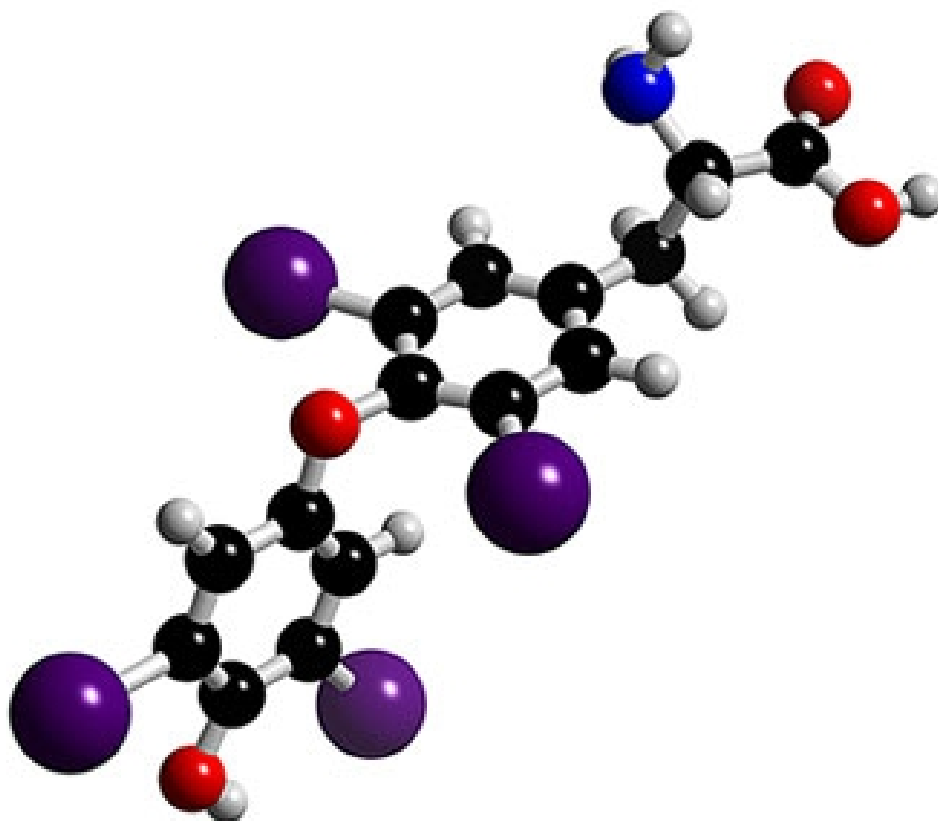


Tentakompendium T4

- från Rest HT-11 till Rest HT-13



Läkarprogrammet Linköping

Några inledande ord.

Detta kompendium är ett försök till att kategorisera frågor från tidigare MEQ-tentor efter de teman som terminen utgjorts av. Som bekant så gör sig MEQ-fall bäst som helhet men att titta på hela fall blir lätt otympligt under termin eller tenta-P då det är scheman eller teman som gäller. I detta kompendium har en kompromiss gjorts i och med att frågor är sorterade efter teman samtidigt som det finns källhänvisning till frågor ifall något känns oklart och fallen önskas läsas i helhet.

Sortering av frågor har i största möjliga mån gjorts efter mål. I första hand har lärandemål för termin och kursmål för stadium använts för kategorisering. Temaplaner har bidragit till att klargöra var olika frågor hör hemma. För vissa frågor har endast pyramidteman angetts och då har dessa använts. Enstaka frågor saknar mål, dessa har oftast sorterats efter mål för intelligande frågor. För att ytterligare tydliggöra hur indelning gjorts anges mål efter svar och de mål som berörs av temats frågor har sammanställts i början av varje tema. Mål efter svar har getts förkortningar för att minska åtgång av utrymme. Förklaring av förkortningar finns i varje temas sammanställning av mål.

Exempelvis kan ett svar ange ”**Mål:** LMT4: C3” vilket avser ”Lärandemål termin 4 (LMT4): C. Medicinsk vetenskap och klinik: Nivå 1: Beskriva/Identifiera: C3. Mekanismer vid diabetes typ 1”. Notera att förkortning före kolon avger vilken typ av mål som anges; om exemplet innan ändras till ”**Mål:** S2: C3” så avses ”Kursmål Stadium 2 (S2): C. Medicinsk vetenskap och klinik: Efter genomgången kurs skall studenten kunna: C3. utifrån humanbiologiska och patofysiologiska mekanismer förklara och analysera symtom, undersökningsfynd och förlopp vid olika sjukdomstillstånd”. Störst risk för förväxling finns hos ental med ”C” innan, eventuellt för ental med ”A” innan. Pyramidmål för termin (PT) borde inte utgöra problem då de till skillnad från övriga mål anges i helhet efter svar.

Vad gäller text så har upprepad text tagits bort men ny text har bevarats i princip oändrad. Viss text förekommer på flera ställen för att ge nödvändig bakgrund till följande frågor. Vissa frågor upplevs säkert som ryckta ur sitt sammanhang men som nämnts tidigare är detta svårt att undvika när det gäller MEQ-tentor. All text gjorde tyvärr att kompendiet blev väldigt långt men det är uppdelat så att teman lätt kan delas upp i mer hanterliga häften.

I övrigt gäller de vanliga brasklapparna om att det är en student som ansvarat för detta, att frågor kan ha felkategoriserats eller tagits med i onödan (en del ändringar i temainnehåll har gjorts de senaste åren), att mål kan ha felnummerats (både tillägg och borttag har gjorts kontinuerligt), att frågor på kommande tentor kommer vara på något helt annat, etc...

Då återstår endast att lycka till och hoppas att så få som möjligt kommer behöva ha anledning till att återvända till detta kompendium efter tentamen.

Innehållsförteckning

Gastro-Nutrition-Metabolism

Gastro.....	7
Nutrition/Metabolism.....	29

Livscykel- Endokrin-Reproduktion-Neoplasi

Livscykel/Reproduktion.....	41
Endokrina system.....	47
Neoplasi.....	61

Vetenskapligt och professionellt förhållningssätt

Vetenskapligt förhållningssätt.....	75
-------------------------------------	----

Immun-Hud-Infektion

Immun.....	99
Hud.....	117
Infektion.....	125

Appendix

Statistik.....	137
----------------	-----

Gastro

- funktionell tarmsjukdom , magsår, leversvikt, födoämnesintolerans.

Relevanta mål för frågor:

Kursmål stadium 1 (S1).

Ej specificerade.

Kursmål stadium 2 (S2):

B. Professionellt förhållningssätt

Efter genomgången kurs skall studenten kunna

B2. beakta patient-läkarrelationens betydelse för behandlingsresultat

C. Medicinsk vetenskap och klinik

Efter genomgången kurs skall studenten kunna

C3. utifrån humanbiologiska och patofysiologiska mekanismer förklara och analysera symtom, undersökningsfynd och förlopp vid olika sjukdomstillstånd

Lärandemål termin 1 (LMT1):

Ej specificerade.

Lärandemål termin 2 (LMT2):

Ej specificerade.

Lärandemål termin 3 (LMT3):

Ej specificerade.

Lärandemål termin 4 (LMT4):

B. Professionellt förhållningssätt:

Nivå 1: Utveckla och träna

B9. Genomföra patientsamtal med mer komplexa förutsättningar som reaktion på sjukdom, anhöriga närvarande, kommunikationssvårigheter och begränsad tid.

C. Medicinsk vetenskap och klinik:

Nivå 1: Beskriva/Identifiera

C1. Digestionsorganens makroskopiska och mikroskopiska struktur vid sjukdom samt vid full hälsa.

Relevanta mål för frågor (forts):

Lärandemål termin 4 (LMT4) (forts):

C. Medicinsk vetenskap och klinik:

Nivå 2: Förklara/Analysera/Relatera

C7. Nutritionsbedömning, principer/tillämpning

C10. Peptisk ulcussjukdom, magblödning, helicobacter pylori-infektion samt syrasekretoriska mekanismer

C11. Funktionell tarmsjukdom, inflammatorisk tarmsjukdom

C12. Födoämnesintolerans och malabsorption

C13. Levercirros, hepatit, leversvikt, ascites, esofagusvaricer, portal hypertension

C14. Över- och underfunktion i endokrina organ

C15. Menstruationsrubbningar

C26. Gastrointestinala infektioner

C27. Symtom vid avancerad tumörsjukdom

C29. Samband mellan kost, fysisk aktivitet, vikt och hälsa

C33. Farmakologiska behandlingsprinciper vid peptisk ulcus/refluxsjukdom

Nivå 3: Generalisera/Överföra/Tillämpa i nya situationer

C40. Kroppens energiomsättning

Frågor hämtade från:

Fråga 1-6: Rest HT-11; Q1-6.

Fråga 7-8: Ordinarie VT-12; Q34-35.

Fråga 9-18: Rest VT-12; Q1-10.

Fråga 19-31: Ordinarie HT-12; Q15-21, 27-31, 40.

Fråga 32-40: Rest HT-12; Q14-21, 24.

Fråga 41-48: Rest VT-13; Q1-8.

Fråga 49-59: Ordinarie HT-13; Q1-11.

Fråga 60-70: Rest HT-13; Q1-4, 8-14.

Gastro. Frågor.

Hong, 32 år och hustru till risbonde, bördig från Kina, söker asyl i Sverige och har kommit till förläggningen i Östersund. Hon blir väl omhändertagen speciellt som hon fått en fadderperson som även introducerat henne i den svenska matkulturen. Till sin glädje finner hon att svenskar liksom många boende i Kina njuter av att äta fermenterad fisk och efter en surströmmingsfest med årets (2011) utmärkta inläggning tillsammans med mandelpotatis, hackad rödlök, tunnbröd, jämtländsk getmesost samt porsbrännvin allt nedsköljt med kall mjölk har hon funnit en älsklingsrätt. Emellertid får hon en besvärande värk i huvudet hjärklappning och hetta i ansiktet och tar acetylsalicylsyra 500mg x 3 för att lindra värken.

Fråga 1 (2p). Hur kommer det sig att Hong får dessa besvär när hennes värdfolk inte drabbas?

Efter ytterligare ett par dygn söker hon till dig som är ansvarig läkare vid förläggningen, då värken flyttat sig till epigastriet trots att hon tar värktabletterna.

Fråga 2a (1p). Du misstänker att det är något hon ätit som hon kanske inte mår väl av. Vad är rimligast tro orsakar värken i epigastriet?

Fråga 2b (1p). Vilka anatomiska strukturer kan vara drabbade?

Du föreslår att Hong gastroskoperas.

Fråga 3 (3p). Vilka fynd väntar Du Dig att finna vid en gastroskopi? Ange utförligt vad tre olika endoskopiska makroskopiska fynd bör leda till respektive inte leda till vid gastroskopin och motivera för var och en av dessa tre fynd varför Du anser detta.

Väntetiden till gastroskopi är 3 veckor och för att lindra Hongs besvär ordinerar Du protonpumpshämmare (PPI) behandling fram till undersökningen.

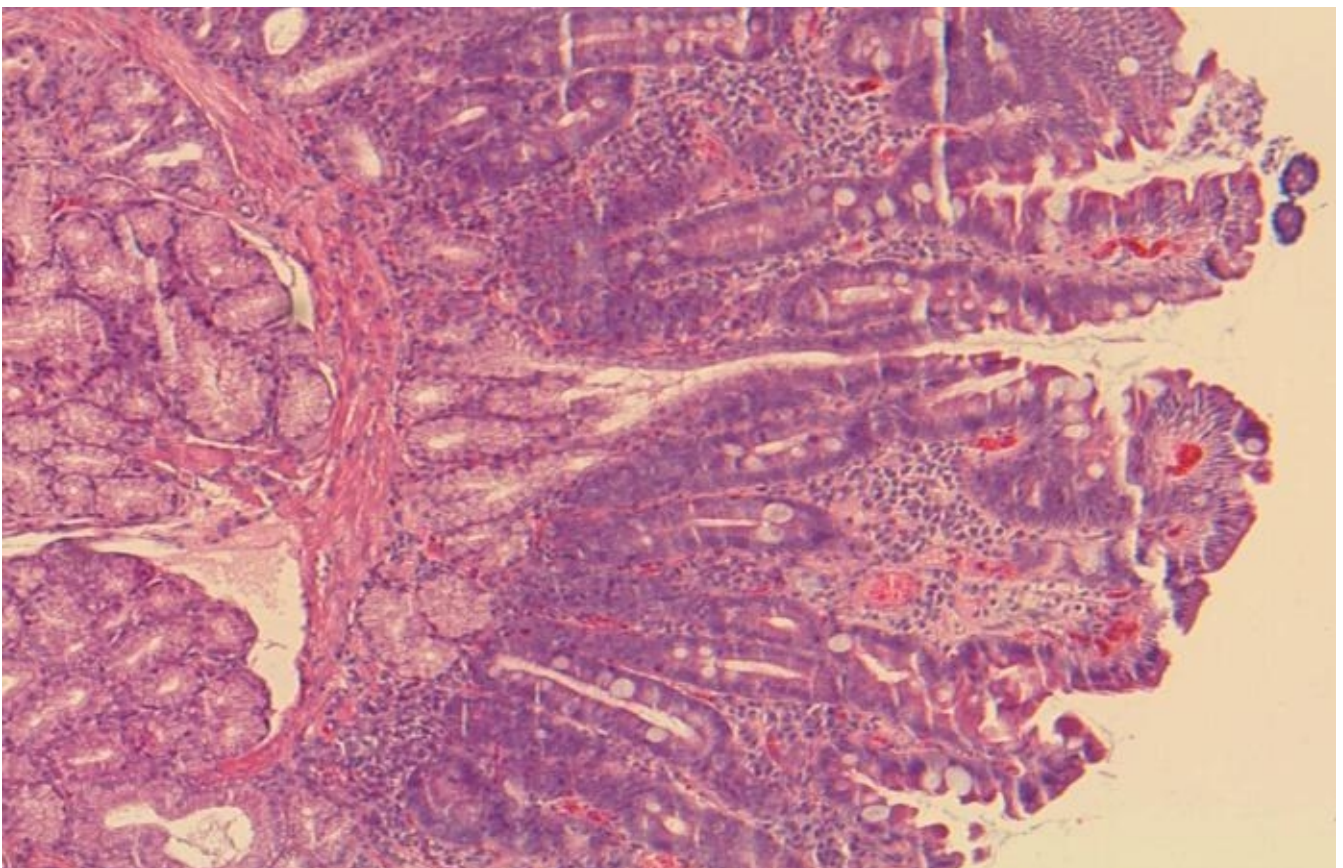
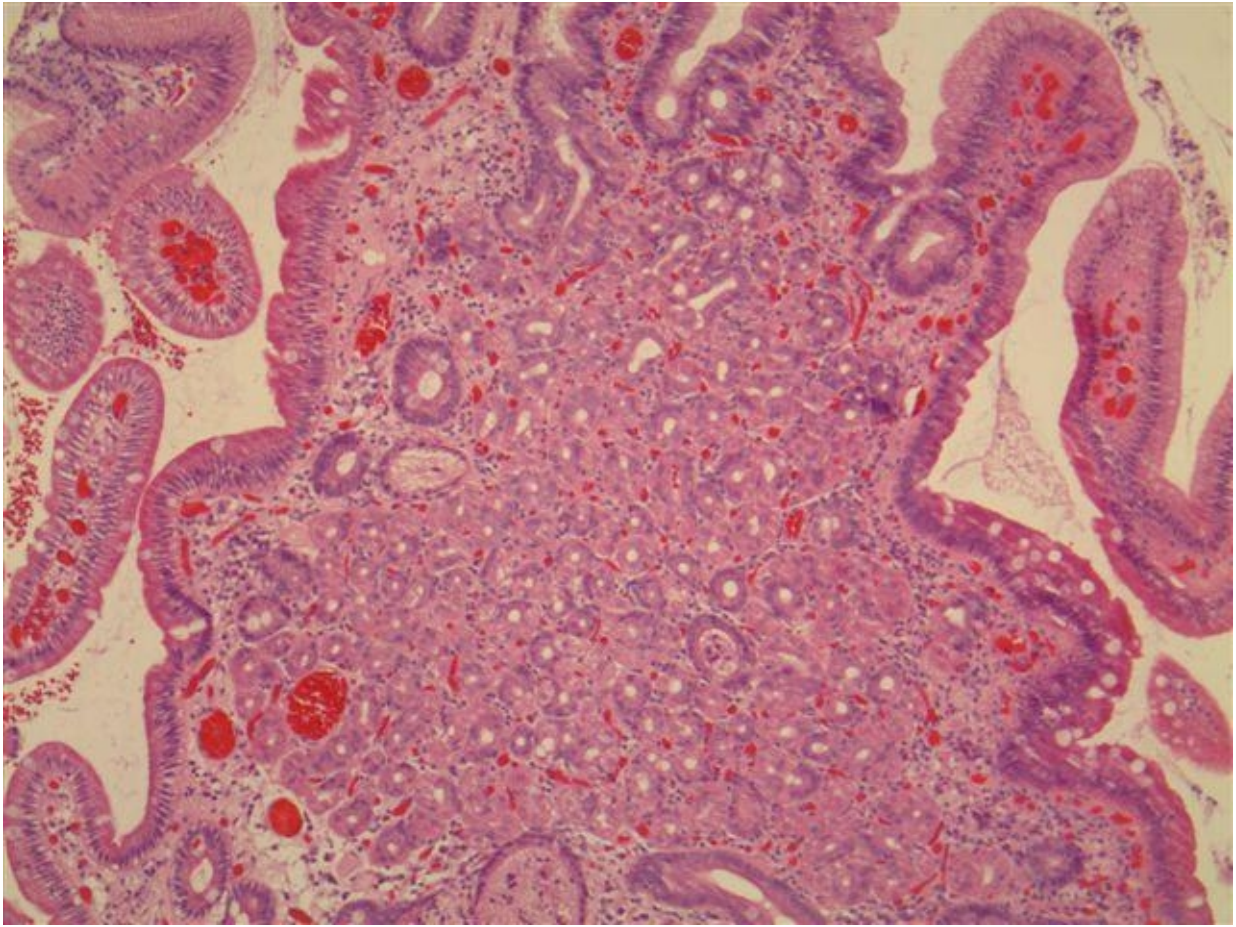
Fråga 4 (4p). Vid gastroskopin ses inget sår men skopisten vill undersöka eventuell förekomst av Helicobacter Pylori (HP). Vilka metoder/tester kan nyttjas vid gastroskopin? Motivera genom att ange a) hur dessa går till och b) beskriv mekanismerna för respektive metod/test samt c) gradera metodernas olika diagnostiska värde i Hongs fall.

Fråga 5 (4p). Beskriv vad Du ser och ange med utförlig motivering varifrån biopsin är tagen (se nästa sida, red anm).

Ureastest på ventrikelslemhinnebiopsi är positiv och Hong får en HP-eradikeringskur som lyckas då kontroll med urea-utandningstest fyra veckor senare är negativ. Hon längtar då efter en ny surströmmingsfest men denna gång hoppar hon över brännvinet. Känner dock att magen blir lite lös dagen efter och drar sig till minnes att hon blev det även efter förra festen.

Fråga 6 (2p). Vilken är den troligaste orsaken och mekanismen bakom hennes besvär?

Till fråga 5. Snitt i 40x förstoring. Från två olika slemhinnebiopsier från samma anatomiska område vid skopin.



Ansgar 53 år inkommer till Vårdcentralen i Bäckamo för en uppföljning av en tidigare rutinhälsoundersökning på arbetet. Han meddelar att han inte varit på vårdinrättning på många år men rutinprovtagningar som tagits av företagsläkaren visade på förhöjda levervärden (transaminaser). Han klagar även på ständig trötthet och diffus värk.

Fråga 7 (3p). Mot bakgrund av ovanstående vilka frågor vill du ställa till Ansgar och vad vill du fokusera anamnesen på?

Genom dina utfrågningar får du reda på att Ansgar använder alkohol måttligt (2-3 standardglas i veckan), att han aldrig varit intravenös missbrukare men att han för 25 år sedan fått en blodtransfusion efter en olycka. Han tar inte regelbundet läkemedel. Du undersöker nu Ansgar fysiskt.

Fråga 8 (2p). Vilka fynd i status letar du efter för att värdera om leverfunktionen är nedsatt?

Håkan är 49 år. Han har två barn, men är ensamstående efter skilsmässa för fyra år sedan. Han arbetar som vaktmästare på en skola och röker ungefär ett paket cigaretter per dag. Han har på senare år börjat besväras av återkommande buksmärta, gasbesvär, uppspändhet i buken och lösare, grötaktig och mer frekvent avföring ca 4 gånger per dag och även nattetid, speciellt om han ätit senare på kvällen. Inget synligt blod i avföringen. Vikten har gått ner 10 kg sista året och han väger nu 88 kg och är 183 cm lång. Han har länge upplevt sig överviktig och velat gå ner i vikt. Någon ändring i kost eller motion som skulle förklara viktnedgången framkommer inte. Han har god aptit, men upplever att besvären förvärras efter måltid. Håkan söker nu sin vårdcentral eftersom han tycker att besvären successivt förvärras och träffar då Dig under Din AT-placering på vårdcentralen. På direkt fråga framkommer det att Håkan känt sig törstig, druckit mer och kissat oftare än vanligt sista månaderna. Han är frisk sedan tidigare och äter inga mediciner. Han har inte varit utomlands på många år. Kroppsundersökning utfaller väsentligen ua.

Fråga 9 (2p). Vilka mekanismer kan ligga bakom att han går ner i vikt trots att han äter väsentligen oförändrat? Motivera.

Fråga 10 (3p). Vilka sjukdomar skulle kunna förklara Håkans diarré? Ange 3 olika sjukdomar med mekanistisk bakgrund till diarrén.

Du tar en rad prover utifrån de misstankar Du har och skickar remisser för DT buk, gastroskopi och coloskopi med ovanstående frågeställningar.

Fråga 11 (3p). Vilka mekanismer kan ligga bakom fettmalabsorption i luminalfas och vad kan vara de bakomliggande orsakerna (sjukdomarna)?

Du får svar på några av de prover Du tagit och de visar B-Hb 135g/L (134-170), P-CRP <10 mg/L (<10), P-ferritin 122 µg/L (13-130), S-folat 22 nmol/L (7,6-54), S-kobalamin 508 pmol/L (140-540), P-homocystein 12,1 µmol/L (<15). Fett i faeces 250 mmol/3d (<50). F-calprotectin 27 µg/g (<50). Referensvärden anges inom parentes.

Fråga 12 (3p). Hur kan svar på proverna ovan hjälpa Dig att skilja på om det rör sig om malabsorption i luminalfas eller slemhinnefas, samt var i mag-tarmkanalen problemet är? Motivera.

Fråga 13 (1p). Vad bör man tänka på när man ordinerar testet Fett i faeces för att svaret skall bli tillförlitligt?

Svar på samtliga prover Du tagit visar B-Hb 135g/L (134-170), B-MCV 106 fL (82-98), P-CRP <10 mg/L (<10), P-albumin 30 g/L (36-45), P-kreatinin 74 µmol/L (60-105), P-ferritin 122 µg/L (13-130), S-folat 22 nmol/L (7,6-54), S-kobalamin 508 pmol/L (140-540), P-homocystein 12,1 µmol/L (<15). P-bilirubin 18 µmol/l (<26), P-ALP 2,5 µkat/L (0,6-1,8), P-ASAT 1,8 µkat/L (<0,76), P-ALAT 1,2 µkat/L (<1,2), P-GGT 3,2 µkat/L (<2,0). Anti-transglutaminas-ak <7 U/ml (<7), TSH och T4 ua. Fett i faeces 250 mmol/3d (<50). F-calprotectin 27 µg/g (<50), Avföringsodling och cystor/maskägg neg. Referensvärden anges inom parentes.

DT buk visar bild som vid kronisk pankreatit (körtelatrofi, förkalkningar och kaliberväxlingar (oregelbundenhet) i gångsystemet) och misstanke om levercirros (oregelbunden leveryta, oregelbunden ekogenicitet och splenomegali). Gastroskopi visar esofagusvaricer av måttlig grad, fö ua. PAD från duodenum u.a. Coloskopi inklusive PAD utfaller u.a.

Fråga 14 (2p). Ange fyra olika orsaksmekanismer för uppkomst av levercirros.

Fråga 15 (2p). Beskriv den histopatologiska bilden vid levercirros.

Fråga 16 (2p). Hur förklarar de histopatologiska förändringarna vid levercirros risken för uppkomst av leverencefalopati respektive esofagusvaricer?

Fråga 17 (2p). Beskriv dels anatomin för blodflödet till levern och dels kollateralflödet som ger upphov till esofagusvaricer.

Fråga 18 (3p). Vid kronisk pankreatit ges substitution med pancreaszymer för att öka absorption av näringsämnen. Man kan även ge protonpumpshämmare eller H2-blockerare. Beskriv verkningsmekanismen för dessa två läkemedel och varför de skulle förbättra näringsupptaget vid kronisk pankreatit.

Nermin 24 år, söker vid akutmottagningen på grund av buksmärta. I akutjournalen har sjuksköterskan som tog emot Nermin skrivit:

Tidigare frisk. Inga mediciner. Ingen allergi. "Jätteont" i magen. Puls 62/min. Saturation 100%. Blodtryck: 115/70. Andningsfrekvens: 16/min.

Du jobbar på akuten som kirurgjour och den aktuella kvällen är det relativt lugnt vilket gör att du, trots att Nermin är prioriterad som grön (låg prioritet), kan träffa henne redan efter 20 minuter. Före konsultationen funderar du igenom tänkbara differentialdiagnoser och hur du vill agera.

Fråga 19 (2p). Under samtalet vill du inhämta relevant information. Vad vill du få fram för information under samtalet med tanke på besöksorsaken?

Fråga 20 (2p). Hur vill du inhämta informationen som du är intresserad av? Vilka "tekniker" använder du under samtalet för att få konsultationen att bli så bra som möjligt?

Nermin beskriver att hon ikväll fick ont i magen, hon anger att smärtan är mest uttalad mitt i magen. Smärtan är molande och närmast konstant. Hon har tidigare idag ätit och druckit som vanligt. När smärtan kom fick hon panik och visste inte vad hon skulle ta sig till. Nu är smärtan bättre men den är fortfarande mycket besvärlig.

Status

AT: Gott och opåverkad.

MoS: Retningsfritt.

Lungor: Normala andningsljud bilateralt. Inga biljud.

Hjärta: Normala hjärtljud. Regelbunden rytm. Inga biljud.

Buk: Mjuk. Oöm. Inga patologiska resistenser. Normalfärgad faeces på handsken.

Fråga 21 (2p). Ange fyra vanliga differentialdiagnoser som man kan överväga i Nermins fall. Motivera.

Du ordinerar blodprover och en Dt-Buköversikt.

Blodprover:

Analys	Resultat	Referens	Enhet
B-Hemoglobin	111	117-153	g/L
B-Ery-MCV	80	82-98	fL
B-Ery-MCH	25	27-33	pg
B-Ery-MCHC	310	320-360	g/L
B-Leukocyter	9,5	3,5-8,8	x 10 ⁹
B-Trombocyter	250	160-390	x 10 ⁹
P-CRP	<10	<10	mg/L
P-Natrium	143	137-145	mmol/L
P-Kalium	4,0	3,5-4,4	mmol/L

Analys	Resultat	Referens	Enhet
P-Kreatinin	52	45-90	µmol/L
P-Bilirubin	20	< 26	µmol/L
P-Bilirubin, konj	2	< 4	µmol/L
P-ALAT	0,21	< 0,76	µkat/L
P-ASAT	0,25	< 0,61	µkat/L
P-Albumin	45	36-48	g/L
P-ALP	0,9	0,6-1,8	µkat/L
P-GT	0,4	< 0,8	µkat/L
P-Pankreasamylas	0,70	0,15-1,1	µkat/L

Buköversikt: Ingen ileusbild, fri gas eller ascites. Normal undersökning.

Efter diskussion med din bakjour beslutar ni att Nermin inte behöver läggas in på sjukhuset och du lugnar henne med att hon inte har någon farlig sjukdom. Hon är glad för detta men undrar vad som är felet. Eftersom Nermins blodprover inte är helt normala tycker din bakjour att man ska beställa en gastroskopi och en coloskopi men dessa undersökningar kan utföras inom några veckor.

Fråga 22 (1p). Ange två orsaker med skilda patofysiologiska mekanismer som kan ha orsakat de avvikande blodproverna hos Nermin.

Fråga 23 (2p). Vilka orsaker till järnbrist kan det finnas i Nermins fall?

Efter två månaders väntan kommer Nermin för gastroskopi och coloskopi. Gastroskopin går jättebra men coloskopin är mycket besvärlig. När man blåser in luft gör det mycket ont och vid passage genom sigmoideum krävs upprepade doser smärtstillande för att kunna genomföra undersökningen. Slemhinnan i magsäcken och kolon ser normal ut. Vid gastroskopin togs vävnadsprover från esofagus (Burk 1), fundus (Burk 2), corpus (Burk 3), antrum (Burk 4) och duodenum (Burk 5), och vid coloskopin togs vävnadsprover från ileum (Burk 6), colon (Burk 7) och rektum (Burk 8). Dessvärre sker ett misstag på endoskopienheten och burkarna med vävnadsproverna skickas till patologen utan siffermarkering.

Fråga 24 (5p). Beskriv hur man, utifrån en normal slemhinna, skulle kunna bestämma lokalisering för vävnadsproverna i vardera burk.

Fråga 25 (2p). Föreslå och beskriv en patologisk förändring i slemhinnan som skulle omöjliggöra nivåangivelse för något av vävnadsproverna.

När svaret från patologen kommer så visar det sig att alla vävnadsprover är normala. Nermins primärvårdsläkare får svaren från endoskopin och en kopia på anteckningen från akutmottagningen. Hen ringer upp Nermin som uppföljning. Nermin är orolig för vad som kan vara fel. Hon har fortfarande ont i buken nästan varje dag. Distriktsläkaren bokar in Nermin för ett mottagningsbesök om tre veckor.

En vecka före det planerade besöket på vårdcentralen ringer en sjukgymnast som också är doktorand. Hon genomför en studie där man vill klarlägga förekomsten av visceral hypersensitivitet hos unga kvinnor som har sökt på akutmottagningen för buksmärta.

Fråga 26 (2p). Förklara den metod man brukar använda för att mäta förekomsten av visceral hypersensitivitet.

Fråga 27 (2p). Mekanismerna bakom visceral hypersensitivitet är ännu inte helt klarlagda. Nämn minst fyra faktorer som man känner till idag, som kan leda till eller har samband med visceral hypersensitivitet.

Fråga 28 (2p). Resonera kring orsakssambandet mellan en av dessa faktorer och visceral hypersensitivitet.

Analsfinktern består både av en extern sfinkter och en intern sfinkter. Den interna sfinktern kan inte regleras viljemässigt.

Nermin får komma för barostatmätning på sjukhusets bäckenfunktionsenhet vilket innebär att Nermin får gradera sin smärta i samband med att en ballong fylls med luft i ändtarmen. Eftersom sjukgymnasten har uppfattningen att alla kvinnor bör styrketräna sina "knipmuskler" regelbundet så passar hon på att visa Nermin några knipövningar. Initialt har Nermin mycket svårt att slappna av men med sjukgymnastens hjälp lyckas hon minska trycket i analkanalen. Sjukgymnasten känner dock att muskeln drar ihop sig då sjukgymnasten rör på fingret trots att Nermin är helt avslappnad.

Fråga 29 (2p). Förklara de anatomiska förutsättningarna för de muskelkontraktioner som uppstår i Nermins analkanal.

Nermin genomgår barostatundersökningen men får inte veta något resultat, men hon förstod på testledaren att det gjorde ovanligt ont på Nermin redan vid små ballongtryck. Nermin kommer nu till vårdcentralen och du blir ombedd av din kollega att "gå till botten" med detta besvärliga fall.

Nermin blir glad att se dig igen och berättar följande: hon är uppvuxen i Linköping och hennes föräldrar flyttade från Turkiet på 70-talet då fadern fått jobb på Universitetet. Hennes mage har fungerat väl fram till för 4 år sedan då hon i samband med en skidresa till alperna fick en maginfluensa. Därefter har hon haft omväxlande avföringskonsistens och buksmärta. Buksmärtan lindras oftast då hon tömmer tarmen. På eftermiddagarna och kvällarna är hon svullen i magen. Det är ofta bråttom att gå toaletten och hon känner sig aldrig riktigt tömd.

Fråga 30 (2p). Vilken diagnos har Nermin? Motivera.

Nemis fall illustrerar en variant av Odysseus syndrom, där en patient likt Odysseus sänds iväg på en alltför lång resa genom sjukvårdssystemets irrgångar. Irritabel tarm (IBS) är inte en uteslutningsdiagnos! Det är inte nödvändigt att utesluta alla tänkbara diagnoser innan man kan ställa denna diagnos. Med en noggrann anamnes och ett mindre antal blodprover kan man redan vid ett första besök sätta denna diagnos. Ibland kan kompletterande undersökningar behövas men man bör då förklara för patienten att det är IBS som misstänks och att den kompletterande undersökningen endast är till för att bekräfta detta.

Bernard har fått allt mera ont i huvudet och tar mycket paracetamol, vissa dagar har han tagit 12 tabletter på 500 mg vardera.

Fråga 31 (3p). Förklara paracetamols verkningsmekanism, och varför dosen som Bernard har tagit kan vara farlig vissa dagar.

Agne 40 år, adopterad som spädbarn och bördig från Japan, har mångåriga dyspepsibesvär och är vegetarian. Hans fostermor har nyligen fått diagnosen magsäckscancer och han oroar sig därför mycket att detta även skall drabba honom. Under många år har han varit en framstående kanotist och nu vid en septembertävling som han vann behöver han efter ett tufft lopp gå på toaletten. Han märker då att både avföringen och urinen är svagt rödfärgade, blir orolig och söker därför akut sin husläkare.

Fråga 32 (2p). Vad är en rimlig förklaring till Agnes fynd? Vad gör du för att klarlägga orsaken?

Det framkommer att Agne som förberedelse inför sin tävling bl.a. ätit stor mängd gratinerade rödbetor vilket bedöms vara en rimlig förklaring till observationen eftersom det röda fanns i både urin och faeces.

Han omtalar för husläkaren sin oro för att drabbas av magsäckscancer. Han vill ha utrett om han också har risk att drabbas, då han hört att japaner har hög förekomst av magsäckscancer. Kroppslig undersökning utfaller helt normalt inklusive ändtarmsundersökning utan tecken på blod.

Fråga 33 (3p). För att lugna Agne tar husläkaren några prov. Föreslå med utförlig motivering de 3 prov som du som husläkare primärt skulle ta på din mottagning för att tillmötesgå Agnes önskan om utredning. Proven skall mäta olika saker.

Husläkaren tar Hb som är normalt, faeces Hb som är negativt samt HP-serologi (HP=Helicobacter pylori) som visar en antikroppstititer (IgG) på 300 enheter (referensvärde <200). Agne känner sig lugnad eftersom han läst på nätet att vid aktiv HP-infektion brukar prov på HP-serologi i allmänhet ligga vida över 800 enheter.

Fråga 34 (2p). Vad informerar du Agne om, när du vill ge honom en heltäckande förklaring till en HP-titer på 300 enheter?

Agne vill då få genomgå en gastroskopiundersökning med provtagning. Vid gastroskopin suger man upp lite magsaft och testar med lackmuspapper som inte visar något färgomslag.

Fråga 35 (2p). Vad betyder det att det inte blir något färgomslag?

Eftersom lackmuspappret inte heller slog om till rött, som det gör vid pH <4,3, kan det finnas risk att Agne har en achyli.

Fråga 36 (4p). Vad är rimligt att man gör vid den pågående gastroskopin? Motivera.

Efter färgning med hematoxylin/eosin (HE) visade prov från slemhinnan i corpus tecken på begynnande atrofisk gastrit med få parietalceller, men inga säkra HP-bakterier. Antrumslemhinnan hade både aktiv och kronisk inflammation, utan säkra HP-bakterier. Ureastesten avlästes för sent för att kunna adekvat bedömas.

Fråga 37 (3p). Vilken möjlighet kan vara viktig att tänka på för att på lång sikt eventuellt hjälpa Agne och hans ventrikel. Motivera och föreslå åtgärd.

En begynnande atrofisk corpusgastrit som orsakas av HP kan gå tillbaka om behandlingen insätts i tid. Med immunohistokemisk färgning av ventrikelbiopsierna påvisas HP och Agne ges en HP-eradikeringskur.

Tre år senare genomförs en ny gastroskopi med provtagning från slemhinnan och då visar histologisk undersökning en väsentligen normal slemhinna i hela ventrikeln. Vid denna 3-årskontroll berättar Agne att han nu har mycket mindre dyspeptiska besvär än tidigare men i stället har han fått besvärande problem med gaser i buken och behöver gå och tömma tarmen ofta speciellt om han ätit rågmjölsgröt på morgonen.

Fråga 38 (3p). Vilka tillstånd vill du utesluta att Agne drabbats av och hur går du tillväga för att utesluta eller bekräfta dessa? Motivera hur du ser på sannolikheten att Agne drabbats av de tillstånd du anger.

För att utesluta celiaki togs transglutaminasantikroppar (tTGak) som visade en titer på 12,1 U (ref värde <7,0) och för att utesluta laktosintolerans gjordes en laktosbelastning som var positiv.

Fråga 39a (2p). Beskriv ett ELISA-test för att bestämma tTGak.

Fråga 39b (2p). Beskriv hur en laktosbelastning går till med teoretisk bakgrund, vad som mäts och hur testet kan bedömas som positivt.

Det framkommer att Agne nyligen varit på besök i St Petersburg och att han därefter fick ökade besvär från magen. Du misstänker att han ådragit sig parasiter, en Giardia lamblia infektion vilket verifieras med faecesanalys. Efter metronidazolbehandling bättras Agne och ny kontroll av tTGak visar att dessa nu försvunnit.

Fråga 40 (2p). Kan du tänka dig några förklaringar till att tTGak är förhöjda, när Agne hade Giardia lamblia infektion när han inte har samtidig celiaki? I så fall vilka?

Ester 54 år har tidigare varit frisk men söker nu efter klimakteriet för tilltagande besvär med trötthet, lös mage, viss oro samt några kilos viktnedgång. Hon har inte varit utomlands eller upplevt några traumatiska händelser i sitt leverne senaste åren.

Fråga 41 (4p). Vilka medicinska diagnoser vill du utreda? Nämn 4 st samt för var och en av diagnoserna de provtagningar (blod/urin/avföring/odling mm dock ej remisser för undersökningar) som du vill genomföra på vårdcentralen. Motivera varje provtagning. (Poäng **0,25** för rimlig diagnos, **0,75** för dess adekvata och motiverade provtagning/ar. Orimlig diagnos och inadekvat provtagning ger poängavdrag.

Fråga 42 (3p). Vilka tre antikroppsanalyser brukar betecknas som celiakispecifika? Ange för var och en vilken typ av analysmetod det är och vilket respektive antigen metoderna baseras på samt var dessa antigen finns/kommer ifrån.

Anti-endomyciummetoden byggde ursprungligen på att man nyttjade snittad apmatstrupe som källa för endomysiet dvs. vävnaden som omger glatt muskulatur. Emellertid protesterar djurrättsvänner mot användandet av utrotningshotade apor och man vill därför använda sig av mänsklig vävnad istället.

Fråga 43 (2p). Med dina anatomiska kunskaper som bas ange vilken mänsklig vävnad du kan tänka dig kunna ersätta apmatstrupe utan att man behöver göra något stort ingrepp på en medmänniska. Motivera utifrån anatomiska och etiska aspekter.

Antikroppsanalyserna har olika sensitivitet och specificitet t.ex. har man i en befolkningsrepresentativ studie på vuxna i Östergötland (420.000 invånare, 1% prevalens av celiaki) funnit att anti-endomycium uppvisade en sensitivitet på 80% och en specificitet på 99% jämfört med anti-transglutaminas som uppvisade en sensitivitet på 95% och en specificitet på 89%.

Fråga 44 (6p). Vilket test anser du vara bäst att använda för dig som distriktsläkare? Motivera med utgångspunkt från vad de olika värdena på sensitivitet och specificitet teoretiskt innebär för **a)** Östergötlands befolkning avseende förmågan för testen att säkerställa diagnosen celiaki vid eventuell screening på befolkningsnivå och därmed konsekvenser och betydelse för sjukvården samt **b)** motsvarande för enskild patient.

Poäng ges utifrån logiken i resonemanget runt val av testmetod samt valets betydelse för både patienter och sjukvård.

Du valde att mäta transglutaminasantikroppar och till din förvåning var de inte förhöjda utan <7 (Ref<7 IE). Däremot visade övriga prover följande:

Analys	Resultat	Referens	Enhet
Hb	110	120-150	g/L
MCV	78	82-101	fL
leucocyter	6,6	6,4-9,6x10 ⁹	/L
trombocyter	140	140-350 x10 ⁹	/L
bilirubin	19	<26	umol/L
ALP	2,1	0,6-1,8	ukat/L
ALAT	0,74	<0,76	ukat/L
ASAT	0,70	<0,76	ukat/L
gamma-GT	0,9	<1,3	ukat/L
Proteinfraktionering visar albumin	34	36-45	g /L
IgA	0,4	0,7-2,5	g/L
IgG	7,4	6,5-14,5	g/L
IgM	3,3	3,2-5,4	g/L

Faeces Hb 1 misstänkt positivt av 3 inlämnade prov.

Fråga 45 (3p). **a)** Vad talar proverna för? **b)** Vilka tillstånd misstänker du och **c)** vilka ytterligare blod-/urin-/ eller avföringsprover vill du komplettera provtagningen med? Motivera för varje tillstånd du misstänker (ange 3 st) vilka ytterligare prover du tar.

Jag misstänker 1:
och tar därför:

Jag misstänker 2:
och tar därför:

Jag misstänker 3:
och tar därför:

Prov talar för mikrocytär anemi, IgA-brist. Dessutom en ALP-stegring som troligen inte är av leverursprung utan kanske skelett eller tarmursprung då gamma-GT är normalt.

Transgluaminasantikroppar av IgG-klass liksom HLADQ2/8 saknas och utesluter celiaki, Järn lågt 3 (ref 10-29umol/L) liksom ferritin 8 (ref 20-175ug/L) talande för järnbrist och 3 nya avföringsprov visar förekomst av blod i ett men kalprotektin är bara antytt förhöjt.

Fråga 46 (1p). Vilken/a endoskopisk/a undersökning/ar anser du nu att patienten skall genomgå? Motivera.

Vid gastroskopin får skopisten suga upp rikligt med klar vätska och hela ventrikeln uppvisar en hypertrofisk slemhinna men inga sår. I bulb och övre duodenum är slemhinnan likaså svullen och det finns rikligt med erosiva förändringar. Coloskopi med även inspektion av distala ileum utfallet normalt bortsett från att man ser en del inre hämorrhoider.

Fråga 47 (3p). Vad kan ligga bakom fyndet i ventrikeln? Ange 2 olika diagnoser samt motivera varför du anser dessa som möjliga samt ange dessutom via vilka vägar de framkallat bilden som sågs vid gastroskopin. Vilka ytterligare prov vill du ta för att verifiera eller avfärda dina diagnosförslag?

Fråga 48 (3p). Vilka förklaringar kan du tänka dig till att Esters gastrinom givit henne **a)** järnbrist samt **b)** att hon upplever sig vara lös i magen / ha periodvisa diarrébesvär?

David, 20 år, är icke-rökare, tidigare frisk och medicinfri. Han söker nu sin VC då han känt sig trött en tid och tycker att konditionen försämrats. Han har sedan två år en del besvär från mage-tarm med viss uppblåsthetskänsla, mild buksmärta emellanåt och sista halvåret en tendens till lös avföring 3-4 ggr/dag utan blodtillblandning. Han är 182 cm lång och har utan att ändra kost eller motion gått ner 3 kg i vikt till 70 kg senaste halvåret.

Vid kroppsundersökning finner du att han är något blek, men f.ö. utfaller undersökningen utan anmärkning. Du kontrollerar ett kapillärt Hb som är 112.

Fråga 49 (3p). Ange två olika tillstånd som är troliga förklaringar till Davids besvär och den huvudsakliga mekanismen som ligger bakom diarré vid dessa tillstånd? Motivera valet av dessa två sjukdomstillstånd och varför andra är mindre troliga.

Fråga 50 (3p). Vilka prover vill du ta på vårdcentralen för att få ökad klarhet i vad som orsakar Davids besvär? Motivera.

Du kontrollerar därför en rad prover och får inom ett par dagar följande svar:

Prov	Resultat	Referensvärde	Enhet
Hemoglobin	110	134-165	g/L
MCV	90	82-98	fL
CRP	<10	<10	mg/L
Albumin	42	36-45	g/L
Kreatinin	76	60-105	µmol/L
Ferritin	8	13-130	µg/L
Folat	5	7,6-54	nmol/L
Kobalamin	297	140-540	pmol/L
Homocystein	29	<15	µmol/L
TSH	2	0,4-4	mU/L
T4	15	11,5-22	pmol/L
Transglutaminas-ak	27	<7	U/ml
F-odling allmän	Ej påvisade		
F-odling Cl difficile	Ej påvisade		
F-cystor/maskägg	Ej påvisade		
F-calprotectin	15	<50	mg/kg
F-Hb	Negativ		

Fråga 51 (2p). Vad misstänker du för sjukdom och hur vill du gå vidare i din utredning?

Du skriver remiss för gastroskopi för att ta vävnadsprov från duodenum för histologisk undersökning.

Fråga 52 (2p). Beskriv vilka histopatologiska förändringar du ser på bilden nedan när färgning skett med hematoxylin-eosin färgning (Fig. 1). Markera förändringarna på bilden.



Fig. 1.

Fråga 53 (1p). På bilden nedan har CD3-färgning gjorts (Fig. 2). Vad är syftet med detta och hur tolkar du bilden?

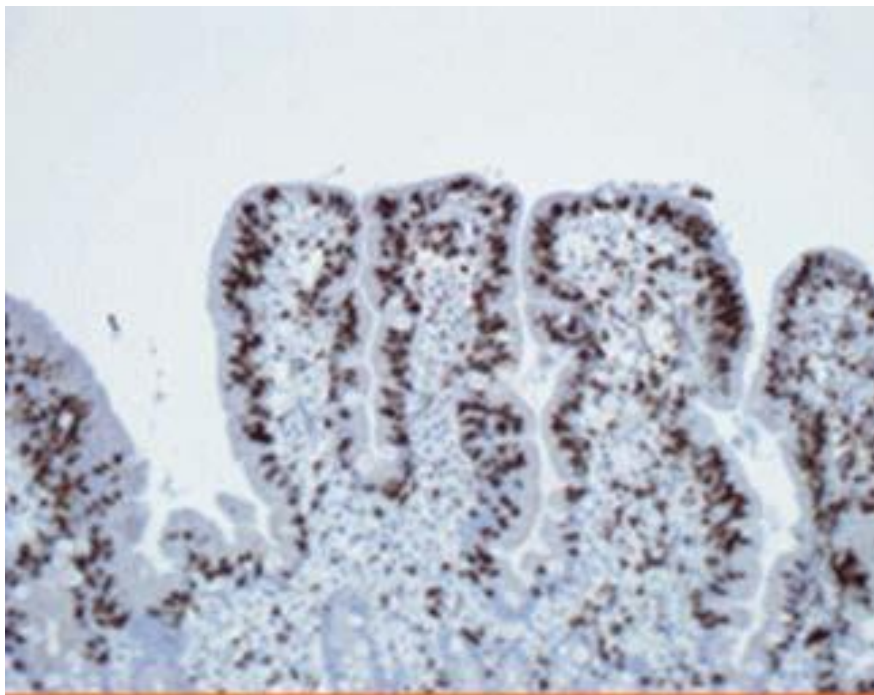


Fig. 2.

Biopsierna från duodenum visar slemhinna med förändringar; Marsh IIIc. Således är diagnosen celiaki ställd.

Fråga 54 (3p). Beskriv mekanismen bakom den inflammatoriska reaktionen vid celiaki och vad som karakteriserar inflammationen?

David har järnbristanemi och det är vanligt vid celiaki.

Fråga 55 (3p). Beskriv mekanismerna för upptag av hem-järn respektive icke-hemjärn i mag-tarmkanalen, hur detta regleras, samt på vilket sätt inflammation påverkar upptaget.

Fråga 56 (2p). Vad är orsaken till att folat och järnbrist är betydligt vanligare än kobalaminbrist vid celiaki?

Fråga 57 (3p). Hur kan inflammation i duodenalslemhinnan vid celiaki påverka digestionen av fett i lumenfasen?

David har märkt att hans tarmbesvär förvärras efter att han druckit vanlig mjölk och har därför bytt till laktosfria mejeriprodukter och mår då bättre.

Fråga 58a (1p) Förklara mekanismerna bakom laktosintolerans?

Fråga 58b (2p). Ange två metoder för att påvisa detta tillstånd och hur du tolkar resultaten av dessa undersökningar.

Fråga 59a (2p). Beskriv de två mekanismerna för upptag av calcium i mag-tarmkanalen och vad som bidrar till ökat upptag vid respektive mekanism.

Fråga 59b (2p). Hur kan upptaget av calcium påverkas vid celiaki?

Fråga 59c (2p). På sjukhuset har man kompletterat med prov för PTH och det visar sig ligga högt. Så är ofta fallet vid obehandlad celiaki. Vilken mekanism gör att PTH stiger och vilken komplikation är det kopplat till?

