

KOMPENDIE – CREN K3
Siri Holtmann och Gustav Magnusson

Om du finner detta kompendie hjälpsamt så swisha gärna den
summan som du tycker att detta dokument är värt för dig.

Swishnummer: 0707471782

Skicka gärna en liten hälsning eller skriv kort och gott "K3 kompendium"

Hallihallå alla monsterdiggare och K3or. Under vår K3 skrev vi ihop en några kompendier (4 stycken) som baseras mer eller mindre enbart på föreläsningarna vi haft. För oss har det räckt, men vi vill påpeka att vi inte kan garantera att allt är korrekt eller att det är heltäckande.

Vi väljer att hålla det öppet för alla och heller inte krav på att pröjsa då vi hoppas att det jobbet vi la ned kan gynna andra också.

Utöver föreläsningarna har vi använt oss av Anton Olssons samt Stefan Albrektssons kompendium som stöd.

Har ni några tankar, frågor eller justeringar som ni tycks bör göras får ni hemskt gärna maila oss:

Siri.holtmann@gmail.com eller gusma171@student.liu.se

OBS! Ifall dessa kompendium når T3 en dag vill vi bara påpeka att ni går efter ett nytt curriculum och att vi därmed inte kan försäkra att innehållet stämmer överens med er kursplan.

LYCKA TILL!!!

// Siri och Gustav

Senast reviderat 31 jan 2022

Cirkulation - Respiration - Erytron - Njure

HEMOSTAS	13
PRIMÄR HEMOSTAS	13
SEKUNDÄR HEMOSTAS	14
ENDOGEN ANTIKOAGULATION	15
ANTITROMBIN	15
PROTEIN C	15
FIBRINOLYS	15
KOAGULATION - BASALA BEGREPP, MORFOLOGI & MEKANISMER	15
HELBLOD - IN VITRO	15
POSTMORTAL KOAGELBILDNING	16
BLÖDNING/HEMATOM	16
Blödningar i kroppshålor:	16
Hudblödningar	16
TROMBOEMBOLISK SJUKDOM	16
ARTERIOSKLEROS	18
ÄRFTLIG TROMBOSBENÄGENHET (PRIMÄR)	18
FÖRVÄRVAD TROMBOSBENÄGENHET (SEKUNDÄR)	18
TROMBERNAS ÖDE	19
EXEMPEL SJUKDOMAR	19
ARTÄRTROMBOS	19
VENÖS TROMBOS	19
HISTOLOGISKA FYND VID TROMB	20
VENÖS TROMBOEMBOLISM - DVT + LE = VTE	21
RISKFAKTORER	21
SYMPTOM OCH KLINISKA FYND	21
DIAGNOSTIK	21
BIOKEMISKA TROMBOSRISKFAKTORER	21
PERIFER CIRKULATION	22
DOPPLER	22
KONTINUERLIG DOPPLER	22
PULSAD DOPPLER	23
NONINVASIV UTREDNING AV ARTÄRER	23
STATUS OCH SYMTOM	23
VANLIGA FRÅGESTÄLLNINGAR	23
PERIFERA SYSTOLISKA TRYCK I VILA HOS LIGGANDE PATIENT	24
NONINVASIV UTREDNING AV VENER	24
TROMBOSDIAGNOSTIK	24
ÅDERBRÅCKSDIAGNOSTIK - KRONISK VENÖS INSUFFICIENS	25
SJUKDOMAR KOPPLADE TILL HEMOSTAS	29
BEDÖMNING OM FRISK ELLER SJUK	29
HANDLÄGGNING - LABANALYSER	29
STANDARDPROVER	29

BLODSTATUS INKL TROMBOCYTER	29
von WILLEBRANDSFAKTOR - PRIMÄR HEMOSTAS	30
APTT - SEKUNDÄR HEMOSTAS	30
PK-INR - SEKUNDÄR HEMOSTAS	31
FORTSATT BLÖDNINGSUTREDNING	32
FIBRINOGEN	32
FIBRINOLYS	32
D-DIMER	32
PRIMÄR HEMOSTAS - SJUKDOMAR	32
von WILLEBRANDS SJUKDOM	32
TROMBOCYT DEFEKT	33
BERNARD-SOULIERS SYNDROM	33
GLANZMANN'S TROMBASTENI	33
SEKUNDÄR HEMOSTAS - SJUKDOMAR	33
HEMOFILI A	33
HEMOFILI B	33
KOAGULATIONSFAKTORINHIBITOR	Error! Bookmark not defined.
K-VITAMINBRIST	33
APC-RESISTENS	33
ANTIFOSFOLIPIDSYNDROM (APS)	34
BEHANDLING - ÖKAD BLÖDNINGSBENÄGENHET	34
von WILLEBRANDS SJUKDOM - PRIMÄR HEMOSTAS	34
VITAMIN K-BRIST - SEKUNDÄR HEMOSTAS	34
HEMOFILI - SEKUNDÄR HEMOSTAS	34
BEHANDLING - ÖKAD TROMBOSRISK	35
TROMBOCYTHÄMMARE - PRIMÄR HEMOSTAS	35
ANTI-KOAGULANTIA - SEKUNDÄR HEMOSTAS	35
STIMULERANDE EFFEKT PÅ FIBRINOLYS - SEKUNDÄR HEMOSTAS	37
SAMMANFATTANDE BILD - LÄKEMEDEL	38
ANEMI	38
ANEMIUTREDNING	38
ANAMNES	38
KLINISKA FYND VID ANEMI	39
PROVER	39
TRE HUVUDORSAKER BAKOM ANEMI	39
ERYTHROCYTINDICES	40
KLASSIFIKATION ENLIGT ERYTHROINDICES	40
BRA BEGREPP VID UTREDNING	41
KLASSIFIKATION AV ANEMI	41
NORMOCYTÄR ANEMI	41
MIKROCYTÄR ANEMI	41
JÄRNBRIST	42
HEPCIDIN	42
JÄRNBRIST OCH INFLAMMATION - SEKUNDÄR ANEMI	42
THALASSEMI	43

