, nattsvetteningar, viktnedgång > 10 % under senaste 6 månaderna)



Definition av lymfkörtelregioner Hodgkins lymfom enligt Ann Arbor

Kliniker gör en stadieindelning av lymfom. Stadieindelningen baseras på utbredning i det lymfatiska systemet, dvs hur många lymfkörtelregioner som är engagerade, extranodal spridning samt förekomsten av B-symptom. Det är allmänna symptom som oförklarad feber > 38°C, nattsvettningar, viktnedgång > 10% under de senaste 6 månaderna. Denna stadieindelning är en utveckling av **Ann Arbor-systemet**.

Käna till analysmetoder för diagnostik av lymfom

Vad gör att lymfomet upptäcks?

- Upptäcker en knöl
- Allmänna symptom på cancer såsom feber, nattsvettningar och viktnedgång.
- Accidentellt upptäckt leukocytos (förhöjda vita blodkroppar i blodet).
- Accidentellt upptäckt tumör vid röntgenundersökning.

Hur utreder vi en patient med misstänkt lymfom?

- Kliniskt undersökning, känner på lymfknotor och mjälte
- Blodprover såsom differentialrökning, sänka, LDH = laktatdehydrogenas.
- Vävnadsprov
 - Kirurgisk bortoperation av lymfkörtel/tumör
 - Splenektomi
 - Benmärgsundersökning → har lymfomet spridit sig till benmärgen?
 - Mellannålsbiopsi eller finnålsaspiration från förstora lymfkörtel

Käna till epidemiologiska, kliniska och patogenetiska karaktäristika för följande lymfomtyper: precursor B lymfoblastleukemi/lymfom (pre-B ALL), småcelligt lymfocytiskt lymfom/kronisk lymfatisk leukemi (SLL/KLL), follikulärt lymfom, diffust storcelligt B-cellslymfom, Burkittlymfom, plasmacellsmyelom (multipelt myelom), Hodgkinlymfom (ej subklassifikation av Hodgkinlymfom)

Precursor B lymfoblastleukemi (pre-B ALL) / lymfoblastiskt lymfom är den vanligaste maligniteten hos barn. Ca 100 fall/år och majoriteten är barn under 6 år.

- Ca 10% av patienterna har lymfoblastiskt lymfom och ca 90% har den leukemiska varianten.
 - När det är den lymfatiska varianten där det bildas knölar ser man det ofta i CNS, mjälte, lever och gonader.
 - De andra patienter som har sjukdom i blodet (leukemi) har också sjukdom i benmärgen och tränger undan normala hematopoesen så pat får anemi, trombocytopeni och neutropeni. Detta kallas benmärgssvikt.
- Morfologi (blaster) och flödescytometrisk fenotyp används för att ställa diagnos

- Fenotyp och genotyp kan ge prognostisk vägledning och påvisa eventuell kvarvarande sjukdom efter behandling (minimal residual disease MRD).

Småcelligt lymfocytiskt lymfom (SLL) / kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

KLL utgör ca 7% av non-Hodgkin-lymfomen.

- Neoplasm med ursprung från små mogna B-lymfocyter.
 - Vanligtvis spridd sjukdom som engagerar lymfknutor, benmärg och blod.
 - Distinkt fenotyp: B-cellerna uttrycker CD5 och CD23
 - De flesta patienter behöver inte behandling vid diagnos, en subgrupp har dock mer aggressivt förlopp.
- Prognoser skiljer sig åt beroende på vilken typ av KLL
 - Dålig prognos = KLL med omuterad Ig-receptor gen
 - God prognos = KLL hypermuterad Ig-receptor gen
 - En viktig gen är p53-genen. Muterar den så får man en mycket sämre prognos.
- Undersökning: FISH analys för t(11;14)

Folikulärt lymfom

- Har sitt ursprung från follikulära B-celler, dvs sådana i germinal centrum.
- Utgör ca 20-35% av non-Hodgkin-lymfomen
- Vanligtvis börjar den i lymfknutor
- Karaktäriseras av en translokation mellan kromosom 14 och 18 → leder till överuttryck av BCL2-genen som leder till en anti-apoptotisk effekt.
- Är oftast indolent men kan transformeras till aggressivt lymfom
- *Läs mer under nedanstående lärandemål "På histologiska bilder identifiera följande tillstånd: [...]"*

Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)

- Utgör 30-40% av non-Hodgkin-lymfomen
 - De kan vara nodal eller extranodal (magtarmkanal, CNS, hud, genitalia, lungor)
 - Är aggressiva (snabbt växande) lymfom
 - Finns i många varianter (genetiskt, morfologiskt, kliniskt)
 - Är möjliga att bota genom behandling med kombinationer av cytostatika och anti-CD20 antikroppar.

Burkittlymfom

- Mycket aggressivt B-cells-lymfom som finns i flera former:
 - Endemisk variant i malaria-endemiska områden i Afrika och Sydamerika.
 - Sporadisk variant (1-2% av non-Hodgkin lymfom i västvärlden)
 - Är ibland associerad med HIV-infektion. (Immunbristassocierad variant).
- De *endemiska varianter* är ofta EBV-associerat

1. Kronisk malaria resulterar i polyklonal aktivering av B-celler
 - a. **Polyklonala antikroppar** kan binda till flera epitoper på samma antigen.
 2. Polyklonal aktivering ökar risken för MYC-translokation
 3. EBV-infektionen av B-celler tillsammans med en MYC-translokation leder till en kraftig autonom tillväxt av dessa celler.
 4. Malaria inhiberar T-cellssvar mot EBV.
- De debuterar extranodalt, dvs utanför lymfknotor, t.ex i käkarna, magtarmkanalen, ögonhålan osv.
 - Har en translokation där MYC-genen associeras med immunoglobulingenen → leder till hög cellproliferation.

Multipelt myelom / plasmacellsmyelom

Tumörer som har sitt ursprung från terminalt differentierade B-celler (plasmaceller). Det är ca 500 nya fall/ år i Sverige. De flesta patienter är över 60 år. De vanligaste tunga kedjorna som dessa myelom producerar är IgG men de kan också producera IgA. Vi vet att plasmaceller är antikroppsfabriker och den kapacitet behåller myelomcellerna → de producerar en stor mängd immunoglobuliner. I några fall producerar de endast lätta kedjor (kappa- eller lambda) och de proteinerna kallas **Bence-Jones** proteiner och kan förstöra njurarna genom att de filtreras ut i njurarna och töms i urinen. Myelomen växer i benmärgen och förstör omgivningen och benvalkarna runt omkring där de växer.

Tecken på multipelt myelom:

- Myelomceller producerar immunoglobulinceller som kallas för en **M-komponent**. Vanligtvis är de av IgG-typ.
- Klonala plasmaceller i benmärgen
- Osteolytiska destruktions i skelettet
- Organskada, t.ex njursvikt, hypercalcemi (bryter ned skelettet), anemi
- Benmärg och njurar drabbas av tumörinfiltration och organskador i första hand.

Hodgkinlymfom

Karaktäriseras av få tumörceller vilka utgörs av stora atypiska, ibland tvåkärniga s.k Reed-Sternberg celler/Hodgkin celler. Dessa är uppblandade med en riklig mängd reaktiva celler. Tumörcellerna är B-lymfocyter men de har så många genetiska skador att de kallas "handikappade B-lymfocyter". I den cytokin-inducerade inflammatoriska bakgrunden ses eosinofiler och plasmaceller. Utgör ca 10% av alla lymfom och börjar i lymfknotor. Drabbar yngre individer, mer vanligt hos män. Ofta associerade med B-symptom (feber och nattsvettningar, *finns förklarat i lärandemål om non-hogkin*). Tumörcellerna är få, i hälften av fallen kan de vara infekterade med EBV och de kan botas med kemoterapi.

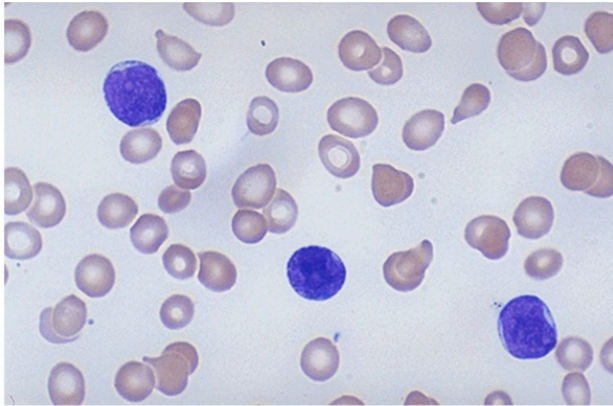
Riskfaktorer är: manligt kön, EBV infektion med mononukleos, unga personer, ärftlighet.

Symptom: förstörade lymfkörtlar, feber, nattsvettning, klåda, viktörlust, trötthet.

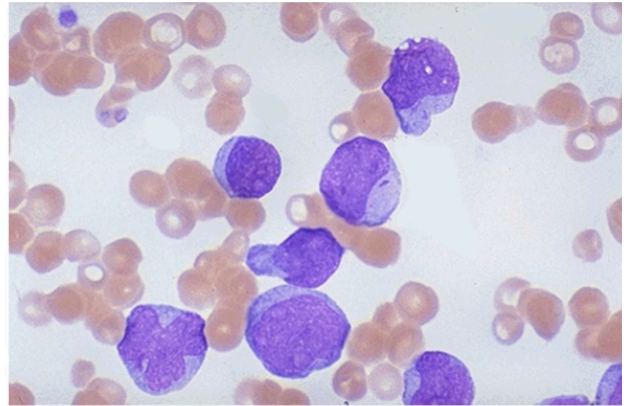
På histologiska bilder identifiera följande tillstånd:

- Akut leukemi
- Myelodysplasi (typer av cellförändringar i olika poeser)
- Myeloproliferativa neoplasier (morfologiska hållpunkter för MPN)
- Klassiskt Hodgkinlymfom och vanligaste typer av non-Hodgkin lymfom (follikulärt lymfom, smålymfocytiskt lymfom, diffust storcelligt lymfom, multipelt myelom)

Akut leukemi:



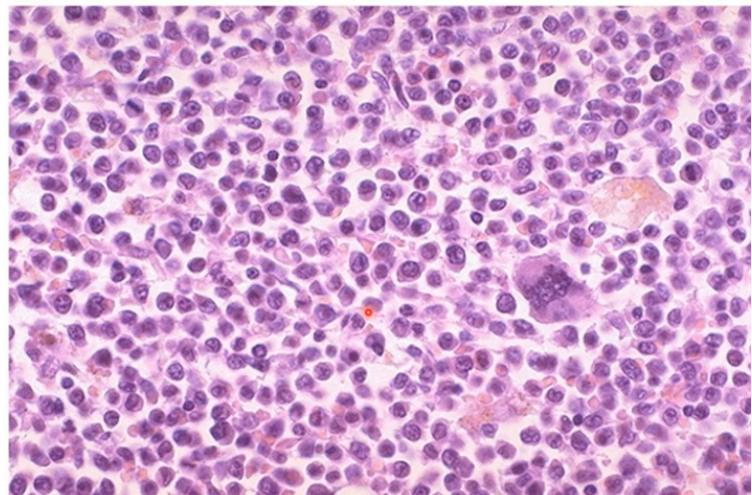
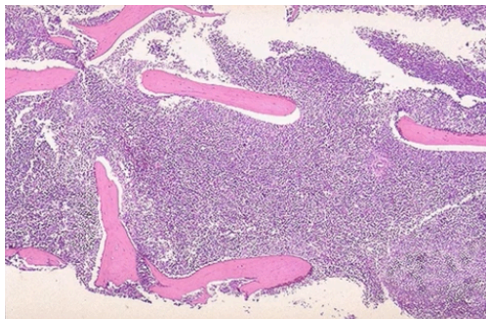
Akut lymfoblastisk leukemi



Akut myeloisk leukemi

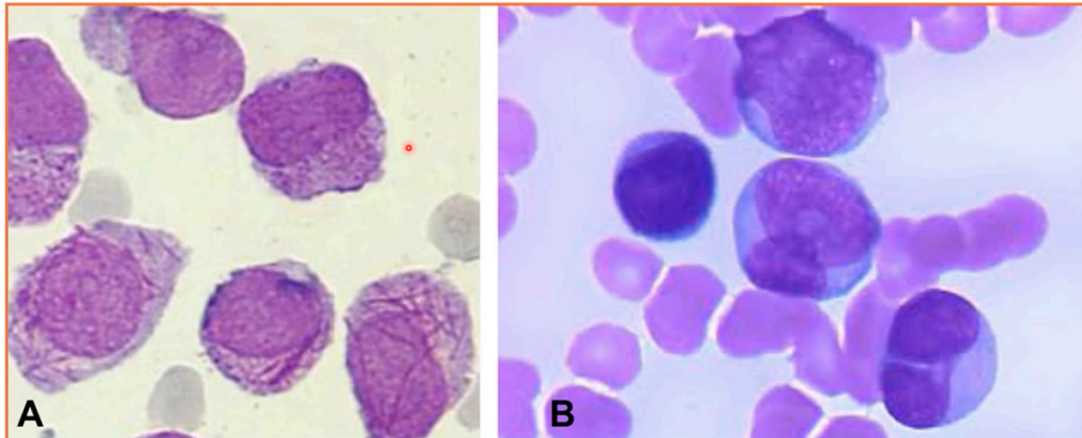
De av myeloisk karaktär är större med oregelbundna kärnor. I lymfoblastiska leukemier är de mindre med mer sparsam cytoplasma.

- *Akut myeloisk leukemi:*



Till vänster finns inga fettceller. Till höger ser vi monoton proliferation av omogna celler. Dessa odefinierade celler kallas blaster → blastproliferation.

- *Akut promyelocyt leukemi (APL)*



Förekomst av stora omogna celler: stor kärna, har s.k streck-liknande strukturer pga kondensering av cytoskelettet i cytoplasma (=hourstavar).

Myelodysplasi:

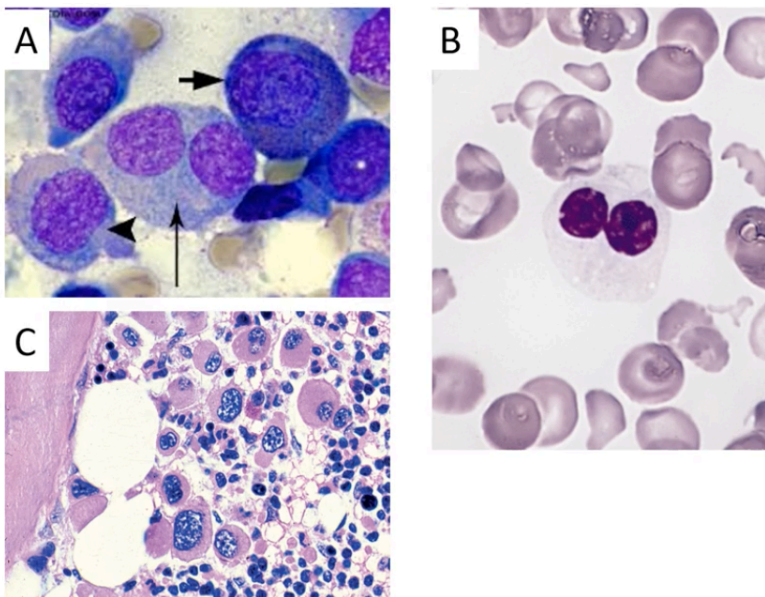
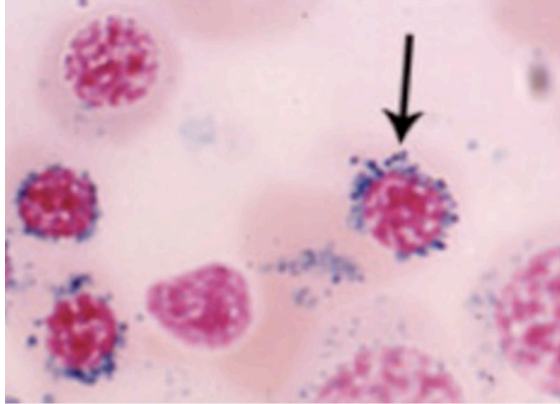


Bild A: avvikande utmognad i erytropoesen. Multikärniga och stora celler.

Bild B: avvikelse i myelopoesen. Ogranulerade neutrofiler.

Bild C: avvikelser i megakaryocytopoylationen (trombopoes). Små patologiska kärnor, andra har stora kärnor. De flesta kärnor är inte lobulerade alls.



Ett annat exempel på myelodysplasi är s.k **ring sideroblaster (RS)**. Det är avvikande erythropoetiska prekursorer i benmärgen med ackumulering av järn i mitokondrier. Det finns alltså en ring av järnmolekylinnehållande strukturer runt kärnan såsom mitokondrier.

Myeloproliferativa neoplasier (MPN):

Kännetecknas främst av ökning av megakaryocyter. Det finns olika typer av MPN, tvek på att ni behöver kunna urskilja de enskilt men kan underlätta att ha sett olika varianter. Försök se helheten och fokusera på de stora dragen.

- ***Kronisk myeloisk leukemi (KML) / Ph-positiv MPN***

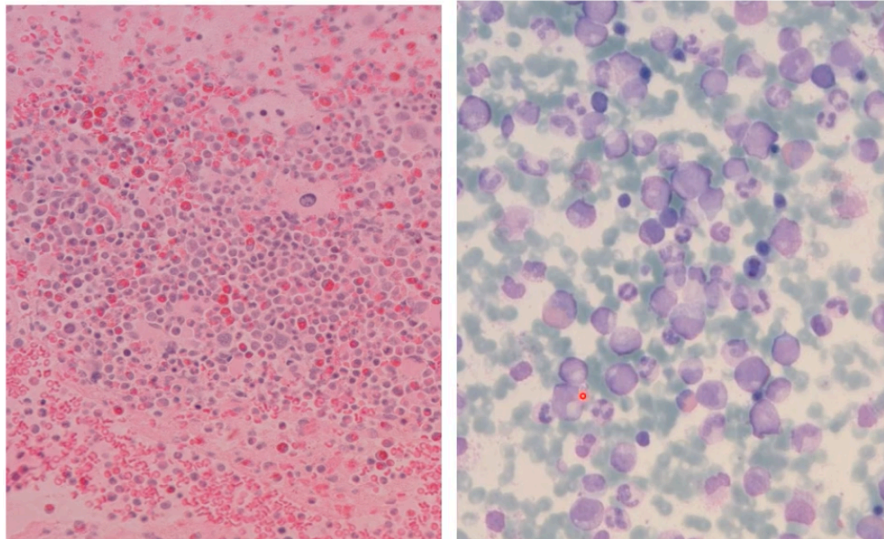
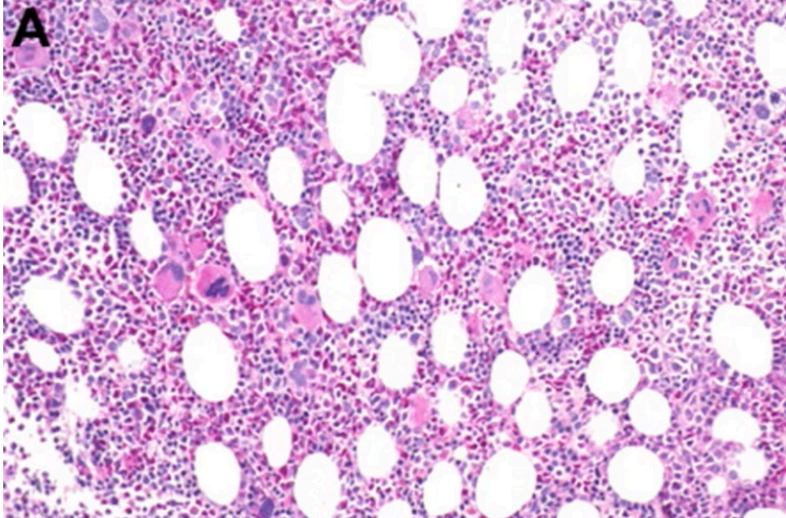


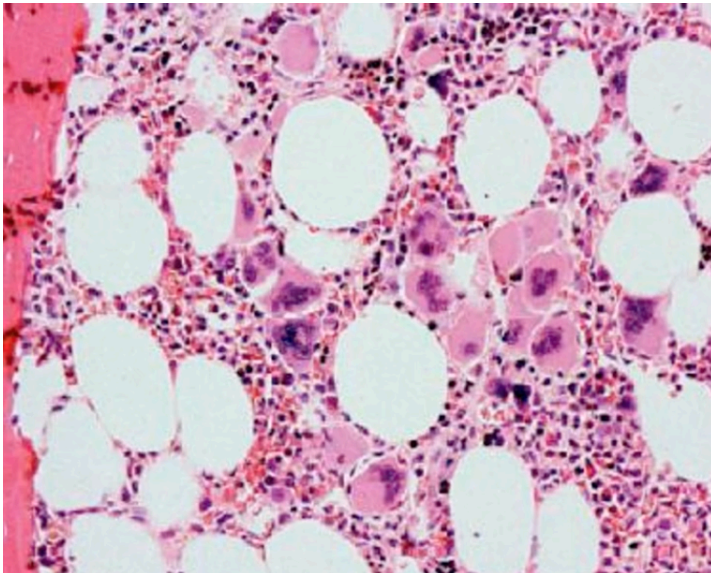
Bild till höger visar benmärgsutstryk med en massa myeloiska celler på olika utmognadsstadier inklusive granulocyter och blaster. Bild till vänster visar hematopoetisk vävnad helt utan adipocyter med viss ökning i eosinofiler och megakaryocyter men med olobulerad kärna.

- ***Ph-negativa MPN***
 - *Polycythemia vera (PV)*



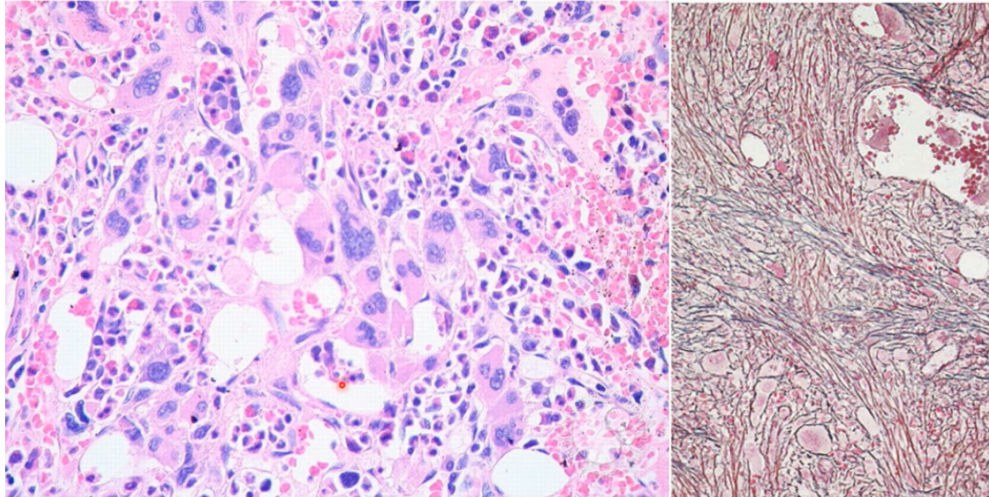
Cellhalten är ökad. Föreligger ökning i megakaryocyter. Finns erythropoetiska kolonier.

- *Essentiell trombocytemi (ET)*



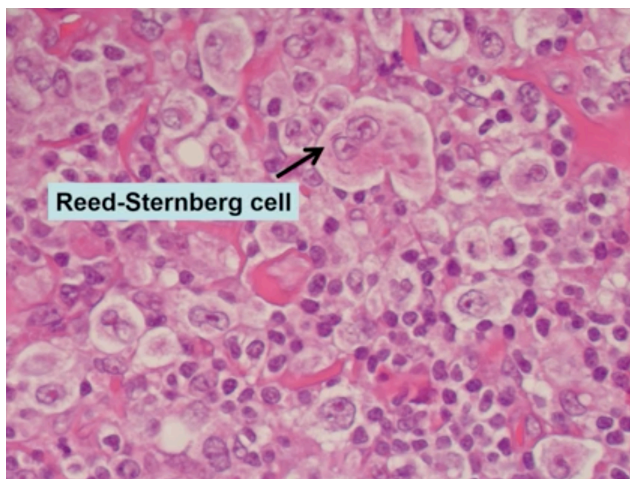
Cellhalten är förhöjd. Proliferation av megakaryocyter är karaktäristiskt. De föreligger i kluster här. Typiskt är också att megakaryocyter är stora och har multipla kärnlobber (=hyperloberade). Det finns ingen fiberökning här men järnbrist kan förekomma.

- *Primär myelofibros*



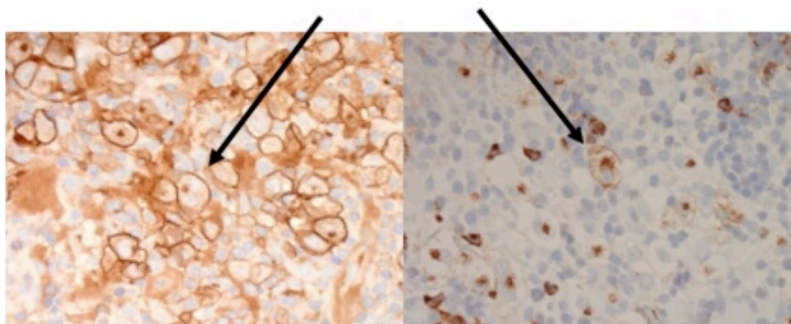
Kraftig proliferation av megakaryocyter kan ses. De är större än normalt också och har konstiga kärnkonturer. Vidare ser man till höger ökad retikeldensitet → **benmäragsfibros**.

Hodgkinlymfom:



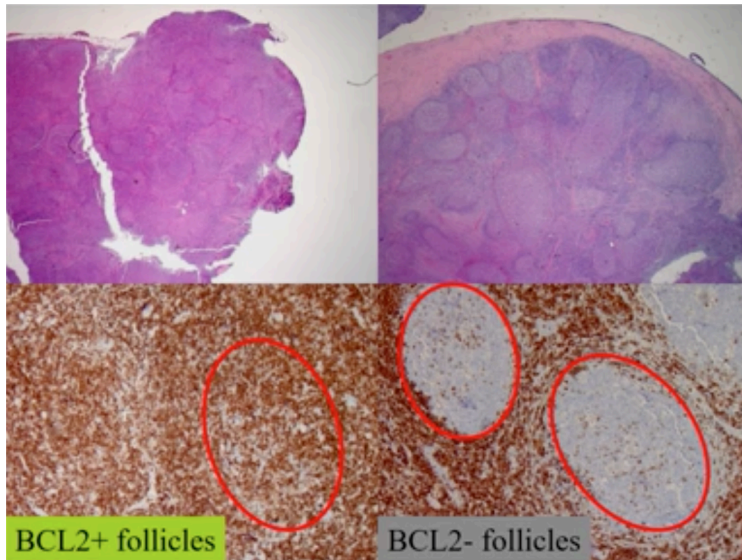
Vi ser stora celler med två kärnor som kallas **Reed-sternberg-celler**.

CD30+ & CD15+



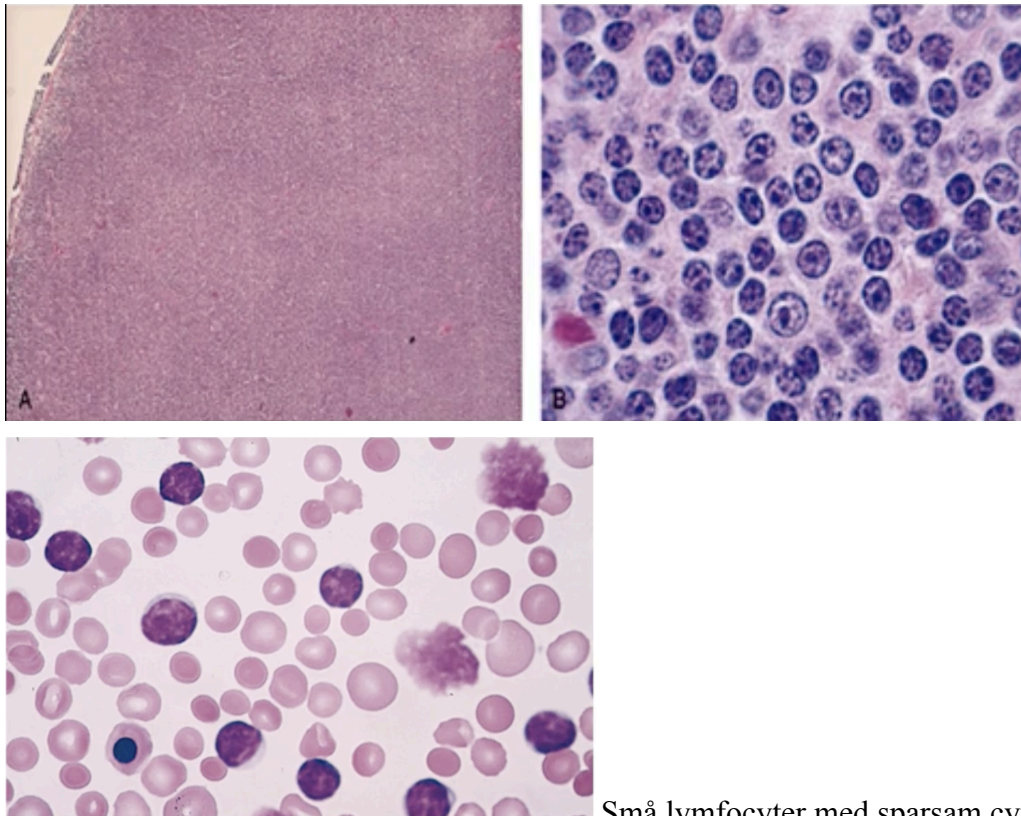
Hodgkinceller är positiva för en markör s.k CD30 och CD15. För CD15 är det antingen membran eller bara golgipositivitet.

Folikulärt lymfom



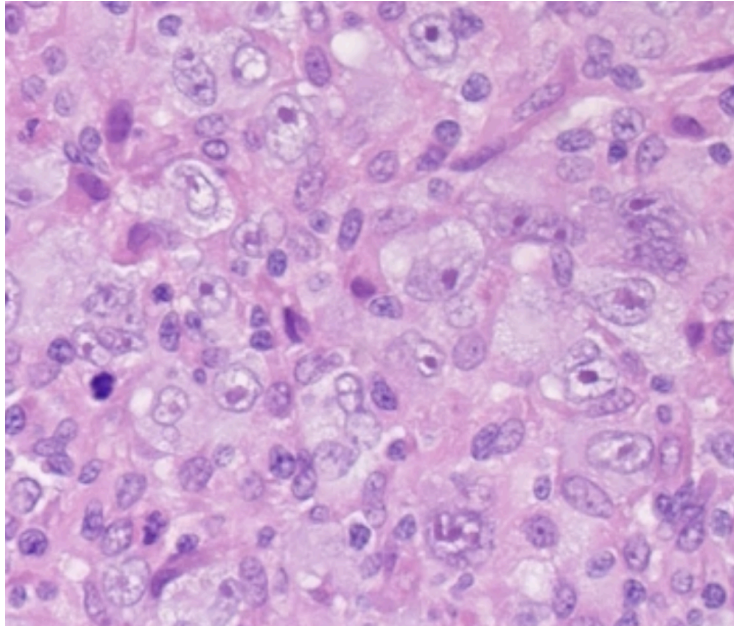
I den nedre högra bilden har vi två cirklar inringade. Där har vi en follikulär hyperplasi. Där är de normala B-cellsfolliklarna negativa för BCL2. Medan vid follikulärt lymfom har vi de neoplastiska folliklarna positiva för BCL2.

Småcelligt lymfocytärt lymfom (SLL)



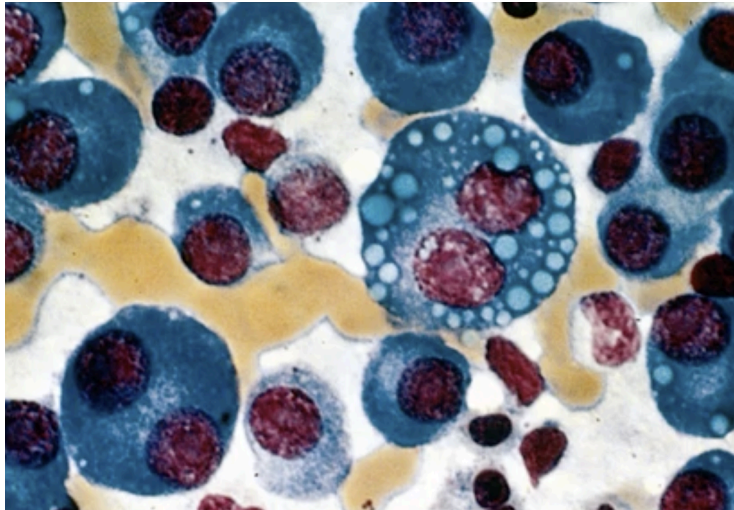
Små lymfocyter med sparsam cytoplasma.

Diffust storcelligt lymfom (DLBCL)



På bilden ser vi stora tumörceller. De växer diffust och storcelliga.

Multipelt myelom



Vi ser en plasmacell med en uppklarning för golgiregionen. Det finns tvåkärniga plasmaceller och plasmaceller som innehåller många cytoplasmatiska vakuoler.

Muskelfysiologi och patofysiologi

Skelettmuskel och hjärtmuskel - jämförelse

Redogöra för aktiveringsförloppet excitations-kontraktionskopplingen i skelettmuskulatur och hjärtmuskulatur inkluderande kalciumomsättningen i samband med kontraktion och relaxation (inkl. troponin-tropomyosin, frisättning från och återupptag av Ca^{2+} till sarkoplasmatiska retiklet).

Skelettmuskelns uppbyggnad:

Muskel \rightarrow muskelfascikel \rightarrow muskelfibrer (=muskelcell) \rightarrow myofibriller \rightarrow sarkomer (= funktionella enheten) \rightarrow myofilament. Myofibrillen består av flera sarkomerer upprepade efter varandra och består av aktin och myosin.

Aktiveringsförloppet:

Från hjärnan till muskel:

Nervimpulser från hjärnan tar sig till ryggmärgen för att trigga kontraktion i skelettmuskler. Aktionspotential tar sig från ett motorneuron till en skelettmuskelfiber.

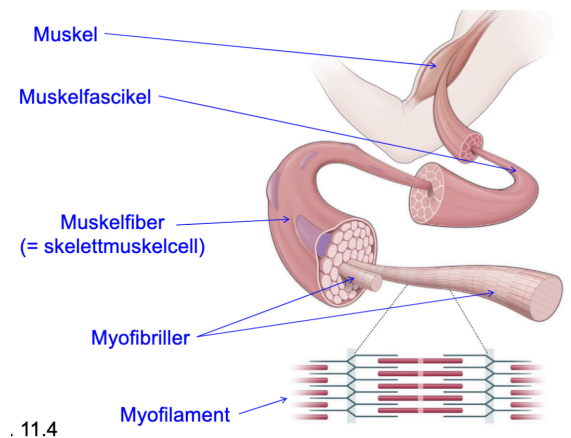
Från skelettmuskel till kontraktion:

1. Aktionspotential som propagerar längs sarkolemma når insidan av muskelfibern genom **T-tubuli** (=invaginationer av sarkolemma till djupet av muskeln).

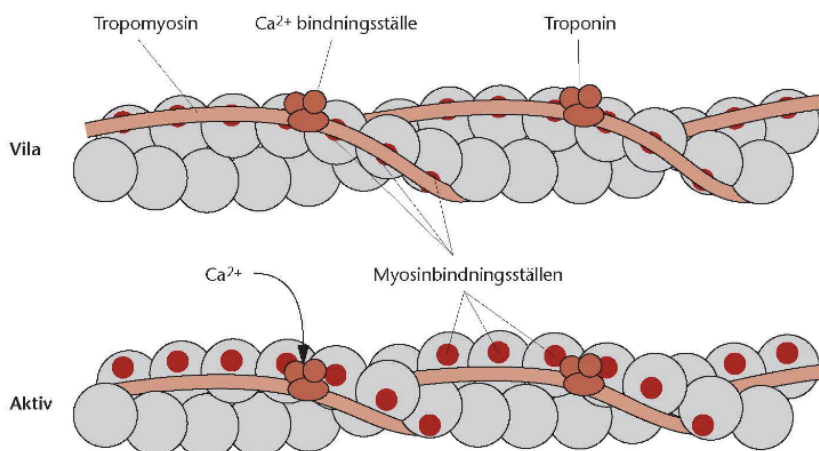
T-tubuli har kontakt med kalciumlagrande membrannätverk s.k **sarkoplasmatiska retiklet (SR)** som ligger runt myofibriller. Där T-tubuli möter SR bildas en **terminal cistern**. Kopplingen mellan T-tubuli och terminala cisterner består av proteiner som har hand om kalciumfrisättningen.

2. När en aktionspotential går längs T-tubuli sker en depolarisering som kommer leda till att **DHPR** ändrar form.
 - a. = **Dihydropyridin receptorn** \rightarrow spänningskänslig kanal på T-tubulis membran som aktiveras av elektriskt stimuli.
3. Denna formändring (mekanisk stimulering) leder till att **RyR1** öppnas \rightarrow kalciumflöde till sarkoplasman.
 - a. **RyR1 = Ryanodine receptorn typ 1** - kalciumfrisättande kanal på SRs membran.
4. Influxet av kalcium är vad som triggar muskelfibrens kontraktion.

Händelseförloppet som omvandlar aktionspotential i en muskelfiber till kontraktioner kallas **excitations-kontraktionskopplingen (EC-koppling)**.



Det är 10 000 gångers skillnad mellan koncentrationen av kalcium i sarkoplasman och SR vilket gör att när RyR1 öppnas så frisätts kalcium snabbt in i cellen.



Kalciumfrisättningen möjliggör kontraktionen eftersom att kalcium kommer binda till **troponinet** som sitter på **tropomyosinet** vilket får den att flytta sig. Denna förflyttning kommer att blotta **myosinets** inbindningsställe på aktinet. När myosinet då binder in så sker kraftutveckling och kontraktion. *Detta utvecklas i lärandemålet "Redogöra för korsbryggecykeln inkluderandes ATP:s roll, myosinets ATPas-aktivitet, "power stroke", rigor mortis."*

Vid en aktionspotential kommer kalcium att frisättas från SR via RyR1-receptorn till sarkolemman. Kalcium måste även tillbaka in i SR och detta sker via en pump som kallas för **SERCA (SR-kalcium-ATPase)**. Den använder ATP för att pumpa kalcium in i SR eftersom vi jobbar mot en koncentrationsgradient (koncentrationen är högre inne i SR t.sk från den i cytoplasman).

Hjärtmuskulaturens aktiveringsförlopp är liknande men har några nyckelskillnader:

1. **Spontan depolarisering:** Hjärtmuskelceller kan spontant depolarisera och generera en aktionspotential utan nervstimulering, dvs hjärna.
2. **Kalcium-inducerad kalciumfrisättning:** Inte mekanisk aktivering av RyR1 likt skelettmuskeln utan när kalcium kommer in i cellen via spänningkänsliga kalciumkanaler, stimulerar SR att frisätta ännu mer kalcium. Detta kalcium binder till RyR1 som öppnas och frisätter ännu mer kalcium.
3. **Längre kontraktionstid:** Nödvändigt för att hjärtat ska kunna pumpa blod effektivt. Aktionspotentialen i hjärtmuskelceller genomgår en platófas för att undvika tetanus (=ihållande kontraktion).

Redogöra för skelett- och hjärtmuskelcellens mekaniska egenskaper inkluderande isometrisk längd-kraftkurva, dess normala arbetsområde samt aktiv och passiv kraft.

Muskelkontraktioner delas in i **isometrisk** och **isotonisk** kontraktion. Dessa kontraktioner sker under olika förhållanden samt har olika effekter.

Isometrisk kontraktion = Muskelns längd bibehålls under kontraktion.

Sker när du håller upp en vikt mot gravitationen i en stabil position.

Korsbryggorna producerar kraft vilket betyder att alla interaktioner mellan myosinet och aktinet kommer gå till att producera denna kraft vid en isometrisk kontraktion.

Isotonisk kontraktion = muskelns längd förändras vid kontraktion

beroende på belastning och är nödvändigt vid rörelse. I detta fall är kraften som muskeln producerar konstant och muskeln förkortas om du exempelvis lyfter upp en vikt med armen. Har man en låg vikt kommer muskeln kunna dra ihop sig snabbare än om det är en tung vikt.

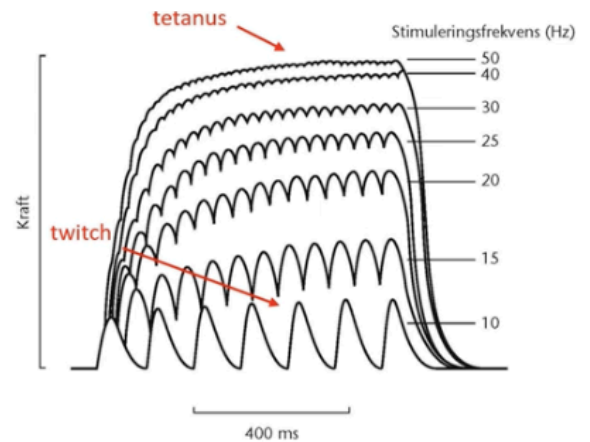
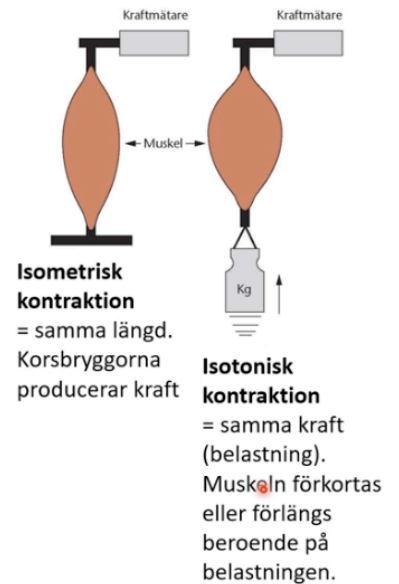
Isometrisk kraft vid olika stimuleringsfrekvenser:

Beroende på vilket behov man har så aktiverar man de **motoriska enheterna** vid olika frekvenser. En motorisk enhet är hur många muskelfibrer ett motorneuron aktiverar. Man börjar aktivera muskeln med 10 Hz för att sedan bygga upp kraften. Vid en högre frekvens hinner muskeln inte riktigt relaxera så när vissa korsbryggor fortfarande jobbar kommer nästa aktivering som gör att det blir en summation av kraften i skelettmuskeln. Detta ökar vid högre frekvenser. När man når över 50 Hz

(stimuleringsfrekvensen) så har man nått max och då anstränger man sig som mest. Då ser man en ihållande kontraktion kallas för **tetanus** eftersom det blir en summation av flera aktiverade korsbryggor. Om man ökar frekvensen bara lite kommer kraften ändå öka väldigt mycket.

Isometriska kontraktionens längd-kraft-förhållande:

Kraften är beroende av sarkomerlängden. Där maxkraften uppmätes kommer alla myosinhuvuden ha något aktin att binda till. Då kan alla korsbryggor ingå för att utveckla kraften. Om vi istället sträcker ut muskeln och därmed sarkomerlängden som illustreras vid 3.00 i bilden så har vi vissa myosin som inte kan binda till aktin vilket minskar kraften. Myosinet har en specifik längd och när man ändrar sarkomerlängden så är de bara aktinet som man förlänger eller förkortar. Om man har kortare sarkomerlängd så kommer inte myosinet heller ha möjlighet att binda till aktinet eftersom det nästan lägger sig omlott och ihoptryckt.



Aktiv kraft = resultatet av hur många korsbryggor som verkar samtidigt.

Passiv kraft = när man sträcker ut muskeln byggs en passiv kraft som härstammar från bindväv och blodkärl runt muskeln. De är inte jätteelastiska och ger därför ett motstånd som ger en passiv kraft som bidrar till den totala kraften (summan av aktiv och passiv kraft).

Redogöra för skelett -och hjärtmuskelns metabolism och energiförråd och betydelsen av kreatinfosfat, anaerob och aerob nedbrytning av glykogen och fettnedbrytning; oxidativ fosforering.

Skelettmuskeln använder både *anaerob* och *aerob* metabolism för att generera ATP.

Vid intensiv fysisk aktivitet använder sig skelettmuskeln av anaerob metabolism då syretillförseln är otillräcklig. ATP-förrådet som finns i skelettmuskelcellen räcker bara några sekunder vid maximalt arbete. För att muskelcellen ska kunna fortsätta sitt arbete så krävs det att ADP omvandlas till "nytt" ATP. **Kreatinfosfat**, **glykogen** och **triglycerider** (som man får vid fettnedbrytning) är exempel på energiförråd för skelettmuskelcellen. När man överför en energirik fosfatgrupp från kreatinfosfat till ADP så bildas ATP (+ kreatin). Kreatinfosfatförrådet räcker i ca 10 sekunder vid maximalt arbete. Detta används exempelvis när man ska springa 100 meter så fort man kan.

Vid lågintensiv eller måttlig fysisk aktivitet brukar syretillförseln vara tillräckligt vilket ger upphov till aerob metabolism. **Glykogen** och **fetter** bryts då ner genom *oxidativ fosforering* i mitokondrierna. Detta genererar en stor mängd ATP men är en långsammare process.

Hjärtmuskeln är mer beroende av *aerob* metabolism och använder främst fettsyror som energikälla. Fetter bryts ner till fettsyror, som sedan kan användas för att generera ATP genom *oxidativ fosforering*.

Jämföra aktiveringsförlopp och kontraktion i glatt, hjärt- och skelettmuskel

Aktiveringsförloppet för skelettmuskeln beskrivs i lärandemålet två lärandemål upp.

I skelettmuskelns excitations-kontraktionskoppling (EC-koppling) leder aktionspotentialen till att DHPR mekaniskt aktiverar RyR1-receptorn som då frisätter kalcium från SR. Kalcium binder troponin som möjliggör för kraftproduktionen.

EC-kopplingen för hjärtmuskeln är lik den för skelettmuskeln MEN med några avsevärda skillnader. I hjärtat är kamrarnas aktionspotential nästan 100 gånger längre för att det finns en plattåfas (*se första lärandemål i Hjärta-avsnittet*). Likt skelettmuskeln är DHPR spänningkänslig men eftersom aktionspotentialen är så mycket längre så hinner DHPR öppnas och ge upphov till influx av kalcium. Här är det detta kalcium som aktiverar RyR1 receptorn som frisätter ännu mer kalcium. Detta kalcium kommer sedan binda troponin → kraftproduktion.

I skelettmuskler är det istället **mekanisk aktivering** eftersom det är en mycket snabbare aktivering och DHPR hinner inte öppnas t.sk från i hjärtmuskel.

EC-koppling i hjärtmuskel vs skelettmuskel:

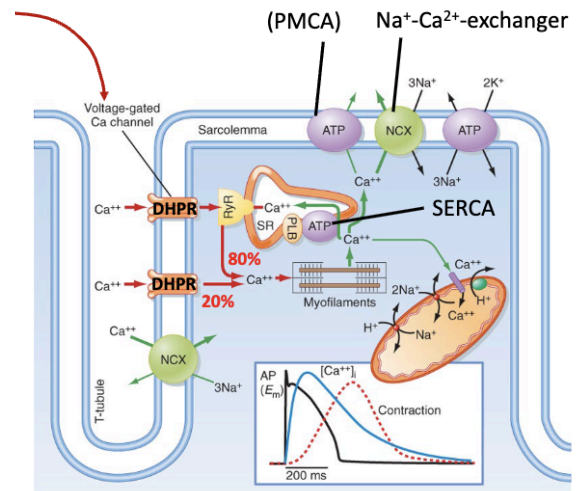
Hjärtmuskel: Vi har den kalciuminducerade kalciumfrisättningen som ovan nämnt. Kalcium måste sedan tillbaka till de ursprungliga ställena efter att aktionspotentialen avtagit. En del lämnar cellen men majoriteten måste tillbaka till SR. **SERCA** pumpar tillbaka kalcium in i SR likt det som sker i skelettmuskeln. Det kalcium som istället lämnar cellen gör det via **natrium-kalciumexchangers** s.k **NCX**. Kalcium byts då ut mot natrium för att sedan pumpas ut via Na/K-pumpen.

För **skelettmuskeln** sker det en summation av kraften då aktionspotentialen avfyrar med en högre frekvens. Det är nervsystemets sätt att öka kraften i skelettmuskeln. Om vi skulle ha detta i hjärtmuskeln är det istället livsfarligt eftersom hjärtat fungerar som en pump. En kontraktion måste således efterföljas med en relaxation så att hjärtat kan fyllas med blod som sedan pumpas ut. Detta möjliggörs genom att kamrarna och förmaken har en plattåfas och en lång aktionspotential vilket förhindrar en tetanus.

Glatt muskulatur:

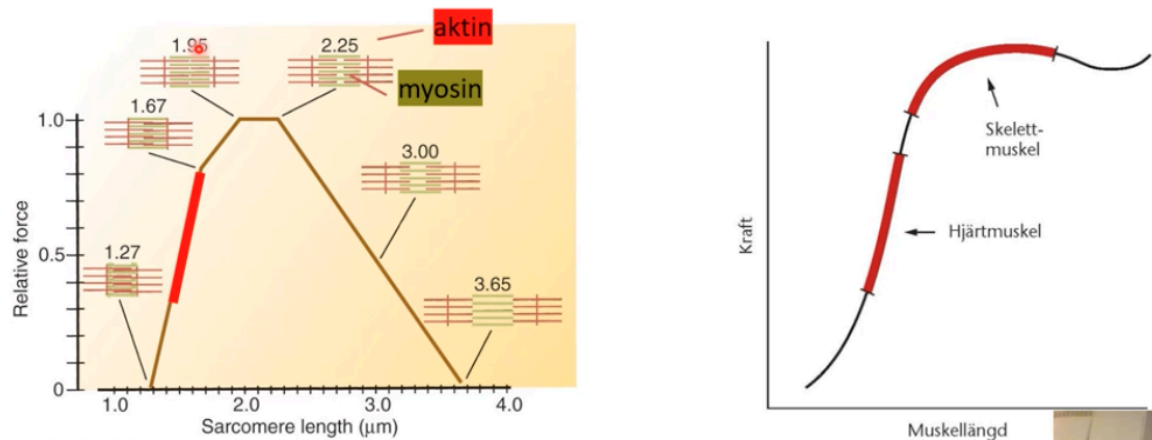
Glatt muskulatur förekommer ffa i väggen på ihåliga organ tex magsäck, tarm, urinblåsa, blodkärl mm och vid kontraktion minskar eller öka diametern hos de ihåliga organen. Glatta muskelceller utsätts för tryck hela tiden. Musklerna håller således tonus → är *kontinuerligt aktiva*. Om cellerna är avslappnade leder trycket inne i organet till en uttänjning av organet och därav måste de hålla tonus. Muskelcellerna kan också kontrahera sig fasiskt dvs dra ihop sig snabbt och sedan slappna av. Faktorer som påverkar kontraktionsgraden är ANS, hormoner och metaboliter.

Excitations-kontraktionskopplingen för **glatt muskulatur** skiljer sig avsevärt. Regleringen sker mha myosinet och myosinhuvudet istället för aktinet. Aktinet är hela tiden redo för att myosinet ska binda in dvs troponin och tropomyosin står inte i vägen. Det är istället myosinet som behöver aktiveras för att få igång kontraktionen. Likt hjärt- och skelettmuskulatur så behövs en ökad kalciumkoncentration för att få igång aktivering av kontraktionen. Ökningen kan ske via influx av kalcium extracellulärt mha kalciumkanaler eller att kalcium frisätts från **SR**. Då aktiveras ett kalciumberoende enzym vid namn **myosin light chain kinase (MLCK)**. Kalciumet binder till proteinet **calmodulin** som då aktiverar MLCK. Detta kinas kommer sedan att fosforylera myosinet som då kan binda till aktinet i glatta muskelceller.



För att en kontinuerlig aktivitet ska vara möjligt utan att det konsumerar för mycket energi så finns det ett systemet som kallas **latch state**. När myosin binder in till aktinet kan myosinet hänga kvar på aktinet och en muskelkontraktion kan kvarstå trots en sänkt aktiveringsgrad dvs minskad mängd kalcium och således defosforering. Detta sker fram till att det sker en ny signal eller längdförändring så att myosinet släpper. Det gör att glatta muskelceller är energisnåla (300 gånger mindre åtgång av ATP) och kontraherar långsamt.

Jämföra längd-kraftförhållandet mellan skelettmuskel och hjärtmuskel under normalfysiologiska och patologiska förhållanden



I **hjärtmuskelceller** jobbar man istället med **kortare sarkomerlängder**. I hjärtmuskeln är en kortare sarkomerlängd fördelaktig eftersom det ger en ökad överlappning mellan aktin- och myosinfilamenten, vilket förbättrar deras interaktion och ökar kraften som genereras under varje kontraktion. Om hjärtmuskeln genererar mindre kraft än skelettmuskeln så betyder det att när hjärtat sträcks ut till en längre muskellängd genererar det högre kraft. Hjärtat sträcks ut mer när hjärtat fylls med blod dvs när vi har ett ökat venöst återflöde. Det är detta som ger upphov till **Frank-Starling-mekanismen** → ökad preload (venöst återflöde dvs under diastole) resulterar i en ökad slagvolym eftersom sarkomerer sträcks ut och vi får ett bättre överlapp mellan aktin och myosin och därmed en starkare kontraktion. *Se separat lärandemål om denna mekanism.*

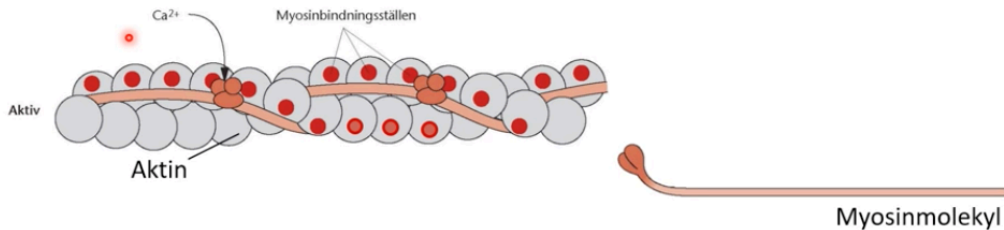
Skelettmuskulaturen är ofta mer effektiva vid längre sarkomerlängder där överlappningen mellan aktin- och myosinfilamenten är mindre, men där muskeln kan generera ett större rörelseomfång. Alla myosinhuvuden kan binda in till aktinet och bidra till den aktiva kraften.

Skelettmuskel

Redogöra för korsbryggecykeln inkluderandes ATP:s roll, myosinets ATPas-aktivitet, "power stroke", rigor mortis.

Korsbryggecykeln = processen för kraftutveckling i skelettmuskel (och hjärtmuskel). När myosinet binder in till aktinet.

Förklaringen nedan kommer vara skelettmuskel som exempel men det fungerar likadant för hjärtmuskel.



Det som möjliggör kraftutveckling är att myosinet kan binda in till aktinet. **Aktinet** omges av **tropomyosin** och på det sitter **troponin**. Vid en aktiv muskel så binder även kalcium till troponinet som kommer göra att myosinets inbindningsstället blottas och det kan leda till en kontraktion och kraftutveckling.

Den kontraktila enheten i en muskelfiber är sarkomeren. Sarkomeren blir kortare när myosinhuvuden i tjocka myofilament bildar korsbryggor med aktinmolekyler i tunna myofilament. Myosinhuvudet måste dock aktiveras innan en korsbrygga kan påbörjas. Detta sker mha energin som frigörs vid hydrolysering av **ATP**.

Korsbryggecykeln delas i 4 steg:

Steg 1: Korsbryggan bildas. Det aktiverade myosinhuvudet binder till aktin och bildar en korsbrygga. Oorganisk fosfat frigörs och bindningen mellan myosin och aktin blir starkare.

Steg 2: Kraftutvecklingen = "power stroke". ADP frigörs och det aktiverade myosinhuvudet vrider sig så att de tunna myofilamenten dras närmare mitten av sarkomeren för att få fart på kraftutvecklingen.

Steg 3: Avskiljande från korsbryggan. När en annan ATP-molekyl binder till myosinhuvudet kommer bindningen mellan myosinet och aktinet försvagas och myosinet släpper vilket genererar ATP.

Steg 4: Återaktivering av myosinhuvudet. ATP hydrolyseras till ADP och oorganiskt fosfat, energi återaktiverar myosinhuvudet. Så länge bindningssiten till myosin är exponerad kommer cykeln att fortsätta. Det kommer leda till att de tunna myofilamenten kommer dras mot varandra och förkortas → muskelkontraktioner.

Cykeln avslutas när kalciumjoner aktivt transporteras tillbaka till SR. Då kommer tropomyosin skifta tillbaka och täcka myosinets inbindningsställe.

Rigor Mortis är likstelhet och uppstår efter livets slut. Detta beror på att cellerna inte längre kan producera ATP. Steg 3 i korsbryggecykeln kan inte genomföras, dvs myosinet kan inte släppa från aktinet vilket betyder att musklerna blir helt stela. Detta uppstår i de små ansiktsmusklerna ungefär 2 timmar efter att någon avlidit medan det uppstår ca 6 timmar efter i benmuskulaturen. Efter ca 24 timmar efter inträffat död avtar detta i samband med att kroppen bryts ner.

Myosinets ATPas-aktivitet se lärandemål "Förklara funktionen och betydelsen av olika fibertyper i skelettmuskel".

Redogöra för orsaker till muskeltrötthet vid normal fysiologisk ansträngning

Muskeltrötthet kan orsakas av att muskeln inte får tillräckligt med syre → inducerar anaerob metabolism och tvingar muskeln att arbeta med lägre intensitet.

Det kan också bero på brist på glykogen → tvingar cellerna att övergå till fettförbränning som kräver mer syre och därmed tvingar muskeln att ha lägre intensitet.

Det finns tre huvudteorier till de intracellulära processerna som orsakar muskeltrötthet:

- Hydrolys av kreatinfosfat leder till ackumulering av negativa fosfatjoner som attraherar positiva kalciumjoner, vilka då får lägre affinitet till troponin och aktiverar troponintropomyosinkomplexet i lägre grad. Således får troponin mindre känslighet för Ca^{2+} , vilket leder till färre korsbryggor och mindre kraft.
- Hög fosfatkoncentration till följd av ATP-förbrukning av SERCA kan också leda till lägre kraft genom att oorganiskt fosfat går in i SR och attraherar Ca^{2+} där, så att de inte går ut i sarkoplasman. En lägre Ca^{2+} -koncentration leder också till lägre aktiveringsgrad av troponin.
- Hög ATP-förbrukning av myosinackumulering av ADP och oorganiskt fosfat vid myosinhuvudet, vilket påverkar jämvikten så att ADP och P_i inte dissocierar från myosinhuvudet. Då kan steg 1 och 2 i korsbryggecykeln inte genomföras och myosin kan inte binda till eller dra i aktin.

Förklara funktionen och betydelsen av olika fibertyper i skelettmuskel

Myosin-ATPas hydrolyserar ATP till ADP och fosfat. Det finns olika typer av detta enzym som klassifieras som **typ I, IIa och IIb/x**. Dessa tre är olika snabba på att hydrolysera ATP för att kunna påbörja en ny korsbryggecykel. Man klassificerar muskelfibrer på samma sätt där typ I är långsamma i sin kontraktion bl.a för att myosin-ATPaset är långsammare. De är också uthålliga och gynnsamma vid en uthållighetssport. IIx-fibrerna är snabba och fördelaktiga vid sprinting. IIa är mer användbara vid en dynamisk sport.

Myosin heavy chain (MHC) typ II finns huvudsakligen i snabbt kontraherande skelettmuskelfibrer och även i vissa typer av hjärtmuskelceller. MHC typ II muskelfibrer kontraherar snabbare än **MHC typ I** eftersom deras enzymaktivitet i korsbryggecykeln är högre.

Hjärta

Redogöra för struktur och egenskaper hos pacemakerceller, purkinjefibrer och myocyter i hjärtat, hur aktionspotentialen uppstår och fortleds över hjärtat samt vilka jonströmmar som bidrar till faserna i pacemakercellers och myocyters aktionspotentialer.

Det som skiljer hjärtmuskel från skelettmuskel är att i skelettmuskel överförs aktionspotentialen från alfa-motorneuron till muskeln → excitations-kontraktions koppling → kraftutveckling. I hjärtat uppkommer aktionspotentialer spontant i hjärtats pacemakerceller och fortleds via gap junctions till förmak och kammare → kontraktion och pumpning av blod.

Pacemakerceller: är främst samlade i **sinusknutan (SA-knutan)** och **AV-noden** men även i **His bunt** och i **purkinjefibrerna**. SA-knutan har högsta spontana urladdningsfrekvensen och styr hjärtfrekvensen i normala förhållanden. Pacemakercellerna är unika då de inte har en stabil vilomembranpotential. Efter aktionspotentialen slutat kommer cellen istället att depolarisera direkt för att nå tröskelvärdet igen och därmed initiera ett nytt hjärtslag.

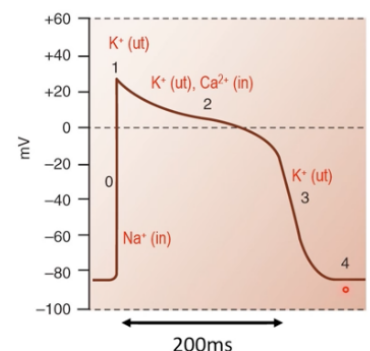
Purkinjefibrer: Styr kontraktionen i hjärtats kammare. Cellerna är kopplade till hjärtats AV-knuta, som fångar upp den elektriska signalen som kommer från förmaken. Därifrån går cellerna i två grenar ner genom mellanväggen till kamrarna och sedan svänger de upp mot kammarens utgång vid fickklaffarna.

Myocyter: Hjärtmuskelcellerna (**kardiomyocyter**) är elektriskt kopplade via **gap junctions** i s.k **kittlinjer**. Det är via gap junctions som aktionspotentialerna kan spridas till alla hjärtats celler. Det finns olika typer av aktionspotentialer i hjärtat beroende på celltyp medan den som sprids i skelettmuskler har ett snabbt förlopp med en stabil vilomembranpotential. Denna skillnad beror på att hjärtat ska kunna svara på ett ökat behov av syre till vävnaderna och för att kunna pumpa ut blod på ett effektivt sätt. Vi vill undvika tetanus, dvs långvarig muskelkontraktion i hjärtmuskeln då det skulle vara livsfarligt.

Förmak: Aktionspotentialen i förmaken liknar den i kamrarna men den har en kortare plattåfas.

