

# Samlade frågor T3

## Innehållsförteckning

<b>Dag 1 - Farmakologi</b>	<b>1</b>
<b>Dag 2 - Vävnadsskada/adaptation/regeneration/cell stressrespons/åldrande</b>	<b>10</b>
<b>Dag 3 - Atypi, tumörer, hallmarks, behandling, APC, genetiska förändringar</b>	<b>13</b>
<b>Dag 4 - Inflammation, ärr/sårläkning, hypersensitivitet, SLE, stress</b>	<b>20</b>
<b>Dag 5 - Lipider, ateroskleros, behandling av hyperlipidemi</b>	<b>21</b>
<b>Dag 6 - Hemostas, trombos, emboli, anemi, blodgrupper</b>	<b>24</b>
<b>Dag 7 - Hjärtinfarkt, perimyokardit, hjärtsvikt</b>	<b>30</b>
<b>Dag 8 - Blåsljud, klaffsjukdomar, aortaaneurysm</b>	<b>39</b>
<b>Dag 9 - EKG</b>	<b>42</b>
<b>Dag 10 - FoF</b>	<b>54</b>
<b>Dag 11 - Hypertoni, glomerulonefrit</b>	<b>67</b>
<b>Dag 12 - Njursjukdomar</b>	<b>75</b>
<b>Dag 13 - Lungsjukdomar</b>	<b>83</b>
<b>Övrigt (frågor som inte riktigt passar in)</b>	<b>107</b>

## Tentor

HT15 ordinarie

HT15 omtenta

VT16 ordinarie

VT16 omtenta

HT16 ordinarie

HT16 omtenta

Tentakompendium Vt14, HT14 och VT15

Tentakompendium VT12, HT12, VT13 och HT13

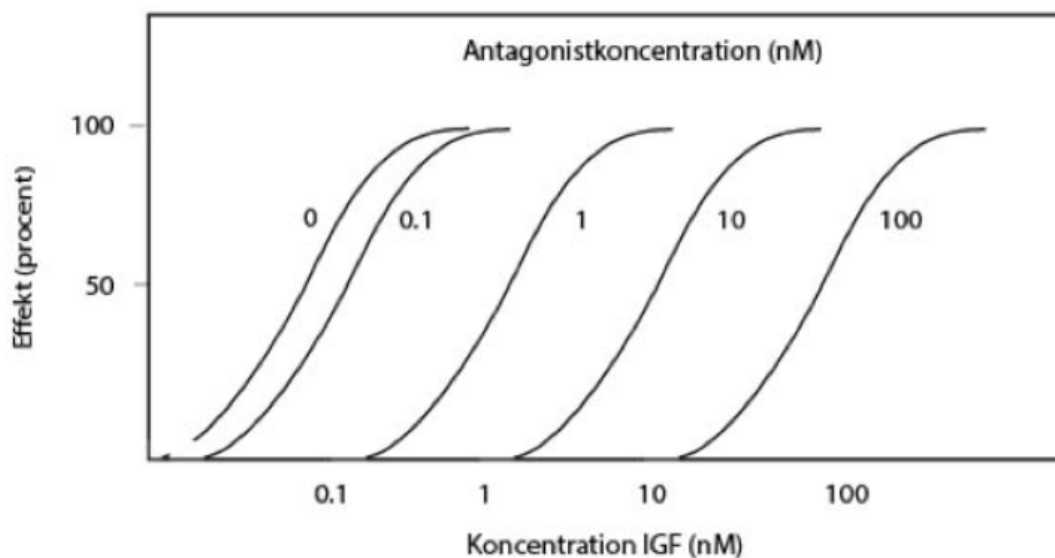
# Dag 1 - Farmakologi

## Ordinarie Ht15

### Fall 1- Anders

Den substans som ska prövas på Anders har visat lovande effekter i olika djurmodeller. Det är fråga om en IGF-1-receptor antagonist (IGF = insulin-like growth factor). Antagonisten har testats i experiment där fosforylering av ett IGF-1-receptorsubstrat mäts efter tillsats av agonisten IGF-1.

Denna graf visar effekt (fosforylering) på y-axeln. Varje kurva visar effekten i närvaro av en viss koncentration antagonist (0 till 100 nM). På x-axeln visas mängden IGF.



### Fråga 1:14a (1p)

Vad kallas denna typ av antagonist?

### Fråga 1:14b (1p)

Motivera varför du anser att substansen är denna typ av antagonist.

*Svarsförslag: kompetitiv antagonist. En ökad mängd IGF1 kan överkomma effekten av antagonisten varav man kan sluta sig till att dessa tävlar om samma bindningsställe.*

*T3: C16*

### Fråga 1:15 (1p)

IGF-1 receptorn har ingen beskriven egen effekt (den signalerar endast då agonisten IGF-1 är bunden till receptorn). Andra receptorer har egen effekter.

Vad kallas en substans som minskar effekten av en receptor under "baseline" (man ser

minskad aktivitet från receptorn när man inte har agonist närvarande)?

*Svarsförslag: invers agonist*

**Fråga 1:16 (1p)**

Under den kliniska prövningen får Anders den potentiella läkemedelskandidaten via intravenöst dropp. Det visade sig nämligen under den prekliniska utvecklingen av substansen (i olika försöksdjur) att administration per os ledde till mycket låga koncentrationer i plasma.

Vad kan vara möjliga förklaringar till detta?

*Svarsförslag: dåligt upptag i tarmen och/eller kraftig metabolism i levern.*

**Fråga 1:17 (2p)**

Under den kliniska prövningen får Anders den potentiella läkemedelskandidaten via intravenöst dropp. Det visade sig nämligen under den prekliniska utvecklingen av substansen (i olika försöksdjur) att administration per os ledde till mycket låga koncentrationer i plasma. Substansen togs upp i tarmen hos försöksdjuren men genomgick s.k. förstapassagemetabolism i levern. Detta är anledningen till de låga plasmakoncentrationerna vid administration per os.

Man kan komma runt problemet med förstapassagemetabolism genom att administrera substansen på andra sätt än att ge intravenösa injektioner. Ge fyra exempel på sådana administrationsvägar.

*Svarsförslag: subkutan injektion, rektal (supp), sublingual administration, dermal applikation.*

*T3: C15*

**Fråga 1:18 (2p)**

Under den kliniska prövningen försöker man begränsa användningen av andra läkemedel så mycket som möjligt. Detta beror på risken för s.k. Läkemedelsinteraktioner.

Man talar om två typer av läkemedelsinteraktioner, farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktioner. Beskriv hur dessa typer av interaktioner kan öka respektive minska effekten av Läkemedel.

*Svarsförslag: Farmakokinetiska interaktioner leder till ändrad plasmakoncentration. Ökad koncentration leder till ökad risk för biverkningar, minskad till nedsatt effekt.*

*Farmakodynamiska interaktioner innebär påverkan vid verkanstället (ex en receptor) där effekten kan ökas eller minskas.*

*T3: C19*

## Ordinarie Ht16 Blädder

**Fråga 2:1 (2 p)** Från FASS: "Biotillgängligheten för metoprolol efter intag av Metoprolol GEA Retard är 30-40%." Förklara vad biotillgänglighet innebär och beskriv kort hur den bestäms (beräknas).

Svarsförslag: Ett läkemedels biotillgänglighet är den del av den givna dosen som nått systemkretsloppet i oförändrad (aktiv) form. Anges som % av iv dos, i ex.  $AUC_{po}/AUC_{iv} = \%$  biotillgänglighet.

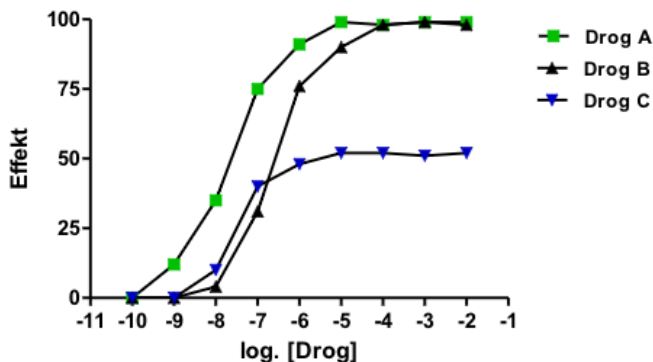
**Fråga 2:2 (2 p)** Vid långvarig eller upprepad läkemedelsbehandling kan effekten av behandlingen minska på grund av desensitering. Ge exempel på två olika mekanismer för receptor-desensitering.

Svarsförslag:

Två av dessa eller andra korrekta mekanismer:

- Minskat antal receptorer: internalisering av receptorer, minskad nysyntes
- Förändring av receptor molekyl – ändrad affinitet för liganden
- Förändring av kopplingsmolekyler – ändrad affinitet för G-protein
- Förändring av enzymaktiviteter: AC, GC, PLC.

**Fråga 2:3 (4 p)** Ange om påståendena nedan kan besvaras med JA, NEJ eller KAN EJ AVGÖRAS. Du måste motivera ditt svar för att få poäng. Förutsättningen är att Drog A, B och C binder samma receptor.



a) Drog A har högre affinitet till receptorn än drog C

Svar: kan ej avgöras

b) Drog A har högre potens än Drog B.

Svar: ja, lägre  $EC_{50}$ -värde

c) Drog C är en partiell agonist.

Svar: ja, kurvan planar ut med nå aldrig  $E_{max}$

d)  $EC_{50}$ -värdet för Drog C är ca  $10^{-6}$  enheter.

Svar: nej, avläses vid ca 25%

**Fråga 2:4 (3 p)** Benzodiazepiner är en viktig klass av läkemedel. Benzodiazepiner används för att behandla sömnsvärigheter, ångest samt även för preoperativ sedering.

- a) Benzodiazepiner binder till GABAA-receptorn. Vad är detta för typ av receptor?  
Svarsförslag: Ligandstyrd jonkanal för Cl<sup>-</sup>.

b) Benzodiazepiner är positiva allosteriska modulatorer av denna receptor. Läkemedlen saknar egen effekt. Förklara vad detta innebär på mekanistisk nivå och beskriv hur avsaknad av egen effekt påverkar läkemedlets säkerhetsprofil.

Svarsförslag: de förstärker effekten av transmittorn GABA med har ingen effekt i frånvaro av GABA; avsaknaden av egen effekt att konsekvenserna av överdosering blir mindre allvarliga jämfört med exempelvis barbiturater.

c) Hur kan det komma sig att olika substanser (diazepam, temazepam, oxazepam) som alla binder till samma receptor (har samma verkningsmekanism) kan ha skilda indikationer (diazepam används för preoperativ sedering, temazepam som insomningstablett, diazepam och oxazepam som ångestdämpande)?

Svarsförslag: Skillnaderna beror på olika farmakokinetik.

## Tentakompendium VT14, HT14 och VT15

Alla frågor dag 1, s 3

### Omtenta VT2016

Lars-Åke Andersson, 66 år, söker till vårdcentralen. Han kommer till besöket tillsammans med sin hustru. Lars-Åke har varit biologilärare på högstadie- och gymnasienivå. Han har haft disciplinproblem med eleverna och känt sig utsliten. Sedan 5 år är han sjukpensionär. Han klagar över trötthet som tilltagit "under senare tid". Han har haft torrhosta som tidvis varit besvärande. Lars-Åke rökte ett drygt paket cigaretter/dag under en period mellan 20 och 45 års ålder men lyckades sedan sluta röka.

På senare tid har han känt sig yr och fått svimningskänslor. Vid anamnesen framkommer att Lars-Åke druckit både vin och starksprit dagligen sedan mer 20 år. Hustrun uppger att det gått åt flera boxar rödvin varje vecka, något som mannen förnekar.

Lars-Åke har haft problem med högt blodtryck och tar metoprolol 100 mg på morgonen. Du tar blodtrycket och finner det vara 110/75. Hjärtat har regelbunden rytm, 52 slag per minut. Alkoholanamnesen får dig att misstänka att Lars-Åke har en nedsatt leverfunktion. Detta gör att du funderar över patientens serumkoncentrationer av metoprolol. Metoprolol intages i tablettform och metaboliseras av CYP2D6.

**Fråga 1:1 (2 p)** Resonera över sambanden mellan Lars-Åkes misstänkta leversjukdom och medicinering och hur detta kan påverka hans blodtryck .

*Svarsförslag: Metoprolol undergår första passage metabolism i levern. En försämrad leverfunktion kommer att minska metabolismen och öka plasmanivåer av läkemedlet. Detta kan förklara det för åldern låga blodtrycket (speciellt lågt med tanke på de tidigare problemen med hypertoni).*

T3: C15

Lars-Åke sätts in på behandling med "konventionell cytostatika", cisplatin i kombination med vinorelbin. Cisplatin är ett DNA-skadande läkemedel och vinorelbin är en tubulinhämmare.

**Fråga 1:12 (2 p):** Hur påverkar respektive typ av läkemedel Lars-Åkes tumörcellers tillväxt?

*Svarsförslag: Cisplatin orsakar DNA skador. Tumörceller prolifererar vilket gör dem mer känsliga. Tumörceller har extra svårt att hantera DNA skador: p53 defekter leder till att proliferation inte avbryts via p21 CDK inhibition. Tubulinhämmare stör mitosen, något som prolifererande celler är känsliga för.*

T3: C12

Tyvär ger kemoterapibehandlingen endast begränsad effekt. Vid uppföljning efter 3 månader

ses ingen krympning av tumören och patienten bedöms inte vara i tillräckligt bra skick för att få fortsatt behandling med cisplatin + vinorelbin.

En ny biopsi tas från Lars-Åkes tumör. Man ser inte någon ytterligare mutation i EGFR som skulle kunna förklara varför erlotinib inte längre förhindrar tumörcellväxt. Däremot ser man amplifiering av en annan receptor som kallas c-MET. Detta kan leda till stimulering av samma signalkaskader som EGFR. Erlotinib är således inte längre verksamt. Lars-Åke erbjuds nu att ingå i en klinisk studie för prövning av c-MET-hämmaren nilsholgeromib. c-Met (kallas även hepatocyte growth factor receptor, HGFR) är en tyrosinkinasreceptor. Proteinet har (i) ett substratbindningsställe, (ii) ett bindningsställe för ATP och (iii) ett bindningsställe för liganden HGF.

Man vet följande om substansen:

- Nilsholgeromib hämmar fosforylering av peptidsubstratet i närvaro av mycket höga (millimol) koncentrationer ATP.
- Nilsholgeromib hämmar fosforylering av peptidsubstratet även om mängden ligand (HGF) ökas.
- Hämmningen av fosforylering av peptidsubstratet av nilsholgeromib kan överkommas genom att mängden peptidsubstrat ökas.

**Fråga 1:13: (2 p):** Resonera kring troliga verkningsmekanismer för nilsholgeromib.

*Svarsförslag: Det mest troliga är att substansen NH är en kompetitiv antagonist som binder till samma ställe på c-Met som substratet. Kompetitiv hämmare, substratanalog. Tävlrar inte med ligand eller ATP. Andra möjligheter är osannolika och bör motiveras (ex. så måste man förutsätta att ATP och HGF tillsatts före substansen NH under experimentet och att NH är mkt starkt irreversibel (låg off-rate)).*

*Av sammahanget framgår att det är frågan om ett läkemedel, inte ett annat enzym (som f.ö. inte skulle kunna tränga in i cellen).*

T3: C16

Nilsholgeromib ges i tablettform.

**Fråga 1:14 (2 p):** Redogör för faktorer som påverkar upptag av nilsholgeromib från tarmen.

*Svarsförslag: LM faktorer: löslighet, parikelstorlek, saltform, joniseringsform, beredningsform, drugstability i GI. Vårdfaktorer: transportprocesser, magtömning, tarmrörelser, blodflödet till GI, mat (utskrivet att frågan gäller upptag från tarmen, 1:a passage metabolism i levern efterfrågas inte).*

T3: C15

# Ordinarie VT2016

## Fall 2 - Anna 17 år (37 p)

Vid allergisk astma kommer allergen att aktivera antigen-presenterande celler (APC), vilket leder till en aktivering av lymfocyter och en rekrytering av leukocyter till lungan, särskilt eosinofiler. Olika interleukiner kommer att inducera en ökad produktion av immunglobulin E (IgE), vilka binder till receptorer på ytan av mastceller och basofiler. I närvaro av allergen frisätts sedan mediatorer, som kommer att inducera bronkkonstriktion, ett förstärkt inflammatoriskt svar och slutligen en kronisk skada på luftvägarna.

**Fråga 2:3 (4 p)** Ett astmaanfall, som du misstänker att Anna ibland drabbas av, kan behandlas med inhalationer av så kallade beta-2-stimulerare eller beta-2-agonister. Ge en detaljerad beskrivning hur sådana läkemedel medierar sin relaxerande effekt på glatta muskelceller i luftvägarna.

**Svarsförslag:** Den aktiverade  $\beta_2$  adrenerga receptorn kopplas till ett stimulerande G-protein på "adenyl(yl/at) cyclase". Detta enzym producerar den viktiga second messenger molekylen cykliskt adenosin monofostfat (cAMP). I lungan kommer sedan cAMP, främst genom sin verka på protein kinas A (PKA) att minska koncentrationen av  $Ca^{2+}$  i cellen (minskad frisättning av  $Ca^{2+}$  från och ökat återupptag till det endoplasmatiska retiklet) och göra MLCK mindre aktivt genom att fosforylera detta. Dessutom kommer  $\beta_2$  agonisten att leda till öppnande av  $Ca^{2+}$ -aktiverade  $K^+$  kanaler med stor konduktans och därmed verka för hyperpolarisation av den glatta muskelcellen vilket motverkar  $Ca^{2+}$  inflöde från spänning känsliga  $Ca^{2+}$  kanaler. Kombinationen av en minskad mängd intracellulärt  $Ca^{2+}$ , hyperpolarisation och en nedreglerad aktivitet hos MLCK leder till relaxation av den glatta muskelcellen och bronkdilatation.

## Omtenta HT2016

### Fråga 2:5

Kärnreceptorer är ligand-aktiverade transkriptionsfaktorer. En rad viktiga läkemedel aktiverar eller hämmar dessa receptorer. Klass I receptorer finns i cytoplasman och bildar dimerer efter bindning av ligand; klass II receptorer finns i cellkärnan och bildar heterodimerer.

a) Beskriv mekanismerna för hur inaktiva klass I receptorer i cytoplasman aktiverar genexpression efter ligandbindning. (2 p)

**Svarsförslag:** receptorerna förekommer bundna till chaperoner (Hsp90) i cytoplasman. Ligandbinding "frigör" receptorerna från Hsp90, receptorerna transporteras sedan till kärnan där de binder till specifika element i DNA.

b) Klass II receptorer binder heterodimerer med RXR. Vad står RXR för? (0,5 p)

**Svarsförslag:** retinoidreceptorn

### Fråga 2:6

a) Tamoxifen är en antagonist till en specifik kärnreceptor. Vilken? (0,5 p)

**Svarsförslag:** östrogenreceptorn

En av biverkningarna som ses vid tamoxifenbehandling är en ökad risk för uteruscancer. Detta beror på en agonisteffekt.

b) Förklara hur tamoxifen kan vara en antagonist i vissa vävnader och en agonist i andra. (1p)

**Svarsförslag:** detta tros bero på olika förekomst av transkriptionella co-regulatorer i olika vävnader. I bröstepitel leder detta till en antagonistisk effekt, i uterus och ben till agonism.

### Fråga 2:7

Omeprazol är ett mycket välanvänt läkemedel mot halsbränna och sura uppstötningar. Substansen är en hämmare av parietalcellernas H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPas.

a) Omeprazol binder kovalent till en nukleofil aminosyra i målproteinet. Vilken aminosyra är det fråga om? (1 p)

**Svarsförslag:** cystein

b) Vilken blir den farmakodynamiska konsekvensen av en kovalent bindning? (1 p)

**Svarsförslag:** Irreversibel hämning och en långverkande effekt.

### Fråga 2:8

Myc är en komponent i cellens signaleringssystem, nödvändigt för proliferation av cancerceller.

a) På vilken nivå (membran-cytoplasma-kärna) verkar Myc? (0,5 p)

**Svarsförslag:** kärna

b) Vad har proteinet för funktion? (1 p)

**Svarsförslag:** transkriptionsfaktor

Myc är överuttryckt i flera typer av tumörer.

c) Beskriv två olika mekanismer som leder till överuttryck. (1 p)

**Svarsförslag:** translokationer (ex Ig), amplifiering

Funktionen av Myc regleras genom att proteinet bildar heterodimerer med ett annat protein.

d) Vad heter detta protein? (0,5 p)

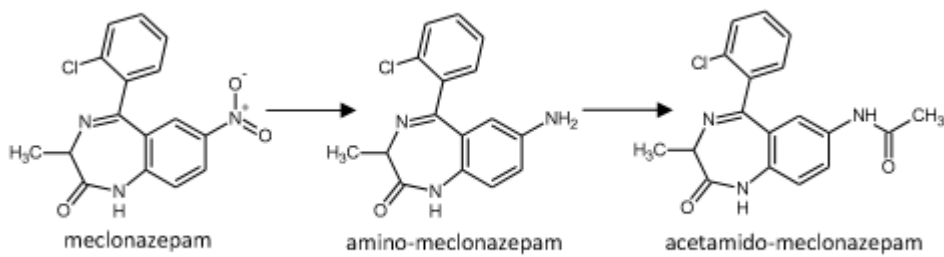
**Svarsförslag:** Max

### Fråga 2:10

Nya psykaktiva substanser säljs idag illegalt via internet. En stor risk med dessa är att de inte genomgått någon typ av toxicitets, farmakokinetik eller metabolism studier innan de säljs som internetdroger. Nya data har visat att meklonazepam (en benzodiazepin som missbrukas) metaboliseras i huvudsak i två steg.

Vad kallas dessa två typer av reaktioner som meklonazepam genomgår? Vad har respektive reaktion för funktion (avseende metabolism och avlägsnande av substansen)? (2 p)





**Svarsförslag:**

*Fas I reaktioner, denitroferering alt redoxreaktioner*

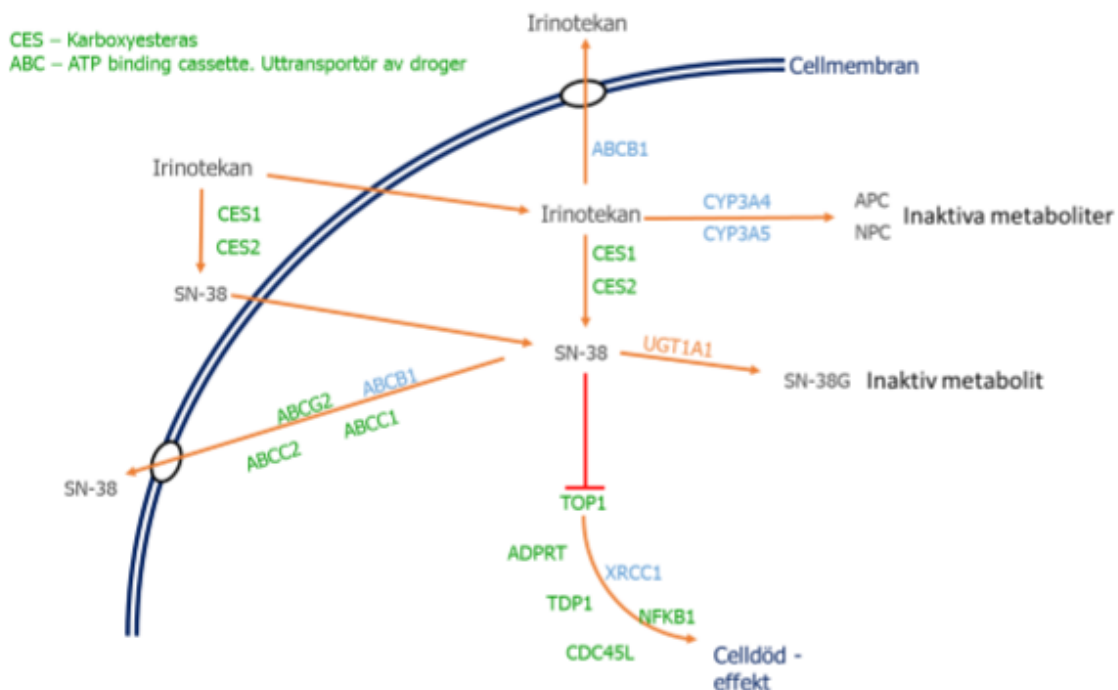
*Fas II reaktioner, acetylering alt konjugeringsreaktioner*

*Funktionen av Fas I reaktioner är att skapa angreppspunkter för vidare metabolism;*

*Funktionen av Fas II reaktioner är att öka substansens vattenlöslighet för vidare sekretion*

**Fråga 2:11**

Irinotekan är ett cytostatika som framförallt används vid behandling av avancerad kolorektalcancer. Nedan finns en schematisk bild av metabolismen och transporten av irinotekan samt hur det har sin verkan i cellen intracellulärt. Effekten och biverkningarna av irinotekan kan påverkas av interaktioner med andra läkemedel och genetiska varianter i de metaboliserande enzymerna. Vid för hög effekt av irinotekan så fås framförallt neutropeni hos patienterna.



**a)** Vad händer med effekten av Irinotekan och varför om man samtidigt skulle administrerar en kraftig CYP3A4/CYP3A5 inhibitor? (1 p)

**Svarsförslag:** *Inhibition av CYP3A4/CYP3A5 ger ökade koncentrationer av den aktiva metaboliten SN-38, vilket resulterar i ökad effekt och neutropeni.*

b) Vad händer med effekten av Irinotekan och varför om man samtidigt administrerar en kraftig inhibitor av CES-1/CES-2? (1 p)

**Svarsförslag:** *Inhibition av CES-1/CES-2 ger minskad koncentrationer av den aktiva metaboliten SN-38, vilket resulterar i utebliven eller minskad effekt.*

c) Vad händer med effekten av Irinotekan och varför om patienten har en genetisk variant i UGT1A1 som ger lägre enzymatisk aktivitet? (1 p)

**Svarsförslag:** *Har patienten en genetisk variant av UGT1A1 som ger lägre enzymaktivitet bryts inte den aktiva metaboliten SN-38 ned vilket resulterar i ökad effekt och neutropeni.*

## Fråga 2:12

Temperaturreglering är en viktig del i kroppens homeostas.

a) Ge ett exempel på endogen antipyretisk substans och beskriv kortfattat hur den verkar. (1,5 p)

**Svarsförslag:** *Exempel är glukokortikoider som via HPA-axeln inhiberar pyrogena cytokiner, t ex IL-1. Eller antiinflammatoriska cytokiner, t ex IL-10, som också inhiberar pyrogena cytokiner.*

b) Ge ett exempel på exogen antipyretisk substans och beskriv kortfattat hur den verkar. (1,5p)

**Svarsförslag:** *Acetylsalicylsyra som hämmar COX, därmed uteblir effekten på hypothalamus via utebliven stimulering av PGE2 i hjärnans endotel.*

## Tentakompendium VT12, HT12, VT13 och HT13

Alla frågor dag 1

## Dag 2 -

## Vävnadsskada/adaptation/regeneration/cell stressrespons/åldrande

## Omtenta Ht15

Fall 1 – Stefan 55 år (39p)

Stefan är fortfarande inte nöjd efter du berättat för honom om vad ärr i njurvävnad är. Han

har läst att när en lever skadas, så kan levern växa ut igen. Stämmer det? Varför kan då inte njurar göra på samma sätt?

**Fråga 1:16 (3p)** Formulera ett utförligt (från vävnadsnivå till molekylnivå) svar på Stefans två frågor. Använd medicinsk fackterminologi för ditt svar!

Svarsförslag: Saknas.

## Ordinarie Ht16 Blädder

**Fråga 2:14 (2 p)** Programmerad celledöd medieras av två olika typer av caspaser. Hur är de två typerna olika? Inkludera ett exempel på ett caspas från vardera grupp.

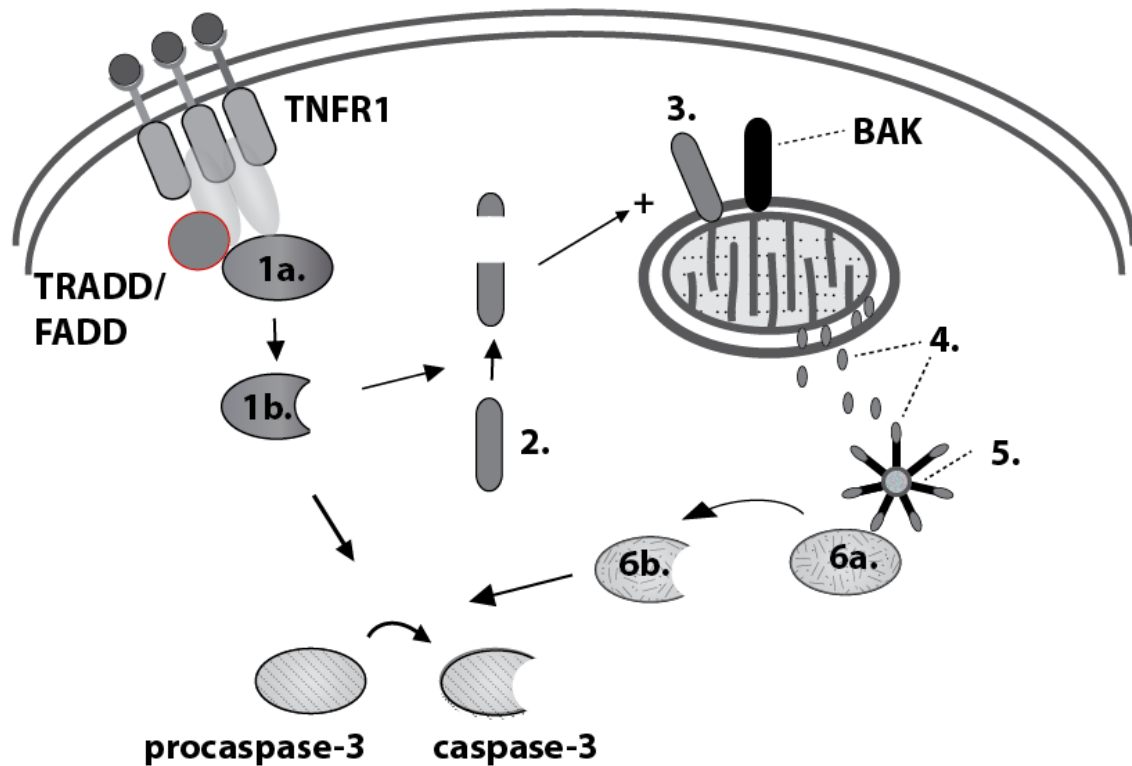
Svarsförslag: Initierande (initiator) caspaser (2,8,9,10) klyver inaktiva pro-former av effektor caspaser. Effektor (executioner) caspaser (3,6,7) klyver intracellulära substrater som leder till Apoptos. Alternativt kan man tänka sig den mitokondriella vägen (via cytokrom C och caspas 9) och dödsreceptorvägen (visa FasL, FADD och caspas 8).

## Tentakompendium VT14, HT14 och VT15

Allt dag 2, s 5

## Omtenta VT2016

**Fråga 1:2 (3 p):** I schemat nedan finns olika proteiner utritade med var sitt nummer. Namnge dessa och beskriv kort respektive proteins funktion.



Svarsförslag: Caspase-8/Bid (BH3-only protein)/Bax/cytokrom c/Apaf1 (apoptosom)/caspase-9

T3 : C23

Provsvaren visar bl.a. på sänkta albuminnivåer, förhöjda nivåer bilirubin, förhöjd PK-INR (protrombin-komplex) samt förhöjda transaminasnivåer (ALAT) i plasma.

**Fråga 1:3 (1 p):** Förändrade nivåer proteiner och andra makromolekyler i plasma har olika förklaringsgrunder.

Lars-Åkes förhöjda värden av bilirubin och ALAT vid leversjukdom beror på helt olika mekanismer. Förklara den principiella skillnaden.

Svarsförslag: Förhöjt ALAT beror på akut cellmembranskada och läckage av protein, förhöjt bilirubin beror på försämrad leverfunktion.

T3: C23

**Fråga 1:4 (1 p):** Både apoptos och nekros kan leda till frisläppning av intracellulära proteiner men det finns en principiell skillnad i hur effektiv frisättningen blir beroende på "dödsmekanism" (apoptos eller nekros). Förklara denna skillnad.

Svarsförslag: Vid nekros läcker det cellulära proteininnehållet ut i sin helhet, vid apoptos kommer apoptotiska kroppar att bildas där fosfatidylserin exponeras på cellmembranen.

Detta leder till de apoptotiska kropparna fagocyteras av makrofager. Apoptos leder alltså till mindre frisläpp av intracellulärt protein (vilket sannolikt är en viktig anledning till att organismen utvecklat apoptos).

T3: C23

# Omtenta HT2016

## Blädder

### Fråga 2:9

Åldrandet beror på flera olika samverkande mekanismer varav försämrade funktion hos mitokondrierna, som leder till ökad oxidativ stress, är en sannolik teori. Det finns dock intracellulära system för att skydda mot oxidativ stress som innefattar både enzymer och småmolekyler.

a) Förklara begreppet oxidativ stress. (2 p)

b) Ge exempel på ett intracellulärt enzym som skyddar mot oxidativ stress samt vilken reaktiv molekyl som är substrat. (1 p)

### Svarsförslag:

a) Oxidativ stress uppstår då oxidativa processer (produktion av fria radikaler) överväger mot de antioxidativa och orsakar skador på cellens makromolekyler.

b) Exempelvis kan man nämna Superoxid dismutas (SOD) med substratet superoxidjon radikal, katalas med substrat väteperoxid, glutationperoxidas olika typer av peroxider som substrat, m fl.

## Dag 3 - Atypi, tumörer, hallmarks, behandling, APC, genetiska förändringar

### Ordinarie Ht15 MEK

#### Fall 1

En tumörs utseende, i det här fallet handlar det om att tumören är kärlik och växer in i njurvenen, kan benämnas dess fenotyp. En tumörs fenotyp förklaras av en mängd olika faktorer, bl.a. av olika genetiska förändringar. Den vanligaste genotypiska förändringen vid klarcellscarcinom är att en gen som kallas VHL är inaktiverad (VHL står för von Hippel-Lindau.)

Om det protein som VHL kodar för är defekt kommer det leda till ökat uttryck av proteinet HIF-1 $\alpha$ .

#### Fråga 1:5 (1p)

Vad står HIF för?

#### Svarsförslag: hypoxia inducible factor

T3: C21, C30

VHL defekter leder till ökat uttryck av proteinet HIF-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ ). I normala celler så ökar mängden HIF-1 $\alpha$  vid hypoxi. I klarcelliga tumörer med defekt VHL är halten HIF-1 $\alpha$  hög utan att förhållandena behöver vara hypoxiska.

**Fråga 1:6a (2p)**

Beskriv mekanismen för hur HIF-1 $\alpha$  nivåerna regleras i friska celler under normala och hypoxiska betingelser.

**Fråga 1:6b (2p)**

Beskriv också hur en defekt funktion av VHL ger ökat uttryck av HIF-1 $\alpha$ ?

**Svarsförslag:** I närvaro av syre hydroxyleras HIF-1 $\alpha$  av ett hydroxylas (PHD). Detta leder till nedbrytning av HIF-1 $\alpha$  genom att enzym kodat av VHL binder och fäster ubiquitin på HIF-1 (enzymet är ett E3 ligas). Ubiquitinerat HIF-1 bryts ned av proteasomen. Vid hypoxi så kommer HIF-1 $\alpha$  att hydroxyleras i mindre grad och därmed också ubiquitineras i mindre grad och mindre nedbrytning leder till högre koncentration av proteinet i cellen.

Om VHL inte fungerar kommer HIF-1 $\alpha$  inte att brytas ned i vanlig ordning utan det blir höga nivåer även under normoxiska förutsättningar.

T3: C21, C30

**Fråga 1:7 (1p)**

HIF-1 $\alpha$  fungerar tillsammans med HIF-1 $\beta$  som en transkriptionsfaktor som reglerar uttryck av ett flertal gener. En gen reglerad av denna transkriptionsfaktor leder till produktion av en faktor som är trolig förklaring till att Anders tumör är så kärlik. Vilken faktor handlar det om?

**Svarsförslag:** VEGF (vascular endothelial growth factor)

T3: C21, C30

Ökad angiogenes från VEGF gör att Anders tumör har kunnat växa sig stor. Den okontrollerade tillväxten beror även på att cancercellerna har defekter i sina system för cellcykelkontroll. Detta beror i sin tur på bl.a. aktivering av så kallade "onkogener".

**Fråga 1:8 (2p)**

Vissa onkgener överuttrycks på mRNA nivå. Detta överuttryck kan ske via olika mekanismer. Beskriv två sådana mekanismer.

**Svarsförslag:** (i) mutationer i genens promotor som leder till ökad mRNA produktion  
(ii) translokationer som gör att genen hamnar under annan transkriptionell kontroll (ex cmyc/lg)  
(iii) genamplifieringar (HER2, EGFR)

T3: C30

Anders opereras för att avlägsna tumören i höger njure. Vid operationen avlägsnades njurtumören med god marginal och man samlade även ett antal regionala lymfknotor. Tumör och lymfkörtlar sänds till patolog för histologisk analys.