NORMALT HEMOGLOBIN	43
ALLMÄNT OM HEMOGLOBINPATI	43
UTREDNING VID HEMOGLOBINOPATI	43
ALFA-THALASSEMI - HbH	44
BETA-THALASSEMI - HbF	44
MAKROCYTÄR ANEMI	45
MEGALOBLASTANEMI	45
B12/FOLAT-BRIST	45
ICKE-MEGALOBLASTANEMI	47
HEMOLYTISK ANEMI	47
HEMOLYSMARKÖRER	47
INTRAVASAL HEMOLYS	48
G6PD-BRIST	48
MEKANISK HEMOLYS	48
MIKROANGIOPATISK HEMOLYTISK ANEMI (MAHA)	48
EXTRAVASAL HEMOLYS	49
“VARM” AIHA	49
“KALL” AIHA	49
HEREDITÄR SFÄROCYTOS	50
SICKLE CELL ANEMI - HbS	50
ATEROSKLEROS	51
ÖVERSIKT ☆	51
PATOGENES VID ATEROSKLEROS	51
RISKFaktorER OCH ENDOTELDYSFUNKTION	52
ENDOTELDYSFUNKTION ☆	52
INTIMA HYPERPLASI	53
LDL RETENTION	53
RESPONS PÅ RETENTION ☆	54
OXIDATION/MODIFIERING AV LDL	54
VARFÖR HAR VI FÖR MYCKET OXLDL?	54
VARFÖR ÄR MODIFIERAT LDL SÅ SKADLIGT? ☆	54
MAKROFAGINFILTRATION OCH -ACKUMULERING ☆	55
NLRP3 INFLAMMASOM ☆	55
KLONALA HEMATOPOES AV OBESTÄMD POTENTIAL (CHIP)	55
FOAM CELLBILDNING - INTIMA XANTOM ☆	55
CELLULÄR OCH HUMORAL IMMUNRESPONS ☆	56
T-CELLSRESPONS ☆	56
B-CELLER - HUMORAL RESPONS	57
PLACKPROGRESSION ☆	57
EFFEROCYTOS ☆	57
STABILA VS INSTABILA PLACK	58
TROMBOTISKA KOMPLIKATIONER TILL ATEROSKLEROTISKA PLACK ☆	58
PREVENTION OCH BEHANDLING	59
Allmänna principer	59

Livsstilsinterventioner är grunden i prevention	59
LÄKEMEDEL I PRIMÄR OCH SEKUNDÄR PREVENTION AV ASCVD☆	60
LIPIDER	60
BAKGRUND	61
TYPER AV LIPIDER	61
LIPIDERS FYSIOLOGISKA ROLL	61
LIPIDERS PATOFYSIOLOGISKA ROLL	61
LIPOPROTEINER	61
OLIKA TYPER AV LIPOPROTEINER	62
TRIGLYCERIDRIKA LIPOPROTEINER (TRL)	62
LOW DENSITY LIPOPROTEINS (LDL)	62
HIGH DENSITY LIPOPROTEINS (HDL)	63
APO-PROTEINER	63
TRE HUVUDSAKLIGA FUNKTIONER	63
OLIKA TYPER AV APO-PROTEINER	63
LIPOPROTEINERS METABOLISM	63
I DUODENUM	63
I ENTEROCYTEN	64
KYLOMIKRONER	64
KYLOMIKRONER I BLODET	64
I LEVERN	65
LDL I BLODET	65
HDL I BLODET	65
CELLENS KOLESTEROLHOMEOSTAS	66
REGLERING AV KOLESTEROLNIVÅN	66
VID LÅGA NIVÅER	66
VID HÖGA NIVÅER	66
LIPIDANALYSER	67
STANDARDPROVER - LENNARTS FAVVOBILD	67
PLUSMENY	68
TOLKNING AV LIPIDANALYSER	68
BERÄKNING AV TRL-FRAKTIONER	69
VAD SKA MAN TÄNKA PÅ VID BEDÖMNING AV LIPIDANALYSER?	69
HYPERLIPIDEMI - LIPIDRUBBNINGAR	69
HYPERTRIGLYCERIDEMI	69
ETOLOGI	70
TYPISKA PROVSVAR	70
SYM TOM	70
PATO FYSIOLOGI	70
SEKUNDÄR HYPERTRIGLYCERIDEMI - TYP 2 DIABETES	70
PATO FYSIOLOGI	70
TYPISKA PROVSVAR - HYPERTRIGLYCERIDEMI	71
TYPISKA PROVSVAR - DIABETES	71
KOMBINERAD HYPERLIPIDEMI	71
PATO FYSIOLOGI	71