Aktionspotentialen i kammaren och dess faser:

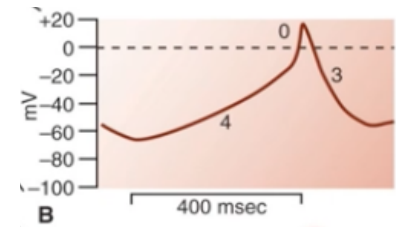
Kamrarna har en stabil vilomembranpotential (fas 4 på bilden). När tröskelvärdet nås, öppnar spänning känsliga natriumkanaler och det sker ett influx av natrium till cellen → depolarisering vid fas 0. Sedan kommer kanalerna inaktiveras och stoppa det influxet samtidigt som kaliumkanaler öppnas och åker ut ur cellen → liten repolarisering (fas 1). Inström av kalciumjoner kommer ske samtidigt som kaliumkanalerna är öppna och resulterar i att kalium tar sig ut och kalcium tar sig in →



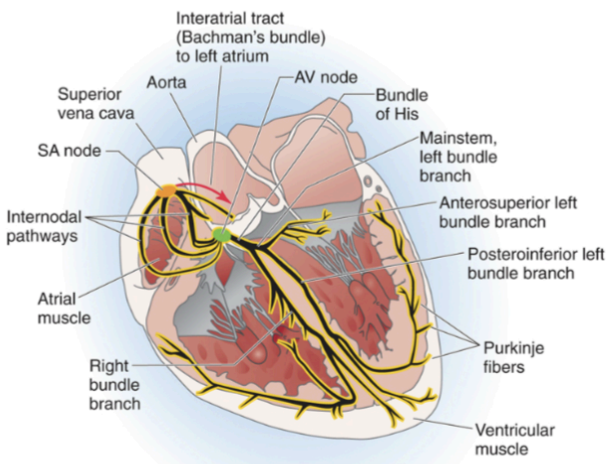
membranpotentialen bibehålls och därav har vi en **platåfas** (fas 2). Sedan kommer kalciumkanalerna stängas medan kaliumkanalerna är öppna samtidigt som en annan typ av kaliumkanaler öppnar → accelererar repolarisationen. Därefter stängs även kaliumkanalerna och vi är åter i vilomembranpotentialen och natriumkanalerna är reaktiverade och redo för nästa aktionspotential.

Aktionspotentialen i förmaken och dess faser:

Pacemakercellerna har inte någon stabil vilomembranpotential utan i fas 4 har vi natriumkanaler som är öppna och släpper in natrium → depolariserar cellen. Natriumkanalerna vid fas 4, brukar kallas för **I_f = funny current**. Namnet beror på att den här typen av natriumkanaler aktiveras av *hyperpolarisering* och inte av depolarisering. När man når tröskelvärdet öppnas kalciumkanaler och man får ett influx av kalcium → depolarisering av cellerna. Sedan öppnar kaliumkanalerna → repolarisering. När vi sedan når negativa membranpotentialer kommer natriumkanalerna att öppna igen och vilomembranpotentialen rör sig spontant mot tröskelvärdet. Denna egenskap bidrar således till spontan depolarisering av cellmembranet i pacemakerceller, som är nödvändig för att generera aktionspotentialer i hjärtat.



Redogöra för hur ett normalt EKG uppstår, hur hjärtmuskelcellernas potentialvariationer står i relation till de signaler som kan avledas utanpå kroppen, samt hur EKG-vågorna relaterar till hjärtcykeln.

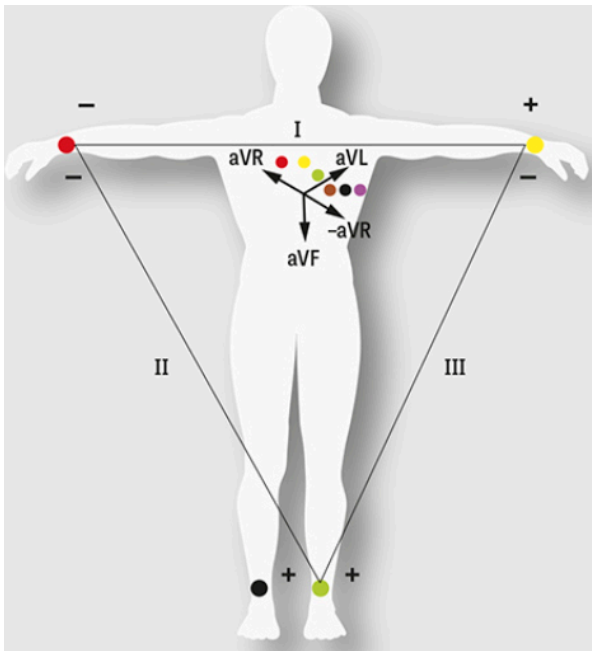


Bilden till vänster illustrerar hjärtats **retledningssystem**.

Hur ett EKG uppstår:

Den elektriska aktiviteten, dvs depolarisationen börjar i **SA-knuten** och fortplantas ner genom förmaken till **AV-noden** och vidare genom **His-bunten**. Sedan går den genom höger och vänster skänkel till **purkinjefibrerna** som för impulsen vidare till höger och vänster kammare och kontraherar hjärtmuskeln utefter sin utbredning. Depolarisationen ger upphov till en elektrisk ström som färdas genom hjärtmuskeln. Detta utgör **spänningsvektorer**. Summan av de små

spänningsvektorerna ger en större vektor. Det är den större vektorn som indikerar strömmens genomsnittliga riktning i varje ögonblick i hjärtat och därmed det som registreras av ett **elektrokardiogram (EKG)**.

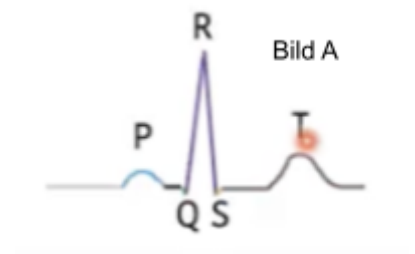


Extremitetelektroden placeras på hand- och fotlederna. På höger fotled sätter man dessutom en jordad elektrod för att filtrera bort störningar. Med dessa tre extremitets Elektroder generas sex stycken extremitetsavledningar som mäter strömmen mellan olika punkter i *frontalplan*.

Sedan har man även avledningar som placeras på bröstet. Dessa mäter istället strömmens riktning i *transversalplan*. Varje bröstavledning registrerar en ström som utgår från en referenspunkt som kallas **Wilson's centralterminal**. Den är belägen mitt i bröstkorgen.

Hur reflekteras den elektriska impulsen genom hjärtat i själva EKG-komplexet?

Depolarisationen börjar i SA-knutan och fortplantas genom höger förmak. I EKG-komplexet kommer detta registreras som en **positiv P-våg** som beskriver förmakens kontraktion. Depolarisationsvågen sprids till AV-knuten men med en viss fördröjning då impulsen saktar ner något när den passerar genom AV-knutan och därav blir registreringen på EKG:t flack. Därefter når impulsen septum. Den vänstra delen av septum aktiveras före den högra → **Q-våg**. Vidare aktiveras kamrarnas fria väggar. Den aktivering sprids från endokardiet till epikardiet, dvs inifrån och ut → **R-våg**. Därefter kommer kamrarnas basala delar att aktiveras och kallas **S-våg**. Till sist har vi en **T-våg** som representerar kamrarnas repolarisation.



Redogöra för hur hjärtat utför sitt pumparbete och vilka tryck som normalt råder i hjärtats olika hålrum och de stora anslutande kärlen under olika faser av hjärtcykeln.

Kontraktion av hjärtväggen leder till att trycket i hjärtats hålrum ökar. Tryckökningen gör att blodet kan förflytta sig över klaffarna till aorta och pulmonalis artärerna.

Hjärtcykeln består av:

1. **Förmakskontraktion**
2. **Isovolumetrisk kontraktion**

Isovolumetrisk = Samma volym. Så trots att trycket i kammaren ökar sker ingen förändring i kammarens volym. Trycket i aortan är som lägst i denna fas. Fickklaffarna och segelklaffarna är stängda och detta äger rum under systole.

3. Ejektionsfas

När trycket i kammaren är tillräckligt högt för att blodet ska ut via aortan får vi en ejektionsfas. Volymen i kamrarna går ned i ejektionsfasen och fylls på under diastole. Den ökade volymen av blod som strömmar in i aortan under denna fas ökar trycket i aortan. Det är under denna fas som trycket i aortan är som högst. Denna är indelad i en snabb och långsam ejektionsfas.

- **Snabb ejektionsfas:** när kammarens tryck är så högt att blodet skjuts i aortan.
- **Långsam ejektionsfas:** energin som blodet har när det skjuts ut ur kammaren kommer hålla klaffarna öppna trots att trycket i kammaren börjar sjunka.

4. Isovolumetrisk relaxation

Kammarens tryck sjunker men vi har ingen förändring av volymen i kammaren. Fickklaffarna och segelklaffarna är stängda. Detta inträffar i övergången från systole till diastole.

5. Fyllnadsfas

Består av en snabb och en långsam fyllnadsfas och äger också rum under diastole.

Normala tryck:

- Aortatrycket ligger på 80mm/Hg under diastole och ungefär på 120mm/Hg under systole. Ett vanligt blodtryck.
- Vänsterkammartycket i systole är ca 120 men i diastole är den nära 0.
- Trycket i vänster förmak har olika vågor och benämns a, c och v.
 - **a.** Tryckökning i förmak pga kontraktionen.
 - **c.** Tryckökning i förmak pga att blodet trycks mot segelklaffarna. När blodet trycks mot segelklaffarna buktar det in och gör att blodtrycket ökar.
 - **v.** Kommer från snabba fyllnadsfasen innan AV-klaffarna öppnar. Den skapas av venöst återflöde som fortsätter trots att AV-klaffen är stängd. Blodet rinner in i förmaken men kommer ingenstans → trycket ökar i förmaken.

Sammanfattning:

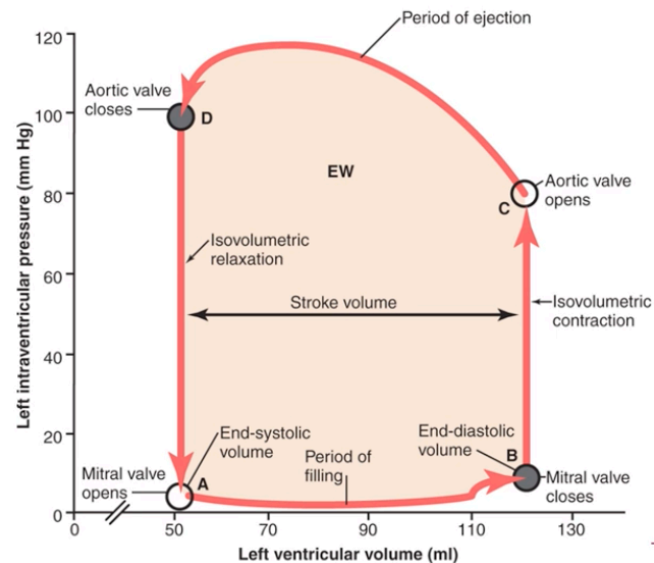
A: mitralisklaffen öppnas och vänster kammare fylls.

B: När kammaren kontraherar stängs mitralis och vi får isovolumetrisk kontraktion.

C: När trycket i kammaren är högre än i aortan får vi en ejektionsfas och aortaklaffen öppnas.

D: aortaklaffen stängs och vi har en isovolumetrisk relaxation.

Slagvolym (SV) = enddiastolisk volym (EDV) - endsystolisk volym (ESV). För att påverka slagvolymen kan man alltså påverka EDV eller ESV.



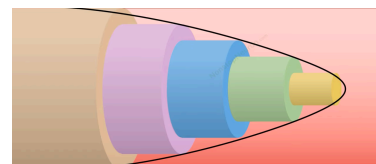
Ejektionsfraktionen (EF) är den mängd blod av EDV som hjärtat pumpar ut vid varje slag. Bra mått på hjärtats funktion. Normalt hjärta kan pumpa ut över 55% av det blod som kommer in i hjärtat. $EF = SV/EDV$.

Redogöra för hur hjärtats kontraktionskraft påverkas av varierad diastolisk fyllnad (Frank-Starlings princip).

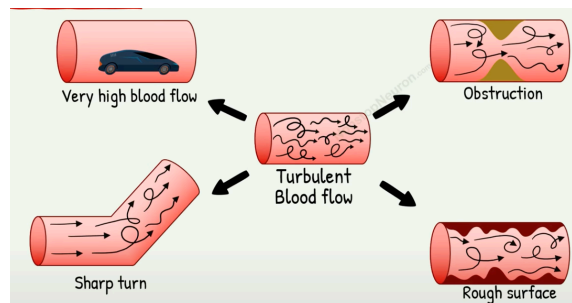
Skillnad i preload (den mängd blod som kommer tillbaka till hjärtat, dvs enddiastolisk volym EDV) påverkar hur sträckta sarkomererna i hjärtmuskulerna är. När dessa sträcks vid hjärtats fyllning kommer det leda till att muskelcellen blir smalare. Det leder till att aktin och myosin kommer närmare varandra → underlättar för korsbryggecykeln att ske. Det leder även till ökad kalciumkänslighet på troponin C → vi behöver mindre kalcium för samma effekt → hjärtat kan kontrahera hårdare. Denna effekt kallas **Frank-Starlings princip**. Poängen med denna mekanism är att jämna ut hjärtminutvolymen mellan höger och vänster hjärthalva. Fyller vi mer på höger sida så ska vi snabbt kunna justera slagvolymen så att hjärtminutvolymen inte blir högre på ena sidan av kretsloppet.

Redogöra för skillnaden mellan laminärt och turbulent flöde och faktorer som gynnar uppkomst av turbulent flöde. Tillämpa kunskap om turbulent flöde vid uppkomst av normala och patologiska hjärtljud, auskultatorisk blodtrycksmätning och ateroskleros.

Laminärt blodflöde: uppstår när blod flödar i parallella linjer (dvs åker rakt fram, inga virvlar) genom ett långt och slätt blodkärl. Blodet flödar i raka linjer. På grunda av olika krafter mellan den inre kärlväggen och blodet kommer blodet närmast blodkärlsväggen nästan vara stillastående. Blodlagret ovanför detta kommer röra sig lite snabbare än lagret närmast kärlväggen. Det tredje lagret ovanför det senaste kommer ha ännu högre hastighet. Det fortsätter i detta mönster där den maximala hastigheten kommer att finnas i blodlagret i mitten av blodkärlet.



Turbulent blodflöde: blodflödet blir turbulent till följd av högt blodflöde, hinder i blodkärlet, när blodet möter en skarp sväng i kärlet eller längs med en grov/ojämn yta. Turbulent blodflöde innebär att blodet flödar åt alla håll och bildar virvlar och blandar sig inne i kärlet. Turbulens ökar motståndet i blodflödet.



Klinisk relevans:

I små kärl är det således nästan alltid laminärt blodflöde pga liten diameter medan det i större kärl kan uppstå turbulens. I **patologiska tillstånd** såsom arteriell stenos förekommer turbulent blodflöde till följd av en lokal ökning av blodets hastighet. Vid **auskultation** är laminärt blodflöde tyst medan turbulent flöde kan höras som blåsljud. Korotkoff ljud är de (friska) ljud man försöker höra vid **manuell blodtrycksmätning**. Blåsljud vid kärlstenoser, shunter och cardiac valvular lesions höras pga turbulent blodflöde. Ateroskleros är en typ av arterioskleros och innebär en ackumulering av olika substanser, s.k plack, inuti och på artärväggarna. Detta gör kärlet mindre och blockerar blodflöde.

Redogöra för hur de normala hjärtljuden uppstår och var man hör dem bäst på bröstkorgsväggen, vilka hjärtljud som kan uppstå (systoliskt och diastoliskt blåsljud) och redogöra för orsaker till och fysiologiska konsekvenser av hjärtljud som uppstår vid svåra fel i hjärtklaffarna och förekommande vitierna aortastenosis och mitralinsufficiens (gruppövning och VFU).

Normala hjärtljud: uppkommer vid klaffarnas stängning.

Första tonen inleder **kammersystole** då segelklaffarna (mitralis & tricuspidalis) stängs. Då sker även en samtidig öppning av fickklaffarna (aorta & pulmonalis). **Andra tonen** inleder **kammardiastole** och uppkommer när fickklaffarna stängs samtidigt som segelklaffarna öppnas.

Blåsljud uppkommer när blodflödet i hjärtat är turbulent (*se lärandemål ovan*). Blåsljud kan finnas utan bakomliggande sjukdom men olika sjukdomar i hjärtats klaffar kan också orsaka blåsljud genom att klafföppningen blir för trång eller att den inte håller tätt.

- **Systoliskt blåsljud** kan bero på **aortastenosis** eller **mitralisinsufficiens**.
- **Diastoliskt blåsljud** kan bero på **aortainsufficiens** eller **mitralisstenosis**.

Vid en aortastenosis har blodet svårt att passera ut från vänster kammare och vidare till aortan. En aortainsufficiens beror istället på att aortaklaffen kan ha drabbats av läckage. Det innebär att blodet rinner tillbaka ned i vänster kammare som på sikt kan bli överbelastad.

Redogöra för hur förändringar i preload, afterload och kontraktilitet påverkar slagvolymen.

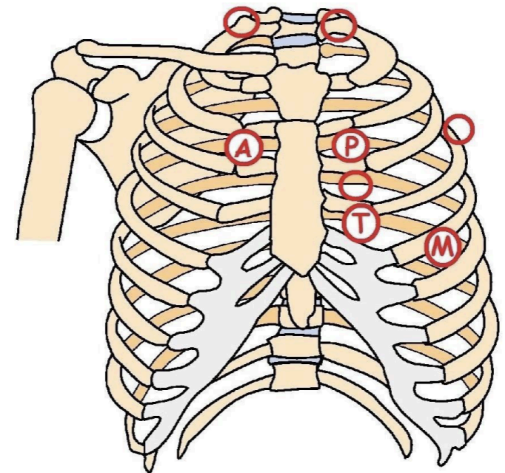
Var hörs klaffarna bäst?

Aorta - I2dx

Pulmonalis - I2 sin

Mitralis - Apex

Trikuspidalis - I4 sin



Preload = hur mycket hjärtat fylls. Ökar man preload ökar man fyllnaden i hjärtat, dvs EDV (enddiastoliska volymen). Faktorer som påverkar preloaden är **fyllnadstiden**, **venöst återflöde** som i sin tur påverkas av kroppsposition, blodvolymen och muskelpumpen, dvs när musklerna i benen trycker ihop sig så trycker det tillbaka blodet till hjärtat. Om hjärtat fylls för mycket kommer aktin och myosin inte att nå varandra längre och kraften som hjärtat kan producera blir lägre. Detta problem får man vid hjärtsvikt. En ökning i preload leder därför enbart till en ökad kontraktionskraft och slagvolym vid normala tillstånd.

Afterload = det tryck som kamrarna måste överkomma för att öppna fickklaffarna. Om trycket i aortan är högre så måste kammaren kontrahera hårdare för att kunna öppna aortaklaffen. Detta gör att ejektionsfasen bli kortare och slagvolymen går ner. En ökning av afterload kommer således att minska slagvolymen. Afterload påverkas av **blodtrycket**, **stela kärl** eller **stel aortaklaff** (stenos).

Kontraktilitet = Hur hårt hjärtat klämmer åt beror på hur mycket kalcium som finns fritt i hjärtat under systole. Ett sympatikuspåslag leder till ökad kontraktilitet. En ökad kontraktilitet ökar slagvolymen.

Redogöra för hur hjärtfrekvens, slagvolym och tryckförhållanden samverkar och påverkar hjärt-minutvolymen.

Hjärtminutvolym (HMV) = $HF * SV \rightarrow$ mängden blod som pumpas ut av hjärtat per minut.

Hjärtfrekvens (HF) är antalet hjärtslag per minut. Ökad HF ökar hjärt-minutvolymen då mer blod pumpas ut i kroppen per minut om hjärtat slår snabbare.

Slagvolymen (SV) representerar mängden blod som pumpas ut av hjärtat vid varje kontraktion. Ökad slagvolym ökar hjärtminutvolymen eftersom mer blod pumpas ut vid varje hjärtslag.

Tryckförhållanden i kärlen, såsom blodtryck och perifer resistens påverkar hur mycket arbete hjärtat måste utföra för att pumpa blod genom kärlsystemet. Ökat blodtryck eller perifer resistens ökar således hjärtat arbetsbelastning och påverkar hjärtminutvolymen. För att en adekvat hjärtminutvolym ska upprätthållas kan slagvolymen minska och hjärtfrekvensen öka. Minskat blodtryck eller perifer resistens kan göra det möjligt för hjärtat att pumpa blod vid lägre tryck och minska behovet av ökad hjärtfrekvens.

Definiera begreppen inotrop, kronotrop och dromotrop effekt på hjärtat och förklara verkningsmekanismer av läkemedel som påverkar hjärtats inotropi, kronotropi och domotropi.

Faktorer som påverkar hjärtat kan delas in på tre olika sätt:

Kronotropa faktorer påverkar hjärtfrekvensen.

Dromotropa faktorer påverkar konduktionshastigheten i hjärtats retledningssystem.

Inotropa faktorer påverkar kontraktiliteten.

När vi aktiverar sympatikus genom betareceptorer kommer vi få en positiv kronotropi och dromotropi. Det finns några läkemedel som vi kan använda oss av för att blockera dessa betareceptorer, nämligen **betareceptorantagonister (beta-blockerare)**. De kommer minska sympatikuspåslaget → **negativ inotropi, dromotropi och kronotropi** och används för att minska hjärtats arbetsbelastning, exempelvis vid ischemi i hjärtmuskulaturen (angina pectoris).

Muskarinreceptorantagonister som exempelvis *atropin* blockerar muskarin-2-receptorer vilket resulterar i en blockering av parasympatisk effekt i hjärtat. Läkemedlet gör att acetylkolin inte kan binda in till receptorn. Denna effekt kommer ge en **positiv kronotrop** och **dromotrop** effekt.

Kalciumflödeshämmare hämmar L-typ kalciumkanaler vilket leder till en **negativ kronotropi** och **dromotropi** genom AV-knutan. Dessa bör inte kombineras med betareceptorantagonister då båda har en negativ kronotrop och dromotrop effekt vilket kan leda till hjärtsvikt. Det kan också leda till **negativ inotropi** om vi använder hjärtselektiva kalciumflödeshämmare då de kommer att minska aktiviteten av hjärtat och mängden kalcium som kommer in till cellen.

Digoxin (Digitalis) är ett läkemedel som tävlar om kaliums bindningsite på Na/K-pumpen. Dessa hämmar aktivitet av pumpen i hjärtmuskelcellens membran → minskad uttransport av natrium. Natrium kommer således att ackumuleras inne i cellen vilket resulterar i att hjärtats kontraktionskraft kommer att öka → **positiv inotropi**. Pulsen kommer då reduceras på grund av förbättrad cirkulation. Digoxin har även en **negativ** påverkan på **kronotropin** genom vagusstimulering och därmed parasympatisk stimulering och en förlängning av AV-knutan. **Negativ dromotropi**.

Betareceptoragonister aktiverar beta-receptorn och leder till sympatikuspåslag → medföra **positiv inotropi, dromotropi och kronotropi**. *Dobutamin* är ett exempel på en sådan medicin som har en agonisteffekt på beta-1-receptorerna i hjärtat. Detta leder till en kontraktilitetsökning med en ökad slagvolym och hjärtminutvolym.

Sammanfattning:

Betablockerare ⊖ ALLT

Muskarinreceptorantagonister ⊕ kronotropi ⊕ dromotropi

Kalciumflödeshämmare ⊖ ALLT

Digitalis ⊕ inotropi ⊖ dromotropi ⊖ kronotropi

Betareceptoragonister ⊕ ALLT

Redogöra för det autonoma nervsystemets effekt på hjärtat.

Det autonoma nervsystemet består av det parasympatiska (PNS) och det sympatiska (SNS) nervsystemet.

Sympatikus agerar via **noradrenalin** som binder till **beta-1 receptorer** i hjärtat medan *parasympatikus* verkar via **acetylkolin** som binder till **M₂-receptorer**.

Hjärtminutvolym (HMV) = hjärtfrekvens * slagvolym.

Ett **sympatikuspåslag** → aktivering av beta-1-receptor → **ökning av hjärtfrekvens** mha 2 mekanismer:

1. G-proteinkopplad receptor aktiverar adenylylcyklas → ökar cAMP → (se lärandemål "Redogöra för struktur och egenskaper hos pacemakerceller, [...]") → pacemakerpotentialen (spontan depolarisation) blir brantare → tröskelvärdet för aktionspotentialen nås snabbare.
 - a. I hjärtat styr HCN-kanaler den spontana depolariseringen av sinusknutan. En beta-1-adrenerg stimulering på pacemakerceller kommer därför leda till ökad permeabilitet hos HCN-kanaler.
2. Sympatikus ökar även kalciumomsättning från SR genom att stimulera kalciumfrisättning från SR via RyR och genom att stimulera SERCA. Även troponins affinitet för kalcium minskar, vilket innebär att kalcium lättare dissocierar och därmed kan hjärtat göra ett nytt slag snabbare.

Parasympatikus påslag sänker hjärtfrekvensen på 2 sätt:

1. Acetylkolin från parasympatiska nervfibrer kommer *snabbt* få en effekt eftersom M₂-receptorerna är direkt kopplade till kaliumkanaler. Det gör att hjärtfrekvensen snabbt kan ändras. Ökning av utflöde av kalium gör att repolarisationen sker snabbare och djupare.
2. Hämmning av adenylylcyklas som gör att effekten av SNS minskar → minskad funny current och minskat inflöde av kalcium.

Se ovanstående lärandemål för läkemedelspåverkan.

Redogöra för hur koronargenomblödningen varierar under hjärtcykeln och varför, samt vilka konsekvenser det har för hjärtats funktion och hur den kan påverkas farmakologiskt vid stabil angina pectoris.

Koronargenomblödningen är hjärtats egen blodförsörjning.

Under kontraktion vid systole så kläms kapillärerna åt vilket minskar genomblödningen. Blodflödet under systole är därför mycket lägre än i diastole. I friska fall har vi en bra genomblödning via kranskärlen så detta blir därför inte ett problem. Men vid åderförkalkning där kärlen är igentäppta blir detta ett problem.

Koronargenomblödning är viktigt att komma ihåg vid behandling av **angina pectoris**. Vid angina pectoris har patientens hjärta syrebrist eller så förekommer det en ökad aktivitet i hjärtat som behöver mer syre vilket kan leda till kärlkramp. Det finns två olika typer av angina: *stabil* och *effort angina*. **Stabil angina** behandlas med antitrombotikum (acetylsalicylsyra, ASA) och betablockerare. Eventuellt även kalciumantagonister. Behandlingen görs med ett läkemedel som har en vasodilateringseffekt för att mer blod med syre ska kunna ta sig till hjärtat. Annars kan läkemedel som sänker hjärtats funktion, dvs inotropi, kronotropi och dromotropi användas för att sänka hjärtats behov av syre. Organiska nitrater kan användas för att öka tillgänglighet av kväveoxid till glatta muskelceller i kärlen och kärlselektiva kalciumflödeshämmare som ger vasodilateringseffekt. Syftet är således att sänka kontraktionskraften för att ge mer tid till koronargenomblödningen så att mer syre kan finnas tillgängligt för hjärtat för att sänka syrebristen som föreligger vid angina pectoris.

Baserat på kunskap om normalfysiologiska skeenden, förutsäga hur elektrolytrubbningar (t.ex hypo/hyper-kalemi) påverkar hjärtats elektrofysiologi.

Elektrolytrubbningar påverkar aktionspotentialen och kan därmed orsaka EKG-förändringar.

Hypokalemi = låga nivåer av kalium vilket gör att vilopotentialen sjunker vilket gör det svårare att utlösa en aktionspotential.

Hyperkalemi = höga nivåer av kalium vilket förhöjer vilomembranpotentialen och därmed en ökad retbarhet.

Hypernatremi = snabbare depolarisering.

Hjärtsjukdomar

Redogöra för hjärtmuskelhypertrofi och höger- och vänstersidig hjärtsvikts orsaker, sjukdomsmekanismer och kliniska konsekvenser.

Orsaker till hjärtsvikt: är en funktionell eller strukturell hjärtavvikelse. Dessa ser man mha hjärtultraljud. Ultraljudet kan visa om hjärtat inte pumpar som det ska eller om det finns delar av hjärtmuskulaturen som inte pumpar lika bra, s.k hypokinesier eller akinesier.

Det finns **höger- och vänstersidig hjärtsvikt:**

Vänsterkammarsvikt ger symptom som andfåddhet, cyanos, ortopné och hosta till följd av lungödem och pleuravätska. Lungödem kan man höra som lungrassel och pleuravätska som förhöjda perkussionsgränser. Vänstersvikt kan bero på en **stas** i lungkretsloppet. Det går således

att pumpa fram blod men det stasar bakåt istället vilket leder till att ett tryck fortplantar sig bakåt i lungkretsloppet. Om stasen går tillräckligt långt kan den övergå till den högra sidan och orsaka högerkammarsvikt. Den vanligaste orsaken är en ischemisk hjärtsjukdom.

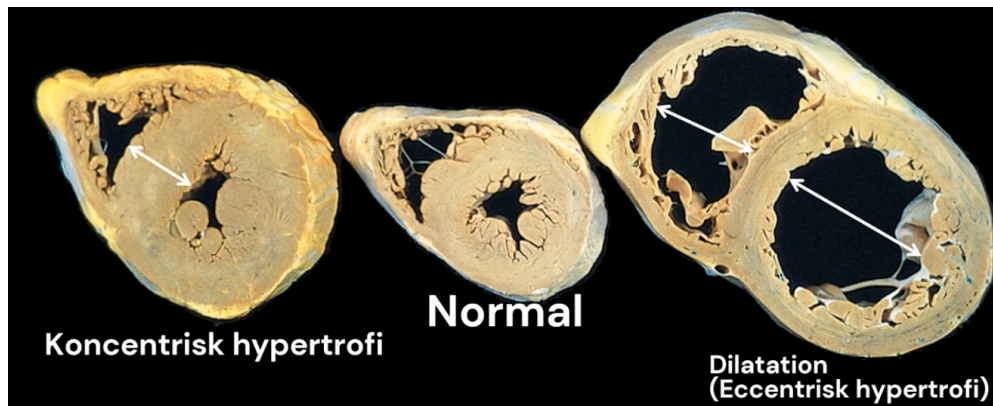
Vid **högerkammarsvikt** har vi istället symtom som är kopplade till vätskeansamling i kroppen utanför lungorna. Detta kan bero på att det bildas en "kö" från höger förmak till höger kammare. Det leder sedan till att det bildas en "kö" från kroppen till höger förmak. Detta ger upphov till ett förhöjt systemiskt venttryck då man har en stas i kroppens kärl. Lever och mjälte kan således bli förstorade. Vanligaste orsaken till högersvikt är vänstersvikt då vänstersvikt enklare drabbas av ischemisk skada.

Sjukdomsmekanismer:

Kompensationsmekanismer som leder till hjärtsvikt kallas **remodellering**.

Renin-angio-aldosteron-systemet (RAAS) och **sympatikus** är överaktiva och direkt bidragande. RAAS ökar volymen i blodbanan för att förbättra hjärtfunktionen och sympatikus ökar kraften och pulsen. Vid hjärtsvikt ses **systolisk** och **diastolisk dysfunktion**.

Kliniska konsekvenser av hjärtsvikt:



Hjärtat kompenserar för dysfunktionen med ökad preload enligt Frank-Starling mekanismen. Det leder till en dilatation av kamrarna eller förmaken, en s.k **excentrisk hypertrofi**. Detta beror på en volymöverbelastning. Hjärtat kan också kompensera för dysfunktionen med ren **hjärtmuskelhypertrofi** för att bli större och starkare. Det sker då en **koncentrisk hypertrofi** vilket äger rum när hjärtmuskulaturen måste jobba mot en tryckbelastning. Kroppen kan också kompensera hjärtfunktionen mha renin-angiotensin systemet och sympatikuspåslag.

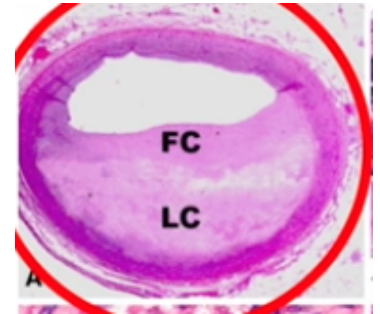
En klinisk indelning baseras på ultraljud och ejektionsfraktion. Ejektionsfraktion används som mått för att bedöma vänsterkammarens funktion.

Har man hjärtsvikt med nedsatt ejektionsfraktion → huvudsakligen **systolisk dysfunktion** t.ex ischemisk hjärtsjukdom, dilaterad kardiomyopati.

Har man hjärtsvikt med bevarad ejektionsfraktion → huvudsakligen natriuretiska peptidnivåer t.ex hypertensiv hjärtsjukdom (=sjukdom till följd av högt blodtryck) eller restriktiv kardiomyopati.

Redogöra för ateroskleros morfologi, orsaker, sjukdomsmekanismer och kliniska konsekvenser.

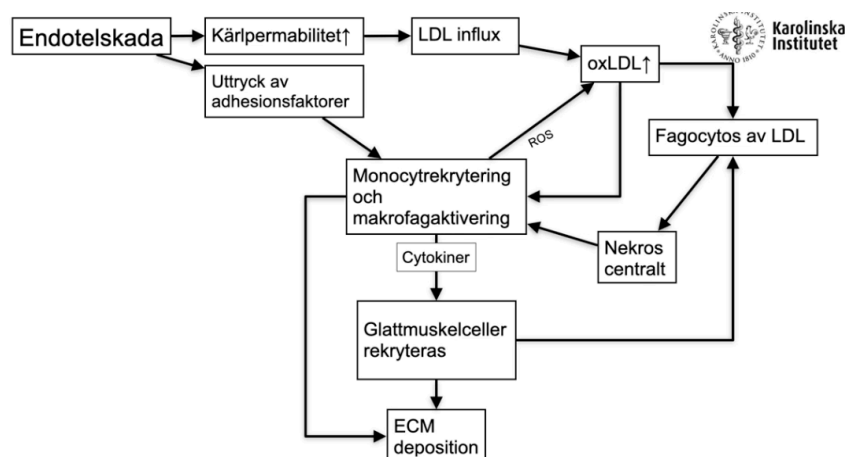
Ateroskleros är viktigt för att det orsakar bl.a. hjärtinfarkt och stroke. Ateroskleros är inte samma sak som arterioskleros, dvs åderförkalkning men det är en typ av arterioskleros.



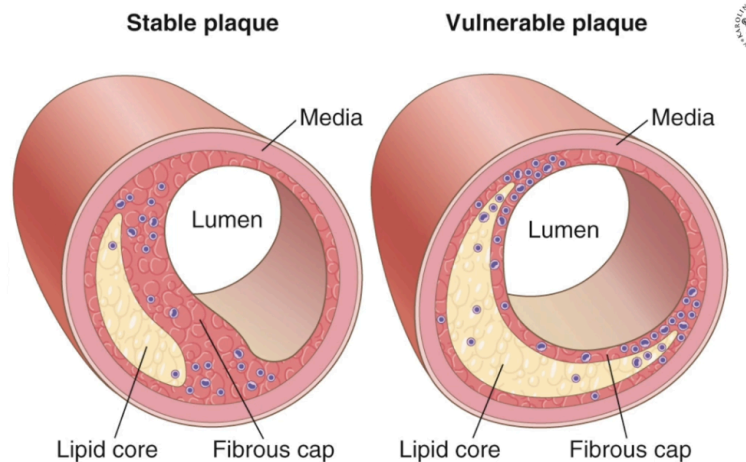
Sjukdomsmekanism/orsak:

Aterosklerosutvecklingen börjar tidigt och går från fettinlagring till avancerade, ulcererade plack (kallas brica) med risk för ruptur.

1. I ett kärl har vi cirkulerande monocyter och LDL, dvs fetter. Om vi har en **endotelskada** som kan ha orsakats av rökning, ökad turbulens vid hypertoni, hyperlipidemi eller hyperglykemi → så uttrycks **adhesionsmolekyler** och det leder till en ökad kärlpermeabilitet.
2. Detta kommer leda till en rekrytering av monocyter och en migrering in i subendotelet vilket aktiverar makrofager. Det läckande endotelet gör att LDLs också kan ta sig igenom.
3. Monocyterna/makrofagerna frisätter fria syreradikaler (ROS) som oxiderar LDL som i sin tur blir fagocyterat av aktiverade makrofager.
4. När makrofager laddats med fetterna så kallas de för **foamceller**. Dessa blir fler och fler med tiden iochmed endoteldysfunktionen och bildar då ett **“fatty streak”**, dvs ett **tidigt aterosklerotiskt plack**.
5. Monocyterna/makrofagerna frisätter också cytokiner som leder till rekrytering av glattmuskelceller från *tunica media* som också fagocyterar LDL. Foamceller tillsammans med glattmuskelceller deponerar ECM och bildar en **“fibrous cap”**.
6. Med tiden kommer centrumet av denna massa som bildats att bli nekrotisk och fyllt med lipider → **“necrotic core”**. I detta kommer det även att frisättas kalcium som bildar kolesterolkristaller vilket driver på den inflammatoriska processen av ateroskleros. Vi har således bildningen av **fibrofatty atheroma**.



Kliniska konsekvenser:



Vid **stabilt plack** så har man ett tjockt *fibrous cap* då de ej har samma tendens att rupturera. Ett **känsligt plack** har istället ett större lipid core än fibrous cap. Komplikationer av ateroskleros beror på om det är stabilt eller känsligt plack. Vid ateroskleros kan det ske en förträngning av lumen vilket då orsakar syrebrist. Det kan i sin tur leda till **angina pectoris**. Om placket spricker eller det blöder in i placket kan man få ett hjärtinfarkt. När det spricker så läcker det ut *lipid core* i lumen vilket aktivera koagulationskaskaden som då bildar en tromb som kan täppa till lokalt eller vidare i kroppen. Ateroskleros kan också leda till en försvagning av kärlväggen och en vidgning → aneurysm som kan spricka och rinna ut i omgivande vävnad.

Redogöra för ischemiska hjärtsjukdomars morfologiska förändringar, orsaker, patofysiologi, sjukdomsmekanismer och konsekvenser.

Ischemi = hämmat blodflöde genom ett organ eller en vävnad.

Det finns olika typer av ischemiska hjärtsjukdomar. Vanligast är:

Angina pectoris som beror på stenos i hjärtats kranskärl. Det är alltså en sjukdom orsakat av ateroskleros, *se ovan*. Angina delas in i **stabil angina** som är bröstsmärta vid ansträngning. Går över med behandling (=vasodilatorer som vidgar kärlen). **Instabil angina** är bröstsmärtor som kommer oprovocerat. Sämre svar på behandling. Stabil angina har stabila plack som är odynamiska. Instabila angina har mer känsliga plack som kan erodera och man har övergående tromboser.

Hjärtinfarkt är en annan typ av ischemisk hjärtsjukdom och beror oftast på plackruptur eller blödning inne i placken. Det kan delas in i **icke ST- höjningsinfarkt (NSTEMI)** och **ST-höjningsinfarkt (STEMI)**. Sjukdomen får dess namn utifrån EKG-förändringar. Vid NSTEMI har man en subtotal ocklution av kranskärllet och en mindre hjärtmuskelskada t.sk från STEMI då man har en total ocklution av kärlet och man har en ST-höjning på EKG:t. NSTEMI

innefattar subendokardiella infarkter medan man vid STEMI har en transmural infarkt (=större delar av hjärtmuskulaturen dör). Det leder ofta till hjärttamponad.

Både instabil angina och hjärtinfarkt beror på trombos. NSTEMI och instabil angina visar nödvändigtvis ingenting på EKG. Skillnaden på de två är hur stor hjärtmuskelskada man har. Man har förhöjda blodvärden av troponiner som läcker ut när hjärtmuskeln dör. Detta har man inte vid stabil angina.

Sammanfattning:

Sjukdom	Orsak	EKG-förändringar	Förhöjda biomarkörer (troponinserie)
Stabil angina	Koronarkärlstenos ('stabilt plack').	+/- Ingen ST-höjning.	Nej.
Instabil angina	Koronarkärlstenos (/trombos - 'avancerat plack').	+/- Ingen ST-höjning.	Nej.
NSTEMI	Partiell koronarkärlstrombos.	+/- Ingen ST-höjning.	Ja.
STEMI/Q-vågsinfarkt	Komplett koronarkärlstrombos.	Ja, ST-höjning (eller Q-våg).	Ja.

En ytterligare sjukdom är **typ 2-infarkt** som är en hjärtischemi till följd av en annan sjukdom såsom sepsis eller anemi. Anemi leder till att blodflödet inte räcker till dvs myokardiets syretillförsel är mindre än behovet men ej pga trombos. En infarkts utbredning kan berätta var tromboser sitter.

Konsekvenser av hjärtinfarkt:

En hjärtinfarkt kan leda till **akut hjärtsvikt**. Det kan leda till **arytmier** som är en av de vanligaste orsakerna till död efter en hjärtinfarkt. Vid en stor hjärtinfarkt kan man också drabbas av **myokardruptur** då hjärtat brister i området där hjärtmuskelcellen har dött. Man kan dessutom drabbas av **ventrikulaneurysm** vilket är när man har ett stort område med döda myokardiocyter som inte kan kontrahera vilket resulterar i en vidgning i området och en fibrosutveckling istället. Aneurysmet kan sedan leda till blodstas som kan leda till **tromboembolism** som är ytterligare en komplikation av hjärtinfarkt. Om pappilarmuskulaturen drabbas vid en hjärtinfarkt och hjärtat inte kan hålla klaffen tät kan man drabbas av en **mitralisinsufficiens/ruptur**. Ett tag efter en hjärtinfarkt kan man drabbas av **perikardit**. Bland de viktigaste komplikationerna av hjärtinfarkt är **progressiv hjärtsvikt**. Instabil angina kan så småningom också leda till hjärtsvikt.

Patofysiologi:

Område kommer makroskopiskt visa sig rödbrunfläckigt. Mikroskopiskt visar det koagulativ nekros när man har hypereosinofili (det är rödare), svagare (eller inga) cellkärnor, förlust av tvärstrimmighet men man har kontraktionsband. Ärrvävnad kommer ses efter längre tid.

Sammanfattning:

HJÄRTINFARKT FYND/TID	Makro	Mikro
0-8 timmar	Inget/rödbrun fläckighet.	Inget/koagulativ nekros.
8 timmar-7 dagar	Rödbrun fläckighet/gula områden.	Koagulativ nekros. Tidigt: Neutrofiler. Sent: Makrofager.
7 dagar-8 veckor	Gråvita områden.	Granulations-/ärrvävnad.
8 veckor+	Tätt vitt ärr.	Ärrvävnad.

Redogöra för de vanligaste klaffsjukdomarnas orsaker, sjukdomsmekanismer och kliniska konsekvenser.

En klaffsjukdom kan innebära en för tät klaff (**stenos**) eller läckande klaff (**insufficiens**). Stenos och insufficiens stör blodets flöde vilket leder till en ökad turbulens och blåsljud. Man kan avgöra logiskt om ett blåsljud bör vara systoliskt eller diastoliskt genom att tänka hur blodet vanligtvis går i hjärtcykeln.

Diagnostik: Ultraljud är viktig i diagnostik för att dels avgöra diagnos men också grad. Behandlingen är ibland klaffreparation eller protes. Vid hjärtsvikt → medicinsk behandling.

Aortastenos:

Orsakas av ålder (senil kalcifiering/degeneration), inflammation (reumatisk sjukdom, genomgången endokardit) och medfödda defekter.

Patofysiologi: aortaklaffen är för tät vilket gör att vänsterkammaren jobbar mot högre tryck under systole (**pressure overload**). Vänsterkammaren blir då större för att kompensera för detta vilket kan leda till en **vänsterkammarehypertrofi**. Det sker alltså en mekanisk påfrestning som leder till degenerativ förkalkning.

Symptom: svimning (synkope) och yrsel, anginasymtom och hjärtsviktssymtom.

Aortainsufficiens:

Orsakas av inflammation (reumatisk hjärtsjukdom, endokardit), medfödda defekter eller till följd av sjukdom i aorta (t.ex aortaaneurysm där det är en för stor diameter som gör att aortaklaffen inte kan sluta tätt).

Patofysiologi: aortaklaffen läcker från aorta till vänsterkammare under diastole och leder till en volymsbelastning (**volume overload**). Kan leda till **vänsterkammardilatation**.

Symptom: svimning (synkope) och yrsel, anginasymtom och hjärtsviktsymptom. Samma som aortastenosis.

Kan också debutera akut i samband med till exempel akut endokardit som destruerar klaffen. Detta gäller även andra former av klaffinsufficienser.

Mitralisinsufficiens:

Orsaker kan bero på medfödda faktorer (myxomatös mitralisklaff), dilaterad vänsterkammare (post hjärtinfarkt, dilaterad kardiomyopati) eller till följd av sjukdom i papillarmuskulatur (hjärtinfarkt, endokardit).

Patofysiologi: mitralisklaffen läcker från vänsterkammare till vänster förmak under systole. Detta leder till en volymbelastning i vänster förmak (*volume overload*) vilket gör att vänsterkammare kompenserar för läckage med ökad preload (*volume overload*). Resulterar i en dilatation av vänster förmak och vänsterkammare.

Symptom: hjärtsviktssymtom och förmaksflimmer.

Reumatisk hjärtsjukdom:

Kan orsaka alla möjliga klaffel men vanligast är mitralisstenos. Kopplat till autoimmunitet efter streptokock grupp A-infektion såsom tonsillit (molecular mimicry). Det är ovanligare idag och man tror att de kan bero på antibiotikabehandling eller andra streptokockstammar.

Redogöra för arytmiers orsaker, sjukdomsmekanismer och kliniska konsekvenser: Utifrån kunskaper om hjärtats elektrofysiologi, kunna förklara hur vanliga rytmstörningar (AV-block, supraventrikulära och ventrikulära extraslag, förmaksflimmer, kammarflimmer) och hjärtmuskelskada (STEMI, NSTEMI och myokardit) ser ut på EKG, och redogöra för de elektrofysiologiska principerna bakom dessa tillstånd. *Studenten förväntas inte kunna tolka EKG utifrån diagnostiska kriterier med tidsintervall eller spänningsamplituder.*

Arytmier = rytmrubbningar dvs störningar i hjärtrytmen. Rytmrubbningar är ganska vanliga. Enstaka extraslag förekommer hos de flesta människor, ger vanligen inga symtom och har i frånvaro av strukturell hjärtsjukdom ingen prognostisk betydelse.

Takyarytmier = patient har fler än 100 slag per minut. Detta beror oftast på en cirkelgång av elektriska impulser, en s.k återkoppling (reentry).

Bradyarytmier = färre än 50 slag per minut. Detta kan bero på en minskad spontan urladdning eller blockerad impulsledning från sinusknutan. Olika grader av **atrioventrikulär (AV) blockering** kan också vara orsaken till bradyarytmier.

Identifiera olika tillstånd på EKGer samt redogöra för de elektrofysiologiska principerna bakom dessa tillstånd:

Normalt EKG: AV-block syns som en regelbunden rytm, med förekommande P-vågor utan efterkommande QRS-komplex.

Vanliga rytmstörningar:

- **AV-block**

AV-block I: Uppstår en fördröjning i AV-noden vilket leder till en förlängd PQ-tid. Alla P-vågor följs dock av QRS-komplex.

AV-block-II: Det är en successiv förlängning av avståndet mellan P-vågen och QRS-komplexet. Till slut har vi en P-våg men inte ett QRS-komplex dvs ingen överledning från förmaket till kammaren. Detta kallas AV-block-II och är vanligt hos friska yngre personer och kan bero på ökat vaguspåslag eller skador i hjärtat t.ex ärrvävnad i AV-noden efter hjärtinfarkt. Kan bli aktuellt med pacemaker till patienten om den påvisar symptom som yrsel eller svimning osv.

AV-block III: P-vågorna uppkommer med en viss regelbundenhet. Kammarfrekvensen är långsam men regelbunden. Det allvarliga är att det inte finns en relation mellan P-vågorna och QRS-komplexet. De uppkommer oberoende av varandra. Sinusknutan fungerar men inga P-vågor leds vidare genom AV-knutan. Istället uppkommer en ersättningsrytm nedanför den sjuka AV-knutan som leder till kammarkomplexen med låg frekvens. Detta är ett livshotande tillstånd och kräver omedelbar insättning av pacemaker.

- **Supraventrikulära extraslag**

Extraslag är lätta att identifiera eftersom de avviker från hjärtats normala frekvens. Dessa kan bero på att AV-noden eller purkinjefibrer initierar en ventrikelkontraktion i otakt med SA-noden. Supraventrikulära extraslag uppträder i förmak eller AV-noden → ger normala QRS-komplex. Ser i regel lika ut som övriga QRS-komplex men saknar P-vågen innan.

- **Ventrikulära extraslag**

Uppstår i kamrarna och kännetecknas av att P-vågen saknas före QRS-komplexen. Breddökat QRS-komplex.

- **Förmaksflimmer**

Beror på oförmåga till koordination av impulsspridningen i förmaken och är för det mesta ofarligt. På EKG visar det sig som avsaknad av P-våg och oregelbundna intervall mellan R-vågorna. Vi ser inte tydliga P-vågor med samma utseende för varje QRS-komplex. Detta beror på att sinusknutan inte levererar regelbunden depolarisation hela tiden. De elektriska impulserna startar från olika delar av förmaken och går i olika riktningar. Avsaknaden av P-vågen kan också bero på att aktionspotentialen startar i AV-noden. Förmaken pumpar inte riktigt, det småflimrar hela tiden. Detta innebär en risk för att blodflödet inte blir högt i förmaken och att blodet leverar sig i förmaken och blodproppar bildas och lossnar → stroke. Detta kan behandlas med elkonvertering för att återställa elektriska aktiviteten i sinusknutan. De med kroniskt förmaksflimmer kan behöva livslång blodförtunnande behandling såsom direktverkande orala antikoagulantia.

- **Kammarflimmer**

Ventrikelflimmer syns som oregelbundna vågor.

Hjärtmuskelskador:

- **STEMI**

Hjärtinfarkt är en annan typ av ischemisk hjärtsjukdom och beror oftast på plackruptur eller blödning inne i placken. Det kan bl.a delas in i en **ST-höjningsinfarkt (STEMI)**. STEMI syns som ST-höjningar.

- **NSTEMI**

Hjärtinfarkter kan också delas in i **icke ST- höjningsinfarkt (NSTEMI)**. NSTEMI visar nödvändigtvis ingenting på EKG men kan synas som onormala ST-segment.

Se lärandemål om hjärtinfarkter för mer info om STEMI och NSTEMI.

- **Myokardit**

Myokardit är ospecifika, men kan likna perikardit; vilka syns som generella konkava ST-höjningar och sänkt PQ-segment.

Se separat lärandemål om myokardit.

Redogöra för verkningsmekanismer av läkemedel som används vid behandling av arytmier (Klass Ia, Ib, Ic, II, III och IV läkemedel).

Behandlingen av arytmier, eller oregelbunden hjärtrytm, varierar beroende på typen av arytmier, symtomens allvarlighetsgrad och patientens individuella hälsotillstånd.

Klass I: kallas oftast för "membranstabiliserande" läkemedel. Dessa **blockerar hjärtats natriumkanaler**. Inflöde av natrium minskar → depolarisationen bromsas → tar längre tid för aktionspotentialen att fortplantas. SA- och AV-knutan påverkas i mindre grad eftersom de har en kalciumberoende depolarisation istället. Klass I-antiarytmika uppvisar ofta **use dependence**

effekter då dessa läkemedel binder starkast till öppna eller inaktiva kanaler för att resultera i en hämning av natriumkanaler. Klass I läkemedel delas in i tre underklasser: Ia, Ib, och Ic:

→ Klass Ia

Disopyramid är ett exempel på ett klass Ia läkemedel. De binder till öppna natriumkanaler. Klass Ia läkemedel har en **negativ inotrop** effekt → hjärtats kontraktilitet minskar. Det resulterat i svagare hjärtsammandragningar och minskad blodpumpning. Det blir svårare för aktionspotentialen att utlösas vilket är önskvärt vid arytmier då vi vill minska belastningen på hjärtat. Dessutom kommer dessa läkemedel förlänga repolarisationen genom att binda till kaliumkanaler (vilket indikerar lite klass III effekt) som då resulterar i en förlängning av aktionspotentialens duration.

→ Klass Ib

Lidokain är ett exempel på klass Ib antiarytmika som också är ett klassiskt lokalanestetika-läkemedel. Dessa binder till både öppna och inaktiva natriumkanaler. Dessa har en snabb inverkan pga en snabb association och dissociation från natriumkanaler. Läkemedlet binder svagt till kaliumkanaler som istället förkortar aktionspotentialens duration. Normal hjärtrytm påverkas inte men prematura hjärtslag (extra hjärtslag som inträffar tidigare än förväntat) hindras eftersom kanalerna fortfarande är blockerade. Detta kan minska överdriven elektrisk excitabilitet i hjärtcellerna och därmed hämma prematura hjärtslag.

→ Klass Ic

Flekainid och *Propafenon* är exempel på klass Ic antiarytmika. Dessa associerar och dissocierar mycket långsammare. De har en mycket stark bindning till natriumkanaler och lossnar väldigt långsamt vilket gör att de har en effekt även på normala hjärtrytmen. Initieringen av effekten är således vad som kommer ta tid, själva aktionspotentialdurationen påverkas inte. Läkemedlena kan även inhibera konduktionen i His-fibrerna och purkinjefibrerna vilket resulterar i en förlängning av QRS-komplexet (grafiska representationen av EKG:t, *se lärandemål ovan detta*).

Klass II: dessa är **betareceptorantagonister** (betablockerare). *Atenolol*, *Bisoprolol* och *Metoprolol* är olika exempel på läkemedel i denna klass. De har till uppgift att sänka hjärtfrekvensen → **negativ kronotropi**. Detta sker genom att dämpa impulsbildningen i sinusknutan vilket dämpar impulsöverledningen i AV-knutan → **negativ dromotropi** (= hjärtats ledningsförmåga). De minskar även kontraktionskraft → **negativ inotropi**.

Klass III: *Amiodaron* och *Sotalol* är exempel på antiarytmika i denna klass. Dessa **blockerar kaliumkanaler** → blockerar utflöde av kalium → resulterar i en långsammare repolarisation och en förlängning av aktionspotentialen. Refraktärperioden kommer också att öka → kommer ta längre tid innan muskelcellen kan kontrahera igen. Tidsintervallet då cellen kan påverkas av

onormala impulser minskar. Dessa läkemedel kan också påverka andra kanaler såsom natriumkanaler, kalciumkanal och beta-receptorer.

Klass IV: Dessa är **kalciumkanalblockerare** → hämmar kalciuminflödet. Dessa blockerar inflöde av kalcium i SA-, AV-knutan och hjärtat. Det finns tre olika klasser av kalciumflödeshämmare; hjärts selektiva, kärlselektiva och de som sitter mitt emellan. *Verapamil* är hjärts selektiv och *Diltiazem* är ett läkemedel som verkar mitt emellan. Klass IV läkemedel dämpar automaticiteten i SA-knutan (=hjärtats naturliga pacemakerceller) (**negativ kronotropi**), och överledningen av AV-knutan (**negativ dromotropi**) eftersom de är beroende av kalciuminflöde för depolarisation. Det kommer även resultera i en minskad hjärtkontraktilitet (**negativ inotropi**).

Redogöra för hjärtstopps (sudden cardiac death) orsaker, sjukdomsmekanismer och kliniska konsekvenser.

Sudden cardiac death (SCD) innebär plötslig och oväntad död till följd av en dödlig arytm som asystole eller förlängd ventrikelfibrillation. 80-90% av alla fall av SCD orsakas av kranskärslssjukdom, men uppvisar inte tecken på nekros även om orsaken var ischemi i hjärtmuskulaturen. De flesta dödliga arytmerna orsakas av elektrisk irritabilitet i myokardium, snarare än via retledningssystemet. Prognosen för patienter med risk för SCD förbättras vid inplantering av pacemaker eller defibrillator. Den vanligaste orsaken till plötslig hjärtdöd hos yngre idrottare är hypertrofisk kardiomyopati. Den vanligaste orsaken hos äldre är ischemisk hjärtsjukdom.

Redogöra för inflammatoriska tillstånd i hjärtats (endokardit, myokardit och perikardit) morfologi, orsaker, sjukdomsmekanismer och kliniska konsekvenser.

Endokardit = inflammation i endokardiet och drabbar oftast klaffarna. Man ser det som vegetationer makroskopisk. Det orsakas av infektioner (bakterier) och diagnostiseras mha ultraljud och blododling. Endokardit delas in i **akut** och **subakut** endokardit.

Dess symptom är liknande där det vid båda tillstånd föreligger **symtom** såsom:

- Svajande feber
- Sjukdomskänsla
- Septisk embolism

Vid **akut endokardit** är hastigt insjuknande samt klaffdestruktion. Akut endokardit orsakas av streptokocker/stafylokocker.

Vid **subakut endokardit** är det istället ett smygande insjuknande och sällan någon klaffdestruktion. Subakut endokardit orsakas av enterokocker (HACEK = förkortning mha första bokstaven i varje bakteriers namn).

En vanlig klinisk komplikation till följd av endokardiet är **hjärtsvikt**. Det finns också även endokardit som är **icke-infektiös** vilket ger upphov till tillstånd såsom **NBTE** (fenomen vid hyperkoagulativa tillstånd som en spridd cancer) eller **SLE** (Libman-Sacks endokardit).

Myokardit = inflammation i myokardiet. Oftast viral etiologi. Om det är en bakteriell infektion så har den förmodligen spridits från en endokardit. Kan också orskas av andra mikroorganismer såsom en parasit, trypanosoma crusi vilket ger upphov till chagas sjukdom. Inflammatoriska sjukdomar såsom SLE eller toxisk reaktion från läkemedel eller cytostatika kan även vara orsakar till myokardit. Efter läkning kan det finnas kvarvarande fibros/dyskinetiska områden.

Symtom vid myokardit:

- Variabelt → från asymptomatisk till debut med akut hjärtsvikt.
 - Arytmier är en vanlig presentation.
- Vanligt med bröstsmärta.
- Dilaterad vänsterkammare
- Kan ha ST-höjningar (generella)
- Kan ha förhöjda troponiner.

Perikardit = inflammation i hjärtsäcken. Förekommer efter hjärtinfarkt och hjärtoperation, sk. **Dresslers syndrom**. Kan vara ett delfenomen vid systemisk sjukdom (som uremi, SLE eller metastatisk cancersjukdom). Om primär är det oftast virusorsakad. Bakteriell perikardit förekommer som spridning av en annan infektion i området såsom pneumoni.

Symtom vid perikardit:

- Variabelt → från atypisk bröstsmärta till hjärttamponad.
- Orsakar utgjutning av vätska i hjärtsäcken med varierande utseende beroende på etiologi (fibrinös, purulent/varig, blodig).
- Efter läkning/vid kronisk sjukdom kan kraftig fibros uppstå (konstriktiv perikardit).
 - Hjärtat kan inte expandera i diastole.
 - Tillstånd med kliniskt överlapp med restriktiv kardiomyopati

Redogöra för hypertensiv hjärtsjukdoms morfologi, orsaker, sjukdomsmekanismer och kliniska konsekvenser.

Hypertensiv sjukdom orsakas av högt blodtryck. Leder till pressure overload → vänsterkammarrhypertrofi. Detta beror på att kardiomyocyter kompenserar det höga trycket genom att växa och bilda fler sarkomerer. De kan då kontrahera med mer kraft. Sjukdomen kan vara asymtomatisk, men kan också orsaka ischemisk hjärtsjukdom genom att förvärra aterosklerotiska plack, leda till njurskador eller stroke.

Redogöra för kongenitala hjärtsjukdomars orsaker, patofysiologi, morfologiska förändringar och kliniska konsekvenser (höger-vänster-shuntar: förmakseptumdefekt, ventrikelseptumdefekt, ductus arteriosus persistens, vänster- höger-shuntar: Fallots tetrad och transposition av de stora artärerna samt obstruktiva lesioner: coarctatio aortae).

De flesta medfödda hjärtsjukdomar beror på öppning mellan hålrum som vanligtvis inte finns (koppling mellan stora och lilla kretsloppet).

Det är om blodet passerar från höger till vänsterkammaren, eller tvärtom på ett sätt det vanligtvis inte ska göra som avgör om man får en **vänster-höger** eller **höger-vänstershunt**.

→ **Höger-vänstershuntar** leder till **medfödd cyanotisk hjärtsjukdom**.

Tillstånd då blod går (shuntas) från lilla till stora kretsloppet (=från höger kammare till vänster). Syrefattigt blod späder ut syrerikt blod vilket leder till cyanos. Alla former av shuntar innebär en risk för **paradoxal embolisering** då venösa proppar går in i artärsystemet. Så om man har en propp i benet kan man få en emboli till lungorna, men om du har en shunt kan du få en stroke istället, då den passerar förbi lungorna direkt in i artärsystemet. Storleken på defekten avgör vad man har för symptom och allvarlighetsgraden. Vänster- högershuntar är dock vanligast i och med att trycket är högre på vänster sida än på höger sida av hjärtat.

Exempel på höger-vänster-shuntar är **fallots tetrad** och **transposition av de stora kärlen**.

- **Fallots tetrad**

Syndrom med en stor ventrikelseptumdefekt (VSD) med överridande aorta vilket betyder att mynningen för aortaklaffen ligger direkt ovanför VSD. Man drabbas också av pulmonalisstenos som leder till högerkammarehypertrofi. Fallots tetrad kan tänkas som en stor VSD med snabb utveckling till höger-vänster shunt. Ett tecken på fallots triad är ett nyfött barn med blåa läppar och tunga (central cyanos).

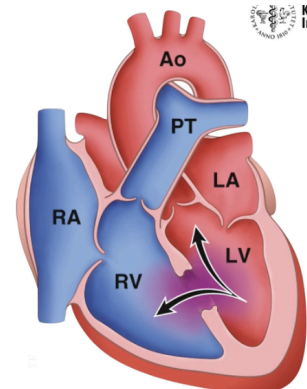
- **Transposition av de stora kärlen**

Innebär att aorta och a. pulmonalis bytt plats. Detta måste vara kombinerat med en annan defekt för att det ska vara förenligt med liv efter födseln. Man måste ha en VSD, ASD eller PDA.

→ **Vänster-högershuntar:**

Vid **vänster-högershuntar** shuntas blodet från vänster kammare till höger. Man har således mer blod i höger kammare och ett högre blodflöde i lungkärnen. Det här leder med tiden till en remodellering av lungkärnen och pulmonell hypertension. När högerkammare arbetar mot ett högre tryck får man högerkammarehypertrofi och hjärtsvikt → högerkammarehjärtsvikt. Det höga trycket i höger hjärthalva kan också leda till att shuntan byter riktning (blir en höger-vänster shunt istället) vilket leder till **Eisenmengers syndrom** som kan resultera i cyanotisk hjärtsjukdom.

Exempel på vänster-höger-shuntar är **atriumseptumdefekt, ventrikelseptumdefekt** och **patent ductus arteriosus (PTA)**.



- **Atriumseptumdefekt (ASD)**

Orsakas av otillräcklig växt av septum secundum. Spontanslutning är ovanligare än vid VSD. Vid otillräcklig slutning av *foramen ovale* men tillräckligt långa septa så har man en *patent foramen ovale*. Detta är vanligt förekommande och ger oftast inga symtom. Man har dock hittat viss koppling till stroke, migrän och dykarsjuka.

- **Ventrikelseptumdefekt (VSD)**

= en misslyckad slutning av septum i kamrarna. Sitter oftast basalt i den membranösa delen. VSD är det vanligaste medfödda hjärtfelet och sluts oftast spontant. Vanligaste orsaken är pulmonell hypertension.

- **Ductus arteriosus persistens = patent ductus arteriosus (PDA)**

PDA innebär att ductus arteriosus inte är sluten. Det ger ett kraftigt blåsljud då detta uppstår i aortan där det är högt tryck. Oftast ofarlig som de tidigare (vissa undantag).

