

Sorterade tentafrågor T3

Innehåller frågor från ordinarie- och omtenta VT12, HT12, VT13 och HT13.



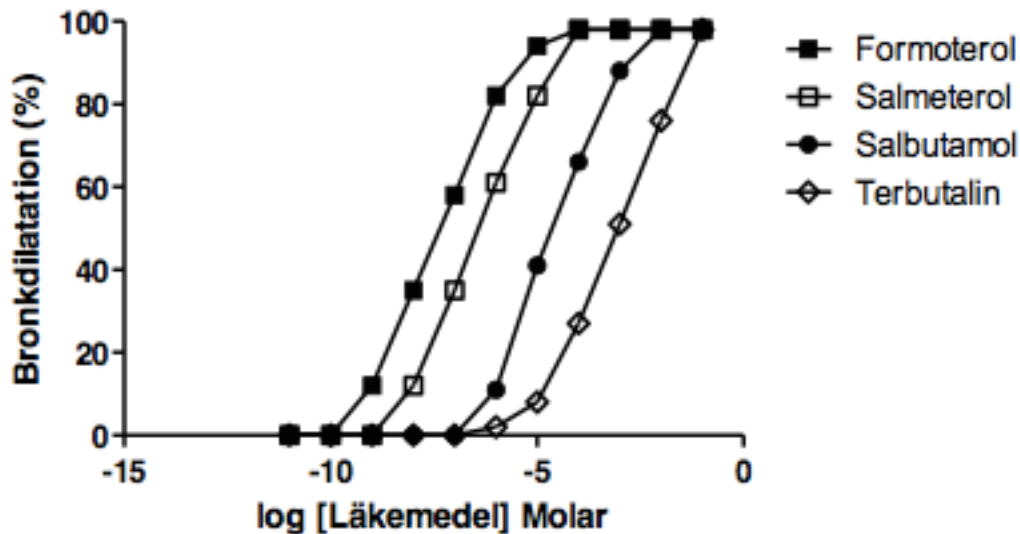
*Vissa frågor kan vara lite godtyckligt sorterade eller ryckta ur sitt sammanhang, men jag hoppas ni får nytta av det här kompendiet iallafall! Lycka till med tentaplugget!
Kram från Ebba Bagge*

Innehållsförteckning

Dag 1 - Farmakologi.....	3
Svar:.....	8
Dag 2 – Celladaption, Celldöd, Åldrande, Inlagringssjukdomar	12
Svar:.....	14
Dag 3 - Hypersensitivitet, Inflammation, Autoimmunitet, Läkning, Stress, Ödem.....	16
Svar:.....	18
Dag 4 - Neoplasi.....	21
Svar:.....	23
Dag 5 – Ateroskleros, Lipidrubbingar	26
Svar:.....	28
Dag 6 - Koagulations- och blodsammansättningssjukdomar	30
Svar:.....	31
Dag 7 & 8 - Hjärt- & kärlsjukdomar	33
Svar:.....	37
Dag 9 - EKG, Arbetsprov	42
Svar:.....	43
Dag 10 - Hypertoni och Glomerulonefriter	45
Svar	50
Dag 11 - Njursjukdomar	54
Svar:.....	57
Dag 12 - Lungsjukdomar	60
Svar:.....	66
Dag 13 – Professionellt och vetenskapligt förhållningssätt.....	72
Svar:.....	80

Dag 1 - Farmakologi

1. Illustrationen nedan visar på den bronkdilaterande effekten i relation till koncentrationen av salbutamol, formoterol, terbutalin och salmeterol. Ranka preparaten utifrån potens. Motivera kortfattat ditt svar! (3p)



2. Vilken av beskrivningarna nedan är mest tillämplig för en fullagonist som formoterol? Motivera kortfattat! (3p)

- (1) Efficacy är noll - Affiniteten är hög
- (2) Efficacy är hög - Affiniteten är hög
- (3) Efficacy är låg - Affiniteten är låg

3. Hur skulle formoterols koncentration-effekt kurva avseende bronkdilatation förändras i närvaro av en icke-kompetitiv beta-adrenerg receptor antagonist? Motivera kortfattat. (2p)

4. Förklara begreppet farmakokinetik och ange vilka huvudprocesser begreppet innefattar? (2p)

5. Definiera begreppet biotillgänglighet samt förklara hur biotillgänglighet påverkas av administrationsätt, absorption, metabolism och utsöndring? (10p)

6. Ange tre viktiga faktorer som kan förklara variabiliteten i läkemedelsmetabolism? (4p)

"Olika preparat tillhörande samma läkemedelsgrupp (t.ex. beta-adrenerga receptorantagonister) uppvisar unika egenskaper från både farmakodynamiska och farmakokinetiska perspektiv."

7. Lista tänkbara farmakodynamiska skillnader som kan finnas hos receptorantagonister tillhörande samma läkemedelsgrupp. (4p)

"Farmakodynamiken beskriver atenolol som en reversibel kompetitiv beta1-selektiv receptorantagonist. I ett experimentellt system in vitro skulle atenolol modulera effekten av adrenalin."

8. Vilket av nedanstående resultat är rimligast om atenolol används tillsammans med adrenalin i ett in vitro experiment? Motivera kortfattat ditt val! (3p)

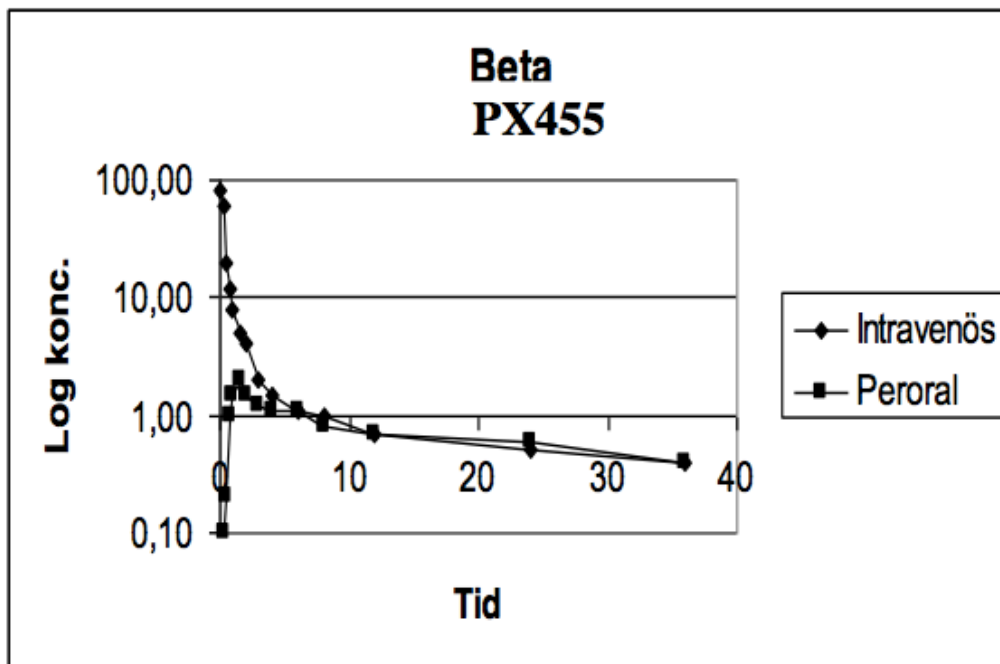
(1) Behandling med atenolol skulle leda till vänsterförskjutning av adrenalins dos-responskurva

(2) Behandling med atenolol skulle leda till högerförskjutning av adrenalins dos-responskurva, utan att påverkar lutningen och magnituden

(3) Behandling med atenolol skulle leda till högerförskjutning av adrenalins dos-responskurva, med en uttalad minskning av lutning och magnituden

" Att utveckla nya läkemedel är en synnerligen tids- och kostnadskrävande verksamhet. Nya preparat måste genomgå omfattande testning dels avseende farmakokinetik och farmakodynamik och dels avseende biverkningar och toxicitet.

För att kartlägga farmakokinetiken av en ny substans så genomfördes följande experiment vid läkemedelsbolaget PharmaX: Till 10 friska försökspersoner gavs vid ett tillfälle en peroral singeldos om 20 mg av substansen PX455 och vid ett annat tillfälle gavs samma substans i singeldos om 20 mg intravenöst. Medelvärden av koncentrationerna vid de olika tidpunkterna redovisas i figuren. Tiden anges i timmar."



9. Förklara varför kurvorna skiljer sig åt mellan 0-5 timmar och varför kurvorna är tämligen lika efter 5 timmar samt hur man principiellt beräknar biotillgängligheten av substansen? (5p)

10. Klopidogrel och omeprazol är båda läkemedel som metaboliseras av enzym som

huvudsakligen finns i levern. Ange fyra viktiga faktorer som kan förklara variabiliteten i läkemedelsmetabolism? (4p)

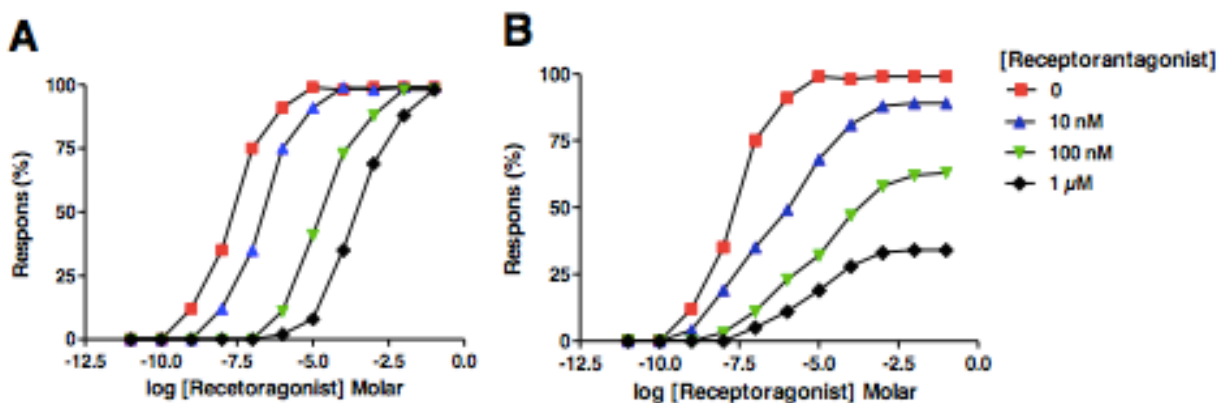
11. I FASS-texten läser du också att klopidogrel är en trombocyttaggregations- hämmare och en prodrog. Vad menas med att läkemedlet är en prodrog? (1p)

12. Du läser vidare att eftersom klopidogrel metaboliseras via enzymet CYP2C19 och att omeprazol kan hämma detta enzym bör man undvika denna kombination av försiktighetsskäl. Beskriv konsekvensen av denna möjliga interaktion. (2p)

13. Cytokrom P450 monooxygenaser så som CYP2E1 spelar avgörande roll vid biotransformationen av läkemedel. Enzymet katalyserar så kallade FAS I reaktioner vilket skapar gynnsammare förutsättningar för FAS II reaktioner. Beskriv vad FAS I och FAS II reaktioner innebär. (3p)

14. Elimination av alkohol kan ske enligt nollte och första ordningens kinetik. Förklara dessa två termer och beskriv när nedbrytningen sker enligt nollte respektive första ordningens kinetik. (5p)

15. Nisse har en även en bakomliggande depressivitet och Nisse beskriver att han självmedicinerar med alkohol mot dessa besvär. Han har tidigare använt SSRI läkemedlet paroxetin mot depression med god effekt. Du bestämmer dig för att pröva detta läkemedel igen. I FASS läser du att Paroxetin metaboliseras huvudsakligen via CYP2D6. Med tanke på leversvikten ordinerar du samtidigt en koncentrations- bestämning av paroxetin efter 10 dagar. När resultatet av koncentrationsbestämningen kommer visar det sig koncentrationen ligger långt under det terapeutiska området. Beskriv möjliga orsaker till detta? (2p)



”Figuren ovan visar på effekten av en reversibel kompetitiv receptorantagonist och en icke-kompetitiv reversibel receptorantagonist på vävnadsrespons stimulerat av en receptoragonist.”

16. a) Vilken av figurerna överensstämmer bäst med en icke-kompetitiv receptorantagonist? Motivera kortfattat. (2p)

b) Receptoragonister kan delas in i fullagonister, partiella agonister och inversa agonister. Baserat på resultaten ovan, vilken slutsats kan du dra av receptoragonisten som användes i försöket. (1p)

c) Uppskatta receptoragonistens EC50-värde. Hur används detta farmakologiska index? (2p)

17. Förklara begreppet distributionsvolym och vad en hög respektive låg distributionsvolym indikerar. (3p)

18. Beskriv de farmakokinetiska processer som påverkar biotillgängligheten av ett läkemedel. (3p)

19. Beskriv begreppet enterohepatisk recirkulation. (2p)

20. Vad karakteriserar ett biologiskt läkemedel? (2p)

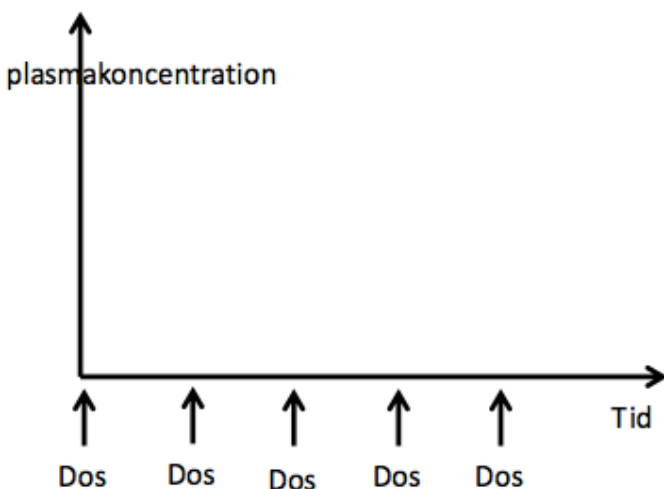
21. a) Förklara begreppet kompetitiv antagonist. (1p)

b) Vad innebär begreppet selektivitet? Förklara gärna med beta-receptor antagonist som exempel! (1p)

22. a) Vilka faktorer kan påverka absorptionsgraden av läkemedel vid per oral administrering (förutom förekomst av mat i magtarmkanalen)? (2p)

b) Ange två andra möjliga exkretionsvägar (förutom njurarna) för läkemedel. (1p)

23. Rita i diagrammet nedan in en plasmakoncentrations-kurva för upprepad per oral administrering av läkemedel. Markera steady-state och terapeutisk bredd på kurvan, samt förklara begreppen (2p)



24. Kolinesterashämmare är exempel på så kallade reversibla enzymhämmare. Vad innebär det principiellt att ett läkemedel verkar reversibelt? (1p)

25. Kolinesterashämmare kan interagera med andra läkemedel. Beskriv på generell

farmakologisk nivå hur läkemedelsinteraktioner kan ske. (2p)

26. ACE-hämmaren Enalapril är en pro-drog, vad innebär det? (1p)

Svar:

1. Svartsförslag: Inom receptorfarmakologin anger potens ett läkemedels effekt i relation till koncentration. Vanligen utgår man från den koncentration av ett läkemedel som ger upphov till 50 % effekt (EC50-värdet). En korrekt receptorfarmakologisk jämförelse av olika läkemedel förutsätter att preparaten har samma verkningsmekanism (t.ex. binder adrenerga beta2-receptorer). Det preparat som har lägsta EC50-värdet har således högst potens (d.v.s. åstadkommer halva maxeffekten vid lägst koncentration). Således har formoterol högst potens, följt av salmeterol och salbutamol. Terbutalin har lägst potens (d.v.s. högst EC50- värde).

2. Svartsförslag: Affinitet speglar bindningsförmågan mellan receptor och agonist. Om affiniteten är hög innebär det att receptorer blir ockuperade av läkemedel redan vid låga koncentrationer av läkemedlet. Efficacy speglar läkemedel-receptor interaktionens förmåga att utlösa en effekt, d.v.s. efficacy speglar effektens magnitud.

Således har en fullagonist som formoterol sannolikt hög efficacy och hög affinitet (ii). Då efficacy är noll binder läkemedlet till aktuell receptor men ingen effekt kan registreras, d.v.s. typiska egenskaper hos en receptorantagonist. Om efficacy och/eller affiniteten är låg är det sannolikt att läkemedlet endast ger upphov till en sub-maximal effekt. Dylika preparat klassificeras som partiella receptoragonister.

3. Svartsförslag: Vid icke-kompetitiv antagonism binder antagonisten och agonisten till olika positioner på receptorn, d.v.s. de "tävlar" inte om samma bindningsplats. Oavsett koncentration kommer agonisten inte att konkurrera ut antagonisten från receptorn, detta oberoende av om antagonisten binder reversibelt eller irreversibelt. Effekten av agonisten minskar gradvis (beroende på koncentration av antagonist) och försvinner helt vid höga koncentrationer av receptorantagonist. Koncentrations-effektkurvans magnitud minskar och dess lutning ökar.

4. Farmakokinetik är läran om läkemedels omsättning i kroppen. Det innefattar följande huvudprocesser: absorption, distribution, metabolism och utsöndring.

5. Svartsförslag: Biotillgänglighet är den andel läkemedel som når systemkretsloppet i oförändrad form. Administreringsätt påverkar – iv=100% biotillgänglighet, övriga administreringsätt <100% beroende på molekylen kemisk/fysikaliska egenskaper, absorptionsgrad och eventuell förstapassagenmetabolism.

Absorption – ju högre absorptionsgrad desto högre biotillgänglighet. Absorptionsgraden beror på administreringsätt, molekylen kemisk/fysikaliska egenskaper mm förstapassagen-metabolism – ju högre förstapassagenmetabolism desto lägre biotillgänglighet. Övrig metabolism påverkar ej biotillgängligheten vid peroral administration.

Utsöndring – påverkar inte biotillgängligheten.

6. Svartsförslag: Svar: Genetiska faktorer (1p), interaktion med andra läkemedel eller andra substanser, (1p), sjukdomsfaktorer (1p), hög eller mycket låg ålder (1p), kön (0,5p).

7. Svartsförslag: Receptorantagonister kan binda kompetitivt eller icke-kompetitivt, reversibelt eller irreversibelt. Receptorantagonister tillhörande samma läkemedelsgrupp kan också skilja sig åt avseende affinitet och selektivitet.

8. Svartsförslag: Behandling med atenolol skulle leda till högerförskjutning av adrenalins dos- responskurva, utan att påverkar lutningen och magnituden. Då bindningen mellan receptorn och läkemedlet är reversibel och kompetitiv kommer adrenalin vid stigande koncentrationer konkurrera ut läkemedlet aktuell receptorn.

9. Svar saknas.

10. Svartsförslag: Genetiska faktorer (1p), interaktion med andra läkemedel (1p, andra substanser exempelvis i kost, (1p) i tobaksrök (1p), sjukdomsfaktorer (1p), kön (1p), och ålder (hög eller mycket låg) (1p).

11. Svartsförslag: Klopido-grel måste metaboliseras för att bilda den aktiva metabolit som hämmar trombocyttaggregation.

12. Svartsförslag: Eftersom klopido-grel metaboliseras till sin aktiva metabolit delvis av CYP 2C19 kan läkemedel som hämmar aktiviteten hos detta enzym förväntas leda till minskade läkemedelsnivåer av klopido-grels aktiva metabolit och därmed utebliven effekt. Den kliniska relevansen för denna interaktion är oklar särskild vid lägre doser av omeprazol.

13. Svartsförslag: FAS I reaktioner katalyseras främst av CYP isoenzym. FAS I reaktionen innebär oxidation/ hydrolys av läkemedlet. FAS I produkten blir mer reaktiv, d.v.s. kommer lättare att kunna genomgå en efterföljande FAS II reaktion. FAS II reaktioner är konjugeringsreaktioner där FAS I produkten kopplas ihop med t.ex. glutation eller glukuronsyra. Ett läkemedel som genomgått FAS I och Fas II reaktioner i levern är vanligen farmakologiskt inaktivt och vattenlösligt (vilket gynnar elimination).

14. Svartsförslag: Första ordningens kinetik: Mängden läkemedel som avlägsnas per tidsenhet är proportionell mot koncentrationen i systemkretsloppet - är koncentrationen dubbelt så hög så är eliminationshastigheten dubbelt så hög, det vill säga dubbelt så många molekyler avlägsnas per tidsenhet.

Nollte ordningens kinetik: Elimination sker genom att halten av läkemedlet minskar med ett visst antal enheter per tidsenhet, oberoende av den aktuella koncentrationen. $T_{1/2}$ är således inte konstant, istället elimineras en konstant mängd läkemedel per tidsenhet.

Första ordningens kinetik för alkohol sker fram till den tidpunkt då nedbrytande enzymer (ffa alkoholdehydrogenas) mättas. Detta sker redan vid en låg koncentration av alkohol (cirka 0,1 promille). Därefter sker elimination genom nollte ordningens kinetik, exempelvis då leverenzymerna mättas vid alkoholmetabolism. Nollte ordningens kinetik upphör när det finns mer tillgängliga enzymer än det finns substrat.

15. Svartsförslag: Tänkbara förklaringar är bristande följsamhet till ordination, dvs Nisse har ej tagit sin medicin under en tid, alternativt att han är en ultrasnabb metaboliserare för

CYP2D6. Individer som är ultrasnabba metaboliserare har subterapeutiska koncentrationer av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av detta enzym och har i regel otillräcklig effekt vid användning av standarddoser. En tredje möjlighet är att någon typ av tekniskt analysfel.

16. a) Svaresförslag: En receptoragonist kan inte konkurrera bort en icke-kompetitiv antagonist från receptorn. Stigande koncentrationer av antagonisten leder till minskad lutning och högerförskjutning av agonistens koncentrations-effekt kurva samt att effektens magnitud undertrycks. Detta ses i B.

b) Receptoragonisten ger upphov till maximal effekt och är sannolikt klassificerad som en fullagonist.

c) Svaresförslag: EC₅₀-värdet är den koncentration av en receptoragonist som ger 50 % av maximalt respons. I detta experiment är EC₅₀-värdet omkring 10⁻⁸M. EC₅₀-värden används för att ranka receptoragonister (som binder samma receptor) utifrån potens och där lågt EC₅₀-värde ger hög potens (låg koncentration krävs för att ge effekt).

17. Svaresförslag: Distributionsvolymen är den volym vätska man skulle behöva lösa ett läkemedel i för att uppnå en bestämd blodkoncentration. Begreppet ger ett mått på hur läkemedlet fördelar sig i kroppens olika vävnader. Hög distributionsvolym indikerar att läkemedlet finns i många olika vävnader. Låg distributionsvolym indikerar att läkemedlet främst är löst i blodet/plasma.

18. Svaresförslag: Biotillgängligheten av läkemedel påverkas av absorptionsgraden och förstapassagenmetabolismen. Förstapassagenmetabolismen kan ske m h a enzymssystem i magtarm-kanalen samt levern, och sker innan läkemedlet når det systemiska kretsloppet.

19. Svaresförslag: Fettlösliga läkemedel/läkemedelsmetaboliter som utsöndras via gallan till tarmen, kan återabsorberas till blodet längre ner i tarmen, ha effekt i kroppen, utsöndras igen via gallan till tarmen osv = enterhepatisk recirkulation.

20. Ett biologiskt läkemedel är ett preparat vars aktiva substans har producerats i eller renats fram ur material av biologiskt ursprung (levande celler eller vävnad) och som på grund av sin komplexitet inte kan karakteriseras enbart genom testning av slutprodukten. Molekylstrukturen hos biologiska läkemedel är känslig för förändringar i tillverkningsmetoden. Små strukturskillnader kan vara svåra att detektera, och därför är en beskrivning av processen och processkontroller en viktig del för att säkerställa produktens kvalitet. För att karakterisera ett biologiskt läkemedel krävs därför en kombination av tester av läkemedelssubstansen och slutprodukten samt kunskaper om tillverkningsprocessen.

Biologiska läkemedel är oftast mycket komplexa, de kan t ex vara:

- Vacciner
- Plasmaderiverade produkter, (t ex albumin, immunoglobuliner, koagulationsfaktorer).
- Antiserum (mot olika typer av gift, t ex ormgift)

- Polyklonala antikroppar, (t ex anti-humant tymocyt-immunglobulin)
- Monoklonala antikroppar
- Enzymer
- Interferoner
- Peptidhormoner
- Peptider
- Vissa komplexa polysackarider (t ex hepariner)
- Avancerade terapier (genterapi, somatisk cellterapi eller vävnadsteknisk produkt)

21. Svaresförslag: En kompetitiv antagonist binder till receptorn på samma bindningsställe som endogen ligand, men utan att resultera i konformationsförändring i receptor vilket ger uteblivet cellsvar. Selektivitet innebär att substansen har högre affinitet för viss målmolekyl, t ex beta1-selektiva receptor antagonist har högre affinitet för beta1-receptorn jämfört med beta2-receptorn.

22. Svaresförslag: Absorptionsgraden av läkemedel av per oral administrering kan påverkas av beredningsform (t ex läkemedel i lösning absorberas bättre än läkemedel i tablettform), läkemedelsubstansens fysikalisk/kemiska egenskaper, tarmmotilitet samt känslighet för pH och enzymer i magtarmkanalen. Andra exkretionsvägar är bl.a. feces (via gallan), lungorna, svettkörtlar.

23. Svaresförslag: Steady state=jämviktskoncentration dvs. given dos = eliminerad dos. Steady state uppnås efter 3-5 halveringstider. Terapeutisk bredd är intervallet i plasmakoncentration mellan minsta effektiva koncentration och maximalt säkra koncentration.

24. Svaresförslag: En läkemedelsmolekyl som binder reversibelt till sin målmolekyl betyder att den binder med en kemisk jämvikt $LM+MM \rightleftharpoons LM-MM$, dvs. molekylerna kommer att släppa bindningarna till varandra igen.

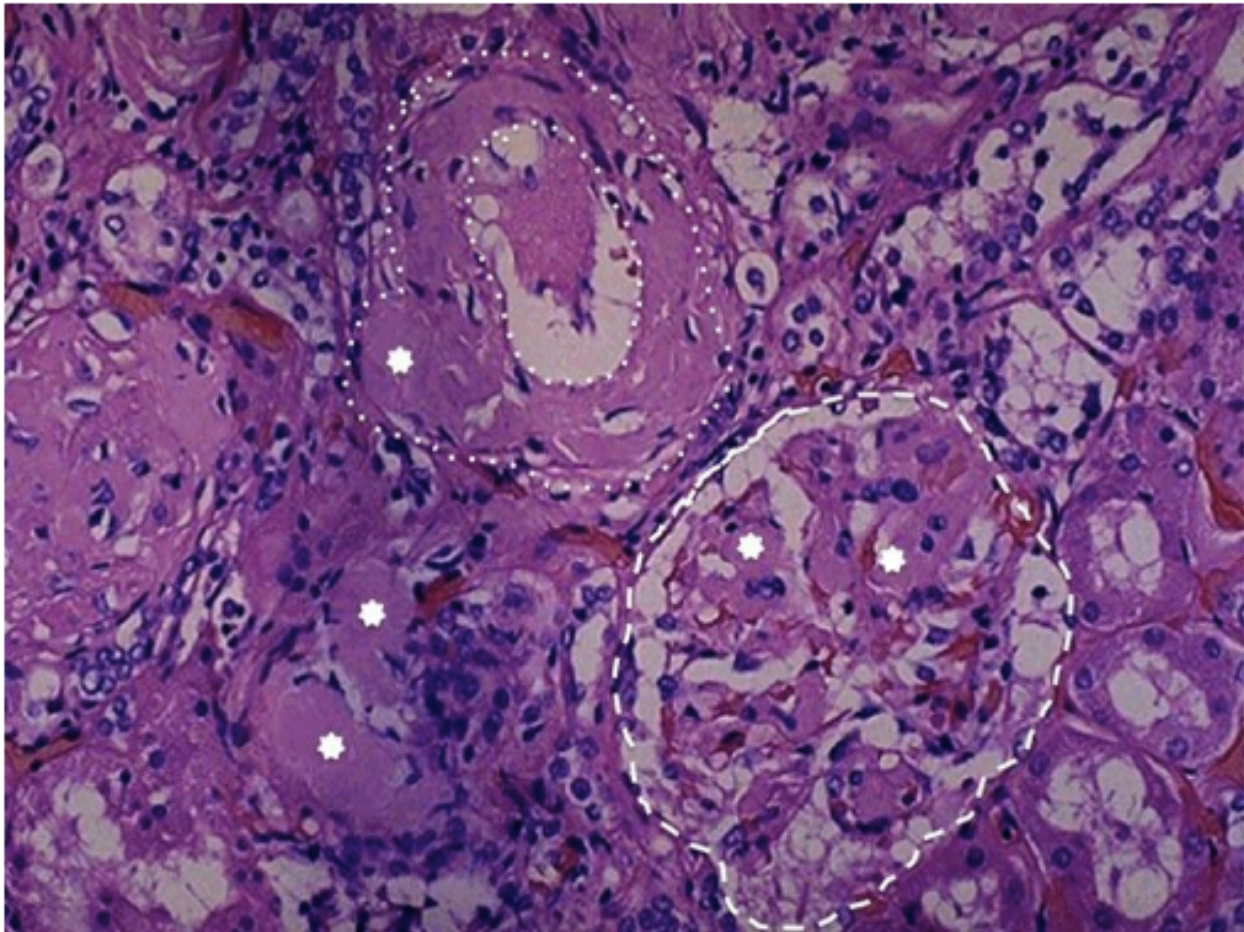
25. Svaresförslag: Läkemedelsinteraktioner kan ske på farmakokinetisk (en läkemedelsmolekyl kan påverka absorption, distribution, metabolism eller exkretion av annat läkemedel) eller farmakodynamisk (verka på samma endogena målmolekyl med antingen samma eller motsatt effekt) nivå.

26. Svaresförslag: Enalapril måste metaboliseras in vivo till sin aktiva form enalaprilat.

Dag 2 – Celladaption, Celldöd, Åldrande, Inlagringssjukdomar

"Axel Persson, 70 år, pensionerad f d betongarbetare, har de senaste månaderna noterat tilltagande smärtor i vänster ben. Besvären kommer endast i samband med promenader. Elis tvingas ofta stanna en kortare stund varvid besvären släpper och han kan promenera vidare. Emellertid tycker han att detta inkräktar på hans livskvalitet varför han uppsöker dig på vårdcentralen."

1. Vilken diagnos misstänker du? (1p)
2. Redogör för patofysiologin som ligger till grund för smärtan vid detta tillstånd. (2p)
3. Vad är det som Du ser i de markerade områden som kan ge Dig misstanke på en speciell diagnos? Bilden visar dels en artär (överst-prickat) dels en glomerulus (nederst-streckat). De fem områdena med en stjärna är speciellt intressanta. (2p)



"Brita remitterades till njurmedicin, där man beslutade att utföra en njurbiopsi. Ett snitt färgat med hematoxylin och eosin visade på amyloidinlagringar. Amyloidos, som ingår i gruppen inlagringssjukdomar, en grupp som är heterogen vad gäller prevalens, allvarlighetsgrad och underliggande mekanismer."

Tre exempel på sådana sjukdomar är steatos, alfa-1-antitrypsin, och antrakos. Karakterisera följande punkter för de tre olika inlagringssjukdomarna ovan:

4. Vilken substans som inlagras?(1,5p)

5. Mekanismen för inlagringen?(3p)

6. Om det är en genetisk betingad sjukdom: hur ärvs den? (1,5p)

7. Vad är det som lagras in vid amyloidos och vilken histologisk specialfärgning kan man använda för att bekräfta att det amyloid men ser? (2p)

8. Namnge ytterligare tre generella proteinstrukturer som existerar i människokroppen (exklusive "beta pleated-sheet strukturen")! (2p)

9. En njurbiopsi ger förutom diagnosen även värdefull prognostisk information. Hur hade man på ett annat, enklare sätt kunnat bekräfta själva diagnosen generaliserad amyloidos morfologiskt? (1p)

10. När det gäller proteiner som inlagras i ett organ, till exempel amyloidos, är det ofta önskvärt att få ytterligare information. I t.ex. amyloidos finns det ett 30-tal varianter som kan ha prognostisk betydelse. Hur kan Du få reda på vilken protein det är frågan om? Ditt svar skall vara generellt och inbegripa fyra olika metoder! (2p)

"Britas fall gjordes immunhistokemi och serum amyloid A (SAA) påvisades i de kongofila lesionerna. Detta är typiskt för en så kallad sekundär amyloidos eller AA amyloidos. Brita har en generaliserad amyloidos, trots detta är det inte alls säkert att det är amyloidosen som ger henne hjärtsvikt, eftersom det är ovanligt att AA-amyloidos sätter sig i hjärtat och kronisk hjärtsvikt på ischemisk basis är en vanlig sjukdom i hennes ålder. Hjärtbiopsi skulle kunna ge svaret men ett sådant svar lär inte påverka handläggningen."