Tumören klassificeras preliminärt som T1bN1M0.

**Fråga 1:9 (1p)**

Vad står "T", "N" och "M" för?

**Svarsförslag:** T = relaterar till storleken på primärtumören; N = regionala lymfkörtlar

(Nodes); M = fjärrmetastaser)

T3: C32

Anders remitteras till onkologen för vidare behandling. Med tanke på att regional spridning konstaterats så övervägs medikamentell behandling. Det är dock så att klarcellscarcinom svarar mycket dåligt på konventionella cytostatika. En möjlig anledning till detta är överuttryck av BCL2, något som förekommer i upp till 70% av alla klarcellscarcinom.

### Fråga 1:10 (2p)

På vilket sätt kommer ett ökat BCL2 uttryck att minska känslighet för cytostatika?

**Svarsförslag:** *BCL2 är ett antiapoptotiskt protein som sitter i det yttre mitokondriemembranet. Högt uttryckt kommer att leda till mindre benägenhet för celler att gå i apoptos och därmed leda till minskad känslighet för olika läkemedel som inducerar apoptos.*  
T3: C30

Anders behandlas med Sorafenib, ett av få läkemedel som har en viss terapeutisk effekt vid njurcancer. Detta är en bredspektrum tyrosinkinashämmare och räknas som en "målspecifik terapi" ("targeted therapy").

### Fråga 1:11 (2p)

Beskriv den principiella skillnaden mellan "konventionell kemoterapi" och "målspecifik terapi".

**Svarsförslag:** *kemoterapi är inte "cancerspecifik", det terapeutiska fönstret beror på skillnad i känslighet mellan prolifererande tumörceller och icke-delande normala celler. Tyvärr är cyklade normala celler känsliga. Målspecifik terapi baseras på cancerspecifika proteiner (BCR-ABL, muterat RAS), överuttryckta receptorer (HER2) mm (finns en gråzon här).*  
T3: C12

Anders återkommer onkologen efter 3 månaders behandling med Sorafenib och remitteras till en MR undersökning. Tyvärr hittar radiologerna en förändring på en av ryggkotorna (vertebra L4). Metastasen till vertebra L4 räknas som fjärrmetastas. Hos njurcancerpatienter ser man ofta just metastaser i benvävnad samt även lungmetastaser.

### Fråga 1:12 (2p)

Resonera över möjliga anledningar till att metastaser ses i dessa lokaler (ben och lunga) baserat på anatomiska faktorer och biologiska mekanismer.

**Svarsförslag:** *lungan är första kapillärbädd "nedströms" från njuren och tumörceller riskerar att fastna där. Benvävnad är överrepresenterad som metastaslokal för ett stort antal tumörer och representerar en typiskt god "jordmån" enligt Pagets "seed-and-soil" hypotes. Det finns god tillgång till tillväxtfaktorer i stroma.*  
T3: C31

## Omtenta VT2016

**Fråga 1:5 (2 p):** Nämn tre olika egenskaper i den histologiska bilden som beaktas vid gradering av tumörer.

*Svarsförslag: Gradering: vävnadsaplasi, differentieringsgrad i vävnaden, plus två av följande: mitoser, kärnatypier (storlek), nukleoler, hyperkromasi, nekroser.*

T3: C32

**Fråga 1:6 (3 p):** p53 är en klassisk tumörsuppressorgen, benägen på kromosom 17. Förklara hur en skada på DNA förmedlas av p53 till att cellproliferation avstannar (från DNA skada till de proteiner som kontrollerar cellcykeln).

*Svarsförslag: p53 signalering vid DNA skada.*

*ATM aktivering eller "p53 modifiering"*

*Transkription och translation p21*

*CDK inhibering*

*Hämmande av pRB fosforylering*

*E2F*

T3: C30

**Fråga 1:7 (2 p):** Förklara hur en nedärvd mutation i en tumörsuppressorgen kan leda till cancerutveckling. Förklara också hur det kan komma sig att vissa individer med nedärvda tumörsuppressorgenmutationer kan leva ett helt liv utan att få cancer.

*Svarsförslag: celler har ju i de flesta fall två kopior av varje gen. En mutation i en tumörsuppressorgen leder därför oftast inte till en förändrad funktion. Den "friska kopian" kan dock förloras under celledelning (nondisjunction). Detta leder då till en defekt funktion. Eftersom 4-5 eller fler genetiska förändringar krävs för malign omvandling så är inte penetransen för en tumörsuppressormutation 100%.*

T1: C3, T3: C30

**Fråga 1:8 (2 p):** Varför behövs ett speciellt enzym för att syntetisera DNA vid telomererna? Varför klarar inte normalt DNA polymeras detta?

*Svarsförslag: DNA syntetiseras 5' - 3'. Det går utmärkt att syntetisera den ena strängen till dess ände, men den s.k. lagging strand syntetiseras från RNA primers (genom enzymet primase). Även om primase skulle kunnat initiera syntes längst ut vid 3' änden på templatet skulle inte RNA primers kunnat ersättas med DNA. hTERT har ett eget RNA templat som tjänar som templat för syntes.*

*(hTERT syntetiserar inte 3' - 5', namnet kommer av att enzymet använder RNA som mall)*

T1: C14, T3: C30

**Fråga 1:9 (2 p):** Vilken av de s.k. "hallmarks of cancer" påverkas av att telomerasuttrycket uppreglas? Förklara för Lars-Åke hur cancerceller kan uppreglara uttrycket av telomeras!

*Svarsförslag: Hallmark: obegränsad proliferativ potential (undgå senescens). Finns mängder med mekanismer för uppreglering av genuttryck (translokation, amplifiering, promotormutation, epigenetik har alla beskrivts)*

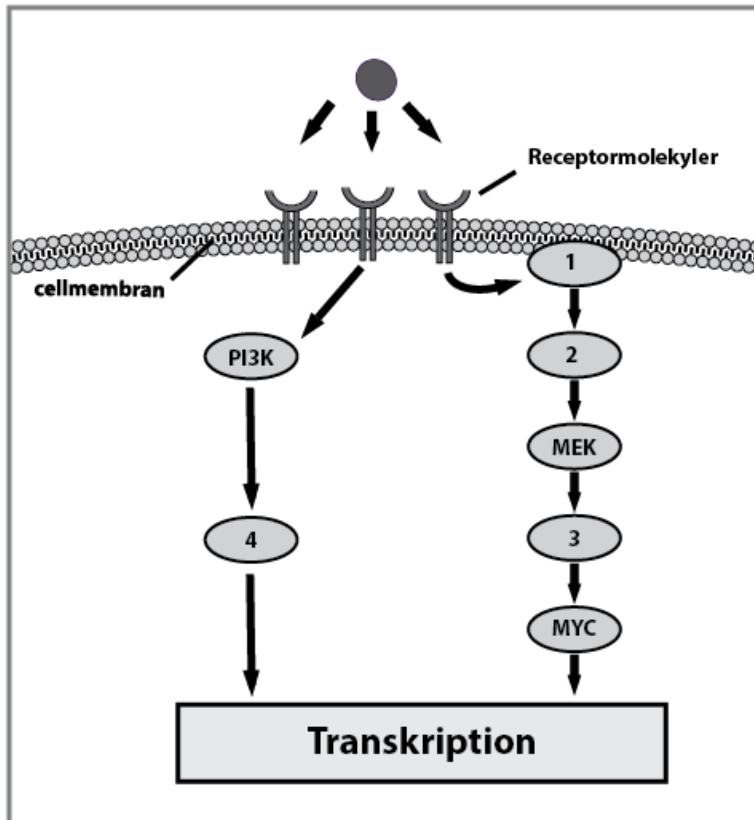


T3: C25, C30

Lars-Åke vill veta hur erlotinib verkar och du förklarar att det är en hämmare av EGFR. Genom att hämma EGFR minskar nedströms signalering.

**Fråga 1:10a (2 p):** Namnge de olika komponenterna i signalsystemen nedströms om EGFR som visas i bilden.

**Fråga 1:10b (2 p):** De flesta av komponenterna i signalkedjan är enzymer med ett viktigt undantag. Vilket? Vad heter detta protein och hur regleras det?



Svarsförslag:

a) Ras, Raf, ERK, AKT (eller mTOR)

b) Tanken var att det var fråga om vilken av de 4 efterfrågade komponenterna inte var ett kinase. Detta var #1 = Ras. Då skulle aktivering genom binding av GTP (p21 Ras är ett litet G-protein) vara korrekt svar. I bilden finns även Myc med, och det är en transkriptionsfaktor och Myc får också anses vara ok svar.

Ras/aktivering genom GDP>GTP

T1: C11, T3: C12

**Fråga 1:11 (3 p):** Beskriv principerna för hematogen metastasering (fjärrmetastaser). Hur påverkar primärtumörens lokalisering metastaseringsmönstret? Hur påverkar primärtumörens egenskaper metastaseringsmönster?

Svarsförslag: Beskrivning av metastaseringsprocessen

Anatomi (dvs att metastaser tenderar att sitta i första nedströms kapillärbädd (vilket inte är det samma som organ)

Seed and soil mekanismer: adhesion, tillväxtfaktorer

## Ordinarie Ht16 Blädder

**Fråga 2:5 (1p)** Antikroppar mot EGFR (epidermal growth factor receptor) används för behandling av coloncancer. Alla patienter behandlas dock inte med EGFR antikroppar utan endast de vars tumörer inte har mutationer i KRAS. Förklara hur det kan komma sig att proliferationen av tumörceller med KRAS-mutationer inte påverkas av EGFR antikroppar.

Svarsförslag: KRAS ligger "nedströms" om EGFR i MAPK-signalvägen. Mutation i KRAS kommer leda till konstitutiv signalering som inte påverkas av hämning "uppströms".

**Fråga 2:11 (3 p)** Namnge och beskriv 3 olika typer av mutationer.

Svarsförslag: Här kan det finnas många olika korrekta svar, exempelvis bassubstitution (silent, missense, nonsense), deletion/insertion, translokation, frameshift, m.m. För full poäng krävs rätt benämning med korrekt beskrivning.

**Fråga 2:12 (3 p)** Utifrån dina generella kunskaper om mutationer och dess effekter på protein-funktion, beskriv två olika sätt som en mutation (till exempel vid ärftlig sjukdom) skulle kunna bidra till ett kroniskt inflammatoriskt tillstånd.

Svarsförslag: Det finns många olika korrekta svar men utgångspunkten är att studenten beskriver att mutation leder till förändrat uttryck/funktion av ett protein med immunreglerande funktion, t.ex. toleransutveckling, aktivering av T-celler, antigenpresentation m.m. För full poäng krävs två olika förslag med förståeligt resonemang (loss-of-function/gain-of-function). Bakomliggande orsaken till systemiska autoimmuna sjukdomar är ofta defekter i det adaptiva immunförsvaret, framför allt i så kallade mönster-igenkänningsreceptorer. NLR familjen (nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat-containing family) är en grupp av proteiner som är viktiga för patogen-igenkänning men är också involverade i processer såsom vävnadshomeostas och apoptos.

**Fråga 2:13 (2 p)** Cancer är en sjukdom som ofta beror på mutationer i gener som kodar för proteiner som styr celltillväxt. Mutationer i tumörsuppressorgener kan nedärvas från den ena föräldern och ger då en ökad risk för cancersjukdom. Mutationer i onkogener nedärvs däremot sällan.

- a) CDKN2A-genen (kodande för proteinet p16, en hämmare av cyklin-beroende kinaser) är en så kallad suppressorgen. Individer som nedärver en defekt CDKN2A-gen löper risk för att få olika former av maligniteter, framför allt melanom. Trots att alla celler i kroppen har en defekt CDKN2A-gen så canceromvandlas endast ett fåtal celler i kroppen. Hur kan det komma sig?

Svarsförslag: Effekten är recessiv på cellnivå då de allra flesta celler har en fungerande CDKN2A-allel. På organismnivå kommer ett antal celler förlora den andra CDKN2A allelen.

Detta leder dock inte omedelbart till cancer: ytterligare genetiska förändringar måste tillkomma och det kommer att finnas många celler med defekt CDKN2A funktion som inte blir neoplastiska.

b) Förklara varför mutationer i onkogener sällan nedärvs.

**Svarsförslag:** Effekten blir dominant på cellnivå, alla celler som uttrycker genen kommer att påverkas (från tidigt embryo) och detta kommer oftast att störa embryonalutvecklingen. Inte förenligt med organogenes och liv.

## Tentakompendium VT14, HT14 och VT15

Dag 4, s 13

### Omtenta HT2016

#### Fråga 2:3

I histologisk diagnostik av maligna sjukdomar ingår ofta gradering av tumören.

a) Vad är graderingen en reflektion på? (1 p)

**Svarsförslag:** *hur pass väldifferentierad tumören är/hur mycket den liknar ursprungsvävnaden.*

b) Om man tar exemplet adenocarcinom, ge förslag på två saker som patologen skulle kunna undersöka med mikroskopet för att avgöra om tumören är låggradig eller höggradig. (2 p)

**Svarsförslag:** *adenocarcinom = derivat från körtelvävnad. Låggradiga tumörer (väldifferentierade) liknar ursprungsvävnaden, bildar körtelstrukturer, uppvisar intracytoplasmisk slemförekomst, och ofta ej så uttalad cellulär atypi.*

#### Fråga 2:4

Många tumörer undersöks också för att kartlägga olika prognostiska och prediktiva faktorer. I bröstcancer till exempel, används proliferationsmarkören Ki-67 som prognostisk faktor.

a) Vad är en prognostisk faktor? (1 p)

**Svarsförslag:** *prognostisk = vägledande om sjukdomsförloppet*

b) Förklara utifrån ett tumörbiologiskt perspektiv hur en proliferationsmarkör som Ki-67 skulle kunna användas som en prediktiv faktor. (2 p)

**Svarsförslag:** *prediktiv = ger information om sannolikheten att patienten kommer att svara på en viss behandling. Man kan tänka sig att olika onkologiska läkemedel slår olika bra på olika tumörer beroende på hur hög andel prolifererande celler det finns i tumören. Om man kan genom vetenskapliga studier bevisa att det finns skillnader i behandlingsrespons hos*

*patienter vars tumörer skiljer sig i Ki67 (proliferativt index) kan man använda denna som en prediktiv faktor för att i förväg kunna identifiera ("prediktera") de patienterna som har nytta av behandlingen.*

## Tentakompendium VT12, HT12, VT13 och HT13

Dag 4 fråga: 1-19

### Dag 4 - Inflammation, ärr/sårläkning, hypersensitivitet, SLE, stress

#### Ordinarie Ht16 Blädder

**Fråga 2:8 (1 p)** Vilka är de bakomliggande mekanismer som leder till ett mononukleärt cellinfiltrat vid kronisk inflammation?

Svarsförslag: Rekrytering och extravasering av cirkulerande monocyter/lymfocyter via chemotaxi, aktivering av vävnadsmakrofager via cytokiner (IFN- $\gamma$ ), aktivering av T-lymfocyter.

**Fråga 2:9 (1 p)**

Vilka är de bakomliggande mekanismer som leder till vävnadsdestruktion vid kronisk inflammation?

Svarsförslag: Frisättning av proteaser och toxiska syremetaboliter.

**Fråga 2:10 (1 p)** Vilka är de bakomliggande mekanismer som leder till fibros vid kronisk inflammation?

Svarsförslag: Frisättning av tillväxtfaktorer (PDGF, FGF, TGF $\beta$ ), fibroblastproliferation, angiogenes, remodellering genom kollagenaser.

**Fråga 2:12 (3 p)** Utifrån dina generella kunskaper om mutationer och dess effekter på protein-funktion, beskriv två olika sätt som en mutation (till exempel vid ärftlig sjukdom) skulle kunna bidra till ett kroniskt inflammatoriskt tillstånd.

Svarsförslag: Det finns många olika korrekta svar men utgångspunkten är att studenten beskriver att mutation leder till förändrat uttryck/funktion av ett protein med immunreglerande funktion, t.ex. toleransutveckling, aktivering av T-celler, antigenpresentation m.m. För full poäng krävs två olika förslag med förståeligt resonemang (loss-of-function/gain-of-function). Bakomliggande orsaken till systemiska autoimmuna sjukdomar är ofta defekter i det adaptiva immunförsvaret, framför allt i så kallade mönster-igenkänningsreceptorer. NLR familjen (nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat-containing family) är en grupp av

proteiner som är viktiga för patogen-igenkänning men är också involverade i processer såsom vävnadshomeostas och apoptos.

**Fråga 2:15 (2 p)** Beskriv de bakomliggande mekanismer som framkallar sjukdom vid amyloidos.

**Svarsförslag:** Lösliga prekursor-proteiner ackumuleras till olösliga fibriller som ansamlas främst extracellulärt men också intracellulärt. SAA cirkuleras och kan ansamlas i många olika organ, främst njure, lever och mjälte. Ansamlingarna leder till vävnadsdestruktion och förlust av funktion, exempelvis proteinuri och nefrotiskt syndrom till följd av obliterering av glomeruli i njuren, arrytmier och cardiomyopater i hjärtat.

## Tentakompendium VT14, HT14 och VT15

Dag 3, s 8

### **Fråga 2:2**

Njurens glomeruli kan skadas genom ackumulering av immunkomplex på plats (så kallat in situ).

Förklara två skilda mekanismer som kan ge upphov till in situ immunkomplex-deposition. (2p)

**Svarsförslag:** Antikroppar mot intrinsiska antigen som uttrycks exempelvis på glomerulära podocyter (autoantikroppar av IgG4 typ mot fosfolipas A2 receptorprotein, PLA2R1); Antikroppar mot så kallade "planterade" icke-glomerulära antigen (exempelvis histoner, DNA, C1q, bakteriella/virala produkter) som har affinitet för GBM eller fastnar i mesangiet på grund av sin storlek.

## Tentakompendium VT12, HT12, VT13 och HT13

Dag 2 fråga: 3-11

Dag 3 fråga: 1-18

## Dag 5 - Lipider, ateroskleros, behandling av hyperlipidemi

## Tentakompendium VT14, HT14 och VT15

Dag 5, s 19

# Ordinarie VT2016

## Fall 1 - Monika 37 år (35 p)

Avdelningsläkaren går igenom svaren på en del blodprover som tagits fastande på morgonen. Provsvaren ser du i tabellen nedan.

Prov	Svar	Referensintervall
fP-glukos	5,4	4,2-6,3 mmol/L
S-kolesterol	8,6	3,3-6,9 mmol/L
S-HDL-kolesterol	1,35	1,0-2,7 mmol/L
S-triglycerider	1,0	0,45-2,6 mmol/L

**Fråga 1:10 (2 p)** Beräkna Monikas LDL-kolesterol.

**Svarsförslag:** LDL-kolesterol kan beräknas med hjälp av Friedewalds formel, vilket ger ett värde på 6.8 mmol/L

Blodprover visar att Monika har ett högt S-kolesterol på 8.6 mmol/L, medan S-HDLkolesterol och S-triglycerider är normala. Med hjälp av Friedewalds formel kan S-LDLkolesterol beräknas till 6.8 mmol/L. Detta är ett kraftigt förhöjt LDL-kolesterolvärde (referensintervall 1.4 – 4.7 mmol/L).

**Fråga 1:11 (2 p)** Vilken är den troligaste orsaken till Monikas mycket höga LDL-kolesterol? Motivera ditt svar.

**Svarsförslag:** Kraftigt förhöjt LDL-kolesterol och kranskärlssjukdom hos en ung vuxen person i kombination med att tidig kranskärlssjukdom finns hos en förstagsläkting (i detta fall moder med tidig hjärtinfarkt) ger en stark misstanke om familjär hyperkolesterolemi (FH).

Monika har kraftigt förhöjt S-LDL-kolesterol (6.8 mmol/L) samt har insjuknat i kranskärlssjukdom i ung ålder trots få riskfaktorer. Ur anamnes framkom att hennes mor insjuknade i hjärtinfarkt vid 43 års ålder. Tillsammans talar detta starkt för att Monika har familjär hyperkolesterolemi.

**Fråga 1:12 (3 p)** Förklara mekanismerna bakom det kraftigt förhöjda S-LDL-kolesterol som ses vid familjär hyperkolesterolemi.

**Svarsförslag:** Vid FH har man ärvt en patogen mutation i någon av de gener som har betydelse för leverns upptag av LDL-partiklar. Vanligast är mutationer i LDL-receptorn, liganden apoB eller PCSK9. Detta leder i samtliga fall till ett reducerat LDLreceptormedierat upptag av LDL-partiklar i hepatocyterna och därmed ökade nivåer av LDL och LDL-kolesterol i cirkulationen.

Avdelningsläkaren informerar Monika om misstanken kring familjär hyperkolesterolemi. Han har nyligen lärt sig mycket om denna ärftliga sjukdom på en kurs. Monika undrar hur stor risken är att hennes söner har ärvt sjukdomsanlaget om hon själv är bärare av detta. Läkaren berättar att sjukdomen är autosomt dominant och har en penetrans på 90 %.

**Fråga 1:13a (1 p)** Om Monika har ärvt och bär på ett sjukdomsanlag för familjär hyperkolesterolemi, hur stor är då risken för var och en av sönerna att de har ärvt anlaget för familjär hyperkolesterolemi från sin mor?

**Fråga 1:13b (1 p)** Hur stor är då risken för var och en av sönerna att de har ett kraftigt förhöjt LDL-kolesterol?

**Svarsförslag:** 50 % risk att de har ärvt sjukdomsanlaget från sin mor och 45 % risk att de har ett kraftigt förhöjt LDL-kolesterol

**Fråga 1:14 (3 p)** Utgick ur tentamen

## Omtenta HT2016

### Fall 1 - Alberto 63 år (50 p)

6 år senare träffar du Alberto igen när du arbetar som ST-läkare på medicinkliniken. Du är nu medicinjour. Alberto har hunnit bli 69 år. Han drabbades av en mindre stroke för 3 år sedan som lyckligtvis inte gav upphov till några restsymptom. Han har därefter slutat röka. Alberto söker dig nu då han sedan en tid tillbaka fått besvär med värk i höger ben vilket nu tilltagit. Alberto berättar att han pga värk i benet måste stanna och vila redan efter några hundra meter då han promenerar. Besvären klingar då av. Senaste nätterna har han vaknat med värk i foten vilken förbättrats då han sovit med foten hängande utanför sängen.

**Fråga 1:9 (1 p)** Vad misstänker du i första hand Alberto har utifrån anamnes?

**Svarsförslag:** Perifer arteriell insufficiens, sannolikt på aterosklerosbasis

Utöver att palpera perifera pulsar mäter du också ankel brachial index, ABI. Alberto har sänkt ABI på 0,4. Efter diskussion med kärlkonsult remitterar du Alberto för ultraljud vilken visar en förträngning proximalt i a. tibialis posterior.

**Fråga 1:13 (2 p)** Resultatet tyder på en negativ remodelering av kärlväggen. Förklara begreppen positiv respektive negativ remodelering av kärlet.

**Svarsförslag:** Positiv: plackens tillväxt sker mot periferin, kärldiametern ökar för att bevara lumen intakt, negativ: placken växer in mot lumen och inskränker densamma.

**Fråga 1:14 (3 p)** Förklara hur inlagringen av kolesterol i kärlväggen går till vid ateroskleros.

**Svarsförslag:** Response to retention. De positivt laddade apoB-innehållande lipoproteinerna fastnar på negativt laddade proteoglykaner i extracellulära matrix i intiman där de modifieras (aggregation, oxidation). Detta inducerar en inflammation, dvs monocyter vandrar in och blir till makrofager som via scavenger-receptorer tar upp de modifierade lipoproteinerna, leder till bildning av foam cells.

**Fråga 1:15 (2 p)** För att bromsa inlagringen av kolesterol i kärlväggen ordineras Alberto behandling med Simvastatin som är en statin. Beskriv hur detta läkemedel verkar.

**Svarsförslag:** HMG CoA-reduktashämmare som minskar kolesterolsyntesen i levern, leder till uppreglering av LDL-receptorer och därmed minskade LDL-nivåer i blodet.

Alberto berättade tidigare att han haft värk i benet på natten, men att detta blev bättre då han hängde benet utanför sängen.

**Fråga 1:16 (2 p)** Förklara patofysiologiskt vilka mekanismer som ligger bakom att Albertos besvär blir värre på natten då han ligger och vilar och att det blir bättre då han hänger benet nedanför sängkanten!

**Svarsförslag:** En person med svår arteriell cirkulationsrubbing i benet får mer symptom i liggande och erfar lindring då benet hängs ut över sängkanten pga tryckeffekten, dvs i liggande blir artärtrycket i benet lägre då inte det hydrostatiska trycket verkar på vätskepelaren som artärsystemet i benet utgör i upprätt läge. Den försämrade perifera cirkulationen ger försämrad syre- och näringstillförsel i extremitet vilket resulterar i sådan ischemisk smärta som Alberto upplever.

## Tentakompendium VT12, HT12, VT13 och HT13

Dag 2 fråga: 1-2

Dag 5 fråga: 1-13

## Dag 6 - Hemostas, trombos, emboli, anemi, blodgrupper

### Ordinarie Ht16 Blädder

**Fråga 2:6 (3 p)** Det mest använda orala antikoagulationsläkemedlet i Sverige är fortfarande warfarin. När man börjar behandla med warfarin tar det flera dagar innan man får full effekt. Varför? Förklara mekanismen hur warfarin verkar.

**Svarsförslag:** Warfarin hämmar enzymet VKORC (Vitamin K epoxid reduktas), som behövs för regenerering av vitamin K som i sin tur är en kofaktor för gamma-karboxylas som sätter



på en extra karboxylgrupp på Glu på de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna varvid vitamin K oxideras. Warfarin hämmar endast syntesen av de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna, men hämmar inte de som redan finns i blodet.

**Fråga 2:7 (3 p)** Den vanligaste formen av blödarsjuka är hemofili A.

a) Vilken koagulationsfaktor är det för låg koncentration av eller har defekt funktion?

Svarsförslag: Faktor VIII.

b) Hur ärvs hemofili A?

Svarsförslag: Saknas.

c) Hur behandlas svår hemofili A?

Svarsförslag: Förebyggande behandling med faktorkoncentrat (faktor VIII) iv. ca 2 ggr/vecka.

## Tentakompendium VT14, HT14 och VT15

Dag 6, s 25

### Ordinarie VT2016

#### Fall 1 - Monika 37 år (35 p)

Kranskärlsröntgen visar en tät stenosis i den främre nedåttigande grenen av vänster kranskärl (LAD). Du misstänker att detta kan vara ett vulnerabelt (instabilt) plack, som har orsakat instabil angina hos Monika.

**Fråga 1:6 (3 p)** Beskriv typiska histologiska kännetecken för ett vulnerabelt (instabilt) plack och förklara hur dessa är kopplade till ökad risk för plackruptur.

**Svarsförslag:** *Korrekt beskrivning av karakteristika för ett vulnerabelt plack (tunn fibrös kapsel, minskat innehåll av EC-matrix och fibroblaster/glatta muskelceller, ökad lipid kärna, ökat antal inflammatoriska celler inklusive makrofager i skulderregionerna, ökad neovaskularisering +/- intraplack hematom). Förklaringar till hur dessa karakteristika kan kopplas till ökad risk för ruptur av placket.*

Den täta stenosen åtgärdas med ballongvidgning och inläggning av en läkemedelsstent.

**Fråga 1:7 (2 p)** Utgick ur tentamen

Monika är lätt chockad över vad som hänt. Hon har blivit insatt på flera nya mediciner och undrar mycket över vad hon själv kan göra för att förhindra att något liknande händer igen. Hon får prata med den entusiastiske avdelningsläkaren på eftermiddagsronden. Han försäkrar att Monika "kan göra mycket, bli börja träna regelbundet för att förbättra sin kärlfunktion och minska risken för blodpropp".

**Fråga 1:8 (3 p)** Beskriv detaljerat mekanismerna för hur endotelet i artärerna dels motverkar bildning av trombos, dels bidrar till att en färsk tromb kan lösas upp.

**Svarsförslag:** Ett intakt endotel bildar NO (genom eNOS) och prostacyclin som motverkar aggregation av trombocyter. Endotelet producerar också tPA som har fibrinolytisk effekt.

Två av de läkemedel som Monika blivit insatt på har till uppgift att minska benägenheten för trombbildning. Ett av dessa, Trombyl, känner Monika igen från sitt arbete. Det innehåller låg dos acetylsalicylsyra.

**Fråga 1:9 (2 p)** Förklara hur acetylsalicylsyra motverkar trombbildning.

**Svarsförslag:** Låg dos ASA hämmar cyklooxygenas-1 i trombocyterna vilket i sin tur hämmar bildning av tromboxan A<sub>2</sub>.

### Fall 3 - Izidor 61 år (28 p)

Izidor berättar att han efter utredning, genomgick klaff-operation där han nu har mekanisk klaffprotes inopererad. När man har opererat in en mekanisk klaff innebär det en högre risk för blodproppsbildning och Izidor måste därför ta blodproppsförebyggande behandling med läkemedlet warfarin, Waran®.

**Fråga 3:9 (2 p)** Izidor som nu är pensionerad och har tid att läsa på, undrar på vilket sätt warfarin fungerar blodproppsförebyggande? Beskriv i detalj hur warfarin verkar blodproppsförebyggande.

**Svarsförslag:** Warfarin inducerar en antikoagulativ effekt genom att blockera vitamin K-cykeln. Vitamin K är nödvändigt för att fullborda syntesen av koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X, i levern.

**Fråga 3:10 (2 p)** Beskriv med vilken blodanalys man följer så att Izidor har korrekt dosering inklusive vad analysen är ett mått på. Vad betyder ett förhöjt värde?

**Svarsförslag:** PK-INR. Testet mäter hur fort plasma koagulerar när man tillsatt en hög koncentration vävnadsfaktor och det är beroende av aktiviteten av faktor II, VII och X (i Norden, Owrenmetoden). Ett förhöjt värde står för en förlängd koaguleringsstid pga att en del av f II VII och X inte genomgått modifieringen i levern.

Izidor är lite frågande kring varför hans läkare poängterat att han ska vara noggrann med vad han äter då vissa födoämnen påverkar warfarins effekt.

**Fråga 3:11 (1 p)** Förklara kort hur kosten kan påverka Izidors behandling?

**Svarsförslag:** K-vitamin i kost påverkar effekten av warfarinbehandlingen.

Warfarin verkar genom att blockera K-vitamincykeln vilken är nödvändig för att fullborda syntesen av koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X. Du följer blödningsbenägenheten med PK-INR. Du förklarar för Izidor att K-vitamin i kosten påverkar warfarineffekten.

Izidor berättar att anledningen till hans besök idag är att han tidigare mått bra efter klaffoperationen och tyckt att han orkat mer än tidigare. Nu börjar dock orken bli sämre igen. Han beskriver att symptomen kommit smygande under flera månader men att han nyligen varit på kontroll med ekokardiografi där allt ser bra ut med hjärtat. Du noterar att Izidor ser blek ut. Auskultatoriskt svagt tidigsystoliskt blåsljud och ett regelbundet metalliskt klickande ljud, i övr status ua. Du tar allmänna prover och noterar att Izidor har anemi, dvs ett lågt hemoglobin (Hb) på 105g/L (ref 120-150g/L).

**Fråga 3:12 (2 p).** Nämn två sannolika orsaker till anemin i Izidors fall. Motivera.

**Svarsförslag:** *Izidor står på warfarin och är mer blödningsbenägen och således finns en uppenbar risk för blödningsanemi. Izidor har också risk för hemolys pga mekaniskt trauma i den inopererade klaffen*

Du tar kompletterande blodprover för att utreda anemin.

Analys	Resultat	Referens	Enhet
B-Hemoglobin	105	120-150	g/L
B-EVF	34	36-42	%
B-Erytrocyter	3.85	4.0-5.0	$\times 10^9$
B-MCV	79	82-101	fl
B-MCH	26	27-34	pg
B-MCHC	282	320-360	g/L
Ery-RDW	20	12-15	%
B-Leukocyter	7.1	4.0-9.0	$\times 10^9$
B-Trombocyter	330	140-350	$\times 10^9$
F-Hemoglobin	1	0	arb enh
P-Laktat Dehydrogenas (LD)	2,9	<3,4	$\mu\text{kat/L}$
P-Haptoglobin	1,3	0,24-1,90	g/L
B-Kolmonoxidhemoglobin	0,8	Icke rökare: < 1 % av total B-Hb Rökare: 3 - 8 % av total B-Hb	%
B-Retikulocyter	140	22-139	$10^9/\text{L}$
P-Transferrin	4,9	2,3-3,9	g/L
P-Ferritin	8	10-150	$\mu\text{g/L}$

**Fråga 3:13a (3 p)** Beskriv detaljerat vilka provresultat som hjälper dig att fastställa vilken typ av anemi Izidor har.

**Svarsförslag:** Mikrocytär (lågt MCV), hypokrom (lågt MCH), heterogen – anisocytos-RDW (förhöjt Ery-RDW). Bilden talar för att Izidor har en järnbristanemi.

**Fråga 3:13b (2 p)** Beskriv detaljerat vilka provresultat som hjälper dig att fastställa orsaken till Izidors anemi.

**Svarsförslag:** Izidor har en järnbrist (högt transferrin, lågt ferritin) där bilden talar för en blödning från mage/tarm som orsak (F-Hb). Däremot visar han inga tecken på hemolys (LD, haptoglobin).

Izidor har en järnbristanemi som du behandlar. Vidare utredning görs och man hittar ett mindre magsår som sannolikt medfört en mindre blodförlust under längre tid. Magsåret behandlas framgångsrikt och blodvärdet normaliseras.

## Omtenta HT2016

### Fall 1 - Alberto 63 år (50 p)

Alberto genomgår framgångsrikt endovaskulär intervention med stenting. Dessvärre tillstöter komplikation och Alberto börjar blöda från insticksstället. Till slut lyckas man få stopp på blödningen, men Alberto har förlorat en hel del blod. Man överväger blodtransfusion. Inför ingreppet har Alberto blodgrupperats och befunnits tillhöra blodgrupp A och inte ha några irreguljära erythrocytantikroppar. Före transfusion skall förenlighetsprovning utföras, i Albertos fall utförs BAS-test.

**Fråga 1:17a (2 p)** Vad innebär BAS-test?

**Svarsförslag:** Vid BAS-test genomförs kontroll av ABO-grupp, screening för irreguljära antikroppar samt kontrolleras att tidigare kända uppgifter på patienten stämmer överens.

**Fråga 1:17b (2p)** Alberto är bekräftat blodgrupp A. Vem eller vilka ABO-grupper kan han få erythrocyter ifrån, motivera!

**Svarsförslag:** Alberto som är blodgrupp A har reguljära antikroppar av typ anti-B i sin plasma. Därmed kan han inte få erythrocyter som har B antigen på ytan, dvs blodgrupp B eller AB, vilket kan medföra en allvarlig transfusionsreaktion. Däremot kan erythrocyter från blodgrupp A och O ges.

Efter blodtransfusion stabiliseras Alberto och han kan skrivas ut från sjukhuset med gott resultat efter ingreppet i benet.

### Blädder

#### Fråga 2:13

Hemofili A är en allvarlig ärftlig sjukdom där koagulationsfaktor VIII har en nyckelroll. Beskriv vilken faktor som aktiveras av faktor VIII i koagulationskaskaden och vilken annan koagulationsfaktor som är co-faktor i detta steg. (2 p)

**Svarsförslag:** Faktor VIII är cofaktor till faktor IXa i aktiveringen av faktor X. Kalcium behövs också i detta steg.

## Tentakompendium VT12, HT12, VT13 och HT13

Dag 6 fråga: 1-9

# Dag 7 - Hjärtinfarkt, perimyokardit, hjärtsvikt

## Ordinare Ht15

### Fall 3- Britta 67 år

På vårdcentralen var Brittans syremättnad i blodet (SAT) låg, bara 90%.

#### Fråga 3:3 (4p)

Vilka fyra mekanismer förorsakar låg syremättnad av blodet, så kallad hypoxi?

*Svarsförslag: Hypoventilation, diffusionsskada, ventilation-perfusion mismatch och shunt.*

En morgon vaknar Britta och känner att hjärtat slår snabbt och ojämnt. När besvären inte släppt efter någon halvtimme ringer hon till sin vårdcentral. Hon får komma dit för en bedömning.

#### Fråga 3:10 (1p)

Vad misstänker du kan vara problemet med Britta?

*Svarsförslag: Du misstänker någon form av rytmrubbning på hjärtat, t.ex. förmaksflimmer, oregelbundet blockerat förmaksfladder eller sinusrytm med frekventa extraslag.*

#### Fråga 3:12 (3p)

Beskriv patofysiologiskt varför Britta känner sig mera andfådd när hon har förmaksflimmer än vid sinusrytm?

*Svarsförslag: Frånvaro av förmakskontraktion ger en försämrad diastolisk kammarfyllnad vilket resulterar i en lägre slagvolym. Dessutom är ofta frekvensregleringen vid ansträngning påverkad, och en excessiv takykardi kan bidra till andfåddheten.*

*T3: C13*

## Omtenta Ht15

### Fall 1 – Stefan 55 år (39p)

Den 5:e september (ett halvår senare) söker Stefan åter på vårdcentralen, då han upplever att benen ofta är svullna.