→ **Obstruktiva medfödda hjärtsjukdomar**

= är aortastenosis (**coarctatio aorta**) och pulmonalisstenos. Det förstnämnda är ett tillstånd som beror på en förträngning av aorta pre- eller postduktalt, dvs innan eller efter ductus arteriosus (upptäcks som spädbarn resp. vuxen). Detta kan förekomma isolerat eller tillsammans med PDA. Detta avgör om man får symtom tidigt eller i vuxen ålder. Den **postduktal isolerade** kan orsaka sekundär hypertension med lägre blodtryck i nedre extremiteter hos vuxna än övre. Om den förekommer **preduktalt med PDA** så leder det till cyanos i nedre kroppshalva. Blodet kommer shuntas från höger kammare och lungkärnen ut i kroppen → högerkammaren hypertroferar för den försörjer en större del av kroppen (tänk en snabb höger-vänstershunt).

Sammanfattning:

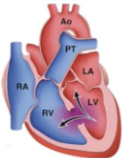
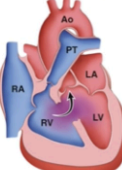
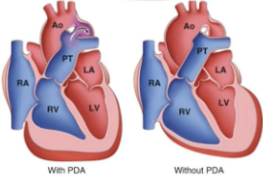
	Tillstånd	Illustration	Komplikationer
Vänster-höger shuntar	Atriumseptumdefekt (ASD) Ventrikelseptumdefekt (VSD) Patent ductus arteriosus (PDA)		Pulmonell hypertension Övergång till höger-vänster shunt
Höger-vänster shuntar	Fallots tetrad Transposition av de stora kärlen		Cyanotisk hjärtsjukdom
Obstruktiv medfödd hjärtsjukdom	(Aortastenosis) (Pulmonalisstenos) Coarctatio aorta		Sekundär hypertension (om isolerad) Höger-vänster shunt (om samtidig PDA)

Bild: Robbins Basic Pathology

Redogöra för de vanligare förekommande kardiomyopatiers orsaker, sjukdomsmekanismer och kliniska konsekvenser inkluderande genetik och molekylära mekanismer.

Kardiomyopatier är inte sjukdomar som orsakas av ischemisk, klaff eller hypertonisk hjärtsjukdom. Det är istället sjukdom som **direkt drabbar myokardiet**.

Det finns olika typer av kardiomyopatier, dessa är de vanligaste:

Dilaterad kardiomyopati:

Orsakas av:

- Genetik (defekta cellskelettproteiner)
- Tillstånd/sjukdom som ger direkt hjärtmuskelskada (som myokardit).
- Toxiner (som alkohol)

Sjukdomsmekanism:

- Systolisk dysfunktion
- Dilaterad ventrikel
- Hjärtat antar form som vid långvarig ischemisk hjärtsjukdom eller klaffinsufficiens (**volume overload**).
- Histologi varierar, man kan se tecken till gamla skador som fibros.

Hypertrofisk kardiomyopati är främst en genetisk sjukdom och är den vanligaste orsaken till plötslig hjärtdöd hos yngre idrottare.

Det orsakas av:

- Defekta sarkomerproteiner t.ex troponin.

Sjukdomsmekanism:

- Diastolisk dysfunktion med nedsatt kammarvolym pga kraftig hypertrofi.
- Dilaterad förmak
- Kraftig hypertrofi kan leda till outflow tract obstruction (mitralklaff slår mot förtjockad septum).
- Hjärtat antar en form som vid aortastenosis eller långvarig hypertoni (**pressure overload**).
- Histologiskt ser man kraftig hypertrofi och "myocardial fiber disarray", dvs att fibrerna ligger hipp som happ, man kan också se mindre områden med fibros.

Restriktiv kardiomyopati:

Sjukdomsmekanism: Restriktiv kardiomyopati är en typ av hjärtsjukdom som innebär att hjärtmuskeln blir stuv och mindre elastisk än normalt. Detta resulterar i att hjärtat har svårt att fyllas med blod under diastolen → minskad hjärtfyllnad och minskad slagvolym.

- Orsakas av tex inlagringssjukdomar som *amyloidosis* eller *strålningsskador* efter en bröstcancer.
- Globalt är *endomyokardiell fibros* en vanlig orsak till restriktiv kardiomyopati.

- Histologiskt kan inlagringar ses (amyloid) och fibros. Det leder till en dystolisk dysfunktion då hjärtat blir stelt och inte kan fylla hela kammaren.

Arytmogen kardiomyopati:

- Orsakas av mutationer i gener som kodar för desmosomproteiner som ansvarar för cell till cell kommunikationen.
- Histologiskt kan man se fettinlagring framförallt i högerkammaren.
- Kan orsaka allvarliga arytmier hos ffa yngre idrottande personer.

Sammanställning:

	Mekanism vid hjärtsvikt	Exempel på orsaker	Exempel på tillstånd med liknande symptombild och hjärtmorfologi
Dilaterad kardiomyopati	Systolisk dysfunktion	Genetik (cytoskelettproteiner), Sjukdom/tillstånd som ger direkt hjärtmuskelskada (myokardit), Toxisk skada (alkohol)	Ischemisk hjärtsjukdom, Klaffinsufficiens (Volume overload-tillstånd)
Hypertrofisk kardiomyopati	Diastolisk dysfunktion	Huvudsakligen genetik (sarkomerproteiner)	Hypertensiv hjärtsjukdom, Aortastenosis (Pressure overload-tillstånd)
Restriktiv kardiomyopati	Diastolisk dysfunktion	Amyloidos, Strålskada, Idiopatisk	Perikardiell konstriktion
Arytmogen kardiomyopati	Systolisk dysfunktion	Genetik (desmosomproteiner)	-

Koppla samman morfologiska avvikelser i hjärtat till sjukdomstillstånd och relatera till den normala fysiologin, elektrofysiologi och anatomi inkluderande innervering och kärlförsörjning samt hjärtmuskulaturens kompensatoriska mekanismer.

Kammarhypertrofi → uppstår till följd av pressure overload, dvs kammaren arbetar mot för högt tryck.

Kammardilatation och atriumdilatation → uppstår pga volume overload, dvs volymen i kammaren/förmaken blir för hög → kardiomyocyter sträcks ut → dilatation.

Biokemi och nutrition

Beskriva rollerna av antioxidanter från födan och som kosttillskott, med fokus på vitamin A, C och E samt selen, i cellernas skydd mot oxidationsskador.

Vitamin E: är en antioxidant för den är fettlöslig och kan reagera med lipid peroxidas-radikaler (ROO*). När den tar upp radikalen bildas Vitamin E semiquinone. Det är den reaktiva formen av vitamin E som måste reduceras för att bli den ursprungliga vitamin E formen. Vitamin E är således permeabel för cellmembranet.

Vitamin C: Den reducerade formen av vitamin C kan reducera vitamin E men kommer då själv oxideras och bli ascorbinradikalen (=vitamin C radikalen). Två av dessa radikaler kan dela på sina operade elektroner så att den ena molekylen får båda elektroner och bildar den reducerade formen av vitamin C (den vanliga formen = ascorbat) och den andra bli den oxiderade formen av vitamin C s.k dehydroascorbic acid. Den oxiderade formen reduceras i sin tur mha tioredoxinreduktas (innehåller selen) och NADPH.

Vi ser ett mönster här där vitamin E är beroende av vitamin C som i sin tur är beroende av selen. På så sätt kan vitamin E och C tillsammans agera som skydd mot oxidationsskador.

Selen: viktigt protein som innehåller selenocystein som gör de reaktiva och som används i den aktiva ytan. Selen har viktig funktion i selenocystenamminosyran.

Översiktligt beskriva förekomst i kost samt brist- och toxicitetssymptom avseende vitaminerna A, C, E samt selen.

Vitamin A: A-vitaminbrist anses vara den enskilt största orsaken till blindhet i världen. Kroppen kan lagra A-vitamin, framför allt i levern som retinylestrar, men i viss mån även i lungor, njurar och fettväv. Detta lager kan täcka behovet av vitaminet under några månader, om A-vitamin skulle saknas i kosten. Symptom vid vitamin A-brist är försämrad mörkersyn, försämrad tillväxt hos barn, tecken på nedsatt immunförsvar, aptitlöshet och torr hud. Höga doser A-vitamin är giftigt och kan leda till allvarlig förgiftning. Huvudvärk, illamående, synrubbningar och irritation är exempel på symptom vid för högt intag av A-vitamin.

Vitamin C: kan ge upphov till **skörbjugg** eller "skurvy". Beror framförallt på brist av vitamin C i deras roll som kofaktor till prolylhydroxylas vilket behövs för bindväven (syntesen av kollagen). Vitamin C finns främst i citrusfrukter. Högt intag C-vitamin kan orsaka till exempel diarré och möjligtvis också njursten hos känsliga personer

Vitamin E: Brist på vitamin E är relativt sällsynt. Men, prematura barn och personer med sjukdomar som ger kronisk lågt fettupptag från tarmen är exempel på grupper som är mer utsatta för brist på vitaminen. Symptom på vitamin E-brist är neurologiska förändringar, som till exempel ostadig gång. För mycket kan leda till illamående, diarré samt minska blodets förmåga att levra sig.

Selen: lokalt kan leda till **Keshan's sjukdom** som är en kardiomyopati eller **Kashin-Beck's sjukdom** som leder till deformiteter i armar och ben då brosket inte fungerar vid selenbrist. Selen i högre doser är giftigt. Ett för högt selenintag kan påverka mag- och tarmkanalen samt försämra tillväxt av hår och naglar

Redogöra för postulerade mekanismer för hur ROS orsakar lipoxidering av lipoproteiner samt membranskada och ferroptos.

Väteperoxid reagerar med metalljoner och omvandlas till hydroxylradikaler. Dessa kan sedan oxidera lipider och skadar då lipoproteiner och membran. För hög oxidation leder bl.a till en ökad mutationmängd och sjukdomar såsom carcinogenes, diabetes och ateroskleros osv. Cellen kan också dö i olika former t.ex apoptos, nekros och ferroptos. Det sistnämnda är en celldöd beroende på lipidperoxider som induceras av järnatomer. Får man för mycket järn och syreintermediärer kan man få lipidperoxider.

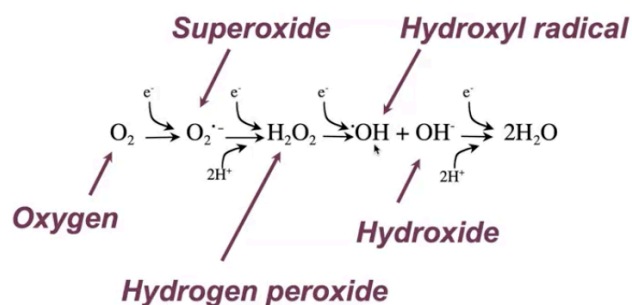
Begreppet reaktiva syreradikaler samt reaktiva syreföreningar (=syrespecies, ROS), vilka de huvudsakliga formerna av dessa är och hur de bildas.

Reaktiva syreintermediärer (ROS) oxiderar lätt olika molekyler (proteiner, nukleinsyror, lipider, lågmolekylära ämnen) medan "antioxidanter" samt "enzymmer med antioxidantfunktion" tenderar till att reducera antingen ROS-molekyler direkt eller reducera oxiderande molekyler.

De viktigaste ROS är de som bildas från syre. Syre i sig räknas inte som ROS.

Olika typer av ROS:

Superoxid: om syre reduceras med en elektron (tillförs) så får man superoxid. Detta bildas i kroppen hela tiden mha *flavinnehållande* enzymer och elimineras genom att den reduceras ytterligare med en elektron och två protoner för att bilda väteperoxid.



Väteperoxid: Bildas om superoxid reagerar med en elektron och 2 vätejoner mha *superoxiddismutas*. Omvandling av väteperoxid till vatten sker med *katalas*. Viktig signalmolekyl. Även *peroxiredoxiner* reducerar väteperoxid till vatten.

Hydroxylradikal: bildas om väteperoxid reduceras med ytterligare en elektron. Den delas då till en hydroxylradikal och en hydroxidjon. Radikalen är jättereaktiv och kan förstöra mycket i cellen. Eliminering sker genom att den reduceras med ytterligare en elektron och två vätejoner; då får man bara vatten.

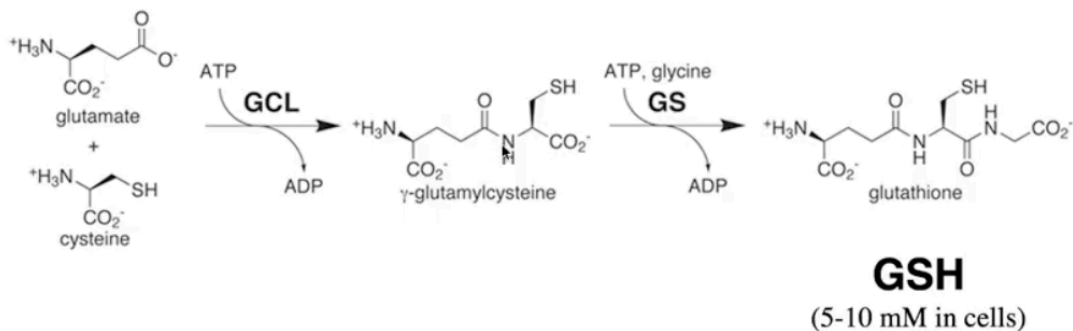
Beskriva effekterna av reaktiva syreradikaler samt reaktiva syreföreningar (=syrespecies, ROS) samt hur de elimineras.

Dessa är viktiga i kroppen då de behövs i rätt nivåer för signalering. I för höga mängder så orsakar de dock **oxidativ stress** vilket orsakar skador på vävnaderna. Därför har vi antioxidantsystem. Sjukdom eller bristande cell-och organfunktion kan uppstå vid onormal balans mellan ROS och antioxidanter. Effekterna av oxidativ stress blir att olika delar av cellen kan skadas genom kemisk oxidation. Detta leder till endast en cellfunktion. Till en början försöker cellerna överleva genom att öka antioxidantsystemet. Detta görs mha transkriptionsfaktorn **Nrf2**. Ökad oxidation i cellen kan även leda till ökad mutationsfrekvens vilket kan orsaka sjukdomar. Därför är det viktigt att man håller dessa syre intermediärer i rätt nivå.

Se lärandemålet ovan om hur de elimineras.

Redogöra för glutations struktur (oxiderad och reducerad form) samt funktion.

Glutationer (GSH) är en del av antioxidantsystemet i kroppen.



Glutation är en grupp av tripeptider som består av aminosyrorna glutaminsyra, cystein och glycin. Glutation fungerar genom att donera en väteatom till fria radikaler, vilket neutraliserar dem och gör dem mindre skadliga. Dessutom kan glutations regenerera andra antioxidanter som vitamin C och E, vilket ökar deras förmåga att fortsätta att neutralisera fria radikaler. Detta görs genom att enzymet reducerar ett oxiderat substrat till en reducerad produkt t.ex väteperoxid till vatten. Under denna reaktion oxiderar GSH och bildar **glutationdisulfid** (GSSG). I cellerna är det bara små mängder GSSG, det finns nästan enbart i reducerad form. Glutationreduktas reducerar GSSG tillbaka till GSH mha NADPH.

Redogöra för funktionen av superoxiddismutas, katalas, glutathionperoxidas, thioresoxin och peroxiresoxin

Superoxiddismutaser är enzymer som är gjorda för att ta hand om **superoxider**. De kan reducera superoxid vidare till väteperoxid.

Katalaser är ett hemprotein som kan reducera väteperoxid direkt till vatten och syrgas.

Glutathionperoxidaser är ett selenoprotein som reducerar peroxider (bl.a väteperoxid) genom oxidation av glutathion. *Se ovan.*

Thioresoxin är ett seleninnehållande redoxprotein som omvandlar oxiderade enzymer till sin grundform.

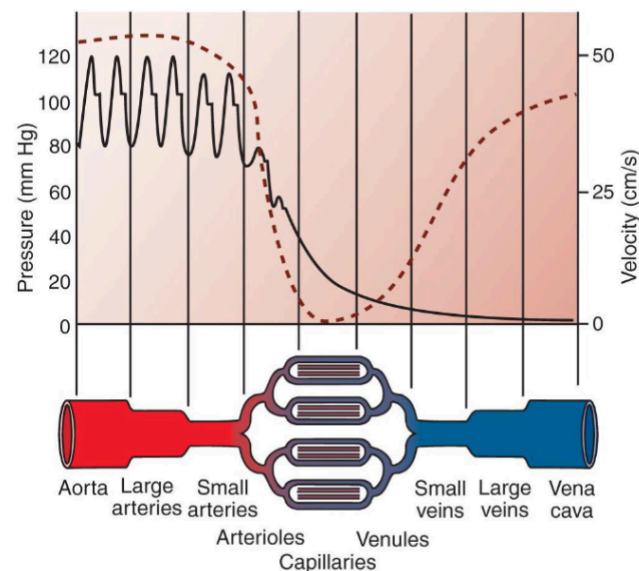
Peroxiresoxiner är cysteinberoende och kan reducera väteperoxid till vatten.

Cirkulation

Cirkulationsfysiologi och -farmakologi

Beskriva samt redogöra för faktorer som påverkar tryck, flödesmotstånd, flödes hastighet, sammansatt och enskild tvärsnittsyta samt blodvolymens fördelning i cirkulationsapparatens olika delar (artär, kapillär, ven), jämföra dessa i det pulmonella- och systemkretsloppet

Trycket i aorta ligger väldigt högt. Trycket måste falla genom hela kretsloppet för att blodet förflyttar sig från högt till lågt tryck. Det högsta trycket kommer vara efter vänstra kammaren (där aortan ansluter), och det lägsta trycket alldeles innan höger förmak, där v. cava tömmer sig. Det ser likadant ut i det pulmonella kretsloppet, men där är trycket lägre pga att arteriolerna i lungkretsloppet är lätt vasodilaterade (har lägre vilotonus). Vi har också en större kapillärbädd så i lungan har vi alltså fler kapillärer än vad vi har i hela systemet. Dessutom har vi lägre blodvolym i lungkretsloppet eftersom blodet inte ska ut i hela kroppen och det behövs därför inte lika mycket blod.



Diametern i ett kärl på artärsidan kommer minska fram till kapillärerna och sedan går diametern upp igen mot vensidan.

Tvärsnittsytan kommer vara jättestor när kapillärerna delar på sig.

Blodtrycket sjunker genom kretsloppet.

Flödes hastigheten kan vara beroende av tryck. Den är högst i aorta men fortfarande hög när vi närmar oss hjärtat. Väl vid hjärtat kommer trycket inte vara högt eftersom kärldiametern är större.

Redogöra för hur hematokriten påverkar blodets viskositet och hur detta inverkar på blodets flödesmotstånd

Hematokrit = ett mått på andelen röda blodkroppar i blodet → erytrocytvolymfraction.

Blod är en icke-homogen vätska dvs viskositeten är inte konstant. Viskositeten beror bl.a på hematokriten. En hög andel erythrocyter (hög hematokrit) leder till ökad viskositet. En hög viskositet leder i sin tur till högt flödesmotstånd och högt blodtryck.

Beskriva begreppen systoliskt tryck, diastoliskt tryck, medelartärtryck, pulstryck, perfusionstryck och transmuralt tryck.

Systoliskt tryck (SBP) = Det visar hur hård belastning kärlväggarna har just när hjärtat kramar ihop sig och skjutsar ut en volym blod.

Diastoliskt tryck (DBP) = Det mäter belastning mot kärlväggarna när hjärtat slappnar av för att fyllas med blod.

Pulstryck = (SBP - DBP). Pulstrycket är skillnaden mellan systoliskt och diastoliskt blodtryck. Det mäts i millimeter kvicksilver. Det representerar kraften som hjärtat genererar varje gång det drar ihop sig.

Perfusionstryck = Det blodtryck som krävs för att få genomblödning i en vävnad/hela systemet. Detta tryck är beroende av MAP och **CVP** (central venous pressure = **centrala ventrycket**).

Medelartärtryck (MAP) = Är ett mått på flöde, motstånd och tryck i artärerna under ett hjärtslag. Det är det genomsnittliga trycket per hjärtskykel och är tryckskillnaden på den artära och venösa sidan. Det är den mest drivande faktorn till perfusionstrycket för att i friska tillstånd är CVP ungefär 0. **MAP = DBP + (pulstrycket/3)** och **MAP = HMV * TPR**
MAP är beroende av hjärtminutvolymen (HMV) och den **totala perifera resistensen (TPR)**.

Transmuralt tryck = Transmuralt tryck är inom fysiologin skillnaden mellan intravaskulärt och extravaskulärt tryck, vilket i första hand innebär tryckskillnaden mellan insida och utsida av ett blodkärl. Trycket i kärlet ska vara högre än trycket utanför, på så sätt kan kärlet vara öppet.

Redogöra för samband mellan tryck, motstånd och flöde (Ohm's lag) samt hur förändringar i tryck, blodets viskositet, kärlets längd och kärlnradius påverkar vävnadsblodflödet.

Blodflödet till en vävnad är beroende av:

- **Radien** på kärlet.
- **Trycket i vävnaden.** Trycket på artärsidan behöver vara högre än vensidan. Ju högre tryckskillnad desto högre flöde.
- **Blodets viskositet.** Ju högre viskositet desto trögare flyter blodet.
- **Kärlets längd.** Ju längre ett kärl är desto större tryckskillnad kommer kärlet kräva.

Vi kan inte påverka alla dessa faktorer t.ex ett kärls längd.

Ohms lag sammanställer formeln för blodflöde och resistens som säger:

$$\text{Ohms lag: } F = \Delta P / R \text{ eller } \Delta P = F \times R$$

Tryckskillnaden är flödeshastigheten * resistensen. Detta är samma sak som:

$$\text{MAP} = \text{HVM} * \text{TPR}.$$

Se lärandemålet ovan.

Redogöra för faktorer som påverkar substansutbytet i kapillären.

Kapillärer har hand om vätske- och substansutbyte i en vävnad. Detta utbyte är beroende av olika faktorer:

- **Koncentrationsskillnad**

Flödet sker i koncentrationsgradientens riktning.

- **Typ av endotelceller vi har**

- **Kontinuerligt endotel:** Mellan endotelcellerna finns ett litet gap där vattenmolekyler och andra små molekyler kan ta sig igenom.
- **Fenestrerat endotel:** I vävnader där vi behöver ha ett ökat upptag/en ökad filtration (njuren och tarmen) så kommer det att underlättas av att hålen mellan endotelcellerna är större samt att det finns hål i endotelet (fenestrering). Det gör det lättare för tarmen att ta upp saker och njuren att avge saker.
- **Diskontinuerligt endotel:** På ställen där vi behöver leverera stora proteiner (levern) eller celler (benmärgen), då är endotelet diskontinuerligt.

- **Typ av substans**

Liten substans i storlek kommer transporteras lättare; större molekyler behöver transportprotein. Fettlösligt ämne kommer det krävas en aktiv transport (vesiklar).

- **Laddning**

Positivt laddade partiklar har lättare att diffundera över än oladdade partiklar, som i sin tur har lättare för sig att diffundera än negativt laddade partiklar

- **Flödeshastighet**

Vid snabbt blodflöde kommer det inte hinna ske så mycket utbyte per enhet blod. Det kan ur ett annat perspektiv vara gynnsamt med hög flödeshastighet för då kommer mer nytt blod komma till området och bär således med sig mer substans.

Förklara mekanismer för ödemuppkomst genom att tillämpa kunskap om de krafter som bestämmer transkapillärt vätskeutbyte (enl. Starling's lag).

Kapillärernas väggar är permeabla och vätska kan passera igenom vid olika tryck. Vatten kan röra sig fritt mellan endotelceller i alla kapillärbäddar. Det finns 2 olika tryck i kapillären som påverkar vätskeutbytet:

- **Hydrostatiskt tryck** = blodtrycket som utgörs mot kärlväggen.

När blodet kommer in i kapillären kommer det öka trycket som gör att vätska åker genom väggen till ett område med lägre tryck.

- **Kolloidosmotiskt tryck** = tryck orsakat av plasmaprotein främst albumin och immunoglobuliner.

Vatten kommer förflytta sig med osmos åt de utrymmen som har proteinerna. Plasmaproteinerna i blodet fungerar på så sätt och suger tillbaka vatten från interstitiet till blodet.

De två trycken vi nämnt finns både i kapillären och i interstitiet och har i normala fall högst tryck i kapillären men en förändring i något eller flera av dessa kan leda till **ödem** pga ökad filtration eller pga minskat venöst återflöde pga oförmåga att reabsorbera vätska.

Starlings lag = en ekvation som beräknar nettovätskeflödet. Ett negativt värde indikerar en reabsorption. Ett positivt värde betyder att vi har en filtration vilket är det allra vanligast.

$$V = CFC * [(P_c - P_i) - (\pi_c - \pi_i)]$$

Ödembildning:

- Ett **ökad hydrostatiskt tryck i kapillären** kommer leda till en ökad filtration.

Ökat tillflöde till kapillären samt ett minskat bortflödet på den venösa sidan (dvs mindre blod som "åker ut" ur kapillären) kommer öka hydrostatiska trycket. Detta kan ske vid stillasittande eller om hjärtats pumpkraft minskar som vid hjärtsvikt. Om man har en blodpropp på vensidan som stoppar blodflödet kommer vi få ett vätskeutflöde i kapillären.

- En brist på plasmaproteiner (= **minskad kolloidosmotiskt tryck i kapillären**) kommer också leda en ökat utfiltration och ödemuppkomst.

Ett exempel är *kwashiorkor* som innebär allvarlig proteinbrist. Även lever och njurskador leder till minskning i plasmaproteiner. Proteinbrist gör att blodet inte har samma förmåga att återabsorbera vätska.

- Vid en **inflammation** sker en vasodilatation → ökad värme och ökat blodflöde → ökat **hydrostatiskt tryck** i kapillären.

Det frisätts också faktorer som ökar kärlpermeabiliteten. Endotelet går från ett semipermeabelt membran som inte tillåter större proteiner att passera till att de nu kan passera. Detta gör så att det **kolloidosmotiska trycket i interstitiet ökar** kraftigt → vätska som filtrerats ut kommer då stanna i vävnaden.

- Blockad i lymfsystemet.

Ca 10% av blodflödet returnerar i lymfa. Obstruktion av lymfkärlen kommer därför leda till svullnad. Ett exempel är *elephantiasis* (ej vanligt i Sverige) eller när delar av lymfsystemet tagits bort i samband med kirurgi för cancertumörer. Lymfödem vid mastektomi är vanligare.

Definiera och förklara patomekanismer bakom uppkomst av följande begrepp: transudat och exudat, olika kaviteter (pleura, peritoneum), empyem, stas, ödem.

Transudat: Icke-inflammatoriskt orsakad vätska. Transudat är vätskor som passerar membran eller sipprar genom vävnad eller ut i vävnaders extracellulära utrymmen. Transsudat är tunnflytande och innehåller få celler eller proteiner. Består i huvudsak av blodplasmans vatten.

Exudat: Inflammatorisk betingad pleuravätska. Exsudat är vätskor, celler eller cellprodukter som långsamt utsöndras från blodkärl från oftast inflammerade vävnader. Detta vätskeutträde har högt proteininnehåll och kan innehålla blodkroppar. Efter 4 dagar vid lobär pneumoni så ser man degraderade erythrocyter och fibrinopurulent exsudat i alveolerna på histologiska bilder.

Empyem: Förekomst av var i kroppshåligheter.

Olika kaviteter:

- **Pleura**

= Pleura är ett seröst membran som viks tillbaka på sig självt för att bilda en tvåskiktad membranös lungsäcks säck.

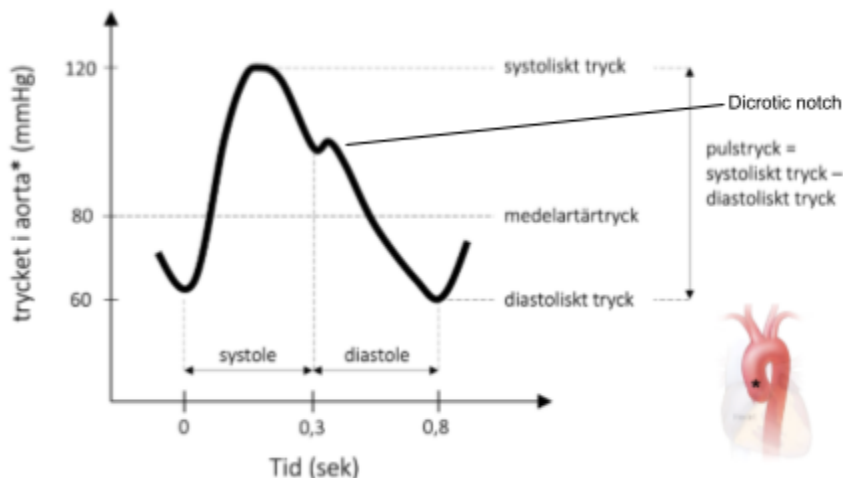
- **Peritoneum**

Peritoneum är det serösa membranet som klär bukhålan.

Stas: vid blockad i det stora kretsloppet kommer blockaden från vänster hjärthalva. Finns det blockad i lungan kommer den blockerande agensen från höger hjärthalva. Stas innebär att blodets passage är blockerad så att blodet inte kan strömma igenom. Stas uppstår alltid bakom den hjärthalva som visar en insufficiens. Det innebär således att om det är insufficiens i vänster hjärthalva kommer det resultera en stas i lungorna. Stas visar en extra ansamling av röda blodkroppar. Det leder i sin tur en vätskeansamling (=ödem) istället för luft.

Beskriva den normala artärtryckskurvans utseende samt redogöra vilka fysiologiska faktorer som påverkar det systoliska blodtrycket, det diastoliska blodtrycket, medelartärtrycket och pulstrycket.

Artärtryckskurvan mäts via en tunn plastslang som placeras i radialisartären eller i femoralisartären. Kurvan är ämnad för att öka förståelsen för vad blodtryck är och hur det påverkas av fysiologiska tillstånd.



Normal artärtryckskurva: Bild ovan är ett exempel på hur en tryckkurva ser ut hos en ung och frisk individ. Bilden visar trycket i aortalumen under systole/diastole. Kurvan visar att trycket stiger snabbt under systole tills den når ett max (systoliskt tryck). Därefter sjunker trycket successivt till en lägsta nivå (diastoliskt tryck). Skillnaden mellan systoliskt och diastoliskt tryck kallas **pulstryck**. Under diastole slappnar vänsterkammaren av och fylls på med nytt blod från förmaken. Diastole inleds när aortaklaffen stängs.

Det ses som en liten tryckstegring i artärtryckskurvan (kallas **dicrotic notch**). Den elastiska aortaväggen (som spändes ut under systole) fjädrar tillbaka och ytterligare blod pressas ut i perifera artärer, arterioler och kapillärer. I takt med att blodet flödar från aorta till artärsystemet (och inget nytt blod tillförs då aortaklaffen är stängd) sjunker trycket gradvis i aortalumen till en lägsta nivå, det diastoliska trycket.

Medeltrycket under hela hjärtcykeln (medelartärtrycket) representeras av arean under kurvan dividerad med hjärtcykelns duration. Medelartärtrycket kan uppskattas mha följande formel:

$$\text{Medelartärtryck} = \text{diastoliskt tryck} + (\text{pulstryck}/3)$$

Vilka faktorer påverkar det systoliska blodtrycket?

- **Slagvolym**

En större slagvolym orsakar en kraftigare tryckstegring i aorta och därmed ett högre systoliskt artärtryck.

- **Kontraktilitet**

En mer kraftfull kontraktion av vänster kammare leder till att slagvolymen skjuts ut mycket snabbare i aorta vilket leder till en mer uttalad tryckstegring och ett högre systoliskt artärtryck.

- **Artärväggens elasticitet**

Om aorta är stel kommer slagvolymen orsaka ett högre tryck i kärlet (högre systoliskt artärtryck).

- **Systemvaskulär resistens**

Om den systemvaskulära resistensen ökar (tex då arteriolerna kontraheras) ska samma slagvolym fylla ett "mindre rör" och det systoliska trycket blir högre.

Vilka faktorer påverkar det diastoliska blodtrycket?

Faktorer som påverkar detta är:

- **Systemvaskulär resistens**

Detta är den viktigaste faktorn som påverkar hur snabbt blodet tömmer sig från aorta. Högre resistens (kontraherande kärl) gör att artärtrycket i aorta sjunker långsammare under diastole. Trycker hinner då inte sjunka lika lågt innan nästa hjärtslag börjar (= högre diastoliskt tryck).

- **Aortaväggens elasticitet**

En stel aorta fjädrar tillbaka mycket snabbare. Då sjunker artärtrycket under diastole snabbare och hinner nå en lägre nivå innan nästa hjärtslag börjar. En stel aorta leder alltså till ett lägre diastoliskt tryck.

- **Hjärtfrekvensen**

Vid en lägre hjärtfrekvens hinner artärtrycket sjunka till en lägre nivå innan nästa hjärtslag börjar. Lägre hjärtfrekvens leder alltså till ett lägre diastoliskt tryck.

- **Slagvolym**

Påverkar ffa systoliskt tryck men om det trycket stiger måste ju även artärtrycket under diastole sjunka från en högre nivå. Därav blir det diastoliska trycket något högre men här talar man om en indirekt effekt.

Faktorer som påverkar systole eller diastole kommer automatiskt påverka **pulstrycket** eftersom pulstrycket är skillnaden mellan de två.

Vilka faktorer påverkar medelartärtrycket?

- **Vänsterkammarens kontraktionskraft**
- **Slagvolymens storlek**
- **Hur elastisk aortaväggen är**
- **Systemvaskulära resistensen**

Förklara hur artärtryckskurvan påverkas vid vänsterkammarsvikt, förändringar i artärernas elasticitet, aortainsufficiens och vid fysisk aktivitet.

Vänsterkammarsvikt:

Konsekvenserna av vänsterkammarsvikt är minskad slagvolym, ökat diastoliskt tryck och ökad perifer resistans. Artärtryckskurvan kommer alltså inte nå lika högt maxtryck vilket betyder att

det kommer ha ett lägre medelartärtryck. Dessutom kommer det diastoliska trycket öka och därmed kommer den lägsta nivån öka.

Artärernas elasticitet: *se lärandemål ovan.*

Aortainsufficiens: = aortaklaffen inte sluter tätt vid stängning.

I diastole, när aortaväggen fjädrar tillbaka kommer en del av blodet läcka bakåt in i vänster kammare. Det leder till volymbelastning av kammaren och på sikt vänsterkammardilatation, excentrisk hypertrofi (hypertrofi av det yttre myokardlagret) och ökade slagvolym.

Artärtryckskurvan kännetecknas av en brant ökning av artärtrycket till ett högre systoliskt tryck p.g.a. de stora slagvolymerna. I diastole, när aorta fjädrar tillbaka kan blodet förflytta sig i två riktningar; framåt genom artärträdet, och bakåt in i vänsterkammaren. Därför sjunker trycket i aorta snabbt och hinner nå ett lägre diastoliskt tryck innan nästa slag börjar. Därmed kommer aortainsufficiens leda till ett ökat pulstryck.

Fysisk aktivitet: = dynamisk träning.

Hjärtminutvolymen (HMV) ökar pga en ökad slagvolym och hjärtfrekvens. Samtidigt sker en kärldilatation i aktiva skelettmuskler som leder till en sänkt systemvaskulär resistens. HMV ökar mer än vad systemvaskulära resistensen sjunker och då kommer medelartärtrycket att stiga. Ökad slagvolym och kontraktilitet leder till snabb tryckstegring i aorta och ett ökat systoliskt tryck. Effekten på det diastoliska trycket är mindre uttalad. Ett högre systoliskt tryck i kombination med en ökad hjärtfrekvens bidrar till ett högre diastoliskt tryck. Detta motverkas av sänkt systemvaskulär resistens. Detta leder till att det i praktiken inte syns en påtaglig förändring i det diastoliska trycket. Ett ökat systoliskt tryck i samband med minimalt förändrat diastoliskt tryck leder till ökat pulsuttryck och medelartärtryck.

Redogöra för gravitationens inverkan på blodtryck och blodvolymens fördelning i kärlsystemet samt redogöra för mekanismer som påverkar venöst återflöde.

Gravitationens inverkan på blodtryck och blodvolymens fördelning i kärlsystemet:

När en person ligger ned är blodet jämt fördelat och det venösa återflödet är högt. När personen ställer sig upp gör gravitationen att blodet på vensidan samlas i venen och återflödet minskar. Minskningen leder till minskad slagvolym. Medelartärtrycket är beroende av slagvolymen så när slagvolymen minskar kommer medelartärtrycket minska → minskat blodtryck. Detta medför en risk för att hjärnans kärl inte kan perfunderas (= processen där blod pumpas genom blodkärl) och man blir snurrig.

Mekanismer som påverkar venöst återflöde:

- Baroreceptorer

Det minskade blodtrycket leder till en minskad fyrningsfrekvens från baroreceptorerna eftersom de inte sträcks lika mycket. Det ökar sympatikuspåslaget som normaliserar blodtrycket.

- Myogen reflex

En minskning i tryck pga minskad slagvolym → vasodilatation. (se lärandemål nedan)

- **Muskelpump**

När en person reser sig och kontraherar benmusklerna så blir minskningen i det venösa återflödet inte lika drastiskt pga denna muskelpump.

Redogöra för mekanismer för lokal (myogen kontroll, lokal-kemisk kontroll och endotelial kontroll) respektive överordnad (neurogen kontroll och hormonell kontroll) kontroll av vävnadsgenomblödning.

Blodflöde till olika vävnader regleras på olika sätt.

Lokal kontroll:

- **Metabol reglering av blodflöde**

Celler frisätter metaboliter såsom adenosin, kalium och laktat. Ju högre aktivitet en vävnad har desto mer frisätts och koncentrationen i interstitiet ökar. Ökad metabolism leder till ökad vasodilatation och ökat blodflöde. Hjärtat, skelettmuskeln och hjärnan är speciellt känslig för metabol kontroll. Hjärnan är jättekänslig mot koldioxid. Det ökade blodflödet pga metabolismen kallas **metabol hyperemi** → ökat blodflöde pga ökad metabolism. Det finns även **reaktiv hyperemi** → när cirkulationen till ett område först stängs av och sedan efter kommer man som en reflex få stor genomblödning. Ett exempel är hjärtinfarkt. Det leder då till vävnadsskador i hjärtat, exakta orsaken är okänd.

- **Myogen reflex**

Reflex i resistensskärl gör att kärl kontraherar när trycket i blodkärlet ökar. Ett ökat perfusionstryck ger en ökning i kärldiameter vilket direkt efter leder till snabb minskning i diametern. Detta är ett kalciumberoende svar som försäkrar vilotonus. Denna reflex skyddar kapillär från att få för lite blod. En minskning i tryck gör det motsatta → vasodilatation. Sträckningen i blodkärlen leder till en ökning av kalciumkanaler i glatta muskulaturen → vasokonstriktion, ökad resistens och minskat blodflöde till nedströmskärlen. Kapillären får således ett relativt konstant blodflöde.

Metabol och myogen kontroll av vävnadsblodflödet agerar oberoende av externt inflytande. CNS behöver inte kontrollera varje vävnad. Autoregleringen innebär att kärlen har en inbyggt förmåga att hålla stabilt blodflöde trots att perfusionstrycket inte förändras.

- **Endotel-medierad vasodilatation via kväveoxid (NO)**

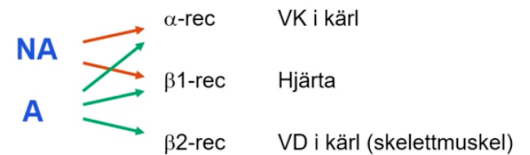
Se lärandemål nedan för komplettering.

Fungerar motsatt till den myogena reflexen. Ett ökat flöde leder till ett ökat tryck på endotelcellen (trycket på endotelcellen kallas **shear stress**) som leder till ökad dilatation och ett ökat flöde. Om den myogena reflexen agerade ensamt hade kärlet endast vasokontraherats. NO motverkar detta.

Utöver den lokala kontrollen finns även en **överordnad kontroll** av vävnadsgenomblödning:

- **Neurogen- och hormonell kontroll**

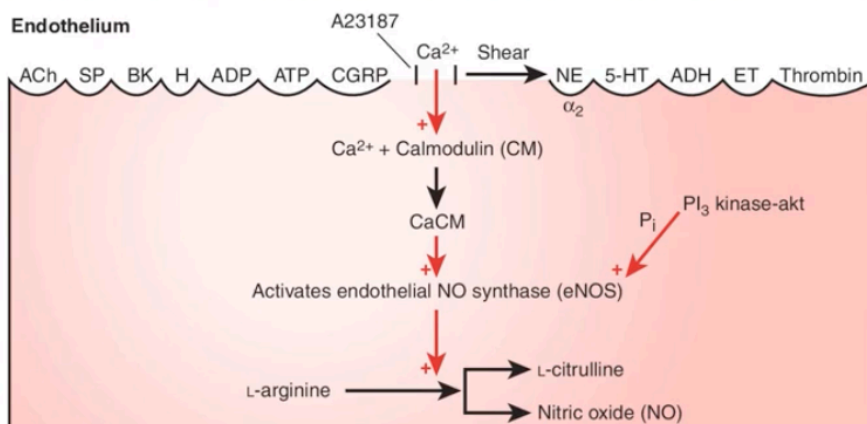
ANS har en överordnad kontroll över käriltonus. SNS har en konstant tonisk effekt på resistanskärlen för att upprätthålla vilotonus. Noradrenalin och adrenalin leder till vasokonstriktion i kärl. Effekten av ANS är central och ej till för att upprätthålla det lokala blodflödet i vävnaderna. Hjärtat och hjärnan är dock relativt skyddade från SNS-reglerad konstriktion; detta har att göra med fight or flight responsen. Vid sympatikuspåslag behöver hjärta och hjärna kunna arbeta. En vasokonstriktion hade lett till ett slags pausande av organen och det hade inte varit bra. Denna slags paus hade dock varit bra till mag- och tarmkanalen för att andra vävnader ska få blod istället.



Vener kan också kontrahera som svar på ett sympatikuspåslag. En venkonstriktion har andra funktioner: mobilisering av blod (ökning av blodåterflöde till hjärtat), minskad kapacitet (blodvolymen förflyttas till de vävnader med större blodsbehov) och kortare transittid (blodet når lungorna snabbare där det kan syresättas).

Beskriva bildning av kväveoxid (NO) i endotelet (enzym, substrat, produkter) och hur det verkar på glatt muskulatur, samt hur läkemedel som tex nitroglycerin fungerar

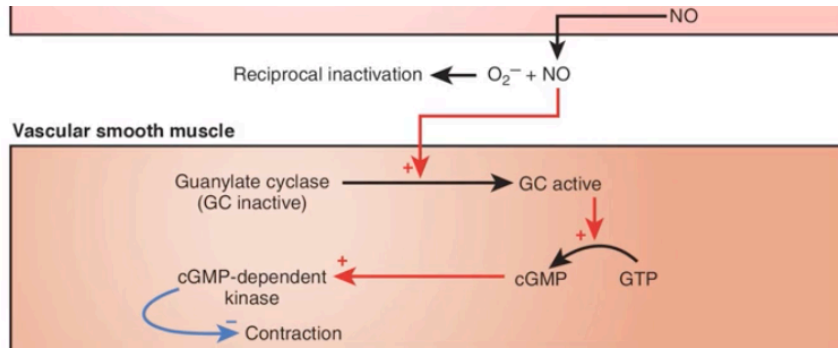
Bildning:



Den fysiologiska frisättningen av NO är flödesinducerad.

1. När blod flödar över endotelet skapas friktionskrafter mellan blodet och endotelcellerna. Det gör att cellerna masseras och ändrar form → öppnar kalciumkanaler → cellen hyperpolariseras → kalciuminflux
2. Detta leder till att kalcium-calmodulin-komplexet aktiverar eNOS (= syntas som tillverkar NO).
3. Detta påverkar *L-arginin* som skapar L-citrulin och NO

Påverkan på glatt muskulatur:



NO frisätts konstant från endotelceller och resulterar i relaxation av glatt muskulatur i kärlväggen genom att öka cGMP → intracellulärt kalcium minskar → vasodilatation. Detta är bevisat eftersom läkemedel som blockerar NO-syntes ökar käriltonus och tvärtom.

Läkemedel:

För att inducera vasodilatation och påverka mängden NO kan man använda organiska nitrater såsom bl.a **nitroglycerin** eller **glycerylnitrat** sublinguallt. NO defosforylerar myosinet på glatt muskulatur vilket resulterar i en relaxation. Denna relaxation leder i sin tur till en minskad preload. Vid låga doser kommer det främst leda till venodilatation och minskat venöst återflöde till hjärtat → minskad preload. Höga doser ger arteriell dilatation och reducerat kärlmotstånd → minskad afterload. Långvarig användning av organiska nitrater kan leda till toleransutveckling.

Förklara regionala skillnader i kontroll av blodflödet i olika kärlbäddar.

- Hjärta och hjärna är huvudsakligen reglerade metabolt (ökad aktivitet leder till vasodilatation)
- I huden är blodflödet beroende av temperaturen
- Skelettmuskel - muskelarterioler som går till musklerna har normalt en hög vilotonus men vid aktivitet är muskeln känslig för metabol reglering och den svarar också på adrenalin i lägre koncentrationer
- Mag-tarmkanalen och till njuren - stark sympatikusmedierad vasokonstriktion som gör så att TPR (total perifer resistens) blir högt när blodtrycket blir lågt.

Redogöra för autoreglering av blodtrycket.

Reglering av blodtryck kan ske på kort- och långsikt. Lokal autoreglering säkerhetsställer ett konstant blodflöde till hjärnan vid exempelvis måttlig blödning då blodtrycket sjunker. Kortsiktigt sker regleringen genom nervsystemet. Långsiktig reglering är hormonell.

Baroreceptorer är sträckreceptorer i sinus carotis och aorta. Impulser från sinus carotis går via glossopharyngeus och från aorta går de via vagusnerven till det kardiovaskulära centret i medulla oblongata. Nervändarna känner av sträckning i kärlväggen. Ett ökat blodtryck sträcker kärlväggen → sträcker receptorn → ökar fyrningsfrekvensen. Baroreceptorerna i carotis är mer känsliga och leder till större förändringar.

Baroreceptorreflexen är en negativ feedback loop som fungerar snabbt. Vid lågt tryck skickas få signaler till förlängda märgen → minskning av PNS i SA-noden och ökning i SNS på hjärta och kärl. Detta kommer då höja blodtrycket. När blodtrycket istället är högt och fyrningsfrekvensen också är hög → minskning av SNS och ökning av PNS → sänkning i blodtrycket. Baroreceptorer kan justera blodet kortsiktigt. Långsiktig reglering är via vätskebalans genom njuren.

Kort: baroreceptorreflexen kompenserar för ett lågt blodtryck med en ökad hjärtfrekvens och en ökad total perifer resistans.

Kardiovaskulära centret i förlängda märgen:

Afferenta signaler från baroreceptorerna går till NTS (solitärkärnan) i medulla oblongata.

Därifrån går exciterande interneuron från NTS till nucleus ambiguus och den dorsala motoriska kärnan som vagusnerven har (kallas *cardioinhibitory area*). Dessa delar reglerar parasympatisk nervaktivitet till hjärtat.

Inhiberande interneuron går från NTS till RVLM (kallas *vasomotor area*) och reglerar sympatisk nervaktivitet till hjärta och blodkärl.

Parasympatikus stimuleras av *cardioinhibitory area*.

Sympatikus stimuleras från *vasomotor area*.

Sammanfattning:

Baroreceptorer skickar info till kardiovaskulära centret → här kommer inhiberande och exciterande interneuron koppla om till sympatikus och parasympatikus efferenter → de utför sina effekter på hjärta, kärl och binjuremärg.

Redogöra för cirkulationsomställningar inducerade från högre centralnervösa strukturer inkluderande den s.k. "attack-flykt-försvarsreaktionen". (Delvis repetition från BV4.)

Det kardiovaskulära centret i den förlängda märgen svarar också på emotionell stress och om man blir rädd kan man få ett sympatikuspåslag som påverkar stora delar av kroppen (fight or flight). Det leder till ökat blodtryck, hjärtfrekvens, kontraktilitet och total perifer resistens. Man

kan också få en annan typ av stress som gör att man istället för fight or flight gör det motsatta: playing dead. Det är en typ av emotionell stress som till slut kommer leda till att blodtrycket sjunker så pass mycket att personen svimmar. Mha dessa center i hjärnan kan man påverka blodtrycket åt båda hållen.

Tillämpa cirkulationsfysiologiska principer för att förklara konsekvenser och kompensationsmekanismer vid en blodförlust.

“Vid blodförlust kommer sympatikuspåslag via baroreceptorreflexen leda till vasokonstriktion som ökar TPR (totala perifera resistensen) och ökning av HMV, vilket resulterar i ökat blodtryck. Samtidigt kommer vener kontrahera för att öka det venösa återflödet. För att kompensera volymförlusten kommer ADH produceras från hypothalamus, vilket leder till vätskeretention. För att återställa blodvolymen kommer mer vätska stanna kvar i blodkärlen och leda till att hematokriten sjunker. EPO kommer också produceras i större mängder, vilket inducerar erytropoes som ska återställa erytrocytmängden med tiden. “ - Amadeus

Förklara cirkulationsfysiologiska principer vid hjärt-lungräddning som sker vid hjärtstopp. (Varför stannar hjärtat, hur fungerar HLR och vilka principer finns för att starta hjärtat igen?)

Hur fungerar HLR?

Syftet med HLR är att variera tryckförhållandena i thorax genom att komprimera, dekomprimera och ventilera. Dessa tre manövrer resulterar i att blod flödar i antero grad riktning genom lungor, hjärta och hjärna, samt att gasutbyte sker i lungorna. Målet är att öka perfusionstrycket i kranskärlen med HLR.

Resten fanns det ej tid för:)

Tillämpa cirkulationsfysiologiska principer för att förklara uppkomst av cirkulatorisk chock, vanliga sjukdomstillstånd som kan leda till detta (ex hjärtsvikt, sepsis, allergi och blödning), och förklara terapeutiska principer för behandling av cirkulatorisk chock.

Cirkulatorisk chock = ett paraplybegrepp och uppstår principiellt genom att blodtrycket blir så lågt att det inte når till perfusionstrycket i alla vävnader. Detta kan bero på antingen minskad blodvolym från blödning, minskad HMV eller minskad TPR. Chock finns i tre stadier:

1. **Kompenserad chock**, där de normala blodtrycksreglerande systemen kan hålla upp blodtrycket tillräckligt för att förse alla vävnader med blod → krävs således ingen medicinsk intervention. Trots det leder de kompensatoriska mekanismerna till klassiska symptom på cirkulatorisk chock som blek och kall hud, törst, hypotension och hög puls.

2. **Progressiv chock** uppstår då orsaken till chock är så svår att de kompensatoriska mekanismerna inte kan kompensera för blodtrycksförlusten. Detta leder till att hjärtmuskulaturen inte får tillräckligt med blod och därmed att chocken förvärras över tid när hjärtmuskelnns funktion försämras. Dessutom får det kardiovaskulära centrat i hjärnan inte tillräckligt med blod för att upprätthålla de kompensatoriska mekanismerna och när vävnaderna börjar ta skada frisätts toxiner som förvärrar tillståndet. Därmed krävs medicinsk intervention för att patienten ska återställas.
3. **Irreversibel chock** innebär att de kompensatoriska systemen är så skadade att ingen intervention kan återställa normal funktion och patienten har inga utsikter att återställas.

Cirkulatorisk chock kan orsakas av fler olika tillstånd:

- **Hjärtsvikt** orsakar chock genom att hjärtat inte kan hålla upppe HMV och därmed att blodtrycket sjunker då blod ansamlas på vensidan.
- **Septisk chock** innebär att kraftig inflammation vid ett infekterat område leder till vasodilatation. Vasodilatationen innebär att det inte finns tillräckligt med blod kvar att distribuera till övriga organ och därmed att perfusionen äventyras. De kompensatoriska mekanismerna för sepsis är hög hjärtfrekvens och hög andningsfrekvens.
- Vid **allergisk chock (anafylaxi)** frisätts stora mängder histamin till vävnaden, såväl som andra toxiner, vilket leder till destruktion av vävnaden. Detta innebär att det kolloidosmotiska trycket i vävnaden ökar så mycket att vattnet lämnar blodbanan och därmed orsakar chock på grund av för liten blodvolym.

Vid behandling av chock måste de bakomliggande orsakerna behandlas, såväl som de mekanismer som ligger till grund för blodtrycksförlusten.

Cirkulationspatologi

Redogöra för riskfaktorer, mekanismer och konsekvenser av infarkt i andra organ än hjärtat (inkl hjärna, tarm, lunga, testis, mjälte, njure) och förklara begreppen röd, vit och septisk infarkt.

Mekanism:

Patogenesen bakom hjärtinfarkt är i de flesta fall ett aterosklerotiskt plack som blivit instabilt och rupturerat varpå det bildas en tromb som täpper igen delar eller hela lumen. Detta leder till **ischemi** (blodbrist/syrebrist) i vävnaden → minskad ATP-bildning → minskad

Na/K-pumpfunktion → assymetrisk samling av natrium i cellen som drar med sig vatten → svullnad och celledöd. När cellerna dör av ischemi kallar man det för en **infarkt**.

Nästan all infarkt definieras som en blockering i småkärl som lett till att områden dött.

Hur delas infarkter upp?

Infarkter delas upp baserat på deras färg (den återspeglar mängden blödning) och närvaron eller frånvaron av mikrobiell infektion. De kan antingen vara anemiska, hemorragiska eller septisk eller blandat.

- **Vit infarkt:**

Om hjärtinfarkter sker i organ som har ändartärer innebär det att vi fått ett emboli som kommer ut i cirkulationen och migrerar tillsammans med en blodförare tills de når det minsta lumen där de orsakar en hypoxisk skada som leder till celldöd nedströms. Innehåller inte blod och uppstår till följd av arteriella ocklusioner i täta vävnader. Sådana infarkter ses i njure och mjälten. De områden som dött av infarkten kommer sedan skapa fibrotisk ärrbildning. Om detta skulle ske i organ med ändartärer kommer det i omringande områden kring normal vävnad ske små blödningar - så vi ser en vit infarkt med små demarkeringar runt gränserna av den.

- **Röd infarkt:**

Organ som har dubbelblodförsörjning och visar en typ av assymetri, kan drabbas av en **röd infarkt**. Innehåller blod och uppstår till följd av venösa ocklusioner, i lösa vävnader, i vävnader med två cirkulationer, efter stas och då cirkulation återupprättas till området. Ett exempel är lungan där ena blodförsörjningen är större t.ex pulmonalisgrenarna. Detta kan även uppstå i tarmar (= ex. till följd av trombdeponering i a. mes. sup.) samt testis. Om en infarkt händer i hjärnan och en ändartär blockeras av t.ex en tromb kommer nedströmsområdet blir hypoxiskt och dö men eftersom hjärnan inte har bindväv kommer ingen ärrbildning uppstå. Hela området som dött kommer istället omvandlas till flytande vätska som bildar ett vätskefyllt hålrum.

- **Septisk infarkt:**

Uppstår pga lossnade vegetationer från hjärtklaffarna. I dessa fall kan infarkten bli konverterade till en varbildning med större inflammatorisk respons. Uppstår således också när mikrober infekterar nekrotisk vävnad. Infarkten omvandlas till en abscess med en motsvarande större inflammatorisk respons och läkning genom fibros.

Förklara hur blödning till följd av trauma manifesterar sig i olika organ (hjärta, hjärna, mjälte) och hur organens anatomiska förutsättningar påverkar utfallet och vilka komplikationer den medför

Blödning i olika vävnader får olika konsekvenser baserat på vävnadens egenskaper (syrebehov, förmåga att expandera), samt blödningens egenskaper (duration och storlek). Det beror även på vart organet sitter. En blödning i **hjärtat** kan, förutom hjärtinfarkt, leda till hematom i epicardiet, vilket kan leda till tamponad. En blödning i **hjärnan** kan också leda till ischemisk skada och stroke, men en risk är även det intrakraniella trycket som kan öka vid en blödning i hjärnan eller hjärnhinnorna. Ökat intrakraniellt tryck kan leda till kompression av hjärnstammen då trycket pressar hjärnan ut genom foramen magnum, samt dislokering av hänan över falx cerebri och

tenitorium. Dessutom kan ökat intrakraniellt tryck leda till kompression av blodkärl och ischemisk skada. Blödning i **mjälten** kan leda till intraperitonealt hematom.

Definiera blödningstillstånd i centrala nervsystemet (kontusionsblödning, epiduralblödning, subduralblödning, subaraknoidalblödning) och förklara de olika komplikationerna inklusive ökad intrakraniellt tryck och intrakraniell herniering

Kontusionsblödning = blödning i hjärnvävnaden orsakat av trauma.

Epiduralblödning = blödning mellan **dura mater** och **skallen**. Det orsakas ofta av en brusten artär till följd av trauma och är den allvarligaste formen av blödning i kraniet.

Subduralblödning = venös blödning innanför **dura mater**. Symptomen är långsamt tilltagande och kan vara fördröjda flera timmar efter trauma.

Subaraknoidalblödning = blödning mellan **arachnoidea mater** och **pia mater**. Det orsakas av trauma eller medfödda kärlmissbildningar. Kan uppstå när berry aneurysm rupturerar. Dödlig. Leder till hjärnödem och inklämning av medulla oblongata. Denna inklämning trycker på viktiga center som styr cirkulation och andning som leder till död.

Redogöra för olika mekanismer som orsakar aneurysm (kongenitala ("berry") aneurysm, aterosklerotiska aneurysm, dissekerande aortaaneurysm)

Aneurysm = innebär att kärlväggen i ett blodkärl försvagas och utvidgas onormalt, vilket i värsta fall kan leda till att kärlet brister och blödning uppstår. Ett aneurysm utvecklas genom ischemi och förtunning av media i artärväggen under plackbildning.

Det finns olika typer av aneurysmer:

- **Kongenital "Berry" aneurysm**

Uppstår på grund av medfödda defekter i cerebrala artärer → utvecklandet av tunnväggade, sacculära aneurysmer som beror på en vidgning i de elastiska och muskulära lagren i kärlväggen. Om t.ex ett aneurysm i Circle of Willis rupterar, kan man få subaraknoidalblödning.

- **Aterosklerotiska aneurysmer**

Ateroskleros är en degenerativ sjukdom som drabbar artärer såsom aortan och mindre artärer, aldrig vener. Processen initieras av subendoteldeponering av LDL partiklar som inte kan metaboliseras korrekt. Dessa fagocyteras av makrofager som sedan dör och det bildar en inflammatorisk reaktion. Processen drivs av inflammatorisk migration (plasmaceller, lymfocyter

och makrofager). Mest kolesterol och kalcium frisätts och ockluderar lumen. Det kännetecknas av koagdeponeringar, kolesterolkristaller och en massa extracellulär matrix.

(se lärandemål "På histologiska bilder identifiera följande tillstånd: [...] atherosklerotiska förändringar i kärl [...] " för bilder).

Koagdeponering och kolesterolkristaller bildar aterosklerotisk massa som tillsammans kan orsaka trombbildning och förflyttar sig och fastna i mindre kärl.

Vid mer aggressiva former kommer det leda till en försvagad kärlvägg som gör att väggen vidgar sig och skapar ett aneurism (=utvidgad struktur). Blodets strömning blir störd → långsammare flöde → trombbildning.

- **Dissekerande aortaaneurysmer**

En försvagad aortavägg kan skapa en s.k dissektion i media-lagret i kärlväggen. Aortaväggen separeras i median och blodet strömmar in. Risken ökar för en ruptur. Detta kan leda till blödning i pericardium, mediastinum eller bukhålan beroende på rupturen. Beroende på var rupturen är kommer den vara olika farlig.

Redogöra för olika mekanismer som orsakar uppkomst av varicer

Varicer är vener som är onormalt dilaterade och snirklande till följd av ökat intraluminalt tryck och försvagat stöd i kärlväggen. Det vanligaste är att varicer uppstår i ytliga vener i benen, men de kan även uppstå på andra ställen. Levercirros kan ge upphov till stas i v. porta och hypertension i v. porta. Blodet shuntas då från portasystemet till systemkretsloppen och orsakar esofageala varicer, rektala varicer (hemorrojder) och periumbilikala vener i bukväggen (caput medusae). Esofageala varicer utgör en risk för ruptur och kan orsaka massiva blödningar.

Redogöra för degenerativa tillstånd i vaskulära systemet:

diabetesmikroangiopati, arteriovenösa aneurysm, thrombangitis obliterans (Buergers sjukdom).

Diabetesmikroangiopati: basalmembranen i kapillärer förtjockas, samtidigt som kapillärerna blir mer permeabla. Detta leder till utveckling av diabetisk nefropati, retinopati och vissa former av neuropati, då näringstillförseln till dessa organ blir äventyrad, samtidigt som extravasering av plasmaproteiner leder till lokala ödem.

Arteriovenösa aneurysm: är missbildningar som innebär att tillförande artärer är sammankopplade med arterialiserade dränagevener via ett kärlnystan. Således shuntas blod förbi vävnaden. Arteriovenösa aneurysm är vanliga i CNS och utgör en risk för ruptur.

Thrombangitis obliterans (TO) (Buergers sjukdom): karakteriseras av segmentell, trombosering, akut och kronisk inflammation i små och medelstora artärer, specifikt a. tibialis och a. radialis. TO orsakas av överkänslighet för ämnen i tobak och de drabbade är främst

kraftiga rökare. Manifestationer av TO innefattar Raynauds fenomen, smärta och venös inflammation. Sjukdomen är progressiv och kan mildras med abstinens från tobak i ett tidigt skede, men symptomen förvärras med tiden och kan ge upphov till kroniska ulcerationer i extremiteter

Redogöra för tillstånd med vaskulär hyperreaktivitet: Raynauds fenomen, Raynauds sjukdom

Raynauds fenomen innebär kraftig vasokonstriktion som stryper blodflöde till extremiteter; främst fingrar, tår, näsa, öron och läppar. Detta gör att extremiteterna blir vita och cyanotiska efter ett tag. Mest proximalt kan de även vara röda på grund av vasodilatationen innan det avstängda kärlet. Raynauds fenomen kan antingen vara sekundärt, eller primärt och kallas då för **Raynauds sjukdom**. Det innebär en överdriven vasomotorreaktion vid kallt eller känslomässigt stimuli som stryper blodtillförseln till extremiteter. Tillståndet är benigt, men kan leda till atrofi av hud, bindväv eller muskulatur i kroniska fall.

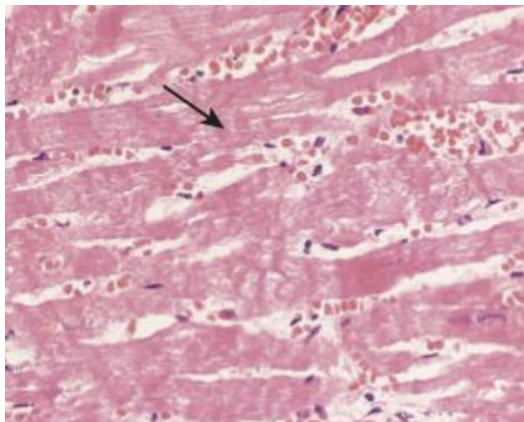
Känna till vaskulära interventioner så som endovaskulär stenting och bypass kirurgi

Endovaskulär stenting: elastiska metallnät placeras i kärlet för att förbättra strukturen av lumen samt fungerar som skydd för vasospasm.

