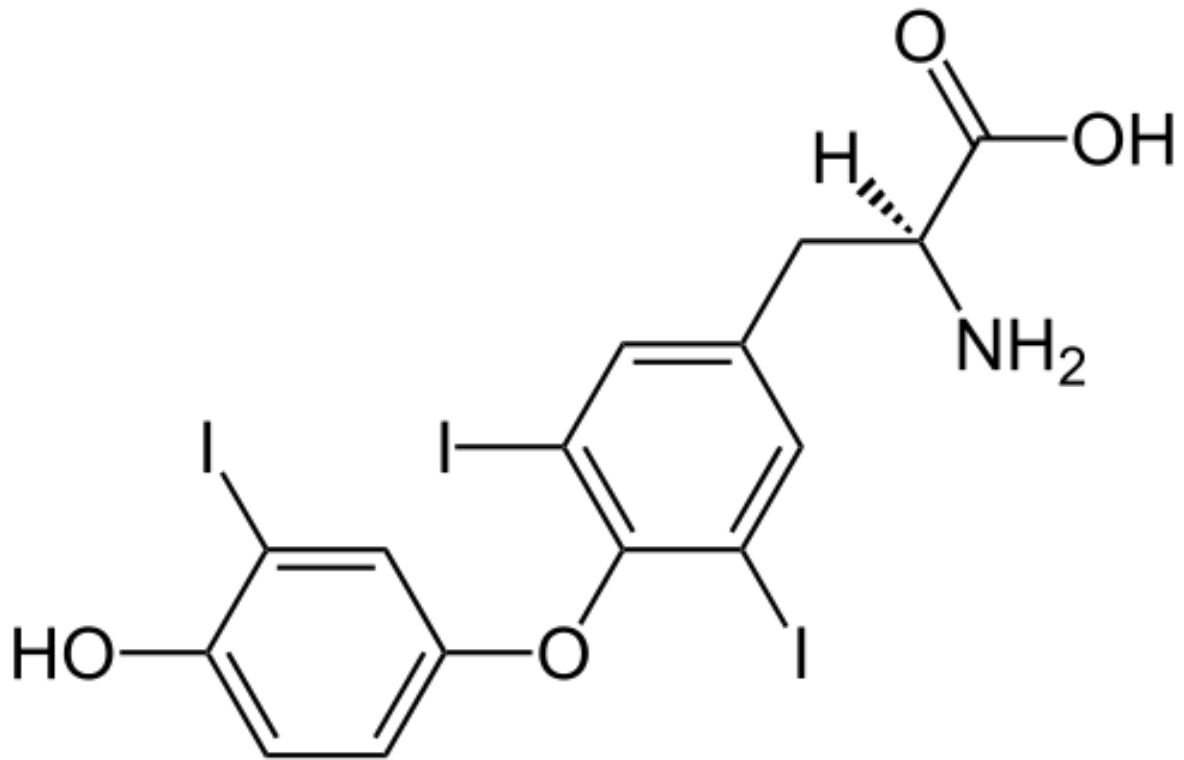


# Tentakompendium T3

Med frågor från ordinarie- och omtentor VT14, HT14 & VT15



# Innehåll

Introduktion .....	2
Dag 1   Farmakologi .....	3
Dag 2   Cellskada, celladaptation, celldöd, celltillväxt, åldrande, inlagringssjukdomar .....	5
Dag 3   Hypersensitivitet, autoimmunitet, inflammation, läkning, stress och ödem .....	8
Dag 4   Neoplasi .....	13
Dag 5   Ateroskleros, lipidrubbingar .....	19
Dag 6   Koagulations- och blodsammansättningssjukdomar .....	25
Dag 7-8   Hjärt- och kärlsjukdomar .....	28
Dag 9   EKG och arbetsprov .....	36
Dag 10   Hypertoni och glomerulonefriter .....	47
Dag 11   Njursjukdomar .....	56
Dag 12   Lungsjukdomar .....	59
Dag 13   Professionellt förhållningssätt och vetenskap .....	64

## Introduktion

Detta kompendium gjordes för att underlätta plugget under tenta-p. Jag har sammanställt frågorna efter bästa förmåga, men vissa kan vara tagna ur sitt sammanhang och godtyckligt indelade.

En asterisk (\*) efter svaret innebär att det fanns ett svarsförslag direkt under frågan i rättningsmallen. För övriga frågor har jag fått försöka tyda ut svaret på kommande sida – det är därför viktigt att komma ihåg att svaren till dessa frågor inte behöver vara korrekta eller fullständiga!

**Lycka till!**  
Ellen Ingvarsson

# Dag 1 | Farmakologi

## Fråga 1

Beskriv hur levermetabolism av läkemedel kan gå till. (2p)

## Fråga 2

Hur kan du använda information om att ett läkemedel huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4 i den praktiska situationen när du ordinerar ett sådant läkemedel? (3p)

## Fråga 3

Warfarin kan interagera med många andra läkemedel. Beskriv de generella principerna för läkemedelsinteraktioner? (2p)

## Fråga 4

Vad är en ”prodrug”? (1p)

*...För cisplatin är en möjlig mekanism bakom behandlingsresistens ökat uttryck av glutationsyntetas.*

## Fråga 5

Vad gör glutationsyntetas och varför är det viktigt?

## Fråga 6

Redogör för agonist-antagonistbegreppen. (2p)

## Fråga 7

Beskriv principen för CYP450-systemet. (2p)

## Fråga 8

Glutation är en liten peptid. Hur många aminosyror finns i glutation och vilken av dessa är essentiell för kopplingen till substrat? (1p)

## Fråga 9

5-FU (5-fluorouracil) är en s.k. antimetabolit. Detta läkemedel har ett högt clearance. Förklara begreppet ”clearance”. (1p)

## Fråga 10

5-fluorouracil elimineras enligt 1:a ordningens kinetik medan t.ex. alkohol elimineras enligt 0:e ordningens. Rita en graf (för varje) som principiellt visar hur läkemedel elimineras per tidsenhet med 1:a ordningens och 0:e ordningens kinetik. (2p)

**Svar 1\***

Levermetabolism av läkemedel syftar till att göra läkemedelsmolekylen så vattenlöslig att renal exkretion kan ske. Metabolismen sker i två faser. Fas I – enkla kemiska reaktioner t ex hydrolys, oxidation, reduktion, ofta med enzystemet Cytokrom P450. Fas II – större vattenlöslig substituent t.ex. glukuronidsyra binds till läkemedelsmolekylen via konjugering.

**Svar 2\***

CYP3A4 är ett viktigt enzym som metaboliserar nästan hälften av alla läkemedel som finns på marknaden idag. Vi vet att det finns betydande interindividuella skillnader i aktivitet hos detta enzym (0,5p). Utifrån detta kan man förvänta sig att det även kan finnas betydande skillnader mellan individer hur man svara på behandlingen med läkemedel som metaboliseras av enzymet (0,5p). Dvs. hur individer kan metabolisera ett läkemedel kan förklara varför vissa får biverkningar och andra får otillräcklig eller utebliven effekt av läkemedlet (0,5p). När man ordinerar läkemedlet behöver man därför fundera hur man ska följa upp behandlingen (0,5p). Doser kan komma att behöva justeras. Även betydande variabilitet inom samma individ är möjlig (0,5p). En vanlig orsak tillsådan variabilitet är då det finns läkemedel och andra substanser som kan hämma och inducera CYP3A4-aktiviteten (0,5p) Man behöver fundera på om patienten använder sådana läkemedel (0,5p). Det finns även icke-läkemedel som kan påverka enzymaktiviteten (0,5p). Det mest kända exemplet är grapefruktjuice som kan hämma CYP3A4-aktiviteten.

**Svar 3\***

Läkemedel kan interagera på farmakokinetisk (påverka varandras absorption, distribution, metabolism och exkretion) och farmakodynamisk (påverka varandras effekt på endogen målmolekyl) nivå.

**Svar 4\***

En prodrug är ett läkemedel som behöver metaboliseras i kroppen för att bli aktivt.

**Svar 5-10**

Svar saknas.

# Dag 2 | Cellskada, celladaptation, celldöd, celltillväxt, åldrande, inlagringssjukdomar

## Fråga 1

Ge två exempel på hur fria radikaler kan skada cellen på molekylär nivå och vilka konsekvenser skadan kan ge. (4p)

## Fråga 2

Rökare har ofta ökade nivåer av glutation (GSH) i blodet. Förklara vad glutation är och föreslå en mekanism som förklarar att rökare har högre halt av GSH i blodet än icke-rökare. (3p)

## Fråga 3

Oxidanter producerade i cigarettök kan direkt påverka MAPK (mitogenaktiverade proteinkinaser)-signaleringen. Redogör översiktligt för hur signaleringen går till, från det att ett stimuli når cellen till en respons. Ge också *ett* exempel på hur signalkaskaden kan förstärkas då cellen utsätts för (oxidativ) stress, (3p)

## Fråga 4

*Fredrik Johansson /.../ har under de senaste månaderna känt sig mer andfådd och hostig. Under den senaste tiden tycker han att det blivit värre och nu känner han av andfåddheten när han går upp för trappan eller cyklar. /.../ Han är tidigare väsentligen frisk och medicinfri. Han har inte haft feber eller förkylning. Han arbetar som elektriker och röker men sedan han fått mer besvär har han försökt låta bli.*

*När du undersöker Fredrik tycker du att bröstkorgen är något tunnformad (barrel chest). Han har ett något förlängt exspirium och man auskulterar spridda ronchi över lungfälten. Hjärtats toner är normala och du auskulterar inga biljud på hjärtat. Ictus palperas mediallyt om medioklavikularlinjen. PEF var 280 L/min. Fredriks EKG var normalt.*

*Den dynamiska spirometrin visar på en måttlig obstruktiv ventilationsinskränkning utan reversibilitet vid bronkdilatation. Den statiska spirometrin visar stor residualvolym, således en luftvägsavstängning vid större lungvolym än normalt, en s.k. hyperinflation.*

Du rådgör med din handledare på vårdcentralen. Med tanke på dessa fynd, Fredriks ålder och snabbt progredierande symptom bör du misstänka en bakomliggande hereditär sjukdom. Vilken? (1p)

## Fråga 5

*Alfa-1-antitrypsin är ett glykoprotein. För att undersöka nivåerna gör man först en Alfa-1-antitrypsinbestämning och sedan en fenotypning.*

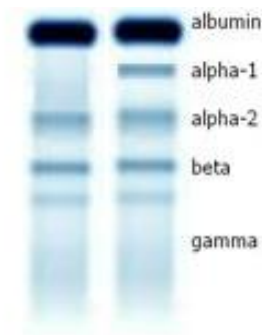
Vad innebär en fenotypning? (1p)

## Fråga 6

Vad är det för metod som används och i enkla termer hur fungerar den? (2p)

### Fråga 7

Hur tolkar du skillnaden mellan Fredriks prov och normal kontroll? (1p)



### Fråga 8

Utredningen av Fredriks alfa-1-antitrypsinbrist fortsätter med genotypning. Ge exempel på en metod som kan användas för detta och beskriv kort hur den fungerar. (2p)

### Fråga 9

Vad har alfa-1-antitrypsinbrist för funktion normalt? (2p)

### Fråga 10

Beskriv hur bristen på alfa-1-antitrypsinbrist leder till lungsjukdom. (3p)

### Fråga 11

Vad är fria radikaler? Förklara och ge dessutom två exempel på fria radikaler. (2p)

### Fråga 12

Vilka försvar har kroppen mot fria radikaler? (2p)

### Fråga 13

Resonera kring olika generella cellulära mekanismer som skulle kunna leda till intracellulär ackumulering av ett protein. Beskriv tre principiellt olika mekanismer. (3p)

### Fråga 14

Ackumulering av endogena substanser är en generell mekanism som ligger bakom flera olika sjukdomar. Ge exempel på två andra endogena substanser som ger skada vid ackumulering. (2p)

### Fråga 15

Namn de två huvudsakliga typer av celldöd. (1p)

### Fråga 16

Vilka skillnader mellan dessa två typer kan man se i mikroskopet? (2p)

### Fråga 17

Förklara dessa skillnader i relation till cellulära/fysiologiska mekanismer. (2p)

### Fråga 18

*Nu när alfa-1-antitrypsinbrist har konstaterats är den viktigaste interventionen för Fredrik rökstopp. Varför är det så viktigt för Fredrik att sluta röka? Förklara ur ett mekanistiskt perspektiv. (1p)*

**Svar 1\***

Radikaler kan orsaka lipidperoxidering (försämrad membranfunktion, ökat läckage över membran), proteinoxidering (ökning av antalet disulfidbryggor i proteinet vilket leder till ökad/minskad funktion hos proteinet) och DNA-skada (leder till mutationer, celldöd).

**Svar 2\***

Glutation är en tripeptid (Gly-Cys-Gln) som har stor betydelse för redoxregleringen i cellen. Den kan bl.a. fungera som antioxidant och skydda mot fri-radikalskador. Genom att rökare utsätts för höga halter av fria radikaler finns stort behov av att skydda cellerna mot skador. Ökad syntes av glutatation skulle kunna vara en adaptiv mekanism för att reducera skadorna av fria radikaler från röken.

**Svar 3\***

Signaleringen startar vid plasmamembranet (inbindning av ligand till receptor men aktivering kan också starta p.g.a. kemiska substanser eller strålning) leder till att fosforyleringen av MAPKKK som då aktiveras och aktiverar MAPKK (MEK 1-7) genom fosforylering. Dessa i sin tur fosforylerar MAPK.erna, ERK, JNK och p38. Via dessa aktiveras transkriptionsfaktorer som går in i kärnan och stimulerar produktion av mRNA → protein. MAPK-kaskaden stängs av via ständigt aktiva fosfataser som tar bort fosfatgrupper. Oxidativ stress inhiberar fosfataser vilket leder till förlängd signalering.

**Svar 4**

Alfa-1-antitrypsinbrist.

**Svar 5**

Svar saknas.

**Svar 6**

Fenotypning med isoelektrisk fokusering (elektrofores).

**Svar 7**

Resultatet bekräftar alfa-1-antitrypsinbrist.

**Svar 8**

PCR.

**Svar 9**

Alfa-1-antitrypsin är en proteasinhämmare som inhiberar neutrofil-elastas vid inflammation.

**Svar 10**

En av mekanismerna inblandad i emfysemutveckling är minskad alfa-1-antitrypsinfunktion till följd av frisättning av fria radikaler från neutrofiler.

**Svar 11-17**

Svar saknas.

**Svar 18**

Rökning förvärrar den redan störda elastas/antielastas-balansen.

# Dag 3 | Hypersensitivitet, autoimmunitet, inflammation, läkning, stress och ödem

## Fråga 1

*Tage är en 52-årig man, som söker på vårdcentralen. Han har varit frisk hela livet, men för fyra år sedan drabbades han av en stroke (ischemisk skada) i vänstra sidan av cerebrum. Efter 1,5 månads rullstolsåkande kunde han gå utan stöd, och allt sedan dess intensivt tränat, för att kompensera en 30%-reduktion av känsel och muskelstyrka.*

*För 1 månad sedan körde han sitt spinningpass. Olyckligtvis fanns det ett dåligt fastsatt "kedjeskydd" på spinningcykeln. Efter passet, så fick han en vävnadsdefekt 2 cm posteriot om mediala malleolen. Med tanke på Tages sjukhistoria och informationen att vävnadsdefekten var på samma sida där Tage hade sin förlamning; rita i figuren nedan var du anser att förändringen är belägen! (1p)*



## Fråga 2

Precis i förändringen kan man lätt känna arteriella pulsationer. Vilket kärl är det som förorsakar detta? (1p)

## Fråga 3

*Du undersöker Tage. Lokalstatus: på insidan av mediala malleolen en rund vävnadsdefekt, 1,5 cm i diameter.*

Beskriv i adekvata medicinska termer vad Tage i grunden har drabbats av? (1p)





#### Fråga 4

Traditionellt brukar man beskriva ett sår och den reaktion som det uppväcker i vävnaden enligt Celsus (200 e.Kr). Det är fortfarande en bra minnesregel att använda. Vilka är de fyra kardinalsymptom som Celsus förknippade med detta? Svenska och latin krävs för full poäng. (2p)

#### Fråga 5

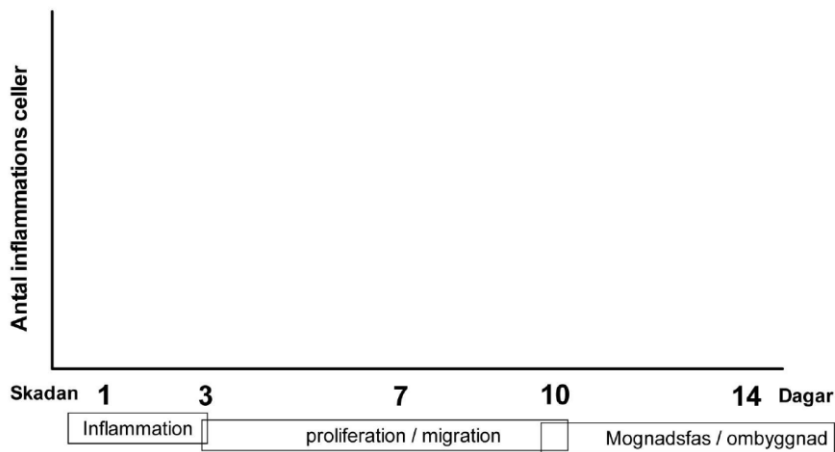
Beskriv de olika faser som en skadad vävnad, exempelvis Tages, genomgår under den första 14-dagarsperioden. (2p)

#### Fråga 6

Ange namnen på den viktigaste cellen i epidermis och de fyra celler som spelar huvudrollen i detta händelseförlopp, samt rita detaljerat respektive cells utseende! (3p)

#### Fråga 7

Rita i diagrammet nedan var neutrofiler, monocytter/makrofager, T-celler och basofiler är mest talrika! (2p)



#### Fråga 8

*Sju veckor* efter skadetillfället såg förändringen ut som på bilden. Tage hade smärtor som höll honom vaken på natten. Han kunde också beskriva smärtorna lindrades i liggande men endast om han hade högra foten på golvet. Med tanke på denna försenade läkning: vilka faktorer kan ha stör den normala processen? (3p)



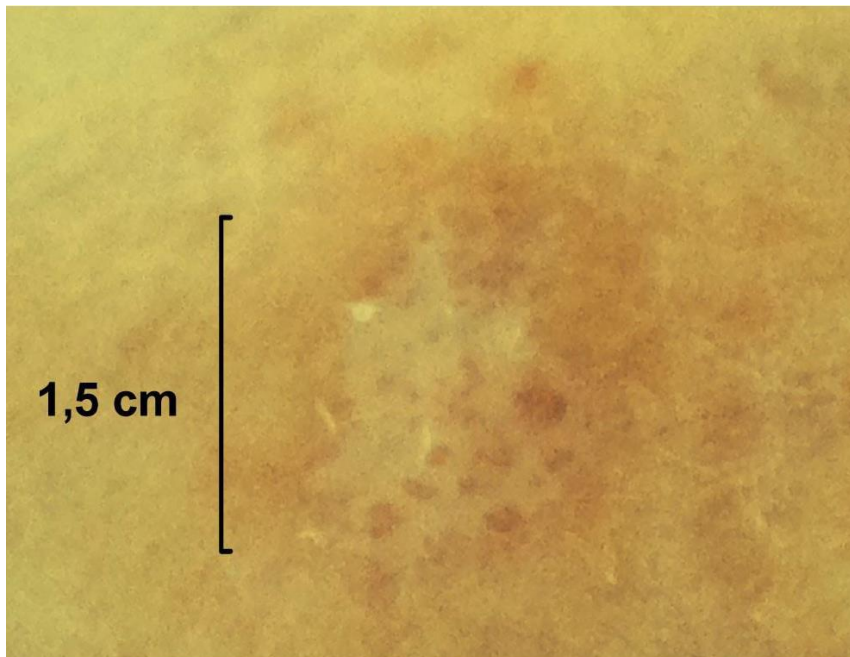
**Fråga 9**

Beskriv de generella vävnadsmekanismer som gör att ett hudsår som Tages läker. (3p)

**Fråga 10**

*Nio månader efter skadan såg det ut som på bilden.*

Beskriv med adekvata termer hur området ser ut nu: a) makroskopiskt, och b) mikroskopiskt. I b) måste du rita och berätta från epidermis-subkutis: vilka celler som finns i området, hur de är organiserade, vilken matrix som omger dem! (3p)



**Svar 1\***

Av anamnesen framgår det att Tage har haft en stroke på vänstra sidan storhjärnan, som ledde till reduktion av känsel och muskelstyrka i alla fall i nedre extremiteten (rullstolsåkandet). Eftersom pyramidbanan, som styr huvuddelen av känsel och motorik, korsar över från vänster till höger, och Tage hade sitt sår på samma sida som förlamningen, så är såret beläget på höger sida.

**Svar 2\***

A. tibialis posterior: en fingersbredd postero-inferiort om malleolus medialis kan man lätt palpera pulsationer till foten (bra för att känna perifera pulsationer vid arteriella kärlförträngningar till foten).

**Svar 3\***

Vulnus, dvs. ett sår som har sin grund i ett yttre våld.

**Svar 4\***

Rubor (rodnad), calor (värmekänsla), tumor (svullnad) och dolor (smärta).

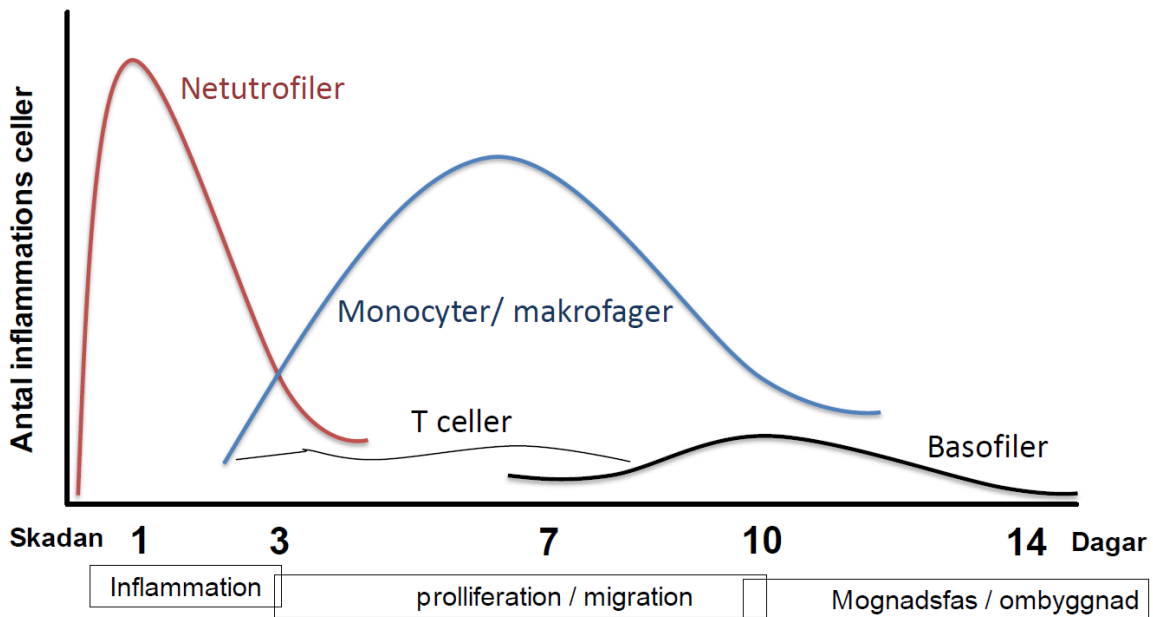
**Svar 5\***

De karakteriseras av: Inflammations-, proliferation/migrations-, samt läkningsombyggnadsfas.