11. Du har ändå bestämt dig för att försöka behandla hennes amyloidos. Vad ska ett läkemedel ha för egenskaper för att kunna stoppa sjukdomsförloppet? (2p)

Svar:

1. Claudicatio Intermittens.

2. Svartsförslag: Muskulär ischemi ger smärta. Den anaeroba metabolismen som ischemin ger upphov till medför frisläppande av laktat, H⁺ och även K⁺ vilka stimulerar kemoreceptorer. Det förlångsammade blodflödet kan också ge ansamling av histamin, kininer och proteolytiska enzym vilka kan vara smärtgenererande.

3. Amyloidos.

4. Intracellulärt fett i cytosolen; alfa-1-anti-trypsin; kolpartiklar

5. Leverförfettning: abnorm inlagring av triglycerider i parenkyma celler. Minst 6 olika mekanismer; alla är reversibla. Stromal fett infiltration: matura fettceller i bindväven.

Brist av proteasinhhibitorn alfa-1-anti-trypsin; blockering av proteinmognaden mellan endoplasmatiska retikulum och Golgiapparaten, och mutation av aminosyra blir proteinet ansamlat i lever cellerna.

Kolpartiklar i lunga och regionala lymfkörtlar

6. Speliotes et al. (2011 PLOS Genetics) har beskrivit att ca 27 % av variabiliteten när det gäller leversteatos är genetiskt/ärflikt betingad.

alfa-1-antitrypsinbrist ärvs som en autosomal recessiv sjukdom. I Sverige är det kring 1/2000 levande födda, men mindre än 15% får leversjukdom. Genlokus heter Pi och över 100 isoformer av proteinet är kända, de mest frekventa är PiS och PiZ. 95% av de som drabbas av leversjukdom är homozygota för PiZ. En missense mutation i genen ger upphov till byte av lysin till glutamat i proteinet.

Ej något känt.

7. Svartsförslag: Protein med abnorm konfiguration lagras in. Amyloid kan påvisas med Kongorött.

8. Svartsförslag: Alfa-helixar, random loops, (beta pleated-sheet): sekundära strukturer. Fiber proteiner och globulära proteiner: kvartära strukturer.

9. Svartsförslag: Bukfetttsbiopsi, i Linköping skriver man en remiss till punktionsmottagningen.

10. Svartsförslag: Typningen av proteinerna som inlagras gör man med:

- Immunhistokemi/immunofluorescens, och immunelektronmikroskopi med specifika antikroppar
- Western-Blotting
- Extraktion och aminosyresekvensering av proteinet

– Proteomics, elektrofores i 2D-format och/eller och masspektrometri.

11. Svartsförslag: Bildningen av SAA styrs av liknande cytokiner som styr CRP (IL-1 och IL-6) och genom att dämpa den kroniska inflammationen så sänks plasmanivåerna av SAA. Den bästa behandlingen är därför att behandla grundsjukdomen mer aktivt med kraftiga anti-inflammatoriska läkemedel. I Britas fall genom t ex TNF-alfa hämmare. Redan efter den första injektionen av sådant läkemedel sjönk hennes CRP och SAA nivå ner till normala nivåer och efter 2 år började hennes proteinuri att sakta minska. Tyvärr påverkades inte hjärtsvikten av detta, utan denna förvärrades långsamt.

Dag 3 - Hypersensitivitet, Inflammation, Autoimmunitet, Läkning, Stress, Ödem

1. Vad är stress?
 2. Beskriv några exempel på hur stress och psykosociala faktorer kan relateras till biologiska sjukdomsmekanismer. (3p)
 3. Axel har ett svårläkt sår på foten. Beskriv den normala sårläkningsprocessen. (5p)
 4. Sår läkningen sker i olika faser; Inflammationsfasen, Proliferationsfasen (nybildningsfasen), Remodelleringsfasen (ombyggnadsfasen). Diskutera utifrån tryckmättningsresultaten (Ankel/Brachial index är 0.3 i vä ben och 1.0 i höger ben, symptom och ankeltryck tyder på kritisk ischemi) de skillnader som gör att Axels sår inte läker på det normala sättet utan är svårläkt. (3p)
 5. En del i sår läkningsprocessen är reepitelisering av ytan. Redogör för hudens normal histologi. (2p)
 6. Vilka andra lokala faktorer vill du utesluta vid Axels sår som kan påverka sår läkning negativt? (2p)
 7. Du har inte tagit så mycket anamnes från Axel. När du ska frågar honom vidare, vilka andra systemiska faktorer beaktar du som kan påverka sår läkning? (3 p)
 8. Nybildning av kärl är kritisk i sår läkningsprocessen. Beskriv stegen i hur nya kapillärer utvecklas (angiogenes). (2p)
 9. Tänk om man kunde odla nya kärl till Axel. Kanske skulle man kunna ta hjälp av endotelial progenitor cells, ett slags stamcell. Vilka karaktäristika har olika typer av stamceller gemensamt? (2p)
- "Du får även svar på följande prover: B-leukocyter $11 \times 10^9/L$ (ref: $4-9 \times 10^9/L$), B-SR 85 mm (ref: <20 mm), S-CRP 50 mg/l (ref: <10 mg/l)."*
10. Vad är din tolkning av svaren på B-leukocyter, B-SR och S-CRP, motivera ditt svar? (2p)
 11. Definiera kort begreppet inflammation och ange när tidsmässigt en inflammation anses som kronisk! (3p)
 12. Ange 4 exempel på orsaker till kronisk inflammation! (2p)
 13. Vilka olika mekanismer finns det bakom autoimmun sjukdom? (2p)

14. Man vet inte exakt vilken roll tymus har i utvecklingen av autoimmuna sjukdomar. Tymus har fysiologiskt en viktig roll för mognaden av immunförsvaret. Diskutera hur störningar i tymus fysiologiska funktion skulle kunna bidra till autoimmunitet.

15. Den kraftiga kroniska inflammation som uppstår i blåsväggen hos Lars kommer att leda till celledöd, förhoppningsvis även av kvarvarande tumörceller. På vilka sätt kan celler dö? Vad är skillnaden mellan dessa? Beskriv både ur ett fysiologiskt och morfologiskt perspektiv. (4p)

"Du träffar Lars ett år efter avslutad behandling när han kommer för kontroll på urologen där du nu arbetar. Du utför cystoskopi, det ser fint ut. Inga tecken till tumörrecidiv vilket bekräftas av den cytologiska undersökningen av den samtidigt tagna blåssköljväska."

16. Lars har googlat och läst att även det normala blåsepitelet blir skadat av den behandling han fått. Hur kan blåsepitelet se helt oskadat ut idag? Förklara (Du får använda medicinska termer). (2p)

"Jens ingick i en forskningsstudie. Därför analyserades ytterligare prover som erhöles genom BAL, som förutom celler kan påvisa proteiner och inflammatoriska substanser. BAL från Jens hade ett starkt inslag av cytokinerna IL-12, IL-1b, IL-6, INF-gamma och TNF."

17. Med hänsyn till Dina kunskaper i immunologi, hur tolkar Du detta resultat? (2p)

18. Det finns olika metoder för att laborativt detektera en antikropp, i detta fall mot acetylkolinreceptorer, i ett blodprov. Förklara hur en sådan metod fungerar. (2p)

Svar:

1. Svartsförslag: Stress är resultatet av en obalans mellan exponering för stressorer och individens kapacitet att möta dessa.

2. Svartsförslag: Några av de centrala mekanismer som påverkas av psykosociala faktorer och stress är HPA axel, inflammation (IL6, CRP), katekolaminer, fibrinogen, heart rate (HR) variability, endotelfunktion och trombocytadhesivitet. Stress, särskilt kronisk stress med utmattning (vital exhaustion, depressivitet) är relaterade till minskad dynamik i HPA axeln, ökade nivåer av inflammatoriska markörer och fibrinogen, lägre HR variabilitet ökad trombocytadhesivitet med det omvända för psykologiska resurser (coping, self esteem, KASAM).

3. Svartsförslag: Läkningen sker i olika faser; Inflammationsfasen, Proliferationsfasen (nybildningsfasen), Remodelleringsfasen (ombyggnadsfasen). Viktiga begrepp när dessa beskrivs är Akutinflam, Cytokiner, Fibroblaster, Smärta, Regeneration, Migration + proliferation, Angiogenes, Granulationsvävnad, Reepitelialisering, ECM proteiner, Kollagen deposition och remodellering.

4. Svartsförslag: Det finns många faktorer som kan påverka sårhelingsprocessen i negativ riktning och förhindra att vävnadsdefekten inte epitelialiseras. Oberoende av orsaker (t.ex. tryck, ischemi, nutrition, infektion) beror detta på att samspillet i helingsprocessen störts vilket leder till vävnadsnedbrytning. När ett kroniskt sår utvecklas föreligger oftast en inflammatorisk reaktion i dess omgivning vilket gynnar bildning av matrix-nedbrytande proteaser. Om vävnadsnedbrytningen är större än vävnadsnybildningen ökar såret i storlek.

5. Stratum basale, spinosum, granulosum, corneum, subkutan vävnad.

6. Svartsförslag: Infektion, tumör, främmande kropp, lokal/storlek/typ av skada påverkar också läkningen.

7. Svartsförslag: Venös insufficiens, diabetes/metabol sjukdom, hypertoni, vaskulit, nutrition, hormonrubbningar, rökning, övriga systemsjukdomar som hjärtsvikt, KOL etc.

8. Svartsförslag: Degradering av BM, "capillary sprout", Migration + chemotaxis, Proliferation, Lumenformation, mognad, tillväxthibering, Permeabilitetsreglering.

9. Svartsförslag: Långtids proliferation, odifferentierade, kan differentieras och bli specialiserade celltyper.

10. Svartsförslag: Kronisk inflammation. Leukocyter, CRP och SR stiger alla vid inflammation. Leukocyter och CRP stiger snabbt medan SR tar längre tid, en påtaglig stegring av SR i kombination med blygsamma till måttliga stegringar av de två första parametrarna talar för en kronisk process.

11. Svartsförslag: En lokal reaktion på cellskada, som innefattar dilatation av kapillärer, infiltration av leukocyter, rodnad, värmekänsla, och smärta, som skall avlägsna det

utlösande agens. Tillståndet måste föreligga i minst 2 veckor innan det betraktas som kroniskt.

12. Svarsförslag:

Progress av akut inflammation vid:

- svår vävnadsdestruktion
- persisterande patogen
- främmande kropp
- nedsatt immunokompetens
- defekter i leukocytfunktioner

Recidiverande Attacker av akut inflammation.

De novo:

- intracellära infektioner (vissa bakterier, virus)
- svampinfektioner
- autoimmuna sjukdomar

13. Det finns ett brett spektrum av autoimmuna sjukdomar som varierar mellan organ-specifika (ofta T-cells medierade) till icke organ-specifika (ofta relaterade till immunkomplex). Enligt Coombs and Gell kan autoimmunitet uppstå mot ytantigen/receptor (exempelvis autoimmun hemolytisk anemi), genom immunkomplex mot antigen (exempelvis kärnantigen i SLE), eller genom T-cells medierad immunitet (exempelvis reumatoid artrit). Mer nyligen har flera undantag till Coombs & Gell klassificering visats men dessa behöver inte redogöras för.

14. Svaresförslag: I tymus sker en viktig process i toleransutvecklingen, nämligen selektion av T-celler. Många olika sorters T-celler tillverkas men bara de funktionella (som reagerar på icke kroppseget antigen) ska vara kvar. Detta innebär att icke fungerade celler väljs bort (positiv selektion) och att T-celler som reagerar på kroppsegna antigen väljs bort (negativ selektion). De celler som klarar båda selektionerna släpps ut i blodbanan. En störning i den negativa selektionen skulle kunna leda till att T-celler som reagerar på kroppsegna agens, tex AKR, finns kvar och släpps ut i cirkulationen. Dessa kommer då att kunna starta (auto)immuna processer. Detta är en förenklad modell, till detta finns även ett flertal alternativa reglerande faktorer som kan vara viktiga i olika situationer.

15. Svaresförslag: Fysiologiskt: Nekros motsvarar celldegradering pga. irreversibel exogen skada (1p). Apoptos definieras som programmerad celldöd och är involverad i flertal fysiologiska processer ex. embryologi, homeostas, immunreglering, åldrade och exogen skada (1p). Morfologiskt: Apoptos: cellkrympning, kromatinkondensering och fragmentering, cytoplasmatisk budding, apoptotiska kroppar och fagocytos. (1p) Nekros: klumpig kromatin, svullnad av organeller, membranskada (1p).

16. Svaresförslag: Urothel har stark förmåga till regeneration, både vid mekanisk skada och inflammatorisk skada. Läkning sker genom re-epitelialisering. Progenitorceller i sårkanterna migrerar ut till såret och mitosfrekvensen ökar. För att denna epitelialisering

ska kunna ske måste progenitorcellerna vara förankrade till underliggande kollagen. När sårytan är täckt av epitelceller uppstår en kontaktutlöst hämning av cellnybildningen.

18. Svartsförslag: AKR-ak i blodet är ett protein och kan detekteras med specifik antikropp. Det kan göras med olika metoder t.ex. ELISA eller Western Blot. Den valda metoden ska beskrivas.

Dag 4 - Neoplasi

1. Vad karakteriserar funktionen hos en tumörsuppressorgen? (2p)

2. Vad menas ubiquitinerings och vad har det för konsekvens? (2p)

"Viktiga målproteiner för är VBC-komplexet är HIF-subenhetererna HIF1- α och HIF2- α (HIF = hypoxia inducible factor). Vid normal syrgastension har HIF1- α och HIF2- α mycket kort halveringstid, medan hypoxi leder till ökade halter. Avsaknad av VHL-proteinet leder till hög HIF-aktivitet oberoende av syrgastensionen. HIF verkar som en transkriptionsfaktor."

3. På vilket sätt kan ökad HIF-aktivitet underlätta tumörprogression? (2p)

4. Vilka egenskaper måste en tumörcell besitta för att kunna metastasera? (3p)

"Till VHL-sjukdomen hör en ökad risk för en tumörtyp som kallas feokromocytom."

5. Var sitter sådana tumörer och vad brukar de ge för symtom? (2p)

6. Det finns mer än 1000 beskrivna mutationer i FBN1 (fibrillin) genen och beroende på vilken typ av mutation som finns, så skiljer sig konsekvenserna för proteinet. Beskriv vilka huvudtyper av genetiska förändringar en gen kan drabbas av och vilka konsekvenserna blir för proteinet. (6p)

7. Den mikroskopiska undersökningen visar att det rör sig om urothelial cancer in situ. Blåskölvätskan visar gravt atypiska celler vilket stödjer diagnosen. Förklara begreppet cancer in situ ur mikromorfologiskt perspektiv och den prognostiska betydelsen av detta fynd. (3p)

8. När cancer in situ utvecklats i Lars urothel har det skett mutationer som leder till förlorad tillväxtkontroll och malign transformation. Redogör för de två huvudgrupperna av gener involverad i malign transformation. Välj en gen ur varje grupp och förklara utifrån deras normala funktion hur mutationen ger upphov till förlorad tillväxtkontroll. (4p)

9. Vad vill du fråga Lars om för att få veta om han har några riskfaktorer för blåscancer? (1p)

10. Resonera hur dessa riskfaktorer som Lars har kan ge upphov till tumörutveckling på molekylär nivå? (2p)

"Vid utvalda fall genomgår patienter med myastenia gravis tymektomi eftersom det är vanligt med tymushyperplasi (80%) och thymom (10%). Tymom är en neoplasi som ofta är benign men som kan ha malign karraktär."

11. Beskriv generella skillnader mellan en hyperplasi respektive en neoplasi. (3p)

12. Vilka generella cellulära förändringar skulle du leta efter i mikroskopet som tecken till neoplastisk omvandling? (2p)

"Du har påbörjat din fördjupningsstudie. Forskargruppen där du gör dina studier arbetar med cellodlingsförsök. Du arbetar med en cellinje som kallas HeLa, etablerad 1951 från Henrietta Lacks, en patient med cervixcancer. HeLa cellerna är den äldsta humana cellinjen."

13. Hur kan dessa celler fortfarande vara vid liv? (1p)

14. HeLa cellerna prolifererar onormalt snabbt, även jämfört med andra cancerceller. Liksom många andra cancerceller har HeLa-celler aktivt telomeras under celldelningen. Hur kan det förklara cellernas överlevnad? (1p)

15. Många egenskaper hos en stamcell liknar cancercellens egenskaper. Förklara fyra mekanismer som gör att deras beteende trots allt skiljer sig från varandra? (4p)

16. Hur kan ökad celldelning ge upphov till genetisk modifikation? (2p)

17. För dina studier vill du inducera extra mutationer i din cellinje. På vilka olika sätt kan du åstadkomma detta? Förklara hur dessa orsakar mutationer i cellernas DNA. (3p)

18. Idag vet vi att de flesta fall av cervix cancer orsakas av infektion av humant papillomvirus (HPV). I Henrietta Lacks fall var det högrisk HPV typ 18 som orsakade cancerutvecklingen. Förklara hur ett virus som HPV kan orsaka att cervix epitelcellerna transformeras till cancerceller? (3p)

19. Hur kan du analysera dina celler för att övertyga din handledare att du har lyckats inducera nya mutationer? Beskriv kort hur lämplig metod fungerar. (3p)

Svar:

1. Svartsförslag: En tumörsuppressorgen karakteriseras av att båda allelerna måste inaktiveras för att sjukdomen skall bryta ut (tumören skall bildas). Vid ärftlig cancer så ärvs en mutation (i detta fall i VHL genen) i den ena allelen och ytterligare en inaktiverande mutation som drabbar sedan den kvarvarande "friska" allelen senare under livet.

2. Svartsförslag: Ubiquitin är ett litet (ca 8,5 kD) intracellulärt protein. När detta binds till andra proteiner (dvs dessa ubiquitineras) så märks dessa för nedbrytning i cellens proteasomer.

3. Svartsförslag: HIF stimulerar bl a kärlnybildning vid hypoxi och därmed en förbättrad syrsättning av celler (tumörceller som växer snabbt) som varit hypoxiska. Detta stimulerar tumörcellsöverlevnad. HIF påverkar också glukosmetabolism, apoptos och en rad andra viktiga cellulära funktioner.

4. Svartsförslag: Utöver förändringar (mutationer) i gener som driver på proliferation, inhiberar apoptos, stimulering av nykärnbildning behövs också aktivering eller mutation av gener som är viktiga för att bryta barriärer (proteaser, kollagenase), för en ökad och okontrollerad aktivitet i tex tumörcellen, som då kan växa in i blodkärl, lymfkärl och transporteras med blod/lymf flödet till organ där kärlträdet är trångt, vilket gör att tumörcellerna "fastnar" och kan fortsätta sin proliferation på denna nya plats. Olika ytproteiner på tumörcellerna som felregleras kan också bidra till att cellerna fastnar i specifika organ. Den metastaserande cellen måste också kunna överleva i blodbanan och undgå attacker från komplementsystemet.

5. Svartsförslag: De sitter i binjuren (märgen) eller längs den sympatiska gränssträngen. De ger hormonella effekter eftersom de hormoner (adrenalin, noradrenalin) som produceras där överuttrycks och ger bl a högt blodtryckt (sekundär hypertoni), huvudvärk, svettningar, palpitationer.

6. Svartsförslag: Huvudtyper av genetiska förändringar och deras konsekvenser är:
-basparssubstitution, kan ge ingen effekt (silent mutation), utbyte av aminosyra missense mutation), bildande av ett stop kodon (non-sense mutation) ger en trunkering av proteinet, förkortat protein.
-mutation i konserverade mRNA splice site, kan ge deletioner/additioner av hela exoner, med dess genetiska kod och förändringar av proteinet
- addition/deletion av baser ger upphov till läsrams förskjutning av den genetiska koden, och ett helt förändrat protein. Läsrams förskjutningen resulterar oftast i bildningen av ett stop kodon och en prematur trunkering av proteinet. Är läsrams förskjutningen multiplar av tre baser blir addition/deletion av n antal aminosyror.

7. Svartsförslag: Grav dysplasi föreligger i urothelet. Det innebär att det finns arkitektoniska störningar (oordnad växt) och avvikande cell och kärnutseende, t.ex. anisonucleos (varierande storlekar), pleomorfi (oregelbunden form) och hyperkromatiska kärnor (ökad mängd kromatin). Det dysplastiska urothelet avgränsas av basalmembranet (preinvasiv). Avsaknaden av invasiv växt har ett starkt positivt prognostiskt värde i flera cancertyper.

Vid fynd av CIS i blåsan krävs dock försiktighet i tolkningen då tumören ofta är svåravgränsad och det inte är ovanligt med intilliggande invasiv växt vilket påverkar den kliniska handläggningen.

8. Svartsförslag: Onkgener: kodar för proteiner som främjar tillväxt, t.ex. tillväxtfaktorer, tillväxtfaktorreceptorer, signalvägar (ras), cellcykelregulatorer (cyklin D) (0,5p)
Tumörsuppressorgener: involverade i tillväxtkontroll/inhibering, t.ex. Rb, P53, BRCA (0,5p)
(Andra processer: apoptosreglering: reglerar programmerad celldöd, t.ex. bcl-2, bax; DNA-reparation) Resten av svaret (3p) beror på vilka gener som väljs men man förväntas redogöra för hur genprodukterna fungerar på molekylär nivå, hur de interagerar med andra.

9. Svartsförslag: Rökning och Arbetsmässig exponering för vissa kemikalier, t.ex. inom färgämnesindustrin, är riskfaktorer för blåscancer.

10. Svartsförslag: Man bör diskutera ansamling av toxiska ämnen i urinen, påverkan på urothelcellerna, ökad risk för mutationer inklusive onkgener och tumörsuppressorgener.

11. Svartsförslag: Hyperplasi = "förhöjd växt"
Hyperplasi innebär ökning av antal celler på grund av cellnybildning (till skillnad från när celler ökar i storlek = hypertrofi). Hyperplasi är en fysiologisk respons till specifika stimuli. De hyperplasiska cellerna har samma genuppsättning som omkringliggande vävnad och styrs av normala regulatoriska mekanismer.

Neoplasi = "ny växt"

Neoplasi är en process som innebär cellproliferation som frångår normala styrmekanismer. Neoplasier kan vara benigna eller maligna. Ofta bär de neoplastiska cellerna på en genförändring som skiljer sig från övrig normalvävnad. Proliferationen av dessa celler leder till en klonal cellpopulation (vilket kan användas i diagnostiskt syfte). Det har dock visat sig att inte alla neoplasier är monoklonala varför detta inte är ett krav som måste uppfyllas för att kallas för neoplasm.

12. Svartsförslag: Du letar efter kärn- och celltypi, pleomorfi, hyperkromasi, nukleoler, mitoser, ökad cellularitet, proliferation av en celltyp.

13. Svartsförslag: HeLa cellerna har immortaliserats och kan dela på sig obegränsat antal gånger in vitro så länge grundläggande behoven, såsom tillgång till näring, tillgodoses.

14. Svartsförslag: Att telomeras är aktivt förhindrar den stegvisa förkortningen av telomererna som är inblandad i åldrande och slutligen celldöd.

15. Svartsförslag: Här finns många olika möjliga svar. För poäng ska man relatera mekanismen till hur det ser ut i en cancercell och i en stamcell.

16. Ökad celldelning ökar risken för slumpmässiga kopieringsfel av DNA, särskilt om det finns fel i reparationssystem.

17. Svaresförslag: Exempel på mutationskällor är strålning, vissa kemikalier och virus. För poäng ska man förklara hur var och en orsakar mutationer.

18. Svaresförslag: HPV-infektionen leder till produktionen av virusproteiner E6 och E7. E7 binder till pRb, ett protein som reglerar värdcellens celldelning. I normala fall avsluts celldelning då pRB binder transkriptionsfaktorn E2F men E7 binder hårdare till pRb än E2F och tar dess plats och på så sätt förhindrar att celldelningen avbryts. E6 binder till p53, en transkriptionsfaktor som vid genomskadade signaler apoptos. Således har HPV-infektion effekter på fortsatt proliferation och minskad celldöd genom apotos. Andra egenskaper som kännetecknar malignitet är förmågan att replikera oändligt många gånger, kunna tillgodose adekvat blodtillförsel genom angiogenes, och kunna invadera andra vävnader och bilda metastaser.

19. Svaresförslag: Det finns olika sätt att detektera avvikelser i DNA, exempelvis PCR (polymeraskedjereaktion/polymerase chain reaction), pyrosekvensering, Sanger sekvensering. Minst en av dessa ska beskrivas för att få poäng. Den vanligaste, PCR, går ut på att amplifiera en viss DNA-sekvens med hjälp av DNA-polymeras. Man använder sig av två korta DNA-snuttar (så kallad primers) som binder till vardera av ursprungs-DNA:ts strängar. Först denatureras DNA-strängarna vid hög temperatur (94-96°C). När lösningen med de denaturerade DNA-strängarna får svalna kan primrarna binda till ändarna av den sekvens som ska kopieras (hybridisering). Ett enzym, DNA polymeras, börjar vid primern och bygger en ny DNA-sträng. Sedan körs programmet om, denaturering, hybridisering, polymerisering, i ungefär 20-30 cykler. Resultatet (den amplifierade DNA-produkten eller amplicon) kan visualiseras på gel eller med hjälp av fluorescensmolekyler.

Dag 5 – Ateroskleros, Lipidrubbingar

”Du förklarar för Axel att den mest sannolika orsaken till hans besvär är att det har uppkommit förträngningar i benens pulsådor.”

1. Redogör för den förhållande teorin bakom uppkomsten av dessa förträngningar. (2p)

”Den mest vedertagna hypotesen om uppkomsten av aterosklerotiska plack benämns Response-to- Injury Hypothesis. Enl. denna så uppkommer ateroskleros till följd av en strukturell eller funktionell endotelskada som i sin tur leder till en kronisk inflammatorisk reaktion i kärlväggen.”

2. Vilka tänkbara faktorer kan initiera denna endotelskada? (2p)

3. Nisse har under lång tid överkonsumerat alkohol. Beskriv hur och var alkohol bryts ned i kroppen? (2p)

”Sven Pettersson är 35 år gammal och har rökt sedan han var tonåring. Hans far dog av en hjärtinfarkt vid 45 års ålder och hans mor var 42 år gammal när hon dog av en stroke. Sven har fyra bröder, varav två genomgått kranskärlskirurgi och en nyligen genomgick ballongvidgning med stentimplantation i höger kranskärl. Den fjärde brodern har emigrerat till USA och Sven har inte hört av honom sedan dess. För sex månader sedan togs ett blodprov på Sven i samband med en kontroll på företagshälsovården och resultaten visas nedan.

P-Kolesterol 10,2 mmol /L P-HDL Kolesterol 0,9 mmol /L P-LDL Kolesterol 5,2 mmol /L P-Triglycerider 2,0 mmol /L (målvärde <5,0 mmol /L) (målvärde > 1,0 mmol /L) (målvärde <3,0 mmol /L) (målvärde <2,0 mmol /L)”

4. Vad är den mest sannolika diagnosen bakom Svens lipidrubbing? Motivera. (3p)

5. Beskriv den farmakologiska mekanismen bakom statinernas effekt på kolesterol. (2p)

6. Beskriv de patofysiologiska mekanismer som ligger bakom förträngning i kranskärl. (3p)

När korrekt teknik senare används för mätning av blodtryck på Arne 44 år finner man att det bara är lätt förhöjt när det kontrolleras i hemmiljö, typiskt 134-138/88-92 mmHg. Så man avvaktar med medicinering under 6 månader medan han jobbar vidare på SAAB. Men tyvärr får han problem i sitt äktenskap. Han börjar dricka ganska mycket öl under helgerna. Ibland mår han dåligt dagen efter, ofta med ihållande huvudvärk. Han söker nu på vårdcentralen då han börjar oroa sig för sin hälsa. Han väger nu 98 kg och han är 181 cm lång. Du är distriktsläkare på vårdcentralen där han söker. När du frågar om Arnes alkoholintag svarar han undvikande. Hans blodtryck på mottagningen den här gången är 156/98 mmHg och hans puls är 82 slag/min.

7. Vilka rutinblodprover kan vara bra att ta, i fastande, för att bedöma Arnes kardiella risker med hänsyn taget till hans vanor, blodtryck och övervikt? Motivera! (3p)

"När du senare informerar Arne om hans påtagligt höga LDL kolesterol svarar han med att säga att han hört att flera äldre släktingar, och en av hans bröder, har ordinerats blodfettssänkande medicin efter att ha kontrollerat sina blodfetter. Arnes farfar och farbror fick hjärtinfarkt i 50-års åldern. Men Arne tyckte att det var särskilt konstigt att hans smala bror, som alltid undvikit fett och dessutom motionerar mycket, kunde ha höga blodfetter. Var kommer det höga LDL-kolesterolvärdet av? - undrar han. Du tänker snabbt igenom sjukhistorien och inser vad som är den sannolika orsaken till att så många i Arnes släkt har fått hjärtinfarkt i unga år."

8. Vad var det som du rekapitulerade om kolesterolmetabolismen? Redogör för källan till kolesterol som uppmäts i serum i fastande i normala fall. Inkludera information om hur kolesterolet tas upp från magtarmkanalen och hur det når perifera vävnader och slutligen levern. (6p)

9. Arnes höga LDL kolesterol, som han delar med flera släktingar, har antagligen en genetisk orsak. Ge ett diagnosförslag utan motivering. (1p)

10. Vad beror denna sjukdom på, vad är det som gör att just LDL kolesterol blir så högt? Vilken ärftlighetsgång är det därmed oftast fråga om? (3p)

"Arne informeras om att det sannolikt är en dominant ärftlig, lipidpåverkande sjukdom i hans släkt. Men då han å ena sidan tycker att det förklarar en hel del av vad han vet, så undrar han ändå hur det kan bli så höga blodfetter även hos de av hans släktingar som äter hälsosam, som han ser det, lågfettkost. Han undrar var fettets i maten tar vägen i kroppen. Hur tar man upp fett som syns som vita prickar i korven? Hur hamnar det i blodet?- undrar han. Du funderar snabbt igenom fettmetabolismen och ger Arne en förenklad förklaringsversion."

11. Vad kommer du fram till denna gång när du betänker omsättningen av fett som Arne frågar om? Redogör för hur det fett som Arne undrar om tas om hand i magtarmkanalen, hur detta omsätts och hur denna transport interagerar med levern! (4p)

12. Hur behandlar du lämpligen Arnes blodfettssänkning om du maximalt vill minska hans kardiovaskulära risk? Motivera! (2p)

13. Vilka övriga blodfettssänkande läkemedel, förutom "statiner", kan man i princip tillgripa för att sänka Arnes kolesterolvärden? Ange tre sådana samt ange kort verkningsmekanismerna! (6p)

Svar:

1. Svartsförslag: Den förhärskande teorin bakom uppkomsten av aterosklerotiska plack är den s.k. "response to injury hypothesis". Enl. denna är den grundläggande bakomliggande mekanismen endotelskada vilken resulterar i funktionella eller strukturella förändringar i endotelcellerna. Intakt endotel har inte bara en viktig barriärfunktion men också en antitrombotisk funktion (heparansulfat och trombomodulin på dess yta samt produktion av NO och prostacyclin). Endotelskada leder till subendotelial migration av monocyter (fatty streaks) och frisättning av tillväxtfaktorer i synnerhet PDGF och "fatty streaks" kan härvid utvecklas till fibrösa plack. Makrofager kan också skada eller stimulera det överliggande endotelet och i vissa fall kan endotelbeklädnaden försvinna varvid trombocyter kan adherera och tillväxtfaktorer kan nu bildas från trombocyter, makrofager, glatt muskulatur och endotel. Även det skadade men intakta endotelet (ökad turnover) kan utsöndra tillväxtfaktorer varvid glatt muskulatur migrerar från media till intima varvid ett fibröst plack uppkommer.