Bypasskirurgi: innebär att ett ockluderat kärl ersätts antingen genom en autolog transplantation av v. saphena magna eller a. thoracica interna sinistra eller genom en syntetisk protes i stora högflödeskärl som aortan

På histologiska bilder identifiera följande tillstånd: infarkt, ödem (exempelvis lungödem), atherosklerotiska förändringar i kärl, hematom, hyperemi

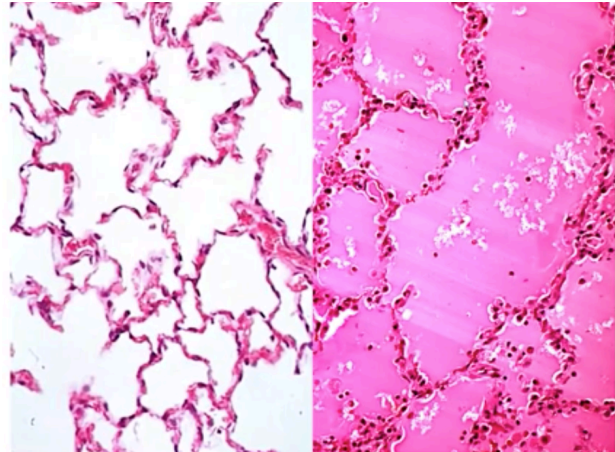
Infarkt:



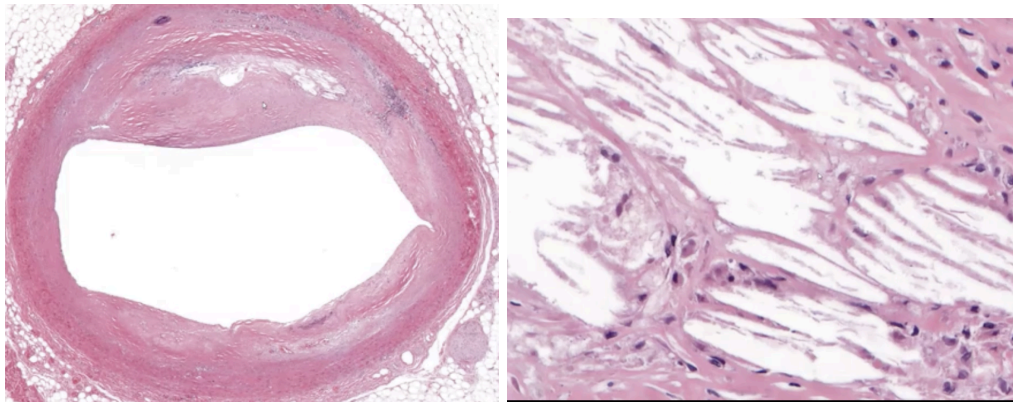
En röd infarkt med kontraktionsband och nekrotiska kardiomyocyter och blodceller som har kommit in i vävnaden.

Lungödem:

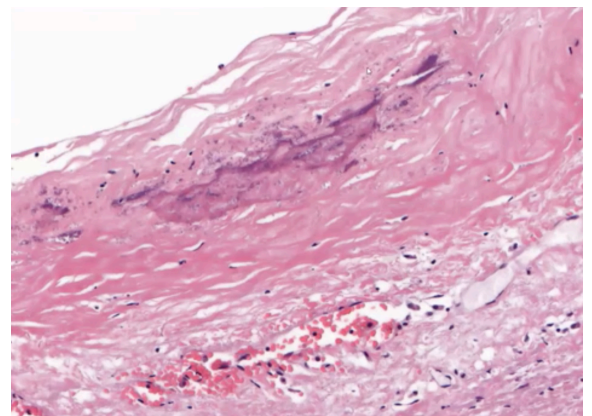
Lungstas innebär en extra ansamling av röda blodkroppar. Det leder i sin tur en vätskeansamling (=ödem) istället för luft. Vänster sida visar en normal lunga med luftfyllda alveoler och höger visar en stasande lunga → fyllnad av vätska (således en vänsterkammarinsufficiens).



Aterosklerotiska förändringar i kärl:



Består av kolesterolkristaller, koagdeponeringar och en hel del extracellulär matrix, kollagen, glattmuskelceller osv. Kolesterol försvinner vid histologisk processing (=infärgning) så på övre bild till höger kan vi se kolesterols tomma plats. Och bilden direkt till höger visar koagdeponering (de lila stråken).



Redogöra för vaskuliter:

- **Indelning (efter kärlstorlek och sjukdomsmekanism)**

Vaskulit = kännetecknas av inflammation i kärlväggen.

Symptom såsom förhöjd sänka, feber och trötthet är vanliga. Leder oftast till vävnadsskada (ischemi) vilket man kan se histologiskt som fibrinoid nekros (= då kärl dör) och granulomatösa (nekrotisk) inflammation. Kärlväggsskada kan också ge upphov till aneurysm och tromboembolism.

Vaskuliter delas in beroende på vilka kärl som drabbas:

- **Stora kärl** → jättecellsartrit och takayasu arterit.
- **Medelstora kärl** → polyarteritis nodosa, kawasakis sjukdom och thromboangitis obliterans.
- **Små kärl** → ANCA-associerade vaskuliter, SLE, Henoch-Schönlein och kryoglobulinemi

Kan också delas in baserat på sjukdomsmekanismer:

- **Granulomatösa vaskuliter** → jättecellsartrit, takayasu arterit och (GPA och EGPA).
- **Immunkomplexmedierade vaskuliter** → polyarteritis nodosa, SLE, Henoch-Schönlein, kryoglobulinemi, mfl.
- **Anti-endotelcellsantikropps vaskuliter** → kawasakis sjukdom, mfl.
- **Antineutrofila cytoplasmatiska antikroppar (ANCA)** → GPA, EGPA och mikroskopisk polyangit.
- **Infektiösa vaskuliter** → invasiv svampinfektion, klamydia, syfillis, SARS-coronavirus-2

- **Sjukdomsmekanismer**

Vid **granulomatös vaskulit** har man något form av antigen som presenteras av dendritiska celler vilket leder till en T-cells medierad inflammation. Detta aktiverar makrofager som senare kommer frisätta fria syreradikaler som skadar kärlväggen och också leda till granulombildning.

Vid **immunkomplexmedierad vaskulit** har man antigen som cirkulerar i blodbanan och antikroppar (bildas av plasmaceller) som bildar immunkomplex. Dessa komplex kan deponera i kärlväggen vilket aktiverar en immunreaktion som resulterar i en kärlskada.

Vid **anti-endotelceller-antikroppsmedierad vaskulit** så har man antikroppar som är riktade mot endotelcellernas antigen. Antikropparna binder då in i endotelet och vi får en immunreaktion.

Vid **ANCA-relaterade vaskuliter** (= anti-neutrofila cytoplasmatiska antikroppar) så har man också antikroppar som istället binder till diverse proteiner (på neutrofiler eller granulocyter). Grundförutsättningen för en sådan vaskulit är förekomsten av ANCA. Sedan sker en aktivering av neutrofiler (pga en luftvägsinflammation). Detta leder till att PR3 eller MPO uttrycks membranöst och därmed binder ANCA in. Neutrofilerna degranuleras och vi får en nekrotisk granulomatös inflammation och kärlskada.

Sammanfattning:

Granulomatösa vaskuliter	<ul style="list-style-type: none"> • T-cells medierad inflammation → granulom • (Drabbar huvudsakligen större kärl)
Immunkomplexmedierade vaskuliter	<ul style="list-style-type: none"> • Antigen-antikropps-komplex → deponering i kärlväggen → immunreaktion • (Drabbar huvudsakligen medelstora eller mindre kärl)
Anti-endotelcellsantikroppar	<ul style="list-style-type: none"> • Antikroppar mot endotel → immunreaktion • (Drabbar huvudsakligen medelstora kärl)
Antineutrofila cytoplasmatiska antikroppar (ANCA)	<ul style="list-style-type: none"> • ANCA → degranulering granulocyter • (Drabbar huvudsakligen mindre kärl)
Infektiösa vaskuliter	<ul style="list-style-type: none"> • Direkt invasion av mikroorganismer i kärlvägg

- **Översiktligt redogöra symptomatologi, kliniska konsekvenser och histologiska fynd vid:**

- **Granulomatösa vaskuliter (Jättecellsartrit, Takayasu arterit)**

Jättecellsartrit kallas även **temporalisartrit**. Det är en inflammatorisk kärlsjukdom som drabbar huvudsakligen äldre och kärlen i huvudet. Den klassiska bilden är alltså en äldre individ med nyttillkommen huvudvärk och hög sänka (SR). Det kan orsaka blindhet och är därför en viktig differentialdiagnos vid nyttillkommen huvudvärk hos äldre. Det finns en koppling till *PMR (polymyalgia rheumatica)* som är en inflammatorisk muskelsjukdom.

- **Histologiska fynd:**

Segmentell inflammation med infiltration av T-celler. Jätteceller samt fragmentering av elastica interna. Vid läkning ser man sedan en intimal hyperplasi då lumen blir mindre och intima blir förtjockad. Man ser även ärr vid adventitia.

Takayasu arterit är en typ av jättecellsartrit men drabbar främst aorta och dess avgångar. Symptom såsom synpåverkan, lågt blodtryck i armar samt trötthet är vanligt förekommande. Stenoser är vanliga komplikationer. Beroende på vilket kärl som är drabbat kan fler komplikationer uppkomma såsom myokardskada och pulmonell hypertension. Histologiskt har man en likartad bild som den vid jättecellsartrit.

- **Vaskuliter som drabbar medelstora kärl (panarteritis nodosa, Kawasaki sjukdom)**

Panarteritis nodosa är en immunkomplex medierad sjukdom och har en stark koppling till hepatit B där det finns ett immunkomplex mellan HBs-antigen och HBs-antikropp. Symptomen kan vara högt blodtryck då njurartärerna kan bli påverkade, vilket kommer leda till en RAAS-aktivering. Man kan också ha gastrointestinala symtom, utslag och nervpåverkan. Komplikationen är bildning av aneurysm, man kan ha väldigt många så kallade beads-on-a-string → dvs flera aneurysmer efter varandra och trombosor (hud, njure, nerver, stroke).

- **Histologiska fynd:**

Segmentell transmural nekrotiserande inflammation (=inflammatoriska celler i samtliga lager av kärlet), jfr med vaskuliterna vi pratade om innan där det var granulomatös inflammation. Här har vi en ren nekrotisk inflammation och man har blandade cellinfiltrat med neutrofiler, eosinofiler och diverse mononukleära celler och det ses en fibrinoid nekros och luminala trombosor.

Kawasakis sjukdom anser man vara en anti-endotelcells-antikroppsmedierad inflammation som triggas av streptokocker eller stafylokockerinfektion och det drabbar då barn. Dom får feber och röda ögon, svullna händer och fötter, utslag, smultrontunga, vilket då är väldigt röd tunga och läppsprickor efter en tidigare infektion. Det är viktigt att känna till för att komplikationen de kan drabbas av är koronarkärlsaneurysm och det här kan då helt förebyggas om de bara får behandling.

Histologin i det här tillståndet är likartat där vid polyarteritis nodosa.

○ **ANCA-relaterade vaskuliter (granulomatös polyangit, eosinofil granulomatös polyangit, mikroskopisk polyangit)**

Granulomatös polyangit drabbar små kärl. Triggern till detta tillstånd kan vara luftvägsinfektion eller förekomsten av PR3-ANCA. Luftvägssymtom är vanligt men den kan vara multisystemisk och i slutändan så är det oftast njurarna som drabbas. En annan vanlig eller typisk komplikation till det här är sadelnäsä, då brosket destrueras i näsan.

- **Histologiska fynd:**

Histologiskt ser man nekrotisk granulomatös inflammation, man brukar kalla det en **geografisk nekros**, den sker i större områden än det man ser i bland annat tuberkulos eller andra sjukdomar och man kan ha stora granulomatösa områden i lungorna utöver i kärnen.

Eosinofil granulomatös polyangit är nästan samma sak som ovanstående. Det drabbar småkärl men triggern är istället astma eller allergier, vilket är kopplat till MPO-ANCA istället för PR3-ANCA. Sjukdomen kallas också för **Churg-Strauss sjukdom**. Patientgruppen är astmatiker. Symptomen kan vara hudutslag, njursjukdom, lungsjukdom, kardiomyopati.

- **Histologiska fynd:**

Histologiskt så har vi också nekrotisk granulomatös inflammation, men nu med väldigt många eosinofiler, det är därför den har nämnts eosinofil granulomatös polyangit. Och man kan se eosinofil infiltration genom hela kärnen med fibrinoid nekros och njurskada då med olika mönster, precis som vid granulomatös polyangit (dvs PR3-ANCA-vasculit).

Mikroskopisk polyangit skiljer sig något från de andra ANCA-vaskuliter. Det är dock kopplat till MPO precis som vid eosinofil granulomatös polyangit. Det kan drabba alla kärl och histologiskt liknar mer polyartrit nodosa än dom andra ANCA-vaskuliterna. Kan ses vid läkemedelsbehandling och kallas därför för hypersensitivitetsvaskulit.

○ Småkärlsvaskuliter

Många olika sjukdomar som är immunkomplexmedierade. Drabbar oftast njurar, hud och lungor vilket kan bero på att immunkomplexen deponeras oftare i de här organen.

- *Histologiska fynd:*

Det man kan se histologiskt vid påverkan på njure är i huden **leukocytoklasi** och **fibrinoid nekros**.

○ Thromboangiitis obliterans

Thromboangiitis obliterans, eller **Buergers sjukdom** drabbar medelstora till små kärl och då framför allt *a. tibialis* och *a. radialis*. Det har en stark koppling till rökning, men patofysiologin är inte riktigt känd så man tänker sig att något ämne direkt i cigaretterna kan orsaka kärlskada. Patientgruppen som blir drabbade är yngre rökare och symtomen är från kärlinsufficiens. Komplikationen är gangrän, i det här fallet i fingertoppar. Förebyggs om de bara får behandling.

- *Histologiska fynd:*

Histologin vid det här tillståndet visar blandat akuta och kroniska cellinfiltrat genom hela kärlväggen. Det förekommer också luminala tromboser med mikroabscesser, dvs neutrofila ansamlingar.



Respiration

Andningsfysiologi och -farmakologi

Ventilation

Redogöra för mekaniken under en andningscykel i vila och vid forcerad andning (tryck, volym och involverade muskler).

Luften kommer in i lungorna pga en förändring i **lungvolym (V_L)**.

Statisk lungvolym är utan lungvolymförändringar dvs när ingen luft rör sig i lungan.

Dynamisk lungvolym är då vi faktiskt har lungvolymförändringar, dvs luft åker in och ut ur lungan.

Involverade muskler:

Vi har ***inspiratoriska andningsmuskler***. Vid vila använder vi diafragma samt externa och interna interkostalmuskler. Vid **forcerad inandning** används dessutom scalenusmuskler, m.sternocleidomastoideus, hals- och ryggmuskler samt muskler i övre luftvägen.

Vi har även ***expiratoriska andningsmuskler***. Vid vilandning har vi en passiv utandning så inga muskler behöver hjälpa till. Vid **forcerad utandning** används även de abdominella musklerna, interkostal muskler samt hals- och ryggmuskler.

Olika tryck:

Lungan och bröstkorgsväggen sitter ihop och har i viloläget "önskemål". Båda är baserade på en **elastic recoil** där lungan vill dra ihop sig medan bröstkorgen vill expandera och dra ut sig själv samt indirekt lungorna. Andningen har således med en balans av dessa två önskemål att göra. Man talar då om ett **transmuralt tryck (P_{TM})** som är **luftvägstrycket (P_{AW})** (=trycket inuti luftvägen) subtraherat med det **intrapleuraltrycket (P_{IP})**. När vi andas sker en tryckförändring.

Pleuratrycket är i normalläget **negativt** pga den elastiska recoilen av lungan och att bröstkorgsväggen drar åt olika håll. När vi andas in blir pleuratrycket mer negativt och sedan vid utandning går det åt det positiva hållet men det är fortfarande negativt.

Alveolärtrycket sjunker först och sen stiger vid inandning och sen fortsätter det stiga i utandning för att sist sjunka i slutet av expirationen.

Flödet minskar till en början och sedan ökar flödet.

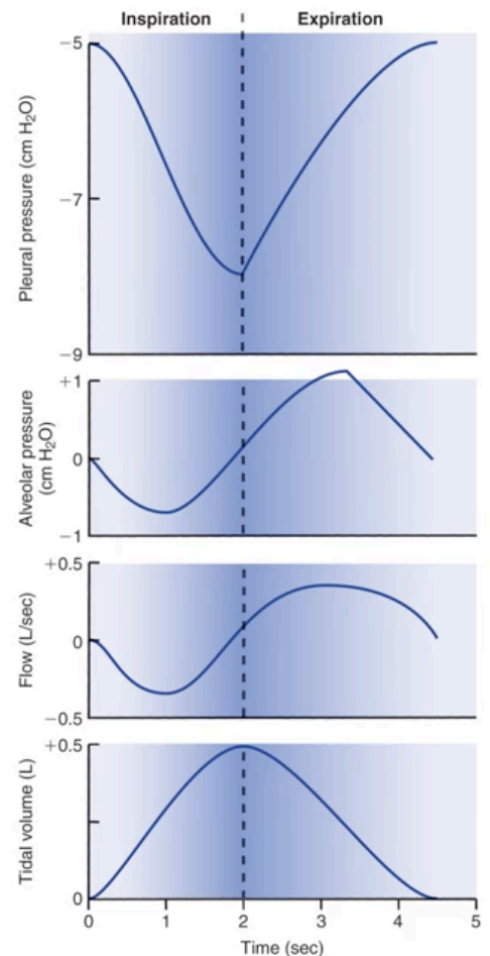
Tidalvolymen (= volymen av luft som inandas eller utandas under en normal andningcykel i vila) är som högst när man precis har andats in och sedan minskar det.

Transpulmonella trycket = luftvägstrycket - pleuratrycket. Normal andning är ca 0,5 liter. När det transpulmonella trycket ökar får man en inandning och när det minskar andas man ut.

Redogöra för statisk och dynamisk spirometri, samt ange relevanta normalvärden.

Andningsvolymerna mäts med en spirometer och används vid exempelvis en astmautredning. Med spirometri mäts hur mycket luft du kan blåsa ut och hur snabbt det går = **total lungkapacitet (TLC)** som normalt ligger på 5-6 L. Nedan följer fler normalvärden kopplade till andningsvolym:

- Tidalvolym (V_t) = 0,5 L



Detta är ett normalt andetag.

- Expiratorisk reservvolym (ERV) = 1 - 1,5 L
- Inspiratorisk reservvolym (IRV) = 2 - 2,5 L
- Residualvolym (RV) = 1,5 - 2 L

Dynamisk spirometri: man andas tidalandetag (vanliga andetag) sedan gör man en maximal inandning följt av en snabb maximal utandning. Man mäter alltså hur snabbt det går att blåsa in och ut luft i lungorna. Detta är nedsatt vid båda astma och KOL.

Statisk spirometri: Patienten får då göra en långsam maximal utandning. Här ligger fokus istället på att mäta lungornas volym.

Redogöra för restriktiva och obstruktiva ventilationsinskränkningar samt skillnader mellan dessa

Obstruktiv ventilationsinskränkningar = sjukdomar som hindrar det normala luftflödet in i och ut ur lungorna. Man har ett mindre lumen för luftflöde. De små lungblåsorna kan ha fallit ihop till en stor lungblåsa som gör att vi också får en obstruktion. Detta för att ytan av gasutbytet minskas och det sker vid t.ex emfysem.

Restriktiva ventilationsinskränkningar = innebär att lungan inte kan expandera lika mycket. Det leder till att residualvolymen och total lungkapacitet är nedsatta.

Beskriva fenomenet dynamisk luftvägskompression och dess roll vid obstruktiva lungsjukdomar

Vid forcerad utandning komprimeras diafragman mha andningsmuskulaturen. Trycket i lungan ökar således. När det här trycket överstiger trycket i bronkiolerna → komprimeras de och lumen blir mindre. Detta beskriver fenomenet **dynamisk luftvägskompression**. Detta leder dessutom till ett ökat pleuratrick. Normalt är detta inget problem, men i kombination med en obstruktiv lungsjukdom som orsakar en minskad lumen och andra obstruktioner, kan detta leda till otillräckligt flöde.

Definiera alveolär ventilation och ”dead space” och hur de kan påverkas.

Motsatsen till hypoxisk pulmonell vasokonstriktion är alveolär deadspace ventilation.

Se lärandemål “Redogöra för reglering av lungans blodflöde och i synnerhet mekanismer för hypoxisk pulmonell vasokonstriktion.”

Alveolär ventilation = mängden ny luft som når alveolerna varje minut och således kan delta i gasutbyte.

Dead space = den volym ny luft som inte kan delta i gasutbyte. Består alltså av den luft som stannar i luftvägar där gasutbyte inte kan ske som i större bronkioler och alveoler utan blodflöde.

Vid stopp i cirkulationen i lungkärlbädden till följd av exempelvis en lungemboli har vi vad som kallas för en **alveolär dead space ventilation**. För att effektivisera gasutbytet kan lungvävnaden och luftrören dra ihop vilket resulterar i en bronkkonstriktion → mer luftflöde går till de ventilerade delarna så att man får ett ökat gasutbyte på den friska sidan.

Förklara begreppet compliance samt lungelasticitetens principiella roll vid emfysem.

Compliance = hur lätt lungan är att fylla med luft. Hos en patient med normal compliance så följer ett ökad pleuratrick med en ökad lungvolym. En ökad compliance skulle betyda att det är lättare att öppna lungan vid ett lägre tryck, det behövs alltså inte så mycket negativa tryck för att öppna lungan så man får in sin lungvolym. Minskad compliance → lungan är stel → krävs högre tryck för att få in samma mängd luft.

Vid **emfysem** (= kronisk lungsjukdom där alveolernas väggar blir förstörda → de blir större och förlorar sin elasticitet) har vi låg compliance och här kommer det istället betyda att lungorna kommer vara lättare att blåsa upp. Men de kommer däremot att vara uttänjda och ha lite elasticitet vilket gör det svårare för de att göra sig av med den luft som de redan har.

Redogöra för surfactants roll för lungfunktionen.

Alveolär ytspänning påverkar också compliance. Surfaktant ser till att det blir lättare för alveolerna att öppna upp och syntetiseras i **alveolär typ II celler**. Surfaktant består av glycerol, plamitat och fosfatidylkolin. Dessa sitter i gasskiktet (runt alveoleb) och ser till att minska ytspänningen genom att minska densiteterna av vattenmolekyler så att alveolerna kan expandera. Detta görs genom att surfaktant lägger sig mellan vattenmolekylerna så att de inte kan ligga bredvid varandra.

Redogör för läkemedelsbehandling vid astma (bronkdilaterare, anti-inflammatoriska läkemedel), fördelar och nackdelar med lokal resp systemisk administrering, verkningsmekanismer, farmakokinetik, biverkningar.

Astma karaktäriseras kliniskt av en svårighet att andas ut, dvs förlängt expirium. Man får attackvisa symptom som beror på bronkkonstriktion, slemhinnesvullnad och ökad mängd slem.

Astmabehandling delas in i 2 grupper:

Bronkdilaterare = Luftrörsvidgande preparat.

- **Beta-2-agonister**

Dessa har både en kort/snabbverkande (*salbutamol* och *terbutalin*) och långverkande effekt (*salmeterol* och *formoterol*). Dessa kan användas vid inhalering och systemisk behandling.

- **Verkningsmekanism:**

De fungerar genom att de ger en ökning av cAMP och sänkning av intracellulärt kalcium i bronkernas glatta muskelceller → relaxation. De ger dessutom en minskad mediatorfrisättning från mastceller och TNF-alfa-frisättning från monocyter vilket ger piggare flimmerhår. Det ger dock en snabb toleransutveckling vilket inte är kliniskt användbart.

- **Biverkningar:**

Takykardi, huvudvärk, skelettmuskulertremor, blodglukosstegring och hjärtarytmier.

• **Antikolinergika**

Kortverkande (ipratropium) som används vid astma och KOL. Finns även långverkande (tiotropium) som används vid svår astma och KOL.

- **Verkningsmekanism:**

Dessa är antagonister till acetylcholin på muskarinreceptorer. De dämpar parasymptikus genom bronkdilatation och minskar slemsekretionen. Dessa är kvartenära ammoniumföreningar som inte kan absorberas till cirkulationen → minskad risk för biverkningar.

- **Biverkningar:**

Främst muntorrhet.

• **Teofyllin**

Teofyllin är inte lika använt idag men är även den en luftrörsvidgare.

- **Verkningsmekanism:**

Den hämmer muskelkontraktion i bronkernas glattmuskulatur, ger ökad mukociliär transport samt ökad kontraktilitet av diafragman. Dessa hämmer fosfodiesteras och leder till en ökning av cAMP och cGMP intracellulärt → hämmer inflammatoriska celler och endotelceller. Det är dock endast ett smalt terapeutiskt intervall och används därför endast vid svår astma.

Anti-inflammatoriska läkemedel

• **Glukokortikoider**

- **Verkningsmekanism:**

Finns olika sorter. De alla hämmer bildningen av inflammatoriska mediatorer såsom cytokiner, prostaglandiner osv. De hämmer NF-KB och AP-1 medierad transkription och således hämmer syntesen av cytokiner. De minskar även frisättningen av mediatorer från t.ex mastceller och eosinocyter. De förhindrar inte direkt histaminfrisättningen och reducerar inte bronkkonstriktionen.

- **Biverkningar:**

Dessa har inte en snabb effekt, de används profylaktiskt. Det som hamnar i munhåla och hals kan ge större risk för sekundärinfektioner. Det som sväljs kommer till stor del genomgå första-passage-metabolism i levern till metaboliter med låg aktivitet vilket minskar systemeffekterna av det som sväljs.

• **Leukotrien-receptor-antagonister**

- **Verkningsmekanism:**

Leukotrien frigörs av mastceller och är proastmatiska receptorer och binder till cystein-leukotrien-receptorer. Sådana receptorer finns i bl.a luftvägarna. Man tror att leukotrien-medierade effekter är vad som leder till de klassiska astmasymptomen såsom bronkkonstriktion, slemutsöndring osv. Antagonisterna kommer på så sätt stoppa dessa symptom.

● **Anti-IgE-medicinering**

- **Verkningsmekanism:**

Används vid allergisk astma (IgE-1-reaktion), t.ex hundallergiker. Dessa binder till IgE och i sin tur hindrar IgEs inbindning till IgE-receptorer på mastcellerna.

● **Kromoglikater** (liten användning)

- **Verkningsmekanismer:**

Stabiliserar mastceller → mindre histaminfrisättning och frisättning av mediatorer från C-fibrer och T-celler. Kan tas profylaktiskt som tillägg på kortverkande beta-2-stimulerare före ansträngning och vid allergenexponering.

Lokal (inhalation) vs systemisk behandling?

- **Fördelar:** Generellt är det rimligare att ge behandlingen där den har som störst effekt vilket betyder att vid astmabehandling är inhalationsbehandling att föredra → snabbare effekt av bronkdilaterare (efter någon minut) samt mindre biverkningar. Dålig peroral biologisk tillgänglighet och uttalad första passage-metabolism kan vara fördelaktigt för att minimera systemeffekter eftersom en del av dosen sväljs.
- **Nackdelar:** Man kan råka inhalera fel så en del blir nedsvält istället. Partiklarnas storlek avgör var i luftvägarna de deponeras. För stora partiklar deponeras i övre luftvägarna och för små andas ut igen.

Redogör för läkemedelsbehandling av KOL. Administrering, verkningsmekanismer, farmakokinetik, biverkningar.

KOL = en progressiv lungsjukdom med konstant nedsatt lungfunktion som successivt försämras. Inflammationer svullna slemhinnor med mycket sekret. Dock förekommer inte mycket bronkkonstriktion. Debuterar oftast ganska sent i livet hos rökare och med tiden uppstår emfysem (=lungblåsorna är skadade som gör det svårare att andas) som kan leda till andningssvikt och död.

Behandling vid KOL:

Kortverkande → antikolinergika eller beta-2-agonister vid behov.

Långverkande → man kan även ge antikolinergika eller beta-2-agonister men det sistnämnda läkemedlet ges regelbundet vid svårare symptom. Glukokortikoider för inhalation ges endast vid svår KOL då det har en måttlig effekt och kombineras med långverkande antikolinergika.
Se lärandemål ovan för verkningsmekanismer.

Redogör för läkemedelsbehandling av rinit och hosta. Administrering, verkningsmekanismer, farmakokinetik, indikationer, biverkningar.

Hosta är en evolutionär skyddsmekanism som skyddar oss mot inandningen av partiklar och kemikalier. Hostan i sig är svår att påverka. Om det är möjligt vill man helst behandla den bakomliggande orsaken till hostan istället.

Behandlingen delas in i 2 grupper beroende på vilken typ av hosta:

- **Produktiv hosta** = hosta med slem som behandlas med slemlösnande medel och expektorantia.

Acetylcystein och *bromhexin* bryter disulfidbryggorna mellan glykoproteinmolekyler i slemmet och gör det därmed lösare i konsistensen. Detta ges till patienter med väldigt segt sekret.

Expektorantia är istället växtextrakt såsom *cocillana*. Påstås göra det lättare att hosta upp slem men det sker nog pga den gastrointestinala retningen av slemhinna som utlöser reflexer. Generellt dåligt dokumenterade effekter.

- **Icke-produktiv hosta** = torrhosta som behandlas med hostdämpande medicin såsom *kodein* och *noskapin*.

Kodein verkar hostdämpande via my-receptorer dvs opioidreceptorer.

Rinit är ett mycket vanligt inflammationstillstånd i de övre luftvägarna. Rinit är när en reaktion uppstår som orsakar nästäppa, rinnande näsa, nysningar och klåda. De flesta typer av rinit orsakas av en inflammation och är förknippade med symptom i ögon, öron eller svalg. Det finns flera typer av rinit.

Behandling görs mha:

- Antihistaminer
- Alfa-receptor-agonister
- Glukokortikoider
- Natriumkromoglikat
- Leukotrien-receptor-antagonister
- Antikolinergika

Det viktiga med dessa behandlingar är att behandla slemhinnesvullnaden. Alla dessa läkemedelstyper kan användas vid behandling av allergisk rinit men den som inte bör användas längre än 10 dagar är **alfa-receptor-agonister**. De kan orsaka svullnad av slemhinnan och hypersekretion på grund av ökad känslighet hos cellerna (s.k. reboundfenomen). De kan också leda till fysiskt läkemedelsberoende och/eller atrofi av nässlemhinnan på grund av

hypersekretion. Läkemedlen ger alltså snabb avsvällning men kan bidra till en stark toleransutveckling. Om man tar slemhinneavsvällande medel mot allergisk rinit och sedan slutar med det kan luftvägarna svälla igen bara pga att man tagit preparatet. Därför finns ett omfattande missbruk av preparaten. Vid långvarig användning kan man få skadade slemhinnor.

Redogöra för prostaglandinernas, tromboxanernas och leukotrienernas effekter i samband med astma.

Prostaglandiner, tromboxaner och leukotriener är proinflammatoriska agenser som orsakar vasodilatation och attraktion av immuncellersom som i sin tur orsakar ytterligare inflammation vilket resulterar i en förtjockning av bronkiolväggen. Dessa stimulerar även kontraktion av glatt muskulatur i bronker → bronkspasm som kan stimulera produktionen av slem.

Redogöra för behandlingen av anafylaktisk chock

Den klassiska anafylaktiska reaktionen orsakas av IgE-medierad överkänslighet mot något ämne, ofta ett födoämne, ett läkemedel, exposition av latex ex. i samband med kirurgi eller insektsbett. Eftersom man aldrig vet hur snabbt förloppet utvecklas är det viktigt att redan vid start börja behandling med **adrenalin**. Det har en snabb bronkdilaterande effekt. **Kortison** och **antihistamin** bör också ges. Därefter kommer förloppet avgöra behandlingsstrategin. Intensivvård kan vara nödvändig i de svåraste fallen.

Pulmonellt blodflöde

Redogöra för reglering av lungans blodflöde och i synnerhet mekanismer för hypoxisk pulmonell vasokonstriktion.

Regleringen av blodflödet görs genom förändring av resistens i arterioler. Normalt är ca 450 ml i lungkretsloppet varav 70 ml i kapillärerna. När blodflödet genom lungartären ökar, minskar den **totala perifera resistansen (TPR)** i lungkretsloppet. Även en ökning av trycket i lungvener leder till en minskning av TPR. Detta sker bland annat genom kapillärrekrytering, då kapillärer till den övre delen av lungan normalt är stängda eller kontraherade på grund av att gasutbytet är mindre där. Då dessa kapillärer dilaterar och blod flödar genom dem, minskar TPR. Dessutom sjunker TPR på grund av distension av lungarterioler och kapillärer då dessa är tunna och har mycket hög compliance. Blodflöde genom lungans kärl påverkas även av lungvolymen och omgivande tryck. Vid hög lungvolym är pleuratricket lågt, vilket leder till att de extraalveolära artärerna distenderar, samtidigt leder en hög lungvolym till högt alveolartryck och kompression av alveolarkärl. En särskild regleringsmekanism är hypoxisk pulmonell vasokonstriktion.

Hypoxisk pulmonell vasokonstriktion är en unik egenskap i lungkärlsbädden som är till för att skydda kroppen från tillfällena där vi har hypoxi. Att strypa blodflödet till en alveol som är dåligt syresatt är grundprincipen. Detta är en kompensationsmekanism vid bl.a **shunt** som kan uppstå t.ex pga en främmande kropp eller atelektas (=att lungan faller ihop). Det som händer är att det

kommer komma ned luft till lungan men om det finns något stopp kommer det inte ske ett gasutbyte till blodet → blodet syresätts inte. Det kommer gå tillbaka och blandas med det syresatta blodet från den andra lungan och komma tillbaka till vänster kammare dåligt syresatt. Denna mekanism kommer då göra så att vissa celler i blodkärlsväggen känner av detta och drar ihop lungartärerna så att man inte skickar blodflöde till de lungdelar som inte fungerar. Det mesta blodet skickas till den friska lungan så att man kan ha en god syresättning ändå.

Redogöra för regionala skillnader i ventilation, perfusion och ventilation/perfusionskvot i lungan, hur dessa parametrar påverkar blodgaser samt hur de påverkas av kroppsläge

Ventilation (V): hänvisar till flödet av **luft** in i och ut ur alveolerna.

Perfusion (Q): hänvisar till flödet av **blod** till alveolära kapillärer.

Tyngdkraft ger en ojämn fördelning av lungblodflödet.

Y-axel visar blodflöde och X-axel visar avståndet från lungbasen till apex. Vid basen har man ett ganska högt blodflöde (blir lite högre om man går upp) men det avtar sedan linjärt mot apex där man i normalläget nästan inte har något blodflöde högst upp i lungan.

West zoner är ett sätt att beskriva de olika lungzonerna i relation till lungblodflödet.

Det finns en skillnad mellan **ventilation** och **perfusion**.

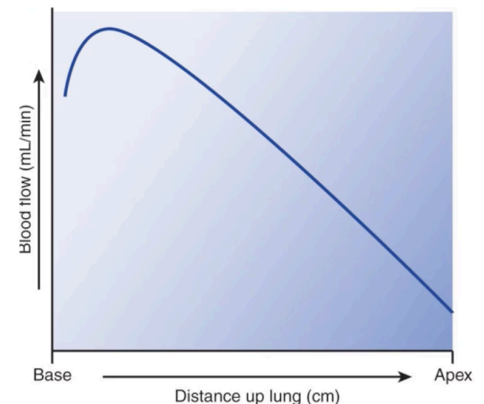
Ventilationen sjunker mot apex men perfusionen sjunker reellt sätt mer mot apex. Detta kan blottas som en **ventilation/perfusionskvot (V_A/Q)**. Det betyder att det är en större ventilation än cirkulation mot apex → V_A/Q stiger alltså mot apex.

V_A/Q är normalt = 0,8 till 1 i hela lungan. Det är vid ett normalt värde som ett optimalt gasutbyte sker hos en frisk individ som står upp.

Det finns 2 situationer som kallas **V_A/Q mismatch**:

- Ett normalt V_A/Q är mellan 0,8 och 1.
- **Dead space** (t.ex lungemboli) → mycket ventilation men lite perfusion. $V_A/Q = 10$.
 - *Se lärandemål "Definiera alveolär ventilation och "dead space" och hur de kan påverkas."*
- **Shunt** (t.ex atelektas) → låg ventilation men hög perfusion. $V_A/Q = 0,1$.

Redogöra för vätskeutbyte över lungkapillärerna samt principiella mekanismer för uppkomst av lungödem.



Vätskeutbyte över lungkapillärer påverkas, förutom hydrostatiskt tryck och kolloidosmotiskt tryck, av ytspänning och lufttrycket i alveolerna.

Ytspänningen → riktad inåt och gör att interstitialtrycket minskar

Lufttrycket → riktat utåt och ökar interstitialtrycket.

Lungkapillärer har lägre hydrostatiskt tryck än systemiska kapillärer, vilket gör att de är mer benägna att absorbera vätska än att pressa ut den i interstitiet. Dock gör ytspänningen i alveolerna att det ändå sker en nettofiltration till interstitiet. Vätskan dräneras i lymfkärl som utgör ett mycket större nätverk i lungorna än i de flesta andra organ. När filtrationen av vätska överstiger återupptaget via kapillärer och lymfkärl ackumuleras vätska i interstitiet och lungödem uppstår.

Gasutbyte och transport

Redogöra för de faktorer som påverkar diffusionskapacitet för syrgas, kväve, koldioxid och kolmonoxid över alveolokapillära membran.

Syrgas andas vi in som genom diffusion i alveolen kommer över i lungkapillärerna och till hjärtat. Störst del av syrgasen binder till hemoglobin och transporteras. En liten del åker runt fritt. Koldioxid är en restprodukt som diffunderar tillbaka till venöst blod. Detta kommer transporteras bundet till hemoglobin eller som bikarbonat. Vi har kemiska sensorsystem som känner av syrgas främst i de perifera kemoreceptorerna och sedan centrala sensorsystem som känner av koldioxid och pH.

Hemoglobin ökar blodets syrebärande och koldioxidbärande kapacitet. Således är **diffusion** den viktigaste mekanismen för syrgas och koldioxidtransport. Kväve binder inte till Hb och löses bara i plasma och påverkas därför mest av blodflödet till lungan.

Diffusion sker enligt **Fick's lag** → den volym gas som diffunderar över ett membran per minut är direkt proportionell mot membranets diffusionskapacitet samt tryckskillnaden över membranet. Membranets diffusionskapacitet bestäms av **arean**, **tjockleken**, **gasens löslighet** och **molekylvikten**.

Ange normalvärden för syrgas och koldioxid i luft, alveol, samt venöst och arteriellt blod.

Normalvärden för syrgas och koldioxid anges alltid i **kPa** i Sverige även om det kan stå något annat i läroböcker. Nedan har vi en tabell med **partialtrycket** (= det tryck som en specifik gas utövar i en gasblandning) för syrgas och koldioxid.

Lokalisation	O ₂ (mmHg/kPa)	CO ₂ (mmHg/kPa)
Luft	160 (21.3 kPa)	0
Conducting airways	150 (20 kPa)	0
Alveoli	100 (13.3 kPa)	40 (5.3 kPa)
Lungkapillär	100 (13.3 kPa)	40 (5.3 kPa)
Systemartär	95 (12.7 kPa)	40 (5.3 kPa)
Lungartär	40 (5.3 kPa)	45 (6.0 kPa)

Lungartär → innehåller venöst blod innan det blir syresatt.

I alveolen får vi en jämvikt av koldioxid och syre för det är där utbytet sker.

Redogöra för hur syre transporteras i blodet samt beskriva de faktorer som påverkar syrgasinnehåll respektive syrgaskapacitet i blod och vävnad.

Hemoglobin ökar blodets syrgas- och koldioxidbärande kapacitet. 98% av syret transporteras bundet till Hb och resterande 2% transporteras löst i blodet. Andelen syre som binder till hemoglobin är proportionellt mot partialtrycket av syre i blodet. I lungan har vi ett högt partialtryck vilket betyder att jämvikten förskjuts så att syre binder till Hb och bildar oxyhemoglobin (HbO₂). I vävnaden är partialtrycket istället lägre vilket betyder att syre kommer att diffunderas från blodet till vävnaden. Syre kommer således att dissociera från HbO₂.

Förklara hemoglobinet syremättnadskurva och de faktorer som kan påverka.

Hemoglobinet syremättnadskurva:

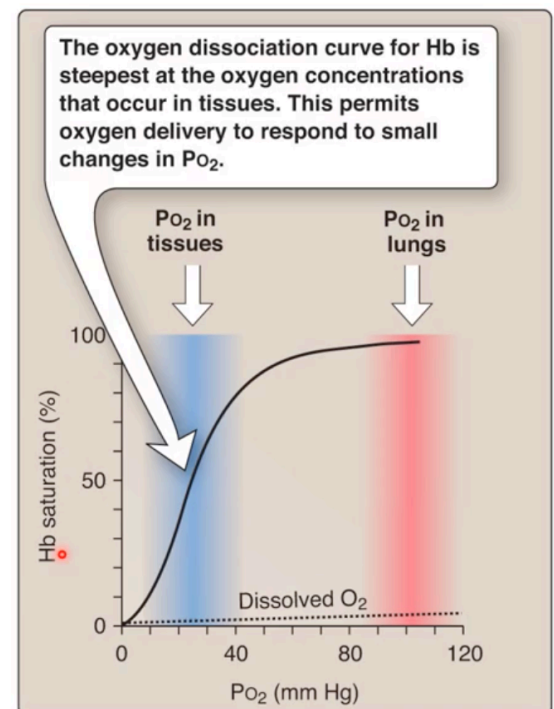
Y-axel: hemoglobinsaturation, dvs hur mkt syrgas som är bundet till hemoglobinet i procent.

X-axel: PO₂ → partialtrycket för syrgas.

Vid ökat syrgastryk → ökad hemoglobinsaturation. Den är högst i lungorna. Den brantare delen av kurvan är i vävnaden. Hemoglobinet syremättnadskurva är som brantas för hemoglobinsaturationen i de syrekoncentrationer som förekommer i vävnader. Detta gör så att man kan lasta av syrgas i perifera vävnader även vid små förändringar i PO₂.

Den streckade kurvan längst ned är löst syrgas i blodet. Det är en liten andel av syrgasen som är löst jämfört med den bunden till hemoglobin.

Faktorer som påverkar kurvan:



Kurvan påverkas vid en **hög temperatur**, **högt pCO₂**, ett **lågt pH** samt en **hög halt** av enzymet **2,3-DPG**. 2,3-DPG bildas när man befinner sig på t.ex en hög höjd. Den sigmoidala kurvan förskjuts åt höger → det blir lättare att lämna av syrgas, påminner om förhållandena i perifer vävnad. Alla de ovannämnda faktorerna leder till en högerförskjutning. Det omvända gäller också där t.ex låg temp, lågt koldioxid och högt pH leder till en vänsterförskjutning → ökad affinitet för syrgas, dvs syre binder in hårdare. Påminner om förhållanden i lungan.

Bohr effekten beskriver det som står ovan men handlar enbart om koldioxiden. Det innebär att ett ökat pCO₂ kommer förskjuta syrgas/hemoglobin kurvan till höger vilket minskar Hbs affinitet för O₂ → ökad frisättning av O₂ i vävnader med högt PCO₂ vilket oftast är vävnader med hög metabol aktivitet och därmed en stor syreförbrukning.

Redogöra för hemoglobin som gastransportör i relation till dess funktion som pH-buffert.

Hemoglobin kan fungera som en pH-buffert genom att binda till koldioxid som ingår i väte-koldioxid buffertsystemet. *Se vidare i lärandemål nedan.*

Haldane effekten innebär att hemoglobinet har en större förmåga att binda mer koldioxid om hemoglobinet är deoxygenerat (Hb inte är bundet till syrgas).

Redogöra för transportformerna för koldioxid samt dessas relation till syrgastransport och syra-basbalans.

Syrgastransporten har att göra med **Haldane effekten**. *Se lärandemål ovan.*

Koldioxidtransporten: löst koldioxid finns i vävnaden och diffunderar ut i plasma där koldioxiden cirkulerar fritt. Det är vad vi mäter som PCO₂. Sen kan koldioxid diffundera över till röda blodkroppar där det kan binda till hemoglobinet och transporteras bundet till Hb. Vi nämnde tidigare att koldioxiden har en större affinitet till röda blodkroppar om det inte är bundet till syrgas men den största andelen koldioxid buffras i vätebikarbonat-bufferten (=förhindrar blodets pH från att bli surt) och kommer röra sig som bikarbonat i de röda blodkropparna och plasma. 10% av koldioxiden transporteras således fritt i blodet, 60% transporteras som bikarbonat och ungefär 30% transporteras bundit till hemoglobin.

Redogöra för hur kolmonoxidförgiftning, cyanidintoxikation, anemi och höghöjdsvistelse påverkar syrgastransporten och relatera till olika typer av vävnadshypoxi.

Kolmonoxid binder Hb med mycket högre affinitet än syre → syre kan inte binda → mindre mängd syre kommer kunna transporteras med blodet. Blodet kommer då mättas på syre snabbare. Dessutom kommer inbindning av kolmonoxid leda till att hemoglobinet affinitet för syre ökar via alloster reglering och därmed kommer syrgastransporten från blod till vävnad

minska. Vid kolmonoxidförgiftning kan oxy-hemoglobins ekvibileringskurva sänka maxnivån samtidigt som kurvan vänsterförskjuts.

Cyanid verkar genom att blockera cytokrom C-oxidas (komplex IV i elektrontransportkedjan), vilket gör att cellerna inte kan använda det syre som transporteras till vävnaden.

Anemi kommer leda till att blodet mätts snabbare på syre på grund av Hb-brist, dock kommer distributionen av det syre som finns inte påverkas, till skillnad från vid kolmonoxidförgiftning.

Vid **höghöjdsvistelse** är partialtrycket av syre lägre, vilket gör att blodet inte kommer mättas på syre, eftersom trycket då inte är tillräckligt högt för att alla hemoglobinmolekyler ska mättas. Således kommer syrgasinnehållet i blodet minska.

Definiera cyanos samt skilja på mekanismer som ger central och perifer cyanos.

Cyanos = hud och slemhinnor blir blåfärgade till följd av hypoxi i vävnaden.

- **Central cyanos** orsakas av att syrgasinnehållet i blodet inte är tillräckligt hög. Diffusionen av syre från lungan till blodet är nedsatt. Det orsakas av cirkulatoriska eller respiratoriska problem som leder till att diffusionen av syre från lungan till blodet är nedsatt.
- **Perifer cyanos** innebär cyanos i extremiteter. Detta kan orsakas av samma saker som orsakar central cyanos, men också orsaker som inte är lung- eller hjärtrelaterade som hypovolemi, kyla som leder till vasokonstriktion eller perifer kärlsjukdom.

Redogöra för kompensation vid vävnadshypoxi och arteriell hypoxemi.

Vävnadshypoxi kompenseras genom att pyruvat ackumulerar i vävnaden. Detta främjar syntesen av laktat och 2,3-BPG. Laktat sänker pH, vilket tillsammans med ökat 2,3-BPG förskjuter hemoglobinet syremättnadskurva till höger och främjar frisättning av syre till vävnaden.

Arteriell hypoxemi kompenseras genom perifer vasodilatation och pulmonell vasokonstriktion.

Andningsreglering

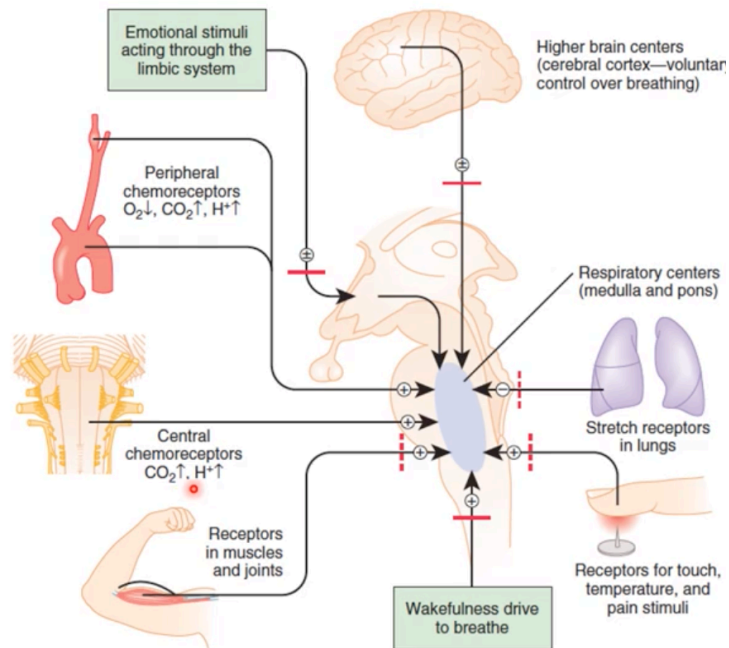
Redogöra för andningscentrums funktionella organisation samt dominerande afferenta och efferenta inflytande, samt funktion hos och stimuli för centrala och perifera kemoreceptorer.

Andningsregleringen har två huvuduppgifter:

- Generera automatisk rytm för kontraktion av andningsmuskulatur

- Anpassa ovanstående rytm efter:
 - Metabola krav (reflekteras av förändringar i pH, pO₂, pCO₂ etc)
 - Mekaniska förändringar (ex lägesförändringar)
 - Icke-ventilatoriska beteenden (ex tal, sväljning)

Andningsregleringscentrumets organisation:



Det **respiratoriska kontroll centret** i medulla oblongata och pons är det allra viktigaste för regleringen av andningen. Olika inputs kommer in och påverkar andningen från olika receptorer såsom: **kemoreceptorer, mekanoreceptorer och proprioceptorer.**

• Kemoreceptorer

Dessa receptorer reagerar på kemiskt stimuli såsom koldioxidtryck, syrgastryck samt vätejoner. Vi har både **centrala kemoreceptorer** och **perifera kemoreceptorer** som finns i karotisbifurkationen men också i aortabågen.

→ De **centrala kemoreceptorerna** är viktigast i vilan och känner främst av ökade nivåer av koldioxid (=vätejoner) genom att monitorera arteriellt pCO₂ genom koldioxids effekter på pH i cerebrospinalvätskan.

→ De **perifera kemoreceptorerna** ligger främst i karotiskroppen känner framförallt av ett lägre pO₂ men också i viss mån ökat CO₂.

• Mekanoreceptorer

Dessa finns i lungan. Det är **sträckreceptorer**, **J-receptorer** samt **irritantreceptorer** och de känner av känsel, temperatur och smärta. De pulmonella sträckreceptorerna reagerar på uttänjning av lungan och avbryter inandningen om utandningen blir för kraftig = **Heuring-Breuer reflexen**. De pulmonella irritantreceptorerna sitter i luftvägarna i epitelet och skyddar oss då vi

inhalerar någonting som luktar eller känns väldigt starkt frätande. De pulmonella J-receptorerna delas in i : *pulmonella C-fibrer* samt *bronkiella C-fibrer*. De båda reagerar på en distension (= utvidgning) men på olika delar av lungan.

- **Proprioceptorer**

Dessa finns i muskler, leder samt sensorer och känner av bl.a positionering.

Vi har även **volontär viljemässig kontroll**, **emotionella stimuli** via det limbiska systemet och **vakenhetsdriven** som påverkar andningscentrumet.

Dominerande afferenta / efferenta inflytanden:

Från andningscentrumet går det ut en **afferent signal** via spinala motorneuron och främst via n.phrenicus till våra andningsmuskler såsom diafragma, interkostal och accessoriska andningsmuskler. Detta leder till en muskelkontraktion av andningsmusklerna och därmed en andning eller justerad andning.

Definiera följande begrepp: normoventilation, brady- och tachypné, dyspné, hypoxi, hypoxemi.

Normoventilation = syftar bara på normal andning, dvs normalt pCO₂ i arteriellt blod.

Bradypné = långsam andningsfrekvens.

Tachypné = snabb andningsfrekvens (över 20 andetag per minut i vila).

Dyspné = Subjektiv upplevelse av att ha svårt att andas. Ökad andfåddhet. Ett upplevt tryck över bröstet samt väldigt ytlig andning.

Hypoxi = innebär att man lider av syrebrist i blodet och vävnad. Leder till ökad känslighet för koldioxid.

Hypoxemi = Lågt partialtryck för syrgas i blodet.

Definiera följande begrepp och ge exempel på uppkomstmekanismer för: ortopné apné, asfyxi, hypo- och hyperventilation

Ortopné = Svårigheter att andas baserat på kroppsposition oftast liggande. Beror på att man får ett ökat venöst återflöde när man ligger ner och om hjärtat ej klarar av ökat preload så kan man få en stas i lungkretsloppet som kan ses som andfåddhet. Oftast orsakat av hjärtsvikt.

Apné = andningsuppehåll.

Asfyxi = Syrebrist på grund av lågt syre och hög koldioxid. Asfyxi föreligger vid otillräcklig eller utebliven andning och är ofta kombinerad med dålig hjärtverksamhet. Den kan leda till mer eller mindre allvarliga skador, framför allt i hjärnan.

Hypoventilation: Minskad ventilation. Detta leder till ett ökat arteriellt $p\text{CO}_2$, dvs ökat koldioxidtryck. Uppstår på grund av ytlig eller långsam andning.

Hyperventilation: Innebär ökad ventilation vilket resulterar i att kroppen andas ut mer koldioxid än den lyckas producera → minskad $p\text{CO}_2$ i blodet. Uppkommer bl.a vid panikattacker.

Integration respiration och cirkulation

Förklara hur sömnapné kan leda till högt blodtryck.

Vid sömnapné kommer syremättnaden sjunka, vilket aktiverar de perifera kemoreceptorerna i karotiskroppen. Detta leder i sin tur till en aktivering av inspiratoriska neuron som stimulerar andning. Det leder också till en sympatikusaktivering vilket ökar blodtrycket och bidrar till takykardi. Långvarig sömnapné kan det leda till kronisk hypertoni.

Analysera hur olika steg i respirationen, från inandad luft, via lungans ventilation och gasutbyte, blodtransport och vävnadsutbyte kan påverkas vid olika sjukdomstillstånd.

- Mängden **inandad luft** kan påverkas vid sjukdomar som antingen påverkar lungvolymen eller andningsmuskulernas funktion.
- **Ventilationen** påverkas av faktorer som påverkar antingen andningsfrekvensen eller tidalvolymen.
- **Gasutbyte** påverkas av gstryck, diffusionsarea och ventilation, samt perfusion.
- **Blodtransport och vävnadsutbyte** kan påverkas av både blodets förmåga att transportera gaser, lungans förmåga att utföra gasutbyte eller vävnadens egenskaper.

Redogör för cirkulatoriska och respiratoriska effekter vid lungemboli.

Respirationsorganens patologi

Förklara begreppet atelektas och resonera kring vilka patologiska mekanismer kan leda till detta tillstånd.

Atelektas = kollaps av lungparenkym → ingen passage av syre till blodet → orsakar hypoxi.

Orsaken kan vara 3 saker:

- **Reabsorberingsatelektas:** sker pga att luften från lungan är reabsorberad pga något som stoppar luften från att gå genom bronkerna. Detta kan vara t.ex en bronkobjstruktion efter kirurgi, främmandekroppas-aspiration eller tumör. **Reversibel.**
- **Kompressionsatelektas:** t.ex pga hjärtsvikt. Vätska kan gå till pleuracaviteten som gör en kompression av lungparenkymet. Det kan även vara pga en pneumothorax som innebär att luft gör tryck på lungan som gör att den inte kan expandera normalt. **Reversibel.**
- **Ärrbildningsatelektas:** kan vara pga kirurgi pat. genomförd i lungan som skapar ärrbildning som påverkar lungan eller pleura att utföra normal rörelse. **Ej reversibel.**

Beskriva hur akut respiratorisk distress syndrom (ARDS) uppkommer och vilka morfologiska förändringar ses i alveoler jämfört med normala strukturer och hur hyalin membran bildas.

Acut respiratoriskt stress syndrom (ARDS) beror på lunginsufficiens. Det betyder att lungan ej kan utföra sin uppgift.

Morfologiska förändringar i alveoler:

- **Alveolärt ödem:** vätska fyller alveolära utrymmet → svårt för luft att komma in.
- **Epitelial nekros:** orsakas i sin tur pga pneumocyter. Pneumocyter är som en hinna på insidan av lungan/alla alveoler. Dessa nekrotiserar så att de inte längre är där.
- **Hyalint membran:** pga fibrin som tapetserar lungan tillsammans med det nekrotiska materialet i alveoler.
- **Inflammatoriskt infiltrat:** det är främst neutrofila granulocyter. Syre får det svårare att komma in i kärl och koldioxid har svårt att komma ut. Patienten drabbas av hypoxemi.

Uppkomst: Det finns flera orsaker för ARDS däribland trauma, sepsis eller lunginfektion.

Redogöra för orsaken, de makroskopiska och mikroskopiska vävnadsförändringarna orsakade av ospecifik inflammation i bronker (akut och kronisk bronkit).

Bronkit = inflammation i luftvägarna.

Det orsakar svullnad och hyperemi (=ökad mängd blod) i bronkernas slemhinna. Inflammationen leder även till infiltration av lymfocyter, makrofager och neutrofiler. Irritanter som orsakar bronkit leder till ökad produktion från- och förstoring av slemproducerande körtlar i luftvägarna. Inflammationen kan även leda till bägarcellmetaplasi, mucinpluggar i bronkioler och fibros, vilket kan orsaka blockage i bronkioler. Bronkit kan även ge upphov till emfysem. **Kronisk bronkit** orsakas av irriterande i cigarettrök eller luftföroreningar i städer och **akut bronkit** orsakas av virus, men ibland även av bakterier.

Beskriva uppkomstmekanismen och patologiska fynden vid bronkiektasi och dess kliniska konsekvenser.

Bronkiektasi innebär att glatt muskulatur i bronker och bronkioler förstörs, vilket leder till en permanent vidgning av dem. Orsaken till detta tillstånd är cystisk fibros, obstruktion av främmande kropp och reumatologiska sjukdomar.

Redogöra för orsaken, de makroskopiska och mikroskopiska vävnadsförändringarna orsakade av ospecifik inflammation i lungor (bronkopneumoni, lobulär pneumoni, interstitiell pneumoni) och lunsäck (pleurit, empyem).

Ospecifik inflammation i lungor:

Lunginflammation orsakas främst av bakterier, men kan också orsakas av virus. Det finns två typer av bakteriell pneumoni:

- **Bronkopneumoni**

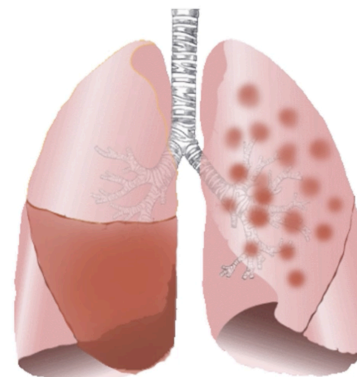
Inflammation associerad till bronker med fläckvis distribution. Det är en konsolidering av en bronk eller bronkiolärt område i lungan, dvs ett tillstånd där lungvävnaden blir tätare och mer sammanhängande på grund av en ansamling av vätska. Man kan se neutrofilinfiltration i bronker och omgivande vävnad.

- **Lobulär pneumoni**

En stor del av lungloben eller en hel lunglob är konsoliderad. Denna delas i 4 faser:

- **Blodstas:** alla kärl börjar dilatera och blodflöde går långsammare. Erythrocyter, plasma och inflammatoriska celler kan gå ut från kärlen.
- **Röd hepatisering:** alveolerna är fyllda med erythrocyter, plasma och alla inflammatoriska celler. Det finns en stor mängd bakterier där och den inflammatoriska processen börjar.
- **Grå hepatisering:** alla röda blodkroppar är destruerade och det finns en stor mängd fibrin som ger den gråa lungfärgen.
- **Resolution:** processen börjar rensas bort. Det finns en stor mängd av makrofager och degraderade neutrofiler i alveolerna och debris av infektion börjar att försvinna.

Lobulär pneumoni



Bronkopneumoni

För **interstitiell pneumoni**: se lärandemål:

Förklara patogenesen, de makroskopiska och mikroskopiska vävnadsförändringarna orsakade av obstruktiv (astma, emfysem) versus restriktiv lungsjukdom (fibros, pneumokonios) och analysera hur vävnadsskadan utvecklas över tid jämfört med normala strukturer.” under rubriken fibros.

En komplikation till pneumoni är **pleurit**, där infektionen sprider sig till pleuran och orsakar en ökad vätskemängd i pleuran. Om pleurarummet fylls med var och bakterier kallas det för **empyem**.

Förklara patomekanismen, de makroskopiska och mikroskopiska vävnadsförändringarna orsakade av specifik inflammation (tuberkulos, sarkoidos.etc.) och resonera kring likheter och skillnader mellan dessa sjukdomar.

Specifik inflammation:

- **Sarkoidos**

Okänd etiologi men man tänker att genetiken påverkar mycket. Vid sarkoidos migrerar CD4+ T-lymfocyter till alveoler och interstitium och orsakar perifer T-celldytopeni. Det frisätts även inflammatoriska agenser som cytokiner och kemokiner, vilka aktiverar monocyter till makrofager, samt aktiverar T-celler. Detta leder även till formation av granulom. Granulomen kan innehålla Schaumannkroppar och asteroidkroppar. Med tiden kan granulomen ersättas med hyalin fibros i interstitiet, vilket orsakar "honeycomb lung". Kan finnas i flera organ dock vanligare i mediastinala lymfkörtlar och lungor. Mikroskopiskt ser man inte nekros och differentialdiagnosen är tuberkulos. Det är viktigt att skilja mellan tuberkulos och sarkoidos eftersom den första behandlas med antibiotika medan den senare behandlas med immunsupprimerande läkemedel.

- **Tuberkulos**

Infektion orsakad av *Mycobacterium tuberculosis*. Man kan ha mykobakterier utan symptom och då har man en **infektion** medan en infekterad person med symptom sägs ha en **sjukdom**. Detta är en granulomatös sjukdom med central nekros, jfr sarkoidos som är utan eller med minimal nekros. Tuberkulos behandlas med antibiotika medan sarkoidos behandlas med immunsupprimerande läkemedel.

Hur ser sjukdomsförloppet ut för tuberkulos?

1. En primär infektion
2. Leder till att en inflammatorisk process med nekros initieras som dräneras i lymfkörtlarna.
3. Härifrån kan processen ta *tre olika vägar*:
 - a. Hos de flesta patienter hittar man enbart ärr i lunga och lymfkörtlar och inga mykobakterier kvar.
 - b. Mindre vanligt är patienter med fibros och viabla mykobakterier inne i lungan. Dessa bakterier kan ej ta sig ut pga fibrosen som då är i vägen.
 - c. Från ett primärkomplex kan patienten ha en primär tuberkulosinfektion som distribueras till andra lobar i lungan vilket gör att det även kan nå blodet och orsaka **miliary tuberculosis**. Detta innebär att det går till andra organ såsom

mjälte och lever samt meningerna runt hjärnan där den orsakar infektion. Kan även ta sig till hud, öga, tarm och njurar.

Makroskopiskt ses en granulomatös process med nekros centralt och lymfkörtlar med central nekros. En mjälte med massa vita prickar som tyder på granulom av tuberkulos kallas för *miliary tuberculosis*.

Mikroskopiskt ser nekros centralt. Runt omkring sker en inflammatorisk process samt jätteceller.

Förklara patogenesen, de makroskopiska och mikroskopiska vävnadsförändringarna orsakade av obstruktiv (astma, emfysem) versus restriktiv lungsjukdom (fibros, pneumokonios) och analysera hur vävnadsskadan utvecklas över tid jämfört med normala strukturer.

Lungsjukdomar delas in i två olika typer: obstruktiv och restriktiv.