**Svar 6**

Svar saknas.

**Svar 7\***



**Svar 8\***

Bilden visar ett sår som vuxit i omfång, är rodnat ordnat i periferin, och anamnetiskt mera värkande. Såret verkar ha drabbats av en mikrobiologisk process, en infektion. Uppgiften att värken är svårare i liggande, och som lindras om foten vilas mot golvet, kan vara ett observandum om en ev. kärlförträngning i fot/underbenet. Generellt är sår mera svårläkta när det finns benstrukturer som går i dagen med lite underliggande vävnad, exempelvis tibulaändarna som gör att såret har svårt att kontraheras. Vi har ingen information huruvida Tage även kan ha problem med det venösa återflödet, inte heller säker ev. diabetes (beskrivs dock som frisk innan hjärtinfarkten), det senare som är stor faktor som stör sårsläkning.

**Svar 9\***

*Inflammation är det primära svaret på en vävnadsskada. Regeneration är när den inflammatoriska skadan kan läka genom de lokala vävnaderna regenererar och blir skadelösa. Reparation är den mekanism som använder en makrofagdominerad inflammation med kollagennedläggning och ärrläkning.*

**Svar 10\***

- a) *Ärrvävnad som är vitaktig, saknar epidermis linjer, ligger något under normala hudplanet, spår av hemosiderin*
- b) *Epidermis är re-epidermaliserat, ett glest nätverk spindelformade fibroblaster, tätt kollagen, fragmentera elastisk vävnad och ECM-komponenter. Hudadnexa har förlorats. Notera att tidigare området har kontraherat sig minst 40 % jämfört med maxstorleken.*

# Dag 4 | Neoplasi

## Fråga 1

Hur skiljer sig benigna celler från maligna celler mikroskopiskt? (2p)

## Fråga 2

Förklara hur de mikroskopiska fynden beskrivna ovan uppkommer hos cancerceller utifrån deras funktionella förändringar. (3p)

## Fråga 3

Vidare röntgenologiska undersökningar visar en misstänkt tumör perifert i vänster lunga. EN biopsi tas för histopatologisk diagnos. På PAD-svaret beskriver man att "Alveolarhålrummen utkläds av atypiskt epitel med utseende av in situ cancer". Förklara utlåtandets begrepp och gör utifrån detta en förklarande tolkning. Rita gärna. (3p)

## Fråga 4

Ann frågar dig varför hon fått lungcancer trots att hon aldrig rökt. Vilka andra exponeringar skulle kunna öka hennes risk för lungcancer? (2p)

## Fråga 5

Exponering för cancerframkallande ämnen (som omnämns ovan) kan orsaka cancer. Ange några ytterligare typer av observationer/studier som visar att uppkomst av cancer är beroende av miljöfaktorer. (2p)

## Fråga 6

Trots att cancer till stor del är en miljöberoende sjukdom är den primärt genetisk, d.v.s. den orsakas av förändringar i arvsmassan. Man kan dela in målgenerna för mutation (eller genetisk förändring) i åtminstone 3 huvudklasser av gener efter hur de mekanistiskt bidrar till tumöruppkomst. Vilka är dessa och hur bidrar de till tumörbildning? (3p)

## Fråga 7

Förutom ökad cellproliferation orsakar genmutationer ytterligare förändringar i tumörcellernas egenskaper och funktion, s.k. "hallmarks". Ange ytterligare tre sådana och förklara hur de bidrar till tumörbildning. (6p)

## Fråga 8

För att kunna välja rätt behandling åt Ann behöver lungläkaren veta vilket stadie tumören befinner sig i. Det finns ett generellt system för stadiindelning. Vad heter det och vilka parametrar ingår? (1p)

## Fråga 9

*Roger Karlsson, 40 år söker till vårdcentralen p.g.a. en knöl på halsen. Han har haft den ett par månader /.../ När du undersöker Roger känner du en fritt rörlig resistens, ca 1,5 cm, på vänster sida på halsen framför m. sternocleidomastoideus. Du tycker det känns som en lymfkörtel. Du funderar om infektion och malignitet är möjliga bakomliggande orsaker till lymfkörtelförstoringen. Du frågar Roger om infektionssymptom, men han har inte haft feber eller förkylning.*

Utifrån din fundering kring malignitet, ange fyra frågor du vill ställa till Roger och förklara varför. (2p)

**Fråga 10**

*Roger har inte haft feber eller förkylning, har inga lokala symptom*

Hur vill du undersöka Rogers status (fysikaliska us) vidare på vårdcentralen? (2p)

**Fråga 11**

*Roger tas emot på punktionsmottagning där en cytolog palperar och gör några stick i förändringen med tunn nål. Materialet stryks ut på glas för färgning och mikroskopisk bedömning.*

Vad förväntar du dig för fynd utifrån dina hypoteser om infektion eller malignitet? Beskriv både i termer av vilka slags celler och cellernas morfologi. (3p)

**Fråga 12**

*Den mikroskopiska undersökningen visar förekomst av epiteliala förband som utgörs av atypiska celler med oregelbundna, kantiga, hyperkromatiska cellkärnor och riklig blåfärgad cytoplasma med tecken till keratinisering. I bakgrunden ses förekomst av normala lymfocyter.*

Vad tror du Roger har? (1p)

**Fråga 13**

Utifrån dina kunskaper om grundläggande histologi och spridningsmönster av maligna tumörer, ge två förslag på primär lokal för Rogers skivepitelcancer. (2p)

**Fråga 14**

*Du remitterar Roger vidare till Öron Näsa Hals-kliniken för noggrann undersökning av munhåla och svalg. Vid undersökningen noteras diskreta oregelbundheter i tungbasen varifrån man tar biopsi. Biopsin visar medelhögt differentierat skivepitelcancer.*

ÖNH-läkarna behöver klassificera tumörens stadium. Vilket generellt system finns för stadiindelning och vad ingår i det? Utifrån den informationen som du har nu, vad kan du säga om Rogers tumörsjukdoms stadium? (3p)

**Fråga 15**

ÖNH-läkarna begär att tumören undersöks för p16-uttryck, en surrogatmarkör (indirekt markör) för HPV-infektion. Hur kan p16-proteinuttryck påvisas i biopsimaterialet? Beskriv hur metoden går till. (2p)

**Fråga 16**

Fyndet att p16 är överuttryckt tyder på att tumörcellerna bär på HPV-virus. Vad står HPV för? (1p)

**Fråga 17**

Vilket är den huvudsakliga smittvägen för de HPV-typer som orsakar cancer? (1p)

**Fråga 18**

*Fyndet att p16 är överuttryckt tyder på att tumörcellerna bär på HPV, ett sexuell överförbart virus.* Vad har denna kunskap för betydelse för möjligheten till prevention? (1p)

**Fråga 19**

Vad har p16 för funktion i normala celler? (2p)

**Fråga 20**

I tumörer där man kan påvisa HPV-DNA är det mer sällsynt med mutationer i p53-genen jämfört med tumörer som inte innehåller HPV. Varför är det så? (2p)

**Fråga 21**

Vad innebär ubiquitinering? (1p)

**Fråga 22**

Varför leder ubiquitinering till att p53 inte uttrycks i celler som är infekterade av HPV? (1p)

**Fråga 23**

HPV är en prognostisk faktor i skivepitelcancer i huvud- och hals. Hur skiljer sig en prognostisk faktor från en prediktiv faktor? (2p)

**Fråga 24**

Resonera utifrån ett mekanistiskt perspektiv olika egenskaper som skulle kunna medföra att HPV-positiva tumörer skiljer sig prognostiskt från HPV-negativa tumörer. (2p)

**Fråga 25**

*Cisplatin är ett cytostatika som används ofta i behandlingen av skivepitelcancer i huvud- och halsregionen. Cisplatin verkar genom att korslänka DNA-strängar (bildar s.k. DNA-addukter) och inducerar bl.a. apoptos i tumörceller via den så kallade intrinsiska apoptotiska signalvägen ("intrinsic apoptotic pathway").*

Redogör för den intrinsiska apoptotiska signalvägen. (4p)

**Fråga 26**

*Cytostatikans verkningsätt slår på de replikerande cellerna. Detta medför biverkningar även i friska celler.*

Utifrån vad du vet om hur regenerationsförmågan skiljer sig normalt i kroppen, beskriv vilka biverkningar du skulle förvänta dig och varför. (2p)

**Fråga 27**

Jämför skillnader i cytologisk kontra histologisk undersökning vad gäller provtagningsteknik, vad materialet utgörs av och vad som kan bedömas i respektive material. (3p)

**Fråga 28**

Vad står PAD för och vad är det för något? (1p)

**Fråga 29**

Vad menas med differentieringsgrad ur ett morfologiskt perspektiv? (1p)

**Fråga 30**

Lisas tumör visar sig vara ett duktalt carcinom, grad 3 (av 3). Vad kan du säga om tumörcellsdifferentieringen utifrån denna information? (1p)

**Fråga 31**

Informationen om ER- och PgR-uttryck ger både prognostisk och prediktiv information. Förklara skillnaden mellan prognostisk och prediktiv i detta sammanhang. (2p)

**Fråga 32**

Högt differentierad bröstcancer har ofta högt uttryck av ER och PgR medan lågt differentierad bröstcancer ofta saknar hormonreceptoruttryck. Resonera kring varför ER/PgR är av prognostiskt respektive prediktiv värde. (2p)

**Fråga 33**

Vad betyder ”amplifiering av HER2-genen”? (1p)

**Fråga 34**

Hur kan gen-amplifiering påvisas? (1p)

**Fråga 35**

HER2 är medlem i EGFR-familjen, en familj av tyrosinkinasreceptorer. Vad har tyrosinkinasreceptorer för gemensam struktur och funktion? Beskriv hur signaleringen går till. (3p)

**Fråga 36**

Ange tre generella spridningsvägar för maligniteter. (1,5p)

**Fråga 37**

Förklara hur metastaseringen går till för de tre spridningsvägarna du har angett ovan. (1,5p)

**Fråga 38**

Lisa är orolig att hon har en ärftlig form av bröstcancer. Det finns olika typer av gener som är kopplade till ökad risk för cancerutveckling. Namnge 2 olika typer. (1p)

**Fråga 39**

Ge exempel på en gen av vardera typ och förklara hur mutationer i dessa gener främjar cancerutveckling. (3p)

**Fråga 40**

Vad kallas sådan postoperativ behandling som ges för att bekämpa eventuella mikrometastaser? (1p)



**Svar 1\***

Cellulär atypi: ökad kärn/cytoplasmarelation, variation i kärnstorlek (anisonucleos) och form (pleiomorfism), ändrad kromatintekning (hyperkromasi och klumpigt kromatin), synliga nukleoler, mitosförekomst (särskilt atypiska mitoser).

**Svar 2\***

Tumörcellerna har en ökad tillväxt och ökad proteinproduktion, detta är delvis beroende av ökad transkription och/eller extra genetiskt material, något vi ser som hyperkromasi, grovt, klumpigt kromatin och tydliga nukleoler, förändrad kärnform samt öka kärn:cytoplasmakvot. Undertryckandet av apoptosen och förlusten av normala cellulära differentieringsprogram bidrar också till dessa förändringar. Ökad mitosförekomst är ett tecken på den ökade proliferationstakten.

**Svar 3\***

In situ cancer betyder "cancer på plats", således att den inte har börjat invadera (brutit sig genom basalmembranet).

**Svar 4\***

Passiv rökning, arbetsrelaterad exponering av carcinogener (asbest, svetsgaser, silikon, polycykliska aromatiska kolväten), experimentell data talar också för vissa virusinfektioner.

**Svar 5\***

Olika cancerfrekvens på olika platser i världen. Epidemiologiska associationsstudier och tidstrender för olika cancerformer. Migrationsstudier, cancermönstret "anpassar sig" till den miljö dit en population flyttar. Tvillingstudier, enäggstvillingar.

**Svar 6\***

- Onkgener; aktiveras genom mutation eller förändrad expression och stimulerar proliferation
- Tumörsuppressorgener; motverkar cellproliferation och måste inaktiveras för att förlora sin normala funktion.
- Mutatorgener ("care takers"); upprätthåller genomisk stabilitet genom bl.a. DNA-reparation. Mutas (inaktiveras) dessa drabbas cellen av ett ökat mutationstryck som så småningom resulterar i att onkgener eller tumörsuppressorgener muteras.

**Svar 7\***

- Inhiberad apoptos, cellen överlever längre
- Angiogenes, tumörcellen får ökad närings- och syreförsörjning
- Stimulerad cellöverlevnad, uppreglering av telomeras motverkar cellens normala åldrande och död
- Inflammation, ökad produktion av bioaktiva ämnen t ex cytokiner som stimulerar ökad proliferation, angiogenes etc.
- Oreglerad cellulärmetabolism, Warburgeffekten, normal mitokondriell cellandning hämmas till förmån för produktion av byggstenar för nukleotider, kolhydrater, lipider och aminosyror
- Inhiberat immunförsvar

**Svar 8\***

TNM; Tumörutbredning (t.ex. storlek eller djupväxt), förekomst av lymfkörtelmetastas, förekomst av fjärrmetastas.

**Svar 9**

Du frågar också om lokala symptom (t.ex. heshet), generella symptom (t.ex. trötthet) och riskfaktorer för malignitet.

**Svar 10**

*Du vill utreda knölen vidare och bestämmer dig för att remittera Roger för finnålspunktion.*

**Svar 11**

*Svar saknas.*

**Svar 12**

*Finnålspunktionen visar att Roger har metastas av skivepitelcancer.*

**Svar 13**

*././ för noggrann undersökning av munhåla och svalg.*

**Svar 14**

*Den klassificeras som T2N1MX.*

**Svar 15**

*P16 påvisas med immunhistokemi.*

**Svar 16**

*Humant papillomvirus.*

**Svar 17-19**

*Svar saknas.*

**Svar 20**

*Anledningen till att p53 inte uttrycks i HPV-infekterade celler är att ett av virusets proteiner (E6) tillsammans med ett cellulärt protein orsakar ubiquitinering av p53.*

**Svar 21-25**

*Svar saknas.*

**Svar 26**

*Roger upplever biverkningar av cytostatikan i form av illamående, trötthet och håravfall.*

**Svar 27**

*Svar saknas.*

**Svar 28**

*Patologisk anatomisk diagnos. Innehåller information om bl.a. tumörtyp och differentieringsgrad.*

**Svar 29-30**

*Svar saknas.*

**Svar 31**

*Information om ER- och PgR-uttryck ger vägledning om sjukdomsförloppet (prognostiskt) och sannolikheten att Lisa svarar /inte svarar på viss behandling (prediktiv).*

**Svar 32-40**

*Svar saknas.*

# Dag 5 | Ateroskleros, lipidrubbningar

## Fråga 1

*/.../ men att total kolesterol är högt, 7,8 mmol/l. Du finner att hon har ett HDL-kolesterol på 1,4 mmol/l och att hon har triglycerider på 1,8 mmol/l.*

Vad är alltså Agnetas nivå av LDL-kolesterol? (1p)

## Fråga 2

*/.../ Hon har läst om ett bantningspreparat som man kan få som hindrar fettupptag, orlistat, och som därmed ger vikt nedgång. Du drar dig till minnes att orlistat är en lipashämmare som alltså därmed hämmar nedbrytning av triglycerider i tarmen.*

Varifrån kommer det lipas som hämmas med bantningspreparatet som Agneta funderar på? Svara också på hur det kan komma åt fett i maten som ju egentligen är svårslösligt i vatten! (3p)

## Fråga 3

Vilka två principiella källor finns det till Agnetas lätt förhöjda LDL-kolesterol? Du behöver inte ange mekanismer. (2p)

## Fråga 4

Vilken av dessa källor som du svarat är kliniskt viktigast skulle du säga? Motivera. (2p)

## Fråga 5

Redogör för de 3 olika läkemedelsgrupper som finns att tillgå som specifikt sänker kolesterolvärdet! (3p)

## Fråga 6

Ange mekanismen för den av dessa tre som du anser är den som Agneta bör erbjudas i första hand om du med bästa möjliga evidens skall minska hennes risk för hjärt- och kärlsjukdom! (2p)

## Fråga 7

Vad används kolesterol till i Agnetas kropp och metabolism? Ange minst tre viktiga områden och motivera/förklara funktionen hos kolesterolet i varje fall! (6p)

## Fråga 8

*Under vårtiden noteras att Kjell har kolesterol på 5,4 mmol/l, med HDL-kolesterol på 0,9 mmol/l samt LDL-kolesterol på 3,5 mmol/l i fastande. "Varför tar man blodfetter fastande?", undrar Kjell.*

Vad är svaret på Kjells fråga? Beskriv mekanismen/förklaringen, som du sedan beskriver för Kjell i lekmanntermer. (2p)

## Fråga 9

*Kjell har också ett fastesocker som är lätt förhöjt, men som inte ger diagnosen diabetes. Hans blodglukos är 6,2 mmol/l på morgonen (ref <7,0 avseende diabetes). Kjell undrar hur socker kan vara högt på morgonen när han inte ätit på länge.*

Vilket organ är det som huvudsakligen ser till att glukoshalten i blodet inte blir låg under natten? Beskriv också kort hur detta medieras och vilka källor det finns till glukoset. (3p)

**Fråga 10**

*Du erinrar dig att muskler, inklusive hjärtat, framför allt förbränner fettsyror i vila, så varför är det egentligen så viktigt att glukoshalten hålls uppe i blodet, tänker du.*

Vad svarar du för dig själv när du tänkt efter en sekund? Vad behövs glukoset till? (1p)

**Fråga 11**

Ange fem stycken kännetecken på ett vulnerabelt aterosklerotiskt plack. (2,5p)

**Fråga 12**

Förklara utifrån patofysiologiska mekanismer hur dessa olika kännetecken utvecklas. (4p)

**Fråga 13**

Beskriv – med utgångspunkt från det vulnerabla placket – de akuta händelser (minuter till timmar) som sker i placket och i blodbanan och som leder fram till ocklusion av kranskärlet och en akut ST-höjningsinfarkt. (4p)

**Fråga 14**

*I lipidstatus finner du ett ganska lågt HDL-kolesterol (0,9 mmol/l, ref >1,2 mmol/l), aningen höga triglycerider (2,6 mmol/l, ref <2 mmol/l) men väsentligen ordinärt LDL-kolesterol (3,1 mmol/l, ref <3 mmol/l). När du undersöker hans halter av apolipoproteiner finner du ett påtagligt högt apoB på 1,14 g/l (ref <0,9 g/l).*

Hur tolkar du Inges lipidstatus (kolesterol och triglycerider) och hur passar dessa värden in i hans övriga riskprofil? (2p)

**Fråga 15**

Hur behandlar du lämpligen hans lipider om du maximalt vill minska hans kardiovaskulära risk? Motivera! (2p)

**Fråga 16**

Hur medierar statiner (t.ex. simvastatin) sina LDL-sänkande egenskaper? (3p)

**Fråga 17**

Vilka tre andra lipidsänkande läkemedelsgrupper står till buds för dig att välja från om nu inte Inge accepterar en statin? Redogör också kort för hur dessa påverkar lipiderna! (6p)

**Fråga 18**

Från vilka källor kommer det kolesterol man mäter upp i blodet? Ange också en skattning av de olika källornas betydelse! (3p)

**Fråga 19**

Beskriv och rita hur kolesterol kan leda till kärlskada! (4p)

**Fråga 20**

Vad behövs kolesterol till i kroppen normalt? Ange tre viktiga olika funktioner som kolesterol kan fylla direkt eller indirekt. (3p)

**Fråga 21**

Ange något livsmedel som Arne borde undvika att äta i stora mängder, som innehåller kolesterol! (1p)

**Fråga 22**

Vad är den vanligaste genetiska orsaken till isolerat högt LDL-kolesterol såsom hos Arne? Beskriv mekanismerna bakom detta! (2p)

**Fråga 23**

Vad är det som gör att man tar blodprover för blodfetter i fastande för att få en god uppfattning om riskerna med kolesterol och andra blodfetter hos Arne? Beskriv vad det är som gör att en måltid kraftigt kan påverka värdena?! (3p)

**Fråga 24**

Hur kommer det sig att halterna av ApoB100 och ApoA1 i serum inte påverkas direkt av födointaget? (2p)

**Fråga 25**

Hur tas fett upp i tarmen med det kolesterol som Arne bildat och som utsöndras med gallan? Rita en bild! (2p)

**Svar 1**

$LDL = 7,8 - 1,4 - (0,5 \times 1,8) = 5,5 \text{ mmol}$ .

**Svar 2**

Lipaset kommer från pancreas och kan verka effektivt genom att gallan löser fet och bildar små partiklar i tarmlumen, miceller. Du förklarar att det fett som orlistat hindrar inte har så mycket att göra med det farliga blodfettet, LDL-kolesterol.

**Svar 3**

Kolesterol syntetiseras i levern men kan också intas via födan.

**Svar 4**

Läkemedel som sänker leversyntesen av kolesterol har den mest effektiva kolesterolsänkningen vilket starkt talar för att detta är den viktigaste mekanismen kliniskt bakom LDL-kolesterolnivån. Kolesterolfattig diet har på motsvarande vis mycket liten effekt att sänka kolesterolvärdena.

**Svar 5**

Du har statiner (hämmare av HMG-CoA-reduktas), kolesterolbindare (resiner) samt kolesterolupptagshämmare att välja bland (ezetimibe).