När du undersöker Stefan uppmäter du ett blodtryck på 140/74. Hjärtat har regelbunden rytm och auskultation av hjärta och lungor är utan anmärkning. Buken är mjuk och oöm, ingen organförstoring eller resistenser palperas. Ett diskret ödem noteras bilateralt på underbenen. Inga hudförändringar eller sår noteras.

**Fråga 1:7 (2p)** Vilka orsaker finns generellt till bilateral bensvullnad?

Två av följande:

1. Hjärtsvikt – med ökat venöst återflöde och venstas
2. Låg koncentration av plasmaproteiner/albumin p g a ökade förluster eller syntesminskning (lever).
3. Venös insufficiens p g a skador på klaffsystemet i benens vener.

Eftersom båda benen är svullna misstänker du i första hand att Stefan har drabbats av hjärtsvikt, venös insufficiens eller kraftig proteinförlust.

### Fall 3 – Ahmed 65 år (27p)

I egenskap av läkare på akuten träffar du Ahmed som är en 65-årig man som inkommer till akuten med plötslig (kraftig) central bröstsmärta med utstrålning i vänster arm och upp i Käke.

**Fråga 3:1 (3p)** Du behöver få en bättre bild av Ahmeds bakgrund och nuvarande problem. Vilka relevanta frågor vill du ställa till honom?

Svarsförslag: Nuvarande problem: Detaljerad anamnes kring symptom (t ex smärtekaraktär, liknande symptom tidigare och i så fall vid vilka situationer, när debuterade de), bakgrund (tidigare sjukdomar, aktuell medicinering) samt riskfaktorer (t ex hereditet för hjärt-kärlsjukdom, rökvanor, alkoholvanor).

Ahmed är sedan tidigare frisk och äter inga mediciner. Han är rökare sedan snart 50 år tillbaka men konsumerar ingen alkohol. Han är överviktig med ett BMI på 29, har tidigare försökt gå ner i vikt genom att träna men det senaste året har han inte haft motivation och har mest suttit hemma framför TV:n. Ahmeds mamma och bror har någon form av hjärtproblem, men Ahmed vet dock inte exakt vad. Ahmed är gift. Han arbetade tidigare som ingenjör, men är nu nyligen pensionerad. Ahmed beskriver att bröstsmärtan kom plötsligt för ca 30 minuter sedan och har ökat i intensitet. Den sitter som ett band över bröstkorgen och strålar upp i käke och ut i vänster arm. Han har inte tidigare upplevt liknande bröstsmärta. Parallellt med provtagning/EKG ger du Ahmed en dos Glytrinspray (Nitroglycerin) eftersom du misstänker att bröstsmärtan är orsakad av hjärtproblem.

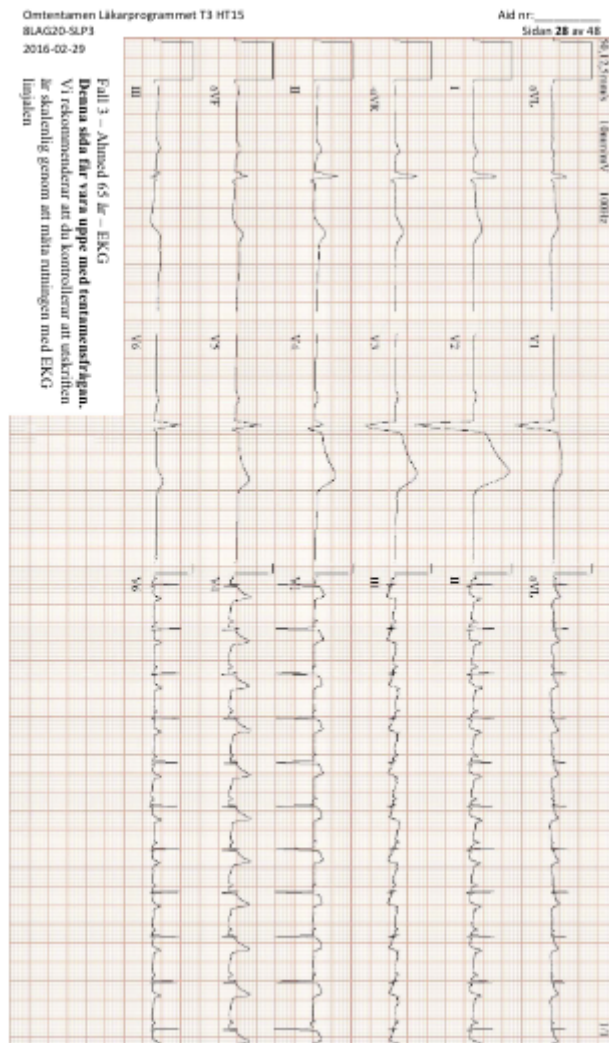
**Fråga 3:2 (3p)** Hur verkar Nitroglycerinet på Ahmeds kärl?

- Beskriv kort på cellulär nivå och förklara hur det fysiologiskt kan ge Ahmed minskade symptom.

Svarsförslag: Cellulärt - Glyceryltrinitrat avger NO som ökar cGMP som minskar tonus i glattmuskelceller i kärlväggarna och åstadkommer venös (och arteriell) kärlvidgning. Fysiologiskt - kärlvidgningen resulterar i ett minskat venöst återflöde (minskat preload) som leder till att hjärtats arbetsbörda och därför också dess syrebehov minskar.

Glyceryltrinitrat avger NO som ökar cGMP vilket sänker kalciumjon-halten i vaskulär glattmuskel och vidgar kärnen. Kärlvidgningen resulterar i ett minskat venöst återflöde

(minskat preload) som leder till att hjärtats arbetsbörda och därför också dess syrebehov minskar.



**Fråga 3:3 (3p)** Beskriv Ahmeds EKG, och gör en sammanfattande bedömning.

Svarsförslag: Sinusrytm, frekvens ca 65/min. Normala P-vågor och normal PQ-tid. QS-komplex i V2 och mycket låga R i V3-V4. ST-höjning i V1-V4. Reciproka sänkningar III/aVF. T-vågorna är positiva i bröstavledningarna. Sammanfattningsvis: Sinusrytm, bild passande med akut ST-höjningsinfarkt anteroseptalt.

EKG visar att Ahmeds hjärta går i sinusrytm, men uppvisar tecken på akut anteroseptal ST-höjningsinfarkt.

Efter att ha fått Glytrinspray (Nitroglycerin) får Ahmed lite mindre smärtor. Men han blir inte smärtfri. Du inser att man snabbt måste öppna upp förträngningen för att rädda hjärtvävnad och planerar för PCI (Percutaneous Coronary Intervention) mot kranskärl. Du vet att PCI-operatören brukar gå in via kärl i lumsken och under röntgengennomlysning hitta fram till förträngda kranskärl.



**Fråga 3:6 (2p)** Ange namn på de kärl som passerar från ljumsken och till hjärtat vid PCI-ingrepp?

Svarsförslag: A femoralis communis – iliaca externa – iliaca communis – aorta.

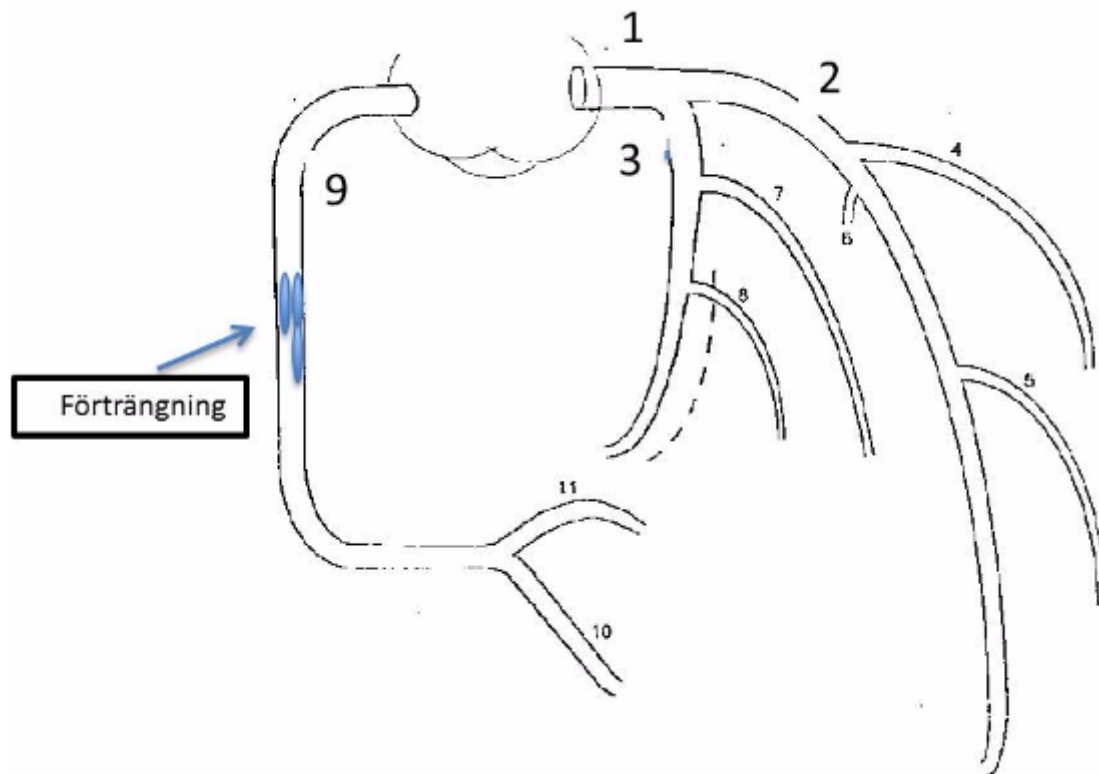
Ahmed genomgår PCI/baljongvidgning (kateter förs in via Arteria femoralis communis – iliaca externa – iliaca communis – aorta) och revaskuläriseras vid denna procedur framgångsrikt. Under tiden Ahmed genomgår PCI börjar svaren på proverna tagna på akuten anlända. Du får bl a svar på troponin I, en markör för hjärtinfarkt.

**Fråga 3:7 (2p)** Vad är troponin I (beskriv på cellulär nivå)?

Svarsförslag: Ett myofibrillärt protein i tvärstrimmig muskulatur. Ingår i tropomyosinkomplexet. Binder aktin och hämmar aktin-myosin interaktion i frånvaro av calciumjoner. Finns i en speciell kardiell form (proteinvariant) för hjärtmuskulatur (finns ej i skelettmuskulatur). Det är denna form som mäts vid analys av Troponin I som markör för hjärtinfarkt. Troponin finns i cardiomycyten både i en strukturellt bunden form (som kräver nekros för frisättning) och en pool i cytoplasma (mindre andel) som frisätts snabbt vid hjärtinfarkt.

Läkaren som genomförde PCI-ingreppet återkopplar till dig som avdelningsansvarig. Du vet att han gillar att utmana dina kunskaper. Han visar en skiss på kranskärlen där det åtgärdade kärlet är markerat.

**Fråga 3:8 (2p)** Namnge de fyra markerade kärlet (dvs nr 1, 2, 3 och 9) i skissen från Ahmeds hjärta, nedan.



Svarsförslag: Skiss med 1.LCA, 2.LAD, 3.Cirkumflexa och 9.RCA.

**Fråga 3:9 (1p)** Eftersom du minns hur Ahmeds EKG såg ut (ST höjning anteroseptalt) genomskådar du att operatören skojat med dig och visat en annan patients kärlskiss. Vilket kärl borde istället vara ockluderat hos Ahmed (dvs vid en framväggsinfarkt)?

Svarsförslag: LAD (istället för RCA som i bilden).

Ahmed hade en anterioseptal ST-höjningsinfarkt där LAD var det skyldiga kärlet (istället för RCA som var markerat i skissen). Postoperativt mår Ahmed väl. Han har fått flera nya läkemedel insatta (inkl ACE-hämmare, betablockad, statin, samt blodförtunnande) vilka du noggrant går igenom med honom.

Ahmed vill veta hur hjärtat fungerar efter infarkten. Du säger att ultraljudsundersökningen är viktigt i den bedömningen. En ultraljudsundersökning som genomförs 4 dagar efter insjuknandet visar en måttligt nedsatt systolisk vänsterkammarmfunktion med regional akinesi (dvs del av hjärta som ej kontraherar) inom vänster kammarens anteroseptala vägg. Ejektionsfraktion 35%, således nedsatt.

**Fråga 3:10 (1p)** Vad är ejektionsfraktion? Förklara med hjälp av formel.

Svarsförslag: (slutdiastolisk volym-slutsystolisk volym)/slutdiastolisk volym.

Ahmed skrivs hem efter några dagar på hjärtavdelning. Efter hemkomsten mår han initialt bra, men efter några månader kontaktar Ahmed hjärtmottagningen då han blivit successivt mer andfådd, framför allt vid lättare ansträngning, men också i vila. Vid undersökningen finner du att Ahmed har samtalsdyspné. Han har dessutom gått upp 4 kg i vikt. Han har bilateralt pittingödem (bensvullnad) på underben. Ingen rodnad. Ingen ömhet. Lungor auskulteras med lättare rassel bilateralt, dämpning basalt bilateralt, något mer på höger sida. Du misstänker att Ahmed är försämrad i sin hjärtsvikt.

**Fråga 3:11 (3p)** Förklara patofysiologiskt varför Ahmed har rassel på lungor och bensvullnad!

Svarsförslag: Vid hjärtmuskelskada blir den totala vänsterkammarmfunktionen nedsatt då alla delar inte deltar i en samordnad kontraktion vilket leder till minskad slagvolym och minutvolym som får till följd en minskad organperfusion. Detta leder till neurohormonell aktivering som i sin tur triggar igång salt/vätskeretention och vasokonstriktion. Ökade fyllnadstryck till höger och vänster kammare som resultat av hypervolemin och minskad inotropi transponeras bakåt och blir stas i lungcirkulationen respektive systemcirkulationen, som hos Ahmed.

**Fråga 3:12 (1p)** När du lyssnar på hjärtat hör du att Ahmed är takykard, samt noterar även att han har en 3:e ton. Förklara uppkomsten av 3:e tonen.

Svar: Dov, lågfrekvent ton i diastole efter andratonen som uppstår vid den snabba fyllnaden av ventriklarna. Tredjeton anses vara ett specifikt fynd för hjärtsvikt med förhöjt fyllnadstryck i vänster kammare.

När du lyssnar på Ahmeds hjärta hör du en dov, lågfrekvent ton i diastole efter andratonen som uppstår vid den snabba fyllnaden av ventriklarna. Tredjeton anses vara ett specifikt fynd för hjärtsvikt med förhöjt fyllnadstryck i vänster kammare.

Ahmed visar tecken på försämring i sin hjärtsvikt. För att behandla bort vätskan/ödemet sätter du in loop-diuretika (furosemid).

**Fråga 3:13 (2p)** Beskriv den farmakologiska verkningsmekanismen för loop-diuretika (furosemid).

Svarsförslag: Loop-diuretika - verkar huvudsakligen genom hämning av Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> transportern i den uppåttstigande skänkeln av Henles slynga, men verkar även i proximala och distala tubuli. Parallellt till den minskade kloridreabsorptionen minskar också återupptaget av natrium, kalcium, magnesium och kalium. Den minskade reabsorptionen av elektrolyter leder till ökad utsöndring av vätska/vatten. Bikarbonatutsöndringen påverkas praktiskt tagit ej.

Du sätter in Furix® (furosemid) som genom minskad reabsorption av elektrolyter leder till ökad utsöndring av vätska/vatten och Ahmed blir snabbt förbättrad avseende sina symptom.

## Omtenta VT2016

**Fråga 3:11 (3p):**

Utifrån att Ingrid har en kronisk njursvikt och diabetes och därigenom ökad risk för kardiovaskulär sjukdom väljer du att undersöka också detta under besöket. Hur inriktar du anamnes och status med fokus på eventuell kardiovaskulär sjuklighet hos Ingrid (dela upp svar i anamnes respektive status)?

*Svarsförslag:*

*Anamnes: Fråga om symptom (smärta/tryck/obehag i bröstet) talande för kranskärlssjukdom (Karaktär? Lokalisation? Duration? Utlösande faktorer?) Dyspne? Claudicatiobesvär?*

*Fråga om riskfaktorer utöver njursjukdom och diabetes: Hereditet för kranskärlssjukdom?*

*Rökning? Fråga om aktuella mediciner (nya sedan senast?).*

*Status: Auskultera hjärta och lungor, blodtryck. Perifer status (pulsar, inspektion, palpation).*

*T3: C2, C5, C10*

## Ordinarie Ht16 MEQ

Fall 1, Mattias, 55 år (50p)

I egenskap av AT-läkare på vårdcentralen (VC) träffar du Mattias som är en 55-årig kraftigt överviktig (191 cm lång och 170 kg tung) lastbilschaufför, som nu söker dig pga. Andfåddhet, s.k. dyspné.

**Fråga 1:1a (2 p)** Vilka relevanta kliniska anamnesuppgifter frågar du Mattias om för att komma närmare diagnos.

Svarsförslag: Bör ingå frågor kring dyspné-karakteristika [debut, duration, förändring över tid (Plötsligt påkommen? Tilltagande besvär), försämrande faktorer (läge/rörelse/exponering)], kända allergier, bröstsmärta, bensvullnad, bensmärta, viktförändring, infektionstecken, rökning. Därutöver tidigare sjukhistoria. Medicinering.

**Fråga 1:1b (2 p)** Ange relevanta kroppsliga undersökningar samt blodprovstagning, som du gör på Mattias i samband med besöket på din mottagning på VC.

Svarsförslag: Inspektion (cyanos, dyspné), auskultation cor/pulm, perkussion pulm, saturationsmätning, temp, bensvullnad unilateralt/bilatateralt, blodtryck. Laboratorieprover beroende på anamnes t.ex. blodstatus, CRP, BNP, kreatinin.

Mattias berättar att han upplevt försämrad ork och lättutlöst dyspné vid ansträngning sedan flera år, vilket han själv förklarar med en samtidig kraftig viktuppgång. Nyttillkommet de senaste månaderna är en uttalad dagtrötthet och koncentrationssvårigheter. Ingen bröstsmärta. Mattias är tidigare frisk och medicinfri. Han har aldrig rökt.

Status AT: Överviktig. Dyspné vid av- och påklädning och förflyttning i rummet, men inte i vila. Ingen läppcyanos och inga underbensödem.

Cor: Hjärttonerna hörs avlägsat. Rytmen är regelbunden, ca 95 slag per minut. Inga säkra bi- eller blåsljud.

Pulm: Andningsljuden hörs avlägsna men verkar liksidiga. Perkussion utfaller också med liksidiga förhållanden men perkussionstonen är generellt dämpad.

BT: Liggande höger arm 168/92 efter 5 minuters vila. Saturation i vila mätt med pulsoximeter: 92%

Lab: Snabbtest Hb 172 g/liter (normalvärde: 117–153 g/liter)

**Fråga 1:2a (1 p)** Vad är mest sannolika orsaken till avlägsna hjärttoner och lungljud och den nedsatta perkussionstonen hos Mattias?

Svarsförslag: Fetma.

Du bedömer att Mattias behöver utredas vidare och remitterar honom till sjukhusets röntgenenhet för hjärt-lungröntgen och samtidigt till klinisk fysiologisk avdelning för olika undersökningar.

**Fråga 1:9 (3 p)** Föreslå undersökningar på kliniskt fysiologiska avdelningen som är lämpliga att utföra för att närmare bedöma orsaken till Mattias besvär och EKG-avvikelse. Beskriv också vad du önskar bedöma med respektive undersökning.

Svarsförslag: Statisk och dynamisk spirometri och diffusionskapacitetsbestämning för bedömning av lungornas volymer och förmåga att syresätta blodet. Ekokardiografi för bedömning av eventuella hemodynamiskt betydelsefulla vitier, hjärtrummens utseende och funktion och eventuell tryckstegring i lungkretsloppet. Arbetsprov (puls, blodtryck, ekg-reaktion, arbetskapacitet) med tillägg av SAT/artärblodgaser- och PEF-bestämning.

**Fråga 1:15a (2 p)** Ange fyra orsaker till pulmonell hypertension?

Svarsförslag: Orsaker till pulmonell hypertension kan vara hypoxi, lungsjukdomar (KOL och lungfibros som påverkar kärlbädden), lungembolisering (akut/kronisk), mitralisvitium (stenos särskilt) och vänsterkammarsvikt. Idiopatisk pulmonell hypertension är en mer ovanlig orsak.

**Fråga 1:19 (1 p)** Du vill utreda om EKG-förändringarna kan vara ischemiskt betingade. Med vilken/vilka laboratorieanalyser ställer du diagnosen hjärtinfarkt?

Svarsförslag: Troponin I

Ni analyserar Troponin I från blodproverna som togs i samband med ankomsten till akuten.

**Fråga 1:20 (1 p)** När du får svaren ser du att Mattias troponin I ligger inom normalgränserna. Kan du därmed utesluta hjärtinfarkt? Motivering krävs.

Svar: Nej, kan vara tagna för tidigt och kan vara förhöjda i senare provtagning.

Trots att första troponin I är normalt kan du inte utesluta ischemi. Mattias läggs in på avdelning för observation med telemetri och troponin-serie. Han blir smärtfri efter att ha fått nitroglycerin på akuten.

## Tentakompendium VT14, HT14 och VT15

Dag 7-8, från s 28

Fråga: 1-40

## Ordinarie VT2016

### Fall 1 - Monika 37 år (35 p)

Monika, 37 år, arbetar som läkarsekreterare. Hon är gift och har två pojkar i nedre tonåren. Hon har fullt upp med att skjutsa barnen till idrottsträning, men hinner numera sällan träna något själv. Senaste 3 veckorna har Monika känt ett obehagligt tryck över bröstet, som främst kommer då hon går i snabb takt till bussen på morgonen. När hon stannar och vilar så släpper besvären nästan direkt. Med anledning av besvären från bröstet har Monika tagit kontakt med sin vårdcentral och fått en tid inbokad till dig som vikarierar där sedan några månader tillbaka. Du träffar Monika för första gången på mottagningen och hon beskriver kortfattat sina besvär enligt ovan.

**Fråga 1:1 (2 p)** Vad skulle du ytterligare vilja kartlägga i ditt samtal med Monika?

**Svarsförslag:** *Inhämta fler detaljer kring patientens aktuella bröstsmärta (karaktär, lokalisation, utstrålning, andra utlösande/lindrande faktorer). Efterfråga patientens egna tankar, uppfattningar och farhågor. Kartlägg riskfaktorer för kranskärlssjukdom inklusive hereditet.*

**Fråga 1:2 (2 p)** Vad tror du är orsaken till Monikas aktuella besvär? Motivera ditt svar.

**Svarsförslag:** *Nyttillkomna besvär (3 veckor) med obehagligt tryck över bröstet vid lätt grad av effort som släpper snabbt i vila inger stark misstanke om instabil angina. Anamnesen stödjer inte i första hand stabil angina eller heller hjärtinfarkt.*

Monikas anamnes inger stark misstanke om instabil angina. Vid kompletterande anamnestagning framkommer att besvären sitter centralt i bröstet och strålar ut i vänster arm. Vad gäller riskfaktorer för kranskärlssjukdom så finner du att Monika aldrig varit rökare, hon har bra matvanor, men bristfälligt med fysisk aktivitet. Dessutom insjuknade hennes mor i hjärtinfarkt vid 43 års ålder. EKG på mottagningen visar normofrekvent sinusrytm, där huvudfyndet är ett vänstergrenblock. Detta ger stöd åt din misstanke om allvarlig kranskärlssjukdom. Du väljer därför att beställa en ambulans och remittera in Monika till akutmottagningen på det närliggande sjukhuset.

På akutmottagningen är Monika fortsatt helt besvärsfri och nytt EKG tas som visar samma bild som på vårdcentralen. Akutläkare finner också ett helt normalt fysikaliskt status. Monika läggs in för observation på sjukhusets hjärtavdelning. Blodprov tas för analys av plasma Troponin T.

**Fråga 1:4 (4 p)** Rita upp en schematisk bild av en sarkomer i en hjärtmuskelcell. Namnge nyckelproteinerna som ingår i den kontraktila enheten och beskriv deras respektive funktion.

**Svarsförslag:** *Bild bör innehålla och korrekt namnge aktin, myosin, tropomyosin och troponinkomplexet. Funktion för dessa nyckelproteiner skall beskrivas.*

Monikas blodprov visar att Troponin T i plasma ligger normalt. Detta talar för att Monika inte har någon aktuell hjärtinfarkt, men instabil angina är fortfarande en trolig diagnos. Hon får göra en kranskärlsröntgen dagen efter inkomst. Vid kranskärlsröntgen sticker man i ett kärl i höger handled och går in med en tunn ledare som man för upp genom kärlet ända till mynningen av höger respektive vänster kranskärl.

**Fråga 1:5 (2 p)** Namnge de kärl som man passerar med ledaren då den förs från insticket i höger handled till kranskärlens mynning.

**Svarsförslag:** *Ledaren passerar a radialis (a ulnaris) – a brachialis – a axillaris – a subclavia – truncus brachiocephalicus – aorta (arcus aorta + aorta ascendens).*

## Tentakompendium VT12, HT12, VT13 och HT13

Dag 7&8 fråga: 1-10, 15-36

# Dag 8 - Blåsljud, klaffsjukdomar, aortaaneurysm

## Omtenta Ht15

### Fall 3 – Ahmed 65 år (27p)

**Fråga 3:12 (1p)** När du lyssnar på hjärtat hör du att Ahmed är takykard, samt noterar även att han har en 3:e ton. Förklara uppkomsten av 3:e tonen.

Svar: Dov, lågfrekvent ton i diastole efter andratonen som uppstår vid den snabba fyllnaden av ventriklarna. Tredjeton anses vara ett specifikt fynd för hjärtsvikt med förhöjt fyllnadstryck i vänster kammare.

När du lyssnar på Ahmeds hjärta hör du en dov, lågfrekvent ton i diastole efter andratonen som uppstår vid den snabba fyllnaden av ventriklarna. Tredjeton anses vara ett specifikt fynd för hjärtsvikt med förhöjt fyllnadstryck i vänster kammare.

## Ordinarie Ht16 MEQ

### Fall 1, Mattias, 55 år (50p)

**Fråga 1:15a (2 p)** Ange fyra orsaker till pulmonell hypertension?

Svarsförslag: Orsaker till pulmonell hypertension kan vara hypoxi, lungsjukdomar (KOL och lungfibros som påverkar kärlbädden), lungembolisering (akut/kronisk), mitralisvitium (stenos särskilt) och vänsterkammersvikt. Idiopatisk pulmonell hypertension är en mer ovanlig orsak.

## Ordinarie VT2016

### Fall 3 - Izidor 61 år (28 p)

I egenskap av distriktsläkare träffar du Izidor som är en 61-årig tidigare frisk man som inte haft kontakt med sjukvården på många år. Izidor är normalviktig och har aldrig rökt. Han har tidigare varit sportig, men upplever att han på senare år fått sämre ork och promenerar nu bara en liten runda varje dag. Han har själv undvikit att söka vård eftersom han skyller på att det är åldern som gör honom trött. Izidor har också börjat känna av ett tryck över bröstet när han går i uppförsbackar.

Dottern som är sjuksköterska på akuten lånade en kväll hem ett stetoskop och hörde ett tydligt blåsljud varför hon nu "tvingat" iväg pappan till dig på vårdcentralen.

Ett blåsljud uppkommer av blodets turbulens när det strömmar genom hjärtat.

**Fråga 3:1 (1 p)** Vilka två principiella typer av klaffel ger blåsljud?

**Fråga 3:2 (2 p)** Hur beskriver man ett blåsljuds karaktäristika för att ge vägledning till felets typ och svårighetsgrad?

**Svarsförslag:** *Blåsljud kan uppkomma på grund av stenosis eller insufficiens i en klaff. Blåsljud bedöms utefter intensitet, frekvens, konfiguration, tidpunkt i hjärtcykeln, duration, lokalisering och utstrålning.*

När du som distriktsläkare lyssnar på Izidors hjärta hör du en regelbunden normofrekvent rytm samt ett medelfrekvent systoliskt blåsljud grad III/VI med accelererande/decelererande karaktär och PM I2 dx.

**Fråga 3:3 (3 p)** Utifrån anamnes och auskultationsfyndet misstänker Du att Izidor har ett klaff-fel. Vilken är den mest sannolika diagnosen? Motivera ditt svar med den patofysiologiska kopplingen mellan klaffelet och typen av blåsljud.

**Svarsförslag:** *Aortastenosis. Systoliskt blåsljud, pga att i systole ska blodet passera den förträngda klaffen. Crescendo/ decrescendo då det är en stenosis, och tryckdifferensen över klaffen byggs upp under första delen av systole och minskar sedan åter. PM I2 dx eftersom blåsljuden fortleds i blodströmmens riktning.*

**Fråga 3:4 (1 p)** Ange två sannolika orsaker till aortastenosis hos Izidor.

**Svarsförslag:** *Mest sannolikt rör det sig om åldersbetingad degeneration av klaffvävnad med dystrofisk förkalkning. Mindre sannolikt kan det bero på bicuspid klaff som förkalkats eller reumatisk feber.*

**Fråga 3:5 (4 p)** Förklara patofysiologiskt orsaken till Izidors symtom.

**Svarsförslag:** *Oförmåga att öka slagvolym vid ansträngning kan förklara hans nedsatta ork. Trycket över bröstet vid ansträngning kan vara ischemibetingat då den ökade vägg tjockleken i vänsterkammaren ger ett ökat syrebehov i myokardiet som inte kan tillgodoses vid ansträngning. Izidor skulle också, utöver sin aortastenosis, kunna ha förkalkningar i kranskärlen som ger angina pectoris-symptomen.*

Med tanke på auskultationsfyndet remitterar du som distriktsläkare Izidor till klinisk fysiologi för ekokardiografi med Doppler. Misstanken om aortastenosis bör bekräftas och även svårighetsgraden bedömas.

**Fråga 3:6 (2 p).** Hur bedöms graden av aortastenosis utifrån ekokardiografi med Doppler?

**Svarsförslag:** *Med Doppler mäts flödes hastigheten över klaffen och med Bernoullis förenklade ekvation,  $4 \times \text{hastigheten}^2$ , beräknas tryckskillnaden över klaffen. Kombinerat Dopplermätning av hastighetsintegral för flödet valvulärt och subvalvulärt med mätning av den subvalvulära arean i vänster kammars utflödestrakt, kan aortaklaffarean beräknas.*



Ekokardiografi med Doppler visar att Izidor har en tät aortastenosis med max.flödes hastighet 4,9 m/s över aortaklaffen. Beräknad klaffarea 0,8 cm<sup>2</sup>

I ekokardiografisvaret beskrivs också att Izidor har en diastolisk vänsterkammerfunktionsstörning av typ relaxationsrubbing.

**Fråga 3:7 (2 p)** Vad innebär svaret avseende vänsterkammerfunktion "diastolisk vänsterkammerfunktionsstörning av typ relaxationsrubbing", och förklara varför Izidor har det?

**Svarsförslag:** *Aortastenosen ger en koncentrisk vänsterkammerhypertrofi och en tjockare vänsterkammervägg relaxerar långsammare än normalt.*

Du går igenom svaret från fysiologiska kliniken med Izidor och berättar att han har en tät aortastenosis med kompensatorisk koncentrisk vänsterkammerhypertrofi och en tjockare vänsterkammervägg vilken relaxerar långsammare än normalt.

Du remitterar Izidor vidare till kardiologen och först några år senare träffar du som distriktsläkare Izidor igen. Han har nu hunnit bli 65 år. Vid auskultation av hjärtat hör du nu endast ett svagt tidigsystoliskt blåsljud och ett regelbundet metalliskt klickande ljud.

**Fråga 3:8 (1 p)** På vilket sätt har man åtgärdat klaffelet utifrån auskultationsfynd?

**Svarsförslag:** *Han har fått mekanisk klaffprotes inopererad.*

## Omtenta HT2016

### Fall 1 - Alberto 63 år (50 p)

Alberto är en 63-årig man som arbetar som kock. Han kommer ursprungligen från Chile, men har bott i Sverige i 2 år. Han känner sig ofta stressad. I samband med att han besökte sina kusiner i Malmö lånade han deras hembloodtrycksmätare och upptäckte då att blodtrycket var högt. I snitt var det 184/78 mmHg i sittande. Han söker nu dig som AT-läkare på vårdcentralen då hans kusiner enhälligt begärt detta av oro för hans höga blodtryck.

Vid undersökningen konstateras att Alberto är 165 cm lång och väger 72 kg. Över hjärtat hörs ett svagt (grad 2) systoliskt blåsljud. Blodtrycket efter vila är 182/76 mmHg.

**Fråga 1:1b (1 p)** Ange två klaffel som mest sannolikt kan ge upphov till blåsljudet?

**Svarsförslag:** *Se återkoppling*

**Fråga 1:1c (1 p)** Vad kan du mer göra i ett fysikaliskt status (kroppsundersökning) som kan ge ytterligare vägledning om eventuellt klaffel?

**Svarsförslag:** *Se återkoppling.*

Alberto äter inte mycket salt och tycker inte om lakrits. Han tar inga värktabletter. Han har ingen huvudvärk eller attacker av några slag annat än att han ibland tycker att han lätt kan få hjärtklappning om han blir nervös. Han röker ca ett paket cigaretter/dag och har gjort det sedan tonåren. På mammans sida har flera insjuknat med hjärtinfarkt. Det finns även en morbror som haft stroke.

Blodprover visar normal halt av natrium och kalium men du finner ett lätt förhöjt kreatinin [130 mikromol/l (ref. <112 mikromol/L)] som talar för att hypertoni kopplar till en något minskad njurfunktion för åldern. Du tänker att systoliskt blåsljud i första hand kan bero på aortastenosen eller mitralisinsufficiens i Albertos ålder. Du konstaterar i status att blåsljudet har ett tidigsystoliskt maximum, att det fortleads över carotiderna bilateralt men att carotispulsen har ordinär kvalitet och stigning.

**Fråga 1:2 (1 p)** Vad misstänker du nu som orsak till Albertos blåsljud?

**Svarsförslag:** Aortastenosen

## Tentakompendium VT12, HT12, VT13 och HT13

Dag 7&8 fråga: 11-14, 37-41

## Dag 9 - EKG

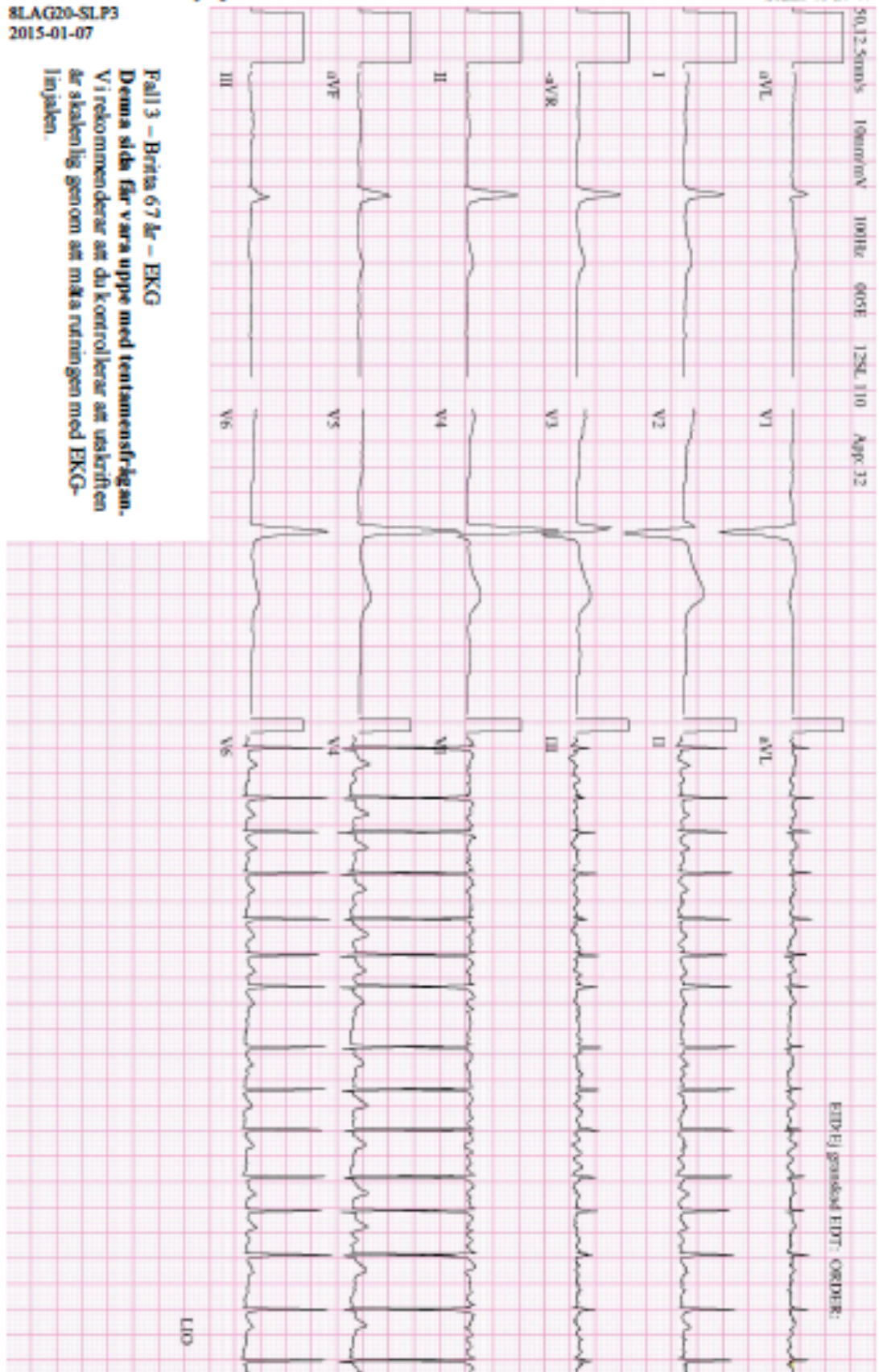
### Ordinarie Ht15

Fall 3- Britta 67 år

**Fråga 3:11 (3p)**

Du misstänker en rytmrubbning på hjärtat av något slag och ordinerar därför ett EKG. Vid undersökningen är Britta väsentligen opåverkad. Blodtrycket är 128/72 mm Hg. Hjärtfrekvensen är 85/ minut, oregelbunden. Inga blåsljud hörs på hjärtat. Lungor: Hypersonor perkussionston. Inga ronki.