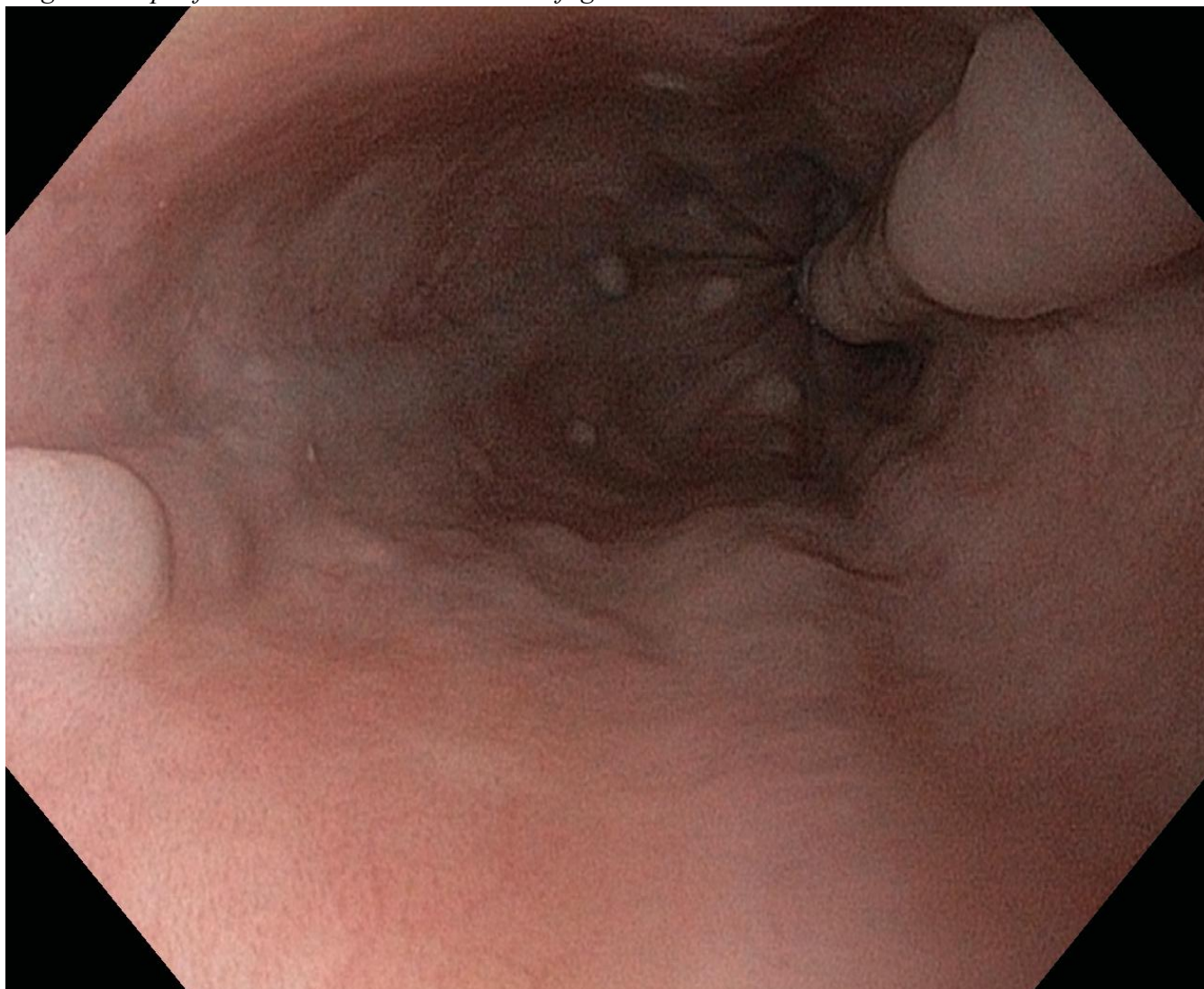
Hypokalcemi normaliseras vanligtvis efter glutenfri kost och behandling med kombination av bifosfonat och vitamin D3/calcium per oralt.

David får information om celiaki och nödvändigheten av att hålla strikt glutenfri kost av både läkare och dietist på mag-tarmmedicinska mottagningen. Han har erhållit substitution med järn och folsyra och Hb har stigit till 147. Bentäthetsmätning visar låg bentäthet, men inte manifest osteoporos. Han får Calcium-D3-behandling under ett år framåt.

Ett år senare genomgår David rutinmässigt en kontroll med gastroskopi med biopsier från duodenum och blodprover. Han har hållit en strikt glutenfri diet under året och har nu i stort sett inga tarmbesvär och känner sig mycket piggare. Biopsier från duodenum visar Marsh I. Serologi för anti-transglutaminas-ak är normaliserad och omkontroll av samtliga blodprover visar helt normala värden, även för PTH. David remitteras till primärvården för fortsatt uppföljning.

Hassan, 58 år, remitteras från vårdcentralen till gastroskopi på grund av smärta i epigastriet. Han är sedan tidigare frisk och tar inga läkemedel. Magsmärtan har funnits av och till under flera år men eftersom en nära vän nyligen fått matstrupscancer så sökte han till sin primärvårdsläkare.

Vid gastroskopin finner man i nedre delen av esofagus detta:



Fråga 60 (1p). Vilket patologiskt fynd finns på bilden?

Gastroskopin utfördes av en gastroenterolog som efter undersökningen berättade för Hassan om fyndet. I samband med detta gick gastroenterologen noggrant igenom Hassans sjukhistoria för att komma fram till orsaken bakom utvecklingen av esofagusvaricerna.

Fråga 61 (3p). Vilka anamnestiska uppgifter behövs för att komma fram till orsaken bakom utvecklingen av Hassans esofagusvaricer?

Fråga 62 (2p). Förklara med en detaljerad skiss de anatomiska förutsättningarna för hur en blodpropp i buken kan ge upphov till esofagusvaricer. Namnge blodkärlen!

Hassan genomgår en ultraljudsundersökning av buken som inte visar någon trombos i vena porta eller levervenerna. Däremot ser man långsamt flöde i vena porta med ökade kollateraler mellan vena porta och vena cava superior via vena gastrica superior. Levern är ökad i storlek och leverytan är knölig. Ultraljudsbilden stämmer bra med cirrosomvandling.

Fråga 63 (3p). Förklara patofysiologin bakom uppkomsten av Hassans esofagusvaricer.

Med tanke på bilden vid ultraljudsundersökningen och förekomsten av esofagusvaricer anser gastroenterologen att ytterligare diagnostik för att säkerställa om Hassan har cirros är överflödig. Diagnosen levercirros anses klarlagd.

I samband med gastroskopin berättade Hassan att han under en charterresa till Budapest var med om en trafikolycka där han punkterade ena lungan och vårdades något dygn på IVA. I samband med vårdtillfället fick han blod. Annars har han aldrig vårdats för någon sjukdom. Han har aldrig använt intravenösa droger eller blivit tatuerad. Alkoholkonsumtionen är obefintlig på grund av religiösa skäl. Vad han vet så har ingen i hans släkt någon leversjukdom.

Inför återbesöket på mag-tarmmottagningen beställs blodprover för att utreda orsaken till Hassans levercirros.

Fråga 64 (3p). Vilka blodprover skulle du vilja analysera för att ta reda på orsaken till Hassans levercirros? Motivera!

Fråga 65 (1p). Vilket blodprov tar du i första hand för att bedöma hur nedsatt leverfunktionen är?

Inför mottagningsbesöket har följande blodprover kontrollerats:

Utvalda laboratorieanalyser:

Prov	Resultat	Referensvärde	Enhet
P-Albumin	35	36-45	g/L
P-Bilirubin	26	<26	µmol/L
P-ALP	1,2	0,60-1,80	µkat/L
P-ASAT	1,5	<0,76	µkat/L
P-ALAT	1,3	<1,2	µkat/L
P-GT	1,8	<2,0	µkat/L
P-Järn	24	3-34	µmol/L
P-Transferrinmättnadsgrad	0,42	0,15-0,60	
P-Ferritin	372	34-275	µg/L
fP-Glukos	5,2	4,2-6,0	mmol/L
fS-Insulin	43	18-175	pmol/L
P-ANA (Antinukleära antikroppar)	Negativ	Negativ	
P-SMA (Glattmuskelantikroppar)	Negativ	Negativ	
P-AMA (Mitokondrieantikroppar)	Negativ	Negativ	
P-Antitrypsin	0,03	0,86-1,7	g/L
P-PK-(INR)	1,3	0,8-1,2	
B-Hepatit B DNA (kvant)	Ej påvisade	Ej påvisade	
B-Hepatit C RNA (kvant)	Ej påvisade	Ej påvisade	

Fråga 66 (3p). Tolka Hassans blodprovssvar.

Fråga 67 (2p). Vilken funktion har alfa-1-antitrypsin normalt i kroppen?

När Hassan kommer till mottagningsbesöket får han träffa dig i rollen som vikarierande underläkare. Inför besöket har du diskuterat med en äldre kollega. Kollegan delar uppfattningen om att det troligtvis är bristen på alfa-1-antitrypsin som har orsakat Hassans cirros men hon säger också "Du måste utgå ifrån att patienter ljuger om sin alkoholkonsumtion, det stämmer aldrig, han super säkert".

Fråga 68 (2p). Vad finns det för objektiva mått på alkoholöverkonsumtion?

Fråga 69 (2p). Hur hanterar du frågan om alkoholkonsumtion vid besöket med Hassan?

Vid besöket uppger Hassan fortsatt att han inte dricker någon alkohol över huvud taget och att han inte har gjort det någon gång i livet. Han säger att han vet att många ljuger om sin alkoholkonsumtion och att du som doktor får göra vad du vill för att utesluta att han dricker för mycket alkohol. Ni kommer överrens om att kontrollera B-Fosfatidyletanol som ett ytterligare stöd i att utesluta alkohol som orsak till cirrosomvandlingen.

B-Fosfatidyletanol är normalt. Hassan undrar vilka komplikationer han kan drabbas av närmaste åren.

Fråga 70 (3p). Vilka komplikationer finns det risk för att Hassan drabbas av närmaste åren?

Gastro. Svar.

Svar 1 (2p). Besvären orsakas troligen av att Hong som kines har låga halter av enzymet aldehyddehydrogenas som bryter ner acetaldehyd. **Mål:** LMT4: C12.

Svar 2a & A2b (2p). Du misstänker att hon drabbats av magsår eller inflammation i magsäcken av ASA. **Mål:** LMT4: C1, C10.

Svar 3 (3p). Du väntar Dig se magsår i ventrikel eller duodenum och kanske inflammation I slemhinnan som motiverar HP-test. **Mål:** LMT4: C1, C10

Svar 4 (4p). Svar saknas (dock bör ureastest på ventrikelslemhinnebiopsi samt urea-utandningstest ingå då dessa nämns i senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C1, C10, C26, C33.

Svar 5. Svar saknas. **Mål:** LMT4: C1, C10.

Svar 6 (2p). Hong är kines har troligen laktasbrist. Mjölk + getmesost innehåller mycket laktos som odigererat kan leda till osmotisk diarré. **Mål:** LMT4: C12.

Svar 7 (3p). Förhöjda transaminaser är ett tecken på leverpåverkan då skadade leverceller läcker ut transaminaser och anamnesen bör fokuseras på möjliga orsaker till detta. Orsaker till leverpåverkan kan t.ex. vara fettleversjukdom, vissa läkemedel, alkoholvanor (som skulle kunna ge skrumplever), eller en infektion. Sådan smitta kan vara sexuellt överförbar, ha sitt ursprung i eventuella blodtransfusioner långt tillbaka i tiden eller utlandsvistelse. Om Ansgar har ett vårdyrke och kommer i kontakt med sprutor alternativt om han är/har varit intravenös missbrukare kan han ha blivit smittad den vägen. Vidare kontrolleras om Ansgar tar några mediciner och/eller har några andra sjukdomar som t.ex. diabetes och hans bruk av acetylsalicyrainnehållande läkemedel och naturläkemedel. **Mål:** S2: C3.

Svar 8 (2p). Ansgars BMI fastställs (metabola syndromet/fettlever?). Hudfärg och sclera kontrolleras för ikterus. Buk och andra partier med lymfknotor palperas. Vidare kan också kontrolleras rivmärken (nedsatt utsöndring av gallsyror ger klåda), palmarerytem (rodnade handflator), spider nevi (spindelformade hudblödningar), ökad venteckning på buken, ascites (vätska i buken), flapping tremor (vid hepatisk encephalopati). Vidare kan gravt nedsatt leverfunktion resultera i foetor hepaticus, en speciell lukt i patientens utandning. Vidare kontrolleras blodtryck, kroppstemperatur, andningsfrekvens och puls. **Mål:** S2:C3.

Svar 9 (2p). Mekanismer bakom att han går ner i vikt trots oförändrat kaloriintag skulle kunna vara malabsorption, ökad energiförbrukning p.g.a. t.ex. hyperthyreos, eller förlust av glukos i urinen p.g.a. högt blodsockerläge (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C7, C12, C14, C40

Svar 10 (3p). Med tanke på Håkans besvär från mag-tarmkanalen och viktnedgång kan man misstänka sjukdomar som kan ge upphov till malabsorption såsom celiaki, Crohns sjukdom i tunntarmen eller kronisk pankreatit. Med tanke på Håkans ålder måste man även överväga cancer vid nytillkomna symtom från mag-tarmkanalen och alarmerande symtom som uttalad viktnedgång (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C11, C12, C27.

Svar 11 (3p). Svar saknas, text från återkoppling (red anm): Håkan har fått alkoholrelaterade skador på lever och bukspottkörtel i form av levercirros och kronisk pankreatit. Rökning är också en oberoende riskfaktor för kronisk pankreatit. Mag-tarmbesvären förklaras av malabsorption till följd av sänkt bukspottssekretion och därmed försämrade enzymatisk nedbrytning av fett, stärkelse och protein. **Mål:** LMT4: C12.

Svar 12 (3p). Svar saknas. **Mål:** LMT4: C12.

Svar 13 (1p). Svar saknas. **Mål:** LMT4: C12.

Svar 14 (2p). Levercirros är resultatet av leverskada som kan bero på många olika orsaker såsom toxisk (alkohol, läkemedel, olika andra kemiska ämnen), infektiös (olika virala hepatiter), autoimmun (AIH, PSC, PBC), metabol (fettlever) och inlagring av koppar (Wilson) eller järn (hemokromatos) (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C13.

Svar 15 (2p). Histopatologiskt ses överbryggande fibrösa septa som sammanbinder portazoner och portazoner med centralven. Dessutom uppkommer regenerativa noduli av hepatocyter omgivna av fibros (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C13.

Svar 16 (2p). Svar saknas. **Mål:** LMT4: C13.

Svar 17 (2p). Svar saknas. **Mål:** LMT4: C13.

Svar 18 (3p). Svar saknas. **Mål:** LMT4: C10, C12, C33.

Svar 19 (2p). Svar saknas. **Mål:** S1. S2: C3.

Svar 20 (2p). Låt Nermin tala till punkt utan att avbryta. Genom upprepningar och sammanfattningar visar du henne att du lyssnar till vad hon säger och har uppfattat vad hon har sagt. Under samtalet efterforskar du Nermins egna Föreställningar, Förväntningar och Farhågor kring de symtom som hon söker för (3F). **Mål:** LMT2. LMT3. S1. S2: B2.

Svar 21 (2p). Man kan i Nermins fall överväga flera olika differentialdiagnoser, bland annat magsår, njursten, gallsten, gastroesofageal refluxsjukdom, menstruationssmärta, ileus med mera. **Mål:** LMT4: C10, C11, C15, C26.

Svar 22 (1p). I Nermins fall bör man i första hand misstänka järnbrist men thalassemi bör alltid övervägas hos personer med rötter i nordöstra medelhavsområdet. **Mål:** LMT3.

Svar 23 (2p). Järnbrist hos en ung tjej beror oftast på förluster via menstruation men ett samtidigt suboptimalt intag av järn är också vanligt. **Mål:** LMT3.

Svar 24 (5p). Utifrån specifika celltyper går det oftast att lokalisera vävnadsprover från mag-tarmkanalen (klippt från senare tentatext, alltså inte fullständigt svar. Red anm). **Mål:** LMT4: C1.

Svar 25 (2p). Skulle det föreligga metaplasi i vävnadsproverna så skulle detta omöjliggöra nivålokalisering (klippt från senare tentatext, alltså inte fullständigt svar. Red anm). **Mål:** LMT4: C1.

Svar 26 (2p). Visceral hypersensitivitet kan mätas med en barostat vilket innebär att Nermin får gradera sin smärta i samband med att en ballong fylls med luft i ändtarmen (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** Saknas.

Svar 27 (2p). Svar saknas. **Mål:** Saknas.

Svar 28 (2p). Svar saknas. **Mål:** Saknas.

Svar 29 (2p). Svar saknas. **Mål:** Saknas.

Svar 30 (2p). Nermin har typiska symtom som vid (post infektiös) Irritable Bowel Syndrome (IBS). Symtomen är kroniska och man har ej funnit någon organisk avvikelse, förutom visceral hypersensitivitet (detta finns enbart hos ca 50-60 % av IBS patienterna). Insjuknandet var typiskt, dvs. kvarstående symptom efter gastroenterit (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C11.

Svar 31 (3p). Paracetamol metaboliseras i levern genom konjugering med glukuronsyra och sulfater varvid den aktiva metaboliten n-acetyl-p-bensokino (NAPQI) bildas. I den fortsatta metabolismen binds NAPQI till glutation. Vid överdosering av paracetamol bildas NAPQI i sådan omfattning att kapaciteten för glutation överskrids. NAPQI binds då till hepatocellulära makromolekyler vilket leder till leverskada/levernekros. Leverpåverkan via NAPQI sker när 50% av glutationdepåerna utarmats. Njurskada (tubulär nekros) kan förekomma. Orsakas troligen av reaktiva metaboliter. Hos leverfrisk individ har alkohol troligen en leverskyddande effekt vid samtidigt intag av paracetamol/alkohol. Detta till följd av att hastigheten i paracetamol metabolismen minskar. Vid kroniskt intag av alkohol ökar levertoxiciteten på grund av att CYP 2E1, enzymet som bildar NAPQI är 5-10 gånger högre än normalt. Notera att även svält ökar halten av CYP 2E1. Barbiturater och vissa antiepileptika har enzymreducerande verkan som ökar levertoxiciteten av paracetamol. **Mål:** LMT3.

Svar 32 (2p). Svar saknas (i senare text nämns intag av rödbetor, red anm). **Mål:** LMT4: C29.

Svar 33 (3p). B-Hb, F-Hb, HP-serologi (svar taget från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C10, C11.

Svar 34 (2p). Arne kan ha haft eller bär möjligen nu på infektion med HP (svar klippt ur senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C10.

Svar 35 (2p). pH < 4,3 ger rött färgomslag, pH > 8,3 ger lila färgomslag. Agnes magsafts pH ligger alltså däremellan (svar taget från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C10.

Svar 36 (4p). Svar saknas (biopsier och ureastest nämns i senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C10.

Svar 37 (3p). Svar saknas. **Mål:** LMT4: C1, C10.

Svar 38 (3p). Svar saknas (celiaki och laktosintolerans nämns i senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C10, C11, C12.

Svar 39a (2p). Svar saknas. **Mål:** LMT4: C12.

Svar 39b (2p). Svar saknas. **Mål:** LMT4: C12.

Svar 40 (2p). Svar saknas. **Mål:** LMT2. LMT3.

Svar 41 (4p). Du vill utreda diagnoserna hyperthyreos, koloncancer, ventrikelcancer, lever/gallsjukdom och celiaki. Du bedömer att anamnesen mest talar för celiaki och du väljer därför att bl.a. ta celiakispecifika antikroppar av IgA-klass (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C10, C12, C14, C27.

Svar 42 (3p). Antikroppar celiaki:

-Anti-Endomycium immunofluorescensmetod dvs antikroppar riktade emot vävnaden (endomysiet) som omger glatt muskulatur.

-Anti-transglutaminas ELISAMetod dvs antikroppar riktade emot enzymet transglutaminas 2 som finns i tarm.

-Anti-deamiderad gliadinpeptid ELISAMetod dvs antikroppar riktade emot (av transglutaminas) deamiderad gliadinpeptid som kommer ifrån födan (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C12.

Svar 43 (2p). Navelsträng har anatomisk struktur med endomysium och kan användas (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C1.

Svar 44 (6p). Det test du anser vara bäst att använda för dig som distriktsläkare är ett test som har hög sensitivitet varför anti-tTG är att föredra. Den låga specificiteten gör dock att risken för överdiagnostik med enbart positivt test som grund för diagnos, ledande till rekommendation om livslång diet knappast kan anses vara adekvat. Diagnostiken bör därför i normalfallet kompletteras med gastroskopi och tunntarmsbiopsi (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT2. LMT4: C12.

Svar 45 (3p). Svar saknas (dock nämns järnbristprover, nya F-Hb-prover samt kalprotektin i senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C10, C11, C12.

Svar 46 (1p). Du remitterar för gastroskopi och koloskopi på samma gång. Utifrån anamnes och prov är det ej rimligt/adekvat att bara välja en av dessa (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C1, C12.

Svar 47 (3p). Hypertrofi, stor magsaftproduktion samt duodenala erosioner nedom bulben talar för gastrinproducerande tumör som bakomliggande orsak. Du tar därför prov på gastrin som är rejält högt (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C10.

Svar 48 (3p). Hennes erosiva bulbit/duodenit kan naturligtvis blöda spec som hon har pos f-Hb även om inre hämorrhoider skulle kunna vara en förklaring. Den högre cellomsättningen i slemhinnan kan också bidra till järnförlust.

Lös mage kan bero på skada genom direkt påverkan av icke neutraliserad syra på tunnarmen alternativt en inaktivering av pancreaszymer pga för mycket syra som pankreassaften inte förmår neutralisera med t.ex. fettmalabsorption som följd (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT1. LMT4: C1, C10, C12.

Svar 49 (3p). Du misstänker att Davids tarmbesvär skulle kunna bero på celiaki eller inflammatorisk tarmsjukdom. Tarmsymtomen skulle kunna stämma med IBS, men viktnedgång och anemi talar emot enbart motorikstörning. Cancer är mindre troligt i denna ålder. Långvarig anamnes talar emot infektion, men bör ändå uteslutas (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C11, C12.

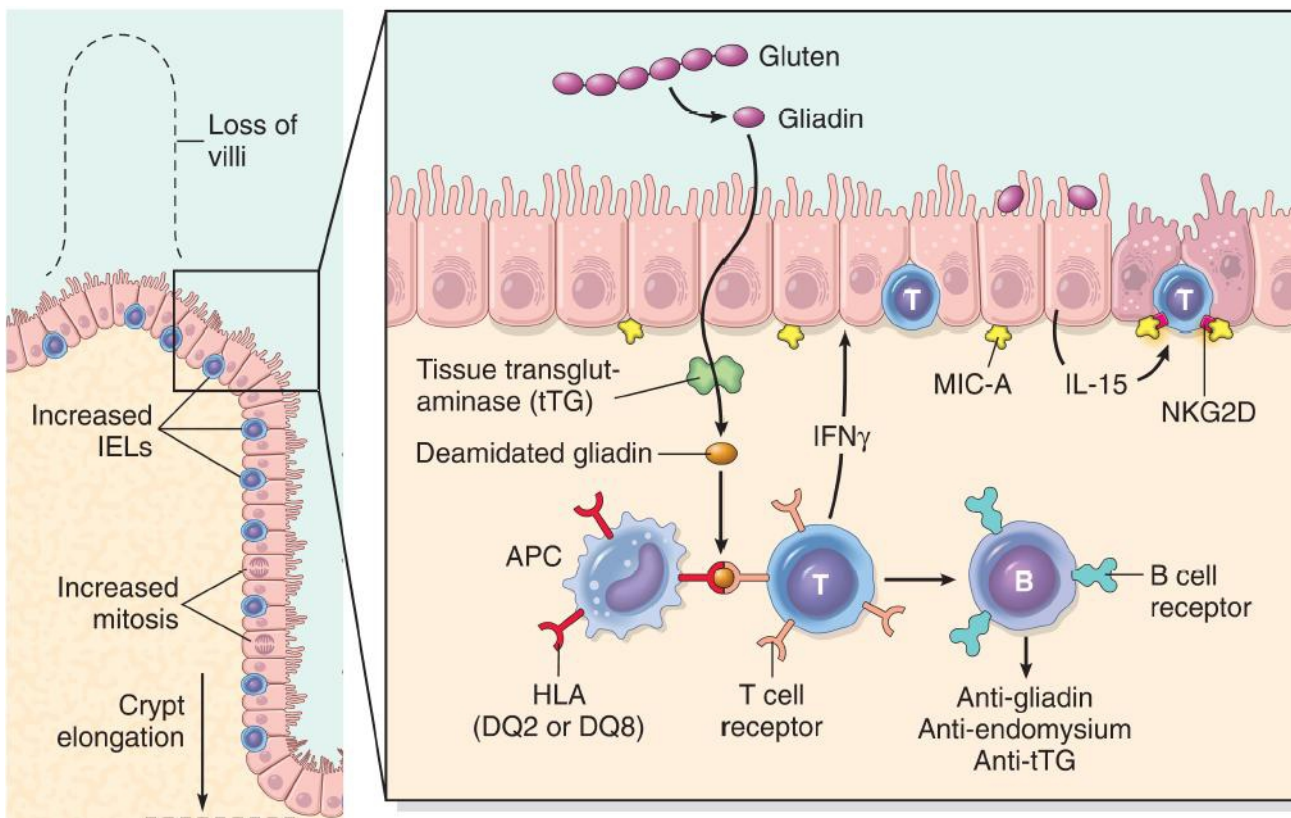
Svar 50 (3p). Du vill karakterisera anemin och se om det finns brister, se om det finns tecken på tarminflammation och ta prover för vissa relativt vanliga orsaker till tarmbesvären.(svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C11, C12.

Svar 51 (2p). Du misstänker celiaki (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C12.

Svar 52 (2p). Biopsierna från duodenum visar slemhinna med avplanade villi samt riklig inflammation i lamina propria, krypthyperplasi (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C1, C12.

Svar 53 (1p). Ökat antal intraepiteliala lymfocyter (IEL) per 100 enterocyter (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C1, C12.

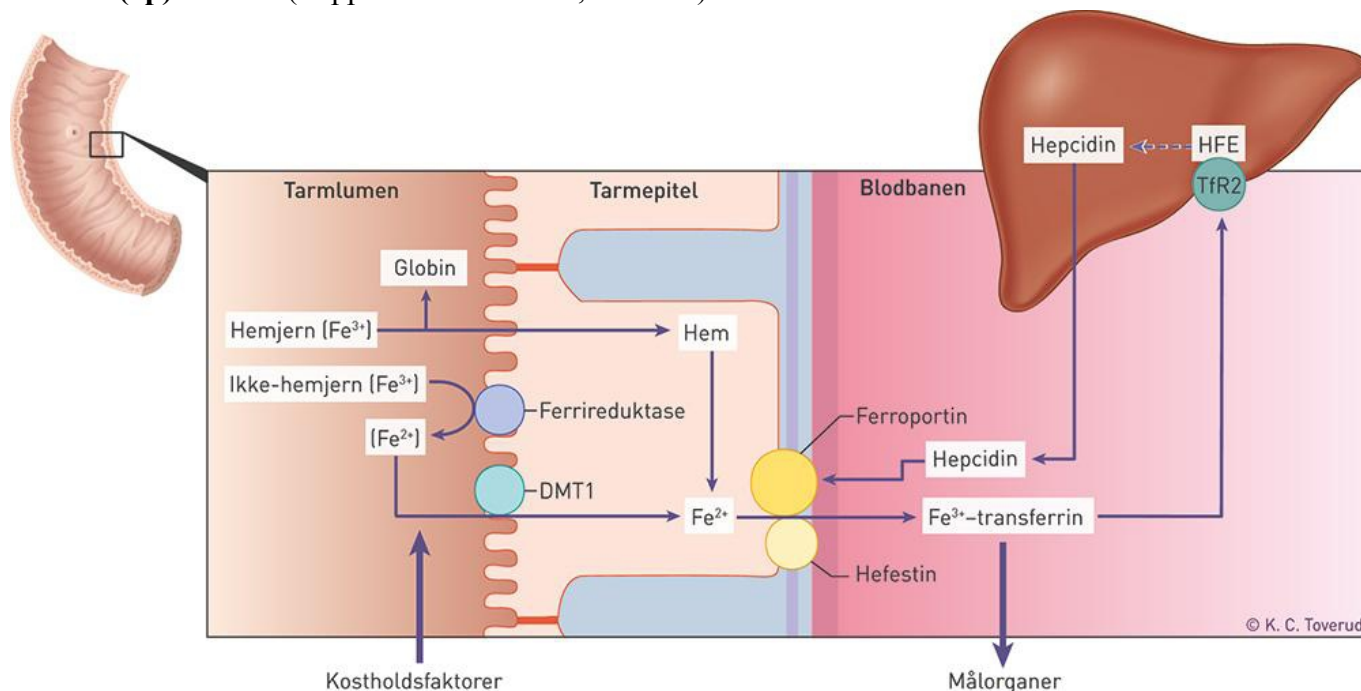
Svar 54 (3p). Inflammationsmekanismerna vid celiaki beskrivs schematiskt i bilden nedan.



Immunförsvaret reagerar på 33-aa-peptid, resistent mot nedbrytning, som finns i sädeslag som innehåller gluten (vete, råg, korn). Leder till en cellmedierad hypersensitivitetsreaktion, typ IV, Th1-svar, med aktivering av Th-lymfocyter, B-celler, makrofager och cytotoxiska T-lymfocyter. Rikligt med gamma/delta-T-lymfocyter är karakteristiskt. Korsreaktion mot komplex med transglutaminas bundet till gliadin gör att T-celler även aktiverar B-celler som börjar producera antikroppar mot gliadin, deamiderat gliadin, transglutaminas m.m., vilket är karakteristiskt för celiaki (svar klippt från senare text, red anm).

Mål: LMT2. LMT4: C12.

Svar 55 (3p). Se bild (klippt från senare text, red anm). Mål: LMT1. LMT4: C12.



Svar 56 (2p). Tarminflammationen vid celiaki drabbar proximal tunntarm där koncentrationen av glutenpeptider är högst. Orsaken till att järn- och folatbrist är vanligare än kobalaminbrist vid celiaki är att järn och folsyra tas upp i proximal tunntarm och kobalamin tas upp i distal tunntarm. Se bild i svar 54 (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C12.

Svar 57 (3p). Vid celiaki kan slemhinnan i duodenum vara så skadad att det påverkar de celler som normalt sett skall bilda CCK (I-celler) och sekretin (S-celler). CCK behövs för frisättning av galla och pancreasenzym och sekretin stimulerar frisättning av pancreassaft. Lipas från pancreas frisätts i sin aktiva form. Lipas behöver dock ett colipas som också frisätts från pancreas. Colipas måste aktiveras i duodenum av trypsin. På så vis är även fettnedbrytningen beroende av att enterokinas frisätts från de Liberkinska körtlarna i duodenalslemhinnan och aktiverar trypsinogen till trypsin (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C12.

Svar 58a (1p). Brist på enzymet laktas, antingen pga sänkt produktion (genetiskt) eller p.g.a. skadad slemhinna vid t.ex. celiaki, leder till malabsorption av laktos. **Mål:** LMT4: C12.

Svar 58b (2p). Laktasbrist kan diagnostiseras med gentest eller laktosbelastning. Gentestet anger att produktionen är avstängd, men neg test utesluter inte sekundära orsaker till laktosintolerans. Laktosbelastning mäter förmågan att bryta ner laktos och ta upp glukos genom att analysera om blodsockret stiger efter laktosintag. Laktosbelastning blir patologiskt oavsett orsak till laktasbristen (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C12.

Svar 59a (2p). Svar saknas. **Mål:** Saknas.

Svar 59b (2p). Svar saknas. **Mål:** LMT4: C12.

Svar 59c (2p). Stegrat PTH var relaterat till brist på D-vitamin och calcium till följd av malabsorption. Tendensen till hypocalcemi och den sekundära hyperparathyreoidismen kan ge upphov till osteoporos (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C12.

Svar 60 (1p). Vid gastrokopin finner man esofagusvaricer, vilket var ett oväntat fynd (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C13.

Svar 61 (3p). Den vanligaste orsaken till esofagusvaricer är levercirros men tillståndet kan också orsakas av en trombos i bukens blodkärl (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C13.

Svar 62 (2p). Svar saknas (v. porta, v. cava superior, v. gastrica superior nämns i senare text, red anm). **Mål:** LMT1. LMT4: C1.

Svar 63 (3p). Orsaken till Hassans esofagusvaricer är portalhypertension. Den portala hypertensionen vid cirros uppstår dels genom ett högre motstånd för blodet att passera levern men även på grund av vasodilation av splanchniscärklarna där NO troligtvis är den viktigaste mediatorn. Det ökade motståndet i levern beror dels på bindvävsinlagringen men också på konstriktion av sinusoiderna, troligtvis av myofibroblaster (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C13.

Svar 64 (3p). Svar saknas (i senare lablista anges P-Albumin, P-Bilirubin, P-ALP, P-ASAT, P-ALAT, P-GT, P-Järn, P-Transferrinmättnadsgrad, P-Ferritin, fP-Glukos, fS-Insulin, P-ANA (Antinukleära antikroppar), P-SMA (Glattmuskelantikroppar), P-AMA (Mitokondrieantikroppar), P-Antitrypsin, P-PK-(INR), B-Hepatit B DNA (kvant), B-Hepatit C RNA (kvant), red anm). **Mål:** LMT4: C13.

Svar 65 (1p). Svar saknas (PK (INR) nämns i senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C13.

Svar 66 (3p). I Hassans blodprovssvar finner man lätt stegrade aminotransferaser med omvänd kvot (ASAT högre än ALAT) vilket stämmer väl med cirrosomvandling. Fasteglukos är normalt liksom fasteinsulin vilket talar emot insulinresistens även om Hassan kan ha patologisk glukostolerans om man utförde en sockerbelastning. Ett lätt stegrat ferritin med normal transferrinmättnad talar inte för hemokromatos. PK (INR) är lätt förhöjt vilket är ett tecken på att Hassan leverfunktion är nedsatt. Dessutom finns ett mycket lågt alfa-1-antitrypsin vilket troligtvis är orsaken till Hassans cirros (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C13.

Svar 67 (2p). Alfa-1- antitrypsin tillhör familjen SERPINER. Namnet kommer från deras funktion att hämma serinproteaser. De är dock inte specifika utan kan hämma flera olika enzymer såsom granulocytelastas, trypsin, trombin och aktivt protein C (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C13.

Svar 68 (2p). Objektiva mått på överkonsumtion av alkohol är stegrat B-MCV, stegring av P-GT, stegring av P-Ferritin och S-CDT. Dessa objektiva mått har dock bristande sensitivitet och/eller specificitet. Bäst markör för överkonsumtion av alkohol är B-Fosfatidyletanol. **Mål:** LMT4: C13.

Svar 69 (2p). Svar saknas. **Mål:** LMT4: B9, C13.

Svar 70 (3p). Eftersom Hassan har utvecklat cirros riskerar han att drabbas av cirrosrelaterade komplikationer såsom blödande esofagusvaricer, ascites och hepatisk encefalopati. Den absoluta risken att Hassan kommer att utveckla komplikationer inom ett år är relativt låg. Särskilt eftersom han har grad A enligt Child-Pugh klassificeringen. **Mål:** LMT4: C13.

Nutrition/Metabolism

- diabetes, obesitas, undernäring, övernäring, sambandet kost och hälsa

Relevanta mål för frågor:

Lärandemål termin 1 (LMT1):

Ej specificerade.

Lärandemål termin 4 (LMT4):

C. Medicinsk vetenskap och klinik:

Nivå 1: Beskriva/Identifiera

C3. Mekanismer vid diabetes typ 1.

Nivå 2: Förklara/Analysera/Relatera

C7. Nutritionsbedömning, principer/tillämpning

C8. Mekanismer vid diabetes typ 2

C9. Metabolt syndrom, fetma

C28. Mekanismer som styr hunger och mättnad

C29. Samband mellan kost, fysisk aktivitet, vikt och hälsa

C30. Metabolism vid svält och övernäring

C32. Verkningsmekanismer för insulin och andra hormoner som styr energiomsättningen

C34. Farmakologiska behandlingsprinciper vid diabetes typ 2

Nivå 3: Generalisera/Överföra/Tillämpa i nya situationer

C40. Kroppens energiomsättning

Frågor hämtade från:

Fråga 1-4: Rest HT-11; Q7-8a, 9-10.

Fråga 5-16: Ordinarie VT12; Q1-12.

Fråga 17: Rest VT-12; Q11.

Fråga 18-21: Ordinarie HT-12; Q22-24, 47.

Fråga 22: Rest HT-12; Q2.

Fråga: 23-36: Ordinarie VT-13; Q1-14.

Fråga 37: Rest HT-13; Q26.

Nutrition/Metabolism. Frågor.

Långt senare genomgår Hong och maken en rutinkontroll och man konstaterar att hon, till skillnad från maken, har en lätt järnbristanemi. Hong äter inga mediciner och avföringsprov visar inget blod. Det kan tyckas förvånande att Hong, men inte hennes man, drabbas av lågt Hb. De äter ju samma mat.

Fråga 1 (3p). Hur kommer det sig att kvinnor, men inte män, ofta har lågt Hb? Svaret skall innehålla uppgifter om kostens järninnehåll, storlek på upptag och förluster av järn i kroppen samt en förklaring till skillnaden mellan könen.

Järn är starkt toxiskt för vävnaderna och kroppen kan ändå reglera sitt järninnehåll. För detta finns tre viktiga mekanismer.

Fråga 2 (1,5p). Ange kort vilka de tre mekanismerna är.

Fråga 2 (1,5p). Via vilka mekanismer (ge minst 3 exempel) kan kroppen skydda sig från järnets toxiska effekter?

Hong berättar att hon hört att järn i olika sorters mat är olika bra om man har järnbrist.

Fråga 3 (3p). Förklara för Hong hur järn föreligger i födan och vilken betydelse detta har för hur kroppen kan ta upp järn. Motivera svaret.

I ett globalt perspektiv är järnbrist allmänt förekommande. Denna näringsbrist är vanlig i många länder, även i länder där man har hög köttkonsumtion.

Fråga 4 (3p). Vilka förklaringar kan finnas till att järnbrist är vanlig även i länder där kosten har ett relativt högt innehåll av lättillgängligt hemjärn?

Alfred är 48 år och har alltid varit frisk. För 8 månader sedan bestämde han sig för att gå ned i vikt och han är mycket nöjd med att genom att hålla igen på maten ha lyckats minska 5 kg från utgångsvikten 93 kg. Han är 179 cm lång. Under den senaste tiden har han blivit allt mera trött och har sovit sämre eftersom han tvingats gå upp för att kasta vatten flera gånger på nätterna. Alfred har själv bekostat en provtagning av PSA (prostata-specifikt antigen) och detta var normalt. Han söker nu på vårdcentralen på grund av tröttheten. När du träffar honom har några labprover redan tagits. Blodstatus är normalt. SR 8 mm (ref <12 mm), P-Na 138 (137-145 mmol/l), P-K 4,3 (3,5-4,4 mmol/l) och P-kreatinin är 88 (60-105 µmol/l).

Fråga 5 (2p). Vilka vanliga förklaringar till Alfreds symptom överväger du och är det ytterligare prover som du vill komplettera med?

Du funderar kring hyperthyreos, hypercalcemi och diabetes som vanliga tänkbara förklaringar till Alfreds symptom. Till de prover som tidigare har tagits lägger Du till T3, T4 och TSH som samtliga är normala, calciumjonaktivitet som är 1,29 (1,18-1,34 mmol/l) och plasmaglukos som är 24 mmol/l (4,2-6,0 mmol/l).

Fråga 6a (1p). Vilken förklaring ser du nu till Alfreds symptom?

Fråga 6b (1p). Vilken möjlig komplikation måste du ta ställning till om den föreligger eller inte?

Då plasmaglukos är tydligt förhöjt och Alfred också har kliniska symptom talande för diabetes behövs inte ytterligare utredning för att fastställa denna diagnos. Däremot är det viktigt att direkt ta ställning till om tecken till ketoacidosis föreligger.

Fråga 7 (1p). Hur kan detta undersökas?

Artärgas tas och visar aB-pH 7,40 (7,36-7,45), aB-pO₂ 11,1 (10,0-13,5 kPa), aB-pCO₂ 5,2 (4,7-6,0 kPa) och standardbikarbonat 22 (19-26 mmol/l). Även urinsticka tas och visar glukosuri +++, ketoner neg. Alfred berättar också att han utöver symptom av trötthet och stora urinmängder mår relativt bra.

Fråga 8 (2p). Vilken typ av diabetes har Alfred sannolikt och vilken farmakologisk behandling vill du föreslå honom i nuläget?

Alfred har ingen syrabasrubbnings och ingen ketonuri vilket i kombination med hans kliniska data i första hand talar för att han har typ 2 diabetes. Mot bakgrund av att Alfred har betydande hyperglykemi vill du ge insulinbehandling och du väljer att remittera till sjukhuset för att starta behandlingen inlagd istället för att starta behandlingen polikliniskt, vilket också skulle kunna vara ett alternativ.

Insulin har bland annat effekter på glukosupptag i muskelceller och hepatocyter.

Fråga 9 (2p). Hur åstadkommer insulin det ökade glukosupptaget i muskelceller och i hepatocyter?

Behandlingen leder till att Alfreds hyperglykemi minskar.

Fråga 10 (3p). Vilka effekter har insulin på glukosmetabolismen i muskelceller och i hepatocyter?

Några veckor senare har Alfred normala eller ibland lätt förhöjda blodsockervärden. Han har kunnat minska insulin doserna och dessutom har han genom en bekant hört talas om en tablett som heter metformin men undrar om den ökar risken att skada njurarna.

Fråga 11a (1p). Kan det i detta läge vara möjligt att avsluta insulinbehandlingen och är metformin i så fall ett bra val för fortsatt behandling?

Fråga 11b (1p). Ökar metformin risken att utveckla njurskada? Motivera!

Alfred gick redan under den korta tid han använde insulinbehandling upp mycket i vikt och väger nu 96 kg. Han får remiss till en dietist för att få hjälp med sin kosthållning. Dietisten börjar med att uppskatta Alfreds energibehov.

Fråga 12 (4p). Beskriv hur man på ett enkelt sätt grovt kan uppskatta en människas behov av energi via födan. Ange vilka uppgifter man behöver för en sådan uppskattning och beskriv hur dessa skall användas för att uppskatta energibehovet.

Ett alternativ till att uppskatta BMR från tabellverk är att mäta BMR med indirekt kalorimetri.

Fråga 13 (3p). Vad är principen för indirekt kalorimetri och hur kan denna metod användas för att mäta BMR?

En mätning med indirekt kalorimetri ger också uppgift om den s k respiratoriska kvoten (RQ).

Fråga 14 (1p). Vilket RQ har en person som metaboliserar de energigivande näringsämnen i de proportioner som föreligger i en svensk genomsnittskost?

Fråga 15 (1p). Vilken slutsats kan man dra om man uppmäter ett RQ på 0.7?

Dietisten gör också en noggrann genomgång av Alfreds kosthåll och näringsintag. Därvid framkommer att han, under en genomsnittlig dag får i sig ca 120 g fett, ca 120 g protein, ca 200 g kolhydrater, ca 1200 mg calcium, 12 mg järn och ca 8 g alkohol.

Fråga 16 (3p). Beräkna bidraget, uttryckt som %, från samtliga energigivande näringsämnen till Alfreds totala energiintag. Förklara hur Du kommer fram till resultatet. Detta räcker för godkänt resultat. Det är alltså inte nödvändigt att Du räknar fram de slutliga siffrorna.

Med anledning av att Håkan känt sig törstig, druckit mer och kissat oftare så misstänker du att Håkan kan ha fått diabetes. Du kontrollerar därför fP-glukos som ligger på 12,4 mmol/l (<5,6), HbA1c 80 mmol/mol (27-42) och urinsticka som visar 3+ för glukos, men 0 för ketoner. Diabetesdiagnos baseras på minst två förhöjda P- glukosvärden i fasta (fP-glukos $\geq 7,0$ mmol/l) tagna vid olika tidpunkter eller symptom på diabetes med samtidigt "icke-fastande" P-glukosvärde på $>11,1$ mmol/L.

Kriterierna för diabetes mellitus är således uppfyllda och det finns inga ketoner i urin som tecken på ketoacidosis. Hans stegrade HbA1c talar för att blodsockret legat förhöjt en längre tid. Orsaken till uppkomsten av diabetes är sannolikt kopplat till hans kroniska pankreatit. Du provar först tablettbehandling med metformin, men då det inte räcker till för att reglera sockerläget sätter Du in honom på insulinbehandling.

Fråga 17 (3p). Vid uppföljning av insulinbehandlingen har Håkan mycket svängande P-glukosnivåer. Vad kan det vara för speciella orsaker till att blodsockerläget är så svårreglerat i just Håkans fall med tanke på hans kroniska pankreatit och levercirros?

När svaret från patologen kommer så visar det sig att alla vävnadsprover är normala. Nermins primärvårdsläkare får svaren från endoskopin och en kopia på anteckningen från akutmottagningen. Hen ringer upp Nermin som uppföljning. Nermin är orolig för vad som kan vara fel. Hon har fortfarande ont i buken nästan varje dag. Distriktsläkaren bokar in Nermin för ett mottagningsbesök om tre veckor. Nermin får rådet att äta mer fibrer. Sedan tidigare har Nermin försökt att minimera intaget av kolhydrater då en av hennes kompisar blivit bättre i magen av att minimera intaget av kolhydrater.

För att beskriva de nutritionella egenskaperna hos kolhydrater i födan brukar man dela in dem i två grupper: 1) "glykemiska kolhydrater" (engelska "glucaemic carbohydrates") respektive 2) "otillgängliga kolhydrater" (engelska "unavailable carbohydrates"). En annan beteckning på "otillgängliga kolhydrater" är kostfiber (engelska "dietary fibre").

Fråga 18 (2p). Ange exempel (minst 2 per grupp) på kolhydrater i födan som ingår i grupp 1 respektive i grupp 2.

Fråga 19 (2p). Enligt gällande kostrekommendationer bör intaget av kostfiber motsvara ca 3g/MJ. Vilka av följande livsmedel har ett kostfiberinnehåll som är högre än detta?

Falukorv, fläskfilé, grahamsmjöl, havregryn, torskfilé, kokt skalad potatis, kärnvetemjöl, morot, rotmos, ärtsoppa

Fråga 20 (4p). Enligt gällande näringsrekommendationer är populationsmålet för kostfiberintag 3 g / MJ. Diskutera relevans och tolkning av detta mål i relation till Nermins besvär.

Bernard klarade av operationen bra men tyvärr är hypofysen helt borta efter operationen och han har också en bestående diabetes insipidus. Han har fått de livsviktiga hormonerna hydrokortison och kortisol insatt. Den histologiska undersökningen konfirmerar diagnosen Rathkes cysta, som är en benign förändring. Bernard går kraftigt upp i vikt efter operationen. Du misstänker hypotalamisk skada som tänkbar orsak.

Fråga 21 (3p). Redogör för hur hypotalamus påverkar hunger och mättnad.

Karin väger 82 kg och är 160cm lång.

Fråga 22 (1p). Räkna ut Karins BMI.

Martina som nu är 42 år söker på vårdcentralen för kontroll av blodtrycket. Hon har haft fetma i många år och berättar att då hon var gravid så diagnostiserades graviditetsdiabetes. Efter förlossningen gick hennes graviditetsdiabetes i regress vilket verifierades vid en peroral glukosbelastning som gjordes cirka 6 veckor senare och som visade normalt 2 timmarsvärde för blodglukos.

Fråga 23 (2p). Ibland mäter man inte bara glukos utan även exempelvis insulin, C-peptid och proinsulin i blod 2 timmar efter en peroral glukosbelastning. Hur skulle dessa värden mest sannolikt ha utfallit när Martinas glukosbelastning gjordes och hur kan detta förklaras?

Däremot var blodkoncentrationer av proinsulin, insulin och C-peptid vid den tidpunkten åt det höga hållet vilket talar för att Martina har insulinresistens relaterat till fetma med kompensatorisk ökning av insulinvärden.

Fråga 24 (4p). Vid fetma och vid typ 2 diabetes har adipocyterna blivit insulinresistenta, hur påverkar detta fettomsättningen i adipocyterna och lipider i blodet?

Martina vill gärna gå ned i vikt men funderar över om det kan finnas någon risk med att äta så lite att man faktiskt får en tillräckligt stor vikt förlust. Hon oroar sig för att man då riskerar att få brister av olika näringsämnen.

Fråga 25 (2p). Det finns en principiell skillnad mellan energibehov och behovet av olika essentiella näringsämnen när man utfärdar kost och näringsrekommendationer. Vilken är denna skillnad och förklara varför det finns en sådan skillnad.

Martina väger nu 86 kg och är 168 cm lång. BMI är 30,5 kg/m². Efter att ha bantat i 3 månader har hon minskat i BMI till 27,0 kg/m².

Fråga 26 (4p). Under bantningen har Martina ätit mindre föda (mätt i kJ/dygn) än vad hon omsatt (kJ/dygn) via sina kroppsprocesser. Vilka var hennes viktigaste näringsreserver då hon började banta och hur ändrades hennes intermediärmetabolism för att kunna utnyttja dessa reserver?

Tyvärr lyckas inte Martina behålla denna lägre vikt så länge, ett halvår senare har hon åter precis samma BMI på 30,5 kg/m².

Fråga 27 (5p). Efter framgångsrik bantning återföll Martina till tidigare vanor och hennes födointag (kJ/dygn) överskred åter hennes energiomsättning. Hormonerna glukagon och insulin har nyckelfunktioner för att anpassa metabolismen till underskott eller överskott på energi via födan. Vilka biokemiska och cellulära processer påverkas av dessa hormoner?

Martina börjar nu på allvar att fundera över hur hon bör äta för att behålla en konstant vikt. Hon undrar bland annat hur man kan ta reda på energiinnehållet i olika sorters mat. Hon läser därför på livsmedelsverkets hemsida och finner där uppgift om energiinnehållet i olika livsmedel och även uppgift om innehållet av de viktigaste energigivande näringsämnen, det vill säga protein, fett och kolhydrat.

Fråga 28 (2p). Ange, för vart och ett av dessa tre näringsämnen, hur den metaboliserbara energin skiljer sig från näringsämnets totala energiinnehåll. Förklara även vad som är orsaken till dessa skillnader. Frågan avser de värden som gäller för näringsämnen i en blandad västerländsk kost.

Martina är nu intresserad av att ta reda på hur hon skall kunna veta hur mycket energi hon behöver äta per dag. Kan du hjälpa henne? Martina har ett ganska stillasittande arbete men hon har hund och måste därför promenera varje dag. Promenaden är visserligen ofta kort men på helgerna försöker hon att gå en längre tur. Det enda redskap Martina har tillgång till för att uppskatta sitt energibehov är en badrumsvåg.

Fråga 29 (3p). Beskriv hur man på ett enkelt sätt kan göra en grov uppskattning av hur mycket energi Martina behöver äta per dag för att hennes kroppsvikt skall vara konstant.

Om man uppskattar energibehovet på detta enkla sätt kan osäkerheten i bestämningen bli stor. Om man istället mäter basalmetabolismen med indirekt kalorimetri blir denna bestämning säkrare.

Fråga 30 (3p). Förklara vad indirekt kalorimetri är och beskriv kort hur denna metod kan användas för att mäta människans energiomsättning.

Vid indirekt kalorimetri erhålles uppgift om den s.k. respiratoriska kvoten (RQ). För individer i energibalans som förbränner en kost med den genomsnittliga sammansättning som är vanlig i Sverige är RQ ca 0,85.

Förutsatt att energibalans råder, hur skall man förändra födans sammansättning för att:

Fråga 31a (1p). RQ skall vara högre än 0,85?

Fråga 31b (1p). RQ skall vara lägre än 0,85?

Martina har varit rökare sedan tonåren men gjorde ett uppehåll under och efter graviditeten. Hon vill gärna sluta röka men är rädd för att det kommer att leda till viktuppgång men undrar också om fortsatt rökning påverkar risken att utveckla diabetes.

Fråga 32 (1p). Påverkar rökning risken att utveckla diabetes och hur kan denna effekt i så fall medieras?

Tre år senare utvecklar Martina typ 2 diabetes och läkemedelsbehandling insätts med metformin. Detta ger mycket gastrointestinala biverkningar och Martina känner att hon inte alls klarar att ta dessa tabletter. Du väljer då att ge henne T. Glipizid som är ett sulfonylureapreparat.

Fråga 33 (2p). Beskriv verkningsmekanismen för sulfonylurea på cellulär nivå.

Martina har efter att ha slutat röka ökat 2 kg i vikt. Efter ytterligare två år försämras hennes sockerläge med högre HbA1c värde, se tabell! T Glipizid utsätts då och insulinbehandling startas varvid HbA1c minskar till 50 mmol/mol.