**Svar 6**

LDL-kolesterolnivån regleras fr.a. av syntesen i levern och det finns kolesterolupptagshämmare som fungerar genom att binda kolesterol eller att hindra receptormedierat upptag. Den form av medicin som har bäst evidens att minska sjuklighet är HMG-CoA-reduktashämmare, statiner, som minskar leverns kolesterolsyntes.

**Svar 7\***

Kolesterol ingår som en viktig komponent i många cellmembran där fluiditeten då minskar, det är en viktig precursor till olika steroidhormoner som i sin tur styr genuttryck och slutligen bildar kolesterol också gallsalter som alltså är nödvändiga för att bilda miceller som löser fett i tarmen.

**Svar 8**

Svar saknas.

**Svar 9**

Du rekapitulerar att glukosproduktionen kan ske från aminosyror i levern när lagrat glykogen tagit slut.

**Svar 10\***

Glukoset behövs just för dina tankar, CNS konsumerar nästan uteslutande glukos som energisubstrat.

**Svar 11**

Ett vulnerabelt plack kännetecknas av högt lipidinnehåll (lipid core), stort antal leukocyter och hög grad av neovaskularisering. Antalet glatta muskelceller och fibroblaster samt mängden bindväv är reducerad.

**Svar 12**

Centralt i utvecklingen av ett vulnerabelt plack är endotel-dysfunktion med uppreglering av adhesionmolekyler, som underlättar invandring av makrofager och T-lymfocyter i placket. Dessa skapar en proinflammatorisk miljö som bidrar till apoptos av glatta muskelceller och fibroblaster, samt producerar proteolytiska enzymer som degraderar bindvävskomponenter och därigenom reducerar plackets stabilitet. Makrofager bidrar till att modifiera och hålla kvar lipider i placket, bl.a. genom bildning av s.k. "foam cells". Proinflammatoriska cytokiner stimulerar kärlnybildning från vasa vasorum (neovaskularisering), men dessa kärl är av dålig kvalitet och orsakar ofta blödning i placket, vilket orsakar ytterligare destabilisering.

**Svar 13**

Vid en akut ST-höjningsinfarkt sker en bristning av ett vulnerabelt aterosklerotiskt plack (s.k. ruptur) eller en mer ytlig skada på insidan av kranskärlets vägg (s.k. erosion). Blodet exponeras för trombogent material, vilket initierar trombocytaktivering och aggregering samt koagulationsaktivering. Detta kommer bygga upp en tromb som kan ockludera kärlet och förhindra flödet till myokardiet. Vasokonstringerande mediatorer bidrar till att ytterligare försämra blodflödet.

**Svar 14**

Inges blodfetter är typiska för de nivåer man har vid metabolt syndrom, dvs höga triglycerider, lågt HDL-kolesterol samt högt apo B.

**Svar 15**

(Du ger honom ACE-hämmare för blodtrycket [20 mg enalapril]) samt erbjuder simvastatin 40 mg till natten eftersom statiner har överlägset bäst dokumentation att minska sjuklighet utöver att sänka LDL-kolesterolet.

**Svar 16**

Statiner hämmar det hastighetsreglerande enzymet HMG-CoA-reduktas i levern som deltar i syntesen av kolesterol. Detta leder till minskad syntes av kolesterol som i sin tur orsakar ökat uttryck av LDL-receptorer i periferin och i levern.

**Svar 17**

Bland övriga lipidsänkare har du kolesterolupptagshämmare, ezetimib (hämmar Niemann-Pick C1 like 1), fibrater (PPAR alfa aktivatorer), samt gallsyrabindare (resiner) att välja på i första hand.

**Svar 18**

Kolesterol kommer från de novo-syntes i levern samt från föda. Kolesterol kretsar också mellan blod och tarm genom det enterohepatiska kretsloppet. På det hela taget anses en större andel av plasmakolesterol vara en följd av syntes om detta jämförs med upptag från föda så en relation på 1:3 mellan kolesterol från födan och från de novo-syntes kan vara ett riktmärke, men det varierar mellan olika patienter/personer.

**Svar 19**

Du förklarar att fr.a. oxiderat kolesterol tas upp av makrofager i kärnväggen och att dessa sedan omvandlas till skumceller som leder till ackumulering av kolesterol samt celltillväxt lokalt med bildande också av bindväv.

**Svar 20**

Kolesterol används i cellmembran där det sänker fluiditeten, kolesterol kan vara prekursor till steroidhormoner. Kolesterol ingår också som en viktig komponent i gallan som krävs för upptaget av olika fetter i kosten.

**Svar 21**

*Ett livsmedel som innehåller en hel del kolesterol är ägg, men man behöver i regel äta flera ägg per dag för att det skall märkas på kolesterolvärdena.*

**Svar 22**

*Familjär hyperkolesterolemi beror i regel på genetiskt orsakade defekter i LDL-receptorn.*

**Svar 23**

*Efter en måltid finns höga halter av chylomikroner i blodet, vilka kommer från tarmen/kosten och dessa partiklar har en hög halt av triglycerider. I fastande kommer motsvarande triglycerider huvudsakligen från VLDL-partiklar som syntetiserats i levern, vi vet att dessa till skillnad från chylomikronernas triglycerider har betydelse för prognosen. Idag kan man också mäta halterna av Apo B100 samt av Apo A1, och dessa påverkas inte av matintag. LDL-kolesterol räknas ut med en formel som innefattar triglycerider.*

**Svar 24**

*Chylomikroner, som är det lipoprotein som ökar i plasma efter matintag, innehåller inte mycket Apo A1 eller Apo B100, dess motsvarande transportprotein är Apo B48 som är en kortare variant av Apo B100.*

**Svar 25**

*Fett tas upp med hjälp av miceller som har gallsalter som ett lager ytterst. Gallsalterna har en hydrofil sida utåt och en hydrofob sida in mot fettdroppen som därmed kan lösas hjälpligt i vatten.*



# Dag 6 | Koagulations- och blodsammansättningsjukdomar

## Fråga 1

Hur påverkar acetylsalicylsyra (Trombyl), clopidogrel respektive warfarin hemostasen?

## Fråga 2

*...Tage kommer till vårdcentralen för ett akut besök. Han har sedan igår kväll tyckt att höger underben har blivit klart större än det vänstra...*

*Tage har haft problem med ett sår på högra malleolen (red.anm.)*

Vad funderar du på när det gäller detta? Vilken undersökning vill du få gjord för att bekräfta eller utesluta denna diagnos? (2p)

## Fråga 3

*Den vanligaste behandlingen för venös ventrombos är antitrombotisk medicinering med warfarin som ges per oralt, i starten kombinerat med injektioner av låg-molekylärt heparin.*

Behandlingen med warfarin monitoreras med analysen protrombinkomplex. Man analyseras patientens blod eller plasma antikoagulerat med citrat. Svartsresultaten presenteras som INR, terapeutiskt område är 2-3. Vad står INR för och vad är det man egentligen mäter? Vilka koagulationsfaktorer påverkar resultatet (för den metod som alla sjukhus i Sverige använder, Owrenmetoden)? (1,5p)

## Fråga 4

Förklara hur antagonism av GPIIb/IIIa leder till hämning av trombocytfunktionen. (2p)

## Fråga 5

Ge tre exempel på trombocytreceptorer och ange för var och en av dessa den naturliga liganden. (4,5p)

## Fråga 6

*Du träffar Tom, en 46-årig man som söker med akut påkomna andningsbesvär och andningskorrelerad högersidig bröstsmärta. Efter anamnes, status och initial provtagning har du kommit fram till att Toms mest sannolika diagnos är djup ventrombos (DVT) i vänster ben med sekundär lungembolisering.*

Beskriv embolins väg från den djupa ventrombosen till dess slutdestination. Vilka kärl- och hålrum passerar? (3p)

## Fråga 7

*Se frågan ovan (red.anm.)*

Med vilka/vilken undersökningsmetod/-er kan du bekräfta och/eller stärka din diagnosmisstanke? Beskriv översiktligt! (2p)

## Fråga 8

Man bestämmer sig för att behandla Tom med warfarin och startar behandling med lågmolekylärt heparin och warfarin. Beskriv verkningsmekanismen för lågmolekylärt heparin. (3p)

## Fråga 9

Förklara mekanismen för hur APC-resistens (=faktor V Leiden) ökar risken för venös trombos. (4p)

**Fråga 10**

”Jag har hört att man måste tänka på vad man äter när man behandlas med warfarin”, säger Tom. Ge ett exempel på hur och förklara varför. (2p)

**Svar 1**

Trombyl® hämmar cyklooxygenas (COX-1) i trombocyterna och därmed bildningen av tromboxan och trombocyternas aktivering, clopidogrel hämmar trombocyternas ADP-receptor P1Y12, warfarin (hämmar) syntesen i levern av de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X genom att hämma VKORC-1.

**Svar 2\***

Man ska i första hand fundera på djup ventrombos. Undersöks med ultraljud eller flebografi. Man har inte nytta av D-dimer i detta fall eftersom det mest troligt är förhöjt bara av det sår som han har.

**Svar 3\***

INR står för internationell normaliserad kvot, det är kvoten mellan patientprovets koagulationstid dividerad med en normal koagulationstid, man mäter alltså provets koagulationstid efter att ha blandat det med tromboplastin, bristplasma och kalcium (kvoten är upphöjd med en korrektionsfaktor, ISI = international sensitivity index för att korrigera för instrument och reagens.) Resultatet påverkas av faktor II, VII och X (men inte IX).

**Svar 4\***

Trombocyter aggregerar normalt genom att fibrinogen binder in till GPIIb/IIIa på två trombocyter och korslänkar därmed trombocyterna. Om GPIIb/IIIa blockeras kommer fibrinogen inte kunna binda in och därmed hindras trombocyterna att aggregera.

**Svar 5**

Svar saknas.

**Svar 6**

Tromben har i så fall passerat v. femoralis, iliaca, cava inferior, höger förmak, höger kammare, truncus pulmonalis och vidare ut i lungartär.

**Svar 7**

Man skulle kunna undersöka Tom med DT-lungartärer (kontrast) duplex/flebografi underben, TTE (HK-belastning, tryck i lilla kretsloppet), lungscintigrafi. (Tom blir undersökt med ultraljud/Doppler [duplex]).

**Svar 8**

Lågmolekylärt heparin binder antitrombin och underlättar dess hämning av faktor Xa och i viss mån trombin, sistnämnda i olika grad för olika preparat.

**Svar 9**

Vid APC-resistens har en mutation skett vid det ställe som aktiverat protein C (APC) första gången klyver faktor Va när den inaktiveras, vilket gör att inaktiveringen går långsammare.

**Svar 10**

Om man äter mycket vitamin K sjunker PK-INR för att syntesen av de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna ökar. Warfarin verkar genom att hämma återbildningen av vitamin K.

# Dag 7-8 | Hjärt- och kärlsjukdomar

## Fråga 1

*Kjell är 66 år /.../ tar en medicin för blodtrycket sedan ett halvår tillbaka (betablockerare, red.anm.). En vintermorgon när Kjell är ute och går med hunden känner han ett bandformat tryck över bröstet, men det går över när han slår av takten och han mår bra när han kommer hem. Han berättar dock för sin fru, som är sjukgymnast, om vad som hänt. Kjells fru undrar om det kan vara angina pectoris som maken fått.*

Förklara patofysiologiskt varför i så fall besvären kom just vid ansträngning i kyla. (3p)

## Fråga 2

*Generellt regleras blodflödet till ett organ genom ett samspel mellan ett antal olika mekanismer. Vilka faktorer är viktigast för reglering av coronarflödet? (2p)*

## Fråga 3

Vilka riskfaktorer för coronarsjukdom har Kjell som du känner till? (2p)

## Fråga 4

Vad är en riskfaktor? (1p)

## Fråga 5

Rita och beskriv de stora artärer man har i benet, från ljumsknivå till ankel! (3p)

## Fråga 6

*Den slutdiastoliska vänsterkammarvolymen uppmäts till 140 ml och den slutsystoliska är 77 ml.*

Vilken är Kjells

- Slagvolym? (1p)
- Ejektionsfraktion? (1p)

## Fråga 7

*Kajsa (64 år) är rökare och kommer till vårdcentralen då hon de senaste 2 veckorna fått tilltagande besvär med smärtor i vaderna, främst sitt vänstra ben.*

Vilka frågor tycker du att din handledare bör ställa till Kajsa för att försöka skaffa sig en bättre bild av hennes problem och varför bör dessa ställas till Kajsa? (2p)

## Fråga 8

*Kajsa svarar att hon inte haft dessa besvär tidigare. Besvären kommer när hon går utomhus, efter 100-200 meter, och nr hon då stannar upp och står stilla en stund, försvinner smärtan igen.*

Vilken orsak till Kajsas besvär bedömer du är mest sannolikhet mot bakgrund av hennes beskrivning. Förklara patofysiologiskt varför Kajsa får besvär under promenad, men inte när hon är i stillhet? (3p)

## Fråga 9

Vad är förklaringen till att det otillräckliga flödet vid muskelarbete ger en smärta i vaden? Förklara med mekanismer. (3p)

## Fråga 10

Vilka undersökningar kan du och din handledare göra på vårdcentralen för att bekräfta din diagnosmisstanke? (2p)

**Fråga 11**

Beskriv var någonstans ni palperar efter pulsationer i *a. poplitea*! (1p)

**Fråga 12**

Ni mäter med hjälp av blodtrycksmanschett och doppler följande systoliska blodtryck:

Vä. arm: 140 mmHg Hö. arm: 135 mmHg

Vä. ankel: 70 mmHg Hö. ankel: 120 mmHg

Beskriv vilken bedömning du gör av ankeltrycken på vänster och höger sida. (2p)

**Fråga 13**

Du får i uppdrag av din handledare att beskriva hur claudicatio intermittens kan behandlas. Vilken icke-farmakologisk behandling vill du föreslå? (1p)

**Fråga 14**

Förklara vad som menas med begreppet ändartär. (2p)

**Fråga 15**

Ge fyra exempel på organ eller kroppsdelar som försörjs av ändartärer. (2p)

**Fråga 16**

Beskriv struktur och uppbyggnad av kärlväggen i en normal artär såsom ett friskt kranskärl. (3p)

**Fråga 17**

Beskriv mekanismerna för hur kardiomyocyter påverkas av akut ischemi såsom vid en akut ST-höjningsinfarkt. (3p)

**Fråga 18**

Inom vilket tidsfönster måste det ockluderade kärlet öppnas upp för att man skall kunna rädda majoriteten av det ischemiska myokardiet vid en ST-höjningsinfarkt? (1p)

**Fråga 19**

Efter vilken tidpunkt är det ischemiska myokardiet i det närmaste helt irreversibelt skadat (=infarcerat) om det ockluderade kärlet inte öppnats upp? (1p)

**Fråga 20**

Reperfusion är ett måste för att ischemiskt hotat myokard skall kunna överleva, men kan dessvärre också bidra till ytterligare skada. Beskriv de olika patofysiologiska mekanismer som aktiverats och bidrar till myokardiets reperfusionsskada. (4p)

**Fråga 21**

*Tom, 46 år, har tidigare behandlats för djup ventrombos (DVT) med sekundär lungembolisering och står nu under behandling med warfarin (red.anm.).*

*Tom söker tre månader senare till akuten med tyngdkänsla och ödem i vänster ben.*

*Då han har ett terapeutiskt INR sedan flera veckor bedömer du sannolikheten för att en ny djup ventrombos är orsaken till dessa besvär som mycket låg.*

Kan du förklara patofysiologiskt för Tom vad hans besvär mest sannolikt orsakas av? (2p)

**Fråga 22**

*Tom remitteras för en duplexundersökning för kartläggning av vensystemet, inför ställningstagande till om någon behandling finns som kan hjälpa honom.*

Vilka frågeställningar vill du framför allt få klarhet i vid denna undersökning? Motivera! (2p)

**Fråga 23**

Hjärtats diastoliska fyllnad kan indelas i olika faser, beskriv dessa, med de tryck- och volymvariationer som sker i vänster kammare under dessa faser. (3p)

**Fråga 24**

Hur kan nedsatt diastolisk vänsterkammarfunktion påvisas med ultraljud?

**Fråga 25**

*Efter två månaders behandling (cytostatika, red.anm.) har Roger återbesök på onkologmottagningen. Han beskriver då tilltagande andfåddhet och trötthet i samband med promenader. I status noteras regelbunden rytm ca 95/min, ökad halsvenfyllnad i sittande och något dämpade andningsljud basalt på båda lungor. Roger har också tydliga ödem på båda underben.*

Vad misstänker du i första hand som orsak till Rogers symptom? Motivera. (1p)

**Fråga 26**

Förklara de patofysiologiska mekanismerna som leder till stegring av NT-proBNP vid systolisk hjärtsvikt. (2p)

**Fråga 27**

*Inges /.../ får problem i sitt äktenskap. Han börjar som tröst dricka ganska mycket öl under helgerna med grabbarna han brukar se på fotboll med. Ibland mår han dåligt dagen efter med ihållande huvudvärk.*

*Inge är nu 50 år gammal. Han söker till vårdcentralen då han börjar oroa sig för sin hälsa. Det har gått flera år sedan han använde sin hembloodtrycksmätare, han har inte engagerat sig i sin hälsa på sista tiden. Han väger 98 kg och han är 181 cm lång. Du är distriktsläkare på vårdcentralen där han söker. När du frågar om Inges alkoholintag svarar han undvikande. Hans blodtryck på mottagningen är 156/98 mmHg och han har en puls på 82 slag/min.*

Vilka rutinprover kan vara bra att ta för att bedöma Inges kardiella risker med hänsyn taget till hans vanor och övervikt? Motivera! (3p)

**Fråga 28**

Vad är det som sker i den skadade kärlväggen när man akut får hjärtinfarkt, och som mycket riktigt motverkas av t.ex. magnecyll (acetylsalicylsyra)? Redogör för både händelseförloppet med samt utan samtidig behandling med läkemedel såsom ASA! (3p)

**Fråga 29**

*Inge börjar ta sina blodtrycksmediciner och lipidsänkare enligt ordination. Vid en rutinkontroll på vårdcentralen ett halvår efter insatt behandling, nämner han att han den senaste månaden börjat märka av en ökad andfåddhet, det tar emot när han går uppför trappor eller cyklar till arbetet, på ett sätt som det inte gjort tidigare. Ibland vaknar han av hosta och känner lite andnöd på nätterna.*

Ange tre principiellt olika orsaker till Inges dyspné och för varje orsak vad du undersöker och letar efter i en fysikalisk status. (3p)

**Fråga 30**

Vilket skeende i hjärtat orsakar tredjetonen? (1p)

**Fråga 31**

Du har ett stetoskop med en ”klocka” och ”membran”. Vilken sida använder du för att bäst kunna höra tredjetonen? Varför? (2p)

**Fråga 32**

Nämner ett avvikande ictus-palpationsfynd och vilken underliggande patofysiologi det skulle kunna vara uttryck för. (1p)

**Fråga 33**

Hur får hjärtat sin egen blodförsörjning? Redogör varifrån kärnen avgår och var det venösa blodet från hjärtat mynnar. Svaret ska innehålla en skiss. (3p)

**Fråga 34**

Beskriv också vilka delar av vänsterkammaren som försörjs av de större kärlgrenarna, och hur flödet i dessa varierar under hjärtcykeln. (3p)

**Fråga 35**

Ange ett mått på systolisk vänsterkammarfunktion som kan erhållas med t.ex. ekokardiografi och beskriv kort hur det beräknas! (2p)

**Fråga 36**

*I svaret på ekokardiografen kan du läsa: "Inga klaffel. Vänster kammars inre dimension är normal men väggjockleken är koncentriskt ökad. Den systoliska funktionen är normal men det finns tecken på en diastolisk relaxationsstörning. Vänster förmak är måttligt förstorat. Normal högerkammare."*  
Arnes vänstra förmak var förstorat. Kan det ha något samband med hans hypertoni och de övriga fynden? Förklara hur! (2p)

**Fråga 37**

*Red.anm: Arne har ett tag behandlats mot hypertoni. Arne har inga klaffel, men en ökad väggjocklek i vänster kammare (koncentrisk hypertrofi). Han har en normal systolisk funktion, men en diastolisk relaxationsstörning. Arne vaknar en morgon av att hjärtat slår snabbt och oregelbundet och att han känner sig svag och matt. Hjärtat slår oregelbundet och snabbt (ca 110 slag/min). Arne åker in till vårdcentralen för undersökning.*

Arnes hjärtrytm är fortfarande helt oregelbunden när EKG:t tas. Personalen på vårdcentralen tycker Arne ser opåverkad ut men han känner sig fortfarande lite matt. Vilken arytm är det mest sannolikt att Arnes EKG visar? (1p)

**Fråga 38**

Beskriv om, och i så fall hur, det finns något samband mellan Arnes tidigare sjukhistoria och nuvarande arytm. (2p)

**Fråga 39**

Förklara hur Arnes rytmrubbning (*förmaksflimmer med kammarfrekvens 115/min, red.anm.*) påverkar kammarfyllnad, slag- och minutvolym! (3p)

**Fråga 40**

Ange två olika principer för den primära behandlingen vid förmaksflimmer! (1p)

**Svar 1**

Vid angina pectoris kommer syrebristen i myokardiet ofta vid ansträngning eftersom syrebehovet då är avsevärt större än i vila. Kyla ger en perifer vasokonstriktion vilket gör att blodtrycket stiger vilket ytterligare ökar syrebehovet.

**Svar 2**

Viktigast för coronarflödet är den lokala regleringen av käriltonus och perfusionstrycket som beror på trycket i aorta och hjärtkammarväggarna.

**Svar 3**

Kjell har riskfaktorer för coronarsjukdom i form av ålder, manligt kön, hypertoni.

**Svar 4**

En riskfaktor är en egenskap eller förhållande som indikerar ökad risk för att en person ska få en eller flera sjukdomar. Det behöver inte innebära att det finns ett kausalsamband.

**Svar 5**

Svar saknas.

**Svar 6**

- a) 63 ml
- b) 45 %

**Svar 7\***

Du frågar om smärtan i bröstet som gjort att Kajsa sökt är något som plötsligt kommit eller om hon känt liknande smärta i benet tidigare. Du frågar om smärtan sitter i för jämn, eller om den kommer och går, och om den i så fall uppträder i några speciella situationer. Du frågar om hon haft några problem med hjärtat eller cirkulationen.

**Svar 8\***

Kajsa har sannolikt en arteriell cirkulationsrubbing i benen, framför allt vänster. Vid aterosklerotiska kärlförändringar i benets artärer kan blodflödet vara tillräckligt i vila, men vid ett muskelarbete behövs en betydande ökning av blodflödet som inte kan ske när man har stenoser i artärerna. Tillståndet kallas claudicatio intermittens eller "fönstertittarsjuka".