Beskriv Brittans EKG, och gör en sammanfattande bedömning.



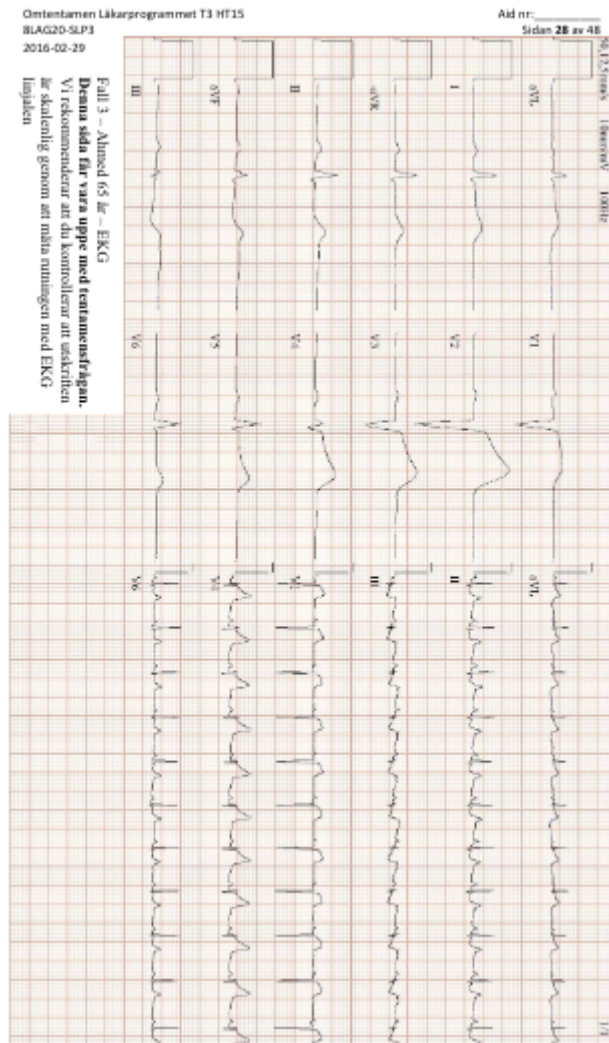
**Fall 3 - Britta 67 år - EKG**  
**Denna sida får vara uppe med tentamensträgan.**  
Vi rekommenderar att du kontrollerar att utskriften är skalbar genom att klicka rutningen med EKG-förstärken.

Svarsförslag: Rytmen är oregelbunden, inga p-vågor eller fladdervågor noteras.

Kammarfrekvens ca 80/min. EI-axeln är normalställd. Inga patologiska Q-vågor.  
Rvågsprogressionen är normal. QRS-komplexen är smala och har normala amplituder.  
STsträcka och T-vågor är normala. Sammanfattningsvis: Förmaksflimmer. Inga hållpunkter  
för aktuell ischemi eller tidigare infarkter.

## Omtenta Ht15

### Fall 3 – Ahmed 65 år (27p)



**Fråga 3:3 (3p)** Beskriv Ahmeds EKG, och gör en sammanfattande bedömning.

Svarsförslag: Sinusrytm, frekvens ca 65/min. Normala P-vågor och normal PQ-tid. QS-komplex i V2 och mycket låga R i V3-V4. ST-höjning i V1-V4. Reciproka sänkningar III/aVF. T-vågorna är positiva i bröstavledningarna. Sammanfattningsvis: Sinusrytm, bild passande med akut ST-höjningsinfarkt anteroseptalt.

EKG visar att Ahmeds hjärta går i sinusrytm, men uppvisar tecken på akut anteroseptal ST-höjningsinfarkt.

**Fråga 3:4 (2p)** Förklara, på EKG-vektornivå, vad som är mekanismen för ST-höjningar?

Svarsförslag: I den del av myocardiet som hypoxiskt kommer det att finnas hjärtmuskelceller med membranpotential som inte är lika hyperpolariserad som i en normal hjärtmuskelcell. Därför kommer det att finnas en vektor under diastole som inte finns hos ett friskt hjärta. Vektorn pekar från flertalet bröstkorgsavledningar och baslinjen är på så sätt negativt förskjuten. Skillnaden i depolariserad membranpotential är inte lika stor mellan normala och hypoxiska celler och därför blir vektorn i systole försumbar. ST sträckan (systole) kommer därför att vara högre än baslinjen i diastole – en ST höjning.

ST höjningar kommer av att det i den del av myocardiet som inte blodförsörjs pga infarkten kommer att finnas hjärtmuskelceller med membranpotential som inte är lika polariserad som i en normal hjärtmuskelcell. Då kommer det att finnas en vektor under diastole som inte finns hos ett friskt hjärta. Baslinjen blir således förskjuten.

**Fråga 3:5 (2p)** ST-höjningarna kommer att gå tillbaka när skadan läker. Förklara mekanismen för hur detta EKG-fynd går tillbaka på molekylär nivå.

Svarsförslag: De celler som inte utsatts för så stor ischemisk prövning att de skadats irreversibelt kommer att återfå sin membranpotential när ATP-nivåerna kunnat återställas så att Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaset åter igen kan upprätthålla en hög K<sup>+</sup> koncentration intracellulärt. De celler som skadats irreversibelt kommer att nekrotisera och i samband med detta upphör deras elektriska förbindelse via gap-junctions till friskt myocard och vektorn under diastole kommer inte längre att finnas

ST-höjningen kommer att efter en tid gå tillbaka eftersom de celler som inte utsatts för så stor ischemisk prövning att de skadats irreversibelt kommer att återfå sin membranpotential. De celler som skadats irreversibelt kommer att nekrotisera och i samband med detta upphör deras elektriska förbindelse via gap-junctions till friskt myocard och vektorn under diastole kommer inte längre att finnas.

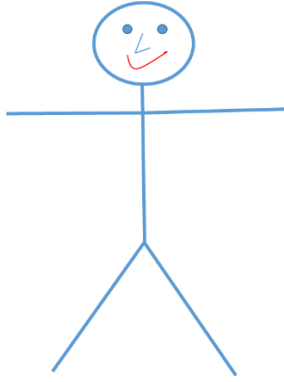
## Ordinarie Ht16 MEQ

Fall 1, Mattias, 55 år (50p)

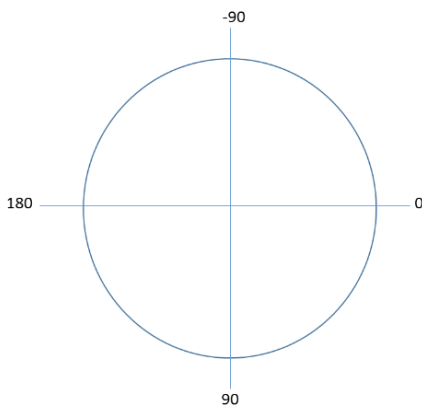
Eftersom erythrocyte volume fraction (EVF) hos Mattias är 0.49, beslutar du att avvakta med venesection (blodtappning i syfte att göra blodet mer lättflytande).

Du ber sköterskan att ta EKG. Sköterskan kopplar snabbt på EKG elektroderna.

**Fråga 1:4 (1 p)** Ange med hjälp av figuren nedan och förklarande text hur man registrerar avledning "-aVR".



**Fråga 1:5 (2 p)** Placera in standardavledningarna från extremiteterna (enligt Cabrerasystemet) i figuren nedan samt ange vilka av avledningarna som är uni- respektive bipolära.



De bipolära avledningarna fås fram genom att registrera spänningsskillnad mellan två elektroder i taget, medan de unipolära extremitetsavledningarna fås fram genom att en extremitetselektrod jämförs med en sammanslagning av de två övriga (för att få -aVR vänds aVR 180 grader).

**Fråga 1:6 (1 p)** Mattias har lite svårt att slappna av i vänster arm och sköterskan ser att det blir muskelstörningar. Vilken/-a avledningar påverkas av detta?

Svarförslag:

Det blir störningar i samtliga extremitetsavledningar utom avledning II.

Under tiden sköterskan tar EKG sitter du och diskuterar allmänt kring EKG med en läkarstudent termin 9. Du plockar fram ett normalt EKG från en annan patient.

**Fråga 1:7 (4 p)** Rita upp ett normalt EKG-komplex (från och med P- till och med T-våg) i avledning V5 och beskriv hur hjärtats elektriska impulsutbredning åstadkommer EKG-kurvans utseende över tid.

Svarförslag: P-vågen representerar förmakens depolarisation, QRS-komplexet representerar kammardepolarisation, där Q-vågen (som per definition alltid är negativ och föregår R) representerar kammarseptums depolarisering från vänster till höger. ST-sträckan och T-vågen står för kammarnas repolarisation.

Sköterskan är nu klar och lämnar Mattias EKG till dig för bedömning.



**Fråga 1:8a (1 p)** Hur vet du att det är sinusrytm och inte en ektopisk förmaksrytm? Beskriv kriterierna för sinusrytm.

Svarsförslag: P-vågen är positiv i avledningar (I och) II, Kamrarna styrs av P-vågen dvs. Det finns en konstant PQ-tid, inga ensamma p eller ensamma QRS.

**Fråga 1:8b (1 p)** På vilket sätt tycker du att p-vågen avviker i Mattias EKG? Vilken pato-anatomisk förändring ligger sannolikt bakom denna avvikelse?

Svarsförslag: Hög p-våg i inferiora avledningar (II, aVF och III) (P-pulmonale). Från ett förstorat/hypertrofiskt höger förmak.

**Fråga 1:8c (1 p)** Hur är el-axeln ställd? Beskriv på vilka sätt du kommer fram till ditt svar.

Svarsförslag: Vertikalställd (dock inom normala gränser) eftersom QRS-komplexet är som

högst i inferiora avledningar. Alternativt identifieras var nettoutslaget i QRS är noll (ungefär avledning I), och räknas 90 grader därifrån, åt det håll där QRS blir positivt.

Mattias EKG visar sinusrytm eftersom p-vågen är positiv i avledningar (I och) II, det finns en konstant PQ-tid, inga ensamma p eller ensamma QRS. Hög p-våg i inferiora avledningar (II, aVF och III) inger misstanke om förstorat/hypertrofiskt höger förmak (p-pulmonale). El-axeln är vertikalställd eftersom QRS-komplexet är som högst i inferiora avledningar; alternativt identifieras var nettoutslaget i QRS är noll, och räknas 90 grader därifrån, åt det håll där QRS blir positivt.

Du bedömer att Mattias behöver utredas vidare och remitterar honom till sjukhusets röntgenenhet för hjärt- lungröntgen och samtidigt till klinisk fysiologisk avdelning för olika undersökningar.

Innan Mattias hinner komma till planerad registrering av andningsfunktionen under sömn blir han hastigt sämre och söker på **akutmottagningen** (där du arbetar som medicinjour) för tryck centralt över bröstet utan utstrålning. Symptomen debuterade i samband med promenad i uppförsbacke ca 30 min före inkomst till akuten. Hjärta och lungor auskulteras likt tidigare med avlägsna ljud, i övrigt u. a. Blodtryck: 120/60 mmHg. Sjuksköterskorna tar genast akuta blodprover samt tar EKG.

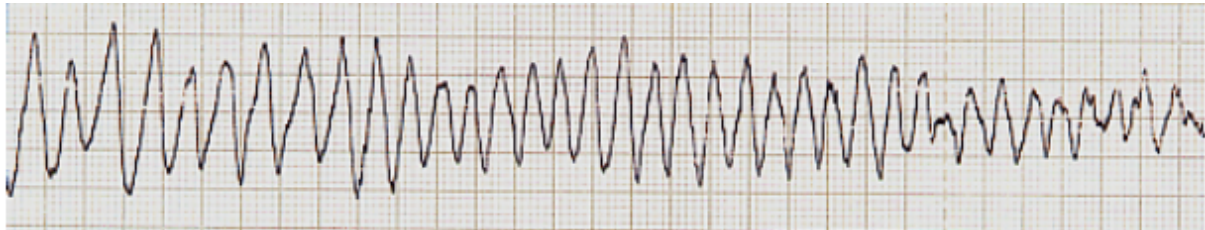




**Fråga 1:18 (3 p)** Beskriv Mattias EKG och gör en sammanfattande bedömning av de viktigaste fynden.

Svarsförslag: Sinusrytm, sinustakykardi med tecken på höger förmaksförstoring. Något högerställd elaxel. Avvikande R-progression med låg R i V4. Lätt förhöjd ST-avgång i V2-V3, men inom normalområdet. Negativa T i V2-V3 och flacka i V4-V5. Bedömning: Det viktigaste fyndet är tillkomsten av T-negativitet och i kombination med anamnesen måste detta misstänkas vara uttryck för myokardischemi.

Mattias har slutat andas och du känner ingen puls. På EKG-övervakningen ser du följande rytm:



**Fråga 1:22 (2 p)** Tolka rytmen. Föreslå åtgärd!

Svarsförslag: Mattias har ett ventrikelflimmer som ni defibrillerar

Vid en defibrillering försöker man att få hjärtmuskelcellerna att samtidigt vara i refraktärperiod.

**Fråga 1:23 (1 p)** Vilka typer av jonkanaler ger upphov till hjärtmuskelcellernas absoluta refraktärperiod?

Svarsförslag: Spänningskänsliga  $Ca^{2+}$  och  $Na^{+}$ .

**Fråga 1:24 (2 p)** Förklara hur hjärtmuskelcellernas refraktärperiod i samband med defibrillering kan stoppa ett pågående ventrikelflimmer!

Svarsförslag. En refraktär hjärtmuskelcell kommer inte kunna depolariseras av ytterligare en aktionspotential förrän den första aktionspotentialen är över. För att flimret skall fortgå måste det hela tiden fortplantas till hyperpolariserade områden i hjärtat där de spänningskänsliga jonkanalerna re-aktiverats och är tillgängliga för att sätta igång en aktionspotential. Om en större del av hjärtat kommer att synkront depolariseras av defibrilleringens strömmen och bli refraktär, kommer det inte finnas sådana områden tillgängliga och flimrets fortledning i hjärtmuskeln hävs.

Ni defibrillerar framgångsrikt och hjärtat slår över i sinusrytm igen. Mattias vaknar och förs därefter direkt till PCI-lab där man genomför en framgångsrik revaskularisering. Efterföljande vårdtiden blir komplicerad, men Mattias förbättras långsamt och kan så småningom skrivas ut till hemmet.

## Omtenta VT2016

### Fråga 3:12 (3 p)

Beskriv Ingrids EKG och gör en sammanfattande bedömning av de viktigaste fynden.

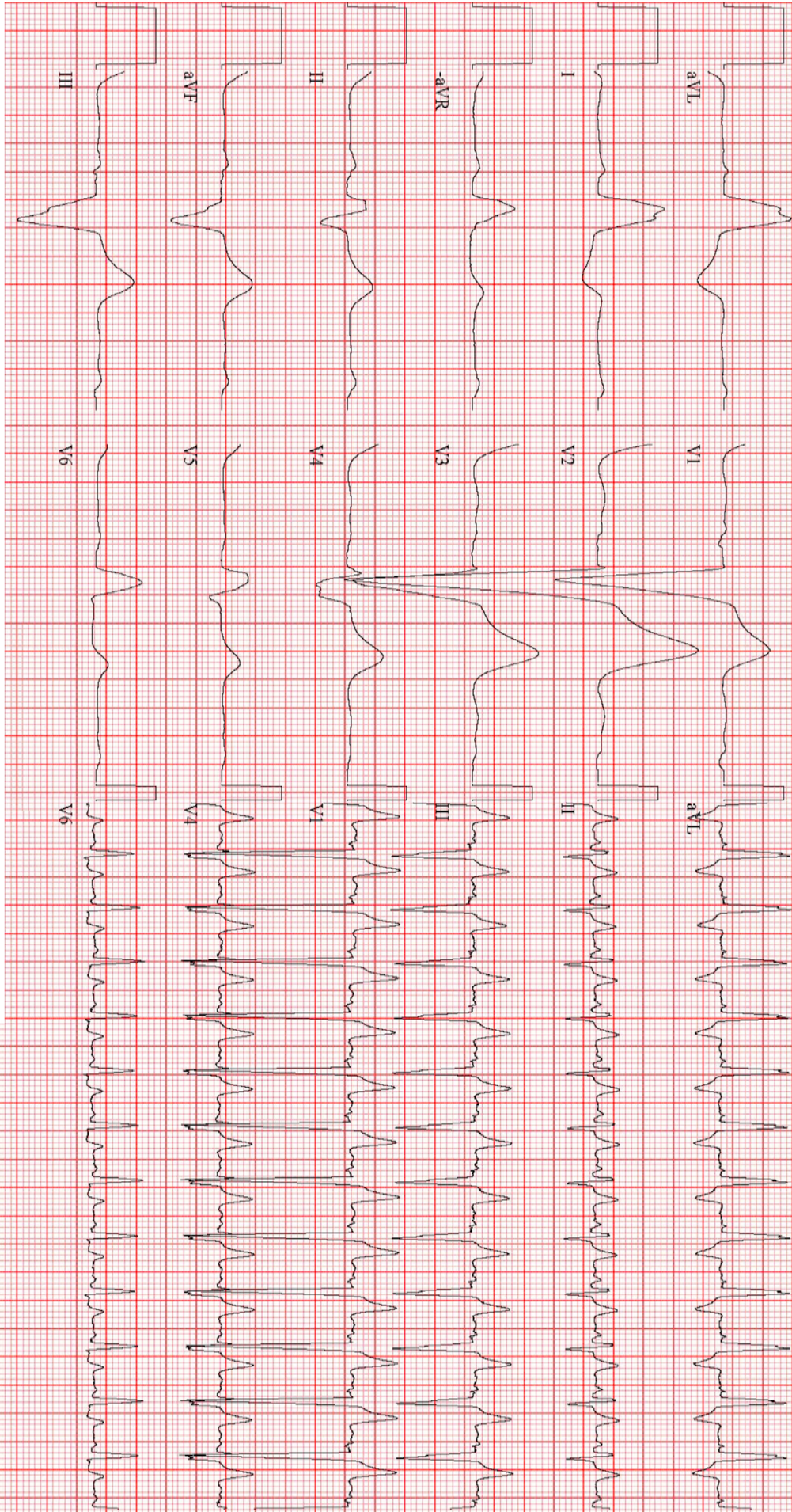
*Svarsförslag: Sinusrytm, frekvens ca 78 /minut. Normala P- vågor och normal PQ- tid.*

*Vänsterställd elaxel. QRS- komplexen är breddökade till 140-150 msec, därmed föreligger skänkelblock och QRS- konfigurationen passar med vänstersidigt. Ytterligare tolkning är därmed inte möjlig.*

T3: C10, C40

Se EKG nedan.

50.25mm/s 10mm/mV 150Hz



### Fråga 3:13 (1 p)

Föranleder det nytillkomna EKG fyndet hos Ingrid någon ytterligare åtgärd? Motivera!

*Svarsförslag: Med tanke på att nytillkommet vänstersidigt skänkelblock kan vara uttryck för kranskärslsjukdom, remitterar du Ingrid till kardiologen för kranskärslutredning.*

T3: C10

## Tentakompendium VT14, HT14 och VT15

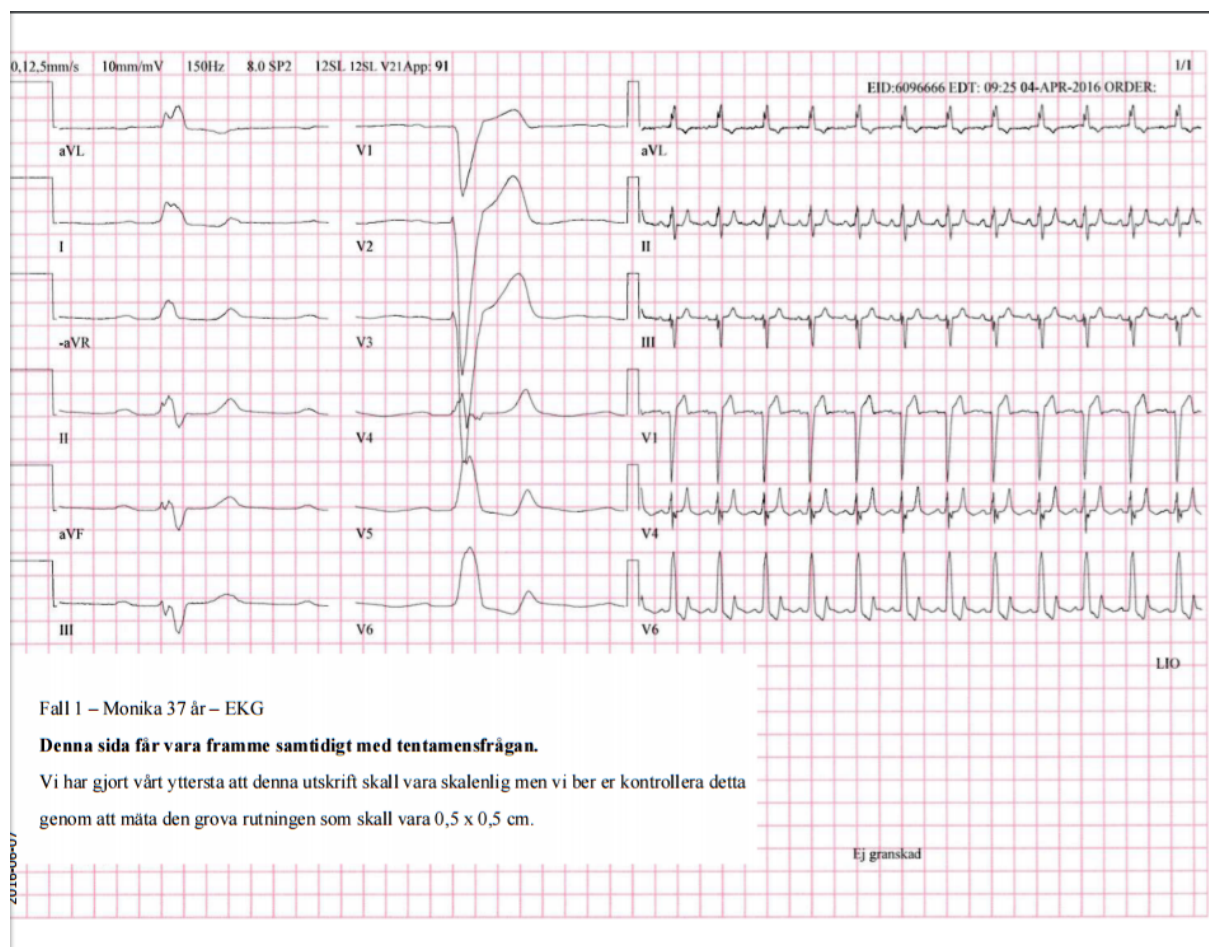
Dag 9, s 36

### Ordinarie VT2016

#### Fall 1 - Monika 37 år (35 p)

Monika hade senast ont i bröstet i förgår då hon bar in matkassar från bilen. Besvären släppte inom en minut då hon kom inomhus och vilade. Du ber sjuksköterskan på mottagningen att ta ett EKG.

**Fråga 1:3 (3 p)** Beskriv EKG och ge en sammanfattande bedömning. Ange hur de huvudsakliga EKG-fynden kan relateras till Monikas aktuella besvär.



**Svarsförslag:** Sinusrytm med normal frekvens (72 /min), ordinär PQ-tid, QRS-komplex med ökad bredd (120 ms) och utseende av vänstergrenblock (M format QRS-komplex i V5, bred klumpig R-våg i V6, med diskordanta ST-T-förändringar, bred och djup S-våg i V1-V3). SThöjningar/sänkningar samt T-vågor ej vidare bedömbara på grund av vänstergrenblocket. Vänstergrenblock bör alltid inge misstanke om ischemisk hjärtsjukdom (akut eller kronisk). I detta fall får man misstänka att Monikas aktuella bild med instabil angina är orsaken till vänstergrenblock

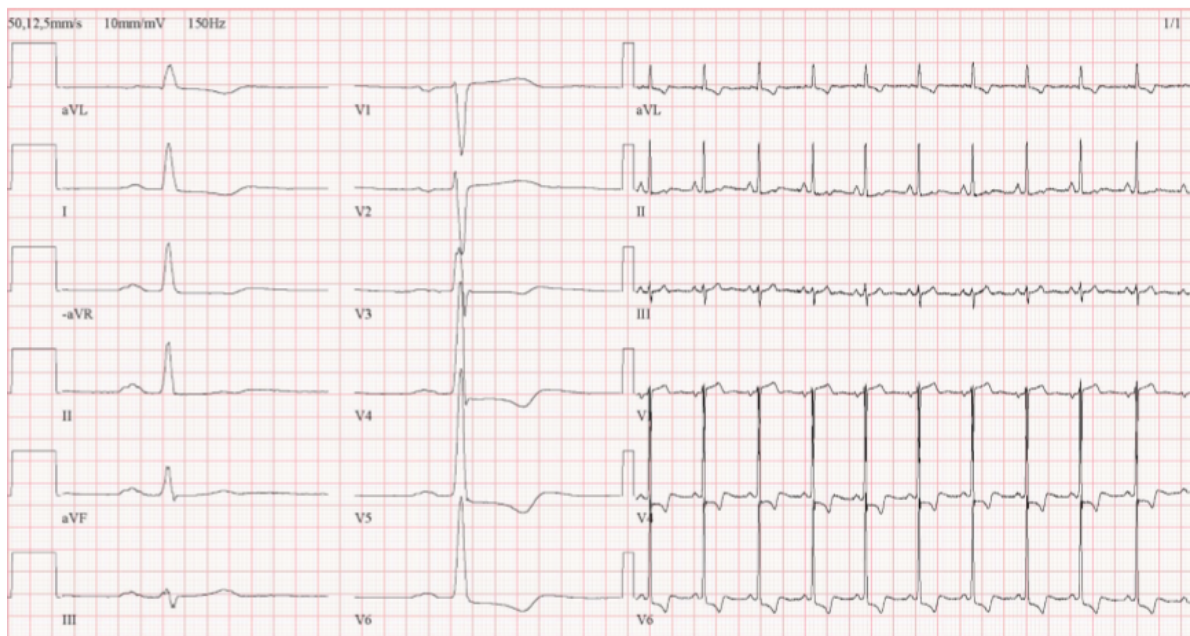
## Omtenta HT2016

### Fall 1 - Alberto 63 år (50 p)

Alberto berättar att han gjort ultraljud på hjärtat i Chile för 3 år sedan och har till besöket också tagit med sig en kopia på svaret där det beskrivs lätta aortaklaffförkalkningar, lätt förstorad vänsterkammare, men normal vänsterkammarfunktion. Flödeshastigheten över aortaklaffen var 1,8 m/s (ref < 1.5 m/s). Du beslutar dig för att erbjuda honom att genomgå ett nytt ultraljud av hjärtat om något år.

Du tar nu ett EKG på vårdcentralen.

**Fråga 1:3 (3 p)** Beskriv Albertos EKG och gör en sammanfattande bedömning av de viktigaste fynden.



2017-02-27

**Fall 1 – Alberto , 63 år – EKG1**

Denna sida får vara framme samtidigt med tentamensfrågan.

Vi har gjort vårt yttersta att denna utskrift skall vara skalendig men vi ber er kontrollera detta genom att mäta den grova rutningen som skall vara 0,5 x 0,5 cm.

**Svarsförslag:** Sinusrytm, frekvens ca 60/min. Normala P- vågor och normal PQ- tid. Normalställd elaxel. Inga patologiska Q- vågor. Normal R- progression. Höga R- amplituder och negativa Tvågor i vänstersidiga bröstavledningar. T- negativitet även i aVL, I, -aVR. Sammanfattningsvis bild förenlig med vänsterkammarhypertrofi.

## Tentakompendium VT12, HT12, VT13 och HT13

Dag 9 fråga: 1-14

## Dag 10 - FoF

### Ordinarie Ht15

#### Fall 2 - Björn 59 år

Din handledare visar dig några tabeller över referensvärden som visar skillnader mellan olika etniska ursprung och mellan kvinnor och män. Handledaren är lite skeptisk till om det verkligen är statistiskt säkerställda skillnader och undrar om du vet vilken statistisk metod som bör användas för att undersöka eventuella skillnader statistiskt.

Nedan tabell 4 visar "avvikelse i medelvärde för olika spirometriska lungfunktionsmått i relation till kön och etnisk ursprung vid jämförelse med gruppen kaukasier

**Tabell 4.** Procentuell avvikelse i medelvärde för olika spirometriska lungfunktionsmått i relation till kön och etniskt ursprung vid jämförelse med gruppen kaukasier.

Grupp	Kvinnor				Män			
	FEV <sub>1</sub>	FVC	FEV <sub>1</sub> /FVC	MMEF	FEV <sub>1</sub>	FVC	FEV <sub>1</sub> /FVC	MMEF
Afro-amerikaner	-13,8	-14,4	0,6	-11,7	-14,7	-15,5	0,8	-12,9
Nordost-asiater	-0,7	-2,1	1,1	-7,7	-2,7	-3,6	0,9	-3,2
Sydost-asiater	-13,0	-15,7	2,9	-4,3	-9,7	-12,3	2,8	-0,9

#### Fråga 2:7 (2p)

Om du vill jämföra till exempel FVC mellan Afro-amerikanska kvinnor med kaukasiska kvinnor, vilken statistisk metod använder du för att få fram ett p-värde? Motivera varför denna metod passar denna jämförelse.

*Svarsförslag: För att hantera de spirometriska lungfunktionsmåten statistiskt väljer du att göra T-test då det är två grupper som jämförs mot varandra (Afro-amerikanska kvinnor mot kaukasiska kvinnor), kvantitativ variabel (lungfunktionsmått, ett i taget) som analyseras som vi förutsätter är normalfördelad. Om ej normalfördelad så faller valet på Mann-Whitney-U*

I tabell 4 så anges "avvikelse i medelvärde för olika spirometriska lungfunktionsmått i relation till kön och etnisk ursprung vid jämförelse med gruppen kaukasier". För att skapa tabell 4 så har man självklart tillgång till rådata. Med andra ord har vi för varje kombination av lungfunktionsmått, kön och etnisk ursprung tillgång till medelvärde, standardavvikelse och antal. Nu vill du göra nya tabeller uppdelade på respektive kön. Du vill redovisa om det finns skillnader mellan de tre etniska grupperna och respektive lungfunktionsmått. Allt detta för att underlätta för din handledare att få svar på sin undran kring eventuella statistiskt belagda skillnader.

### **Fråga 2:8 (3p)**

Vilken analysmetod väljer du för att se om det finns en skillnad hos kvinnorna, mellan de etniska grupperna och FVC? Motivera även varför du väljer just denna analysmetod.

*Svarsförslag: För att fortsatt hantera de spirometriska lungfunktionsmåten statistiskt väljer du att göra en ANOVA vilken är en lämplig analysmetod då vi har tre eller fler grupper (tre etniska grupper), kvantitativ variabel som undersöks (FVC) som vi förutsätter vara normalfördelad, det ska även vara någorlunda jämnstora grupper.*

### **Fråga 2:9 (1p)**

Vid ANOVA krävs det att den kvantitativa variabeln är normalfördelad. Vad innebär det specifikt för den analys som görs i det här fallet?

### **Fråga 2:10 (1p)**

Hur hanterar du situationen om det inte är jämnstora grupper?

*Svarsförslag: Värdena i alla grupper som ingår i ANOVA:n ska vara normalfördelade för att analysen ska vara korrekt. Om en grupp avviker i antal individer så kan vi ändå ha med gruppen om denna grupp standardavvikelse är likvärdig de andra gruppernas standardavvikelse. Den fråga du ursprungligen ville undersöka är om det finns en skillnad hos kvinnorna, mellan de etniska grupperna och FVC. Du har nu gjort din ANOVA och fått fram ett resultat  $p=0.02$ .*

### **Fråga 2:11 (2p)**

Ange noll- respektive mot/alternativ-hypotes för ovanstående analys.

### **Fråga 2:12 (1p)**

Vad säger resultatet  $p=0.02$  i relation till dina hypoteser i fråga 2:11?

*Svarsförslag: Dina hypoteser är: (1)  $H_0$ : Det finns ingen skillnad mellan de etniska grupperna och FVC och (2)  $H_1$ : Det finns en skillnad mellan MINST TVÅ av de etniska grupperna och FVC. Resultatet är signifikant då  $p$  är 0.02 vilket betyder att vi förkastar  $H_0$  och accepterar  $H_1$ . Dock kan vi inte säga mer än att det finns en skillnad mellan minst två av grupperna.*

Du nöjer dig inte med att bara konstatera att det finns en skillnad mellan minst två av grupperna. Du vill veta mer.

### **Fråga 2:13 (2p)**

Hur går du vidare?

*Svarsförslag: Du går vidare med att jämföra två grupper i taget med hjälp av t-test. Därefter gör du en korrektion av t-testens p-värden med till exempel Bonferroni. Detta innebär att du multiplicerar p-värdena med det antal t-test som är gjorda. Bonferroni är en av många korrektioner som kan användas vid multipla t-test.*

### **Fråga 2:14 (1p)**

Ange en nackdel med Bonferroni.

*Svarsförslag: Bonferroni är "hård" i sin korrigering. Har man många grupper så blir det många t-test vilket medför en mycket hård gräns för de nya p-värdena.*

Din handledare blir mäktigt imponerad av dina kunskaper i statistik och berättar att kliniken planerar att göra en undersökning av rökare och passiva rökarens spirometrivärden som en del i utbildningen av regionens VC-personal som ansvarar för spirometrimätningar. Han undrar därför om du som nyss läst om detta i din utbildning kan hjälpa till med vilka delar/moment som måste eller bör vara med i en forskningsplan till Närsjukvårdschefen i det centrala området runt Linköping (NSC).

### **Fråga 2:15 (3p)**

Vilka delar/moment måste respektive bör vara med i en forskningsplan till NSC-chefen?

*Svarsförslag: Forskningsplanen till Närsjukvårdschefen i det centrala området runt Linköping (NSC) ska innehålla Bakgrund, vetenskaplig frågeställning och metodik må därtill bör personella, praktiska och ekonomiska förutsättningar som finns eller borde finnas beskrivas liksom en tidsplan. Forskningsetisk problematik och en etisk ansökan behövs sannolikt då enskilda människor är forskningsobjekt i denna tilltänkta studie.*

## **Omtenta Ht15**

### **Fall 2 – Livsstilsfaktorer (15p)**

Du är läkare på en vårdcentral och förmiddagens patientarbete har tagit så lång tid att du får äta en sen lunch. Du äter ensam och börjar läsa på ett papper som någon lagt på lunchbordet.

Det är en utskrift från Socialstyrelsens riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder och handlar om "Otillräcklig fysisk aktivitet hos vuxen med högt blodtryck". Du läser att: "Högt blodtryck är den viktigaste modifierbara riskfaktorn för kardiovaskulärsjuklighet och dödlighet. Förekomsten ökar i de flesta länder och livsstilsfaktorer anses ha avgörande betydelse. Framför allt är övervikt, fysisk inaktivitet samt ökat saltintag av betydelse. Som enskild riskfaktor uppskattas fysisk inaktivitet stå för 5–13 procent av hypertoniutvecklingen."



Oj, det här var ju lite kontroversiellt! tänker du för dig själv men bestämmer dig för att göra en studie för att kartlägga dessa livsstilsfaktorer hos vårdcentralens patienter. Detta för att kunna förbättra era råd till patienterna. Vårdcentralen ligger i ett välmående villaområde med närliggande grönområden som ger möjligheter till motion året om. Det finns bra cykelvägar till resecentrum där man har tillgång till olika transportmedel för vidare transport.