2. Svartsförslag: Faktorer som kan initiera strukturell eller funktionell endotelskada är hyperkolesterolemi, hyperglykemi, förändrat blodflöde i synnerhet vid bifurkationer i samband med hypertoni, toxiner (t ex substanser i tobak), mikroorganismer och genetiska faktorer som t ex homocysteinemi.

3. Svartsförslag: Alkohol bryts ned av flera enzym av vilka alkoholdehydrogenas och CYP2E1 är de viktigaste. Alkoholdehydrogenas bryter ned alkohol till acetaldehyd i magsäcken och levern. En mindre andel av alkohols nedbrytning går via enzymet CYP2E1.

4. Svartsförslag: Sven har familjär hyperkolesterolemi (1p) på grund av högt totalt kolesterol och högt LDL-kolesterol som är mycket högre än vad som förväntas för en man i hans ålder (1p). Dessutom lider nästan alla hans förstagrads släktingar av hjärt-kärlsjukdom vid en yngre ålder än vanligt för den allmänna befolkningen (1p).

5. Svartsförslag: Statiner hämmar hydroxy-metyl-glutaryl-CoA-reduktas (HMG-CoA-reduktas), det enzym som katalyserar det hastighetsbegränsande steget i syntesen av kolesterol från mevalonsyra.

6. Svartsförslag: På grund av endoteldysfunktion (sannolikt orsakat av Svens rökning), underlättas att LDL kan tränga sig genom endotelbarriären och ansamlas i artärernas vägg (1p). Hos Sven är denna process snabbare än vanligt eftersom han har kraftigt förhöjda LDL-nivåer p.g.a. sin familjära hyperkolesterolemi. LDL som ackumuleras i kärlväggen oxideras, och det oxiderade LDL attraherar makrofager som ger upphov till inflammation i själva kärlväggen (1p). Över tiden leder ackumulering av LDL och inflammatoriska celler inuti kärlväggen till förträngning av artären. I Svens fall handlar det sig om en förträngning i ett eller flera kranskärl (1p).

7. Du tar faste-lipider, elstatus, urinsticka, ASAT, ALAT och ett faste-blodsocker för att undersöka om Arne har lipidrubbing som följd av sin övervikt eller om han har tecken på nedsatt njurfunktion mm.

8. Svartsförslag: Svaret skall innehålla information om att kolesterol syntetiseras i levern och att det transporteras i VLD-LDL partiklar. Redovisning också om chylomicroner från tarm (efter redogörelse för nedbrytning i tarmen) till levern via lymfan. Avgivande av kolesterol via receptorer i periferin via LDL receptorn och till levern via HDL, reverse transport

9. Svartsförslag: Arne har alltså sannolikt familjär hyperkolesterolemi.

10. Familjär hyperkolesterolemi beror oftast på en defekt LDL receptor (alt. defekt i PCSK9) som medför minskat upptag av kolesterol i vävnaderna via denna receptor. Sjukdomen har penetrans som en dominant sjukdom eftersom det är minskad receptorhalt hos patienter med heterozygot genuppsättning som är det vanliga (homozygot genuppsättning är extremt ovanligt, ca 1/1000 000, och förenat med extremt höga LDL kolesterolnivåer).

11. Svartsförslag: Svaret skall innehålla information om nedbrytning i tarmen med galla/micellbildning, chylomicroner via lymfan avgivande av fettsyror via LPL(aktivering av insulin) till bl.a. fettväven och remnant till levern.

12. Svartsförslag: Du ger honom ACE-hämmare för blodtrycket (20 mg enalapril x 1) samt atorvastatin 80 mg till natten eftersom statiner har överlägset bäst dokumentation att minska sjuklighet utöver att sänka LDL kolesterolet genom att hindra produktionen av kolesterol i levern (medicinen hämmar HMG CoA reductas). Du berättar också för Arne att man tyvärr inte kunnat bekräfta i någon riktig lottad (randomiserad) studie att bantning ihop med ökad fysisk aktivitet (primärpreventivt) sänker sjuklighet. Däremot har man kunnat visa att detta sänker fasteblodsocker en del och därmed att man skjuter upp diabetesdebuten om man har lätt förhöjt fastesocker.

13. Svartsförslag: Man kan ge fibrater (stimulerar PPAR alfa i levern, höjer HDL sänker TG och LDL kolesterol), ezetimib (hindrar kolesterolupptag genom blockad av Niemann-pick-like- protein 1 i tarmen) eller resiner som ökar utsöndringen av kolesterol genom att minska återupptag av gallsalterna.

Dag 6 - Koagulations- och blodsammansättningsjukdomar

1. Hur går laborationen "sänka" till och vad är mekanismen för uppkomsten av "hög sänka"? (3p)

2. Ge exempel på några olika typer av sjukdomstillstånd som ger upphov till hög sänka, och ange hur dessa tillstånd bidrar till att sänkan stiger. (2p)

3. Varför kan man inte ge alla patienter samma dos warfarin och samma dos var dag? Förklara mekanismerna! (4p)

"Ett år senare inkommer Axel med sluddrigt tal och hängande mungipa. Han skickas akut på CT skalle som visar en drygt ärtstor färsk hjärnblödning. PK-INR var 3. För att stoppa blödningen är det viktigt att snabbt reversera effekten av warfarin."

4. Hur ska man bäst och snabbast göra det? Motivera. (2p)

5. Om vi kunde odla nya kärl skulle det vara viktigt att testa att våra framodlade kärl fungerade som vanliga kärl. Vilka viktiga endotelcellsfunktioner skulle du vilja testa? (2p)

6. Förklara principen varför trombocyttaggregationshämmande läkemedel har preventiv effekt för ytterligare tromboseepisod. (3p)

7. Nämn 3 vanliga orsaker till minskad bildning av erythrocyter, och redogör för mekanismerna bakom dessa orsaker. (3p)

8. Ange 3 orsaker till anemi som inte hänger ihop med nedsatt bildning av erythrocyter. Beskriv mekanismerna kortfattat. (1,5p)

9. Vilka av nedanstående prover hjälper dig att bekräfta/utesluta hemolys? Motivera varför. Trombocyter, Ery-MCV, Ery-MCH, Retikulocyter, Järn, TIBC, Järnmättnad, Ferritin, plasma-Proteinprofil, Haptoglobin, Löslig transferrin-receptor, TSH (Thyreotropin), T3, T4, Kobalamin, Homocystein, Metylamalonsyra, Folat, SR, CRP, F- Hb, LD, bilirubin, kreatinin. (3p)

Svar:

1. Svartsförslag: Venöst blod tas i ett citratrör och förs över till ett tunt rör eller slang som sedan adapteras lodrätt längs en millimeterskala. Därigenom tillåts erythrocyterna sedimentera. Normalt sker detta långsamt, men vid vissa sjukliga förhållanden så aggregerar de röda blodkropparna och aggregerade blodkroppar tenderar att sjunka snabbare. Kvar i toppen på slangen/röret blir då plasma. Höjden på plasma pelaren som blodkropparna sjunkit undan från läses av efter en timme och svaret anges i millimeter.

2. Svartsförslag: Sänkningsreaktionen i blod (B-SR) stiger vid olika former kronisk inflammation på grund av en ökning av s.k. akuta fasreaktanter, bland dessa anses fibrinogen vara den viktigaste, exempel på sjukdomar med kronisk inflammation och hög SR är tuberkulos, reumatoid artrit och lungkancer. Höga halter i plasma av immunglobuliner ger också hög SR, bakom detta kan ligga inflammatoriska systemsjukdomar (t ex SLE) och blodsjukdomar (t ex myelom). Förändrat proteinmönster i plasma vid t ex nefros och minskat antal erythrocyter vid anemi kan också förhöja sänkan.

3. Svartsförslag: Olika mycket av VKORC1, det enzym som inhiberas av warfarin, polymorfi. Olika snabb nedbrytning i levern pga polymorfier i CYP2C9, olika kroppsvikt, varierande intag med födan av vitamin K, interaktioner med andra läkemedel.

4. Svartsförslag: Ge protrombinkomplexkoncentrat som innehåller alla K-vitaminberoende koagulationsfaktorer (Ocomplex®, Confidex®).

5. Svartsförslag: Motverka koagulation (antitrombocyt, prostacyclin, thrombomodulin, plasminogen activator), Aktivera koagulation (vWF, tissue factor, plasminogen activator inhibitor), Permeabilitetsreglering, Blodflödesreglering (vasokonstriktion), ECM produktion, Inflammationsreglering (IL-1, IL-6, IL-8), Tillväxtreglering (PDGF, CSF, FGF), Oxidering av LDL

6. Svartsförslag: Trombocyter aktiveras i samband med erosion och/eller ruptur av aterosklerotiskt plack och som en central del i aktiveringen märks aggregation. Mekanismen är att aktiverade trombocyter får förmåga (via integrinaktivering) att binda plasmaproteinet fibrinogen och där fibrinogen länkar samman trombocyter (fungerar som en "proteinbrygga" mellan trombocyter). Ett trombocyttaggregat utgör den huvudsakliga komponenten i artärtrombosers första del. Därmed har aggregationshämmande läkemedel en preventiv effekt för ytterligare trombosepisoder.

7. Svartsförslag: Anemi pga. minskad bildning av erythrocyter beror oftast på järnbrist, vitaminbrist eller brist på erythropoietin (EPO). Järnbrist ger anemi genom minskad bildning av hem. Vitaminbrist ger genom minskad DNA syntes en obalans mellan kärnans och cytoplasmans tillväxt. Detta i skapar en ineffektiv erythropoes med stora klumpiga sköra erythrocyter. EPO är en överlevnadsfaktor för erytroblastar och utan EPO tenderar dessa att gå i apoptos vilket leder till lägre nyrekrytering av erythrocyter.

8. Svartsförslag: Blödning, hemolys, hemoglobinopathier med förkortad erythrocyt överlevnad.

9. Svartsförslag: Vid hemolys är LD högt pga. ökad cellsönderfall, fritt haptoglobin är lågt pga. transport av hem, bilirubin blir högt då det är en nedbrytningsprodukt av hem, retikulocyter ökar då benmärgen försöker kompensera (undantagsfall är intramedullär hemolys vid megaloblastisk anemi).

Dag 7 & 8 - Hjärt- & kärlsjukdomar

"Algot 75 år har tidigare haft två hjärtinfarkter. En kranskärlsangiografi 2008 visade signifikant förträngning i främre nedåttigande kranskärlet i hjärtat som vidgades med dilatation och stent. Trots det, fortsatta besvär med svullna ben samt ansträngningskorrelerad andfåddhet och generell trötthet som accentueras senaste året. Inkommer nu akut med andnöd, hosta med rödaktigt bubblande sekret rinnande från munnen, hjärtfrekvens 130 och systoliskt blodtryck på 90 mmHg."

1. Vad är orsaken till Algots symtom?

2. Algots symtom svullna ben och rödaktigt bubblande sekret rinnande från munnen är en följd av hjärtsvikten. Beskriv och förklara Starling ekvilibriet i mikrocirkulationen samt vilken störning i ekvilibriet som kan förklara symptomen. (3p)

3. Beskriv hur och via vilka mekanismer njurens cirkulation och funktion påverkas av hjärtsvikt. (2p)

4. Beskriv verkningsmekanismen för loopdiuretika vid behandling av lungödem orsakat av hjärtsvikt. (2p)

5. Nitroglycerin kan också vara aktuellt att ge Algot för att häva det akuta lungödemet. Beskriv verkningsmekanismerna för de önskade effekterna i detta fall. (4p)

6. Var hittar man Troponin T i kroppens celler och varför är det både en snabb markör och en som står kvar en tid efter skadan? (2p)

"Hjärta: Normal carotispuls. Ictus är inte hävande men något bred och lätt lateralförskjuten."

7. Hur gör man för att bedöma om ictus är lateralförskjuten? (1p)

8. Förklara patofysiologiskt vad fynden i hjärtstatus beror på? (3p)

9. Vad innebär ejektionsfraktion och hur beräknas den? (2p)

"Malins distriktsläkare kan inte så mycket om Marfans syndrom men läser i kardiologiboken att det är en ärftlig bindvävssjukdom med mutation i fibrillin-1 genen (kromosom 15) som styr tillverkningen av fibrillin-1 glykoprotein som i sin tur deltar i microfibrillin som tillsammans med tropoelastin utgör elastiska fibrer i aortaväggen. Vid Marfan uppkommer cystisk mediadegeneration som histologisk förändring. Kliniskt manifesteras sjukdomen genom förändringar i ögat, ben och leder samt förändringar i aorta och mitralisklaffar. Diagnosen ställs baserat på aortadilatation i kombination med släktanamnes eller påvisad mutation."

Distriktsläkaren tycker att en genetisk kartläggning av patienten skulle vara angeläget och ringer till avdelningen för klinisk genetik."

10. Marfans syndrom drabbar bindvävnaden och kan ge symtom från många kroppsvävnader. Tillståndet ärvs med ett autosomalt dominant nedärvningsmönster. Förklara vad

det innebär? (2p)

"Malin har således överrörliga leder och aorta ascendensdilatation med aortainsufficiens. Detta i förening med den genetiska analysen gör att hon får diagnosen Marfans syndrom Malin sätts på betablockad som visats kunna minska risken för ytterligare aortavidgning och allvarliga komplikationer. Mekanismen troligen genom lägre pulstryck och hjärtfrekvens. Hon är dock inte så förtjust i att ta mediciner. Finns det inte biverkningar, undrar hon?"

11. Ange två tänkbara icke önskade effekter av betablockadbehandling för Malin, och förklara varför dessa effekter kan uppkomma. (2p)

"Malin fortsätter med p- piller. Däremot avstår hon från att ta betablockerare. Hon går på kontroller med ekokardiografi varje år. Aortan har successivt blivit allt vidare och nu när hon är 24 år uppmäter man en aorta ascendensvidd på 52 mm"

12. Man vet att risken för ruptur ökar med ökande aortavidd. Vad är orsaken till detta? (2p)

13. Förklara varför Malins aorta vidgas successivt? Motivera. (2p)

14. Malin undrar vad "aortaroten" egentligen är. Förklara med en enkel skiss som inkluderar klaffar och kranskärlsavgångar! (2p)

15. Beskriv hur blodflödet i vänster coronarartär varierar under hjärtcykeln och förklara varför. (2p)

16. Vänster coronarartärs huvudstam delar sig kort efter avgången från aorta, i två huvudgrenar. Vilka är de, och vilka delar av vänsterkammaren försörjer respektive gren? (2p)

17. Vad tror Du har hänt? Ge tre differentialdiagnostiska alternativ och motivera vilket Du bedömer som mest sannolikt. (3p)

18. Förklara patofysiologiskt varför hjärtminutvolymen minskar vid tamponad? (2p)

19. Vad är en diastolisk funktionsstörning och vilka fynd hos Brita talar för detta? (3p)

"Brita remitteras för en ultraljudsundersökning av hjärtat med frågeställning "kammarfunktion, svikt?" Undersökningen görs efter en vecka, och i svaret står bland annat: "Vänster förmak är förstorat. Vänster kammare är normalstor och dess rörlighet normal, normal ejektionsfraktion. Väggtjockleken i vänster kammare är koncentriskt ökad. Måttligt förhöjt tryck i lilla kretsloppet. Nedsatt rörlighet i höger kammares fria vägg, och vena cava inferior är vid och andningsvarierar inte." I slutsatsen står: "Normal systolisk vänsterkammarfunktion men tecken på diastolisk funktionsstörning med förhöjda fyllnadstryck till vänster kammare"."

20. Ger ultraljudssvaret någon förklaring till Britas bensvullnad? Förklara! (2p)

21. Förklara mekanismen bakom b-adrenerga receptorantagonisters gynnsamma effekt vid angina pectoris. (2p)

"Sven avstår dock från att ta statinet eftersom han har läst på internet att dessa läkemedel inte fungerar, dessutom verkar de ha en hel del biverkningar. Sedan ungefär sex månader har Sven en tryckande känsla över bröstet när han anstränger sig. Vid dessa tillfällen känns det som om hela bröstkorgen trycks ihop. Sven har också svårt att andas under dessa episoder. Besvären kommer t.ex. när han går i uppförbackar, cyklar i motvind eller när han skottar snö."

22. Vad är den mest sannolika diagnosen? (1p)

23. Förklara patofysiologin bakom Svens symtom från hans ansträngningsutlösta angina pectoris? (3p)

24. Beskriv den farmakodynamiska verkningsmekanismen för nitropreparat samt de effekter i kroppen som leder till att kärlekskrampsanfallet hävs. (4p)

25. Varför administreras nitropreparat buccalt eller sublinguallt? (1p)

26. Att Sven blir andfådd i samband med ansträngningsutlöst myokardischemi tyder på att det är ett stort område som blir ischemiskt under ansträngning, förklara detta! (4p)

27. Varför har Sven nu fått angina pectoris i vila? Beskriv de patofysiologiska mekanismerna. (4p)

"EKG som tas hemma hos Sven och sänds digitalt till sjukhusets hjärtintensivavdelning passar med en ST-höjningsinfarkt. Därför kör ambulansen direkt till PCI-laboratoriet då sådan revaskularisering har bäst dokumenterad effekt vid ST-höjningsinfarkt om man kan få behandlingen kort tid efter symptomdebut."

28. Vilka behandlingsåtgärder vidtas sannolikt innan ambulansen lämnar Svens bostad och under transporten till PCI-laboratoriet? (2p)

"Sven verkar orolig och stressad, och blir allt mera takykard. Samtidigt upplever han en kraftig smärta i bröstet. Kort därefter får han också en ökande dyspné. Han kan inte ligga plant utan sitter upp och börjar hosta kraftigt. I samband med hostan ser man som ett vit-rosa skum i munnen."

29. Varför blir Sven allt mer andfådd? (3p)

30. Vad kallas den kliniska situationen där i samband med hosta och uttalad dyspné man får vit-rosa skum i munnen och vad är den patofysiologiska förklaringen? Hur uppfattar du situationen? (2p)

"Mot slutet av din placering på hjärtkliniken möter du de två patienterna Erik 59 år och Britt 60 år. Båda har en kliniskt stabil hjärtsvikt och går på regelbundna kontroller som öppenvårdspatienter. Diagnosen hjärtsvikt är allvarlig. Femårsöverlevnaden har i vissa studier legat på 50% och 46% för män resp. kvinnor. Det som slår dig efter att ha träffat Erik och Britta är att trots att de båda svarat bra på den farmakologiska behandlingen verkar Erik klart piggare och mera levnadsglad."

31. Hjärtsvikt är inte en diagnos utan en sjukdomsbild som kan ha många olika orsaker. Ange de tre mest troliga orsakerna till Eriks, Brittias och andra västerlänningars hjärtsvikt. (1,5p)

32. Hjärtsvikt diagnostiseras baserat på en kombination av symptom, fysikaliska fynd och resultaten av olika undersökningar. Ett av de första proven som togs på Erik och Britta för att fastställa att de har hjärtsvikt är ett blodprov som utgör en hörnsten i hjärtviktsdiagnostiken. Vilket, och förklara mekanismen för att denna analys indikerar hjärtsvikt? (1,5p)

33. Erik har en så kallad systolisk hjärtsvikt. Vad innebär det, och vad finns det för hjärtsvikt som inte är systolisk? (1,5p)

34. Förklara fysiologiskt varför andfåddheten vid hjärtsvikt tidigt i sjukdomsförloppet uppträder vid ansträngning snarare än i vila, dels vid systolisk dels vid diastolisk hjärtsvikt. (4p)

35. Ange ett test eller prov som skulle vara lämpligt att låta alla hjärtsviktspatienter som ska delta i studien genomgå för att få en uppfattning om deras fysiska kapacitet? (1p)

"Du har just fått en AT-tjänstgöring och jobbar nu som AT-läkare på vårdcentralen i Skänninge. Du har ambitioner att börja forska och är intresserad av hjärt-kärlsjukdomar och tänkbara psykosociala riskfaktorer. Ditt intresse gäller särskilt kvinnor före pensionsåldern som drabbas av hjärtinfarkt. Du har nyligen haft ett fall med en kvinna, Berit 56 år, som just haft en hjärtinfarkt som nu kommer till vårdcentralen för uppföljning. Berit har behandlats för högt blodtryck sedan 5 år tillbaka alltsedan hon skiljde sig. Hon har yrkesarbetat som lokalvårdare i över 25 år men hon berättar i samtalet med dig att hennes jobb blivit alltmer stressfyllt. Hon känner också att hon fått allt högre krav på sig i sitt jobb, men även att hon inte längre har kontroll och att bestämma över sin dag och sina arbetsuppgifter som hon kunnat tidigare."

36. Med utgångspunkt i Berits berättelse och hennes riskfaktorer och ditt eget intresse börjar du skissa på en tänkt orsakskedja som möjligen skulle kunna förklara varför Berit fick en hjärtinfarkt. Hur skulle en sådan orsakskedja se ut, förklara och rita upp den? (2p)

"När du efter att ha tagit anamnes lyssnar på hennes hjärta finner du ett systoliskt blåsljud med pm över apex."

37. Vilket klaffel brukar ge ett sådant blåsljud? Motivera och ge en närmare beskrivning av fynd i status för just detta klaffel! (3p)

"Hjärta: Regelbunden rytm. Svagt systoliskt blåsljud, punktum maximum I2 dx. Pulsfrekvens 84 slag per minut."

38. Du hör ett systoliskt blåsljud. Hur avgör du att blåsljudet är systoliskt vid auskultation?

39. Hur uppkommer hjärttonerna (första respektive andra)? (2p)

40. Hur tolkar du lokaliseringen av blåsljudet? (1p)

41. Vilka positioner på thoraxväggen auskulteras vid fullständig hjärtauskultation? (3p)

Svar:

1. Algot har hjärtsvikt.

2. Svartsförslag: Algots symptom svullna ben och rödaktigt bubblande sekret rinnande från munnen är en följd av hjärtsvikten. Starlings förklaring av mikrocirkulationens reglering är att en hydrostatisk tryckskillnad över kapillärmembranen ger en kontinuerlig vätskefiltration från blod till vävnad i proximala delen av kapillären (artärnära). Det leder till att plasmans kolloidosmotiska tryck blir högre än vävnadsvätskans vilket leder till en osmotisk reabsorption av vätska från vävnad till blodbana i distala delen av kapillären (vennära). Vid hjärtsvikt orkar inte hjärtat pumpa bort det återvändande venösa blodet varför ventrycket stiger. Det ökade trycket transmitteras till kapillärnivå vilket ger en filtration av vätska ut i vävnaden vilket leder till ödem.

3. Svartsförslag: Hjärtsvikten ger lägre cardiac output och nedsatt njurperfusion vilket aktiverar RAS-systemet och ger ökat upptag av Na och vatten. Blodvolymen ökar, och i och med det även det hydrostatiska trycket vilket ger ödem.

4. Svartsförslag: Medicinering ger snabbt upphov till en ökad venkapacitans som i sin tur åstadkommer en sänkning av fyllnadstrycket i vänster kammare e. Den ökade diuresen bidrar också till avlastningen.

5. Svartsförslag: Nitroglycerin ger en relaxation av glatt muskulatur (1p), något mera uttalad på den venösa än på den arteriella sidan av kärlbädden. Verkan antas ske via en ökning av den intracellulära produktionen av cykliskt guanylmonofosfat (cGMP) i den glatta muskelcellen (0,5p). Kapacitanskärlens dilatering ger ett sänkt fyllnadstryck i vänster kammare (reduktion av preload) pga minskat venöst återflöde till hjärtat (1p), samtidigt som en sänkt kärltonus på den arteriella sidan av kärlbädden minskar flödesmotståndet (reduktion av afterload) och reducerar därmed hjärtmuskelnens syrebehov (1p). Nitroglycerin kan också ha en direkt dilaterande effekt på koronarkärlen (0,5p).

6. Svartsförslag: Finns löst i cytosolen och bundet till fibrer, som bryts ned långsammare.

7. Svartsförslag: Man bedömer ictus genom att palpera över vä thoraxhalva med pat i ryggläge. Normalt ska ictus kännas medialt om medioklavikularlinjen.

8. Svartsförslag: Lateralförskjuten och bred ictus ger misstanke på vänsterkammardilatation. Det diastoliska blåsljudet tyder på aortainsufficiens, som ger en volymbelastning av vänsterkammaren och därför en vänsterkammardilatation. Det systoliska blåsljudet är ett strömningsbiljud över aortaklaffen, pga stor slagvolym pga läckaget.

9. Ejektionsfraktion är slagvolym/ slutdiastolisk volym, och ett sätt att beskriva kammarfunktion.

10. Att syndromet ärvs med ett autosomt dominant nedärvningsmönster innebär att den defekta genen sitter i de vanliga kromosomerna, autosomerna, och inte könskromosomerna och att det räcker med en defekt gen från ena föräldern för att avkomman kan drabbas till

skillnad fr recessiv ärftlighet där det krävs att båda föräldrarna har den defekta genen för att avkomman ska drabbas av tillståndet. Följden av detta blir att

- Fenotypen uppträder hos både pojkar och flickor (män och kvinnor) och kan transmittas av båda könen
- Fenotypen förekommer i varje generation (även om penetransen kan variera)
- Ett barn från en drabbad och en icke drabbad förälder har 50% risk att drabbas av sjukdomen.

11. Ja det finns, lägre hjärtfrekvens inkl vid arbete samt bentrötthet genom hämning av beta-1-receptorer i hjärtat och beta-2-receptorer i skelettmuskel och blodkärl, faktorer som båda kan bidra till sämre prestationsförmåga vid den fysiska aktivitet som hon bedriver t.ex. på Friskis&Svettis. Obstruktiva besvär genom hämning av beta-2-receptorer.

12. Enligt Laplace lag bestäms väggspänningen av trycket och radien. D.v.s. vid samma tryck är väggspänningen högre i en dilaterad aorta och därigenom ökar rupturrisken.

13. Svaresförslag: Malins aorta vidgas pga av den belastning som den pga mediadegeneration försvagade aortaväggen utsätts för, möjligen påskyndad av den östrogenbehandling hon tar i form av p-piller.

14. Svar saknas.

15. Svaresförslag: Blodflödet i vänster coronarartär minskar i systole och ökar i diastole, detta pga att när vänsterkammareväggen kontraheras ökar trycket i väggen vilket ger ett motstånd mot flödet i kranskärlsgrenarna som förlöper i väggen.

16. Svaresförslag: Vä coronarartär grenar sig i vänster främre nedstigande, som försörjer framväggen och anteriora septum, respektive circumflexa som försörjer vänster kammarens laterala vägg.

17. Svaresförslag: Det är mest sannolikt att Malin fått en aortadissektion, grundat på att hon har Marfan och känd ascendensdilatation, i kombination med symptombilden. Differentialdiagnostiska alternativ är lungemboli, perikardit, mm.

18. Svaresförslag: Vid hjärttamponad hindras framför allt fyllnaden av hjärtat vilket i sin tur leder till minskning av hjärtminutvolymen.

19. Svaresförslag: Diastolisk funktionsstörning innebär en försvårad fyllnad av kammaren i diastole och kan ha flera orsaker- förlångsammad relaxation vilket t ex ses vid hypertrofi, och nedsatt compliance i kammaren vilket kan förekomma vid genomgången infarkt eller andra hjärtmuskelskador och – sjukdomar. Britas dyspné trots normal systolisk funktion kan väcka misstanken, som styrks av att hon har tjocka väggar, stort vänster förmak och förmaksflimmer. Tryckstegringen i lilla kretsloppet kan vara sekundär till de förhöjda väsidiga fyllnadstrycken.

20. Svaresförslag: Bensvullnaden kan bero på högerkammarsvikt vilket Brita har tecken på i form av nedsatt rörlighet i höger kammare och förhöjt höger förmakstryck/ centralt

ventryck (vid v cava inferior som inte andningsvarierar).

21. Svartsförslag: Läkemedlen binder till β_1 -adrenerga receptorer på myokardiet och blockerar effekten av endogena katekolaminer som noradrenalin. Därmed erhålls en negativ kronotrop och inotrop effekt vilket minskar behovet och konsumtionen av syre i myokardiet och därmed minskar symptomen vid angina pectoris.

22. Svartsförslag: Den mest sannolika diagnosen är ansträngningsutlöst angina pectoris (1p).

23. Svartsförslag: Sven har sannolikt en förträngning i ett eller fler kranskärl. Denna förträngning orsakar ansträngningsutlöst angina pectoris eftersom ansträngning ökar syrebehovet i myokardiet (1p). I vila är blodflödet genom detta trånga kärl tillräckligt för att uppnå myokardiets syrebehov, men under ansträngning ökar syrebehovet p.g.a. ökad hjärtfrekvens, ökad kontraktilitet och ökat intraventrikulärt tryck (2p). Eftersom kärlet är förträngt går det inte att öka blodflödet till myokardiet när Sven anstränger sig.

24. Svartsförslag: Nitropreparat metaboliseras i glattmuskelceller till NO (alt nitrosotioler) som aktiverar guanylylcyklas och därmed ökar syntesen av cGMP vilket relaxerar glattmuskeln. Främst sker relaxation av vener (-> sänkt venöst återflöde -> sänkt slagkraft = sänker hjärtats arbete = sänker hjärtats syrebehov. Också kollaterala kranskärl kan relaxera-> ökad syretillgång till hjärtat.

25. Svartsförslag: Nitropreparat administreras buccalt eller sublinguallt för att få snabbt tillslag av läkemedelseffekten samt för att undvika den höga första-passagen metabolismen.

26. Svartsförslag: Andfåddhet i samband med ansträngningsutlöst myokardischemi tyder på att det finns ett stort myokardområde som blir ischemiskt. Det betyder att förträngningen sitter proximalt i ett stort kranskärl, till exempel LAD eller att det finns flera kranskärl som har förträngningar (1p). När myokardiet blir ischemiskt, ökar end-diastoliska trycket (1p). Om det ischemiska området är stort sker en kraftig höjning av end-diastoliska trycket som fortplantar sig bakåt till lungkapillärerna (1p). Ökat tryck i lungkapillärerna minskar syreupptaget från alveolerna till blodet (1p).

27. Svartsförslag: Besvären som Sven fick imorse orsakas av ruptur av ett aterosklerotiskt plack (1p) som har orsakat en minskad syretillförsel till myokardiet p.g.a. att kärlet är ockluderat av en tromb (1p). Hos ett icke rupturerat plack täcker en fibrotisk kappansamlingen av LDL och inflammatoriska celler inuti kärlväggen. Imorse rupturerade den fibrotiska kappan och p.g.a. detta blev det direktkontakt mellan blodet och plackets innehåll (1p). Det förorsakade trombocytadhesion, -aggregering och -aktivering (1p). Trombocytaktivering gav i sin tur en aktivering av koagulationskaskaden och det bildades en tromb som ockluderar kärlet (1p).

28. Svartsförslag: Sven får smärtlindrande läkemedel och trombocythämmare före/under transporten.

29. Svartsförslag: Svens ökade puls har ökat syrebehovet och därigenom får han en ökad

ischemi i vänsterkammerväggen, vilket i sin tur ytterligare försämrar den systoliska vänsterkammerfunktionen. End-diastoliska trycket i vänster kammare ökar och fortplantar sig till förmaket, lungvenerna och lungkapillärer. Det ökade trycket i lungkapillärer orsakar att det finns ett minskat syreupptag i lungcirkulationen.

30. Svaresförslag: Sven har fått lungödem då det hydrostatiska trycket i lungkapillärer överstiger det kolloidosmotiska trycket (ca 20 mmHg) och det extravasala vätskeutträdets tempo överstiger lungans lymfsystems maxkapacitet, varför vätskan utträder i alveolerna. Det är ett akut livshotande tillstånd som utan behandling kan leda till döden.

31. Svaresförslag: Kranskärlssjukdom, hypertoni, diabetes

32. Svaresförslag: Pro-BNP eller NTpro- BNP uppvisar förhöjda halter i blodet vid hjärtsvikt. BNP är ett hormon som utsöndras från hjärtmuskel, i ökad omfattning vid förhöjda fyllnadstryck och diastolisk väggspänning.

33. Svaresförslag: Vid systolisk hjärtsvikt är kammarens eller kamrarnas pumpförmåga nedsatt vilket kan avläsas vid t ex ultraljudsundersökning som en nedsatt ejektionsfraktion. Man kan ha hjärtsvikt trots bevarad ejektionsfraktion, pga fyllnadssvårigheter för hjärtat, sk hjärtsvikt med bevarad EF eller diastolisk hjärtsvikt.