**Svar 9\***

Muskulär ischemi ger smärta. Den anaeroba metabolismen som ischemin ger upphov till medför frisläppandet av laktat,  $H^+$ , och även  $K^+$  vilka stimulerar kemoreceptorer. Det begränsade blodflödet kan också ge en ansamling av histamin, kininer och proteolytiska enzym vilka kan vara smärtgenererande. Smärtan, i vadmuskulaturen, begränsar patientens möjlighet att promenera och leder till frekventa stopp för vila. Därav namnet fönstertittarsjuka.

**Svar 10\***

Palpera perifera pulsar i benen, mäta blodtryck i arm och anklar och beräkna ankel/brachialindex.

**Svar 11\***

Patienten har benet lätt flekterat i knäleden. Palpering görs på djupet, baktill i knävecket.



**Svar 12\***

Ankeltrycket på vänster sida är markant sänkt (ankel-brachialindex 0,5). På höger sida är det också något lågt, med ett ankel-brachialindex strax under 0,9. Om det är helt normalt, skall ankeltrycket vara samma som, eller något högre, än armtrycket.

**Svar 13\***

Rökstopp och gångträning.

**Svar 14**

Ändartär innebär att en artärgren ensamt försörjer ett organ eller del av ett organ, utan att det finns några betydande anastomoser med andra artärgrenar. Om blodflödet genom ändartären plötsligt upphör, t ex genom skada på eller ocklusion av ändartären, kommer den försörjda vävnaden utsättas för akut ischemi och risk för vävnadsundergång.

**Svar 15**

Exempel på ändartärer är artärerna som försörjer njurar, mjälte, fingrar och retina.

**Svar 16**

Artärväggen i en frisk artär består av tre lager: tunica intima, media och adventitia. I intiman bildar ett lager av endotelceller kontaktytan mot blodbanan. Endotelet vilar på ett basalmembran. Median är uppbyggd av glatta muskelceller och bindväv samt avgränsas både inåt och utåt av elastiska fibrer (lamina elastica interna och externa). I adventitien finns fibroblaster, bindväv och små kärl som försörjer kärlväggen (vasa vasorum).

**Svar 17**

Svar saknas.

**Svar 18**

Vid akut ST-höjningsinfarkt måste det ockluderade kranskärlet öppnas upp inom 90-120 minuter för att en majoritet av det ischemiska myokardiet skall kunna räddas.

**Svar 19**

Efter 6 timmars ocklusion har i allmänhet hela det ischemiska området infarcerat och mycket lite finns kvar att rädda.

**Svar 20**

Svar saknas.

**Svar 21**

Du bedömer att han har utvecklat en venös insufficiens som beror på destruktion av venklaffarna efter trombosen och gör att ventrycket i underbenet blir förhöjt och ödem bildas.

**Svar 22**

Vid undersökningen vill man ha svar på om djup venös insufficiens påvisas, men även om det finns ett betydande inslag av ytlig venös insufficiens och/eller perforantinsufficiens. Efter djup ventrombos är det särskilt viktigt att bedöma om det djupa vensystemet är öppet eller ej och om betydande djup venös insufficiens föreligger som ett tecken till status posttrombos (p g a destruktion av klaffar efter trombos). Detta kan innebära kontraindikation för åtgärd av ytliga vener då venavflödet riskerar att försämrans.

**Svar 23**

Hjärtats diastoliska faser är:

1. *Snabba fyllnadsfasen. Vänster kammarens relaxation avslutas och trycket i kammaren är som lägst. Vänster förmakstryck har stigit p g a lungvensinflödet. Mitralisklaffen öppnar och ett snabbt inflöde sker till vänster kammare, vars diastoliska tryck stiger snabbt men till en blygsam nivå, ca 5-10 mmHg. Kammarens största volymökning sker under denna fas.*
2. *Långsamma fyllnadsfasen. Tryckdifferensen mellan förmak och kammare har utjämnats och är nu obetydlig. Ett långsamt flöde sker över mitralisklaffen och trycket i vänster kammare stiger obetydligt.*
3. *Slutdiastolisk fyllnad vid förmakskontraktionen. Vid förmakskontraktionen sker en liten tryckstegring i vänster förmak, vilken fortplantas till kammaren där motsvarande tryckstegring ses (vänster kammarens slutdiastoliska tryck). Man får en liten flödesökning som svarar för ca 10-15 % av fyllnaden.*

**Svar 24**

*Genom att registrera flödehastigheter med doppler över mitralis och lungven, kan man bedöma vänster kammarens diastoliska egenskaper. Alternativt kan man med vävnadsdoppler som mäter hastigheter i väggrörelsen, bedöma kammarens relaxation och compliance.*

**Svar 25-26**

*Svar saknas.*

**Svar 27**

*Du tar fastelipider, elstatus, urinsticka och ett fastebloodsocker för att undersöka om han har lipidrubbingar som följd av sin övervikt eller om han har tecken på nedsatt njurfunktion m.m.*

**Svar 28**

*Svar saknas.*

**Svar 29**

*Bland möjliga orsaker tänker du på obstruktiv lungsjukdom (thoraxform och andning, ronki eller andra pulmonella biljud), hjärtsvikt (ictus och carotispuls, blåsljud, dämpning eller rassel i lungorna), anemi (blekhet i hud och slemhinnor).*

**Svar 30**

*Tredjetonen infaller i hjärtcykeln i samband med hjärtats snabba fyllnadsfas tidigt i diastole. (Normalt hörs tredjeton hos unga smala personer med god slagvolym, och vid sjukliga tillstånd, bl.a. vid hjärtsvikt med ökade fyllnadstryck.)*

**Svar 31**

*Stetoskopets klocka uppfångar bäst lågfrekventa ljud varför man hör tredjetoner bäst med dem.*

**Svar 32**

*Svar saknas.*

**Svar 33-34**

*Hjärtats kranskärl avgår i regel som två stammar från aorta, just distalt om klaffen, i vänster resp. höger sinus; vänster huvudstam som med sin främre nedstigande gren försörjer framvägg och anteriora septum och cirkumflexagrenen som försörjer lateralväggen. Vänster kammarens inferiöra-inferoseptala vägg försörjs från höger kranskärl. Vänsterkammaren får sin egen blodförsörjning fr.a. under diastole och avflödet sker via sinus coronarius till höger förmak.*

**Svar 35**

*Den systoliska vänsterkammarmarktionen kan beskrivas av ejektionsfraktionen som anger hur stor andel av slagvolymen utgör av den slutdiastoliska volymen.*

**Svar 36**

*Med Arnes vägghypertrofi och diastoliska funktionsstörning kan man misstänka att förmaksförstoringen beror på förhöjt fyllnadstryck.*

**Svar 37**

*Arne har ett förmaksflimmer.*

**Svar 38**

*Det förstörade vänstra förmaket med ett sannolik förhöjt tryck kan bidra till att förmaksflimmer uppkommer.*

**Svar 39**

*Utebliven förmakskontraktion gör att kammarfyllnaden i slutdiastole uteblir vilket leder till lägre slag- och minutvolym. Den höga kammarfrekvensen är heller ingen fördel då Arne har en relaxationsrubbnings som gör att hans vänsterkammare behöver längre fyllnadstid än normalt. Så båda slag- och minutvolym blir sannolikt lägre än då han har sinusrytm.*

**Svar 40**

*Man kan försöka konvertera flimret med elkonvertering eller farmakologisk behandling.*

# Dag 9 | EKG och arbetsprov

## Fråga 1

Beskriv Agnetas EKG och gör en sammanfattande bedömning av de viktigaste fynden! (3p)

## Fråga 2

När man har ett högersidigt skänkelblock sker aktiveringen av kamrarna långsammare än normalt, och den breda R-vågen i V<sub>1</sub> respektive S-vågen i V<sub>6</sub> är uttryck för en försenad aktivering av en del av hjärtat. Vilken del och hur påverkar detta hjärtonerna som auskulteras i stetoskopet? (2p)

## Fråga 3

Hur skulle andra tonen påverkas av ett vänstersidigt skänkelblock? (1p)

## Fråga 4

Beskriv Kjells EKG och gör en sammanfattande bedömning. (3p)

## Fråga 5

*/.../ Någon vecka senare vaknar Kjell på efternatten av samma typ av bandformad tryckande smärta över bröstet, men starkare, och när smärtan inte går över på en kvart väcker han hustrun som larmar ambulans.*

Vad beslutar konsulterad läkare på HIA avseende transporten och planerat mottagande av Kjell på sjukhuset, mot bakgrund av symptom och EKG? Motivera! (2p)

## Svar 6

*Kjell befanns även ha ett ockluderat kranskärl, medan två av de tre stora coronarkärlsstammarna var normala.*

Vilket av de tre kärlen var sannolikt ockluderat hos Kjell? (1p)

## Fråga 7

Tre dagar har gått sedan insjuknandet och man tar ett nytt EKG. Beskriv vilka förändringar som ägt rum sedan det första EKG:t togs. (2p)

## Fråga 8

Hur förväntar du dig att hans EKG ser ut ett år senare? (1p)

## Fråga 9

Beskriv EKG nedan med fokus på fynd som du finner avvikande. (2p)

## Fråga 10

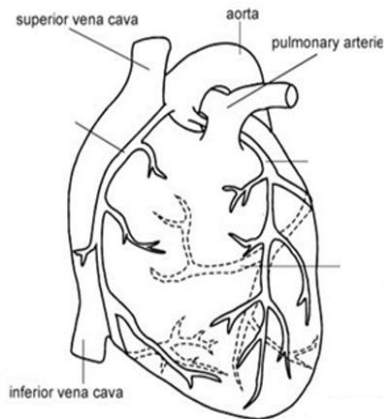
Vilken diagnos misstänker du i första hand? (2p)

## Fråga 11

Vilken är den principiella skillnaden mellan en ST-höjningsinfarkt och en icke-ST-höjningsinfarkt vad gäller situationen i det drabbade kranskärlet? (2p)

### Fråga 12

Markera på bilden nedan och namnge vilket kranskärl som mest sannolikt är drabbat i samband med Johans hjärtinfarkt (*samma patient som ovan red.anm.*).



### Fråga 13

*Med tiden blir Linus överviktig och hans blodtryck stiger. När han är 50 år ligger blodtrycket på ca 156-164/98-104 mmHg.*

Vad visar EKG:t? Beskriv vad du ser och gör en sammanfattande bedömning! (2p)

### Fråga 14

Vad är sannolikt orsaken till EKG-förändringarna? (1p)

### Fråga 15

Du ber undersköterskan på vårdcentralen att ta ett EKG. Beskriv Inges EKG och gör en sammanfattande bedömning! (2p)

### Fråga 16

*Vid en rutinkontroll på vårdcentralen efter ett halvår, nämner han att han den senaste månaden börjat märka av en ökad andfåddhet – det tar emot då han går uppför trappor eller cyklar till arbetet, på ett sätt som det inte gjort tidigare. Ibland verkar han av hosta och känner lite andnöd på nätterna.*

Finns något troligt samband mellan EKG-fyndet och Inges nytillkomna dyspnébesvär? Förklara i så fall hur! (3p)

### Fråga 17

Beskriv Arnes EKG och gör en sammanfattande bedömning! (3p)

### Fråga 18

Beskriv och gör en sammanfattande bedömning av Fredriks EKG. (3p)

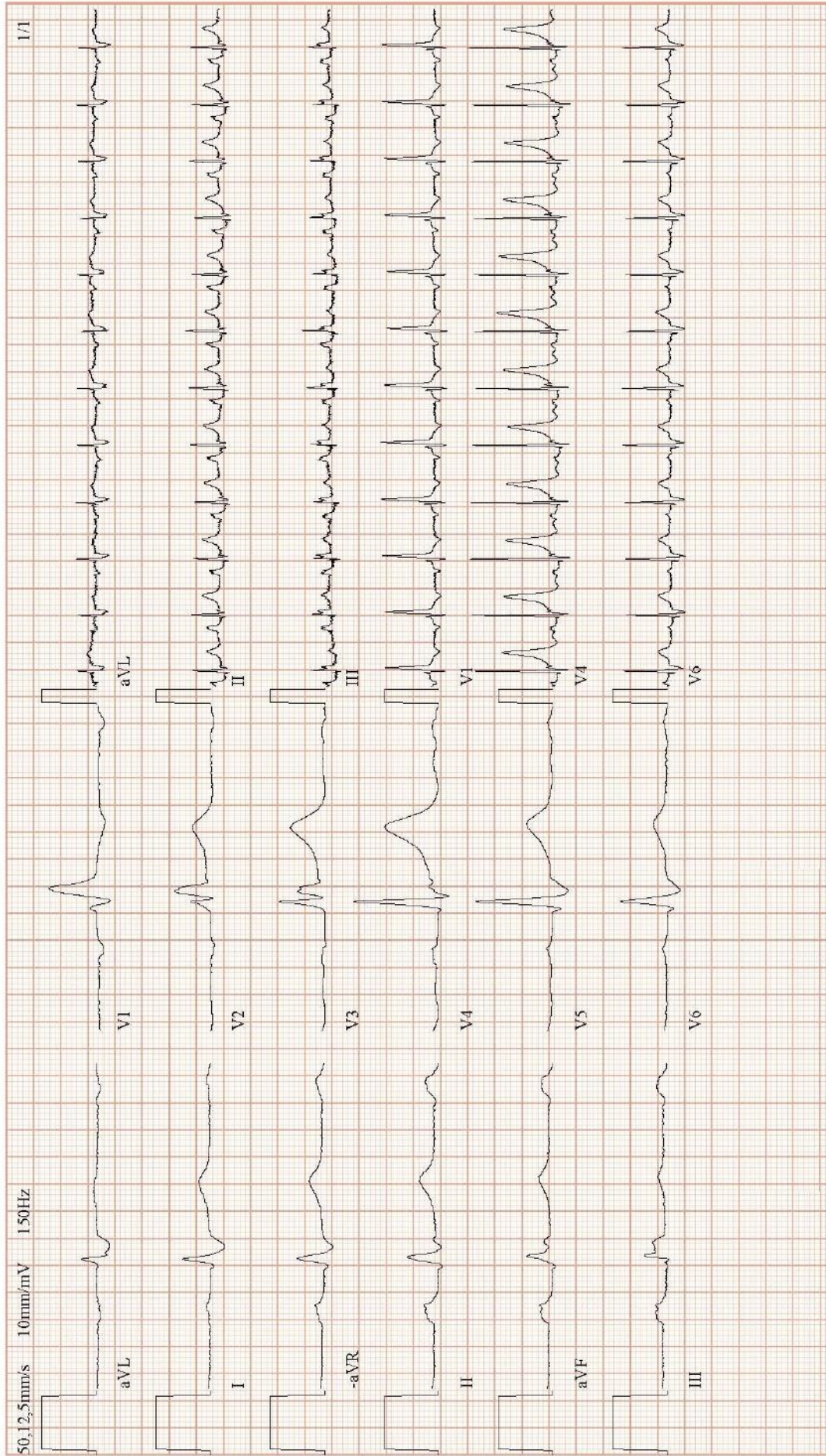
### Fråga 19

Undersköterskan som tar EKG råkar förväxla elektroderna till höger och vänster arm. Hur påverkar det i avledning I EKG:t? (1p)

### Fråga 20

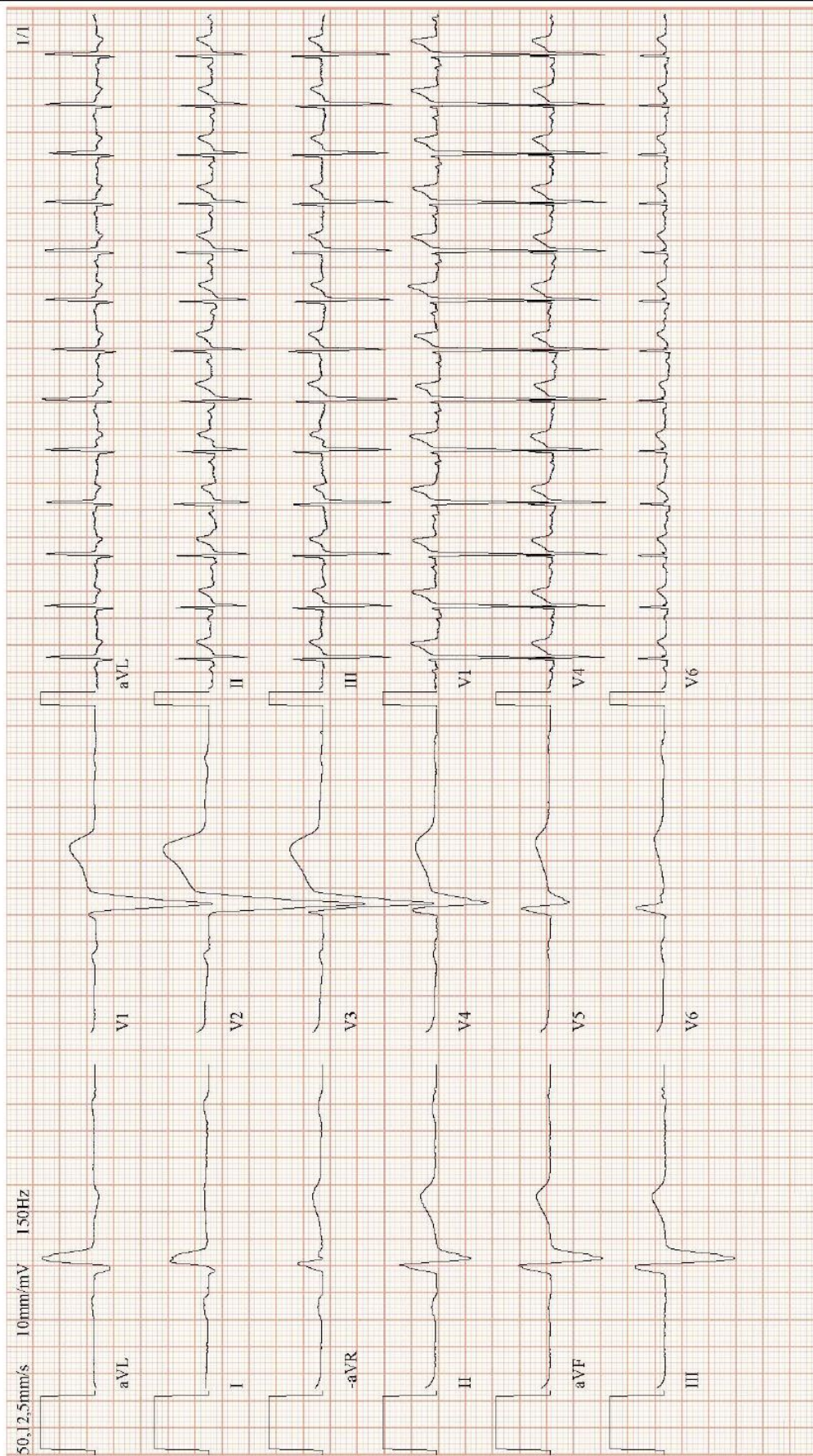
Beskriv vilka olika tecken på vänsterkammarhypertrofi man kan se i ett EKG! (2p)