1. **Obstruktiv lungsjukdom** = finns motstånd för luftförelse i bronker/bronkioler pga total eller partiell obstruktion mot luftflöde in och ut ur lunga. Detta kan orsakas pga:
Emfysem, kronisk bronkit, bronkiektasi och **astma**.

Emfysem = en dilatation av respiratoriska bronkioler och/eller alveoler med en destruktion av väggarna med minimal fibros. En del av alveolärväggarna försvinner men luften blir kvar och bildar stora luftfyllda rum i lungparenkymet istället. Det är vad emfysem är. När vi andas ut kommer de väggarna som ska kontrahera sig och få ut luften inte vara kvar så luften stannar i lungan. Detta gör en obstruktion mot luften som ska komma in. Brist på *alfa-1-antitrypsin* som är ett akutfasprotein (proteashämmare) är förknippat med emfysem.

Astma = en kronisk inflammation av luftvägarna. Beror på en hyperreaktivitet mot antigen (t.ex pollen eller gräs) som orsakar reversibel luftvägsobstruktion. Ibland förbättras tillståndet av sig självt och ibland behöver patienter läkemedel. Det föreligger en kronisk inflammation med eosinofila granulocyter och andra inflammatoriska celler. Om detta sker vid upprepade tillfällen kommer en glattmuskelhypertrofi i bronkiolerna ske. Under astmaattacken förekommer en ökad slemproduktion som kan orsaka en mukosplugg vilket kan orsaka atelektas (=förlust av lungvolym orsakad av att en lungdel inte luftfylls vid inandning). Symtom är väsande andning, andfåddhet, känslan av tryck över bröstet samt hosta.

Mikroskopiskt: Vid astmaattacker kommer ett antigen starta en inflammatorisk process som gör att inflammatoriska celler kommer vara i lamina propria som kommer stimulera bägarcellerna att tillverka mer mukosa som då kommer hamna i bronklumen. Vid upprepade astmaanfall kommer den glatta muskeln, som har som uppgift att stänga bronkerna, att hypertroferas. Muskellagret kommer då att bli väldigt tjockt. Även körtlarna som ligger under muskellagret kommer att hypertroferas och producera mer och mer mucin för att lägga sig på bronklumen.

2. **Restriktiv lungsjukdom** = lungan kan inte expandera främst pga fibros vilket leder till minskad lungkapacitet. Luft kan alltså komma in men kan inte expandera och fylla lungan helt. Detta kan orsakas pga: **pneumokonios**, interstitiell **fibros** av okänd etiologi och sarkoidos.

Kroniska interstitiella lungsjukdomar är en heterogen grupp som orsakar lungfibros och påverkar alveoler så att de inte kan expandera på vanligt sätt. Det finns olika typer: fibrotiserande, granulomatös, eosinofil och rökningrelaterad (*deskvamerad interstitiell pneumoni*, DIP).

- **Fibrotiserande**

Finns två typer: **Idiopatisk lungfibros** (kallas usual interstitial pneumonia på engelska, UIP eller IPF) och **non specific interstitiell pneumoni**. Idiopatisk betyder att man inte vet varför detta uppkommer men båda typer orsakar **fibros** på olika sätt. En potentiell anledning till den idiopatiska lungfibrosen är flera miljörelaterade faktorer som tsm med genetiska faktorer kan orsaka en **inflammation** som påverkar epitelet och stroma som kommer leda till **upphörd kollagenproduktion** som i sin tur orsakar **fibros**. Mikroskopiska förändringar man kan se hos någon med lungfibros är fibroblastproliferation, fläckvis förekomst av fibrotisk och normal lungvävnad med bikupemönster.

- **Granulomatös**

Se lärandemål "På histologiska bilder identifiera följande tillstånd:

- *granulomatösa inflammationer i lunga och skilja de sinsemellan morfologiskt"*

Pneumokonios = detta orsakas av **aspiration av partiklar som når lungparenkymet**.

Patienter som jobbar i kolgruvor eller glasfabriker kommer andas in kol respektive glaspartiklar. **Makrofager** fagocyterar partiklar och startar en **inflammatorisk process** som till slut orsakar **fibros**. **Mikroskopiskt** kan man se **granulom runt partiklarna som patienten aspirerar** som också orsakar fibros. När makrogafer äter dessa partiklar så släpper de bl.a **interleukiner och proteoglykaner** som kommer aktivera **fibroblaster** i lungan och som i sin tur orsakar fibros.

Beskriva uppkomstmekanismen för pleuravätska, pneumothorax, hydrothorax och hemothorax och deras påverkan på lungfunktionen.

Pleuravätska: syftar på den vätska som bildas till följd av olika sjukdomar. Denna vätska innehåller proteiner som normalt finns mellan pleura parietale och pleura viscerale. Den produceras genom att blod filtreras i det parietala bladet och sedan dräneras via lymfsystemet.

Följande tre tillstånd leder till att **pleuretrycket ökar** då pleurakaviteten fylls med för stora volymer av respektive substans. Detta innebär i sin tur att lungorna komprimeras och att det inte går att andas.

1. **Pneumothorax:** närvaron av luft eller annan gas i lungsäcken till följd av skador i lungan. Leder till att lungan faller ihop helt eller delvis och du får svårt att andas.
2. **Hydrothorax:** innebär en ansamling av pleuravätska i lunghålan och kan bero på infektioner eller inflammationer. Vid hjärtsvikt kan det uppstå en hydrothorax via transudat (= vätskor som passerar membran eller sipprar genom vävnad eller ut i vävnaders extracellulära utrymmen).
3. **Hemothorax:** uppstår när blod läcker ut i pleura, oftast blödning från en lungskada eller thoraxvägg.

Förklara begreppen, uppkomsten och de typiska patologiska fynden för lungemboli och lunginfarkt.

Lungemboli = blodproppar som bildats någonstans i kroppen (oftast djupa vener i benen) och sedan färdas (emboliserar) till lungartärer.

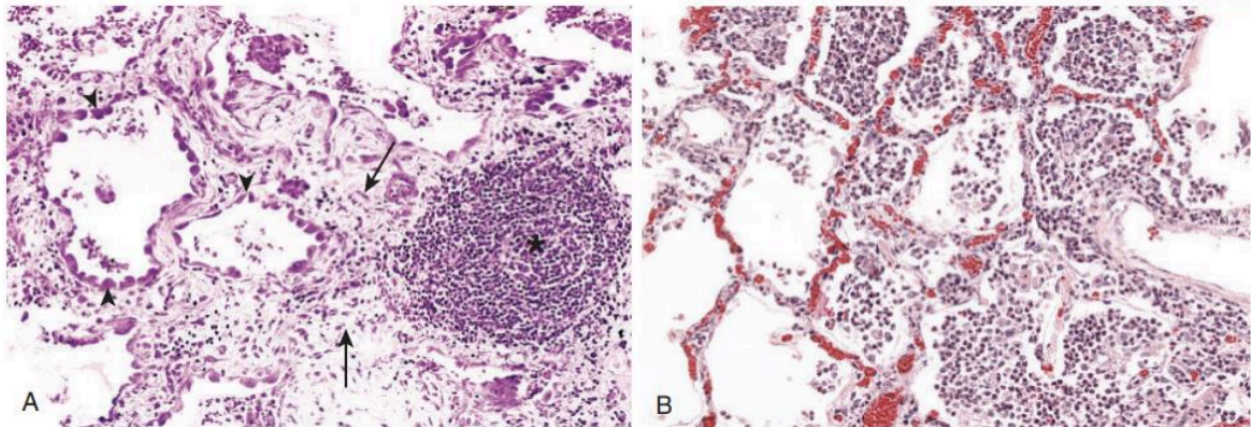
En lungemboli leder till ett ökat blodtryck och stas i lungartärerna men dess allvarlighetsgrad beror på embolins och det ockluderande kärlets storlek. Det ökade blodtrycket (hypertensionen) i lungartärerna resulterar i en minskad HVM, dels pga en ökad tryckbelastning på höger hjärthalva. Med tiden kan även höger hjärthalva försvagas vilket kan leda till hjärtsvikt då hjärtat inte kan pumpa tillräckligt med blod för att möta kroppens behov. Dessutom kan höger hjärthalva expandera och trycka på vänster hjärthalva, vilket minskar dess förmåga att fyllas med blod ordentligt. En minskad fyllnad av vänster hjärthalva kan minska dess utpumpningskapacitet och därigenom minska den totala hjärtminutvolymen. Lungembolier kan även i de extrema fallen leda till hypoxi i lungparenkymet som försörjas av det drabbade kärlet.

Om en lungemboli uppstår i samband med hjärtsvikt eller på annat sätt nedsatt cirkulationsfunktion, kan en **lunginfarkt** istället uppstå. Detta beror på att en del av lungvävnaden har gått i nekros pga bristande blodförsörjning.

Pulmonell hypertoni: Pulmonell hypertoni vid fibrotiserande lungsjukdomar, Vid **fibrotiserande lungsjukdomar** bildas fibros i lungans interstitium, dvs utrymmet mellan vävnadscellerna. Detta leder till en destruktion av kapillärerna och därmed en ökad perifer resistans då det orsakar en minskning av kärldiametern. Ökad perifer resistans leder som vi vet till ett ökat blodtryck och därmed hypertrofi i muskulösa och elastiska pulmonella artärer samt högerkammerhypertrofi. Det kan också leda till en utveckling av ateroskleros i lungartärerna.

På histologiska bilder identifiera följande tillstånd:

- **akut och kronisk pneumoni**



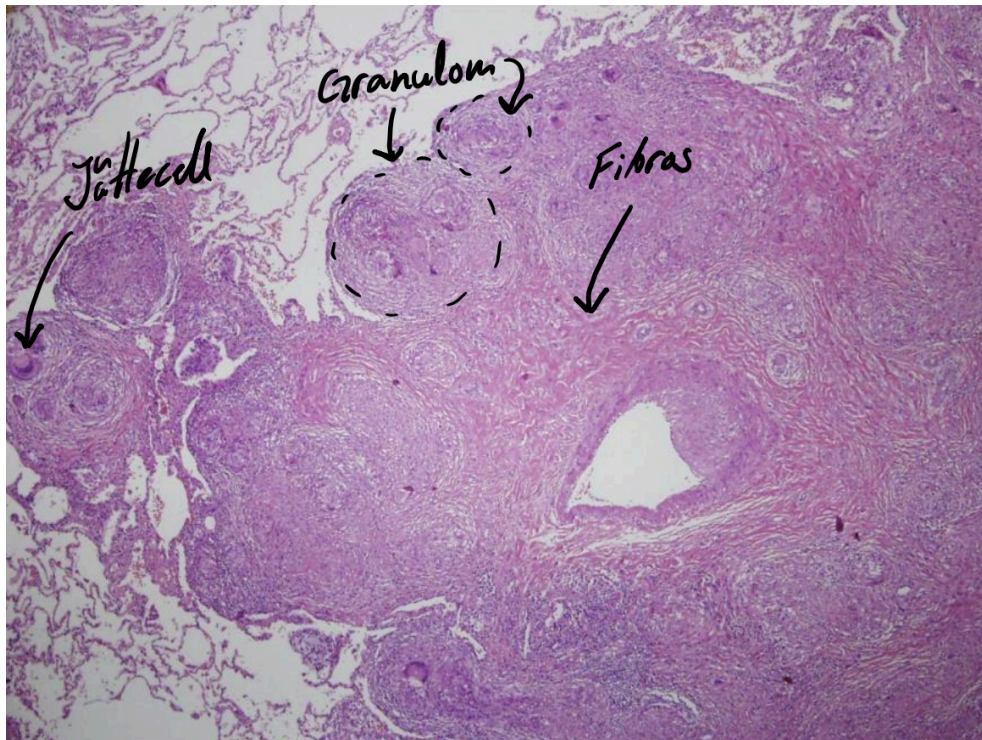
Kronisk pneumoni (vänster bild): har destruktion av normala alveoler, fibros och infiltration av inflammatoriska celler.

Akut pneumoni (höger): har infiltration av neutrofiler i alveoler och stockning i blodkärl.

- **granulomatösa inflammationer i lunga och skilja de sinsemellan morfologiskt**

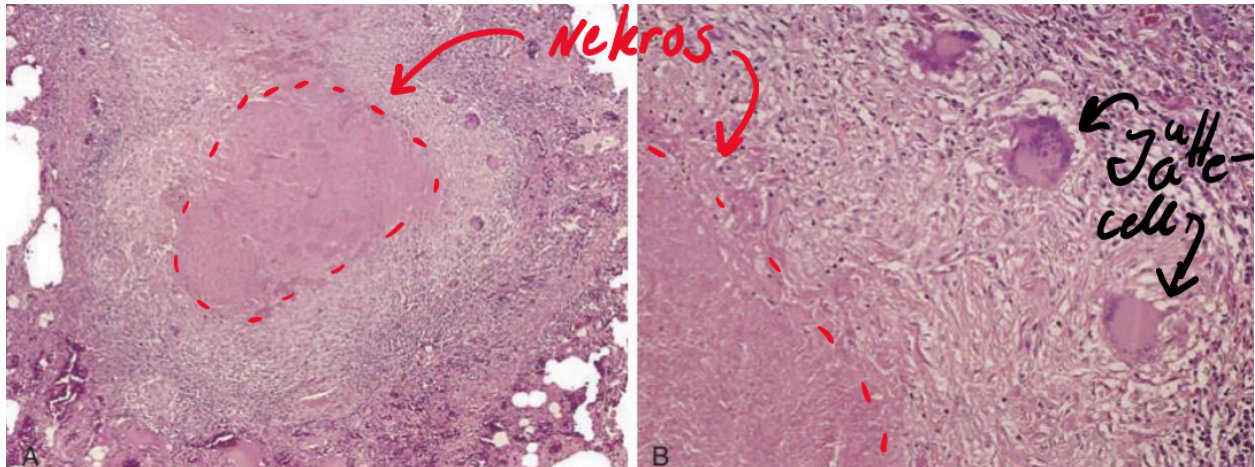
Vanligaste typen av granulomatösa inflammationer i lungan är **sarkoidos** och **tuberkulos**:

Sarkoidos: Icke-nekrotiserande granulom.



Bilden visar en patient med sarkoidos där man ser flera granulom med flerkärniga jätteceller och fibros mellan granulomen. Man ser som sagt inte nekros och differentialdiagnosen är tuberkulos.

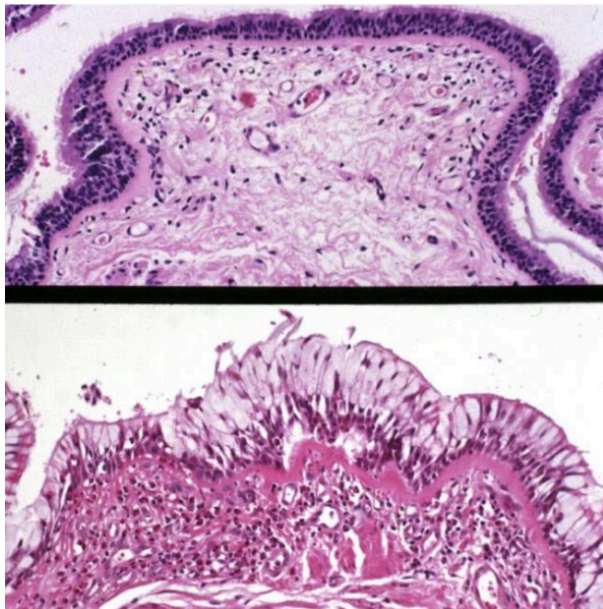
Tuberkulos:



Nekrotiserande granulom. Sker en inflammatorisk process runt granulomet och vi ser jätteceller.

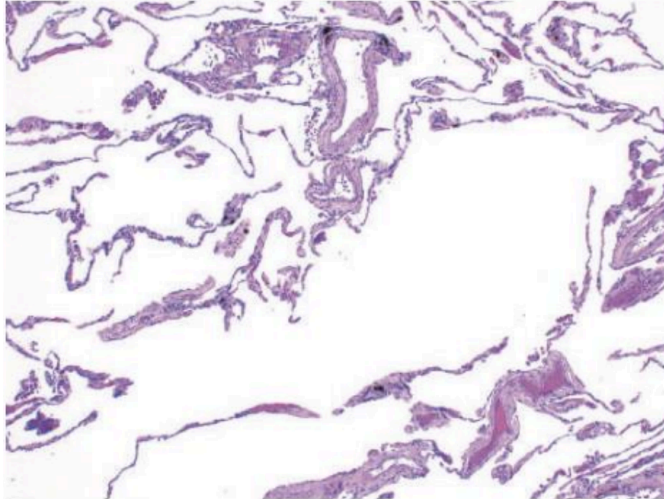
- **obstruktiva och restriktiva lungsjukdomars morfologiska karakteristika kopplade till orsak och patomekanism**

Astma:



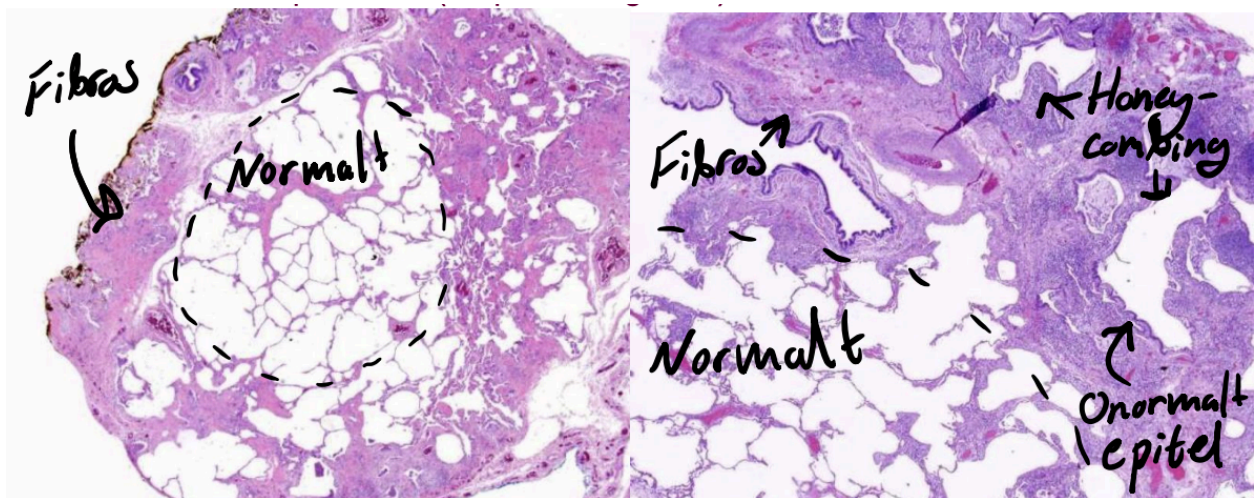
Övre bild visar normal bronkiol och nedre visar astma som har större och fler bägarceller, tjockare lamina propria och hypertrofisk glatt muskulatur.

Emfysem:



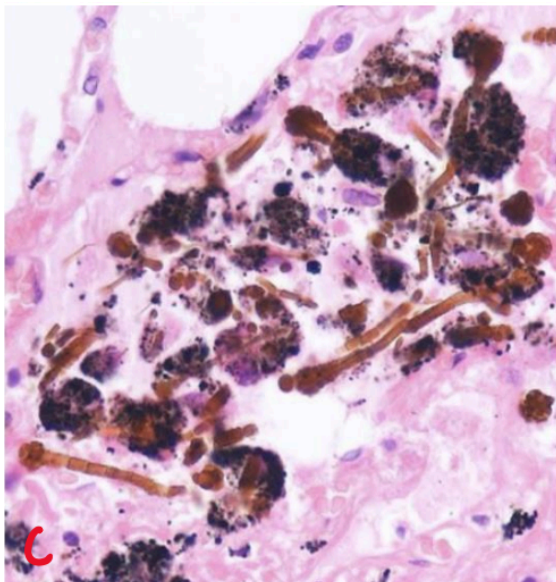
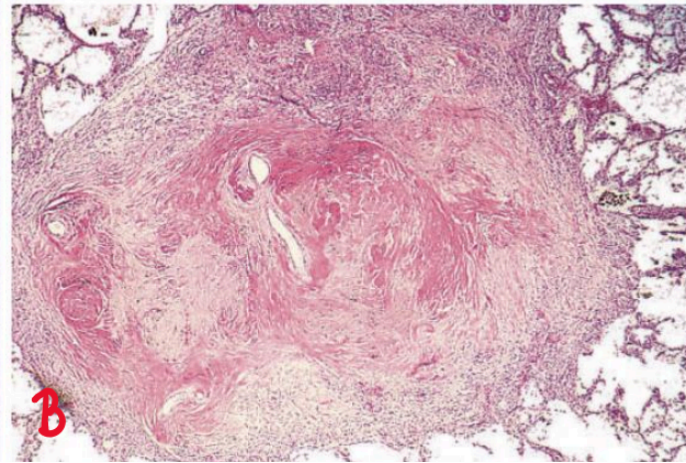
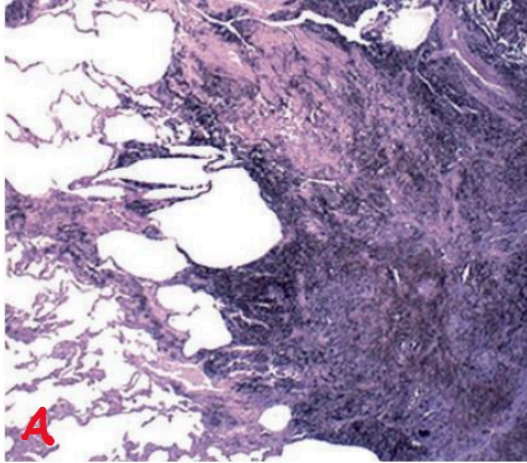
Luftrummen förstoras och interalveolarsepta förstörs.

Interstitiell pneumoni:



Fläckvis normal lungvävnad, inflammatoriskt infiltrat, fibros, honeycombing (hyalin fibros i interstitiet) och onormalt epitel i förstörade luftrum i fibrosen.

Pneumokonios:



Det bildas fibros.

A: Kolpartiklar orsakar fibros med svart pigmentering.

B: Kiselpartiklar orsakar fibrotiska noder mer koncentriskt organiserade kollagenfibrer.

C: Asbest orsakar diffus interstitiell fibros med asbestkroppar.

Redogöra för carcinogenesen, epidemiologin samt makroskopiska och mikroskopiska fynden för lungcancer innefattande adenocarcinom, skivepitelcancer, typisk/atypisk carcinoid och småcellig

Epidemiologi = Undersöker förekomsten av olika sjukdomar i en population och studerar om det finns samband mellan exempelvis exponering av olika faktorer och sjukdomar.

Lungcancer har den högsta dödligheten av alla cancerformer i världen. Lungcancer har en överlevnadstid på 5 år. I de områden där rökning är vanligt finns större andel av dödsfall och insjuknanden.

Exogena cancerframkallande ämnen:

- Rökning

- Luftförorening
- Radon
- Strålning

De stora grupperna av lungcancer samt dess subtyper:

- **Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)**
 - Skiveptiel carcinom
 - Adenocarcinom
- **Småcellig neuroendokrin carcinom (SCLC)**
- **Neuroendokrina tumörer av intermediär malignitet**
 - Typisk carcinoid
 - Atypisk carcinoid

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC):

- **Primär lungadenocarcinom:**

Denna form av lungcancer är lobulerad i sina konturerar men ganska väl avgränsad i tidiga stadier. Finns främst perifert men förekommer även centralt. Drabbar oftast icke-rökare men finns även hos rökare. Hos icke-rökare kan det bero på en mutation av **EGFR**-genen. En solitär och perifert lokaliserad lesion, dvs längst ut med pleura ytan, är sannolikt en primär lungcancer och inte metastas. Uppstår i clara/club-celler i bronkioler eller alveolära typ II-celler (som finns mer perifert).

Makroskopiskt ser man oftast **perifer tumör** som i bilden till vänster.

Mikroskopiskt ser man istället **körtelformation** beroende på histologisk differentieringsgrad. Lägre differentiering → lägre igenkännbara körtelstrukturer → sämre prognos. Adenocarcinom visar mer eller mindre definerade körtellikastukturer och relativt mycket cytoplasma vilket är varför de kallas för icke-småcellig.

- **Skivepitelcancer:**

Uppstår i de basala cellagrena ovanför basalmembranet.

Makroskopiskt brukar skivepitelcancer vara centralt lokaliserad och ha en hård och vit snittyta.

Mikroskopiskt visar regelmässigt keratinlager och bildar keratinpärlor. Man ser storleksvariation mellan cellerna, riklig rosa eosinofil cytoplasma, välavgränsade celler, pyknotiska celler (förminskning av cellkärnan). Man kan även se hornbildning från skivepitelet samt skrumpna och hyperkromatiska (=mörka) cellkärnor.

Småcellig neuroendokrin carcinom

Oftast rökningsrelaterad.

Makroskopiskt ser man oftast en centralt belägen och lobulerad tumör. Denna är mjukare och mycket snabbt växande. Den obstruerar också bronk och omliggande vävnad tidigt och orsakar

atelektas. Mycket aggressivt växtsätt och en hög proliferation som ger tidig metastas i andra organ såsom CNS. Småcellig lungcancer utvecklas från neuroendokrina celler (kallas kulchitsky celler). Nästan omöjligt att utveckla som icke-rökare.

Mikroskopiskt: Mörka tättpackade cellgrupper som ger intryck på varandra → kallas **moulding**. Rikligt med mitoser och mycket nekros. Förekommer ischemiska skador pga mycket snabb tillväxt och lite angiogenes → bildar neuroendokrina tumörer.

Neuroendokrina tumörer av intermediär malignitet:

Dessa är mindre aggressiva och kategoriseras i **typisk** och **atypisk carcinoid**. De har ofta association till yngre personer. Dessa har dock en oerhört låg proliferation.

- **Typisk carcinoid**

Det måste ha en låg proliferationshastighet, mycket få mitoser och ingen nekros.

Mikroskopiskt ses runda förutsägbara, s.k **monomorfa**, tumörgrupper med riklig cytoplasma, jämna små cellkärnor.

- **Atypisk carcinoid**

Något högre proliferation, något högre andel mitoser och kan förekomma nekros.

Mikroskopiskt ses storleksvariation, mer oreda och ökat antal mitos eller nekros.

Förklara hur centrala och perifera tumörer i lungan utvecklas och hur olika molekylära fenotyper av lungcancer hänger samman med rökningssvanor och exponering för carcinogena substanser.

Hur perifera tumörer i lungan utvecklas:

- **Adenocarcinom** (är främst perifer men förekommer också centralt)

Växtsättet korrelerar till tumöraggressiviteten och överlevnaden.

1. adenocarcinomet växer utefter alveolstrukturerna.
2. typiska körtelcellarrangemanget. Bildar körtelstrukturer.
3. papillära växtmönster som liknar snittade fingertoppar. Bildar runda formationer med centrala fibrösa förband.
4. mikropapillärt växtsätt. Papillärerna blir små och bildar små runda formationer. Dålig prognos.
5. bildar sammanhängande cellförband utan tydlig differentieringsmönster. Bildar "flak".

Hur centrala tumörer i lungan utvecklas:

- **Skivepitelcancer**

Tumören utvecklas i denna ordning: typisk carcinoid → atypiskt carcinoid → småcellig/storcellig neuroendokrin cancer.

Det utvecklas från ett normalt cilierat bronkiölepitel till ett metaplastiskt skivepitel. Den adapteras till rökens eller föroreningens skadliga effekter. Det utvecklas förr eller senare

genetiska mutationer och dysplasier. Den morfologiska förändringen benämns dysplastiskt skivepitel som också ökar proliferationstakten. Sist får vi en invasiv tumörkomponent.

Beskriva de olika spridningsvägar för lungcancer och vanliga lokaler för lungcancer metastas.

Olika spridningssätt för lungcancer:

- **Lymfogent** = via lymfkärl

Går till subkarinala, mediastinala lymfkörtlar och till lymfkörtlar i halsregionen.

- **Hematogent** = via blodkärl.

Till lever, binjure, ben (skelett) och hjärna.

- **Per continuitatem** = direkt överväxt.

Överväxt till pleura, thoraxvägg eller vena cava.

Växtsättet korrelerar till tumöraggressiviteten och överlevnaden.

- **Lepidiskt**: växer utefter alveolstrukturer
- **Acinärt**: bildar körtelstrukturer
- **Papillärt**: växer utefter centrala fibrösa förband och ser ut som "fingertoppar".
- **Mikropapillärt**: bildar "tofsar" med små runda formationer.
- **Solid**: bildar "flak" och har inte ett tydligt differentieringsmönster.

Vanliga lokaler för lungcancermetastas:

- **Centralt lokaliserade tumörer** är utlösta av exogena cancerframkallande ämnen och orsakar övervägande adenocarcinom, skivepitelcancer eller småcelligt neuroendokrint carcinom.
- **Perifer cancer** innebär istället adenocarcinom. Ofta ingen korrelation till rökning och i anamnesen ser man mutationer i EGF-receptorn.
- **Metastaser** är mycket vanliga och kan komma från många olika områden t.ex gastrointestinala områden och bröst. Oftast perifer och multipel samt visar en coin lesion, *(se lärandemål "Förklara hur skiljer sig primära lungcancer från metastaser på makroskopiskt, mikroskopiskt och molekylär nivå." för bild).*

Förklara begreppet pleuracarcinos

Pleuracarcinos = mest framskrivna tumören kommer ge malign pleuravätska, s.k pleural carcinos och kännetecknas av maligna celler i pleuravätskan och det kommer resultera sig i små nodulära förändringar på pleuraytan.

Redogöra för carcinogenesen, epidemiologin samt makroskopiska och mikroskopiska fynden för mesoteliom.

Epidemiologi:

En av de mest aggressiva tumörformerna är tumörer i pleura, dvs **maligt pleural mesoteliom**. Orsakas av långvarig **asbestexponering** och har en latenstid på 30-40 år. Kan också förekomma i peritoneum och pericardium men 80-90% av fallen återfinns den i pleuran. Beror på en mutation i BAP1 eller CDKN2A (homozygot deletion).

Carcinogenes:

Interaktionen mellan asbest-fibrer med pleurala mesotelceller resulterar i ett inflammatorisk svar. Detta aktiverer NF-KB som leder till en proliferation av mesotelcellerna och frisättning fria radikaler (ROS) vilket leder till DNA-skada. Aktiveringen av BAP1 eller NF2 resulterar i en förlust av tumörsuppressorgener vilket är orsaken till den ökade proliferationen. Dessutom sker det en mutation av protoonkogener såsom VEGFR som leder till en tillväxt av nya blodkärl och därmed en ökad proliferation.

Vilka fynd noterar man?

1. I tidigt stadie ser man en ansamling av pleuravätska
2. Förtjockning av pleuran
3. När den avancerar ser man en krympning av en av thoraxhalvorna → distortion och överväxt av vitala organ.

Det finns tre subtyper av maligt mesoteliom där den **epiteloida** varianten är vanligast. Liknar epitelceller med runda och polygonala celler. Har bäst prognos av de olika varianterna. Sämst prognos har den **sarkomatoida** komponenten som enbart utgör 20 % av alla fall. Man kan se avlånga fibroblast-liknande celler som invaderar och gör den här tumören extremt aggressiv då den kan växa över till övriga organ. Den tredje varianten är den **bifasiska** som är en kombination av de tidigare två.

Förklara hur skiljer sig primära lungcancer från metastaser på makroskopiskt, mikroskopiskt och molekylär nivå.

Om vi har många runda olikstora lesioner (= coin lesions) då tänker man i första hand på en **metastatisk sjukdom**.

Jämför med lärandemål "Redogöra för carcinogenesen, epidemiologin samt makroskopiska och mikroskopiska fynden för lungcancer innefattande adenocarcinom, skivepitelcancer, typisk/atypisk carcinoid och småcellig."

Njuren

Njurfunktion

Fysiologi

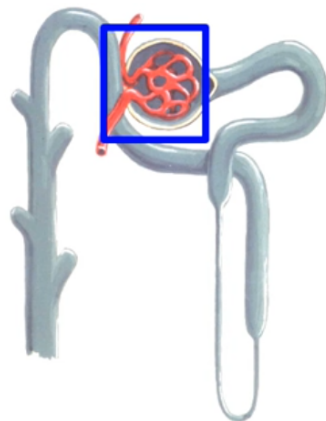
Redogöra för njurens huvudsakliga funktioner.

- Reglering av kroppens vätska och elektrolyter
- Reglering av blodtryck
- Endokrin funktion (RAAS-systemet, vasopressin, erythropoetin, Vitamin D₃)
- Kroppens reningsverk → göra sig av med slaggprodukter.
- Syra-bas reglering → pH-reglering.

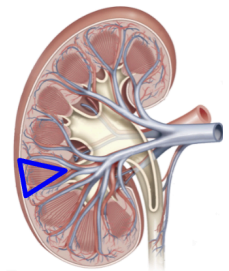
Redogöra för nefronets olika delar och hur urinbildningens olika komponenter (filtration, reabsorption och sekretion) i nefronet leder till exkretion.

Nefronets olika delar:

Njurarna är ett retroperitonealt organ. Yttre delen kallas cortex och inre delen kallas medulla. I njuren har vi ca 9 st pyramider (= **medulla renalis**) som tömmer sig via njurpapiller och pelvis renalis (=njurbäckenet) för att gå till ureter som leder urinet till urinblåsan.

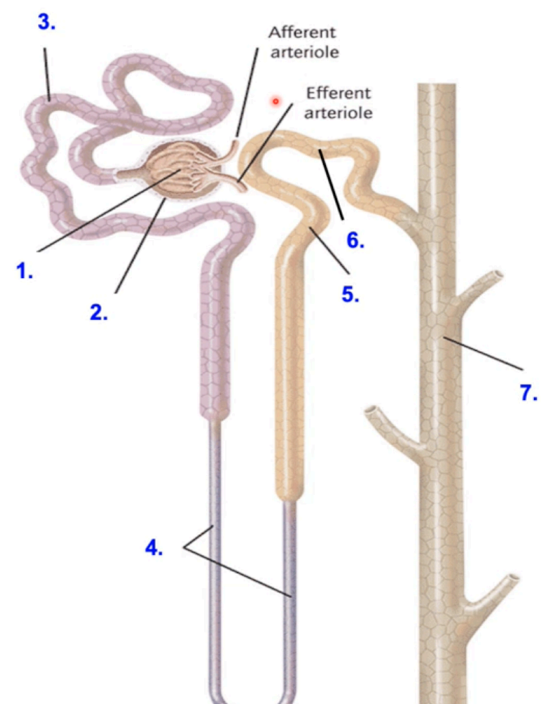


Inuti pyramiderna har vi **nefronet** = urinbildande enheten, aka njurens funktionella enhet. Dessa består av en kärladel och en tubulusdel. Kärl delen är vad som kallas **juxtaglomerulära apparaten (JGA)**, se inringad kvadrat på vänster bild). Detta är var specifika jonkärlet och tubulusdelar möts och kommunicerar. Därav är det flera regleringsfunktioner som sköts här t.ex reninfrisättning, autoreglering av njurens blodflöde och filtration.



Urinbildningens olika komponenter:

Inkommande kärlet är den **afferenta arteriolen** och det utgående kärlet är en **efferent arteriol**. Kapillärnystanet där emellan är **glomerulus**. Glomerulus omges sedan av en kapsel som heter **Bowmans kapsel** och rummet innanför heter **Bowman's space**. Från kärlsidan pressas vätska in till Bowman's space. Den första delen av tubulussystemet heter



proximala tubulus. Denna kan delas i S1- och S2-segment (de slingrande delarna) samt S3-segmentet (rak del). Proximala tubulus övergår sedan i **Henles slynga** och där skiljer man på den nedåtgående och uppåtgående delen. Den senare övergår i en tjock del som heter **TAL** (thick ascending limb of Loop of Henle). TAL går tillbaka till sin glomerulus mellan afferenta och efferenta arteriolen och denna region är vad som benämndes **JGA**. Från TAL kommer vi till **distala tubulus** som tömmer sig i **samlingsröret**. Denna tömmer sig sedan i njurbäckenet.

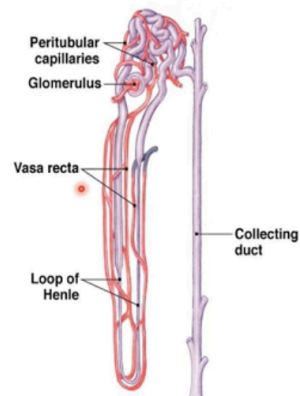
Summan av filtrationen, reabsorptionen och sekretionen är exkretionen som då är det urinet som går från lumen till urinblåsan. Färdig urin töms i njurbäckenet och secernerats genom ureter till urinblåsan för lagring. När volymen ökar kommer blåstömningen (s.k miktion) aktiveras via parasympatikus och sympatikus inivering.

Redogöra för skillnaderna i förekomst och funktion mellan kortikala och juxtamedullära nefron.

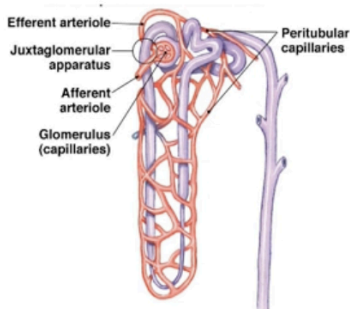
Det finns två olika typer av nefron: **kortikala nefron** (utgör 85-90%) och **juxtamedullära nefron** (10-15%). Dessa nefron skiljer sig åt med avseende på lokalisation, struktur och därmed funktion.

I de juxtamedullära nefronen finns det något som kallas **vasa recta**. Det är en typ av peritubulära kapillärer som omger Henles slynga och är karaktäristiska för dessa nefron.

B) Juxtamedullära Nefron (10-15%)



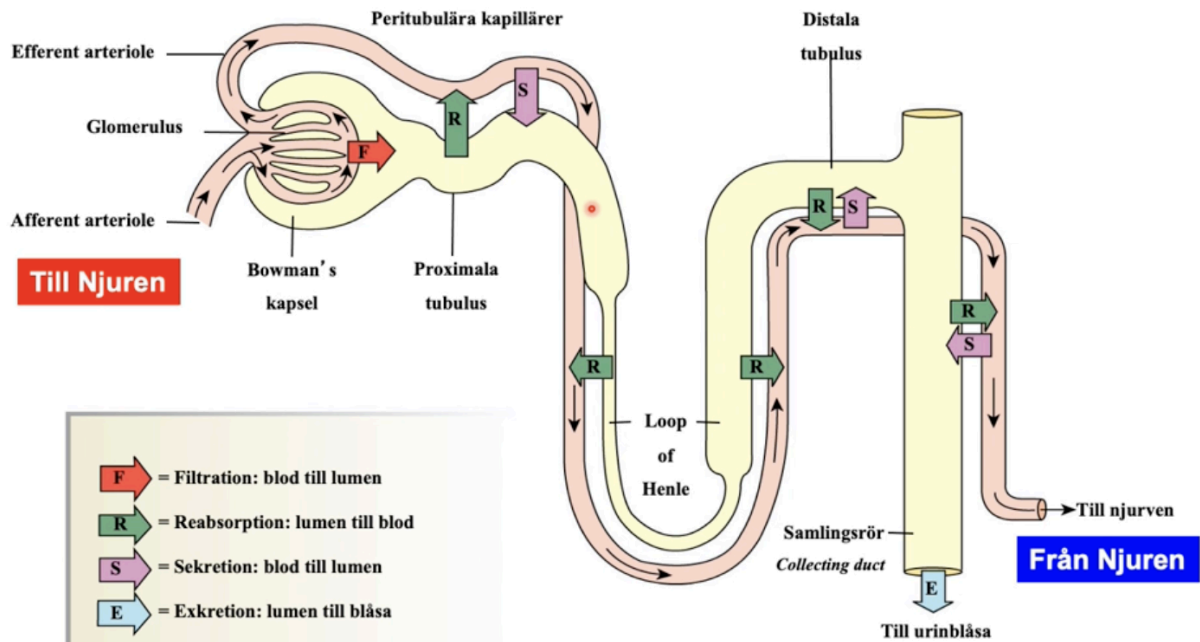
A) Kortikala Nefron (85-90%)



Redogöra för begreppen glomerulär filtration, tubulär reabsorption & sekretion, samt symport & antiport.

Symport: två ämnen förflyttas över ett membran åt samma riktning med hjälp av ett transportprotein, således behövs båda ämnen för att transport ska ske.

Antiport: två ämnen förflyttas över ett membran i motsatt riktning med hjälp av ett transportprotein.



Urinbildningens olika komponenter består av **filtration, reabsorption, sekretion** och **exkretion**. Dessa processer sker i olika delar av nefronet.

- **Filtration**

Den glomerulära filtrationen är en transport av vätska och andra ämnen från blodbanan (glomerulus) in till tubulus delen. Detta sker enbart i glomerulus.

- **Reabsorption**

Det är ett återupptag av vätska och andra ämnen från tubulusdelarna tillbaka in i blodbanan och de peritubulära kapillärerna. Kan ske var som utefter tubulus.

- **Sekretion**

Transport från de peritubulära kapillärerna (vasa recta) in till tubuluslumen. Kan ske var som utefter tubulus.

- **Exkretion**

Summan av filtrationen, reabsorptionen och sekretionen är exkretionen som då är urinet som går från lumen till urinblåsan.

Beskriva skillnaden mellan apikalmembran och basolateralt membran i tubuluscellen.

Apikalmembranet är det membran som vetter ut mot tubuluslumen och syftar därmed till att reabsorbera sådant som ska sparas i kroppen, samt att utsöndra sådant som ska utsöndras via urinen.

Dessa två membran är skiljt från varandra via tight junction vilket gör att ämnen ej kan flöda fritt mellan lumen och interstitiet.

Basolaterala membranet är istället den del av nefronet som är i kontakt med interstitiet och syftar till att absorbera sådant som ska utsöndras och transportera ut ämnen som ska sparas till

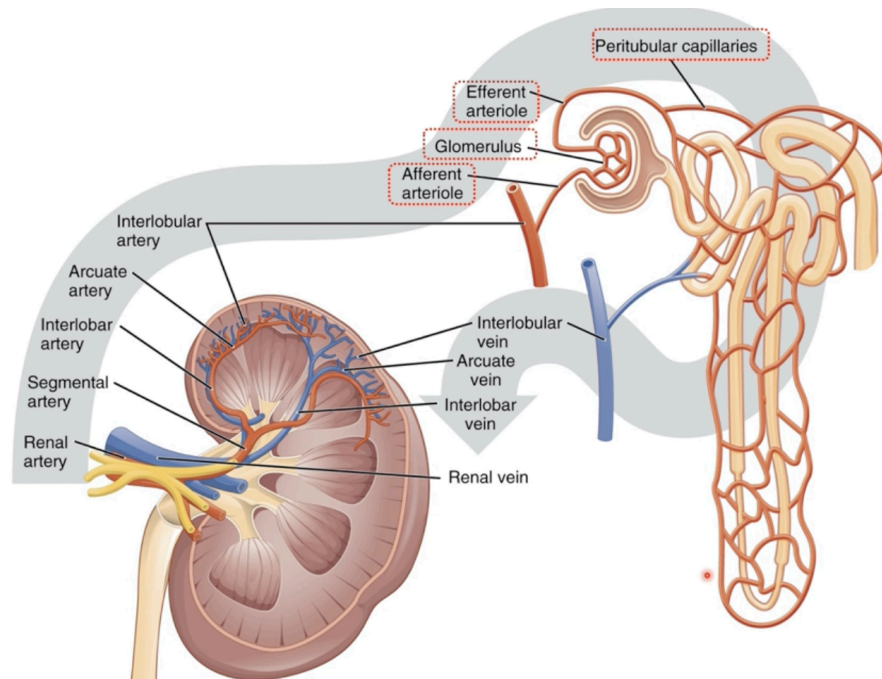
interstitiet. Det är via det basolaterala membranet och interstitiet som tubuluscellen styr reabsorption och sekretion från blodet. Till dess hjälp finns specifika transportörer för respektive membran.

Beskriva passiva respektive aktiva transportmekanismer i nefronet.

Hänvisar till lärandemål: Redogöra för normal hantering/transport (involverade mekanismer) av vatten, Na^+ , K^+ och glukos utefter nefronets olika delar.

Redogöra för renal hemodynamik (inkl. kärlfördelning & blodflöde i cortex och medulla).

Njuren har ett komplext kärlträd: från aorta abdominalis avgrenas → a renalis → segmentella artärer → interlobarartärer och arcuata artärer i pyramiderna som löper genom cortex → delar sig till interlobularartärer → **afferenta arterioler**. Dessa delar sig i ett första kapillärnystan som heter **glomerulus**. Här är det inte en venol som lämnar, utan det är en **effe rent arteriol**. Detta delar upp sig i ett nytt kapillärnystan s.k **peritubulära kapillärer** som omger tubulus (s.k vasa recta). Vi har således två åtskilda kapillärnystan: glomerulus och peritubulära kapillärerna. De har olika funktioner. Efter kapillärerna övergår kärlen till vener med samma namn som på artärsidan och övergår i vena cava. De fetmarkerade namnen är de som det är mest fokus på.

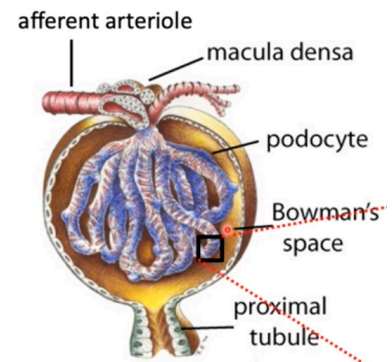


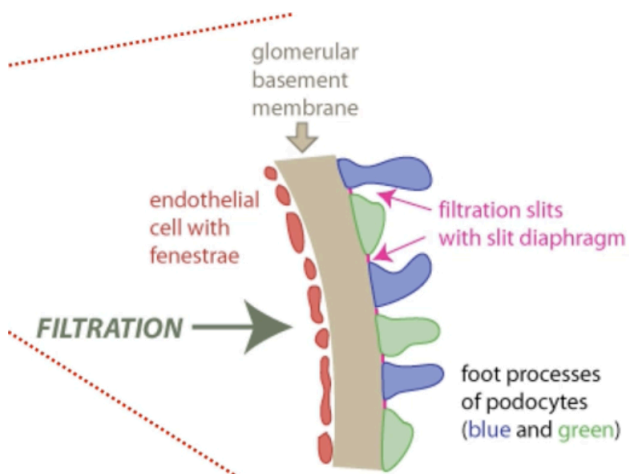
Redogöra för normal glomerulusfiltration:

- Redogör för filtrationsbarriärens uppbyggnad, olika Starlingkrafter, nettofiltrationstryck & produktionshastighet.

Filtrationsbarriärens uppbyggnad:

Höger visar en glomerulus omgiven av Bowman's kapsel och innanför ligger Bowman's space. Om man tittar på ett litet segment av kapillären:





Då ser vi bilden till vänster. För att filtrationen ska ske krävs det att blodet ska kunna transportera sig igenom de tre lagrena som tillsammans kallas **filtrationsbarriären**:

1. Fenestrerat endotel
2. Glomerulärt basalmembran (GBM)

Har ytterligare 3 lager:

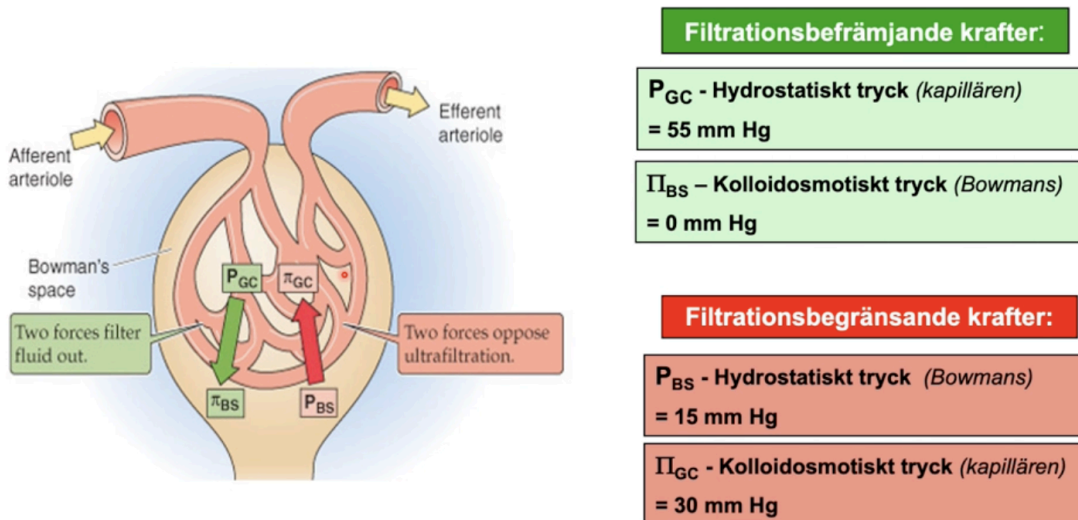
- Lamina interna
 - Lamina densa
 - Lamina externa → delen mot podocyterna.
3. **Podocyter med fingerliknande utskott.** Mellan utskotten finns filtration slit (=filtrationsspalt).

Kriterier för att ämnen ska kunna ta sig genom filtrationsbarriären är att de ska vara små och/positivt laddade.

Det krävs en viss kraft för att transport över barriären ska kunna ske:

Dessa krafter kallas **starlingskrafter**. De krafterna är **hydrostatiska tryck** (=blodets tryck mot kärnväggen) och **kolloidosmotiskt tryck** (=tryck orsakat av stora molekyler som drar åt sig vätska från interstitiet till blodet). *Se mer i modul 1.*

Vi har hydrostatiskt tryck i kapillärerna och kolloidosmotiskt tryck i Bowman's space samtidigt som vi har kolloidosmotiskt tryck i kapillärerna och ett hydrostatiskt tryck i Bowman's space:



Proteiner och andra kolloidosmotiskt aktiva ämnen är för stora för att kunna filtreras genom filtrationsbarriären och därav är Bowmans kolloidosmotiska tryck 0 mm Hg.

För att räkna ut **nettofiltrationstrycket** så subtraherar man de filtrationsbegränsande krafterna från de filtrationsfrämjande krafterna. Vi får således ett **nettofiltrationstryck på 10 mm/Hg** i glomeruluskapillärerna.

- **Beskriva hur storlek och laddning påverkar förmågan att passera den glomerulära filtrationsbarriären.**

Det finns kriterier för passage av molekyler genom glomerulusbarriären. Främst storlek och laddningen.

Storlekens betydelse:

= ju mindre molekyl → enklare passage.

Det som rör sig fritt är:

- Vatten
- Elektrolyter
- Urea
- Glukos
- Aminosyror

Vad som inte filtreras:

- Blodkroppar
- Lipider
- Proteiner, främst albumin.

Det finns även medelstora molekyler och det som avgör om de filtreras eller då laddningen.

Laddningens betydelse:

Basalmembranet innehåller **negativt laddade** molekyler. De positivt laddade molekylerna kommer därför attraheras och de negativa kommer repelleras. Albumin är negativt laddat och även en stor molekyl därför har albumin i princip ingen möjlighet att ta sig igenom filtrationen hos en frisk individ. Vid hypertension och diabetes kan man få skador på filtrationsbarriären som gör att ämnen som är stora ändå kan ta sig igenom filtrationsbarriären. Detta är ett exempel på när albumin kan passera och ge upphov till *albuminuri*.

- **Redogör för begreppet glomerulär filtrationshastighet (GFR)**

Glomerulära filtrationshastigheten (GFR) beskriva njurfunktion hos patienter. Följande formeln används för beräkning: $GFR = K_f * (\Delta P - \Delta \pi)$.

K_f = filtrationskoefficienten

- Beroende av den totala arean och permeabiliteten hos njurens samtliga glomeruli

P = Hydrostatiskt tryck

π = kolloidosmotiskt tryck

De två sista parametrarna är vad som påverkar nettofiltrationstrycket.

Hos en frisk individ är **GFR = 125 ml/min** vilket är ungefär **180 L/dygn**. Denna volym ger upphov till **primärurinet** dvs det som filtreras ut i Bowman's space. GFR varierar med avseende på ålder, samt sjukdomar. Varje år beräknas ens GFR sjunka med 1 ml/min per år. Därför för att beräkna GFR för varje individ tar man 125 ml/min minus patientens ålder.

Redogöra för normala skillnader mellan primär- och sekundärurin med avseende på volymer och innehåll av olika ämnen (exv. osmolaritet, glukos, albumin, aminosyror).

Primärurin	Sekundärurin
Stor volym	Liten volym
Isoton	Varierad osmolaritet
Glukos (reabsorberas)	Ej Glukos
Lite Albumin (reabsorberas)	Inget Albumin
Ej röda blodkroppar	Ej röda blodkroppar

Redogör för begreppet njurclearance och hur detta används för att bestämma/uppskatta renalt blodflöde (RBF) och glomerulär filtrationshastighet (GFR):

- **Utföra beräkning och tolka GFR för en individ utifrån kännedom om individens kreatinin- eller inulin-koncentrationer i urin och plasma samt urinflöde.**

I lärandemål längre upp har vi diskuterat den mer matematiska formeln för att beräkna GFR: $GFR = K_f * (\Delta P - \Delta \pi)$. Men detta är omöjligt kliniskt. Därför använder man andra metoder. Man använder sig bl.a av renalt clearance (Cl_x) för att uppskatta GFR.

Renalt clearance (Cl_x) = Den volym plasma som på en minut helt rensas från en viss substans.

Formel för att beräkna GFR ur ett kliniskt perspektiv:

I blodet finns substans X i en viss koncentration i plasman. Man multiplicerar vad som kommer in i njuren via njurartären med det renala plasmaflödet för att få den mängd som kommer in. En viss del av substans X går ut via njurvenen medan en del elimineras mha urinet. För att beräkna mängden som elimineras i urinet multiplicerar man urinkoncentrationen av X med urinflödet. Detta avgör reningsgraden. Sammantaget via olika härledningar som vi inte kommer ta upp här

$$Cl_x \text{ (ml/min)} = \frac{[Urin]_x * \text{Urinflöde}}{[Plasma]_x}$$

får vi denna formel:

(Urinkoncentrationen * urinflödet) / plasmakoncentrationen av substans X .

Får vi ut värdet på Cl_x får vi således värdet på GFR.

Krav på markören X :

För att tillämpa denna formeln måste substans X uppfylla ha specifika egenskaper för att uppfylla rekvisiten. De markörerna som uppfyller kraven är:

- **Inulin** (exogen)

- **Kreatinin** (endogen)
- Cystain C (endogen)
- Iohexol (exogen)

Istället för X sätter man då in någon av dessa i formeln.

Det finns 3 kliniska metoder för att bestämma GFR:

- **Renalt-clearance (Inulin el. kreatinin)**

Förklarar precis ovan.

- **Plasmaprov (Kreatinin)**

Man kan också nöja sig med bara plasmaprov och bara se på kreatinin men då måste man göra en viss korrigering av formeln med avseende på patientens ålder, vikt och kön. Denna formel ger därför en sämre exakthet än av att använda renalt-clearance.

- **Plasma-clearance (Iohexol)**

Denna är tillförlitlig men väldigt kostsam. Man ser på eliminationshastigheten i plasma mha upprepanade plasmakoncentrationer.

- **Redogöra för vad som är normalt RBF och GFR och hur den sistnämnda kliniskt viktiga parametern vanligtvis ändras med stigande ålder.**

Normalt RBF: Njurarna har en hög genomblödning för att kunna upprätthålla en konstant och hög rening av blodet. Det totala **renala blodflödet** (RBF) är 20% av den totala hjärtminutvolymen. Detta är ca 1000 ml/min för en person med en HMV på 5 L/min.

Normalt GFR: Glomerulär filtrationshastighet (GFR) förändras med ålder och sjukdom. Normalt har en frisk individ GFR på 125 ml/min. GFR sjunker dock linjärt med ca 1 ml/min och år från det att man föds. Det finns olika klasser av njurfunktion baserat på den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) → stadium 1-5.

- **Beskriva begreppet filtrationsfraktion (FF) och kunna beräkna och analysera FF utifrån kännedom om RBF, erytrocytvolympfraktion (hematokrit, Hct) och GFR (normalt eller abnormalt)**

Allt blod och plasma som kommer till glomeruli kommer inte filtreras vid samma tidpunkt. Enbart en fraktion av den plasma och dess innehåll som kommer till glomeruli kommer att filtreras. Detta beräknas med:

Filtrationsfraktion (FF) = GFR / RPF .

GFR = glomerulära filtrationshastigheten

RPF = renalt plasmaflöde. Blanda inte ihop med renalt blodflöde (RBF)

Vi använder ett exempel med denna information:

Hjärtminutvolym = 5000 ml/min
Renalt blodflöde (RBF) = 1000 ml/min
Hct (=erytrocytvolympfraktion) = 40% = 0,4
GFR = 120 ml/min.

Man börjar med att beräkna det **renala plasmaflödet (RPF)**. Detta görs mha följande formel:

$$\text{RPF} = \text{RBF} * (1 - \text{Hct}).$$

$$\text{RPF} = 1000 * (1 - 0,4) = 600 \text{ ml/min.}$$

Nu applicerar vi detta i den första formeln för FF. Vi får då:

$$\text{FF} = 120/600 = 0,2 = 20\%$$

Ett normalt värde på FF är också **20%**.

- **Känna till hur man kan beräkna RBF för en individ utifrån kännedom om p-aminohippursyra (PAH)-koncentrationer i urin och plasma samt urinflöde och erytrocytvolympfraktion (hematokrit, Hct).**

$$\text{RBF} = \text{RPF} / (1 - \text{Hct}).$$

$$\text{RPF} = U_{\text{PAH}} * V$$

Patofysiologi & Farmakologi

Känna till skillnader mellan akut njursvikt (AKI), akut njursjukdom (AKD) och kronisk njursvikt (CKD).

Akut njursvikt (AKI):

- Kommer plötsligt
- Kan ofta behandlas med bra resultat
 - Man behandlar då bakomliggande orsaker och viktigt att kontrollera/korrigera vätske- och elektrolytbalansen samt läkemedel.
- Tre orsaker till AKI = patofysiologin bakom
 - **Prerenal** → otillräckligt blodflöde till njurarna pga ex dehydrering eller lågt blodtryck
 - **Renal** → akut tubulär skada (ATN), glomerulonefrit, läkemedel m.m
 - **Postrenal** → avflödeshinder, tex prostataförstoring, tumör

Kronisk njursvikt (CKD)

= slutstadiet av *kroniskt njursjukdom* och beror på att patienten successivt förlorar nefron i njuren vilket gör att njurfunktionen upphör.

- Folksjukdom → drabbar ca 10-13% av befolkningen globalt
- Kostsamt för samhället
- Orsaker är vanligast diabetes, hypertoni, glomerulonefri (IgA-nefrit).

Redogöra för effekterna/konsekvenserna (vanliga symtom) av reducerad njurfunktion (akut och kronisk njursvikt), med fokus på vatten och elektrolythomeostas, blodtryck, blodbildning, utsöndringar av metabola restprodukter samt syra-bas balans.

Reducerad njurfunktion leder till s.k. **njursvikt** och dess effekter kan visa sig på olika sätt:

1. Rubbad volymreglering

Detta leder till en ökning av extracellulärvolymer (ECV) vilket leder till **ödem** i extremiteterna och lungorna samt **hypertension** (=högt blodtryck). Kan även leda till **hjärtsvikt**.

2. Rubbad elektrolyt och syra bas-reglering

Påverkar mest vätejoner och kalium-nivåer. Det finns risk för att **kaliumnivåerna** inte regleras adekvat vilket kan leda till hypo- eller hyperkalemi vilket båda är associerade med arytmier. Kan även leda till pH-ströningar, dvs. acidoser och alkaloser.

3. Störd endokrin funktion

Njurarna producerar olika hormoner. Vid sänkt njurfunktion får man en ökad reninfrisättning från njurarna och således en ökad renin-angiotensin-aldosteron-system-aktivitet (**RAAS-aktivitet**). Detta kan i sin tur leda till **hypertension**.

Erythropoietin bildas också i njurarna, och har man en bristande frisättning av erythropoietin så har man färre röda blodkroppar vilket kan leda till **anemi**. Patienterna är bleka och upplever trötthet vid ansträngning.

4. En störd reningsfunktion i kroppen

Akkumulering av slaggprodukter (kreatinin och urea) vilket kan leda till **klåda** och sönderripen hud. Kan leda till **förgiftning** och **död**. Man blir beroende av dialys för resten av sitt liv om man inte lyckas få en njurtransplantation.

Diskutera hur kardiovaskulära och metabola sjukdomar (bl.a. hypertension och diabetes mellitus) kan påverka GFR över tid jämfört med åldersmatchade friska individer.

Vid hypertension och diabetes mellitus utsätts njuren för en högre påfrestning än normalt på grund av en ökad GFR till följd av ökad RBF, respektive en ökad reabsorption av glukos till följd av en ökad filtration av glukos. Detta kan leda till skador på filtrationsbarriären och glomeruli. När glomeruli skadas minskar GFR och individer med dessa sjukdomar kommer ha en lägre GFR jämfört med friska individer i samma ålder.

Resonera (ur ett patofysiologiskt perspektiv) kring data för en sekundärurinanalys som visar på förekomst av albumin, protein, glukos eller blod (redogör för samband mellan orsak & fynd).

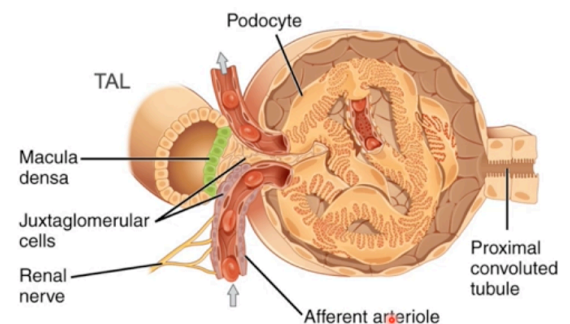
Albumin, blod och protein i urinen tyder på skador i glomeruli som leder till ökad permeabilitet i filtrationsbarriären. Det kan till exempel vara diabetes, infektioner eller medfött. Förekomsten av glukos i urin tyder på diabetes och höga blodsockernivåer då 99,8-100% av all glukos reabsorberas.

Renal Autoreglering

Fysiologi

Beskriva ingående strukturer och funktion av den juxtaglomerulära apparaten (JGA).

Den **juxtaglomerulära apparaten (JGA)** är en region i nefronet där specifika blodkärl och tubulusdelar möts och kommunicerar med varandra för att sköta regleringen av reninfrisättningen och autoregleringen av njurens blodflöde samt filtration. De olika strukturer involverade i renal autoreglering är **afferenta arteriolen**, **efferenta arteriolen** samt **macula densa celler** (ligger i den tjocka uppåtstigande delen av Henle's slynga = TAL).



Redogöra för begreppet renal autoreglering och dess huvudsakliga betydelse (med koppling till RBF och GFR).

Renal autoreglering bidrar till att behålla renalt blodflöde (RBF) och glomerulär filtreringshastighet (GFR) relativt konstanta trots variationer hos blodtrycket under dagen. RBF och GFR hålls relativt konstanta inom intervallet av 80 och 160 mm/Hg. Autoregleringen av njuren moduleras från njuren och den juxtaglomerulära apparaten (JGA) där afferenta- och efferenta arteriolen, macula densa celler och nerver/hormoner medverkar. Detta görs genom två mekanismer som medierar autoregleringen; myogent respons och tubuloglomerulär feedback. Dessutom har vi modulerande effekter via hormoner och SNS. *Se nedan.*

Redogöra för de två mekanismerna som ansvarar för njurens autoreglering:

- **Myogent respons**

Myogent respons (Bayliss effekt) = **snabb respons** som verkar efter bara några sekunder. Effekten ligger hos den afferenta arteriolen enbart. Om det arteriella trycket (=renala perfusionsstrycket) *ökar* snabbt så kommer den afferenta arteriolen behöva öka sin diameter för att sedan kontrahera. Effekten på glomerulus kapillärnätverket är att det först ligger stabilt och sedan när trycket ökar har vi endast en liten och transient (=kortvarig) ökning för att sedan återgå till normalt kapillärtryck. Detta är viktigt för att skydda glomeruli från barotrauma (=trycktrauma) eftersom vi har så stora variationer i blodtrycket under dagen.