34. Svaresförslag Vid en hjärtsvikt som inte är så svår räcker slag- och minutvolym till för att tillgodose kroppens behov av syre i vila. Även vid en lätt fysisk ansträngning ökar syrebehovet markant och vid en systolisk hjärtfunktionsstörning kan inte slag- och minutvolymen ökas för att svara mot behovet, den systoliska störningen kan också sekundärt leda till förhöjda fyllnadstryck och förhöjt tryck i lilla kretsloppet vilket kan bidra till dyspnén. Vid en diastolisk funktionsstörning, som kan vara en relaxationsstörning, nedsatt compliance i hjärtkamrarna eller en kombination, finns en försvårad fyllnad av hjärtat i diastole och vid fysisk ansträngning förkortas f.a. tiden för diastole vilket kan accentuera denna problematik.

35. Svaresförslag: Arbetsprov, 6 -minuters gångtest, aktivitetsregistrering med aktivitetsmätare, t ex accelerometer.

36. Svaresförslag: Du identifierar och ritar upp ett antal riskfaktorer i Berits berättelse som kan ingå i en tänkt orsakskedja. Det gäller att Berit genomgått en skilsmässa, hennes yrke som städerska ger henne lågt socioekonomiskt status, hon har ett stressat yrke, hon har höga krav men låg kontroll i sitt yrke och hon har högt blodtryck. Alla dessa faktorer kan ingå i en orsakskedja bakom hjärtinfarkt.

37. Du meddelar att det är den så kallade mitralisklaffen som läcker och som ger upphov till blåsljudet såvitt du kan bedöma. Hon har nämligen en lateralförskjuten ictus, carotispulsen har snabb stigning, blåsljudet är högfrekvent, pansystoliskt och fortleds inte till carotiderna.

38. Svaresförslag: Du konstaterar att biljudet är hörbart mellan första och andra hjärttonen vilka kan tidbestämmas i relation till t ex radialispuls. (1:a-ton-pulsvåg-2:a-ton)

39. Svartsförslag: 1:a ton: vibrationer och turbulens vid stängning av AV-klaffar (mitralkomponent och tricuspidalkomponent). 2:a ton: vibrationer och turbulens vid stängning av segelklaffar (aortakomponent och pulmonaliskomponent).

40. Svartsförslag: Biljudet har maximum där aortaklaff kan auskulteras väl. Aortastenos? Du lyssnar över I2 sin och dx, parasternalt längs vänster sternalrand och över apex och lateralt därom, det senare även i vänster sidoläge. (Vidare över carotider och gärna i jugulum).

41. Svartsförslag: Principiellt räknar man med att man bäst hör: AS- I2 dx och upp mot halsen. AI- I3 sin (ev. i sittande) MS och MI apex vä sidoläge, PS I2 sin.

Dag 9 - EKG, Arbetsprov

1. Gör en systematisk tolkning av EKG, beskriv hur du går till väga. Avsluta med en sammanfattande bedömning.

2. EKG-t ses i bifogat EKG 1. Beskriv det systematiskt, och gör en sammanfattande bedömning. (3p)

3. Vilka avledningar i EKG avspeglar vänster kammars laterala vägg? (1p)

4. Axels aktuella EKG ses bifogat EKG 2. Beskriv det, och gör en sammanfattande bedömning! (2p)

"Axels EKG visar förmaksflimmer, med kammarfrekvens ca 90/min. Tillkomst av utbredd patologisk ST-höjning, mest framträdande i V3-V4. Inga patologiska Q-vågor. Bilden passar med färsk ST-höjningsinfarkt. Troponin T var också klart förhöjt."

5. Man tar nu Axel till PCI-labbet där man påvisar en oklusion i en av de stora kranskärlsgrenarna. Vilken var det sannolikt? Varför? (2p)

6. Vid ett första återbesök efter 6 veckor finner man att Axel åter har förmaksflimmer. Han har inte märkt det själv och mår bra. Föranleder fyndet någon åtgärd och i så fall vad? Motivera! (2p)

7. Beskriv EKG-t, gör en sammanfattande bedömning och förklara om den bild Du ser kan ha något samband med Britas andfåddhet och bensvullnad! (4p)

8. Beskriv Svens EKG, och gör en sammanfattande bedömning! (3p)

9. Minst framträdande ST-höjning har Sven i avledningarna II, aVF och III. Vilken del av hjärtat representerar dessa avledningar och vilket kranskärl försörjer vanligtvis detta område? (2p)

10. Gör en systematisk tolkning av EKG (2p) och en sammanfattande bedömning (1p).

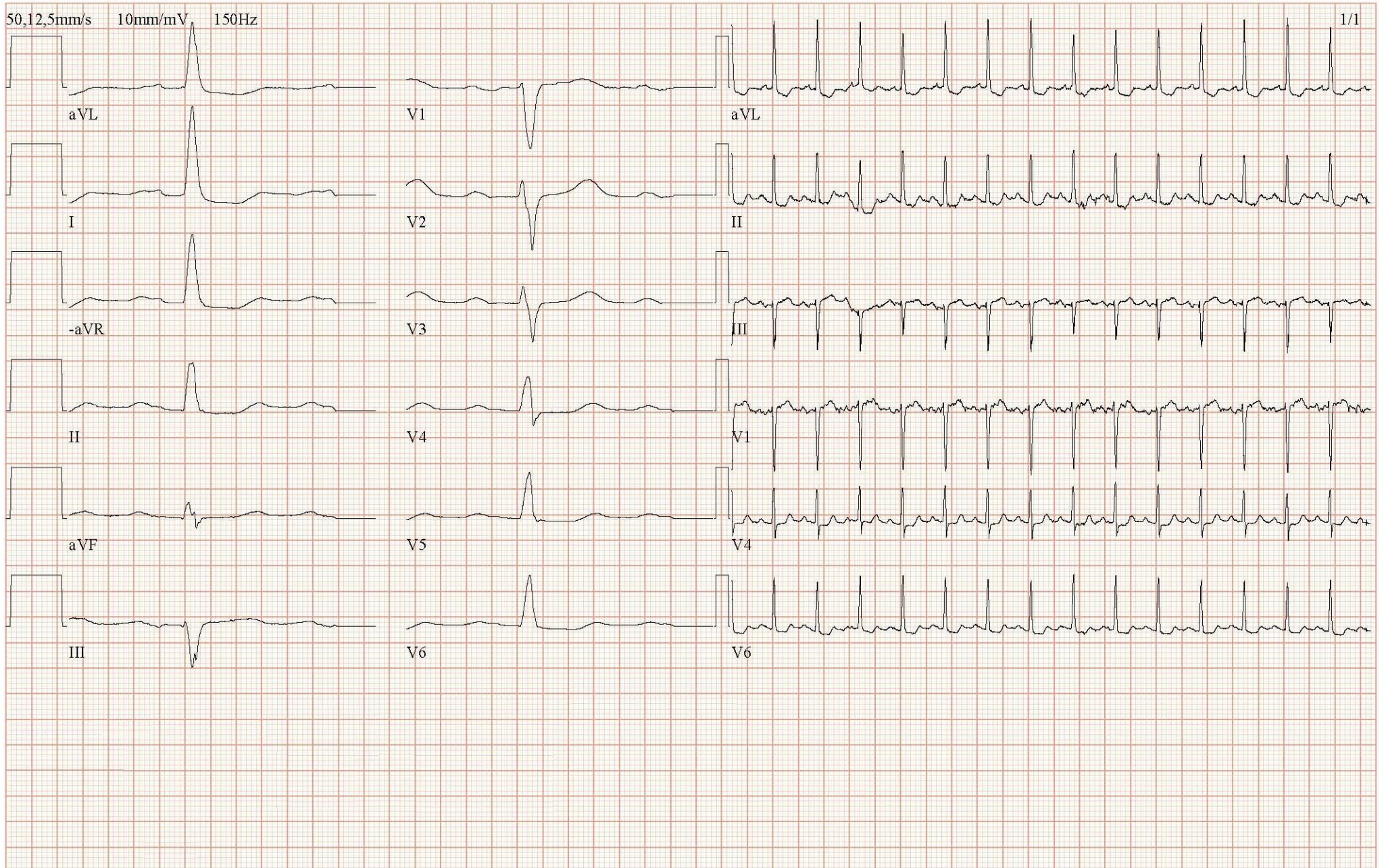
11. Beskriv Sixtens EKG, och gör en sammanfattande bedömning av de viktigaste fynden. (4p)

12. Ange vilka fysiologiska parametrar som kan registreras vid ett arbetsprov för att mäta den fysiska prestationsförmågan? (2p)

13. Beskriv Arnes EKG och sammanfatta de viktigaste fynden. (3p)

14. Beskriv Sigrids EKG och avsluta med en sammanfattning av de viktigaste fynden. Hur passar detta med Sigrids blåsljud (mitralisinsufficiens)? (3p)

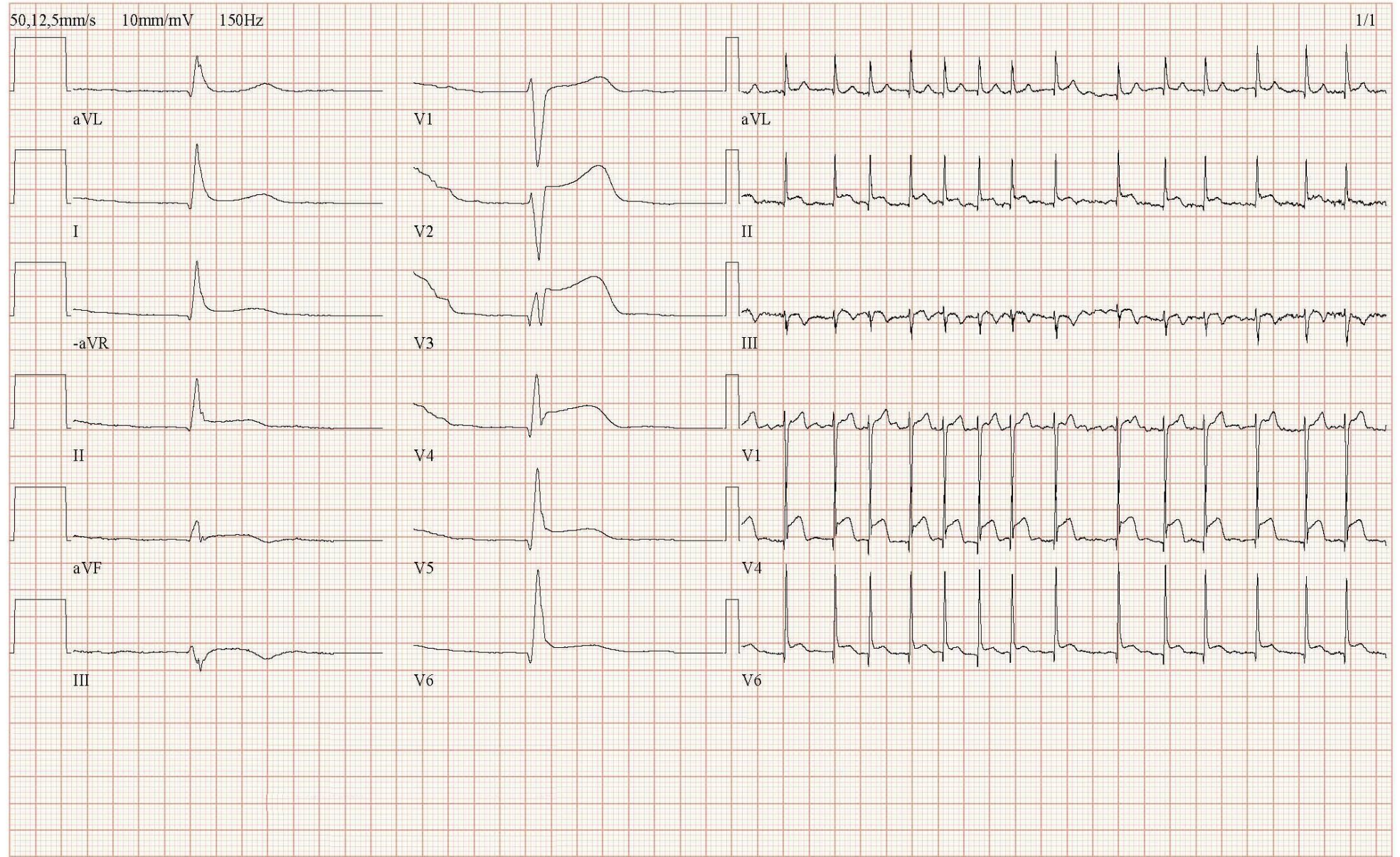
EKG till fråga 1



EKG till fråga 2



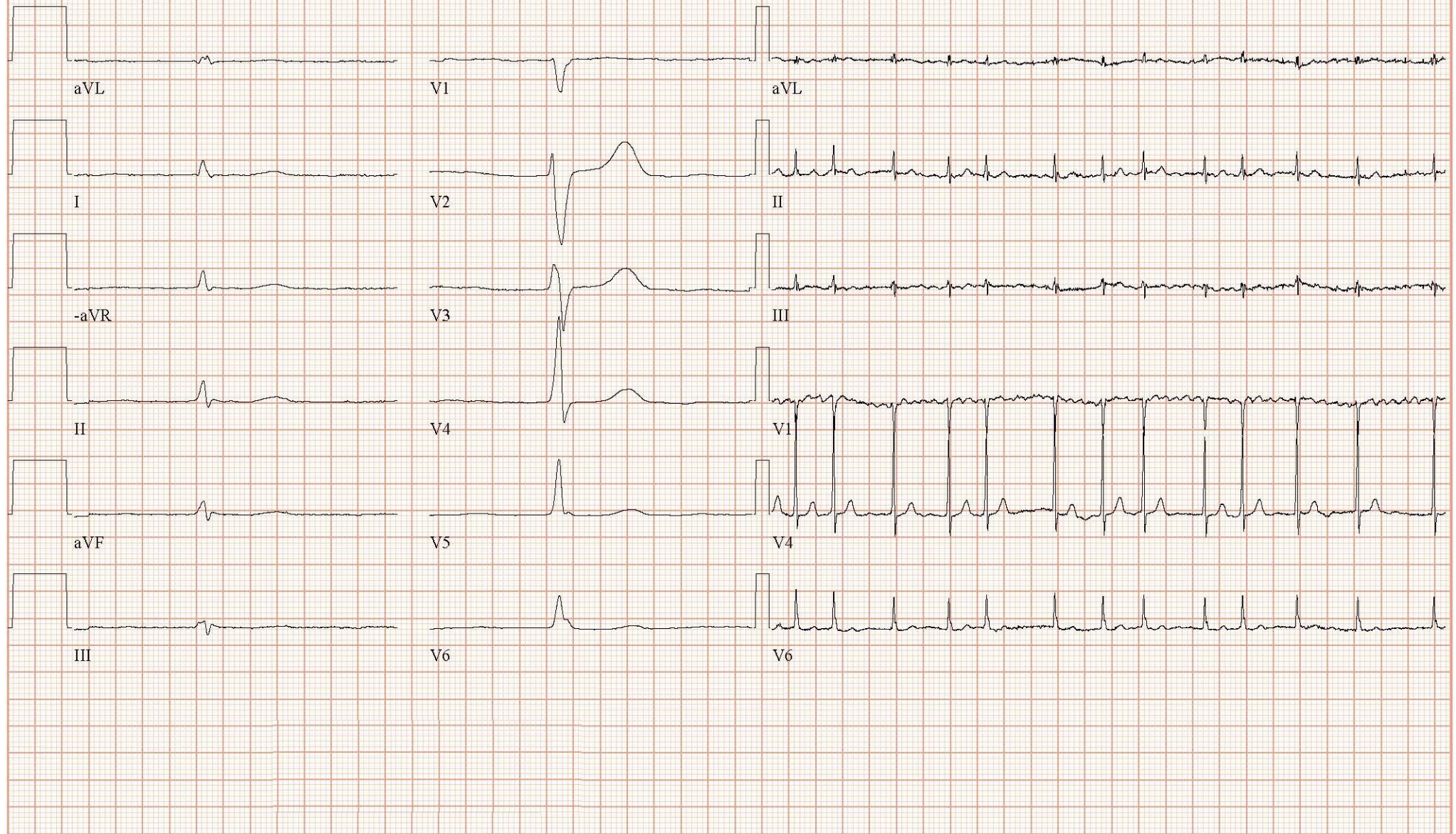
EKG till fråga 4



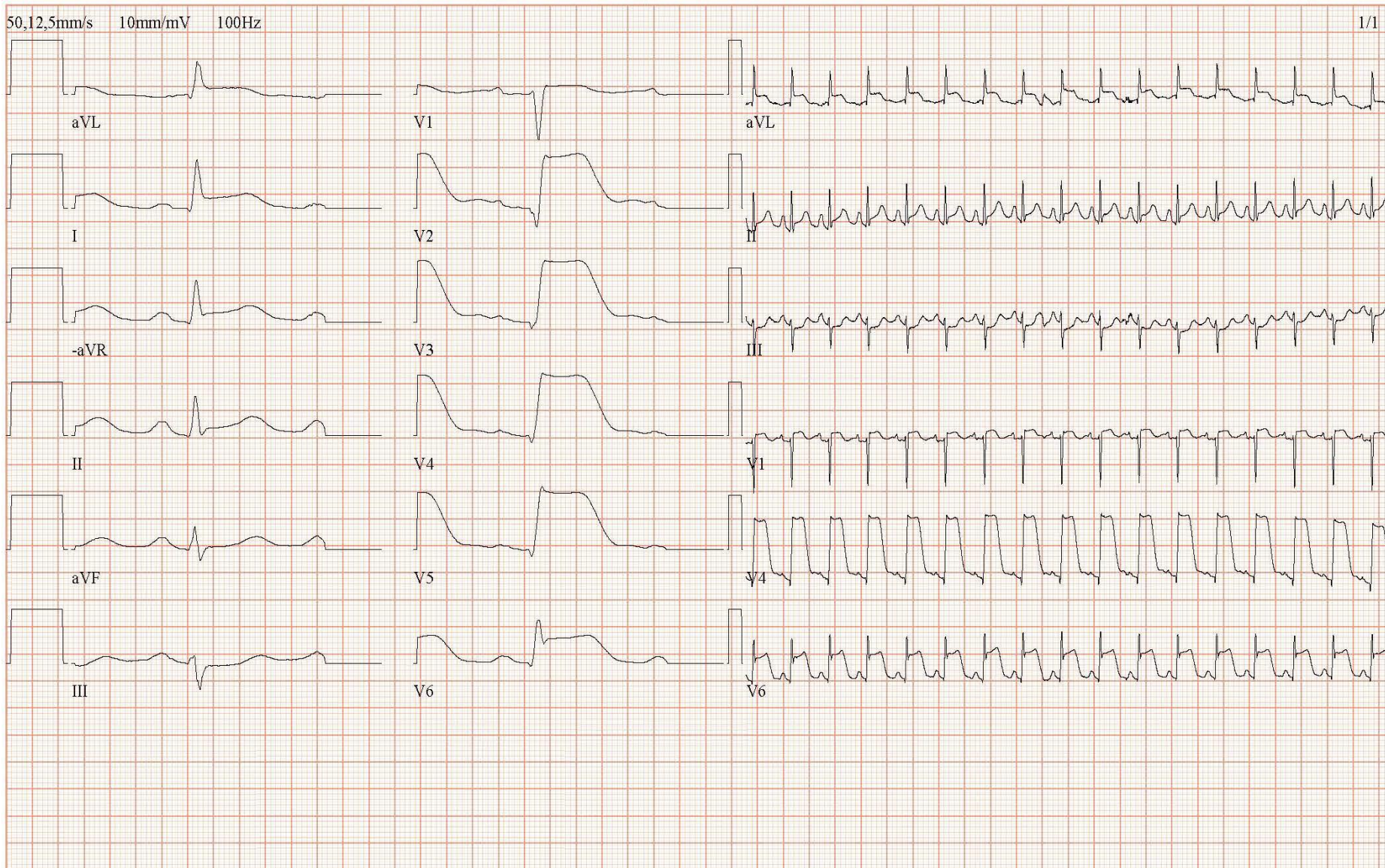
EKG till fråga 7

50,12,5mm/s 10mm/mV 150Hz

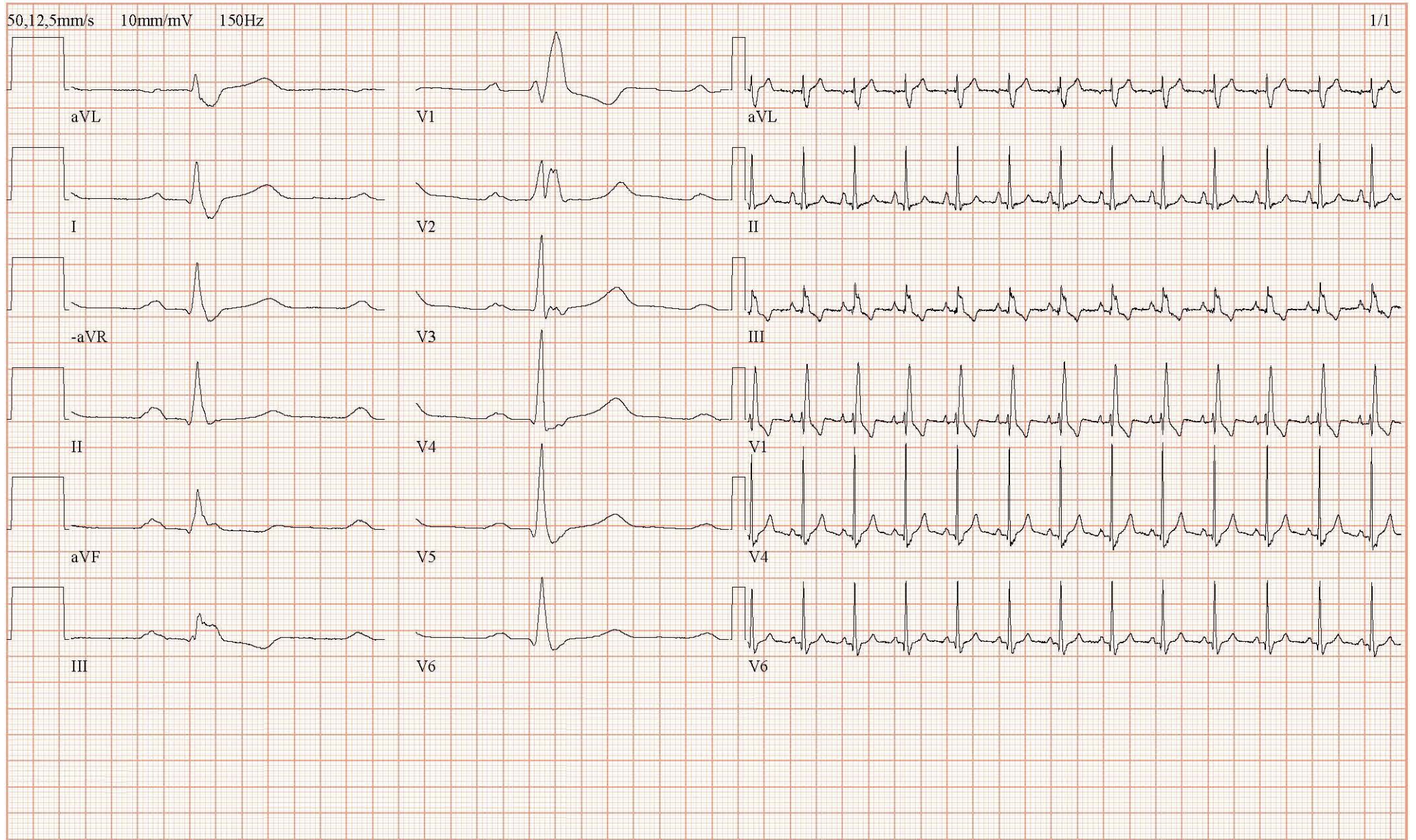
1/1



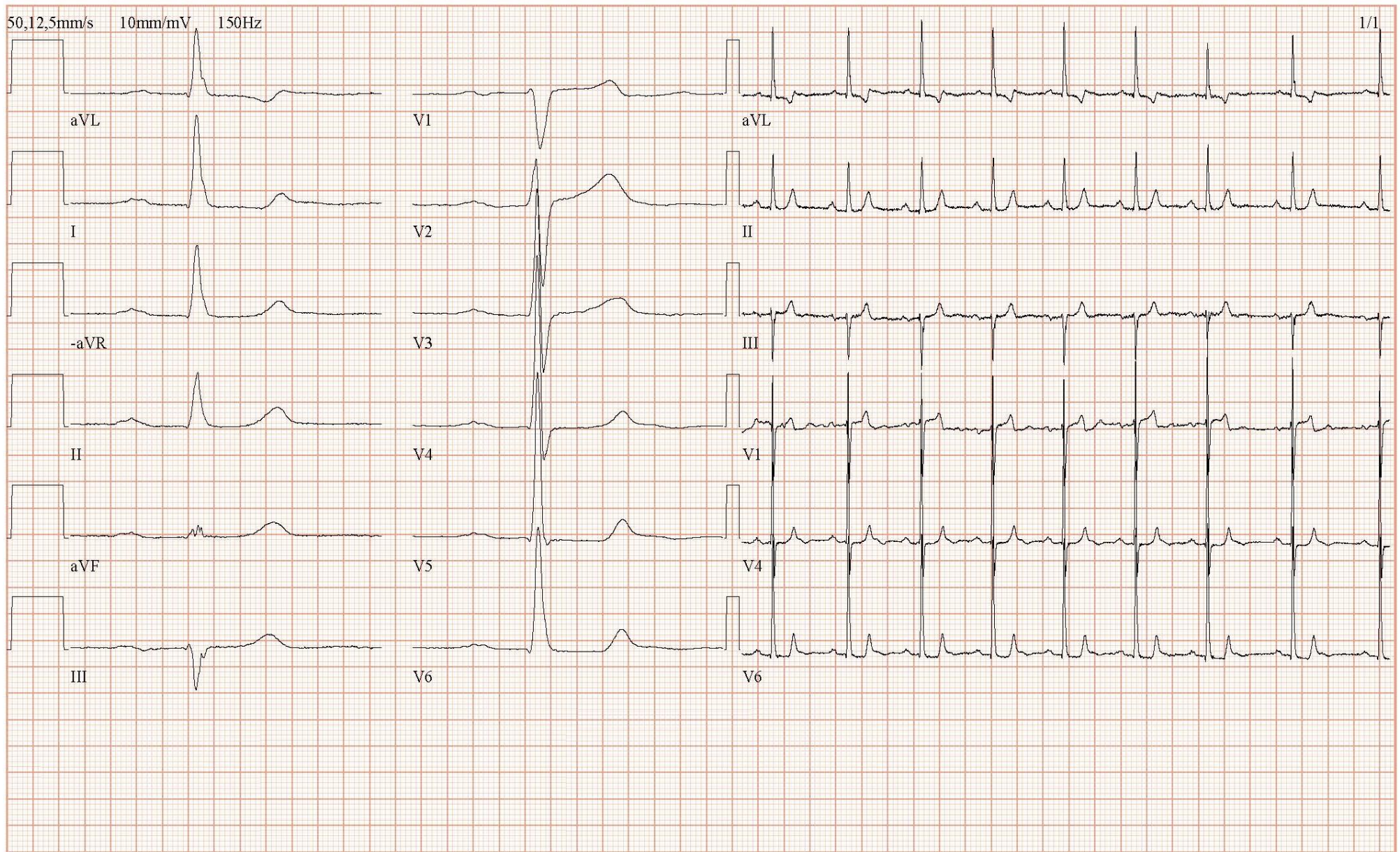
EKG till fråga 8



EKG till fråga 10

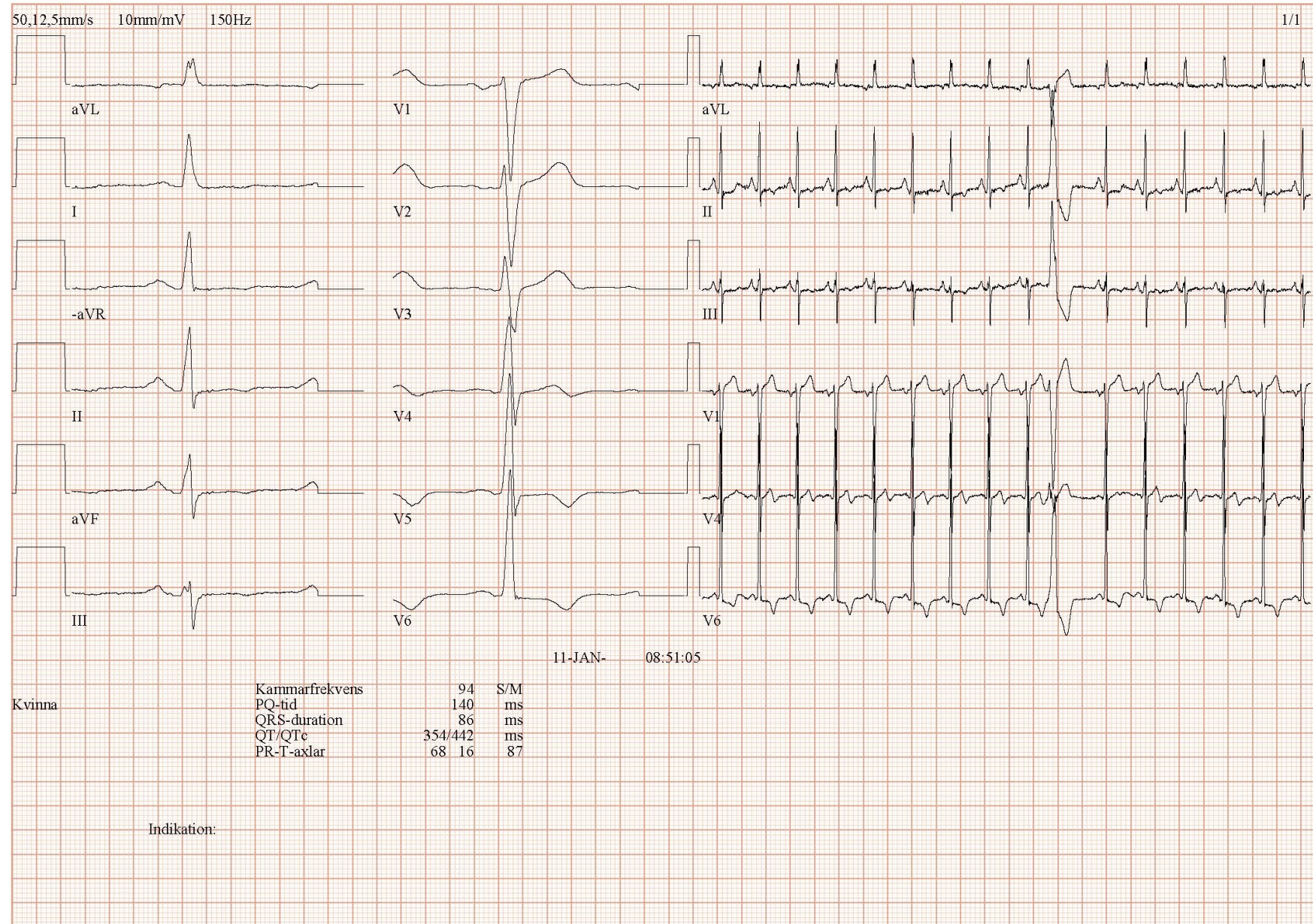


EKG till fråga 11

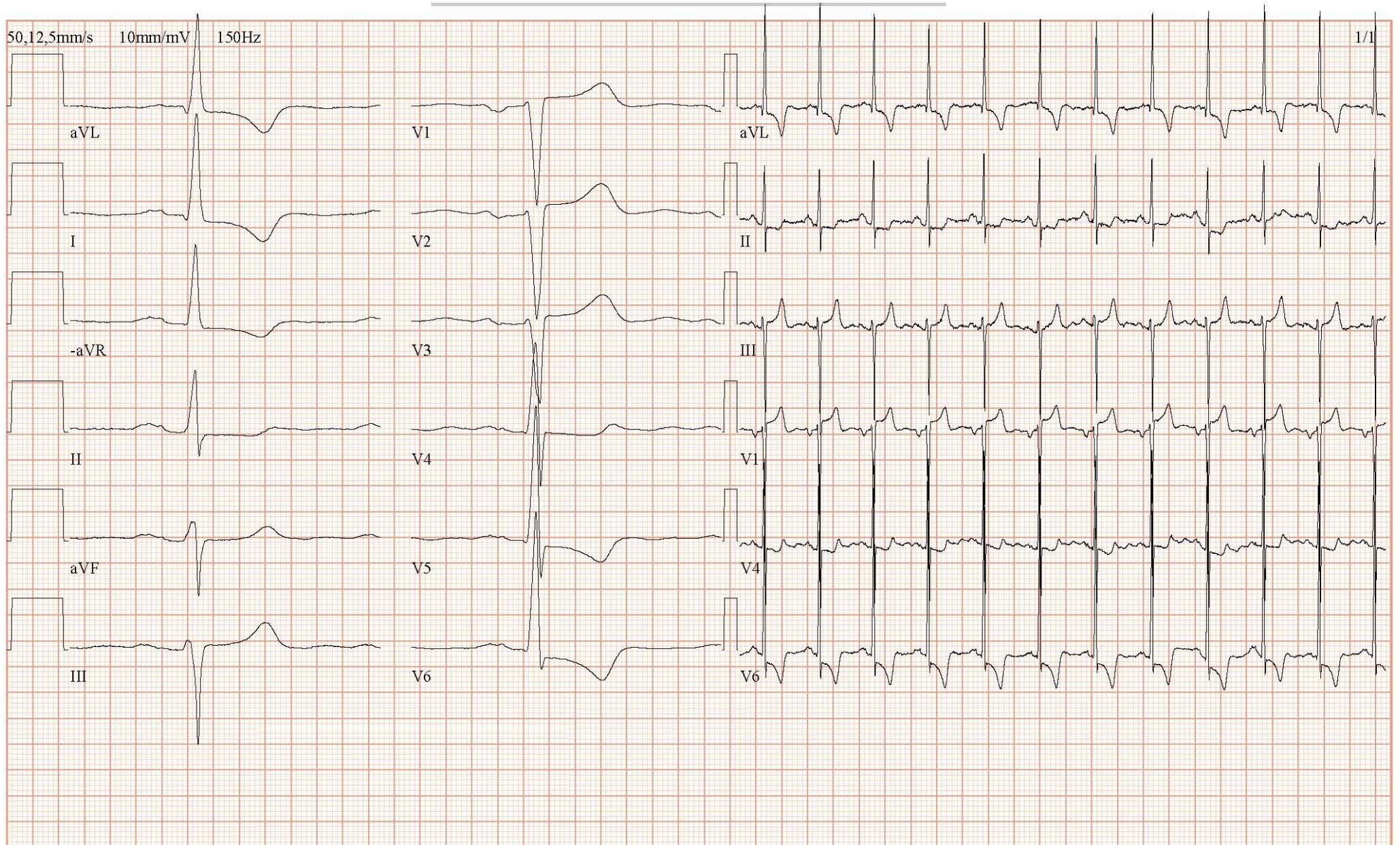


EKG till fråga 13

Fråga Q1:15 EKG



EKG till fråga 14



Svar:

5. Svartsförslag: Du har kontrollerat ett EKG som visar normofrekvent sinusrytm (ca 90 slag/min), hög R-amplitud i aVL, samt sekundära ST-T förändringar i vänstersidiga avledningar talande för vänsterkammahypertrofi.