# EKG till fråga 1



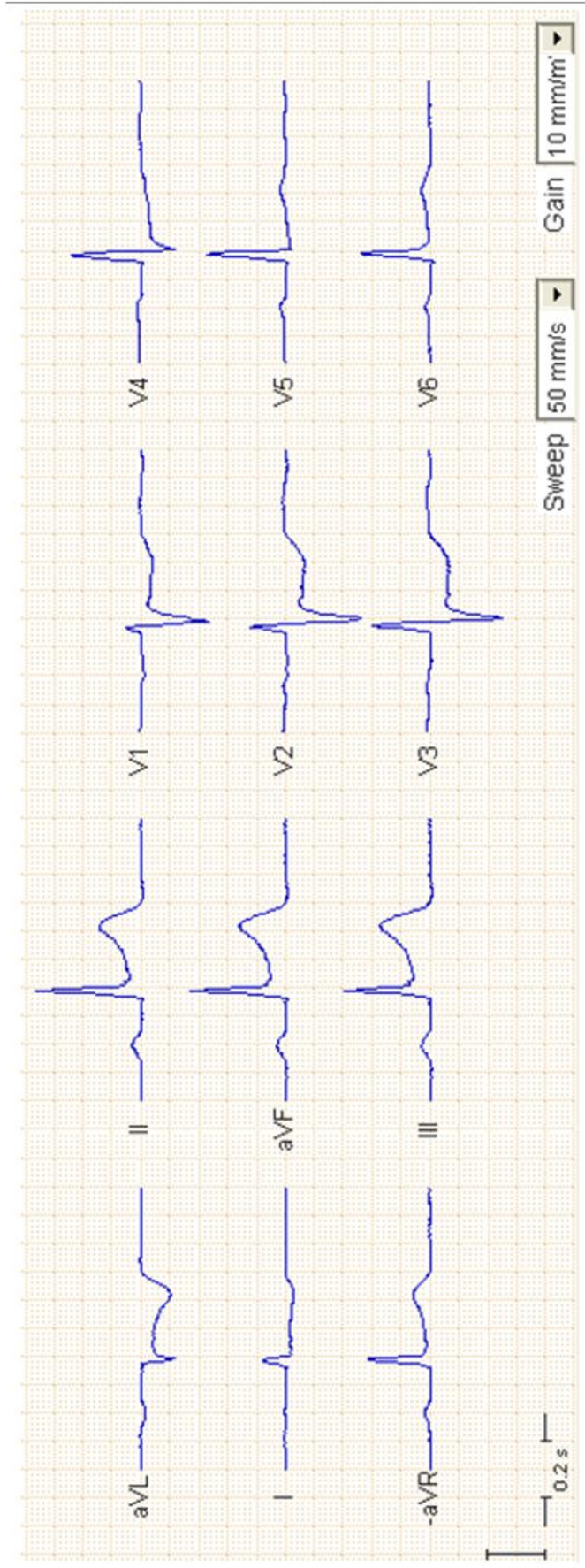


# EKG till fråga 4



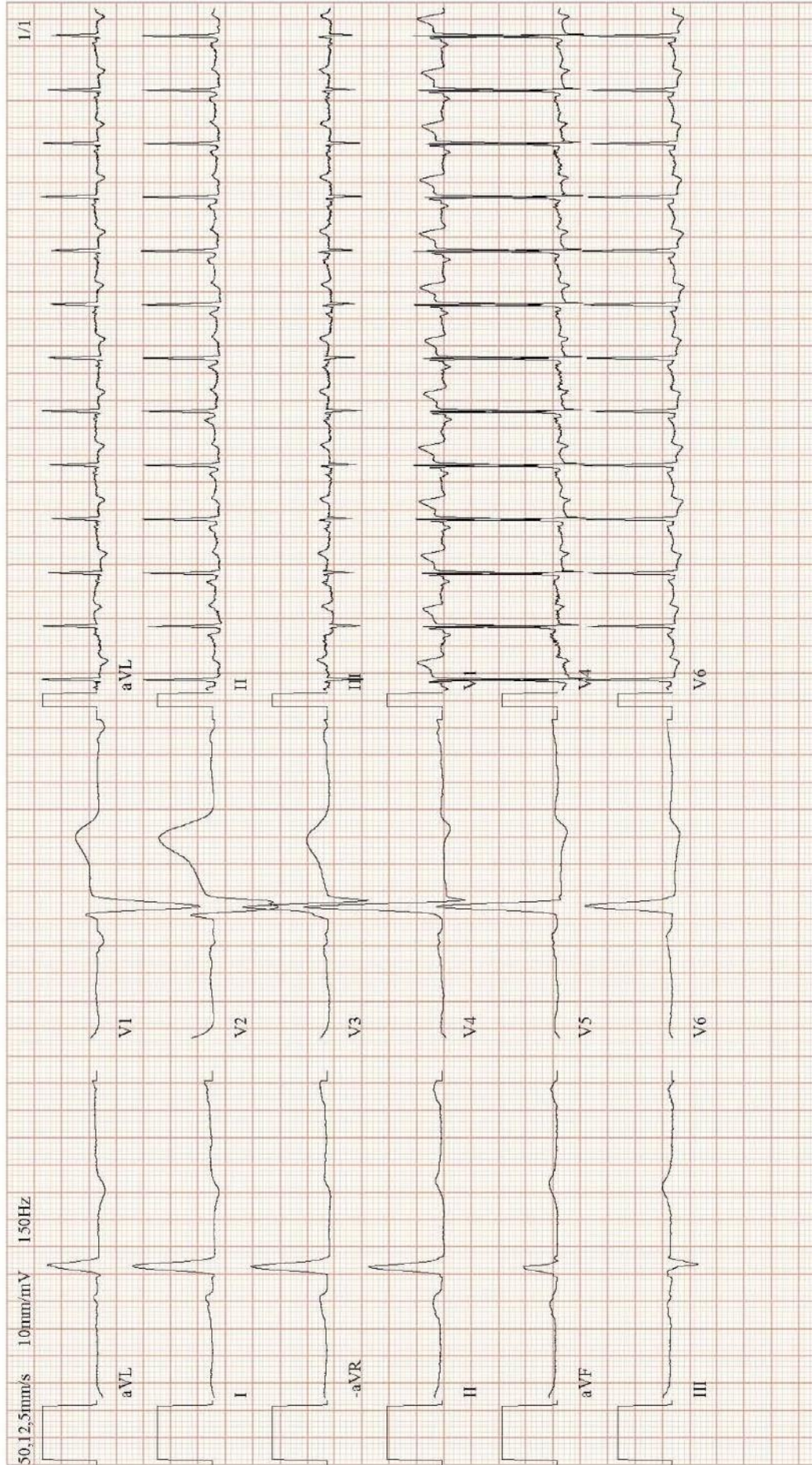


# EKG till fråga 9



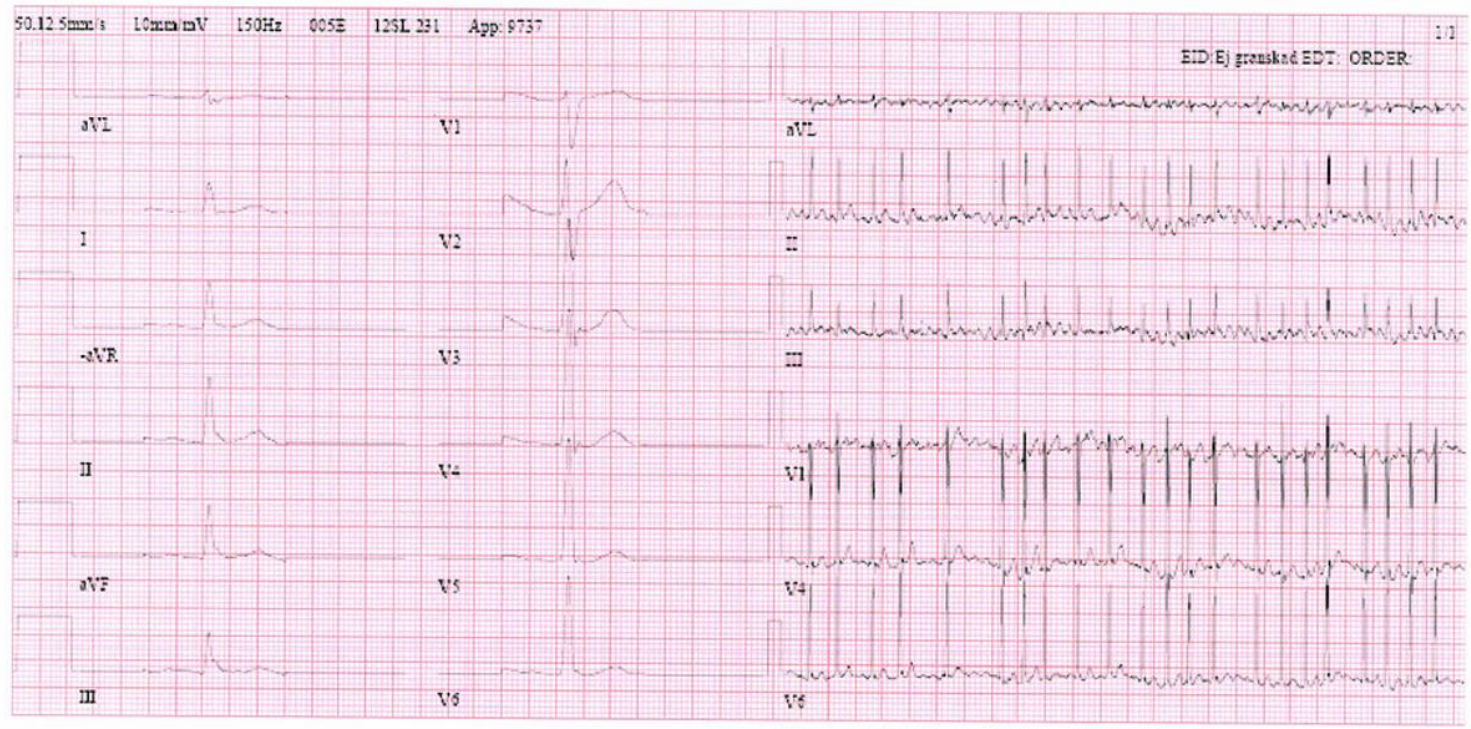


# EKG till fråga 13

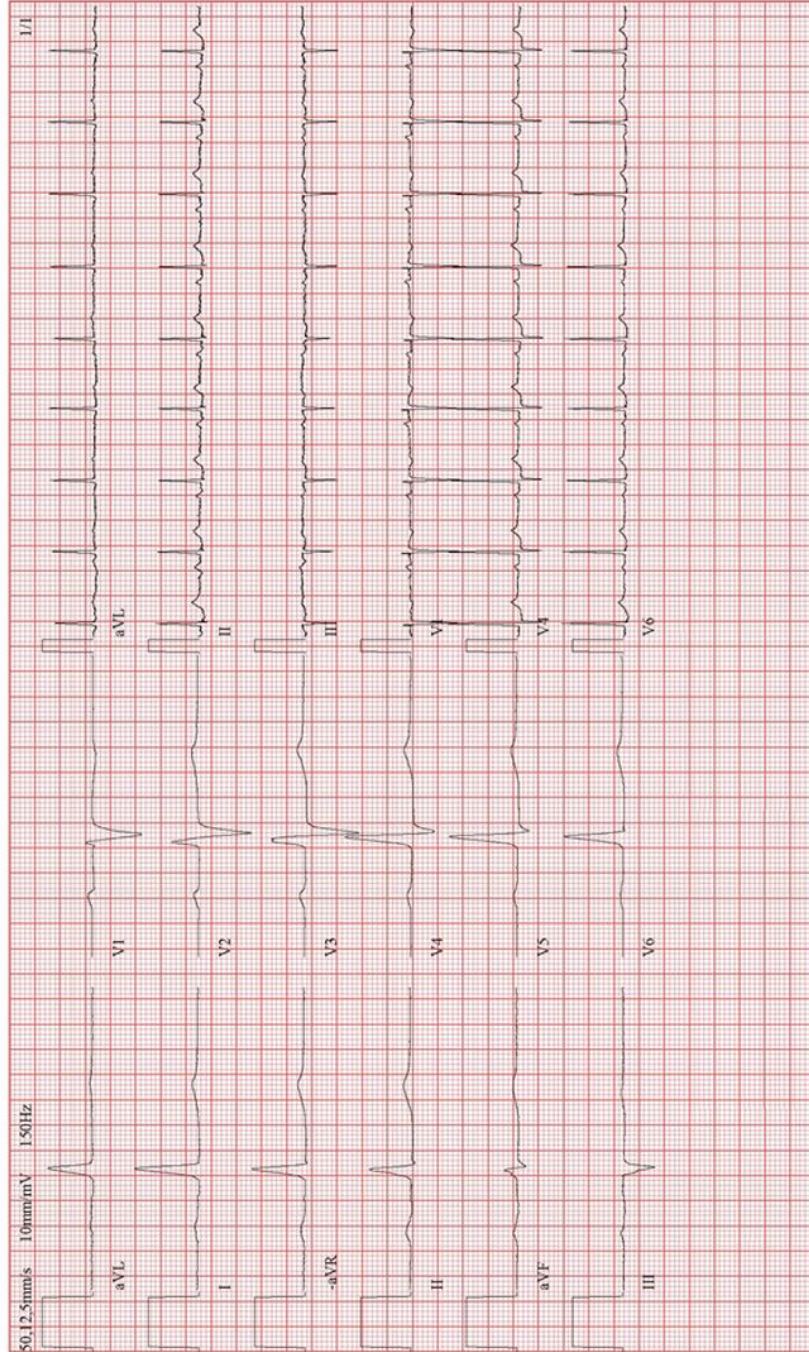




# EKG till fråga 15

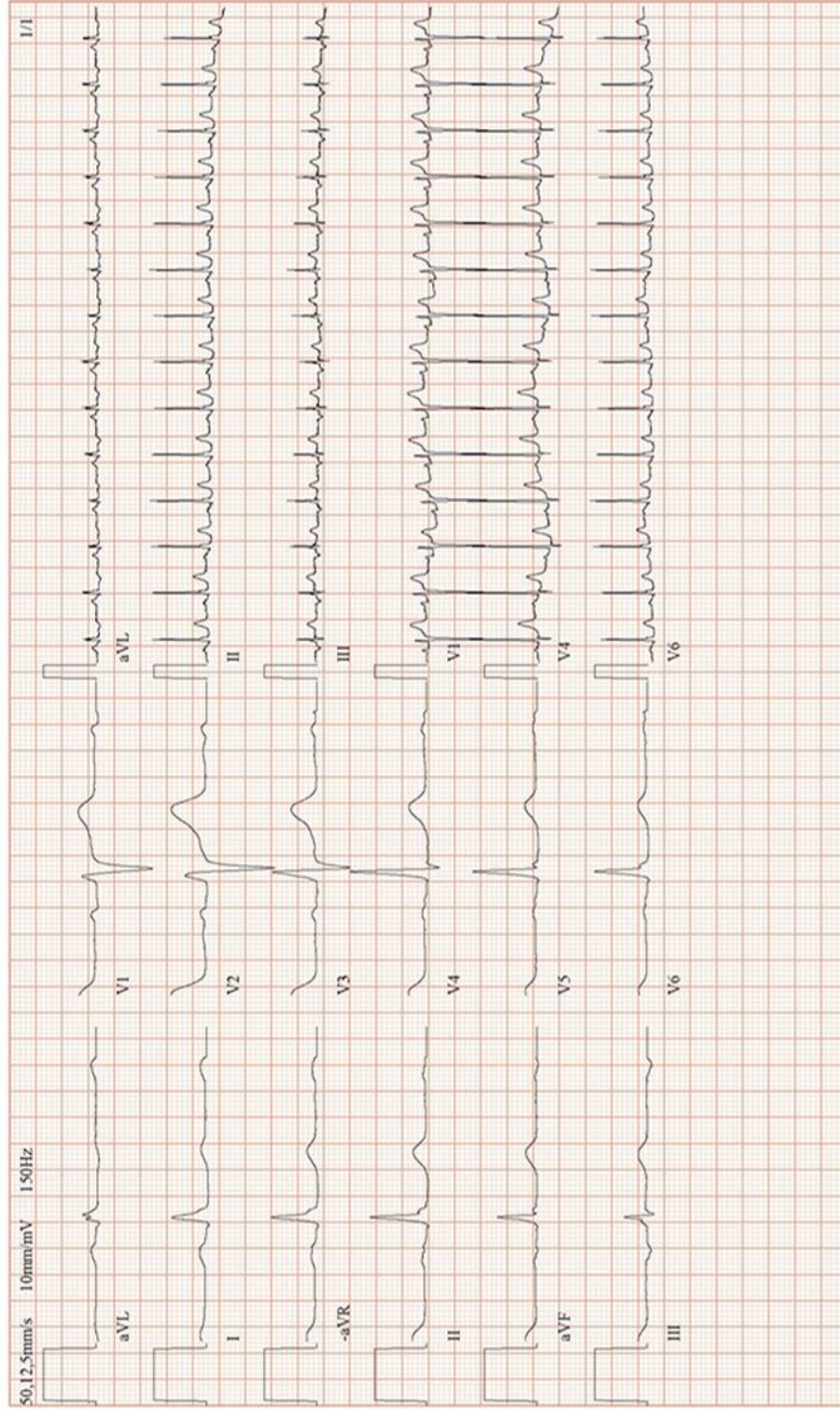


# EKG till fråga 17





# EKG till fråga 18



**Svar 1**

EKG visar sinusrytm, frekvens ca 75/min, normala P-vågor och PQ-tid. Breddökade QRS, ca 130 ms, och konfiguration som vid högersidigt skänkelblock. Normala ST-sträckor och T-vågor.  
Sammanfattningsvis: Sinusrytm, högersidigt skänkelblock.

**Svar 2\***

Höger kammars aktivering är fördröjd till följd av det högersidiga skänkelblocket. Det gör att höger kammars kontraktion kommer något efter den vänstra och därför kommer pulmonalklaffen stänga senare än vanligt. Man får därför en bred klyvning av 2:a tonen.

**Svar 3\***

Då skulle vänsterkammars aktivering fördröjas så att aortaklaffen stängs senare än normalt vilket kan ge en omvänd splittring av andratonen, så att aortaklaffstängningen kommer efter pulmonalklaffens stängning.

**Svar 4**

EKG visar sinusrytm, vänsterställd elaxel, avvikande R-progression/QS i V2 och ST-höjning över framväggen, f.a. V2-V3. I aVL en något bred Q och negativ T.

**Svar 5**

Bilden passar med akut myokardskada inom framväggen och i förening med symptomen misstänks ST-höjningsinfarkt (STEMI). Snabb revaskularisering har visats vara bästa behandling vid detta tillstånd.

**Svar 6**

LAD (vänster främre nedstigande coronarartär).

**Svar 7**

I EKG tre dagar efter insjuknandet har ST-höjningen delvis gått tillbaka. QS-komplex anteroseptalt är mera utbredd. Det har tillkommit T-negativitet anteroseptalt.

**Svar 8**

Ett år senare har T-negativiteten sannolikt försvunnit, men QS-komplex kvarstår.

**Svar 9**

Inferiora ST-höjningar och reciproka ST-sänkningar.

**Svar 10**

Sammantaget talar bilden entydigt för akut inferior ST-höjningsinfarkt.

**Svar 11**

Vid en ST-höjningsinfarkt finns en ocklusion (eller nästan ocklusion) av ett stort epikardiellt kranskärl, till skillnad från en icke-ST-höjningsinfarkt där man i allmänhet inte har något ockluderat kärl, utan varierande grad av stenos.

**Svar 12**

I Johans fall får man i första hand misstänka ocklusion av höger kranskärl (a. coronaria dx, RCA).

**Svar 13**

Linus EKG visar sinusrytm, frekvens ca 80/min. Breda och difasiska P-vågor. Normal PQ-tid. Inga patologiska Q. Normal R-progression. R i V5 + S i V1 uppfyller kriterier för vänsterkammerhypertrofi. Negativa T lateralt över vänster kammare. Sammanfattningsvis tecken på vänsterkammerhypertrofi och vänster förmaksförstoring.

**Svar 14**

Linus hypertoni är sannolikt orsak till vänsterkammerhypertrofin där vänsterförmaksförstoringen är sekundär till denna, p.g.a. fyllnadstrycksstegring till vänsterkammaren p.g.a. påverkan av hypertenin och vänsterkammerhypertrofin.

**Svar 15**

EKG visar förmaksflimmer med hög kammarfrekvens, ca 130/min. Normalställd elaxel, ca 60°. Inga patologiska Q. Normal R-progression och normala QRS-amplituder. Normala ST-sträckor och T-vågor. Sammanfattningsvis förmaksflimmer med hög kammarfrekvens, i övrigt inga patologiska avvikelser.

**Svar 16**

Inge har fått ett förmaksflimmer och detta kan förklara hans dyspné. Vid förmaksflimmer bortfaller förmakskontraktionen som normalt bidrar med minst 15 % av kammarfyllnaden i diastole och mera om hjärtat är påverkat av hypertoni vilket kan vara fallet hos Inge. Han får därför sannolikt lägre slagvolym. Den höga hjärtfrekvensen, som inte sällan stiger mer än ändamålsenligt under arbete kan också bidra till lägre slagvolym. Fyllnadsproblematik av båda skälen kan leda till ökade fyllnadstryck till vänster kammare, därmed tryckstegring i lungkapillärbädden och dyspné.

**Svar 17**

Arnes EKG visar sinusbradykardi och AV-block I.

**Svar 18**

Hans EKG visar sinusrytm med normala P-vågor och PQ-tid. Inga patologiska Q-vågor. Normal R-vågsprogression och normala QRS-amplituder. Obetydligt intraventrikulärt ledningshinder, ses bäst i aVL, V5 och V6. Normala ST-T. Sammanfattningsvis normalt EKG.

**Svar 19**

Vid förväxling av armelektroder blir EKG i avledning I polvänt ("upp och ned").

**Svar 20**

Svar saknas.

# Dag 10 | Hypertoni och glomerulonefriter

## Fråga 1

*Agneta är 52 år gammal. Hennes bror som är 10 år äldre har just fått veta att han har både högt blodtryck och höga blodfetter. Agneta söker därför på vårdcentralen för att få en undersökning gjord av olika riskfaktorer för hjärtinfarkt. Du, som är distriktsläkare, ser att Agneta är orolig och stressad inför denna undersökning. Agneta har en puls på 82 slag/min och hennes blodtryck är 148/102 mmHg. Hon är 173 cm lång och väger 82 kg. Agneta menar att hennes vilopuls i vanliga fall, hemma, är ca 60 slag/min. Du drar dig till minnes att hon också hade ett kallt handslag och du ser att hon faktiskt har lite lätt tremor i händerna.*

Hur medieras Agnetas aktuella relativa vilopulsstegring och hennes vasokonstriktion i händerna? Redogör för nerver, samt receptorer! (4p)

## Fråga 2

Vilket blodtrycksvärde utgör gränsvärde för hypertoni vid mätning på mottagningen? (1p)

## Fråga 3

*Du frågar Agneta om hon ofta får hjärtklappning och kalla händer när hon blir stressad, och du får ett jakande svar.*

Vilka 3 olika blodtryckssänkande läkemedelsgrupper skulle du kunna välja bland om du specifikt samtidigt skulle rå på något eller flera av Agnetas stresssymptom? Motivera med mekanismer! (6p)

## Fråga 4

*Agneta har lagt märke till att hon återfår värmen i händerna om hon motionerar med t.ex. löpning. Hur kan man då ha tecken på stress genom hjärtklappning och ändå ha varma händer undrar hon. Du funderar ett ögonblick på detta.*

Vad kommer du fram till som svar på hennes fråga? Ge exempel på 3 olika mediatorer som fungerar vasodilaterande i den situationen som Agneta frågar om! Du behöver inte ange mekanismer. (3p)

## Fråga 5

Hur medieras frisättningen av NO och var kommer denna gas ifrån? (1p)

## Fråga 6

Hur leder NO till vasodilatation? (2p)

## Fråga 7

*Kjell är 66 år och väsentligen frisk förutom att han tar ett läkemedel för blodtrycket sedan ett halvår tillbaka. Han är litet missnöjd med medicinen eftersom han tycker att han inte orkar med sin löprunda lika bra sedan han började ta den. ”Jag kommer inte upp i puls”, säger han.*

Vilken typ av läkemedel är det sannolikt att Kjell fått för blodtrycket, och hur förklarar du hans besvär? (2p)

**Fråga 8**

*Linus är en 24-årig flitig löpare. När han började läsa medicin för ca 2 år sedan minskade hans möjligheter att träna lika ofta som tidigare och han känner sig tyvärr numer ganska pressad p.g.a. studierna. Ibland är han alldeles skakig av stress och det har hänt att han får hjärtklappning som kan sitta i under flera timmar. Linus känner sig vid ett tillfälle lätt desperat och frågar en läkare han råkar på om han kan skriva ut någon form av läkemedel mot de aktuella besvären, som han kan ta vid behov. Han får ett recept på karvedilol 25 mg.*

Vilka receptorer påverkar karvedilol (kredex®)? (1p)

**Fråga 9**

*Linus känner sig lugnare med medicinerna, även om han inte undersöktes och bedömdes ordentligt av den läkare han i all hast tillfrågade. Vid ett par tillfällen efter att Linus tagit medicinen drabbas han av svår yrsel och en gång när han reser sig hastigt i en varm buss så svimmar han nästan av.*

Hur påverkar behandlingen med karvedilol den ortostatiska reflexen då man reser sig upp? (3p)

**Fråga 10**

*Linus slutar sedermera med karvedilol och bättre studierutiner får honom att må allmänt bättre. Under allmäntjänstgöringen drabbas han emellertid av ångestattacker med hjärtklappning och huvudvärk samt svettningar. Blodtryck i samband med en sådan attack visar sig vara 168/112 mmHg när han ber en sköterska mäta upp det. I perioder känner han sig varmare än vanligt och han får besvär med att händerna blir darriga.*

Vilka två tillstånd skulle du i första hand vilja utreda som tänkbara förklaringar till dessa symptom som Linus nu har? Ange också hur du tycker man att man kan försöka utreda dessa tillstånd! (3p)

**Fråga 11**

*Linus kontrollerar lite prover och finner att kreatinin och Na är normala. Kalium däremot är 3,4 (ref. 3,5-4,5 mmol/l).*

Vilka två orsaker till hypertoni bör nu utredas, vilka båda också kan ge upphov till sänkt kalium? Motivera! (2p)

**Fråga 12**

Hur utreder du nu med blodprover och/eller andra undersökningar misstanken om primär respektive sekundär aldosteronism? (2p)

**Fråga 13**

*Vid fortsatta kontroller visar sig kaliumvärdet vara helt normalt och det framkommer att ditt lokala laboratorium under just den perioden som Linus kontrollerade sina elektrolyter hade en del metodproblem som gav lägre kaliumvärden än ordinärt. Linus funderar nu på vad han skall ta för läkemedel. Han inser att ett enstaka blodtryckssänkande preparat knappast kommer få ned trycket till <140/90 mmHg så han räknar med att börja med två mediciner direkt.*

Vilka två antihypertensiva läkemedel tycker du att Linus skall ta? Motivera med mekanismer så att läkemedlens olika effekter och mekanismer kompletterar varandra! (2p)



**Fråga 14**

Inge är 44 år och han börjar bli rätt överviktig. Han har just gjort en hälsoundersökning på SAAB där han arbetar som ingenjör, och man påpekar 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 som drabbats mycket av hjärt- och kärlsjukdom har han inga svårigheter att av en kusin få låna en automatisk blodtrycksmätare som mäter trycket över handleden. Men han blir mycket förvånad då han sittande, efter att ha vilat med armen i sitt knä, uppmäter ett ännu högre blodtryck än på arbetsplatsen. Blodtrycket är nu 156/99 mmHg.