**Fråga 2:1a (2p)** Vad är viktigt att tänka på när du planerar studien?

**Fråga 2:1b (3p)** Varför är det du svarat i 2:1a viktigt? Motivera dina svar.

Svarsförslag: Vilken typ av studie är mest lämpad (retrospektiv eller tvärsnitt). Population – vilka inklusionskriterier gäller (ålder, kön, diagnos). Urval – finns det möjlighet att alla som uppfyller inklusionskriterierna deltar i studien eller ska man dra ett slumpmässigt urval. Ska det finnas en kontrollgrupp eller ej. Variabler – vilka ska tas med (här kommer läkarens kunskap och erfarenhet in, tidigare vetenskapliga studier, egna funderingar på "nya" variabler). Signifikansnivå – ska man använda det som är brukligt ( $\leq 5\%$ ) eller ska man ta en annan nivå. (Power (styrkan) – utgår vi från 80% eller väljer vi en högre nivå. Styrkan avgör även  $\beta$ -nivån dvs TypII-felet då följande gäller  $100 - \text{power} = \beta$ ).

I planeringen av din studie måste du överväga:

- Typ av studie – retrospektiv eller tvärsnitt
- Population – vilka inklusionskriterier gäller (ålder, kön, diagnos).
- Urval – finns det möjlighet att alla som uppfyller inklusionskriterierna deltar i studien eller ska man dra ett slumpmässigt urval.
- Ska det finnas en kontrollgrupp eller ej.
- Variabler – vilka ska tas med (här kommer läkarens kunskap och erfarenhet in, tidigare vetenskapliga studier, egna funderingar på "nya" variabler).
- Signifikansnivå – ska man använda det som är brukligt ( $\leq 5\%$ ) eller ska man ta en annan nivå. Power (styrkan) – utgår vi från 80% eller väljer vi en högre nivå. Styrkan avgör även  $\beta$ -nivån (dvs TypII-felet då följande gäller  $100 - \text{power} = \beta$ ).

Du bestämmer att inklusionskriterierna är hypertoni, patienter listade på vårdcentralen och boende i området, från båda könen och  $\geq 45$  år. Du samlar in variablerna vikt (body mass index), motionsvanor, saltintag och blodtryck.

**Fråga 2:2a (2p)** Utifrån ovanstående variabler: vilka statistiska analyser väljer du att genomföra?

**Fråga 2:2b (2p)** Varför väljer du att genomföra de analyser du angivit ovan? Motivera ditt svar.

Svarsförslag: Två grupper = kön, om kvantitativ variabel och normalfördelad – t-test om kvalitativ variabel eller kvantitativ ej normalfördelad – Mann-Whitney-U. Kan man ställa upp det som en korstabell så kan chi-2 väljas vid jämförelse av grupper (två eller fler) och

kvalitativ variabel. Tre eller fler grupper = åldersgrupper om kvantitativ variabel och normalfördelad – ANOVA om kvalitativ variabel eller kvantitativ ej normalfördelad – Kruskal-Wallis.

Beroende på om undersökt variabel är kvantitativ eller kvalitativ och normalfördelad eller inte kan parametriska eller icke-parametriska test utföras. Om man jämför två grupper är ett lämpligt parametriskt test Student t-test och icke-parametriskt test Mann-Whitney-U. Jämför man fler grupper är ANOVA respektive Kruskal-Wallis mer lämpliga. Du vill titta närmare på systoliskt blodtryck för grupperna med olika body mass index (BMI) i tabellen nedan. Tabellen visar deskriptiv statistik:

#### Systoliskt blodtryck

BMI-grupp	Antal	Medelvärde	Standardavvikelse
Normalvikt	84	152	10
Övervikt	158	156	14
Fetma	98	158	16

**Fråga 2:3 (2p)** Formulera dina hypoteser utifrån ovanstående två variabler.

Svarsförslag:

H0: Ingen statistik signifikant skillnad föreligger mellan de tre BMI-grupperna och det systoliska trycket.

HA: Det finns en statistiskt signifikant skillnad mellan minst två av de tre BMI-grupperna och det systoliska trycket.

Genomförd ANOVA ger  $p=0,008$

**Fråga 2:4 (2p)** Tolka p-värdet i relation till den deskriptiva analysen.

Svarsförslag: Resultatet är statistiskt signifikant då  $p=0,008$  (förutsatt att vi valt att sätta vår signifikansnivå till ett högre p-värde. Vanligen sätts den till 0.05) . Det vi också kan säga är att det finns en statistisk signifikant skillnad mellan den gruppen med lägst medelvärde och den med högst medelvärde, i förekommande fall gruppen normalvikt mot gruppen fetma. Mer information har vi inte.

Med  $p=0,008$  från ANOVA analysen förkastar du din nollhypotes (Ingen statistik signifikant skillnad föreligger mellan de tre BMI-grupperna och det systoliska trycket) och antar mothypotesen (Det finns en statistiskt signifikant skillnad mellan minst två av de tre BMI-grupperna och det systoliska trycket) enligt konventionell signifikansnivå ( $p<0,05$ ). Det vi kan säga är att det finns en statistisk signifikant skillnad mellan den gruppen med lägst medelvärde och den med högst medelvärde, i förekommande fall gruppen normalvikt mot gruppen fetma.

Efter att ha genomfört din studie och presenterat den på vårdcentralen säger en verksamhetsansvarig från en vårdcentral i en helt annan del av staden där de socioekonomiska förhållandena är helt annorlunda:

–Vilken bra studie! Jag ska genast ta med mig dessa slutsatser och implementera hos oss!  
Du blir naturligtvis jätteglad över denna positiva reaktion.

**Fråga 2:5 (2p)** Är det möjligt/lämpligt att implementera slutsatserna från din studie i det andra vårdcentralområdet? Motivera ditt svar.

Generaliserbarhet! Den andra vårdcentralen har sannolikt ganska stora skillnader i populationssammansättning och detta speglas sannolikt även i studiens mätetal. Det kan således vara vanskligt att rakt av implementera resultat gällande en population på en annan population.

## Omtenta VT2016

**Fråga 2:5 (2p):** Förklara vad SD respektive SEM representerar för värden. (Det räcker inte med att skriva formlerna om de inte förklaras med ord)

*Svarsförslag:* SD säger oss hur stor variationen är bland observationerna för just den mätta variabeln. SEM är ett mått på osäkerheten kring det uppskattade medelvärdet.

T2: A4, T3: A4

Författarna har genomfört en power-analys för att fastställa antal individer som krävs för att finna signifikanta resultat. **”Accepting an alpha risk of 5 % and a beta risk of 20 % in a twotailed assement.....”**

**Fråga 2:6 (2 p):** Förklara vad som menas alpha-risk respektive beta-risk.

*Svarsförslag:* Alpha-risken är Typ I-felet dvs hur stor risken är att förkasta  $H_0$  då  $H_0$  är sann.

*Beta-risken är Typ II-felet dvs hur stor risken är att kvarstå vid  $H_0$  då  $H_0$  inte är sann.*

T2: A4, T3: A4

**Kraven för denna studie är enligt följande “(1) both men and women older than 18 years of age; (2) diagnosed with severe AAT congenital deficiency (3) who had been receiving continuous augmentation therapy during a minimum of 18 months before being included in the study; and (4) with available medical records of 18 months before starting augmentation therapy.”**

**Fråga 2:7 (1 p):** Utifrån ovanstående text, ange vilken studiedesign författarna rimligtvis har använt sig av.

*Svarsförslag:* retrospektiv då de har krav på att det finns journalanteckningar 18 månader bakåt i tiden.

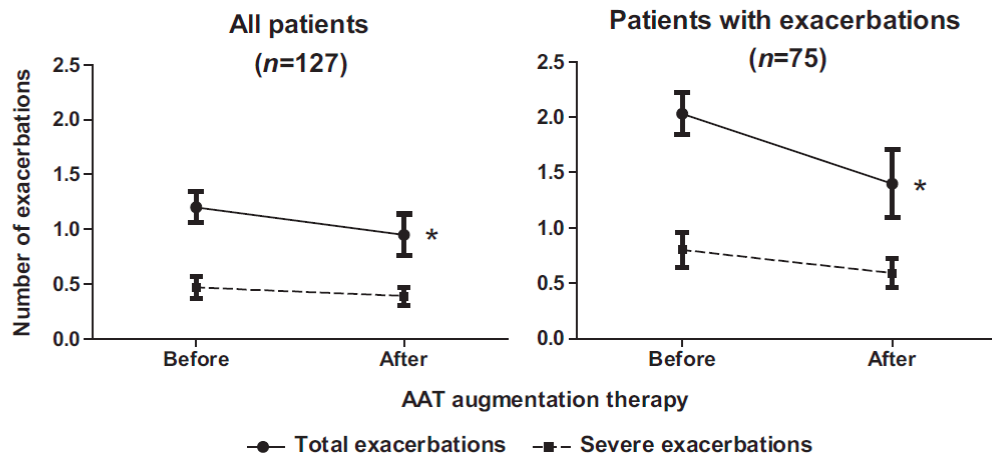
**T3: A2**

**Fråga 2:8 (3p):** Resultaten visar att de två grupperna (totalen och exacerbationsgruppen) inte skiljer sig nämnvärt åt vid baseline vad gäller sociodemografiska och kliniska värden. Förklara varför man gör jämförelser vid baseline och diskutera eventuellt problem med trovärdigheten av resultat från sådana jämförelser för den aktuella studien.

*Svarsförslag:* vid baseline vill man jämföra att de grupper som man vill analysera mot varandra är lika från början för att man i senare skede ska kunna hävda att förändringar inom en viss grupp beror på sanna förändringar. Ovanstående resultat innebär att de 75 de facto ingår i de 127. Vilket medför att det då är självklart att man får att de två grupperna är lika, de 75 individerna med exacerbation ingår ju i båda grupperna.

T2: A4, T3: A4

Vid baseline vill man jämföra att de grupper som man analyserar mot varandra är lika från början för att man i senare skede ska kunna hävda att förändringar inom en viss grupp beror på sanna förändringar. Artikeln jämför de 75 med exacerbation med totalen av 127 individer. Då ingår samma 75 individer i båda grupperna så att de två grupperna inte är nämnvärt skilda är föga förvånande och faktiskt ett tveksamt upplägg för en studie.



**Figure 2.** Effect of alpha-1-antitrypsin (AAT) augmentation therapy on patients' number of exacerbations observed in the 18-month period prior to therapy (AAT) augmentation therapy and in the 18-month period after starting treatment. Results are presented as mean  $\pm$  SEM (\* $p < 0.01$ ).

### Fråga 2:9 (2 p)

Utgå från figur 2 och förklara vilken analysmetod de lämpligen har använt sig av i den signifikansanalys man redovisar i var och en av de två graferna. Motivera ditt svar. (OBS att analysresultaten, dvs p-värdena som anges som stjärnor, baserar sig på respektive linje i graferna.)

*Svarsförslag: Parat t-test då det är parvisa jämförelser, kvantitativ variabel som undersöks och vi förutsätter att den är normalfördelad. Om kravet på normalfördelning inte uppfylls så väljs Wilcoxon-tecken-rang test.*

T2: A4, T3: A4

### Fråga 2:10 (3 p)

Förklara hur det kommer sig att det är signifikant färre exacerbationer efter substitutionsbehandling i båda grupperna, trots att skillnaden är så mycket mindre för gruppen "all patients"? Diskutera relevansen av resultatet, relevant eller ej? Motivera ditt svar.

*Svarsförslag: totala gruppen består av 127 individer vilket medför att den lilla förändringen på 0,2 enheter blir signifikant just på grund av att gruppen är relativt stor. I exacerbationsgruppen krävs det en större skillnad på 0,6 enheter för att det ska bli signifikant just på grund av det är färre i den gruppen. Relevans av resultat varierar beroende på vad studenten väljer att diskutera. Dock ska svaret motiveras.*

T2: A4, T3: A4

### Fråga 2:11 (2 p)

Du blir inspirerad när du läst artikeln och funderar själv på att göra en egen forskningsstudie av riskfaktorer för att drabbas av sjukdomen KOL. Du väljer att sikta på en fall-kontrollstudie.

Hur skulle du lägga upp en sådan studie?

*Svarsförslag: Man börjar med att identifiera fallen dvs patienter som fått diagnosen KOL. Dessa kan hämtas från ett patientregister i ett definierat område som t ex kan vara patienterna vid eller flera vårdcentraler. Men du måste också ha kontroller och det bör helst vara dubbelt så många som fallen, men de ska hämtas ur samma population och ungefär samma ålders- och könsfördelning. Till dessa gör du en enkät som retrospektivt beskriver hur*

*man exponerats t ex avseende rökning och arbetsmiljöfaktorer.*

T3: A2

### **Fråga 2:12 (2 p)**

Du vet att det finns andra typer av studiedesign. Vilka är fördelarna med just en fallkontrollstudie?

*Svarsförslag: Fördelar är att studien går relativt snabbt att genomföra, man får snabbt svar på sina frågeställningar och kostnaderna kan hållas nere. Den vetenskapliga kvaliteten är också god.*

T3: A2

## Ordinarie Ht16 Blädder

**Fråga 2:16 (8 p)** Det finns fyra huvuddelar i ett forskningsprojekt: idéfasen, prövningsfasen, tolkningsfasen och rapporteringsfasen. Redogör och diskutera innehåll i respektive fas, med konkreta exempel.

a) Idéfasen

Svarsförslag: Under denna fas gör man en probleminventering, litteraturgenomgång, skapar en problemformulering, undersökningsplan och skriver en projektplan.

b) Prövningsfasen

Svarsförslag: Här väljer man undersökningsmetod, ska det vara kval eller kvant metod, insamling av data och databearbetning.

c) Tolkningsfasen

Svarsförslag: Dra slutsatser av insamlade data, relatera fynden till tidigare forskning, förklaringsmodeller och teorier.

d) Rapporteringsfasen

Svarsförslag: Redovisning av resultat genom rapportskrivning eller publicering i tidskrift, föredrag på konferens...

**Fråga 2:17 (3 p)** Inom den vetenskapliga processen använder man sig av begreppen Forskningshypotes och Statistisk Hypotesprövning. Förklara skillnaden mellan och ge även exempel på Forskningshypotes och Statistisk Hypotesprövning. Bara exempel är ej fullständigt svar.

Svarsförslag: forskningshypotes ställer man innan studien påbörjas där man anger en effektstorlek på hur stor differens man vill uppnå. Statistisk hypotesprövning genomförs när

man har samlat in data och ska analysera olika variabler med hjälp av statistiska analysmetoder.

**Fråga 2:18 (2 p)** Förklara innebörden av en studies "power".

Svarsförslag: Power innebär studiens styrka, hur bra en studie är på att hitta en effekt om den verkligen finns. Utifrån power kan vi även uttala oss om Type II-fel då  $100\% - \text{power} = \text{type II}$ .

**Fråga 2:19 (4 p)** I vetenskapliga studier så diskuterar man två typer av signifikans: statistisk och klinisk.

a) Redogör för skillnaden mellan statistisk signifikans respektive klinisk signifikans.

Svarsförslag: Statistisk signifikans är det matematiska resultatet man får genom vald analysmetod. Den svarar på om det finns en statistisk skillnad mellan de man mäter eller ej. Klinisk signifikans innebär att man genom evidensbaserad kunskap på kliniken har en ämneskunskap som anger när den statistiska signifikansen är tillämpbar eller ej för att introduceras på kliniken.

b) Diskutera betydelsen av dessa två i relation till din roll som läkare.

Svarsförslag: Båda är ett komplement till varandra. Vården ska grundas på evidensbaserad kunskap men samtidigt är det viktigt att reflektera över hur det nya påverkar patienter.

## Tentakompendium VT14, HT14 och VT15

Dag 13, s 64

## Ordinarie VT2016

### Fall 2 - Anna 17 år (37 p)

När du berättade för Anna du misstänker att hon har astma relaterad till någon form av allergi blev hon och hennes mor inte överraskade. De hade själva misstänkt detta och har läst mycket i tidningar om vad som gör att man får astma. För att uppdatera dig om var forskningsfronten ligger för astma hos barn och ungdomar beslutar du söka reda på en aktuell reviewartikel att läsa i kväll.

The screenshot shows a PubMed search for 'asthma'. The search results are displayed on page 1 of 7816. The results list five articles:

- Relationship between Periodontal disease and Asthma among overweight/obese adults.** Rivera R, Andriankaja OM, Perez CM, Joshipura K. *J Clin Periodontol.* 2016 Mar 29. doi: 10.1111/jcpe.12553. [Epub ahead of print] PMID: 27028763
- Year in review 2015: Asthma and chronic obstructive pulmonary disease.** Grainge C, Thomas PS, Mak JC, Benton MJ, Lim TK, Ko FW. *Respirology.* 2016 Mar 29. doi: 10.1111/resp.12771. [Epub ahead of print] Review. No abstract available. PMID: 27028730
- Identification of biological and pharmaceutical mast cell and basophil related targets.** Klein O, Nyekel FN, Stefanache T, Torres R, Salomonsson M, Hallgren J, Rådinger M, Bambouskova M, Campbell M, Cohen-Mor S, Dema B, Rose CG, Abrikk M, Charles N, Almooson G, Paivandy A, Pavlova VG, Serrano-Candelas E, Yu Y, Hellman L, Jensen BM, Van Anrooij B, Grootens J, Gura HK, Stylianou M, Tobio A, Blank U, Öhrvik H, Maurer M. *Scand J Immunol.* 2016 Mar 29. doi: 10.1111/sji.12436. [Epub ahead of print] PMID: 27028428
- DNA Methylation Changes in Nasal Epithelia Are Associated with Allergic Asthma in the Inner City.** Yang IV, Pedersen BS, Liu AH, O'Connor GT, Teach SJ, Kattan M, Misiak RT, Gruchalla R, Steinbach SF, Szefler SJ, Gill MA, Calatroni A, David G, Hennessy CE, Davidson EJ, Gergen P, Togias A, Busse WW, Schwartz DA. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Mar;13(Suppl 1):S99-S100. No abstract available. PMID: 27027970
- Amish and Hutterite Environmental Farm Products Have Opposite Effects on Experimental Models of Asthma.** Gozdz J, Holbreich M, Metwalli N, Thorne PS, Sperling AJ, Martinez FD, Ober C, von Mutius E, Vercelli D.

**Fråga 2:6 (1 p)** Hur kan du filtrera din sökning för att begränsa dina sökresultat?

**Svarsförslag:** Man filtrerar sökresultatet så att man får fram åldersgruppen barn och ungdomar, artikeltyp review

För att begränsa dina sökresultat till reviewartiklar som handlar om astma hos barn och ungdomar använder du filter för detta i databasen.

**Fråga 2:7 (2 p)** För att se om det finns en mer aktuell reviewartikel väljer du att söka i ytterligare en databas. Vilken databas väljer du? Motivera varför du väljer den databasen och beskriv skillnaden mellan den och PubMed.

**Svarsförslag:** Man kan t.ex. söka i Scopus, Web of Science eller Google Scholar. Dessa skiljer sig från PubMed genom att indexerar andra tidskrifter, de har inte mappningsfunktion mot MeSH-termer men det går att söka efter citeringar till en specifik artikel med mera.

Annas mor tog upp att hon läst i kvällspressen att barn som får mycket antibiotika när de är små har ökad risk att få astma och allergi. Annas mor hade också berättat för dig att Anna fick penicillin några gånger när hon var liten. Modern undrade om det kunde vara därför hon nu utvecklat astma. Du vill läsa originalstudien för att kunna svara henne vid det inplanerade återbesöket nästa vecka. Du försöker alltså hitta ursprungskällan och tack vare de databaser du använder hittar du till slut rätt. Det var "the Avon Longitudinal Cohort Study of Parents and

Children” i *Pediatric Allergy and Immunology*: “*Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 years: A dose-dependent relationship*” av Hoskin-Parr et al.

**Fråga 2:8 (2 p)** Den här studien är i grunden en longitudinell kohortstudie. Beskriv en styrka respektive en svaghet med en longitudinell kohortstudie?

**Svarsförslag:** *En styrka med longitudinella kohortstudier är att den har hög vetenskaplig kvalitet och kan generera ny kunskap eftersom man kan uttala sig om kausalitet dvs orsakssamband. En svaghet är att denna studiedesign tar lång tid att genomföra innan man kan få resultat och studiedesignen är därmed också resurskrävande.*

Du konstaterar att en styrka med longitudinella kohortstudier som den aktuella är att de kan ge viss indikation om kausalitet och med det bidra till att generera ny kunskap. En svaghet är att de tar lång tid att genomföra och därför är resurskrävande. Du tar fram abstraktet:

*Pediatr Allergy Immunol.* 2013 Dec;24(8):762-71.

**Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5 years: A dose-dependent relationship**

Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, Henderson AJ.

**Methods:** Subjects were 4952 children from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). Child antibiotic use and asthma, eczema and hay fever symptoms were maternally reported. Atopy was assessed by skin prick tests at age 7.5 yr. The total number of antibiotic courses was considered as the main exposure. Data were analysed using multivariate logistic regression.

**Results:** Children reported to have taken antibiotics during infancy (0–2 yr) were more likely to have asthma at 7.5 yr (OR 1.75, 95% CI 1.40–2.17), and the odds (OR, [95% CI]) increased with greater numbers of courses: once 1.11 [0.84–1.48]; twice 1.50 [1.14–1.98]; three times 1.79 [1.34–2.40]; four times or more 2.82 [2.19–3.63]. Increased antibiotic use was also associated with higher odds of eczema and hay fever but not atopy. The effect appeared to be associated with cumulative rather than a critical period of exposure during the first 2 yr.

**Fråga 2:9 (3 p)** Med utgångspunkt från informationen i abstraktet, skulle du dra motsvarande slutsats som man gjort i kvällstidningen att barn som får mycket antibiotika när de är små har ökad risk att få astma och allergi? Motivera ditt svar!

**Svarsförslag:** *Studien indikerar att det finns ett positivt samband mellan antibiotikaintag i barndomen och risk att utveckla astma. Men utifrån resultatet i studien skulle du vara betydligt försiktigare i tolkningen av resultatet och inte dra så långtgående slutsatser om kausalitet. Exempelvis skulle det kunna föreligga confounding-faktorer bakom utfallet, t ex att det i själva verket är upprepade infektioner (och inte antibiotikabehandlingen) som ligger bakom utfallet, eller att barn med benägenhet att få astma också lättare får infektioner som i sig kan tänkas föranleda antibiotikabehandling.*



Efter att ha läst igenom abstraktet tänker du att kvällstidningen kanske dragit lite väl långtgående slutsatser, och du funderar själv över att det kanske inte nödvändigtvis är antibiotikabehandlingen i sig som ligger bakom det observerade statistiska sambandet.

**Fråga 2:10a (1 p)** I studieresultatet presenteras oddskvoter för sambandet mellan antibiotikabehandling och astmautveckling. Förklara begreppet oddskvot.

**Svarsförslag:** *OR är kvoten mellan oddset för exponering bland fall och kontroller.*

**Fråga 2:10b (2 p)** Förklara vilken viktig information du får av de 95% konfidensintervall som också presenteras?

**Svarsförslag:** *konfidensintervallet anger precision av OR (brett konfidensintervall indikerar låg precision av OR och smalt konfidensintervall indikerar hög precision). Konfidensintervall kan användas som ett approximativt mått på om OR är signifikant eller ej. Om konfidensintervallet EJ inkluderar värdet 1 (ett) så är det troligtvis signifikant.*

När du tänker vidare kring resultatet i studien funderar du på om det stället för antibiotikabehandlingen kan vara så att det observerade sambandet med astma och allergi skulle kunna ha att göra med om man som barn haft mycket infektioner eller inte. Du hittar en studie som undersöker detta. I abstrakt står att läsa:

**Methods:** This was a nested case-control study among children who had been followed from birth. Neutralizing antibodies against 12 enterovirus serotypes were analysed at the age of 2 years from 71 atopic children and 142 non-atopic control children. Atopy was defined as having an atopic disease and IgE antibodies against at least one aeroallergen by the age of 5 years.

**Results:** Cumulative exposure to different enterovirus serotypes was inversely associated with atopy [odds ratio (OR) 0.73; 95% confidence interval (CI): 0.56-0.96]. The most pronounced protection was seen when echoviruses were analysed as a separate group (OR 0.63; 95%CI: 0.46-0.88).

**Fråga 2:11 (2 p)** Den här studien visar sig vara en typ av fall-kontrollstudie. Ange styrkor respektive svagheter med en fall-kontrollstudie?

**Svarsförslag:** *Fördelar med fall-kontrollstudier är att de är relativt billiga att genomföra, man får snabbt resultat och de har god vetenskaplig kvalitet som också kan generera ny kunskap. Nackdelar är att det kan vara svårt att identifiera fall och att få fram lämpliga kontroller.*

## Omtenta HT2016

En ansökan till Futurum ser ut enligt följande (obs detta är inte den fullständiga ansökan utan endast en lite del av den):

### Rubrik

Malignt melanom, kartläggning av förekomst av recidiv och nya melanom samt beskrivning av vilka faktorer som påverkar upptäckten av recidiv och nya melanom med syfte att förbättra uppföljning av dessa patienter.

### **Frågeställning/Hypotes/Teoretisk referensram**

Hur ser metastaseringen av melanom ut avseende lokalisering, tid till första recidiv respektive andra recidiv. Kartläggning av patienter som får ett andra melanom. Kan en analys av sökmönster och andra patientvariabler ge underlag för en individualiserad uppföljningsplan.

Utgå från ovanstående text vid besvarande av kommande frågor. Alla svaren ska motiveras!

**Fråga 3:1** Vilket studieupplägg väljer du? (2 p)

**Svarsförslag:** *Retrospektiv (deskriptiv) studie och då att alla tas med.*

**Fråga 3:2** Val av population, ange inklusionskriterier och eventuella exklusionskriterier. (2 p)

**Svarsförslag:** *populationen blir alla de som finns registrerade i register med malignt melanom. Inklusionskriterier anger en tidsperiod för insamling, län/regioner som ingår, andra journaluppgifter som är relevanta och varifrån dessa kan samlas in från. Exklusionskriterier att man inte finner fullständiga data på individerna.*

**Fråga 3:3** Hur genomför du ditt urval? (2 p)

**Svarsförslag:** *i detta fall tar jag med alla som uppfyller mina kriterier vilket medför att vi inte behöver något urval. Men om det skulle vara nödvändigt av någon anledning så väljer vi slumpmässigt*

**Fråga 3:4** Vilka variabler finner du lämpliga att samla in som harmoniserar med rubriken? Dela upp dem i kvalitativa respektive kvantitativa. (4 p)

**Svarsförslag:** *här handlar det om att studenten ger förslag på variabler som kan utläsas från Frågeställning/Hypotes/Teoretisk referensram. Dessa ska därefter hamna i rätt fack dvs kvalitativ respektive kvantitativ*

En tänkt tabell i ansökan inbegriper variablerna ålderskategorier (0-54 år, 55-69 år,  $\geq 70$  år) och tid från symptom/kliniska fynd till läkarbesök (antal dagar).

**Fråga 3:5** Vilken statistisk analysmetod väljer du för att analysera dessa två variabler? (1 p)

**Svarsförslag:** ANOVA

**Fråga 3:6** Vilka krav måste du uppfylla för din valda analysmetod? (4 p)

**Svarsförslag:** *tre eller fler grupper ska jämföras, en kvantitativ variabel ska analyseras, vi förutsätter att den kvant. var. är normalfördelad, om litet antal individer i en grupp så jämförs den gruppens SD med de andras om likvärdigt så är det ok. Om vi antar att det inte är normalfördelat så väljs en icke-parametrisk metod kruskal-Wallis.*

**Fråga 3:7** Ange din nollhypotes respektive mot/alternativhypotes. (2 p)

**Svarsförslag:**

H0: ingen skillnad mellan åldersgrupperna och tid från symptom/klin. fynd till läkarbesök.

H1: skillnad mellan MINST TVÅ av åldersgrupperna och tid från symptom/klin. fynd till läkarbesök

## Tentakompendium VT12, HT12, VT13 och HT13

Dag 13 fråga: 1-36

## Dag 11 - Hypertoni, glomerulonefrit

### Omtenta VT2016

Du jobbar i egenskap av vikarierande underläkare på medicinmottagningen på ett länssjukhus.

På din planerade mottagning ska du träffa Ingrid, 67 år, som kommer på återbesök. Du har själv inte träffat henne, men i journalen ser du att Ingrid har en känd njursvikt som tidigare utretts och visat sig bero på fokal segmentell glomeruloskleros (FSGS). GFR var vid föregående uppföljning på 35 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Före besöket repeterar du dina kunskaper om

fokal segmentell glomeruloskleros (FSGS). Du plockar fram din patologibok och tittar på njurpatologiska förändringar du kan förvänta dig i Ingrids fall.

**Fråga 3:1 (2 p)**

Beskriv förväntade förändringar i glomeruli i en njurbiopsi tagen på Ingrid (rita gärna).

*Svarsförslag: Vid FSGS kan man förvänta sig att se enstaka glomeruli med histologiska förändringar (=fokalt) blandat med väsentligen friska glomeruli. Inom drabbade glomeruli kan man se segmentella förändringar av sklerosering (vissa kapillär slingor är afficerade medan andra ser friska ut). Sklerosering innebär en form av **ärrbildning** med **deposition** av **kollagen som sker när en kapillärslynga slutat fungera**. Eftersom denna patient har en kraftig nedsättning av GFR kan man också förvänta sig att se rikligt med globalt skleroserade glomeruli och en påtaglig tubulointerstiell fibros. Vid elektronmikroskopi av friska glomeruli kan man vid FSGS ofta se utplaning av fotutskott, vid immunfluorescens ser man inte sällan en viss inlagring av IgM och C3 som dock uppfattas som ospecifik.*

T3: C5

**Fråga 3:2 (1,5 p)**

Hur förväntar du dig att en urin-proteinprofil ser ut i Ingrids fall?

*Svarsförslag: FSGS ger en kraftig oselektiv glomerulär proteinuri, dessutom med tanke på hennes låga GFR är det inte omöjligt att hon också har ett inslag av tubulär proteinuri. I vilket fall är U-alb och U-IgG kraftigt förhöjda medan U-protein HC kan vara normalt eller förhöjt. Kvoten mellan kappa och lambda bör vara normal.*

T3: C5, C10

**Fråga 3:3 (1,5 p)**

FSGS ger nefrotiskt syndrom. Vilka lab-mässiga fynd kan du förvänta dig vid nefrotiskt syndrom?

Svarsförslag: *proteinuri, hypoalbuminemi, hyperlipidemi*

T3: C5, C10

## Omtenta Ht15

### Fall 1 – Stefan 55 år (39p)

Stefan, 55 år går sedan fem år tillbaka på kontroller på vårdcentralen p g a högt blodtryck. Han har sedan länge behandling med **kalciuhämmare** (amlodipin 10 mg×1) samt ACE-hämmare (enalapril 20 mg×1) i kombination. På mottagningsbesök på vårdcentralen idag den 5:e mars, är Stefans blodtryck **146/88 mm** Hg när du själv i egenskap av distriktsläkare kontrollerar detta efter att patienten legat och vilat i enrum i 5 minuter. Stefan undrar om blodtrycket inte är lite väl högt? Han vill minnas att det tidigare har varit lägre. Han har dock **haft ont i ett knä under senaste tiden** och inte kunnat motionera så mycket som han brukar, och han har lagt på sig 5 kg efter julhelgen. Vad skall blodtrycket vara egentligen? Undrar Stefan.

**Fråga 1:1 (1p)** Vad svarar du Stefan? Vad är hans målblodtryck? Motivera!

Stefans målblodtryck är **< 140/90** mmHg för blodtryck uppmätt på mottagningen. När Stefan informeras om detta målblodtryck invänder han att han nyligen mätt ett blodtryck på 137/88 mmHg. Den mätningen gjorde han hemma hos en kompis som hade en halvautomatisk blodtrycksmätare. Han vet värdet helt säkert eftersom han gjorde en notis i mobilen. Det var väl ett bra blodtryck? undrar Stefan.

**Fråga 1:2 (2p)** Vad är ditt svar avseende Stefans enstaka uppmätta hembloodtryck – är det ett värde du är nöjd med? Motivera ditt svar!

Du förklarar för Stefan att det är vanligt att ha lägre blodtryck hemma än på mottagningen. Målvärdet för hembloodtryck är därför lägre än för mottagningsblodtryck, det är < 135/85 mmHg. Således är Stefans tidigare uppmätta **blodtryck inte heller helt bra**. Stefan vill gärna få mäta sitt blodtryck hemma ändå, eftersom han har svårt komma ifrån sitt jobb som plåtslagare. Han känner sig därför ofta extra **stressad** vid blodtryckskontrollerna på vårdcentralen, berättar han.

**Fråga 1:3 (4p)** Vilka **neurohormonella** förändringar ger sannolikt upphov **till ett ökat blodtryck** på mottagningen jämfört med i hemmet hos Stefan? Ge två exempel och beskriv mekanismerna!

Sympatiska nervsystemet ger upphov till relativt plötsliga blodtrycksstegringar med frisättning av adrenalin från **binjuremärg** och noradrenalin från perifera sympatiska nervändslut. Dessa ger takykardi genom att aktivera beta1 receptorer i sinusnoden samt

vasokonstriktion genom att aktivera **alfa1 receptorer** i arterioler. **Kortisol**, frisatt på grund av **ACTH insöndring** (som också kan **stimulera aldosteronfrisättning**) ökar känsligheten för **adrenalin/noradrenalin och** ökat **kortisol förekommer ofta vid stress.**

Stefan har i dag (den 5:e mars) en puls på 74 slag/minut vilket är lite högre än vid förra besöket då han hade **60 slag/minut.** Detta kan vara ett tecken på sympatikuspåslag.

**Fråga 1:4 (4p)** Vilka blodtryckssänkande läkemedel som minskar effekterna av stegrad sympatikusaktivitet skulle du kunna erbjuda Stefan? Ge två exempel med kort beskrivning av mekanismerna!

Du kan välja på att erbjuda Stefan **betablockad** eller **alfablockerare.** Betablockerare fungerar genom att specifikt blockera beta1 receptorn och **sänka puls** och dessutom minska **reninfrisättningen.** Alfablockerare fungerar genom att blockera alfa1 receptorer och ger därmed vasodilatation. Eftersom Stefans blodtryck är för högt väljer du att sätta in en betablockerare. I samband med blodtryckskontrollen idag den 5:e mars, får Stefan även lämna ett morgonurinprov. Vid kontroll för 2 månader sedan upptäcktes nämligen att han hade **mikroalbuminuri** och du vill nu följa upp detta med ett nytt prov. Mikroalbuminuri definieras som en albuminutsöndring på **30-300 mg/dygn** eller en albumin/kreatinin kvot mellan **3 och 30 g/mol kreatinin.** För albuminuri handlar det om större mängder albumin.

**Fråga 1:6 (2p)** Vilka skademekanismer ligger bakom mikroalbuminuri vid hypertoni?

Glomerulär endotelcellsdisfunktion som bl.a. leder till minskat antal negativa laddningar på endotelcellsytan och basalmembranet och minskad utsöndring av **vasodilatorer.** Ökat intraglomerulärt tryck (p g a hemodynamisk obalans) t ex genom att Angiotensin II ger vasokonstriktion på efferenta arterioli (fler receptorer än i afferenta)

Urinsticka visar att Stefan har makroskopisk hematuri med kraftig proteinuri. Negativ **nitrit** och avsaknad av typiska symtom talar emot urinvägsinfektion. Du ringer till en njurkonsult för att få råd om fortsatt handläggning. Njurkonsulten föreslår komplettering med ytterligare en urinalys.

**Fråga 1:9 (1p)** Vilken ytterligare urinalys tror du njurkonsulten föreslår?

Svar: Analys av sediment i urin.

Stefan får lämna ett nytt urinprov för undersökning av sediment i urin genom mikroskopisk analys. Provet skickas till sjukhuslaboratoriet och du får svar nästa dag. Detta visar **2 erythrocytocyndrar per synfält, 21-50 leukocyter** per synfält samt enstaka hyalina cylindrar.

**Fråga 1:10 (3p)** Förklara hur och var de olika cylindrarna bildas (erythrocytocyndrar och hyalina cylindrar).

Svarsförslag: En inflammatorisk process i njuren gör att strukturella element (såsom basalmembran) i glomeruli förstörs och celler (erythrocyter) kan läcka över till primärurinen.

På sin väg genom tubuli utsätts cellerna för låg resp hög osmolalitet och blir dysmorfa samt klumpar ihop sig till cylinderformade aggregat).

Hyalina cylindrar förekommer normalt i **lågt antal** i urinen och består av **mukösa proteiner** (Tamm-Horsefall protein alt uromodulin) som utsöndras av njurepitelcellerna.

Erythrocytcylindrar bildas när celler läcker ut i primärurinen, klumpar ihop sig och omformas till cylindrar. Hyalina cylindrar förekommer i lågt antal normalt i urinen och bildas av mukösa proteiner.

**Fråga 1:11 (1p)** Analys av sediment i urin tillsammans med urinstickefynden inger stark misstanke om att Stefan har en viss sjukdom. Vilken?