TYPISKA PROVSVAR	72
FAMILJÄR KOMBINERAD HYPERLIPIDEMI (FCH)	72
HYPERKOLESTEROLEMIER	72
TYPISKA PROVSVAR	72
FAMILJÄR HYPERKOLESTEROLEMI (FH)	72
PATOFYSIOLOGI	72
SYMPTOM	73
POLYGEN HYPERKOLESTEROLEMI	73
SEKUNDÄR HYPERKOLESTEROLEMI	73
ANDRA LIPIDRUBBNINGAR	73
FAMILJÄR HYPER-Lp(a)	73
TYPISKA PROVSVAR	73
BEHANDLING AV LIPIDRUBBNINGAR	74
LIVSSTILSFÖRÄNDRING	74
LÄKEMEDELSBEHANDLING	74
STATINER	74
KOLESTEROLABSORPTIONSHÄMMARE (EZETIMIB)	75
PCSK9-hämmare	75
RESINER - GALLSYRABINDANDE LÄKEMEDEL	75
NYTTA MED LDL-SÄNKANDE BEHANDLING	75
AKUTA KORONARA SYNDROM	75
BEGREPP, DEFINITIONER OCH KLASSIFIKATIONER☆	75
PATOFYSIOLOGI	77
UPPBYGGNADEN AV MYOKARDCIRKULATIONEN	77
VAD HÄNDER I KRANSKÄRLET VID ACS? ☆	77
VAD GÖR MAN VID ACS? ☆	78
VILKA PLACK ÄR FARLIGA? ☆	78
PATOFYSIOLOGI	79
TYP 1 ☆	79
TYP 2 ☆	79
VAD HÄNDER I MYOKARDIET☆	79
STE/NSTE OCH INFARKTER☆	80
HUR STOR BLIR SKADAN? ☆	80
TIMI	81
DIAGNOSTIK VID ACS: KLINISK BILD☆	81
SYMPTOM VID ACS	81
DIAGNOSTIK - EKG☆	82
EKG MED PERSISTERANDE ST-HÖJNING	82
EKG MED ST-SÄNKNINGAR/ICKE-PERSISTERANDE ST-HÖJNINGAR	83
MYOKARDSKADEMARKÖRER☆	83
DIAGNOS AKUT HJÄRTINFARKT☆	84
DIAGNOS INSTABIL ANGINA ☆	84
PRINCIPER FÖR UTREDNING OCH BEHANDLING	85
STE-ACS ☆	85

NSTE-ACS☆	86
KOMPLIKATIONER VID HJÄRTINFARKT ☆	86
HJÄRTINFARKT KAN LEDA TILL ☆:	86
LÄKEMEDELSBEHANDLING ☆	87
KRONISKA KORONARA SYNDROM	88
PATOFYSIOLOGI OCH PATOGENES	89
KORONART BLODFLÖDE	90
FLÖDESRESERV ☆	90
RÄKNEEXEMPEL	91
TRANSMURALA SKILLNADER	91
PATOFYSIOLOGISKA MEKANISMER VID CCS	92
OBSTRUKTIV CAD	92
SMÅKÄRLSSJUKDOM (INOCA)	93
VASOSPASTISK CAD	93
MÄTVÄRDEN	93
UTREDNING	93
CCS I EN KLINISK KONTEXT	93
NON-INVASIV ISCHEMIDIAGNOSTIK	94
INVASIV ISCHEMIDIAGNOSTIK	95
STATUS	95
BASALA UNDERSÖKNINGAR OCH PROVER	95
SAMMANFATTNING ISCHEMIDIAGNOSTIK	96
BEHANDLING	96
OPTIMAL MEDICINSK BEHANDLING (OMT)	96
LÄKEMEDEL	96
REVASKULARISERING	96
REVASKULARISERING MED PCI	97
REVASKULARISERING MED CABG	97
KOMPLIKATIONER OCH PROGNOSEN VID CCS	97
KÄRLKIRURGI OCH KÄRLSJUKDOMAR	25
OLIKA TYPER AV ANEURYSM OCH DISSEKTIONER	25
VANLIGA LOKALISATIONER FÖR ANEURYSM	25
ETIOLOGI OCH RISKFAKTORER	26
ABDOMINELLT AORTAANEURYSM (AAA)	26
SYMPTOM	26
RUPTURRISK	26
THORAKALA AORTAANEURYSM	26
BEHANDLING AV ANEURYSM	26
KIRURGI	27
SCREENING	27
AORTADISSEKTION	27
DIAGNOS	27
THORAXANATOMI	28
EKOKARDIOGRAFI	28