Analys	Resultat	Referens	Enhet
B-HbA1c	64	27-42	mmol/mol
P-kolesterol	5,5	2,9-6,1	mmol/l
S-triglycerider	3,2	0,45-2,6	mmol/l
P-HDL-kolesterol	0,9	1,0-2,7	mmol/l

Fråga 34 (2p). Hur förväntar du dig att lipidvärdena förändras efter att insulinbehandlingen inleds?

Fråga 35 (2p). Trots att koncentrationen av LDL-kolesterol således ofta är oförändrad efter att insulinbehandling har startats sker ändå förändringar inom LDL-kolesterol. Beskriv dessa och hur de är associerade med framtida sjukdomsrisk.

Martina börjar alltmera träna bland annat genom lugna joggingturer med hunden i skogen då hon vill förbättra diabetesläget ytterligare. Ofta får hon låga blodsockervärden under dessa turer och, för att undvika detta, väljer hon att lägga sig åt det höga hållet i sockervärdena innan hon ger sig ut på jogging.

Fråga 36 (2p). Hon har vid flera tillfällen märkt att när sockret känns lågt kan det löna sig med en mycket kort men intensiv rusch för att höja sockret. Hur kan det komma sig och hur kan en sådan effekt medieras?

Fråga 37 (4p). Vilka hormoner motverkar insulin, hur verkar de och var produceras de?

Nutrition/Metabolism. Svar.

Svar 1 (3p). Födan innehåller 10 mg järn per dag varav endast ca 10 % (ca 1 mg) tas upp. För män är detta oftast tillräckligt för att balansera de förluster av järn, (dvs ca 1mg/dag) som kroppen har. Kvinnor i fertil ålder har dock större förluster pga menstruationer. Dessa förluster varierar mycket mellan kvinnor och många har svårt att absorbera tillräckligt med järn. Visserligen kan upptag i magtarmkanalen öka vid järnbrist men ökningen är ofta otillräcklig. Förluster av järn sker framför allt via celler som avstöts från magtarmkanalen och urinvägar, från hår och hud samt via blödningar och det finns ingen reglerad utsöndring av järn. **Mål:** LMT4: C7.

Svar 2a (1,5p). Reglerad absorption. Järndepå i lever och benmärg där järn kan deponeras vid överskott och varifrån järn kan mobiliseras vid behov. Ett effektivt återutnyttjande av järnet i röda blodkroppar. **Mål:** LMT4: C7.

Svar 2b (1,5p). I kroppen föreligger järn alltid bundet till proteiner, ex hemproteiner som hemoglobin eller myoglobin, lagrat i ferritin eller hemosiderin eller bundet till transportproteinet transferrin. **Mål:** LMT4: C7.

Svar 3 (3p). Födan innehåller hemjärn (finns framför allt i kött och blodmat) som har relativt hög tillgänglighet. Dock utgörs endast en mindre del (ca 10 % i det skandinaviska kosthålllet) av födans järn av hemjärn. Det mesta järnet i födan är icke-hemjärn. Upptaget av detta är lägre men påverkas av olika faktorer i kosten, t. ex. C-vitamininnehållet respektive s.k. fytinsyra (i fullkornscerealier). Kroppens järnstatus påverkar framför allt upptaget av icke-hemjärn. **Mål:** LMT4: C7.

Svar 4 (3p). Järnintaget är starkt korrelerat till energiintaget, länder med hög köttkonsumtion är oftast länder där livsstilen innebär begränsningar av den fysiska aktivitet vilket medför ett lågt energiintag och därmed ett lågt järnintag. Järnbrist förekommer framför allt hos kvinnor, i synnerhet kvinnor med stora mensblödningar. För många kvinnor kan en livsstil med upprepade graviditeter och amningsperioder (som ju ofta innebär frånvaro av mens) vara fördelaktigt för att bevara en bra järnstatus om man jämför med en livsstil där kvinnor föder få barn. **Mål:** LMT4: C7.

Svar 5 (2p). Möjliga förklaringar: Hyperthyreos, hypercalcemi och diabetes. Prover: T3, T4, TSH, Ca-jonaktivitet, p-glukos. **Mål:** LMT4: C8.

Svar 6a (1p). Diabetes (högt p-glukos + symtom → ej behov ytterligare utredning, red anm). **Mål:** LMT4: C3, C8

Svar 6b (1p). Ketoacidosis. **Mål:** LMT4: C3, C8

Svar 7 (1p). Artärgas för att se pH, pO₂, pCO₂, standardbikarbonat, etc. Urinprov kompletterande för att se ev glukos- & ketonuri. **Mål:** LMT4: C3

Svar 8 (2p). Sannolikt diabetes typ 2 (ingen syra-basrubbnings, ingen ketonuri). Högt p-glukos talar för behov av inledande behandling med insulin. Alfred remitteras till sjukhus för inläggande behandling pga sjukdomsdebut, mycket högt p-glukos samt behov av insulin. **Mål:** LMT4: C8, C34

Svar 9 (2p). I muskelceller signalerar insulin via sin cellytereceptor till en translokering av glukotransportörer (GLUT4) från intracellulära lager till plasmamembranet där GLUT4 kan katalysera passiv transport av glukos genom membranet. I hepatocyter leder den ökade metaboliseringen av intracellulärt glukos, och därmed sjunkande intracellulära koncentrationen av glukos, till att glukos passivt transporteras över plasmamembranet genom glukotransportören GLUT2, som finns konstitutivt i plasmamembranet och inte påverkas av insulin. **Mål:** LMT4: C32.

Svar 10 (3p). Muskelceller stimuleras till att ta upp glukos, som fosforyleras till glukos-6-fosfat, som i sin tur inkorporeras i glykogen eller via glykolys, citronsyracykeln och oxidativ fosforylering.

I hepatocyterna upphör glukoneogenes och glukos som cellerna tar upp fosforyleras till glukos-6-fosfat som i sin tur inkorporeras i glykogen eller via glykolys, citronsyracykeln och oxidativ fosforylering. Överskott på glukos blir via glykolysen till acetyl-CoA, som via fettsyrsyntetas blir fettsyror vilka förestras till triacylglycerol.

Muskelceller stimuleras till att ta upp glukos, som fosforyleras till glukos-6-fosfat, som i sin tur inkorporeras i glykogen eller via glykolys, citronsyracykeln och oxidativ fosforylering.

I hepatocyterna upphör glukoneogenes och glukos som cellerna tar upp fosforyleras till glukos-6-fosfat som i sin tur inkorporeras i glykogen eller via glykolys, citronsyracykeln och oxidativ fosforylering. Överskott på glukos blir via glykolysen till acetyl-CoA, som via fettsyrsyntetas blir fettsyror vilka förestras till triacylglycerol. **Mål:** LMT4: C32.

Svar 11a (1p). Ja, Alfred kan i detta läge sätta ut insulin och prova att gå över till Metformin. **Mål:** LMT4: C34.

Svar 11b (1p). Metformin har snarast en njurskyddande effekt men däremot riskerar patienter som redan har eller får en njurfunktionsnedsättning av andra skäl att utveckla laktatacidos vilket är en farlig komplikation vid metforminbehandling. **Mål:** LMT4: C34.

Svar 12 (4p). Om man känner personens vikt, kön och ålder kan man via tabellverk erhålla uppgift på basalmetabolismen (BMR, basal metabolic rate). Därtill måste man göra en uppskattning av individens PAL-värde (PAL, physical activity level) som är ett mått på den fysiska aktiviteten. För en person med en livsstil som är typisk för många människor i västerlandet används ofta PAL-värdet 1.6. För mycket inaktiva personer (sängliggande eller rullstolsbundna) kan värdet 1.2 användas. Mycket aktiva människor kan ha ett PAL-värde över 2. Om man beräknar BMR x PAL erhålls den totala energiomsättningen vilket motsvarar behovet av energi via födan. **Mål:** LMT4: C7, C40

Svar 13 (3p). Vid indirekt kalorimetri mäts hur mycket koldioxid en individ producerar samt hur mycket syrgas som hen tar upp under en viss tid. Dessa uppgifter kan användas för att, via Weirs ekvation, beräkna individens energiomsättning under den tid som mätningen pågått. En sådan mätning ger uppgift om basalmetabolismen om individen under mätning uppfyllt vissa kriterier. Dessa är vila, fasta och termoneutralitet. I praktiken innebär detta att BMR mäts på morgonen efter fasta sedan föregående kväll och att man är "behagligt varm" (ej fryser eller svettas) under mätningen. **Mål:** LMT4: C7, C40

Svar 14 (1p). En person som metaboliserar de energigivande näringsämnen i de proportioner som föreligger i en svensk genomsnittskost har RQ på cirka 0,85. **Mål:** LMT4: C7, C40

Svar 15 (1p). Individen förbränner fett om RQ är cirka 0,7. **Mål:** LMT4: C7, C30, C40

Svar 16 (3p). Svar saknas. **Mål:** LMT4: C7.

Svar 17 (3p). Han har utvecklat en diabetes p.g.a. förlust av insulinproducerande celler i pancreas. Anledningen till att den är svårreglerad är att även glukagonproduktionen drabbats vilket ytterligare försvårar regleringen av blodsockret och ger mer svängande sockerläge. Levercirros bidrar dessutom genom sänkt förmåga att lagra glykogen och sänkt förmåga till glukoneogenes. Även alkoholöverkonsumtion kan bidra till sänkt förmåga till glukoneogenes. **Mål:** LMT4: C8, C32.

Svar 18 (2p). Exempel på glykemiska kolhydrater i kosten är sackaros, laktos, fruktos, glukos, maltos, stärkelse, dextriner; och exempel på otillgängliga kolhydrater ("fibrer") är cellulosa, hemicellulosa och pektin (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C7.

Svar 19 (2p). Grahamsmjöl, havregryn, morot, rotmos, ärtsoppa innehåller mer än 3 g kostfiber/MJ (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C7.

Svar 20 (4p). Ett populationsmål avser det önskade medelintaget i en grupp. Rekommendationen riktar sig till friska och syftar inte till att bota den som redan är sjuk. Rekommendationen baserar sig bland annat på viss evidens (som är ganska svag) när det gäller att förebygga hjärtkärlsjukdom och viss cancer (från a kolon) och på något starkare evidens för att förebygga viktsökning. De flesta människor i Sverige når inte upp till det angivna populationsmålet. Det finns studier som visar att kostfiber har olika fysiologiska effekter, t.ex. på blodlipider och tarmfunktion.

Effekterna på tarmfunktion skulle kunna motivera att kostfiberintaget beaktas i Nermins fall. Framförallt patienter med förstoppning kan hjälpas av ökat intag av kostfiber, men många patienter med mag-tarmbesvär blir sämre av ökat kostfiberintag! Av de skäl som nämnts ger dock kostfiberrekommendationen inte någon egentlig vägledning för att ange ett lämpligt kostfiberintag för Nermin (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C7, C29.

Svar 21 (3p). Via Leptin, Ghrelin mm. Under natten trycks hungerkänslor ned via ett samspel mellan ghrelin och leptin. När vaknandet närmar sig stiger halten av neuropeptid Y (NPY) i hjärnan och serotoninhalten sjunker. Båda förändringarna stimulerar individen till att äta. Efter nattfastan behöver glykogenförråden påfyllning. Insulinsvaret på morgonen matchar måltidens glykogen effekt bäst. Skada på centrala hypotalamus leder till hyperfagi medan skador på laterala kan leda till anorexi. Övervikt pga hypothalamuskada är svårbehandlad då patienterna saknar normala mättnadssignaler. **Mål:** LMT4: C28.

Svar 22 (1p). Hennes BMI är 32. **Mål:** LMT4: C9.

Svar 23 (2p). Troligen åt det höga hållet (svar taget från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C8, C9.

Svar 24 (4p). Insulinresistenta adipocyter svarar dåligt på insulin, vilket orsakar försämrat fettsyraupptag och syntes av triacylglycerol i adipocyterna. Lipoproteinlipas frisätts inte ordentligt från fettcellerna vid insulinresistens, vilket leder till att triacylglycerol i chylomikroner hydrolyseras dåligt, vilket i sin tur leder till försämrad omsättning och högre blodkoncentrationer av postprandiellt chylomikron-triacylglycerol. Insulinresistensen leder också till ökad fettisyrafrisättning från adipocyterna, eftersom insulinet inte förmår hämma lipolysen. Högre koncentrationer av fettsyror i blodet leder i sin tur till ökad VLDL produktion i levern. Eftersom insulin inte fullt ut förmår stimulera lipoproteinlipasfrisättning till blodbanan kommer VLDL-nivåerna att öka i blodet (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C8, C9.

Svar 25 (2p). För essentiella näringsämnen beräknas behovet som populationens medelbehov + ett tillägg för variationen, t.ex. + 2 SD. På detta sätt täcker rekommendationen behovet hos nästan alla individer i populationen. När det gäller energi avser rekommendationen populationens medelbehov eftersom energibehovet motsvarar den mängd som håller individen i energibalans. En högre tillförsel skulle resultera i övervikt eller fetma (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C7, C29.

Svar 26 (4p). Under bantningen har Martina ätit mindre föda (mätt i kJ/dygn) än vad hon omsatt (kJ/dygn) via sina kroppsprocesser. När hon började banta var hennes viktigaste näringsreserver glykogen i lever och skelettmuskler samt triacylglycerol i fettväv. Sedan skedde en omställning av intermediärmetabolismen från anabolt till katabolt läge (svar klippt från senare text). **Mål:** LMT4: C30, C40.

Svar 27 (5p). Hormonen glukagon och insulin har nyckelfunktioner för att anpassa metabolismen till underskott eller överskott på energi via födan. De biokemiska processer som påverkas av hormonerna är reglering av 1) glykogen syntas/ glykogen fosforylas 2) glykolys/glukoneogenes och 3) TAG lipas + FA β -oxidation/FA syntas + TAG syntes och de cellulära processerna är glukosupptag i skelettmuskler och fettväv (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C9, C30, C32, C40.

Svar 28 (2p). För fett och kolhydrater är den metaboliserbara energi ca 90 % (eller mer) av det totala energiinnehållet eftersom digestionen inte är helt fullständig. Även för protein har man digestionsförluster av liknande storleksordning men här har man även ett ofullständigt utnyttjande i metabolismen pga att slutprodukten i proteinnedbrytningen är urea som fortfarande innehåller en del energi. För protein är därför den metaboliserbara energi ca 70 % av det totala energiinnehållet (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C7, C40.

Svar 29 (3p). Eftersom man känner Martinas kön och ålder och eftersom hon har en våg att väga sig på kan man via tabellverk erhålla uppgift på hennes basalmetabolism (BMR, basal metabolic rate). Därtill måste man uppskatta hennes PAL-värde (PAL, physical activity level) som är ett mått på hennes fysiska aktivitet. Martinas livsstil är typisk för många människor i västerlandet och PAL-värdet för människor som lever på detta sätt är ca 1,6. Om man beräknar BMR x PAL erhålls den totala energiomsättningen vilket motsvarar behovet av energi via födan (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C7, C29, C40.

Svar 30 (3p). Martina har fetma och har själv beräknat sitt energibehov. Om man istället gör en indirekt kalorimetri får man ett mera exakt mått på basalmetabolismen. Då de energigivande näringsämnen (protein, fett, kolhydrat, alkohol) förbränns i kroppen förbrukar man syrgas och producerar koldioxid. Sambandet mellan den mängd syrgas som förbrukas och den mängd koldioxid som produceras, å ena sidan, och den mängd energi som omsätts, å andra sidan, beskrivs av Weirs ekvation. Med denna ekvation kan man alltså beräkna energiomsättningen om man vet hur mycket syrgas som tagits upp och hur mycket koldioxid som producerats. Indirekt kalorimetri innebär således att man mäter syrgasupptag och koldioxidproduktion under en viss tid och sedan beräknar energiomsättningen under denna tid med Weirs ekvation (svar klippt från senare text, red, anm). **Mål:** LMT4: C7, C40.

Svar 31a (1p). En hög andel av energin från kolhydrat ger ett högt RQ (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C40.

Svar 31b (1p). En hög andel av energin från fett ger ett lågt RQ. Även en hög andel av energin från alkohol ger ett lågt RQ (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C40.

Svar 32 (1p). Rökning är i första hand en kardiovaskulär riskfaktor men har också visats öka risken att utveckla typ 2 diabetes genom effekter på insulinresistens. Rökning leder också till ökad inflammation (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C7.

Svar 33 (2p). Sulfonylurea verkar på kaliumkanaler i cellmembranet på pankreas betaceller vilket leder till ett ökat inflöde av calcium och därigenom till frisättning av insulin i blodet (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C34.

Svar 34 (2p). När insulin ges och förbättrar diabetesläget brukar betydligt lägre triglycerider erhållas och något högre HDL-kolesterol men däremot uppträder vanligen inga tydliga förändringar av LDL-kolesterolkoncentrationen (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C8, C32, C34.

Svar 35 (2p). När insulinbehandling ges och diabetesläget därigenom förbättras sker förändringar inom LDL-fraktionen genom att andelen små täta LDL-partiklar ("small dense LDL") minskar. Dessa partiklar anses ha en aterogen effekt (svar klippt från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C8, C32, C34.

Svar 36 (2p). Svar saknas. **Mål:** LMT4: C8, C32, C40.

Svar 37 (4p). Till de hormoner som motverkar insulin hör glukagon, adrenalin och noradrenalin. Glukagon produceras i bukspottkörtelns alpha-celler, adrenalin och noradrenalin produceras i binjuremärgen. Dessa hormoner ökar glukoskoncentrationen i blodet framförallt genom att stimulera nedbrytning av glykogen till glukos i levern (glykogenolys). Den mer långsiktiga motregulationen står kortisol och GH för. **Mål:** LMT1. LMT4: C30.

Livscykel/Reproduktion

- reproduktiv hälsa, åldrande, död

Relevanta mål för frågor:

Lärandemål termin 1:

Ej specificerade.

Lärandemål termin 3:

Ej specificerade.

Lärandemål Termin 4:

C. Medicinsk vetenskap och klinik:

Nivå 2: Förklara/Analysera/Relatera

C15. Menstruationsrubbingar

C27. Symtom vid avancerad tumörsjukdom

Nivå 3: Generalisera/Överföra/Tillämpa i nya situationer

C45. Cellulära och fysiologiska förändringar vid åldrande

Pyramider termin 4 (PT4):

Blödningsrubbingar.

Avgränsningar:

Graviditet ingår ej.

Frågor hämtade från:

Fråga 1: Ordinarie HT-12; Q34.

Fråga 2: Rest HT-12; Q1.

Fråga 3-4: Ordinarie VT-13; Q30-31.

Fråga 5-8: Ordinarie HT-13; Q12-14, 17.

Livscykel/Reproduktion. Frågor.

Bernard, 25 år, söker läkare tillsammans med flickvännen. Han är orolig, då han inte längre kan få erektioner och lusten nästan helt försvunnit. Han tycker att testiklarna minskat i storlek. Detta har pågått en längre tid, och han vill nu verkligen få veta vad det är för fel på honom.

Fråga 1 (2p). Beskriv testiklarnas anatomi samt huvudsakliga funktion.

Du arbetar som vikarierande underläkare på kvinnokliniken. 58-åriga Karin Sund har blivit remitterad av vårdcentralen till kvinnokliniken på grund av sparsamma vaginala blödningar av och till sedan knappa två månader. Det har mest varit blod på pappret i samband med toalettbesök men vid något tillfälle med ljusröd blödning. Urinprov har visat blod i urinen men ingen urinvägsinfektion. Karin har inga andra besvär. Hon väger 82 kg och är 160cm lång.

Fråga 2 (2p). Komplettera anamnesen och motivera.

Karl-Erik försämras successivt det kommande året. Ansluts till palliativt hemsjukvårdsteam via vårdcentralen. Stigande PSA och på rtg + skelettscint progress med utbredd skelettmetastering i ffa kotpelare och revben. Morfindosen ökas successivt, han får rullator för att lättare kunna förflytta sig, orkar bara kortare sträckor inomhus.

Karl-Erik inkommer till akuten tillsammans med hustrun och en dotter, då situationen hemma blivit ohållbar. Han har försämrats ytterligare med tilltagande smärtor och trötthet sista veckorna och han har successivt blivit allt svagare. Nu sista veckan mest varit sängliggande och inte haft så mycket aptit. Hemsjukvårdsteamet har gjort hembesök flera gånger, justerat läkemedlen, men det har ändå inte fungerat därhemma. Jourläkaren undersökte honom vid inkomsten och tog några blodprover för att utesluta att försämringen inte berodde på något åtgärdbart, så som t.ex. en infektion eller hyperkalcemi, och lade sedan in honom på en medicinavdelning.

Du är underläkare på den avdelningen och när du kommer dit nästa morgon får du en kort rapport av sjuksköterskan att natten varit lugn. Karl-Erik fick extra dosering av kortverkande morfin en gång innan läggdags, och sedan sovit rätt så bra på sin enkelsal, närstående åkte hem. Han har ätit lite fil på morgonen, är trött som tidigare, inte orkat upp ur sängen, men är vaken, kognitivt klar och orkar samtala. I lablistan ser du att proverna inte visade på någon nytillkommen, uppenbar, åtgärdbar utlösande orsak till försämringen, utan bedömningen blir att det är progress i hans grundsjukdom, dvs den generaliserad prostatamaligniteten.

Fråga 3 (5p). Du ska nu gå in till Karl- Erik. Hur vill du fördjupa anamnesen för att kunna planera god palliativ vård? Förklara utifrån WHO's definition av palliativ vård.

Framkommer att Karl-Erik är trött och har värk i längdryggen, men i övrigt rätt så väl symptomlindrad. Du ökar upp långverkande morfinet. Han är orolig för hur hustrun ska klara sig när han dött. Du och ansvarig specialistläkare har senare samma dag ett brytpunktssamtal med Karl-Erik, frun och döttrarna. Framkommer att Karl -Erik och familjen är väl insatta i situationen, att Karl-Erik är svårt sjuk och att livets slut närmar sig, att han inte vill genomgå några fler omfattande utredningar eller åtgärder, men att om han orkar vill han gärna komma hem igen och vårdas där. Frun känner stort stöd i barnen.

Karl-Erik får nästa dag feber 38,5 grader. Bedöms som pneumoni, insätts på intravenöst antibiotika. Efter 3 dagars behandling har ingen bättring skett, utan ytterligare försämring. Efter samtal med patient och närstående om att Karl -Erik nu är i livets slutskede beslutas att sätta ut alla läkemedel – inklusive antiandrogenbehandling, antibiotika – förutom sådana som ger symtomlindring, tex morfin, att vara mycket aktiva med symptomlindrande behandling och att avstå från intravenöst dropp. Karl-Erik dör lugnt och stilla två dagar senare i närvaro av makan och döttrarna. Du blir kontaktad av sjuksköterskan på avdelningen för att fastställa dödsfallet. Sjuksköterskan berättar att närstående var hos Karl-Erik i dödsögonblicket, att de fortfarande är kvar inne på salen, att de är ledsna, men tacksamma över att de kunde vara hos honom ända till slutet. Du ska nu gå in till närstående och fastställa dödsfallet.

Fråga 4 (4p). Hur hanterar du situationen? Beskriv din plan för att fastställa dödsfallet och för hur du bemöter närstående.

På din mottagning söker en orolig mamma och pappa med sin dotter Anja som är 16 år. Anja är kortvuxen 145 cm lång och har alltid varit kortast i klassen. Hon har ännu inte börjat menstruera och har ofta öroninflammationer.

Fråga 5 (3p). Diskutera tänkbara orsaker till hennes uteblivna menstruationer och kortvuxenhet.

Fråga 6 (1p). Vilken är den vanligaste kromosomrubbningsen som orsakar kortvuxenhet och utebliven menstruation hos flickor/kvinnor.

Du kontrollerar flickans genuppsättning med kromosomodling och fluorescens in situhybridisering (FISH)-teknik och får till svar att Anja har Turner syndrom (mosaicism) 45X0/45 Xp11.2.

Fråga 7 (1p). Förklara vad begreppet mosaicism står för.

Vid ultraljudsundersökning av Anja kan man bara återfinna små rester av ovarier. Man vet att vid födelsen hos en flicka med Turner finns primordialfolliklar men på grund av den genetiska rubbningen kommer dessa att tillbakabildas snabbare än normalt bland annat genom apoptos.

Fråga 8 (4p). Förklara begreppet apoptos och jämför med begreppet nekros.

Livscykel/Reproduktion. Svar.

Svar 1 (2p). Parenkym (sädestubuli med sädesepitel och myoidea celler som omger tubuli vars öppna ändrar går över i intragonadala utförsgångar (rete testis och d.efferentia)) och stroma (interstitiet med vaskulär bindväv, och Leydig celler). Allt omges även av testikelkapsel (t. vaskulär och t. albuginea). Vaskulariseras av en a. testicularis som i testikelns översta pol (funikel) omges av flera grenar av v. testicularis med bildande av plexus pampiniformis. Spermieproduktion (sädesepitel) samt endokrin (främst testosteron bildning av Leydig celler, för spermatogenes, intratubulär användning (främst mognad i bitestikel) samt endokrin (hela kroppen). **Mål:** LMT1.

Svar 2 (2p). Menopausålder? Tidigare blödningar? Hormonbehandling? Cytologprovskontroller. Andra mediciner? Antal graviditeter/missfall? Tidigare p-piller? **Mål:** PT4: Blödningsrubbnings.

Svar 3 (5p). Utgående från WHO:s definition så innebär palliativ vård god symptomlindring med fokus på livskvalitet i vid bemärkelse (fysisk, psykisk, social och existentiell), stöd till närstående, god kommunikation, och teamarbete.

Viktigt alltså att ta reda på hur Karl-Erik mår, och då inte bara fysiskt lidande, utan även psykologiska, sociala och existentiella dimensioner och utifrån symptombilden fundera på möjliga lindrande åtgärder, (medicinska såväl som de som övriga teamet kan erbjuda). Vad är hans upplevelse av sin situation (Hur har du det?/Hur mår du? Hur tänker du kring din situation? Något du oroar dig för?) och vad är betydelsefullt för livskvaliteten (Vad är viktigt för dig nu? Har du några särskilda önskemål vad gäller vården framöver?). För att kunna erbjuda god symptomlindring med hjälp av läkemedel är det viktigt att ta reda på om patienten fortfarande kan svälja tabletter, annars får man planera övergång till t.ex. subcutana injektioner eller subcutan pump med t.ex. morfin)

Individanpassad kommunikation är centralt i palliativ vård: Vad vet Karl-Erik och hans närstående om situationen? Har de fått tillräckligt med information eller finns kvarvarande frågor? (Har du fått tillräckligt med information tycker du? Något du undrar över? Vill du att jag berättar hur jag tror att din sjukdom kommer att utvecklas? Och vad vi kan göra för dig?). Det är viktigt att ansvarig läkare har ett samtal med patient och närstående om försämringen (ett så kallat "brytpunktssamtal"), t.ex. om livets slut närmar sig, och tillsammans med patient och närstående skapa en gemensam plan vad gäller fortsatt vård, t.ex. om dropp, provtagningar. Oftast är sådana insatser inte meningsfulla i ett sent palliativt skede. Viktigt att poängtera det som faktiskt finns att göra, t.ex. vad gäller symptomlindring ("Vi kommer att göra allt vi kan för att du ska må så bra som möjligt"). Beroende på vad det finns för resurser vad gäller hemsjukvård, så kan diskussion av plats för vård också bli aktuell med patient och närstående. I sådana fall krävs noggrann samplanering med det mottagande hemsjukvårds teamet.

Närstående kan ha en mycket tung situation med mycket lidande, viktigt att identifiera närstående och hur de mår. ("Hur går det för dina närstående?" Eller om de är närvarande, vända sig direkt till t.ex. hustrun och dottern. "Hur är det för er som närstående i den här situationen?"). **Mål:** LMT4: C27 (mål hör till neoplasi men fråga läggs här då den bedöms syfta mer till åldrande/död, red anm).

Svar 4 (4p). I svaret ska framgå hur man fastställer en människas död enligt indirekta kriterier (ingen palpabel puls, inga hörbara hjärtljud vid auskultation, ingen spontanandning, ljusstela oftast vida pupiller), att du vid fastställandet visar respekt för kroppen, samt att du på ett professionellt sätt förklarar för närstående vad du ska göra, ger dem möjlighet att vara med om de så önskar och ställa frågor.

Du knackar på dörren innan du går in. Situationen kan vara skrämmande för närstående, de kan vara i kris, och det är viktigt att du skapar kontakt med dom när du kommer in i rummet. Du förklarar sedan i enkla termer att du kommer att göra en undersökning av Karl-Eriks kropp, känna att det inte är några pulsar, lyssna på hjärta och lungor och lysa i ögonen. Du frågar om de vill vara med när du gör undersökningen, eller ej. När du gör undersökningen går du varsamt, lugnt och systematiskt tillväga och med respekt undersöker du kroppen, drar försiktigt tillbaka ögonlocken när du lyst i ögonen, lägger kläder och täcket i ordning efter auskultation. Sedan berättar du att din undersökning visar att Karl-Erik är död och frågar om de har några frågor.

Du berättar också, att du kommer att utfärda ett dödsbevis och att ansvarig specialist kommer att ta ställning till dödsorsak. Ofta bra att höra med närstående om de har några funderingar allmänt om sjukdomsförloppet eller om dödsorsaken. Frågan om dödsorsak respektive obduktion eller inte obduktion kan man gärna ha pratat med ansvarig specialist om innan man går in till närstående. Om det inte ska bli någon obduktion kan man informera att någon ytterligare undersökning av kroppen, det som kallas obduktion, är inte aktuell. För en del närstående är detta med obduktion skrämmande, och det kan vara skönt att höra att det inte är något som sjukvården tänkt. Om det är aktuellt med obduktion, så är det förstås viktigt att förbereda närstående på vad det innebär. Ibland kan obduktion vara av stort värde för närstående, de kan ha funderingar kring sjukdomsförloppet, sjukdomsspridning osv. **Mål:** LMT4: C27 (mål hör till neoplas men fråga läggs här då den bedöms syfta mer till åldrande/död, red anm).

Svar 5 (3p). Utebliven menstruation kan bero på psykosociala faktorer och stress, när fick mamma mens (hereditet), låg vikt, träning, gravid trots allt, p-piller användning, andra sjukdomar som celiaki, inflammatorisk tarmsjukdom. Med tanke på att Anja är kortvuxen funderar du också över om hon kan ha en ärftlig sjukdom. **Mål:** LMT4: C15.

Svar 6 (1p). Turner syndrom 45X0/Turner mosaik. **Mål:** LMT4: C15.

Svar 7 (1p). En genetisk förändring som sker tidigt under fosterutvecklingen i en cell kommer att finnas i den cellen och alla därifrån härstammande dotterceller, men inte i andra celler. Så många (alla) vävnader kommer att innehålla celler med olika genetiska uppsättning. **Mål:** LMT1.

Svar 8 (4p). Apoptos kan induceras av cellskada (stress, bl a förlust av mitotiska faktorer) eller via dödsreceptorer. Apoptos kännetecknas morfologisk av att cellen krymper, fragmenteras och apoptotiska kroppar bildas som kan fagocyteras av t ex makrofager. Caspaser är centrala proteas vid apoptos och aktiveras genom klyvning - i en kaskadreaktion. Caspaskaskaden startas antingen via dödsreceptorer eller via mitokondrien som frisätter cytokrom c i en relation som kontrolleras av proteiner tillhörande Bcl-2 familjen. IAP utgör en familj av substanser som hämmar caspaser (både pro-caspaser och aktiverade caspaser). **Mål:** LMT3. LMT4: C45.

Endokrina system

- över- & underfunktion, hormonell kontroll

Relevanta mål för frågor:

Lärandemål Termin 1 (LMT1):

Ej specificerade.

Lärandemål Termin 4 (LMT4):

C. Medicinsk vetenskap och klinik:

Kompetensmål för teoretiska kunskaper:

Nivå 2: Förklara/Analysera/Relatera

14. Över- och underfunktion i endokrina organ

18. Neoplasier med ursprung i reproduktionsorgan och endokrina organ

31. Mekanismer för homeostas

Nivå 3: Generalisera/Överföra/Tillämpa i nya situationer

39. Hormonell signaltransduktion

40. Kroppens energiomsättning

Avgränsningar:

Graviditet ingår ej.

Frågor hämtade från:

Fråga 1-10: Rest HT-11; fråga Q11-20.

Fråga 11-18: Rest VT-12; fråga Q12-19.

Fråga 19-25: Ordinarie HT-12; Q35, 38-39, 41-43, 46.

Fråga 26-32: Rest VT-13; Q10-13, 15, 17-18.

Fråga 33-36: Ordinarie HT-13; Q16, 18-20.

Fråga 37-45: Rest HT-13; Q17-25.

Endokrina system. Frågor.

Birgitta Karlgren, 33 år söker dig för oro och rastlöshet sedan några månader. Hon är gift och har två barn, en pojke på 3 år och flicka som är 8 månader. Hon har tidigare varit frisk men besväras sedan några månader av ett flertal märkliga symptom som svettningar, nervositet, viktnedgång och kort stubin som leder till konflikter i hemmet. Hon känner sig både uppvarvad och helt uttröttad på samma gång. Vid din undersökning av patienten kan du notera en darrighet i händernas fingrar. Puls 110 slag/min med isättande hjärttoner. Blodtryck 120/76 mm Hg.

Fråga 1 (2p). Ange en diagnos som här i första hand måste misstänkas och vilka blodprover du initialt vill ta för att bekräfta eller förkasta den diagnosen?

Du misstänker primär tyreotoxikos och börjar med att kontrollera TSH och T4.

Fråga 2 (2p). Hur förväntar du dig att dessa bägge prover utfaller om din misstanke är riktig och varför det är så?

Fråga 3 (4p). Redogör detaljerat för olika orsaker (patogenes) till primär tyreotoxikos.

TSH var lågt och T4 var förhöjt. Birgitta konstaterades ha tyreotoxikos av Graves typ då du fann förekomst av TRAK (= antikroppar mot TSH-receptorn). Du planerar för behandling.

Fråga 4 (4p). Redogör för principerna för olika behandlingsstrategier vid primär tyreotoxikos?

Birgitta behandlas under knappt 2 år med blockerande dos tyreostatika och ersättningsbehandling med tyroxin. När man försöker sätta ut tyreostatika får hon återfall efter 1 månad och hon önskar snabbt få definitiv behandling. Hon bestämmer sig för att bli opererad och genomgår total tyreoidektomi.

Fråga 5 (2p). Kan du beskriva vilka viktiga närliggande strukturer man inte får skada under operationen och vilka konsekvenser det kan få om de skadas.

Fråga 6 (3p). Vid återbesöket är Birgitta orolig för att få problem med ögonen eftersom hon har läst på Wikipedia att man kan få det vid Graves sjukdom. Hon vill veta hur det yttrar sig och vad orsaken är?

Du lugnar Birgitta med att säga att problemen med ögonen inte är så vanliga. Hon har inga typiska symptom som talar för detta. Birgitta behöver efter operationen ersätta den endogena hormonproduktionen och får recept på Tyroxin (Levaxin®) 100 µg x1. Efter 6 veckor kontrolleras hennes tyreoideprover. TSH ligger nu på 6,5 (referens 0,4-4,0), fT4 på 9 pmol/L (referens 10-23).

Fråga 7 (2p). Vad talar dessa prover för och varför är nivåerna som de är?

Fråga 8 (3p). Vilka symptom kan förekomma vid lätt hypotyreoos som i Birgittas fall? Diskutera även vad som skulle hända om Birgitta inte skulle få tyroxintabletter alls.

Vid kontroll efter ytterligare ett år ligger Birgittas TSH värde på 1,0 mU/L (0,4-4,0) och fritt T4 på 14,6 pmol/L (11-23), dvs bra värden. Birgitta är glad och meddelar att hon är tidigt gravid i v 8.

Fråga 9 (2p). Vilken betydelse kan graviditeten i sig ha på tillgången av sköldkörtelhormon?

Tyroxindosen ökades till 150 µg under graviditeten och Birgitta föder komplikationsfritt en dotter på 3,2 kg och 49 cm lång.

Fråga 10 (2p). Alla nyfödda barn i Sverige screenas bl.a. för hypotyreos. Vad kallas denna medfödda förändring av ämnesomsättningen, vad innebär den och varför är det viktigt att upptäcka så tidigt som möjligt?

Gunnar, 46 år, söker primärvården då han blivit så rund och röd i ansiktet. En av Dina tänkbara diagnoser är att Gunnar har för mycket kortisol i kroppen (cushings syndrom).

Fråga 11 (2p). Du går vidare med kroppsundersökning. Vilka fynd skulle kunna stödja din misstanke om att Gunnar har för mycket kortisol i kroppen?

I status finner du: AT Trött och "plufsig". Rund i ansiktet. Fettansamligar ses supraklavikulärt och dorsocervikalt. Midjemättet har ökat påtagligt och han har fått bristningar i huden på magen. Däremot är armar och ben smala. Hjärta och lungor ausk ua. Bltr: 166/104 mm Hg.

Att diagnostisera orsaken till ett cushingsyndrom kan vara svårt.

Fråga 12 (4p). Diskutera utifrån Dina kunskaper kring den normala dygnsvariationen av kortisol och ACTH hur man kan belägga eller utesluta om Gunnar har ett cushingsyndrom och vilka orsaker och felkällor som kan finnas.

En del prover togs på Gunnar som stödjer ACTH-beroende cushings syndrom.

P-ACTH (08.00) 56 ng/L <46

S-Kortisol (08.00) 744 nmol/L 250-750

S-Kortisol (24.00) 400 nmol/L <100

tU-Kortisol 356 mmol/L 30-183 mmol/dygn

P-glukos fastande 8,3 mmol/L 4,2-6,0

ACTH och kortisol verkar via olika receptorer.

Fråga 13 (4p). Redogör för vilken huvudgrupp av receptorer kortisol respektive ACTH tillhör och beskriv principiella skillnader i signalvägar som finns mellan dessa receptorer och varför Gunnars hormonvärden leder till ett cushingsyndrom.

Då man misstänker en bakomliggande ACTH-bildande hypofystumör utförs radiologisk utredning. Magnetkamera av hypofysen visar ett 8 millimeter stort adenom till vänster i sella turcica. Hypofysen ligger förskjuten ovanför och till höger om adenomet. Hypofysoperation planeras och för kirurgen är det viktigt att man känner till hypofysens anatomi.

Fråga 14 (2p). Beskriv hypofysens anatomi utifrån dess embryologiska ursprung.

Inför operationen av Gunnars hypofystumör funderar du på hans höga blodtryck och blodglukos.

Fråga 15 (2p). Beskriv tänkbara mekanismer till den blodtryckstegring som ofta ses vid cushings syndrom.

Fråga 16 (2p). Gunnar har ett förhöjt fasteblodsocker. Varför? Beskriv bakomliggande kortisolmekanismer.

Gunnars hypofystumör opereras bort med transnasal operation. Dagen efter operationen mår Gunnar inte bra utan känner sig yr. Hans blodtryck i stående är 80/60.

Fråga 17 (2p). Vad kan ha hänt? Vad kan man göra?

Han får hydrokortison ersättning och piggnar till. Gunnar frågar dig hur kortisol bildas i kroppen.

Fråga 18 (2p). Beskriv översiktligt hur kortisol syntetiseras i binjurebarken.

Bernard, 25 år, söker läkare tillsammans med flickvännen. Han är orolig, då han inte längre kan få erektioner och lusten nästan helt försvunnit. Han tycker att testiklarna minskat i storlek. Detta har pågått en längre tid, och han vill nu verkligen få veta vad det är för fel på honom. Bernard berättar att han inte mått vidare bra på senaste tiden. Han har ofta vaknat med huvudvärk och illamående, samt ofta känner sig törstig. Han måste gå upp 3-4 ggr varje natt och urinera.

Fråga 19 (3p). Du funderar på olika orsaker till ökade urinmängder. Försök räkna upp så många orsaker du kan, och beskriv mekanismerna bakom.

Bernard ser mycket trött ut. Han har gått ner 5 kg i vikt och hans hudturgor verkar nedsatt. Du ordnar med akut provtagning (presenteras med referensvärden).

Analys	Resultat	Referens	Enhet
B-Hb	174	130-160	g/L
P-Na	154	136-144	mmol/L
CRP	<10	<10	mg/L
P-kreatinin	130	60-100	µmol/L
P-K	4,2	3,5-4,5	mmol/L
B-glukos	4,2	4-6	mmol/L
P-joniserat Ca	1,24	1,18-1,34	mmol/L
Urin-osmolalitet	324	>800	mosmol/L

Fråga 20 (2p). Kan du tolka ovanstående provsvar från en medicinsk synvinkel?

Fråga 21 (2p). Vilken/vilka hormonrubbnig(ar) kan ligga bakom dessa värden?

Du misstänker Diabetes insipidus och eventuellt samtidig kortisolbrist och ordnar med magnetkameraundersökning (MRT) hypofys och hypotalamus.

Svaret visar en stor cysta som växer suprasellärt (ovanför hypofysen) och trycker bak mot hypothalamus och tredje ventrikeln. Hypofysen ligger sannolikt tillplattad i botten av sella turcica. Man misstänker att det rör sig om en restcellstumör (Rathkes cysta).

Fråga 22 (3p). Hur kan fyndet på MRT hänga ihop med Bernards dåliga lust (libido)? Förklara gärna med en översiktlig skiss.

Troligen har Bernards Rathkes cysta tryckt mot hypotalamus och eller hypofysen och stört hormonbildningen. I hypotalamus bildas pulsatilt GnRH som stimulerar LH och FSH frisättning från adenohypofysen. FSH styr Sertolicellernas funktion medan LH styr frisättning av testosteron från Leydigcellerna. Provtagning av hormoner visar mycket låga nivåer av LH, FSH, Östradiol, S-Kortisol, P-ACTH., S-IGF-I, TSH och fritt T4. S-prolaktin är däremot är lätt förhöjt på 1100 mu/L (referens (45-320).

Fråga 23 (2p). Berätta hur prolaktin regleras på hypofysnivå. Varför är prolaktinnivån lätt förhöjd?

Fråga 24 (2p). Kan du med hjälp av dina embryologiska kunskaper förklara varför ADH bildas i hypothalamus men utsöndras via hypofysen?

Bernards tumör tryckte även mot synnervskorsningen och ögonundersökning visade på påverkad syn varför snar operation utfördes. Bernard opererades transnasalt via ena näsborren. Efter operationen blev synen normaliserad och huvudvärken försvann. Bernard klarade av operationen bra men tyvärr är hypofysen helt borta efter operationen och han har också en bestående diabetes insipidus. Han har fått de livsviktiga hormonerna hydrokortison och kortisol insatt. Den histologiska undersökningen konfirmerar diagnosen Rathkes cysta, som är en benign förändring.

Vid återbesöket kommer Bernard för att diskutera behandling med könshormon som han helt saknar. Under samtalet framkommer att Bernard och hans flickvän gärna vill skaffa barn så snart som möjligt.

Fråga 25 (2p). Hur skall du principiellt tänka för att Bernard skall kunna bli pappa? Använd dina kunskaper i fysiologi för att föreslå behandling.

Till din mottagning kommer Paul 35 år som tidigare varit frisk. Sista året har han blivit allt mera varm och svettig och gått ner 5 kg i vikt. Han får ofta hjärklappning och känner sig orolig. Du kontrollerar sköldkörtelhormoner.

Analys	Resultat	Referens	Enhet
S-TSH	8,4	0,40 – 4,0	mU/L
S-Fritt T4	38	8-23	pmol/L
S-Fritt T3	13	4-7	pmol/L

Fråga 26 (2p). Utifrån dina kunskaper om sköldkörtelhormoner och dess reglering diskutera provsvaren.

Du misstänker överproduktion av TSH från hypofysen som orsakar förhöjd halt av sköldkörtelhormon, vilket ger Paul symptom med bl a hjärklappning.

Fråga 27 (3p). Paul undrar varför han får en sådan hjärklappning av de höga sköldkörtelhormonerna. Förklara de grundläggande mekanismerna.

Du beställer en magnetkamera undersökning över sella turcica och finner en 2 cm stor hypofystumör som går ända upp till synnervskorset (chiasma opticum) men tumören ger ingen synpåverkan enligt synfältsundersökning. Man planerar för att operera bort tumören som du bedömer vara ett TSH producerande hypofysadenom (TSHom).

Fråga 28 (2p). Hur tänker du avseende vidare utredning i denna situation om du utgår från hypofystumören.

Du erhåller följande kompletterande provsvar tagna kl 08.00: S-Kortisol 480 nmol/L vilket talar emot binjurebarksvikt. S-Prolaktin var normalt på 230 mU/L (65-420). S-LH, S-FSH, S-testosteron och S-IGF-I visade normala värden liksom dygnsurinmängd. Paul opereras med transnasal resektion av hypofystumören. Tyvärr gick det inte att rädda hypofysen utan Paul blev hypofysinsuffICIENT efter operationen och fick insatt hormonsubstitution.

Fråga 29 (3p). Beskriv översiktligt vilken substitution som kan bli aktuell om hela körtelhypofysen saknas. Beskriv även vilka följder som det kan få om respektive hormon saknas.

Vid besöket medföljer Pauline (Pauls fru) som berättar att hon inte alls mår bra och känner sig trött håglös med torr hud och håret trillar av och har blivit tunt och risigt. Hon tog prover i går på en annan vårdinrättning och hon ber dig kontrollera svaren i den gemensamma datajournalen.

Paulines sköldkörtelprover:

Analys	Resultat	Referens	Enhet
S-TSH	68	0,40 – 4,0	mU/L
S-Fritt T4	6,4	8-23	pmol/L
S-Fritt T3	2,3	4-7	pmol/L
Anti TPO	473	<100	IU/ml

Fråga 30 (2p). Tolka provsvaren och diskutera sannolik diagnos.

Pauline vill nu ha behandling för sin hypotyreos.

Fråga 31 (3p). Redogör för principerna (mekanismer) för behandling av hypotyreos.

Både Paul och Pauline har en stark önskan att skaffa barn.

Fråga 32a (2p). Diskutera Paulines förutsättningar för fertilitet utifrån hennes tyreoidesjukdom (mekanismer).

Fråga 32b (2p). Diskutera Pauls förutsättningar för fertilitet utifrån hans hypofyssjukdom (mekanismer).

Anja, 16 år, har Turners syndrom och är kortvuxen (145 cm). Du diskuterar med Anja och föräldrarna om att starta hormonbehandling. Tillväxthormonbehandling ger möjlighet för Anja att få en mer acceptabel vuxenlängd men då måste man starta behandling före pubertetsåren för att erhålla effekt på längden. Du bedömer att Anja inte har något att vinna på tillväxthormonbehandling utan kan starta direkt med östrogenbehandling.

Fråga 33 (2p). Vad kan hända med längdtillväxten om man startar med östrogen/gestagen behandling före puberteten (prepubertalt) och varför?

Vid ultraljudsundersökning kan man bara återfinna små rester av ovarier. Man vet att vid födelsen hos en flicka med Turner finns primordialfolliklar men på grund av den genetiska rubbningen kommer dessa att tillbakabildas snabbare än normalt bland annat genom apoptos.

Anja får sekvenspreparat med östradiol och gestagen för att efterlikna menscykeln och i första hand ges plåsterbehandling för att undvika första passage effekten i levern. Anja som går på gymnasiet har läst om att östradiol som är ett steroidhormon verkar via en receptor och vill veta hur det går till.

Fråga 34 (3p). Steroidhormoner utövar sina effekter genom *specifika* receptorer. Beskriv generella principer för hur dessa hormoner utövar sina effekter genom *sina* receptorer.

Anja har hunnit fylla 18 år då hon kommer på återbesök. Hon berättar att hon är trött, fryser jämt, håret har blivit risigt och hon är torr i huden. Anja ser blek ut och är lite svullen runt ögonen.

Fråga 35 (2p). Vad misstänker du i första hand både med tanke på anamnesen och att Anja har Turner syndrom. Vilka prover vill du ta i första hand? Motivera!

Du finner en måttlig förstorad sköldkörtel med viss övervikt för höger tyroidealob. Konsistensen är fast. Anja har svullna ögonlock och ser svullen ut i ansiktet. Hon har även lätta benödem. Din misstanke om primär hypotyreos konfirmeras med följande prover.

Prov	Resultat	Referensvärde	Enhet
S-TSH	36	0.30 - 4.0	mU/L
S-Fritt T4	6,8	8-23	pmol/L

Fråga 36 (1p). Förklara mekanismen till att Anja blivit svullen.

Johanna, 24 år gammal, har sökt sin vårdcentral eftersom hon sedan ca 1 år känner en uttalad trötthet och muskelsvaghet. När du tar en djupare anamnes kommer det fram att hon även lider av förstoppning och värk framför allt i sina underben. För ca 6 månader sedan drabbades hon av njursten. För övrigt har hon inga besvär. Hon har två barn, 6 månader och 2 år gamla. Hon tar inga läkemedel, röker ej och dricker ingen alkohol. Vid undersökningen finner du en normalbyggd kvinna. Tyroidea och ytliga lymfkörtlar palp ua. Hjärta lungor auskulteras ua. Blodtryck 130/76, puls 72/min. Buk ua. Hudkostym inspekteras ua. Temp 36,6 °C.

Du tar följande prover.

Prov	Resultat	Referensvärden	Enhet
B-hemoglobin	134	117-153	g/l
B-LPK	7,9	3,5-8,8	x10 ⁹ /l
P-glukos	5,4	4,2-6,0	mmol/l
CRP	<10	<10	mg/l
S-TSH	1,2	0,4-4,0	mU/l
P-PTH	14	1,6-6,9	pmol/l
Joniserat kalcium	1,44	1,18-1,34	mmol/l
P-kreatinin	65	39-83	µmol/l

Fråga 37 (2p). Vilken sjukdom misstänker du i första hand att Johanna har drabbats av? Motivera!

Man kan även få förhöjda PTH värden med normalt eller lågt calcium, sk. sekundär hyperparatyreoidism.

Fråga 38 (1p). Vad är den vanligaste orsaken till sekundär hyperparatyreoidism i Johannas ålder?

Du tar prov för kontroll av vitamin 25-OH vitamin D som visar ett måttligt sänkt värde på 38 pmol/l (<25=svår D-vitaminbrist, 25-50=D-vitamininsufficiens).

Fråga 39 (3p). Ge en fysiologisk förklaring varför hennes nivå av 25-OH vitamin D är lågt utifrån dina kunskaper om samspelet mellan joniserat kalcium, D-vitamin och PTH.

Fråga 40 (2p). Vad har du för synpunkter på varför just Johanna, 24 år har drabbats av primär hyperparatyreoidism? Motivera!

Ett syndrom där patienter i princip alltid utvecklar primär hyperparatyreoidism är multipel endokrin neoplasi typ 1 (MEN 1).

Fråga 41 (1p). Vilka andra körtlar kan drabbas av sjukdomar vid multipel endokrin neoplasi typ 1?

Du tar en mer noggrann anamnes och får informationen att Johannas mamma som nu är 50 år gammal har opererats för 20 år sedan för en hypofystumör som bildade tillväxthormon (GH). Vid MEN 1 är det vanligt med hypofystumörer som bildar ACTH, tillväxthormon (GH) eller prolaktin.