Mekanismerna för den myogena responsen kan beskrivas på följande sätt:

1. Ett ökat perfusionstryck
2. Leder till aktivering av spänningsstyrka L-typ Ca^{2+} -kanaler
3. Vi får således ökat Ca^{2+} intracellulärt
4. Det leder till kontraktion av glatta muskelceller
5. När de kontraherar så minskar perfusionstrycket i glomerulus.

● **Tubuloglomerulär feedback (TGF)**

Tubuloglomerulär feedback (TGF) = långsam och reagerar efter en minut.

T.sk från det myogena responsen så bygger TGF på en kommunikation mellan macula densa cellerna i TAL och den närliggande afferenta arteriolen.

Mekanismerna för TGF:

1. Glomerulär filtrationshastighet (GFR) ökar.
2. Leder till ökat flöde genom proximala tubulus och genom Henle's slynga som fortplantar sig genom hela den tjocka uppåtstigande delen av Henle's slynga (TAL).
3. När flödet förbi macula densa cellerna, som ligger i väggarna på TAL, känns av så aktiveras en **parakrin signal** som skickas från macula densa till angränsande afferenta arteriol.
4. Afferenta arteriolen kommer då kontrahera vilket ökar resistensen.
5. Det i sin tur leder till att hydrostatiska trycket i glomeruluskapillärerna minskar → detta beror på att endotelet är fenestrerad och allt åker bara ut → vilket även minskar GFR.

Vad är det för parakrin signal som skickas egentligen?

- *Förklaring på steg 3-4.*

Det är en signal som startar i TAL i macula densa cellerna. Det skickas sedan vidare via interstitium till närliggande glatta muskelceller i den afferenta arteriolen där en viss effekt utvecklas. Ett ökat tubulärt flöde leder till att en större mängd **natriumklorid** når macula densa-cellerna. Då kommer transportören **NKCC2** att aktiveras som i sin tur aktiverar andra transportörer i macula densa cellerna. Då kommer **$\text{Na}^{2+}/\text{K}^{+}$ -ATPAs** aktiveras och vi får en **nedbrytning av ATP** som ger oss ADP och AMP och sist **adenosin (ADO)**. ADO transporteras och fungerar som **mediator**. ADO binder till **A_1 -receptorn** lokaliserad på de **glatta muskelcellerna** på afferenta arteriolen → **intracellulärt kalcium ökar** → **kontraktion** av afferenta arteriolen.

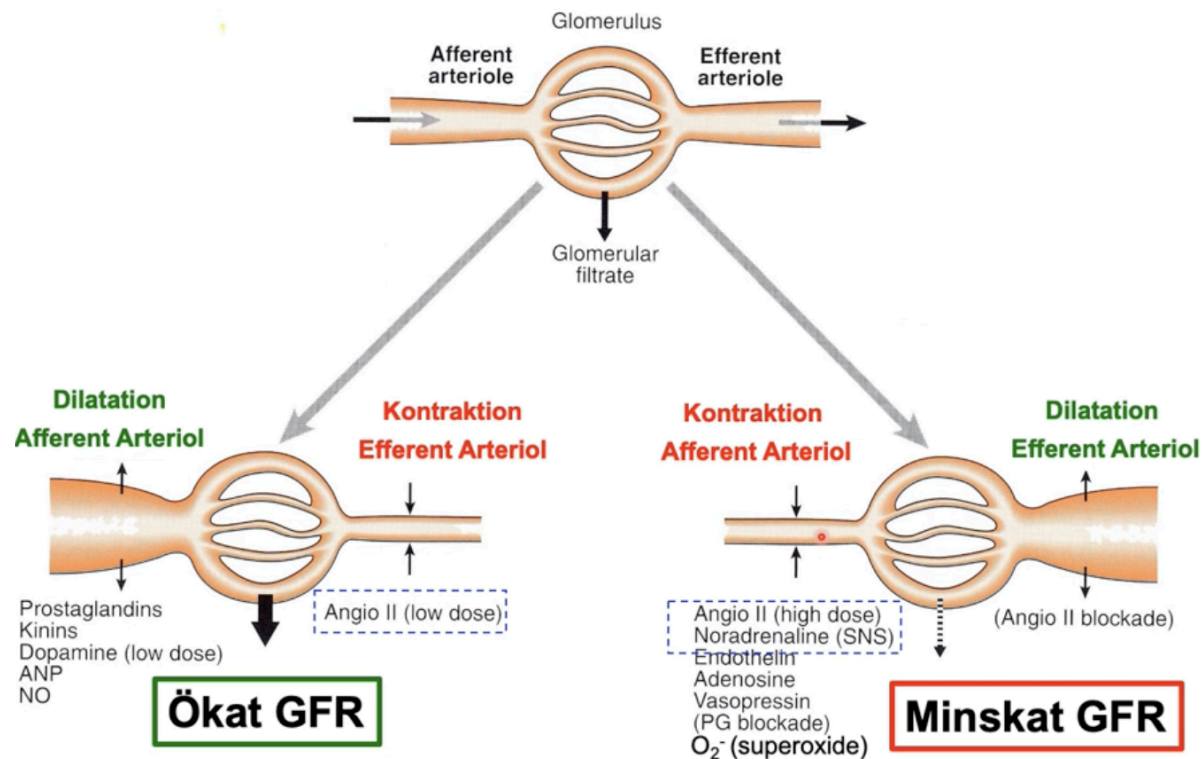
Sammanfattning av steg 3-4:

1. Ökad flöde av NaCl genom macula densa cellerna i TAL.
2. Ökad NKCC2 aktivitet
3. Nedbrytning av ATP

4. Bildning av adenosin (ADO)
5. ADO binder till A₁ receptorer
6. Kontraktion av afferent arteriol.

Som tillägg till den myogena responsen och TGF finns även en **modulerande effekt** där hormoner och autonoma nervsystemet (främst sympatikus) har en roll. *Se nedan.*

Känna till hur olika hormoner och det autonoma nervsystemet (fr.a. sympatikus) kan modulera den renala autoregleringen.



Modulering utav olika hormoner och autonoma nervsystemet (främst sympatikus) kan öka eller minska den myogena responsen eller TGF. Förhållandet mellan diametern av den afferenta och efferenta arteriolen kommer påverka det hydrostatiska trycket i glomerulus och därmed GFR. Den största ökningen av GFR får man vid **dilatation av afferenta arteriolen** samtidigt som en **kontraktion av efferenta arteriolen**. Motsatsen kommer ge ett lågt GFR.

Det är således en mängd olika vasoaktiva substanser som kan påverka den afferenta eller efferenta arteriolen, däribland **angiotensin II**. Angiotensin II är en viktig del av RAAS. Under normala fysiologiska förhållanden har man låga nivåer av angiotensin II och då påverkar det den efferenta arteriolen och bidrar till tonus av det kärlet och bevarar konstant GFR. Under mer patofysiologiska förhållanden har vi istället höga nivåer av angiotensin II vilket kommer att öka tonusen hos den afferenta arteriolen och sänka GFR.

Det **autonoma systemet**, ffa sympatikus, påverkar autoregleringen. **Noradrenalin (NA)** i hög doser påverkar också den afferenta arteriolen och sänker GFR.

Patofysiologi

Resonera kring hur abnormal renal autoreglering kan bidra till:

- **Njurskada**

Abnormal renal autoreglering kan bidra till njurskada om RBF blir för högt. Det kommer leda till ett för högt filtrationstryck som riskerar att skada glomeruli på samma sätt som högt blodtryck kan bidra till njurskada.

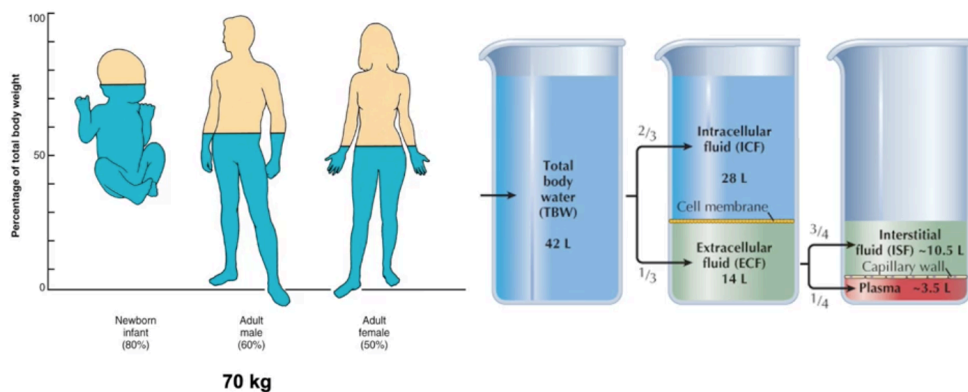
- **Blodtrycksförändring**

Genom att filtreringen i njuren förändras till följd av förändrad RBF kommer förlusten av vätska och elektrolyter påverkas. Detta kan antingen leda till hypertoni genom att vätska och elektrolyter inte filtreras tillräckligt snabbt om de afferenta arteriolerna kontraheras för mycket. Om regleringen istället gör att RBF och därmed GFR blir för högt kan det leda till lågt blodtryck när vätskeförlusten och elektrolytförlusten blir för hög

Vatten & Saltbalans

Fysiologi

Redogöra för kroppens vatteninnehåll och hur totalt kroppsvatten (TKV) normalt fördelar sig mellan olika vätskerum (intracellulärvätska; ICF, extracellulärvätska; ECV, interstitialvätska; ISV och plasma)

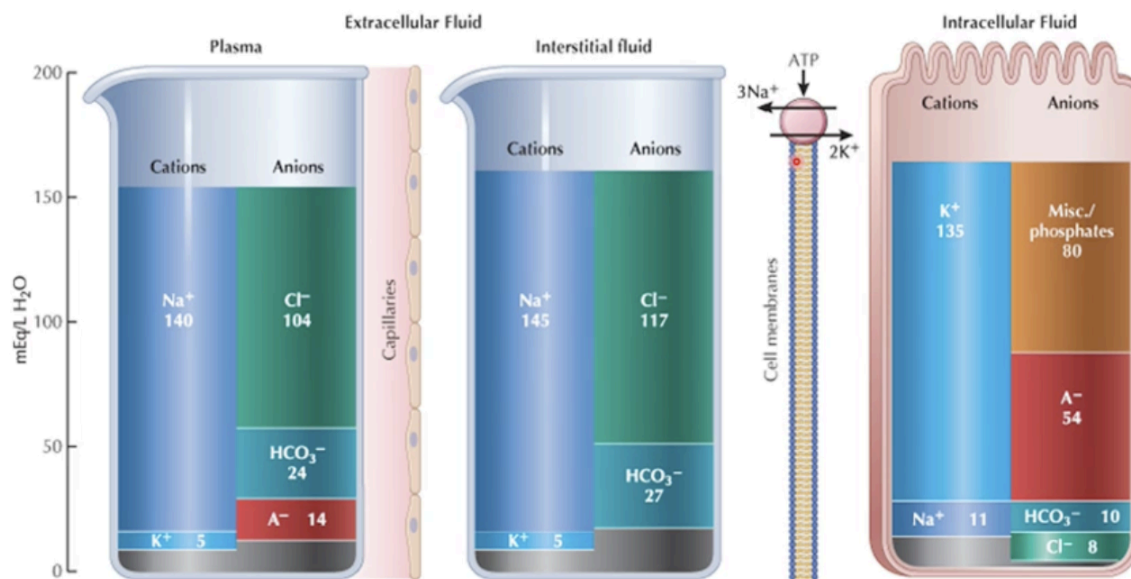


Totalt kroppsvatten (TKV) hos en 70 kg man med normalt BMI är ungefär **42 L**. Detta delar sig sedan in i den **intracellulära (ICF)**- och **extracellulära (ECV)** vätskan. ICF står för $\frac{2}{3}$ av TKV medan ECV står för $\frac{1}{3}$. ECV kan i sin tur delas in i en **interstitiell vätska** och **plasma** där det sistnämnda motsvarar ungefär 25% av den totala ECV, dvs ungefär 3,5 L.

Beskriva skillnader i totalt kroppsvatten med avseende på kön, ålder och varierande kroppssammansättning (BMI).

Mängden vatten varierar beroende på ålder och kroppssammansättning. Män har högre vatteninnehåll än kvinnor vilket kan förklaras mha den relativa skillnaden mellan fett och musklerna. Män har något högre TKV än kvinnor pga en större andel muskel som binder större mängd vatten än vad fett gör. TKV uttryckt i procent är lägre hos överviktiga och äldre samtidigt som det är något högre hos smala individer. Nyfödda och små barn upp till 1 års ålder har en högre andel procentuell kroppsvatten.

Redogöra för osmolaritet och innehållet av elektrolyter (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^-) i de olika vätskerummen.



Innehållet hos de olika vätskerummen med avseende på elektrolyter skiljer sig lite åt.

ECV: Hos ECVs två olika delar, dvs plasman och interstitiet finns det inga märkbara skillnader.

- $\text{Na}^+ \rightarrow 140-145$ mmol.
- $\text{K}^+ \rightarrow 5$ mmol.
- $\text{Cl}^- \rightarrow 104-117$ mmol.
- $\text{HCO}_3^- \rightarrow 24-27$ mmol.

ICV: Elektrolytinnhållet är däremot väldigt annorlunda i ICV t.sk från ECV. Na^+ och Cl^- är högt extracellulärt och lågt intracellulärt. K^+ är lågt extracellulärt och högt intracellulärt.

- $\text{Na}^+ \rightarrow 11$ mmol.
- $\text{K}^+ \rightarrow 135$ mmol.
- $\text{Cl}^- \rightarrow 8$ mmol.
- $\text{HCO}_3^- \rightarrow 10$ mmol.

Skillnaderna i elektrolytkoncentrationen är mha olika transportörer välkontrollerade och regleras mha Na/K-ATPaser.

Redogöra för normalt dagligt vatten- och NaCl-intag samt förluster av dessa via njurar, lunga, hud och faeces.

Det bildas cirka **180 L primärurin per dygn** (vatten) vid filtration och av detta är det cirka 1% som lämnar via sekundärurinen (kallas också sluturin) och därmed utsöndras, dvs runt **1,8 L**.

Det filtreras cirka **1 kg NaCl per dygn** och av detta så är det cirka 1%, dvs **10 g** som lämnar via sekundärurinen.

Det filtreras cirka **180 g glukos per dygn** och av detta ska inget återfinnas i urinen hos en normal frisk individ.

Redogöra för normal hantering/transport (involverade mekanismer) av vatten, Na⁺, K⁺ och glukos utefter nefronets olika delar.

Proximala tubulus: NaCl, vatten och glukosmolekyler är relativt små och filtreras fritt in i Bowman's space och över till den första delen av proximala tubulus. Här sker en reabsorption av alla 3 ämnen tillbaka till blodbanan. Blodet löper i de peritubulära kapillärerna och kommer gå igenom den nedåstigande delen, den uppåstigande delen och TAL av Henle's slynga. I den uppåstigande delen och TAL kommer det ske en aktiv transport av NaCl från tubulusdelarna in i vasa recta. Blodet i kärlet blir då **hyperosmolärt** (=hög osmolaritet) som kommer driva reabsorption av vatten i den nedåtgående delen av Henle's slynga tillbaka till vasa recta. Det kommer göra att tubulusvätskan blir mer och mer hyperton.

Salt reabsorberas i uppåstigande delen och vatten reabsorberas i nedåstigande delen av Henle's slynga. Detta är vad som kallas **counter current exchange/principle**.

Distala tubulus: Tubulusvätskan i början av distala tubulus kommer bli hypoton pga den aktiva uttransporten av salt till vasa recta i den uppåstigande delen av slyngan. I distala tubulus och samlingsröret sker finjustering av tubulusvätskan. Vi har reabsorption av vatten och salt i distala tubulus och samlingsrören mha hormonell reglering: **aldosteron** och **vasopressin** (=antidiuretiskt hormon).

Olika transportörer:

- **NaCl-transportörer i nefronet:**

Dessa hittas i proximala tubulus, TAL, distala tubulus och samlingsröret.

Proximala tubulus: finns 2 transportörer i det apikala membranet (delen mot tubuluslumen): *Na-SGLT2* (transportör av natrium och glukos) samt *NHE3* (väte-exchanger, ett antiportsystem). Dessa står för 70% av all saltabsorptionen längs med nefronet.

TAL: *NKCC2* är en symporttransportör. Natrium, kalium och två kloridjoner transporteras över apikalmembranet. Ansvarar för ca 20% av all natriumreabsorption.

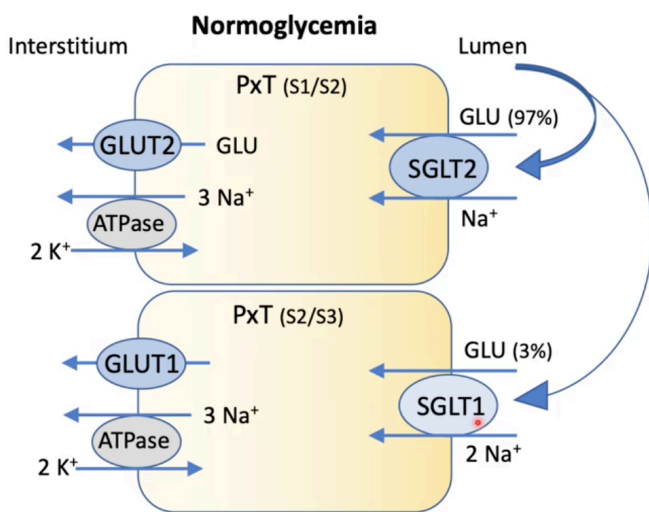
Distala tubulus: *NCC* är en symporttransportör. Natrium och klorid tar sig över apikalmembranet och står för 6% av reabsorptionen av salt.

Samlingsröret: transportören heter *ENaC* och sitter i apikalmembranet. Denna regleras av bl.a aldosteron. ENaC står för 3% av all natriumreabsorption i nefronet.

Samtliga transporter är energikrävande då det krävs energi vid reabsorption över det basolaterala membranet. Na-K-ATPas finns således på dessa 4 ställen för att generera den energi som krävs.

- **Glukos transportörer i nefronet:**

Glukos är en liten molekyl som filtreras fritt och kommer till proximala tubulus där nästan allt glukos ska reabsorberas. Transporten av glukos sker enbart i **proximala tubulus** då det är där vi har våra transportörer.



I **S₁** och **S₂** **segmenten** av proximala tubulus har vi en transportör som heter **SGLT2** på apikal membranet. Det är en glukos och natrium-symport som ansvarar för 97% av all glukosreabsorption. I det **basolaterala membranet** har vi en transportörer som heter **GLUT2**. För denna transport krävs det ATP.

Det finns även ett backup-system som sitter på **S₂** och **S₃** **segmentet** av proximala tubulus. **SGLT1**-transportören transporterar också natrium och glukos genom symport in i cellen (3 % av allt glukos reabsorberas) sitter på det **apikala membranet** medan **GLUT1** sitter på det

basolaterala membranet. Här har vi också Na/K-ATPas-transportör som kräver energi.

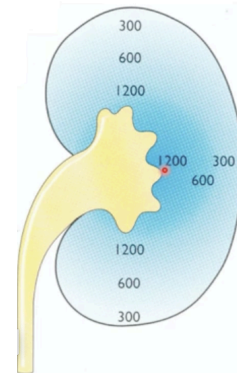
Beskriva njurens hypertona gradient inklusive njurmärgens betydelse (med Vasa Recta) för koncentring och spädning av urinen samt beskriva principen för motströmsutbyte (Counter-Current Mechanisms).

Isoton lösning: koncentrationen av lösta ämnen är samma i lösningen som i cellen, så det är netto-noll rörelse av vatten över cellmembranet.

Hyperton lösning: koncentrationen av lösta ämnen är högre, så vatten diffunderar ut ur cellen till det externa mediet.

Counter current exchange / motströmsprincipen:

Detta fenomen bygger upp en hyperton gradient i njuren genom Henle's slynga tillsammans med vasa recta. Initialt är allt isoton. Vid närvaro av transportörer som aktivt transporterar salt tillbaka till blodet kommer interstitiet bli hyperosmolärt och i den uppåtstigande delen av Henle's slynga blir det hypotont. Har vi en förhöjd osmolaritet i interstitiet och blodbanan så kommer vi driva vatten mha en osmos till interstitiet. Det är vad som sker med ny tubulusvätska som kommer in: vi har vatten som med osmos drivs via interstitiet tillbaka till blodbanan. Sedan upprepas detta ett antal gånger. Då kommer vi få en **hyperton gradient** och en isoton situation i de övre delarna av njuren.



Mha motströmsutbytet som sker mellan de peritubulära kapillärerna (vasa recta heter de kapillärerna när de ligger runt Henle's slynga) och den intilliggande Henles slynga så byggs en **hyperton gradient** upp i njuren. Kortex är således närmare isoton medan osmolariteten ökar ju längre in mot medullan vi kommer.

Beskriva vad som är normala variationer i osmolalitet för plasma och urin.

I plasma är osmolalitet tigt reglerad vilket betyder att den ligger kring ett fixerat värde, runt 300 mosmol/kg (uttalas milliosmol). Urinen kommer istället ha en varierande osmolalitet beroende på mängd vatten vi dricker och således vasopressinnivåerna (ADH) vi har i kroppen. Dricker man mycket vatten får man en utspädd urin med låg osmolalitet. Den maximalt koncentrerade urinen vi kan producera är 1200 mosmol/liter.

Fysiologi och Patofysiologi

Vid tillförsel eller förlust av vätska (vatten) eller elektrolyter (NaCl):

- **Beskriva begreppen hyperton-, hypoton-, och isoton dehydrering.**

Urprungligen har vi 15 liter vätska ECV och 30 liter ICV. Vid tillförsel av en **isoton** koksaltlösning kommer det att stanna kvar i ECV pga att den är isoton (=samma mängd partiklar) och koncentrationen av Na^+ kommer vara oförändrad. Vi får då istället 3 liters volymökning i ECV så vi har 18 liter i ECV och 30 liter i ICV.

Om vi istället ger 3 liter rent vatten (**hypoton lösning**, dvs färre antal lösta partiklar) så kommer det att fördela sig jämt mellan de olika rummen. $\frac{1}{3}$ går till ECV och $\frac{2}{3}$ går till ICV då kommer vi

få 16 liter vätska i ECV och 32 liter i ICV. Koncentrationen av natrium kommer således sänkas pga att det var rent vatten som tillfördes (det späder ut).

- **Analysera effekterna som överskott respektive brist på vatten eller NaCl har på de olika kroppsvätskornas volym och elektrolytsammansättning (osmolaritet).**

Intag och förluster av salt och vatten måste stå i balans. Intag av vatten är via dryck, föda och kroppens egen metabolism varav föda även är där vi får i oss salt. Förlusterna av vatten och salt är främst via urin och lite via faeces (avföring), lungornas respiration (endast vatten) och via hudens svettkörtlar.

Avvikleser som beror på brist eller överskott av vatten / NaCl:

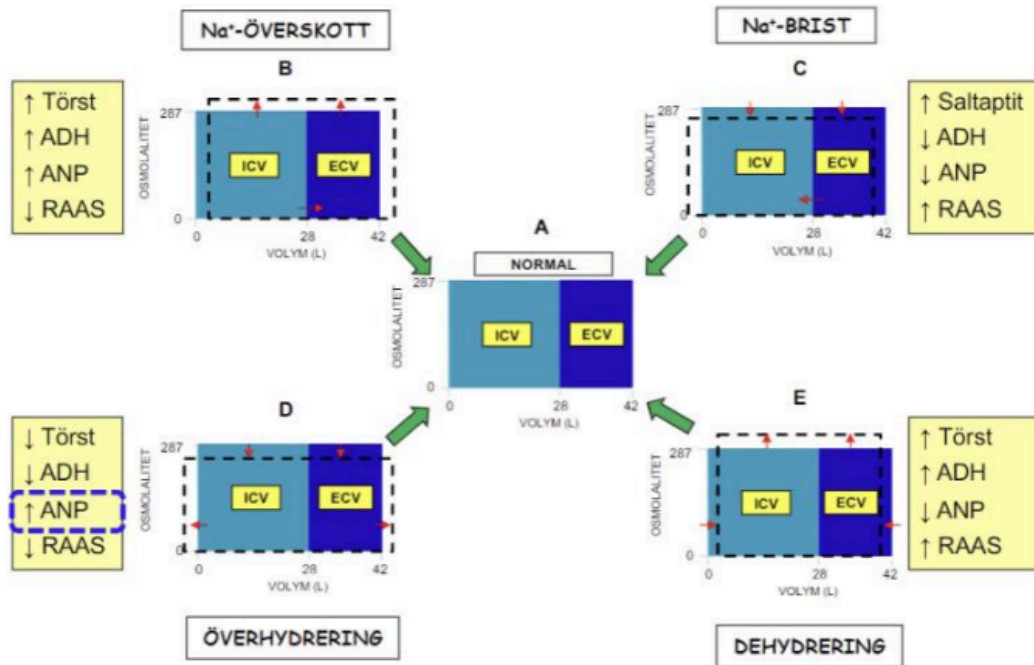
Överskott av Na^+ : en natriumlösning kommer vara **hyperton** eftersom den innehåller fler lösta partiklar. Initialt går Na^+ in i ECV och ökar dess osmolaliteten. Kroppen kommer kompensera för detta genom att öka mängden vatten i ECV taget från ICV. Detta innebär att man koncentrerar vätskorna i ICV och därmed kommer även dess osmolalitet att öka. Då får man ett nytt tillstånd med en ökad volym i ECV och minskad volym i ICV samt en ökad osmolalitet i båda rummen.

Na^+ brist: kommer osmolaliteten att minska i ECV vilket kommer försöka utjämnas genom att skjutsa in vatten till ICV. Osmolaliteten minskar således i båda rummen och en något lägre volym i ECV och ökad i ICV.

Överhydrering: för mycket vatten tillförs till ECV. Volymen ökar och osmolaliteten sjunker. Vattnet kommer dock att fördela sig fritt mellan ECV och ICV. På så sätt kommer volymen öka och osmolaliteten sjunka i båda rummen.

Dehydrering: För lite vatten kommer göra så att partiklarna i ECV koncentreras, volymen sjunker och osmolaliteten stiger. Vatten kommer fördela sig och kompensera mellan rummen och därför förlorar vi även vatten i ICV vilket minskar dess volym och såldes ökar dess osmolalitet.

Redogöra för olika kompensationsmekanismer (involverade organ- och hormonsystem) vid överskott respektive brist på vatten eller NaCl.



Överskott av Na⁺: ger en ökad törst. Vi får en vasopressinfrisättning (ADH) pga den ökade osmolaliteten. Vi får en frisättning ANP pga att fyllnadstrycket i hjärtat har ökat. RAAS stängs av eller minskar.

Na⁺ brist: upplevs en saltaptit. ADH minskar pga att osmolaliteten har sjunkit. ANP minskar också beroende på hur mycket ECV minskar och om det påverkar fyllnadstrycket i hjärtat. RAAS aktiveras om man har en minskat Na - halt vid macula densa i TAL.

Överhydrering: upplevs en minskad törst. Minskad ADH till följd av en minskad osmolalitet och ökad volym i kroppen. ANP stiger och RAAS aktiviteten sjunker.

Dehydrering: upplever man en ökad törst. Osmolaliteten har stigit och volymen har minskar vilket ökar ADH-frisättningen. ANP minskar pga fyllnadstrycket i hjärtat har gått ner. RAAS aktiveras pga minskad renal perfusion.

Känna till samband mellan högt saltintag och effekter på blodtryck:

- **Skillnader mellan friska individer och patienter med njursvikt?**

Hos en **frisk person** kommer **högt saltintag** påverka mindre då det leder till en ökad utsöndring av ANP, vilket leder till ökad reabsorption av vatten. Detta kommer leda till en ökad blodvolym och ett ökat blodtryck, vilket leder till en ökad utsöndring av ANP. ANP kommer minska

effekterna av RAAS och leda till en minskad reabsorption av NaCl, som även leder till en ökad utsöndring av vatten. Sammantaget kommer därmed blodtrycket stabiliseras och natriumkloriden kommer utsöndras. **Hos individer med njursvikt** kommer filtrationen av både natrium och vatten vara nedsatt. Detta innebär att blodtrycket kommer stiga eftersom den ökade osmolaliteten kommer leda till förflyttning av vatten från ICV till ECV som inte kan kompenseras.

- **Skillnader mellan akut och kroniskt högt saltintag?**

Vid akut högt saltintag kommer blodtrycket kortvarigt stiga på grund av den ökade osmolaliteten i ECV för att sedan kompenseras och minska till normala nivåer när saltintaget återigen minskar. Vid kroniskt högt saltintag kommer blodtrycket vara kroniskt förhöjt på grund av att vatten förflyttas till ECV.

- **Beskriva olika källor till salt i kosten och hur intaget av salt på befolkningsnivå kan mätas.**

Hormonell Reglering

Fysiologi

Redogöra för olika stimuli som ökar reninfrisättning.

Stimuli som ökar reninfrisättningen är:

- Minskat perfusionstryck
- Ökad sympatikusaktivitet via baroreceptorreflexen
- Halten NaCl i tubulusvätskan förbi macula densa sjunker

Redogöra för aktivering (stimuli för frisättning, involverade organ/vävnader), verkningsmekanismer och effekter av renin-angiotensin-aldosteron systemet (RAAS) samt antidiuretiskt hormon (ADH=arginin vasopressin=AVP)

Renins frisättning stimuleras på olika sätt (*se ovan*) och kommer då frisättas från JGA. Renin går ut i blodet och omvandlar angiotensinogen (som bildas i levern) till **angiotensin I**. Mha enzymet ACE kommer den aktiva formen **angiotensin II** att bildas och kan nu utöva sin effekt.

Renin-angiotensin-aldosteron systemet (RAAS) är ett viktigt system för regleringen av vätskebalans och blodtryck. Reninfrisättningen från JGA aktiverar RAAS.

Vad har angiotensin II för effekter?

- Ökad sympatikusaktivitet
- Ökad reabsorption av elektrolyter (NaCl)

- Kaliumutsöndring ökar
- Ökad vattenretention
- Frisätter mer **aldosteron** som i sin tur ökar NaCl och vattenreabsorption.
- Kontraherar arterioler → totala perifera resistensen ökar → blodtrycket stiger
- Ökad frisättning av antidiuretiskt hormon (**ADH**) → ökad vattenreabsorption

Netto: Ökad vatten och saltreabsorption i njurarna → cirkulerande volymen ökar → blodtrycket stiger → perfusionstrycket i JGA stiger och återgår till det normala (negativ feedback) → reninfrisättningen stängs av och går tillbaka till det normala.

Vad har **aldosteron** för effekter?

- Syntes i binjurebarken som triggas av ökad angiotensin II och kaliumnivåer.
 - → ökad Na⁺- och vattenreabsorption → ökat blodtryck
 - Ökad sekretion av kalium
- Effekt utövas i distala tubulus och i samlingsröret.
- Påverkar transkriptionen av mRNA som kodar för olika proteiner för natriumkanaler → leder till fler Na/K-ATPaser i det basolaterala membranet samt fler mitokondriella enzymer som behövs för produktion av ATP.
- Renin minskar pga att det stimuleras av lågt blodtryck och låg ECV volym och i detta fall får vi högt blodtryck.
- Ökar pH

Vad har **ADH** för effekter?

ADH=Vasopressin.

- Syntes i hypothalamus, frisätts från neurohypofysen.
- Syntes stimuleras av angiotensin II, ökad osmolalitet i ECV och minskad blodvolym/blodtryck.
- Utövar effekt i samlingsrör och cirkulation.
- Binder till V₂-receptor i samlingsröret → ökar cAMP → ökar PKA → ökar vattenreabsorption via aquaporin 2 (AQ2)
- Binder till V₁-receptor i cirkulationen → vasokonstriktion → ökad blodtryck.

Netto:

- Ökad vattenreabsorption
- Ökat blodtryck

● Redogöra för osmotisk och volumetrisk kontroll av ADH-frisättning.

I proximala tubulus och nedåtgående delen av Henle's Slynga sker vattenreabsorption. Det är först i distala tubulus och samlingsröret som olika hormoner påverkar vattenreabsorptionen. Ökat ADH leder till ökad vattenreabsorption och ökat blodtryck, *se ovan*.

- **Beskriva vad som är normala variationer i osmolalitet för plasma och urin.**

Beskriva olika stimuli för frisättning av förmaksnatriuretisk peptid (ANP), erytropoietin (EPO), vitamin D3 och paratyreoideahormon (PTH), samt i korthet beskriva dessa hormoners verkningsmekanismer och huvudsakliga effekter.

Förmaksnatriuretisk peptid / Atrial natriuretisk peptid / ANP:

- **Frisättning**

ANP är ett hormon som bl.a insöndras av väggarna av hjärtats förmak vid sträckning t.ex till följd av ökad blodvolym.

- **Effekter av ANP:**

- Hämmar frisättningen av renin
- Hämmar frisättningen av aldosteron
- Direkt hämning av reabsorptionen av NaCl i nefronets distala tubuli och samlingsröret.

→ Detta resulterar i anti-RAAS effekter såsom **minskad blodvolym** och **sänkt blodtryck**.

Erytropoietin (EPO):

- **Frisättning**

EPO är ett hormon som produceras av levern (10%) och njuren (90%). Det som stimulerar frisättningen av EPO är **minskat renalt blodflöde** samt **hypoxi** t.ex pga kraftig blödning eller om man befinner sig på en hög höjd med lågt syrgasstryck.

- **Effekten av EPO**

EPO stimulerar bildningen av röda blodkroppar vilket resulterar i ökad syrgastransport.

Vitamin D3:

- **Frisättning**

Det bildas från kolesterol i huden då den utsätts för UV-strålning men kan också erhållas via dieten (fiskolja, lever, äggula osv.). Den form av vitamin D3 som erhålles via huden eller maten måste aktiveras först och detta förs i levern eller njuren. Det som huvudsakligen stimulerar aktiveringen är lågt kalcium eller låga fosfatnivåer i blodet.

- **Effekter av vitamin D3**

Resultat av ökad aktivering av detta hormon är således ökade nivåer av kalcium och fosfat. Hormonet har modulerande effekter på immunsystemet, en påverkan på hjärtkärlsystemet samt benstrukturen i kroppen.

Paratyreoideahormon (PTH):

- **Frisättning**

Normalt sett så reabsorberas ungefär 70% utav filtrerat kalcium i proximala tubuli. Men precis som för många andra elektrolyter så är distala tubulus och samlingsröret den region där finjusteringen utav elektrolyterna sker, däribland kalcium. Låga nivåer av kalcium stimulerar frisättning utav PTH från bisköldkörteln.

- **Effekter**

PTH stimulerar reabsorptionen av kalcium från TAL men också distala tubulus. Så att kalciumreabsorptionen i nefronet ökar och man kommer därför att utsöndra mindre kalcium med urinen. PTH ökar även upptaget i tarmen och frisättningen från skelettet.

Beskriva hur centralnervösa effekter (fr.a. sympatikus) påverkar njurfunktion och vätskebalans.

Sympatikus har främst två funktioner för att reglera njurfunktion och vätskebalans:

Sympatikusaktivitet kommer leda till kontraktion av afferenta arterioler och minska RBF och därmed GFR. Sympatikus kommer även stimulera RAAS och därmed leda till ökad reabsorption av elektrolyter och vätska. Detta ämnar höja blodvolymen och därmed blodtrycket. Till exempel kommer sympatikus stimuleras vid en kraftig blödning och försöker därmed kompensera blodförlusten med att spara så mycket vätska som möjligt.

Patofysiologi

Känna till de patofysiologiska effekterna av ett överaktivt RAAS genom att i korthet redogöra för olika effekter på hjärtkärlsystem, njurar, vatten/elektrolytbalans och blodtryck samt cellulära mekanismer.

RAAS-systemet är överaktivt vid kardiovaskulärsjukdom, diabetes och njursvikt.

Beskriva olika typer av störningar i ADH systemet (syntes/frisättning eller receptoraktivering) och hur dessa störningar påverkar vatten och elektrolytbalansen:

- **Syndrome of Inappropriate secretion of ADH (SIADH)**

SIADH är en sjukdom där man har ett överskott av ADH. Sjukdomen skiljer sig från Diabetes Insipidus, *se nedan*. SIADH innebär:

- Höga nivåer av ADH
- Låg urinproduktion
- Låga natriumnivåer = hyponatremi
- Överhydrerad
- Retinerar vätska → hypervolemi
- Kraftigt ökad törst

- **Diabetes Insipidus (Central och Nefrogen)**

Diabetes Insipidus är en sjukdom kopplat till en brist av **ADH**. Sjukdomen innebär:

- Låga nivåer av ADH.
- Hög urinproduktion → ungefär 20 L/dygn och normalt ska det ligga på max 2 L/dygn.
- Höga natriumnivåer
- Dehydrerad
- Förlorar mycket vätska
- Kraftigt ökad törst

Diabetes insipidus (DI) delas in i fyra olika typer:

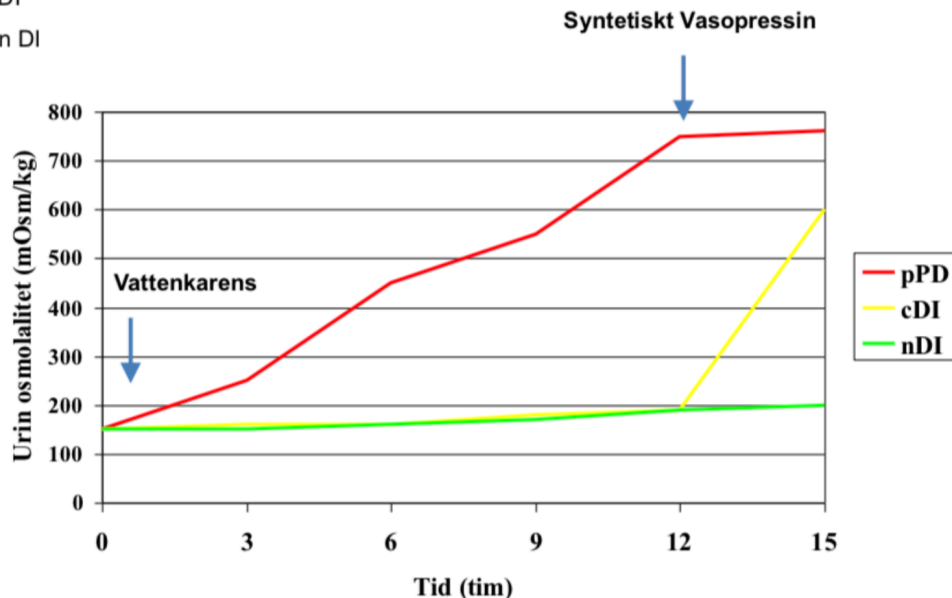
- **Primär polydipsi DI** → beror på överdrivet vattendrickande (psykogen)
- **Graviditets DI** → beror på att enzymet som bryter ned ADH i levern och placenta har en förändrad funktion så att ADH-nivåerna stiger i samband med graviditeten.
- **Central DI** → beror på skador av hypothalamus eller hypofysen till följd av exempelvis skalltrauman.
- **Nefrogen DI** → beror på icke-funktionella V_2 - eller AQP2-receptorer. Orsakas av medfödda mutationer i receptorn eller farmakologisk orsak exempelvis som en konsekvens av behandling med litium för bipolär sjukdom.

Redogöra för hur man kan undersöka vätskebalansregleringsfunktion i form av ett s.k. ”törstprov” i relation till funktion/dysfunktion av ADH systemet.

Om vi har 3 olika patienter där alla har överdriven törst och stora urinnmängder, hur kan man då diagnostisera dessa? Man kan göra ett **törstprov**. Man kollar då på urinomsolalitet över tid. Patienten får då inte dricka något vatten under tolv timmar innan man sedan tar ett nytt prov och sedan ger de ADH. Man kollar då på ett slutprov. Detta görs för att avgöra vilken av de tre DI-typerna en patient har:

- Primär polydipsi DI (pPD)
- Central DI (cDI)
- Nefrogen DI (nDI)

- Primär polydipsi DI (psykogen)
- Central DI
- Nefrogen DI



En patient som har **pPD** har fungerande ADH-funktion så om de inte får dricka vatten kommer osmolaliteten stiga för att nå höga nivåer i slutet och inte stiga mer när man ger ADH.

Den som har **cDI** har bristande förmåga att producera ADH så när man ger syntetiskt ADH kommer osmolaliteten stiga kraftigt.

Den som har **nDI**, oavsett om man ger ADH eller inte så har man en icke-fungerande signaleringsväg av ADH och därför händer ingenting med osmolaliteten.

Beskriva hur man kan uppskatta en individs hydreringsstatus (vätskebalans) utan att tillämpa experimentella tekniker.

Genom att dra i huden på handen på en patient och se hur lång tid det tar för den att återvända till. Är patienten hydrerad kommer huden återgå direkt, medan en dehydrerad patient kommer ta längre tid innan huden återgår.

Beskriva likheter och skillnader mellan diabetes insipidus och diabetes mellitus med avseende på njurfunktion (symtom & fynd – vatten och elektrolytbalans), samt känna till förekomst (prevalens) av de båda tillstånden.

Diabetes Insipidus är en endokrin sjukdom som är väldigt sällsynt så därför om man har en patient med överdriven törst och höga urinnivåer behöver man inte först anta att patienten har DI.

Likheter och skillnader mellan Diabetes Insipidus och Diabetes Mellitus:

	Diabetes Insipidus	Diabetes Mellitus
Treatment	Depending on the cause, usually desmopressin or vasopressin pills are used, or self treatment, or a low salt diet could be done.	Insulin and lifestyle management
Cause	There are many causes and types of this condition, usually it is caused by a hormone imbalance.	Type 1 - Autoimmune Disease; Type 2 - Genetics, lifestyle, infection
Symptoms	Frequent/excessive urination, excessive thirst, and headaches	High blood sugar, excessive urination, increased thirst, increased hunger. Glucosuria
Incidence	3 in 100,000	770 in 100,000
Prognosis	No effect on life expectancy	Up to 10 years shorter life expectancy

Diabetes insipidus har förutom stora urinvolymer och törstkänsliga inget annat gemensamt med diabetes mellitus.

Redogöra för begreppet osmotisk diures och dess koppling till diabetes mellitus.

Osmotisk diures: Innebär en ökad urinmängd genom en ökad mängd osmotiskt aktiva lösningar i urinen. Detta ökar även blodplasmans osmolaritet och detta är ett symptom vi ser vid diabetes mellitus.

Farmakologi

Diskutera olika principer för att farmakologiskt modifiera angiotensin II bildning och signalering.

Det finns flera olika läkemedel som används för att påverka RAAS-systemet. De används för att behandla hypertoni och olika former av hjärtsvikt. De är även njurprotektiva vid diabetes.

- **ACE-hämmare**
 - Blockerar ACE-enzymet som jobbar för att konvertera angiotensin I till angiotensin II såsom läkemedlet *Captopril*.
- **Receptorantagonister eller AT1-antagonist**
 - *Candesartan* och *Losartan* blockerar effekten av angiotensin II på sin receptor.

Diskutera effekterna av farmakologisk modifiering av angiotensin II (bildning och signalering) med avseende på njurfunktion, vätskebalans och blodtryck, samt diskutera olika cellulära mekanismer.

RAAS-systemet är överaktivt vid kardiovaskulärsjukdom, diabetes och njursvikt. Aktivering av AT1-receptorn bidrar till ökat blodtryck (hypertension) och patofysiologin runt dessa sjukdomar.

Detta kan delvis hämmas med **ACE-hämmare** eller **AT1-receptorblockerare**. Men angiotensin II kan även binda till **AT2-receptorn** som istället ger upphov till gynnsamma effekter. Ett annat enzym s.k **ACE2** leder till bildning av angiotensin I-VII som binder till en **Mas-receptorn** som också har gynnsamma effekter vid kardiovaskulärsjukdom, diabetes och njursvikt. Nya läkemedel forskas kring aktivering av AT2-receptorn, stimulerar ACE2, alternativt binder och aktiverar Mas-receptorn.

Diuretika

Farmakologi

Beskriva principen för diuretikaanvändning med koppling till njurens reglering av vatten och elektrolyter och därmed blodtrycksreglering.

Diuretika är vätskedrivande läkemedel. Detta ges för att öka urinproduktionen och därmed minska mängden vätska i kroppen för att på så vis sänka blodtrycket. Det används både akut vid exempelvis ödem eller vid långstidsbehandling av hjärtsvikt, hypertoni och njursvikt.

Redogöra för olika typer av diuretika, var i nefronet de huvudsakligen verkar, deras verkningsmekanismer och huvudsakliga kliniska effekter.

Det finns tre olika sorters diuretika:

A: De som modifierar sammansättningen av tubulusfiltratet

- **Karbanhydras-hämmare**

Ett exempel är *Acetazolamide*. Dessa utövar sin effekt ffa i **proximala tubulus**. Dessa hämmar enzymet karbanhydras (CA) som dels finns inuti tubuluscellerna men även i apikalmembranet. Om CA blockeras så hämmas reabsorption av vätekarbonat och natrium. Detta gör att utsöndringen av vatten ökar något. Den har dock inte en stor urindrivande effekt men den kan minska pH pga den minskade reabsorptionen av HCO_3^- .

- **Osmotiska diuretika**

Exempel på läkemedel är *Mannitol* som verkar i **proximala tubulus**, i **nedåtgående Henles slynga** samt i **samlingsröret**. Detta är en inert sockermolekyl och kommer därför filtreras fritt in i tubulusvätskan men det finns ingen reabsorptionsmekanism för denna vilket kommer att öka tubulusvätskans osmolalitet. Detta kommer förhindra vatten och natrium från att reabsorberas till viss del och därav uppvisar den en viss *osmotisk drivkraft*.

Dessa används vid förhöjda intrakraniella tryck vid blödningen eller vid förhöjt intraokulärt tryck. Ger man då osmotiska diuretika intravenöst i höga koncentrationen så höjer man osmolaliteten i ECV vilket drar vatten ut från ECV för att minska trycket. Kan även ges vid njursvikt samt förgiftning för att öka diuresen.

B: Hämmar reabsorptionen av ämnen från tubulusvätskan tillbaka till blodbanan

● **Loop-diuretika**

Exempel på läkemedel är *Furosemid* och *Bimetanide* som verkar i **TAL**. Kan ges intravenöst eller peroralt. Läkemedlet transporteras bundet till plasmaprotein. De filtreras inte men de utsöndras till tubuluslumen via sekretion i proximala tubulus. Väl inne i tubuluslumen så utövar den sin effekt på **NKCC2-pumpen** och hämmar co-transportern av Na, K och kloridjoner. På grund av den relativt stora reabsorptionen som hade skett i TAL mha NKCC-pumpen om den inte blev hämmad av loop-diuretika så kommer detta kraftigt att påverka osmolaliteten och höja den i tubulusvätskan eftersom en stor mängd osmotiskt aktiva partiklar nu kommer vara kvar i tubulusvätskan.

Detta leder till en kraftig ökning av så väl vatten som elektrolytutsöndringen. Loop-diuretika tillhör ett utav dom mest kraftfulla diuretikumen som vi har, och ges exempelvis vid akuta tillstånd med ödem och hjärtsvikt, och då i synnerhet vänsterkammarsvikt och lungödem. Men det kan också ges vid komplicerade fall utav hypertension, där annan antihypertensiv behandling inte visat sig vara tillräcklig.

● **Thiazid- diuretika**

Exempel på läkemedel är *Hydroklorthiazid* som utövar sin effekt i **distala tubulus**. Dessa hämmar NCC- transportören och fungerar då som en Na^+ /klorid-symport-antagonist. Detta gör att natrium hålls kvar samtidigt som vatten utsöndras till följd av osmos. Läkemedlet har också en blodtryckssänkande effekt som sker oberoende av dess diuretiska effekt och beror på en arteriell vasodilation. Mekanismen är inte helt klarlagd för detta men en möjlig är ett minskat intracellulärt innehåll av Na^+ och Ca^{2+} hos glatta muskelceller som omger afferenta arterioler (VSMC).

OBS: Thiazid-diuretika har även en metabol effekt då det kan hämma insulinfrisättningen från pankreas vilket höjer blodsockret och därav bör man vara försiktig med diabetespatienter.

C: Hämmar effekten av hormoner/endogena substanser som annars påverkar hanteringen av vatten och elektrolyter.

● **Aldosteron-antagonister**

Verkar i **distala tubulus** och i **samlingsröret**. Vi har olika exempel på läkemedel:

- *Amilorid* och *Triamterene*

Fungerar genom en direkt inhiberande effekt av natriumtransportören ENaC i apikalmembranet. Detta skapar en negativ potential i tubuluslumen som fungerar som en drivkraft för kaliumsekretion och för kloridreabsorption.

- *Spironolakton* och *Eplerenone*

Direkt inhiberande effekt på aldosteron-receptorn och blockerar således aldosterons effekter → färre natriumkanaler i apikalmembranet, minskad ATP från mitokondrierna och färre Na/K-ATPaser i det basolaterala membranet. Dessa förhindrar effekten av amilorid (kaliumsekretion och kloridreabsorption) och minskar således kaliumutsöndringen.

Dessa läkemedel kombineras oftast med Loop-diuretikum (som är kaliumutdrivande) för att spara på kalium.

- **ADH-antagonister**

Exempel på läkemedel är *Conivaptan* och *Tolvaptan* som verkar ffa i **samlingsröret** samt lite i **distala tubulus**. Dessa verkar genom att blockera effekten av ADH. ADH självt aktiverar **V2 receptorn** i samlingsröret vilket leder till att man får fler **AQP2-kanaler** inbyggda i apikalmembranet. Detta möjliggör vattentransport från tubuluscellerna och tillbaka till blodbanan. Mekanismen för dessa diuretika är således att blockera V2 receptorn i njurens samlingsrör vilket ökar diuresen (=urinutsöndringen). En annan mekanism är att inhibera V1 receptorn i cirkulationen vilket leder till vasodilation. *Conivaptan* fungerar oselektivt genom att blockera både V1- och V2-receptorn medan *Tolvaptan* är en selektiv V2-antagonist.

- **Adenosin-analoger**

Finns både antagonister eller agonister beroende på vilken receptor som påverkas. Dessa verkar på **arterioler** både **afferenta** och **efferenta** samt även på **proximala tubulus**, **TAL** samt **samlingsröret**. Adenosin har tre olika typer av receptorer. **A₁** och **A₂** uttrycks i njurens blodkärl eller i tubuluscellerna medan **A₃**-receptorerna finns uttryckta i bland annat hjärnan, mjälten och olika typer av immunceller.

Mekanismerna av dessa läkemedel är enligt följande:

- Dilatation av afferenta arteriolen via inhibering av A₁-receptorn eller stimulering av A₂-receptorn.
- Inhiberar tubuloglomerulär feedback (TGF) genom hämning av A₁-receptorn.
- Inhiberar reabsorption i proximala tubulus eller samlingsrören genom hämning av A₁ receptorn.

Känna till huvudsakliga skillnader gällande diuretikas indikationer, farmakokinetik, duration, och deras effekter på elektrolytstatus och syra/basbalans.

OSMOTISKA DIURETIKA:

- Intravenöst

LOOP DIURETIKA:

- Intravenöst:

Effekt: inom 10 min, maxeffekt ca 30 min

- Oralt:

Effekt: 1 timme

Duration: 4-6 timmar

THIAZIDER:

- Oralt:

Effekt: 1-2 timmar, maxeffekt ca. 4-6 h

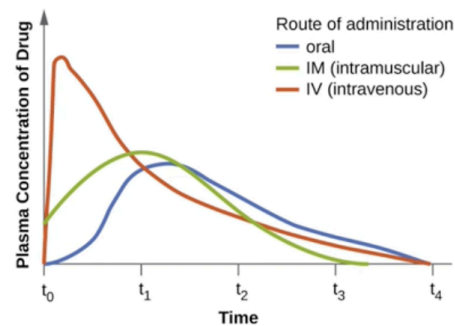
Duration: 8-12 timmar

K⁺-SPARANDE DIURETIKA:

- Oralt:

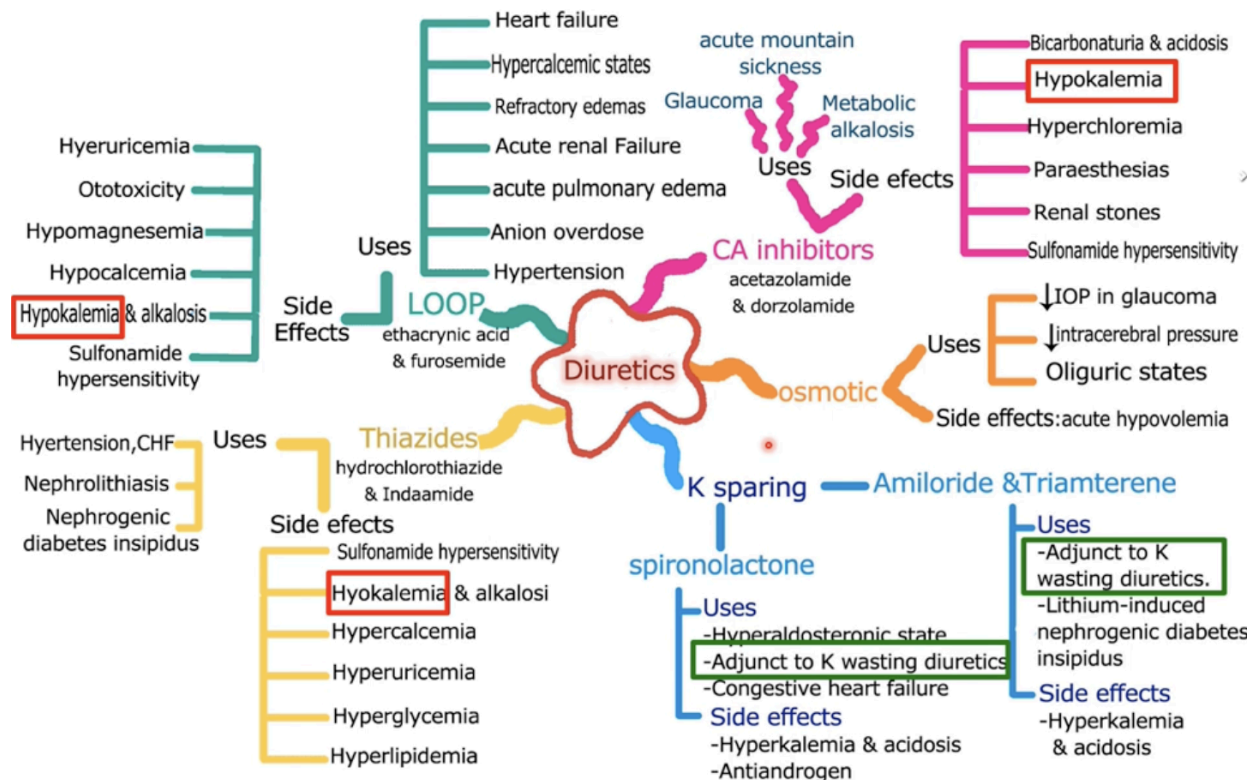
Effekt: långsam onset och offset

Duration: 24-48 timmar



Grupp	Na ⁺ Cl ⁻	Na ⁺ HCO ₃ ⁻	K ⁺	pH
CA hämmare	+	+++	+	↓
Loop	+++	○	++	↑
Tiazid	++	+	+	↑
Loop+Tiazid	+++++	+	+++	↑
K ⁺ sparande	+	○	-	↓

Känna till risker (biverkningar, ofta i form av elektrolyttrubbningar) vid användning av olika typer av diuretika och hur dessa kan monitoreras och förebyggas.



Karbanhydras-hämmare är ovanliga men används vid metabol alkalos.

Osmotiskt verkande diuretikum används vid tillstånd med förhöjda tryck i ögat eller hjärnan.

LOOP-diuretikum används vid hjärtsvikt, lungödem eller hypertension. Hypokalemi är en vanlig och allvarlig biverkan.

Thiazider används vid högt blodtryck. Hypokalemi är en vanlig och allvarlig biverkan. Kan även få pH-störning i form av metabol alkalos vid denna behandling.

Kaliumsparande-diuretikum ges som tillägg vid behandling med LOOP eller thiazider för att inte utveckla hypokalemi.

Syra-basreglering

Fysiologi & Patofysiologi

Redogöra för olika buffertsystem (snabba och långsamma) i kroppen och hur de samspelar för att bibehålla normalt pH.

Vårt blod är känsligt för pH-ändringar och det krävs därför att vi har en bra reglering av kroppens pH. Regleringen sker på tre sätt: **buffertar**, **lungorna** och **njurarna**. pH är inte samma i hela kroppen.

Buffertsystem = kännetecknas av att det dämpar pH-förändringar.

I kroppsvätskor har vi 3 olika buffertssystem:

- **Fosfatbuffert:** pKa: 6.8.

Viktig intracellulär buffert.

- **Karbonatbuffert:** pKa: 6.1.

Viktigt i blodet. Detta fungerar då denna buffert står i jämvikt med koldioxid i vatten. Det är ett mer öppet system då koldioxid kan ventileras ut. Denna är viktig för vi har en ständig katabolism av koldioxiden.

- **Protein (histidin):** pKa: 6.2.

Sidokedjorna kan laddas och är vad som ger upphov till buffertkapaciteten.

Vätekarbonatbufferten i blodet:

Består av två steg och det är det andra protolyssteget som är viktigast i kroppsvätskorna. Kolsyra sönderfaller i koldioxid och vatten. Kolsyran kommer dissociera till vätekarbonat (=bikarbonat) och en oxoniumjon. Det är detta steg som utgör en viktig buffert för kroppsvätskorna.

Det finns både **snabba** (sekunder till minuter) och **långsamma** (24 timmar) mekanismer för att behålla ett konstant pH.

Snabba: De snabba systemen består av buffertssystem som kan ta upp eller avge protoner för jämviktsförskjutningar mellan ECV och ICV. Där har vi bla:

- Koldioxid/bikarbonatsystemet
- Plasmaproteiner och hemoglobin
- Fosfater
- Organsystem → **lungorna** fungerar som ett ventilationssystem som kan avge koldioxid.

Långsamma: främst **njurarna** som kan utsöndra och nybilda **vätejoner** eller bikarbonat vilket påverkar pH:t i kroppen. Kan även producera **ammonium** som har en påverkan.

- Har man en **acidosis** så sker följande i njuren för att jämna ut:
 - ↑ Reabsorption av vätekarbonat

Sker ffa i proximala tubulus (85%) där vi har enzymet *carbanhydras (CA)*. Koldioxid transporteras från vävnadsvätskan till tubuluscellen och reagerar med vatten vilket bildar kolsyra. Kolsyran dissocierar till vätekarbonat och fria vätejoner. Vätekarbonat kan då reabsorberas och tas tillbaka till blodbanan.

- ↑ Produktion av vätekarbonat
- ↑ Sekretion av vätejoner
- Har man en **alkalosis** sker det motsatta i njuren.

Njurarna kan även påverka ammonium (NH_4^+) produktionen vilket reglerar syrabasbalansen. Glutamin bryts ner i proxiamla tubulus vilket ger oss ammonium och vätekarbonat. Vätekarbonat kan reabsorberas och ammonium blir ammoniak som transporteras till tubulsvätska för att

reagera med fria vätejoner → ammonium. Denna ammonium blir kvar i tubulsvätskan och utsöndras med urinen. NH_4^+ är sur och därför vill vi utsöndra det vid en acidosis.

Redogöra för normalvärden av pH, pO_2 , pCO_2 och, HCO_3^- -och BE, och laktat i blodet.

pH	7.40 ± 0.05	(7.35-7.45)
pO_2	10-13 kPa	
pCO_2	5.3 ± 0.5 kPa	(4.8 – 5.8 kPa)
pCO_2	40 ± 5 mmHg	(35 – 45 mmHg)
HCO_3^-	24 ± 3 mM	(21-27 mM)
BE	0 ± 3	(-3 - +3 mM)

(BE = base excess)

BE = base excess.

Redogöra för de kliniskt använda begreppen buffertbas (BB), basöverskott (BE) och standardbikarbonat.

Buffertbas (BB): summan av alla baskomponenter och i helblod motsvarar det 48 mM.

Basöverskott (BE): indikerar förskjutning av mängden BB. En ökning ger ett positivt värde och en negativt värde betyder en minskning.

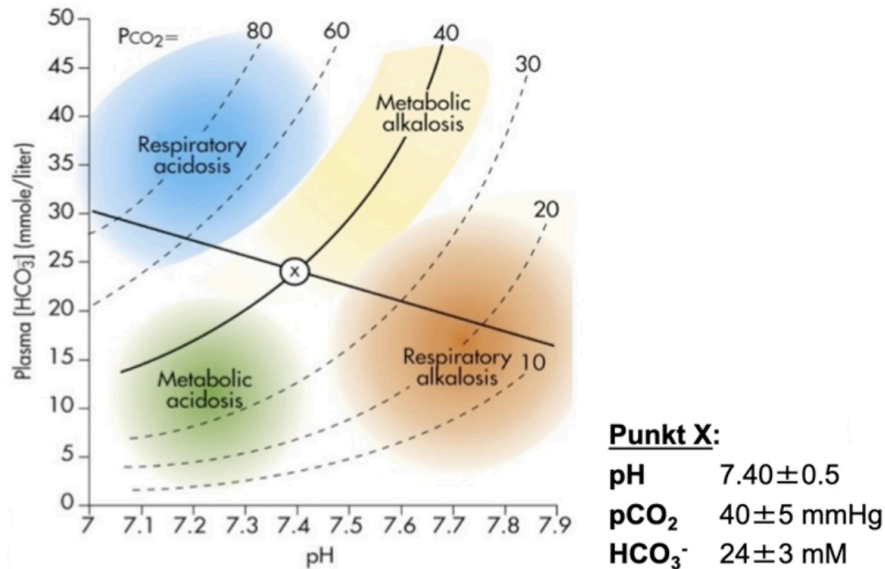
För att få fram dessa variabler kan man mäta pH och pCO_2 och då erhålls BE genom avläsning av ett Siggaard-Andersen-nomogram.

Standardbikarbonat: koncentrationen av HCO_3^- .

Redogöra för de vanligaste syrorna och baserna som ger upphov till syra-bas-rubbingar i kroppen.

1. Fosforsyra (H_3PO_4)
2. Svavelsyra (H_2SO_4)
3. Laktat ($\text{CH}_3\text{COCOO}^-$)
4. Kolsyra (H_2CO_3)

Redogöra för olika typer av syra-bas-störningar (metabola och respiratoriska), hur kan dessa uppkomma och vilka kompensationsmekanismer som finns (buffertsystem och organsystem).



Olika typer av metabola syrabasrubbingar:

Dessa uppkommer pga olika orsaker.