Svarsförslag: Glomerulonefrit (akut)

Analys av **urinsediment**, och **urinstickans kraftiga proteinuri** och **makroskopisk hematuri**, ger stark misstanke om att Stefan har drabbats av **akut glomerulonefrit**.

Som vårdcentralsläkare remitterar du Stefan till universitetssjukhusets njurmedicinska klinik. Där utförs den 20:e september en njurbiopsi.

**Fråga 1:12a (3,5p)** Ange namnen de strukturer som är markerade i bilden (A-G) (hittar ej bild)

Svar:

A "Centrolobulära zonen" är det korrekta uttrycket (men "mesangium" har godtagits utan poängavdrag) (hela det inringade området)

B Endotelcell (är i den centrolobulära zonen)

C Mesangiecell

D Podocyter

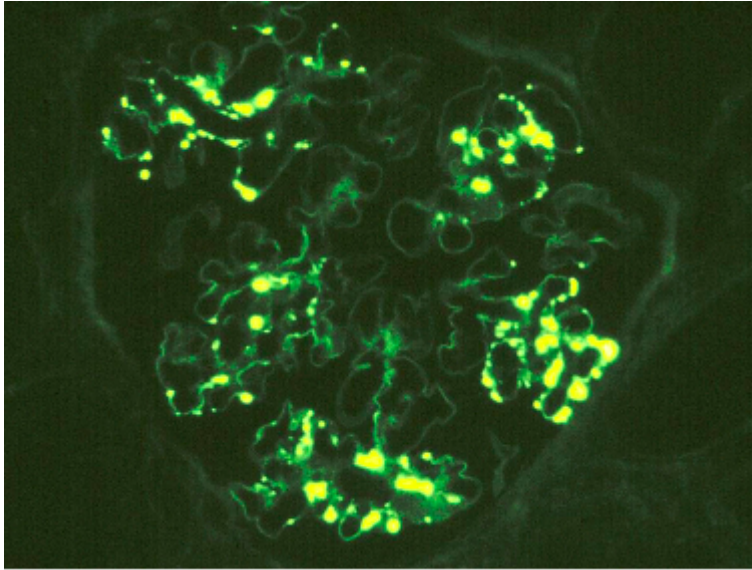
E Kapillärlumen

F Basalmembran

G Erythrocyter (i kapillärslynga)

**Fråga 1:12b (2p)** Beskriv de ljusmikroskopiska förändringar som finns i glomerulus i bilden. Använd korrekt terminologi för att beskriva glomerulära förändringar!

Svarsförslag: Klockan ett (A): **cellproliferation** omfattande den centrolobulära zonen (**endotelceller**, mesangiceller). Övriga centrolobulära zoner visar inte ökat antal celler. Således **segmentell** förändring i glomerulus. Ingen proliferation av extracellulära celler, men i D ses **hypertrofiska podocyter** (vilket stämmer med den betydande proteinurin som konstaterats). Huruvida förändringarna är fokala eller diffusa är inte möjligt att avgöra, eftersom vi endast har kännedom om resultat för en 1/3 glomerulus. Vare sig exudation med polymorfnukleära celler, nekros, eller membranförändringar i kapillärslyngorna noteras. I centrolobulära zonen i A, ses förutom endotel- och mesangieceller, en ökning av hyalint material (hyalinos), vars natur inte kan avslöjas med ljusmikroskopi.



**Fråga 1:13a (1p)** Tolka bilden på denna sida. Vad är diagnosen?

Svarsförslag: IgA-nefropati

**Fråga 1:13b (2p)** En motsvarande immunfluorescensundersökning, men med användande av färgning av komplement faktor 3 (C3) visade ett likartat mönster i glomerulus.

Beskriv utförligt de immunologiska mekanismer som pågår i Stefans glomeruli!

Svarsförslag: Uppkomst av IgA-nefropati (IGA)

är komplex, och har även systemiska komponenter. Patogenes:

1. IgA1 som är defekt glykosylerat i komplementära CR 3–hinge-region (Galaktos–Gd-IgA1) (molekylärt är alanin är utbytt mot serin).
2. Dessa Gal-defekta glykaner med en terminal GalNac av IgA1 blir en neoepitop som känns igen av immunsystemet och cirkulerande anti-glykan antikroppar av IgG typ kan mätas.
3. Dessa cirkulerade antikroppar har tropism för mesangiet, och deras närvaro korrelerar med sjukdomens progress. Dock: sådana antikroppar finns även hos släktingar som inte har IgA-nefropati. Något mera behövs uppenbarligen för att trigga sjukdomen. Genetiskt så finns det en hög korrelation mellan HLA klass II och mellan komplementfaktor H, men SNP-analys har inte kunnat lösa gåtan exakt vilka gener som är ansvariga.
4. De cirkulerande immunkomplexen aktiverar mesangiecellerna, och dessa prolifererar under inflytande olika faktorer: CD89-IgA, fibronectin, kollagen, och laminin. Särskilt att aktivering av IgA, bundet som ett immunkomplex till transferrin-receptorn CD71, kan starkt aktivera mesangiecellerna till proliferation. Slutligen spelar komplementsystemet roll. Den klassiska vägen är väl känd, men större intresse riktas mot två andra vägar när det gäller IGA: alternativa aktiveringsvägen med C3 eller properdin (bakterieväggar), samt lectinvägen (mannan eller ficolin: MBL) som genererar C3 convertas–C3 till C3b, C5 till C5b-9 (MAC), och C5a med PMN och sedan inflammationskaskaden. 25 % av IGA-patienterna har MBL-vägen aktiverad.
5. Progress av sjukdomen förutsätter mediatorer, som kan antas vara auto-och/eller parakrina. PDGF medierar mesangieproliferation, men kan även leda till en sekundär tubulointerstitiell skada.

Immunfluorescensundersökning visar IgA och komplementfaktor 3 lokaliserade i mesangierna i Stefans glomeruli, vilket tyder på immunkomplex. Diagnosen är IgA nefropati (den vanligaste primära glomerulonefriten i västvärlden). Åtta månader efter att Stefan gjorde sin njurbiopsi kontrolleras hans njurfunktion. Han visar sig ha måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR ca 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Stefan är oroad för sin njurfunktion.

**Fråga 1:14 (2p)** Vad kan orsakerna vara till den kvarstående nedsatta njurfunktionen hos Stefan?

Svarsförslag: Det kan finnas flera anledningar till Stefans nedsatta njurfunktion. Observera att man måste tänka på patientens hela sjukhistoria: (notera det första stycket av medflyttad text).

- a) Stefan har sedan fem år tillbaka en behandlingskrävande hypertoni (två anti-hypertensiva), och för fjorton månader sedan fann man att man behövde komplettera med ytterligare ett läkemedel (trippelbehandling) för att normalisera blodtrycket. Det är gör det högst troligt att han kan ha en skada i skada i njurkärnen. Morfologiskt tar det sig uttryck som förändring i arterioler och små artärer: en hyalin arter i oloskeros och/eller fibrointimal förändring. I övriga parenkymet utgörs förändringen av fokal och global glomeruloscleros, tubulär atrofi, interstitiell fibros. En sammanfattande benämning på detta är nefros cleros.
- b) En annan orsak till låg GFR kan vara att Stefan för 14 månader befanns ha en IgA-nefropati. Förträngning av de kapillära kärnen i glomeruli noterades i njurbiopsin. Eftersom Stefan har en höggradig proteinuri (5 g/L) och hematuri kombinerat med en redan sänkt GFR är prognosen inte så gynnsam.

Det kan finnas flera anledningar till Stefans nedsatta njurfunktion. Stefan har sedan fem år tillbaka en behandlingskrävande hypertoni, och för fjorton månader sedan fann man att han behövde komplettera med ytterligare ett läkemedel för att normalisera blodtrycket. Detta tyder på att han kan ha en flerårig skada i njurkärnen. En annan orsak kan vara att Stefan för 14 månader befanns ha en IgA nefropati med förträngning av de kapillära kärnen i glomeruli. Du berättar för Stefan att det har bildats ärr i njurvävnaden som nedsätter njurfunktionen. Stefan är inte nöjd. Han frågar vad ett "ärr" är när det gäller njurar.

**Fråga 1:15 (2,5p)** Beskriv i medicinska facktermer, hur ett ärr i en njure är uppbyggt från molekyllär- till vävnadsnivå!

Stefan är fortfarande inte nöjd efter du berättat för honom om vad ärr i njurvävnad är. Han har läst att när en lever skadas, så kan levern växa ut igen. Stämmer det? Varför kan då inte njurar göra på samma sätt?

**Fråga 1:16 (3p)** Formulera ett utförligt (från vävnadsnivå till molekylnivå) svar på Stefans två frågor. Använd medicinsk fackterminologi för ditt svar!  
Svar: Saknas.



## Ordinarie Ht16 MEQ

### Fall 1, Mattias, 55 år (50p)

**Fråga 1:15c (1 p)** Utifrån din kännedom om Mattias så här långt, vilken orsak till Mattias diastoliska dysfunktion misstänker du i första hand?

Svarsförslag: Hypertoni

Mattias har troligtvis astma och är överviktig mm.

**Fråga 1:16 b (1 p)** Du tänker att det är dags att behandla Mattias hypertoni. Finns det någon typ av blodtrycksmedicinering som du finner vara direkt olämpligt att behandla Mattias med utifrån vad du hittills känner till om Mattias? Motivera ditt svar.

Svarsförslag: Ja, beta-blockare mtp. trolig astmadiagnos.

I avvaktan på sannolik behandling med hemrespirator förbjuder du Mattias att köra bil, privat såsom i yrkeslivet (genom hel sjukskrivning).

**Fråga 1:17 (2 p)** Nämn två alternativa läkemedelsgrupper till beta-blockerare för antihypertensiv behandling, beskriv översiktligt verkningsmekanism för respektive läkemedelsgrupp.

Svarsförslag: ACE-hämmare, angiotensin II receptor antagonist, tiazid diuretika, calciumhämmare, aldosteronantagonist.

## Tentakompendium VT14, HT14 och VT15

Dag 10, s 47

## Omtenta HT2016

### Fall 1 - Alberto 63 år (50 p)

Alberto är en 63-årig man som arbetar som kock. Han kommer ursprungligen från Chile, men har bott i Sverige i 2 år. Han känner sig ofta stressad. I samband med att han besökte sina kusiner i Malmö lånade han deras hembloodtrycksmätare och upptäckte då att blodtrycket var högt. I snitt var det 184/78 mmHg i sittande. Han söker nu dig som AT-läkare på vårdcentralen då hans kusiner enhälligt begärt detta av oro för hans höga blodtryck.

Vid undersökningen konstateras att Alberto är 165 cm lång och väger 72 kg. Över hjärtat hörs ett svagt (grad 2) systoliskt blåsljud. Blodtrycket efter vila är 182/76 mmHg.

**Fråga 1:1a (3 p)** Vilka frågor vill du ställa till Alberto som kan tänkas belysa orsaker till hans höga blodtryck? Välj tre särskilt viktiga frågor, motivera!

**Svarsförslag:** *Se återkoppling*

I samband med besöket tar Alberto även upp att han vid ett tillfälle, efter insättning av karvedilol, varit nära att svimma när han stått upp länge i en varm buss och beskriver dessutom att det svartnat för ögonen när han reser sig, något han aldrig tidigare har erfarit.

**Fråga 1:5 (3 p)** Förklara utförligt hur karvedilol påverkar den ortostatiska reflexen som normalt utlöses när man reser sig?

**Svarsförslag:** *Se återkoppling.*

På grund av biverkningar anses inte karvedilol vara lämpligt för Alberto eftersom det via blockad av beta 2 receptorer ger bronkobstruktion och därmed astmaliknande besvär. Dessutom har Alberto svimningstendens eftersom alfablockaden minskar effekten av ökad sympatoadrenal effekt som uppkommer på grund av minskad inhibition av baroreceptorer på vasomotorcentrum i medulla oblongata. Betablockaden minskar på motsvarande sätt pulsökningen som annars medieras via  $\beta_1$  receptorer i hjärtats förmak.

**Fråga 1:6 (2 p)** Ge förslag på något blodtrycksläkemedel med annan verkningsmekanism som skulle kunna vara lämpligt att ge Alberto istället för karvedilol, motivera ditt val!

**Svarsförslag:** *Se återkoppling.*

Du väljer att ge Alberto en ACE-hämmare i form av Enalapril 20 mg x1 eftersom det är en välbeprövad medicin som man vet minskar risken för hjärtsjukdom och som är njurskyddande. Trycket går dock inte riktigt ned till målblodtryck med Enalapril varför du också ger tillägg av hydroklortiazid i ganska hög dos, 25 mg x 1. Du förskriver slutligen den färdiga kombinationen av dessa två läkemedel i form av medicinen med namnet "Enalapril comp" där "comp" innebär att tiaziddiuretika ingår i fast kombination så att Alberto bara behöver ta en tablett (med två läkemedel i) dagligen.

**Fråga 1:7 (4 p)** Hur kommer det sig att just kombinationen av ACE-hämmare och tiaziddiuretika oftast effektivt sänker blodtrycket? Resonera (och illustrera gärna med figur) utifrån effekter på reninsystemet av dessa båda droger!

**Svarsförslag:** *Se återkoppling.*

Kombinationen av diuretika och ACE-hämmare är särskilt effektiv eftersom diuretika genom minskad plasmavolym och natriummängd aktiverar reninsystemet som sedan ACE-hämmare i sin tur hämmar. Ibland väljer man att ge angiotensin II receptor antagonister istället för ACEhämmare eftersom dessa läkemedel är så förskonade från biverkningar.

**Fråga 1:8 (2 p)** Hur skiljer sig hämning av ACE enzymet från att blockera angiotensin II receptorn åt avseende effekterna på de olika komponenterna i renin-angiotensin-aldosteron systemet? Beskriv två konkreta skillnader!

**Svarsförslag:** Se återkoppling.

ACE-hämmare ökar bradykininhalten vilket knappast påverkas av angiotensin II receptor antagonister. Å andra sidan blockerar angiotensin II receptor antagonister enbart typ 1 receptorn och eftersom angiotensin II halten stiger kommer angiotensin II typ 2 receptorn att aktiveras när man behandlar med denna medicin

Du misstänker att Alberto har en perifer arteriell insufficiens och vill därför i samband med kliniska statusgandet palpera hans pulsar.

**Fråga 1:10 (2 p)** Vilka fyra kärl palperar du på Albertos nedre extremitet (latinska eller engelska namn, men var konsekvent).

**Svarsförslag:** *a.femoralis, a.poplitea, a.tibialis posterior, a.dorsalis pedis*

**Fråga 1:11 (1 p)** På akuten genomför du ytterligare en klinisk undersökning som hjälper dig skatta cirkulationen, vilken?

**Svarsförslag:** *Du mäter ankel brachial index*

**Fråga 1:12a (1 p)** Hur genomför man mätningen rent praktiskt?

**Fråga 1:12b (1 p)** Hur beräknar och tolkar man ankel brachial index (ABI)

**Svarsförslag:** *Du mäter ABI (ankel brachial index) genom att sätta blodtrycksmanschett ca en dm ovanför fotleden varefter man registrerar den arteriella flödessignalen med Doppler i a. dorsalis pedis eller a. tibialis posterior. Det högsta trycket divideras med högsta trycket i a. brachialis (höger eller vänster), och därmed får vi en kvot/index kallad ankel brachial index (ABI). Ett lågt index innebär att det finns ett arteriellt flödeshinder i benet, proximalt om ankeln.*

## Tentakompendium VT12, HT12, VT13 och HT13

Dag 10 fråga: 1-32

## Dag 12 - Njursjukdomar

### Ordinarie Ht15

#### Fall 1

Du är AT-läkare på VC Vikbolandet. 70-årige fiskaren Anders Nilsson söker på grund av sveda vid vattenkastning, trängningar och blod i urinen sedan några dagar. Han är tidigare väsentligen frisk och bor på en ö utanför Arkösund. Han är ensamstående och röker pipa.

**Fråga 1:1a (2p)**

Vilka delar fokuserar du särskilt på i ditt status (kroppsundersökning) med anledning av besvären?

**Svarsförslag:** *allmäntillstånd, feber. Palpation buk, dunkömhet njurloger. Prostatapalpation. Yttre genitalia.*

T3: C5, C6

**Fråga 1:1b (2p)**

Vilka lab- prover vill du ta i första hand?

**Svarsförslag:** *urinprov för urinsticka och en urinodling samt tar Hb och kreatinin.*

T3: C5, C6

Anders är afebril. Du palperar buken som är mjuk och oöm, men ganska adipös. Ingen dunkömhet över njurloger. Prostata känns normal i storlek och konsistens. Yttre genitalia är utan anmärkning. Du ser till att han lämnar ett urinprov för urinsticka och en urinodling samt tar Hb och kreatinin.

Hb är 117 g/L (ref 134-170) och kreatinin är 89  $\mu\text{mol/L}$  (ref 60-105). Urinstickan visar positivt för erythrocyter, leucocyter och positiv nitur. Urinodlingen (som du får svar på efter ett par dagar) visar växt av *E. coli* med god känslighet för olika antibiotika. Du sätter in behandling mot urinvägsinfektionen.

**Fråga 1:2 (2p)**

Anders rapporterar per telefon några dagar senare, att det inte svider längre när han kissar och att han inte ser blod längre. Vilken blir din fortsatta handläggning av Anders?

**Svarsförslag:** *Remiss till urologen för vidare utredning med datortomografi (DT) av buken och cystoskopi.*

T3: C5, C6

Du är nu vikarierande underläkare på urologen. Du utför en cystoskopi under handledning och blåsan är helt oretad, men det kommer blod ur höger uretäröstium. DT buk är ännu ej utförd.

**Fråga 1:3 (2p)**

Vad misstänker du att DT-undersökningen kan visa i Anders fall?

**Svarsförslag:** *Njurtumör, njurbäckentumör eller uretärtumör (urotelial tumör i övre urinvägar eller njurcancer).*

T3: C5

På röntgenrond får urologerna se Anders DT-bilder. Det finns en stor kärlik tumör i höger njure. Tumören mäter 77 mm i diameter och sitter mitt i njuren och den ser ut att växa in i njurbäckenet. Det finns en njurartär och en njurven till höger njure. Det finns tumörtromb i

njurvenen, men ej i vena cava inferior. Vänster njure ser normal ut och det finns inga förstörade lymfkörtlar eller tecken på metastaser i övriga bukorgan, eller i undersökta delar av skelettet.

**Fråga 1:4 (2p)**

Vilken typ av njurcancer tror du att det rör sig om? Varför tror du det?

**Svarsförslag :** *Det är sannolikt en konventionell/klarcellig njurcancer. Det är den vanligaste typen av njurcancer. Tumörerna är ofta kärlrika och det är oftast denna typ av njurcancer som ger veninväxt (hos ungefär 10%).*

T3: C5

## Omtenta Ht15

### Fall 1 – Stefan 55 år (39p)

**Fråga 1:5 (1p)** Vad är skillnaden mellan mikroalbuminuri och albuminuri?

Vid mikroalbuminuri handlar det om lägre koncentration albumin i urin än vid albuminuri. Mikroalbuminuri definieras som en albuminutsöndring på 30-300 mg/dygn eller en albumin/kreatinin kvot mellan 3 och 30 g/mol kreatinin. För albuminuri handlar det om större mängder albumin. Kommentar: Albuminuri behöver inte vara synligt i urin (t ex genom att man ser skum i urinen). Endast mätning med olika labmetoder kan fånga albuminuri på ett säkert sätt. Albumin/kreatinin kvot är att föredra om man har ett stickprov.

Mikroalbuminuri definieras som en albuminutsöndring på 30-300 mg/dygn eller en albumin/kreatinin kvot mellan 3 och 30 g/mol kreatinin. För albuminuri handlar det om större mängder albumin.

**Fråga 1:6 (2p)** Vilka skademekanismer ligger bakom mikroalbuminuri vid hypertoni?

Glomerulär endotelcells-dysfunktion som bl.a. leder till minskat antal negativa laddningar på endotelcellsytan och basalmembranet och minskad utsöndring av vasodilatorer. Ökat intraglomerulärt tryck (p g a hemodynamisk obalans) t ex genom att Angiotensin II ger vasokonstriktion på efferenta arterioli (fler receptorer än i afferenta)

Podocytskada som leder till förändrad filterbarriär och ökat läckage av albumin i glomeruli. Analys av Stefans urin visar U-Albumin på 15 mg/L och en U-Albumin/kreatinin-kvot på < 3 g/mol, vilket är helt normalt. Detta laboratoriesvar föranleder inte någon ytterligare åtgärd från dig som läkare på vårdcentralen.

Venöst blodprov tas för analys av natrium, kalium, kreatinin, NT-proBNP och albumin i plasma.

Urinsticka visar följande:

Parameter	Resultat	Arb. enh
Erythrocyter	250/ $\mu$ l	3
Leukocyter	25/ $\mu$ l	2
Protein	5 g/L	4
Nitrit	neg	0
Glukos	norm	0
Ketoner	norm	0

När Stefan lämnar urin på vårdcentralen är den svagt rosafärgad. Han berättar då att den har haft den färgen när han kissat de senaste dagarna.

**Fråga 1:8 (2p)** Nämn de vanligaste orsakerna till makroskopisk hematuri?

Infektioner\* (urinvägar eller njure), cancer/tumör (urinvägar eller njure), njursten (med obstruktion).

Urinsticka visar att Stefan har makroskopisk hematuri med kraftig proteinuri. Negativ nitrit och avsaknad av typiska symtom talar emot urinvägsinfektion. Du ringer till en njurkonsult för att få råd om fortsatt handläggning. Njurkonsulten föreslår komplettering med ytterligare en urinanalys.

**Fråga 1:9 (1p)** Vilken ytterligare urinanalys tror du njurkonsulten föreslår?

Svar: Analys av sediment i urin.

Stefan får lämna ett nytt urinprov för undersökning av sediment i urin genom mikroskopisk analys. Provet skickas till sjukhuslaboratoriet och du får svar nästa dag. Detta visar 2 erythrocytcylindrar per synfält, 21-50 leukocyter per synfält samt enstaka hyalina cylindrar.

**Fråga 1:10 (3p)** Förklara hur och var de olika cylindrarna bildas (erythrocytcylindrar och hyalina cylindrar).

Svarsförslag: En inflammatorisk process i njuren gör att strukturella element (såsom basalmembran) i glomeruli förstörs och celler (erythrocyter) kan läcka över till primärurinen. På sin väg genom tubuli utsätts cellerna för låg resp hög osmolalitet och blir dysmorfa samt klumpar ihop sig till cylinderformade aggregat).

Hyalina cylindrar förekommer normalt i lågt antal i urinen och består av mukösa proteiner (Tamm-Horsefall protein eller uromodulin) som utsöndras av njurepitelcellerna.

Erythrocytcylindrar bildas när celler läcker ut i primärurinen, klumpar ihop sig och omformas till cylindrar. Hyalina cylindrar förekommer i lågt antal normalt i urinen och bildas av mukösa proteiner.

**Fråga 1:12a (3,5p)** Ange namnen de strukturer som är markerade i bilden (A-G) (hittar ej bild)

Svar:

A "Centrolobulära zonen" är det korrekta uttrycket (men "mesangium" har godtagits utan poängavdrag) (hela det inringade området)

B Endotelcell (är i den centrolobulära zonen)

C Mesangiecell

D Podocyter

E Kapillärlumen

F Basalmembran

G Erythrocyter (i kapillärslynga)

Immunfluorescensundersökning visar IgA och komplementfaktor 3 lokaliserade i mesangierna i Stefans glomeruli, vilket tyder på immunkomplex. Diagnosen är IgA nefropati (den vanligaste primära glomerulonefriten i västvärlden). Åtta månader efter att Stefan gjorde sin njurbiopsi kontrolleras hans njurfunktion. Han visar sig ha måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR ca 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Stefan är oroad för sin njurfunktion.

**Fråga 1:14 (2p)** Vad kan orsakerna vara till den kvarstående nedsatta njurfunktionen hos Stefan?

Svarsförslag: Det kan finnas flera anledningar till Stefans nedsatta njurfunktion. Observera att man måste tänka på patientens hela sjukhistoria: (notera det första stycket av medflyttad text).

- c) Stefan har sedan fem år tillbaka en behandlingskrävande hypertoni (två anti-hypertensiva), och för fjorton månader sedan fann man att man behövde komplettera med ytterligare ett läkemedel (trippelbehandling) för att normalisera blodtrycket. Det är gör det högst troligt att han kan ha en skada i skada i njurkärnen. Morfologiskt tar det sig uttryck som förändring i arterioler och små artärer: en hyalin arter i oloskeros och/eller fibrintimal förändring. I övriga parenkymet utgörs förändringen av fokal och global glomeruloscleros, tubulär atrofi, interstitiell fibros. En sammanfattande benämning på detta är nefros cleros.
- d) En annan orsak till låg GFR kan vara att Stefan för 14 månader befanns ha en IgA-nefropati. Förträngning av de kapillära kärlen i glomeruli noterades i njurbiopsin. Eftersom Stefan har en höggradig proteinuri (5 g/L) och hematuri kombinerat med en redan sänkt GFR är prognosen inte så gynnsam.

Det kan finnas flera anledningar till Stefans nedsatta njurfunktion. Stefan har sedan fem år tillbaka en behandlingskrävande hypertoni, och för fjorton månader sedan fann man att han behövde komplettera med ytterligare ett läkemedel för att normalisera blodtrycket. Detta tyder på att han kan ha en flerårig skada i njurkärnen. En annan orsak kan vara att Stefan för 14 månader befanns ha en IgA nefropati med förträngning av de kapillära kärlen i glomeruli. Du berättar för Stefan att det har bildats ärr i njurvävnaden som nedsätter njurfunktionen. Stefan är inte nöjd. Han frågar vad ett "ärr" är när det gäller njurar.

**Fråga 1:15 (2,5p)** Beskriv i medicinska facktermer, hur ett ärr i en njure är uppbyggt från molekyllär- till vävnadsnivå!

Stefan är fortfarande inte nöjd efter du berättat för honom om vad ärr i njurvävnad är. Han har läst att när en lever skadas, så kan levern växa ut igen. Stämmer det? Varför kan då inte njurar göra på samma sätt?

**Fråga 1:16 (3p)** Formulera ett utförligt (från vävnadsnivå till molekylnivå) svar på Stefans två frågor. Använd medicinsk fackterminologi för ditt svar!

Svar: Saknas.

## Tentakompendium VT14, HT14 och VT15

Dag 11, s 56

### Omtenta VT2016

I journalen framkommer att Ingrid utöver FSGS har kostbehandlad diabetes mellitus typ 2. Hon är överviktig med ett BMI på 30. Ingrid står på blodtryckssänkande (ACE-hämmare) samt lipidsänkande (statin) läkemedel sedan flera år tillbaka.

**Fråga 3:4 (3 p)**

Utifrån Ingrids kroniska njursvikt, vilka prover beställer du till årsbesöket för att få en helhetsbedömning över hennes njursjukdom och vanliga system som kan påverkas vid en njursvikt?

*Svarsförslag: GFR för att bedöma njurfunktion, blodstatus (risk för anemi), fosfat/kalciumjon/PTH (kalcium-fosfatbalans), bikarbonat (risk för acidosis), elektrolyter (natrium/kalium), lipidstatus*

T3: C5, C10, C13

I laboratoriesvaret finner du att Ingrid har en progredierande njursvikt med ett krea GFR 25 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> respektive cystatin C GFR på 19 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Fråga 3:5 (2 p)**

Vad är cystatin C respektive kreatinin och hur kan dessa användas för att skatta GFR?

*Svarsförslag: Kreatinin är en nedbrytningsprodukt från muskler (från kreatininfosfat) som produceras i jämn hastighet och mängden i blod speglar därmed filtrationshastighet.*

*Cystatin C är ett protein som bildas av kärnförande celler. Det elimineras genom filtration genom glomeruli. Båda kan användas som en endogen markör för beräkning av GFR.*

T3: C10, C13

**Fråga 3:6 (2 p)**

Vad kan påverka att skattningen av GFR blir olika beroende på vilken metod man använder?

*Svarsförslag: Kreatinin GFR påverkas av patientens muskelmassa och varierar därmed beroende på ålder och kroppsbyggnad. Det kan också tillfälligt påverkas av födointag och vissa läkemedel. Cystatin C är oberoende av muskelmassa och ålder. Det kan påverkas av vissa läkemedel ex glukokortikoider samt vid t.ex. thyroideasjukdomar och graviditet.*

T3: C10, C13



**Fråga 3:7 (1 p)**

På vilket sätt skiljer sig iohexolclearance-metoden från kreatinin GFR/cystatin C GFR?

*Svarsförslag: Iohexol är en substans man tillför kroppen och beräknar utsöndringshastighet.*

*T3: C10, C13*

Du börjar med att titta närmare på hennes kalcium/fosfat balans. Ingrid har ett förhöjt fosfat och lågt kalcium pga sin njursvikt.

**Fråga 3:8 (2 p):** Förklara patofysiologiskt hur det höga fosfatvärdet vid njursvikt leder till låg kalciumnivå i blodet?

*Svarsförslag: Höga nivåer av fosfat vid njursvikt ökar FGF23 vilket hämmar aktivering av vitamin D (1 alfa-hydroxylas i njurtubuli hämmat) vilket i sin tur leder till minskat upptag av kalcium ifrån tarm. FGF23 verkar även för att reducera fosfat i blod genom att mer fosfat utsöndras i urin och minskat upptag i tarm (sistnämnda via minskat aktivt vitamin D).*

*Även komplexbildning kan påverka kalciumnivån*

*T3: C10, C13*

Du går tillbaka till lab-status och funderar på Ingrids metabola acidosis (sänkt pH i blod) vilket mäts indirekt genom bikarbonat i laboratoriestatus.

**Fråga 3:9 (2 p):** Förklara patofysiologiskt varför Ingrid har en metabol acidosis?

*Svarsförslag: Minskad aminosyresmetabolism och minskad filtration av organiska syror leder till acidosis i blodet.*

*T3: C10, C13*

**Fråga 3:10 (2 p)**

Det går att kompensera en metabol acidosis (dvs neutralisera pH) med lungorna (respiratoriskt).

Förklara fysiologin för detta?

*Svarsförslag: Om man hyperventilerar kommer mer CO<sub>2</sub> ventileras ut vilket neutraliserar pH.*

*T3: C10, C13, C14*

## Omtenta HT2016

### Fall 1 - Alberto 63 år (50 p)

3 år senare söker Alberto dig som akutmottagningens läkare på akutmottagningen pga försämrat allmäntillstånd. Han är nu 72 år gammal. Han berättar att han har varit mycket trött sista dagarna. Han sökte initialt vårdcentralen, som tog prover och fann ett kraftigt försämrat njurfunktionsvärde med serumkreatinin på 400 µmol/l (krea eGFR 14 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) jämfört med senast mätta serumkreatininvärdet som var 144 µmol/l (taget 3 månader tidigare). Du misstänker att Alberto har drabbats av akut njursvikt.

**Fråga 1:18 (2 p)** Vad anser du om eGFR värdet som laboratoriet svarat ut, är detta ett säkert värde med tanke på att Alberto har en misstänkt akut njursvikt, motivera ditt svar!

**Svarsförslag:** *Krea eGFR baseras på estimering utifrån uppmätt serumkreatininvärde. Om urinproduktionen helt upphör är faktiska GFR 0 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, men kreatinin fortsätter att stiga under flera dagar. Således är kreatininstimerat GFR ej pålitligt i akutskede utan förutsätter att steady state råder vilket definitionsmässigt inte fallet vid akut njursvikt.*

Du tänker på möjliga orsaker till Albertos akuta njursvikt och funderar då på möjliga prerenala, renala och postrenala orsaker.

**Fråga 1:19a (1,5 p)** Ange ett exempel på orsak till vardera av dessa (det ska tydligt framgå på vardera exempel om det är en prerenal, renal eller postrenal orsak).

**Svarsförslag:** *Prerenal (ex hypotension, stenosis, kärlkonstriktion), renal (ex akut tubulär nekros, myelom, infektion), postrenal (avflödeshinder, ex sten, prostatahyperplasi, infektion)*

**Fråga 1:19b (1,5 p)** Ange relevanta anamnestiska uppgifter du anser vara viktiga för att komma närmare diagnos?

**Svarsförslag:** *Frågor om aktuell och ev nyinsatt medicinering (även tillfälliga, ex NSAID), Frågor om infektionstecken? Buksmärta? Frågor om diarrrebesvär/kräkning/polyuri/dåligt vätskeintag (dehydreringsrisk)? Vattenkastningsbesvär? Viktförändring?*

Alberto har oförändrad medicinering jämför med tidigare. Han har inte tagit några tillfälliga läkemedel. Han har haft lättare vattenkastningsbesvär sedan länge (svagare stråle och kissar flera ggr på natten) men har annars mått bra fram tills för ett par dagar sedan då han börjat få diffust obehag i magen. Sveda vid miktion. Blodtryck normalt. Buk diffust ömmande, ffa i nedre delen. Ingen dunkömhet över njurloger. Prostata palperas homogen, måttligt förstorad. Yttre genitalia ua. Bladderscan (ultraljudsundersökning av urinblåsan) visar 742 ml kvarstående urinvägsinnehåll i blåsan efter att Alberto kissat.

**Fråga 1:20 (1 p)** Hur tolkar du Albertos bladderscan-resultat (motivera)?

**Svarsförslag:** *Vid miktion ska blåsan tömmas helt. Alberto har en patologiskt kvarvarande mängd urin pga avflödeshinder.*

Alberto har tydliga problem att tömma blåsan adekvat och bedöms ha postrenal njursvikt. Ni sätter en urinvägskateter för att tömma urinen. Därefter återgår njurfunktionsvärdena successivt till utgångsvärdet.

Du diskuterar Alberto med en sjuksköterska som undrar vad som skulle kunna hända om man inte upptäckt avflödeshindret i tid.

**Fråga 1:21 (2 p)** Hade Alberto kunnat få permanenta skador? Förklara ditt svar!

**Svarsförslag:** *Ett kvarstående avflödeshinder i urinvägarna kan ge upphov till en tubulointerstitiell skada med fibrotisering.*

I Albertos fall återgick dock njurfunktionsvärdet till samma nivå som tidigare. Utredningen under vårdtiden visade en bakomliggande urinvägsinfektion samt benign prostatahyperplasi.

## Blädder

### Fråga 2:1

Första steget i urinproduktionen är filtrering i njurens glomeruli.

a) Redogör för strukturer som utgör filtreringsbarriären (det glomerulära kapillära membranet). (1,5 p)

**Svarsförslag:** Endotel med fenestrae, basalmembran (kollagen och proteoglykaner) och epitel/podocyter med så kallade "slit-pores"

Filtreringsbarriärens uppbyggnad avgör vilka molekyler som normalt passerar in i njurtubuli.

b) Ange två egenskaper hos molekylen som avgör om den passerar genom filtret eller ej. (1p)

**Svarsförslag:** molekylen storlek och laddning

c) Av de strukturer som du har angivit i a), vilken har minst genomsläpplighet och på så sätt sätter gränsen för vilka molekyler som normalt kan passera? (0,5 p)

**Svarsförslag:** Basalmembranet

## Tentakompendium VT12, HT12, VT13 och HT13

Dag 11 fråga: 1-21

## Dag 13 - Lungsjukdomar

### Ordinarie Ht15

#### Fall 3- Britta 67 år

Britta, 67 år, är en tidigare frisk mångårig rökare (tobakskonsumtion ca 25 paketår), som har sökt på vårdcentralen pga. försämring med dyspné och slemhosta under 2 veckor.

Egentligen har Britta de sista två åren märkt av dyspné vid ansträngning, som hon själv förklarar med att hon blivit äldre. Samtidigt har hon fått slemhosta nästan varje morgon. Hon tycker att besvären varit ganska oförändrade fram tills nu. Hon har inte märkt någon försämring vid exponering för starka dofter eller vid kall väderlek. Hon förnekar allergier. Lungfunktionstest med COPD6-mätare visade en FEV1/FEV6 kvot på 0,49 och FEV1 var 50% av normalvärde. Blodets syremättnad (SAT) mättes med pulsoximeter till 90%.

Distriktsläkaren förmanade Britta att sluta röka och gav henne en två veckor lång behandling med kortisonpiller och antibiotika. Distriktsläkaren skrev också remiss till lungkliniken för bedömning av en misstänkt obstruktiv lungsjukdom, till röntgenkliniken för lungröntgen och till klinisk fysiologiska avdelningen för lungfunktionstester.

### Fråga 3:1 (3p)

Med ledning av Brittias sjukhistoria och COPD6-värden, vilken lungsjukdom misstänker du i första hand? Motivera ditt svar.

*Svarsförslag: Du misstänker i första hand kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), därför att Britta är mångårig rökare, hennes luftvägsbesvär debuterade efter 40 års ålder, debuten av luftvägsbesvären var smygande utan tydlig variabilitet vid exponering för irriterande/kyla, hon har inga kända allergier och COPD6-värden talar för obstruktivitet.*

### Fråga 3:2 (5p)

Beskriv utförligt den inflammatoriska processen på cellulär nivå vid KOL, och de tre delkomponenter av KOL som inflammationen leder till.