Fråga 42 (3p). Redogör för typisk symptombild om ovanstående tre hormoner bildas i överskott var för sig.

Vidare anamnes ger informationen att Johannas morfar som nu är 72 år gammal har behandlats vid 38-års ålder för en insulin-producerande tumör i pankreas (insulinom).

Fråga 43 (2p). I vilka celler i bukspottkörteln produceras insulin och hur sker utsöndringen?

En patient med ett insulinom har hela tiden en autonom sekretion av insulin oberoende av blodssockervärden.

Fråga 44 (3p). Hur skulle kroppsammansättningen förändras hos en patient med insulinom om man utgår ifrån insulins fysiologiska effekter och fri tillgång till mat. Beskriv mekanismerna.

Fråga 45 (2p). Vilken allvarlig situation kan uppstå pga. insulinom och vilka är tidiga symtom?

Endokrina system. Svar.

Svar 1 (2p). Du misstänker primär tyreotoxikos och börjar med att kontrollera TSH och T4. **Mål:** LMT4: C14.

Svar 2 (2p). TSH – lågt, T4 – högt (1p). TRH från hypotalamus stimulerar hypofysen till produktion av TSH som i sin tur stimulerar syntes och sekretion av T4 och T3 från tyreoida. T4 och T3 utgör negativa feed-back mekanismer som inhiberar produktionen av TRH och TSH. Vid höga nivåer av T4 som vid hypertyreos supprimeras nivåerna av TSH (1p). **Mål:** LMT4: C14.

Svar 3 (4p). Tyreotoxikos av Graves typ (1p) (toxisk diffus struma, Basedows sjukdom) är den vanligaste formen och utgör 60-70 % av fallen. Graves sjukdom har autoimmun etiologi med förekomst av stimulerande antikroppar (TRAK) mot TSH-receptorn (1p). Knölstruma och mutation i TSH-receptorn. Tyreoidit med utsvämning. **Mål:** LMT4: C14.

Svar 4 (4p). Behandlingsalternativ:

- Betablockad (gärna oselektiv som både blockerar beta 1 (höga pulsen) och beta 2 (darrighet)
- Tyreostatika. Fungerar troligen genom blockering av TPO och därav hämmas joderingen av tyrosinrester i tyreoglobulinmolekylen.
- Radiojodbehandling (radioaktivt jod ansamlas i sköldkörteln och inducerar en tyreoidit som destruerar sköldkörteln).
- Kirurgisk behandling (Man gör ett kragssnitt på halsen och i regel opereras hela sköldkörteln bort för att minska risken för recidiv). **Mål:** LMT4: C14.

Svar 5 (2p). Paratyreoida med hypocalcemirisk. N recurrens med stämbandspares. **Mål:** LMT4: C14.

Svar 6 (3p). Endokrin oftalmopati ses nästan uteslutande vid Graves' sjukdom hos ca 1/10 patienter. Orsaken till endokrin oftalmopati är okänd, men det är allmänt accepterat att det är en autoimmun sjukdom. Histologiska undersökningar av ögonmuskler har visat att det uppkommer en inflammatorisk reaktion i den interstitiella bindväven i musklerna, sannolikt även i det orbitala fettet. En del undersökningar talar för att TSH receptorn kan uppregleras i orbital vävnad och höga koncentrationer av tyreoidareceptoantikroppar (TRAK) kan försämra endokrin oftalmopati liksom höga TSH koncentrationer om hypotyreos induceras. Symptomen är uttalad svullnad av ögonlocken, tilltagande exoftalmus, dubbelseende och synnedsättning. **Mål:** LMT4: C14.

Svar 7 (2p). Proverna talar för för låg tyroxindos. Eftersom Birgittas hypofys försöker stimulera tyreoida för att producera mer hormoner. Hypofysen "vet" ju inte att det inte finns någon tyreoida kvar. Tyroxin dosen ökas nu till 125 µg dagligen. **Mål:** LMT4: C14.

Svar 8 (3p). Försämring av endokrin oftalmopati. Trötthet, trögtänkheter, frusenhet, minnesproblem, minskad ämnesomsättning, förstoppning, ökat sömnbehov, är vanliga symptom även vid lätt hypotyreos. Om sköldkörteln saknas helt kommer patienten efter någon månads tid utveckla en grav hypotyreos med myxödem, sjunkande kroppstemperatur, desorientering, konfusion, låg puls och risk för koma och död. **Mål:** LMT4: C14.

Svar 9 (2p). TBG ökar under graviditeten och dosen kan behöva justeras uppåt 25-50 µg för att fria nivån skall vara tillräcklig och inte TSH skall stiga som tecken på hypotyreos (oklart om begränsning graviditet innefattar detta svar, får stå kvar pga fortfarande aktuellt mål, red anm). **Mål:** LMT4: C14.

Svar 10 (2p). Kretinism = Congenital hypotyreos som vid utebliven behandling leder till mental retardation. **Mål:** LMT4: C14.

Svar 11 (2p). AT Trött och ”plufsigt”. Rund i ansiktet. Fettansamligar supraklavikulärt och dorsocervikalt. Hjärta och lungor ausk ua. Högt blodtryck. **Mål:** LMT4: C14.

Svar 12 (4p). ACTH-kortisolnivåerna följer varandra nära och uppvisar en dygnsrytm med lägstanivå mellan 22-0200 och en högsta nivå kring 07-0800. En utslätad dygnsrytm kan således tala för cushing syndrom och omvänt talar ett lågt kortisol värde mellan 22-24 emot cushings syndrom. Att mäta ACTH är viktigt för att avgöra om den ökade kortisolbildningen är ACTH beroende (ACTH-bildande hypofystumör, ektopisk ACTH-produktion) eller ej ACTH beroende (binjurebarktumör, aktiverande mutationer i ACTH-receptor, exogen steroidtillförsel). Kortisol bryts ner i perifera vävnader och utsöndras som nedbrytningsprodukter i urinen och mindre än 1 % utsöndras i oförändrad form (fritt kortisol). Vid kortisol överskott överskrider snabbt bindarkapaciteten i plasma hos kortisol-bindande globulinet och en ökad filtration av urinkortisol ses. Fysisk och psykisk stress har inverkan på kortisolnivåerna liksom måltider. Vid depression, alkoholism, obesitas och skiftarbete kan dygnsrytmen av ACTH/kortisol. **Mål:** LMT4: C14.

Svar 13 (4p). Hormoner som binder till kärnreceptorer (t.ex. kortisol) och till membranbundna receptorer (t.ex. ACTH). Kärnreceptorer har fettlösliga ligander (steroidhormoner, vitamin A, thyroxin), som diffunderar passivt genom cellmembranet och binder i cytosolen/kärnan till sin receptor. Ligand-receptorkomplexet ändrar vid interaktion konformation som gör att det kan gå in i cellkärnan och interagera med DNA i regulatoriska regioner för sina målgener och förändra dessa geners transkription.

Membranbundna receptorer. Proteiner som sitter i cellmembranet som binder sina ligander (ofta vattenlösliga, stora molekyler, peptider eller proteiner) och vid interaktion så startar en kaskadreaktion på cellens insida ofta med fosforyleringar eller aktivering av cykliskt AMP, som fungerar som intracellulära budbärare till olika transkriptionsfaktorer som går in i cellkärnan, binder till sina bindningsställen på DNA och påverkar transkription av sina målgener.

Den ständiga aktiveringen av binjurebarken av ACTH leder till att kortisol ständigt bildas och aktiverar kortisolreceptorn som finns i hela kroppen och påverkar kroppens alla celler vilket leder till utveckling av cushingsyndromet. **Mål:** LMT4: C39.

Svar 14 (2p). Hypofysen består av en framlob (adenohypofysen) och en baklob (neurohypofysen) Hypofysens framlob: är deriverad från oropharynx-ectoderm, som påtvingats att forma en pung, den så kallade Rathke's pouch, i riktning mot hjärnan.

Hypofysens baklob: deriverad från nedåtväxande neuroectoderm (framtida indundibulum) av den tredje ventrikeln utav den utvecklande hjärnan (diencephalon). **Mål:** LMT1.

Svar 15 (2p). Vid höga kortisolnivåer överskrider enzymaktiviteten av 11-HSD typ 2 som normalt inaktiverar aktivt kortisol till inaktivt kortison och kortisol kan verka som mineralokortikoid. Kortisol ökar leverproduktionen av angiotensinogen med en ökning av Angiotensin-II. Minskning av vasodilatoriska substanser som prostaglandiner liksom kallekrein-kinin systemet. Kortisol uppreglerar även membranbundna receptorsystem vilket leder till att vasokonstriktorer som noradrenalin och angiotensin-II får en starkare effekt. **Mål:** LMT4: C14, C31.

Svar 16 (2p). Kortisol ökar blodglukos genom påverkan på glykogen, protein och lipidmetabolismen. I levern ökar både glykogen depositionen och glukos output. I perifera muskler hämmas glukosupptag och utnyttjande. Lipolysen ökar i fettväv vilket gör att fria fettsyror ökar som motverkar insulineffekten. Kortisol har en förstärkande effekt på antiinsulinära hormoner som katekolaminer och glucagon. Fettomfördelningen leder också till en ökande bukfetma med ökande insulinresistens som följd. **Mål:** LMT4: C14, C31.

Svar 17 (2p). Troligen har Gunnar fått kortisolbrist då både hypofysens normala ACTH sekretion liksom hans binjurars kortisolsekretion är hämmad av den tidigare autonoma ACTH sekretionen och kortisolöverskottet. Ge hydrokortison ersättning. **Mål:** LMT4: C14.

Svar 18 (2p). Kolesterol tas upp i binjurebarkens celler och omvandlas till pregnenolon i cellen mitokondrier av CYP450sc. Pregnenolon omvandlas till progesteron med hjälp av två enzymer och som därefter vidaremetaboliserar till 11-deoxykortikosteron och därefter till kortisol (som kan vidaremetaboliserar till aldosteron). Detta sker i zona fasciculata i binjuremargen. **Mål:** LMT4: C14.

Svar 19 (3p). Diabetes mellitus (osmotisk diures), diabetes insipidus (avsaknad av ADH), ökat vätskeintag (hämmning av ADH), hypercalcemi (osmotisk diures, hämmning av ADH). **Mål:** LMT4: C14, C31, C39.

Svar 20 (2p). Proverna kan tala för intorkning (förhöjt H, förhöjt Na) men du finner en låg urin-osmolalitet (vilken borde vara hög vid intorkning). **Mål:** Saknas.

Svar 21 (2p). ADH brist som ger diabetes insipidus. Eventuellt i kombination med kortisol brist. **Mål:** LMT4: C14.

Svar 22 (3p). LH/FSH produktion och även frisättning hämmas av att cystan trycker och även hypothalamus kan vara påverkat med nedsatt bildning av GnRH. Detta leder till nedsatt testosteronbildning. **Mål:** LMT1. LMT4: C14.

Svar 23 (2p). Dopaminhämmning. Sannolikt trycker tumören mot hypofysstjälken och därför kommer dopamin ej ner till prolaktincellerna. **Mål:** LMT4: C14.

Svar 24 (2p). Hypofysen består av en framlob (adenohypofysen) och en baklob (neurohypofysen) Hypofysens framlob: är deriverad från oropharynx-ektoderm, som påtvingats att forma en pung, den så kallade Rathke's pouch, i riktning mot hjärnan. Hypofysens baklob: deriverad från nedåtväxande neuroektoderm (framtida infundibulum) av den tredje ventrikeln utav den utvecklande hjärnan (diencephalon). Neuronerna i n supraopticus producerar ADH/AVP som transporteras ner till neurohypofysen via sina axoner för att sedan utsöndras i blodomloppet. **Mål:** LMT1.

Svar 25 (2p). Behandling med FSH (som finns rekombinant framställt). Då han helt saknar LH måste det också ersättas för att FSH skall ha effekt och det brukar man ge som humant choriogonadotropin (HCG) vilket har LH effekt. Alternativt GnRH pulsatilt men det förutsätter normal hypofysfunktion, och i Bernards fall är det inget alternativ. **Mål:** LMT4: C14.

Svar 26 (2p). Du vet att TSH normalt är hämmat vid tyreotoxikos men Paul har istället lätt förhöjt TSH och du antar med dina fysiologiska kunskaper att det kan röra sig om en överproduktion av TSH från hypofysen. Andra orsaker till tyreotoxikos är autoimmun tyreotoxikos (Graves sjukdom) orsakat av specifika antikroppar (TRAK) som stimulerar TSH receptorn. Andra vanliga orsaker tyreotoxikos är toxisk knölstruma och autonomt nodulus. Vid en uttalad autoimmun tyreoidit eller subakut tyreoidit kan sköldkörtelhormon svämma ut och ge en övergående tyreotoxikos då folliklarna faller sönder. Mera ovanliga tillstånd till tyreotoxikos är överdosering med sköldkörtelhormon, jodutlöst tyreotoxikos, receptordefekter eller biverkan till amiodarone och interferonbehandling. **Mål:** LMT4: C14.

Svar 27 (3p). Tyreoideahormon har effekter på utveckling, tillväxt och funktion hos alla celler i kroppen T4 är ett prohormon till T3, som anses stå för de biologiska effekterna. T3 passerar cellmembranen och in i cellkärnan där det binds till intranukleära receptorer. Det finns fyra olika receptortyper för T3 (alfa 1 och 2 respektive beta 1 och 2). Sköldkörtelhormoner påverkar bl a uppreglering av adrenerga receptorer i myocardiet vilket ökar känsligheten för katekolaminer. **Mål:** LMT4: C39.

Svar 28 (2p). Du erhåller följande kompletterande provsvar tagna kl 08.00: S-Kortisol 480 nmol/L vilket talar emot binjurebarksvikt. S-Prolaktin var normalt på 230 mU/L (65-420). S-LH, S-FSH, S-testosteron och S-IGF-I visade normala värden liksom dygnsurinmängd (ej klippt från text, svaret såg ut så här, red anm). **Mål:** LMT4: C14.

Svar 29 (3p). Paul får behandling med livsviktiga hormoner som hydrokortison 10 mg vid uppvaknandet, 5 mg kl 1200 och 5 mg kl 1600 och Levaxin (tyroxin) 100 µg före frukost. Vidare erbjuds han behandling med testosterongel 50 mg dagligen (för sekundära könskaraktäristiska, benmetabolism och livskvalitet) och till kvällen injektion med tillväxthormon 0,3 mg subcutant i låret (för kroppssammansättning, benmetabolism och livskvalitet). **Mål:** LMT4: C14.

Svar 30 (2p). Proverna talar starkt för primär hypotyreos det vill säga felet sitter i sköldkörteln. Förekomst av antikroppar mot tyreoperoxidas (TPO) talar för autoimmun tyreoidit. **Mål:** LMT4: C14.

Svar 31 (3p). Tyroxin i upptrappande dos. Ju svårare hypotyreos desto långsammare upptrappning till måldos som normaliserar TSH (vanligen 100-150 µg/dag). Halveringstiden för tyroxin är 7 dagar varför dosändring tidigast efter 6-8 veckor. **Mål:** LMT4: C14.

Svar 32a (2p). Pauline har sannolikt normala äggstockar så när hennes sköldkörtelvärden normaliseras får hon säkerligen normal ägglossning. Om hon blir gravid under uttalad hypotyreos kan barnets mentala utveckling hämmas och i riktigt svåra fall leda till s k kretinism. **Mål:** Saknas (mål borttaget 2014-01-20 och graviditet är en avgränsning, fråga inkluderas dock ändå då thyroideas funktion & kretinism tagits upp i T4, välj själva om ni vaskar eller ej, red anm).

Svar 32b (2p). Paul saknar FSH och LH stimulering vilket gör att den normala spermiogenesen uteblir och den blir ännu sämre om han kvarstår på testosteronsubstitution då eventuellt kvarvarande LH/FSH hämmas genom negativ feedback. Rekombinant FSH finns att tillgå vid fertilitetsönskan. **Mål:** Saknas (mål borttaget 2014-01-20, finns dock liknande fråga som kopplats till LMT4: C14; se Bernard fråga 25, red anm).

Svar 33 (2p). Om östrogen ges kan epifysfogarna börja sluta sig och hindra att tillväxthormon får full effekt på längdtillväxten vilket alltså ger en kortare slutlängd. **Mål:** LMT1. LMT4: C39.

Svar 34 (3p). Steroidhormonreceptorer är sk kärnreceptorer och hormonet (som är lipofilt) passerar cellmembranet medelst passiv diffusion och binder intracellulärt till sin receptor. Ligand receptor komplexet passerar kärnmembranet och kommer in i cellkärnan där det binder till specifika nukleotidsekvenser i DNA och påverkar (stimulerar/inhiberar) transkription av målgener. **Mål:** LMT4: C39.

Svar 35 (2p). Hypotyreos pga autoimmun tyreoidit. Ökad risk för autoimmuna sjukdomar vid Turner syndrom. S-TSH (nivådiagnostik), S-Fritt T4 (grad av hypotyreos) (+ ev TPO-antikroppar, taget från senare text, red anm). **Mål:** LMT4: C14, C40.

Svar 36 (1p). Myxödem pga ökad bundet vatten i glykoaminoglykaner (GAG). **Mål:** LMT4: C14, C40.

Svar 37 (2p). Blodproverna tillsammans med de symptom hon har talar mycket för att Johanna har drabbats av hypercalcemi orsakat av primär hyperparatyreoidism. PTH styr kalkbalansen, och vid för hög produktion ökar kalkhalten i blodet (hyperkalcemi). Hyperkalcemi kan leda till trötthet, muskelsvaghet och förstoppning. Om det inte behandlas kan kalk läcka till urinen och göra att njurstenar bildas. Sjukdomen leder även till urkalkning av skelettet som kan leda till värk. **Mål:** LMT4: C14.

Svar 38 (1p). Brist på vitamin D orsakar hypokalcemi och sekundärt PTH påslag för att mobilisera kalcium från skelettet för att bibehålla kalcium balansen. **Mål:** LMT4: C14.

Svar 39 (3p). PTH ökar omvandlingen från 25-OH vitamin D till aktivt 1,25 OH vitamin D. Således ökar den aktiva D-vitaminformen och 25-OH vitamin-D minskar kompensatoriskt. **Mål:** LMT4: C14.

Svar 40 (2p). Det är ovanligt att unga människor får primär hyperparatyreoidism. Om man är så ung som Anja misstänker man ärftlig form av sjukdomen, ffa om det inte finns andra uppenbarliga orsaker som njurinsufficiens (eg. tertiär hyperparatyreoidism). **Mål:** LMT1. LMT4:C14.

Svar 41 (1p). Förutom bisköldkörtlarna som drabbas oftast och redan i unga år är det sjukdomar i hypofysen och pankreas som tillhör syndromet. I dessa organ kan endokrina (hormon-producerande) tumörer utvecklas. Men även icke-endokrina tumörer kan förekomma i huden. LMT4: C14, C18.

Svar 42 (3p). Överproduktion av GH leder till akromegali/gigantism, Överproduktion av ACTH leder till Cushingsyndromet. Överproduktion av prolaktin kan leda till hypogonadism och galaktorre. **Mål:** LMT4: C14, C18.

Svar 43 (2p). Insulin bildas i betaceller som finns i de Langerhanska öarna i bukspottskörteln. Insulin är packat i granulae inuti cellerna väntande på metabola signaler som glukos, mannos, leucine, arginine och nervsignaler från vagus och frisätts genom exocytos till cirkulationen. **Mål:** LMT1.

Svar 44 (3p). Har man en insulin-producerande tumör i pankreas (insulinom) är man mer benägen att gå upp i vikt delvis beroende på det ökade behovet att äta samt den ständigt höga insulinnivån eftersom insulin bl a leder till hämning av lipolysen. **Mål:** LMT1.

Svar 45 (2p). En allvarlig effekt av autonom insulinsekretion är hypoglykemi som kan leda till medvetslöshet om man inte äter tillräckligt. Tidiga symptom på lågt blodsocker är t.ex. svettningar, skakningar, ökad hjärtrytm och irritation. **Mål:** LMT1.

Neoplasi

- cancersjukdom, tumörspridning

Relevanta mål för frågor:

Kursmål Stadium 1 (S1):

Ej specificerade.

Kursmål Stadium 2 (S2):

C. Medicinsk vetenskap och klinik:

Efter genomgången kurs skall studenten kunna

- C1. analysera och värdera betydelsen av normal struktur och funktion på molekyl-, cell-, vävnads-, organ- och organsystemnivå för upprätthållande av hälsa
- C4. utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd
- C5. föreslå diagnostiska metoder och behandling vid vanliga symtom och sjukdomar
- C6. motivera val av och tillämpa enklare laboratorietest och behandling på vårdcentral

Lärandemål termin 1 (LMT1):

Ej specificerade.

Lärandemål termin 2 (LMT2):

Ej specificerade.

Lärandemål termin 3 (LMT3):

Ej specificerade.

Lärandemål Termin 4 (LMT4):

C. Medicinsk vetenskap och klinik:

Nivå 2: Förklara/Analysera/Relatera

- C18. Neoplasier med ursprung i reproduktionsorgan och endokrina organ
- C25. Urinvägsinfektioner, övre och nedre luftvägsinfektioner
- C27. Symtom vid avancerad tumörsjukdom
- C37. Behandlingsprinciper vid cancersjukdom

Nivå 3: Generalisera/Överföra/Tillämpa i nya situationer

- C39. Hormonell signaltransduktion
- C44. Mekanismer vid carcinogenes

Avgränsningar:

Neoplasier: Tyngdpunkten är på vanliga neoplasier med ursprung i reproduktionsorgan och endokrina organ, inklusive de vanligaste subtyperna

Frågor hämtade från:

Fråga 1-12: Ordinarie VT-12; Q13-24.

Fråga 13-14: Rest VT-12; Q20-21.

Fråga 15: Ordinarie HT-12; Q45.

Fråga 16-22: Rest HT-12; Q3-9.

Fråga 23-32: Ordinarie VT-13; Q15-24.

Fråga 33: Ordinarie HT-13; Q15.

Fråga 34-37: Rest HT-13; Q27-30.

Neoplasi. Frågor.

Lena, 52 år, söker på vårdcentralen för en knöl i vänster bröst som hon märkt sedan 3 månader tillbaka. Du finner vid undersökning en drygt 2 cm tydlig tumör på angiven plats men inget palpationsfynd i axillen. Vid samtalet framkommer att Lena har levt som ensamstående och har inga barn. Menarche vid 11 års ålder. För 3 år sedan började klimakteriesymtomen. Hennes BMI är 29. Inga nära släktingar har varit drabbade av bröstcancer.

Fråga 1 (2p). Föreslå hur du vill utreda Lena!

Du remitterar Lena till mammografi- och ultraljudsundersökning med samtidig cytologisk provtagning.

Fråga 2 (2p). Hur bedömer man ett cytologiskt prov med avseende på malignitet?

Mammografien visar en 22 mm spikulerad tumör med klar misstanke om malignitet. Ultraljudsundersökningen konfirmerade fyndet och visade också suspekt lymfkörtelmetastas i axillen. Proven från bröstet och axillen visade gravt atypiska celler förenliga med cancer. Lena remitteras till bröstmottagningen. I samtalet inför planerad kirurgi undrar Lena varför just hon kan ha drabbats av bröstcancer.

Fråga 3 (4p). Vilka epidemiologiska riskfaktorer är kända för bröstcancer? Diskutera möjliga bakomliggande mekanismer kopplade till riskfaktorerna.

Operation planeras och du föreslår sektorresektion och axillutrymning vilket Lena accepterar.

Fråga 4 (1p). Vilka skäl finns för att utrymma axillen?

Efter operationen och patologisk diagnostik kan följande utläsas från PAD-svaret: Duktal ca 22 mm, grad 2, östrogenreceptorpositiv, HER2-negativ, 2 lymfkörtlar med tumörinfiltration men 8 friska körtlar. Lena förstår inte all texten i PAD-svaret.

Fråga 5 (4p). Förklara begreppen duktal cancer, grad och HER2. Vilka andra histopatologiska typer av bröstcancer är vanliga?

Lena får veta att hon har haft den vanligaste sortens bröstcancer. HER2 visade inget överuttryck och genen visade ingen amplifiering. Du nämner också andra vanliga cancertyper i bröstet som lobulär och tubulär cancer. Ni diskuterar nu fortsatt behandling. Vid bröstcancer är flera behandlingsprinciper tillämpliga.

Fråga 6 (2p). Vilka former av tilläggsbehandling kan vara lämpliga i Lenas fall? Motivera kortfattat!

Ni diskuterar nu fortsatt behandling. Vid bröstcancer är flera behandlingsprinciper tillämpliga. Lena kommer nu att behandlas med cytostatika, postoperativ strålbehandling och aromatashämmare.

Fråga 7 (2p). Vilken önskvärd effekt har behandlingen med aromatashämmare och hur verkar den?

Lena går på regelbundna kontroller i 5 år utan några besvär eller nya fynd vid mammografikontrollerna. Efter 6 år kontaktar Lena sin kontaktsköterska på onkologmottagningen igen då Lena har nytillkommen värk i ländryggen. Misstanke på metastas i skelettet finns nu. Utredning visar multipla kotmetastaser + metastas i bäckenskoveln höger sida. Vidare ser man några suspekta lungfynd där komplettering måste göras. Man lyckas ta en biopsi av metastasen i bäckenet som visar sig vara förenlig med metastas av bröstcancer, denna gång HER2-positiv.

Fråga 8 (2p). Föreslå bakomliggande orsaker till varför cancercellerna i metastasen överuttrycker HER2 trots att primärtumören diagnosticerades som HER2-negativ.

Cancerceller utnyttjar ibland normala processer som förekommer vid embryogenes och sårhäkning. En sådan process är epitelial-mesenchymal-transition (EMT) och anses vara viktig i samband med de tidiga stegen i metastaseringskaskaden.

Fråga 9 (3p). Vad innebär EMT och hur kan EMT tänkas uppkomma under cancerprogressionen?

Metastaserna är inte operabla.

Fråga 10 (1p). Föreslå lämplig fortsatt behandling och motivera kortfattat.

Fråga 11 (1p). Vilken ytterligare grupp av cytostatika finns det som man nu skulle kunna prova?

Lena har nu under några månader behandlats med trastuzumab och en mitoshämmare och hennes tillstånd är stabilt och en röntgenkontroll visar regress av metastaserna. Det finns inga tecken på metastaser i hjärnan, vilket ibland bröstcancerpatienter med HER2-positiv sjukdom drabbas av.

Fråga 12 (1p). Föreslå en möjlig orsak till att behandling med trastuzumab skulle kunna vara mindre effektiv i samband med hjärnmetastaser!

Gunnar undrar också över om hans 2 söner och dotter kan få samma sjukdom. ACTH producerande hypofystumör är ofta sporadiska men enstaka kan vara del av en genetisk sjukdom där patienten utöver hypofystumör kan få endokrina bukstumörer och primär hyperparatyreoidism, s.k. multipel endokrin neoplasi typ 1 (MEN 1) som är en autosomalt dominant ärftlig sjukdom.

Fråga 13 (2p). Beskriv vilken risk för sjukdom Gunnars barn skulle ha om det visade sig att Gunnar hade MEN 1.

Genen, som när den är muterad är ansvarig för sjukdomen MEN 1, har i sitt normala omuterade tillstånd s.k. anti-canceregenskaper och fungerar som en tumörsuppressor enligt Knudson's two-hit model. Detta innebär att den normalt sköter tillväxtreglering och utmognad av hormonproducerande celler. Om den är inaktiverad (som i fallet vid MEN 1) så saknas en tillväxtbroms som är av betydelse framför allt i de organ som är aktuella vid MEN 1, dvs bisköldkörtlarna, hypofysen och delar av bukspottkörteln.

Fråga 14 (3p). Vad innebär Knudson's two hit model för inaktivering av tumörsuppressorgener?

Den histologiska undersökningen konfirmerar diagnosen Rathkes cysta, som är en benign förändring.

Fråga 15 (3p). Beskriv utifrån dina kunskaper i histopatologi hur en benign tumör skiljer sig från en malign tumör i växtsätt.

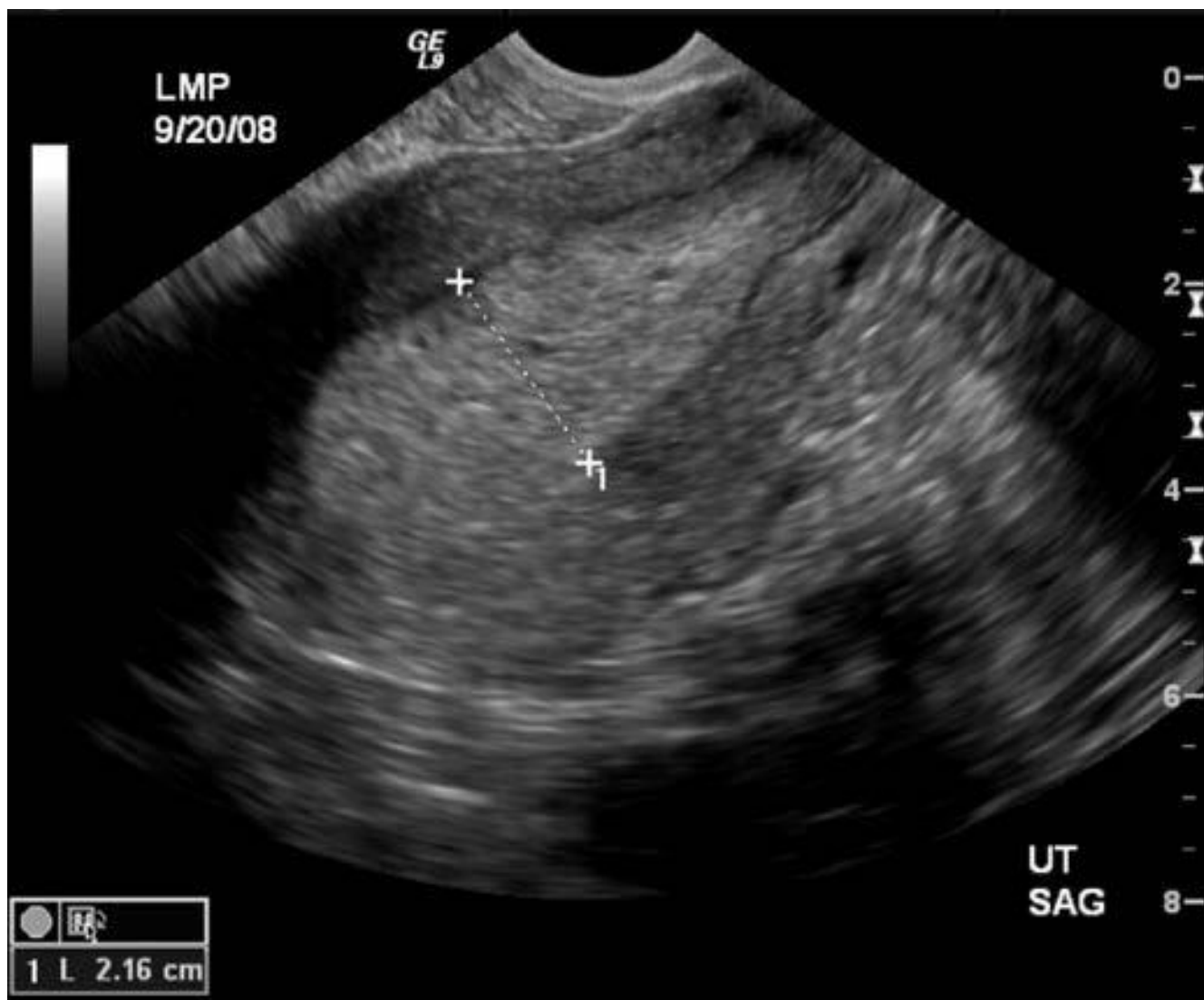
Karin berättar att hon kom i klimakteriet vid 50 års ålder. Menarche vid 12 års ålder. BMI 32. Hon har aldrig varit gravid. Hon hade alltid lite oregelbundna menstruationer. Under en kort period tidigare i livet använde hon p-piller. Hon har inte använt någon behandling mot klimakteriesymptom men har tagit vaginalt östradiol mot torra slemhinnor. Periodvis i lite högre dos än vad som rekommenderats. Hon röker av och till men försöker att sluta helt.

Du går vidare med att gyn-undersöka Karin och undersöka hennes uterus med ultraljud. Innan undersökningen funderar du på om det är några prover som behöver tas i samband med undersökningen.

Fråga 16 (1p). Vilket/vilka prover överväger du? Motivera.

Du undersöker Karin och finner atrofiska slemhinnor i vagina. Liten mängd blodtillblandad flytning. Portio/cervix ua. Du tar ett cytologprov. Helt normala palpationsfynd.

Du går vidare med ultraljudsundersökning och får följande bild. Endometriet (mellan kryssen i bilden) är 22 mm (normalt hos en postmenopausal kvinna <5mm).



Fråga 17 (2p). Tolka ultraljudsfyndet och motivera.

Fråga 18 (2p). Finns det något i anamnesen som stärker dina misstankar?

Då Karin har fetma, har haft glesa menstruationer och inte varit gravid tillhör hon en riskgrupp. Vidare verkar hon ha överdoserat sin östrogenbehandling. Karin har tagit vaginalt östradiol 3-4 ggr i veckan (rekommenderad dos 2 ggr/vecka) det senaste året.

Fråga 19 (4p). Förklara hur och varför den höga dosering som Karin använt kan ge upphov till ett förtjockat endometrium.

Karins överdoserade vaginala östradiol medför att hon får en dos som motsvarar peroral behandling men utan det nödvändiga gestagentillägget.

Fråga 20 (3p). Förklara på vilket sätt detta gestagen-tillägg motverkar endometrieproliferation.

Eftersom du hittat ett förtjockat endometrium går du vidare med en endometriebiopsi för att undersöka om Karin har endometriecancer. Du skickar materialet till patologen för histopatologisk undersökning. Du får svaret "högt differentierat endometrioit adenocarcinom med växt ytligt i endometriet men inte i cervixslemhinnan".

Fråga 21 (2p). Vad betyder/innebär detta svar?

Tumören utgår från körtelcellerna i endometriet, de har stor likhet med de normala cellerna, samt har en begränsad anatomisk utbredning. Det blir allt vanligare att det histopatologiska diagnossvaret kompletteras med tumörbiologiska och molekylära analyser. Vid endometriecancer är överaktivering av signalproteinet Akt (PKB) vanlig.

Fråga 22 (3p). Redogör för några vanliga orsaker till överaktivering av Akt i cancerceller.

Du är AT-läkare på Kolmårdens vårdcentral. Karl-Erik, 77, söker dig pga att han under sista månaderna "haft bekymmer med vattenkastningen". Karl-Erik bor tillsammans med hustrun och paret har tre vuxna barn. Han är pensionerad lantbrukare. Aldrig rökt. Opererades pga gallstensbesvär på 70-talet (cholecystectomi) men har i övrigt hållit sig frisk. Använder inga läkemedel regelbundet.

Fråga 23 (1,5p). Vilka orsaker kan du tänka dig till patientens besvär? Nämn minst 3 st vanliga/relevanta orsaker?

Fråga 24 (2p). Hur vill du fördjupa anamnesen? Motivera!

Fråga 25 (1,5p). Hur undersöker du patienten (med hänsyn till anamnes och på plats i ditt mottagningsrum alltså)?

Karaktär/duration av patientens besvär: Det framkommer att han de senaste 4-5 månaderna haft svagare stråle än vanligt samt behöver gå på toaletten 2-3 gånger varje natt. Ingen sveda eller värk. Har aldrig tidigare haft infektioner i urinvägarna såvitt han vet.

Allmänsymtom: Ingen feber. Äter med god aptit. Ingen viktnedgång. Dricker som vanligt, ingen ökad törst.

Hereditet: Kan på rak arm inte säga om det förekommit cancer i prostata/urinvägar i släkten. Hade en faster med diabetes, hon dog av hjärtinfarkt i 70-årsåldern.

STATUS

Buk: Mjuk och oöm utan resistenser.

Prostata/PR: Prostata svårpalperad, uppfattas som symmetriskt förstorad, svårt att känna mittfåran, ingen säker palpabel knöl. Rektalslemhinnan palperas homogen utan tumörmisstänkta förändringar. Inget blod eller slem på handsken.

Hjärta: Regelbunden rytm, frekvens c:a 80, inga biljud.

Lungor: Auskulteras med liksidiga andningsljud. Ingen dämpning.

Lymfkörtlar: Palperas cervicalt, occipitalt, paraclaviculärt, axillärt och inguinalt utan resistenser.

Du funderar på att komplettera med några labprover.

Fråga 26 (2p). Vilka labprover vill du i första hand kontrollera (med provtagning på vårdcentralen)? Motivera kort varför du vill ta varje prov.

Du kompletterar med blod- & urinprover. Urinodling har skickats till mikrobiologen. Du har även fått svar på nedanstående prover:

Analys	Resultat	Referens	Enhet
P-CRP	22	<10	mg/L
B-Hemoglobin	139	134-170	g/L
B-LPK	7,8	3,5-8,8	10 ⁹ /L
B-TPK	332	140-350	10 ⁹ /L
P-Kreatinin	77	60-105	µmol/L
B-glucos	8,2	Icke-fastande: 4,2-10,9	mmol/L
U-Leukocyter	0	0	arb enh
U-Protein	0	0	arb enh
U-Nitrit	Neg	Neg	
U-Erytrocyter	0	0	arb enh
U-Glukos	0	0	arb enh
P-PSA	103	<3 (arbiträrt)	µg/L

Som tillägg har man också besvarat "PSA-kvot" 0,08 och angivit att "detta är ett lågt värde".

Fråga 27 (1p). Vad är PSA och vad menas med PSA-kvot?

Fråga 28 (2p). Hur tolkar du övriga prover?

Fråga 29 (1p). Vad misstänker du i första hand vara orsak till patientens besvär?

Proverna, anamnesen samt dina undersökningsfynd gör att du misstänker cancer i prostata. Du beslutar dig för att gå vidare och remitterar till urologiska kliniken och där utreds Karl-Erik med palpation per rectum, transrectalt ultraljud, ultraljudsvägledda biopsier från olika delar av prostata.

Du har nu avslutat din AT-tjänst och arbetar sedan en månad som underläkare på Onkologens avdelning. Ni går rond och något överraskande stöter du på samme Karl-Erik i ett enkelrum på avdelningen. Enligt sjuksköterskan ligger han inne för "palliativ strålbehandling mot metastaser i ryggen". Vid journal-läsning framkommer att Karl-Erik sista månaden haft svår värk i ländryggen utan någon naturlig förklaring, och att man från vårdcentralens sida beställde en DT-helrygg som påvisade multipel skelettmetastasering med komprimerade kotkroppar på flera nivåer. Även lungorna har röntgats och man har konstaterat talrika nodulära förändringar med diametrar mellan c:a 5-25 mm. Prostatabiopsierna via urologiska kliniken har besvarats och det finns en klar cancertumör i prostata med "Gleason score 9-10". Karl-Erik bedöms lida av prostatacancer med metastasering till lungor och skelett.

Karl-Erik och hans familj vill ha ett samtal med dig under dagen. Bland annat undrar de vad orsakerna är till att Karl-Erik har drabbats. Du svarar patienten och närstående att det finns både ärftliga faktorer och miljöfaktorer som sannolikt är viktiga. Du har en läkarstuderande med dig och ni diskuterar efter mottagningsbesöket.

Fråga 30 (3p). Vilken typ av forskningsstudier har gjorts för att kunna påvisa betydelsen av olika miljö/ytte/omgivningsfaktorer vid uppkomst och utveckling av cancer? Ange några principiellt olika upplägg på sådana studier. Du får använda medicinska termer, behöver alltså inte förklara så att Karl-Erik förstår.

Karl-Erik undrar mer specifikt över detta med "DNA-skador". Han har läst på en del om cancer och har förstått att det finns olika typer av gener som kan vara inblandade i cancer. Man brukar principiellt tala om åtminstone tre olika huvudtyper av "cancergener", som genom att skadas kan bidra till uppkomst av tumörer.

Fråga 31 (4p). Vilka är dessa huvudkategorier av gener och hur bidrar genetiska förändringar i dem till uppkomst och utveckling av en tumör? Du får använda medicinska termer, behöver alltså inte förklara så att Karl-Erik förstår.

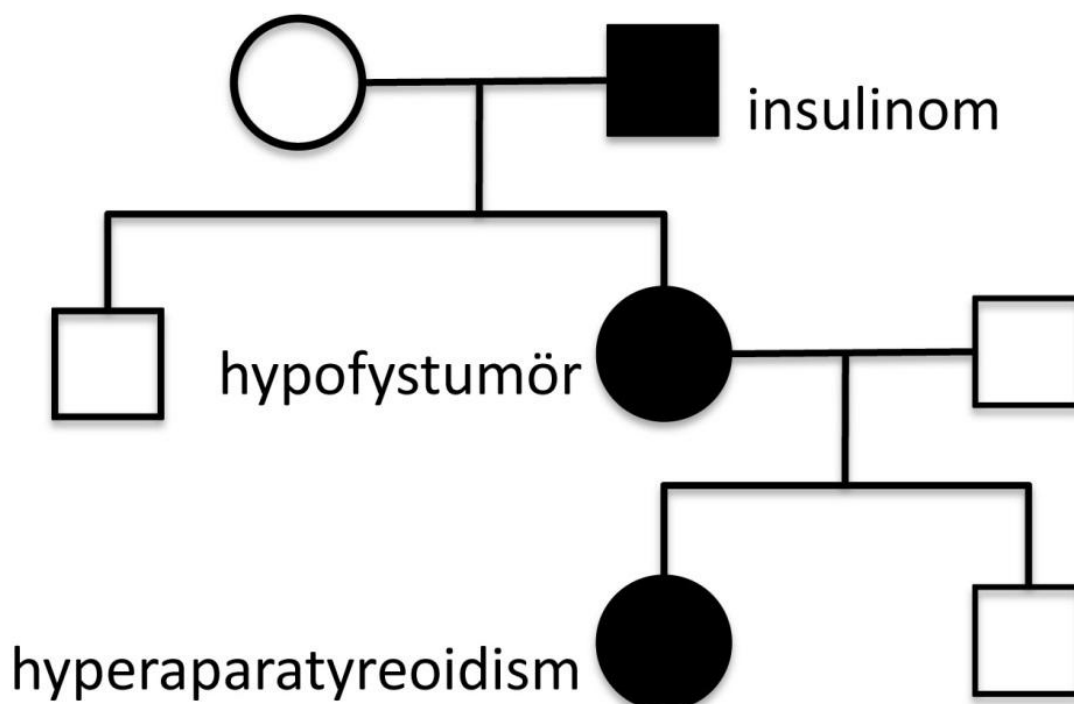
Karl-Erik har också en fråga som rör metastaserna/dottertumörerna. "Varför/hur har sjukdomen fått spridning utanför prostata-körteln" frågar han dig.

Fråga 32 (3p). Vilka egenskaper behöver en tumörcell förvärva för att den skall metastasera? Du får använda medicinska termer.

Anja har Turners syndrom. Ibland yttrycks fragment av Y-kromosomen vid Turner syndrom och dessa kvinnor riskerar att utveckla maligna tumörer i ovarierna (gonadoblastom) varför rekommendationen ofta blir profylaktisk operation. Som tur var hade Anja inget Y-fragment.

Fråga 33 (3p). Ovarialcancer kan ibland uppträda i andra ärftliga former. Diskutera vilka gener man känner till och hur kliniska förloppet/ärftlighetsgången ser ut.

Du utreder Johanna, 24 år, för misstanke om primär hyperparathyroidism. MEN1 har diskuterats. Johannas mamma har behandlats för en GH-utsöndrande hypofystumör och hennes morfar har behandlats för insulinom. Vid genetisk rådgivning med Johanna kommer man fram till släkträdet nedan.



Fråga 34 (2p). Utifrån släkträdet, vilken ärftlighetsgång är den troligaste. Motivera!

Vi antar nu att den bakomliggande genetiska orsaken i Johannas fall beror på fel i en gen och att nedärvingen är autosomt dominant.

Fråga 35 (3p). Förklara begreppen tumörsuppressorgen och (proto)onkogen. Är den defekta genen i Johannas fall en tumörsuppressorgen eller (proto)onkogen? Utgå från släkträdet (inte från vad du vet om genen som är muterad hos patienter med MEN 1!) och motivera ditt svar!

Man vet dock att det är inaktiverande mutationer i tumörsuppressorgen MEN1 som leder till syndromet MEN1.

Fråga 36 (1p). Johanna har redan 2 barn och skulle gärna få ett barn till. Hur stor är risken att alla 3 barnen skulle ärva den muterade genen?

MEN 1 går att screena för genom ett enkelt blodprov, vilket kan göras även på barn. Johanna frågar dig vid ett återbesök om inte hennes barn borde screenas.

Fråga 37 (2p). Vilka allmänna aspekter vad gäller genetisk rådgivning bör beaktas? Diskutera även etiska aspekter vad gäller screening av barn för ärftlig sjukdom med särskilt fokus på MEN 1.

Neoplasi. Svar.

Svar 1 (2p). Mammografi- och ultraljudsundersökning med samtidig cytologisk provtagning. **Mål:** S2: C5. LMT4: C18.

Svar 2 (2p). Cytologprovet färgas så att cytoplasma och cellkärna blir synliga. Cellkärnorna variation i storlek och form bedöms, vilket ger ett mått på atypi. **Mål:** S2: C1, C5.

Svar 3 (4p). Barnafödande och amning är förenat med minskad risk för bröstcancer på längre sikt, liksom sen menarche och tidig menopaus. Omfattningen av endogen, liksom exogen, exposition för kvinnliga könshormon anses vara en förklarande faktor då dessa hormoner är viktiga för bröstparenkymets tillväxt och vid ökad cellomsättning kan man räkna med ökad mutationsfrekvens. Reparerade DNA-skador ökar risken för cancerutveckling och särskilt vid hereditär bröstcancer, då oftast någon DNA-reparationsgen är drabbad, är riskökningen avsevärd. Fetma postmenopausalt ökar risken då fettvävnaden bildar östrogen. **Mål:** LMT4: C18, C27, C44.

Svar 4 (1p). Kirurgen syftar till att avlägsna maligna förändringar i möjligaste mån. Ett viktigt syfte är stadiebestämning, vilket är viktigt för beslut om fortsatt behandling. **Mål:** LMT3. LMT4: C37.

Svar 5 (4p). Lena hade den vanligaste sortens bröstcancer med utgångspunkt i det proximala gångsystemet och att patologavdelningen idag graderar tumörerna på ett standardiserat sätt med avseende på tubulär struktur, kärnatypi o mitosfrekvens. Tillväxtfaktorreceptorn HER2 är ibland överuttryckt och i samband med detta är genen oftast amplifierad. Andra vanliga cancertyper i bröstet är lobulär och tubulär cancer. **Mål:** LMT3. LMT4: C18.

Svar 6 (2p). Lenas tumör uttryckte receptorer för östrogen. Detta är en indikation på att någon form av endokrin behandling kan minska återfallsrisken. Cancerns stadium är också viktig för återfallsrisken och tillägsbehandling med cytostatika minskar risken. Postoperativ strålbehandling minskar risken för lokoregionala recidiv. **Mål:** LMT4: C37

Svar 7 (2p). Syftet med behandlingen med aromatashämmare är att hindra att östrogen stimulerar cancerprogress. Hämmningen av aromatas motverkar omvandlingen av androgener till östrogener. **Mål:** LMT1. LMT4: C37.

Svar 8 (2p). En mindre subpopulation av HER2-positiva celler, som inte upptäcktes vid primärdiagnosen, kan ha vuxit till sig under tillägsbehandlingen (primär resistens) eller alternativt har en del cancerceller förvärvat resistens mot behandlingen genom att successivt överuttrycka HER2 som gett upphov till en östrogenoberoende väg till tillväxt. **Mål:** LMT4: C37, C44.

Svar 9 (3p). EMT innebär att epitheliala celler förvärvat egenskaper som normalt innehas av mesenkymala celler, t ex fibroblaster. Vissa embryonala transkriptionsfaktorer som reglerar EMT kan komma till uttryck i cancercellerna genom en kombination av genetiska och andra molekylära förändringar (onkogener, mikroRNA) samt cancercellernas samspel med stromala celler, vilket tar sitt uttryck i utbyte av olika tillväxtfaktorer. Några tecken på att cancerceller genomgår EMT är nedreglering av E-cadherin och förändrat uttryck av komponenter i cytoskelettet (t ex är uttryck av vimentin en egenskap hos mesenkymala celler). Genom EMT kan cancercellerna lättare överleva som frigjorda, mer lättrorliga celler, som i sin tur underlättar invasiv växt och invasion av kärl. **Mål:** LMT3. LMT4: C44.

Svar 10 (1p). Eftersom metastasen är HER2-positiv är en behandling specifikt riktad mot HER2 lämplig. Lena erbjuds behandling med antikroppar riktade mot HER2 (Trastuzumab/Herceptin) i kombination med cytostatika. Lena behandlades postoperativt med FEC, som är en kombination av cytostatika inom grupperna alkylere, topoisomerashämmare och antimetaboliter. **Mål:** LMT4: C37.

Svar 11 (1p). Mitoshämmare. **Mål:** LMT4: C37.

Svar 12 (1p). Större proteiner som antikroppar kan normalt inte passera blod-hjärn-barriären. **Mål:** LMT2. LMT3.

Svar 13 (2p). Båda könen drabbas. Åtminstone en förälder är drabbad. Ett barn har 50% risk att ärva sjukdomsgenen om en förälder är drabbad (och den andra frisk). **Mål:** S1.

Svar 14 (3p). Den innebär att två genetiska händelser måste äga rum för att genens funktion skall inaktiveras. Den första mutationen ärver man (i familjära fall) eller så förvärvar man den under livet (i sporadiska fall). Därefter inaktiveras den andra icke-muterade allelen via olika genetiska mekanismer (t ex non-disjunction, deletion, punktmutation) och då har den drabbade cellen ingen normalt fungerande genkopia kvar och cellens tillväxtkontroll, förmåga att gå i apoptos etc försvinner och cellen börjar proliferera okontrollerbart. **Mål:** LMT4: C44.

Svar 15 (3p). Benign är en godartad tumör som inte sprider sig, till skillnad från en malign tumör. En benign tumör kan likväl orsaka skada genom att den kan växa in i omkringliggande vävnader och organ. **Mål:** Saknas.

Svar 16 (1p). Cytologprov. Infektionsprov typ klamydia inte rimligt. Endometriebiopsi ger ett extra plus. **Mål:** LMT4: C18.

Svar 17 (2p). Ett klart förtjockat endometrium måste inge misstanke om hyperplasi eller cancer då den postmenopausala kvinnan saknar egen hormonaktivitet för att stimulera endometrietillväxt i denna grad. **Mål:** LMT4: C18.

Svar 18 (2p). 0-para (dvs 0 födslar, har även hört uttrycket nulliparös, red anm). Enbart kort period med p-piller (skyddar). Fetma. Glesa (anovulatoriska?) menstruationer. Överdoserat östrogen. Då Karin har fetma, har haft glesa menstruationer och inte varit gravid tillhör hon en riskgrupp. Vidare verkar hon ha överdoserat sin östrogenbehandling. Karin har tagit vaginalt östradiol 3-4 ggr i veckan (rekommenderad dos 2 ggr/vecka) det senaste året. **Mål:** LMT4: C18.