6. Svartsförslag: EKG visar regelbunden sinusrytm, frekv. 55-60/minut. Normala P-vågor och PQ-tid. normal elaxel. Normal R-progression och normala QRS- amplituder. ST-avgången är lätt förhöjd i V2-V3 men inte mer än vad som faller inom det normala. Normala ST- sträckor och T- vågor.

Bedömning: Normalt EKG.

7. Svartsförslag: Lateralväggen avspeglas av aVL och V5-V6.

8. Svartsförslag: Axels EKG visar förmaksflimmer, med kammarfrekvens ca 90/min. Tillkomst av utbredd patologisk ST-höjning, mest framträdande i V3-V4. Inga patologiska Q-vågor. Bilden passar med färsk ST-höjningsinfarkt. Troponin T var också klart förhöjt.

9. Svartsförslag: PCI-labbet påvisar en ocklusion i en vänster främre nedstigande coronarartär. Det kunde man misstänka från EKG eftersom den försörjer anteroseptala väggen. Man dilaterar framgångsrikt förträngningen och lägger ett stent. Förmaksflimret slår spontant om till sinusrytm. Axel vårdas på sjukhuset några dagar och inga komplikationer tillstöter, sedan skrivs han ut.

10. Svartsförslag: Vid återbesök efter sex veckor har han förmaksflimmer och sätts därför in på behandling med warfarin, en behandling som regelbundet måste monitoreras med analysen PK-INR och dosjusteras med ledning av PK-INR.

11. Svartsförslag: EKG visar oregelbunden rytm utan synliga p-vågor. Kammarfrekvens ca 80 min. Low voltage i extremitetsavledningarna. Inga patologiska Q-vågor och normal R-progression. Normala ST- sträckor och T-vågor. Sammanfattningsvis förmaksflimmer och low voltage. Kammarfrekvensen var inte hög vid EKG-tagningen men kan öka markant vid ansträngning vilket då kan påverka vänster kammars fyllnad, då man inte heller har någon förmaskkontraktion. Anledningen till att Brita har low voltage vet vi inte i nuläget men det kan också vara avvikelser som är kopplade till dyspné.

12. Svartsförslag: EKG visar sinustakykardi, frekvens 100/min. Normal elaxel. QRS-komplexen i extremitetsavledningarna ua, i bröstavledningarna är de svårbedömda pga en utbredd och uttalad ST- höjning. EKG- bilden passar med en ST- höjningsinfarkt.

13. Svartsförslag: Avledningarna II, AVF och III representerar den inferiora väggen av vänster kammaren som försörjs av höger kranskärlet.

14. Svartsförslag: EKG visar sinusrytm, frekvens 76 samt ett högersidigt grenblock (vilket kan vara normalfynd)

15. Svartsförslag/Tolkningsförslag: Sinusrytm, frekvens ca 55/min. Lång AV-överledningstid, 260 msec. Horisontalställd elaxel, normalt. Normal R- progression. Höga QRS- amplituder i bröstavledningarna och aVL. Negativ T i aVL och formförändrat ST-T i laterala bröstavledningarna. Sammanfattningsvis Sinusrytm med AV- block I. Vänsterkammerhypertrofibild.

16. Svartsförslag: Om man gör ett maximalarbetsprov är den uppnådda belastningen i Watt ett mått på arbetsförmågan. Vill man inte belasta patienten maximalt, kan man från hjärtfrekvensen på submaximal belastning extrapolera till vad patienten maximalt skulle klara. Ett problem är dock att läkemedelsbehandlingen vid hjärtsvikt ofta påverkar hjärtfrekvensen. Om man har utrustning för mätning av andningsgaser är maximalt syreupptag ett mera exakt sätt att mäta den fysiska prestationsförmågan.

17. Svartsförslag: Sinusrytm, frekv 94/min med ett enstaka VES. Något breda P- vågor, normal PQ- tid. Närmast horisontalställd elaxel. Normal R- progression. QRS- amplituderna uppfyller kriterier för vä- kammarhypertrofi (t ex enl Sokolow- Lyon, $R_i V_5 + S_i V_1 > 38\text{mm}$) Negativa T i laterala bröstavledningarna. Sammanfattning. Sinusrytm något hög frekvens och ett enst. VES. Vänsterkammerhypertrofi.

18. Sigrids EKG visar sinusrytm. P-vågens slutvektor markerat negativ i V1 talande för vänster förmaksförstoring. Horisontalställd elaxel. Inga patologiska Q-vågor. Höga QRS- amplituder uppfyllande kriterier för vä-kammerhypertrofi. T-negativitet i vä-sidiga bröstavledningar, sannolikt också beroende på vänsterkammerhypertrofin. Sammanfattningsvis tecken på vänsterkammerhypertrofi och vänster förmaksförstoring.

Dag 10 - Hypertoni och Glomerulonefrit

"För ungefär 7 år sedan konstaterades att han hade högt blodtryck och han fick medicin för detta. Han blev yr av tablettorna och slutade därför ta dem efter ett kort tag. Hans syster som är undersköterska kontrollerade trycket någon gång därefter och då var det bra."

Allmäntillstånd: Gott. Ingen vilodyspé. Dyspné vid gång in på undersökningsrummet. Hostar. Hjärta: Regelbunden rytm. Svagt systoliskt biljud, punktum maximum I2 dx. Pulsfrekvens 84 slag per minut.

Blodtryck, sittande höger arm: 168/98

Lungor: Normala lunggränser, Något avlägsna andningsljud. Rikligt med expiratoriska ronchi över båda lungfälten.

Underben: Inga benödem.

Mun och svalg: Lätt rodnade gombågar. Ingen tonsillförstoring.

Körtlar: Hals, submandibulärt, supra-, infraklavikulärt: inga palperbara körtlar.

1. Har Kent hypertoni? Motivera svaret. (2p)

2. Förklara mekanismerna bakom beta-adrenerga receptorantagonisters blodtryckssänkande effekt. (4p)

"Rune har svårt att tåla atenolol, han upplever att det är tungt att andas och att det ibland piper i bröstet. Vid återbesök på vårdcentralen insätts Rune på ACE-hämmaren enalapril. Initialt tolererar Rune enalapril väl, men efter en tid återkommer han till vårdcentralen och berättar att han har problem med torrhosta. För båda läkemedlen är dessa respiratoriska biverkningar välkända."

3. Förklara hur dessa biverkningar uppkommer. (4p)

4. Vilket tryck i a. pulmonalis är normalt för Malin? (1p)

"Blodtrycket har betydelse för belastningen på kärlväggen."

5. På vilket sätt påverkar styvheten i kärlträdet reflexionsvågor och på vilket sätt påverkas blodtrycket i central aorta av en ökad kärlstyvhet? (2p)

6. Vad är den vanligaste riskfaktorn för aortadissektion?

7. Beskriv hur kärlväggen i aorta är uppbyggd! (1p)

8. Vad händer med kärlväggen när en dissektion uppstår? (1p)

9. Beskriv kort de två dominerande teorierna om hur en dissektion uppstår. (1p)

"Inom någon månad försämras Axel så att han har smärtor inte bara vid gång utan även i vila i sitt vänstra ben. Dessutom har han fått ett sår på ovansidan av vänstra foten som inte vill läka. Han remitteras till kärlkirurgisk mottagning. Där mäts systoliskt armtryck och ankeltryck (a tibialis posterior):

Vä arm: 150mmHg, Hö arm: 135mmHg, Vä ben: 50mmHg, Hö ben: 140mmHg.”

10. Beräkna ankel/brachial index (ABI) för bägge fötterna. Vad tyder Axels symptom och ankeltryck på? (2p)

”På grund av sin hjärtsvikt och bensvullnad blir Brita insatt på ACE-hämmare och loop-diuretika. Kardiologen har initierat behandlingen men bitt Vårdcentralen om ett snabbt återbesök för att kontrollera behandlingseffekt och att kontrollera att rubbningar inte tillkommit i vätske- och elektrolytbalans.”

11. Vilka rubbningar kan man befara när man hämmar renin-angiotensinsystemet? Förklara bakomliggande mekanismer. (3p)

”Brita Ljungroth har haft ledvärk sedan tjugoårsåldern. När hon var 36 diagnostiserades reumatoid artrit. Sista tiden har hon känt sig tröttare, hon blir lättare andfådd vid anstängning och plågas av att fötterna svullnar. När hon sökte den vårdcentral där du arbetar som AT-läkare visade EKG förmaksflimmer. Utredning via kardiologen visade på en diastolisk funktionsstörning och Brita blev insatt på ACE-hämmare och loop-diuretika. Vid uppföljning på Vårdcentralen var Brita piggare och prover visade: p-kreatinin, 85 $\mu\text{mol/l}$, kalium 4,4 mmol/l, B-leukocyter $11 \times 10^9 /\text{L}$ (ref: $4-9 \times 10^9 /\text{L}$), B-SR 85 mm (ref: <20 mm), S-CRP 50 mg/l (ref: <10 mg/l). Tydande på kronisk inflammation. Förutom proverna som tyder på kronisk inflammation hade kardiologen också beställt en urinsticka. Denna visar negativt utslag för röda blodkroppar, vita blodkroppar, nitrit och glukos men för albumin är utslaget 3+.”

12. Förklara hur detta kan tänkas ha med hennes svullnad att göra och hur det kan ta reda på om så är fallet? (3p)

”Du misstänker att Britas kvarstående bensvullnad kan orsakas av kraftiga albuminförluster från njurarna, dvs ett nefrotiskt syndrom. Du beställer en U-albumin/kreatinin kvot för att kvantifiera albumin läckaget, samt p-Albumin och p-kolesterol för att se om övriga tecken till nefros föreligger. Provsvarerna bekräftar dina misstankar U-alb/kvoten är 889 g/mol (ref <3) och plasma-albumin är 19 (ref 36-44 g/l), p-kol 9 mmol/l (ref 3-5). Du berättare för Brita att njurarna läcker äggvita och skriver en remiss till njurmedicin. Du erinrar dig att det finns flera olika ”sorters” proteinuri.”

13. Vad kan vara aktuellt i detta fall och vad kan inte förklara Britas kliniska bild? Förklara mekanism och vad man kan göra för få ökad klarhet i detta spørsmål. (3p)

”Du kan alltså konstatera att det föreligger en glomerulär proteinuri, men behöver en urinproteinanalys för att kunna avgöra om den är selektiv eller oselektiv. Den glomerulära proteinurin var oselektiv. Brita remitteras till njurmedicin, där man beslutar om att utföra en njurbiopsi. Du får nu bedöma njurbiopsin. Du får ett snitt färgat med hematoxylin och eosin.”

14. Den ökade filtrationen av vätska över kapillärväggarna leder till hypovolemi. Vilka system utanför levern aktiveras av detta, och vilka effekter ger detta på blodvolymen och ödemerna? (3p)

15. Pulstrycket är lågt men medelartärtrycket acceptabelt”, säger ansvarig läkare i teamet.

Vad menas med pulstryck och medelartärtryck och vilket pulstryck respektive medelartärtryck har Nisse? Blodtrycket uppmäts till 94/70 mmHg (2p)

16. Förklara skillnaden mellan primär respektive sekundär hypertoni. (2p)

"Du tjänstgör som AT-läkare på vårdcentralen i Boxholm. Där söker Sixten Sekvester 72 år, han har aldrig varit på vårdcentralen tidigare. Han har över huvud taget varit väsentligen frisk i hela livet. Han har aldrig rökt och har alltid gillat idrott och motion. När han var ung spelade han fotboll, men tvingades sluta i oldboyslaget pga. knäna strax efter han fyllt 40. På senare år är det cykling som varit Sixtens passion och han missar aldrig en Vätternrunda. I år har det dock gått väldigt trögt med träningen efter den långa vintern. Kroppen svarar inte på träning som den gjort tidigare, han känner sig trött men egentligen inte sjuk. Han skäms lite för att han söker, men kilometertiderna är så pass mycket sämre än förra året att han är övertygad att det är något som inte står rätt till.

När du undersöker Sixten finner du normalt hjärt-lungstatus, inga ödem och normalt palpationsfynd i buken. Blodtrycket liggande är 160/100 i båda armarna."

17. Kan man säga att Sixten lider av hypertoni? Motivera ditt svar. (2p)

"Blodtrycket liggande är 160/100 i båda armarna. Du överenskommer med Sixten om polikliniska blodtryck kontroller hos distriktssköterska. EKG visar AV-block I och vänsterkammahypertrofi."

18. Ange tre grupper av läkemedel som finns som alternativ för behandling av essentiell hypertoni. Vilken grupp läkemedel är direkt olämpligt i Sixtens fall? Beskriv verkningsmekanism för denna grupp och förklara varför den är olämplig för Sixten. (3p)

19. ACE-hämmare anses ha en njurprotektiv effekt. Ange mekanismerna! (2p)

"Arne är 44 år och han börjar bli rätt överviktig. Han har just gjort en hälsoundersökning på SAAB där han arbetar som ingenjör, och man påpekade att hans blodtryck var lite högt. Det var 143/95 mmHg enligt vad han fick med sig på en lapp. Själv tyckte han att han hade svårt att koppla av när man mätte blodtrycket på arbetsplatsen. Eftersom han har en släkt där många fått hjärtinfarkt i unga år har han inga svårigheter att av en kusin få låna en automatisk blodtrycksmätare som mäter blodtrycket över handleden. Men han blir mycket förvånad då han hemma i lugn och ro, sittande med armen i sitt knä, uppmäter ett ännu högre blodtryck än på arbetsplatsen. Blodtrycket mäts nu till 156/99 mmHg."

20. Beskriv hur den tekniskt korrekta mätningen av blodtrycket utfördes som Arne gjorde på företagshälsovården! Beskriv allt från val av manschett till hur du lyssnar efter pulsljud! (4p)

21. Vad kan ha gjort att blodtrycket blev extra högt vid hembloodtrycksmätningen som Arne utförde på sig själv? Motivera! (1p)

"Arne skaffar sig en egen blodtrycksmätare som mäter på överarmen istället. Han har hört på nyheterna att Statens Beredning för medicinsk Utvärdering, SBU, just rekommenderar sådana för mätning av hembloodtryck. I samband med en middag så demonstrerar Arne för kompisar hur man mäter sitt blodtryck. En gammal vän, Stina 83 år, vill också kontrollera sitt blodtryck

då hon är lite orolig för sin hälsa eftersom hon bl.a. varit storrökare i många år. Hennes blodtryck, som tas liggande för säkerhets skull, visar sig vara 212/60 mmHg när man använder den nya blodtrycksmätaren på överarmen."

22. Vad kan det vara som får blodtrycket att vara så högt systoliskt, och lågt diastoliskt, på Stina? Ange två orsaker samt en tänkbar gemensam mekanism! (4p)

23. Vad var Stinas pulstryck? (1p)

"Stina blir inte helt förvånad över att hon har så högt blodtryck, det har varit känt sedan några år tillbaks. Men när hon fick medicin tyckte hon att hon blev yr när hon reste sig hastigt, ibland svartnade det för ögonen och doktorn kallade det för "blodtrycksfall". Av den anledningen slutade Stina både att ta sin medicin och att gå till doktorn, vilket hon förklarar för Arne som är undrande varför hon inte äter mediciner för ett så högt blodtryck."

24. Hur detekteras ett sådant blodtrycksfall som Stina upplevde när hon ställde sig upp och kände sig yr? Vilka receptorer och nerver är involverade i denna sensoriska del av blodtrycksregleringen? (2p)

25. Vilka kompensatoriska mekanismer utlöses för att höja blodtrycket i fråga 24 och hur medieras dessa? (4p)

"Eftersom Arne har flera riskfaktorer för hjärt- kärlsjukdom beslutar du att planera för att ge Arne antihypertensiv terapi. Du föranstaltar om 24-timmarsblodtrycksmätning, 24 timmars blodtrycket visar ett dygnsnitt på 143/91 (ref < 130/80 mmHg) d.v.s. värden som innebär hypertoni utifrån referensvärden för dygnsblodtrycksmätningar."

26. Vilka antihypertensiva läkemedel kan nu vara aktuella att ge Arne? Ge fyra förslag på olika läkemedelsklasser. Ange också helt kort verkningsmekanismen för läkemedlen i fråga. (4p)

"När du vidare undersöker Sigrid finner du lite svullna ben samt ett blodtryck på 174/108 mmHg. Eftersom hon har ett systoliskt blåsljud och samtidigt hypertoni kommer du medan du utför statusundersökningen att tänka på coarctatio aortae som differentialdiagnos i hypertoniutredningen. Du är ingen expert på medfödda hjärtfel men Du vet att coarctatio aortae är viktigt att känna till, som en behandlingsbar orsak till hypertoni. Coarctatio aortae innebär en förträngning nedströms efter avgången av Art. Brachialis Sin."

27. Hur skulle en förträngning av aorta på Sigrid, i så fall orsaka hypertoni? Redogör i detalj för hur detta kan medieras hormonellt! (4p)

28. Vilka tre olika typer av läkemedel skulle alltså vara särskilt väl lämpade att specifikt sänka blodtrycket på Sigrid om det vore en sådan så kallad renovaskulär hypertoni som var hennes huvudsakliga problem? Motivera med mekanismer! (6p)

29. Som led i misstanken om coarctation undersöker du Sigrids perifera cirkulation. Vilka undersökningar kliniskt, av dig med fingrar/stetoskop, gör du för att se om det finns tecken på en coarctation enligt ovan? Motivera! (2p)

"På grund av smärtorna i bröstet samt det fortsatt höga blodtrycket (154/98 mmHg efter Candesartan satts in) ger du Sigrid tillägg av betablockad. Hon får atenolol 100 mg samt därtill trombocythämmare (trombyl 75 mg). När hon senare kommer på återbesök, efter 2 veckor, har hon inte haft ont i bröstet på länge och hon har hunnit göra ett arbetsprov för vilket du remitterat henne. Det framkommer att hon nu får pipande andning när hon anstränger sig och detta inträffade även under arbetsprovet. Sigrid undrar om det kan vara en bieffekt av behandlingen hon nu får.

Sigrids blodtryck är 144/98 i genomsnitt under det följande halvåret. Hennes bröstsmärtor återkommer inte under den här observationstiden."

30. Vad är ett lämpligt målblodtryck för Sigrid? Motivera! (2p)

31. Hur kommer dessa två (Candesartan, AII rec. antagonist resp. atenolol, beta- blockerare) läkemedel att likna varandra med avseende på blodtryckssänkande effekter? (3p)

32. Ge förslag på två ytterligare läkemedel som i tillägg till de som Sigrid har nu skulle vara passande för att nå målblodtryck. Motivera med mekanismer! (3p)

Svar:

1. Svartsförslag: Du konstaterar att Kents värden överstiger målblodtrycket för mottagningsbesök (140/90). Enligt hans egen uppgift har man tidigare bedömt att han har hypertoni, så med stor sannolikhet så är det så. För att med säkerhet ställa hypertoni diagnosen skall upprepade, korrekt genomförda, mätningar göras vid olika tillfällen.

2. Svartsförslag: Läkemedlen binder till beta-adrenerga receptorer och motverkar effekten av endogena katekolaminer (noradrenalin och adrenalin) på myokardvävnaden. Därmed fås en negativ inotrop och kronotrop effekt och sänkning av blodtrycket. Blockad av katekolaminers stimulerande effekt på renininsöndringen bidrar också till den blodtryckssänkande effekten (hämmning av renin-angiotensin II-aldosteronsystemet). Verkan på centralnivå liksom "membranstabiliserande" effekter har också beskrivits som möjliga orsaker till blodtryckssänkningen.

3. Svartsförslag: Beta-adrenerga receptor antagonister kan blockera den bronkdilaterande effekten av katekolaminer och därmed förvärra en obstruktiv lungsjukdom. Denna biverkan är vanligast för icke-selektiva beta-adrenerga receptorantagonister. ACE-hämmare motverkar den enzymatiska aktiveringen av angiotensin II liksom den enzymatiska nedbrytningen av bradykinin. Den sistnämnda effekten antas bidra till torrhostan.

4. Malins pulmonalstryck är sannolikt 20-30/ 10-15 mmHg.

5. Svartsförslag: Ju högre styvhet man har i kärlträdet, desto snabbare kommer reflexionsvågarna tillbaka. Vid hög kärlstyvhet får man högre systoliskt blodtryck och pulstryck.

6. Högt blodtryck.

7. Svartsförslag: Aortaväggen består av tre lager, tunica intima, media och adventitia. Median är uppbyggd av elastiska lameller.

8. Blodet dissekerar sig mellan de laminära lagren i median.

9. Teorier om hur dissektion uppstår är att antingen det sker en ruptur i intiman som gör att blod kommer in mellan vägglagren, eller att det sker en ruptur av vasa vasorum i kärlväggen.

10. Svartsförslag: ABI: vä 0.3, hö 1.0. Symptom och ankeltryck tyder på kritisk ischemi.

11. Svartsförslag: Hyperkalemi och sänkning av GFR. ACE-hämmare minskar bildningen av Angiotensin II (AII). Vid lågt perfusionstryck i glomeruli spelar AII en viktig roll för att bevara GFR genom att konstingera de efferenta arterioli mer än de afferenta. När denna funktion blockeras sjunker GFR vilket i ogynnsamma fall kan ge symtomgivande njursvikt. En mindre GFR-sänkning är normalt (till och med eftersträvanvärt), upp till 20-30% sänkning är acceptabelt. ACE-hämmare minskar även bildningen av aldosteron, vilket leder till minskat utbyte Na/K i distala tubuli med tendens till retention av kalium. Samtidigt kan

loop-diuretika ge hypokalemi som biverkan.

12. Svareförslag: Om njurarna läcker mycket stora mängder albumin uppstår ett nefrotiskt syndrom där svullnad är ett kardinalsymtom. Då måste läckaget ligga minst 100 ggr över referensvärdesgränsen 3g/mol, samtidigt som plasmanivån i av albumin gått ner till <27 g/l. Detta åtföljs regelmässigt av en kraftig hyperkolesterolemi. Detta kan vara förklaringen på hennes svullnad och genom att mäta U- alb/krea kvot, p-albumin och p-kolesterol kan diagnosen ställas.

13. Svareförslag: En "funktionell proteinuri" är alltid beskedlig och ger aldrig nefros, en "tubulär proteinuri" kan max uppgå till kring 50 g/mol och heller aldrig ge nefros. Vid en "överproduktionsproteinuri" är det inte albumin som läcker och i detta fall vet vi redan att det läcker stora mängder av just albumin. Kvarstår gör endast en glomerulär proteinuri, denna kan då vara antingen selektiv eller oselektiv, för att avgöra detta behövs en urinproteinprofil även kallad urin- elektrofores. Ökat läckage av högmolekylära ämnen (t ex IgG) är diagnostiskt för den oselektiva glomerulära proteinurin.

14. Svareförslag: Förutom aktivering av sympatiska nervsystemet aktiveras RAAS (Renin-Angiotensin- Aldosteron-System) genom hypovolemin och hypoperfussionen av njurarna. Det leder till natrium och vattenretention i njurarna. Vidare förändras utsöndringen av ADH (anti diuretiskt hormon) från hypofysen samt ANP (atrial natriuretic peptide) från hjärtats förmak vilket också ger natrium och vattenretention i njurarna. Dessa system kommer alltså att öka blodvolymen och därigenom ascites/ödemtendensen hos Nisse.

15. Svareförslag: Pulstryck = systoliskt – diastoliskt blodtryck, hos Nisse 24 mmHg. Medelartärtryck = det blodtryck man har i genomsnitt under hjärtcykeln, i vila ungefär diastoliskt tryck + 1/3 x pulstrycket, dvs hos Nisse 78 mmHg.

16. Svareförslag: Primär hypertoni orsakas av livsstilsfaktorer såsom övervikt, hög konsumtion av koksalt, psykosocial stress. Men även hereditet. Sekundär hypertoni orsakas av en bakomliggande sjukdom såsom njursjukdom, hormonrubbingar.

17. Svareförslag: Mätning av blodtryck vid ett enstaka tillfälle räcker inte för diagnosen hypertoni. Blodtryck går upp och ned. Vissa individer får högt tryck endast i vissa situationer t.ex. när de träffar läkare, "white-coat hypertension". Det behövs upprepade mätningar i trygg miljö för att fastställa diagnosen.

18. Svareförslag: Diuretika, betablockare, kalciumantagonister och ACE-hämmare. Betablockad är i detta fall olämpligt pga. AV-block I.

19. Svareförslag: ACE-hämmare hindrar bildningen av det blodtryckshöjande hormonet angiotensin II (Angiotensin II) genom hämning enzymet ACE. Angiotensin II höjer det intraglomerulära trycket genom konstriktion av den efferenta arteriolen vilket i sig kan vara skadligt och kan öka graden av proteinuri. Konstriktionen kan också leda till sämre blodtillförsel i hypoxiska segment vilket kan öka tendensen till tubulointerstitiell inflammation.

20. Svareförslag: En korrekt blodtrycksmätning innebär att man använder en manschett

som har ca 40% bredd i förhållande till armomkretsen. Man skall vila några minuter och mätningen görs i sittande med manschetten i hjärthöjd. Man palperar gärna systoliskt blodtryck för att inte luras av silent gap och lyssnar efter Korotkoff-ljud I och V för systoliska respektive diastoliska värden.

21. Svartsförslag: Man måste ha armen i hjärthöjd eftersom annars för varje 14 mm som man befinner sig nedanför hjärthöjd får en (1) extra mmHg högre blodtryck då skillnaden mellan blod (vattnets) densitet och kvicksilver är 14.

22. Svartsförslag: Stina är både gammal och rökare, detta medför åderförkalkning som minskar elasticitet och dämpning av tryckstegringen som följer av hjärtats sammandragning i systole. Puls vågen från hjärtat kommer också att färdas så snabbt att den hinner reflekteras i periferin och sammanfalla med systole och därmed accentuera systoliskt blodtryck i armhöjd. De stora kärlen bidrar också till lägre diastoliskt tryck genom minskad återfjädring i stora kärl under diastole.

23. Svartsförslag: Stinas pulstryck var 152 mmHg.

24. Effekten medieras via fr.a. baroreceptorer i sinus caroticus och i arcus aorta som detekterar minskat tryck.

25. Detta leder till minskad hämning av vasomotorcentrum medierat via N. IX och X som i sin tur leder till ökad efferent sympatikusaktivitet ledande till stimulering av Beta 1 receptorn på hjärtat. Minskad vagal tonus (N. X efferent) till hjärtat bidrar också till detta.

26. Svartsförslag: ACE hämmare och Angiotensin II receptor (subtyp 1) blockerare hämmar båda effekter av reninsystemet, antingen tidigt i reninsystemskaskaden, ACE hämmare, eller senare, receptorblockad), kalciumhämmare (dilaterar glatt muskulatur i blodkärlen). Tiaziddiuretika minskar natrium återupptag och fungerar därmed diuretiskt. Betablockerare är inte ansetts som första hands läkemedel om inte särskilda förhållanden råder (hämmar reninfrisättning och flera andra effekter av sympatiska nervsystemet).

27. Du drar dig till minnes att en försämring av blodflödet och fr.a. blodtrycket i art renalis leder till reninfrisättning som via angiotensinogen leder till angiotensin 1 som i sin tur omvandlas till angiotensin II via ACE. Ang II är kärksammandragande samt frisätter aldosteron.

28. De läkemedel som specifikt minskar effekten av renovaskulär hypertoni är angiotensin receptorblockerare, ACE hämmare och aldosteronantagonister som alla, via sina olika specifika mekanismer minskar effekten av ett aktiverat reninsystem.

29. Du söker efter artärpulsationer i inguinalis, poplitea och i dorsalis pedis samt tibialis posterior, och dessa känns normala trots att Sigrid har en del ödem på fötterna. Du palperar radialis- och femoralispulsen samtidigt och noterar om det finns en fördröjning av femoralispulsen i förhållande till radialis. Blodtrycket i benen skiljer inte från det i armarna. Du bedömer att hon inte har aortacoarctation.

30. Svaresförslag: Vid hypertoni i allmänhet är målvärdet för behandlingen < 140/90 mmHg vilket baserats på randomiserade placebokontrollerade prospektiva studier. Således har inte Sigrid ett tillräckligt lågt blodtryck med sin kombination av betablockerare och angiotensin II receptor antagonist. När du tänker efter inser du att dessa två läkemedel kanske inte är så effektiva att sänka blodtrycket ihop, då deras mekanismer i viss mån liknar varandra i sina effekter på reninsystemets aktivitet.

31. Svaresförslag: Vid närmare eftertanke inser du att båda dessa läkemedelsklasser minskar aktiviteten i reninsystemet. Betablockad minskar reninsekretionen medan Angiotensin II receptorblockad leder till minskad receptoraktivering mera direkt.

32. Svar saknas.

Dag 11 - Njursjukdomar

"CRP 44 mg/l (ref < 5),

Hb 119 g/l (ref 130-155),

LPK (=vita) $8,8 \times 10^9$ /l (ref 4-10)

trombocyter 454 (ref 140-450),

Kreatinin 134 mikromol/l (ref 60-105),

ALP 1,4 (ref <1,5),

ASAT 0,30 (ref < 0,8)

urinstickor blanka för Hb, leukocyter, glukos respektive ketonkroppar."