MAGNETRESONANSTOMOGRafi (MR)	28
DATORTOMOGRafi (DT)	28
HJÄRTSVIKT	97
VANLIGA ANLEDNINGAR TILL HJÄRTSVIKT	98
HJÄRTMINUTVOLYM	98
VILKA FAKTORER BESTÄMMER HJÄRTMINUTVOLYMEN?	98
INOTROPI	98
PRELOAD	99
AFTERLOAD	99
HJÄRTFREKVENs/AV-SEKVENs	100
VAD SKER OM HJÄRTMINUTVOLYMEN MINSKAR?	100
FRANK-STARLING MEKANISMEN	101
PATOFYSIOLOGISKA MEKANISMER SOM KAN LEDA TILL HJÄRTSVIKT	101
KRONISK HJÄRTSVIKT	101
ANPASSNING TILL PATOLOGISK CIRKULATION	101
METABOLISKA KRAV I MYOKARDIET	102
KLAFFINSUFFICIENS	102
CENTRALISERING AV CIRKULATIONEN	103
SYMtom OCH DIAGNOS	103
HÄNDELSEFÖRLOPP VÄNSTERsIDIG HJÄRTSVIKT	103
BEHANDLING	105
KEMISKA MARKÖRER FÖR HJÄRTSJUKDOM	105
VAD KÄNNETECKNAR EN BRA KEMISK HJÄRTINFARKTMARKÖR?	106
TROPONIN	106
FÖRDELAR MED TROPONINMÄTNING	106
TOLKNING AV TROPONIN	106
DELTATROPONIN	106
STEGRAT TROPONIN ≠ HJÄRTINFARKT	107
ANDRA HJÄRTSKADEMARKÖRER	107
CK-MB	107
P-MYOGLOBIN	107
KLAFFEL	107
BLÅSLJUD	108
MITRALISSTENOS	108
ETIOLOGI - VAD BEROR DET PÅ?	108
PATOFYSIOLOGI - KONSEKVENsER	109
SYMtom	109
DIAGNOSTIK	109
BEHANDLING	110
MITRALISINSUFFICIENS	110
ETIOLOGI	110
PATOFYSIOLOGI	111
DIAGNOSTIK	111
BEHANDLING	111

AORTASTENOS	112
ETIOLOGI	112
PATOFYSIOLOGI - Hypertrofi	112
SYMPTOM	113
DIAGNOSTIK	113
BEHANDLING	114
AORTAINSUFFICIENS - dilatation	114
ETIOLOGI	114
PATOFYSIOLOGI	114
SYMPTOM	115
DIAGNOSTIK	115
BEHANDLING	115
MYOKARDIT	116
SYMPTOM	116
KLINISKA FYND OCH DIAGNOSTIK	116
ETIOLOGI	117
PATOGENES	117
BEHANDLING	117
PERIKARDIT	117
SYMPTOM	117
KLINISKA FYND / DIAGNOSTIK	117
ETIOLOGI	118
PATOGENES	119
KOMPLIKATIONER	119
BEHANDLING	119
PERIMYOKARDIT	120
HYPERTONI	120
RIKTLINJER FÖR MÄTNING	120
DIAGNOSTISERING HYPERTONI	121
PRIMÄR HYPERTONI	121
HUR GER INSULINRESISTENS HÖGT BLODTRYCK?	121
KONSEKVENSER	121
SEKUNDÄR HYPERTONI	121
PRIMÄR ALDOSTERONISM	122
PSEUDOALDOSTERONISM	122
NJURARTÄRSTENOS	122
MALIGN HYPERTONI	123
ÖVRIGA NJURSJUKDOMAR	123
FEOKROMOCYTOM	123
HYPERKORTISOLISM	123
AKROMEGALI	123
ÖVRIGA FAKTORER	123
DIAGNOS	124
BEHANDLING	124

LIVSSTILSFÖRÄNDRINGAR	124
FARMAKOLOGISKT	125
FÖRSTAHANDSLÄKEMEDEL	125
ALTERNATIVA LÄKEMEDEL	125
NORMAL NJURFYSIOLOGI	126
GLOMERULI	126
FILTRATIONSBARRIÄR	126
NEFRON	127
SYREBEHOV OCH SYRETILLGÅNG	127
AUTOREGLERING	128
KRONISK NJURSVIKT (CKD)	129
PREVALENS	129
ETIOLOGI OCH PATOGENES	129
RISKFAKTORER	129
SYMPTOM	129
UREMI	130
KLINISK BILD	130
DIAGNOS	130
PROGNOS	131
KOMPLIKATIONER	131
HYPERTENSION	131
PATOFSYIOLOGI	131
BEHANDLING	132
ANEMI	132
ABSOLUT OCH RELATIV JÄRNBRIST	133
BEHANDLING	133
MINERALMETABOLISM	133
KALCIUM	133
FOSFAT	134
KALIUM	135
BEHANDLING	135
ACIDOS	135
BEHANDLING	136
KARDIOVASKULÄR SJUKDOM	136
PROVSVAR	136
DIAGNOSTIK OCH UNDERSÖKNINGSMETODER AV NJURFUNKTION	136
NÄR MÄTS GFR?	137
HUR SKATTAS GFR?	137
KREATININ	137
KREATININ-CLEARANCE	137
CYSTATIN C-CLEARANCE	138
IOHEXOL-CLEARANCE	138
SAMMANFATTANDE BILD	138
UPPFÖLJNING	138