Vad beror det extra höga blodtrycket på tror du? Motivera med två tänkbara förklaringar. (2p)

**Fråga 15**

/.../ och nu finner han istället att hans blodtryck är ovanligt lågt, 126/78 mmHg medan pulsen är ganska hög enligt mätaren, 88 slag/min. Han tycker det är konstigt med så förhållandevis lågt blodtryck eftersom han inför denna fest varit väldigt stressad för allt det praktiska. Nu har han just ätit middag med starköl till förrätten och rödvin till huvudrätten, och så är blodtrycket ändå såhär lågt!

Vad kan det vara som gjort blodtrycket lägre än vad det varit tidigare vid detta tillfälle? (2p)

**Fråga 16**

Vad kan du finna i status (kroppsuppsökningen) som styrker att den mekanism du svarat med i frågan ovan stämmer fysiologiskt? (1p)

**Fråga 17**

Hur medieras takykardin som alltså uppkom av alkohol hos Inge? (3p)

**Fråga 18**

Inge är nu 50 år gammal. /.../ Han väger 98 kg och han är 181 cm lång. /.../ När du frågar om Inges alkoholintag svarar han undvikande. Hans blodtryck på mottagningen är 156/98 mmHg och han har en puls på 82 slag/min. Vidare utredning visar normala värden av natrium, kalium och kreatinin i plasma, avsaknad av albuminuri, lätt förhöjt blodsocker (6 mmol/l), ganska lågt HDL-kolesterol (0,9 mmol/L, ref > 1,2 mmol/l), aningen höga triglycerider (2,6 mmol/l, ref < 2 mmol/l), ordinärt LDL-kolesterol (3,1 mmol/l, ref < 3 mmol/l), påtagligt högt apoB (1,14 g/l, ref < 0,9 g/l) (red.anm.).

Eftersom an har flera riskfaktorer för hjärt-kärlsjukdom beslutar du att planera för att ge Inge antihypertensiv terapi. Men du saknar uppgift om en viktig parameter innan du sätter in behandling. Vad tycker du Inges blodtrycksutredning skall kompletteras med? Motivera varför det inte är dags att ge behandling direkt! (2p)

**Fråga 19**

24-timmarsblodtrycket visar dagsnitt på 143/91 (ref < 135/85 mmHg) samt nattsnitt på 128/88 mmHg (ref. < 120/70 mmHg), d.v.s. värden som innebär hypertoni utifrån referensvärden för dygnsblodtrycksmätningar.

Vilka antihypertensiva läkemedel kan vara aktuella att ge Inge, nu när hypertoni diagnosen fastställts? Ge tre förslag. Ange också helt kort verkningsmekanismen för läkemedlen i fråga. (3p)

**Fråga 20**

Arne tycker att han har varit ovanligt frisk i sitt liv. Han är nu 76 år gammal och har sökt dig som distriktsläkare p.g.a. ryggont som han fått efter att han lyft en tung vedstock och samtidigt halkat lite med högerfoten. Som led i en allmän undersökning finner du att Arne har ett viloblodtryck på 188/78 mmHg. Arne är 179 cm lång och väger 72 kg. Du ordinerar en kort kur med värktabletter varvid det ryggonda försvinner på några veckor. Blodtrycksstegringen, däremot, kvarstår vid upprepade kontroller hos sköterska. Arne har även vid en kontroll 1 månad senare ett blodtryck på 178/70 mmHg. Arne tycker att det är konstigt att han som alltid varit så frisk nu plötsligt har ett högt blodtryck, men han vet egentligen inte om det varit högt tidigare eftersom han inte kontrollerat sitt blodtryck under de senaste 10 åren. Du konstaterar alltså att Arne har en isolerad systolisk hypertoni, han har ett systoliskt tryck som är klart över referensgränsen men ett lågt diastoliskt tryck. Vilka frågor ställer du lämpligen till Arne för att närmare belysa/bedöma? Är hans hypertoni och kardiovaskulära risk kopplad till denna? Motivera! (2p)

**Fråga 21**

Vilket är Arnes pulstryck? I svaret ska framgå hur du beräknar det! (1p)

**Fråga 22**

Vad beror sannolikt Arnes höga pulstryck på? Förklara mekanismen! (3p)

**Fråga 23**

Hur kan smärtan från det ryggonda som Arne har, dvs. ökad sympatikusaktivitet, påverka blodtrycket hos Arne? Motivera med mekanismer! (3p)

**Fråga 24**

Vad har Arnes EKG-fynd för relevans för den fortsatta handläggningen av honom och hans höga blodtryck (*se EKG till Fråga 17*)? (1p)

**Fråga 25**

Vilka akuta risker ger malign hypertoni? Ge tre exempel utan motivering. (1,5p)

**Fråga 26**

Hur ställs diagnosen malign hypertoni? (1p)

**Fråga 27**

*/.../ Arne svarar på detta att han inte vill ha kärllvidgande läkemedel eftersom en granne som fått detta blev alldeles röd och varm i ansiktet och dessutom fick han svår huvudvärk.*

Vilka andra typer av läkemedel än kalciumhämmare kan vara lämpliga att förskriva till Arne? Ge förslag på 3 olika typer av preparat som är så kallade förstahandspreparat samt ange kort verkningsmekanismerna för var och en! (4,5p)

**Fråga 28**

Vad förväntar du dig skall hända med Arnes reninvärden i plasma när du ger honom ACE-hämmare tillsammans med tiaziddiuretika? Motivera med mekanismer! (2p)

**Fråga 29**

Vad skulle hända med reninfrisättningen om du nu också lägger till en angiotensin II-receptorblockerare för Arne? Förklara också hur detta medieras! (2p)

**Fråga 30**

*Du når med kombinationen Enalapril 20 mg x 1 samt hydroklortiazid 12,5 mg x 1 ett blodtryck på 144/66 mmHg i liggande men i stående finner du att trycket sjunker till 126 mmHg systoliskt. Vid direkt förfrågan bejakar Arne att han ibland kan känna sig yr när han reser sig hastigt.*

Vad är lämpligt målblodtryck vid behandling av Arne och hur kontrollerar du lämpligen det? (2p)

**Fråga 31**

Hur påverkas och regleras blodtrycket vid uppresning? Redogör för denna så kallade ortostatiska reflex! (3p)

**Fråga 32**

*Arne kommer på en ny blodtryckskontroll och har då högre blodtryck än vanligt – du mäter upp 178/70 mmHg. När du frågar Arne om han har någon förklaring så säger han ärligt att han inte alltid tar medicinen som det är tänkt, vissa dagar hoppar han helt över den. ”Jag har läst på nätet att man kan operera bort hypertoni istället för att ta mediciner. Det finns en operation där man stimulerar elektriskt på något sätt i kärlen på halsen och sedan har jag läst om att man kan minska stresshormonerna till njuren med ett ingrepp där man sticker i ljumsken och går in och behandlar blodpulsåderna till njurarna.”*

*Du medger att du känner till dessa olika ingrepp och deras effekter och svarar att det kateterburna ingreppet mot njurarna utförs på en del patienter på det lokala sjukhuset. Du vet att man ”bränner” inifrån i njurarnas artärer. Ingreppet på halsen är en operation där man lägger in en dosa som sedan kan stimulera vissa nerver med elektricitet, så mycket minns du också.*

Vad för slags ingrepp kan du tänka dig kan göras på halsen som genom nervstimulering kan sänka blodtrycket? Ge förslag på hur apparaten fungerar utan mer detaljer än vad/hur man ökar nervimpulserna. (2p)

**Fråga 33**

Vad för slags åtgärd finns som alternativ terapi att sänka blodtrycket där man genom att gå in med en kateter i njurartärerna sedan kan värma upp vävnaden i kärlen vilket i sin tur sänker blodtryck?

Redogör kort för principen som du antingen känner till eller som du kan gissa dig till utifrån kunskap om mekanismer och anatomi. (1p)

**Fråga 34**

Var exakt går de nerver som innerverar njuren med sympatiska nervfibrer som man kan påverka med katetrar enligt ovan? Rita gärna en teckning! Var i kärlväggen ligger de?

**Fråga 35**

Beskriv hur en ökad stimulering ”elektriskt” med/liknande baroreceptorsignaler, i enlighet med ovanstående beskrivning, sänker blodtrycket- hur påverkas sympatikus och vagusaktivitet? (2p)

**Fråga 36**

Hur kan man få hypertoni trots att man har ett baroreceptorsystem som hela tiden justerar in blodtrycket utifrån de tryckvärden som uppmäts i till exempel halskärlen? (1p)

**Fråga 37**

*När Arne fått de olika metoderna beskrivna för sig, tycker han de låter litet väl ”invasiva” och vill försöka medicinera noga och samvetsgrant för att få ett acceptabelt blodtryck. Du tänker att du vill motivera honom ytterligare och skickar remiss för en ultraljudsundersökning av hans hjärta (ekokardiografi)*

Vad frågar du efter i din remiss till ekokardiografen och hur tänker du att resultatet kan stödja behandlingsindikationen? (2p)

**Svar 1**

Du noterar helt kort att hon via sympatikotoni stimulerat  $\beta_1$ -receptorer i sinusknutan som höjer hjärtfrekvens, samt aktiverat alfa-1-receptorer via samma system som ger kyla utav händerna. Efferenta nerver kommer från ganglier i sympatiska nervsystemet, pulsstegringen beror också på minskad vagal hämning till hjärtat.

**Svar 2**

/.../ man skall ha under 140/90 mmHg för att inte få diagnosen hypertoni.

**Svar 3**

Du skulle kunna välja på alfablockerare (som blockerar alfa-1-receptorer), betablockerare (blockerar beta-1 och ibland även beta-2-receptorer) samt kalciumhämmare som blockerar kalciuminflöde i glattmuskelceller vilket därmed ger vasodilatation.

**Svar 4**

Du kommer fram till att man bl.a. får frisättning av laktat samt ökat  $\text{CO}_2$  och NO vid fysisk aktivitet.

**Svar 5-6\***

NO-frisättning sker från endotelceller som stimuleras av bl.a. shear stress som utlöses av blodflödet. NO diffunderar till glattmuskelceller där det binder till adenylatcyklas som medför ökad halt av cykliskt GMP som i sin tur sänker intracellulärt kalcium vilket leder till glattmuskelcellrelaxation.

**Svar 7**

Det är sannolikt en betablockerare Kjell har fått. När hjärtats betareceptorer blockeras kan inte sympatikuspåslaget stimulera till en hjärtfrekvensökning på normalt sätt.

**Svar 8**

Karvedilol är en kombinerad beta- (oselektiv) och alfa-receptorblockerare.

**Svar 9**

Karvedilol hämmar via alfablockad ökning av perifer resistens, betablockaden minskar också pulsstegringen som baroreceptorerna utlöser genom minskad hämning av vasomotorcentrum. Vilopulsen sjunker också av betablockad.

**Svar 10**

Linus samlar urin i två dygn och får svar att han har normalt halt av katekolaminer i urin, dvs han har med stor sannolikhet inte feokromocytom. Tyroideaproverna (TSH, T3 och T4) är också normala.

**Svar 11**

Du misstänker sekundär eller primär överproduktion av aldosteron, eftersom detta kan ge såväl högt blodtryck som hypokalemi (lågt kalium).

**Svar 12**

Fortsatt utredning ger inga hållpunkter för vare sig primär (normalt renin i plasma samt normal utsöndring av aldosteron i urinen) eller sekundär aldosteronism (ultraljud med doppler utav njurartärerna är normalt, inga tecken på njurartärstenos).

**Svar 13**

Linus väljer att ta ACE-hämmaren Enalapril tillsammans med tiaziddiuretika eftersom dessa båda läkemedel potentierar varandra effektivt via diuretisk effekt samt hämning av reninsystemet genom att hämma ACE-enzymet i endotelet.

**Svar 14**

Inge kontaktar sin släkting som berättar att 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 blodets (vattnets) densitet och kvicksilver är 14. Han bedyrar å andra sidan att manschetten verkligen fungerar tekniskt som den skall. Den har nämligen nyligen kontrollerats på vårdcentralen.

**Svar 15**

Den mest sannolika förklaringen till det oväntat låga blodtrycket är att Inge druckit alkohol som är vasodilaterande.

**Svar 16**

Man kan få stöd för detta genom den lätta takykardi han uppvisar som är en kompensatorisk mekanism för att man inte skall tappa blodtrycket av vasodilatationen. Man kan också se om han är röd i t.ex. ansikte som tecken på vasodilatation.

**Svar 17**

Svar saknas.

**Svar 18**

Du ordinerar 24-timmarsblodtrycksmätning för att bekräfta, eller vederlägga, att blodtrycket är högt också utanför mottagningen där det hittills kontrollerats (och då Inge haft ganska hög puls). Du får då också se hans nattliga blodtrycksnivåer.

**Svar 19**

ACE-hämmare och angiotensin II-receptor (subtyp I)-blockerare hämmar båda effekter av reninsystemet, antingen tidigt i reninsystemskaskaden (ACE-hämmare), eller senare (receptorblockad), kalciumhämmare (dilaterar glattmuskulatur i blodkärlen). Tiaziddiuretika minskar natriumåterupptag och fungerar därmed diuretiskt.

Betablockerare är inte ansett som förstahandsläkemedel om inte särskilda förhållanden råder (hämmar reninfrisättning och flera andra effekter av sympatiska nervsystemet).

**Svar 20**

Du får veta att Arnes far och mor blev drygt 70 år gamla och att de varken hade högt blodtryck eller diabetes. Arnes enda bror har inga blodtrycksproblem såvitt Arne vet. Arne äter inga mediciner och han har aldrig rökt. Han dricker inte särskilt mycket alkohol och är sparsam med saltet. Han har aldrig haft några problem med njurarna. Han tycker ibland att han kan bli påverkad ovanligt mycket av stress, med skakighet och hjärtklappning som följd.

**Svar 21**

Svar saknas.

**Svar 22**

Du förklarar att isolerad systolisk hypertoni innebär >160 mmHg (möjligen 140) systoliskt med ett diastoliskt tryck <90 mmHg och att det framför allt är en följd av ateroskleros som i sin tur orsakas av rökning, ålder, lipidrubbnings, ärftliga faktorer m.m. Aterosklerosen ger minskad compliance i stora kärl samt en försnabbad pulsvågsreflexion.

**Svar 23**

Svar saknas.

**Svar 24**

Arnes EKG visar sinusbradykardi och AV-block I. Det innebär att betablockad är olämpligt som blodtryckssänkande läkemedel.

**Svar 25**

Vid malign hypertoni riskerar man akut njurinsufficiens, kärlkatastrofer såsom aortaruptur eller intrakraniell blödning. Man kan också drabbas av hjärnödem eller hjärtsvikt akut.

**Svar 26**

Diagnoskriteriet är ögonbottenblödningar, exsudat och/eller staspapill.

**Svar 27**

Du väljer att ge Arne tiaziddiuretika och berättar för honom att det driver ut salt vilket medför att också vätska kommer att förloras. Senare visar det sig att du behöver ge tillägg utav ACE-hämmare (hämmar enzymet som omvandlar angiotensin I till angiotensin II) för att nå målblodtryck. Du planerar vid eventuell torrhosta att byta till angiotensin II-receptorblockerare.

**Svar 28**

Arnes renin stiger av ACE-hämmare som minskar angiotensin II-produktionen vilket ger minskad negativ feedback på de reninproducerande cellerna i afferenta arteriolen. Även trycksänkningen leder till ökat renin. Minskad saltmängd genom diuretika kommer också att minska hämningen på reninfrisättning från macula densa.

**Svar 29**

Att blockera angiotensin II typ I-receptorn som medierar negativ feedback på de reninproducerande cellerna ger ännu högre reninvärden.

**Svar 30**

Arnes målblodtryck är 140/90 på mottagningen eller < 135/85 mmHg i hembloodtryck.

**Svar 31**

Vid uppresning stimuleras betareceptorer i hjärtat med pulsstegring och kontraktilitetsökning som följd, vagusnerven minskar sin effekt på sinusknutan. Kärlsammandragning perifert sker också via sympatikusstimulering. Reflexen utgår från minskad hämning av vasomotorcentrum från NX och IX som innerverar aortabågen och baroreceptorer.

**Svar 32**

Ett ingrepp på halsen innebär inopererande av en elektrisk stimulator som kommer aktivera signalerna från baroreceptorerna.

**Svar 33**

Ingreppet i njurarna innebär att man bränner kärlet runt om inifrån och att man på så sätt minskar sympatikussinnervationen till njurarna (med så kallad radiofrekvensablationsteknik).

**Svar 34**

Nerverna ligger som en slags nätliknande väv i njurartärernas adventitia.

**Svar 35**

Baroreceptorsignalen innebär en hämning av vasomotorcentrum som i sin tur signalerar svagare efferent via sympatiska nervsystemet samt ökar vagal stimulering.

**Svar 36**

*Man kan få hypertoni trots att man har sitt baroreceptorsystem, genom att baroreceptorsystemet återställs till olika nya trycknivåer efter någon dag eller två, så kallad re-setting.*

**Svar 37**

*Han remitteras för ekokardiografi med frågeställningarna: "Vänsterkammahypertrofi? Diastolisk funktionsstörning?" då en tryckbelastning såsom vid högt blodtryck kan ge en sådan påverkan på vänsterkammaren.*

# Dag 11 | Njursjukdomar

## Fråga 1

Njurarna har en livsviktig roll genom att styra och anpassa vår inre miljö. Utan njurfunktion avlider en människa inom några dagar till en vecka till följd av ansamling av vätska, slaggprodukter och rubbad elektrolytbalans. Det är således av yttersta vikt att kunna mäta njurfunktionen. Av den anledningen genomförde Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) en systematisk litteraturöversikt med titeln; Skattning av njurfunktion, som publicerades i mars 2013. I rapporten kan man läsa att: Hos en ung frisk vuxen rapporteras normalt följande värde på njurfunktionen: 100-130 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Vad står det rapporterade värdet och enheterna för? Motivera ditt svar! (3p)

## Fråga 2

Vad menas med absolut kontra relativ njurfunktion (GFR) och varför används relativ GFR? (3p)

## Fråga 3

I figuren nedan, visas medelvikt och längd för kvinnor i Sverige (norm), och den minsta (liten) respektive största (stor) tjugondelen av kvinnor i Sverige och hur det speglas i relativ GFR respektive absolut GFR.

Utifrån figuren nedan och vad du i övrigt vet om GFR dra slutsats kring noggrannhet och eventuella begränsningar i användbarhet för relativ GFR?. (2p)

	Längd	Vikt	Yta
Liten	156	51	1,49
Norm	166	66	1,73
Stor	178	85	2,03



	Rel GFR (mL/min & 1,73 m <sup>2</sup> )	Abs GFR (mL/ min)
Liten	100	86
Norm	100	100
Stor	100	117

## Fråga 4

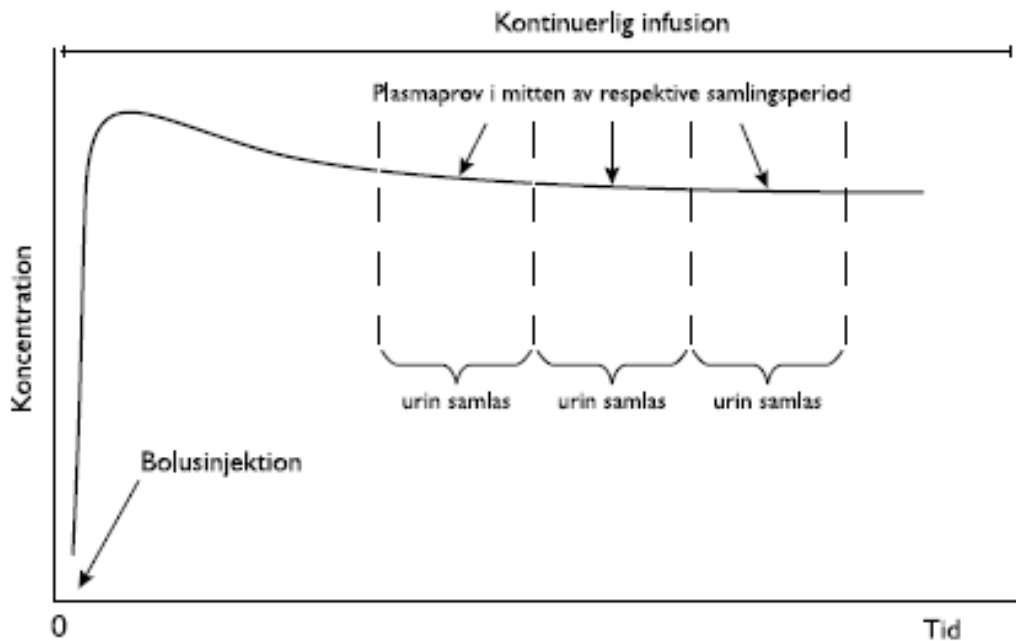
GFR kan inte mätas direkt i njuren. Varför? (2p)



### Fråga 5

Figuren nedan visar hur renalt clearance (GFR) bestäms med hjälp av ett exogent ämne.