- **Metabol acidosis:** pga överskott av icke-flyktig syra eller förlust av bas
 - Uppstår pga hårt muskelarbete (anaerob metabolism → bildas **laktat**).
 - Kan bero på cirkulatorisk chock / blödning dvs **ischemi**.
 - Obehandlad diabetes → **ketoacidosis**.
 - Njursvikt, diarré, intag av metanol, glykol och stor mängd ASA.
 - Minskar cellernas K⁺-kapacitet → mer K⁺ lämnar ICV och ökar i ECV.
- **Metabol alkalosis** pga förlust av icke-flyktig syra eller överskott av bas.
 - Via kräkning då man förlorar saltsyra.
 - Intag av bas.
 - Behandling med diuretika.
 - Endokrina tillstånd då man har ökad produktion av aldosteron

Metabol **acidosis** ger **hyperkalemi** i plasma medan metabol **alkalosis** ger **hypokalemi** i plasma.

Olika typer av respiratoriska syrabasrubbingar:

- **Respiratorisk acidosis** pga CO₂-retention
 - Sker vid otillräcklig andning vid exempelvis alveolär hypoventilation. Detta betyder att vi inte får ut koldioxid i lika stor omfattning pga exempelvis KOL eller revbensbrott. Man kan också ha andningsdepression efter intag av opiater som då kan leda till detta tillstånd.
- **Respiratorisk alkalosis** pga hyperventilation
 - Orsakas av excessiv CO₂ eliminering pga ångest, oro eller hög höjd.

Acidoser, både metabola och respiratoriska ger **ökad koncentration av fria kalcium-joner**. Vid **alkaloser** ökar istället bindningen av kalium till plasmaproteiner vilket **minskar halten fria kalcium-joner**.

Kroppens försvar / kompensationer mot syrabasrubbingar:

1. Omedelbart försvar → **buffertsystem**.

Ta upp eller avge protoner.

2. Snabbt försvar → **andning** (minuter).

Använder lungorna. Koldioxid drivs ut med utandningen och buffertjämvikten förskjuts för att öka pH. Respirationen minskar eller ökar beroende på pHt.

3. Långsamt försvar → **njuren** (timmar-dygn).

Njurarna utsöndrar och nybildar vätejoner och vätekarbonat och påverkar således pH.

Vid lågt pH (acidosis) kommer njuren **öka reabsorption av HCO_3^-** , **produktionen av HCO_3^-** och **sekretionen av H^+** .

Vid högt pH (alkalosis) kommer njuren **minska reabsorptionen av HCO_3^-** , **produktionen av HCO_3^-** och **sekretionen av H^+** .

Dessa tre försvar är en typ av kompensation. En kompensation kan dock medföra **sekundära rubbingar**:

- Kompensation av **metabol acidosis/alkalosis** kan i sin tur leda till en sekundär **respiratorisk alkalosis/acidosis**.
- Kompensation av **respiratorisk acidosis/alkalosis** kan i sin tur leda till en sekundär **metabol alkalosis/acidosis**.

Beskriva syra-bas status för en individ/patient utifrån kännedom om pH, pCO₂, HCO₃⁻ och BE:

För att mäta syra-bas status gör man en **blodgasanalys**. Den informationen man kan få ut från blodgasprovet är **pH, pO₂, pCO₂, HCO₃⁻ och BE (base excess)**. För att ta reda på syrabas-status i blodet behöver vi 3 variabler: **pH, pCO₂ och base excess (BE)**. Nedan ser vi normalvärdena:

pH	7.40 ± 0.05	(7.35-7.45)
pO₂	10-13 kPa	
pCO₂	5.3 ± 0.5 kPa	(4.8 – 5.8 kPa)
pCO₂	40 ± 5 mmHg	(35 – 45 mmHg)
HCO₃⁻	24 ± 3 mM	(21-27 mM)
BE	0 ± 3	(-3 - +3 mM)

(BE = base excess)

pCO₂ = motsvarar den respiratoriska komponenten.

HCO₃⁻ och BE = är den metabola komponenten.

Se lärandemål nedan för att analysera blodgasanalysen.

- **Skall i enklare fall kunna avgöra om det rör sig om en:**

- **Acidemi (acidosis) eller alkalemi (alkalosis)?**

Acidosis = syrabasrubbing med tendens att sänka pH. Vid en konstaterad sänkning av pH har vi en **acidemi** vilket är då pH i arteriella blodet är längre än 7,35. Både metabola och respiratoriska acidoser ger ökad koncentration av fria kalciumjoner.

Alkalosis = syrabasrubbing med tendens att höja pH. Vid en konstaterad ökning av pH har vi en **alkalemi** vilket är då pH i arteriellt blod ligger över 7,45. Vid alkaloser ökar bindningen av kalcium till plasmaproteiner och halten fria kalciumjoner sjunker.

- **Metabol eller respiratorisk syra-bas-störning (orsak)?**

Med kännedom om pH eller pCO₂ kan man konstatera om det rör sig om en metabol eller respiratorisk acidosis osv.

Metabol syra-bas-störning:

- **Metabol acidosis:** orsakas av överskott av syra eller underskott av bas.

Därför minskar cellernas K⁺-kapacitet, dvs K⁺ (basiskt) lämnar ICV och ökar i ECV.

- **Metabol alkalosis:** orsakas av underskott av syra eller överskott av bas.

Respiratorisk syra-bas-störning:

- **Respiratorisk acidosis:** orsakas av CO₂-retention.
- **Respiratorisk alkalosis:** orsakas av hyperventilation / excessiv CO₂-eliminering.

- **Akut-, Akut kombinerad-, Partiellt kompenserad-, eller Fullständigt kompenserad syra-bas-störning?**

När man har onormalt pH-värde (för högt/lågt) och ska kontrollera pCO₂ och BE i en blodgasanalys och endast en av parametrarna (pCO₂ eller BE) är onormal = **akut störning**. Det finns olika akuta störningar:

- **Akut respiratorisk acidosis:** för lågt pH och högt pCO₂.
- **Akut respiratorisk alkalosis:** för högt pH och lågt pCO₂.
- **Akut metabolisk acidosis:** för lågt pH och lågt BE.
- **Akut metabolisk alkalosis:** för högt pH och högt BE.

Om både pCO₂ och BE har onormalt värde pratar man om **partiellt kompenserad störning** eller **kombinerad akut störning**. Det finns olika kombinerade akuta störningar:

- **Kombinerad akut respiratorisk och metabolisk acidosis:** för lågt pH, högt pCO₂ och lågt BE.

- **Kombinerad akut respiratorisk och metabolisk alkalos:** högt pH, lågt pCO₂ och högt BE.

- I dessa exempel ser vi att ingen kompensation sker eftersom värdena för varken BE eller pCO₂ inte jobbar för att jämna ut pH:t i kroppen.

Kroppens försvarsmekanismer kommer försöka kompensera för de akuta pH-störningarna.

Det finns olika partiella kompenserade störningar:

- **Partiellt kompenserad respiratorisk acidosis:** lågt pH, högt pCO₂ och ökad BE.

I detta fall är det höga pCO₂ som är orsaken till acidosen och det ökade BE är en kompensation till följd av detta.

- **Partiellt kompenserad respiratorisk alkalos:** högt pH, lågt pCO₂ och lågt BE.

pCO₂ är orsaken till alkalosen och BE är kompensationen.

- **Partiellt kompenserad metabolisk acidosis:** lågt pH, underskott av BE och lågt pCO₂.

Det låga värdet BE är orsaken till acidosen och det låga pCO₂:et är kompensationen.

- **Partiellt kompenserad metabolisk alkalos:** högt pH, högt BE och hög pCO₂.

Det höga BEt är orsaken till alkalosen och det höga pCO₂t är kompensationen.

*För att det ska vara en **partiellt kompenserad** så måste alltså:*

- pH vara onormalt
- Om BE är orsaken till onormalt pH måste pCO₂ kompensera för det och vice versa
 - Om BE < -3 måste pCO₂ > 5,3 ± 0,5
 - Om BE > 3 måste pCO₂ < 5,3 ± 0,5

Vid ett normalt pH kan fortfarande pCO₂ och/eller BE vara onormala. Då rör det sig om en **fullständigt kompenserad syra-bas-störning**. Den är fullständigt kompenserad för att pH nu är normalt och det inte längre förekommer en acidosis eller alkalos.

- **Skall kunna beskriva involverade organsystem, vad som är primär orsak till syra-bas-störningen och hur en kompensation eventuellt har skett.**

- Njuren utsöndrar oxoniumjoner som motsvarar den bildade mängden av icke-flyktiga syror
- Njuren deltar i nybildningen av vätekarbonat tillsammans med levern
- Njuren spara, resorbera, vätekarbonat från primärurinen

Medicinska njursjukdomar

Redogöra för följande tillstånds orsaker och patofysiologi, morfologiska förändringar och kliniska konsekvenser:

- **Vanliga skademönster och mekanismer vid njursjukdom såsom crescentsformationer (t ex vid vaskulit), glomerulära skleroser, tubulär atrofi och interstitiell fibros (vid alla former av kronisk njursvikt, t ex hypertoni-orsakad njursjukdom)**

Immunreaktioner är ofta hela eller en betydande del av orsaken till glomerulära njursjukdomar och dessa gör att det fastnar antigen/antikroppskomplex i glomerulus som startar en inflammatorisk reaktion. Denna inflammation kan leda till skada i glomeruli så att röda blodkroppar eller proteiner läcker ut → symptom på njursjukdom.

Se mer under lärandemål "Glomerulära sjukdomar: IgA-nefrit".

Exempel på skada i glomerulus är:

- **Crescentformationer**

Crescent är en halvmåneformad förändring som fyller ut Bowman's space. Det är en immunologisk skada som orsakar ett bräck i kapillären. Då kommer kroppen utsöndra fibrin för att kompensera och kommer nå Bowman's space → sätter igång proliferation av epitelceller → kommer inflammatoriska celler såsom makrofager → cellerna och fibrinet ligger som en halvmåne = crescentformation i Bowman's space.

- **Glomeruloskleros**

= ärrbildning till följd av utsträckning i glomeruli. Kallas också *Kimmelstiel Wilson noduli* = irreversibel skada. Finns segmentell och global skleros.

Andra förändringar som man kan se sekundärt till glomerulär skada är:

- **Tubulär atrofi**

Vid långvarig syrebrist i njuren kommer tubuli atrofera. Detta är också en irreversibel skada i tubuli. Det blir tjocka och skrynkliga basalmembran:

- **Interstitiell fibros:**

Interstitiet är området mellan tubuli och glomeruli med blodkärl och lite bindväv. Vid interstitiell fibros bildas det för mycket bindväv och massa inflammatoriska celler. Det gör att det bildas fibros utanför glomeruli.

- **Nefritiskt syndrom (t ex vid IgA-nefrit) och nefrotiskt syndrom (t ex vid Minimal change nefropati)**

Det finns något som heter nefritiskt syndrom = **nefrit**. Detta är ett kliniskt komplex som består av:

1. **Hematuri:** dvs blod i urinen. Pga inflammation som skadar glomeruluskapillären så röda blodkroppar läcker ut.
2. **Oliguri:** dvs små urinmängder pga inflammation i glomeruli → nedsatt njurfunktion.
3. **Hypertoni:** högt blodtryck
4. **Mild proteinuri:** liten mängd protein i urinet pga skada på glomeruluskapillärerna.

Dessa kräver oftast njurbiopsi för att ställa diagnos och sjukdomarna är ofta kroniska. Ett exempel på orsak till nefrit är **IgA-nefrit**.

IgA-nefrit: Det talas om en genetisk predisposition för denna sjukdom. Typiskt är att patienterna har en virusinfektion i luftvägarna eller GI-kanalen och efter några dagar efter insjuknandet får de makroskopisk hematuri som sitter i några dagar och sedan försvinner. Patogenesen tros vara: En slemhinna i luftvägar eller GI-kanalen exponeras för någon typ av antigen, ofta ett virus → bildas IgA-molekyler för att skydda kroppen, dessa har problem med glykosyleringen och bildar defekta IgA-molekyler → de ansamlas i och skadar glomeruli → läckage av röda blodkroppar → hematuri. Vid IgA-nefrit blir mesangieområdena vidgade med matrix och cellökning.

Nefrotiskt syndrom är ett kliniskt komplex som består av komponenterna:

1. **Kraftig proteinuri** = proteiner läcker ut i urinen pga läckage i glomeruli
2. **Hypoalbuminemi** = lågt albumin i blodet
3. **Ödem** = beroende på minskat kolloidosmotiskt tryck pga vätska kommer ligga kvar ute i vävnaden och inte ta sig in i blodbanan.
4. **Hyperlipidemi** = levern ökar bildningen av alla serumproteiner ink. blodfetter s.k lipoproteiner.

Minimal change nefropati är tillstånd som främst drabbar barn. Påtagligt hos dessa patienter är att de snabbt utvecklar ödem t.ex i ben, ansikte och armar men även i lungsäckar och buken. Det finns olika hypoteser till patogenes såsom cirkulerande faktorer från lymfocyter samt en autoimmun reaktion hos patienter med antinefrinantikroppar som sätter sig på nefrinet. Endast med elektronmikroskop kan man se footscottsfusion. Man ser inte så mycket annars och därav har tillståndet fått sitt namn. Sjukdomen behandlas med immunhämmande behandling (kortison).

● Akut och kronisk njursvikt

Akut njursvikt:

Kommer plötsligt, kan behandlas med bra resultat. 3 orsaker:

- **Prerenalt:** problem före njuren t.ex otillräckligt blodflöde i njurarna pga dehydrering eller lågt blodtryck.
- **Renalt:** kan ha tubulär skada, glomerulonefrit, läkemedel mm.
- **Postrenalt:** avlöfdeshinder t.ex prostataförstoring, tumör

Kronisk njursjukdom:

Drabbar 10-13% av befolkningen globalt. Vanligaste **orsaker** är diabetes, hypertoni och glomerulonefrit (IgA-nefrit). Det som sker är att man successivt förlorar nefronen i njurarna så

att njurfunktionen till slut upphör. Vid försämring kommer fler symptom såsom:

- Trötthet
- Nedsatt aptit
- Illamående
- Mag-tarmbesvär
- Hudförändringar
- Ödem, andfåddhet
- Infektioner
- Myrkrypningar
- Nedsatt livskvalitet

Till slut får man s.k **skrumpnjure**. Successivt får man bindvävsärr i njuren och blir fingranulerad på ytan. De är små och hårda. En stor andel av glomeruli är förstörda i globala skleroser. Man kan även se tubulär atrofi, interstitiell fibros men även kroniska kärlförändringar.

Behandling av kronisk njursjukdom följer generella aspekter:

- Förhindra eller bromsa förloppet så det ej leder till terminal njursvikt.
 - Man behandlar då bakomliggande sjukdom.
 - Kontrollerar blodtrycket och minskar proteinuri.
- Förebygger och behandlar komplikationer till njursvikt.
- Förebygger och lindrar uremiska symptom.
- Förbereda inför dialys eller transplantation.
- **De viktigaste kategorierna av njursjukdomar, med en exempeldiagnos inom varje kategori**
 - **Glomerulära sjukdomar: IgA-nefrit.**

Glomerulära sjukdomar beror ofta på immunreaktioner i njurens glomeruli. På patologen kan man se att det hamnar **immunkomplex** i njuren → startar inflammatorisk process → glomerulonefrit. Exempel kan vara antikroppar som reagerar på kroppsegna proteiner i glomeruli, antikroppar som reagerar med främmande antigen som fastnat i glomeruli (filtrationsbarriären) eller cirkulerande antigen/antikroppskomplex som fastnar i njurarna. Tecknen på inflammation man kan se är antikroppar, komplementfaktorer, cellökning och inflammatoriska celler. Denna inflammation kan leda till skada i glomeruli så att röda blodkroppar eller proteiner läcker ut → symptom på njursjukdom.

*Se lärandemål "Nefritiskt syndrom (t ex vid IgA-nefrit) och nefrotiskt syndrom (t ex vid Minimal change nefropati)" för **IgA-nefrit**.*

- **Systemsjukdomar med sekundär glomerulär skada: Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus är en sjukdom som primärt inte sitter i njuren utan snarare är en **systemsjukdom**. Det man ser vid njursjukdom hos diabetes mellitus patienter är att de har:

- **Diabetisk glomeruloskleros** = finns både en nodulär och diffus variant. Man ser stora rosa områden som tyder på matrixbildning. Hyalint material i mesangierna.

- **Ateroskleros**
- **Hyalin arteriolosclerosis** = förtjockade glomerulära basalmembran.

Man ser att de börjar utveckla en njursjukdom för att det börjar läcka små mängd proteiner i urinen = **mikroalbuminuri**. Sedan ökar mängden över tid och man utvecklar högt blodtryck. Man tror en anledning till att detta uppstår är att matrixproteiner glykosyleras och binder plasmaproteiner som ger upphov till en ökad matrixbildning. Man ser även en generell kärlskada.

○ **Tubulointerstitiella sjukdomar: Akut tubulär skada**

Tubulointerstitiella sjukdomar sitter i tubulus eller den vävnad mellan tubuli och glomeruli. Ett exempel är **akut tubulär skada**:

Detta är den vanligaste orsaken till akut njursvikt. Det drabbar främst proximala tubuli. Finns 2 orsaksgupper:

- **Ischemi**: uppstår vid hypovolemi pga större blödning eller om man förlorar mycket vätska.
- **Toxiska ämnen = nefrotoxiner**: kan vara organiska lösningsmedel, tungmetaller eller svampar (*toppig spindelskivling*).

Patogenes:

- **Intrarenal vasokonstriktion** → minskat blodflöde → oliguri.
- **Tubulär obstruktion** → tubulusepitelcellerna som dör lossnar och lägger sig i tubuluslumen som proppar (nekrotiska tubulusceller, avflackat epitel) → ökar det hydrostatiska trycket → svårare för blodet att cirkulera i glomeruli → minskad GFR.

Morfologiskt syns interstitiellt ödem samt skador på tubuli med förlust av brush border och vakuolisering i epitelet.

○ **Vaskulära sjukdomar: Hypertoni**

Vaskulära sjukdomar = sjukdomar i kärl. Exempel på sådan sjukdom är **hypertensiv njursjukdom = nefroskleros**. Det är alltså en njurskada man ser pga högt blodtryck.

Orsaker: ärftlighet, ålder och fetma.

Patofysiologi: Högt blodtryck skadar endotelet/blodkärl → man ser väggförtjockning i arterioli (=hyalin arterioloskleros). I större kärl ser man intima fibros och mediaförtjockning. Allt detta leder till sämre blodflöde → ischemi i njuren → utvecklas interstitiell fibros (ökad bindväv / ärrbildning) → tubuli atrofierar → glomeruloskleros.

Kliniska konsekvenser: patienterna har lätt proteinuri samt en långsam försämrad njurfunktionsnedsättning. Därför är det viktigt med välreglerat blodtryck vid njursjukdomar. *Se lärandemål "Vanliga skademönster och mekanismer vid njursjukdom [...]"*.

○ **Kongenitala/ärftliga tillstånd: Polycystisk njursjukdom**

Adult polycystisk njursjukdom = cystnjure är den vanligaste ärftliga sjukdomen. Det är autosomt dominant.

Orsak: mutationer i generna PKD1 och PKD2 som kodar för proteinerna polycystin 1 och 2.

Kliniska konsekvenser: Dessa patienter får symptom i 40 årsålder i form av buksmärta, infektion, hematuri och hypertoni.

Patofysiologi: proteinerna har med cell-cell-interaktionerna att göra. Om dessa är defekta kommer tubuli/samlingsrör dilateras → bildas cystor som ökar i storlek och trycker på njurvävnaden så den förstörs → glomerulus går under och man utvecklar njursvikt på sikt. Vissa patienter har cystor även i levern och eller/aneurysm i hjärnans kärl.

Urologiska sjukdomstillstånd

Redogöra för följande tillstånds orsaker och patofysiologi, morfologiska förändringar och kliniska konsekvenser:

- **Avflödes hinder: Njursten, hydronefros.**

Avflödes hinder kan vara bilaterala och unilaterala och drabba följande områden:

- Övre urinvägarna → från njurbäcken till blåsa (tex njursten och tumör)
- Nedre urinvägarna → uretra (tex BPH)

Njursten:

Orsakas av utfällning av saltkristaller i urinen pga:

- Hög koncentration av ämnen som kan fällas ut
- Låg koncentration av ämnen som hämmar kristallationen av salter.

Njursten delas in i: **kalciumstenar, infektionsstenar, urinsyrastenar** och **cysteinstenar**.

Symptom: intervallsmärta i flankregionen orsakat av tryck i njurbäckenet när avflödet hindras. Man ser blod i urinen (hematuri). Diagnos görs i första hand med CT. NSAID-preparat ges för smärthämning. Njurstenar avgår spontant utan åtgärd. Om de inte avgår ska de behandlas för att minska risk för njurskada.

Hydronefros:

Obstruktion i övre urinvägarna **orsakad** av tumörer i ureter eller strukturer utanför som trycker på ureter. Finns även medfödda strukturella avvikelser och endometriosis som ökar risken.

Symptom: i akuta skedet ses en akut inflammation i njuren, under längre tid leder det till en atrofi och fibros i njurvävnaden. En höggradig obstruktion leder till hydronefros → uretern är avstängd med urin fortsätter bildas → vidgning i njurmärgen som till slut förstörs. Detta kan avlastas tillfälligt genom att man lägger in en kateter perkutant i njurbäckenet så att urinen kan avledas utanför kroppen.

- **Urinvägsinfektioner: Cystit, pyelonefrit.**

Urinvägsinfektioner (UVI) är en övergripande term för ett flertal tillstånd där bakterier växer i urinvägarna. Delas in i **cystit** och **febril UVI (pyelonefrit)**. *Esherichia coli* och *staphylococcus saprophyticus* är de vanligaste patogenerna vid UVI.

Cystit:

Omfattar enbart nedre urinvägarna. Diagnosen får endast ställas om pat har opåverkat allmänt tillstånd och saknar feber. Det finns akut och okomplicerad cystit. Vid det senare är de typiska symptomen akuta miktionsbesvär i form av sveda, trängningar och frekventa blåstömningar. Det är viktigt att identifiera om infektionen är recidiverande, komplicerad eller vårdrelaterad för att det påverkar behandlingen. Okomplicerade fall läker ofta ut spontant.

Pyelonefrit:

Engagemang av njurarna eller prostata. Pat har feber och påverkat allmäntillstånd. Potentiellt allvarlig infektion. Klassisk **symptom** är hög feber, frossa, illamående och kräkningar samt flanksmärta och ömhet över njurlogerna. Patient kan behöva intravenös antibiotika (sjukhusvård). Vid vävnadsprov ses fläckvis, pulsbildande akut inflammation som domineras av neutrofila granulocyter. Förekommer även tubulär nekros och abscesser.

- **Tumörer: Njurcancer, urotelial cancer**

Njurcancer:

Ärftlighet, rökning, övervikt och hypertoni är riskfaktorer. **Symtom** såsom makroskopisk hematuri, smärta samt palpabel resistens. Denna symptomtriad förekommer dock enbart hos 10% av alla patienter. Andra vanliga symptom är anemi, trötthet och viktnedgång.

Upptäckt oftast i samband med CT som görs på annan indikation vilket betyder att man oftast "råkar" upptäcka cancer. Behandling med operation (=nefrektomi).

Vanligaste typerna av njurcancer:

- **Klarcellig njurcancer** (70 - 80%)

Celler med klar cytoplasma, fint kapillärnätverk som kan likna hönsnät och områden med nekros och blödning.

- **Papillär njurcancer** (10-15%)

Karaktäriseras av det papillära växtsättet.

- **Kromofob njurcancer** (ca 5%)

Tumörcellerna växer i stora tjog av celler. Tumörerna har tydlig cellavgränsning och små, skrynkliga cellkärnor.

Urotelial cancer:

Omfattar cancer i njurbäcken, urinledare, urinblåsa och urinrör. Domineras av blåscancer.

Rökning är den vanligaste riskfaktorn men även andra kemikalier kan öka risken. Makroskopisk

hematuri är det viktigast symtomet. Vid uretrocytoscopi görs TUR-B där man hyvlar bort delar av epitelet för att se om det finns tumörer och om de växer ytligt och invaderar muskelskikt. Detta avgör behandlingen. De ytliga behandlas med TUR-B. En muskelinvasiv blåscancer behandlas med radikal cystektomi och urindeviation.

- **Urotelial in situ cancer**

Icke-invasiv cancer. Får inte växa i underliggande lamina propria och omfattar endast epitelet.

- **Urotelial muskelinvasiv cancer**

Växer på djupet ned in i muskeln. Invasiva cellerna omger muskelbundar → har sämre prognos.

Reproduktion och Endokrinologi

Hormonell reglering av kalcium & fosfat

Redogöra för bisköldkörtelhormonets (parathormon, PTH) struktur, syntes, effekt samt reglering av frisättning

Paratyreoideahormon = parathormon (PTH), är det viktigaste hormonet för regleringen av kalcium och ska ligga på 2,2 - 2,4 mmol/L.

Struktur: är en peptid / protein bestående av 84 aminosyror.

Syntes: bildas i bisköldkörtlarna i **huvudceller** (principal cells/chief cells).

Effekten av PTH:

- Sekretion av PTH ökar PTH-nivåer i **plasma**.
- PTH stimulerar osteoklasterna att bryta ned mer **ben** → mer kalcium i plasma.
- PTH stimulerar också **njure**n på 3 sätt:
 - ◆ Njuren aktiverar mer D-vitamin genom att aktivera *1-alfa-hydroxylas* → bildas 1,25-hydroxy-vitamin D₃ (=den aktiva formen av D-vitamin) → gör att vi kan ta upp mer kalcium i tarmen → ökar kalcium i plasma.
 - ◆ Ökar kalciumreabsorptionen → minskar urinexkretionen av kalcium → mer kalcium i plasma.
 - ◆ För att inte få för mycket fosfat kommer njuren parallellt minska fosfatreabsorptionen → ökar urinsekretionen av fosfat → minskat fosfat i plasma.

Reglering av frisättning:

För att PTH ska frisättas måste kalciumkänsliga receptorer känna av låga kalciumnivåer i blodet. Det lagrade PTH:t kommer frisättas samt nytt kommer tillverkas.

PTH har inga bindarproteiner utan det rör sig fritt. Det finns två viktiga G-proteinbundna PRH-receptorer:

- **PTH1-rec** → finns i ben, brosk, njure
- **PTH2-rec** → finns i pankreas, testiklar, placenta.

När kalций sjunker vaknar PTH-receptorerna i huvudcellerna:

- PTH frisättningen ökar (tar bara några min)
- Mindre PTH kommer brytas ned. Det finns ett lager av PTH som omsätts och då bromsas omsättningen för ytterligare frisättning (min till timmar).
- Vid fortsatt hypokalcemi kommer PTH genexpressionen öka (timmar till dagar).
- På sikt vid väldigt lågt kalciumintag kommer det leda till att bisköldkörtelns cellproliferation ökar (dagar till veckor)

Den ovannämnda effekten av PTH inkluderade en ökad aktivering av vitamin D (1,25-hydroxy-vitamin D₃) vilket också påverkar bisköldkörteln.

När 1,25-hydroxy-vitamin D₃ ökar:

- Hämmas genexpressionen av PTH.
- Bisköldkörtelns cellproliferation minskar.
- *Se fler effekter under nedanstående lärandemål.*

Redogöra för D-vitaminets struktur, syntes, effekt samt reglering av dess aktivitet och frisättning

Struktur: är en steroidhormon för det härstammar från kolesterol. Det finns olika former av D-vitamin.

Syntes: Vitamin D₂ kommer från växter och vitamin D₃ är det vi själva bildar. Antingen får vi i oss vitamin D via tillskott eller så bildas det i huden mha solljus.

- **Syntes av D-vitamin i huden:**

För att kunna bilda vitaminen i huden krävs det specifikt UVB-strålar med en våglängd på 270-300nm.

1. **Previtamin D** bildas från **7-dehydrokolesterol**
2. Previtamin D går igenom sitt första aktiveringssteg i levern mha enzymet **25-alfa-hydroxylas**.
3. Sista aktiveringssteget sker i njuren via **1-alfa-hydroxylas** som då bildar **1,25 - hydroxy-vitamin D**. Detta är det aktiva D-vitaminet.

Både lever och njurar måste fungera och vi behöver tillräckligt med PTH för att 1-alfa-hydroxylaset ska hålla sig aktivt. Har man njursvikt kan man få brist på aktivt vitamin-D för hydroxyleringen fungerar sämre.

Reglering av aktivitet och frisättning samt effekter:

Lågt kalcium → mer D-vitamin:

- Har vi lågt kalcium i plasma kommer PTH i plasma öka (*se lärandemål om bisköldkörtelhormonet*).
- PTH stimulerar aktivitet av 1-alfa-hydroxylas i njuren → bildas mer aktivt D-vitamin som påverkar ben, tarm och njure:
 - ◆ **Ben:** ökar PTH-aktivitet → mer kalcium i plasma. Skelettet blir starkare även om D-vitamin också stimulerar osteoklasterna som orsakar bennedbrytning. Det är märkligt men den positiva effekten tar över och nettot blir att skelettet blir starkare.
 - ◆ **Tarm:** ökar fosfat- och kalciumabsorptionen i tarmen → ökad kalcium och fosfat i plasman.
 - ◆ **Njure:** ökad fosfat- och kalciumreabsorption → minskad urinsekretion av fosfat och kalcium → ökad kalcium och fosfat i plasman.

Notera! Här skiljer det sig från PTH som gjorde att fosfatnivåerna blev lägre. Här är det både kalcium och fosfat som ökar.

För höga D-vitamin-värden:

När D-vitamin och fosfat ökar kommer mer **FGF-23** frisättas. FGF-23 är ett protein som produceras i osteocyter/osteoblasterna (ben). FGF-23 kan binda sina receptorer som tillhör familjen tyrosinkinaser → minska återupptag av kalcium och öka utsöndring av fosfat i njurarna. En annan effekt av FGF-23 är att det hämmer aktiveringen av vitamin D genom att hämma 1-alfa-hydroxylas. Detta görs för att vi ska hålla en lagom nivå av D-vitamin i kroppen och samspelar på så sätt även med PTH-nivåerna. På så sätt kan vi hålla en lagom kalcium-nivå i kroppen.

Känna till bristsymptom, toxicitetsymptom och förekomst i kosten för D-vitamin och kalcium

D-vitamin:

- ***Bristsymptom***

På sommaren kan det räcka med ca 15 min sol varje dag men det är svårt att upprätthålla under vinter och höst i Norden. Vitamin D-brist kan orsaka defekter i skelett hos barn samt osteomalaci (uppmjukning av skelett) hos vuxna. Allvarlig brist kan även leda till kramper, muskelsvaghet, proximal myopati (ont i muskler nära bälten), skelett- och muskelsmärter samt gångsvårigheter. Även osteoporos förekommer i de nordligare länderna med brist på D-vitamin.

- ***Toxicitetsymptom***

Höga nivåer av vitamin D kan leda till hyperkalcemi som kan orsaka njursvikt.

- ***Förekomst i kosten***

Produceras i huden mha solljus men kan intas via födan. Förekommer i fet fisk som t.ex lax, sill och makrill men även i mejeriprodukter samt kött och ägg.

Kalcium:

- **Bristssymptom**

Ca 1g kalcium behöver vi få i oss varje dag. 7 dl mjölk är ungefär hela kalciumbehovet. 1 dl mjölk är ungefär 10 g ost. Ca 30-40% av allt kalcium vi äter tas upp; en del kissas ut men resten försvinner i avföringen. Brist på kalcium kan leda till osteoporos hos vuxna och tillväxthämning hos barn.

- **Toxicitetsymptom**

Höga nivåer av kalcium har samma effekter som ett högt intag av vitamin D → hyperkalcemi → njursvikt.

- **Förekomst i kosten**

Kalcium återfinns i mjölk, ost, broccoli, baljväxter t.ex sojaböna, grönkål, nötter och mandel.

Redogöra för kalcitonins struktur, effekt och frisättning

Struktur: är en peptid bestående av 32 aminosyror.

Effekt: Viktig för kalciumbalansen. Annars har det främst betydelse hos saltvattenfiskar som förhindrar de från att få hyperkalcemi. Hormonet:

- Hämmar osteoklaster
- Ökar utsöndring av kalcium
- Ökar utsöndring av fosfat.

Frisättning: bildas i thyroideas parafollikulära celler. När kalcium stiger kommer det stimulera kalcitoninfrisättningen (tvärtemot PTH). **Gastrin** kan frisätta kalcitonin. Kalcitonin hämmar gastrinfrisättningen.

Redogöra för reglering av den integrerade kalciumhomeostas

PTH från bisköldkörteln:

- Frisättningen av kalcium från ben → ökar kalcium i plasma.
- Reabsorption av kalcium från njuren → ökar kalcium i plasma.
- Aktiveringen av D-vitamin → ökar kalcium i plasma.
- Frisättningen av **RANKL** → differentiering och proliferation av osteoklaster → ökar bennedbrytning → ökar kalcium i plasma.

D-vitamin:

- Stimulerar absorptionen av kalcium i tarmen → ökar kalcium i plasma.
- Stimulerar återupptaget av kalcium i njuren → ökar kalcium i plasma
- Stimulerar frisättningen av **FGF-23** som hämmar reabsorptionen av kalcium i njuren vid för höga nivåer → minskar kalcium i plasma. *se lärandemål om reglering av D-vitamin*

När kalciumnivåerna i kroppen har ökat stimuleras frisättningen av **kalcitonin** som hämmar osteoklaster och reabsorptionen av kalcium i njuren → minskar kalcium i plasma.

Redogöra för hormonell reglering av benomsättning

Benomsättning:

Vi har en cykel med bennedrytning följt av benformation som kallas **benomsättning**.

Osteoklaster är bennedbrytande celler och i vuxen ålder går det inte att bilda nytt ben utan att bryta ned ben först. Detta är beroende av **osteoprotegerin (OPG)** och **rank-ligand (RANKL)**. Dessa två bildas av osteoblaster och osteocyter. RANKL kan binda till **RANK** som är en receptor på osteoklasternas prekursorceller (=förstadiaceller). När RANKL binder till RANK så kommer dessa osteoklaster att differentieras till aktiva osteoklaster → bennedbrytningen ökar. Om OPG istället får chans att binda till RANKL så kommer RANKL inte kunna binda till RANK vilket leder till att osteoklaster inte aktiveras → benformationen dominerar.

Hormoner som reglerar benomsättningen och RANK/RANKL/OPG:

- **Östrogen**
- **Testosteron**
- **Tillväxthormon**

De tre ovan ökar OPG och stimulerar benbildning. Påverkar även olika tillväxtfaktorer.

- **Kortisol** - stimulerar RANK och RANKL-bindning
- **PTH** ger ett ökat uttryck av RANKL så att mer kan binda till sin receptor och därmed bryta ner ben.
 - PTH kan dock ges som läkemedel intermittent som istället kommer stimulera benbildning vid behandling av olika sjukdomar. Då stimuleras tillväxtfaktorer mer.
- **D-vitamin** - bildning av RANK och RANKL. Men har även en positiv effekt på mineraliseringen och ökar upptag av kalcium och fosfat i tarmen. Därför har vitamin D totalt sett en positiv effekt på skelettet.
- **Kalcitonin** - stimulerar OPG men ger inte stor betydelse hos oss.

Känna till sjukdomar med rubbningar i kalcium-fosfatomsättningen

86% av kroppens fosfat och 99% av kroppens kalcium finns i skelett och tänder. Dessa bildar tillsammans en molekyl som heter **hydroxyapatit** vilket är det som bygger upp vårt skelett. Därför är det viktigt att kalcium- och fosfatnivåerna inte blir för höga ute i kroppen så att sådana komplex inte bildas i andra organ.

Vanligaste orsaken till hyperkalcemi är **hyperparathyroidism**. Primär hyperparathyroidism beror i de flesta fall på ett adenom, dvs en godartad tumör i bisköldkörteln som producerar PTH → mer kalcium. Vanligare ju äldre man blir. Njursvikt, D-vitaminbrist och malabsorption kan vara andra orsaker till hyperparathyroidism. Processen går till som följande:

1. Mer kalcium återupptas i njuren
2. Mer fosfat utsöndras från njuren ut i urinen
3. Mer D-vitamin aktiveras
4. Mer kalcium tas upp i tarmen
5. Fler osteoklaster aktiveras via en stimulering av PTH på RANKL.
6. Mer ben bryts ner vilket höjer kalcium ytterligare i blodet.

Hypoparathyroidism är en underfunktion av sköldkörteln och det är ett ovanligt tillstånd. Beror ofast på en operation i detta område vilket kan ha skadat sköldkörteln. Man har då låga kalcium och PTH-värden. Fosfatnivåerna stiger dock i ett försök att kompensera för den låga kalciumnivån.

Alkalos (pH över 7,45) får man om man hyperventilerar. Albumin binder kalcium och vätejoner. Får man en alkalos kommer de vätejonerna vilja frisättas och då kommer mer kalcium istället bindas → mindre fritt kalcium. Då får man stickningar/omringningar/kramper.

Osteogenesis imperfecta: medfödd benskörhet. Dessa har inte förhöjt kalcium i blodet.

Pagets sjukdom: deformerande bensjukdom.

Metastaser / myelom / osteosarkom: dessa påverkar skelett och kalcium- och fosfatnivåer. Metastaser kan göra skelettet skörare och höja kalcium i blodet. Myelom ger förhöjt kalcium, det är en hematologisk sjukdom. Osteosarkom är en tumör i benet.

Sarkoidos: inflammatorisk sjukdom som kan leda till hyperkalcemi.

Njursvikt: ökad filtration och minskat återupptag av kalcium.

Känna till och definiera osteomalaci och osteoporos, samt dess orsaker och översiktligt om behandlingen av osteoporos

Osteoporos = benskörhet. Det innebär låg bentäthet och förändrad mikroarkitektur där skelettet successivt försvagas. Det är således mindre mängd normalt ben men det som finns har samma beståndsdelar. Vanlig sjukdom och patient kan lättare få benbrott (fraktur).

Orsaker till osteoporos är bl.a brist på fysisk aktivitet. Det är även ärftligt. Vi har **primär osteoporos** och **sekundär osteoporos**. Den första är åldersrelaterad och hos kvinnor pratar man om att den är postmenopausal. Östrogenet påverkar osteoblasterna då vi får mer RANKL och mindre OPG. Sekundär osteoporos orsakas av sjukdom eller läkemedel (kortison). Kortisol och PTH har en negativ effekt på bentätheten och bidrar därmed till en ökad risk för osteoporos.

Behandling: Man inleder ofta med att arbeta på riskfaktorerna:

1. Se till så det finns tillräckligt mycket kalcium och D-vitamin i kosten.
 - a. Har man inte det ger man tillskott.
2. Regelbunden styrketräning
3. Rökstopp och ej överbruk av alkohol
4. Se till att inte ramla (fallpreventiva åtgärder t.ex träna balans, bra glasögon, broddar på skorna osv)
5. Behandla sjukdom som påverkar eller lett till osteoporos ex hyperkortisolism

Behandling med läkemedel: görs antingen genom att hämma bennedbrytning eller stimulera benformationen.

Hämma bennedbrytningen:

- **Bisfosfonat** försvårar för osteoklasterna att bryta ned ben. Osteoklasterna genomgår apoptos.
- **Denosumab** är en antikropp som binder RANKL vilket hämmar aktiveringen av RANK och därmed stimulerar benformationen.

Stimulera benformationen:

- **Teriparatide** är en PTH-analoger ges intermittent som subkutan injektion och kommer då att stimulera benformationen.

Osteomalaci = matrixet (kollagenet och bindväven) är normalt men mineraliseringen är nedsatt som gör att benet blir mjukt. Motsatsen till osteoporos.

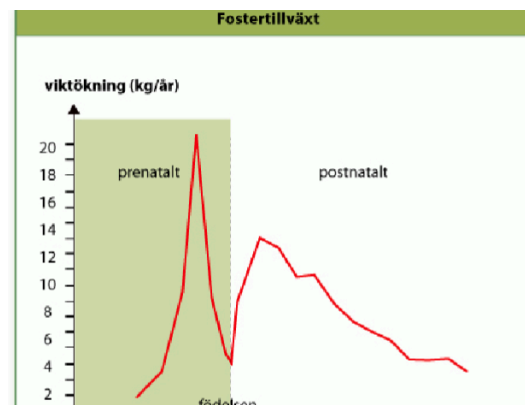
Orsak:

- D-vitaminbrist
- Kalciumbrist
- Fosfatbrist.
- Kan i vissa fall vara ärftligt.
- Njursvikt
- Leversvikt
- Malabsorption - man äter för dåligt eller har svårt att ta upp näringsämnen i tarmen

Tillväxt och pubertet

Redogöra för tillväxtmönster och hormonell reglering av tillväxten under barn- och pubertetsåren

På barnlakarforeningen.se kan man se olika tillväxtkurvor. Man mäter huvudomfång, vikt och längd.



Det är viktigt att barn följer sin egen tillväxtkurva. Det finns olika **tillväxtmönster** man förhåller sig till.

Barn kan nämligen bli **småväxta/storväxta**. Genomsnittlig födelselängd är **50 ± 2 cm** och vikten ligger på ungefär **3,5 ± 0,5 kg**. Onormal tillväxt hos barn definieras som +/- 2 standardavvikelser från deras längd- och vikturva, men även andra faktorer måste tas i beaktande.

Förväntad kroppslängd hos:

Pojkar = ([moderns längd + 13] + [faderns längd]) / 2

Flickor = ([faderns längd - 13] + [moderns längd]) / 2

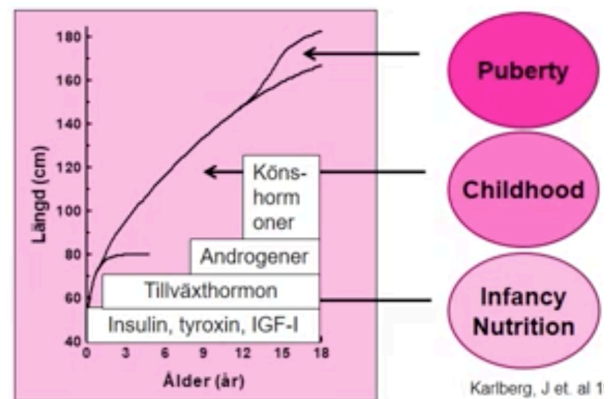
Vikt mot längd:

Förhållandet mellan längd och vikt i standardavvikelser (SD) är 1:0,7. Vid en längd på -1 SD är en förväntad vikt -0,7 SD och vid en längd på 2 SD är en förväntad vikt 1,4 SD.

Hormonell reglering:

Fostertiden: Viktigaste hormonet är insulin under fostertiden, IGF-2 (som ej är beroende av GH t.sk från IGF-1) och humant placentallaktogen (hPL). Humant placentallaktogen motsvarar GH från hypofysen. Den exakta regleringen kan man inte se i detalj.

Vid födsel är insulin, GH och IGF-1 är viktigast. Olika näringsnivåer är med och reglerar IGF-1 och IGF-2. Thyroideahormon är även viktigt då låga nivåer kan leda till kortväxthet och andra utvecklingsstörningar.



Innan puberteten: binjurarna producerar androgener. GH, IGF-1 och thyroideahormon är fortsatt viktiga.

Puberteten: könshormonerna ökar kraftigt under förutsättning att vi får stegring av GnRH, LH och FSH som reglerar den axeln och fortsätter vår GH/IGF-1-axel. Puberteten startar vid **adrenarke** = binjurarna ökar androgenproduktionen (ca 7 årsåldern). Talgproduktionen i huden stimuleras. Funktionen hos de apokrina körtlarna ökar → akne och svettlukt. För att behålla vikt måste **leptin** frisättas från hypofysen. **Adiponectin** och **ghrelin** är hämmande faktorer och kan leda till en fördröjning av puberteten. **Kisspeptin** från hypothalamus måste också signalera för att frisätta GnRH pulsatilt. Kisspeptin har således en hämmande effekt på adiponektin och ghrelin och en stimulerande effekt på insulin och leptin. När allt detta sker samtidigt kommer GnRH-pulsarna starta vilket stimulerar LH och FSH → produktion av testosteron, östrogen och

progesteron stimuleras. Puberteten startar i ca 10-årsåldern och menssen kommer vid ca 13-årsåldern. **Tannerskalor** används för att bedöma hur långt i puberteten man kommit.

Nedan följer olika delstadier i puberteten:

Menarke = tiden då menssen startar.

Telarke = tillväxt av bröstkörtlar.

Pubarke = ökad könsbehåring.

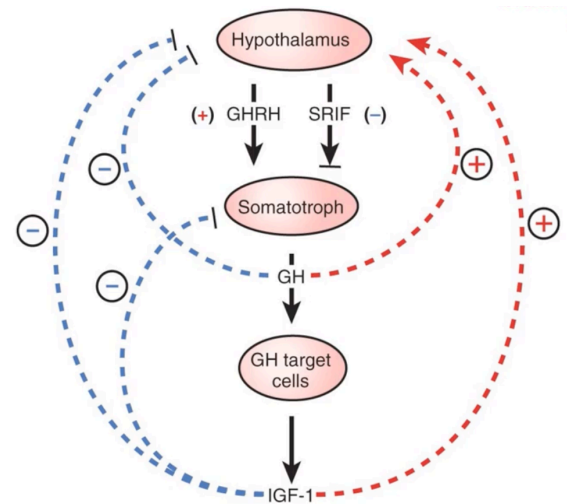
Spermarke = påbörjad spermatogenes.

Redogöra för reglering av tillväxthormon (GH) och tillväxtfaktorn IGF-1 samt dess bindarproteiner och hur nivåerna av IGF-1 förändras under livscykeln

Till höger ser vi **HPS-axeln** som vi pratat om under BV4.

GH:

- Produceras i adenohipofysen.
- GH frisättningen stimuleras av GHRH och inhiberas av SRIF (=somatostatin) som bildas i hypotalamus och når hypofysen via portakretsloppet.
- GH stimulerar IGF-1 som främst bildas i levern
- GH höjer blodsocker och stimulerar lipolys.
- GH utför en positiv feedback på SRIF och en negativ feedback på GHRH som sammantaget leder till en minskad GH-frisättning vid ökade GH-nivåer.



IGF-1 = Insulin-like Growth Factor 1 :

- Stimuleras av GH.
- Produceras främst i lever.
- IGF-1 hämmar frisättningen av GH (negativ feedback) och GHRH
- IGF-1 ökar somatostatinfrisättningen så att hämningen på GH i sin tur ökar.
- Vårt näringsintag och hur mycket fritt IGF-1 det finns påverkar också dess bildning.

Bindarproteiner:

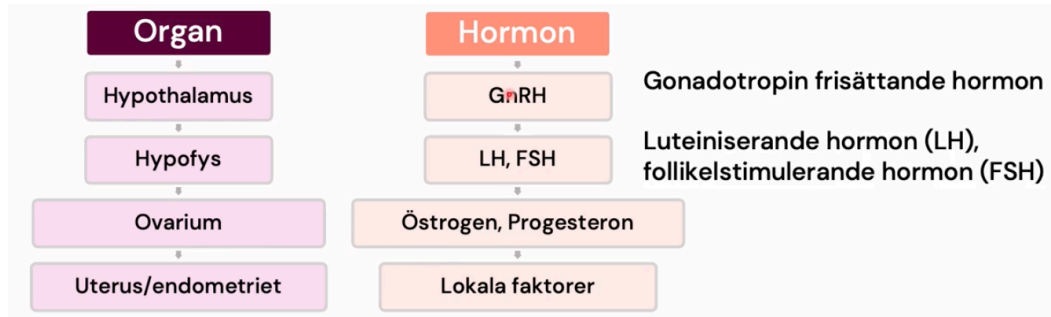
Hur mycket fritt IGF-1 eller GH vi har regleras av **bindarproteiner**. Detta i sin tur avgör hormonernas effekter. Det som främst binder IGF-1 är bindarprotein 3 = **IGFBP3**. Det finns 6 olika IGFBP. IGF-1 binder kraftigare till bindarproteinet än till sina receptorer och detta är viktigt så att IGF-1 inte ger hypoglykemi, dvs utövar för mycket insulineffekt. Därav är ca 95% av allt IGF-1 bundet. **IGFBP1** är ett bindarprotein man sett kan ha egna effekter oberoende av IGF-1:s inbindning. Man har även sett att när insulin stiger så sjunker mängden IGFBP1.

Hur nivåerna av IGF-1 förändras under livscykeln:

Det produceras ökade nivåer av IGF-1 från födsel fram till vuxen åldern. Nivåerna av IGF-1 avtar sedan med åldern. GH-brist leder oftast till IGF-1 brist och hypofysadenom är den vanligaste orsaken till det.

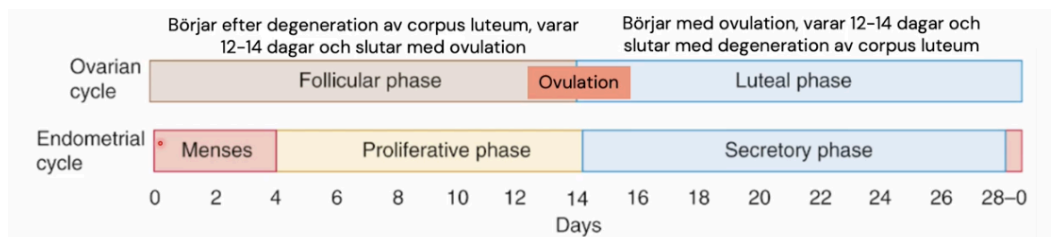
Kvinnlig reproduktion och sjukdomar i kvinnliga reproduktionsorganen

Redogöra för den hormonella regleringen, inkl feed-back systemen, av ovarial- och menstruationscykeln



Hypothalamus frisätter **GnRH** som reglerar hypofysens framlob (adenohypofysen) där LH och FSH produceras. Dessa reglerar i sin tur ovariet där huvudhormonerna är **östrogen** och **progesteron**. Detta hormonella samspel kan man dela upp i **ovariacykeln** och **endometriacykeln**.

Observera att dessa två cyklar sker parallellt med varandra. Den ena cykeln övergår inte i den andra.



Ovaricykeln har två faser: *follikelfasen* och *lutealfasen*.

- **Follikelfasen**

Varar ca 12-14 dagar och påbörjas efter degenerationen av corpus luteum. FSH (dominerar) och LH stimulerar tillväxt av folliklar. Varje månad väljs en follikel ut som sedan ska utvecklas till den cell som ovulerar. Vi har en utvald follikel i ett ovarie som då ökar i storlek → vi får mer granulosa-celler (=celler som omger äggcellen i follikeln) runt folliklarna → de producerar mer östrogen. I lägre östrogennivåer kommer ingen positiv feed-back ske på LH men när det överstiger högre östrogennivåer kommer en switch ske och utövar en positiv feed-back → kraftig LH-ökning (**LH-topp**) → **ovulation** = rupturerar follikeln och ägget släpps ut.

Hormoner som reglerar denna fas är således:

- GnRH = Gonadotropin releasing hormone
- FSH = Follikelstimulerande hormon

- LH = Luteniserande hormon
- Östrogen (E2)

GnRH: GnRH bildas i hypothalamus och reglerar produktionen av gonadotropiner (LH/FSH) från hypofysen. Det frisätts pulsatilt och styrs av hormoner såsom kisspeptin, noradrenalin, serotonin, dopamin, endorfiner, östrogen och progesteron. GnRH regleras främst av **kisspeptin** som finns i nucleus arcuatus (ARC) och i anteroventrala periventrikulära kärnan (AVPV). Kisspeptin i ARC uttrycker **neurokinin B** som stimulerar kisspeptin och **dynorfin** inhiberar istället kisspeptin neuronerna → leder till pulsatil frisättning. Kisspeptin i AVPV och i periventricular nucleus continuum (PeN) finns endast hos kvinnor och är involverad i den positiva feed-backen av könssteroider → bidrar till LH-toppen.

FSH: Insöndras i adenohipofysen som svar på GnRH-frisättning. Hos kvinnor, kontrollerar hormonet de växande folliklarna och är viktigt i follikelfasen. Kontrollerar utveckling av gonaderna som i sin tur producerar steroidhormoner (=steroidogenesen).

LH: Insöndras i adenohipofysen som svar på GnRH-frisättning. Hos kvinnor, reglerar LH ovulationen vid en LH-topp och hos män stimulerar LH testosteronproduktionen.

- **Lutealfasen**

Thecaceller = De tillplattade stromaceller som bildar ett hölje, eller teka, utanpå basalmembranet på den mogna äggblåsa, runt granulosacellerna.

Lutealceller = progesteronproducerande celler i corpus luteum (=gulkroppen). De stora luteincellerna härrör från granulosacellerna, och de små luteincellerna utgår från thecacellerna.

Kommer ca 1-3 dagar efter ovulation. Granulosa- och thecaceller bildar **corpus luteum** som är avgörande för att primära endometriet för implantation av ett befruktat ägg. Kapillärer växer in i corpus luteum och lutealceller producerar **progesteron**, **inhibin** och lite **östrogen**. Progesteron är lågt under follikelfasen men blir högt efter ovulation. Ca 8-9 dagar efter ovulation får vi en maximal vaskularisering av corpus luteum → producerar maximal mängd progesteron, inhibin och östrogen. Dag 9-13 om det inte blivit en implantation kommer corpus luteum degenereras om inte hCG produceras av placentan.

Tiden innan menstruationen då det inte blivit en implantation har vi en övergång från lutealfasen till follikelfasen i samband med att corpus luteum går i regress och hormonnivåerna sjunker. Detta minskar **inhibins** hämning av FSH. Låga progesteron och östrogennivåerna gör att den pulsatila GnRH-frisättningen ökar → FSH-frisättning ökar → ny omgång folliklar växer till.

Hormoner som reglerar denna fas är således:

- **Progesteron**
- **Inhibin** → negativ feedback på hypofysen

→ Östrogen

Endometriecykeln = menstruationscykeln:

Dag 1 på cykeln är första **menstruationsdagen**. Efter det kommer **proliferativ fas** → endometrieslemhinnan växer till. Sedan får vi en ovulation följt av en **sekretorisk fas** och en **premenstruell fas**.

- **Proliferativ fas**

Menstruationsdagen/fasen varar olika länge, ca 3-7 dagar på ett intervall på 25-35 dagar. Den proliferativa fasen stimuleras av att **östrogen** ökar som kommer stimulera tillväxt av endometriet → re-epitelialisering. Det sker en körtelproliferation och det bildas ett löst kapillärt nätverk under epitelet (=spiralartärer). Höjden på endometriet ökar kraftigt.

- **Sekretorisk fas**

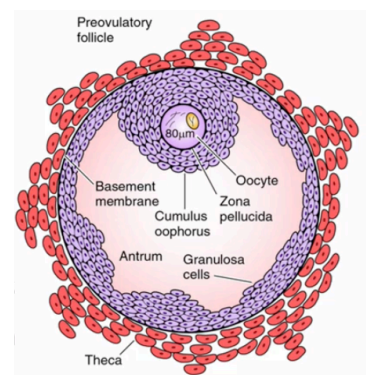
Under denna fas kommer epitelcellsproliferationen upphöra i ca 3 dagar efter ovulationen. Höjden på endometriet fixeras men körtlar och spiralartärer fortsätter att växa. Det sker en maximal sekretion mellan 6-8 dagar efter ovulationen och det är detta som kallas **window of implantation**. Progesterons viktigaste uppgift är att få endometriet att växa och förbereda för implantation. Om det inte sker en implantation sker en degeneration av corpus luteum och då minskar hormonnivåerna, livmoderslemhinnans höjd minskar och minskat blodflöde/venöst dränage. Vi får sedan en menstruation som innebär bl.a en rejektion av endometriet ned till stratum basale. Efter mensan börjar den proliferativa fasen på nytt.

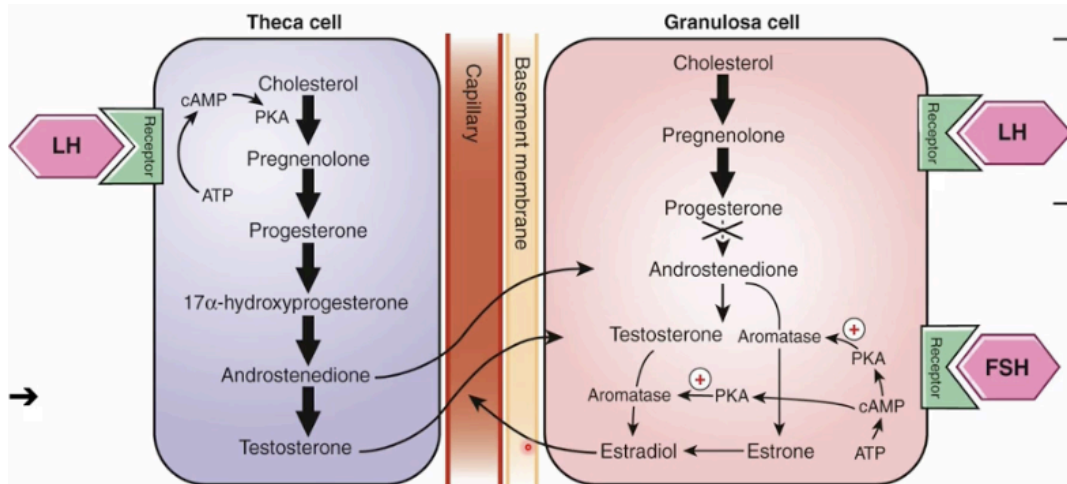
Redogöra för ovariets biosyntes av könshormoner, deras reglering och effekter

Könshormoner/steroider = hormoner som produceras från äggstockarna och testiklarna. De viktigaste är **progesteron, testosteron och östrogen**. Steroider är lipofila ämnen som produceras från kolesterol. De flesta steroider är bundna till **sex hormone binding globuline (SHBG)** och har viktiga metabola funktioner.

Reglering och syntes av steroidhormoner:

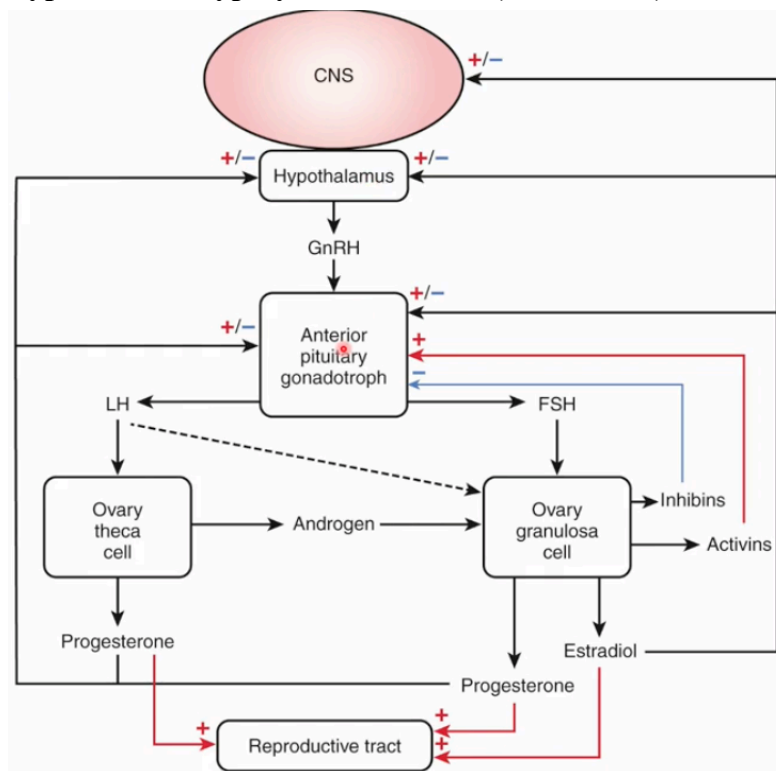
LH och FSH reglerar och stimulerar ovariets steroidproduktion. Bilden visar en **preovulatorisk follikel** (=precis innan ägglossning). De röda cellerna är **thecaceller** som producerar progesteron från kolesterol och androgener.





Theca cellerna regleras av **LH**. Där produceras progesteron som omvandlas till **androstenedion**. En del av androstenedion omvandlas till **testosteron** mha **17-beta-dehydrogenas**. Testosteron och androstenedion kommer till cirkulationen och granulosa cellerna. I granulosa cellerna kommer androstenedion aromatiseras direkt till **estron** och omvandlas till **estradiol** (= de är östrogen) samtidigt som testosteron aromatiseras direkt till estradiol. **Granulosacellerna** regleras av **FSH** men under lutealfasen stimulerar även LH.

Hypotalamus-hypofys-ovarie-axeln (HPO-axeln):



Nedan kommer massa repetition från andra lärandemål:

GnRH kommer från hypothalamus \rightarrow frisättning av LH och FSH från hypofys.

LH → stimulerar **theca cellerna** att producera progesteron och androgener → de går över till granulosa cellerna.

FSH → stimulerar ovariets granulosa celler att producera progesteron och estradiol (östrogen) → dessa hormoner påverkar endometriets utveckling och reglerar frisättning av GnRH och FSH och således ovariets hormonproduktion → feedback-reglering.

Estradiol → negativ feedback på hypofys, hypothalamus och CNS

Progesteron → negativ feedback på hypofys och hypothalamus. Vid follikelproduktion ökar östrogennivåer. Höga östrogennivåer → positiv feedback → LH-topp → ägglossning.

Granulosa celler → producerar utöver progesteron, estradiol och androgener också **inhibin** som har en hämmande effekt och **aktivin** med en positiv effekt på hypofysen.

Östrogens effekter:

- Funktion och tillväxt av inre genitalia
- Tillväxt av yttre genitalia
- Bröstutveckling (körtelgångar)
- Fettdistribution
- Tillväxtspurten
- Ökat upptag av kalcium i ben
- Sänkning av kolesterolnivåer i blod
- Ökad vaskularisering i huden
- Breddning av bäckenet inför förlossningen

Progesterons effekter:

- Implantationen
- Ökad kroppstemperatur
- Stimulerar bröstkörtelutvecklingen under pubertet och graviditet
- Hämmar myometriekontraktioner

Hämning av kontraktionerna är viktiga så att ett embryo inte stöts ut och därav ansvarar den för relaxation av glatt muskulatur i uterus.

Redogöra för ovariets faser och follikeltillväxt och för förändringar i ovariefunktion under fosterstadium, barndom, pubertet, fertil ålder och efter menopausen

Ett flickfoster föds med sina äggceller (**oogonia**) som delas vid mitos under fosterstadiet för att bilda **primära oocyter**. Dessa bildar i sin tur **primordial folliklar**. Under barndomen är ovariet inaktivt och primordial follikelns tillväxt har stannat av.

Fetala ovariets faser:

1. **Odifferentierat gonadstadium** → sker oogenes → **germinalceller** bildas = förstadier till ägg och spermier.
2. **Differentieringsstadiet** → vid frånvaro av Y-kromosom bildas ovarie och kvinnliga genitalia.
3. **Oogoniebildning och mognad**: I mitten av graviditeten sker mitos av germinalceller och **oogonier** bildas. Då har vi som flest oogonier (6-7 miljoner). Dessa bildar sedan **primära oocyter** i samband med första mitotiska delningen. Denna delningen stannar till i mitosens profas strax före ovulation.
4. **Follikelbildningsstadiet** → Den primära oocyten börjar omges av ett lager granulosa celler och blir då en **primordialfolliklar**.

Födelse: antalet oocyter har minskat och varje ovarie har ca 1-2 miljoner primordialfolliklar.

Puberteten: finns ca 400 000 primordialfolliklar kvar. Innan puberteten är det en konstant broms på hypotalamus. Vid puberteten släpper bromsen som gör att pulsatilla GnRH-frisättningen börjar. Den primära oocyten startar igen i puberteten och en tillväxt initieras till en början utan hormonell påverkan men så snart den börjar växa till så påverkar LH/FSH.