Svar 19 (4p). Karin har överdoserat sin östrogenbehandling (hon "har fått i sig" lika mycket östradiol av sin överdosering som man skulle få vid per oral östrogenmedicinering). Detta har lett till en ensidig stimulering av proliferationen i endometriet eftersom inget gestagen eller naturligt progesteron har tillförts. Östrogen signalerar via nucleära receptorer. Östrogenet diffunderar in i cellen, binder sig till receptorn som dimeriserar med annan ER, aktiverar co-aktivatorer och binder in på estrogen responsive elements direkt på DNAt. Detta leder till transkription av genen. **Mål:** LMT4: C18, C39.

Svar 20 (3p). Hade man tillsatt gestagen hade detta motverkat östrogeneffekterna via nedreglering av ER samt induktion av enzymer som metaboliserar östradiol till mindre aktiva östrogenformer. **Mål:** LMT4: C18, C39.

Svar 21 (2p). Adenocarcinom innebär att canceren har sitt ursprung i körtelcellerna i endometriet. Termen högt differentierad är tumörens gradering dvs den har stora likheter med det normala endometriet och därmed bättre prognos. Med ytlig växt i endometriet enbart i endometriet och inte i cervixslemhinnan är exempel på stadiindelning, dvs tumören har en begränsad anatomisk utbredning. **Mål:** LMT4: C18.

Svar 22 (3p). Aktiverande mutation i PI3-K genen. Inaktivering av tumörsuppressorn PTEN (mutation, gendeletion). Överuttryck av tillväxtfaktorreceptorer som aktiverar PI3-K M fl. **Mål:** LMT3. LMT4: C39, C44.

Svar 23 (1,5p). Inflammation/infektion (cystit, prostatit, pyelonefrit, glomerulonefrit etc), benign prostatahyperplasi, malignitet (prostata, urinvägar). För full poäng skall inflammation/infektion, benign prostatahyperplasi samt malignitet i prostata och urinvägar finnas med. **Mål:** LMT4: C18, C25.

Svar 24 (2p). Karaktären på urinvägsbesvär: Sveda/värk? Attackvis smärta eller molvärk? Ökad miktionsfrekvens? Strålen (svagare)? Efterdropp? Läckage/inkontinens? Dryck? Hur mycket kissar han? Allmänsymtom: Feber, viktnedgång, trötthet. Naturalfunktioner i övrigt; avföringsvanor? Aptit/matleda? Buksmärta? Hereditet? Tidigare UVI? **Mål:** LMT4: C18.

Svar 25 (1,5p). Noggrann allmän undersökning. Buk, per rectum palpation, yttre genitalia, auskultera lungor och hjärta, palpera lgll. **Mål:** LMT4: C18.

Svar 26 (2p). Urinsticka, odling (infektion?), blodstatus (anemi/blödning?), CRP/SR (infektion/inflammation?), s-kreatinin (njurfunktion?), PSA (prostataförstoring/malignitet?), b-glukos (diabetes-relaterad polyuri?). **Mål:** LMT4: C18, C25. S2: C6.

Svar 27 (1p). PSA är ”prostata-specifikt antigen”, ett proteas som utsöndras av prostata. Det har hög specificitet för själva organet prostata men är ospecifikt gällande orsaken till prostataförstoringen/sjukdomen. Akut infektion i urinvägar/prostata ger oftast en övergående PSA-stegring. Ett lätt-måttligt kroniskt förhöjt PSA kan tyda på såväl benign prostatahyperplasi som malignitet i prostata. PSA-kvoten är kvoten mellan fritt och proteinbundet PSA i plasma. Av oklar anledning är det vid prostatacancer vanligen en större del proteinbundet PSA dvs en låg kvot talar för malignitet även i de fall total-PSA bara är lätt förhöjt. Statistisk ökar låg kvot risken för att en stegring kan vara tumörrelaterad men man kan även få en låg kvot vid infektion/inflammation. **Mål:** LMT4: C18. S2: C4.

Svar 28 (2p). Urinvägsinfektion är osannolik pga neg leukocyturi och neg nitrit. CRP 22 är ospecifikt men tyder på någon form av inflammation eller lindrig infektion i kroppen. **Mål:** LMT4: C18, C25. S2: C6.

Svar 29 (1p). Sammantaget misstänker du cancer i prostata. **Mål:** LMT4: C18, C25. S2: C6.

Svar 30 (3p). Studier av geografiska skillnader i cancerincidens; Migrationsstudier visar att en population adopterar den nya platsens cancermönster; Exponering för omgivningsfaktorer ger ökad cancerisk (epidemiologi); tvillingstudier; olika cancerisk om olika exponering (uppväxtmiljö); experimentella undersökningar på försöksdjur som exponerats får en ökad förekomst av cancer. **Mål:** LMT4: C44.

Svar 31 (4p). Man brukar principiellt tala om åtminstone tre olika huvudtyper av ”cancergener”, som genom att skadas kan bidra till uppkomst av tumörer:

Proto-onkogener: Stimulerar cellproliferation Racker med ”one hit” – proliferation/”gasen“;

Tumörsuppressorer. Negativ reglering av cellproliferation. Bägge alleler måste inaktiveras/skadas/förloras. ”Bromsen” Guardian gener alternativt reparationsgener. DNA reparationsförmågan är försämrad pga mutation/förändring vilket resulterar i en ökad förekomst av mutationer och då ökar sannolikheten att proto-onkgener och tumörsuppressorgener muteras, som då driver på proliferation (om svaret verkar oklart så såg det ut så här i ”facit”, red anm). **Mål:** LMT4: C44.

Svar 32 (3p). Egenskaper för metastasering:

- Invasivitet/migrationsförmåga, genetiska förändringar eller ändrad expression av gener som gör att cellerna kan växa igenom basalmembran för hämatogen eller lymfatisk (eller direkt) spridning.
- "Homing" i metastasorganet, eller att tumörcellerna "fastnar" rent fysiskt i små kapillärer.
- Angiogenes. **Mål:** LMT4: C44.

Svar 33 (3p). Ärftlig ovarialcancer utgör 5-10 % av alla fall med ovarialcancer och är kopplade till mutationer i BRCA1 och BRCA2 (och i viss mån till DNA reparationsgener – Lynch syndrom). Sjukdomen uppvisar Generna nedärvs ett autosomt dominant nedärvningsmönster (släkträd) och generna karakteriseras som tumörsuppressorgenerna och inaktiveras enligt den s k two-hit hypothesis.

Generna i sig är inte dominanta eller recessiva, utan ärver du en muterad kopia är du genbärare, men sannolikheten att du skall inaktivera den andra "friska" allelen under en livstid är ganska stor, vilket resulterar i att båda genkopiorna är muterade och inaktiva, genens funktion försvinner. Så när man studerar ärftligheten i ett släkträd ser mönstret dominant ut, men på gennivå måste båda allelerna vara inaktiverade, dvs en recessiv verkan (från senare text, ej del av svar: Kliniska misstanken för ärftlig ovariecancer är stor om 2 förstags släktingar (mor, syster) insjuknat eller att de fått bröstcancer i unga år, red anm). **Mål:** LMT4: C18, C44.

Svar 34 (2p). Nedärvningen verkar vara autosomt dominant. Ett dominant anlag är ett begrepp inom genetik som innebär att det för vissa egenskaper räcker med att en individ fått ett arvsanlag från den ena föräldern för att egenskapen skall visa sig. Motsatsen är ett recessivt anlag, som "viker sig" för ett dominant anlag och därmed bara visar sig om det ärvs från båda föräldrarna. Eftersom alla kön kan drabbas är nedärvningen inte könsbunden utan autosomal. **Mål:** LMT1.

Svar 35 (3p). (Proto)onkgen; mutationer eller förändrad expression stimulerar proliferation. Det räcker med förändring i den ena allelen.

Tumörsuppressorgener; mutation resulterar i inaktivering av genprodukten och motverkar genproduktens tillväxthämmande funktion. Vanligtvis måste båda allelerna inaktiveras. Man ärver en muterad kopia och allelförlust av den friska allelen gör att man bara har den muterade kopian kvar.

I Johannas fall kan man utgående från släkträdet inte dra några slutsatser överhuvudtaget. Den bakomliggande genen kan teoretiskt vara båda (proto)onkogen eller tumörsuppressorgen. **Mål:** LMT1. LMT4: C44.

Svar 36 (1p). Risken att alla 3 barnen skulle ärva genen är $0,5 * 0,5 * 0,5 = 12,5\%$. **Mål:** LMT1.

Svar 37 (2p). Vad gäller genetisk rådgivning behöver patienten informeras om vilken risk som finns att föra anlaget vidare till sin avkomma, att det finns risk för feldiagnostik och om screeningen redan görs i fosterstadiet att fostret kan aborteras.

Allmänt känns det bara meningsfullt att screena om man har något vettigt att erbjuda som behandling. Johannas familjeanamnes visar att man kan leva länge efter behandlingen av olika tumörer. Vad gäller MEN 1 rekommenderas alltså att screena även barn då man med rätt diagnostik och behandling kan leva ett bra liv. Tumörerna uppstår dock vanligtvis inte innan man är 10 år gammal. **Mål:** LMT3.

Vetenskapligt förhållningssätt

- kritisk granskning, vetenskaplig evidens

Frågor täcker följande mål:

Kursmål Stadium 2 (S2):

A. Vetenskapligt förhållningssätt och lärande:

Efter genomgången kurs skall studenten kunna

3. kritiskt värdera och sammanställa data från olika medicinska informationskällor
4. analysera principer för evidensbaserad medicin

Övriga mål S2:

Kursmål utan närmare specifikation (S2: UNS).

Lärandemål termin 1 (LMT1):

Ej specificerade.

Lärandemål termin 2 (LMT2):

Ej specificerade.

Lärandemål Termin 4 (LMT4):

A. Vetenskapligt förhållningssätt och lärande:

Kompetensmål för teoretiska kunskaper:

Nivå 1: Beskriva/Identifiera

1. Hur man med epidemiologisk metodik kan studera hälsoeffekter orsakade av olika exponeringar

Nivå 2: Förklara/Analysera/Relatera

2. Granska och värdera vetenskapliga artiklar

Kompetensmål för färdigheter

Nivå 1: Utveckla och träna

4. Vetenskaplig studiedesign

Nivå 2: Kunna tillämpa/genomföra

5. Inhämta och sammanställa relevant vetenskaplig kunskap.

Övriga mål:

Föreläsning "Gränsvärden för kost – sanna eller inte?" (FÖ).

Basgrupp "Risk och nytta" (BG).

Frågor hämtade från:

Fråga 1-3: Rest HT-11; Q29-31.

Fråga 4-8: Ordinarie VT-12; Q28-32.

Fråga 9-10: Rest VT-12; Q26-27a.

Fråga 11-17: Ordinarie HT-12; Q8, 25-26, 32-33, 36-37.

Fråga 18-26: Rest HT-12; Q10-13, 22-23, 31-33.

Fråga 27-33: Ordinarie VT-13; Q25-29, 39-40.

Fråga 34-38: Rest VT-13; Q9, 14, 19-21.

Fråga 39-44: Ordinarie HT-13; Q22-24, 37-39.

Fråga 45-51: Rest HT-13; Q5-7, 15-16, 31-32.

Vetenskapligt förhållningssätt. Frågor.

Du vet ju att det finns gränsvärden framtagna för flera hormonstörande ämnen, som svenska myndigheter och producenter måste förhålla sig till vid kontroll av varor och livsmedel, och att stränga regler finns för att förhindra att exempelvis fisk som innehåller förhöjda halter av Persistent Organic Pollutants (POP) (kunskap om POP ingår ej numera i T4, red anm) exporteras. Men ändå har du hört att sådan fisk får saluföras i Sverige.

Fråga 1 (2,5p). Varför får fisk som innehåller för höga koncentrationer av POP säljas i Sverige? Motivera ditt svar.

Däremot rekommenderas barn, både flickor och pojkar, kvinnor i barnafödande ålder, gravida och ammande att inte äta fisk som kan innehålla höga halter dioxin och PCB oftare än 2-3 gånger per år. Det gäller strömming, vildfångad (inte odlad) lax och öring från Östersjön, Vänern och Vättern, sik från Vänern och röding från Vättern. Dioxin och PCB lagras i fettväven under flera år. Därför är det bra att utsättas för så lite dioxin och PCB som möjligt under uppväxten. När man är gravid eller ammar förs ämnena över till barnet via moderkakan och bröstmjölken, vilket kan påverka barnets utveckling. Med tanke på de relativt låga nivåerna av Cd såväl som POP:ar i omgivningsmiljön är du lite förvånad över att hormonstörande ämnen anses som ett så viktigt problem. Men i de artiklar du läser vidare i ser du att det kanske inte är så ofarligt ändå.

Fråga 2 (4p). Hur går processen till vid framtagande av gränsvärden i livsmedel? Vad innebär begreppen TDI, TWI och ADI?

Du börjar t o m fundera på om du inte borde starta upp en studie tillsammans med några kollegor för att studera detta orsakssamband. Du drar dig till minnes dina epidemiologi-kunskaper från din utbildning och minns att det finns olika sätt att lägga upp sådana studier.

Fråga 3 (4p). Beskriv upplägget av en kohortstudie respektive en fall-kontrollstudie med syftet att studera ett ev. orsakssamband mellan något hormonstörande ämne i omgivningsmiljön och något av ovanstående nämnda hälsoeffekter bland barn.

Studien av Julin et.al en viktig pusselbit i evidenssamlandet kring kadmiums hälsoeffekter. Epidemiologiska studier utgör en viktig del av evidenssamlandet och epidemiologiska studier kan läggas upp på olika sätt. Studien av Julin et.al är en så kallad kohortstudie av prospektiv karaktär.

Fråga 4 (3p). Ge en kort generell beskrivning av hur kohortstudier kan läggas upp.

Studien av Julin et.al bygger på en enkätundersökning om matvanor som 55 987 kvinnor i Uppsala och Västmanland fick svara på 1987. Forskarna räknade sedan ut hur mycket kadmium kvinnorna fick i sig via maten med utgångspunkt från kadmiuminnehållet i varje enskilt livsmedel som de åt. Under den 12-åriga uppföljningstiden kunde forskarna observera 2 112 fall av bröstcancer som inträffade efter klimakteriet.

Det av forskarna uppskattade och energi-intagsjusterademedelintaget av kadmium i kohorten var 15 microgram/dag \pm 3,2 SD (standardavvikelser).

Fråga 5 (2p). Vad visar standardavvikelsen (SD) i studien av Julin et.al?

I studien av Julin et.al delades de deltagande kvinnorna in i tre grupper efter hur hög deras dagliga kadmiumexponering var. De tre grupperna var < 13 microgram/dag, mellan 13-16 microgram/dag och > 16 microgram/dag i kadmiumintag. Detta gjordes i syfte att jämföra bröstcancerincidensen mellan de tre kadmiumexponeringsnivåerna. Resultaten från studien visade bland annat följande för jämförelsen mellan incidensratsskillnaden (RR rate ratios) i den högst exponerade gruppen mot den lägst exponerade gruppen. RR = 1,21 (95% CI, 1,03-1,36) CI= konfidensintervall (confidence interval). Som forskare måste man ibland göra en populärbeskrivning av sina resultat.

Fråga 6 (2p). Formulera en populärbeskrivning av resultaten ovan från Julin et.al.

I alla vetenskapliga studier formuleras en nollhypotes och en alternativhypotes och den statistiska hypotestestningen ger svar på vilket stöd undersökningsresultatet ger åt hypoteserna som formulerats, dvs. är beläggen (evidensen) för nollhypotesen i insamlade data så svaga att den kan förkastas till förmån för alternativhypotesen.

Fråga 7a (2p). Formulera nollhypotes och alternativhypotes till den av författarna angivna frågeställningen.

Fråga 7b (2p). Förklara hur 95% CI kan användas för att dra slutsatser kring RR i ovan exempel från artikeln av Julin et.al.

Den biologiska förklaringsmekanismen som forskarna tänker sig i sin studie är att kadmium, genom att härma (mimic) östrogen på så sätt att det binder till såväl den nukleära östrogenreceptorn-alfa som till membranbundna östrogenreceptorer stimulerar tillväxt av östrogenreceptorpositiva bröstcancer-celler.

När det gäller utvärderingen av forskarnas studie måste man ta hänsyn till att andra faktorer än kadmium kan påverka den biologiska förklaringsmekanismen som forskarna tänker sig och därför måste dessa faktorer tas med i utvärderingen/tolkningen av resultaten. Fetma: fettvävnad är en källa till endogen östrogenproduktion hos postmenopausala kvinnor. Användandet av P-piller, postmenopausala hormontillskott, ålder för menarke, ålder för menopaus, antal barn kvinnan fått, ålder vid första barnet. Alla dessa faktorer påverkar den totala östrogendosen kvinnan utsatts för.

I studien har forskarna justerat för några av dessa faktorer t.ex. fetma (genom BMI-mätning). En sådan justering gör man om man tror att faktorn är en confounding-faktor.

Fråga 8 (2p). Hur ska man resonera kring fetma (BMI) i studien för att det ska vara en confounding-faktor?

Kommunen har låtit undersöka marken vid ett nedlagt sågverk med doppningsanläggning i ett mindre samhälle i kommunen. Man impregnerade virke med pentaklorfenol, som innehåller dioxin som biprodukt. De högsta halterna av dioxin som påvisades vid mätningarna ligger på tiotusentals ng TEQ/kg med en maxhalt på 190 000 ng TEQ/kg TS (torrsubstans) (TEQ ej nämnt på T4, red anm).

TDI-värdet för dioxin är 2 pg TEQ/kg kroppsvikt. Små barn har ett överintag på 3-4 pg TEQ/kg kroppsvikt. Enligt Naturvårdsverkets riktlinjer får endast 10 % av TDI-värdet för dioxin komma via exponering från förorenade områden. Därför måste intagsberäkningar utföras på hur mycket exempelvis jord ett barn kan äta utan att TDI-värdet överskrids. Det finns även andra gränsvärden som ibland anges när det gäller intag av olika ämnen. Dessa är TWI och ADI.

Fråga 9 (3p). Vad betyder TDI, TWI och ADI? En tydlig förklaring av begreppen krävs. Ge även andra exempel på när dessa gränsvärden används.

Fråga 10 (1p). En exponering för dioxin eller andra liknande xenobiotika kan ge helt olika toxiska effekter hos olika arter. Exempelvis påverkas inte människor på samma sätt som råttor. Förklara vad som kan vara orsaken till en sådan artspezifisk variation.

I efterhand börjar du fundera på Hugos tidigare bältrosbesvär och en eventuell koppling till hans nu upptäckta KLL-diagnos. Vid en PubMed-sökning hittar du följande studie: The Epidemiology of Herpes Zoster in Patients with Newly Diagnosed Cancer. Habel LA, et. al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 Nov 1. [Epub ahead of print]

Abstract:

BACKGROUND: *Given the limited literature, we conducted a study to examine the epidemiology of herpes zoster (HZ) among newly diagnosed cancer patients.*

METHODS: *We identified adult health plan members of Kaiser Permanente Northern California diagnosed with invasive cancer from 2001-2005. Electronic health records with inpatient and outpatient diagnoses, laboratory tests, and antiviral medications were used to identify HZ diagnoses from 2001-2006. HZ diagnoses and associated complications were confirmed by medical chart review. Treatment with chemotherapy and corticosteroids was used to classify patients by immunosuppression level.*

RESULTS: *Among 14,670 cancer patients, 424 were diagnosed with HZ during follow-up (median 22 months). The incidence of HZ was 31/1,000 person-year (PY) in patients with hematologic malignancies and 12/1,000 PY in patients with solid tumors. The corresponding 2-year cumulative incidence of HZ was approximately 6% and 2%, respectively. Compared to incidence rates of HZ reported in a general US population, the age- and sex-standardized rates of HZ were 4.8 times higher (95% confidence interval (CI), 4.0-5.6) in patients with hematologic malignancies and 1.9 times higher (95% CI 1.7-2.1) in those with solid tumors. HZ risk increased with increasing level of immunosuppression. Among HZ cases, 19% with hematologic malignancies and 14% with solid tumors had HZ-associated pain for at least 30 days. The corresponding numbers for non-pain related complications were 30% and 18%, respectively.*

CONCLUSIONS: *Cancer patients are at substantially increased risk of HZ and among those with HZ, complications are relatively common.*

Fråga 11a (1p). Vilken typ av epidemiologisk studie är detta ett exempel på?

Fråga 11b (2p). I abstractet anges incidensrater som antal fall/personår. Hur har man beräknat antal personår i den här studien?

Fråga 11c (2p). Man beräknade ålder- och könsstandardiserade rater för patientgrupperna vid jämförelsen mot USAs befolkning. Varför gjordes den standardiseringen?

Fråga 11d (2p). Författarnas slutsats blev att man har funnit en tydlig riskökning för cancerpatienter att drabbas av HZ. Denna slutsats drar man av att man fann ganska höga och signifikanta sambandsmått. Vilka siffror i abstractet visar att risken för HZ bland cancerfall jämfört med hela befolkningen är signifikant förhöjd. Motivera.

Livsmedelsverkets råd grundar sig på den samlade vetenskapliga forskningen i världen – även nyare studier och rön prövas förstås. All den samlade vetenskapen värderas för att kunna ge så välgrundade råd som möjligt om mat och näring till den friska befolkningen. När det gäller att värdera olika studier kan man generellt säga att desto mindre osäkerhet som finns i studiens olika delar desto högre evidensvärde eller med andra ord desto bättre kontroll forskaren har på de i studien ingående delarna desto högre evidensvärde. Självklart måste varje studies kvalitet bedömas enskilt.

Fråga 12 (1p). Utifrån dina kunskaper i studiedesign rangordna nedan vanliga studietyper efter evidensvärde. Den studietyp med högst evidensvärde först!

Kohortstudie

Fall-kontroll-studie

Randomiserad klinisk prövning

Tvärsnittsstudie

Interventionsstudie

En annan typ av analys eller studie med mycket högt evidensvärde är meta-analyser.

Fråga 13 (3p). Vad menas med en meta-analys och hur går en sådan till?

I en purfärsk review artikel beskrivs kunskapsläget idag vad gäller forskning kring behandlingsmetoder mot IBS: Halland M, Talley NJ. New treatments for IBS. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2012 Nov 13. Faculty of Health, University of Newcastle, University Drive, Callaghan, NSW 2308, Australia.

Abstract:

IBS is a common disorder that affects approximately 5-20% of the populations of Western countries; the main symptoms are abdominal pain and erratic, altered bowel habits, often accompanied by bloating. Despite an array of available pharmacological and nonpharmacological treatments aimed at a wide variety of gastrointestinal and brain targets, many patients do not report adequate symptom relief. The effect of IBS on an individual can be enormous, and the societal and financial costs overall are high, which is indicative of an unmet need for effective IBS treatments. Intense research efforts are ongoing that range from the development of new molecules for pharmacological therapies to testing the utility of internet technology to facilitate widespread delivery of efficacious behavioural therapy. This Review discusses the latest treatments for IBS, including novel nonpharmacological and pharmacological approaches. We have included estimates of the number needed to treat and the number needed to harm for selected treatments. Emerging and potential future treatments are included, with the data supporting an optimistic view about the future of IBS therapeutics. The ability to optimize therapy by individualizing management whilst also avoiding harm remains the key to achieving the best possible outcomes with currently available therapeutics.

Fråga 14 (3p). Beskriv kortfattat hur en studie för att testa en ny behandlingsmetod för IBS skulle kunna läggas upp.

Fråga 15 (2p). Förklara begreppet Number needed to treat och beskriv hur det används.

Analys	Resultat	Referens	Enhet
B-Hb	174	130-160	g/L
P-Na	154	136-144	mmol/L
CRP	<10	<10	mg/L
P-kreatinin	130	60-100	µmol/L
P-K	4,2	3,5-4,5	mmol/L
B-glukos	4,2	4-6	mmol/L
P-joniserat Ca	1,24	1,18-1,34	mmol/L
Urin-osmolalitet	324	>800	mosmol/L

I ovan tabell med labbsvar finns för varje provsvar ett referensområde angivet. För några prov ligger provsvärderna utanför referensområdesgränserna. Detta får dig att fundera kring hur du ska tolka svaren.

Fråga 16 (2p). Beskriv vad som avses med referensvärden/områden i normalfallet, dvs. om ingen speciell definition anges.

Fråga 17a (1p). Hur stor är risken (sannolikheten) för att en frisk person får ett provsvar som ligger utanför referensområdet?

Fråga 17b (1p). Vad händer med risken för att en frisk person skall få ett abnormt värde, om flera av varandra oberoende analyser görs från samma blodprov? Ge ditt svar utifrån att tre oberoende analyser görs.

Karin opereras med hysterektomi samt bilateral salpingoophorectomi dvs. borttagande av livmoder, äggstockar och äggledare. Endast ytlig cancer i endometriet kunde återfinnas dvs. en Stadium I cancer. Karin är med operation färdigbehandlad. Du noterar att Karin är lite rund om magen och vid närmare penetration av anamnesen framkommer att hon hela livet haft glesa menstruationer och alltid har varit lite rund. Hon undrar nu om detta kan ha påverkat hennes cancer. Karin uppvisar ett antal av de kända riskfaktorer som kunnat kopplas till endometriecancer. I dina samtal med Karin har ni berört dessa riskfaktorer men Karin har själv inte ställt någon specifik fråga om orsaken till sin sjukdom. Men eftersom du är en nyfiken person så har du sökt efter en artikel som kan belysa frågeställningen och hittar artikeln "Body size, Adult BMI Gain and Endometrical Cancer Risk: The Multiethnic Cohort" i Int J Cancer 2010;126(2):409-499.

I tabell 4 i artikeln (se bilagan som du får ha framför dig) (bilaga saknas, red anm) finns resultat från sambandsanalyser avseende flera av Karins, men även andra, riskfaktor. I den ganska komplexa tabellen presenteras sambandet mellan grader av viktökning (från 21 års ålder fram till diagnos), och endometriecancer (läs från vänster till höger), och den modifierande effekten på sambandet från andra kända riskfaktorer (läs uppiifrån och ner).

Fråga 18 (2p). Vilken sammantagen bild ger dig siffrorna avseende sambandet mellan viktökning och cancerutveckling?

Fråga 19 (2p). Ge exempel på siffror i den bifogade tabellen som tydligast visar det sambandet som både gäller resultatets styrka och precision. Motivera ditt val.

Effektmodifiering kan även kallas interaktion och det begreppet används i den bifogade tabellen.

Fråga 20a (2p). Hur identifierar man att en extern faktor utövar effektmodifiering i denna och andra studier av orsakssamband?

Fråga 20b (1p). Vilken av de studerade riskfaktorerna verkar INTE utöva någon modifierande effekt?

Fråga 21 (2p). Om vi förutsätter att Karin tillhör den kategori som har haft en viktökning $\geq 35\%$ under livet, hur har då hennes barnlöshet ytterligare påverkat hennes risk för endometrie-cancer, utifrån de siffror som presenteras i tabellen?

Med positiva tTGak låter du eftergranska biopsier från duodenum som togs vid första undersökningen med gastroskop tre år tidigare. Dessa visade normala förhållanden och du funderar på hur säkert det är att Agnes förhöjda antikroppstiter talar för att han nu utvecklat celiaki. Du använder siffrorna från en studie med 10100 personer där sensitiviteten för tTGak bland de 100 med celiaki är 80% och specificiteten för tTGak är 98%.

Fråga 22 (3p). Genom att använda siffrorna i studien ovan: räkna ut positiva prediktiva värdet för att Agnes förhöjda tTGak talar för att han har celiaki.

Sannolikheten att Agne har celiaki är under 30% och troligen ännu lägre med tanke på att han härstammar från Japan. I en svensk studie (Scand J Gastroenterol.) 2011 Jul; 46(7-8):844-8) presenterades följande tabell:

Table II. Risk of celiac disease among adoptees from abroad compared to native Swedes.

Born region	N	SIR	95 % CI	
Eastern Europe and former Soviet Union	6	2.17	0.78	4.75
Other Asian countries	24	0.47	0.30	0.70
India, Pakistan, and Afghanistan	16	0.61	0.35	1.00
East Asia	4	0.22	0.06	0.58
Southeast Asia	4	0.59	0.15	1.52
South America	11	0.59	0.29	1.04
Chile	3	0.60	0.11	1.76
Other Central and South American countries	8	0.58	0.25	1.15
All	44	0.55	0.40	0.74

Abbreviations: N = observed number of cases; SIR = standardized (according to age, sex, period, and geographical region) incidence ratio; CI = confidence interval Bold type, 95% CI does not include 1.

Fråga 23 (2p). Beskriv och tolka de resultat i tabellen som är applicerbart på Agne och hans risk för celiaki.

Du gör en sökning på MRSA och hittar en intressant artikel: Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2008 Jan;61(1):26-38. Department of Infectious Diseases, Catholic University, Rome, Italy.

Se nästa sida för abstract (red anm)!

BACKGROUND: Current evidence does not provide a clear definition of the association between methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation and previous antibiotic use. A systematic review was performed to determine whether antibiotic exposure is a risk factor for the isolation of MRSA.

METHODS: MEDLINE and EMBASE databases were searched to identify studies published between 1976 and 2007 on the role of antibiotics as a risk factor for MRSA isolation in adult patients. The outcome of interest was MRSA isolation. Summary statistics were risk ratios (RR) comparing MRSA-positive patients to those without *S. aureus* isolation or with methicillin-susceptible *S. aureus* isolation.

RESULTS: Seventy-six studies, including a total of 24 230 patients, met the inclusion criteria. Antibiotic exposure was determined in the 126 +/- 184 (mean +/- SD) days preceding MRSA isolation. The risk of acquiring MRSA was increased by 1.8-fold [95% confidence interval (CI), 1.7-1.9; $P < 0.001$] in patients who had taken antibiotics. The RR for single classes of antibiotics was 3 (95% CI, 2.5-3.5) for quinolones, 2.9 (95% CI, 2.4-3.5) for glycopeptides, 2.2 (95% CI, 1.7-2.9) for cephalosporins and 1.9 (95% CI, 1.7-2.2) for other beta-lactams. Significant heterogeneity was detected among studies. A regression analysis revealed that the heterogeneity was linked to the length of time in which antibiotic exposure was detected before MRSA isolation (more or less than 180 days).

Fråga 24 (2p). I abstract använder man begreppen systematisk review och metaanalys – vad är skillnaden mellan dessa analyser/begrepp?

Fråga 25 (3p). Man diskuterar också heterogenitet (i *length of time in which antibiotic exposure was detected*). Vad innebär detta begrepp? – Ge exempel på andra faktorer som skulle kunna bidra till heterogenitet i denna form av analys.

Fråga 26 (3p). Intern validitet används ibland som begrepp för studiens kvalitet (studiedesign) medan begreppet Extern validitet används för värdering av resultatens relevans/överförbarhet, tillämplighet, generaliserbarhet. Beskriv tre viktiga kriterier för att värdera extern validitet.

Parets son har också en fråga varför man inte testat alla män i förebyggande syfte vad gäller prostatacancer. Du ger honom ett översiktligt svar att för närvarande är det inte så i Sverige, även om det diskuterats i flera omgångar. Efter besöket känner du att du vill kolla upp litteraturen om det kommit några nya forskningsresultat. Du finner en studie publicerad i New England Journal of Medicine.

Andriole GL, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. ; PLCO Project Team. Washington University School of Medicine, St. Louis, USA. N Engl J Med. 2009 26;360(13):1310-9.

BACKGROUND: The effect of screening with prostate-specific-antigen (PSA) testing and digital rectal examination on the rate of death from prostate cancer is unknown. This is the first report from the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial on prostate-cancer mortality.

METHODS: From 1993 through 2001, we randomly assigned 76,693 men at 10 U.S. study centers to receive either annual screening (38,343 subjects) or usual care as the control (38,350 subjects). Men in the screening group were offered annual PSA testing for 6 years and digital rectal examination for 4 years. The numbers of all cancers and deaths and causes of death were ascertained.

RESULTS: In the screening group, rates of compliance were 85% for PSA testing and 86% for digital rectal examination. After 7 years of follow-up, the incidence of prostate cancer per 10,000 person-years was 116 (2820 cancers) in the screening group and 95 (2322 cancers) in the control group (rate ratio, 1.22; 95% confidence interval [CI], 1.16 to 1.29). The incidence of death per 10,000 person-years was 2.0 (50 deaths) in the screening group and 1.7 (44 deaths) in the control group (rate ratio, 1.13; 95% CI, 0.75 to 1.70). The data at 10 years were 67% complete and consistent with these overall findings.

Efter 7 års uppföljning var cancerincidensen signifikant högre i screening- jämfört med kontrollgruppen.

Fråga 27 (1p). Vad kan vara en trolig förklaring till den skillnaden?

Fråga 28 (1p). Beskriv hur man ser att skillnaden var signifikant?

Fråga 29 (3p). Denna studie ingick i en större metaanalys om PSA-screening. Vad är en metaanalys? Beskriv kortfattat hur man går till väga för att utföra en metaanalys och förklara syftet med en metaanalys.

Fråga 30 (2p). Författarna skrev en väldigt kortfattad ”Conclusion” (slutsats) om sina resultat (borttagen från abstractet ovan). Formulera, med utgångspunkt från författarnas frågeställning, en kort konklusion av studieresultaten (på svenska eller engelska).

Fråga 31 (2p). Talar studiens resultat för eller emot införandet av allmän PSA-testning? Motivera.

Fråga 32 (2p). Vad innebär det att ett test/metod har en hög grad av evidens och vad krävs för att man skall kunna gradera evidens?

Fråga 33 (4p). Vilka faktorer/dimensioner granskas vid värdering av evidensstyrka i enskilda studier i denna form av granskning? Ge exempel som illustrerar hur en studie har bättre styrka än en annan.

Gastrinproducerande tumörer, gastrinom, tillhör gruppen Multipla Endokrina-Neoplasier typ 1 (MEN1). Eftersom du inte träffat så många patienter med just gastrinom vill du fräscha upp din kunskap om denna tumörtyp. Du läser ett antal artiklar och hittar då bl. a. tre resultatpresentationer från två olika studier.

Figurer och tabeller från studierna finns på nästa sida.

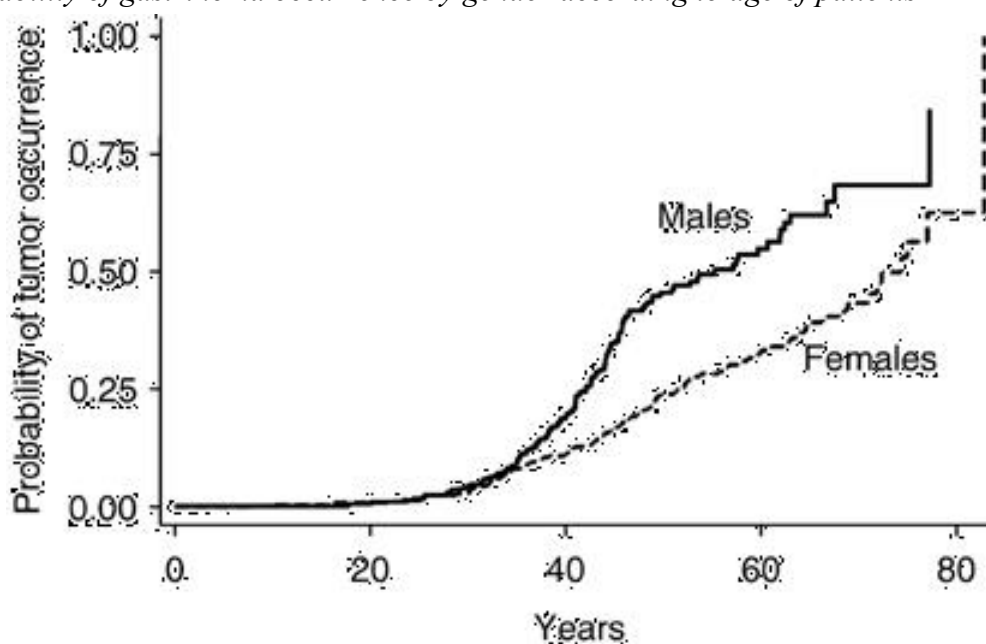
Fråga 34 (3p). Beskriv vilken kunskap du får om tumörformen gastrinom utifrån resultaten i nedanstående tabeller/figurer (se även följande sida, red anm). OBS! En hazard ratio motsvarar en incidensratkvot och ska siffermässigt tolkas på samma sätt.

Tabell 1. Prevalence of MEN1 characteristics in males and females.

	Males	Females	
Characteristics of MEN1	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	P*
Hyperparathyroidism	287 (92.6)	394 (92.9)	0.859
Duodeno-pancreatic tumors	189 (61.0)	229 (54.0)	0.060
ZES/gastrinomas	113 (36.5)	103 (24.3)	<0.001
NSPT	43 (13.9)	70 (16.5)	0.328
Insulinomas	28 (9.0)	51 (12.0)	0.196
GVS	13 (4.2)	12 (2.8)	0.314
Pituitary tumors	94 (30.3)	197 (46.5)	<0.001
Prolactinomas	47 (15.2)	108 (25.5)	0.001
Other adenomas	47 (15.2)	89 (21.0)	0.045
Adrenal tumors	59 (19.0)	76 (17.9)	0.702
Bronchial tumors	10 (3.2)	13 (3.1)	0.902

Källa: Goudet et al. Endocrines. Eur J Endocrinol. 2011;164; 97- 105

Figur 1. Probability of gastrinoma occurrence by gender according to age of patients



Källa: Goudet et al. *Eur J Endocrinol.* (2011) 164: 97-105

Tabell 2. Risk of death according to MEN1 lesion

	Hazard ratio	95% CI	p
Women versus men	0.46	0.28–0.76	0.003
Familial history of MEN1	0.46	0.27–0.79	0.005
Period of diagnosis			
1980–1989 vs. <1980	0.33	0.18–0.60	<0.001
1990–1995 vs. <1980	0.18	0.09–0.35	<0.001
≥1996 vs. <1980	0.17	0.08–0.40	<0.001
Neuroendocrine thymic tumor*	4.64	1.73–12.41	0.002
GVS*	4.29	1.54–11.93	0.005
Nonfunctioning pancreatic tumor*	3.43	1.71–6.88	0.001
Gastrinoma*	1.89	1.09–3.25	0.022
Adrenal tumor*	1.72	0.97–3.06	0.064
Bronchial tumor*	1.55	0.64–3.77	0.332

*vs unaffected patients and adjusted for age, gender and diagnosis period

Källa: Goudet et al. *World J Surg* (2010) 34:249-255.

Fråga 35 (2p). Du kontrollerade 5 olika, av varandra oberoende serumprover, från Paul som alla har ett 95%-igt referensintervall. Alla Pauls 5 värden var normala men hur stor är risken att minst ett av hans prov skulle ha kunnat hamna utanför referensintervallet pga. slumpen?

Om/när Pauline blir gravid kommer det att vara extra viktigt att anpassa hennes tyroxindos under hela graviditeten. Flera studier har visat att hypothyroidism hos modern är associerat med ett flertal negativa reproduktionseffekter. En av dessa artiklar presenterar sitt syfte, material och metod enligt nästa sida.

Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. Clin Endocrinol (Oxf). 2005 Nov;63(5):560-5.

BACKGROUND: Maternal hypothyroidism may be associated with a variety of adverse neonatal and obstetric outcomes. Whether these outcomes are affected by maternal thyroid status at initial presentation or in late gestation specifically within a dedicated antenatal endocrine clinic remains unclear. The effects of thyroxine dose requirement during pregnancy and serum concentrations of TSH within such clinic settings are still not known.

OBJECTIVES: We investigated these outcomes in patients with hypothyroidism during early and late gestation. TSH levels and thyroxine dose requirement during early and late gestation were also evaluated.

METHODS: We performed a retrospective study of data from 167 pregnancies managed in the antenatal endocrine clinic. Analysis of outcomes was linked to TSH at first presentation and in the third trimester.

Deras resultat presenteras bl. a. i denna tabell:

Table 4. Comparison of neonatal and obstetric outcomes for patients based on TSH at presentation and at the beginning of the third trimester

	TSH at initial presentation			TSH at beginning of third trimester		
	> 5.5 (H1)	0.1–5.5 (H2)	P	> 2.0 (H3)	< 2.0 (H4)	P
	(n = 40)	(n = 127)		(n = 44)	(n = 123)	
Caesarean section (%)	27.5	29.1	N/A	31.8	27.6	N/A
Emergency section (%)	10.0	9.5	N/A	6.8	10.6	N/A
Neonatal unit admission (%)	10.0	3.2	N/A	6.8	4.1	N/A
Gestational age (weeks)	40.0 (33–41)	40.0 (32–42)	ns	40.0 (32–41)	40.0 (31–42)	ns
Birth weight (kg) (%)	3.38 (1.73–4.70)	3.45 (1.36–4.76)	ns	3.38 (1.78–4.4)	3.46 (1.36–4.76)	0.08
Low birth weight (< 2.5 kg) (%)	15	4.8	(OR 3.55) CI 0.96–10.31	9	4.9	(OR 1.95) CI 0.52–7.26

Data expressed as percentage or median (range); OR, odds ratio; CI, 95% confidence interval.

Fråga 36 (3p). Skriv en kort ”Conclusion”, som skulle kunna avsluta deras Abstract, d v s sammanfatta i några meningar din tolkning av resultaten från tabellen.

I en mening i artikeln säger studiens författare: “A larger study with adjustment for the various confounders is required to confirm the observations.”

Fråga 37a (1p). Vad skulle påverkas av att man gör en större studie?

Fråga 37b (2p). Vad är confounding och hur påverkas resultaten om man inte justerar för confounding?

Paul befanns ha ett högt blodtryck på 170/102 och insattes på läkemedelsbehandling (Tablett A). Han har nu läst om ett nytt blodtryckspreparat som skall vara bättre (Tablett B). Efter att ha läst om Tablett B, som Paul frågade om, blir du tveksam till om den behandlingen verkligen är så bra för honom. Du kan se flera designproblem med de studier som ligger tillgrund för påståendet att Tablett B skulle vara bättre jmf Tablett A. Du bestämmer dig för att designa en vetenskaplig studie för att jämföra Tablett A mot Tablett B avseende effekt på blodtrycket och sedan presentera din plan för centrumchefen med förhoppningen om att få stöd att genomföra studien. Från litteraturen får du bra information om terapeutisk dos för Tablett B och för A har du redan den informationen. Vilken dos du ska använda i din studie vet du således.

Fråga 38 (4p). Hur gör du i övrigt för att med bästa möjliga säkerhet kunna svara på frågan om Tablett B är bättre jmf Tablett A för Paul med avseende på blodtryckssänkande förmåga? Beskriv ditt studieupplägg och motivera kort.

Tillväxthormonbehandling ges ibland om man upptäcker Turner syndrom i tidigare åldrar och helst för 8-10 års ålder för att man skall kunna vinna i snitt 5 cm i ökad längd. Då tillväxthormonbehandling stimulerar IGF-I som är ett mitogen finns en teoretisk möjlighet att behandlingen skulle kunna påverka utveckling av cancer. För att undersöka detta har man skickat ut enkäter till alla personer över 18 år i Sverige som tillväxthormonbehandlas under barnåren (före 18 års ålder) och frågat hur det gått för dem.

Fråga 39 (4p). Vilka fördelar och nackdelar finns med enkätundersökningar?

Ett möjligt samband mellan tillväxthormonbehandling och cancerutveckling har också studerats i andra typer av vetenskapliga undersökningar. Nedanstående, något förkortade, abstract är ett exempel på en epidemiologisk studie.

Child CJ, Zimmermann AG, Woodmansee WW, Green DM, Li JJ, Jung H, Erfurth EM, Robison LL; HypoCCS International Advisory Board. Assessment of primary cancers in GH-treated adult hypopituitary patients: an analysis from the Hypopituitary Control and Complications Study. Eur J Endocrinol. 2011 Aug;165(2):217-23. Jun 6.

Abstract

OBJECTIVE: *GH and IGFs have mitogenic properties, causing speculation that GH treatment could increase risk of malignancy. While studies in GH-treated childhood cancer survivors have suggested a slight increase in second neoplasms, studies in GH-treated adults have been equivocal. Incidence of de novo and second cancers was evaluated in 6840 GH-treated and 940 non GH-treated adult patients*

METHODS: *Evident cancer cases were evaluated in the main analysis, with sensitivity analyses including probable and possible cancers. Standardized incidence ratios (SIRs) for cancers were calculated the USA and for all other countries.*

RESULTS: *During the mean follow-up of 3.7 years/GH-treated patient, 142 evident cancer cases were identified, giving an overall SIR of 0.88 (95% confidence interval (CI) 0.74-1.04). The SIR for GH-treated patients from the USA (71 cases) was 0.94 (95% CI 0.73-1.18), and for non GH-treated patients from the USA (27 cases) was 1.16 (95% CI 0.76-1.69). For GH-treated patients from the USA aged <35 years, the SIR (six cases) was 3.79 (1.39-8.26), with SIR not elevated for all other age categories; SIR for patients from the USA with childhood onset (CO) GH deficiency (GHD) was 2.74 (95% CI 1.18-5.41). The SIR for colorectal cancer in GH-treated patients (11 cases) was 0.60 (95% CI 0.30-1.08).*

Fråga 40a (1p). Riskmättet som presenteras i resultatdelen är en standardiserad incidensratkvot (SIR). Vad innebär valet av incidensratkvot att man har gjort för typ av epidemiologisk studie?

Fråga 40b (2p). Vad innebär det att incidensratkvoten är standardiserad och när kan man behöva använda standardiserade riskmått?

Fråga 41 (2p). Vilka resultat i studien skulle kunna ha speciell betydelse för överväganden om tillväxthormonbehandling **före puberteten**? Gör en bedömning av den statistiska säkerheten för just dessa resultat.

En nyligen publicerad epidemiologisk studie i Annals of rheumatic diseases visar förekomst av andra sjukdomar och tillstånd bland RA-patienter. Artikelns abstract återges nedan.

Dougados et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). Annals of Rheumatic diseases, 2013 Oct 4.

BACKGROUND: *Patients with rheumatoid arthritis (RA) are at increased risk of developing comorbid conditions.*

OBJECTIVES: *To evaluate the prevalence of comorbidities and compare their management in RA patients from different countries worldwide.*

METHODS: *Study design: international, cross-sectional. Patients: consecutive RA patients. Data collected: demographics, disease characteristics (activity, severity, treatment), comorbidities (cardiovascular, infections, cancer, gastrointestinal, pulmonary, osteoporosis and psychiatric disorders).*

RESULTS: *Of 4586 patients recruited in 17 participating countries, 3920 were analysed (age, 56±13 years; disease duration, 10±9 years (mean±SD); female gender, 82%. The most frequently associated diseases (past or current) were: depression, 15%; asthma, 6.6%; cardiovascular events (myocardial infarction, stroke), 6%; solid malignancies (excluding basal cell carcinoma), 4.5%; chronic obstructive pulmonary disease, 3.5%.*

High intercountry variability was observed for both the prevalence of comorbidities and the proportion of subjects complying with recommendations for preventing and managing comorbidities. The systematic evaluation of comorbidities in this study detected abnormalities in vital signs, such as elevated blood pressure in 11.2%, and identified conditions that manifest as laboratory test abnormalities, such as hyperglycaemia in 3.3% and hyperlipidaemia in 8.3%.

CONCLUSIONS: *Among RA patients, there is a high prevalence of comorbidities and their risk factors. In this multinational sample, variability among countries was wide, not only in prevalence but also in compliance with recommendations for preventing and managing these comorbidities. Systematic measurement of vital signs and laboratory testing detects otherwise unrecognised comorbid conditions.*

Fråga 42 (2p). Vad upplever du vara det mest centrala fyndet i studien och varför?

Fråga 43 (3p). Ange möjliga förklaringar till varför de presenterade prevalenserna skiljer sig mellan olika länder.

Fråga 44 (2p). Nämn fördelar och nackdelar med att använda en tvärsnittsstudie som innefattar 17 länder för att studera komorbiditet med RA.

Att Hassan har drabbats av levercirros är högst troligt även om ultraljud inte är 100-procentigt tillförlitligt. Den metod Hassan undersökts med heter FibroScan och är en metod som godkändes för rutinsjukvård 2007. FibroScan eller transient elastografi bygger på hur en sk. elastisk våg fortplantar sig genom levern och detta kan mätas med hjälp av ultraljudsutrustning. Resultatet fås i form av en ultraljudsbild och tryckvärden (kPa) som kan användas för att beräkna leverns elasticitet vilket i sin tur är ett mått på fibrosutvecklingen. Icke-invasiva alternativ för fibrosdiagnostik och stadieindelning har tagits fram för att minska behovet av biopsier och möjliggöra bedömning av en större del av levern. Standardmetoden i dag för levercirrosdiagnostik är fortfarande leverbiopsi och histopatologisk bedömning. Det som bedöms i biopsiprovet är graden av fibrosutveckling. Detta görs med hjälp av olika skattningsskalor. Dessa skalor är vanligen indelade i fyra nivåer från fibrosstadium 0 (F0 = normal) till fibrosstadium 4 (F4 = levercirros). Ett problem med biopsier är att provtagningen är invasiv och därmed finns en komplikationsrisk. Dessutom ger biopsin bara en punktskattning av levern då endast en liten del av levern undersöks.

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) gjorde 2013 en utvärdering av Transient elastografi. För att kunna genomföra en sådan utvärdering på ett adekvat sätt måste utvärderingsfrågor ställas och avgränsningar sättas. SBU formulerade fyra frågor utifrån vilka de sedan genomförde utvärderingen.

Fråga 45 (4p). Formulera och motivera kort fyra frågor för att kunna ta ställning till huruvida transient elastografi är en bra rutinmetod för leverfibrosdiagnostik.

Den viktigaste frågan är hur metoden förhåller sig i diagnostisk säkerhet i jämförelse med nuvarande standard, biopsi och etablerad skattningsskala. Därtill kommer frågor om komplikationer, biverkningar och kostnadseffektivitet.

När det gäller möjligheten att besvara frågan om den diagnostiska säkerheten måste den mätas för att kunna utvärderas. Flera olika typer av effektmått används för att mäta den diagnostiska säkerheten. Nedan ges fyra (I-IV) sådana vanligt förekommande effektmått.

Fråga 46 (4p). Förklara vad måtten nedan visar och hur de tas fram. Utgå från transient elastografi och cirros; fibros nivå F4 när du svarar. Ange även hur prevalensen påverkar måtten. Mått: Sensitivitet, specificitet, Negativt prediktivt värde, Positivt prediktivt värde.

I det perfekta testet ska summan av specificitets- och sensitivitets test vara 2 dvs. träffsäkerheten i testet är 100%. Ett bra test ska ligga på värden över 1,6.

Fråga 47 (2p). Motivera kort under vilka förutsättningar hög specificitet är att föredra över hög sensitivitet eller vice versa i ett test? Svara och motivera utifrån leverfibrosnivåerna F0 (frisk), 1, 2, 3 och 4 (cirros).

Du tar följande prover.