Förklara och motivera, utifrån figuren, tillvägagångssättet för mätning av renalt clearance (GFR) och beräkningar av den samma. Ange särskilt vilka principiella egenskaper det exogena ämnet ska ha för att kunna vara fullgott som markör. (4p)



### Fråga 6

I dagsläget finns bara en universellt accepterad referensmarkörsubstans för GFR – inulin (polysackarid). Renalt clearance av inulin utgör således referensmetod, s.k. "golden standard", för bestämning av GFR. Metoden används mycket sällan p.g.a. att den är komplicerad och dyr, över 10 000 kr för en mätning.

Andra markörer och förenklade metoder förekommer i varierande omfattning för att mäta GFR, men absolut vanligast och dominerande är uppskattat GFR (eGFR) utifrån plasmakoncentrationen av kreatinin. Under 2011 gjordes drygt 7,5 miljoner kreatininanalyser i Sverige till en kostnad av 9 kr/prov.

Hur kan det vara möjligt att uppskatta GFR utifrån kreatininkoncentrationen i blodet? (1p)

### **Svar 1**

Glomerulär filtrationshastighet (GFR) är det mått som beskriver njurfunktion och mäts i ml/min. Måttet representerar den volym primärurin som filtrerats från plasma genom de båda njurarnas fungerande glomeruli per tidsenhet. GFR beror på nettofiltrationstrycket över glomerulusmembranet (basalmembranet), dess permeabilitet samt den sammanlagda filtrerade ytan. Hos en frisk ung vuxen är GFR ca 125 ml/min och sjunker med stigande ålder hos såväl kvinnor som män. Ofta normeras GFR till en kroppsytta på 1,73 m<sup>2</sup>.

### **Svar 2**

Absolut GFR betecknar den faktiska filtrationshastigheten hos en individ i ml/min. Den beror på individens kroppsstorlek. Njurarnas storlek och funktion är proportionella mot kroppsytan. Genom att relatera den absoluta njurfunktionen till individens kroppsytta om 1,73 m<sup>2</sup> erhålls den relativa njurfunktionen. Relativ GFR varierar mindre mellan njurfriska individer av olika storlek. Relativ GFR möjliggör samma referensintervall för individer av olika storlek och utgör därmed en enhetlig grund för bedömning.

### **Svar 3**

Ur figuren kan utläsas att variationen i absolut GFR är ca 15 % (14 % och 17 %) från normerad relativ GFR. Dessutom kan slutsatsen dras att skillnaden mellan relativ och absolut GFR ökar i betydelse ju mer patientens kroppsytta avviker från 1,73 m<sup>2</sup>. Dvs hos små barn är skillnaden betydande och begränsar således användbarheten.

### **Svar 4**

GFR beskriver filtrationshastighet över miljontals glomeruli och primärurinen förändras till volym och sammanställning på sin väg genom nefronet via samlingsrör till njurbäcken och urinblåsa. Den filtrerade volymen plasma per tidsenhet kan beräknas om plasman innehåller en markörs substans som filtreras från blod (plasma) till urin för att på så vis lämna kroppen.

### **Svar 5**

För att kunna mäta GFR ges vid tid 0 en står iv injektion av ämnet (bolusinjektion) vars renala clearance ska undersökas. Detta för att snabbt nå "steady state"-koncentration. För att det ska vara möjligt måste ämnet även tillföras via kontinuerlig infusion. När steady state råder samlas all urin under tre på varandra följande tidsperioder och i mitten på var och en av dessa urininsamlingsperioder tas ett plasmaproov.

Clearance beräknas som ett medelvärde över de tre olika tidsperioderna mha  $Clearance (ml/min) = \frac{urinkoncentration (mg/ml) \times urinvolum (ml)}{plasmakoncentration (mg/ml) \times tiden (min)}$ .

Markören måste filtreras fritt, dvs. vara så liten att den passerar glomeruli och inte vara proteinbunden. Markören får inte utsöndras (från peritubulära kapillärer till tubuli) eller resorberas från tubuli. Markören får inte påverka GFR. I praktiken måste markören även vara icke-toxisk, stabil i urinen och möjlig att koncentrationsbestämma med god precision.

### **Svar 6**

Med hjälp av en beräkningsformel som bl.a. tar hänsyn till patientens längd och kön kan eGFR beräknas förutsatt att formeln validerats mot uppmätt GFR där väl dokumenterade metoder använts för GFR-mätning, t.ex. GFR mätt med "golden standard"-inulinmetoden. På samma sätt måste mätningen av kreatinin valideras och utföras med en "golden standard"-metod. Idag är den internationellt accepterade metoden IDMS (isotope dilution mass spectrometry) baserad. Beräkningsformeln gäller bara för den patientgrupp för vilken den är validerad.

# Dag 12 | Lungsjukdomar

## Fråga 1

*Du är underläkare på en akutmottagning. Ann, 68 år söker där på grund av andfåddhet. Hon är tidigare väsentligen frisk och har aldrig rökt. Hon har känt sig trött den senaste tiden men förklarar att det har varit jobbigt då hennes dotter går igenom en skilsmässa just nu och hon har varit orolig för barnbarnen. Hon hade tänkt söka på vårdcentralen tidigare men det har inte blivit av. Nu har andfåddheten tilltagit och ikväll har hon inte kunnat sova alls då hon inte får luft när hon lägger sig ned i sängen.*

Vid kroppsundersökningen av Ann finner du vid perkussion av lungorna att lunggränsen på vänster sida är 10-15 cm högre än den högra och att hon alltså har en dämpning basalt på vänster sida. Ge två (och inte flera) förslag på detta kan bero på. (2p)

## Fråga 2

*Du beställer en akut lungröntgen och det visar sig att Ann har rikligt med pleuravätska på vänster sida.*

Ange två sannolika, principiellt olika orsaker till Anns pleuravätska. (2p)

## Fråga 3

När pleuradrän ska läggas in mellan revbenen vill man inte skada några strukturer som finns där. Rita två revben med mellanliggande interstitium och vilka anatomiska strukturer som finns där och var de ligger i förhållande till revbenen. (3p)

## Fråga 4

*En del av vätskan skickar ni i ett rör för cytologisk undersökning.*

Beskriv tre olika celltyper som cytologen kan se i provet vid olika genes till pleuravätska. Förklara utifrån patofysiologiska mekanismer förekomsten av respektive celltyp i relation till den möjliga bakomliggande orsaken till pleuravätskan för varje celltyp. (3p)

## Fråga 5

Vilken systolisk trycknivå i lungartären är normalt? (1p)

## Fråga 6

*Du är AT-läkare på akutmottagningen och träffar Tom, en 46-årig man som söker med akut påkomna andningsbesvär och andningskorrelerad högersidig bröstsmärta.*

Vilka är de tre viktigaste differentialdiagnoser du tänker på? (3p)

## Fråga 7

Vad är viktigt att ytterligare fråga om i anamnesen? (2p)

## Fråga 8

Beskriv vad du undersöker i status (kroppslig undersökning) med anledning av Toms besvär! Utifrån dina tre primära differentialdiagnoser – vad kan du göra för fynd vid denna undersökning? (4p)

### Fråga 9

Patienten förnekar kontakter med luftvägsinfekterade människor. Icke-rökare, ingen hereditet för ischemisk hjärtsjukdom, men hans syster har haft en djup ventrombos och har APC-resistens. I övrigt frisk, inga mediciner. Andningsbesvären debuterade akut ca 2 timmar innan ankomst till akuten. Senaste halvtimmer har andningskorrelerad smärta uppstått på höger sida.

- A (luftväg) I status noterar du opåverkad luftväg.
- B (andning) Patienten har nedsatta andningsljud mediobasalt över höger lunga (vid perkussion föreligger ingen sidoskillnad). Andningsfrekvens: 33/minut. Syresättning 93 %.
- C (cirkulation) Hjärtat auskulteras med snabb regelbunden rytm utan blåsljud. DU noterar halsvenstas med patienten i halvsittande läge. Buken är mjuk och oöm. Blodtryck: 100/85. Hjärtfrekvens: 125/minut.
- D (neurologi) Medvetandegrad: RLS I (normal). DU upplever patienten lätt ångestfylld.
- E (exponering av pat) Kroppstemperatur: 37,7°C. Vänster ben är immobiliserat i en ortos (ett slags avtagbar stödskena, p.g.a. hälseneruptur två veckor tidigare). Patienten tycker att vänster underben känns mer svullen i ortosen och smärtar mer sedan en vecka. Höger ben är normalt utan ödem.

Använd tabellen som stöd i sannolikhetsbedömning. Vilken är den mest sannolika diagnosen till kontakten på akutmottagningen idag? (2p)

Talar...	Akut coronart syndrom		Pneumoni		Lungemboli	
	För	Emot	För	Emot	För	Emot
<b>Epidemiologi</b> (ålder/kön/smitta)						
<b>Vitalparametrar</b> (ABCDE)						
<b>Anamnes</b> (debut, förlopp, riskfaktorer)						
<b>Status</b> (inspektion, auskultation, perkussion, palpation)						

### Fråga 10

Vad är ett normalt tryck i lilla kretsloppet? (1p)

### Fråga 11

Fredrik Johnsson, 40 år gammal, söker dig på vårdcentralen där du vikarierar. Fredrik berättar att han sedan många år har spelat innebandy varje måndag kväll med ett kompisgäng. Under de senaste månaderna har han känt sig mer andfådd och hostig, mest när han spelar. Men senaste tiden tycker han att det har blivit värre och nu känner han av andfåddheten också när han går uppför trappor eller cyklar. Fredrik är nyinflyttad i området och har aldrig varit på din vårdcentral tidigare.

Vilka anamnetiska frågor vill du ställa till Fredrik? Ange fyra frågor och motivera hur du tänker. (2p)

**Fråga 12**

Förutom den vanliga kroppsundersökningen (status) och rutinblodprover, vilka undersökningar vill du göra på vårdcentralen? (2p)

**Fråga 13**

När du undersöker Fredrik tycker du att bröstkorgen är något tunnformad (*barrel chest*). Han har ett något förlängt *expirium* och man auskulterar spridda *ronchi* över lungfälten. Hjärtats toner är normala och du auskulterar inga biljud på hjärtat. *Ictus palperas* medialt om medioklavikularlinjen. PEF var 280 l/min. EKG normalt (se fråga 18, Dag 9).

De hittills utförda undersökningarna gör att du snarast lutar åt lungproblematik som orsak till Fredriks symptom. Fredrik får en tid hos vårdcentralens astmasjuksköterska för en dynamisk spirometri. Följande värden uppmäts:

	Fredriks värde	Referens	% av referensvärde
<b>Vitalkapacitet, l</b>	3,6	4,3	94
<b>FEV 1,9, l</b>	2,2	3,4	65
<b>FEV/VC, %</b>	66	78	

Bedöm Fredriks spirometri! Finns en ventilationsinskränkning, i så fall av vilken typ och på vad baserar du bedömningen? (2p)

**Fråga 14**

Finns redan någon enkel intervention (inte läkemedel) som kan hjälpa Fredrik? (1p)

**Fråga 15**

Det är viktigt att tänka på möjliga felkällor vid olika mätningar. Ange tre felkällor vid dynamisk spirometri. (2p)

**Fråga 16**

Du beslutar dig för att remittera Fredrik till sjukhusets fysiologklinik för en fullständig dynamisk och statisk spirometri.

Vad är det för skillnad på dynamisk och statisk spirometri? Undrar Fredrik. Vad blir ditt svar? (1p)

**Fråga 17**

Vid statisk och dynamisk spirometri på sjukhuset finner man:

	Fredriks värde	Referens	% av referens
<b>Vitalkapacitet, l</b>	3,6	4,8	94
<b>FEV 1,0, l</b>	2,2	3,4	65
<b>FEV/VC, %</b>	61	78	
<b>Total lungkapacitet, l</b>	6,9	6,4	107
<b>Residualvolym, l</b>	3,3	2,2	150
<b>RV/TLC, %</b>	48	34	

Bedöm och tolka patofysiologiskt Fredriks statiska spirometri. (2p)

**Fråga 18**

Två grupper av läkemedel är i första hand aktuella för symptomatisk behandling vid kronisk obstruktiv lungsjukdom: *beta-2-stimulerare* och *antikolinergika*.

Beskriv verkningsmekanismerna för *beta-2-stimulerare* respektive *antikolinergika*. (2p)

**Svar 1\***

Dämpningen skulle kunna bero på vätska eller någon solid förändring såsom tumör eller infiltrat av annan genes.

**Svar 2\***

Inflammation, malignitet, hjärtsvikt. Två av tre krävs för full poäng.

**Svar 3\***

Förutom intercostalmuskler finns intercostalartär, ven och nerv mellan revbenen, just under (kaudalt) om respektive revben.

**Svar 4\***

Benigna/reaktivt påverkade mesotelceller (hjärtsvikt), inflammatoriska celler (pus/granulocyter om infektion/akut inflammation, lymfocyter om kronisk inflammation), maligna celler (malignitet).

**Svar 5**

Ett normalt tryck i lungartären är ca 30 mmHg.

**Svar 6**

Bland flera möjliga differentialdiagnoser tänker du framför allt på akut koronart syndrom, lungemboli och pneumoni.

**Svar 7-8**

Svar saknas.

**Svar 9**

Du har kommit fram till att Toms mest sannolika diagnos är djup ventrombos (DVT) i vänster ben, med sekundär lungembolisering.

**Svar 10**

/.../ låg på gränsen till det normala, dvs under 35-40 mmHg.

**Svar 11**

Du frågar Fredrik om tidigare sjukdomar men han är tidigare väsentligen frisk och medicinfri. Han har inte haft feber eller förkylning. Han arbetar som elektriker och röker, men sedan han fått mer besvär har han försökt låta bli.

**Svar 12**

Du funderar över hjärt- eller lungsjukdom som orsak till Fredriks besvär. Undersköterskan på vårdcentralen tar ett EKG.

**Svar 13**

Den dynamiska spirometrin visar på en måttlig obstruktiv ventilationsinskränkning.

**Svar 14**

Värdena förbättrades inte då Fredrik fick inhalera Salbutamol och göra om mätningen.

**Svar 15-16**

Svar saknas

**Svar 17**

*Den statiska spirometrin visar stor residualvolym, således en luftvägsavstängning vid större lungvolym än normalt, en s.k. hyperinflation.*

**Svar 18**

*Svar saknas.*

# Dag 13 | Professionellt förhållningssätt och vetenskap

## Fråga 1

I avhandlingen "Man måste vila emellanåt – Patienters självskattade och berättade erfarenheter av att leva med kronisk hjärtsvikt" från Umeå Universitet år 2007, kan man läsa följande text för studieupplägget:

"I föreliggande avhandlingsarbete användes flera designar. Delstudie I och II var fallreferensstudier som inkluderade tre grupper, varav deltagarna i en grupp hade verifierad hjärtsvikt, en grupp hade hjärtsviktsliknande besvär och en referensgrupp var matchad mot gruppen av patienter med hjärtsvikt. Delstudie III var en tvärsnittsstudie som endast inkluderade patienter med verifierad hjärtsvikt. Delstudie IV hade en kvalitativ design där tio kvinnor med hjärtsvikt intervjuades.

Deltagare i studie I-III rekryterades från en vårdcentral i en mindre stad i norra Sverige. Under tiden från januari 1999 till februari 2003 undersöktes alla patienter med känd eller misstänkt hjärtsvikt. Distriktsläkaren genomförde en första undersökning enligt ett speciellt protokoll, därefter undersöktes alla med ekokardiografi och bedömning gjordes av en hjärtspecialist. Diagnosen hjärtsvikt ställdes enligt kriterier från The European Society of Cardiology. EN referensgrupp rekryterades via register från Riksskatteverket matchade mot hjärtsviktgruppen med avseende på ålder, kön och bostadsort (delstudie I-II)."

Utifrån beskrivningen ovan av tillvägagångssättet vid val av population och urval, förklara vilken studiedesign man valt och hur urvalet förhåller sig till populationen. (4p)

## Fråga 2

Du har följande grupper; de med hjärtsvikt, de med icke hjärtsvikt och referens. Du ska analysera underkategorin allmän hälsa.

Ange dina hypoteser,  $H_0$  och  $H_1=H_A$ . (2p)

## Fråga 3

Vilka statistiska analysmetoder är lämpliga och varför? (5p)

## Fråga 4

De har i avhandlingen gjort en ANOVA med följande deskriptiva siffror för variabeln allmän hälsa:

	Medelvärde (SD)	Antal
Hjärtsjuka	48,3 (18,8)	49
Icke hjärtsjuka	57,3 (20,7)	59
Referens	73,0 (17,2)	40

Diskutera ovanstående siffror. Är det normalfördelat, vad tror du det blir för resultat på ANOVAN? Motivera! (3p)

## Fråga 5

När är ett resultat signifikant? (1p)

## Fråga 6

Sätt ditt svar från tidigare fråga i relation till  $H_0$  och  $H_1=H_A$ . (2p)



### Fråga 7

ANOVA gav  $p < 0,001$

Post-hoc med Bonferroni-korrektion gav att alla kombinationer mellan de tre olika grupperna är signifikanta.

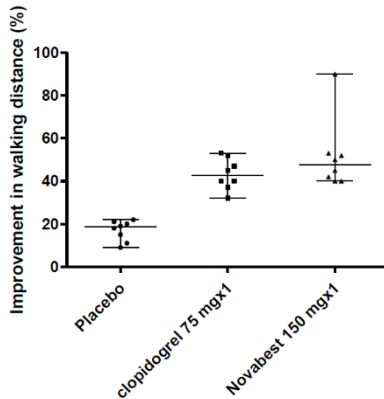
Tolka ovanstående resultat utifrån statistisk signifikans respektive klinisk signifikans. (3p).

### Fråga 8

Från föreläsningar kommer du ihåg att perifer cirkulationsinsufficiens ofta är livsstilsrelaterade och att livsstilsförändringar som rökstopp och gångträning bör ingå i behandlingen men också att acetylsalicylsyra och/eller klopido­grel (trombocytaggregationshämmande medel) kan övervägas vid farmakologisk behandling av CI. Du ger dig ut på "nätet" för att hitta mer information hittar där nedan information från SuperDrug Co. Angående deras nyligen registrerade läkemedel Novabest mot CI. Informationen visar att det nya läkemedlet skulle vara mer kostnads-effektivt samt mer potent mot sjukdomstillståndet än tidigare medicinering.

Figuren nedan påstås visa det nya läkemedlets överlägsenhet över klopido­grel. Studien är randomiserad dubbel-blind, placebo-kontrollerad och utförd på icke-rökande män 50-70 år som behandlats under 12 veckor. Figuren visar medianvärde samt högsta och lägsta värde.

Du betraktar figuren och funderar på om resultaten verkligen är så bra som SuperDrug Co. Menar på.



Utifrån den information du kan utläsa ur figuren och vad du i övrigt vet – gör och motivera en bedömning av resultatet generellt och i förhållande till Kajsas eventuella behov (64 år, tilltagande besvär med smärtor i vaderna red. anm.). Ange och motivera därefter valet av statistisk analysmetod som kan hjälpa dig att avgöra om din bedömning är statistiskt understödd. (4p)

### Fråga 9

I Svensk MeSH får du fram lämpliga ämnesord för fönstertittarsjuka och könsskillnader men när du söker i PubMed på dessa begrepp, sex characteristics och intermittent claudication, hittar du väldigt få artiklar. Hur kan man med hjälp av ett litet sökresultat nysta vidare? (1p)

## Fråga 10

Ange för varje p-värde i tabellen vilket test som använts. Använd förkortningarna T, Chi resp. MW och markera i tabellen. I de fall där inget annat anges är värdena i tabellen medel +- SD. (3p)

**Table 1.** Demographic Characteristics of Life Line Cohort, by Gender

	Women	Men	P Value
N	133 750	71 996	
Age, y	62.1 (10.6)	60.9 (10.7)	<0.001
Race/ethnicity			
White	120 767 (90%)	65 780 (91%)	<0.001
Black	4646 (4%)	2157 (3%)	
Asian	1030 (1%)	746 (1%)	
Hispanic	3115 (2%)	1527 (2%)	
Native American	3177 (2%)	1336 (2%)	
Other	1015 (1%)	450 (1%)	
Hypertension	53 909 (40%)	29 271 (41%)	0.122
Hypercholesterolemia	61 960 (46%)	33 690 (47%)	0.042
Diabetes mellitus	9743/112 346 (9%)	5965/60 905 (10%)	<0.001
Smoking			
Never	87 529 (65%)	39 424 (55%)	<0.001
Former	20 493 (15%)	14 672 (20%)	
Current	25 728 (19%)	17 900 (25%)	
Coronary artery disease	5582/123 371 (5%)	5538/65 952 (8%)	<0.001
C-reactive protein*	1.94 (0.89, 4.44)	1.35 (0.73, 2.80)	<0.001
Glucose	94 (20)	100 (25)	<0.001
Total cholesterol	207 (50)	192 (46)	<0.001
High-density lipoprotein	57 (18)	43 (15)	<0.001
Low-density lipoprotein	124 (38)	122 (37)	<0.001
Triglycerides*	114 (80, 161)	120 (82, 175)	<0.001

\*Median and interquartile range.

## Fråga 11

Vilka databaser är lämpliga att söka i och vilka principiella skillnader finns mellan dessa databaser? (2p)

## Fråga 12

Nedan ser du ett utdrag ur en tabell från rapporten som bl.a. visar rökningens bidrag till claudcatio intermittens.