Folikulogenes:

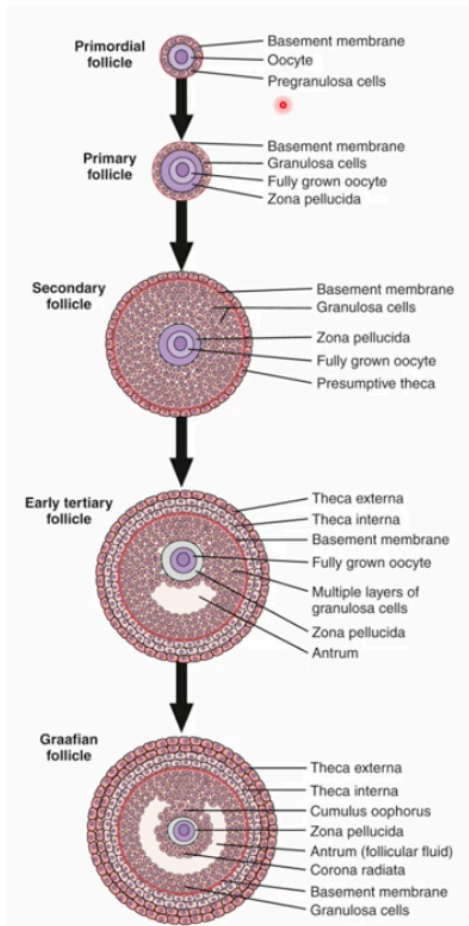
Varje månad utvecklas ett ägg i en follikel. När folliken mognar kommer även oocyten mogna.

Primordialfollikel = oocyt med ett lager granulosa celler.

Primärfollikel: är fortfarande oberoende av LH och FSH. granulosa cellerna blir mer kubiska.

Preantralfollikel = sekundärfollikel: Detta är innan antrum (hålrum) bildats. Det sker proliferation av granulosa cellslagret → fler cellager och ett **theca cellslager** bildas med blodkärl och nerver som omger cellen.

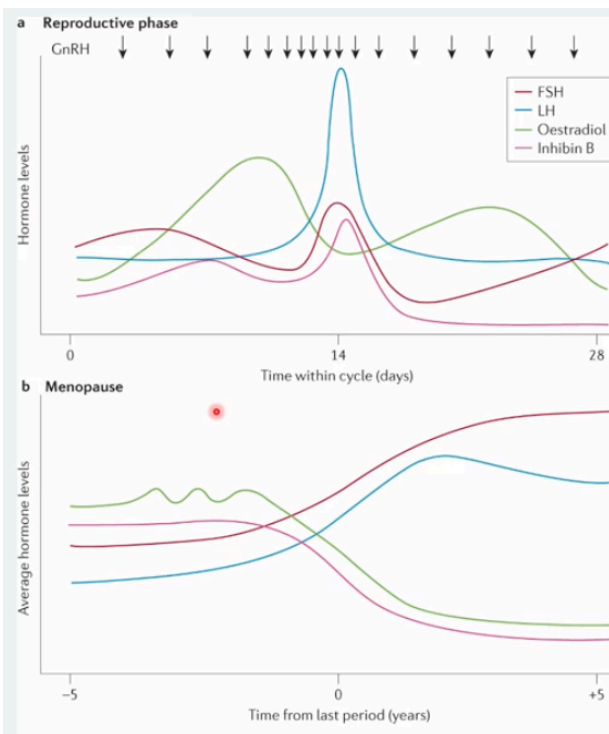
Antralfollikel = tertiär follikel: theca cellslagret expanderar och **antrum** bildas. FSH och östrogen stimulerar proliferation av granulosa celler.



Preovulatorisk follikel = Graafisk follikel: en follikel har valts ut. Antrumet ökar i storleken och trycker oocyten ut mot periferin i en 2-2,5 cm stor follikel. Denna producerar stora mängder östrogen → triggar en LH-topp. Follikelvätskan innehåller inhibin, aktivin, tillväxtfaktorer mm. Det är denna cell som ovulerar.

Se lärandemål “Redogöra för den hormonella regleringen, inkl feed-back systemen, av ovarial- och menstruationscykeln” för mer om *ovariacykeln* och *endometriacykeln*.

Förklara hormonella förändringar som orsakar klimakteriet



Bilden till vänster beskriver hur hormonerna varierar under ovarie- och menstruationscykeln. I samband med menopaus förändras den pulsatilla frisättningen av hormoner, som påverkar om ovulation ska ske eller ej, och blir mycket högre. Äggstockarna slutar att producera sina hormoner och därmed störs regleringen. Ägglossningarna minskar vid klimakteriet → oregelbundna blödningar pga att äggreserven håller på ta slut. Då antalet primordialfolliklar minskar i antal så minskar även äggstockarna i storlek. Vi har inte längre några granulosa-celler vilket betyder att östrogen- och progesteronproduktionen minskar. Då minskar även bromsen på LH och FSH så deras nivåer ökar efter menopausen. **Inhibin** och **AMH** är istället lågt. AMH är ett mått på om vi har folliklar eller ej. Eftersom folliklarna går i regress så har vi inte AMH längre. Genetiska faktorer, omgivning, livsstil och sjukdomar är faktorer som påverkar menopausen.

Redogöra för polycystiskt ovariesyndrom (PCOS), prematur ovariesvikt (POF), endometriosis/dysmenoré och orsaker till infertilitet

Polycystiskt ovariesyndrom (PCOS) är den vanligaste orsaken till *ägglossningsrubbingar*.

Symptom:

- **Reproduktiva problem**
 - Hirsutism = överdriven hårväxt
 - Graviditetskomplikationer: tidigt missfall, utvecklar preeklampsi och graviditetsdiabetes.
 - Ökad risk för endometrie-cancer.
- **Metabola störningar**

- Ökad risk för typ II diabetes.
- Störda blodfetter
- Utvecklar NASH (non-alcoholic-fatty-liver-disease)
- Fetma / obesitas - fettvävsdysfunktion.
- **Mental ohälsa**
 - Ångest
 - Depression

Patofysiologi:

Patienter hög GnRH puls och amplitud → hög LH pulsatilitet hela tiden. FSH är dock lågt. Detta beror på att LH har en minskad känslighet (resistens) för den negativa feedbacken av östrogen och progesteron. Dess mängder kan således öka. FSH-producerande celler är inte resistent och därmed fungerar feedbacken, vilket resulterar i lägre FSH nivåer. Vid konstant LH-påverkan på theca-cellernas testosteronproduktion hade testosteron i normala fall gått till granulosa-cellerna och aromatiserats till östrogen. Men eftersom patienten har låga FSH-nivåer kommer tillväxten av folliklar hämmas. Vi får då många små folliklar → höga nivåer AMH (=hormon som mäter mängden folliklar) som hämmar omvandling av testosteron till östrogen → höga nivåer av cirkulerande manligt könshormon (=hyperandrogenism). Vi har även en störd feedback-reglering som därför inte bromsar de onormala hormonnivåerna. Detta leder till ökad behåring (**hirsutism**) samt tunnhårighet. Det leder även till en reproduktiv dysfunktion → follikelutvecklingen hämmas → glest mellan menstruationerna och ägglossningarna.

De höga nivåerna av testosteron stimulerar pankreas, muskulatur, fettväv och gör att vi har höga nivåer av **insulin**. Insulin hämmar SHBG-produktion (steroiders bindarprotein) från levern så vi får låga nivåer → ökar ännu mer fritt cirkulerande testosteron. Hyperinsulinemi stimulerar också LH och theca-cellerna i ovariet.

Diagnoskriterier:

Två av tre kriterier ska uppfyllas:

- Kliniska eller biokemiska tecken på förhöjda nivåer av manligt könshormon = hyperandrogenism.
- Oregelbundna menstruationer / ägglossningar. Dvs en menscykel > 35 dagar.
- Polycystiska äggstockar = små omogna folliklar.

Behandling:

- Livsstil: kost, motion och akupunktur
- Kombinerade p-piller för att sänka cirkulerande androgener och ger mindre problem med hårväxt.
- Ovulationsinduktioner

Prematur ovariesvikt (POF) är definierad som menopaus innan 40 års ålder. Det beror på en minskad funktion av äggstockarna (ovarierna) där folliklar inte utvecklas eller att folliklarna förbrukas i för snabb takt/blir förstörda → minskat östrogen. Karaktäristika är **hypergonadotropi** och **hypogonadism**. Det sistnämnda innebär en underfunktion av ovarierna som leder till en minskad negativ feedback till hypofysen som i sin tur ökar sin produktion och frisättningen av LH och FSH → hypergonadotropi. Således är FSH högt medan östrogen, progesteron och testosteron nivåerna är låga. Detta leder till **amennoré** och **klimakteriesymtom**.

Endometriosis kännetecknas av smärta i buk och bäcken pga inflammation i ektopiskt endometrievävnad. Detta orsakas främst av att endometriehinna som bryts ner under menstruationen åker tillbaka längs med äggledaren och ut i bäckenet istället för att avlägsnas från kroppen via menses → **retrograd menstruation**. Kan leda till metaplasi (=ett tillstånd där en ursprungscelltyp ersätts av en annan, liknande celltyp) utanför uterus, rikliga blödningar eftersom endometriet fortfarande svarar på de hormoner som leder till dess proliferation, trots dess malplacering. Det leder också till mellanblödningar och korta menstruationscykler samt infertilitet.

Behandling:

- NSAID
- Kombinerad hormonell preventivmedel
- Gestagensprial
- Högdosgestangen som tas via injektion

Dysmenorré = smärtsam menstruation som kännetecknas av krampliknande smärtor i nedre delen av buken. Huvudvärk, illamående och kräkningar är också vanliga besvär.

Infertilitet = ofrivillig barnlöshet. Definieras som “oskyddat samliv utan graviditet under ett år”.

Orsaker till kvinnlig infertilitet:

- Störd ägglossning (utgör 35%)

Är orsakat främst av hormonella störningar såsom: hyperthalamisk amenorré, hyperprolaktinemi, thyroidearubbningar, POF och PCOS.

- Oförklarad infertilitet (10%)
- Endometriosis (20%) = utväxter som kan sätta sig tuban eller runt äggstocken och påverka implantation.
- Tubarfaktor (35%) = ex helt blockerad tuba

Redogöra för den hormonella antikonceptionens farmakologi

Antikonception = läkemedel för att undvika oplanerad graviditet. Detta kan göras **hormonellt** såsom mha p-piller, p-stav osv. Eller **icke-hormonellt** såsom spiral, sterilisering osv. Det finns

även **postkoitalmetoder** där man försöker motverka befruktning för att förhindra en graviditet. Dagen efter-piller (akut p-piller) och kopparspiraler är två exempel på postkoital antikonception.

Olika läkemedel vi kan använda är:

- **Kombinerad hormonell antikonception** (innehåller gestagen och östrogen) ska intas under 28 dagar.
 - P-piller
 - P-ring
 - P-plåster

Gestagen:

- *Verkningsmekanism:*

Kommer hämma FSH och därmed ägglossningen. De förtätar även cervixsekret som således blir mer svår genomtränglig för spermier. Utövar proliferationshämmning av endometriet som försvårar implantation.

- *Biverkningar:*

Blödningsrubbning, humörförändringar och libidosänkning (=sänkning av sexlust).

Östrogen:

- *Verkningsmekanism:*

Orsakar främst ett mer regelbundet och förväntat blödningsmönster.

- *Biverkningar:*

Illamående, bröstspänning, vätskeretention och huvudvärk.

OBS: Vid användning av kombinerad hormonell antikonception finns en ökad cancerrisk (bröstcancer och cervixcancer).

- **Gestagenpreparat (utan östrogen)**

Lågdoserade (minipiller):

Tunt endometrium, tätare cervixsekret och ger oftast ingen ovulationshämmning.

Mellandoserade (mellanpiller, implantat):

Hämmar ovulation, tunt endometrium och tätare cervixsekret.

Högdoserade (för injektion):

Hämmar ovulation, tunt endometrium och tätare cervixsekret.

Biverkningar:

- Blödningsrubbningar
- Humörförändring
- Viktökning

- Libidosänkning
- Långvarig amenorré (avsaknad av mens) efter avslutad behandling med högpotent gestagen (P-spruta)
- Risk för osteoporos vid långvarig användning av högpotent gestagen (P-spruta).

OBS: Föreligger ingen märkvärdig cancerrisk.

- **Koppar- och hormonspiraler**

Kopparspiral:

Främmandekroppsreaktion av koppar som försvårar befruktning. Ger 5-10 års skydd.
Hormonfritt alternativ.

Hormonspiral:

Lokal gestageneffekt på cervixsekret och endometrium som försvårar spermietransport, inga eller obetydliga effekter på ovarialfunktionen.

- **Akutpreventivmedel**

Mekanisk metod med kopparspiral: Förhindrar befruktning och implantation

Akut p-piller med levonorgestrel (LNG):

Akut p-piller med ulipristalacetat (UPA):

Akut p-piller hämmar ägglossning. Dessa är de enda metoderna som kan användas efter oskyddat samlag. De är mindre effektiva än reguljära preventivmetoder.

Känna till för principerna för ovulationsinduktion och behandling av ägglossningsstörningar

Ovulationsinduktion används vid behandling av **PCOS** då man vill bli gravid. Följande metoder stimulerar ägglossningen för att bli gravid på naturlig väg:

- Klomifencitrat/letrozole/metformin
- Gonadotropinbehandling (agonist/antagonist)
- “Drilling” - man stimulerar äggstocken genom att borra små hål. Då brukar ägglossning stimuleras och kan bli mer eller mindre regelbunden i 6-12-månader.
 - Kan leda till ärrbildning så man vill undvika.
- In vitro fertilization (IVF) → provrörsbefruktning.

Redogöra för principerna för menopausal hormonbehandling

Menopausal hormonbehandling (MHT) delas in i **lokal östrogenbehandling** och **systemisk MHT**.

Indikationer för systemisk MHT är:

- **Vasomotorsymtom:** <60 år / <10 år från menopaus.
 - Ex: svettningar, värmevallningar och sömnproblem.
- **Tidig menopaus:** <45 år oberoende av symptom.
- **Förebyggande av benförlust vid hög risk:** <60 år / <10 år från menopausen.

Om patienten uppfyller något av dessa krav kan den få en **individualiserad bedömning**.

Indikationer för lokal östrogenbehandling:

- Torrhetskänsla, sveda, irritation och klåda i underlivet.
- Smärta vid samlag, minskad lubrikation.
- Överaktiv blåsa och dysuri (= sveda, obehag eller smärta vid urinering)
- Recidiverande UVI.

Man undersöker om det **föreligger kontraindikationer** såsom:

- **Odiagnostiserad vaginal blödning**
- **Anamnes på bröstcancer**
- **Aktuell djup ventrombos eller lungemboli**
- **Aktuell eller tidigare arteriell hjärt-kärlsjukdom (angina, stroke, hjärtinfarkt)**
- **Allvarlig pågående gall- eller leversjukdom**

Om något av dessa kontraindikationer stämmer in på patienten ska det ges en **icke-hormonell behandling**.

Om det inte föreligger en kontraindikation ska man undersöka om det **föreligger en ökad kardiovaskulär risk:**

- **Diabetes med trolig kärlpåverkan**
- **Tidigare djup ventrombos**
- **Systemisk lupus eller erythematosus**

Om en sådan risk föreligger ska de få en **individualiserad bedömning**.

Om en kardiovaskulär risk *inte* föreligger ska man se om patienten har **livmodern kvar:**

- **Om JA** → ge östrogen + gestagen
- **Om NEJ** → ge enbart östrogen.

En behandling med östrogen tillsammans med, eller utan gestagen taget oralt är vad som kallas **systemisk menopausal hormonbehandling**.

Redogöra för de vanligaste icke-neoplastiska och neoplastiska sjukdomarna i uterus, tubor, ovarier och placenta

Icke-neoplastiska tumörer är benigna medan **neoplastiska tumörer** kan vara benigna eller maligna.

- **Endometriepolyp i uterus**

Godartad lokaliserad överväxt som skjuter ut från endometrieytan in i endometrieålan. Är vanligast i den perimenopausala perioden. Körtelepitel är vanligtvis inte i fas med resten av endometriet.

- **Epiteltela-stromala tumörer** är de flesta primära neoplasier utgångna från **ovarier**. Tumören kan inkludera cystiska (cystadenom) områden, cystiska och fibrösa komponenter (cystadenofibroma) samt enbart fibrösa områden (adenofibrom).

- **Choriocarcinom** utgår ofta från **placenta**.

Ses i kombination av andra groddcells-komponenter. Mycket aggressiv tumörform som ofta redan har metastaserat vid diagnostillfället. Tumören uttrycker höga nivåer av choriogonadotropiner (hCG).

Redogöra för de vanligaste riskfaktorerna, patomekanismerna och karakteristiska makroskopiska och mikroskopiska vävnadsförändringar vid cervixcancer, endometriecancer och ovarialcancer

Livmoderhalscancer (cervixcancer) är den tredje vanligaste orsaker till cancerdöd hos kvinnor över hela världen. **HPV-infektion** (humant papillomvirus) är den främsta orsaken.

Patomekanism:

Carcinogenesisen utspelar sig i 3 steg.

1. HPV-infekterar normal cervixslemhinna → infektion som kännetecknas av uppkläring av skivepitelets cytoplasma = **koilocytos**.
2. Om infektionen kvarstår → progression av drabbade celler → cancerösa lesioner.
3. Cancerösa lesionerna övergår i cancer.

HPV-infektionen kan leda till två olika typer av infektioner:

- **Produktiva virusinfektioner (LSIL = låggradig skivepitel-lesioner)**

Det syntetiseras mycket viruspartiklar som är självbegränsande och diploida infektioner som nästan aldrig fortsätter till cancer. Dessa lesioner visar cytoplasmatiska kavitering och nukleära abnormiteter eftersom de är fyllda med virioner = koilocytos.

- **Neoplastiska virusinfektioner (HSIL = höggradig skivepitel-lesioner) med genomisk integration av viralt DNA**

Dessa lesioner är persisterande och cellerna blir aneuploida (=ojämn DNA-distribution i dottercellerna). De har oftast andra genetiska abnormaliteter och representeras av flera olika virustyper. Viruspartiklarna är i lågt antal men eftersom de är genomiskt integrerade så har de en större påverkan. Lesionerna visar omogna celler av basaltyp med nukleär trängsel, pleomorfism (variation av storlek) och förlust av cellpolaritet.

Mikroskopiskt ser vi att det i normalt epitel ska vara normal ytmogand med små cellkärnor. Om det sker en mognadsrubbnig i olika grad så ser vi istället tydliga koilocyter med uppklaring. Enbart nedersta tredjedelen av epitelet som är rubbat. Vid CIN II (måttlig dysplasi) och III (höggradig dysplasi) ser vi istället att två tredjedelar resp hela epitelet är påverkat och innehåller mörka polaritetsrubgade celler.

I cervix förekommer även **adenocarcinom** relaterat till HPV-infektion:

- **In situ adenocarcinom:** kolumnära celler med atypi och proliferation.
- **Invasiv adenocarcinom:** mycket dödligare än skivepitelcancer.

Makroskopiskt: polypoid massa.

Mikroskopiskt: infiltrerande atypiska mucinösa celler i endocervicala celler.

Endometrioidcancer: fenotypen är av adenocarcinomtyp.

Mikroskopiskt består tumören av tubulära körtlar som påminner om benigt endometrium, därav namnet. 30% av endometrioidcancer uppkommer synkront med endometrie cancer.

Ovarialcancer utgör 6% av alla cancerformer hos kvinnor. Hög dödlighet motsvarande hälften av cancer associerat död utgångna från kvinnliga reproduktionsorganen.

Risikfaktorer:

- Kvinnor som ej fött barn
- BRCA1 och BRCA2 (bröstcancer-associerade gen 1 och 2) mutationer ökar risken
- Höggradiga varianten har oftast en p53 mutationer och HER2/neu amplifikation (= mekanismen för aktivering av genen) är också vanligt.

Patologiskt ser man multipla cystiska folliklar ofta associerade till oligomenorrhea (= glesa vanligen oregelbundna menstruationer). Patienten har persistent anovulation, övervikt och hirsutism.

Makroskopiskt ser vi att tumören har olika stora cystor som buktar fram. Cystorna gör att epitelet tillplattas i **mikroskopiska** bilder.

Redogöra för orsaker till patologiska blödningsstillstånd

Manlig reproduktion och sjukdomar i manliga reproduktionsorganen

Redogöra för testikelns biosyntes av könshormoner, deras reglering och effekter

Biosyntes av testosteron:

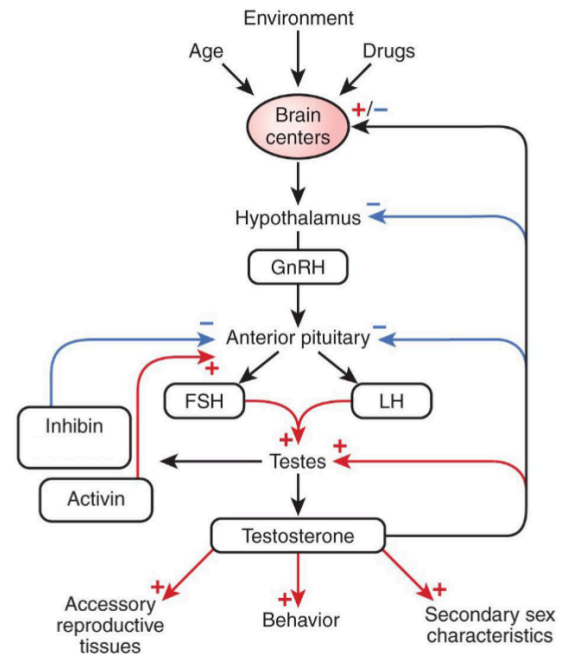
Testosteron bildas i leydigcellen i testikeln. Det bildas från **kolesterol** som omvandlas till **pregnenolon** (förstadiet till alla steroidhormoner) mha *kolesterol-side-chain-cleavage-enzyme*.

Sedan sker olika steg bl.a mha enzymet **17-alfa-hydroxylas** som är avgörande för att till slut få testosteron. I sertolicellen kan testosteron via **aromatas** bli **östrogen** (17-beta-estradiol = mest aktiva och estron).

I **binjuren** bildas också **androgener** bl.a **androstendion** och **DHEA**.

Reglering av testosteron:

Bilden visar **gonad-axeln** som leder till **testosteronfrisättning**. I hypothalamus frisätts GnRH som påverkas av testosteron, inhibin och aktivin. GnRH kommer till hypofysen och triggas LH- och FSH-frisättning ur adenohypofysen som i sin tur når testiklarna. **FSH** påverkar **sertolicellerna** och **LH** påverkar **leydigcellerna** (testosteronproducerande cellerna). Testosteron har en feedback-inhibition på FSH, LH och GnRH-frisättningen. **Inhibin** och **aktivin** produceras i **sertolicellerna** som också påverkar axeln. Inhibin har en hämmande effekt medan aktivin har en stimulerande effekt.

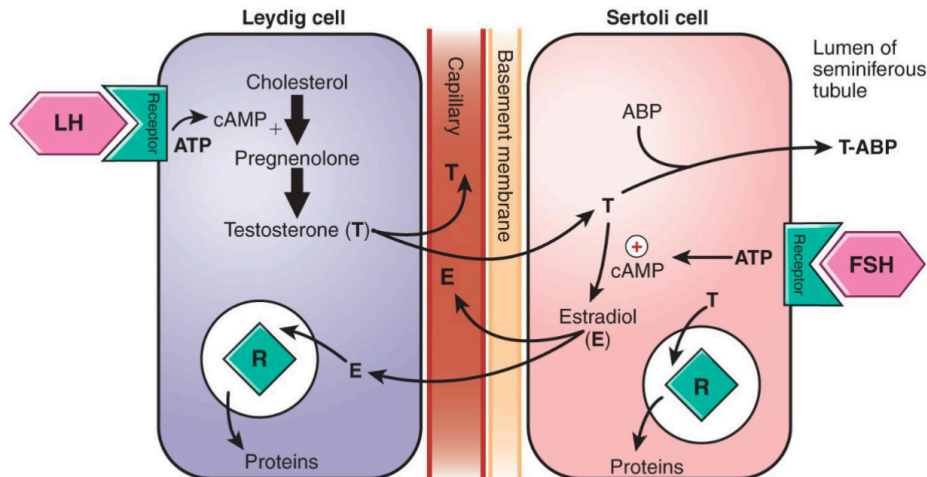


Testosterons effekter:

- Är en steroid, har intracellulära receptorer. Är sällan fritt, oftast bundet till **SHBG**.
- Testosteron omvandlas till **dihydrotestosteron** mha *5-alfa-reduktas* och skapar en mer reaktiv form. Män har mer av detta enzym, det finns främst i testiklar och prostata.
- Könsdifferentiering
- Tillväxt
- Muskeltillväxt
- I puberteten ger upphov till tillväxt av testiklar, prostata, mörkare röst och ökad behåring
- Spermieproduktionen stimuleras
- Bra skelett
- Blodbildning (män har större hemoglobin värde)

Redogöra för den hormonella regleringen, inkl feed-back systemen, av testikelfunktionen

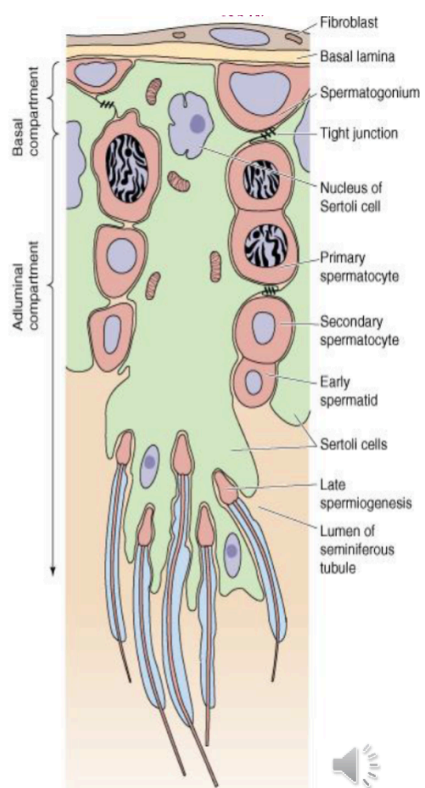
I testikeln har vi **leydigceller** och **sertoliceller**:



LH stimulerar leydigceller till att starta testosteronproduktionen via G-proteinkopplade receptorer och adenylatcyklas → cAMP. Sertolicellen tar upp testosteron från leydigcellen. Testosteron kan passera blod-testis-barriären. **Androgenbindandeprotein (ABP)** i sertolicellen hjälper med testosteronkoncentrationen. En del testosteron blir östrogen. Båda dessa hormoner behövs för bästa spermiefunktionen.

FSH stimulerar det som händer i sertolicellen via G-proteinkopplad receptor → aktiverar PKA. Detta kommer leda till en ökning av ABP som koncentrerar testosteron. Det bildas också mer aromatas för att omvandla testosteron till östrogen. Vid inbindning av FSH kommer tillväxtfaktorer bildas samt syntes av **inhibin** som reglerar frisättning av GnRH, LH och FSH men stimulerar även tillväxten av leydigcellerna.

Redogöra för blod-testis-barriären, samt dess uppbyggnad och funktion



Blod-testis-barriären kallas också **sertolicellsbarriären** för den skapas av sertoliceller med tight junctions mellan varandra. Barriären är ämnad att skydda spermerna så att det bildas en annan miljö än blodbanan. Testosteronnivåerna är mycket högre innanför barriären och skyddar mot eventuella toxiner och antikroppar. De mest skyddade spermier är de som kommit längst i spermatogenesis. Sertolicellerna ser också till att ge näring till spermerna genom att förse de med höga nivåer av testosteron från leydigcellerna.

Redogöra för faktorer som påverkar sädescellens befruktningförmåga

Sädescell = spermie.

För att spermernas befruktning förmåga ska anses vara tillräcklig ska:

- **Spermiemängden** i ejakulatet överstiga 40 miljoner.
- **Spermierörligheten**: >50 procent ska vara mobila.

Sammantaget är det mängden, rörligheten och mognaden hos spermerna som spelar roll samt ejakulatets (= den vätska spermien befinner sig i när det frisätts) sammansättning och pH.

Beskriva de anatomiska och fysiologiska ”barriärer” den befruktande sädescellen måste passera innan den når äggcellens membran

Efter det sista steget i spermiogenesen när svansen bildats och cytoplasman minskar sker en process som inte sker i bitestiklarna. Den sker när spermien når fram till ägget (befruktnings) → en **kapacitering** som förbereder spermien för att frisätta enzym så att zona pellucida förtunnas och spermien kan ta sig in. Vid ejakulering kommer ca 150-600 miljoner spermier men endast ca 100 når närheten av ägget.

När en spermie når ägget måste den penetrera lagret av follikulära celler för att sedan kunna binda till **glykoprotein ZP3**. Detta initierar **akrosomreaktionen** där kalcium frisätts intracellulärt i ägget vilket låter spermien tränga igenom. Denna reaktion gör också att svansen på spermier viftar snabbare vilket gör det lättare för den att ta sig igenom (bara huvudet med DNA). Spermiehuvudet fuserar sedan med ägget vilket initierar **kortikalreaktionen** → zona pellucida hårdnar så att fler spermier inte tar sig in. Spermiehuvudet ger sedan upphov till en **paternell pronucleus** medan oocyten som med sin andra meiotiska delning ger upphov till en **maternell pronucleus**. Dessa två kommer sedan smälta samman och ge upphov till en zygot.

Redogöra för vilka nerver och transmittorer som är engagerade i ejakulation och erektion samt för erektionens hemodynamik samt behandling vid dysfunktion

Erektion:

Involverade nerver och transmittorer: PNS medierar erektionen.

- **N. pudendus**
- Blodflödet regleras av **parasympatikus** (S2-S4) och **sympatikus** (Th12-L2)

Blodflöde måste öka ca 50 ggr mot normalt för att erektion ska ske. Tunica albuginea som omsluter svällkroppen hjälper till att hålla kvar blodet. Det är antingen en kombination av fysiska och psykiska stimuli eller endast den ena som sköter detta.

- **Parasympatiska spinalnerver** från den sakrala delen av ryggmärgen gör så att svällkroppen relaxerar och artärerna dilateras.

Hemodynamik:

PNS måste dominera för att det ska ske en erektion och det måste frisättas **acetylkolin**. Detta kommer hämma **alfa-1-receptorer**. Dessa receptorer är aktiva i normalfallet när man inte har

erektion och ger upphov till kontraktion av glatta muskler och artärer i penis som gör att den inte är erekterad. Acetylkolin hämmar då denna effekt som gör att kontraktionen motverkas och gör så det frisätts **NO** (kväveoxid) som i sin tur gör att det frisätts → dilatation av glatta muskelceller och artärerna. **Beta-2-receptorer** behövs också för att stimulera erektion. När erektionen ska avta kommer detta skifta och PNS blir mindre aktivt och **sympatiska aktiviteten dominerar** och **alfa-1-adrenergareceptorer** kommer återuppta sina kontraktioner och blodflödet till penis avtar.

Erekttil dysfunktion:

Kan bero på endokrina sjukdomar, hypogonadism, sjukdom i testikel eller hypofys/hypotalamus. För att ta reda på anledningen mäter man FSH och LH tillsammans med testosteron för att se hur de är i förhållande till varandra. Om alla dessa 3 är låga har man en **hypogonadotrop hypogonadism**. Om felet är i testiklarna kommer LH och FSH vara höga. En annan orsak kan vara ateroskleros eller neurologisk sjukdom.

Behandling:

- **Testosteron - injektion** (*testosteronundekanoat*) var tredje månad eller som gel varje dag. Detta används om man ej har barnönskan. Innan man behandlar med testosteron bör man kontrollera PSA (förhöjda *prostata-specifikt antigen-värden* uppkommer vid bl.a prostatacancer) hos män. Har man redan prostatacancer kan denna växa mer vid testosteronbehandlingen. Blodstatus ska följas under behandlingen eftersom testosteron kan stimulera blodbildningen.

Om man har erektil dysfunktion med eller utan testosteronbrist kan man rikta behandlingen mot själva erektionen mha:

- **PDE-5-hämmare (fosfodiesteras-5-hämmare)**

Det första som kom var *viagra*. Dessa hämmar nedbrytningen av cGMP (det som frisätts av NO). Då får man en lättare och längre erektion. Dessa finns som tabletter eller med lokal behandling med prostaglandiner.

Ejakulation: SNS medierar ejakulationen.

- **N. pudendus** signalerar till mesencephalon att spermier är på väg i urethra → spinal reflex via T10-L1 som gör att det blir en ejakulation.
- SNS stimulerar glattamuskulcellers **alfa-1-receptorer** → masskontraktion så att ejakulatet kommer ut.

Alfa-blockerare påverkar detta negativt. Blodtryckssänkande mediciner påverkar blodflödet som kan ge en negativ effekt både på erektionen och ejakulationen.

Kännen till etiologi och patogenes för manlig infertilitet samt principer för behandling

Etiologi: Det finns olika bakomliggande orsaker till **hypogonadism** och/eller **infertilitet**:

- **Retention testis** - dvs testiklar som inte vandrat ned ordentligt.
- **Genitala infektioner** - t.ex klamydia kan påverka infertilitet.
- **Exposition för toxiska ämnen:** alkohol, rökning, droger...
- **Infektion** - såsom påssjuka
- **Bråckkirurgi** - kan skada testiklarna i processen
- **Testikel torsion** - leder till syrebrist
- **Njurssvikt:** komplikationer såsom **levercirros** kan uppstå vid svår njurssvikt.
- **Svåra systemsjukdomar**
- **Strålbehandling, cytostatikabehandling**
- **Övervikt:** vid BMI >27. Man ser en koppling mellan nedsatt spermieantal och dess rörlighet. Ju större man blir desto sämre fertilitet.
- **Klinefelters syndrom** (47XXY). Vanligaste kromosomrubningen (1/500).
- **Malnutrition** t.ex om man tränar mycket och äter lite eller annan tarmstörning
- **Hypothalamus/hypofyssjukdomar**

Behandling:

Man kan göra en **in-vitro-fertilisering (IVF)** eller **Intracytoplasmic sperm injection (ICSI)**. Skillnaden är att man vid den senare gör en injektion av spermie i ägget. Vid IVF tar spermien sig fram själv. Vid **hypogonadism** får man för låga nivåer av testosteron och om man inte vill få barn så ger man extra testosteron. Om man dock vill ha barn gör man inte det för att nivån av testosteron kommer bli för låg i testiklarna där det behövs höga nivåer för att spermerna ska må bra. Man hämmar dessutom eget testosteron vid tillförsel av nytt (negativ feed-back). Man ger därför subkutana injektioner av gonadotropiner (GnRH- eller LH/FSH-analoger). Då får man igång spermieproduktionen i många fall.

Redogöra för de vanligaste icke-neoplastiska och neoplastiska sjukdomarna i penis, scrotum och testikel inkluderande kryptorkism, testikelatrofi och funikel torsion.

Kryptorkism (retentio testis):

Vad är det? = utebliven/ofullständig nedstigning av en eller båda testiklarna i skrotum. Om orsaken till att testiklarna inte sjunkit ner ordentligt är icke-cancerös så klassas sjukdomen som icke-neoplastisk.

Risikfaktorer: inte riktigt fastställt men man tror prematuritet och låg födelsevikt. Kryptorkism är i sig en riskfaktor för att utveckla maligna testistumörer samt infertilitet. Finns även risk för testistorsion, ljumskbråck och testistrauma.

Mekanism: beroende på var i nedstigningsprocessen det går snett kan testikeln hamna intraabdominellt eller i inguinalkanalen.

Differentialdiagnoser/varianter av kryptokism:

- Ektopisk testis - testis är lokaliserad utanför bukhålan t.ex i perineum eller på penisskaftet.
- Retraktabel testis - gör så testis poppar upp i inguinalkanalen men har fortfarande sin infästa position.

Dessa medför inte ökad risk för testismalignitet och därför är det viktigt att utesluta dessa differentialdiagnoser.

Behandling:

- Kirurgi, helst vid 6-12 månaders ålder för bäst resultat. Syftet är att minska risk för testikelcancer och infertilitet.
- Farmakologisk behandling med **hCG (humant koriongonadotropi)** eller **GnRH (gonadotropinfrisättande hormon)**

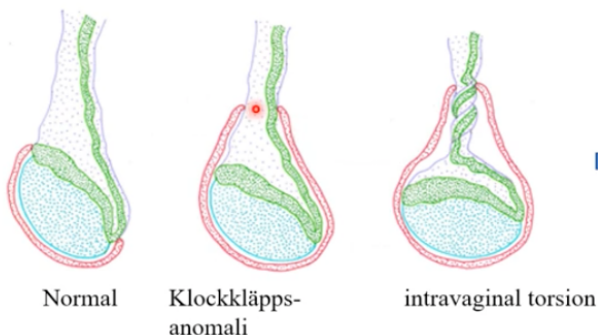
Testikelatrofi:

Mikroskopiskt: tubuli seminiferi utplånas och ersätts av kollagen. Det är vad som kallas atrofi.

Funikeltorsion (testis torsion):

Vad är det? Funikeln och testis vrids runt sin egen axel. Det är vanligast i puberteten.

Orsak: medfödd anomali (= deformation) av processus vaginalis, s.k “klockkläpps-anomali”.



Patogens: I normala fall omsluter processus vaginalis endast testis men här omsluter den epididymis och distala testikeln → ökad risk att funikeln vrids runt sin axel (=torsion). Det finns olika slags torsioner. Gemensamt är strypt venöst blodflöde med blodstas och sedan övergår det i ett strypt arteriellt blodflöde som ger en ischemi med påföljande nekros. Skadornas omfattning beror på torsionens duration och antalet varv testikeln roterat.

Makroskopiskt: ischemi och nekros. Hemorragisk och nekrotisk, väldigt ilsket stasad.

Mikroskopiskt: venösa stasen har fullt utfyllda lumen med erythrocyter i lumen. Omgivande tubulurstrukturer är ischemiskt påverkade med begynnande nekros.

Symptom: akut tillstånd. Symptom såsom uttalad smärta, svullnad och buksmärta. Kliniskt fynd är en horisontalställd testis i vissa fall.

Olika torsioner:

- **Extravaginal torsion**

Funikeln vrids runt sin egen axel innanför tunica vaginalis.

- **Intravaginal torsion**

Hela funikeln inklusive tunica vaginalis blir torserad.

Behandling: kirurgi främst.

Neoplastiska sjukdomar se lärandemål nedan.

Redogöra för de vanligaste formerna, patomekanismerna och karakteristiska makroskopiska och mikroskopiska vävnadsförändringarna vid testikel- och peniscancer.

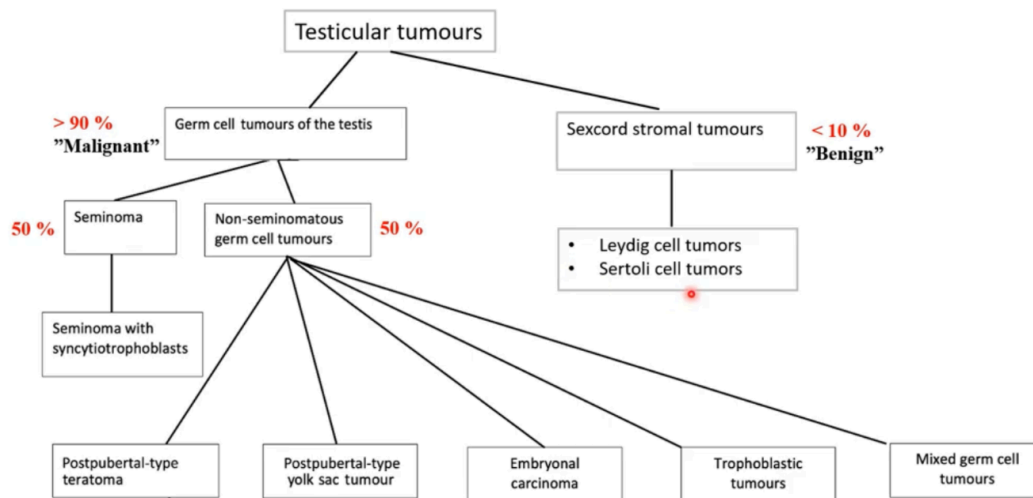
Testikelcancer:

Testis = testikel. Vi har 3 celler i testis: germinalceller, sertoliceller och leydigceller.

Det absolut främsta fyndet vid testikelcancer är en oöm palpabel resistens i scrotum. Detta symptom ska inte förbises.

Maligna testistumörer delas in två olika typer: **primära** och **sekundära**.

Primära maligna testistumörer delas i sin tur in i fler grupper:



- **Sex Cord Stromal Tumours** (Könsträngstumörer) har två huvudtyper: **leydigcellstumörer** och **sertolicellstumörer**.

- **Leydigcellstumörer**

Makroskopiskt: gula, homogena, ibland nekros.

Mikroskopiskt: riklig, eosinofil cytoplasma och en tydlig nukleol.

- **Germinalcellstumörer** (könscellstumörer, är den vanligaste cancertypen) och består av olika grupper: **seminom** och **icke-seminomatösa**.

Patomekanism

Tumören utgår från en omogen germinalcell. Den är diploid men har inte blivit en gonocyt ännu → är således totipotent. De går från diploida till tetraploida. Sedan sker en selektiv förlust av kromosomuppsättningen. För just seminom ser man koppling till en **KIT-mutation** men inte i alla seminom. Det som händer är att cellerna får en extra kopia av kromosom 12 i germinalceller (polyploidism och ibland aneuploidism). Det sker även en epigenetisk omprogrammering som är typiskt för testistumörer → många gener stängs av. Finns även en koppling till **micro-RNA**.

- **Seminom** → snällare variant av de maligna med stor chans till överlevnad!

Tumörmarkör (serummarkörer) påvisar negativt för **laktatdehydrogenas**.

Makroskopiskt: vit, homogen, gummiaktig, välavgränsad tumör. Lite lobulerad ibland.

Mikroskopiska fynd:

- Stora celler
- Prominenta nukleoler
- Klar och vit cytoplasma
- Tydliga cellgränser/cellmembran
- Fibrösa septae med lymfocytinfiltrat

- **Icke-seminomatösa**

Den vanligaste är embryonal cancer. Aggressiv tumör.

Makroskopiskt: blödningar, gul- och rödaktig nekrotisk förändring, ibland kan det vara cystbildande. Blödningar kan man också se.

Mikroskopiskt: vi ser nekros och blödning. Makroskopiska fynd är:

- Pleomorfa celler
- Bleka, överlappande cellkärnor med makronukleoler
- Inga tydliga cellmembran/gränser
- Uttalad atypi
- Mitosrik

Finns även teratom av postpubertal typ:

Makroskopiskt: är fasta, heterogen snittyta, solida och cystiska

Mikroskopiskt: dessa teratom imiterar andra vävnader från alla tre groddblad: ektoderm, endoderm och mesoderm. Exempel på detta är brosk- och fettvävnad, omogen vävnad i form av neuroepitel och skivepitel.

Det förekommer även maligna testistumörer i kombinerad form s.k **kombinerade (“mixed”) germinalcellstumörer:**

Makroskopiskt: Dessa definieras av att det måste förekomma mer än en germinalcellsderiverad histologisk subtyp representerad inom samma tumör och de ingående histologiska subtyperna ska ha samma morfologiska och immunhistokemiska bild som i sina “rena” former.

Mikroskopiskt: t.ex en seminomkomponent och embryonalt carcinomkomponent. *Se ovan för specifika mikroskopiska fynd.*

Sekundära maligna testistumörer:

- **Lymfom (non-Hodgkins)**

Blod-testis barriären gör att testis är en “sanctuary site” för kemoterapi. Dvs kemoterapi når inte fram dit och därför är det vanligt att ha kvar tumör efter behandling.

Penistumörer:

Dessa delas grovt in i **benigna** och **maligna tumörer**. Flera är HPV-associerade.

- **Benigna tumörer**
 - **Condyloma acuminatum** (“papillom”)
 - **Prekursorlesioner**
 - **Carcinom:**
 - **Penil intraepitelial neoplasi (PeIN), HPV-associerad**
 - **Penil intraepitelial neoplasi, HPV-oberoende**
- **Maligna tumörer**
 - **Carcinom:**
 - **Skivepitelcancer**
 - **HPV-associerad**
 - **HPV-oberoende**
 - **Baselcellscancer**
 - **Sarkom**
 - **Melanom**

- **Benigna tumörer:**

- **Condyloma acuminatum** (“papillom”) är den vanligaste och orsakas av HPV.

Makroskopiskt: enstaka lesion på glans penis. Blomkålsliknande förändringar.

Mikroskopiskt: förtjockning av epidermis s.k **akantos** → ökat antal skivepitelceller. Papillära strukturer med grova prominenta fibrovaskulära stjätkar (bindväv och kärl som bygger upp centrala delar av de papillära strukturerna). Det är en välavgränsad tumör.

- **Prekursorlesioner.** Dessa delas in i om de är HPV-associerade eller inte.
Carcinom:

- **Penil intraepitelial neoplasi (PeIN) = HPV-associerad**

Mikroskopiska fynd:

- Dysplasi med mitoser med störd utmognad
- Ingen invasion
- Ofta i anslutning till en invasiv komponent.
- Välavgränsad tumör.

- **Penil intraepitelial neoplasi = HPV-oberoende**

- **Maligna tumörer.** Dessa delas in i **carcinom**, **sarkom** och **melanom**.
 - **Carcinom:**

- **Skivepitelcancer.** Är den dominerande carcinomformen.

Makroskopiskt: ulceration och rodnad. I avancerade fall kan man inte retrahera förhuden. Skivepitelcancer delas in i:

- ***Invasiv HPV-associerad***

Mikroskopiskt: ses ytlig ulceration, dysplasi med hyperkromatiska kärnor och hög cytoplasma-ratio dvs stor kärna och lite cytoplasma. Vi har även invasioner. Denna kan vidare indelas in i **invasiva högdifferentierade** (=keratiniserade) och **invasiva lågdifferentierade** (=icke-keratiniserade).

- **HPV-oberoende**
 - **Basalcellscancer**
 - **Sarkom** - ovanligt.
 - **Melanom**

Könsdifferentiering

Känna till vanliga missbildningar i genitalorganen

Disorders of sex development (DSD) = avvikelser i utvecklingen som gör att man inte kan avgöra vilket kön det är vid födseln.

Orsaker kan vara:

- Könskromosomavvikelser
- Hormonöverskott
- Hormonunderskott
- Receptormutationer

En orsak till DSD hos pojkar är **androgenssensitivitetsyndrom (AIS)** orsakas av en mutation i androgenreceptorn som finns på X-kromosomen. Finns i två olika former **CAIS** (fullständig AIS) och **PAIS** (partiell AIS). Det gör att testosteronets effekter inte kan förmedlas intracellulärt. Man utvecklar då kvinnliga yttre genitalia men ej normala inre. Höga testosteronnivåer produceras men ger inga effekter. AIS är också en vanlig orsak till att flickor i puberteten inte har en uterus.

Vid **17 β -HSB-brist** påverkas testosteronproduktionen. De externa genitalia hos en man utvecklas till kvinnliga och har oklar fenotyp. Vid detta tillstånd utvecklas infertila testiklar och vid puberteten kan vissa sekundära manliga könskaraktäristika utvecklas såsom ökad muskelmassa, mörkare röst samt manlig kropps- och ansiktsbehåring.

Swyers syndrom innebär tjejer med en XY-kromosomuppsättning (ej XX). Sjukdomen innebär en mutation i SRY-genen hos flickorna vilket betyder att normala kvinnliga externa och interna genitalier utvecklas. Däremot utvecklas varken testiklar eller ovarium ordentligt. Med hormonterapi kan dessa individer bli gravida med donerade ägg. Tjejer med swyers syndrom ser ut som tjejer och har funktionella kvinnliga genitalia.

Redogöra för mekanismer som styr den normala utvecklingen av gonader till testiklar eller ovarier, samt de hormonella och genetiska faktorer som därefter avgör den fetala utvecklingen i manlig eller kvinnlig riktning

Gonadutveckling:

Gonader kommer från **urkönscellerna** och **genitallisten**. Urkönscellerna kommer från epiblasten = tidig del av det blivande ektodermet. Dessa vandrar in i gulesäcken tills genitallisten är färdigutvecklad och lägger sig sedan längs med genitallisten (ca v. 5 hos fostret). I detta område hos det odifferentierade embryot finns två gånger: **mesonefrosgången = Wolffska gången** och **paramesonefrosgången = Mullerska gången**.

Dessa kommer bidra till att de inre genitalia anläggs på rätt sätt hos de olika könen. Avgörande för om det ska bildas testiklar är att det finns en **Y-kromosom** eftersom denna har **SRY-genen**. SRY-genen styr differentiering till testiklar genom att tillsammans med enzymet *CYP26b1* hämna bildningen av retinoinsyra (RA) → som annars styr utvecklingen till ovarier.

Gonad → testikel:

I v. 6-7 startar denna process. Vid närvaro av SRY-gen bildas testiklar → pojke. Då kommer **somatiska stödjeceller** (könssträngar) att bilda **sertoliceller**. Dessa lägger sig runt urkönscellerna och bildar **AMH** (= anti-mullerska hormon). Vid tillräckligt höga nivåer av AMH kommer de mullerska gångarna tillbakabildas. Sertolicellerna bildar **ABP** (androgenbindande protein) som är ett bindarprotein som koncentrerar testosteron till de blivande testiklarna så att koncentrationen där ska öka.

Det bildas också **leydigceller** som efter stimuli av mammans **hCG** (= ett hormon som bildas och frisätts från moderkakan i samband med graviditeten) syntetiserar **testosteron**. Detta gör att de wolffska gångarna kvarstår. Utan tillräckligt med testosteron så tillbakabildas annars dessa. Dessa gånger blir sädesledare, bitestiklar och sädesblåsa. Testiklarna kommer ligga i nedre delen av buken men de ska även vandra ned och lägga sig i pungen, det gör under den 3e trimestern. Vid brist på testosteron kan dock testiklarna bli kvar i nedre delen av bukhålan. Får man en utebliven nedvandring får man testikelretention.

Gonad → ovarier:

Finns ingen SRY-gen eller Y-kromosom. Det bildas **follikelceller** och **granulosaceller** som lägger sig runt urkönscellerna. Dessa bildar inte AMH och den mullerska gången blir kvar. Testosteron bildas inte heller vilket gör att wolffska gången kommer tillbakabildas. Mullerska gångarna bildar ägglare, uterus, cervix och övre delen av vagina.

Fetal utveckling i manlig eller kvinnlig riktning:

Gonad till ovarier/testiklar är de inre genitalierna. Vidare kommer även yttre genitalia utvecklas från endodermet. Denna utveckling börjar v. 8-12. Testosteron ger manliga yttre genitalia. Det är även viktigt att **dihydrotestosteron** bildas vilket är en aktivare form av testosteron. Detta sker genom att *5-alfa-reduktas* konverterar testosteron till dihydrotestosteron. Yttre genitalia är hos en

man penis och scrotum. Hos kvinnan är det clitoris och inre och yttre blygdläpparna; ibland ingår även den nedre delen av vagina.

Känna till den kliniska bilden vid de vanligaste könskromosomrubbingarna

Klinefelters syndrom: man har en extra X-kromosom (**XXY**). 1/650 av alla pojkar har detta. Man har en normal testikelfunktion under fostertiden men senare i puberteten kommer penis och testiklar bli mindre än normalt och spermieproduktionen blir dålig. Man får också *gynecomasti* (= ökad bröstkörtelvävnad hos män) pga oblanas mellan östrogen och testosteron. Patienten blir längre än genomsnittet pga den extra kromosomen. Man har även en lägre muskelmassa på grund av de låga testosteronnivåerna.

Turners syndrom: har en för lite kromosom (**X0**). Man får underutvecklade äggstockar men normala yttre genitalia samt östrogenbrist. 1/2500-5000 av alla flickor föds med detta syndrom. Man blir kortare än genomsnittet och ökad risk för osteoporos. *Amenorré* är också ett vanligt tecken (=frånvaro av menstruation).

Känna till mekanismer bakom bristande maskulinisering av manliga foster och virilisering av kvinnliga foster

Den vanligaste orsaken till en avvikande utveckling av inre eller yttre könsorgan är **kongenital binjurebarkshyperplasi (CAH)**. Den vanligaste varianten är en brist på 21-hydroxylas. Detta enzym är viktigt i syntes av aldosteron och kortisol. Vid CAH får man då ett överskott på androgener och ett underskott av aldosteron och kortisol. Flickor kan då bli **viriliserade** (= utvecklandet av manliga könskaraktäristika) och få en förändring av könsorganen vid födsel såsom förstorad clitoris som kan likna en penis.

Bristande maskulinisering av manliga foster kan istället bero på mutationer som påverkar SRY-genen eller produktionen av androgener och deras receptorer.

Se första lärandemål i detta avsnitt om androgenokänslighetssyndrom.

Graviditet och förlossning

Redogöra för den hormonella situationen vid befruktning och implantation

Befruktning = när ett ägg och en spermie förenas och börjar bilda ett embryo.

Implantation = den process då det tidiga embryot, då kallad blastocyst, fäster vid och gräver sig in i mucosan på livmoderväggen.

Vid **befruktning** är progesteron av stor betydelse. Fertilisering av ägget sker i distala delen av äggledaren (ampulla tubae) eller i bukhålan.

Implantationen av det befruktade ägget i livmoderslemhinnan sker mellan dag 6 och 12 efter den senaste menstruationens första dag. **Progesteron** har avgörande effekt för implantationen och är det primära graviditetsbevarande hormonet. Hormonet deciduaomvandlar livmoderns endometrieslemhinna. Decidua är moderdelen av placentan, *se mer i lärandemålet om placentan*. Progesteronet är kraftigt immunosuppressivt och förhindrar avstötning av embryot. Hormonet ser även till att relaxera glatt muskeltur i livmodern, blodkärl och i GI-kanalen samt har en antiinflammatorisk effekt som håller livmoderhalsen sluten under graviditeten. Syntesen sker i corpus luteum under graviditeten första 7-10 veckor. Sedan tar placentan över syntesen. Det bildas från prekursor kolesterol i moderns cirkulation.

Under graviditetens första vecka kommer corpus luteum också producera **östrogen**. Därefter tar placenta över denna syntes. Men placenta saknar enzym för att bilda östrogen på egen hand. Det krävs därför samverkan mellan fostret och placentan och de bildar tillsammans **den fetoplacentära enheten**. DHEA från fostrets binjurar fungerar som prekursor vid placentas syntes av östrogen. Östrogen bidrar med att ökad blodflöde i placenta för att säkerställa tillförsel av syre och näring till fostret genom vasodilation och kärlnybildning (=angiogenes). Det ser även till att stimulera tillväxt av decidua, uterus och mammarkörtlar. Levern ökar syntesen av koagulationsfaktorer vilket ökar trombosrisken under tidig graviditeten. Östrogen ökar aptiten via leptin och leder till vätskeretention och ödem genom att stimulera vasopressin och oxytocin.

Den ökade syntesen av progesteron och östrogen under graviditet tillsammans med ökning av kortisol modulerar den gravida kvinnans immunförsvar. Det övergår nu från att ha varit ett Th-1-cellmedierat svar (T-hjälparceller) till ett Th2-antikroppsmedierat svar vilket förhindrar avstötningen av graviditeten. Det ökar dock även infektionskänsligheten.

Redogöra för hormonella förändringar under graviditeten

Gonadotropiner, dvs LH, FSH, syntetiseras i hypofysen. **hCG (human chorionic gonadotropin)** bildas uteslutande i placentans trofoblaster. Nivåerna av **FSH** och **LH** är låga under graviditeten medan hCG nivåerna är höga väldigt tidigt. hCG-ökningen leder till att corpus luteum bevaras istället för att degraderas. Det kan därav fortsätta producera **progesteron** som således ökar under graviditeten. Det stimulerar även fetala binjuren att producera **dehydroepiandrosteron (DHEA)** som fungerar som prekursor vid östrogensyntesen.

De **gonadala steroidhormonerna (progesteron och östrogen)** ökar under graviditeten. Östrogenformerna som främst ökar är estriol och estradiol. Progesteron är det primära graviditetsbevarande hormonet som produceras i corpus luteum v. 7-10 och syntetiseras sedan i placenta. *Se mer i ovanstående lärandemål.*

Redogöra för placentas betydelse som metabolt och endokrint organ

Vid utveckling av placenta kommer den utgöras av en moderdel: **gravida endometriet (decidua)** och en fosterdel: bestående av **trofoblaster**. Trofoblasterna växer invasivt i deciduans blodkärl. Det är i deciduan som hormonsyntes sker och fungerar som en immunbarriär.

Placantan är ett metabolt, endokrint och immunologiskt organ samt en arteriovenös fistel. Placenta bildar **HPGH (placentärt tillväxthormon)**, **HPL (humant placentalaktogen)** och **leptin**.

- **HPGH** → ersätter hypofysärt GH (som är en IGF-1-mediator) och orsakar tillväxt av placenta och foster.
- **HPL** → utgör moderns kolhydrat- och fettmetabolism.
- **Leptin** → har hand om placentation (bildning av placenta) och angiogenes (nybildning av blodkärl ur tidigare kärl).

Redogöra för hormonförändringar under förlossning och amning

Förlossningen delas in i tre olika stadier:

1. **Öppningsskedet** → den aktiva förlossningen startar då livmoderhalsen dilaterat 4 cm.
2. **Utdrivningsskedet** → komplett dilatation och barnets framfödande.
3. **Efterbördsskedet** → framfödande av placenta + 2 timmar efter för att risken för blödning är störst under de två första timmarna.

Förlossningen initieras av fostret pga en relativ stress som orsakas av att moderkakan i slutet av graviditeten uppnår sin gräns för syre- och näringstillförsel till det växande fostret. Denna stress stimulerar binjurarna till ökad kortisolfrisättning → **fostrets HPA-axel**. Detta stimulerar placantan till att producera CRH. Detta är en positiv feed-back som är motsatsen till den negativa feed-backen hos vuxna. CRH → ökad syntes av kortisol och DHEA som är prekursor till östrogen. Placantans östrogen ökar således vid förlossningen istället för det progesterondominerade tillståndet som ägde rum under graviditet.

Livmoderkroppen (corpus uteri) och **livmoderhalsen** (cervix uteri) betraktas som två olika organ. Livmoderkroppen är glatt muskelorgan och livmoderhalsen är ett bindvävsorgan. Under graviditeten befinner livmoderkroppen sig i ett vilotillstånd och halsen slutet. Vid förlossningsstart när tillståndet förskjuts från ett progesterondominerat till ett östrogendilaterat tillstånd övergår livmoderkroppen till ett kontraktillstånd och livmoderhalsen mjukas upp och dilateras. Man ser en förändring i progesteronreceptorernas sammansättning i målorganets vävnad → progesteroneffekten minskar i vävnaden = **funktionellt progesteronbortfall**. Detta innebär att hämningen av livmoderkontraktioner bortfaller och muskulaturen får lättare att kontrahera sig. Östrogenet kommer stimulera kontraktion av livmodern då **oxytocin** och **prostaglandinnivåerna nivåerna** ökar. Vidare kommer hämningen av inflammationen i livmoderhalsen bortfalla och får lättare att mjukas upp och dilatera sig. Detta kallas för en inflammatorisk process i livmoderhalsen som leder till en ändrad proteoglykansammansättning

och en isärsprängning av kollagenfibriller som orsakar uppmjukning av vävnaden och medför att den kan dilateras. Även kortisol ökar i moderns cirkulation under graviditeten och förlossningen.

Sammanfattning: Progesteron sjunker medan östrogen, kortisol, prostaglandiner och oxytocin ökar vid förlossningen.

Amning:

Puerperiet = de första 42 dagar efter förlossningen. Då har vi istället låga nivåer av östrogen och progesteron. När kvinnan håller det nyfödda barnet hud mot hud (sensorisk stimuli) kommer hormoner såsom **prolaktin** och **oxytocin** frisätts från moderns hypothalamus/hypofys. Ökning av prolaktin under puerperiet stimulerar produktionen av bröstmjölksämning samt blockerar GnRH-frisättningen → minskar frisättningen av FSH och därmed amenoré (avsaknad av menstruation). Prolaktin hämmar således gonadaxeln. Kvinnor som ammar kan få tillbaka sin mens efter ca 2 år medan kvinnor som ej ammar kan ha amenoré i 1-3 månader. Oxytocin blockerar GH så graviditeten inte växer ohämmat. Oxytocin stimulerar även ejaktionen av bröstmjölksämning samt livmodersammandragningar (uterusinvolution) så att uterus går tillbaka till sitt pre-gravida tillstånd inom 2 månader.

Redogöra för orsaker till spontan abort

30-50% av alla befruktade ägg leder till missfall före slutet av första trimestern pga spontanabort. Har man gjort en abort är risken för en upprepad spontan abort ca 0,5 - 3%.

Följande orsaker har klarlagts till spontan abort:

- **Genetiska** → kromosomavvikelse hos embryot
- **Anatomiska** → ett septum eller muskelknutor i livmodern
- **Hög ålder** hos båda kön
- **Lågt/högt BMI hos kvinnan**
- **Rökning eller högt koffein intag**
- **Autoimmuna sjukdomar**
- **Trombofili sjukdomar**
- **Endokrina sjukdomar** → diabetes, hypothyreos
- **Stress** → adrenalin och noradrenalin samt kortisol leder till en sänkning av östrogen och progesteron.

Känna till etiologi och patogenes för mola hydatidosa och ektopisk graviditet samt komplikationer till dessa tillstånd

Mola hydatidosa (HM) är en genetiskt avvikande graviditet med ett överskott av kromosomer från fadern. Det kännetecknas av en ökad tillväxt av moderkaksvävnad, medan fostret antingen saknas helt eller går under i tidig graviditet. Mola orsakas av en hyperplasi av trofoblaster som i sin tur orsakar förhöjda HCG värde. Kvinnor av asiatiskt ursprung har en liten ökad risk för molagraviditeter. Vid *komplett* mola är hCG nivåer i blodet högre än vid *partiell* mola.

Ektopisk graviditet innebär att det befruktade ägget implanteras utanför livmodern, oftast i äggledaren. I sällsynta fall kan embryot implanteras i fri bukhåla (=abdominell graviditet) och det är ett livshotande tillstånd för kvinnan och sker på t.ex tarmytan eller omentet. Riskfaktorer till abdominell graviditet är ärr och adherenser. Ektopiska graviditeter sker hos 1 % av alla graviditeter.

Känna till graviditetsdiabetes, graviditetshypertoni och preeklampsi

Preeklampsi (=havandeskapsförgiftning) orsakas av felaktig inplantering av embryot. Det kan också bero på patologisk placentation. Trofoblasterna i placentans fosterdel växer invasivt i deciduans (placentans moderdel) blodkärl och omvandlar dessa till lågkapacitanskärl. Om trofoblasten brister uteblir vasodilatationen och risken ökar för preeklampsi. Detta leder till ischemi i placenta samt utsläpp av toxiska substanser. Dessa kan sedan orsaka endotelskada i den maternella blodcirkulationen vilket leder till vasokonstriktion samt läckage av proteiner och vätska ut i interstitiet → minskad plasmavolym → hypertoni samt proteinuri och/eller symptom på vasospasm dvs huvudvärk, epigastralgi, dimsyn, oliguri och tillväxthämmat foster.

Graviditetshypertoni är därav en följd av preeklampsi (*se ovan*).

Graviditetsdiabetes: mängden katabola hormoner ökar såsom östrogen, progesteron, kortisol, placentärt GH (HPGH) och prolaktin → leder till en insulinresistens. Kravet på bukspottkörteln att syntetisera det enda anabola hormonet insulin ökar och om körteln inte klarar det ökade kravet kan den gravida kvinnan drabbas av graviditetsdiabetes.