Prov	Resultat	Referensvärden	Enhet
B-hemoglobin	134	117-153	g/l
B-LPK	7,9	3,5-8,8	$\times 10^9/l$
P-glukos	5,4	4,2-6,0	mmol/l
CRP	<10	<10	mg/l
S-TSH	1,2	0,4-4,0	mU/l
P-PTH	14	1,6-6,9	pmol/l
Joniserat kalcium	1,44	1,18-1,34	mmol/l
P-kreatinin	65	39-83	$\mu\text{mol/l}$

Laboratoriet anger att referensvärdet för P-PTH ligger inom intervallet 1,6-6,9 pmol/l.

Fråga 48 (1p). Vad är innebörden av detta intervall?

Fråga 49 (2p). Referensvärden för ett hormon kan variera mellan olika laboratorier. Ange två anledningar till varför det kan vara så.

Johanna behandlas framgångsrikt för sin primär hyperparatyreoidism där man tar bort alla bisköldkörtlar på halsen och autotransplanterar en liten del av en bisköldkörtel i någon armmuskel för att minska hennes behov ersätta vitamin D/calcium. Hon följs enligt nationella rekommendationer med blodprover och röntgenundersökningar. Man bestämmer sig att screena hennes barn strax innan de är 10 år gamla.

Du funderar på om det är några svårigheter med att lägga upp studier för just den här frågeställningen.

Fråga 50 (2p). Föreslå en forskningsfråga där du utgår från en kvalitativ ansats utifrån kontexten hyperparatyreoidism.

Fråga 51 (4p). Föreslå ett studieupplägg där denna forskningsfråga kan belysas. Beskriv kortfattat tänkt urval, förslag på datainsamling, samt analytisk ansats.

Vetenskapligt förhållningssätt. Svar.

Svar 1 (2,5p). Fisk och skaldjur innehåller mycket D-vitamin, jod och selen. Det är ämnen som många svenskar i dag får för lite av. Fet fisk, som lax, sill och makrill, innehåller också det särskilda omega-3-fett, DHA, som kan minska risken för hjärt- och kärlsjukdom. Barn behöver omega-3-fett bland annat för att hjärnan och synen ska utvecklas normalt. Därför är det bra för både vuxna och barn att äta 2-3 portioner fisk eller skaldjur i veckan och att välja olika sorter, både mager och fet fisk. En portion motsvarar 100-150 gram fisk. I dag äter bara en av tre svenskar fisk minst två gånger i veckan. **Mål:** FÖ&BG.

Svar C2 (4p). Genom resultat av enskilda ämnen från toxikologiska studier (cell-, djur-, vävnads-, organstudier), datamodellering utifrån ämnets struktur, exponeringsstudier (djur, människor) och epidemiologiska studier (befolkningar). Vid toxikologiska studier med djurmodeller används exponeringsdoser för att fastställa en gräns där ämnet inte har någon hälsoeffekt .

- NOEL (No observed adverse effect) och en lägsta nivå ett ämne har en hälsoeffekt.
- LOAEL (Lowest observed adverse effect). Vi försöken kan det vara svårt att hitta de exakta gränserna NOEL och LOAEL, ”effektnivån” kan ligga mellan dessa gränser. För att få värden mellan exponeringsdoserna extrapoleras data och ”säkra nivåer” fastställs. Försöken utgår från akut-toxtester. Vid långtidsexponering krävs lägre doser och det tar lång tid att utföra dem. Det är skillnader mellan arter, individer, kön, ålder etc. För att uppnå ”säkra nivåer” och ta hänsyn till variationer mellan arter och individer läggs säkerhetsfaktorer in. Ingen hänsyn tas till samverkans effekter.
- TDI. Baserat på ovanstående studier och säkerhetsfaktorer fastställs ett gränsvärde för tolerabelt dagligt intag (TDI) av miljögifter.
- ADI. Begreppet ADI används vid fastställandet av gränsvärdet för det acceptabla dagliga intaget av tillsatser
- TWI. TWI är det tolerabla veckointaget av miljögifter. **Mål:** FÖ&BG.

Svar 3 (4p). I en kohortstudie utgår man från exponeringen och man skulle då behöva identifiera personer exponerade för hormonstörande ämnen, t ex boende i ett förorenat område, storkonsumenter av fisk, kvinnor med höga PCB-halter vid provtagning på MVC etc och sedan välja en oexponerad grupp som inte har denna exponering (boende i annat område, lågkonsumenter av fisk , kvinnor med låga PCB-halter). Barn födda av mödrar i den exponerade resp oexponerade gruppen följs sedan upp under en relevant tidsperiod för att hitta förekomst av utfallet (kryptorkism, testikelcancer, spermiekvalitet, pubertetsutveckling eller dylikt).

Förekomst av utfall i grupperna jämförs genom beräkning av ratkvoter eller rattdifferenser. I en fall-kontrollstudie utgår man från sjukdomsutfallet och man bör då identifiera barn med något av ovanstående problematik samt en kontrollgrupp med barn utan denna problematik (slumpvis från studiebasen eller valda såsom friska vid medicinsk undersökning/testning). Båda fall och kontrollbarn studeras retrospektivt m h a frågeformulär eller registersökning efter t ex boendeort, mödrarnas exponering, kostvanor. Förekomst av exponering jämförs mellan fall- och kontroll-grupp genom beräkning av t ex oddskvoter. **Mål:** LMT4: A1.

Svar 4 (3p). En kohortstudie är en uppföljning över tiden med syfte att mäta nyinsjuknande eller överlevnad bland exponerade och oexponerade individer eller bland individer med olika grader av exponering. Studien kan göras framåt (prospektiv) eller bakåt (retrospektiv) i tiden. I en prospektiv kohortstudie följer man kohortmedlemmarna under en relevant tidsperiod framåt i tiden och mäter insjuknande kontinuerligt under studieperioden alt vid studiens slut. I en retrospektiv kohortstudie inhämtar man uppgifter om individer med olika exponeringsgrad vid en tidpunkt tidigare i livet. Sedan tittar man hur många i de studerade grupperna som i dagsläget (nu) har utvecklat den aktuella sjukdomen. Vid studieperiodens slut kan man analysera ev över- eller underrisker bland de exponerade jämfört med de oexponerade genom att beräkna rattdifferenser eller ratkvoter. **Mål:** LMT4: A1

Svar 5 (2p). SD är ett mått på spridningen och visar den genomsnittliga avvikelsen från medelvärdet i den undersökta gruppen. I studien av Julin et.al således ett mått på spridningen i kadmiumintag hos de 55 987 kvinnorna i studien. **Mål:** LMT2. S2: UNS.

Svar 6 (2p). ”När det gäller intag av kadmium delades deltagarna i undersökningen in i tre grupper. Det visade sig att gruppen med det högsta intaget av kadmium via maten hade 21 procents förhöjd risk att drabbas av bröstcancer, jämfört med gruppen som hade lägst kadmiumintag.” **Mål:** S2: UNS.

Svar 7a (2p). Nollhypotes; Det finns ingen skillnad i bröstcancerrisk (RR) mellan den låg- och den hög kadmiumexponerade gruppen. Alt, Det föreligger samma risk (RR) för bröstcancer i den låg- och den hög kadmiumexponerade gruppen. RR är lika med 1 i båda grupperna

Alternativhypotes; Det finns en skillnad i bröstcancerrisk (RR) mellan den låg- och den hög kadmiumexponerade gruppen. Alt, Det föreligger inte samma risk (RR) för bröstcancer i den låg- och den hög-kadmiumexponerade gruppen. RR är inte lika med 1 i båda grupperna. **Mål:** LMT2. LMT4: A1.

Svar 7b (2p). För att se om riskökningen är signifikant eller ej. Här ser man att CI inte omfattar 1 därför är det signifikant. CI anger vilka RR som är förenliga med nollhypotesen dvs värdena 1,03-1,36 är inte lika med 1 som ges i nollhypotesen således kan den förkastas. Alla nollhypoteser (RR-värden) utanför konfidensintervallets gränser kan förkastas som mindre troligt. Den 95%-nivån anger en felrisk på 5%. Vilket innebär att vid upprepade mätningar (studier) kommer de CI som erhålls att i 95 fall av 100 innehålla det sanna RR (från en tänkt bakomliggande population) förutsatt att det inte finns några systematiska fel i undersökningen. CI kan därför användas för att avgöra om resultatet är statistiskt signifikant men en felrisk (signifikansgräns) på 5%. **Mål:** LMT2. LMT4: A1.

Svar 8 (2p). Fetma måste vara snedfördelat mellan deltagarna de tre nivåerna för kadmiumexponering och påverka kadmiumexponeringen olika i grupperna. **Mål:** LMT4: A1.

Svar 9 (3p). TDI= tolerabelt dagligt intag, TWI=tolerabelt veckointag, dessa gränsvärden används vid riskbedömning av hur mycket metaller eller organiska miljögifter som är tolerabelt att få i sig via födan innan en hälsoeffekt kan uppstå, baserat på vetenskaplig litteratur. Ex. TDI-värdet används för dioxin, bly, kadmium. ADI= acceptabelt dagligt intag, detta gränsvärde anger hur mycket tillsatser av kemikalier/ämnen som är acceptabelt att tillsätta maten vi äter innan en hälsoeffekt kan uppstå, baserat på vetenskaplig litteratur. ADI-värdet används vid tillsättandet av ex. färgämnen, konserveringsmedel. **Mål:** FÖ, BG.

Svar 10 (1p). Mellan arter finns en stor variation med avseende på de enzymssystem som medverkar vid metabolismen av xenobiotiska ämnen. Exempelvis finns olika former och en variation i graden av uttryck av olika P450-enzym. En konsekvens av detta blir att en exponering leder till att bildningen av reaktiva metaboliter som skulle kunna interagera med DNA eller på annat sätt skada i celler varierar mellan olika arter. **Mål:** FÖ.

Svar 11a (1p). En prospektiv kohortstudie. **Mål:** LMT4: A1, A2.

Svar 11b (2p). Man adderar ihop de friska åren (risktid) från exponeringstart (cancerdiagnos i det aktuella fallet) till utfall (HZ här) eller dödsfall eller studiens slut (2006) för varje studieobjekt. **Mål:** LMT4: A1, A2.

Svar 11c (2p). För att undvika confounding som skulle kunna uppstå därför att köns- och åldersfördelningen i patientgrupperna kan förväntas skilja sig mot den i hela befolkningen. **Mål:** LMT4: A1, A2.

Svar 11d (2p). De 95 % -iga konfidensintervallen där intervallen i båda jämförelserna (4.0-5.6 resp 1.7-2.1) inte omfattar 1 dvs. även den lägre gränsen ligger över 1. **Mål:** LMT4: A1, A2.

Svar 12 (1p). Svar saknas. **Mål:** LMT4: A1, A2, A4.

Svar 13 (3p). En så kallad meta-analys är ett sätt att med statistiska analyser sammanställa resultat från flera olika studier. Arbetet sker systematiskt: urvalet av studier som ingår i en metaanalys baseras på i förväg uppställda kvalitetskriterier; data samlas in från originalartiklar och en ny statistisk analys görs baserad på resultaten från de enskilda studierna. En meta-analys blir på detta sätt jämförbar med en mycket stor studie. Resultatet blir en kvantitativ slutsats och man får en övergripande skattning av risken baserad på data från alla studierna. Resultatet från en meta-analys värderas generellt mycket högt. **Mål:** LMT4: A1, A2, A4.

Svar 14 (3p). RCT= patienter med typiska IBS symptom, och andra gemensamma inklusionskriterier såsom varaktighet av symptom, allvarighetsgrad, etc, randomiseras till behandlingsgrupp (ny behandlingsmetod) resp kontrollgrupp (med nuvarande behandlingsmetod eller placebo). De båda grupperna följs under en definierad tidsperiod på ett kontrollerat sätt och utfallet i form av symptomlindring/besvärsfrihet vid studiens slut mäts och jämförs mellan grupperna. **Mål:** LMT4: A4.

Svar 15 (2p). Numbers needed to treat anger hur många patienter man måste behandla med en ny testad behandlingsmetod innan man har förhindrat uppkomsten av ett presumtivt sjukdomsfall. Beräknas som $1/(sjukdomsincidensen\ i\ kontrollgrupp - sjukdomsincidensen\ i\ behandlingsgruppen)$, $(1/R_0 - R_1)$. Detta mått tillsammans med överväganden om kostnaden och ev biverkningar för den nya testade behandlingsmetoden ligger till grund för beslut om att ev ändra behandlingsstrategi för patientgruppen. **Mål:** LMT4: A2, A4.

Svar 16 (2p). Med referensvärden/områden avses, om inget annat anges, det intervall inom vilket 95% av värdena faller vid analys på uppegående, subjektivt friska, vuxna individer. I praktiken innebär det ofta att referensvärden/områden är baserade på prover tagna på ex. sjukvårdspersonal, medicine studerande, blodgivare.

Tabell ovan med labbsvar finns för varje provsvar ett referensområde angivet. (med referensvärden/områden avses, om inget annat anges, det intervall inom vilket 95% av värdena faller vid analys på uppegående, subjektivt friska, vuxna individer. I praktiken innebär det ofta att referensvärden/områden är baserade på prover tagna på ex. sjukvårdspersonal, medicine studerande, blodgivare.). **Mål:** LMT1. LMT2.

Svar 17a (1p). Risken för en frisk person att få ett abnormt värde är 5%. **Mål:** LMT1. LMT2.

Svar 17b (1p). Risken ökar för varje analys som görs. Chansen att ligga kvar inom referensområdet minskar enl $(0,95)^{\text{antal analyser}}$ dvs $(0,95)^3 = (0,95 \times 0,95 \times 0,95) = 0,86$ dvs chansen att ligga inom referensområdet för alla tre proverna är nere i 86%. **Mål:** LMT1. LMT2.

Svar 18 (2p). Den enhetliga bilden är att det finns en ökande cancerrisk med ökande grad av viktökning. Alla siffror som presenteras oavsett påverkan från riskfaktorer påvisar ett sådant dos-responssamband. **Mål:** LMT4: A1, A5.

Svar 19 (2p). T ex siffrorna 1.00, 2.34 (1.49, 3.69) och 4.27 (2.61, 6.99), p-trend <0.001 i raden för never smokers visar en tydlig ökning av riskmättet (RR) mellan viktökningskategorierna, konfidensintervallet är relativt snävt (gränserna ligger nära RR) och både konfidensintervallen och p-värdet visar att både de enskilda riskmåten och trenden mellan riskmåten är signifikanta. **Mål:** LMT4: A1, A5.

Svar 20a (2p). Man stratifierar (bildar undergrupper) för den misstänkta effektmodifieraren och ser om riskmåten för sambandet (RR) varierar över stratum. Det har man gjort i denna tabell för respektive studerad riskfaktor. **Mål:** LMT4: A1, A5.

Svar 20b (1p). I denna tabell tyder resultaten på att p-pilleranvändning inte modifierar sambandet mellan viktökning och endometrie-cancer eftersom riskmåten i de två nivåerna Never/Ever är i stort sett lika (1.70 resp 1.72). **Mål:** LMT4: A1, A5.

Svar 21 (2p). Endometrie-cancer-riskökningen (RR) för den viktökningskategorin är 3.14 för kvinnor som fött barn medan den är 7.05 för nulliparous dvs den modifierande effekten från barnlösheten har mer än fördubblat hennes risk jämfört med om hon hade fött barn, baserat på resultaten i denna studie. **Mål:** LMT4: A1, A5.

Svar 22 (3p). Svar saknas (sannolikhet < 30% nämns i senare text, red anm). **Mål:** LMT2.

Svar 23 (2p). Svar saknas. **Mål:** LMT4: A1, A5.

Svar 24 (2p). En systematisk review är en översikt som avser en tydligt formulerad fråga och som använder systematiska och explicita metoder för att identifiera, välja ut och kritiskt bedöma relevanta studier samt för att samla in och analysera uppgifter från dessa. Om statistiska metoder (>>) används för att analysera och sammanfatta resultaten av de inkluderade studierna blir det en metaanalys.

En metaanalys är metod att göra en samlad bedömning av ett antal jämförande undersökningar genom att statistiskt sammanföra deras resultat. Metaanalysen redovisar genom en statistisk sammanslagning av resultaten, ett samlat resultatmått med tillhörande konfidensintervall. **Mål:** LMT4: A2.

Svar 25 (3p). Svar - enligt artikelns metoddel: Att studiedesignen skiljer med avseende på faktorer som gör studierna svåra att jämföra; t ex sampling frame for inclusion, definition of case subjects and controls, study design, geographic area of the study, samt presence of adjustment of covariates. **Mål:** LMT4: A2.

Svar 26 (3p). kriterier extern validitet:

- **Studiepopulationen** - inkluderas äldre och kvinnor, patienter med andra sjukdomar, sjukdomsgrad, typisk patientgrupp ur ett svenskt perspektiv?
- **Interventionen** – är det exakt/liknande den metod som vi är intresserade av? Läkemedel inom samma ”klass”, närbesläktade kirurgiska ingrepp. Doser, behandlingstider, intensitet i rådgivning.
- Hur är **kontexten** /sammanhanget? **Jämförelsegrupp** - mot placebo eller mot den i dag bästa metoden? Direkta eller indirekta jämförelser?
- **Effektmått** - redovisas viktiga patientrelaterade effektmått eller surrogatmått? **Mål:** LMT4: A2.

Svar 27 (1p). Den högre incidensen bland fallen beror troligen på den regelbundna testning och undersökning som patienterna i den gruppen får, ju mer man letar desto fler tidiga cancerfall upptäcks. Det tyder på att testen är bra för att identifiera nya fall. **Mål:** LMT4: A2, A4.

Svar 28 (1p). Det 95%-iga konfidensintervallet 1.16-1.29 omfattar inte värdet 1 vilket innebär att riskmåttet 1.22 är signifikant skilt från 1 (värdet 1 är basläget för noll-hypotesen att ingen skillnad finns). **Mål:** LMT4: A1, A2, A4.

Svar 29 (3p). En sk metaanalys är ett sätt att med statistiska analyser sammanställa resultat från flera olika studier. Arbetet sker systematiskt: urvalet av studier som ingår i en metaanalys baseras på i förväg uppställda kvalitetskriterier; data samlas in från originalartiklar och en ny statistisk analys görs baserad på resultat från de enskilda studierna. En meta-analys blir på detta sätt jämförbar med en mycket stor studie. Resultatet blir en kvantitativ slutsats och man får en övergripande skattning av risken baserad på data från alla studierna. Resultatet från en metaanalys värderas generellt mycket högt. **Mål:** LMT4: A2, A4.

Svar 30 (2p). Studiens syfte var att undersöka om regelbundna PSA-tester och digital rektal undersökning har någon effekt på mortaliteten. Ingen signifikant skillnad såg mellan screeninggrupp och kontrollgrupp vad gäller mortalitet medan däremot cancer incidensen var signifikant förhöjd i screeninggruppen. **Mål:** LMT4: T4: A2, A4.

Svar 31 (2p). Talar emot. Allmän testning är inte motiverad ifall testningen enbart leder till identifiering av fler cancerfall men detta sedan inte leder till lägre mortalitet (längre överlevnad). **Mål:** LMT4: T4: A2, A4.

Svar 32 (2p). Hög grad av evidens innebär att det är mycket osannolikt att framtida forskning kommer att ha betydelse för skattningen av effekt och dess tillförlitlighet. Detta kräver en granskning av flera studier. **Mål:** LMT4: A2.

Svar 33 (4p). Faktorer/dimensioner granskning studier:

Studiedesign (RCT, observationsstudier)

Studiekvalitet eller begränsningar i studiernas genomförande, intern validitet

Relevans (directness of evidence) - överförbarhet, tillämplighet, extern validitet

Samstämmighet mellan studier- avseende riktning och storlek av effekten ("statistisk homogenitet").

Mål: LMT4: A2.

Svar 34 (3p). Förekomsten av gastrinom är signifikant högre bland män jämfört med kvinnor. Sannolikheten att drabbas av gastrinom är låg för både män och kvinnor fram till ca 30-års ålder, därefter stiger förekomsten hos män lite tidigare och betydligt brantare för män än kvinnor och den stora könsskillnaden kvarstår under resten av livet. Gastrinom tillhör de MEN1 tumörformer som leder till en signifikant ökad dödlighetsrisk. **Mål:** LMT4: A1, A2, A4.

Svar 35 (2p). Risken ökar för varje analys som görs. Chansen att ligga kvar inom referensområdet minskar enl $(0,95)^{\text{antal analyser}}$ dvs $(0,95)^5 = (0,95 \times 0,95 \times 0,95 \times 0,95 \times 0,95) = 0,77$, $100 - 0,77 = 0,23$ dvs chansen att ligga inom referensområdet för alla fem proverna är nere i 23%. **Mål:** LMT4: A.

Svar 36 (3p). Hypothyroidism hos modern i tidig graviditet påverkade inte frekvensen av kejsarsnitt, akutingrepp, barnets födelsevecka eller medel-födelsevikt. Däremot var andelen barn med låg födelsevikt (<2,5 kg) förhöjd för dessa mödrar, dock inte signifikant. För mödrar med suboptimala TSH-nivåer (TSH>2) i sen graviditet (3:e trimestern) sågs inte heller några signifikanta skillnader jämfört med mödrar med optimerade TSH-värden. **Mål:** LMT4: A1, A2.

Svar 37a (1p). Precisionen, i ett större studiematerial "drunknar" slumpens effekt på resultatet. **Mål:** LMT4: A1.

Svar 37b (2p). En confounder är en extern faktor som påverkar utfallet (reproduktionseffekter) och som är snedfördelad i de grupper man jämför (hypothyroidism/normal thyroideastatus). Om confounding-effekten inte justeras bort kan man dra felaktiga slutsatser om orsakssambandet (över- eller underskatta skillnaderna mellan grupperna) därför att man får en sammanblandning av exponeringens effekt och confoundingfaktorns effekt. **Mål:** LMT4: A1.

Svar 38 (4p). Din misstänksamhet mot Tablett B:s effekt gör att du antar att det kan behövas många försökspersoner för att kunna upptäcka den eventuella skillnad som kanske finns. Hur många du kan få ihop hoppas du centrumchefen kan hjälpa dig med. För att öka tillförlitligheten i din studie väljer du att i möjligaste mån bara välja försökspersoner som har ett blodtryck så nära Pauls som möjligt och då bara män (minimera selektionsfel). Detta blir en begränsning i generaliserbarheten men du vill främst ha svar på Pauls fråga.

För att öka tillförlitligheten väljer du även att låta varje försöksperson vara sin egen kontroll (minimera jämförbarhetsfel s k confounders) dvs varje person får Tablett A under viss tid, därefter Tablett B eller tvärtom. Dessutom slumpar du ut vem som ska äta Tablett A resp. B och i vilken ordning. Detta för att minska sannolikheten att vetskap om vilken tablett försökspersonen tar ska påverka personen eller den person som mäter blodtrycket eller att ordningen skulle kunna påverka. Det är bara du som försöksledare som vet vem som fått vad och när.

Dessutom planerar du för att det ska vara möjligt att för två sjuksköterskor, som du hoppas kunna rekrytera, under en ganska kort tid vid samma tillfälle sköta blodtrycksmätningen med samma utrustning och kalibreringsförfarande varje gång. Exakta tider och antal blodtrycksmätningar som ska göras beror på vad som visar sig logistiskt möjligt när du vet hur många försökspersoner du kan få med i studien. Allt detta för att minimera mätfel. **Mål:** LMT4: A4.

Svar 39 (4p). För- och nackdelar enkätundersökningar:

Fördelar

- Enkätundersökningarna kan göras på ett stort urval, ofta krävs en förhållandevis liten arbetsinsats innan materialbearbetning kan påbörjas
- normalt kan undersökningen göras inom ett stort geografiskt område
- respondenterna kan i lugn och ro besvara frågorna och överväga svarsalternativen.
- Frågeformuleringarna är vanligtvis standardiserade dvs. alla frågor och svarsalternativ är samma för alla respondenter
- Vissa typer av känsliga frågor, t.ex. beträffande alkoholvanor eller sexualitet kan besvaras via enkät eftersom respondenten då slipper uttala sig i ord till en främmande person. Förutsättningen är då att enkäten hanteras så att fullständig anonymitet råder. Den här typen av frågor bör användas med försiktighet.

Nackdelar

- Enkätundersökningar kan ge ett visst bortfall. Ju sämre konstruerade frågor desto större bortfall
- Antalet frågor bör begränsas till 40-50 st och enkäten bör inte ta längre tid att fylla i än en halvtimme.
- Vid enkätundersökning har respondenten ingen möjlighet att ställa följdfrågor om något är oklart. - Svar som grundar sig på missförstånd kan inte korrigeras Personer som har läs- och skrivsvårigheter kan lätt hamna i bortfallsgruppen, detsamma gäller personer som inte behärskar svenska språket. **Mål:** LMT4: A1.

Svar 40a (1p). Incidenrater används i longitudinella studier. Det här longitudinella studien är en prospektiv kohortstudie där GH-behandlade och icke-behandlade följs upp med avseende på cancerutveckling. **Mål:** LMT4: A1, A2.

Svar 40b (2p). Standardisering innebär att man i analysen justerar för externa faktorer som kan påverka cancerutveckling och vara associerad med GH-behandlingen s k confounders (CF). Om man inte justerar för CF kan man dra felaktiga slutsatser om det irsakssamband man vill studera. Så snart man misstänker att CF förekommer bör man alltså standardisera. **Mål:** LMT4: A1.

Svar 41 (2p). SIR for patients from the USA with childhood onset (CO) GH deficiency (GHD) was 2.74 (95% CI 1.18-5.41). Att konfidensintervallet inte omfattar 1 (den nedre gränsen ligger över 1) visar att resultatet är statistiskt signifikant. Att konfidensintervallet är brett visar att studiens precision är svag (kort uppföljningstid, få cancerfall). **Mål:** LMT4: A1, A2.

Svar 42 (2p). Att det finns en relativt stark komorbiditet mellan RA och en mängd andra sjukdomar och tillstånd. Man behöver vara uppmärksam också på andra möjliga diagnoser hos RA-patienter. Också relevant att lyfta fram att depressionsprevalens är klart högre bland pat med RA, i jämförelse med andra komorbiditetsprevalenser. **Mål:** LMT4: A2.

Svar 43 (3p). Möjliga förklaringar till skillnader:

- Olika typer av bias som uppstår i design: Olika rapportering i olika regioner.
- Diagnostisk bias.
- Olika urval och bortfall vad gäller vilka patienter som deltar i olika länder, olika fördelning i olika länder mellan män och kvinnor som deltar i studien i olika länder (speciellt eftersom andelen män är liten). **Mål:** LMT4: A2.

Svar 44 (2p). För- och nackdelar tvärsnittsstudie 17 länder:

Fördelar: Relativt billig och enkel att genomföra. Ger en snabb överblick mha stort material.

Nackdel: Ingen möjlighet att uttala sig om temporalitet. Design behäftad med möjliga bias. Relativt stor spridning i ålder ger låg precision i prevalensmått. **Mål:** LMT4: A1.

Svar 45 (4p). Förslag:

1. Med vilken diagnostisk säkerhet kan transient elastografi påvisa eller utesluta måttlig leverfibros (F2) enligt etablerad skattningsskala?
2. Med vilken diagnostisk säkerhet kan transient elastografi påvisa eller utesluta cirros (F4) enligt etablerad skattningsskala?
3. Vilka komplikationer och biverkningar kan undersökningen medföra?
4. Vad kostar en undersökning med transient elastografi och är den kostnadseffektiv? **Mål:** S2: A3, A4. LMT4: A2.

Svar 46 (4p). Förklaring mått:

Sensitivitet: sannolikheten att en levercirros nivå F4 enligt referenstest leverbiopsi blir klassad som F4 med transient elastografi dvs positiv i testet

- Antalet med transient elastografi klassade levercirros (F4) patienter / totala antalet levercirros (F4) patienter (enligt ref. test) undersökta med transient elastografi
- Påverkas ej av prevalensen

Specificitet: sannolikheten att en frisk lever, fibros nivå 0 (F0, enligt ref test) också blir klassad som F0 med transient elastografi dvs negativ i testet

- Antalet med transient elastografi klassade friska (F0) patienter / totala antalet friska (F0) enl. ref test patienter undersökta med transient elastografi
- Påverkas ej av prevalensen

Negativt prediktivt värde: sannolikheten för att en slumpmässigt vald patient i gruppen F4 inte är F4.

- Antalet patienter inte klassade som F4 med transient elastografi och som inte heller är klassade F4 med ref test / totala antalet transient elastografi F4 klassade patienter som inte är F4 patienter enligt ref test
- Hög prevalens ger lågt npv

Positivt prediktivt värde: sannolikheten för att en slumpmässigt vald patient i gruppen F4 enligt ref test också klassas som F4 med transient elastografi.

- Antalet sanna F4 patienter enl. ref test och transient elastografi / antalet F4 patienter enligt transient elastografi
- Hög prevalens ger hög ppv. **Mål:** S2: A3, A4. LMT4: A2.

Svar 47 (2p). Vid misstanke om en allvarlig åkomma är det lättare att acceptera fler falska positiva resultat dvs. viktigare med hög sensitivitet än specificitet. Vid tex screening av en symptomfri population kan det vara viktigare med hög specificitet, då många falska positiva kan leda till obefogad oro. För fibros gäller då att vid F0 och F1 (låggradig fibros) är hög specificitet att föredra, sedan ökar betydelsen av hög sensitivitet i takt med fibrosgraden. **Mål:** S2: A3, A4. LMT4: A2.

Svar 48 (1p). Referensintervall för vad som anses normalt är beräknat på en populationsgrupp. **Mål:** LMT4: A5.

Svar 49 (2p). Variationer kan bero på att man har inkluderat olika studier vad gäller ex.vis ålderssammansättning men också att man tillämpar olika analystekniker och provhantering på olika laboratorium. **Mål:** LMT4: A5.

Svar 50 (2p). Frågeställningar som ex.vis utgår från uppfattningar, upplevelser eller kunskap om sjukdomen och dess konsekvenser. **Mål:** LMT4: A4.

Svar 51 (4p). Bedöms utifrån förmåga att beskriva en relevant ansats utifrån forskningsfrågan i fråga 48. **Mål:** LMT4: A4.

Immun

- allergi, autoimmunitet

Relevanta mål för frågor:

Kursmål stadium 1 (S1):

Ej specificerade.

Kursmål Stadium 2 (S2):

C. Medicinsk vetenskap och klinik

Efter genomgången kurs skall studenten kunna

C3. utifrån humanbiologiska och patofysiologiska mekanismer förklara och analysera symtom, undersökningsfynd och förlopp vid olika sjukdomstillstånd

C4. utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd

C5. föreslå diagnostiska metoder och behandling vid vanliga symtom och sjukdomar

Lärandemål termin 2 (LMT2):

Ej specificerade.

Lärandemål termin 3 (LMT3):

Ej specificerade.

Lärandemål Termin 4 (LMT4):

C. Medicinsk vetenskap och klinik

Kompetensmål för teoretiska kunskaper

Nivå 1: Beskriva/Identifiera

C4. Bildning av leukocyter och trombocyter.

Nivå 2: Förklara/Analysera/Relatera

C19. Allergier och överkänslighet

C22. Trombocytstörningar, normal och felaktig hematopoes samt mekanismer för utveckling av lymfom/leukemier

C23. Artrit, inflammatorisk och infektiös ledsjukdom

C25. Urinvägsinfektioner, övre och nedre luftvägsinfektioner

C35. Farmakologiska behandlingsprinciper vid inflammatorisk tarmsjukdom och autoimmun sjukdom

Nivå 3: Generalisera/Överföra/Tillämpa i nya situationer

C42. Mekanismer vid autoimmunitet

Relevanta mål för frågor (forts):

Pyramider termin 4 (PT4):

Målpyramid immun.

Frågor hämtade från:

Fråga 1-6: Rest HT-11; Q32a-b, 33-37.

Fråga 7: Ordinarie VT-12; Q40a.

Fråga 8-15: Ordinarie HT-12; Q6-7, 9-14.

Fråga 16: Rest HT-12; Q25.

Fråga 17-32: Ordinarie VT-13; Q32-38, 41-49.

Fråga 33: Rest VT-13; Q16.

Fråga 34-46: Ordinarie HT-13; Q21, 25-36.

Immun. Frågor.

Jenny är en 30-årig förskollärare som tidigare varit väsentligen frisk, frånsett lättare och snabbt övergående förkylningar 2-3 gånger/år. Hon röker 5-10 cigaretter/dag. Använder inga hormonpreparat. Senaste mens för 2 veckor sedan. För ca 3 veckor sedan hade hon snuva och halsont, liksom flera barn på dagis, men symtomen försvann redan inom ett par dagar. Den senaste veckan har Jenny åter besvärats av infektionssymtom i form av tilltagande influensaliknande muskelvärk och lätt feber (38,1°C), vilket gjort att hon sjukanmält sig. De senaste dagarna har hon också besvärats av morgonstelhet i båda händerna, men hon har inga symtom från hals/luftvägar, mage/tarm eller urinvägar.

Jenny har nu en akut tid för undersökning på vårdcentralen eftersom hon behöver sjukintyg. Akuta lab-prover togs precis före besöket och du väntar på svar. Jenny är palpationsöm och lätt svullen i metakarpofalangealled II-III och proximala interfalangealled II-III bilateralt. Du misstänker att hon har nydebuterad reumatoid artrit (RA), men kommer också att tänka på "reumatisk feber".

Fråga 1a (1p). På misstanke om RA beställer du kompletterande blodprover, bl a en autoantikroppsanalys som introducerades för ca 10 år. Vad kallas denna typ av antikropp och mot vilken typ av antigener riktar sig denna mycket starka RA-markör?

Fråga 1b (1p). Det finns också en äldre serologisk markör, som används för att klassificera RA som "seropositiv" resp. "seronegativ". Vad kallas denna typ av autoantikropp och mot vilket antigen riktar den sig?

Fråga 2a (2p). Vilken roll har HLA klass II i det adaptiva immunförsvaret?

Fråga 2b (1p). Vilken miljö-/livsstilsfaktor är bäst dokumenterad som en riskfaktor att drabbas av RA i kombination med bärarskap av SE?

Under tiden som du undersöker Jenny, kommer svaret på de akuta lab-analyserna:

Analys	Resultat	Referens	Enhet
B-SR	47	1-20	mm
P-CRP	<10	<10	mg/L
B-Hemoglobin	117	117-153	g/L
U-Erytrocyter	2	0	arb enh
U-Albumin	2	0	arb enh
U-Glukos	0	0	arb enh

Fråga 3a (1p). Reflektera över lab-fynden i relation till Jennys besvär och status.

Fråga 3b (1p). Vad talar för resp. emot bakteriell eller viral infektion?

Fråga 3c (1p). Finns det hållpunkter för några andra organmanifestationer än dem från rörelseapparaten?

Även om RA ännu inte kan uteslutas, finns nu stark misstanke om nydebuterad SLE med pågående nefrit! Detta måste handläggas akut och du tar därför kontakt med reumatologkonsult på universitetssjukhuset. Jenny läggs akut in på den gemensam njur-/reuma-avdelning, behandling med högdos intravenös kortisonbehandling inleds omedelbart. Kompletterande prover visar ökat S-kreatinin och i urinsediment ses granulerade cylindrar. Differentialräkning visar att Jenny har trombocytopeni och lymfopeni.

Fråga 4 (2p). Eftersom du nu starkt misstänker SLE, beställer du nu screeninganalys av en grupp autoantikroppar med hög diagnostisk sensitivitet för SLE. Vilken analys är detta och vilken metod är ”guldstandard” för screening av dessa antikroppar?

ANA är en grupp autoantikroppar riktade mot olika kärnantigener. De olika typerna av ANA ger upphov till olika immunmorfologiska fluorescensmönster i cellkärnan vid IF-mikroskopi. I Jennys fall konstaterades att serum innehöll patologisk nivå av ANA med homogent mönster (kromatinfärgning).

Fråga 5a (3 p: 1p per korrekt angivet antigen och 1p för specificitet med stark koppling till nefrit; fel svar kan ge poängavdrag). Nämn två antigener och/eller antigenkomplex som är måltavlor för homogen ANA, varav en med stark koppling till lupus-nefrit – vilken?

Fråga 5b (2p). Ange ytterligare två kärnfärgningsmönster utöver homogen ANA.

Ljasmikroskopisk undersökning av njurbiopsin bekräftade misstanken om glomerulonefrit.

Fråga 6a (3p). Vid direkt IF-mikroskopi påvisades glomerulära depositioner av IgG och komplementfaktor C3. Hur relaterar detta till patogenesen av SLE-nefrit?

Fråga 6b (3p). Vad förväntar du dig beträffande cirkulerande nivåer (förhöjda? oförändrade? sänkta?) av komplementfaktorerna C1q, C3 och C4 under ett skov av SLE-nefrit - motivera!

Fråga 7 (3p). Hur styrs isotypswitch, vilken effekt har det på antikroppens specificitet och hur kan switch till en annan isotyp påverka immunsvaret?

Med anledning av Hugos leukocytos ordnar du med ett återbesök efter en månad för förnyad provtagning. Då LPK vid återbesöket fortfarande är högt kompletterar du med en venös differentialräkning och får följande resultat:

Analys	Resultat	Referens	Enhet
B-Hemoglobin	135	134-170	g/L
B-EVF	0,44	0,40-0,50	
B-Erytrocyter	4,9	4,3-5,7	x10 ¹² /L
B-MCV	89	82-98	fL
B-MCH	28	27-33	Pg
B-Leukocyter	19*	3,5-8,8	x10 ⁹ /L
B-Trombocyter	250	140-350	x10 ⁹ /L
B-Neutrofila granulocyter	2,3	1,7-7,5	x10 ⁹ /L
B-Eosinofila	0,1	0,04-0,36	x10 ⁹ /L
B-Basofila	<0,2	<0,2	x10 ⁹ /L
B-Lymfocyter	16,1*	1,1-4,8	x10 ⁹ /L
B-Monocyter	0,5	0,1-1,00	x10 ⁹ /L

Fråga 8 (2p). Tolka den venösa differentialräkningen enligt ovan och ta ställning till vidare åtgärder avseende Hugo.

Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) är en av de vanligaste hematologiska maligniteterna varför lymfocytos utan maligna symtom för en hematolog ofta för tankarna till KLL. Hematologen bekräftar diagnosen genom att påvisa lymfocytär monoklonalitet och en för KLL specifik fenotyp (CD5+ CD19+ och CD23+) hos B-cellerna. Detta görs enkelt med hjälp av flödescytometri på perifert blod eftersom tumörcellerna finns i blodet och representeras av majoriteten av lymfocytorna i differentialräkningen.

Fråga 9 (2p). Beskriv principerna för fenotypning av B-cellerna med flödescytometri.

Hugo har till en början lite svårt att acceptera att han fått en malign diagnos utan att erbjudas behandling. Efter några år med helt stabila värden vid upprepade kontroller och fortsatt välbefinnande landar han i detta och känner sig nöjd med att ha sluppit cytostatikabehandling. Han ser det mer som en kronisk sjukdom.

Hugo går på årliga kontroller på hematologen. Vid besöket 5 år efter diagnosen berättar han att han sista veckorna känt sig allt tröttare och att han lätt blir andfådd i uppförslut. Annars är han välmående. Rutinproverna INFÖR besöket ser ut så här:

Analys	Resultat	Referens	Enhet
B-Hemoglobin	117*	134-170	g/L
B-EVF	0,34*	0,40-0,50	
B-Erythrocyter	3,4*	4,3-5,7	x10 ¹² /L
B-MCV	100*	82-98	fL
B-MCH	34*	27-33	pg
B-Leukocyter	34,6*	3,5-8,8	x10 ⁹ /L
B-Trombocyter	110*	140-350	x10 ⁹ /L
B-Neutrofila granulocyter	2,3	1,7-7,5	x10 ⁹ /L
B-Eosinofila	0,1	0,04-0,36	x10 ⁹ /L
B-Basofila	<0,2	<0,2	x10 ⁹ /L
B-Lymfocyter	31,6*	1,1-4,8	x10 ⁹ /L
B-Monocyter	0,5	0,1-1,00	x10 ⁹ /L

Fråga 10 (2p). Hur tolkar du Hugos provsvar och hur kan de relateras till anamnesen han lämnar?

Tröttheten har kommit ganska plötsligt.

Fråga 11 (2p). Nämn två tänkbara orsaker till Hugos cytopeni?

Fråga 12 (3p). För att välja rätt behandling måste man veta orsaken till cytopenin. Hur vill du gå vidare för att skilja på dessa två möjliga orsaker till Hugos anemi?

Så här ser hemolysproverna ut:

P-Haptoglobin	<0,10*	0,24-1,9	g/L
B-Retikulocyter	161*	20-100	x10 ⁹ /L
P-Bilirubin	32*	<24	µmol/L
P-Bilirubin, konj.	11*	<4	µmol/L
P-LD	7,8*	<4,3	µkat/L

Från blodcentralen kommer besked om (Coombs test) att där finns höga titrar av erytrocytantigen-specifika antikroppar i Hugos blod. Han har alltså en varm autoimmun hemolytisk anemi och till detta med största sannolikhet motsvarigheten på trombocytosidan – immunmedierad trombocytopen purpura (ITP). För detta tillstånd finns inget diagnostiskt test utan det är en klinisk diagnos.

Fråga 13 (3p). Förklara varför provsvaren avviker som ovan vid hemolys och föreslå en behandling av Hugos immunmedierade hemolys och ITP.

Du börjar med en dos om 1-2 mg/kg till att börja med och följer blodstatus så tätt som varje vecka initialt. Allt för att möjliggöra snabb nedtrappning.

Fråga 14 (1p). Hugo har hört att långvarig behandling med kortison kan ha biverkningar. Förklara vilka de fruktade långtidseffekterna av kortisonbehandling är.

Hugo väger 70 kg och får i en veckas tid 100 mg Deltison vilket motsvarar ca 1,5 mg Prednisolon per kg. Han svarar bra på detta, hemolysen lugnar ner sig och nedtrappning av steroiderna går sedan utan större bekymmer. Under kortisonbehandlingen får han en väldig energi och vårstädar hela trädgården med glatt humör.

KLL är en heterogen sjukdom med ett variabelt förlopp från en indolent sjukdom (med muterade immunoglobulin-gener) till en aggressiv sjukdom (med omuterade dito) med hög dödlighet. I båda fallen är B-cellerna relativt omogna, de har mognat ut, rearrangerat sina immunoglobulingener och uttrycker antikroppar i form av IgM. Hos patienter med den snällare varianten har B-cellerna i större utsträckning även genomgått somatisk hypermutation så att V-genen inte längre uppvisar germlinesekvens. Troligtvis tillhör Hugo lyckligtvis denna grupp.

Immunsystemet har utvecklat ett sinnrikt system gör att skapa variation i B-cellernas specificitet. Beskriv hur detta går till när det gäller nedanstående, ange i svaret betydelsen av antigen för de två mekanismerna.

Fråga 15a (2p). Rearrangering av den tunga immunoglobulinkedjans VDJ-segment.

Fråga 15b (2p). Somatisk hypermutation.

Anna Larsson är född år 1934 och söker på Akutmottagningen Vrinnevisjukhuset i Norrköping 2012-10-28. Anna är I botten hjärtsjuk, har ryggbesvär pga osteoporos samt en har en välfungerande protes i hö knä (opererad 2006).

Anna sökte första gången på VC den 25/10 efter att 4 timmar tidigare plötsligt fått feberkänsla med frossa. Temperaturen hemma visade på 39.9 grader. På VC bekräftades temperaturen, i status fann man relativt opåverkad patient vid kontroll av vitalparametrar. I status noterades att patienten hade ett oretat sår på dig III hö fot. Status var utföll i övrigt väsentligen utan anmärkning. För säkerhets skull kontrollerades ett CRP den 25/10, CRP utföll helt normalt (<10). Patienten fick återgå till hemmet.

Emellertid har febern fortsatt, Anna känner sig allt tröttare och har under de senaste 2 dagarna fått tilltagande värk i hö knä och kan nu inte längre belasta på hö ben. På VC idag 28/10 är patienten påverkad i samtliga vitalparametrar och uppvisar temperaturen 39.3, varför patienten får ambulanstransport till Akutmottagningen tillsammans med Cosmicremiss.

Fråga 16a (3p). Distriktsläkaren uppfattar att Anna är dålig och objektifierar detta genom att kontrollera vitalparametrar. Vad är det man kontrollerar rent praktiskt vid "kontroll av vitalparametrar"?

Fråga 16b (1p). Vad står förkortningen CRP för?

Fråga 16c (1p). Vilken funktion har det?

Fråga 16d (1p). Från vilket organ produceras CRP?

Fråga 16e (2p). Resonera kring vad ett normalt CRP egentligen säger den 25/10 utifrån den anamnes som Anna hade.

Adam är en tre månader gammal gosse med födelsevikt på 3,25 kg. Han har varit nöjd och glad förutom den senaste dryga veckan. Hans föräldrar söker dig på vårdcentralen. De berättar att Adam alltid varit torr i huden och de visar på röda utslag som de upptäckte första gången för ca 2 veckor sedan.

Fråga 17 (2p). Vilka frågor om Adam vill du ställa till föräldrarna för att komma Adams tillstånd på spåren?

Genom dina frågor får du reda på att Adam inte har haft feber och han ätit "ganska bra", men att han verkar besväras av utslagen. Du får också veta att Adam helammades tills för ett par veckor sedan och nu får mjölkersättning. Du finner att Adams allmäntillstånd är väsentligen gott men att han verkar missnöjd med att ligga stilla när du undersöker honom. Hans utslag finns på stora delar av kroppen såsom på ryggen, buken, bröstet och på sträcksidorna av armar och ben. Dessutom finns utslag på kinder och på huvudet men däremot inga utslag i underlivet. Det är oklart om det kliar men barnet är missnöjt. Utslagen är erytematösa, upphöjda och med en del vesikler och lätta ödem.

Fråga 18 (1p). Vilken diagnos är mest trolig?

Fråga 19 (1,5p). Definiera begreppen erytematös, vesikel och ödem.

Du misstänker att eksemet kan bero på intolerans mot komjolk som Adam får i sig då han inte helammats längre. Du remitterar till barn(allergi)mottagning för utredning om Adams utslag kan bero på födoämnesallergi. Du behandlar Adams eksem med hydrokortisonkräm och den allmänt torra huden med en mjukgörande kräm. Du ber föräldrarna att utesluta mjölkprodukter ur Adams kost tillsvidare.

Fråga 20 (1p). Vilka undersökningar kan man göra på barn(allergi)mottagningen för att ta reda på orsaken till Adams utslag?

Du behandlar Adams utslag med hydrokortisonkräm och den allmänt torra huden med en mjukgörande kräm. Du misstänker att utslagen, som bedöms vara eksem, kan bero på intolerans mot komjölk som Adam får i sig då han inte helammas längre. Du remitterar till barn(allergi)mottagning för utredning om Adams utslag kan bero på födoämnesallergi. Du ber föräldrarna att utesluta mjölkprodukter ur Adams kost tills vidare.

Utredning kan göras genom pricktest eller med blodprov och bestämning av specifika IgE antikroppar mot födoämnen. På barn(allergi)mottagningen beslutades att utföra pricktest för mjölkprotein.

Fråga 21 (3p). Beskriv hur man går tillväga för att utföra ett s.k. pricktest på Adam. Beskriv vilka kontroller som krävs när man gör pricktest och motivera varför.

Pricktestet gav tydligt positivt utslag i den positiva kontrollen (histamin), och likaså ett 3 mm i diameter runt upphöjt utslag, kvaddel, där mjölkprotein applicerats, se pricktestprotokollet nedan.

Pricktestprotokoll, födoämne

Namn Adam Personnr. 3 år

Allergen	Datum	Mått	Antihistamin?						
			Datum	Mått	Datum	Mått	Datum	Mått	
Negativ Kontroll	190409	—							
Histamin 10mg/ml		7x7 mm							
Mjök		3x3 mm							
Ägg									

Fråga 22 (1p). Tolka provsvaren och berätta för Adams föräldrar varför han får utslag.

Fråga 23 (1p). Om den positiva kontrollen vid Adams pricktestning inte ger utslag, vad skulle det kunna bero på?

Föräldrarna blir lätt oroliga och frågar:

Fråga 24 (2p). Kommer Adam någonsin att kunna dricka mjölk och innebär hans tillstånd några framtida risker?

Du förklarar för Adams föräldrar att han helt måste undvika mjölk det närmaste året/åren. Familjen får en livsmedelsanvisning på en extensivt hydrolyserad mjölkprodukt såsom Althera, Nutramigen, eller Profylac. Via telefonkontakt med familjen en vecka senare meddelas att eksemen försvunnit och att Adam mår bra. När Adam är 2.5 år görs ett pricktest som utfaller negativt för komjölkprotein.

Fråga 25 (3p). Beskriv på cellulär och molekylär nivå tänkbara mekanismer som kan förklara varför Adam nu tål mjölk.

När Adam är 7 år söker han tillsammans med sin mamma på vårdcentralen första veckan i maj. Adam har den senaste veckan fått tilltagande besvär i form av nästäppa, nysningar och rinnande, kliande ögon. Han har haft svårt att låta bli att gnugga ögonen. Det har gått bra att dricka mjölk men han har vid något tillfälle klagat på klåda i munnen när han ätit äpplen.

Fråga 26 (2p). Vilka sjukdomstillstånd/besvär har Adam nu? Finns det något samband med hans tidigare besvär, och i så fall på vilket sätt?

Adams sjukhistoria är typisk för den atopiska marschen, utvecklingen av sjukdomssymptom från atopiskt eksem med födoämnesallergi i spädbarnsåren till allergisk rinokonjunktivit och oralt allergisyndrom i skolåldern.

Fråga 27 (2p). Vilket/vilka allergener misstänker du ger Adams nuvarande symptom? Motivera ditt svar.

Fråga 28 (3p). Vad kännetecknar allmänt ämnen som orsakar IgE-medierade reaktioner? Motivera varför dessa egenskaper hos allergener är viktiga.

Adams sjukhistoria är typisk för allergi mot lövträdspollen där björkpollenallergi är den vanligaste genesen.

Fråga 29 (3p). Varför får Adam klåda i munnen av äpplen? Beskriv på cellulär och molekylär nivå mekanismerna som leder fram till klådan.

Det visar sig efter ytterligare ett pricktest att Adam har utvecklat pollenallergi mot björk. Allergenerna i björkpollen uppvisar strukturella likheter med antigen från äpplen, och därför kan korsreaktioner bli möjliga hos vissa individer. Adam får vid 8 års ålder en kraftig reaktion på jordnöt med generell urtikaria och andningssvårigheter. På natten, 6 timmar efter denna kraftiga reaktion, får han dessutom återigen andningssvårigheter.

Fråga 30 (5p). Beskriv på cellulär och molekylär nivå de direkta mekanismerna bakom Adams tidiga och sena allergiska reaktion. Beskriv och förklara även den överordnade cellulära immunregleringen av dessa reaktioner. Om du behöver mer plats, använd denna sidas baksida.

Th2-celler krävs för både den tidiga och sena fasen. Interleukin-4 från dessa celler får B-celler att "switcha" till IgE-antikroppsbildning, som krävs för att den tidiga fasen skall ske. Eosinofiler behöver interleukin-5 från Th2-cellerna för frisättning från benmärgen, aktivering och överlevnad. **Mål:** LMT4: C19.

Fråga 31 (4p). Beskriv de typiska kliniska manifestationerna från olika organsystem vid en anafylaktisk reaktion.