1. Pernilla har således ett förhöjt kreatinin, normal glomerulär filtration är 80-120ml/min/1,73m². Vad uppskattar du hennes GFR till och anser du att hon uppfyller Pernilla kriterierna för kronisk njursjukdom enligt de internationella kriterierna för "chronic kidney disease" (CKD)? (2p)

2. Vad föreslår du som nästa steg för utredning av hennes förhöjda p-kreatinin? (2p)

"Du får ultraljudsvaret redan senare samma vecka i utlåtandet står det:

Vänster njure mäter 8,5 cm och har dubbla njurbäcken. Den del av njuren som dräneras av det övre bäckenet är hypoplastiskt med kraftigt reducerat parenkym. Höger njure är kompensatoriskt förstorad och mäter 12,5 cm. Centralt i höger njure finns en 8 cm stor parenkymförändring utgående från barken med ökad ekogenicitet. Därtill ses ytterligare två mindre parenkymförändringar mätande 2 respektive 1 cm mer caudalt i höger njure."

3. Hur tolkar du förändringarna i vänster respektive höger njure och vad är det rimligen som ger de symtom hon söker för? (2p)

4. Vad finns det för olika former av solida tumörer i njurar? (2p)

5. Vad finns det för riskfaktorer för att utveckla njurcancer?

6. Till vilka organ brukar en njurcancer metastasera (bortse från att VHL-tumörer kan ha ett avvikande metastaseringsmönster)? (1p)

"Även om Pernilla tycks ha multipla tumörer i höger njure bestämmer man sig för att försöka att endast ta bort tumörerna. För att leva utan dialys behövs en filtration på knappt 10 ml/min/1,73 m² kroppsytta. Inför operationen görs en scintigrafiundersökning (gammakamera renografi) som visar att höger njure står för 60 % av den totala njurfunktionen."

7. Kommer Pernilla bli dialyskrävande direkt efter operationen om hela höger njure tas bort? (2p)

8. Redogör för mekanismer som medför en progress av kronisk njursvikt oberoende av grundsjukdomen. (3p)

9. Vilka endokrina rubbningar behöver vanligen åtgärdas med medicinering hos patienter

helt utan egen njurfunktion? (3p)

"Sixten Sekvester 72 år har aldrig rökt och har alltid gillat idrott och motion. I år har det dock varit väldigt trögt med träningen efter den långa vintern och Sixten övertygad att det är något som inte står rätt till.

P- kreatinin 280 $\mu\text{mol/l}$ (ref 60-105). Det är 5 dagar sedan provet togs, du ringer direkt in Sixten och tar nytt kreatinin på VCs apparat. Svaret denna gång blir 275 $\mu\text{mol/l}$."

10. Du erinrar dig att en jämnårig man som hade 70 $\mu\text{mol/l}$ av krea hade ett uppskattat GFR (eGFR) på 90. Vad uppskattar du Sixtens GFR till? (3p)

"Du kontaktar njurmottagningen i Linköping och får rådet att komplettera provtagningen med K, urat, calcium, fosfat, urinsticka, U-albumin, urin-sediment och att beställa ett ultraljud av njurarna med förtur. Sedimentet visar korniga cylindrar. Urinsticka visar 2+ för röda, men är negativ för urin-Albumin. Trots detta visar det sig att när ni analyserar U-albumin/krea-kvot på morgonurin så visar svaret 20g/mol (ref<3)."

11. Hur är detta möjligt?

"Ultraljud visar små njurar bilateralt med något ökad ekogenicitet (8,5 cm bilateralt). En enstaka benign cysta på höger sida."

12. Tycker du man bör gå vidare med njurbiopsi på Sixten? Ange argument för och emot, ta ställning och motivera ditt svar. (2p)

13. Vad är det för mekanismer som driver den progressiva nedsättningen av njurfunktionen? (3p)

"Lars Karlsson är 69 år gammal och tidigare väsentligen frisk och medicinfri. Han söker dig på vårdcentralen där du vikarierar. Lars såg igår att det kom rött när han kissade. – Det är nog onödigt att jag är här, men grabben tjatade om att jag skulle gå. Det kom lite rött när jag kissade men bara en gång. Det är väl inget farligt? Säger Lars när ni hälsat."

14. Vilka anamnestiska frågor, och varför dessa, vill du ställa till Lars för att kunna svara på hans fråga? (3p)

15. Förutom vanlig status är det obligatoriskt att utföra/remittera till två typer av undersökningar vid den typ av problem som Lars söker för. Vad är det man vill undersöka och hur kan man göra det? (2p)

"Lars får snabbt tid för DT av njurar. Denna undersökning visar normala njurar och inget avvikande kring uretärerna. Han får även tid till urologen för cystoskopi och man tar även blåssköljväska för cytologi. Vid cystoskopin hittar man multipla tumörmisstänkta härdar. Man tar biopsier från dessa."

16. För att kunna bedöma om biopsierna från Lars blåsa har några histologiska avvikelser behöver man känna till urinblåsans normala struktur. Redogör för urinblåseväggens struktur i relation till dess funktion. (3p)

"Du finner normalt natrium och kalium men ett kreatinin som är förhöjt på 142 mikromol/l (det var 90 mikromol/l innan Candesartan (Angiotensin II receptor antagonist) sattes in). Lipiderna är ordinära med ett LDL kolesterol på 3,4 mmol/l samt HDL kolesterol på 1,3 mmol/l. HbA1C är normalt, och det är också sänkt/CRP. Hemoglobinvärdet är dock lite sänkt, 110 g/l.

Du misstänker att kreatininstegringen är en biverkan av Sigrids medicinering med Candesartan (kandesartan, aktiva substansen) som hon nyligen påbörjat."

17. Beskriv mekanismen för kreatininstegringen (om misstanken är riktig avseende kandesartan). (3p)

18. Hur reflekteras sänkt filtration med oförändrad tubulär funktion i de relativa nivåerna av Cystatin C och kreatinin i plasma. Förklara hur! (2p)

19. Hur påverkas respektive substansers nivåer i urinen när man efter något dygn uppnått stabila nivåer = steady state? (2p)

20. För att förvissa dig om att det inte är en annan mekanism bakom Sigrids kreatininstegring så tar du en urin-sticka. Om hypotesen är riktig vad förväntar du dig då att finna. (1p)

21. Det kan även finnas post-renala orsaker till Sigrids njursvikt. Vad menas med detta och förklara mekanismerna för hur det leder till sänkt GFR! (2p)

Svar:

1. Svartsförslag: För CKD diagnos krävs att en njursakada förelegat under minst 3 månader, och än så länge är tidsförloppet för njurfunktionsnedsättningen oklart. Tillståndet skulle kunna vara reversibelt, därför kan CKD diagnos ej sättas nu. Om nedsättning skulle visa sig vara kronisk så motsvarar 134 i p-kreatinin för en genomsnittlig 32 årig kvinna ett GFR på $40 \text{ ml/min/1,73m}^2$, vilket innefattas i CKD 3 (GFR på 30-60 ml/min).
2. Svartsförslag: Du tittar på ett urinsediment som är blankt och beställer ett ultraljud av njurarna, samt kompletterar provtagningen med p-kalcium, p-urat och en proteinprofil (el fores) i plasma + urin samt ett ultraljud av njurar-urinvägar.
3. Svartsförslag: Förändringen i vänster njure är förenlig med en anläggningsrubbnig (missbildning), medan förändringen i höger njure inger misstanke om malignitet. Det är rimligen maligniteten som är symtomgivande.
4. Svartsförslag: Klarcells karcinom, chromfoba tumörer och papillära tumörer är de vanligaste maligna tumörerna. Det finns även mer ovanliga tumörer såsom onkocytom och angiomyolipom. Hos barn förekommer Wilms tumör. Även godartade adenom som oftast är små förekommer.
5. Svartsförslag: Rökning ökar risken för njurcancer och ärftliga faktorer spelar viss roll. Yrkesmässig exposition för kadmium och lösningsmedel tycks också öka risken att insjukna.
6. Svartsförslag: Lungor, lymfkörtlar, skelett, hjärna och lever.
7. Svartsförslag: Pernillas sammanlagda GFR är cirka 40 ml/min (se ovan) varav höger njure står för 24 ml/min (60%) och vänster 16 ml/min (40%). Hon kommer därför sannolikt klara sig utan dialys även utan sin större högernjure.
8. Svartsförslag: Det finns två huvudteorier. Hyperfiltration respektive ischemi. Kvarvarande glomeruli kompensera för bortfall genom att öka filtrationen, detta sker genom ökat intraglomerulärt tryck vilket leder till mekaniska skador och proteinuri, samt frisättning av tillväxtfaktorer. De sistnämnda kan leda till ökad bildning av bindväv (skleros). Proteinurin kan i sig vara skadlig. Ischemi är vanligt vid kronisk njursvikt, denna leder till bildning av fria syreradikaler (ROS) vilket leder till tubulointerstitiell inflammation. Inflammationen leder till epitelial-mesenkymal transdifferentiering och fibros. Detta leder till ökat diffusionsavstånd och mer hypoxi.
9. Svartsförslag: Dialyspatienter (särskilt de helt utan egna njurar) behöver ofta medicinera med erytropoesstimulerande läkemedel eftersom de har brist på erytropoetin samt med aktivt vitamin D3 (1,25-dihydroxikolecalciferol) eftersom 1-hydroxyleringen företrädesvis sker i njurarna.
10. Svartsförslag: $GFR = k/p\text{-krea}$, muskelmassa är den viktigaste komponenten i k. Ålder och kön spelar stor roll för k. Om den andra patienten hade 70 i krea vid 90 ml/min, så skulle

han ha haft 22,5 vid krea 280, eftersom Sixten trots allt har relativt mycket muskler så är hans filtration rimligen några ml högre.

11. Svaresförslag: 20g/mol är en endast en lätt proteinuri, om den ger utslag eller ej beror på hur koncentrerad urinen är.

12. Svaresförslag: Ökad blödningsrisk i små njurar. Ofta blir svaret "uttalad fibrotisering" när man sticker i skrupnjurar. Efter njurtransplantation är det ofta bra att känna till grundsjukdomen, men Sixten är så pass gammal och ännu inte i dialys, så han kanske aldrig blir transplanterad. Riskerna med biopsi överväger den potentiella nyttan. Sixten har troligen en kronisk glomerulonefrit.

13. Svaresförslag: Högt intraglomerulärt tryck leder till hyperfiltration, hypertrofi av glomeruli, "översträckning" av podocyter, mesangiecellproliferation, cytokinfrisättning mm. Hypoxi interstitiellt leder till oxidativ stress, inflammation, fibros, minskad kapillärtäthet, ökat diffusionsavstånd och ond cirkel med ännu mer hypoxi.

14. Svaresförslag: Frågor kring lokaliserad cancersjukdom: vattenkastningsbesvär, värk, obehag

Frågor kring spridd cancersjukdom: viktnedgång, värk, trötthet.

Frågor kring infektionsgenes: tidigare infektioner såsom låg UVI eller prostatit

Frågor kring riskfaktorer: Rökning. Nuvarande och tidigare yrke.

15. Svaresförslag: Även ett enstaka tillfälle med makrohematuri ska utredas för att utesluta malignitet. Det innefattar nedre urinvägar (0,5p) med cystoskopi (0,5p) och övre urinvägar (0,5p) med DT (0,5p). Andra undersökningar som kan utföras är blodstatus, sänka, CRP och cytologi på blåssköljväska, dessa är dock inte obligatoriska och ger därför inte poäng.

16. Svaresförslag: Flera lager av skyddande transitionellt epitel som kan anpassa sig till ändringar i volym (3-5 lager). Epitelet är i stort sett impermeabelt för vatten och salter. Epitelet begränsas av ett basalmembran och mellan epitelet och muskellagret finns lamina propria, bestående av kollagen. Glattmuskelväggen (detrusormuskulaturen) som komprimeras vid eliminering av urin.

17. Svaresförslag: AII har bland annat funktionen att upprätthålla GFR vid tillfällena av nedsatt perfusionstryck i njurarna. Det åstadkoms genom en konstringering av den efferenta arteriolen. När denna konstriktion släpper så minskar det hydrostatiska trycket i glomeruli med följd att färre kreatininmolekyler filtreras vilket leder till p-kreatinin ökar.

18. Svaresförslag: Eftersom CysC inte hanteras av tubuli, kommer GFR sänkningen slå fullt ut på p-cysC (=ökning är proportionell mot GFR sänkningen), medan kreatininstegring blir något lägre. Med andra ord kvoten CysC/krea ökar.

19. Svaresförslag: Vid steady state påverkas inte urin-kreatinin av njurfunktionen. Allt krea som bildas varje dygn måste ut. CysC bryts ned i proximala tubuli och återresorberas som aminosyror. Därför mäts normalt inte CysC alls i urinen. Ökade mängder förekommer vid

tubulära sjukdomar, men andra lågmolekylära proteiner används idag som markörer för tubulär skada.

20. Svaresförslag: Urinstickan bör vara negativ eftersom en preglomerulär orsak inte ska ge vare sig proteinuri eller hematuri. Så var också fallet med Sigrid.

21. Svaresförslag: Med postrenal njursvikt menas att avflödet från njurarna är komprometterat. Det leder till att trycket i tubulussystemet ökar vilket fortplantas hela vägen till Bowman's kapsel, där trycket i urinrummet är en av de faktorer som bestämmer GFR.

Dag 12 - Lungsjukdomar

"Under senare år har Kent märkt att det tar emot i andningen när han går upp för trapporna till lägenheten. Han tycker också att han får vila oftare när han jobbar i trädgården. Nu söker han dig på vårdcentralen på grund av en långdragen luftvägsinfektion. Han har haft besvärande hosta i flera veckor och tycker att det blivit extra tungt med andningen de sista dagarna. Hans enda last i livet har varit cigaretterna. Han började röka i 20 års åldern och har trots upprepade försök aldrig helt kunna sluta. Den aktuella konsumtionen är ungefär 5-10 cigaretter dagligen. Den nu aktuella infektionen började för mer än 3 veckor sedan som en vanlig förkylning. Han har inte haft hög feber eller legat till sängs. Däremot har han hostat mer än vanligt och får upp vitt eller gulvitt slem."

1. Du hör expiratorisk ronchi spridda över båda lungfälten. Vad menas med ronchi? (1p)
Hur tolkar Du fyndet av spridda expiratoriska ronchi i Kents fall? (2p)

2. Beskriv fynden i spirometrin och gör en sammanfattande bedömning. (3p)

3. Varför faller lungan samman vid en pneumothorax? Förklara de bakomliggande anatomiska och fysiologiska sambanden. (4p)

4. På CT-bilden ses även emfysemlåsor. Risken för spontanpneumothorax ökar vid emfysem. Beskriv och förklara de patologiska processer/förändringar i lungvävnaden vid emfysem som resulterar i både obstruktivitet och ökad risk för pneumothorax? (4p)

5. Vilken typ av diuretika bör du använda vid behandling av akut lungödem? (1p)

6. Hur vill du administrera läkemedlet? Motivera varför. (2p)

7. Ange tre läkemedelsgrupper som har gynnsam effekt vid obstruktiv lungsjukdom. (1,5p)

8. Förklara mekanismen bakom bronkdilatationen som följer vid behandling med en beta-adrenerg receptoragonist. (4p)

"Eftersom Nisse varit storrökare sedan många år fanns misstanke om obstruktiv lungsjukdom som nu givit sig till känna och han erhöll inhalation med Atrovent® (Ipratropiumbromid) och Ventoline® (Salbutamol) under natten."

9. a) Vilka grupper av läkemedel tillhör dessa preparat? (1p)

b) Beskriv kortfattat verkningsmekanismerna för de båda läkemedlen. (2p)

"Inhalationerna gav ringa effekt. Kanske blev han lite bättre till en början men nu är det lika tungt igen. Andningsfrekvens: 28 andetag per minut. Temp 37,4 grader. Blodtryck: 128/78 mmHg. Cor: Regelbunden rytm, hjärtfrekvens 105, inga biljud. Lungor: Nedsatt andningsljud basalt vänster. Enstaka, spridda sibilanta ronchi. Underben: Inga benödem, ingen rodnad, men palpationsömhet över höger vad."

Du kontrollerar i journalen och ser att Nisse inte fått någon förebyggande behandling mot blodpropp. Du misstänker lungemboli. Syrgas kopplas, men först hinner Du kontrollera en artärblodgas:"

		Referensvärde	
aB pH	7,52	7,36-7,45	
aB pCO ₂	3,9	4,7-6,8	kPa
aB pO ₂	8,2	10,0-13,5	kPa
aB Standardbikarbonat	20,8	19,0-26,0	mmol/L
aB Basöverskott	-2,1	-3,0-3,0	mmol/L
Syrgassaturation	91%	>95%	

10. Hur benämner du sammanfattat avvikelserna i blodgasen? (2p)

11. Överensstämmer fynden med din misstanke om lungembolisering? Förklara den patofysiologiska bakgrunden till varför lungembolisering kan ge ovanstående avvikelser i artärblodgasen. (3p)

12. Beskriv sambandet mellan behandling med b-adrenerga receptorantagonister och förvärrande av samtidig obstruktiv lungsjukdom. (3p)

13. Du har nu fått svaret från spirometrin. Kan Du utifrån detta avgöra om Jens har varit på en a) dynamisk spirometri b) statisk spirometri eller c) både dynamisk och statisk spirometri. Motivera svaret. (2p) (Svar utan motivering ger 0 p)

14. Din misstanke var i första hand att Jens hade fått KOL. Uppfyller Jens kriterierna för obstruktivitet? Motivera Ditt svar. (2p) (Svar utan motivering ger 0p).

15. Hur bedömer Du spirometrin? Motivera. (2p)

"Du meddelar Jens att hans lungvolym är små. Du vet inte skälet till detta men Du kan nu med god säkerhet meddela att han inte har KOL.

Du ringer till konsulten på lungmedicinska kliniken som föreslår att Du ska komplettera anamnesen, beställa ytterligare blodprovstagning och göra en lungröntgen. Därefter skall Jens remitteras för vidare utredning av den restriktiva lungfunktionsnedsättningen."

16. Vilka anamnestiska uppgifter är viktiga (i tillägg till vad Du redan vet om Jens) för att komma vidare i differentialdiagnostiken. Nämn tre (ej fler) viktiga anamnestiska områden som Du tar upp med Jens. Motivera utifrån möjliga differentialdiagnoser/geneser till restriktiv lungfunktionsnedsättning. (3p)

17. Nämn kortfattat de tre typer av provtagning som brukar ingå vid en bronkoskopiundersökning av en patient som Jens? (2p)

18. BAL (bronkoalveolärt lavage) är en metod för att undersöka t ex vilka celler som finns i den epitelbeklädda delen av nedre luftvägarna, inkluderande alveoler. Vilka celler (fördelning) bör man vänta sig vid ett normalfynd? (2p)

19. Hur tolkar Du informationen från dessa undersökningar? (2p)

20. Den endobronkiella besiktningen av luftvägarna visade att ingen förändring kunde ses makroskopiskt. Hur bedömer Du detta utfall? (1p)

"Du granskar nu slätröntgen på hjärta och lungor."

21. Tolka förändringarna i röntgenbilden! Motivera! (1p)



22. I röntgenbilder är det bra att ha en struktur i form av anatomiska landmärken. Vi ber Dig i a och c markera viktiga sådana landmärken; i b och d vill vi veta att Du behärskar element när det gäller kärlsystemets anatomi. (4p)

a) Markera det förstörade v. och nl. azygos-komplexet i bilden!



b) Redogör för v. azygos-förlopp! (från vart den stammar, var den normalt är belägen, och var den mynnar).

c) Markera lateralt förskjutna v. cava superior!



d) Redogör för v. cava superior förlopp! (från vart den stammar, var den normalt är belägen, och var den mynnar).

"Efter väntan får Du patologens biopsisvar. Den säger följande: Endobronkiella biopsier: 7 st biopsier. Tre av dem uppvisar granulombildning i bronkväggen, bestående av främmande kroppsgranulom. Måttlig lymfocyt infiltration, ytterst ringa eosinofiler eller neutrofiler. Transbronkiella biopsier: 14 st. I 6 av dem samma granulombildningar som ovan. Du har nu en stark arbetshypotes, nämligen att Jens har en sarkoidos med en restriktiv lungfunktionsnedsättning, BHL och smånodulära lungparenkymförändringar (stadium II)."

23. Du vill nu göra ett antal blodprovundersökningar. Varför vill Du göra detta? Motivera! (1p)

"Blodprovundersökning utföll enligt följande:

<i>Jens värde</i>	<i>Referensvärde</i>
<i>B-Hb 135</i>	<i>134-170 g/L</i>
<i>B-Leukocyter 3.5×10^9</i>	<i>$4-9 \times 10^9/L$</i>
<i>B-SR 46</i>	<i><20 mm</i>
<i>S-CRP 50</i>	<i><10 mg/L</i>
<i>P-Kreatinin 85</i>	<i>60-105 $\mu\text{mol/L}$</i>
<i>P-Albumin 36</i>	<i>36-45 g/L</i>
<i>P-Immunoglobulin G 21</i>	<i>6,7-15 g/L</i>

B-Kalium 4.4	3,3-4,6 mm/L
B-Calcium 2.65	2,15-2,50 mmol/L
B-Calcium aktivitet 1.47	1,18-1,34 mmol/L
P-bilirubin 18	<26 µmol/L
P-ALP 2.5	0,6-1,8 µkat/L
P-ASAT 1.8	<0,76 µkat/L
P-ALAT 1.2	<1,2 µkat/L

24. För de värden som är över referensområdet: förklara mekanismen/mekanismerna som med stor sannolikhet gör att Jens har avvikande värden! (5p)

25. Varför tror Du att TNF-blockerare har så god effekt i sarkoidos? (2p)

"En farbror till Arne har både kärlkramp, hjärtklappningsbesvär samt högt blodtryck. Han brukar ta en extra av sina propranolol tabletter i förebyggande syfte när han skall utsättas för extra mycket stress, för att hindra hjärtklappning och kärlkramp. Han ser att Arne är stressad inför en släkträff och erbjuder honom en tablett propranolol på 80 mg. Arne provar medicinen och känner sig mindre påverkad av stressen, hans hjärta slår lugnare och han känner sig mindre darrig i händerna än han brukar. Eftersom hans blodtryck inte legat alldeles bra så ber han sin distriktsläkare att skriva ut denna medicin som han upplever som bra. Hans blodtryck förbättras mycket riktigt och han mår bra med den nya medicinen i tillägg till de övriga. Men när han går i uppforsbackar märker han att det tar emot när han andas, det piper också lite i luftrören. När detta beskrivs för doktorn i en uppföljande telefonkontakt så ordnas med en spirometri.

Får tid på vårdcentralen för spirometri. Man finner följande värden

	Arnes värde	Referensvärde	% av referens
FEV 1.0, L	2,0	3,1	64
Vitalkapacitet, L	3,4	4,1	82
FEV/ VC	0,58	0,76	75

Man brukar säga att inom 80-120% av referens ligger man normalt."

26. Bedöm Arnes spirometri avseende typ och grad av ventilationsinskränkning! (2p)

"Du ser Arnes flöde- volymkurva på bilden."

27. Hur skiljer sig Arnes kurva från en "normalkurva"? Förklara varför! (2p)

28. Kan det finnas något samband mellan Arnes andningsbesvär och hans medicinering? Förklara mekanismen! (2p)

"På grund av smärtorna i bröstet samt det fortsatt höga blodtrycket (154/98 mmHg efter Candesartan satts in) ger du Sigrid tillägg av betablockad. Hon får atenolol 100 mg samt därtill trombocythämmare (trombyl 75 mg). När hon senare kommer på återbesök, efter 2 veckor, har hon inte haft ont i bröstet på länge och hon har hunnit göra ett arbetsprov för vilket du remitterat henne. Det framkommer att hon nu får pipande andning när hon anstränger sig och detta inträffade även under arbetsprovet. Sigrid undrar om det kan vara en bieffekt av behandlingen hon nu får."

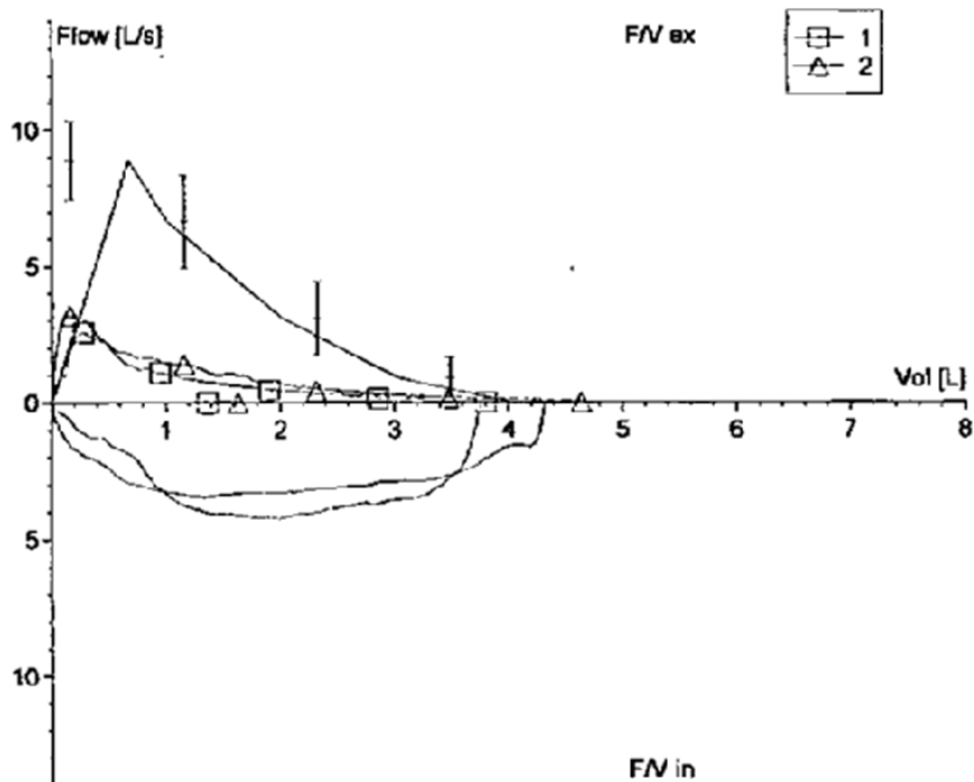
29. Vad svarar du på Sigrids fråga om andningen? Motivera! (2p)

30. Salbutamol är en adrenerg b₂-receptor agonist. Det finns fyra huvudtyper av receptorer (utifrån struktur och signalering). Till vilken huvudtyp hör β₂-receptorn? (1p)

31. Beskriv generellt hur en G-protein kopplad receptor medierar sin effekt intracellärt. (2p)

32. Ange specifikt vad som sker när salbutamol binder till β₂-receptorn i luftvägarna. (3p)

Spirometri till fråga 2



Spirometri före reversering

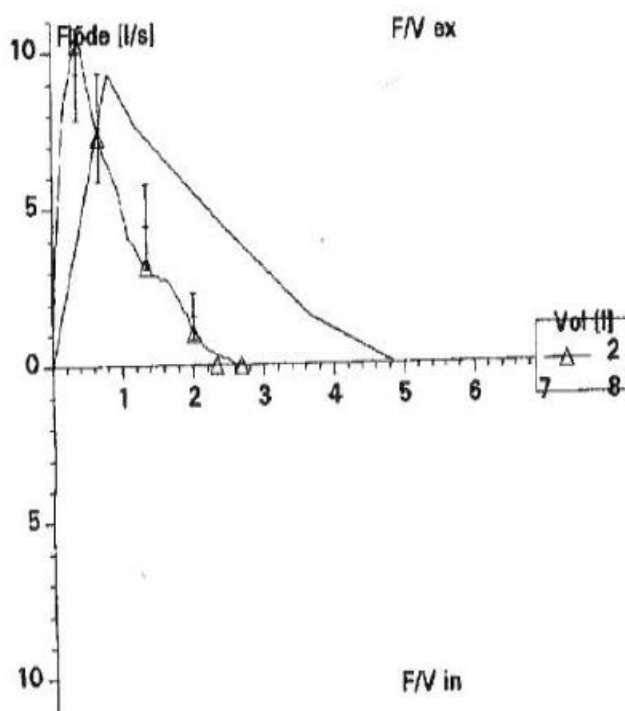
VC	3,81	91 % av ref
FVC	3,81	95% av ref
FEV1s	1,36	46% av ref
FEV1/VC	0,36	55% av ref

Spirometri efter reversering med Salbutamol 0,6mg (Ventoline®)

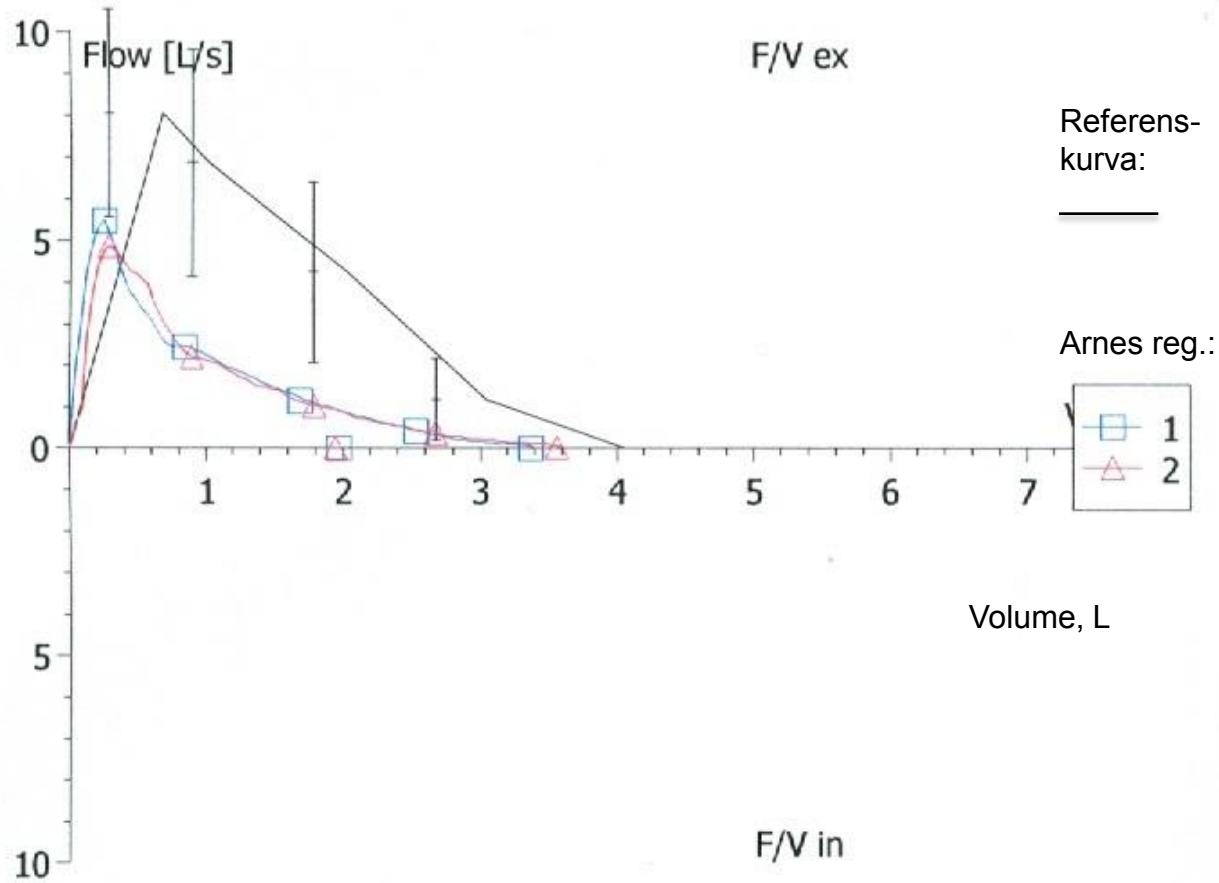
VC	4,64	111 % av ref
FVC	4,64	115% av ref
FEV1s	1,45	48% av ref
FEV1/VC	0,44	69% av ref

Spirometri till fråga 14+15

	Normalvärde	Patientvärde	% av normalvärde
FEV 1 (l)	3,79	2,34	61,7
FEV%	77,18	87,12	112,9
VC MAX (l)	4,94	2,69	54,4
VC (l)	4,94	2,88	58,3
TLC	6,48	3,82	59,0
RV (l)	1,73	0,94	54,5
RV%TLC	27,13	24,71	91,1



Spirometri till fråga 27



Svar:

1. Svartsförslag: Ronchi kan beskrivas som ett "musikaliskt" eller visslande biljud som uppkommer pga turbulenta luftströmmar vid förträngda luftvägar, vilket accentueras vid expiration. Fynden av ronchi över båda lungfälten talar för en process som påverkar lungorna generellt (till skillnad från en lokaliserad förändring vid t ex pneumoni). I kombination med bl a rökanamnesen väcker fyndet misstanke om obstruktiv lungsjukdom i Kents fall.