Rapporten från Socialstyrelsen stöder klart att det är viktigt att försöka få Kajsa att sluta röka. Kan du, i tabellen även hitta stöd för att det skulle vara extra motiverat även med avseende på claudcatio intermittens för Kajsa att sluta röka p.g.a. att hon är kvinna? Motivera! (1p)

**Tabell 3, fortsättning. Rökrelaterad sjuklighet samt rökningens bidrag**  
 Antal nyinsjuknade i rökrelaterade sjukdomar och andel som kan tillskrivas rökning  
 antal per år, treårsmedelvärde 2010-2012

Diagnos	Ålder	Antal Insjuknade		Insjuknade per 100 000		Antal rökorsakade Insjuknanden		Andel rökorsakade Insjuknanden (%)	
		Kvinnor	Män	Kvinnor	Män	Kvinnor	Män	Kvinnor	Män
<b>Hjärt-kärlsjuklighet</b>									
Lungemboli	0-64	1 270	1 532	34	39	125	120	10	8
	65+	3 381	2 837	349	358	279	233	8	8
Hjärtsvikt	0-64	1 520	3 241	40	83	149	254	10	8
	65+	22 402	20 352	2 315	2 568	1 848	1 675	8	8
Subaraknoidalblödning	0-64	371	320	10	8	131	96	35	30
	65+	411	302	42	36	127	94	31	31
Aorta aneurysm	0-64	256	947	7	24	101	320	39	34
	65+	1 493	3 813	148	481	502	1 334	35	35
Claudicatio intermittens	0-64	342	540	9	14	135	182	39	34
	65+	1 886	2 150	195	271	661	752	35	35
<b>Summa</b>		<b>33 273</b>	<b>36 033</b>			<b>4 058</b>	<b>5 059</b>	<b>12</b>	<b>14</b>

### Fråga 13

*I en doktorsavhandling med titeln "Patienters självskattade och berättade erfarenheter av att leva med kronisk hjärtsvikt" har använt sig av ett antal olika statistiska testmetoder beroende på vilka grupper man använt sig av och självklart vilken variabel man analyserar. Man har bl.a. använt sig av ett självskattningsinstrument SF-36 som delas in i 8 underkategorier. En av underkategorierna är allmän hälsa, som är en kvantitativ variabel inom intervallet 0-100 där höga värden representerar att man skattar sin allmänna hälsa högt dvs att man anser att man mår bra. De har i avhandlingen undersökt hur tre grupper (hjärtsjuka, icke-hjärtsjuka, referens) skattar sin allmänna hälsa. Vilken analysmetod har de rimligtvis använt sig av för att jämföra ovanstående tre grupper? Förklara och motivera ditt svar. (2 p)*

### Fråga 14

*Du får tillgång till följande tabell:*

Medger ovanstående data användning av ANOVA (variationsanalys)? Motivera ditt svar (endast Ja/Nej ger 0p). (3p)

### Fråga 15

*Efter genomförd ANOVA (variationsanalys) får man följande resultat:  $p < 0,001$ .*

*Tolka resultatet utifrån tabell och p-värde. (4p)*

### Fråga 16

*Hur går ni vidare för att analysera resultaten? (2p)*

### Fråga 17

*Drömmen om att hålla sig frisk och slank utan ansträngning eller försakelser är stark. Det senaste hoppet i den vägen är en väst som aktiverar ditt bruna fett, Västen sägs höja metabolismen, ämnesomsättningen, utan att bäraren behöver ägna sig åt fysisk aktivitet. Västens särskilda kylelement kylar kroppen till en temperatur så att det bruna fettet i kroppen aktiveras och det höjer i sin tur kalorisförbränningen. Gustaf Sörensen har varit med och tagit fram kylvästen.*

*Kan det där verkligen fungera?*

*– Ja, det gör de. Vi har gjort mätningar på ett laboratorium i Umeå som visar att metabolismen stiger 100 procent efter en kvart. Och den håller sig hög flera timmar efteråt också. Efter sex timmar var den 25 procent högre än normalt.*

*– Brunt fett är väldigt intressant ur ett vetenskapligt hänseende eftersom det finns en så tydlig koppling mellan att ha mycket brun fettväv och att vara smal, respektive att ha lite brun fettväv och vara överviktig, säger Fredrik Nyström.*

*Du ska lägga upp en ny studie utifrån ovanstående text. Vilken typ av studiedesign väljer du och varför? Svaret ska vara av övergripande karaktär och kort, 2-4 meningar. (2p)*

### Fråga 18

*Nästa steg är att konkretisera detaljer runt ditt studieupplägg.*

*Beskriv hur du väljer att genomföra din experimentella studie och varför. (2p)*

### Fråga 19

*Valet har fallit på tre grupper; en grupp som använder västen med kylklampar, en grupp som använder västen utan kylklampar och slutligen en grupp som inte får använda västen utan får en ordinarie viktminskningsprogram.*

*Vad blir din huvudhypotes? Ange den som noll- respektive alternativhypotes. (2p)*

### Fråga 20

*Vilken statistisk testmetod väljer du utifrån ovanstående noll- resp. alternativhypotes och varför? (2p)*

### Fråga 21

Vilket p-värde krävs, generellt, för att vi kan säga att resultatet är signifikant? (1p)

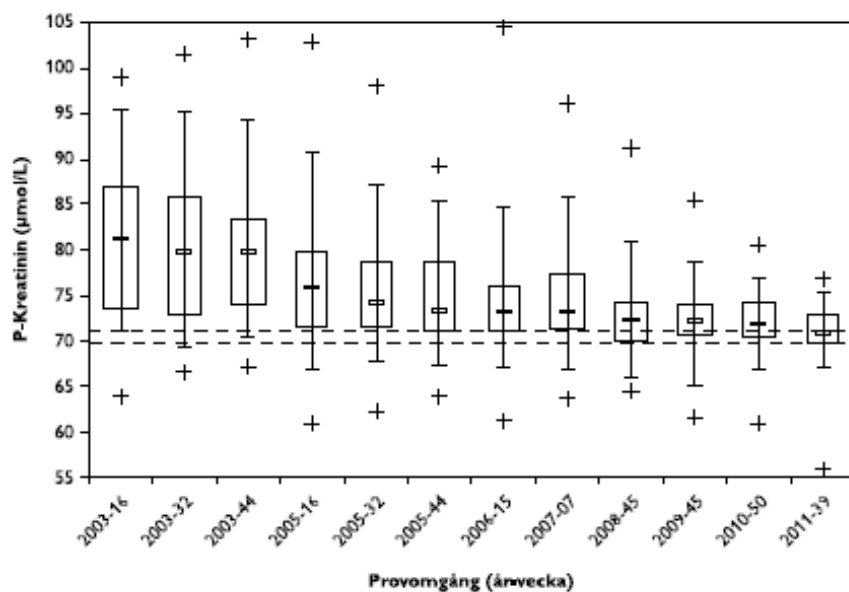
### Fråga 22

Hur bör man gå vidare om vi får ett signifikant resultat? (2p)

### Fråga 23

När det gäller kvalitén på kreatininanalyser visar figuren nedan rapporterad kreatininkoncentration i tolv nationella jämförelser från 2003 till 2011, där identiska provmaterial använts. I diagrammet är medianvärdet, 25- respektive 75-percentil (lådan), 5- och 95-percentilvärden, samt max- och minvärde markerade. De streckade linjerna anger den certifierade koncentrationen. Ungefär 100 svenska laboratorier deltog i jämförelserna.

Dra en slutsats utifrån figuren angående kalibreringsnivån hos ett genomsnittligt svenskt laboratorium när det gäller förmågan att analysera kreatininkoncentration? Motivera! (2p)



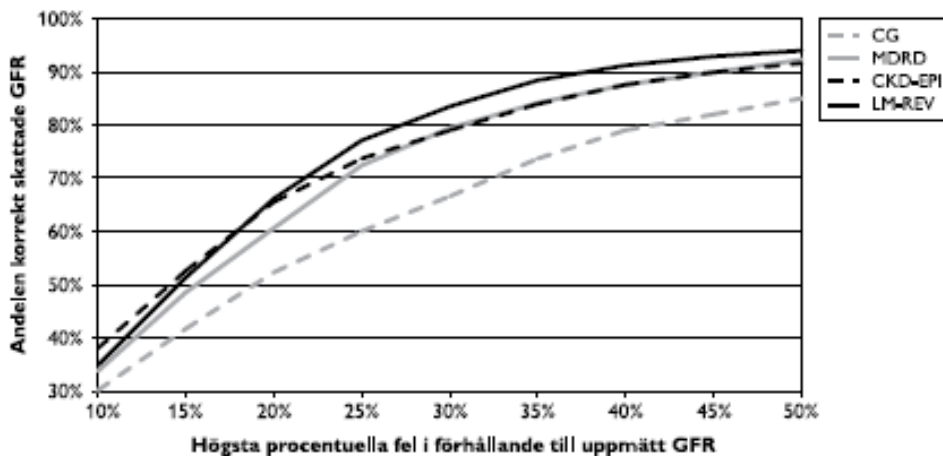
### Fråga 24

Exempel på de mest använda plasmakreatininbaserade formlerna för skattning av njurfunktion är Cockcroft-Gault (CG) klassiska formel från 1976, MDRD-formel (Modification of Diet in Renal Disease Study) från 2000, CKD-EPI-formeln från 2009 som är en vidareutveckling av MDRD-formeln, Lund-Malmö (LM)-formlerna. Dessa har karaktäriserats på 850 vuxna i Skåne. Den mest utprovade LM-formeln är LK-reviderad (LM-rev) som skattar eGFR utifrån kreatinin, ålder och kön.

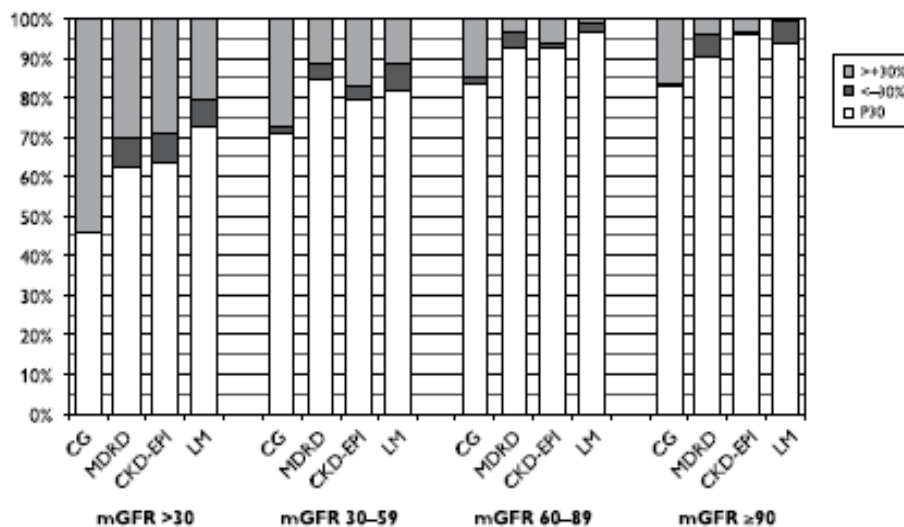
Figureerna A och B visar hur väl fyra olika beräkningsformler för skattat GFR överensstämmer med uppmätt GFR. Figur A visar högsta procentuella fel i förhållandet till uppmätt GFR som funktion av andelen korrekt skattade GFR. Figur B visar hur felen i skattade GFR inom 4 olika uppmätta GFR (mGFR)-intervall fördelar sig som inom 30 % felmarginal – vit; över 30 % – ljusgrå; under 30 % – mörkgrå.

<30 %. Utifrån data presenterad i figurena A och B vilken skattningsformel för GFR ger det bästa värdet på GFR dvs. bäst överensstämmelse med uppmätt GFR och hur mycket skiljer sig den bästa metoden från den sämsta som mest i  $\pm 30\%$  felområdet som är den felmarginal som accepteras i skattat GFR. Motivera ditt svar. (2p)

Figur A



Figur B



**Fråga 25**

Hur lägger du upp din sökstrategi i området GFR-mätning och dess kliniska relevans? (3p)

**Fråga 26**

Du gör en sökning i PubMed på begreppet GFR och får ett sökresultat på över 15 000 artiklar. Vilka sorterings- och avgränsningsmöjligheter kan du använda dig av för att snabbt hitta några relevanta systematiska översikter? (1p)

**Fråga 27**

För att göra en så bra och uttömmande sökning som möjligt bör du utvidga sökningen med att lägga till en lämplig MeSH-term i sökrutan. Du hittar (i det här fallet!) korrekt MeSH-term via Svensk MeSH; Glomerular Filtration Rate. Sökresultatet blir nu givetvis större och du testar då med att se om några av dessa systematiska översikter härrör från Sverige. Hur söker du enklast då? (1p)

**Fråga 28**

Du provar att också söka i någon av databaserna Scopus eller Web of Science. Vilka sökmöjligheter har du där som inte finns i PubMed? (1p)

**Fråga 29**

Vad säger oss ett konfidensintervall? (1p)

**Fråga 30**

Tolka konfidensintervallen. (3p)

Läkemedel	Antal individer i studierna	Skillnad i systoliskt blodtryck i mmHg Mean(95% C.I)
Valsartan 160 mg	3661	-15.32(-17.09; -13.63)
Irbesartan 150 mg	531	-11.55(-13.55; -9.55)
Losartan 100 mg	1733	-12.01(-13.58; -10.45)

**Fråga 31**

Du ingår i ett forskarteam där olika yrkeskategorier finns representerade. Utifrån ovanstående tre olika studier vill ni göra en studie där ni kan jämföra ovanstående läkemedel för blodtryckssänkning. Ange vilken statistisk testmetod ni väljer och varför. (3p)

**Fråga 32**

Ange  $H_0$  respektive  $H_1$  för den tänkta ANOVAN (variansanalys). (2p)

**Fråga 33**

Vilken signifikansnivå är den vanligaste? (1p)

**Fråga 34**

Förklara begreppen Typ I- respektive Typ II-fel i relation till vald signifikansnivå. (3p)

**Fråga 35**

Ni har två möjliga utfall efter att ni har genomfört variansanalysen, antingen är det  $H_0$  eller  $H_1$  som gäller. Hur resonerar ni vid respektive utfall? (4p)

**Fråga 36**

Redovisa fördelar respektive nackdelar med en Bonferroni-korrektion. (3p)

**Svar 1\***

Populationen består av patienter som besöker en viss vårdcentral i en mindre stad i norra Sverige under perioden januari 1999 till februari 2000 med känd eller misstänkt hjärtsvikt. Alla som uppfyllde ovanstående valdes ut till studien. Detta är ett konsekutivt urval dvs. att man "samlar" in individer under en tidsperiod. Detta betyder att det även blir en totalundersökning då alla får, om de vill, vara med i studien. Med andra ord så genomför man inget slumpmässigt urval från populationen.

**Svar 2\***

$H_0$ : ingen signifikant skillnad mellan de med hjärtsvikt, ej hjärtsvikt och referens vad gäller allmän hälsa.

$H_1$ : signifikant skillnad mellan minst två av grupperna (de med hjärtsvikt, ej hjärtsvikt, referens) vad gäller allmänhälsa.

**Svar 3\***

Variansanalys (ANOVA). Vi har tre grupper, kvantitativ variabel som vi antar är normalfördelad (om ej normalfördelad så väljer vi Kruskal-Wallis). Om detta test är signifikant så fortsätter vi med att göra post-hoc-test med hjälp av Bonferroni-korrektion. Post-hoc innebär att vi gör ett antal t-test (om ej normalfördelat: Mann-Whitney) för att jämföra de olika grupperna, två åt gången.

**Svar 4\***

De tre grupperna ser ut att vara normalfördelade om vi använder oss av måttet att om SD är halva medelvärdet eller högre så indikerar det på att det finns en sannolikhet att det inte är normalfördelat. Utifrån medelvärdena så kan vi ana oss till att ANOVA borde bli signifikant då referensgruppen avviker så pass mycket från de andra två grupperna.

**Svar 5\***

Den allmänna vedertagna gränsen för att ett resultat är statistiskt signifikant är att signifikansnivån är satt till  $\leq 5\%$ . Vilket medför att man sätter gränsen för p-värdet enligt följande  $p < 0,05$ .

**Svar 6\***

Om  $p > 0,05$  så är det ej statistiskt signifikant och vi behåller vårt  $H_0$ , om  $p \leq 0,05$  så säger man att det är statistiskt signifikant och man förkastar  $H_0$  och accepterar  $H_1$ .

**Svar 7\***

ANOVAN är statistiskt signifikant vilket betyder att man förkastar  $H_0$  och accepterar  $H_1$  och säger att det finns en skillnad mellan minst två av grupperna. När vi sedan tittar på post-hoc så gäller samma sak där att vi förkastar  $H_0$  och accepterar  $H_1$  och säger att det finns en skillnad mellan de två-gruppskombinationer som vi jämför. Det vi behöver fundera över är om dessa resultat är relevanta kliniskt. Att de som tillhör referensgruppen skiljer sig åt markant kan även accepteras kliniskt då dessa inte har någon sjukdom i förhållande till gruppen hjärtsvikt och icke hjärtsvikt (denna grupp har symptom så de är sjuka). Men analyserna säger att det finns skillnader i gruppen hjärtsvikt och icke hjärtsvikt, men är denna skillnad så stor att vi kan värdera det även som en kliniskt intressant skillnad.

**Svar 8\***

Novabest ser inte ut att ge en förväntad ökning i gångsträcka jämfört med clopidogrel, men clopidogrel skyddar mot andra kardiovaskulära komplikationer vid etablerad arterioskleros. Huruvida Novabest har liknande egenskaper vet vi inget om. Du noterar att: det är få individer i varje grupp, icke-rökande män 50-70 år, att resultaten är i median och högsta/lägsta värde, att högsta värdet i Novabest-gruppen är avvikande högt. Din bedömning är att data inte är normalfördelad utan snedfördelad (median, avvikande högt värde), att det är tre grupper som ska jämföras vilket leder till att den statistiska analysen bör göras med en icke-parametrisk variansanalys (Kruskal-Wallis test) följt av icke-parametrisk t-test mellan grupperna (Mann-Whitneys test, Wilcoxon rangsummetest). Du förhåller dig skeptisk till Novabests förträfflighet, generellt och för Kajsa, då det endast testats på män!

**Svar 9\***

Man kan t.ex. se vilka MeSH-termer någon av de relevanta artiklarna har fått och där få tips på olika begrepp eller termer att söka på, man kan också prova att söka på ett författarnamn och man kan titta bland de relaterade artiklarna som visas i anslutning till referenserna.

**Svar 10\***

Age, Glucose, Total cholesterol, HDL och LDL är T; CRP och Triglycerides är MW och resterande är Chi.

**Svar 11\***

Tänkbart svar: man söker fram artikeln i någon av databaserna Web och Science, Scopus eller Google Scholar. Sökresultaten skiljer sig åt genom att databaserna täcker in olika ämnen, söker i olika slags dokument samt täcker olika tidsperioder.

**Svar 12\***

För kvinnor 0-64 är den etiologiska fraktionen 39 % jämfört med 34 % för män. I åldersgruppen 65+ finns inte skillnaden kvar. Kajsa är 64 år och kanske kan den informationen öka hennes motivation att slutaröka.

**Svar 13**

Rimligtvis har de använt sig av ANOVA (variansanalys) då det är tre grupper som ska jämföras. Man har en kvantitativ variabel som ska analyseras och vi antar just nu att den är normalfördelad.

**Svar 14**

Ja, det går att använda ANOVA (variansanalys) då vi har tre grupper och dessa ser ut att vara normalfördelade (titta på medelvärdena och SD för respektive grupp). Dock kan vi se att gruppen Referens avviker i antal – det är färre i den gruppen jämfört med de två andra. Men om vi jämför denna grupp SD med de andra grupperna så är den relativt snarlik i storlek, så det går bra ändå. Alla tre gruppernas SD är i närheten av varandra.

**Svar 15**

Resultatet är signifikant då  $p < 0,001$  vilket betyder att man funnit en skillnad mellan minst två av grupperna. Skillnaden finns mellan den gruppen som har lägst medelvärde och den gruppen som har högst medelvärde, dvs mellan de som är hjärtsjuka och referens. De som är hjärtsjuka skattar sin hälsa lågt (medelvärde 48,3) medan de som är referens skattar sin hälsa högt (medelvärde 73,0). Dock vet vi inget om det finns andra signifikanta skillnader mellan andra kombinationer.



**Svar 16**

Då ANOVA (variansanalys) är signifikant så går vi vidare med post hoc-test, dvs göra ett antal t-test (hjärtsjuk vs icke-hjärtsjuk, hjärtsjuk vs referens, icke-hjärtsjuk vs referens) för att se om det finns fler signifikanta resultat. Dessa resultatets p-värden korrigerar vi med t.ex. Bonferroni.

**Svar 17**

Valet föll på en experimentell studie.

**Svar 18**

När man diskuterar studieupplägg så utgår man från ens syfte med hela studien. Syftet är att studera västens egenskaper vad gäller viktnskning. Valet har fallit på att ha med tre grupper; en grupp som använder västen med kylklampar, en grupp som använder västen utan kylklampar och slutligen en grupp som inte får använda västen utan får en ordinarie viktnskningsprogram.

**Svar 19**

$H_0$ : det finns ingen skillnad mellan de tre grupperna vad gäller viktnskning.

$H_1$ : Det finns en skillnad mellan minst två av grupperna vad gäller viktnskning.

**Svar 20**

ANOVA då vi har en kvantitativ variabel – viktnskning, tre grupper och vi förutsätter att grupperna är normalfördelade. Om det skulle skilja sig i antal mellan de tre grupperna så är det viktigt att den avvikande gruppens standardavvikelse är jämlig med de andra gruppernas.

**Svar 21**

$p \leq 0,05$ .

**Svar 22**

Om ANOVA är signifikant så ska vi gå vidare med att jämföra grupperna två i taget med hjälp av t-test. Dessa t-testers p-värden ska sedan korrigeras med t.ex. Bonferroni.

**Svar 23**

Av figuren framgår att såväl spridning som avvikelse från det sanna värdet successivt minskat mellan laboratorerna om nu närmast sig det certifierade värdet. Det genomsnittliga laboratoriet i Sverige är år 2011 bra kalibrerat på denna nivå.

**Svar 24**

LM-rev har högst eller snarlik andel korrekt skattade GFR jämfört med övriga metoder över hela felområdet 10-50 % figur A. I figur B uppvisar LM bäst eller snarlika värden i samtliga av de fyra intervallen. I intervallet under 30 mGFR ses den största skillnaden mellan CG 45 % och LM 70 % i P30-området, d.v.s. en skillnad på 25 procentenheter.

**Svar 25**

Svar saknas.

**Svar 26**

Du begränsar sökningen mot artikeltyp "systematic reviews" och sorterar som "sorted by relevance".

**Svar 27**

Genom att lägga till "(gfr OR glomerular filtration rate) Sweden" i din sökning.

**Svar 28**

*Svar saknas.*

**Svar 29**

*I ett xx %-igt konfidensintervall ligger populationens medelvärde med xx % sannolikhet inom detta intervall.*

**Svar 30**

*Valsartan sänker mest med en homogen sänkning, d.v.s. intervallet är tätt. Losartan kommer på andra plats – dock har den ett kortare intervall mer homogent än Valsartan. Irbesartan sänker minst och har ett större intervall än de andra två, plus att denna studie har förhållandevis få deltagare jämfört med de andra två.*

**Svar 31-36**

*Svar saknas.*