Fråga 32 (2p). Vilket är den viktigaste behandlingen för att motverka Adams reaktion? Motivera utifrån verkningsmekanismer valet av läkemedel.

Immunologiska mekanismer verkar ha avgörande betydelse för uppkomst av autoimmuna tyreoidesjukdomar.

Fråga 33 (4p). Förklara autoimmuna processer som är inblandade vid autoimmun tyreotoxikos (Graves sjukdom) samt vid autoimmun tyreoidit (Hashimotos sjukdom).

Anja har sedan tidigare Turners syndrom och hormonbehandling för detta. Hon söker nu med symptom och prover som pekar på hypotyreoos, troligen autoimmun. Anja har även flera nevi på kroppen och fick ett bortopererat för 1 månad sedan där hon fått mycket kraftig ärrvävnad sk keloid som man ofta ser vid Turner syndrom. Anja har även fått ett stort antal vita fläckar på kroppen och de blir bara röda när hon solar.

Fråga 34 (2p). Vilken trolig diagnos har de vita fläckarna med tanke på hennes grundsjukdomar? Beskriv även mekanismen till de vita fläckarna.

Du är medicinjour en fredag eftermiddag och träffar Åke Matsson, 58 år, som söker på grund av en öm och svullen vänster handled. På grund av arbetsbelastningen denna fredag muttrar du lite över att denne man inte sökt vårdcentralen istället innan du går in genom dörren till undersökningsrummet.

Fråga 35 (2p). Vilka frågor ställer du till Åke för att komma hans besvär på spåren? Begränsa ditt svar till fyra frågor och motiverar varför du ställer dem.

Genom dina frågor du ställt får du veta att Åke inte råkat ut för något trauma, och inte heller har haft feber eller några andra infektionstecken månaden innan debut av ledbesvären som kom lite smygande för cirka två veckor sedan. På direkt fråga tillstår Åke att några tår också gjort ont sista tiden. Han tar panodil regelmässigt utan att de egentligen gör så mycket nytta tycker han. Han mår bra för övrigt.

I status finner du en otvetydig artrit vänster handled med svullnad, inskränkt rörlighet och påtaglig smärta. Dessutom finner du tre väldigt palpationsömma metatarsofalangealleder på tre ställen i foten, där tårna har börjat spreata åt sidorna. I övrigt är han afebril och hud, lgll, cor, pulm, buk är utan anmärkning.

Fråga 36 (2p). Utöver vanligt blodstatus, vilka övriga prover vill du ta på Åke? Begränsa ditt svar till fyra analyser och motivera ditt svar.

Du ordinerar blodprover och urinsticka. Från akutlabb får du efter en halvtimme tillbaka följande resultat:

Prov	Resultat	Referensvärde	Enhet
Hb	148	130-170	g/L
LPK	9,2 x10 ⁹	4-10 x10 ⁹	/L
SR	28	<15	mm/h
urat	282	200-450	µmol/L
kreatinin	88	65-110	µmol/L
CRP	26	<2	mg/L

Urinstickan är negativ för vita och röda blodkroppar, glukos samt albumin.

Fråga 37 (1p). Vad misstänker du? Motivera ditt svar.

Du bedömer att akuten inte är rätt vårdinstans för Åke och han behöver inte läggas in på avdelning. Därför dikterar du en remiss till reumatologklinik för poliklinisk bedömning.

Fråga 38 (1p). Hur symptomlindrar du Åke utan att hans tydliga svullnader helt försvinner under väntetiden till reumatologen?

Fråga 39 (2p). Hur verkar NSAID antiinflammatoriskt?

Fråga 40 (3p). Hur verkar kortikosteroider antiinflammatoriskt?

Vid nybesöket på reumatologkliniken har svaret på anti-CCP anlänt; 280 U/mL (ref <7 U/mL). Reumatologen bekräftar flera artrit i både händer och fötter och därmed var din preliminär diagnos reumatoid artit (RA) helt korrekt. Reumatologen väljer att inleda behandling med s.k. trippelterapi, dvs. en kombination med methotrexate, salazopyrin och hydroxyklorokin. Även lågdos kortison sattes in.

Fråga 41 (6p). Beskriv ledinflammationen vid RA med avseende på celltyper, mediatorer och olika vävnader i leden. Rita gärna.

Du såg också i journalanteckningen från reumatologen att Åke skulle prova att sluta med NSAID, vilket du antar är för att undvika biverkningar.

Fråga 42 (3p). Nämn två biverkningar av NSAID och beskriv mekanismerna för dessa.

På reumatologen pågår en forskningsstudie där man vill veta vilka RA-patienter som uppvisar s.k. shared epitope, en genetisk polymorfi som visat sig vara vanligare hos RA-patienter än hos friska. Åkes DNA undersöks med PCR och det visar sig att han bär på denna riskfaktor.

Fråga 43 (5p). Vad är shared epitope och hur skulle en sådan mutation kunna vara del av patogenesen vid autoimmun sjukdom?

Vid nydebuterad RA är förekomsten av autoantikroppar mot citrullinerade proteiner (s.k. ACPA), där anti-CCP är ett av flera förekommande test, associerat med ett aggressivare sjukdomsförlopp, och i Åkes fall sannolikt bidragande till att man valde s.k. trippelterapi. Antikropparna är ofta riktade mot kroppsegna proteiner (t.ex. enolase, vimentin, fibrinogen) där en Arg förändrats till en Cit genom s.k. posttranslationell modifiering.

Fråga 44 (2p). Förekomst av höga halter antikroppar mot egna proteiner visar att den immunologiska toleransen är bruten. Vilken typ av tolerans är bruten då vi har antikroppar mot citrullinerade proteiner? Motivera ditt svar.

Antigenet är modifierat (citrulinerat) ute i vävnaden och epitoperna ingår därmed inte i de som visas upp i tymus där den centrala toleransen skall slå ut autoreaktiva T-celler. Då antikroppar bildas mot citrullinerade proteiner är det alltså den perifera toleransen som är bruten.

Fråga 45 (3p). Ge exempel på hur perifer tolerans kan ha brutits och därmed resultera i att Åke har antikroppar mot citrullinerade proteiner.

Ett år senare kommer Åke på ett planerat återbesök till reumatologen. Han tycker sig "må rätt skapligt ändå", men på röntgenundersökningar av händer och fötter ses tydligt att destruktions i leder och lednära skelett utvecklats i ganska rask takt under året. Du väljer därför att byta behandlingsstrategi.

Fråga 46 (2p). Föreslå en tänkbar behandling med biologiskt läkemedel för att få bukt med Åkes RA och beskriv immunologiskt hur denna terapi skulle kunna hämma inflammationen.

Immun. Svar.

Svar 1a (1p). Den starkt RA-specifika seromarkören är en grupp autoantikroppar kallade ”ACPA” och som riktar sig mot citrullinerade proteiner/peptider (den mest använda ACPA-testen kallas ”anti-CCP” och riktar mot ”cyklisk citrullinerad peptid”). **Mål:** LMT4: C23, C25, C42.

Svar 1b (1p). Den äldre seromarkör som fortfarande ligger till grund för indelning i ”seropositiv” och ”seronegativ” RA kallas reumatoid faktor (RF) och riktar sig mot Fc-delen av IgG. **Mål:** LMT4: C23, C25, C42.

Svar 2a (2p). HLA (human leukocyte antigen) är molekyler som presenterar antigener för T-celler. HLA klass-II finns på antigenpresenterande celler och presenterar endocyterade och degraderade antigener i form av peptider för T-celler, vars T-cellsreceptor binder både klass II och peptidantigenet. **Mål:** LMT4: C23, C25, C42.

Svar 2b (1p). Cigarettrökning är den bäst beskrivna miljö-livsstilsfaktorn som medför ökad risk att drabbas av ACPA-positiv RA, fr.a. hos personer som är bärare av HLA-DRB4/SE. ACPA-positiv RA är starkt associerad till bärarskap av ett HLA klass-II antigen, närmare bestämt en genetisk variant av HLA-DR4 kallad ”shared epitope” (SE). Det finns också en miljö-/livsstilsfaktor som (hos bärare av SE) mångfaldigar risken att drabbas av RA. **Mål:** LMT4: C23, C25, C42.

Svar 3a (1p). SR är förhöjd men inte CRP, vilket kan tala för virusinfektion (där CRP ofta stiger måttligt eller inte alls trots pågående inflammation med SR-stegring). Influensaliknande muskelvärk och feber kan också stödja misstanken om virusinfektion, men övriga lab-resultat pekar i annan riktning. **Mål:** LMT4: C23, C25, C42.

Svar 3b (1p). Hematuri och proteinuri i kombination med förhöjd SR kan tala för:

- bakteriell urinvägsinfektion, men avsaknad av urinvägssymtom och CRP-stegring talar emot.
- postinfektiös glomerulonefrit med hematuri och proteinuri kan vara en följd av infektion med
- hemolytiska streptokocker, men avsaknad av föregående halsinfektion eller andra infektionstecken talar emot. **Mål:** LMT4: C23, C25, C42.

Svar 3c (1p). Proteinuri/hematuri i kombination med artrit kan vara ett led i en inflammatorisk systemsjukdom med glomerulonefrit. (Även om CRP-stegring ofta uteblir vid SLE-skov är det dock vanligt med förhöjt CRP vid lupusnefrit med vävnadssönderfall). **Mål:** LMT4: C23, C25, C42.

Svar 4 (2p). Du beställer analys av antinukleära antikroppar (ANA). Indirekt immunofluorescens- (IF-) mikroskopi är ”guldstandard” för ANA-screening. **Mål:** LMT4: C42.

Svar 5a (3p). Exempel på målantigener med homogen kärndistribution i icke delande celler och tydlig kromatinfärgning under mitos är dubbelsträngat (ds) DNA, histoner och DNA/histon-komplex (nukleosomer). Antikroppar mot dsDNA är karakteristiskt hos patienter med lupusnefrit. **Mål:** LMT4: C23, C42.

Svar 5b (2p). Andra typer av ANA-mönster vid med IF-mikroskopi är t ex kronigt mönster, centromer-mönster och nukleolärt mönster. **Mål:** LMT4: C23, C42.

Svar 6a (3p). Ett homogent ANA-mönster med antikroppsbindning till kromatinassocierade antigener kan betingas av antikroppar mot dubbelsträngat DNA, histoner och/eller nukleosomer (DNA-histonkomplex). Allt talar för att SLE-nefrit orsakas av immunkomplex (IC) med förmåga att aktivera komplementsystemet klassisk väg. Lokalisationen av IC i glomeruli kan bero på att:

- cirkulerande IC deponerats i glomeruli, där de binder och aktiverar komplementsystemet klassisk ("serumsjuka").
- cirkulerande antigener (t.ex. nukleosomer) kan primärt deponeras i glomeruli och cirkulerande antikroppar kan därefter binda till vävnadsdeponerat antigen och aktivera komplement klassisk väg och därmed initiera en lokal inflammatorisk vävnadsskada ("Arthus' reaktion"). **Mål:** LMT4: C23, C25, C42.

Svar 6b (3p). När IC aktiverar komplement via den klassiska vägen, konsumeras C1q, C3 och C4 från cirkulationen, vilket kan avspeglas som sänkta nivåer av samtliga dessa komplementfaktorer. **Mål:** LMT4: C23, C25, C42.

Svar 7 (3p). Isotypswitch innebär att den konstanta delen av den tunga kedjan i en antikropp byts ut. I början av en B-cells liv uttrycks alltid IgM, men senare kan den tunga kedjans konstanta del irreversibelt bytas ut mot t.ex. gamma-kedjan, och då uttrycks istället en IgG-molekyl. Detta byte (till IgG, IgA eller IgE) styrs genom att B-cellen reagerar på cytokiner. Olika cytokinmiljöer ger upphov till olika isotyper.

Antikroppens specificitet ändras inte då en isotypswitch sker. Då den konstanta delen på en antikropp byts ut ändras istället antikroppens förmåga att utföra effektorfunktioner. Både IgM och IgG kan, till skillnad från IgA, IgD och IgE aktivera komplement. När en antikropp ändras från IgM till IgG penetrerar den lättare ut i vävnad (IgM är en stor pentamer som framförallt finns i blod och lymfa) och kan aktivera immunreaktioner via Fc-receptorer. En viktig Fc-receptormedierad antiviral mekanism är s.k. antikroppsberoende cellmedierad celldöd. Det börjar med att ett viralt antigen på ytan av en virusinfekterad cell binds av IgG specifikt för antigenet ifråga. Den konstanta delen av IgG kan binda in till Fcgamma RIII på en NK-cell (natural killer cell), som likt en cytotoxisk T-cell nu kan döda den virusinfekterade cellen.

Sammanfattningsvis, med hjälp av isotypswitchen kan immunsystemet anpassa svaret till typen av inkräktare. **Mål:** S2: C3.

Svar 8(2p). Hugo har en lymfocytos eftersom antalet vita är förhöjt och det är just lymfocytpopulationen som är ökad i antal. Du misstänker malignitet och du remitterar Hugo till en hematologisk mottagning för vidare utredning. **Mål:** LMT4: C4, C22.

Svar 9 (2p). Flödescytometri eller FACS (Flow Assisted Cell Sorting) är en metod för att detektera cellmarkörer med specifika antikroppar. I detta fall används antikroppar riktade mot CD5, CD19, CD23 och IgM. Antikropparna är inmärkt med olika fluorokromer som när de passerar en ljusstråle exciteras och emitterar ljus av en viss våglängd som registreras av en detektor. Cellerna märks in med de olika antikropparna, tvättas för att förhindra ospecifik bindning och därefter analyseras de i en flödescytometer. Här kan man nu avgöra om det i blodet finns en population som uttrycker CD5, CD19 och CD23. **Mål:** LMT4: C4, C22.

Svar 10 (2p). Hugo har en makrocytär anemi och trombocytopeni. LPK har stigit, fortfarande med övervikt för lymfocyter (leukocytos med lymfocytos!) Han är trött och blir andfådd när han går i trappor eller försöker springa vilket kanske kan förklaras av anemin. **Mål:** LMT3. LMT4: C4, C22.

Svar 11 (2p). Hugo kan ha anemi och trombocytopeni p.g.a. benmärgssvikt allteftersom KLL-sjukdomen tar större plats i benmärgen på bekostnad av den normala hematopoesen. Cytopenierna kan också bero på autoimmun hemolys och ITP (immunmedierad trombocytopen purpura), vanliga vid KLL. Anamnestiskt har han ganska stillsamma symtom vilket egentligen varken talar för eller emot det ena eller det andra. **Mål:** LMT2. LMT3. LMT4: C22.

Svar 12 (3p). För att skilja på immunologiskt medierad hemolys och benmärgssvikt tar du sedvanliga hemolysprover; LD, haptoglobin, bilirubin, retikulocyter och Coombs test. Vid benmärgssvikt har patienterna lite oftare allmänna symtom och kanske t o m lymfadenopati och eller splenomegali. För att säkerställa benmärgssvikt bör man ta en benmärgsbiopsi. På så vis kan man värdera graden av lymfominfiltration i benmärgen i förhållande till cytopenierna. **Mål:** LMT4: C22. S1. S2: C5.

Svar 13 (3p). Haptoglobin är transportproteinet för heme och det man mäter i blodet är fritt haptoglobin. Stora mängder hemoglobin frisätts då de röda blodkropparna lyseras varpå haptoglobinet snabbt binds upp. Halten haptoglobin blir således ett mått på graden av hemolys och fritt haptoglobin är i princip inte mätbart vid aktiv hemolys. Vid hemolys ökar omsättningen av erythrocyter och en frisk benmärg svarar med utsvämning av retikulocyter. Den enda hemolys som inte medför retikulocytos är megaloblastisk anemi där hemolysen redan sker inne i benmärgen pga. ineffektiv erythropoes. Retikulocytosen gör också anemin makrocytär. Alla celler innehåller LD, och halten LD är speciellt hög i bl. a. röda blodkroppar. Vid hemolys med ökad omsättning av erythrocyter sker en ökning i serum av LD. Heme från hemolyserade erythrocyter kataboliserar och slutprodukten blir okonjugerat bilirubin vilket är det bilirubin som företrädesvis förekommer i plasma. Vid hemolys stiger således halterna av okonjugerat bilirubin. Vid blodets passage genom levern konjugeras bilirubinet i hepatocyterna förutsatt att levern är frisk varför man kan se även höga värden konjugerat bilirubin. Immunmedierad hemolys svarar ofta bra på kortikosteroider. En vanlig dos är 1-2 mg/kg till att börja med. **Mål:** LMT4: C22. S1. S2: C5.

Svar 14 (1p). Långtidsriskerna med kortison är diabetes, osteoporos, skör hud med sårproblematik pga. dålig sårhäkning, bl. a., grå starr. **Mål:** S2: C5.

Svar 15a (2p). Immunglobulinernas gener föreligger i en omogen B-cell som grupper av separata gensegment (V-, D- och J-segment). Under B-cellens mognad kopplas dessa DNA-sekvenser ihop (rekombineras) slumpmässigt i en irreversibel process med ett konstant gensegment (C-segment) under inflytande av två rekombinations-aktiverande gener (RAG-1 och RAG-2) för att erhålla en funktionell gen som kodar för den tunga immunglobulinkedjan. Detta sker under utvecklingen i benmärgen och är helt oberoende av antigen. **Mål:** LMT3. LMT4: C4.

Svar 15b (2p). När en B-cell aktiveras av ett antigen i perifera lymfoida organ (ex. lymfknuta, mjälte) börjar den dela sig och syntetisera antikroppar (med eller utan T-cellshjälp, beroende på typ av antigen). Vid denna celledelning aktiveras ett enzym (AID) som underlättar introduktion av punktmutationer i immunglobulinkedjornas tunga och lätta V-gener (i de s.k. hypervariabla delarna). Dessa somatiska DNA-mutationer medför att nya varianter av immunglobulingenen uppstår. Den färdiga produkten (membranbunden antikropp dvs. B-cellsreceptor) prövas kontinuerligt för bindning till antigenet. Om antikroppen binder med stark affinitet medför det aktiveringssignaler och B-cellen fortsätter att dela sig. Om mutationen däremot resulterar i en icke-funktionell antikropp som ej binder antigenet dör B-cellen. **Mål:** LMT3. LMT4: C4.

Svar 16a (3p). Puls, blodtryck, saturation, andningsfrekvens och medvetandegrad. **Mål:** PT4: Målpyramid immun.

Svar 16b (1p). C-reaktivt protein. **Mål:** PT4: Målpyramid immun.

Svar 16c (1p). Det är en akut fasreaktant som binder till fosfokoline och känner på detta sätt igen både främmande patogener och skadade celler. **Mål:** PT4: Målpyramid immun.

Svar 16d (1p). Levern. **Mål:** PT4: Målpyramid immun.

Svar 16e (2p). Ett normalt CRP säger ingenting i Annas fall då anamnesen är för kort **(1p)** för att CRP ska ha hunnit stiga **(0.5p)** även om en allvarlig, bakteriell infektion **(0.5p)** föreligger. **Mål:** PT4: Målpyramid immun.

Svar 17 (2p). Du frågar om Adam har haft feber och om hur hans aptit varit för att få indikation om en infektion eller annat ligger bakom. Dessutom kontrollerar du hans tillväxt. Du frågar också om Adam ammas och om han fått något annat än bröstmjölk för att komma eventuella födoämnesallergier på spåren. **Mål:** S2: C3.

Svar 18 (1p). Eksem. **Mål:** S2: C3.

Svar 19 (1,5p). Erytematös - röd (till följd av ökad blodgenomströmning), vesikel – vätskeinnehållande upphöjning (<0.5 cm i diameter) av huden, ödem - svullnad till följd av vätskeansamling i vävnaden. **Mål:** S2: C3.

Svar 20 (1p). På allergimottagningen tas blodprov för att undersöka om det finns IgE-antikroppar mot mjölkprotein. Alternativt görs ett pricktest för mjölk. **Mål:** S2: C4.

Svar 21 (3p). Vid pricktest används oftast färdiga kommersiella extrakt med allergenet eller färska livsmedel. Man sätter en droppe av allergenlösningen på underarmens insida och sticker en liten lancett igenom droppen och genom huden. Därefter torkar man upp resterande del av droppen, avvaktar 15 minuter varefter den ev. upphöjda kvaddelns storlek avläses. Förutom allergen av olika typer (i detta fall mjölk och eventuellt ägg) har man två kontroller. En positiv kontroll bestående av en histaminlösning där man alltid ska ha en minst 5 mm i diameter stor kvaddel och en negativ kontroll, alltså utan aktiv substans som inte ska ge någon kvaddel. Kontrollerna är viktiga för att undvika falskt positiva eller falskt negativa utfall i det enskilda fallet. **Mål:** LMT4: C19. S2: C4, C5.

Svar 22 (1p). Det positiva pricktestet tyder på att Adam har utvecklat IgE-antikroppar mot mjölkprotein. Du förklarar att Adam är allergisk mot komjölksprotein och att hans immunsystem reagerar felaktigt då han kommer i kontakt med mjölk. **Mål:** LMT4: C19. S2: C4.

Svar 23 (1p). Antihistamin påverkar testet i tre till fem dagar (olika länge beroende på vilket antihistamin det gäller). Man kan också ha en areaktiv hud. Långtidsbehandling av grupp III och IV kortison på huden kan också minska reaktiviteten liksom per orala steroider. En vanlig orsak är att testningen inte genomförts korrekt eftersom det är svårt utföra testet på spädbarn som inte är stilla. (Om alla utslag ger en liten reaktion, även den negativa kontrollen beror det på en specifik hyperreaktivitet.) **Mål:** LMT4: C19. S2: C4.

Svar 24 (2p). Adam måste helt undvika mjölk åtminstone fram till nästa återbesök om 5-6 månaders tid. Därefter kan ett nytt test utföras. Det kan då vara negativt och vanligen är det negativt efter 2-3 års ålder (i 90 % av fallen). Därefter kan Adam dricka mjölk igen. Adam har dock en betydligt ökad risk för framtida sensibiliseringar och allergier. **Mål:** LMT4: C19.

Svar 25 (3p). Adam kan ha fått en ökad andel mjölkspecifika regulatoriska T-celler, som genererar immunhämmande cytokiner såsom TGF- β och IL-10. Dessa regulatoriska svar kan dämpa Th2-svar och IgE-bildning. **Mål:** LMT4: C19.

Svar 26 (2p). Adams sjukhistoria är typisk för den atopiska marschen, utvecklingen av sjukdomssymptom från atopiskt eksem med födoämnesallergi i spädbarnsåren till allergisk rinokonjunktivit och oralt allergisyndrom i skolåldern. **Mål:** LMT4: C19.

Svar 27 (2p). Adams sjukhistoria är typisk för allergi mot lövträdspollen där björkpollenallergi är den vanligaste genesen (tidpunkt på året då besvären noteras samt reaktion mot äpplen). **Mål:** LMT4: C19.

Svar 28 (3p). Även om det inte är känt vad som gör vissa ämnen mer allergena än andra, krävs följande egenskaper för allergener: de skall vara proteiner, stabila, vattenlösliga och har tillträde till immunsystemet. Många, men inte alla, allergener har dessutom enzymatisk aktivitet. Allergener är proteiner eftersom T-celler krävs för att initiera den allergiska reaktionen och det är proteiner T-celler kan reagera på (via presentation av peptid av antigenpresenterande cell). Stabilitet krävs för att immunsystemet ska hinna reagera på ämnet och vattenlöslighet för att allergenet ska kunna tas upp via slemhinnan. **Mål:** LMT4: C19.

Svar 29 (3p). Adam har också ett typiskt s.k. oralt allergiskt syndrom, betingat av allergi mot björk och korsreaktivitet mellan allergenen i björk och äpple. IgE-antikropparna kan alltså binda både till björkallergenet och äppel-allergenet. Exempelvis innehåller trädnötter och morötter också proteinersom korsreagerar med björk. Då flera IgE-molekyler som med sin variabla del bundit antigen dockas in på Fc-epsilon-receptorer på en mastcell då korsbinds dessa vilket i sin tur aktiverar histaminutsöndring från mastcellen. Histamin kan orsaka klåda genom att stimulera nervceller i huden. **Mål:** LMT4: C19.

Svar 30 (5p). Adams mastceller har IgE mot björkallergen bundna till högaffinitetsreceptorer för IgE på sin yta. Då IgE-antikropparna, vilka producerats av aktiverade B-celler (plasmaceller), korsbinds av det multivalenta björkallergenet aktiveras mastcellerna och frisätter mediatorer såsom histamin, prostaglandiner och leukotriener, vilka i den tidiga fasen ger symptom såsom klåda, vasodilatation, plasmaläckage, bronkkonstriktion och slemutsöndring. Aktivering av eosinofiler är viktigast i den sena fasen. De orsakar bronkkonstriktion och kronisk inflammation via skador på mukosa och epitel genom frisättning av leukotriener och eosinofilspecifika cytotoxiska proteiner såsom MBP, EPO, ECP och EDN.

Svar 31 (4p). Initialt ofta hudklåda, vilket sedan åtföljs av utbredd vasodilatation manifesterande sig som urtikaria, angioödem i hud och slemhinnor, larynxödem, hypotension/hypovolemi, och i förlängningen cirkulatorisk chock. Därtill även bronkkonstriktion och medföljande luftvägsobstruktivitet/andningssvårigheter. **Mål:** S2: C3.

Svar 32 (2p). Det är viktigt att känna igen den anafylaktiska reaktionen och att snabbt kunna ge adekvat behandling i form av adrenalin och antihistamin. Adrenalin ger kärlkontraktion, ökad hjärtfrekvens och kontraktilitet, vilket motverkar blodtrycksfallet. Kortisonet ger framförallt effekt på den sena reaktionen genom att hämma eosinofilerna. **Mål:** S2: C5.

Svar 33 (4p). Antigena strukturer i tyreoida exponeras för antigenpresenterade celler i tyreoida. Via regionala lymfkörtlar kan exponerat antigen komma i kontakt med lymfocyter som kan förflyttas in i tyreoida. Om tolerans saknas aktiveras specifika T-lymfocyter. Cytokiner från aktiverade T-lymfocyter kan aktivera makrofager med MHC II och det finns CD8 som går på MHC klass I vilket förstärker den autoimmuna processen. Någon mekanism påverkar sedan differentieringen av T-lymfocyterna i endera T-hjälpar celler typ 1 med aktivering av cytotoxiska T-celler med celldestruktion som följd (autoimmun tyreoidit) eller till T-hjälpar celler typ 2 som innebär en antikroppsmedierad immunreaktion som är en tänkbar mekanism till Graves sjukdom, även om man numera allt mer anser att Graves sjukdom också är en Th1 medierad sjukdom (komplementaktiverande/opsoniserande). **Mål:** LMT4: C42.

Svar 34 (2p). Vitiligo. Autoimmun reaktion mot pigment celler i huden. **Mål:** LMT4: C42.

Svar 35 (2p). De fyra frågorna bör vara sådana som kontrollerar något av följande: besvärens duration, feber, tidigare infektionsanamnes, trauma, andra leder, rodnad/hudutslag, morgonstelhet och om liknande besvär finns i slakten. **Mål:** S2: C3. LMT4: C23.

Svar 36 (2p). Du kontrollerar Åkes CRP, SR och förekomst av anti-CCP-antikroppar, urat, kreatinin och med urinsticka förekomst av vita och röda blodkroppar och albumin. **Mål:** S2: C5. LMT4: C23.

Svar 37 (1p). Reumatoid artrit (**0.25p**). Motiveras med polyartrit med småledsengagemang utan manifest psoriasis, normalt urat och avsaknad av infektionsanamnes för reaktiv artrit. (**0.75p**). **Mål:** LMT4: C23.

Svar 38 (1p). NSAID (1). Kortikosteroider ger inga poäng (inga minus heller) då det försvårar bedömningen hos reumatolog. **Mål:** S2: C5. LMT4: C23.

Svar 39 (2p). NSAID hämmar inflammationen genom t.ex. att inhibera COX som därmed förhindrar bildning av prostaglandiner. **Mål:** LMT4: C35.

Svar 40 (3p). Flera mekanismer är kända, bl.a. hämning av proinflammatoriska cytokiner genom förhindrad translokation av viktiga transkriptionsfaktorer (t.ex. GATA3) till cellkärnan. **Mål:** LMT4: C35.

Svar 41 (6p). Ledinflammation vid RA:

- Monocyt/makrofaginfiltration i synoviet =>TNF, IL-1, IL6, MMPs
- Neutrofila granulocyter i ledvätska => fria syreradikaler, men också cytokiner enl ovan.
- Neoangiogenes och synovial hypertrofi med pannusutveckling och broskdegradering.
- Subkondral osteoklast-aktivering och benresorbtion. RANK/RANKL kan diskuteras här. **Mål:** LMT4: C23.

Svar 42 (3p). Exempel biverkningar NSAID:

- ventrikelulcus (framförallt via COX1-hämning som ger mindre prostaglandinproduktion i mukosan och därigenom ökad sårbarhet. Men även direkt topikala effekter är beskrivna via intracellulär 'trapping' av NSAID- molekylerna i mukosan=> cellsvullnad => lys)
- njurpåverkan(prostaglandinhämning ger konstriktion av afferenta arterioler i njuren vilket ger minskat hydrostatiskt tryck i glomeruli och därmed minskad glomerulär filtration.
- kardiovaskulära händelser (Mekanismerna är inte helt klarlagda, men en viss blodtryckshöjning pga renala effekter enl ovan bidrar sannolikt på gruppnivå. Dessutom gör COX2-hämning att balansen mellan kärldilaterande prostacyclin och protrombotiskt tromboxan förändras. In vitro interfererar NSAID med acetylsalicylsyrans effekter, men kliniska effekter av detta har inte bevisats. **Mål:** LMT4: C35.

Svar 43 (5p). Shared epitope är en viss uppsättning nukleotider i genen för HLA-DR, dvs det locus som kodar för proteiner (MHC) som presenterar peptider på APC för T-hjälparceller. En teori är att en viss uppsättning MHC haplotyper gör att vissa peptider inte visas upp i tymus och därmed bidrar till uppkomst av potentiellt autoreaktiva T-celler. Om T-cellerna sedan perifert stöter på antigenet så kan de trigga en autoimmun attack. Helt omvänt kan man också tänka sig att med vissa MHC-molekyler är det lättare att presentera autoantigen än med andra och perifert skulle detta kunna leda till autoimmunitet. **Mål:** LMT2. LMT4: C23.

Svar 44 (2p). Det är den perifera toleransen som är bruten då vi har antikroppar mot förändrat själv då detta inte ingår i de självantigen som visas upp i tymus. **Mål:** LMT2.

Svar 45 (3p). Den perifera toleransen består av flera komponenter däribland barriärer, regulatoriska T-celler, att B-celler (för de flesta Ag) behöver få Th-cellshjälp för att aktiveras och att Th celler behöver kostimulation och cytokiner (förutom rätt Ag på MHC II på en APC) för att bli aktiverade och därmed kunna ge hjälp till B-cellen.

I Åkes fall kan man tänka sig att den inflammatoriska miljön (kanske till följd av annan infektion?) ger pro-inflammatoriska signaler till Th-celler samtidigt som en APC visar upp citrullinerade peptider. De skulle då kunna ge hjälp till B-cell som via sin BCR (antikropp i membranet) tagit upp och presenterar citrullinerat protein. Man kan också tänka sig bruten perifer tolerans genom att Åke infekterats med någon mikroorganism som uttrycker citrullinerade proteiner som påminner om kroppsegna varianter. Mikrobiella citrullinerade proteiner initerar ett immunsvaret via Th och B celler och som sedan "spiller över" på kroppsegna citrullinerade proteiner, sk molecular mimicry. **Mål:** LMT2.

Svar 46 (2p). Tänkbara behandlingar för Åke:

Anti-TNF – blockerar effekten av TNF som är ett centralt cytokin i signalkaskaden vid RA.

Rituxmab - binder CD20 på B-celler vilket gör att de elimineras, sannolikt via både komplement och FcγR-medierade mekanismer. B-celler har viktiga funktioner vid RA både i form av autoantikroppsproduktion och antigenpresentation.

Abatacept – ett CTLA4-protein som modifierar T-cellsaktivering genom att binda till CD80 och CD86 på T lymfocyten

Tocilizumab – Blockerar effekterna av IL-6, ett viktigt proinflammatoriskt cytokin vid RA.

1p för preparat, **2p** för tänkbar mekanism. **Mål:** LMT4: C35.

Hud

- allergi i huden, hudinfektioner, STI

Relevanta mål för frågor:

Kursmål stadium 2:

C. Medicinsk vetenskap och klinik:

Efter genomgången kurs skall studenten kunna

3. utifrån humanbiologiska och patofysiologiska mekanismer förklara och analysera symtom, undersökningsfynd och förlopp vid olika sjukdomstillstånd
4. utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd
5. föreslå diagnostiska metoder och behandling vid vanliga symtom och sjukdomar

Lärandemål termin 2 (LMT2).

Ej specificerade.

Lärandemål termin 4 (LMT4).

C. Medicinsk vetenskap och klinik

Nivå 2: Förklara/Analysera/Relatera

19. Allergier och överkänslighet
24. Tuberkulos, abscesser, EBV-infektioner, bakteremi, herpes

Nivå 3: Generalisera/Överföra/Tillämpa i nya situationer

43. Verkningsmekanismer för antibiotika och antivirala medel

Pyramider T4 (PT4):

Organspecifika infektioner.
Antibakteriella medel.

Frågor hämtade från:

Fråga 1-5: Ordinarie HT-12; Q1-5.

Fråga 6-19: Rest VT-13; Q22-24, 26-36.

Hud. Frågor.

Hugo 75 år, tidigare frisk, söker dig på vårdcentralen då han sedan tre dagar har upplevt en brännande känsla i ett band över bröstet på vänster sida. Under gårdagskvällen tillkomst av rodnad från bröstbenet, under armhålan och runt på ryggen. Idag på morgonen syns något enstaka utslag i samma område.

Fråga 1 (2p). Vad ställer Du för kompletterande frågor till Hugo och vad fokuserar du på i statusundersökningen? Motivera.

Genom anamnesen får du reda på att Hugo aldrig har sjukhusvårdats annat än vid blindtarmsoperation och fotfraktur i ungdomen. Han tar på eget initiativ en halv barnalbyl dagligen. Han har inte kontrollerat temperaturen men har nog känt sig lite ruggig de sista dagarna. Din statusundersökning ger följande.

Allmäntillstånd: gott och opåverkat, temp 38.0°

Mun och svalg: retningsfritt

Ytliga lymfkörtlar: palperas ua.

Pulm: rena andningsljud över båda lungfälten

Cor: regelbunden, normofrekvent rytm utan blås- eller biljud

Hud: inspekteras motsvarande dermatom Th4-Th6 med rodnad band från bröstets medellinje på vänster sida till ryggens medellinje. I rodnaden ses också grupperade blåsor. Inga blåsor annorstädes.

Fråga 2 (2p). Utifrån kompletterande anamnes och status, vilka labprover vill du ta? Motivera.

Du kontrollerar CRP och tar ett blodstatus (Hb, EVF, Erythrocyter, MCV, MCH, LPK och TPK) med anledning av infektionsmisstanken och febern.

Analys	Resultat	Referens	Enhet
B-Hemoglobin	140	134-170	g/L
B-EVF	0,45	0,40-0,50	
B-Erythrocyter	5,0	4,3-5,7	x10 ¹² /L
B-MCV	90	82-98	fL
B-MCH	29	27-33	Pg
B-Leukocyter	20*	3,5-8,8	x10 ⁹ /L
B-Trombocyter	257	140-350	x10 ⁹ /L
CRP	35*	< 10	mg/L

Fråga 3a (1p). Utifrån den kliniska bilden, vilken diagnos vill du ställa? Motivera.

Fråga 3b (2p). Hur tolkar du provsvaren?

Fråga 4 (2p). Vilken/vilka faktorer kan ligga bakom Hugos bältros?

Fråga 5 (2p). Hur skulle du vilja behandla Hugos bältros farmakologiskt? Motivera ditt val och ange verkningsmekanism för valt läkemedel.

Pelle, 57 år ringer en morgon rådfrågningen på vårdcentralen där du vikarierar (i framtiden) som underläkare. Pelle har känt sig lite ruggig ett par dagar och vaknade idag och kände sig riktigt risig. Han hade en termometer hemma som visade 39°C då han tog tempen för ett par timmar sedan. Vänstra hörselgången, där han tidigare haft lite klåda, är nu ömt och vätskar sig lite. Pelle berättar om sin svullna och mycket ömma kind. För att lindra symtomen har han tagit två Alvedon (paracetamol) på morgonen.

Fråga 6 (1p). Utifrån beskrivningen ovan, vad kan ha drabbat Pelle? Motivera ditt svar.

Han får en tid för undersökning samma förmiddag.



När du träffar honom är han öm, svullen och röd i huden på kinden framför vänster öra. Han känner sig fortfarande visnen och sjuksköterskan kontrollerar temperatur, puls, blodtryck och andningsfrekvens. Pelle säger att hans fru undrade om han hade rosfeber.

Fråga 7 (2p). Vad är och vad kännetecknar rosfeber kliniskt?

Fråga 8 (1,5p). Hur går du vidare för att bestämma om Pelle har erysipelas?

För att diagnostisera Pelle tar du en odling från vätskningen i det svullna hörselgången och blodprover för att kolla systempåverkan.

Fråga 9 (2p). Vilka bakterier förväntar du ska växa fram i bakterieodlingen från Pelle?

Fråga 10 (4p). Vad kan orsaka Pelles symtom? Beskriv patofysiologiskt och immunologiskt på cellulär och molekylär nivå varför erysipelas ger rodnad, svullnad, lokal värmeökning och feber.

Trots att Pelle uppgav att han hade 39°C på morgonen visar termometern endast 38°C när sköterskan tar temperaturen vid besöket på vårdcentralen.

Fråga 11 (1p). Vad kan förklaringen till det relativt låga tempen vara?

Fråga 12 (2p). Beskriv principiellt hur paracetamol eller annat antipyretika kan sänka febern.

I samtal med Pelle undrar han varför han fått feber och om det påverkar sjukdomen om han tar febernedsättande. Du svarar först att om han får hög feber ($>39^{\circ}\text{C}$) kan han gott ta alvedon enligt anvisningarna på förpackningen men att febern också har viktiga funktioner för kroppens förmåga att läka ut infektioner.

Fråga 13 (4p). Beskriv hur inflammationens beståndsdelar calor, rubor, dolor och tumor kan delta i bekämpningen av en hudinfektion.

Du har visserligen tagit bakterieodling från hörselgången men det tar upp till 3 dagar innan du får svar och du måste bestämma dig för ett antibiotikum redan nu då det mesta tyder på *S. aureus* eller β -hemolyserande streptokock (*S. pyogenes*) infektion. Du väljer Penicillin V.

Fråga 14 (2p). Vilken verkningsmekanism har Penicillin V?

Två dagar senare får du följande svar från Klinisk mikrobiologi:

Undersökning: Allmän odling

Komponent

1. Staphylococcus aureus

Resultat

PÅVISADE

Komponent	1
Cefadroxil	S
Cefotaxim	S
Cefuroxim	S
Erytromycin	S
Fusidinsyra	S
Klindamycin	S
Oxacillin	S
Penicillin V	R
Tobramycin	S

Fråga 15 (2p). Tolka svaret och bedöm om det föranleder någon ändring av behandlingen.

Du sätter ut Penicillin V och väljer Flukloxacillin, som är ett penicillinas-stabilt penicillin (isoxazolylpenicillin). Anledningen till detta val är att *S. aureus* till $> 90\%$ är penicillinasproducerande. Pelle blir bättre.

Fråga 16 (3p). Redogör för mekanismen för resistensutveckling mot Flukloxacillin (isoxazolylpenicillin/penicillinas-stabilt penicillin) hos *S. aureus* (MRSA).

När kuren är över tas på vårdcentralen ett blodprov i armvecket för kolla CRP. En vecka senare kommer han förbi mottagningen för att visa upp följande bild:



Fråga 17 (2p). Vad har förmodligen hänt?

Pelle har utvecklat ett allergiskt kontakteksem till plåster – vanligtvis en kolofonium-allergi. Nu är du överens med Pelle att det är onödigt att ordna utredning av hans kontaktallergi vars orsak är egentligen tydlig.

Fråga 18 (4p). Om det nu hade varit mera otydligt avseende vilket ämne som åstadkom denna Typ IV reaktion hade man behövt utreda orsaken. Redogör för principerna och genomförande av det test han då skulle ha fått.

Fråga 19 (4p). Beskriv typ IV-reaktionen immunologiskt. Reaktionen kallas även DTH, delayed type hypersensitivity eller fördröjd överkänslighetsreaktion.

Hud. Svar.

Svar 1 (2p). Avseende Hugos nuvarande tillstånd finns anledning att fråga efter feber, sjukdomskänsla, och liknande symtom tidigare. Vidare är det viktigt att fråga om bröstsmärtan. Är den t.ex. andningskorrelerad? Strålar smärtan vidare till arm eller käkar? Vilken intensitet och duration har smärtan?

Rodnaden och smärtans utbredning väcker misstanke om Herpes zoster (bältros) och därför skall man titta efter blåsor. Därefter kontrolleras om Hugo har utslag på övriga kroppen, vilket är allvarligare. Med tanke på att Hugo har ont i bröstet är det också viktigt (för att utesluta annan orsak än Herpes Zoster) att lyssna på hjärta och lungor efter gnidningsljud som kan tyda på pleurit (lungsäcksinflammation) eller perikardit (hjärtäcksinflammation). Vidare undersöks Hugo för palpationsömheter som kan uppträda vid revbensfrakturer eller muskelsmärta. Lymfkörtlar palperas. **Mål:** S2: C3.

Svar 2 (2p). Febern och utslagen på bröstet leder misstanken till Herpes Zoster-infektion. Därför tas CRP och blodstatus. **Mål:** S2: C3.

Svar 3a (1p). Hugos brännande bröstsmärta i ett band på vänster sida och dermatom från bröstbenet, under armhålan och runt på ryggen tillsammans med uppkomst av utslag i samma område säger att Hugo har bältros. Bältros orsakas av Varicella zostervirus. **Mål:** S2: C3. LMT4: C24.

Svar 3b (2p). Hugo har en diskret höjning av CRP vilket troligen är tecken på infektion och då troligtvis en viral sådan eller bakteriell i mycket tidigt sked (<24 timmar) (vid bakteriella infektioner (> 24 tim) ses mycket större höjning) (1p). Hugo har även en leukocytos som är så pass hög att den inte sannolikt förklaras av virusinfektionen. Här föreligger alltså en diskrepans. **Mål:** S2: C3. LMT4: C24.

Svar 4 (2p). Bältros eller herpes zoster är en reaktivering av varicelle zoster virus och förutsätter att man har tidigare genomgången vattkoppsinfektion (1p). Reaktivering sker oftast utan att det föreligger annan sjukdom, men det är även vanligt vid olika primära och eller sekundära immunbristtillstånd, immunsupprimerande behandling, hög ålder eller nedsatt allmäntillstånd (1p). I Hugos fall har man i nuläget ingen verifierad immunbristsjukdom. **Mål:** LMT2.

Svar 5 (2p). I detta fall behandlades Hugo med Valtrex (Valaciclovir). Valaciclovir är en nukleosidanalogue som när den fosforyleras till trifosfat, vilket endast sker i virusinfekterade celler, tävlar med DNA-polymeras för att inkorporeras i nya DNA-kedjor. Väl inkorporerad sätter den stopp för vidare transkription. Valaciclovir hämmar därmed virusets förökning. Behandlingen bör sättas in inom 72h från blåsdebut. **Mål:** S2: C3. LMT4: C43.

Svar 6 (1p). 39 grader C är feber och kan tyda på infektion (**0.5 p**). Om man letar efter fokala symptom kan hörselgångens vätskning vara indikativt men det kan förstås vara annan orsak till feber (**0.5 p**). **Mål:** S2: C3.

Svar 7 (2p). Erysipelas är en lokal infektion i huden som ger rodnad, svullnad och värmeökning lokalt samt systemiska symtom i form av feber och allmän sjukdomskänsla. **Mål:** S2: C3. PT4: Organspecifika infektioner.

Svar 8 (1,5p). Bakteriekodning från ingångsfokus (örat) för att bestämma om det kan ha varit inkörsporten för bakterier. Vidare tas blodprov för att fastställa antalet vita blodkroppar och CRP som mått på systempåverkan. **Mål:** S2: C5.

Svar 9 (2p). S. aureus och/eller β -hemolyserande streptokocker (S. pyogenes) skulle kunna vara orsak till infektionen. **Mål:** S2: C4. PT4: Organspecifika infektioner.

Svar 10 (4p). Erysipelas är en lokal infektion med *S aureus* eller β -hemolyserande streptokocker (*S. pyogenes*). Bakterien och dess vävnadsskadande exotoxiner aktiverar immunsystemet till att rekrytera vita blodkroppar till infektionshärden som ger rodnad, svullnad, lokal värmeökning och klåda. Hur PAMP på bakterien aktiverar cytokiner kan också inkluderas i svaret. Cytokiner som frisätts från vita blodkroppar ger systemisk påverkan som via hypotalamus höjer kroppstemperaturen. Här kan en mer detaljerad beskrivning inklusive hur COX-2 och prostaglandiner reglerar temperatur ingå. **Mål:** S2: C3. LMT2. PT4: Organspecifika infektioner.

Svar 11 (1p). Då Pelle tagit 2 alvedon tidigare har febern gått ned. **Mål:** S2: C3, C4. LMT2.

Svar 12 (2p). Paracetamol kan verka huvudsakligen genom att inhibera cyclooxygenas och därmed förhindra frisättning av prostaglandiner, som annars skulle signalerat till hypotalamus att öka temperaturen. Full poäng ges även för korrekta verkningsmekanismer hos andra antipyretika. **Mål:** LMT2.

Svar 13 (4p). De celler som förmår attackera en bakteriehård i huden är mestadels lokaliserade till blodet och lymfatiska organ i en frisk individ och behöver alltså kunna ta sig ur blodbanan till infektionshärden för att göra nytta.

Rubor orsakas av ökat blodflöde i området och kan vara en reaktion på skada och eller infektiösa farosignaler. Det ökade blodflödet är viktigt för att immunsystemets celler skall ta sig ut i vävnaden.

Calor- feberns funktion saknar vetenskaplig beskrivning men en teori är att mikroorganismer växer sämre vid högre temperaturer.

Dolor kan ha funktionen att man inte belastar den infekterade kroppsdelens ytterligare, vilket skulle kunna förlänga läkprocessen.

Tumor (svullnad) orsakas av kapillärer som släpper genom plasma inklusive extravasering av röda och vita blodkroppar, t.ex. makrofager som lockas av kemotaxiska faktorer till infektionshärden som kan eliminera bakterier medelst fagocytos. Både den medfödda och den adaptiva immunresponsen är beroende av dessa inflammatoriska processer för att kunna lokalisera till platsen för infektionen. **Mål:** LMT2.

Svar 14 (2p). Penicilliner binder in till Penicillin-Bindande Proteiner (PBP) och hämmar bakteriernas peptidoglykansyntes (cellväggssyntes). **Mål:** LMT2. LMT4: C43. PT4: Organspecifika infektioner, antibakteriella medel.

Svar 15 (2p). Infektionen orsakas av *S. aureus* som är β -laktamasproducerande och resistent mot PcV. Detta föranleder byte av behandling med ett preparat som har aktivitet (angivet som S i resistensbeskedet). **Mål:** S2: C3, C4. LMT4: C43. PT4: Organspecifika infektioner. Antibakteriella medel.

Svar 16 (3p). MRSA har ett extra Penicillin-Bindande Protein (PBP) som kodas av mec A-genen. Penicilliner och andra β -laktam-antibiotika har låg affinitet till detta PBP och kan inte binda in och blockera detta PBP. Detta leder till fortsatt peptidoglykansyntes i närvaro av β -laktam-antibiotika. **Mål:** LMT4: C43. PT4: Organspecifika infektioner, antibakteriella medel.

Svar 17 (2p). Pelle har utvecklat kontaktallergi mot ämne i plåstret som sattes på efter blodprovstagningen. **Mål:** S2: C3. LMT4: C19.

Svar 18 (4p). Epikutantest (lapptest) tas för att bekräfta förekomst av en Typ IV-allergi (kontaktallergi). Ett misstänkt ämne läggs på ryggen under oklusion under 48 timmar – tiden krävs för att åstadkomma penetration av ämnet. Avläsningen görs efter ytterligare en tid, (reaktionen kallas också ”fördröjd”) alltid vid 72 timmar och oftast efter ytterligare 3 – 7 dagar). Många ämnen kan ge kontaktallergi. Testen görs med en serie ämnen, t.ex. bestående av metaller, konserveringsämnen, parfymer och gummiprodukter m.m. och efter behov speciella serier utifrån på patientens yrke eller situation. Det är viktigt att ämnen som patienten behandlar sig med också tas med. **Mål:** S2: C3. LMT4: C19.

Svar 19 (4p). DTH: Om en person med potentiell överkänslighet (mot ett visst ämne) någon gång sensibiliserats (dvs. utsatts för ämnet) kommer det att bildas minnes T-celler med specificitet för ämnet. Vid förnyad kontakt (som i fallet Pelle då han får ett plåster) reagerar T-cellerna (då antigenet ånyå presenteras för dem) med att utsöndra cytokiner i epidermis som ger hudreaktionen som visas på bilden. **Mål:** S2: C3. LMT4: C19.

Infektion

- organspecifika infektioner

Relevanta mål för frågor:

Kursmål Stadium 2:

C. Medicinsk vetenskap och klinik:

Efter genomgången kurs skall studenten kunna

- C1. analysera och värdera betydelsen av normal struktur och funktion på molekyl-, cell-, vävnads-, organ- och organsystemnivå för upprätthållande av hälsa
- C3. utifrån humanbiologiska och patofysiologiska mekanismer förklara och analysera symtom, undersökningsfynd och förlopp vid olika sjukdomstillstånd
- C4. utifrån basvetenskapliga och patofysiologiska mekanismer analysera och förklara diagnostiska metoder samt principer för farmakologisk och icke farmakologisk behandling vid olika sjukdomstillstånd
- C5. föreslå diagnostiska metoder och behandling vid vanliga symtom och sjukdomar

Lärandemål termin 2:

Ej specificerade.

Lärandemål Termin 4:

C. Medicinsk vetenskap och klinik:

Nivå 2: Förklara/Analysera/Relatera

- C13. Levercirros, hepatit, leversvikt, ascites, esofagusvaricer, portal hypertension
- C23. Artrit, inflammatorisk och infektiös ledsjukdom
- C24. Tuberkulos, abscesser, EBV-infektioner, bakteremi, herpes
- C25. Urinvägsinfektioner, övre och nedre luftvägsinfektioner

Nivå 3: Generalisera/Överföra/Tillämpa i nya situationer

- C41. Bakteriers virulensfaktorer
- C42. Mekanismer vid autoimmunitet
- C43. Verkningsmekanismer för antibiotika och antivirala medel

Pyramider termin 4 (PT4):

- Målpyramid immun.
- Mikrobiell patofysiologi.
- Inflammation.
- Mikrobiell provtagning och diagnostik
- Antivirala medel.

Frågor hämtade från:

Fråga 1: Rest HT-11, Q32c.

Fråga 2-11: Ordinarie VT-12; Q36-39, 40b-45.