*Svarsförslag: Hos personer känsliga för skadliga partiklar och gaser leder långvarig exponering för ffa. cigaretttrök till en kronisk inflammatorisk process i luftvägarna, vars slutresultat är delkomponenterna i KOL, dvs. kronisk bronkiolit, emfysem och kronisk bronkit. Inflammationen är slutresultatet av ett komplext samspel mellan olika celltyper, bl.a. inflammatoriska celler tillhörande det medfödda ("innate") och adaptiva immunsystemet.*

*Som svar på skadlig exponering aktiveras luftvägsepitelceller och makrofager. Makrofager rekryteras från cirkulationen till alveolen där de fagocyterar partiklar och frisätter matrix metalloproteinaser, som förorsakar nedbrytning av lungvävnad. De aktiverade makrofagerna och epitelcellerna frisätter en rad kemokiner, som i sin tur verkar attraherande på monocyter, neutrofiler, och T-lymfocyter från cirkulationen. Dendritiska celler aktiverar och orkestrerar det adaptiva immunsystemets svar med T- och B-celler. CD8+ T-celler ansamlas i luftvägar och lungvävnad. Sådana celler, liksom NK-celler och NKT-liknande celler kan förstöra lungvävnaden genom sina cytolytiska aktiviteter. CD4+ T-celler ökar i antal i lungan vid mer uttalad KOL och vid emfysem, där de rekryterar och aktiverar andra immunceller, bl.a. neutrofiler, vilket leder till ett självunderhållande immunsvaret. När T-celler svarar med igenkänning av antigen kommer de att differentiera som svar på den inflammatoriska miljön och frisätta specifika cytokiner.*

När du nu träffar Britta på lungmottagningen, ca 8 veckor efter hennes besök på vårdcentralen, känner hon sig "ungefär som vanligt". Hon säger att hon inte har rökt någon cigarett alls sedan besöket på vårdcentralen och hon är rätt nöjd med sin situation. Du gör nu lungstatus.

Du noterar att Brittias bröstkorg är symmetrisk men förstorad. När du lyssnar på Brittias lungor märker du att andningsljuden är svaga över bägge lungfälten. När du knackar över lungfälten noterar du att lunggränserna är sänkta och perkussionstonen är hypersonor till tympanistisk.

### Fråga 3:4 (1p)

Vilka förändringar i lungorna misstänker du kan finnas utifrån dessa observationer i lungstatus?

*Svarsförslag: Fynden tyder på hyperinflation/air-trapping och emfysem.*

Vidare i lungstatus noterar du att Brittias expirium är förlängt. Vid forcerad in- och utandning hör du också ronki.

### Fråga 3:5 (1p)

Vilka förändringar i lungorna misstänker du kan finnas utifrån dessa observationer i lungstatus?

*Svarsförslag: Förlängt expirium och ronki tyder på luftvägsobstruktivitet/hinder.*

Ytterligare stöd för din misstanke om KOL får du av utförd lungröntgen, som visar en bild som kan stämma med KOL, inga infiltrat eller tumörmisstänkta förändringar, och ett normalstort hjärta utan tecken på svikt.

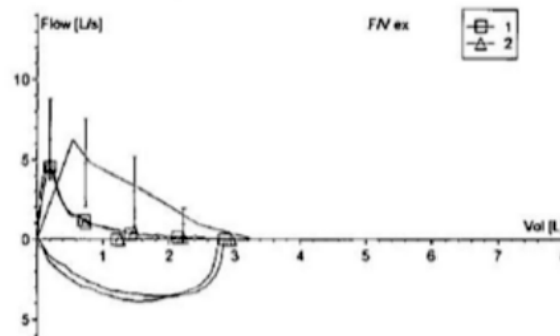
### Fråga 3:6 (2p)

Med vilket test på lungmottagningen bedömer du nu Brittias lungvolym? Vilken information ger dig testet?

*Svarsförslag: Dynamisk spirometri utförd före och efter inhalation av beta-2-stimulerare (reversibilitetstest). Med spirometrin får du veta grad av lungfunktionsnedsättning, typ av nedsättning (obstruktiv eller restriktiv och med reversibilitetstestet om lungfunktionsnedsättningen är reversibel med beta-2 stimulerare.*

Dynamisk spirometri, utförd före och efter inhalation av beta-2-stimulerare, visar att Britta har en obstruktiv lungfunktionsnedsättning, som inte är reversibel med beta-2 stimulerare.

**Brittias dynamiska spirometri, före och efter inhalation med beta-2-stimulerare**



		Nornvärde	Före	%Norm	Efter	%Norm	Diff	%Revers
Datum			13-03-26		13-03-			
Tid			15:15:46		15:35:			
Substans					Ventol			
Dos					0.6 mg			
VC MAX	[L]	3.29	2.85	87	2.96	90	0.11	4
FVC	[L]	3.26	2.85	87	2.96	91	0.11	4
FEV 1	[L]	2.45	1.21	50	1.26	52	0.05	4
FEV 1 % VC MAX	[%]	73	43	58	43	58	0	0

Ventoline® är salbutamol, en beta-2-stimulerare, som Britta andats in mellan testerna. Notera att kvoten FEV1/VC i tabellen skrivs som FEV1% VC MAX och anges i %. Enheten för lungvolym är liter.

### Fråga 3:7 (3p)

Hur definieras KOL spirometriskt? Vilket KOL-stadium, från I – IV enligt GOLD, har Britta? Motivera dina svar.

*Svarsförslag: FEV1/(F)VC < 0.70 efter inhalation med beta-2-stimulerare, i särskilda fall också kompletterad med ett kortisontest. Britta har KOL-stadium II enligt GOLD (FEV1 50-79% av normalt).*

Eftersom Britta vid besöket på vårdcentralen hade SAT 90% har du till besöket på lungmottagningen beställt en artär-blodgas (förkortat "aB"), som utförs med Britta i vila och andandes luft (i tabellen angivet som "aB-Dos-O2 0,0 L/min"). Resultatet av artär-blodgasen framgår av tabellen.

aB-pH (37°C)	7,42		7,36-7,45	
aB-pCO2	6,1 *		4,7-6,0	kPa
aB-pO2	8,4 *		10,0-13,5	kPa
aB-Standardbikarbonat	29,6 *		19,0-26,0	mmol/L
aB-Basöverskott	5,0 *		-3,0-3,0	mmol/L
aB-Syrgasmättnad	92,9 *		>95	%
aB-Natrium	140		137-145	mmol/L
aB-Kalium	3,9		3,5-4,4	mmol/L
aB-Klorid			98-109	mmol/L
aB-Calciumjon, fri			1,18-1,34	mmol/L
aB-Laktat			0,6-2,4	mmol/L
aB-Glukos			4,2-10,9	mmol/L
aB-Hb	141		117-153	g/L
aB-COHb	5,5		<3%	%
aB-MetHb	0,1		<2	%
aB--Anjongap			10-20	mmol/L
aB--Dos-O2	0,0			L/min

### Fråga 3:8 (4p)

Med ledning av Brittias artär-blodgas ovan, vilka risker ser du med syrgasbehandling i hemmet? Motivera ditt svar.

*Svarsförslag: Ett PaCO2 strax över referens och ett förhöjt BE på eftermiddagen talar för hypoventilation, som kan försämrats nattetid under syrgasbehandling, eftersom Brittias andningsdrive i viss mån har adapterats till PaCO2 nivån. Andelen hemoglobinbundet kolmonoxid (CO) är förhöjt, tydandes på att Britta fortfarande röker, vilket innebär brandfara under syrgasbehandling.*

Tabellen nedan visar lungfunktionsutredning på kliniskt fysiologiska avdelningen utförd drygt en vecka efter besöket på vårdcentralen, dvs. under pågående behandling med antibiotika och kortison. Ventoline® är salbutamol, en beta-2-stimulerare, som Britta har andats in mellan testerna. Notera att FEV1/VC anges som "FEV1%M" och RV/TLC som "RV%TLC", bägge i %. Enheten för alla lungvolym är liter.

Subst.	Norm	Akt1	% Akt1/Norm	SD	Akt2 ventoline0	% Act2/Norm	SD
Dos							
FEV1	2.4	0.8	33.9	2.0	1.2	50.2	1.5
FEV1%M	73.2	37.2	50.8	2.6	45.5	62.1	2.0
VC MAX	3.2	2.2	68.1	1.2	2.6	82.5	0.7
TLC	5.4	6.5	119.2	0.9	5.9	107.5	0.4
RV	2.2	4.0	181.8	2.1	3.2	144.6	1.1
RV%TLC	40	62	153.8	2	55	135.6	1
DLCOSB	5.4	2.3	42.3	2.6			
DLCOc	5.4	2.6	47.7	2.3			

### Fråga 3:9 (5p)

Hur tolkar du resultaten av denna undersökning? Har Britta KOL, stadium II enligt GOLD? Ditt svar ska också innehålla en definition av kliniskt relevant reversibilitet, ett resonemang kring hur delkomponenterna emfysem och kronisk bronkiolit återspeglas i resultaten, samt hur du tolkar effekten av beta-2-stimulerare på dessa komponenter? Motivera dina svar.

*Svarsförslag: Diagnosen är fortfarande KOL stadium II då FEV1/VC är < 0.70 och bästa FEV1% (efter beta-2-stimulerare och i detta fall kompletterad med pågående kortisonbehandling) är 50% av normalt.*

*Kliniskt relevant reversibilitet definieras som > 12 % ökning av FEV1 eller (F)VC eller > 200 ml ökning av FEV1. Den reversibilitet som noteras vid testet är kliniskt relevant, men många patienter med KOL har tydlig reversibilitet (t. ex. fenotypen ACOS), och testet utfördes i Brittas fall dessutom under en KOL exacerbation med pågående behandling.*

*Hyperinflation/air-trapping som ses till följd av kronisk bronkiolit (delvis reversibel med beta-2-stimulerare) och emfysem (ej reversibel), vilka återspeglas i förhöjd TLC, RV och RV/TLC kvot. Tydlig förbättring av dessa med Ventoline, dvs. sjunkande värden, talar för ett tydligt inslag av bronkiolit utan fixerat hinder.*

*Kraftigt sänkt diffusionskapacitet skulle kunna tala för betydande emfysem, med förlust av alveoler och därmed alveolyta för gasutbyte, men får med tanke på samtidig reversibel bronkiolit tolkas med viss försiktighet, eftersom en del alveoler kan vara avstängda till följd av bronkioliten.*

*T3: C10, C14*

### Fall 2- Björn 59 år

Under din VFU på lungkliniken är du med och träffar patienten Björn 59 år. Björn har under

många år haft ett stillasittande men stressigt jobb. Han började röka som 18-åring, och har under hela sitt vuxna liv rökt 1-2 paket cigaretter varje dag. Detta motsvarar 41-82 paketår rökning. Under nästan 10 års tid har han haft långa perioder med brungula upphostningar speciellt under vinterhalvåret. Förra året sålde han sommarstugan då han inte längre orkar med gräsklippningen. Nu söker han till lungkliniken på grund av att han inte längre orkar promenera i samma takt som hustrun.

Vid undersökningen kan man konstatera att Björn har en något uppdriven bröstorg, regelbunden hjärtrytm, men svaga hjärtljud. Blodtrycket är normalt, 142/84 mmHg. Din handledare beslutar att Björn ska få göra en spirometri.

### Fråga 2:1 (1p)

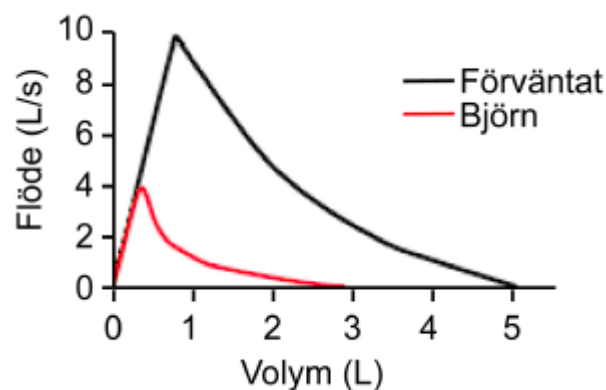
Vad för slags undersökning är spirometri och vilka är de primära mätvärdena?

*Svarsförslag: Spirometri betyder andningsmätning där man bestämmer hur stora volymer en individ kan andas in eller ut samt hur stora maximala andningsflöden personen kan prestera. Mätetal är volym (L), tid (s) och flöde (L/s).*

*Stadium II mål: utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara diagnostiska metoder. T3: C10*

### Fråga 2:2 (3p)

Nedan ser du Björns resultat visat som en flöde-volym kurva (expiratorisk). Den övre, svarta kurvan är förväntat värde medan den undre, röda kurvan är Björns resultat.



*Svarsförslag: Flöde volym kurvan visar förmågan att blåsa ut (expiratorisk) luft ur lungorna. Undersökningen syftar till att mäta maximala flöden och Björn har således fått blåsa ut efter en maximal inandning så hårt och snabbt han kan för att sedan fortsätta blåsa så länge han bara kan. Värdena representerar forcerad vitalkapacitet (FVC) och vilka flöden som Björn kan åstadkomma.*

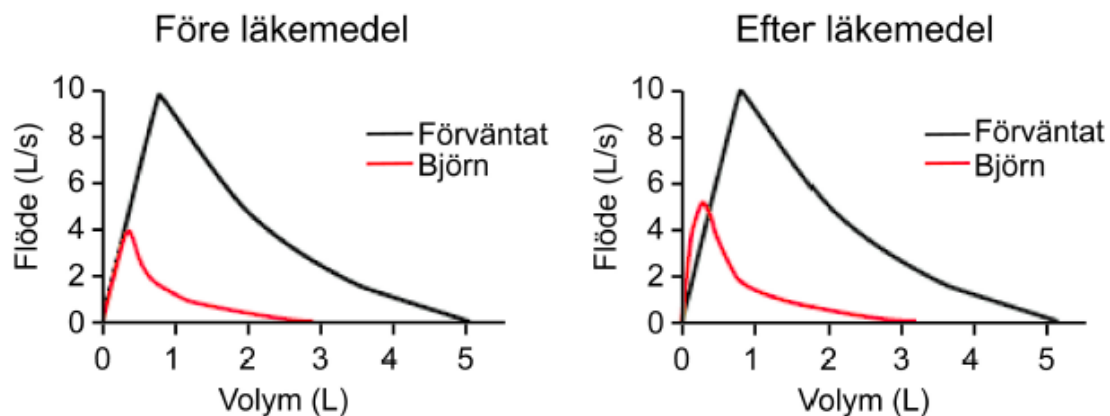
*Lungfysiologiskt är det maximala utandningsflödet relaterat till den absoluta lungvolymen som flödet uppmäts vid, det vill säga högre flödeshastigheter kan åstadkommas vid höga lungvolymer än vid låga. I början (ungefär första tredjedelen) av den forcerade expirationen bestäms maximalt flöde av den kraft, främst via diafragman, individen lägger på utandningen*



i samspel med diametern på de centrala intra-thorakala luftvägarna (trakea och huvudbronker) som stöts av brosk. Under de återstående två tredjedelarna är det lungornas elastiska egenskaper och de små luftrörens dimensioner som avgör maximal flödeshastighet. Det är således alveolväggarnas elasticitet som driver på utandningen tillsammans med kraften från bröstkorget. Samtidigt är det elastiska trådar från lungvävnaden till de små luftrörens yttreväggar som håller dem utspända.

### Fråga 2:3 (1p)

Din handledare beslutar sig för att låta Björn inhalera läkemedelsspray och sedan blåsa igen, nedan ser du hans nya flöde-volym kurva i rött bredvid den gamla.



En liten ökning (3,0-3,1 L) av FVC kan ses efter intag av läkemedel och lutningen på den tidiga delen av kurvan har ökat (den röda kurvan ligger lite till vänster om den svarta kurvan i figuren). Det senare visar på en liten ökning i flödeshastighet tidigt i utandningen, det vill säga att FEV1 har sannolikt ökat något.

Vilken effekt måste läkemedelssprayen ha haft på Björns luftrör för att ha kunnat ge den Effekten?

*Svarsförslag: Efter undersökningen går din handledare igenom resultaten med Björn och talar om att hans andningssvårigheter beror på att hans ventilationsförmåga är betydligt nedsatt och att han kommer att ha det svårt med att orka gå i normal takt. Björns absoluta lungvolym är rejält sänkt ca 3 L (ca 5 L är referensvärde). Flödena är även de rejält sänkta samt att kurvan har lite av "hängmatteutseende", vilket associeras med luftvägsobstruktion.*

*Farmakologisk luftrörsvidgning gav endast marginell effekt det vill säga att Björns obstruktion har i praktiken inget reversibelt inslag. Den mest troliga diagnosen är kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) med starka inslag av kronisk bronkit, sannolikt också lungemfysem. Din handledare erbjuder Björn hjälp med att sluta röka vilket Björn måste göra för att inte bli andningsinvalid inom en snar framtid. Björn får också en tid för lungröntgen för att kunna utesluta lungcancer eller andra lungförändringar.*

### Fråga 2:4 (3p)

Under en eftersittning med din handledare går ni igenom undersökningen av Björn. Din handledare säger att spirometri är inte bara en självklar del av diagnostiken här på

lungkliniken utan den är även central för diagnostik och uppföljning av astma, KOL och andra lungsjukdomar på VC. Han undrar därför om du har några frågor.

**Du har många frågor, men en sak som du funderat extra på är hur ni gjorde kalibreringen av apparaten inför Björns spirometri. Ni kalibrerade med en därför avsedd spruta på 3000 mL men på spirometers display stod det inandad volym 3300 mL och utandad volym 3100 mL.**

Vad ligger bakom dessa uppräknings av andningsvolymerna som apparaten är programmerad att göra under kalibreringen?

*Svarsförslag: Andningsluften är en gas och gasers volym är temperaturberoende dessutom kommer en gasvolym som kommer i kontakt med en vattenyta att expandera då vatten i vätskeform omedelbart ställer sig i jämvikt med vatten i gasform, det vill säga vattenånga. Ångtrycket för vatten är proportionellt mot temperaturen. Det betyder att i rumstemperatur, 22° C, är vattenångstrycket lägre än vid kroppstemperatur, 37° C. Vidare är rumsluft normalt ganska torr då den inte står i jämvikt med en vattenspegel. Detta får till följd att rumsluften expanderar ca 10% när den inandas på grund av högre vattenångstryck och temperatur i lungan. När utandningsluften passerar munöppningen är den något nerkyld. Dessa fysikaliska grundprinciper ligger bakom att man har beslutat att alla lungvolym och flöden ska anpassas till de förhållanden som råder i lungan BTPS (Body, Temperature, Pressure and Saturated).*

### **Fråga 2:5 (2p)**

Efter att ha svarat på din fråga undrar din handledare om du vet vad som ligger till grund för "Förväntat värde", de svarta kurvorna som fanns med i Björns flöde-volymkurvor.

Förklara vad som menas med "Förväntat värde" och vad det representerar.

*Svarsförslag: Förväntat värde eller referensvärde (normalvärde) används för att skilja mellan den som är frisk och den som är sjuk. För att detta ska vara möjligt måste det förväntade värdet representera den spridning av mätvärden man kan förvänta sig i en frisk befolkning. De ska insamlas från stora slumpmässigt utvalda populationer som avspeglar de individer som de ska tillämpas på. Spirometriska lungfunktionsvärden hos friska individer avgörs framför allt av kroppsstorlek (kroppslängd), ålder, kön och etnisk bakgrund.*

### **Fråga 2:6 (1p)**

*OBS passar även under FOF*

Din handledare berättar att individer med pågående luftvägsinfektioner alltid är borttagna ur den referenspopulation som ligger till grund för spirometriska normalvärden. Normalt tas även individer som är eller har varit rökare bort. Samtidigt är inte "att vara eller att ha varit rökare" en sjukdom. Det betyder att rökare är per definition friska och därmed ska ingå i den friska normalpopulationen.

Hur ska man göra med rökarna i normalpopulationen om de nu faktiskt är friska per Definition?

*Svarsförslag: Rökare är en grupp där det är välkänt att deras lungfunktion är påverkad och gruppen rökare är en viktig grupp att uppmärksamma vid anamnes av den anledningen är det naturligt att plocka bort rökare ur referensvärdena säger din handledare. Men detta är långt ifrån självklart när det gäller andra faktorer som till exempel passiv exponering för tobaksrök (ligger bakom 500 dödsfall/år enligt Socialstyrelsens sammanställning 2014) eller andra potentiellt skadliga luftföroreningar eller övervikt, undernäring, prematurfödelse och andra orsaker vilka kan påverka lungfunktionen. Din handledare avslutar med att säga: –Det är insikt om alla dessa osäkerheter och att förhålla sig till dem i sin kliniska vardag som är en viktig del av det vetenskapliga förhållningssättet.*

## Omtenta Ht15

### Fall 4 – Anna 66 år (16p)

Anna, 66 år, är mångårig storrökare. Hon har KOL stadium II enligt GOLD, men är i övrigt frisk. Du träffar Anna som medicinjour på akutmottagningen. Anna anländer med ambulans. Behandling med syrgas, 7 liter/min, pågår vid ankomsten, eftersom Anna i hemmet hade dålig syremättnad av blodet (SAT) mätt med pulsoximeter.

Ambulanspersonalen misstänker akut lungödem, eftersom Annas dyspné så påtagligt försämras av planläge. Hon har transporterats i halvsittande ställning, i s.k. Hjärtläge, eftersom planläge utlöser svår dyspné och panikkänsla hos Anna. Puls och blodtryck har under transporten varit normala. SAT under transporten med syrgasbehandling har varit 98-99 %. Anna är märkbart trött där hon halvsitter på britsen i undersökningsrummet på akutmottagningen. Hon verkar helst bara vilja sova. Maken berättar att Anna de sista två nätterna har sovit i sittande ställning. Hon har ätit och druckit som vanligt. Hon har inte haft någon feber eller bröstsmärta. Hennes inhalationer för KOL hjälper inte alls. Anna är mager, som många KOL-patienter är. Du noterar att hon inte har underbensödem och inte heller någon cyanos.

Hjärtat slår regelbundet, ca 80 per min. Du hör inga biljud. Andningsfrekvensen är 8 andetag/min. Thorax är förstora, andningsljuden är generellt svaga, men väl hörbara på bägge sidor. Perkussionstonen är hypersonor över båda lungor och lika på bägge sidor. Fynden talar mer för emfysem och mindre för pneumothorax. Du hör slutinspiratoriska krepitationer på höger lungbas, som i första hand låter som slem när Anna ombeds att hosta. Inga biljud hörs på vänster lunga. EKG är utan anmärkning.

**Fråga 4:1 (1p)** Anna har KOL, som pga samtidigt emfysem troligtvis är mer avancerad än vad hennes KOL-stadium antyder. Hennes andningsfrekvens är tydligt låg och behandling med höga syrgasflöden pågår. Med tanke på allt detta, med vilket prov taget på akutmottagningen vill du nu utvärdera hur Annas andning fungerar?

Du bedömer Annas andning med en artär-blodgas.

Artär-blodgasen (förkortat "aB" i tabellen) på akutmottagningen redovisas i tabellen nedan. En artär-blodgas, som togs på lungmottagningen ett par månader tidigare när Anna mådde bra finns för jämförelse.

	På lungmott Luftandning	På akutmott O2, 7 l/min		
aB-pH (37°C)	7,42	7,18 *	↘	7,36-7,45
aB-pCO2	6,1 *	12,8 *	↘	4,7-6,0 kPa
aB-pO2	8,4 *	18,0 *	↘	10,0-13,5 kPa
aB-Standardbikarbonat	29,6 *	36,0 *	↘	19,0-26,0 mmol/L
aB-Basöverskott	5,0 *	8,0 *	↘	-3,0-3,0 mmol/L
aB-Syrgasmättnad	92,9 *	98,0	↘	>95 %

Artär-blodgas på akutmottagningen med 7 liter syrgas per minut visar hyperkapni (koldioxidretention) och sekundärt till detta en respiratorisk acidosis.

**Fråga 4:3 (2p)** Vad är orsaken till Annas hyperkapni och acidosis och vilken omedelbar åtgärd gör du pga. detta?

Orsaken till Annas hyperkapni och acidosis är ett för högt syrgasflöde. Du stänger av syrgasflödet helt eller åtminstone sänker syrgasflödet till  $\leq 2$  liter/min för att undvika ett koma pga akut koldioxidretention. Eventuellt kan assisterad andning med Rubens blåsa behövas.

**Fråga 4:4 (2p)** Varför har Anna reagerat med koldioxidretention under behandlingen med höga flöden syrgas?

Artär-blodgas tagen på lungmottagningen visar att patienten har haft PaCO<sub>2</sub> värden i överkant under åtminstone ett par månader och kemoreceptorer och någon mån adapterats till koldioxidnivåer högre än normalt. För Anna är det kemoreceptorer för syrgas som verkar drivande på andningscentrum

**Fråga 4:5 (2p)** Beskriv hur andningen styrs?

Svarsförslag: Perifera kemoreceptorer känsliga för pH, PaCO<sub>2</sub> och PaO<sub>2</sub> är lokaliserade i aortabåge och carotidbifurkation och centrala kemoreceptorer känsliga för pH och PaCO<sub>2</sub> är lokaliserade i förlängda märgen. Kemoreceptorerna utgör viktig sensorik för centrala nervsystemets reglering av andningen.

Efter att ha stängt av syrgasflödet märker du att Anna spontant andas fortare och djupare och i takt med detta blir hon allt piggare.

Annas ursprungliga problem kvarstår dock, dvs uttalad dyspné i planläge. När du sänker Annas huvudända faller SAT snabbt från 90 % (utan syrgas i halvsittande ställning) till 80 % (utan syrgas i planläge). Du får snabbt resa henne till sittande ställning igen då Anna får påtagligt svårt att andas under lägesförändringen. Eftersom Anna nu andas mycket djupare än tidigare (i halvsittande ställning) kan du nu höra ett vislande andningsljud över centrala luftvägar på ömse sidor om bröstbenet både under expirium och inspirium. Du bedömer fyndet som stridor och ett tecken på ett högt andningshinder.

**Fråga 4:6 (3p)** Nämn tre olika mekanismer som skulle kunna ge upphov till ett sådant högt andningshinder?

Mekanismer bakom högt andningshinder är obstruktion av centrala luftvägar (pga. T.ex. främmande kropp, tumör, eller allergisk reaktion), yttre kompression pga. någon process

som utifrån klämmer på centrala luftvägar (t.ex. struma) och i sällsynta fall en svaghet i luftvägarnas väggar som gör dem mer benägna att falla samman i liggande ställning (s.k. tracheo-malaci).

Anna förnekar att någon matbit hamnat i fel strupe. Inget i status talar för en akut allergisk reaktion med åtföljande slemhinnesvullnad. Du känner inga resistenser på halsen och sköldkörteln känns normalstor. Du ordinerar inhalation av beta-2-stimulerare tillsammans med antikolinergika som inhalation i hög dos med hjälp av en nebulisator och kortison som en injektion in i blodet (intravenöst). Anna börjar hosta kraftigt och får upp mycket slem efter första inhalationen. Efter en stund märker du att Anna mår mycket bättre. Du beställer en datortomografi (DT) thorax som visar en centralt sittande tumör som komprimerar bägge huvudbronker. Anna läggs in på lungmedicinsk vårdavdelning med fasta under natten för planerad skyndsamt utredning under morgondagen.

**Fråga 4:7 (1p)** Vilken undersökning tänker du ska utföras under morgondagen med tanke på den fasta som du har ordinerat?

Nästföljande dag utförs en bronkoskopi. Diagnosen blir att Anna har en centralt sittande lungcancer. Beslut fattas att Annas tumör ska strålbehandlas. Avdelningssköterskan undrar om den slemlösande behandlingen med Tablett Acetylcystein 200 mg 1 tablett 3 gånger dagligen ska avbrytas under strålbehandlingen.

**Fråga 4:8 (4p)** Vilken hypotetisk inverkan skulle Acetylcystein kunna ha på effekterna av strålbehandling? Beskriv mekanismerna på cellulär/molekylär nivå.

Svarsförslag:

Strålbehandling (joniserande strålning) leder till DNA-skador, produktion av fria radikaler och oxidativ stress i vävnaden. Skador i tumörcellernas arvs massa är grunden för strålbehandlingens effekt då detta leder till celledöd, apoptos. Acetylcystein har en antioxidativ effekt, som åtminstone hypotetiskt skulle kunna motverka effekten på tumörceller av strålning. Acetylcystein verkar på cellulär nivå bl.a. även genom att öka mängden reducerat GSH (glutation; antioxidant) i cytosolen vilket kan motverka oxidativ stress som strålning ger upphov till. Glutation har många viktiga funktioner i cellen bl a antioxidant, reducerar disulfidbryggor, reglerar aktivitet av proteiner, recirkulerar vitamin C och E, deltar i DNA syntes och DNA reparation.

## Omtenta VT2016

Du träffar Lena, 30 år, på vårdcentralen där hon söker på frågeställning kroniskt obstruktiv lungsjukdom, så kallad KOL. Lena är tidigare frisk och hon använder inga mediciner. Hon har inga allergier. Lena har aldrig rökt och hon exponeras inte regelbundet för passiv rökning. Hon har inga symptom och hon upplever sin kondition som mycket god. Du frågar Lena varför hon söker dig om hon mår bra. Lena svarar att hennes mor nyligen fick diagnosen KOL. Modern har aldrig rökt. Utredningen av modern har visat att en ärftlig sjukdom är orsaken till moderns lungsjukdom.

**Fråga 2:1 (1 p):** Vilken är sjukdomen som modern troligen har och som du vet är orsaken till KOL hos ca 1-5 % av patienterna med KOL?

*Svarsförslag: Alfa-1-antitrypsinbrist.*

T3: C2

**Fråga 2:2 (2,5 p)**

Alfa-1-antitrypsinbrist är inte den vanligaste orsaken till emfysem. Den vanligaste orsaken är tobaksrökning. Beskriv och jämför de karakteristiska fynden vid de två typerna av emfysem – förorsakad av rökning respektive av alfa-1-antitrypsinbrist – vid mikroskopisk undersökning av representativ lungvävnad.

*Svarsförslag: Emfysem vid alfa-1-antitrypsinbrist är panlobulärt, dvs. den emfysematösa omvandlingen av sekundära lunglobuli är tämligen homogen. Emfysem förorsakad av tobaksrökning är i stället centrilobulär, dvs. den emfysematösa processen dominerar runt bronkioli i den sekundära lunglobulin.*

T3: C14

**Fråga 2:3 (2,5 p):** Beskriv och jämför de två typerna av emfysem – förorsakad av rökning respektive av alfa-1-antitrypsinbrist – som de ser ut makroskopiskt (för blotta ögat utan mikroskopi) vid en obduktion eller på en skiktröntgen.

*Svarsförslag: Mild till måttligt centrilobulärt emfysem karakteriseras av en relativt heterogen utbredning av multipla små områden av emfysem omgivna av ett mer normalt lungparenkym med emfysemdominans till lungornas ovanlober. Ett panlobulärt emfysem karakteriseras av stora områden av mer homogent emfysematöst omvandlad lungvävnad med dominans för lungans underlober.*

T3: C14

**Fråga 2:4 (5 p)**

Beskriv mekanismerna på cellnivå i Lenas mors lunga, som ligger bakom emfysemutveckling vid alfa-1-antitrypsinbrist.

*Svarsförslag: En patogen mutation i alfa-1-antitrypsin ( $\alpha 1$ -AT) leder till sekretion av reducerade mängder av proteinet från hepatocyter till cirkulationen och i lungvävnaden lokalt producerat  $\alpha 1$ -AT från typ II pneumocyter. Förlusten av ett adekvat skydd mot elastasaktivitet leder till emfysemutveckling. Intracellulär ansamling av polymeriserat  $\alpha 1$ -AT i det endoplasmatiska retiklet (ER) i typ II pneumocyter kommer att skada cellen och omgivande lungvävnad. Detta kan resultera i sekretion av kemokiner, nuclear factor (NF)- $\kappa$ B signalering och därmed ökad känslighet för apoptos. Det sker en rekrytering av neutrofiler och dessa cellers förmåga att döda bakterier hämmas av den effekt ett överskott av elastas har på "interleukin (IL)-8/CXCR1 pathway". Alfa-1-AT, med ursprung från en kombination av lokal syntes och passiv diffusion från cirkulationen, kommer att leda till en extracellulär polymerisering i interstitiet. Sådana interstitiella polymerer kommer att lokalt motverka kemotaktiska stimuli från alveolerna, vilket leder till en förlängning av neutrofilernas passagetid genom interstitiet och sekundärt till detta till en interstitiell ansamling av neutrofiler. I interstitiet kommer polymererna att aktivera neutrofilerna och stimulera dessa till degranulering. Därmed blir fokus för proteolys i mitten av den extra-cellulära vävnaden och åtföljande vävnadsdestruktionen blir hellre panacinär än centracinär.*

T3: C14, C24

En vecka senare när du träffar Lena igen på det planerade återbesöket har svaret på alfa-1-

antitrypsin-bestämningen i blodet anlänt. Du har också fått resultatet från Lenas reversibilitetstest hos astma/KOL-sköterskan. Se nedan:

Före bronkdilaterande behandling:

FEV1: 1,86 liter (59 % av förväntat)

FVC: 2,26 liter (60 % av förväntat)

FEV1/FVC: 82 % (101 % av förväntat)

Efter bronkdilaterande behandling:

FEV1: 1,97 liter (63 % av förväntat)

FVC: 2,38 liter (63 % av förväntat)

FEV1/FVC 83 % (101 % av förväntat)

**Fråga 2:13a (1 p):** Ringa in det värde (bara ett värde) ovan som visar om Lena har KOL eller inte.

**Fråga 2:13b (1 p):** Ange den spiometriska definitionen av KOL.

**Fråga 2:13c (2 p):** Ange vilken typ av lungfunktionsnedsättning som Lenas spiometri visar? Motivera ditt svar!

*Svarsförslag: Lenas FEV1/FVC efter bronkdilatation (83 %) visar om Lena har KOL eller inte. KOL definieras som FEV1/FVC < 70 % efter bronkdilatation. Lenas dynamiska spiometri visar en restriktiv lungfunktionsnedsättning. Förbättringen efter bronkdilaterande behandling är inte kliniskt relevant.*

T3: C10

**Fråga 2:14 (4 p):** Lista möjliga extrapulmonella respektive intrapulmonella orsaker till restriktivitet och – om

tillämpligt – ge exempel på sjukdomar för varje möjlig orsak.

*Svarsförslag: Extra-pulmonell restriktivitet orsakas av bristande medverkan vid spiometri, en yttre påverkan på thorax (obesitas och thoraxdeformitet), nedsatt kraft i andningsmuskler (t. ex. dystrofia myotonica, ALS och diafragmaparalys) och patologisk process i lungvävnaden (t. ex. luft, vätska, blod, pleurasvål, tumörvävnad). Intra-pulmonell restriktivitet orsakas av interstitiell lungsjukdom/lungfibros.*

T3: C14

Resultatet av Lenas reversibilitetstest talar i första hand för en restriktiv lungfunktionsnedsättning som kan ha extra- och/eller intrapulmonell(a) orsak(er). Du bestämmer dig för att remittera Lena till kliniskt fysiologisk avdelning för kompletterande utredning.

**Fråga 2:15a (1 p):** Vilka två metoder på kliniskt fysiologisk avdelning vill du att Lena undersöks med?

**Fråga 2:15b (1 p):** Vilka mått på Lenas lungfunktion ger respektive metod?

*Svarsförslag: Med kroppspletysmografi bestämning av residualvolymen (och därmed också den totala lungkapaciteten) och med CO/He utandningstest bestämning av diffusionskapaciteten.*

T3: C10

Du skickar Lena till kroppspletysmografi för bestämning av residualvolymen (och därmed också bestämning av den totala lungkapaciteten) och till CO/He utandningstest för bestämning av diffusionskapaciteten.

Resultatet av dessa undersökningar ser du i tabellen nedan. Undersökningarna är utförda utan föregående inhalation med bronkdilaterande läkemedel.

Variabel	Procent av förväntat
FEV1	70
VC	70
FEV1/VC	100
RV	72
TLC	72
RV/TLC	100
DLCO	75
DLCO korrigerat för alveolär volym	100

**Fråga 2:16a (2 p):** Är resultatet förenligt med bara restriktivitet eller finns det tecken på samtidig obstruktivitet? Motivera ditt svar.