AKUT NJURSKADA (NJURSVIKT)	139
PRERENAL NJURSVIKT	139
CASE	140
VAD HAR TROLIGEN HÄNT?	140
BEHANDLING	141
AKUT TUBULÄR NEKROS	141
ATN: TRE FASER	141
SKILLNAD MELLAN "VANLIG" PRERENAL NJURSVIKT OCH ATN	141
RENAL NJURSVIKT	142
CASE	142
VAD HÄNDER?	143
SEDIMENT	143
POSTRENAL NJURSVIKT	143
VAD HÄNDER?	143
UTREDNING	143
ÅTGÄRDER	144
UPPFÖLJNING	144
PLASMAPROTEINER	144
PROTEINBESTÄMNING	144
AKUTFASPROTEINER	145
IMMUNOGLOBULINER	147
MYELOM	148
MB Waldenström	148
SÄNKTA IMMUNOGLOBULINER	148
FRIA LÄTTA KEDJOR (FLC)	148
PROTEINER I URIN	148
PROTEINURI	148
FALL - URINELEKTROFORES	150
FALL - URINSTICKA	150
SELEKTIV VS ICKE-SELEKTIV	150
ALBUMINURI	151
HEMATURIN	151
URINSEDIMENT	151
CYLINDRAR	151
URINPROTEIN FRAKTIONERING	152
BENCE-JONES PROTEINURI	152
GLOMERULONEFRITER	152
INDELNINGAR AV GLOMERULONEFRITER	154
SKADEMEKANISMER	154
KARDINALTECKEN	155
NJURBIOPSI	155
HISTOLOGI	155
NEFROTISKA SYNDROMET - EPITELIALA	156
ÖDEM	156

HYPERLIPIDEMI	157
ANDRA FAKTORER TILLHÖRANDE DEN KLINISKA BILDEN	157
MEMBRANÖS NEFROPATI//GLOMERULONEFRIT	157
FOKAL SEGMENTELL GLOMERULOSKLEROS FSGS	158
MINIMAL CHANGE NEFROPATI	158
NEFRITISKA SYNDROMET - ENDOTELIALA	159
AKUT GLOMERULONEFRIT (POST-STREPTOKOCKNEFRIT)	159
SUBAKUT NEFRIT = SNABBT FÖRLÖPANDE GN	160
ANCA-ASSOCIERAD GN/VASKULIT	160
ANTI-GBM NEFRIT	161
MESANGIAELLT SKADEMÖNSTER	161
KRONISK GLOMERULONEFRIT	161
IgA-NEFROPATI	161
SEKUNDÄRA FORMER AV GLOMERULONEFRIT	162
TUBULOINTERSTITIELL NEFRIT	162
NJURSTEN//URINVÄGSKONKREMENT	163
NJURCANCER	164
SYMPTOM OCH DIAGNOSTIK	164
PATOLOGI	165
STADIEINDELNING	165
DIFFERENTIERINGSGRAD	165
BEHANDLING	165
LOKALISERAD SJUKDOM	165
SPRIDD SJUKDOM	166
UROTHELIAL CANCER	166
UROTEL	166
UROTHELIAL BLÅSCANCER	166
EPIDEMIOLOGI & ETIOLOGI	167
SYMPTOM OCH DIAGNOSTIK	167
LABPROVER	167
DIFFERENTIALDIAGNOSER	167
BEHANDLING	168
TRANSURETRAL RESEKTION AV BLÅSTUMÖREN (TUR-B)	168
NJURBÄCKEN- OCH URETÄRCANCER (UROTHELIAL)	168
URETRACANCER (UROTHELIAL)	168
TRANSFUSIONSMEDICIN	169
VAD ÄR ETT BLODGRUPPSSYSTEM?	169
ANTIGEN	169
ANTIKROPPAR MOT BLODGRUPPSANTIGEN	169
ANTIKROPPARS KLINISKA RELEVANS	169
ABO-SYSTEMET	170
GENETIK	170
H-ANTIGEN	170