2. Svartsförslag: Spirometrin visade normal vitalkapacitet. Försämrat dynamiskt utnyttjande av lungvolymen. Kurvform talande för uttalad dynamisk kompression. Diagnostiska kriterier ($FEV1s/FVC < 0,65$ efter reversering) för KOL uppfyllt. Uttalad obstruktivitet utan signifikant reversibilitet.

3. Svartsförslag: Pleura viscerale och pleura parietale utgör begränsningen i ett slutet rum (pleurarummet). Thoraxväggen drar pleura parietale utåt medan lungans elastiska kraft verkar i motsatt riktning. Efter avslutad utandning står dessa krafter i jämvikt med varandra och ett negativt tryck råder i pleurarummet. Vid spontanpneumothorax uppstår en luftpassage mellan luftväg och pleurarum varvid tryckutjämning sker. Således försvinner det negativa trycket i pleurarummet och lungans elastiska återfjädring balanseras inte längre av det negativa pleuretrycket och lungan faller samman.

4. Svartsförslag: Vid emfysem ses destruktion av interstitell vävnad och alveoler. Inflammationen vid cigarettökning och KOL orsakar rubbad balans i den proteolytiska homeostasen. Nedbrytning av framför allt kollagen och elastin i lungvävnaden påverkar de interstitella egenskaperna samt den alveolära strukturen. Risken för barotrauma ökar (spontanpneumothorax). Ytan för gasutbyte minskar. Lungans elastiska egenskaper försämras vilket får till följd att radiell traktion av små luftvägar blir sämre och därmed ses en ökad tendens till luftvägsslutning.

Kent fick ett drän med sugtryck (Bülowdrän) inlagt i pleurarummet, och lades därefter in på lungmedicinsk vårdavdelning. Efter tre dygn sågs inte längre något luftläckage i slangen och lungtröntgen visade en expanderad lunga. Dränet kunde dras och Kent gick hem efter ytterligare ett vårddygn. Nu har han slutat röka och mår bättre både på grund av rökstoppet och den insatta behandlingen. Rökstoppet är det som mest påverkar Kents prognos i positiv riktning.

5. Loopdiuretika.

6. Svartsförslag: Intravenös injektion. Du får då snabbt ha en hög koncentration av läkemedlet i systemkretsloppet och därmed en snabbare effekt än vid peroral administration.

7. Svartsförslag: Beta-adrenerga receptoragonister ("beta-stimulerare"), glukokortikoider och muskarina acetylkolinreceptor antagonister ("antikolinergika").

8. Svartsförslag: Läkemedel som ingår i gruppen beta-adrenerga receptoragonister binder till beta2-receptorer på bronkial glatt muskulatur. Beta2-receptorn aktiveras vilket leder

till ökad produktion av cykliskt AMP i muskelcellerna. Cykliskt AMP-beroende fosforyleringar av jon-kanaler, enzymer och cytoskelett-element resulterar i sänkt intracellulärt kalcium och hyperpolarisering av cellmembranet. Dessa mekanismer förklarar bronkdilatation vilket underlättar expirationen vid obstruktiv lungsjukdom.

9. Svartsförslag: Ipratropiumbromid – Antikolinergikum (kortverkande): Bronkdilatation via inhiberad vagal effekt. Motverkar acetylcholinmedierad bronkospasm via muskarina receptorer (muskarinreceptorantagonist). Ventoline® (Salbutamol) – Selektiv adrenerg beta-2-receptor stimulerare (kortverkande). Bronkdilatation till följd av stimulering av beta-2-receptorer i bronkernas glatta muskulatur. Påverkar även sekrettransport (ökar mukociliärt clearance).

10. Respiratorisk alkalos utan metabol kompensation. Hypoxi.

11. Svartsförslag: Ja, ovanstående fynd kan vara förenliga med lungemboli. Lungemboli medför att ventilerade områden inte längre perfunderas (ökat alveolärt dead space) med påföljande påverkan på gasutbytet. Även ökad shuntning till följd av mis-match mellan ventilation och perfusion samt förlust av diffusionsyta har stor betydelse för utveckling av hypoxi. Arteriellt PO₂ sjunker trots att fler kompensationsmekanismer samtidigt aktiveras. Hyperventilationen är ett resultat av hypoxin. En ökad ventilation kan delvis kompensera ett lågt PO₂. Hyperventilationen resulterar i lågt arteriellt PCO₂ (ökad diffusion p.g.a. låg alveolär koldioxidkoncentration). PCO₂ samvarierar med pH: $H_2O + CO_2 \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$. Vid lågt PCO₂ drivs jämviktsreaktionen åt vänster. Vätejonkoncentrationen minskar och pH (-lg {H⁺}) ökar.

12. Svartsförslag: b-adrenerga receptorantagonister binder till och blockerar därmed b₂-adrenerga receptorer på glatt muskulatur i bronkioler. b₂-receptoren förmedlar en signal som leder till glattmuskelrelaxation och bronkioldilatation. Därmed förvärrar b-adrenerga receptorantagonister obstruktiv lungsjukdom. Detta är särskilt uttalat för icke-selektiva b-adrenerga receptorantagonister (binder både till b₁- och b₂-receptorer) men ses även vid administration av högre koncentration b₁- selektiva antagonist (som metoprolol) då selektiviteten är relativ och beroende av koncentration av läkemedlet.

13. Svartsförslag: Alternativ c är korrekt. I övre delen av tabellen ses resultat från flödesmätning (det dynamiska utnyttjandet av lungvolymerna, FEV₁/VC). Därefter följer mätning av lungvolym inkluderande bland annat TLC och RV vilka inte går att beräkna från flödesmätning enbart.

14. Svartsförslag: Nej, Jens uppfyller inte kriterier för obstruktivitet, FEV₁% snarast högt (1p). I Jens fall krävs en FEV₁% < 70 för att kriterier skall vara uppfyllda (1p).

15. Svartsförslag: Låg VC, låg RV samt låg TLC i kombination med normalt dynamiskt utnyttjande talar för en restriktiv lungfunktionsnedsättning.

16. Svartsförslag: Tidigare eller aktuellt läkemedelsintag som kan ge toxisk påverkan och lungfibros (t ex Amiodaron, Metotrexat). Symtom på systemsjukdom (led-, muskel-,

hudsymtom) som skulle kunna indikera interstitiell lungsjukdom relaterad till reumatisk sjukdom (t ex RA, SLE, systemisk skleros, vaskulit). Yrkesanamnes, möjlig exponering som kan associeras till interstitiell lungsjukdom (t.ex. vissa metaller och mineraler). Även annan anamnestisk information med relevant motivering kan ge poäng.

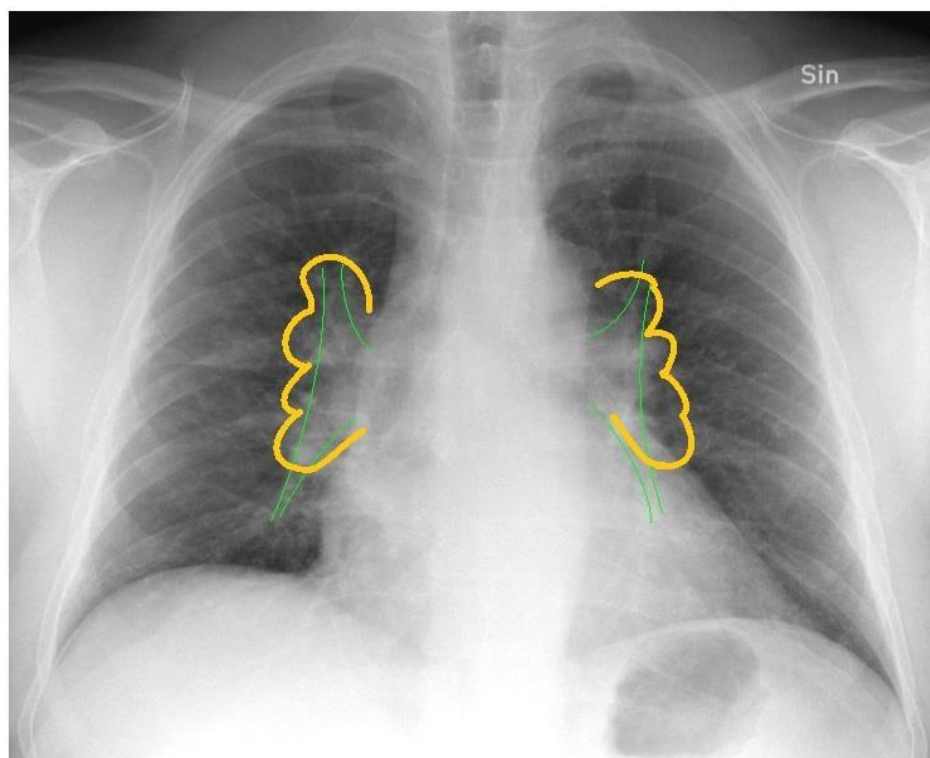
17. Svartsförslag: (Fiber)bronkoskopi med biopsi av (endo)bronkialslemhinna, från lunginterstitiet transbronkiellt, och bronkoalveolärt lavage (BAL).

18. Svartsförslag: Normalvärde i en BAL för en icke-rökare är: makrofager >90%, lymfocyter <10%, neutrofiler <4%, eosinofiler <3% samt epitelceller <5%.

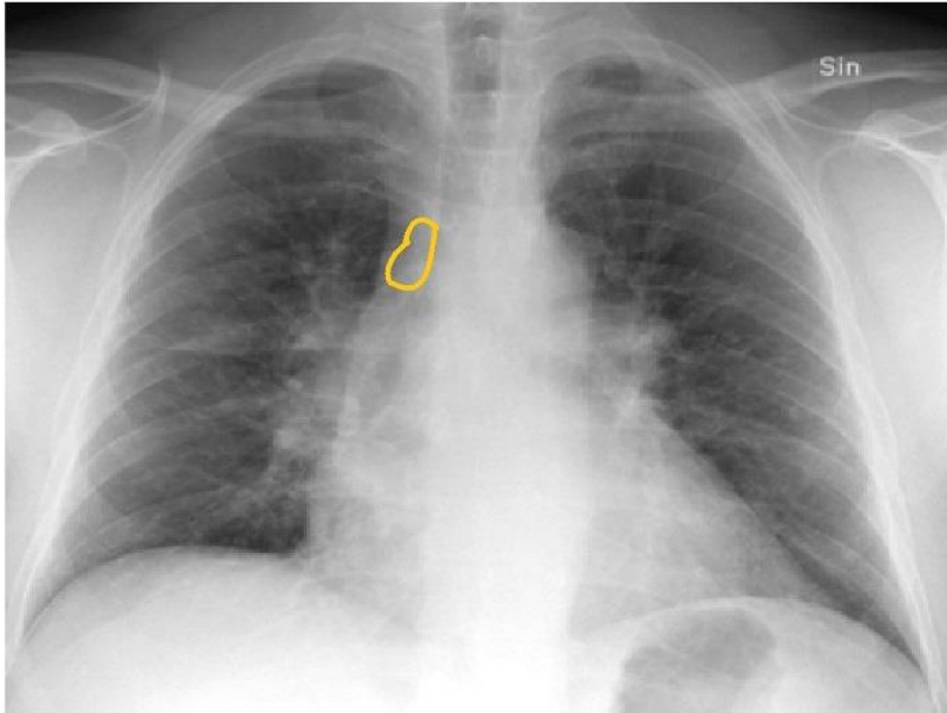
19. Svartsförslag: Dominansen av lymfocyter och med denna T-cells ratio talar starkt för en CD4+ alveolit.

20. Svartsförslag: Även makroskopisk normal vävnad kan ofta visa sig ha fynd i biopsierna. Det är en viktig kunskap att förändringarna som man ser i endoskopiska undersökningar är osäkra, och biopsier behövs för att få veta vad som verkligen finns i vävnaden.

21. Svartsförslag: De "förstorade polycykliskt" perihilära och mediastinala förändringar (markertat med gula grova linjer) stämmer bäst med sarkoidos (bilateralt hiluslymfom – BHL). Normalt skulle ha haft den utbredning som de tunna, ljusgröna linjerna anger.

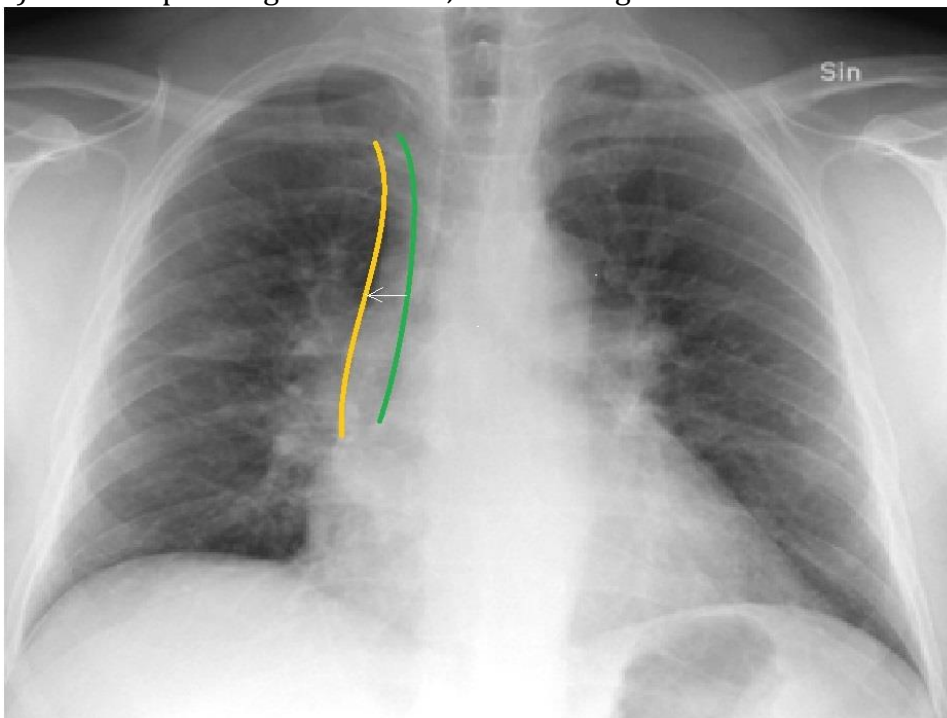


22 a) Den förstorade v. azygos-komplexet (=nl.och v. azygos): inringad med gul-orange grov linje – detta borde ha varit mindre än en fjärdedel så stor. Den är ett viktigt landmärke.



b) Azygos-systemet dräner blodet från mediastium posterius. Oparig ven från högra tillförande lumbalvenen eller hålvenen som via aortaöppningen i mellangärdet löper genom torax och slutar i vena cava superior.

c) V cava superior: gul markerad, ven som anger mediastinal breddökning.



d) V cava superior bilds genom en förening av högra och vänstra v brachiofalicus. När v cava superior bildats löper den just på högra sidan av sternum, och löper sedan ner i pericardiet, och ner i högra förmaket. Den är ca 7 cm lång. Enda tillförande venen är v.

zygos (se ovan).

23. Svartsförslag: Sarkoidos är oftast en sjukdom som engagerar multipla organsystem, och med blodprovsundersökning kan Du få en indikation på ett eventuellt systemengagemang samt sjukdomsaktivitet.

24. Svartsförslag:

B-Leukocyter: lymfopeni förekommer genom att omdistribution av lymfocyt- poolen sker med ansamling i speciellt i lungan eller annat granulom drabbat organ. Samma process sker i huden, vilket leder till anergi (ingen positivitet i vanliga hudtest).

B-SR: Sedimentationshastigheten av röda blodkroppar beror på täthetskillnaden mellan blodkroppar och plasma, på blodkropparnas storlek och plasmans viskositet. Myntrullebildning, spelar störst roll på grund av storleken som ger en stor sedimentationshastighet. Fibrinogen och immunoglobiner är två viktiga komponenter för bildningen.

B-CRP: inflammatorisk reaktion med akuta fasreaktanter produktion av levern med styrning av IL-6. P-Immunoglobulin G: IL-4 och IL-6 leder till en polyklonal B cells stimulering, som resulterar i en hypergammaglobulinemi.

B-Calcium och B-Calcium aktivitet är förhöjda.

"The mechanism responsible for the abnormal calcium metabolism in granulomatous disease has been most completely evaluated in sarcoidosis. Approximately 30 to 50 percent of patients with this disorder have hypercalciuria, and 10 to 20 percent have hypercalcemia, which is aggravated by exposure to sunlight [1,3,4]. Increased intestinal calcium absorption induced by high serum calcitriol concentrations (1,25-dihydroxyvitamin D, the most active metabolite of vitamin D) is the primary abnormality, although a calcitriol-induced increase in bone resorption may also contribute [5-8]."

In normal subjects, the conversion of 25-hydroxyvitamin D (calcidiol) to calcitriol occurs via a 1-hydroxylase (CYP27B1) in the kidney proximal tubule that is under the physiologic control of parathyroid hormone (PTH), fibroblast growth factor 23 (FGF23), and the serum phosphate concentration. (See "Metabolism of vitamin D".) Hypercalcemia normally suppresses the release of PTH and therefore the production of calcitriol, but in sarcoidosis and other granulomatous diseases, activated mononuclear cells (particularly macrophages) in the lung and lymph nodes produce calcitriol from calcidiol independent of PTH [5-8]."

25. Svartsförslag: The granuloma in sarcoidosis is characterized by a core of monocyte-derived epithelioid histiocytes and multinucleate giant cells with interspersed CD4+ T lymphocytes. A minority of cells in or near the granuloma are CD8+ T lymphocytes, fibroblasts, regulatory T cells, and B lymphocytes. The T-cell response is biased toward a Th1 phenotype, with important roles for IFN- γ and interleukin-12 (15). A variety of chemokines and cytokines have been associated with the granulomatous response in

sarcoidosis, including tumor necrosis factor α (TNF- α) (16, 17). The importance of TNF in sarcoidosis has been validated by studies documenting effectiveness of biologic TNF antagonists in sarcoidosis in treating patients with sarcoidosis (18).

26. Svaresförslag: Arne har en lätt- måttlig obstruktiv ventilationsinskränkning.

27. Svaresförslag: Kurvan visar luftflödet under andningen, således vid olika lungvolymmer. Arne har lägre utandningsflöden speciellt vid små lungvolymmer eftersom man då också får en minskad diameter i de små luftvägarna och en obstruktivitet då gör sig gällande. Man brukar säga att kurvan har en "hängmatteform".

28. Svaresförslag: Arne har fått ickeselektiv betablockad som därmed blockerar beta-2 receptorer i bronkerna.

29. Svaresförslag: Du svarar jakande på Sigrids insiktsfulla fråga. Det kan mycket väl vara så att betablockaden också påverkat Beta 2 receptorn vilket kan ge astmaliknande bieffekter. Men eftersom hennes bröstsmärtor avklingat så väljer du att fortsätta med betablockad, men du byter till bisoprolol som är en mer specifik beta 1 receptor antagonist. Du utrustat också Sigrid med salbutamol (inhalatationspreparat) att ta vid behov ifall hon får andningssvårigheter.

30. Svaresförslag: G-protein kopplad 7 transmembran receptor.

31. Svaresförslag: Generellt-olika G-protein (Gs, Gi, Gq) alfa, beta och gamma enhet - receptoraktivering-konformationsförändring - alfa, beta och gamma enhet dissocierar - aktivt G-protein interagerar med målprotein i cellen t ex AC, PLC och en kaskadreaktion leder till olika cellulära respons beroende på celltyp. GTPas aktivitet i alfa enheten - signalen avslutas.

32. Svaresförslag: Gs - a-subenheten aktiveras (GDP-GTP) och aktiverar AC vilket leder till ökad cAMP produktion - cAMP reglerar PKA aktivitet, fosforylering av olika målprotein i cellen leder till olika effekter t ex relaxation av glatt muskulatur i luftvägarna.

Dag 13 – Professionellt och vetenskapligt förhållningssätt

”Speciellt hos unga bör man tänka på hereditära cancerformer varför du i samband med att du ska meddela ultraljudsfyndet tar en noggrann anamnes om herediteten. Det framkommer att hennes mor dog av hjärnblödning vid 40 års ålder, föregått av mycket svårbehandlat blodtryck. Hon har två friska mostrar, men hennes morbror fick njurcancer för två år sedan och är i 60-årsåldern. Hennes far lever och är 66 år gammal, han var adopterad och hon vet därför inget om hans släkt. Hennes mormor dog ung och blev blind tidigt, redan när patientens mor var i 10-årsåldern. Hennes morfar däremot blev gammal, närmare 90, men hon minns inte vad han dog av. Hon har en frisk bror 28 år gammal. Barnen har också varit friska men sista tiden har hennes 10-årige son klagat över synen på vänster öga och väntar på en tid hos ögonläkare. Du misstänker ett ovanligt syndrom i släkten med tumörer, synförändringar och ökad risk för hjärnblödning.”

1. Rita en ”pedigree” baserat på uppgifterna ovan och ange misstänkt äftlighetsgång. (Anta att alla sjukdomar ovan har en gemensam genetisk förklaring). (3p)

2. Tolka nedanstående tabell. (4p)

Läkemedel	N	Sänkning i systoliskt blodtryck i mmHg Medelvärde(SD)
A	31	14,8(4,3)
B	29	17,0(4,4)
C	23	17,4(4,6)

3. Utgå från nedanstående tabell. Tolka och förklara deras analysval. (4p)

Läkemedel	Df	T-test	P-värde
A-B	58	-1,96	0,055
A-C	52	-2,22	0,031
B-C	50	-0,40	0,692

4. Genomför en Bonferroni-korrektion på nedanstående siffror och tolka det nya resultatet. (3p)

Läkemedel	Df	T-test	P-värde
A-B	58	-1,96	0,055
A-C	52	-2,22	0,031
B-C	50	-0,40	0,692

"Axel fick året därpå en större stroke som ledde till en hemipares och en afasi. Han har nu flyttat till ett sjukhem där han inte trivs. Han får nu dagliga besök av sin dotter Eva. Dottern kommer till din mottagning, söker för trötthet, oro och sömnsvårigheter. Hon beskriver sin sorg över att hon inte kan hjälpa sin pappa, eftersom detta varit hennes stolthet tidigare och det har gått så bra; nu orkar hon inte "någonting". Efter undersökning bedömer du att hennes problem är stressrelaterade. Eva undrar vad stress är och varför hon nu blir stressad av saker hon tidigare klarat. Stress är resultatet av en obalans mellan exponering för stressorer och individens kapacitet att möta dessa.

Det visar sig att pappans sjukdom är en del i Evas totala situation som också innebär arbete i en affär som inköpschef. Hon tycker också, detta har blivit allt jobbigare; arbetet hopar sig, chefen förutsätter att hon ska lösa detta genom att arbeta kvällar och helger men lyssnar inte på hennes förslag till lösningar, och det är också dålig stämning mellan arbetskamraterna. Hon känner att hon inte kan släppa arbetet och vaknar ofta med ångest över hur hon ska klara allt. Hon är nyfiken på det där med stress och hur arbetet kan innebära stress, du berättar om detta."

5. Beskriv någon teoretisk modell för den psykosociala omgivningen i arbetet, dess olika dimensioner samt hur den/de tillsammans påverkar hälsa och sjukdom. Beskriv också hur din valda modell kan appliceras på Evas fall. (3p)

6. Vad innebär begreppet coping? Beskriv också närliggande psykologiska dimensioner och deras betydelse för hälsa och sjukdom. (3p)

7. Vad är viktigt att tänka på när man planerar en studie och varför? Motivera dina svar. (5p)

"Ni har nu kommit så långt att ni har startat upp er studie. Inklusionskriterierna är primär hypertoni, patienter på vårdcentralen, boende i området, båda könen och ≥ 45 år. Ni valde bland annat att samla in de traditionella variablerna såsom vikt, alkoholkonsumtion, motionsvanor, mängden salt och självklart blodtryck. Det första ni tar fram med deskriptiv statistik är det genomsnittliga systoliska trycket uppdelat på de olika BMI-grupperna och får följande siffror; systoliska medelvärdet(sd) antal i gruppen

Normalvikt 152(10) 84st

Övervikt 156(14) 158st

Fetma 158(16) 98st"

8. a) Formulera dina hypoteser utifrån ovanstående två (BMI, BT) variabler. (2p)

b) Utifrån ovanstående siffror vilken statistisk tesmetod väljer du och varför? Motivera ditt svar. (3p)

"Efter genomförd ANOVA får ni att $p=0,008$."

9. Tolka p-värdet i relation till den deskriptiva analysen. (2p)

10. Vad behöver ni göra efter ANOVA för att få en tydlig bild av de förhållandena mellan de tre BMI-grupperna. (2p)

"De Bonferronikorrigerade p-värderna gav följande resultat: Normalvikt vs övervikt är ej signifikant, normalvikt vs fetma ger $p=0,006$, övervikt vs fetma är ej signifikant."

systoliskt blodtryck medel för mätning 2 och 3

	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
normalvikt	84	151,9167	10,47223	140,00	183,00
övervikt	158	155,8354	14,40933	140,00	212,00
över 30	98	158,3673	15,56919	140,00	228,00
Total	340	155,5971	14,07018	140,00	228,00

11. Sammanfattningsvis tolka och diskutera ovanstående resultat. (4p)

"Tabellen nedan visar resultatet från forskningsstudien Den hämmande effekten av läkemedlen på trombocyttaggregation testades före (baseline) PCI (percutaneous coronary intervention, katearterbaserad behandling så som ballongvidgning, stent placering), direkt efter PCI, 1 timme efter PCI och 6 timme efter PCI.

Förkortningar: C= clopidogrel, C+A= clopidogrel + abciximab, C+T=clopidogrel+tirofiban och C+HT=clopidogrel+ high-dose tirofiban.

Mean Platelet Aggregation Inhibition (%) \pm SD at Four Different Time Points

	C (n = 27)	C + A (n = 28)	C + T (n = 29)	C + HT (n = 28)
Baseline	21.0 \pm 23.8	16.9 \pm 22.8	15.1 \pm 22.1	15.9 \pm 20.2
After PCI	17.6 \pm 22.3	45.9 \pm 29.8	58.6 \pm 28.9	84.2 \pm 16.1
1 h after PCI	42.4 \pm 33.8	53.2 \pm 26.4	57.3 \pm 26.9	74.5 \pm 16.7
6 h after PCI	40.0 \pm 31.6	55.7 \pm 25.5	71.9 \pm 17.3	64.1 \pm 22.2

Efter att du tillsammans med en kollega studerat den deskriptiva statistiken (medelvärde \pm standardavvikelse) i ovan tabell utbrister din kollega glatt – Ja men vad bra här ser det ut att finns några statistiskt signifikanta skillnader!"

12. Har din kollega rätt? Motivera ditt svar? (2p)

13. Vilken statistisk analysmetod använder du för att testa resultatet i ovan tabell? Motivera ditt svar. (4p)

"Efter genomförd variansanalys (ANOVA) och post-hoc tester erhålls nedan resultat."

		p Value
Baseline	All comparisons	NS
After PCI	C versus C + A	0.001
	C versus C + T	< 0.001
	C versus C + HT	< 0.001
	C + A versus C + T	NS
	C + A versus C + HT	< 0.001
	C + T versus C + HT	0.002
1 h after PCI	C versus C + A	NS
	C versus C + T	NS
	C versus C + HT	< 0.001
	C + A versus C + T	NS
	C + A versus C + HT	0.025
	C + T versus C + HT	NS
6 h after PCI	C versus C + A	NS
	C versus C + T	< 0.001
	C versus C + HT	0.006
	C + A versus C + T	NS
	C + A versus C + HT	NS
	C + T versus C + HT	NS

14. Vilka slutsatser kan dras utifrån statistisk prövning av resultatutfallet direkt efter PCI? (2p)

15. *"Även om de bakomliggande orsakerna som systolisk och diastolisk hjärtfunktionsstörning, störd endotelfunktion, sympatishyperaktivitet, minskad perifert blodflöde, skelettmuskel abnormaliteter är komplexa finns det flera internationella studier som visar att fysisk träning är en effektiv icke-farmakologisk strategi vid behandling av hjärtsviktpatienter. Till skillnad från Erik har Britt snarare minskat sin fysiska aktivitet efter hjärtsviktsdiagnosen pga andnöden och tröttheten. Du funderar på om det kan vara en orsak till att Erik trots den svåra diagnosen visar större livsglädje och kanske kan fysisk aktivitet vara något även för Britt? Du bestämmer dig för att studera litteraturen lite noggrannare och finner övertygande evidens för att fysisk aktivitet är bra för hjärtsvikts patienter. Dock är nästan alla studier gjorda på män och i de få studier som inkluderat kvinnor har det funnits metodologiska problem som gjort det svårt att dra några slutsatser. Det här gör dig nyfiken och sugen på att göra en studie som även inkluderar kvinnor för att försöka belägga om den positiva effekten av fysisk aktivitet som kan ses hos manliga hjärtsviktpatienter också finns hos kvinnliga hjärtsviktpatienter. Du dryftar dina tankar med en sjukgymnast som också har sin placering på hjärtkliniken och tillsammans beslutar ni er för att ta upp frågan med verksamhetschefen*

Verksamhetschefen som själv är vetenskapligt skolad och kan därmed vara vetenskapligt ansvarig för studien har en positiv inställning till att forskningsprojekt bedrivs i den kliniska verksamheten. Chefen säger att idén är bra och intressant och dessutom finns det nog säkert ett 40-tal öppenvårdspatienter som skulle kunna lämpa sig för en studie. Ni får i uppdrag att ställa samman en forskningsplan och att inkomma med den så snart som möjligt.

Ni blir verkligen glada över verksamhetschefens positiva bemötande och börjar fundera över hur er forskningsplan ska se ut."