Fråga 12-21: Rest VT-12; Q33-42.

Fråga 22-26: Rest HT-12; 26-30.

Fråga 27: Rest VT-13; Q25.

Fråga 28-41: Rest HT-13; Q33-46.

Infektion. Frågor.

Fråga 1 (2p). Vad är grundorsaken till reumatisk feber?

Ansgar 53 år inkommer till Vårdcentralen i Bäckamo för en uppföljning av en tidigare rutinhälsoundersökning på arbetet. Han meddelar att han inte varit på vårdinrättning på många år men rutinprovtagningar som tagits av företagsläkaren visade på förhöjda levervärden (transaminaser). Han klagar även på ständigt trötthet och diffus värk.

Genom dina utfrågningar får du reda på att Ansgar använder alkohol måttligt (2-3 standardglas i veckan), att han aldrig varit intravenös missbrukare men att han för 25 år sedan fått en blodtransfusion efter en olycka. Han tar inte regelbundet läkemedel. Du undersöker nu Ansgar fysiskt.

Din undersökning gav: Normalbyggd man, ej överviktig.

Kroppstemp: 37.2 °C.

Puls: 80/min.

Andningsfrekvens: 14 andetag per/min.

BT: 116/68 mm Hg.

Fysisk undersökning visar få yttre tecken på sjukdom, dock konstateras lätt ömhet vid palpation av buken.

Fråga 2 (2p). Vad misstänker du?

Ansgar (53-årig man) har undersökts och följande laboratoriesvar erhålls:

Analys	Resultat	Referens	Enhet
B-hemoglobin	159	134-170	g/L
B-Leukocyter	5.5	3.5-8.8	x10 ⁹ /L
B-Trombocyter	200	140-350	x10 ⁹ /L
P-Natrium	140	137-145	mmol/L
P-Kalium	3.8	3.5-4.4	mmol/L
P-Kreatinin	90	70-115	µmol/L
P-Bilirubin	22	<26	µmol/L
P-Albumin	41	36-46	g/L
P-ALP	1.4	0.6-1.8	µkat/L
P-ASAT	1.7	<0.76	µkat/L
P-ALAT	1.4	<1.2	µkat/L
P-LD	2.6	1.8-3.4	µkat/L
P-PK	1.0	0.8-1.2	INR

Fråga 3 (2p). Vilken/vilka diagnoser misstänker du?

Du misstänker att Ansgar smittats av virushepatit via en blodtransfusion som han fick för länge sedan.

Fråga 4 (1p). Hur vill du göra för att bekräfta/avfärda diagnosen virushepatit?

Eftersom du efterfrågat analys av genomgången eller pågående hepatitvirusinfektion får du följande resultat ifrån klinisk mikrobiologi: Serum Ak och Ag: anti-HBs IgG negativ, anti-HBc IgG negativ, anti-HBc IgM negativ, HBVsAg negativ, HBVcAg negativ, anti-HCV IgG positiv, anti-HAV IgG positiv, anti-HAV IgM negativ.

Fråga 5a (1p). Beskriv hur mätning av anti-virala antikroppar kan gå till.

Fråga 5b (2p). Hur tolkar du dessa resultat?

Förekomst av IgG antikroppar berättar att infektionen inte är en primärinfektion, utan att det har skett en IgM till IgG switch hos Ansgars HCV-specifika B-lymfocyter. Som den alerta läkare du är har du uppmärksammat att Ansgar sannolikt har en pågående HCV-infektion och HAV-immunitet.

Fråga 6 (1p). Vilken analys måste du beställa för att kunna konfirmera om Ansgar är kroniskt HCV infekterad?

Du beställer analys av HCV RNA och får labsvaret: HCV RNA: 50887 vRNA/mL, HCV genotyp 1. Du kan nu konstatera att Ansgars HCV-infektion är kronisk i och med förekomst av viralt RNA som påvisar aktiv virusreplikation.

Fråga 7 (2p). Berätta för Ansgar och hans dotter (som är AT-läkare) som följt med till mottagningen vilken antiviral behandling som du rekommenderar i Ansgars fall.

Fråga 8 (1p). Vad är HCV för typ av virus?

Fråga 9 (2p). Vilka virologiska och immunologiska faktorer kan påverka tillfrisknandet och effektiviteten av terapin vid HCV-infektion?

Fråga 10 (2p). Hur påverkar Peg-IFN-alpha och Ribavirin viruset?

Efter 12 månaders terapi återkommer Ansgar till Vårdcentralen för utvärdering av behandlingsresultatet. Laboratorieresultatet visar inget onormalt och aminotransferaserna ligger inom referensvärdena. Serologi visar: Anti-HCV IgG positiv och PCR visar: HCVv RNA: 1200 vRNA/mL, HCV Genotyp 1.

Fråga 11 (1p). Hur ser prognosen ut för Ansgars HCV-infektion?

Erik, 43-år, tidigare väsentligen frisk inkommer till sjukhus p.g.a. hög feber (40°C), hosta och andningsbesvär sedan två dygn. Han blir inlagd på Infektionsklinik, ordentligt påverkad med dyspné (andnöd), rassel på vänster lunga och har andningsfrekvens 30/minut. Lungröntgen visar utbredda förtätningar i samtliga lobar höger lunga. Erik är vaccinerad mot H1N1 och säsongsinfluensa.

Fråga 12 (1p). Vilken diagnos ställer Du?

Fråga 13 (1p). Om Du är i tvivelsmål om diagnosen pneumoni, vilka kliniskt kemiska tester skulle du ta?

Du tar blodprover som visar CRP 320mg/L LPK 10x10⁹/L.

Fråga 14a (2p). Vad är mekanismen bakom CRP-stegring?

Fråga 14b (1p). Hur påverkas serumnivån av virus- respektive bakteriell infektion?

Fråga 15a (2p). Vilka odlingar tar Du?

Fråga 15b (2p). Namnge den vanliga bakteriearten som kan misstänkas orsaka Eriks pneumoni och ange om den är Gram-positiv eller Gram-negativ, kock eller stav.

Erik får intravenös behandling med en cefalosporin Cefotaxim (betalaktamantibiotikum).

Fråga 16 (2p). Ange verkningsmekanismen för betalaktamantibiotika.

Erik får intravenös behandling (1x3) med en cefalosporin Cefotaxim (betalaktamantibiotikum).

Fråga 17 (3p). Vilken är den farmakodynamiska/farmakokinetiska bakgrunden till att man doserar cefotaxim 3ggr per dygn?

Några procent av pneumokocker isolerade i Sverige är resistenta mot penicillin.

Fråga 18 (3p). Vad är mekanismen för denna resistens hos pneumokocker? Ange ytterligare två orsaker till resistens mot β -laktamantibiotika (dessa mekanismer förekommer inte hos pneumokocker, men hos många andra bakterier).

Vid penicillinresistens görs MIC-bestämning mot bla penicillin och cefotaxim.

Fråga 19 (3p). Vad är MIC hur tolkas MIC värdet som går ut i svaret från det mikrobiologiska laboratoriet?
mning indelas i S, I eller R med hjälp av tabell med kliniska brytpunkter (mg/l). **Mål:** LMT4: C43.

Fråga 20 (3p). Nämn viktiga virulensfaktorer hos *S. pneumoniae* och mekanismerna för hur de bidrar till sjukdomsuppkomst.

Efter knappt en veckas vårdtid förbättras Erik och kan efter 2 veckor skrivas ut. Erik frågar vid utskrivningen om det finns något vaccin mot pneumokockinfektion och hur det utövar sin effekt?

Fråga 21 (2p). Vad svarar Du Erik kortfattat?

Anna Larsson är född år 1934 och söker på Akutmottagningen Vrinnevisjukhuset i Norrköping 2012-10-28. Anna har tidigare på dagen sökt sin distriktsläkare som omedelbart skrev en remiss till Akutmottagningen. Ur remissen framgår följande. Anna kontrolleras i vanliga fall på VC för ischemisk hjärtsjukdom, angina pectoris, status post myokardinfarkt. Utöver detta har Anna en uttalad kyfos i ryggen pga. osteoporos samt en känd gonartros som åtgärdats med högersidig knäprotes 2006. Trots en del bakomliggande sjukdomar bedöms Anna för åldern pigg och vital och har ett stort socialt umgänge trots bilateral hörselnedsättning. Hon är ensamboende sedan hon blev änka för nu drygt 1 år sedan, sonen stöttar Anna vid behov. Anna har aldrig rökt och har varit noga med att hålla sig i gång med promenader trots sina rygg- och hjärtbesvär. Hö knä har fungerat utmärkt efter protesoperationen.

Anna sökte första gången på VC den 25/10 efter att 4 timmar tidigare plötsligt fått feberkänsla med frossa. Temperaturen hemma visade på 39.9 grader. På VC bekräftades temperaturen, i status fann man relativt opåverkad patient vid kontroll av vitalparametrar. I status noterades att patienten hade ett oretat sår på dig III hö fot. Status var utföll i övrigt väsentligen utan anmärkning. För säkerhets skull kontrollerades ett CRP den 25/10, CRP utföll helt normalt (<10). Patienten fick återgå till hemmet.

Emellertid har febern fortsatt, Anna känner sig allt tröttare och har under de senaste 2 dagarna fått tilltagande värk i hö knä och kan nu inte längre belasta på hö ben. På VC idag 28/10 är patienten påverkad i samtliga vitalparametrar och uppvisar temperaturen 39.3, varför patienten får ambulanstransport till Akutmottagningen tillsammans med Cosmicremiss.

Distriktsläkaren kontrollerade puls (110), blodtryck (105/70), saturation (88% på luft), andningsfrekvens (23), medvetandegrad (RLS 1-2 på en 8-gradig skala). Värdena när patienten kommer in till akuten (till mottagande AT-läkare som råkar vara Du) är väsentligen desamma utom att blodtrycket nu sjunkit till 98/60, pulsen stigit till 120 och andningsfrekvensen fastställs till 25 per minut. Labmässigt ses på akuten CRP 302 (normalt < 10) och B-leukocyter $31.7 \times 10^9/L$ (normalt referensvärde för vita blodkroppar: 3.5–8.8). ($28.4 \times 10^9/L$ utgjordes av neutrofila granulocyter).

Fråga 22a (1p). Annas blodtryck och puls föranleder omedelbar åtgärd. Vilken/a då?

Fråga 22b (2p). Du är inte nöjd med Annas förhöjda andningsfrekvens och sänkta saturation. Med vilket prov kan du ytterligare objektifiera Annas andningspåverkan? Hur tar du provet?

Fråga 22c (2p). Du gör ett grundligt kroppsstatus på akuten eftersom du misstänker att en allvarlig infektion är på gång. Du finner 3 tydliga patologiska fynd (förutom vitalparametrarna ovan) när du undersöker Anna. Pulm: krepiterande rassel på höger lungfält. Lokalstatus hud: sår dig III hö, 0.5 cm i diameter, motsvarande distala falangen dorsalt, ingen tydlig sekretion men viss rodnad i den omedelbara omgivningen. Lokalstatus hö knä: Hydrops i svullet, värmeökat och lätt rodnat knä. Du ägnar några minuter åt termen ”etiologiskt tänkande” som återkommer under hela läkarutbildningen under TEMA Immun-Hud-Infektion. Resonera kring vad denna term innebär.

Vid ankomsten till akuten sattes intravenösa infarter och du ordinerade dropp omedelbart (Ringer). Medan detta skedde passade du på att ta en blodgas i arteria femoralis (du försökte först ta i arteria radialis men lyckades först när du valde större artär). Du erinrade dig termen ”etiologiskt tänkande” och mindes att beroende på vilket ingångsfoci man har för en infektion så kan man med ganska stor sannolikhet gissa sig till vilken patogen som troligen orsakar infektionen.

Fråga 23a (3p). Annas artärgas såg ut så här: aB-pH(37°): 7.45 (7.36-7.45) aB-pCO₂ : 4.1 (4.7-6.0 kPa) aB-pO₂ 8.5 (10.0-13.5 kPa); aB-standardbikarbonat: 20.9 (19.0-26.0 mmol/L) aB-BaseExcess: -2.6 (-3.0-3.0 mmol/L); aB-syrgasmättnad: 93.0% (>95%). Hur tolkar du den?

Fråga 23b (4p). Åter till etiologiskt tänkande. Ange den/de troligaste orsakande bakteriella patogenen/-erna vid infektionsfoki i; lungor (sambällsförvärd pneumoni), ange vanligaste patogenen (1 p), huden (sår med omgivande rodnad), namnge våra 2 vanligaste primärpatogener i huden (2 p), protesled (1 p).

Fråga 24a (3p). Redogör i generella drag för de viktigaste stegen i infektionsprocessen.

Fråga 24b (4p). Betahemolyserande streptokocker grupp A har ofta en imponerande uppsättning virulensfaktorer vilket gör dem till viktiga humanpatogener. Redogör för minst 4 olika typer av virulensfaktorer/strategier bakterien kan använda sig av och deras betydelse i infektionsprocessen.

En kandidat som följer dig på akutmottagningen vill lära sig allt om resistensmekanismer och undrar hur en bakterie kan bli resistent. Du tar tillfället i akt att berätta allt du vet om antibiotikaresistens hos de olika patogenerna vid olika infektionsfoki.

Fråga 25 (5p). Beskriv för din kandidat olika generella resistensmekanismer som kan ge förvärd resistens mot antibiotika hos Gram-positiva respektive Gram-negativa bakterier.

*Anna fick intensiv droppbehandling och antibiotikabehandling iv. Den första tiden togs täta kontroller av vitalparametrar på vårdavdelning, men Anna stabiliserades helt efter revidering av infekterad protes hö knä. Odlingar visade växt av *S. aureus* i såret på tån, i samtliga blododlingar samt i lokal odling från ledvätska och vävnad höger knä. Röntgen pulm visade utöver detta lunginflammation utan odlat agens, men sannolik etiologi utifrån övriga odlings svar bedömdes vara *S. aureus*. Den slutliga diagnosen blev *S. aureus* sepsis med nedslag i protesknä samt lungor med sannolik ingångsport sår hö tå.*

Allt gick ju bra med Anna men i efterhand funderar du på det ökande problemet med antibiotikabehandling och MRSA.

Fråga 26 (4p). Vad är MRSA och vilken är resistensmekanismen?

Fråga 27 (3p). Hur går bakterieodling till (från provtagning till utlåtande)?

10-åriga Ulla med skolios inkommer till sjukhuset för operation. Hon är kraftigt medtagen, och andas tungt. Hon klagar på trötthet och diffus värk i hela kroppen. Du läser i medföljande journal: "Skolios, stabiliserad med stag som havererat. Planerad operation. Förkyld och febrig vid ankomst och ter sig mer påverkad på avdelningen". Du gör AT som gör primärjour och kontaktas på kvällen av avdelnings-sköterskan. Då Ulla verkar klart medtagen börjar du med att kontrollera hennes vitalparametrar.

Fråga 28 (3p). Vad kontrollerar du rent praktiskt när du bedömer Ullas vitalparametrar?

Du undersöker flickan. Hon har ont i kroppen och är varm med rosslignande andning och allmänpåverkad. Din undersökning visar följande resultat:

Vitalparametrar	Resultat	Referens (flicka 10 år)
RLS (Reaction level scale)*	1-2	1
Andningsfrekvens	33	16-30
Kroppstemp.	38,5	<38
Blodtryck	100/70	95-120/72-80
Syresättning	85%	94-99%
Puls	135	70-120

* RLS är mått på medvetandegrad där 1 är klar och orienterad, 2-4 olika grader av nedsatt medvetenhet och 5-8 olika grader ej medvetna tillstånd

Du finner i status även: svullna lymfkörtlar, status cor, pulm, buk väs ua.

Fråga 29 (1p). Vad misstänker du att Ulla har drabbats av?

Du misstänker nu att 10-åriga Ulla drabbats av någon form av luftvägsinfektion eftersom hon har feber och tydligt påverkad respiration. Du är ännu inte riktigt säker på vad Ulla kan ha drabbats av.

Fråga 30 (2p). Vilka generella prover som kan ge ett snabbt analysresultat rekommenderar du för att komma vidare med misstanken om att en infektion ligger bakom Ullas symtom?

För att få en starkare indikation på om infektion ligger bakom så mäter du CRP i serum och mängden vita blodkroppar. Då det fanns misstanke om luftvägsinfektion görs också ett blodgastest där syre- och koldioxidhalten i arteriellt blod mäts för att få ett mått på syreupptagningsförmågan.

Prov	Resultat	Referensvärden	Enhet
CRP	100	<10	mg/l
LPK	12,3	3,5-8,8	$\times 10^9/l$

Blodgas: Låg syresättning. Låg koldioxid. Lätt förhöjt laktat.

Fråga 31 (1p). Hur tolkar du Ullas CRP-värde?

Fråga 32 (2p). Vad har CRP för biologiska funktioner?

Du tar nu kontakt med universitetssjukhusets mobila intensivvårdsgrupp (MIG-team) för hjälp med bedömning om inläggning på IVA. Ulla läggs in på IVA och behandlas med syrgas och vätska mot uttorkning. Lungröntgen planeras. Ni beslutar tillsammans att prover bör tas och skickas till laboratorium för analys av smittämnen som kan ha drabbat Ulla.

Fråga 33 (2p). Från vilka foci (lokaler) tar du prover för att analysera förekomst av patogener?

Fråga 34 (3p). Vilka luftvägspatogener vill du analysera i Ullas fall? Nämn 6 olika relevanta undersökningar för de foci (lokaler) du tagit prover ifrån.

Du fyller i remisser till Universitetssjukhusets mikrobiologiska lab och beställer följande analyser:

- 1- mikrobiologiska odlingar för blod-, nasopharynx- och urinprov*
- 2- direktpåvisning av virus i nasopharynxprov med immunofluorescens*
- 3- PCR-analys av luftvägspatogener i nasopharynxprov och sputum*
- 4- serologisk undersökning av blod för förekomst av antikroppar och virala antigen*

Fråga 35 (2p). Beskriv hur en serologisk bestämning kan gå till.

Fråga 36 (2p). Beskriv hur en PCR-reaktion är uppbyggd och vad som ger ett positivt utslag.

Analysresultatet visade på att Ulla hade förekomst av influensa A /H1N1 i nasopharynxprov. I väntan på analyssvaret bestämde du tillsammans med IVA-teamet att det var säkrast att börja behandla Ulla direkt med antibiotika cefotaxim (cefalosporin).

Fråga 37 (2p). Med analysresultatet färdigt, var det rätt att behandla med cefalosporin? Motivera ditt svar.

Tillsammans med överläkare Martinsson diskuterar ni nu hur Ulla bör behandlas för influensa A/H1N1.

Fråga 38 (4p). Beskriv uppbyggnaden och de huvudsakligen viktigaste virala proteiner som Influensa A har och hur de kan påverkas av antiviral behandling.

Efter överläggningar bestämde ni er för Tamiflu® (Oseteltamivir) och Ulla blir bättre och flyttas efter tre dagar till vårdavdelning varifrån hon skrivs ut en vecka senare. Den planerade operationen bestäms till om en månad. En möjlig förklaring till varför just Ulla drabbades är hennes skolios som gör henne sämre på att ventilera lungorna vilket medför att virus och bakterier lättare kan få fäste.

Fråga 39 (1p). Ullas skolios gör henne sämre på att ventilera lungorna. Hur skulle man ha kunnat skydda henne och minska hennes risk för framtida influensainfektioner?

För minska risken för framtida luftvägsinfektioner orsakade av influensa A erbjuder du Ulla att ingå i vaccinationsprogrammet.

Fråga 40 (2p). Beskriv kortfattat de immunologiska mekanismerna bakom vaccinering.

Fråga 41 (3p). Även om Ulla vaccinerats ett tidigare år mot influensa A så skulle hon ha behövt vaccineras även i år för att skyddas mot influensa A. Hur kommer det sig att skyddet inte varar så länge som mot många andra patogener? Motivera svaret immunologiskt.

Infektion. Svar.

Svar 1 (2p). Grundorsaken till reumatisk feber är infektion med betahemolytiska streptokocker. Vid fullt utvecklad reumatisk feber (som inte förekommit i Sverige i modern tid) drabbas förutom leder även hjärta, njurar och CNS. Poststreptokockartrit förekommer dock! **Mål:** LMT4: C23, C25, C42.

Svar 2 (2p). Avsaknad av påtagliga symptom förutom trötthet och viss känslighet vid palpation av buken säger inte så mycket. Givet anamnes och status kan inte hematomakros, autoimmun hepatit och virala hepatiter uteslutas. Stadium II: utifrån humanbiologiska och patofysiologiska mekanismer förklara och analysera symptom, undersökningsfynd och förlopp vid olika sjukdomstillstånd. **Mål:** S2: C3.

Svar 3 (2p). Endast transaminaserna är avvikande. Då status och anamnes gör NAFLD och alkohol/läkemedelsrelaterad leverskada mindre sannolik kan det röra sig om en virusorsakad (framförallt Hepatit A, B och C) inflammation i levern, alternativt autoimmun hepatit. Du misstänker att blodtransfusionen för länge sedan kanske kan ha gett upphov till virushepatit, vilket återspeglas i de förhöjda transaminaserna. **Mål:** S2: C3.

Svar 4 (1p). Analysera hans blod för antikroppar mot /antigen från en mängd olika virus. **Mål:** S2: C3.

Svar 5a (1p). Anti-virala antikroppar mäts med immunbaserade metoder, t ex ELISA där en platta coatas med virusantigen. Därefter inkuberas plattan med olika spädningar av Ansgars serum. Efter tvätt inkuberas plattan med en sekundär antikropp som kan detektera om Ansgars antikroppar kunde binda till virusantigenet. **Mål:** LMT2. S2: C3.

Svar 5b (2p). Infekterad med hepatit C, inte infekterad med hepatit B. Har antagligen tidigare träffat på hepatit A då IgG-antikroppar mot hepatit A finns. Avsaknad av IgM mot hepatit A antyder utläkt infektion. **Mål:** LMT2. S2: C3.

Svar 6 (1p). Analys av Ansgars blod för HCV-RNA. **Mål:** S2: C3.

Svar 7 (2p). Du förklarar att det inte finns någon behandling som garanterat ger hjälp, och att infektionen är kronisk. Vissa patienter är dock hjälpta av en kombinationsbehandling med det kroppsegna cytokinet interferon-alfa och det antivirala medlet Ribivirin. **Mål:** S2: C3. LMT4: C13.

Svar 8 (1p). HCV är ett Hepacivirus (ingår i Flavivirusfamiljen), ett höljebärande +ssRNA virus med kärnprotein och två hölje proteiner (E1 och E2) som strukturellt bygger upp viruspartikeln, samt ett antal enzymer (NS) som virus behöver för bl.a RNA replikation och ihopsättning (NS2 – NS5). HCV finns i 6 genotyper, varav genotyp 1 är den mest svårbehandlade. **Mål:** LMT2. LMT4: C13.

Svar 9 (2p). Virusets genotyp och variant, (där genotyp 1 verkar vara mer aggressiv och svårbehandlad än genotyperna 2 och 3) samt patientens immunologiska status (t.ex. om Ansgar har cytotoxiska T-celler mot virusinfekterade celler) påverkar hans chanser att reagera gynnsamt på behandlingen. Dessutom påverkas behandlingseffektiviteten av graden av oönskade biverkningar (av långvarig Ribavirinbehandling, som ackumuleras i erythrocyter kan anemi uppstå) som kan uppstå. **Mål:** LMT2. LMT4: C13.

Svar 10 (2p). IFN-alpha uppreglerar cellens naturliga immunsvaret som aktiverar cellulära enzymer som degraderar främmande RNA (ex. PKC). IFN aktiverar också PKR, som inhiberar elongationsfaktorer, vilket förhindrar proteinsyntes och därmed ihopsättning av nya virusmolekyler. Ribavirin är en nukleosidanalog som verkar på flera olika sätt, bland annat verkar den kunna öka mutationsfrekvensen för virusets RNA-beroende RNA-polymeras, vilket ger som resultat att fler defekta (icke-infektionskapabla) virus bildas. Dessutom verkar den kunna aktivera det cell-förmedlade immunsvaret, vilket bidrar till ett kraftfullare immunsvaret (CD8+ T-celler) mot HCV-infekterade hepatocyter. **Mål:** LMT2. LMT4: C13.

Svar 11 (1p). Eftersom Ansgars HCV genotyp visat sig vara av genotyp 1 som brukar vara mer aggressiv och svårbehandlad än genotyperna 2 och 3, så blir behandlingens effektivitet mer osäker. Effektiviteten av att använda Peg-IFN och Ribavirin mot genotyp 1 har visat sig vara endast 30-50% effektiv. Det finns en uppenbar risk att Ansgar HCV förblir kronisk, och att han därmed har en ökad risk att utveckla levercirros eller hepatocellulärt carcinom (HCC). Dock har behandlingen uppenbarligen givit ett ganska gott resultat i och med att virus-RNA-nivåerna sjunkit från >50 000 till 1200 vRNA/mL. Om behandlingen fortskrider med samma goda effekt så kan det kanske gå riktigt bra för Ansgar (tack vare Ansgars kloke AT-läkares goda behandlingsval och snabba korrekta diagnos). **Mål:** LMT4: C13.

Svar 12 (1p). Pneumoni. **Mål:** LMT4: C25.

Svar 13 (1p). Du skulle ta CRP och LPK. **Mål:** LMT4: C25.

Svar 14a (2p). CRP är ett akutfasprotein som bildas i levern som svar på vissa cytokiner och stiger raskt efter debut av akut inflammation. Förhöjda värden kan ses vid infektion, cellsönderfall, kronisk inflammatorisk process och malignitet. **Mål:** LMT2.

Svar 14b (1p). Ökningen är kraftigare vid bakteriell infektion än vid virusinfektion. **Mål:** LMT2.

Svar 15a (2p). I samband med inläggningen tas nasofarynx- och sputumprover för mikrobiologisk diagnostik samt blododling. **Mål:** LMT4: C24, C25.

Svar 15b (2p). Streptococcus pneumoniae (Gram-positiv diplokok). **Mål:** LMT2.

Svar 16 (2p). Betalaktamantibiotika utövar sin effekt genom att binda till och blockera pencillinbindande proteiner (PBP) (enzymer som krävs för cellväggssyntes) hos bakterien. Detta förhindrar cellväggssyntesen och resulterar i lysis av bakterien. **Mål:** LMT4: C43.

Svar 17 (3p). Betalaktamantibiotika doseras 3 ggr per dygn för att serumkoncentrationen ska ligga så länge som möjligt över bakteriens MIC värde under doseringsintervallet (tidsberoende avdödning). **Mål:** LMT4: C43.

Svar 18 (3p). Resistens hos Streptococcus pneumoniae beror på förändrade pencillinbindande proteiner (PBP). Annan resistens mot β -laktamantibiotika kan vara beta-laktamasproduktion, penetrations hinder genom Gram-negativa bakteriers yttermembran. **Mål:** LMT4: C43.

Svar 19 (3p). MIC= Minimal inhibitory concentration. Minsta hämmande koncentration av antibiotika som förhindrar växt av bakterier. Bakteriens känslighet kan efter MIC-bestämning indelas i S, I eller R med hjälp av tabell med kliniska brytpunkter (mg/l). **Mål:** LMT4: C43.

Svar 20 (3p). Kapseln är antifagocytär, binder faktor C3b vilket förhindrar kontakt mellan fagocyters receptor och opsonin, Binder faktor H (som binder C3b för degradering), detta minskar mängden C3b som når bakteriens cellyta eller C3 b som opsoniserar kapseln. Pneumolysin är cytotoxiskt, binder till vävnad, även fritt i lösning, binder till Fc delar på antikroppar, orsakar inflammation och vävnadsskada. **Mål:** LMT2. LMT4: C41.

Svar 21 (2p). Det finns vaccin mot pneumokockinfektioner. Detta vaccin riktar sig mot kapselpolysackaridantigen hos S. pneumoniae. **Mål:** LMT2.

Svar 22a (1p). Intravenös nålsättning. Dropp (förslagsvis Ringer). **Mål:** S2: C5.

Svar 22b (2p). Blodgas (1p). I A. radialis alt A. femoralis. (1p). **Mål:** S2: C5.

Svar 22c (2p). Termen innebär att beroende på vilket ingångsfoci jag har för en infektion så kan man med ganska stor sannolikhet gissa sig till vilken patogen som troligen orsakar infektionen. **Mål:** S2: C5.

Svar 23a (3p). (Tolkningen sker utifrån de uppgifter vi har om febril, trött äldre dam med ökad andningsfrekvens, nedsatt perifer saturation och krepiterande rassel hö lungfält, dvs pneumoni är fullt tänkbar även om hosta ej framkommit.)

Patienten har ett normalt pH och håller sig inom referensvärdena vad gäller stbik/BE, dvs ännu så länge varken metabolt eller respiratoriskt sur eller alkalotisk. Patienten har sänkt O₂mättnad (sannolikt sek till pneumoni) och försöker kompensera detta genom att andas mer frekvent vilket ger sänkt pCO₂. **Mål:** PT4: Mikrobiell patofysiologi.

Svar 23b (4p). Vid infektionsfoki i lungorna (sambandsförvärd pneumoni) är den vanligaste patogenen *Streptococcus pneumoniae*. De 2 vanligaste och viktigaste primärpatogenerna vid hudinfektioner är *Stafylococcus aureus* och Betahemolyserande streptokocker grupp A (*S. pyogenes*). De vanligaste patogenerna vid ortopediska främmande kroppsinfektioner är stafylokocker (*S. aureus* resp KNS (koagulasnegativa stafylokocker)). **Mål:** PT4: Organspecifika infektioner, mikrobiell patofysiologi.

Svar 24a (3p). Associering/adhesion, tillväxt, invasion, tillväxt, bakterien har olika försvarsstrategier för att undvika värdens immunförsvar, utsläpp toxiner/toxicitet, ytterligare invasion/spridning, vävnadsskada/sjukdom. **Mål:** PT4: Mikrobiell patofysiologi.

Svar 24b (4p). Virulensfaktorer betahemolyserande streptokocker grupp A:

- Adhesiner (tex M-proteiner) - fäster till olika bindvävs- och plasmaproteiner, betydelse vid **adhesion**
- Hydrolytiska enzymer (tex streptolysiner, streptokinas) - har betydelse vid **invasion**
- Fagocytoshämmare (tex bakteriekapseln, enzymer som förstör komplementfaktorer, M-proteiner) - har betydelse för **bakteriens försvar mot värdens immunförsvar**
- Underlätta intracellulär överlevnad (tex M-proteiner) - har betydelse för **bakteriens försvar mot värdens immunförsvar -toxiner/superantigen (tex streptococcal pyrogenic exotoxin A/B)-** har betydelse för induktion av T-cellsvar som via cytokiner i slutänden resulterar i **chock och vävnadsskada**. **Mål:** LMT4: C41.

Svar 25 (5p). Resistensutvecklingen sker genom inaktiverande/modifierande enzymer (Gram+/-), PBP-förändringar (Gram+/-), minskat upptag av antibiotika in i bakterien p.g.a. förändringar i cellväggens poriner (Gram-) samt efflux (aktiv uttransport av antibiotika) (Gram +/-). **Mål:** LMT4: C43.

Svar 26 (4p). MRSA (Methicillin resistent *Staphylococcus aureus*) har ett extra penicillinbindande protein (PBP 2') som är kromosomalt medierat (mecA). β -laktamantibiotika kan inte binda in till PBP 2'. **Mål:** LMT4: C43.

Svar 27 (3p). Bakterieodling med art-och resistensbestämning. Materialet för odling tas från representativt ställe med en provtagningspinne som transporteras till laboratoriet i provtagningsmedium. Utstryk görs på agarplatta som inkuberas i värmeskåp för att få fram eventuell växt av bakterier. Koloniernas utseende ger indikation om bakterieart. Bakterieart bestäms med fenotypiska metoder, exv. biokemiska tester eller MALDI-TOF och PCR. I ett andra steg görs resistensbestämning med lappdiffusion eller MIC-bestämning (E-test) så att bakteriernas antibiotikakänslighet kan bestämmas. **Mål:** S2: C4. PT4: Organspecifika infektioner.

Svar 28 (3p). Medvetandegrad, andningsfrekvens, blodtryck, puls, saturation och feber. **Mål:** S2: C1.

Svar 29 (1p). Du misstänker nu att 10 åriga Ulla drabbats av någon form av luftvägsinfektion eftersom hon har feber och tydligt påverkad respiration. Du är ännu inte riktigt säker på vad som kan ha drabbat henne. **Mål:** S2: C3.

Svar 30 (2p). Mätning av C-reaktivt protein i blod. Kombineras med lpk och laktat och syresättning, men för full poäng krävs här endast CRP och ytterligare ett relevant prov. **Mål:** S2: C5.

Svar 31 (1p). Det förhöjda värdet talar tydligt, tillsammans med status, för att en infektion ligger bakom. CRP mäter inflammationens styrka och är generellt lägre vid viral än bakteriell infektion. **Mål:** LMT2. PT4: Inflammation.

Svar 32 (2p). CRP är en akutfasreaktant som bl.a. kan opsonisera bakterier och direkt aktivera makrofager att äta upp bakterier samt även aktivera komplement som ytterligare förstärker det antibakteriella, naturliga svaret. **Mål:** LMT2. PT4: Inflammation.

Svar 33 (2p). Nasopharynx-aspirat, blodprov, urin och sputum. **Mål:** PT4: Mikrobiell provtagning och diagnostik, organspecifika infektioner.

Svar 34 (3p). Bakterieodling och analys för förekomst av influensavirus (RSV, influensa A) och övriga luftvägsvirus såsom adeno-, corona-, rhino-, parainfluensa-, metapneumo-, entero- och eventuellt cytomegalovirus. **Mål:** PT4: Mikrobiell provtagning och diagnostik & Organspecifika infektioner.

Svar 35 (2p). Förekomst av antikroppar mot patogen mäts exempelvis med ELISA där en platta coats med antigenet av intresse. Därefter tillsätts serum, följt av anti-human antikroppar som detekterar anti-patogen-antikropparna. För detektion av mikrobiellt Ag coats plattan med patientserum, varefter specifika antikroppar tillsätts för att detektera förekomst av Ag. **Mål:** PT4: Mikrobiell provtagning och diagnostik.

Svar 36 (2p). Mha primers specifika för mikrobiella DNA sekvenser, DNA-polymeras och fria nukleotider kopieras den mikrobiella arvsmassan upp till detekterbara nivåer. Förekomst av PCR-produkt är ett tecken på infektion. För detektion av RNA från mikroorganismer görs RNA först om till cDNA (reverse transkriptase) för att sedan användas som templat i PCR-reaktionen. **Mål:** PT4: Mikrobiell provtagning och diagnostik.

Svar 37 (2p). Antibiotika biter inte på virus. Det botar alltså inte men kan förhindra opportunistiska bakteriella sekundärinfektioner. **Mål:** LMT4: C43.

Svar 38 (4p). Influensavirus, ingår i Orthomyxovirus-familjen som är höljebärande virus, med helikal struktur och ett minus-strängat RNA-virus med segmenterat genom. Virala proteiner: Höljeprotein; HA = hemagglutinin, NA= neuraminidas, NP=nukleoprotein, Matrixprotein (M1 och M2), NS1/NS2, PB; RNA-beroende RNA polymeras. Äldre antivirala medel (Amantadin) blockerar M2-proteinet, mer moderna antivirala medel blockerar NA (Tamiflu, Relenza, Oseltamivir). **Mål:** PT4: Antivirala medel.

Svar 39 (1p). Ulla borde ha ingått i vaccinationsprogrammet för årlig influensavaccinering då hon ingår i en högriskgrupp. **Mål:** S2: C5. LMT2.

Svar 40 (2p). Genom att tillföra en viktig del av en patogen tillsammans med lämpligt adjuvant eller avdödad patogen dras ett cellulärt och humoralt immunsvaret igång. Det innebär antikroppar och specifika T-celler mot patogenen i fråga som kan skydda mot infektion. **Mål:** LMT2.

Svar 41 (3p). Influenta A muterar väldigt fort och de antigen som behöver attackeras för att få bukt med infektionen ändras ofta. Det innebär att vid en infektion med en förändrad stam kommer det "gamla" svaret snabbt aktiveras och antikropsrepertoiren mot viruset kommer att domineras av antikroppar som ej är effektiva (original antigenic sin). Därför måste man varje år ta reda på vilka antigen som är viktiga och göra nya vacciner. **Mål:** LMT2.

Statistik

Lite tankar om siffror. Nedan följer siffror över poängfördelning för de tentor som inkluderats i detta kompendium. Som all statistik måste den granskas med ett kritiskt öga. Genomsnittlig fördelning mellan olika teman kan vara till viss hjälp under studier men samtidigt föreligger stora variationer i poängfördelning mellan tentor. Det tema som verkar ha en mera konstant andel är föga överraskande Vetenskapligt förhållningssätt.

Vidare så har terminens innehåll ändrats en del vilket klart påverkat statistiken från framför allt de tre första tentorna; deras fördelning kan inte ses som helt representativ då frågor om miljömedicin tagits bort från sammanställningen då de inte längre ingår i terminen.

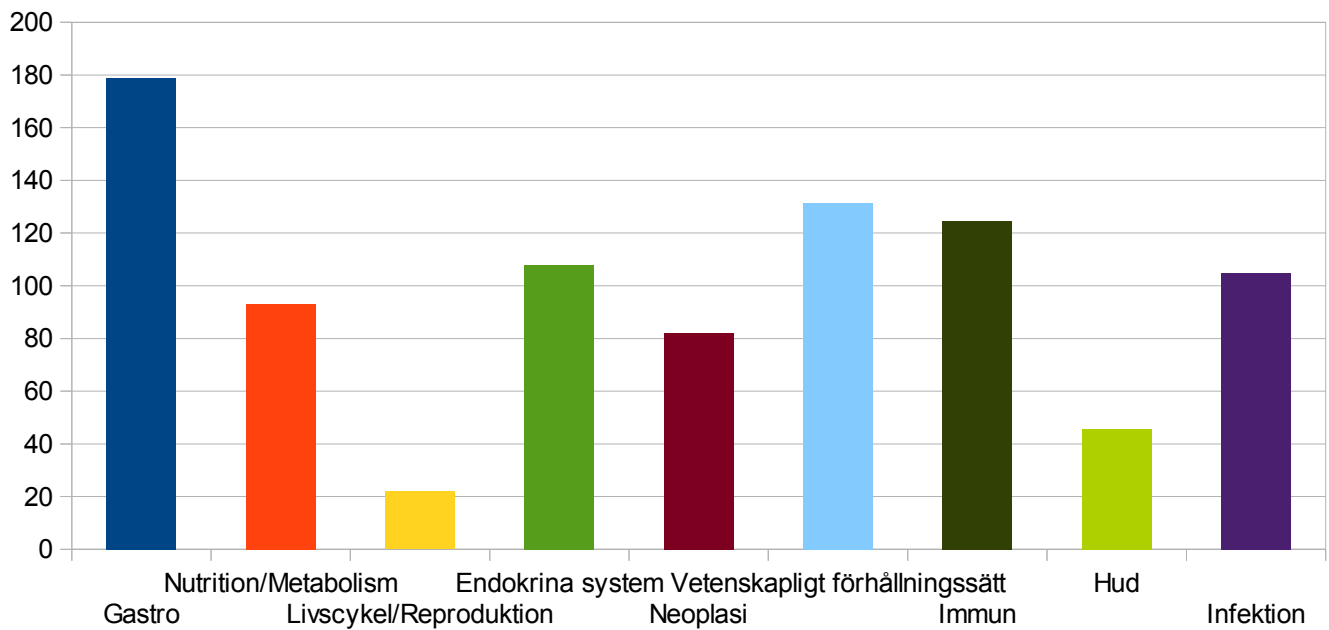
Ovanstående brasklappar åsido är förhoppningen att följande siffror kan utgöra underlag till reflektion och diskussion. Om inte annat kan de alltid fungera som legitim ursäkt för att inte plugga en stund. Att sammanställa dem fungerade till exempel utmärkt som ursäkt för att undvika att plugga endokrinologi.

Rådata totala poäng.

Totala poäng Rest HT-11 till Rest HT-13										
	Rest HT-11	Ord VT-12	Rest VT-12	Ord HT-12	Rest HT-12	Ord VT-13	Rest VT-13	Ord HT-13	Rest HT-13	Totalt
Gastro	16	5	23	29	25	0	25	31	25	179
Nutrition/ Metabolism	12	26	3	11	1	36	0	0	4	93
Livscykel/ Reproduktion	0	0	0	2	2	9	0	9	0	22
Endokrina system	26	0	20	16	0	0	19	8	19	108
Neoplasi	0	25	5	3	17	21	0	3	8	82
Vetenskapligt förhållningssätt	10,5	13	4	20	22	15	15	16	16	131,5
Immun	21	3	0	19	8	36,5	4	33	0	124,5
Hud	0	0	0	11	0	0	34,5	0	0	45,5
Infektion	2	17	25	0	28	0	3	0	30	105
Poäng/tenta (exklusive miljömedicin)	87,5	89	80	111	103	117,5	100,5	100	102	

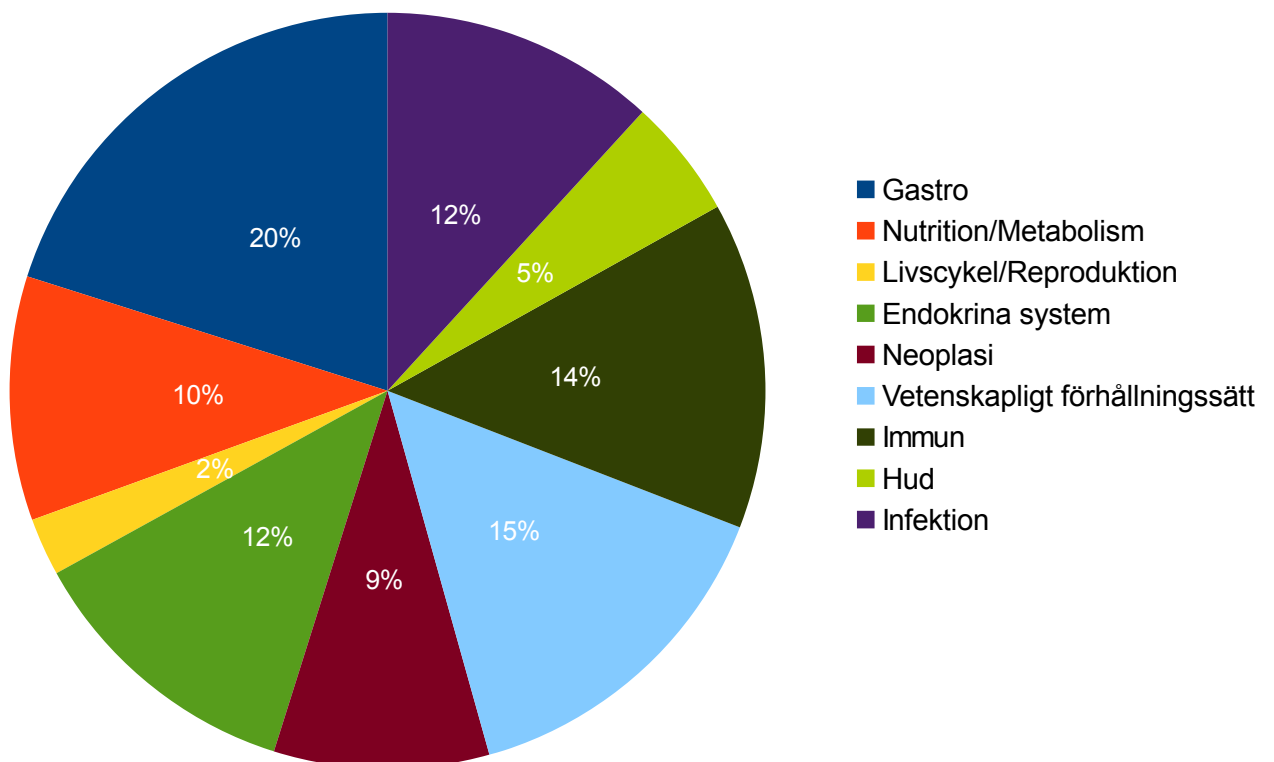
Säg det med en stapel:

Totala poäng Rest HT-11 till Rest HT-13

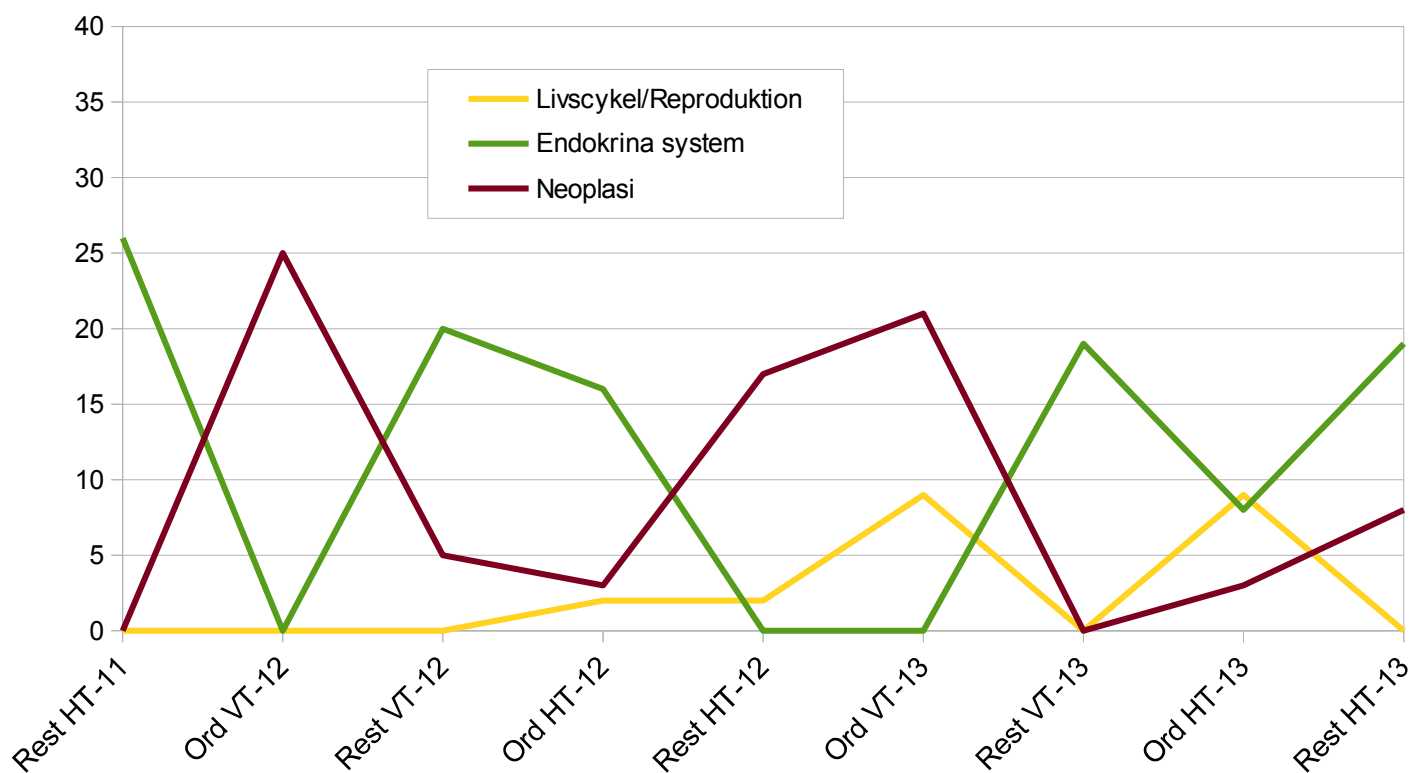
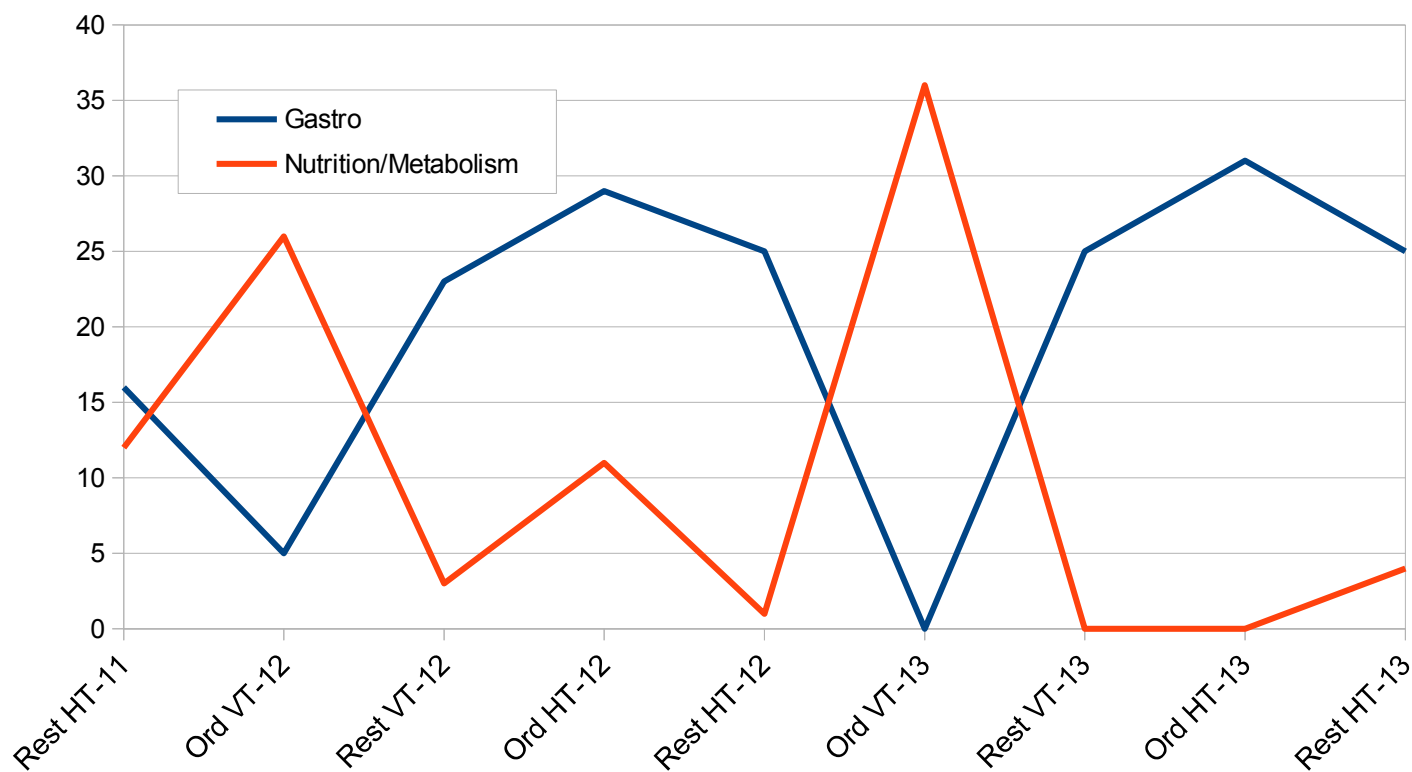


...eller varför inte en procentpaj?

Totala poäng Rest HT-11 till Rest HT-13



Trender för poäng i respektive tema.



Trender för poäng i respektive tema, forts.