A- OCH B-ANTIGEN	171
TRANSFUSION	171
Rh-SYSTEMET	171
MÖDRAVÅRDSSCREENING	172
BESTÄLLA BLOD	172
DIREKT ANTIGLOBULINTEST, DAT	173
SPIROMETRI	173
STATISKA LUNGVOLYMER	173
DYNAMISKT UTNYTTJANDE AV LUNGVOLYMER	174
TID-VOLYMKURVA	174
FLÖDE-VOLYMKURVA	174
OBSTRUKTIVITET	175
RESTRIKTIVITET	175
DIFFUSIONSKAPACITET	175
LUNGSJUKDOM	176
DYSPNÉ	176
RESTRIKTIV LUNGSJUKDOM	177
VIDARE UTREDNING VID TILLFÖRLITLIG SPIROMETRI	178
UTREDNING VID KLIN FYS	178
HEMRESPIRATORMOTTAGNINGEN	178
INTERSTITIELLA LUNGSJUKDOMAR (ILD)	179
IDIOPATISK LUNGFIBROS	179
SARKOIDOS	180
ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS)	181
NSIP- non-specific interstitial pneumonitis	181
RB-ILD: respiratory bronchiolitis / DIP: Desquamative interstitial pneumonitis	181
ALLERGISK ALVEOLIT / HYPERSENSITIVITETPNEUMONI	181
ILD MED KÄND ORSAK	183
ASBEST BETINGADE SJUKDOMAR	183
OBSTRUKTIV LUNGSJUKDOM	183
HÖGT ANDNINGSHINDER	184
CENTRALT ANDNINGSHINDER	184
PERIFER ANDNINGSHINDER	184
VANLIGA OBSTRUKTIVA SJUKDOMAR	184
ASTMA	185
ASTMA VID NSAID ÖVERKÄNSLIGHET	185
PATOFYSIOLOGI	185
ALLERGISK//ATOPISK	186
ICKE-ALLERGISK // ENDOGEN // ICKE-ATOPISK	187
UTREDNING	187
FÖRSTA LINJENS UTREDNING	188
VIDARE UTREDNING	188
MONITORERING	188
BEHANDLING	189

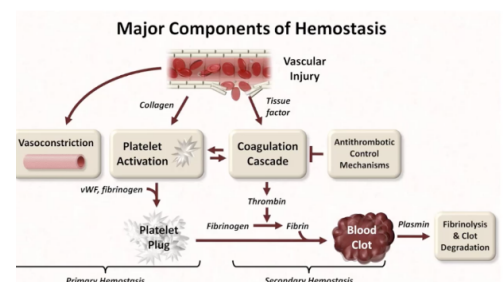
BRONKDILATERANDE LÄKEMEDEL	189
ANTIINFLAMMATORISKA LÄKEMEDEL	191
BIOLOGISKA LÄKEMEDEL	192
BEHANDLINGSMÅL	192
BEHANDLINGSTRAPPAN	193
KRONISKT OBSTRUKTIV LUNGSJUKDOM (KOL)	193
ETIOLOGI	193
HYPERINFLATION VID KOL	195
PATOFYSIOLOGI	195
ALFA-1-ANTITRYPSIN BRIST (AAT)	196
UTREDNING	196
GRADERA KRONISK OBSTRUKTIVITET	196
BEHANDLING	197
AKUT OCH KRONISK ANDNINGSSVIKT	197
SYRGASMÄTTNAD	198
PULMONELL SVIKT	199
VENTILATORISK SVIKT	200
VAD ORSAKAR HYPOXIN?	200
LUNGCANCER	201
SYMPTOM VID LUNGCANCER	201
INDELNING	201
NEUROENDOKRINA TUMÖRER (NET)	201
PATOLOGI	202
ADENOCARCINOM	202
SKIVEPITELCANCER	202
STORCELLIG CANCER	202
MESOTELIOM	202
MEDIASTINALA TUMÖRER	202

HEMOSTAS

PRIMÄR HEMOSTAS

Vid en endotelskada dras den primära hemostasen igång, vilken består av **fyra stycken** steg värda att lägga på minnet.

1. **Vasokonstriktion** - När en skada på endotelet uppkommer, frisätts endothelin automatiskt från omkringliggande epitel → reflektorisk vasokonstriktion. Vasokonstriktionen har dels i uppgift att minska blodflödet till platsen (reducera blödningen) samt skapa turbulent flöde, vilket gynnar trombocytadherering.