16. Vilka delar bör en forskningsplan innehålla och vad bör planen ge svar på? (2p)

17. a) När du söker information bör du ha en sökfråga formulerad. Hur skulle den kunna se ut för att passa ert projekt? (1p)

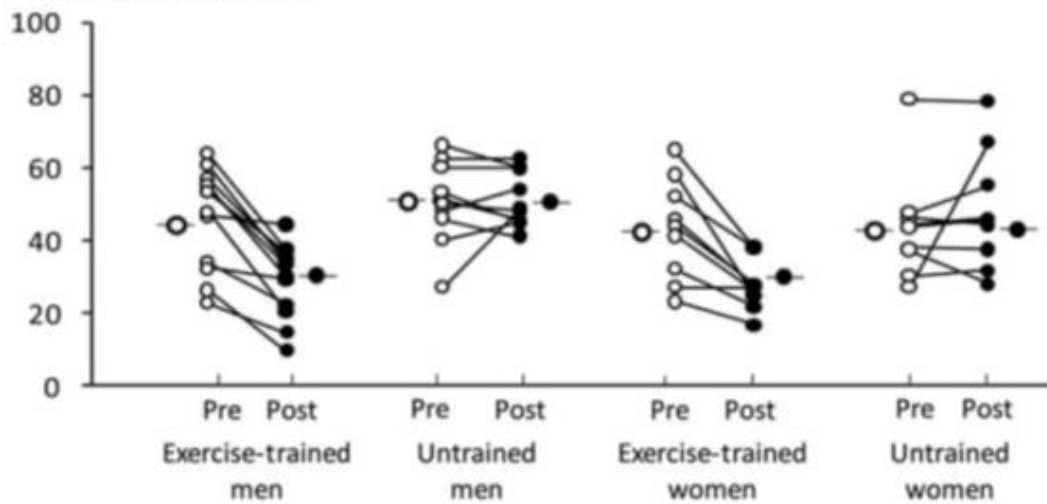
b) Vilka informationskällor/databaser är mest relevanta att använda för ert projekt? Motivera varför du har valt dessa? (2p)

c) Vilka sökord, ämnesord och begränsningar är lämpliga att använda i er sökning? (2p)

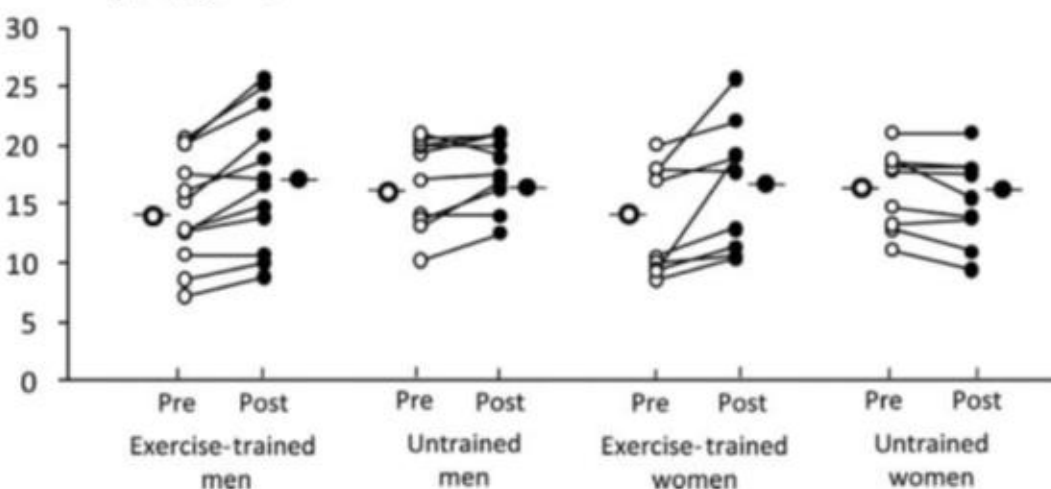
18. Formulera nollhypotes(H0) och alternativhypotes(H1) som passar till projektets frågeställning. (2p)

"Figurerna nedan visar nervaktiviteten i den sympatiska muskelinnerveringen MSNA (Muscle Sympathetic Nerv Activity) respektive max syreupptagsvärde (Peak VO₂) för studiens fyra grupper tränade resp. otränade män/kvinnor vid studiens start resp. efter 4 månaders träning/ej träning för respektive grupper. Figurerna visar värdena för varje individ i resp. grupp samt gruppens medelvärde före och efter träning/ej träning."

MSNA (bursts/min)



Peak VO₂ (ml/kg/min)



19. Gör en värdering av resultaten och formulera en preliminär slutsats från de resultat som visas i de två figurerna. (2p)

20. Vad tillför en statistisk analys som gör den så viktig för att era resultat ska accepteras? (1p)

21. a) Beskriv den osäkerhet som kan finnas i den aktuella hjärtsviktsstudien som den analytiska statistiken hjälper oss att hantera, ge exempel. (1p)

b) Därutöver kan studien innehålla andra fel som kan påverka studiens validitet. Beskriv principiella fel och ge exempel från den aktuella studien. (3p)

22. Beskriv vilka statistiska analyser som behöver göras för att utvärdera data för MSNA och Peak VO₂ för att kunna ta ställning till om er preliminära slutsats stöds av signifikanta statistiska analysvärden. Ange och motivera vilka statistiska metoder ni vill använda. (4p)

"Du identifierar och ritar upp ett antal riskfaktorer i Berits berättelse som kan ingå i en tänkt orsakskedja. Det gäller att Berit genomgått en skilsmässa, hennes yrke som städerska ger henne lågt socioekonomiskt status, hon har ett stressat yrke, hon har höga krav men låg kontroll i sitt yrke och hon har högt blodtryck. Alla dessa faktorer kan ingå i en orsakskedja bakom hjärtinfarkt."

23. Utöver din tänkta orsakskedja kan det förstås även finnas "confounders" (störvariabler) som du kanske inte beaktat. Men vad är en confoundingfaktor, ge exempel på någon eller några rimliga confoundingfaktorer som kunde vara aktuell att ta hänsyn till när det gäller Berits hjärtinfarktsrisk. (2p)

24. Du börjar fundera på olika tänkbara vetenskapliga studiedesigner som kunde vara tänkbara för att studera olika psykosociala riskfaktorer för hjärtinfarkt. Du har hört om ekologiska studier och funderar på om du skulle börja din egen forskning inom det här området med att göra en ekologisk studie över de senaste 10 åren när det dels gäller hjärtinfarktinsjuknande bland kvinnor och dels andel kvinnor som rapporterar att deras arbete är stressande. Du beställer sådana datauppgifter från Statistiska centralbyrån. Men vad är egentligen en ekologisk studie, och vad är fördelar respektive nackdelar med en sådan studiedesign? (2p)

25. Du kontaktar Folkhälsocentrum på landstinget och frågar om de har några data insamlade om psykosociala riskfaktorer och hjärtkärlsjukdomar avseende befolkningen i Östergötland. De hade vissa data från deras senaste folkhälsoenkät där det både fanns med frågor om psykosociala faktorer i arbetslivet samt självrapporterad hälsa avseende om man behandlas för högt blodtryck eller drabbats av hjärtinfarkt. Man uppger att det är en tvärsnittsstudie. Vad är en tvärsnittsstudie och vilka fördelar respektive nackdelar kan finnas med en sådan studiedesign? (2p)

26. Nu går du vidare i dina forskningsplaner. Du vet att en fall-kontrollstudie är en annan bra och tänkbar studiedesign. Du har via ditt journalsystem möjlighet att söka fram och identifiera alla de kvinnor under 65 år som fått diagnosen hjärtinfarkt under de senaste 5 åren vid din vårdcentral. Du tänker nu lägga upp en studie vad ska du först tänka på innan du startar studien? Beskriv sedan hur du avseende studiedesign skulle lägga upp en sådan fall- kontrollstudie när det gäller hjärtinfarkt bland kvinnor under 65 år och

arbetslivsförhållanden och psykosociala faktorer. Vad finns det för för- respektive nackdelar med denna studiedesign (3p)

27. Ett alternativ är att du gör en prospektiv kohortstudie. Du har ju tillgång till alla invånarna som är listade på din vårdcentral. Hur skulle du lägga upp en prospektiv kohortstudie bland kvinnor under 65 år för att studera arbetslivsförhållanden, psykosociala faktorer och risk att drabbas av hjärtinfarkt? Vilka fördelar respektive nackdelar finns det med en sådan studiedesign? (3p)

28. I valet av forskningsstudie och deras kvalitet är det viktigt hur väl orsakssammanhang kan bedömas. Du har hört att det finns några bra tumregler för detta. Det är de så kallade Hill's kriterier för att bedöma orsakssammanhang. Det är 8 kriterier. Beskriv minst fyra av dessa 8 kriterier som du anser vara viktiga och motivera dina val. (6p)

"Du läser en rapport som SBU har sammanställt "Mat vid fetma" som utkom i september 2013. Nedanstående citat gör dig uppmärksam på skillnaderna mellan olika socioekonomiska grupperingar. "Socioekonomiska förhållanden har stor inverkan på risken att utveckla fetma. I Sverige är självrapporterad fetma mer än dubbelt så vanlig hos personer med kort utbildning som hos dem med lång utbildning, 17 procent respektive 8 procent hos kvinnor och 16 respektive 7 procent hos män år 2011. Självrapporterad fetma är även vanligare hos arbetslösa (20%) jämfört med yrkesarbetande (12%), hos arbetare (17%) jämfört med mellan- och högre tjänstemän (10%) och hos dem som saknar kontantmarginall1 (22%) jämfört med dem som har sådan (11%)"

Du börjar fundera över hur man skulle kunna lägga upp en ny studie med syfte att se hur utbredd fetma är i de olika socioekonomiska grupperna. De med fetma kommer du sedan att kartlägga utifrån deras medicinska värden."

29. Hur väljer du din population utifrån ovanstående information? Motivera ditt svar. (3p)

30. Hur gör du ditt urval? Hur löser du eventuella problem med urvalet? Motivera dina svar. (2p)

31. Diskutera lämplig metod för kartläggning av fetma hos olika socioekonomiska grupper. Motivera ditt svar. (2p)

32. Vilka variabler är av intresse i detta första skede? Vad är de för typ av variabler? Motivera ditt svar. (3p)

33. Vilken statistisk analysmetod börjar du med och varför? (2p)

"Utifrån kartläggningen går du vidare med din studie dvs. du hittar dem med fetma, enligt WHO's definition krävs det ett BMI>30, du har bjudit in alla dessa individer till närmaste vårdcentral för att de ska lämna prover. När du har alla resultaten så börjar du analysera labb-värdena. För att underlätta för dig själv med att genomföra statistiska analyser så väljer du att dela in de socioekonomiska grupperna i tre kategorier, LÅG - MEDEL - HÖG. (det är brukligt att göra denna indelning utifrån utbildningsnivå, inkomst, materiell standard,

yrkesstatus (om man är arbetare, tjänsteman eller fri företagare), om man har eller inte har ett arbete eller var man bor.)

Du börjar med att undersöka hur blodtrycket är mellan dessa tre grupper.

	Antal	Medelvärde	SD	Minimum	Maximum
LÅG	377	136,44	20,67	94	228
MEDEL	450	130,56	19,35	94	210
HÖG	124	136,54	19,13	93	192
Totalt	951	133,68	20,05	93	228

Du får följande värden på det systoliska blodtrycket uppdelat på de tre grupperna.”

34. Kan vi genomföra en ANOVA? Motivera ditt svar! (3p)

Efter genomförd ANOVA får du att $p < 0,001$.

35. Tolka p-värdet i förhållande till de värden du har. (2p)

Du bestämmer dig för att jämföra grupperna två och två med hjälp av t-test för att därefter göra en Bonferroni-korrektion. Du får följande resultat efter korrektion.

Låg-Medel $p < 0,001$

Låg-Hög $p = 1,000$

Medel-Hög $p = 0,008$

36. Tolka resultaten efter all ovanstående sifferinformation. (3p)

Svar:

1. Svaresförslag: Ärfthlighetsgången ter sig som autosomalt dominant eftersom båda könen drabbas och sjuka finns i varje generation.

2. Svaresförslag: Vi har tre jämnstora grupper. SD i förhållande till medelvärdet ser bra ut och vi kan anta att det är normalfördelat. Spridningen är jämn i alla tre grupperna. Om vi tittar på medelvärdena så kan vi se att läkemedlen B och C har likvärdiga höga sänkningar, medan A har en lite lägre sänkning i förhållande till de två.

3. Svaresförslag: P-värdena säger att skillnaden mellan läkemedel A mot B är nästan signifikant då $p=0,055$, skillnaden mellan A och C är signifikant då $p=0,031$, men skillnaden mellan B och C är ej signifikant eftersom $p=0,692$. De har gjort gruppvisa jämförelser (två läkemedel i taget analyseras) mellan de tre läkemedlen, därav t-testen. Anledningen att de väljer t-test är för att det är normalfördelat i grupperna och att det är en kvantitativ variabel som analyseras, blodtryckssänkning. Dock finns det ett statistiskt fel här, de skulle ha börjat med att genomföra en variansanalys först och om den är signifikant fortsätta med de gruppvisa jämförelserna och avslutningsvis genomföra en korrektion av t-testresultaten.

4. Svaresförslag: Bonferroni-korrektionen blir här att vi multiplicerar de enskilda t-testens p-värde med siffran 3 eftersom det är genomfört tre t-test. De nya p-värden blir då $0,055*3=0,165$ $0,031*3=0,093$

$0,692$ behöver ej korrigeras då den redan från början inte är signifikant. Då kan vi konstatera att ingen av ovanstående p-värden är signifikanta vilket då medför att alla tre läkemedlen verkar vara likvärdiga att de uppmätta skillnaderna inte är tillräckligt stora för att vi ska kunna skilja de tre läkemedlen åt. Dock är det ett intressant resultat då vi får veta att man kan välja mellan dessa tre läkemedel och att de alla sänker blodtrycket.

5. Svaresförslag: De två mest etablerade modellerna är Krav- kontroll modellen som beskriver hur en obalans mellan krav och kontroll i arbetet ökar risken för sjukdom och ohälsa och hur socialt stöd kan mildra denna effekt. En annan modell gäller balansen mellan ansträngning och belöning i arbetet och där kan effekten av obalans stärkas av individens överkommittment.

6. Svaresförslag: Coping (mastery, bemästringsförmåga) innebär ett "Positive outcome expectancy based on earlier experiences on the interaction between the exposure and response to this exposure" dvs att man har en tilltro till sin förmåga att hantera de situationer man utsätts för. Närliggande psykologiska begrepp är självförtroende, känsla av sammanhang (KASAM) och perceived control. Hög tillgång till samtliga dessa har tydliga samband med självskattad hälsa men de har också skyddande effekt vad gäller morbiditet och mortalitet.

7. Svaresförslag: Vilken typ av studie är mest lämpad (retrospektiv eller tvärsnitt). Population – vilka inklusionskriterier gäller (ålder, kön, diagnos primär hypertoni). Urval – finns det möjlighet att alla som uppfyller inklusionskriterierna deltar i studien eller ska man dra ett slumpmässigt urval. Ska det finnas en kontrollgrupp eller ej. Variabler – vilka ska tas

med (här kommer läkarens kunskap och erfarenhet in, tidigare vetenskapliga studier, egna funderingar på "nya" variabler). Signifikansnivå – ska man använda det som är brukligt ($\leq 5\%$) eller ska man ta en annan nivå. (Power (styrkan) – utgår vi från 80% eller väljer vi en högre nivå. Styrkan avgör även β -nivån dvs. TypII-felet då följande gäller $100 - \text{power} = \beta$).

8 a) Svartsförslag: H_0 : Ingen statistik signifikant skillnad föreligger mellan de tre BMI-grupperna och det systoliska trycket. H_1 : Det finns en statistiskt signifikant skillnad mellan minst två av de tre BMI-grupperna och det systoliska trycket.

b) Svartsförslag: ANOVA (variationsanalys) då vi har en kvantitativ variabel – systoliskt tryck, variabeln är normalfördelad inom grupperna, vi har tre grupper som vi vill jämföra. Vi har en grupp som är fler till antalet – övervikt. Vad gäller sd i de tre grupperna avviker normalvikt mot fetma dock inte på ett oroande sätt.

9. Svartsförslag: Resultatet är statistiskt signifikant då $p=0,008$. Det vi också kan säga är att det finns en statistisk signifikant skillnad mellan den gruppen med lägst medelvärde och den med högst medelvärde, i förekommande fall gruppen normalvikt mot gruppen fetma. Mer information har vi inte.

10. Svartsförslag: Ni behöver göra ett antal gruppvisa jämförelser med hjälp av t-test som ni sedan korrigerar med t.ex. Bonferroni.

11. Svartsförslag: Sedan tidigare har vi kunnat säga att det finns en statistiskt signifikant skillnad mellan normalvikt och fetma. Denna skillnad kvarstår även vid post-hoc (t-test+Bonferroni). Ingen ytterligare signifikant skillnad uppstår. Dock kan man fundera över hur stora skillnaderna är om man från ena gruppen till den andra får följande genomsnittsförändringar $152 \rightarrow 156 \rightarrow 158$, det är inga stora avvikelser. Det är även av intresse att titta på max värdena, där kan vi se en klar utveckling av maxvärdet som stödjer medelvärdesresultaten. De högsta värdena återfinnas i grupperna övervikt och fetma. Vi kan konstatera att det finns en koppling mellan vikt och det systoliska trycket som innebär att ju mer man väger desto högre blir trycket. Dock är inte vikt den enda förklaringen då vi har dessa variationer (min-max) inom grupperna, det krävs fler analyser som belyser det ur andra perspektiv. (i verkligheten så avslutar man det hela med en multivariat analys men detta är överkurs).

12. Svartsförslag: Ja! Kollegan har rätt. Två medelvärden vilkas medelfel (SE) inte överlappar varandra enl. $1,96 \times SE$ ligger med 95% säkerhet i skilda underliggande målpopulationer. $SE = SD / \sqrt{\text{antal försök}}$. Gör man då som din kollega en överslagsberäkning ser man att för gruppen C efter PCI blir övre gräns $18 + 2x$ (roten ur 27) $\sim 18 + 2 \times 5 = 28$ att jämföras med t.ex gruppen C+HT efter PCI nedre gräns $84 - 2 \times 5 = 72$

13. Svartsförslag: Tabellen redovisar medelvärden och standardavvikelse (SD) och SD är någorlunda lika i alla grupperna dvs normalfördelad data och ett överordnat test variansanalys (ANOVA) ska göras då det är fler än två grupper som ska jämföras. (Är data snedfördelad bör ett icke-parametriskt test, Kruskal-Wallis test väljas). Visar ANOVAn att det överhuvudtaget finns någon skillnad i medelvärde mellan grupperna går analysen

vidare med post-hoc test dvs upprepade t-test mellan de olika grupperna. Vid multipla test/jämförelser ökar risken för falska positiva fynd med antalet oberoende test som görs. Vid signifikans nivå $p < 0.05$ ger det en ökning motsvarande antalet test $\times 0,05$ ex vid 5 test $5 \times 0,05 = 0,25 = 25\%$. En korrigering på detta sätt kallas för Bonferroni- korrektion dvs p värdet multipliceras med antalet test. Denna korrigering används oftast bara om antalet är relativt litet ~ 5 . Vid fler test ger Bonferroni-korrektion väl hårda krav (i exemplet ovan 24 t-test dvs $0,05 / 24 = 0,0021$ krävs för signifikans). En bättre strategi är att tänka igenom vilka frågeställningar som är medicinskt farmakologiskt intressanta och göra de antal test som krävs för respektive frågeställning och sedan korrigera enligt Bonferroni för var och en av dessa frågeställningar. Obs! denna teststrategi måste fastställas innan några tester görs.

14. Svartsförslag: Resultaten visar på statistiskt signifikanta skillnader mellan monoterapi med klopidogrel och kombinationsbehandling med klopidogrel och abciximab/tirofiban. Resultatet har stor statistisk säkerhet då $p < 0.001$ vilket innebär att det är $< 0.1\%$ sannolikhet att medelvärdena är lika. Resultaten visar också att kombinationerna klopidogrel-abciximab och klopidogrel-tirofiban har likvärdig aggregationshämmande effekt direkt efter PCI. Avsaknad av statistiskt signifikanta skillnader innebär att $p > 0.05$. Slutligen ses statistiskt signifikanta skillnader mellan klopidogrel- högdos tirofiban jämfört med klopidogrel givet tillsammans med abciximab/tirofiban ($p < 0.001$ och $p = 0.002$).

15. Svartsförslag: Planeringen av ett forskningsprojekt bör innefatta att man ställer följande frågor Vad är målet med projektet? Varför är det viktigt att genomföra? Vad behövs för att genomföra ett projekt? Hur hittar vi kunskap? Hur värderar man kunskap? Hur får vi till en bra arbetsprocess – kreativitet, samarbete, planering, hjälpmedel? Vilka resurser finns i form av kompetens, personal och utrustning? Hur finansieras det tänkta projektet? Man behöver dokumentera dessa tankar i en forskningsplan där följande moment måste ingå: bakgrund, vetenskapliga frågeställningar och metodik. Dessutom brukar man beskriva de personella, praktiska och ekonomiska förutsättningarna som finns eller borde finnas för att kunna genomföra projektet liksom en tidsplan. Författare och ordningen dem i mellan på en kommande publikation bör också tas upp.

Forskningsetisk problematik behöver också identifieras. För att genomföra forskningsprojekt där enskilda människor är forskningsobjekt behöver man godkännande från etikprövningsnämnd. Man behöver därför ta ställning till om projektet måste eller borde ha sådant godkännande.

17. a) Svartsförslag: Tänkbara svar: Finns det könsskillnader när det gäller nyttan av fysisk aktivitet hos hjärtsviktpatienter? Finns evidens för att fysisk aktivitet är positivt hos kvinnliga hjärtsviktpatienter?

b) Svartsförslag: Tänkbara svar: PubMed - den största medicinska databasen. EBM-källor såsom Cochrane Library - här finns stora översikter som letat över evidens när det gäller behandlingar och interventioner, citeringsdatabaser såsom: Scopus/ISI Web of Science - stora multidisciplinära databaser där man kan söka på textord/ämnen och vaska fram

artiklar på ett annat sätt än i PubMed, t.ex. kan man söka efter vilken som är mest citerad/använd, man kan också hitta artiklar i tidskrifter som inte är strikt medicinska då dessa databaser inbegriper samhällsvetenskap, beteendevetenskap osv. Man kan också i dessa databaser följa en artikel från PubMed och se artikelns referenslista och vilka som citerat den bl.a.

c) Svartsförslag: Heart failure, motor activity, exercise, sex factors, gender differences, life style, emotions, quality of life ... Begränsningar kan vara språk eller typ av artikel såsom review eller systematic review. (Det finns ett översättningsprogram som gör det möjligt att skriva sökorden på svenska. Svarar studenten på svenska och säger att dylikt program används är det också rätt.)

18. Svartsförslag:

H_0 : Ingen skillnad i genomsnittligt utfall mellan manliga respektive kvinnliga hjärtsviktspatienter efter behandling med fysisk aktivitet

Alt H_0 : Träning har ingen effekt på symptom och fysisk funktion hos kvinnor med hjärtsvikt

H_1 : Det finns en skillnad i genomsnittligt utfall mellan manliga respektive kvinnliga hjärtsviktspatienter efter behandling med fysisk aktivitet

Alt H_1 : Träning har effekt på symptom och fysisk funktion hos kvinnor med hjärtsvikt

19. Svartsförslag: MSNA värdena visar en tydlig sänkning i träningsgruppen för såväl kvinnor som män. Nästan alla individer i båda träningsgrupperna visar sjunkande värden. Däremot tycks det inte vara någon uppenbar skillnad mellan män och kvinnor. Peak VO_2 värdena visar ökande värden efter träning för båda träningsgrupperna och även här visar nästa alla individer en ökning men någon skillnad mellan könen är inte heller här uppenbar.

Slutsats: Träning tycks minska aktiviteten i den sympatiska muskelinnerveringen och höja den maximala syreupptagningen för såväl kvinnor som män. Ingen skillnad i respons på träning tycks föreligga mellan könen.

20. Svartsförslag: Den analytiska statistiken är ett hjälpmedel för att på ett så objektivt sätt som möjligt hantera den osäkerhet som finns i resultatet och därmed vilka slutsatser som är rimliga att dra. Som med alla metoder är det även här mycket viktigt att välja en statistisk metod som passar det material man vill analysera.

21. a) Svartsförslag: Studien inkluderar ett litet antal hjärtsviktspatienter (40st) som delas i fyra grupper dvs. studien är en urvalundersökning. Detta skapar statistisk osäkerhet. Det går inte med säkerhet att säga att t ex ökningen i syreupptag (Peak VO_2) beror på träningen eller om det helt eller delvis beror på slumpen.

b) Svartsförslag: Systematiska fel (bias) kan också öka osäkerheten; I. Selektionsfel t ex när hjärtsviktspatienterna valdes ut för att delta i studien blev det snedvridet så att urvalet inte alls är representativt för målpopulationen alla kliniskt stabila hjärtsviktspatienter, II. Informationsfel t ex om mätutrustningen för andningsgaser (Peak VO_2) var felkalibrerad

vid några mättillfällen, III. Förväxlingseffekter (confounding) dvs. bristande jämförbarhet mellan grupperna t ex att läkemedelsbehandlingen som patienterna fick för sin hjärtsvikt påverkade någon av gruppernas hjärtfrekvens på ett sätt som skiljer sig från de övriga grupperna. Dessa fel kan ingen statistisk metod kompensera för.

22. Svaresförslag: Parat t-test inom grupperna för att testa före/efter träning/ej träning. Medelvärde test på Samma individ före och efter träning/ej träning. ANOVA för att testa variansen mellan grupperna och inom grupperna. Ju större del av variationen som förklaras av variationen mellan grupperna, desto starkare är beläggen för att grupperna skiljer sig åt. Vanligen brukar man välja p under eller lika med 0,05 för ANOVAn för att anse att variansen ligger mellan grupperna. Är så fallet görs post-hoc test mellan grupperna t ex Scefé's test, Bonferroni-test och korrektion. Dessa är t-test som görs mellan olika grupper och vid multipla sådana behövs korrigerig då minst var 20:de test, vid $p < 0,05$, faller ut falskt positivt. Korrektionseffekten kan minskas på förhand genom en genomtänkt teststrategi vilket minskar antalet test som genomförs.

För ovan test krävs normalfördelad data och inte allt för få individer (ca 10-20) individer i varje grupp. Viktigare är att inte SD skiljer sig nämnvärt mellan grupperna. I hjärtsviktsundersökningen når vi inte upp till 10-20 individer i varje grupp och huruvida mätvärdena för MNSA resp. Peak VO₂ är normalfördelade kan också ifrågasätta SD är dock inte oroväckande stor i någon av grupperna. Detta till trots skulle ett parametriskt analysförfarande i hjärtsviktsstudien och liknande studier vara att föredra då signifikans i denna analys är svårare att nå jmf. ett icke-parametriskt analysförfarande. Ett väl motiverat icke-parametriskt analysalternativ Kruskal-Wallis test följt av Mann Whitney är också fullt möjligt.

(Detta krävs ej för full poäng. Då undersökningen testar två saker kön och träning är Tvåvägs ANOVA tränings-, könseffekt och interaktion den ANOVA-typ som bör väljas)

23. Svaresförslag: En confoundingfaktor är en faktor som samvarierar både med de oberoende variablerna och den beroende variabeln. Den ska alltså både (hänga ihop med) påverka utfallet (hjärtinfarkt) och vara associerad med exponeringen dvs. i detta fall livsstilen för Berit. Vanliga confounders man bör beakta är t ex ålder, kön, socioekonomi eller i Berits fall t ex rökning. I den statistiska analysen bör man ta hänsyn till tänkbara confoundingfaktorer.

24. Svaresförslag: I en ekologisk studie analyserar man data på gruppnivå inte individdata. Fördelarna är att man relativt billigt och snabbt kan få fram enklare analyser som kan ge uppslag till tänkta samband. Nackdelen är att data inte är på individnivå så man kan inte alls koppla exponering till effekt.

25. Svaresförslag: I en tvärsnittsstudie studerar man ett urval av befolkningen vid en specifik tidpunkt. Fördelar med tvärsnittsstudier är att de är relativt billiga och enkla att genomföra det kan vara intervjuer eller postenkäter. Man kan finna riskgrupper eller åtgärdbara sjukdomsfall (screening) eller generera hypoteser. Man kan däremot inte uttala sig om kausalitet (orsakssammanhang) vilket är en nackdel.

26. Svartsförslag: Man börjar med att göra en genomtänkt forskningsplan och gör en ansökan till Etikprövningsnämnden (EPN) så att studien blir etiskt granskad och godkänd innan du startar. Studien kan läggas upp så att man identifierar fallen dvs. kvinnor som haft hjärtinfarkt sedan väljs kontroller till dessa som ska vara kvinnor i samma ålder från samma område men som INTE haft hjärtinfarkt. Du skulle också kunna intervjua dem eller möjligen skicka ut en postenkät till dem. Både fall och kontroller intervjuas eller alternativt besvarar en enkät om förhållanden i sitt arbetsliv och olika psykosociala faktorer. Fördelar är att en fall-kontrollstudie kan genomföras ganska snabbt och relativt billigt och den vetenskapliga kvaliteten är god och den kan generera ny kunskap. Nackdelar är att det kan vara svårt att identifiera och få med lämpliga kontroller i studien.

27. Svartsförslag: Du väljer slumpmässigt ut en grupp (kohort) kvinnor under 65 år från befolkningen. Först görs en baselinemätning av deras psykosociala förhållanden, arbetsliv och hälsotillstånd. Därefter följs de här grupperna under kommande år och nya mätningar görs. Några kommer över tiden att drabbas av hjärtinfarkt medan andra förblir friska. Fördelen är den longitudinella designen som gör att du kan uttala dig om kausalitet, studien har hög vetenskaplig kvalitet och kan generera ny kunskap. Nackdelar är att en sådan studie är mycket kostnadskrävande och det tar lång tid innan man kan analysera resultaten.

28. Svartsförslag: Hill's åtta kriterier för att bedöma orsakssammanhang är: 1. Tidssamband (först exponering sedan effekt/ohälsa) 2. Sannolikhet (Biologiska mekanismer, experimentella studier) 3. Konsistenta resultat (samma resultat i andra studier) 4. Sambandets styrka (t ex relativa risker, p-värden) 5. Dos-respons samband (ökad exponering ger ökad risk) 6. Reversibilitet (om exponeringen upphör eller riskfaktorn avlägsnas minskar risken) 7. Studiedesign (randomiserade experimentella studier jmf med prospektiva populationsstudier eller fall-kontrollstudier) 8. "Lyktstolpskriteriet" (samband måste kartläggas förutsättningslöst).

29. Populationen ska ha klara ålderskriterier – de som är i arbetsförd ålder, geografiskt område – ett län då du kommer att behöva ta prover på dina individer, båda könen, då det handlar om kartläggning så måste vi ha många individer i populationen. Några exklusionskriterier kan vara aktuella - allvarliga sjukdomar t ex cancer.

30. Urvalet ska genomföras slumpmässigt. Om det skulle uppstå problem med representativitet till population så kan proportionellt urval göras utifrån den faktor som det felar på. Efter genomfört urval och analys av insamlade data så väljer man ut de med fetma och erbjuder dem att lämna de prover man vill ha, man ger dem även möjlighet att få rådgivning för att få bättre värden.

31. Då det handlar om en kartläggning och du vill utgå från ett stort antal individer är enkät en lämplig metod.

32. Variabler som är intressanta är olika bakgrundsvariabler t ex kön(kval.) ålder(kvant.) utbildning(kval.), självskattad längd(kvant.) och vikt(kvant), olika yrkesfrågor(kval.) som handlar om yrket generellt men även om arbetssituationen, man passar oftast på att ställa frågor om hur de själva skattar sin hälsa(kval.) m fl.

33. Du börjar med ANOVA, det är tre grupper, blodtryck är en kvantitativ variabel som vi förutsätter är normalfördelad.

34. Ja, det är normalfördelat inom grupperna dock har du en grupp som avviker i antal (hög=124st) men standardavvikelsen i denna grupp är jämförbar med de andra grupperna.

35. $P < 0,001$ betyder att det finns en signifikant skillnad mellan minst två av grupperna. Rimligtvis borde skillnaden finnas mellan den gruppen med lägst medelvärde och den gruppen med högst medelvärde. Här finner du dock ett problem du har två grupper som har högre medelvärden så det är svårt att uttala sig om var den exakta skillnaden finns bara genom att titta på dessa siffror.

36. Svarsförslag: Eftersom ANOVA gav ett signifikant resultat valde vi att gå vidare med t-test och Bonferroni. Korrektionen ger att det finns två signifikanta skillnader mellan grupperna; mellan låg-medel då $p < 0,001$ där de som tillhör medelgruppen har lägre blodtryck medan de i låggruppen har högre blodtryck och mellan medel-hög med $p = 0,008$ där de i medelgruppen har lägre blodtryck jämfört höggruppen. Utifrån dessa resultat kan vi tolka att det är bättre att tillhöra medel vad gäller socioekonomisk grupp jämfört med de andra två. Här kan man genom ytterligare analyser säkert komma fram till orsaker som påverkar de med låg respektive hög socioekonomisk grupp, de som tillhör låg kan vara oroliga just pga av sin situation som i sin tur påverkar deras blodtryck och de som tillhör hög kan vara stressade av arbete mm. Dock är det viktigt att reflektera över de tre gruppernas medelvärde. Det skiljer sig åt med endast 6 enheter, är detta intressant kliniskt? Plus att detta inte kan klassas som högt blodtryck. Vi kan i alla fall se att det i gruppen låg finns individer med mycket högre maximumvärden än i gruppen hög 228 mot 192. Detta ger oss indikation på att patienter som tillhör låg socioekonomisk grupp kan vara i farozonen för att utveckla högt blodtryck vid fetma. Här har vi valt att titta på blodtryck som en faktor vi måste självklart fortsätta och undersöka andra variabler också för att få en helhetsbild över hur det förhåller sig mellan fetma och medicinska värden uppdelat på de tre grupperna.