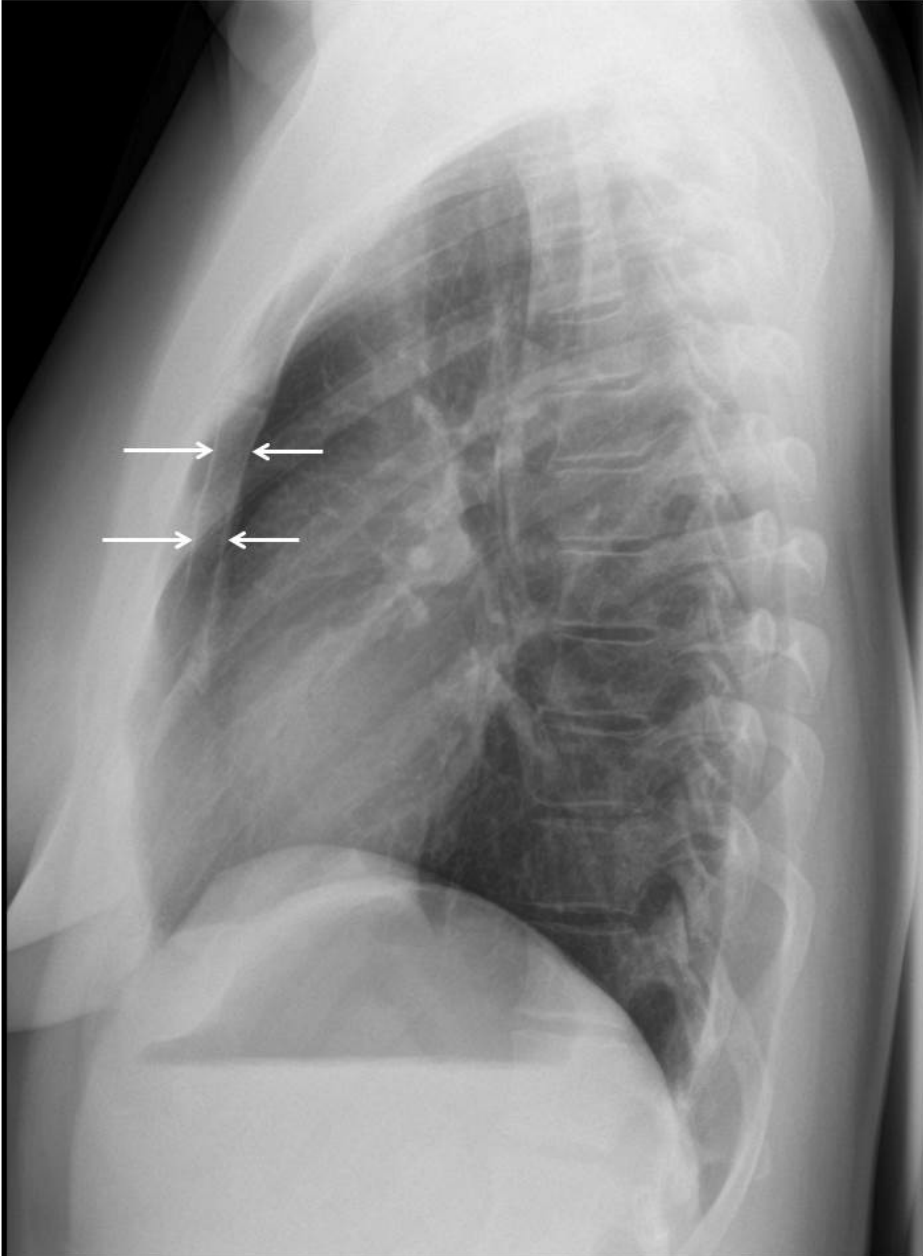
**Fråga 2:16b (2 p):** Är resultatet förenligt med intra- eller extrapulmonell orsak till restriktiviteten? Motivera ditt svar.

*Svarsförslag: Hållpunkter för samtidig obstruktivitet saknas då båda kvoterna FEV1/FVC (obstruktivitet på bronknivå) och RV/TLC (obstruktivitet på bronkiolinivå) är normala. DLCO korrigerat för den alveolära volymen visar normalt värde, varför orsaken till den påvisade restriktivitet är extra-pulmonell.*

T3: C10

Du granskar Lenas lungröntgenbild och upptäcker på sidobilden att hennes bröstben (sternum), som är markerat med vita pilar på röntgenbilden, är intryckt – ligger bakom – hennes främre bröstkorgsvägg.





**Fråga 2:17 (1 p)**

Vad kallas den thoraxdeformitet som beskrivs i texten ovan?

*Svarsförslag: Trattbröst*

T3: C14

## Ordinarie Ht16 MEQ

Fall 1, Mattias, 55 år (50p)

I egenskap av AT-läkare på vårdcentralen (VC) träffar du Mattias som är en 55-årig kraftigt överviktig (191 cm lång och 170 kg tung) lastbilschaufför, som nu söker dig pga. Andfåddhet, s.k. dyspné.

**Fråga 1:1a (2 p)** Vilka relevanta kliniska anamnesuppgifter frågar du Mattias om för att komma närmare diagnos.

Svarsförslag: Bör ingå frågor kring dyspné-karakteristika [debut, duration, förändring över tid (Plötsligt påkommen? Tilltagande besvär), försämrande faktorer (läge/rörelse/exponering)], kända allergier, bröstsmärta, bensvullnad, bensmärta, viktförändring, infektionstecken, rökning. Därutöver tidigare sjukhistoria. Medicinering.

**Fråga 1:1b (2 p)** Ange relevanta kroppsliga undersökningar samt blodprovstagning, som du gör på Mattias i samband med besöket på din mottagning på VC.

Svarsförslag: Inspektion (cyanos, dyspné), auskultation cor/pulm, perkussion pulm, saturationsmätning, temp, bensvullnad unilateralt/bilatateralt, blodtryck. Laboratorieprover beroende på anamnes t.ex. blodstatus, CRP, BNP, kreatinin.

Mattias berättar att han upplevt försämrad ork och lättutlöst dyspné vid ansträngning sedan flera år, vilket han själv förklarar med en samtidig kraftig viktuppgång. Nyttillkommet de senaste månaderna är en uttalad dagtrötthet och koncentrationssvårigheter. Ingen bröstsmärta. Mattias är tidigare frisk och medicinfri. Han har aldrig rökt.

Status AT: Överviktig. Dyspné vid av- och påklädning och förflyttning i rummet, men inte i vila. Ingen läppcyanos och inga underbensödem.

Cor: Hjärttonerna hörs avlägset. Rytmen är regelbunden, ca 95 slag per minut. Inga säkra bi- eller blåsljud.

Pulm: Andningsljuden hörs avlägsna men verkar liksidiga. Perkussion utfaller också med liksidiga förhållanden men perkussionstonen är generellt dämpad.

BT: Liggande höger arm 168/92 efter 5 minuters vila. Saturation i vila mätt med pulsoximeter: 92%

Lab: Snabbtest Hb 172 g/liter (normalvärde: 117–153 g/liter)

**Fråga 1:2a (1 p)** Vad är mest sannolika orsaken till avlägsna hjärttoner och lungljud och den nedsatta perkussionstonen hos Mattias?

Svarsförslag: Fetma

Fråga 1:2b (2p) Du noterar att Mattias hemoglobinvärde är förhöjt. Utifrån det du känner till om Mattias, vad kan vara orsaken till detta? Förklara översiktligt mekanismen för detta.

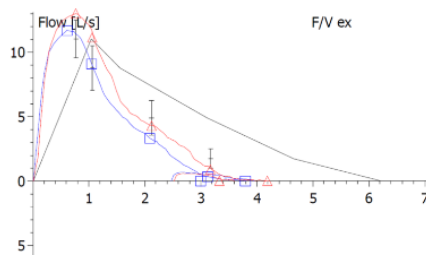
Svarsförslag: Hypoxid driven EPO-stegring, samma som vid höghöjdsvistelse, ligger bakom den erythrocytos som ses.

Du bedömer att Mattias behöver utredas vidare och remitterar honom till sjukhusets röntgenenhet för hjärt-lungröntgen och samtidigt till klinisk fysiologisk avdelning för olika undersökningar.

**Fråga 1:9 (3 p)** Föreslå undersökningar på kliniskt fysiologiska avdelningen som är lämpliga att utföra för att närmare bedöma orsaken till Mattias besvär och EKG-avvikelse. Beskriv också vad du önskar bedöma med respektive undersökning.

Svarsförslag: Statisk och dynamisk spirometri och diffusionskapacitetsbestämning för bedömning av lungornas volymer och förmåga att syresätta blodet. Ekokardiografi för bedömning av eventuella hemodynamiskt betydelsefulla vitier, hjärtrummens utseende och funktion och eventuell tryckstegring i lungkretsloppet. Arbetsprov (puls, blodtryck, ekg-reaktion, arbetskapacitet) med tillägg av SAT/artärblodgaser- och PEF-bestämning.

Mattias kommer nu på återbesök. Innan du träffar Mattias tar du del av resultatet av de undersökningar som utförts på Mattias innan besöket. Röntgen är utan lungpatologi. Resultatet av den dynamiska spirometrin, utförd före och efter inhalation av 0.4 mg salbutamol (Ventoline®), ser du nedan.



VARIABEL	Före beta-2-stimulerare (blå kurva, □)		Efter beta-2-stimulerare (röd kurva, △)		Förändring	
	Värde	% av normal	Värde	% av normal	Värde	% av normal
FEV <sub>1</sub>	3.0 liter	65	3.3 liter	72	0.3 liter	7
FVC	4.2 liter	67	4.2 liter	67	0.0 liter	0
FEV <sub>1</sub> /FVC	71 %	99	79 %	108		

**Fråga 1:10 (1 p)** Finns det något i tabellen som talar för att Mattias kan ha en obstruktiv lungsjukdom? Motivera ditt svar.

Den dynamiska spirometrin, utförd före och efter inhalation av 0.4 mg salbutamol (Ventoline®), visar att FEV<sub>1</sub> ökar med 300 ml, vilket är en ökning i absoluta tal som är kliniskt relevant (gräns  $\geq 200$  ml) och talar för en reversibel obstruktivitet. Du granskar nu resultatet av den statiska spirometrin (tabellen nedan), som är utförd med Mattias i kroppspletysmograf (body-box) före inhalation av beta-2-stimulerare.

VARIABEL	Före beta-2-stimulerare	
	Värde	% av normal
VC	4.3 liter	68 %
RV	2.4 liter	104 %
TLC	6.7 liter	75 %
RV/TLC	36 %	141 %

**Fråga 1:11a (1 p)** Finns det något i tabellen som talar för att Mattias har en obstruktiv lungsjukdom? Motivera ditt svar.

Svarsförslag: Ja, att RV/TLC kvoten är förhöjd, vilket talar för air-trapping förenligt med sjukdom i bronkioli, som bronkiolit.

**Fråga 1:11b (1 p)** Finns det något i tabellen som talar för att Mattias har en restriktiv lungfunktionsnedsättning? Motivera ditt svar.

Svarsförslag: Ja, såväl VC som TLC är lägre än förväntat.

Du granskar nu resultatet av den diffusionskapacitetsbestämning (single breath med CO och He för samtidig bestämning av den alveolära volymen) som utförts.

VARIABEL	Före beta-2-stimulerare	
	Värde	% av normal
DL <sub>CO</sub>	10.3	100 %
Alveolär volym	6.5 liter	
DL <sub>CO</sub> korrigerat för alveolär volym	1.8	130 %

**Fråga 1:12a (1 p)** Finns det något i tabellen som talar för att Mattias har emfysem, interstitiell lungsjukdom eller lungfibros? Motivera ditt svar.

Svarsförslag: Nej, samtliga dessa sjukdomar innebär diffusionsskada. DL<sub>CO</sub>, icke korrigerat och korrigerat för den alveolära volymen (mtp restriktivitet), talar mot diffusionsskada.

**Fråga 1:12b (1 p)** Vilken orsak till Mattias restriktivitet misstänker du i första hand utifrån din kännedom om Mattias? Motivera ditt svar.

Svarsförslag: Obesitas, eftersom DL<sub>CO</sub> korrigerat för alveolär volym talar för extra-pulmonell orsak till restriktivitet och röntgen är utan lungpatologi.

Du läser nu resultatet av Mattias arbetsprov som lyder: Arbetsprov utfört med stegvis ökad belastning där patienten avbryter pga. andningsbesvär vid en ansträngning motsvarande 50% av förväntat. Patientens maximala arbetskapacitet är således uttalat sänkt. Normal pulsreaktion under arbetsprovet. Blodtrycket i vila 175/95 mm Hg och stiger till 220/120 mm Hg under det korta arbetsprovet. Saturation 92% i vila före arbetsprov och 92% vid brytpunkt. Inga bröstsmärtor under testet. Inga EKG-förändringar förenliga med koronariskemi, men då patienten avbröt arbetsprovet tidigt pga. respiratoriska besvär är detta ofullständigt bedömt. PEF uppmättes i vila före arbetsprov till 780 liter/min; till 450 liter/min och 670 liter/min, 1 respektive 10 minuter efter arbete.

**Fråga 1:13 (1 p)** Vilken lungsjukdom misstänker du i första hand utifrån vad du nu känner till om Mattias? Motivera ditt svar.

Svarsförslag: Ansträngningsutlöst astma. Ansträngningen resulterar i andningsbesvär och en reversibel obstruktivitet verifieras med PEF-registrering.

I vila, innan arbetsprovet, har man på kliniskt fysiologisk avdelning tagit ett artärprov på Mattias. Resultatet ser du i tabellen nedan. Du noterar att provet är taget tidigt på morgonen.

Kl. 08.23

Variabel	Värde	Normalvärde	Enhet
pH	7.42	7.36 – 7.45	
pCO <sub>2</sub>	6.3	4.7 – 6.0	kPa
pO <sub>2</sub>	8.4	10.0 – 13.5	kPa
Standardbikarbonat	29.6	19.0 – 26.0	mmol/liter
Basöverskott (BE)	5.0	-3.0 – 3.0	mmol/liter
Syrgasmättnad	92.9	>95	%

**Fråga 1:14a (1 p)** Mattias pO<sub>2</sub> är sänkt, s.k. hypoxi. Vilka fyra mekanismer vid sjukdom kan förorsaka hypoxi?

Svarsförslag: Hypoventilation, diffusionsskada, perfusion-ventilation mis-match och shunt.

**Fråga 1:14b (1 p)** En av mekanismerna bakom hypoxi kan också förorsaka ett förhöjt pCO<sub>2</sub>, s.k. Hyperkapné. Vilken är mekanismen?

Svarsförslag: Hypoventilation.

**Fråga 1:14c (1 p)** Trots att Mattias pH är normalt, noterar du att morgonartärblodgasen visar förhöjt standardbikarbonat och basöverskott. Vilken mekanism misstänker du i första hand ligga bakom detta? Motivera ditt svar.

Svarsförslag: I första hand misstänks hypoventilation, som accentueras nattetid när Mattias sover och förorsakar respiratorisk acidosis. Denna kompenseras metaboliskt via njurarna, vilket ses som förhöjda värden på standardbikarbonat/basöverskott. Förhöjt standardbikarbonat/basöverskott kvarstår flera timmar efter att pH normaliserats respiratoriskt.

Du granskar resultatet av Mattias ekokardiografi. Både förmak och kammare på höger sida är förstorade. Vänstersidiga hjärtrum är normalstora och den systoliska vänsterkammarmotströmmen är normal. Det finns en diastolisk dysfunktion som vid relaxationsrubning men inte tecken på förhöjda fyllnadstryck. Trycket i lungkretsloppet skattas som något förhöjt (pulmonell hypertension). Hemodynamiskt betydelsefulla vitier ses ej.

**Fråga 1:15a (2 p)** Ange fyra orsaker till pulmonell hypertension?

Svarsförslag: Orsaker till pulmonell hypertension kan vara hypoxi, lungsjukdomar (KOL och lungfibros som påverkar kärlbädden), lungembolisering (akut/kronisk), mitralisvitium (stenos särskilt) och vänsterkammarsvikt. Idiopatisk pulmonell hypertension är en mer ovanlig orsak.

**Fråga 1:15b (1 p)** Utifrån din kännedom om Mattias så här långt, vilken orsak till Mattias pulmonella hypertension misstänker du i första hand?

Svarsförslag: Hypoxi.

**Fråga 1:15c (1 p)** Utifrån din kännedom om Mattias så här långt, vilken orsak till Mattias diastoliska dysfunktion misstänker du i första hand?

Svarsförslag: Hypertoni

Till återbesöket medföljer Mattias hustru, som är mycket oroad för makens hälsa. Hustrun berättar att Mattias har svårt att sova på ryggen och att han behöver flera kuddar under huvudet för att undvika andfåddhet. Hustrun berättar vidare att Mattias snarkar högljutt med oroväckande andningsuppehåll, som gör att hon tvingas väcka maken av och till. Hustrun har också noterat att Mattias på lediga dagar är så trött att han dagtid kan somna i sittande ställning, vid köksbordet, i TV-soffan etc.

**Fråga 1:16a (1 p)** Vilken diagnos misstänker du nu med ledning av hustruns berättelse och det du känner till om Mattias?

Svarsförslag: Obesitas hypoventilationssyndrom (OHS), eventuellt i kombination med obstruktivt sömnapné syndrom (OSAS).

Senare under ditt jourpass blir du plötsligt avbruten av att sökaren akutlarmar från avdelningen och du springer genast dit. Du finner att Mattias plötsligt förlorat medvetandet och flera sjuksköterskor är på väg in till honom.

**Fråga 1:21 (1 p)** Vad kontrollerar ni direkt?

Svarsförslag: Andning och cirkulation

## Tentakompendium VT14, HT14 och VT15

Dag 12, s 59

## Ordinarie VT2016

Fall 2 - Anna 17 år (37 p)

**Fråga 2:1 (1 p)** Du misstänker att Anna har astma av den allergiska typen. Vilken typ av hypersensitivitet är allergisk astma exempel på?

**Svarsförslag:** *Allergisk astma är exempel på typ 1 hypersensitivitet*

**Fråga 2:2 (5 p)** Beskriv den inflammatoriska processen vid allergisk astma. Du behöver berätta vilka typer av celler som är involverade och förklara vilka mediatorer de använder på cellnivå.

**Svarsförslag:** *Allergen endocyteras av antigen-presenterande celler (APC) och presenteras sedan för naiva T lymfocyter. Miljöfaktorer och inflammatoriska faktorer aktiverar*

luftvägsepitelet att frisätta "thymic stromal lymphopoietin" (TSLP) och andra inflammatoriska mediatorer, som i sin tur rekryterar leukocyter till lungan och förskjuter funktionen hos dendritiska celler mot ett allergiskt svar. Dendritiska celler inducerar differentiering av T lymfocyter till T hjälpar 2 (Th2)-specifika hjälparceller liksom Th17 celler. Th2 lymfocyter inducerar produktion av immunglobulin E (IgE) från B lymfocyter genom interleukin 4- (IL-4) och IL-13 stimulering. Immunglobulin E binder till receptorer på ytan av mastceller och basofiler och – i närvaro av allergen – frisätter mediatorer, som inducerar bronkkonstriktion och ett förstärkt inflammatoriskt svar. Produktion av IL-5 från Th2 lymfocyter ökar antalet eosinofiler. Inflammatoriska mediatorer frisätts från eosinofiler, T lymfocyter, makrofager och neutrofiler resulterar i skador på luftvägarna, bronkkonstriktion, stimulering av inflammatoriska "pathways" i epitelceller och en remodelering av lungan.

Vid allergisk astma kommer allergen att aktivera antigen-presenterande celler (APC), vilket leder till en aktivering av lymfocyter och en rekrytering av leukocyter till lungan, särskilt eosinofiler. Olika interleukiner kommer att inducera en ökad produktion av immunglobulin E (IgE), vilka binder till receptorer på ytan av mastceller och basofiler. I närvaro av allergen frisätts sedan mediatorer, som kommer att inducera bronkkonstriktion, ett förstärkt inflammatoriskt svar och slutligen en kronisk skada på luftvägarna.

**Fråga 2:3 (4 p)** Ett astmaanfall, som du misstänker att Anna ibland drabbas av, kan behandlas med inhalationer av så kallade beta-2-stimulerare eller beta-2-agonister. Ge en detaljerad beskrivning hur sådana läkemedel medierar sin relaxerande effekt på glatta muskelceller i luftvägarna.

**Svarsförslag:** Den aktiverade  $\beta_2$  adrenerga receptorn kopplas till ett stimulerande G-protein på "adenyl(yl/at) cyclase". Detta enzym producerar den viktiga second messenger molekylen cykliskt adenosin monofosfat (cAMP). I lungan kommer sedan cAMP, främst genom sin verka på protein kinas A (PKA) att minska koncentrationen av  $Ca^{2+}$  i cellen (minskad frisättning av  $Ca^{2+}$  från och ökat återupptag till det endoplasmatiska retiklet) och göra MLCK mindre aktivt genom att fosforylera detta. Dessutom kommer  $\beta_2$  agonisten att leda till öppnande av  $Ca^{2+}$ -aktiverade  $K^+$  kanaler med stor konduktans och därmed verka för hyperpolarisation av den glatta muskelcellen vilket motverkar  $Ca^{2+}$  inflöde från spänningskänsliga  $Ca^{2+}$  kanaler. Kombinationen av en minskad mängd intracellulärt  $Ca^{2+}$ , hyperpolarisation och en nedreglerad aktivitet hos MLCK leder till relaxation av den glatta muskelcellen och bronkdilatation.

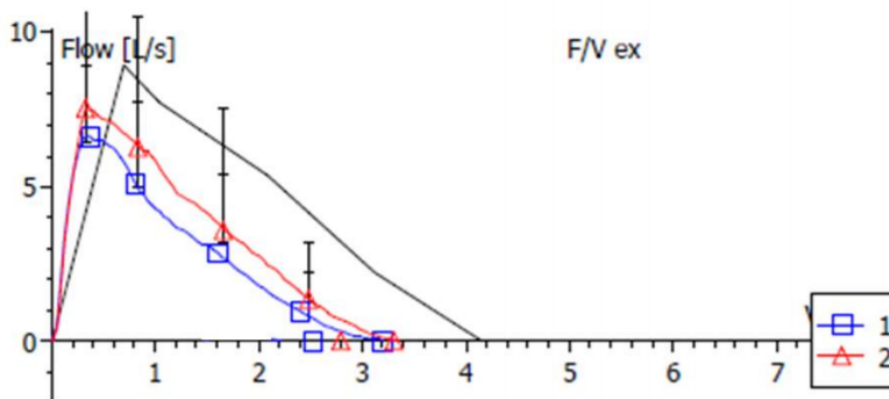
Ett astmaanfall, som du misstänker att Anna ibland drabbas av, kan behandlas med inhalationer av så kallade beta-2-stimulerare eller beta-2-agonister. Dessa läkemedel ger relaxation av glattamuskulatur och bronkodilatation genom att beta-2 receptorn aktiverar ett stimulerande G-protein som får adenyl(yl/at) cyclase att göra mer cykliskt adenosin monofosfat (cAMP). Protein kinas A (PKA) kommer att aktiveras och fosforylera myosin light-chain kinas (MLCK) som blir mindre aktivt. Intracellulärt  $Ca^{2+}$  kommer också att minska via effekter på transportörer och jonkanaler. Sammantaget leder detta till relaxation av den glatta muskelcellen och till bronkdilatation.

**Fråga 2:4 (2p)** Du vill nu göra ett reversibilitetstest på Anna. Beskriv, på principiell nivå, hur man gör ett sådant test.

**Svarsförslag:** Testet utförs som en dynamisk spirometri före och efter bronkdilaterande behandling (oftast används inhalation av beta-2-stimulerare). Det ska gå minst 15 minuter efter inhalationen, för full läkemedelseffekt, innan den andra spirometrin utförs

Reversibilitetstestet utförs som en dynamisk spirometri före och efter bronkdilaterande behandling (oftast används inhalation av beta-2-stimulerare). Det ska gå minst 15 minuter efter inhalationen, för full läkemedelseffekt, innan den andra spirometrin utförs.

Dynamisk spirometri utförs på Anna före och efter inhalation av 0.4 mg salbutamol (Ventoline®). Resultatet av testet ser du nedan.



VARIABEL	Före beta-2-stimulerare (kurva 1)		Efter beta-2-stimulerare (kurva 2)		Förändring	
	Värde	% av normal	Värde	% av normal	Värde	% av normal
FEV <sub>1</sub>	2.4 liter	66	2.8 liter	79	0.4 liter	13
FVC	3.1 liter	71	3.4 liter	83	0.3 liter	12
FEV <sub>1</sub> /FVC	77 %	91	82 %	97		

**Fråga 2:5 (3 p)** Vilka fynd i Annas test talar för astmadiagnos? Motivera ditt svar. Tycker du att något värde talar emot obstruktivitet – ringa i så fall in detta?

**Svarsförslag:** Med beta-2-stimulering ses en kliniskt relevant förbättring av både FEV<sub>1</sub> och FVC, både som liter (> 0,2 liter) och som % av normalvärde (≥ 12 %). FEV<sub>1</sub>/FVC kvoten är 77 (dvs. ≥ 70), vilket inte stöder obstruktivitet

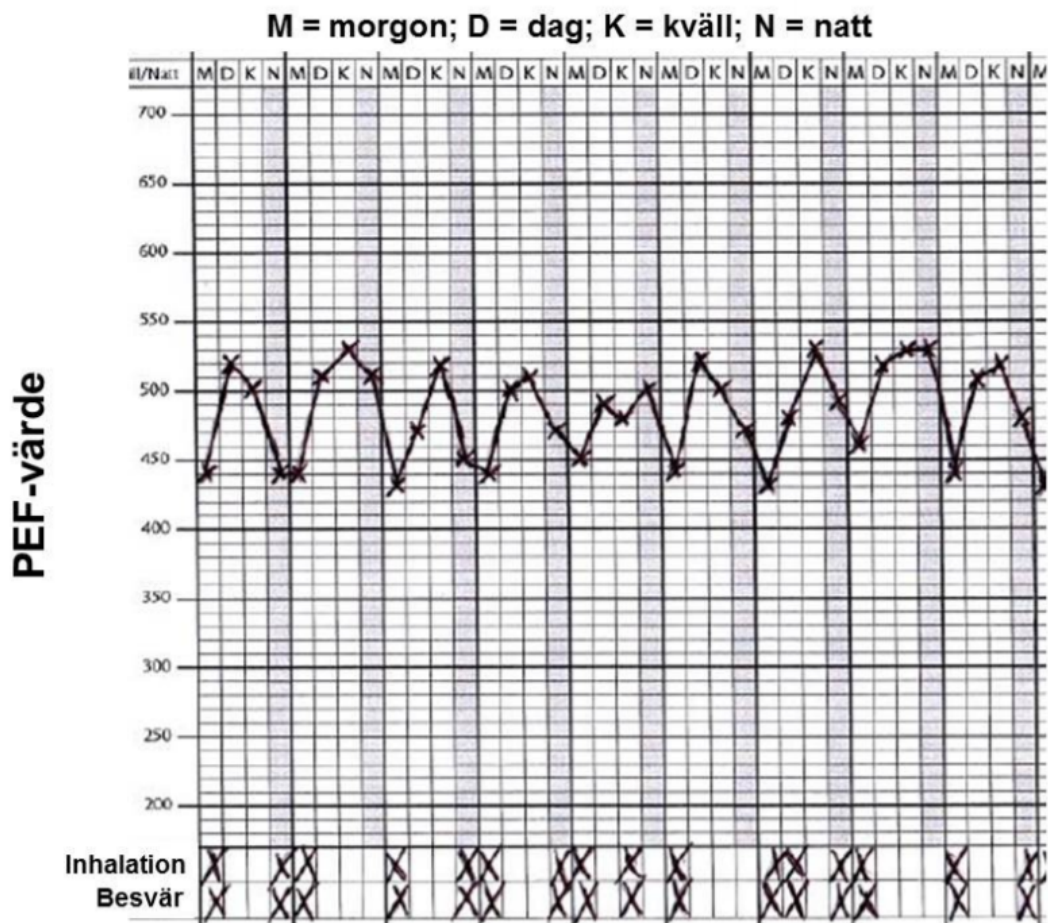
Med beta-2-stimulering ses en kliniskt relevant förbättring av både FEV<sub>1</sub> och FVC, både som liter (> 0,2 liter) och som % av normalvärde (≥ 12 %). FEV<sub>1</sub>/FVC kvoten är 77 (≥ 70), vilket inte stöder obstruktivitet.

Du låter Anna gå hem med recept på inhalationsläkemedlet salbutamol (Ventoline®), en PEFmätare och en PEF-kurva. Du ber Anna registrera PEF-värdet flera gånger per dygn och vid symptom (pip i bröstet och svårt att andas). Vid symptom ska hon inhalera Ventoline®.

Anna kommer två veckor senare på sitt planerade återbesök till dig. Hon har fyllt i sin PEFkurva. Hennes PEF-kurva ser du nedan. Annas kalkylerade normalvärde för PEF är 540 liter/min



**Fråga 2:12 (2 p)** Tycker du att Annas PEF-kurva stämmer med en astmadiagnos? Motivera ditt svar.



**Svarsförslag:** Annas PEF-kurva stämmer bra med en astmadiagnos då PEF mänt  $\geq 2$  gånger per dag visar stor daglig variabilitet med tydlig sänkning av PEF i samband med symptom

Under tiden som du har avvaktat Annas PEF-kurvor har du också remitterat henne för ett så kallat FeNO (fractional exhaled NO) test, dvs. ett test som i realtid mäter kväveoxid (NO) i utandningsluften.

**Fråga 2:13 (2 p)** Hur bildas NO under normala förhållanden och vilka funktioner har denna signalsubstans under normala förhållanden?

**Svarsförslag:** NO är en signalsubstans som bildas av enzymer som tillhör familjen NO syntetaser, "constitutive", s.k. cNOS, och "inducible", s.k. iNOS. Även icke-enzymatisk syntes och NO-konsumerande processer kan påverka mängden NO. Under normalfysiologiska förhållanden är NO en signalsubstans som nervsystemet använder, utöver noradrenalin eller acetylkolin för att reglera vaskulär och icke-vaskulär glattmuskeltonus.

Den främsta källan till NO i utandningsluften (expirerat NO = eNO) är troligtvis ökat uttryck och aktivitet hos cytokin-iNOS i epitelet i stora luftvägar, men kan delvis också ha sitt ursprung från neuronal NOS i luftvägsnerver. Ökad mängd iNOS protein ses således i bronkbiopsier från astmatiker och aminoguanidine, en selektiv hämmare av iNOS, reducerar mängden eNO hos astmatiker. Mängden eNO är kopplad till eosinofil inflammation och eNO minskar som svar på behandling med inhalationssteroider. Hos astmatiker leder oxidativ stress och en sur miljö i luftvägarna också till en ökad nedbrytning av endogena NO-innehållande biomolekyler (t.ex. S-nitrosothioler) och därmed en frisättning av NO.

**Fråga 2:15 (2 p)** Vilka effekter har den ökade mängden NO på olika anatomiska strukturer i luftvägarna vid astma?

**Svarsförslag:** NO relaxerar den glatta muskulaturen i luftvägarna och kärlen via reglering av cykliskt GMP, vilket inducerar bronkdilatation. Samtidig kärldilatation leder till plasma utträde och ödem i luftvägarna. Slemkörtlar stimuleras att producera mer slem. Kemotaxis av inflammatoriska celler induceras. Tillsammans med superoxid anjon bildas peroxynitrit; oxidativ stress förorsakar cellskador genom protein- (nitrosylation) och DNA skada. NO kan även inducera luftvägsremodellering

Annas FeNO-test visar kraftigt förhöjda värden av NO i utandningsluften väl förenligt med en pågående eosinofil inflammation i luftvägarna och diagnosen astma. Du har nu det stöd du behöver för att ställa diagnosen astma och du ordinerar Anna en lämplig behandling med läkemedel.

**Fråga 2:16 (1 p)** Anna har troligtvis en allergisk astma. Utifrån det du känner till om Anna (se stycket ovan), finns det något ytterligare du behöver veta om Annas astma innan du avslutar utredningen? I sådant fall vad?

**Svarsförslag:** Ja, du behöver veta om Anna är allergisk mot katt.

Med tanke på trolig allergisk astma och kännedom om katter i hemmet bör Anna allergiutredas. Denna utredning visar att Anna är allergisk för katt. Familjen behöver lämna bort katterna och hemmet behöver därefter saneras noggrant.

## Tentakompendium VT12, HT12, VT13 och HT13

Dag 12 fråga: 1-32

# Övrigt (frågor som inte riktigt passar in)

## Ordinarie Ht15 MEQ

### Fall 1, Anders

Anders erbjuds i detta läge att medverka i en klinisk studie. Ett läkemedelsföretag har utvecklat en hämmare av receptorn för tillväxtfaktorn IGF-1 som man hoppas kommer att ge terapeutisk effekt vid njurcancer. Framtagande av ett nytt läkemedel är en stor investering för ett läkemedelsföretag, i storleken flera miljarder kronor. Njurcancer är en tillräckligt vanlig sjukdom för att motivera investeringen: incidensen är Sverige ungefär 9/100 000 personer och prevalensen ungefär 100/100 000. I USA är incidensen 17/100 000 och prevalensen ungefär 200/100 000.

### Fråga 1:13 (2p)

Vad är betydelsen av begreppen "incidens" respektive "prevalens"?

Svarsförslag: *Incidens = hur många som insjuknar per år; prevalens = antalet personer i en population som har sjukdomen (eller bär på en viss gen)*

T3: A1

## Ordinarie Ht16 MEQ

### Fall 1, Mattias, 55 år (50p)

**Fråga 1:3 (1 p)** Ställ upp formeln för hur du kalkylerar Mattias BMI. Ange korrekt enhet.

Svarsförslag:  $\text{Kroppsvikt/kroppslängd}^2$ ; kg/m<sup>2</sup>

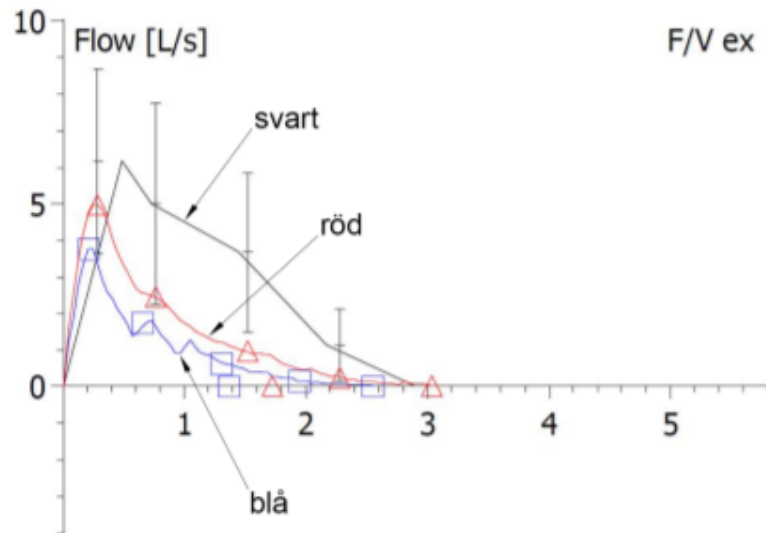
## Omtenta HT2016

### Fall 1 - Alberto 63 år (50 p)

Albertos EKG visar bild förenlig med vänsterkammarmhypertrofi. Sannolikt har hans höga blodtryck orsakat detta. Eftersom Alberto beskriver att det är obehagligt med hjärklappningen han får ibland när han blir stressad väljer du läkemedlet karvedilol mot hans höga blodtryck. Detta är ett preparat som blockerar såväl beta- som alfa-receptorer.

När Alberto kommer tillbaks för att utvärdera effekten av 25 mg karvedilol 1x1 finner du ett betydligt lägre blodtryck på 144/72 mmHg men över lungorna hör du sibilanta ronchi. Vid förfrågan om biverkningar beskriver Alberto att han tycker att det tar emot i bröstet när han anstränger sig och att hans hustru då tycker att hans andning är pipig. Eftersom Alberto tycker att det är besvärligt med andningen vid fysisk ansträngning ber du sjuksköterskan på

vårdcentralen att genomföra en dynamisk spirometri på Alberto före och efter inhalation av 0.4 mg salbutamol (Ventoline®).



VARIABEL	Före beta-2-stimulerare (blå □)		Efter beta-2-stimulerare (röd △)		Förändring	
	Värde	% av normal	Värde	% av normal	Värde	% av normal
FEV <sub>1</sub>	1.4 liter	62	1.7 liter	78	0.3 liter	16
FVC	2.6 liter	89	3.0 liter	104	0.4 liter	15
FEV <sub>1</sub> /FVC	54 %	72	57 %	78		

**Fråga 1:4a (0,5 p)** Ange det värde (bara ett värde) från den dynamiska spirometrin som talar för att Alberto har KOL?

**Fråga 1:4b (1,5 p)** Hur påverkar pågående blodtrycksbehandling möjligheten att ställa diagnosen KOL?

**Fråga 1:4c (1 p)** Kalkylera Albertos PEF efter behandling med beta-2-stimulerare (salbutamol). För poäng krävs att hela uträkningen redovisas.

**Svarsförslag:** FEV<sub>1</sub>/FVC kvoten efter bronkdilatation är 57 %, dvs. mindre än 70 % som är den spirometriska gränsen för KOL, varför Alberto sannolikt har KOL. En kliniskt relevant förbättring av både FEV<sub>1</sub> och FVC, både som liter (> 0,2 liter) och som % av normalvärde (≥ 12 %), talar i sig inte emot diagnosen KOL, men skulle kunna föra tanken till astma, allrahelst som att spirometrin i Albertos fall utförs under behandling med beta-receptor blockerande behandling, som hos Alberto tydligt förorsakar obstruktivitet. PEF efter bronkdilatation (liter/min): 5 liter/sek x 60 sek = 300 liter/min.