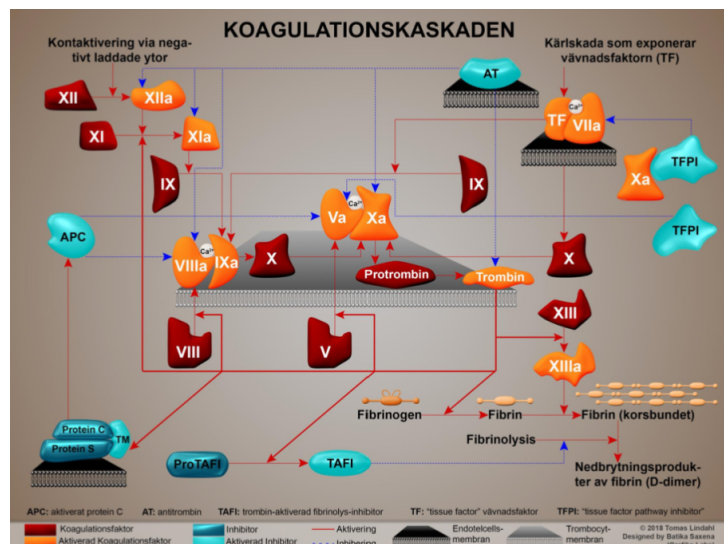


2. **Trombocytaggering** - Vid en endotelskada kommer underliggande strukturer, i form av kollagen att blottas mot blodkärlslumen. Till kollagenet kommer von Willebrandsfaktor (vWF), som finns cirkulerande i blodet, att kunna binda in → möjliggör i sin tur att trombocyter kan adherera till skadan genom bindning till vWF med dess glykoproteinreceptor GPIb. Värt att nämna är även att trombocyter kan adherera direkt till kollagen via andra receptorer.
3. **Trombocytaggering** - Vid inbindning till vWF induceras även en aktivering av trombocyterna, vilket innebär att de både formförändras och degranulerar. Deras yta ökar påtagligt, vilket ökar deras förmåga för aggregation. Degranuleringen består av ADP samt TXA_2 , vilka i sin tur genom olika receptorer (P2Y1/P2Y12 respektive tromboxanreceptorn, s.k. TP-receptor) aktiverar ännu fler trombocyter. TXA_2 ser även till att fler trombocyter når skadeplatsen.
4. **Trombocytaggering** - Flera och fler trombocyter kommer att binda in till skadeområdet och aktiveras, vilket de främst gör via bindning mellan GPIIb/IIIa (hittas på trombocyterna) och fibrinogen. Detta leder i sin tur även till att dessa trombocyter aktiveras och formförändras → trombocytaggerat.

SEKUNDÄR HEMOSTAS

Denna del av hemostasen är även känd som koagulationskaskaden, vilken går ut på att bilda fibrin som ska fungera som armeringsjärn. Fibrinet kommer bildas i slutskedet av denna kaskad, vilken tissue factor (faktor VII), drar igång. De allra flesta koagulationsfaktorerna cirkulerar som inaktiva proenzym i blodet, vilka sedan aktiveras genom enzymatisk klyvning. Bilden till höger sammanfattar hela koagulationskaskaden, samt dess inhibitorer.

- **Initieringskomplexet** - Kommer starta igång aktiveringen av protrombin-komplexet och tenas-komplexet
- **Protrombinas-komplexet** - Kommer aktivera stora mängder trombin
- **Tenas-komplexet** - Via positiv feedback kommer dessa bli fler och fler → aktiverar mer faktor X → större mängd protrombinkomplex



Den sekundära hemostasen kan delas in i 2 delar:

1. Initieringsfasen vid kärlväggen inleds med initieringskomplexet och avslutas med den lilla mängden trombin (och fibrin) som aktiveras.
2. Förstärkningsfasen på trombocytytorna tar vid efter den lilla aktiveringen av trombin som aktiveras och fortsätter så länge koagulationen fortgår.

ENDOGEN ANTIKOAGULATION

ANTITROMBIN

Antitrombin (AT) kommer i frisk kärlvägg binda till heparin-liknande proteoglykaner på endotelväggen, vilket även kommer att binda in trombin när de hittar varandra och bildar ett antitrombin-trombin-komplex → trombin inhiberas.

PROTEIN C

Trombomodulin är en receptor som lokaliseras på endotelceller, vilket kommer att binda trombin om detta aktiveras vid en frisk kärlvägg. Trombomodulinet kommer på så sätt kunna ändra trombinets prokoagulerande effekt till en antikoagulerande effekt. Denna effekt induceras genom att detta trombomodulin-trombin-komplex aktiverar protein C (→ "aktivt protein C, APC"), som tillsammans med protein S bromsar koagulationen genom att bryta ned ko-faktorerna Va och VIIIa.

FIBRINOLYS

tPA - Aktiverar plasminogen till plasmin, där plasmin har i uppgift att bryta ned fibrin och fibrinogen (löser upp tomber).

PAI-1 - Hämmar tPA → protrombogent

TAFI - Aktiveras av trombin och nedreglerar fibrinolysen → protrombogent

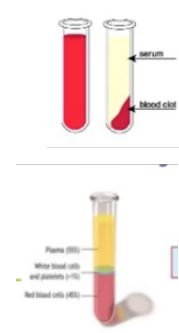
KOAGULATION - BASALA BEGREPP, MORFOLOGI & MEKANISMER

Normal hemostas utgörs av en serie med reglerade processer som resulterar i bildandet av ett blodkoagel som förhindrar blödning från det skadade kärlet. Den patologiska motsvarigheten till hemostas är trombos, vilket orsakas av bildandet av en blodpropp (tromb) i icke-traumatiserade, intakta kärl.

HELBLOD - IN VITRO

När man tar ett blodprov får man så kallat **helblod in vitro** (i provrör). Helblodet kan man sedan dela upp i

- **Serum**
 - Gulaktig transparent vätska som blir resultatet efter att man låtit blod koagulera och sedan avlägsnat blodkroppar och koagulationsproteiner (ses längst ned på bilden)
 - Serum = plasma - fibrinogen.
- **Plasma**
 - **Vätskan** är den cellfria delen av blodet och har behandlats med antikoagulations tillsatser. **Vita blodceller** och **röda blodceller**.



POSTMORTAL KOAGELBILDNING

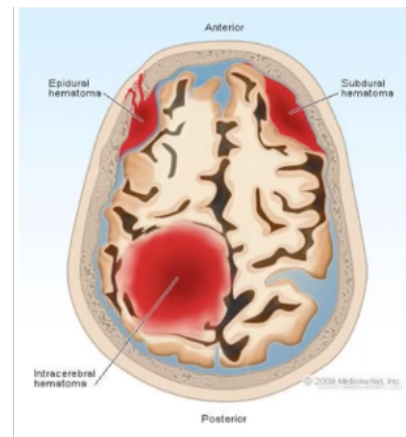
Vid ett upphörande blodflöde hos en avliden kommer snabbt orsaka koagel i cirkulationssystemet. Om man ligger på rygg med kudde kommer dessa snabbt att påträffas i bukaortan samt truncus pulmonalis.

BLÖDNING/HEMATOM

Ett hematoma är en blödning **utanför** kärl/hjärta, dvs i kroppshåligheter och utanför kroppen.

Blödningar i kroppshålor:

1. **Hemopericardium** - hjärta som rupterat pga hjärtinfarkt
2. **Stroke - intracerebrala blödningar**
 1. Epiduralt hematoma - artärblödning som uppstår vid trauma. Kritiskt och därför viktigt att minska trycket snabbt.
 2. Subduralt hematoma - kärl i dura mater som fyller subduralrummet. Detta är en långsam process då subduralrummet dräneras kontinuerligt. Det kan därmed ta upp till 3 månader att upptäcka
 3. Intracerebralt hematoma - blödning i hjärnan som leder till medvetslöshet kvickt. 25% dör inom 30 dagar.



Ett gammalt namn på stroke är **apoplexi**.

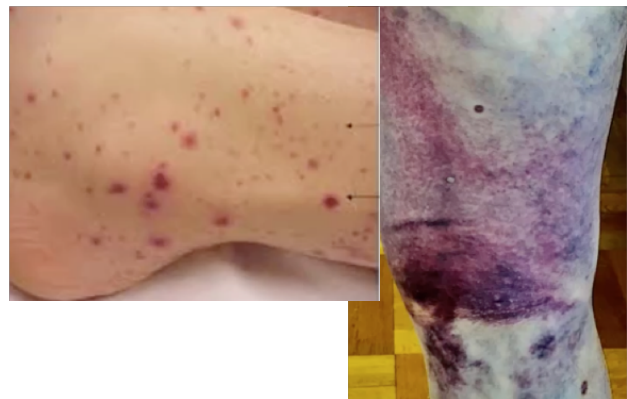
Hudblödningar

Hudblödningar kan delas in i tre grupper utifrån hur stora de är:

Petekier: Mindre än 3 mm i diameter

Purpura: Mellan 3-10 mm stora.

- Både petekier och purpura kan utvecklas på många olika ställen såsom fötter, vader mm. Ibland uppstår de i kluster eller enskilt. Bilden visar både petekier och purpura.



Ekkymos: Större än 10 mm. En ansamling av blod i huden som är mer eller mindre oregelbunden, ofta till följd av trauma som när man halkar och slår sig. Detta kan hålla i sig upp till en månad och innebär oftast en förflyttning av blodet längs med tyngdlagen (i bilden syns det att blodet vandrat nedåt en bit).

TROMBOEMBOLISK SJUKDOM

Tromb

En trombos är den medicinska termen för en blodpropp som uppstått till följd av koagulerat blod (en tromb) från exempelvis ett rupturerat kärl. Den **sitter fast i ett blodkärl**, antingen ven eller artär, och trombos är sjukdomstillståndet med tromber. Kom ihåg att särskilja på tromb (koagel) och trombos (blodpropp)

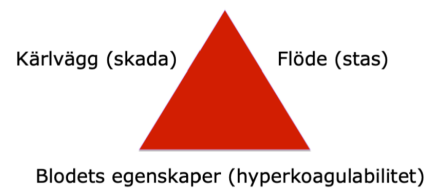
Emboli

En bit koagel/del av tromb lossnar och bärs iväg i cirkulationen. Emboli betyder en obstruktion av blodflödet orsakat av en propp. Proppen kan bestå av till exempel koagulerat blod (solida), en luftbubbla (gas) eller fett (flytande).

Tromboembolism

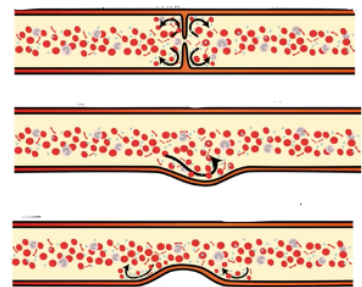
Om en embolus har bildats från en tromb. Det är alltså en blodpropp i punkt A som uppstått som resultat av en skada vid punkt B i cirkulationen. 95% av embolierna kommer från en tromb

Man kan sammanfatta sjukdomstillstånden som en aktivering av hemostas vid ett olämplig tidpunkt vid ett olämpligt blodkärl. Man pratar om tre primära abnormaliteter som leder till intravaskulär trombos. Dessa tre kallas för **Virchows triad** (se bild nedan). Denna menar att tromber beror på:



- **Abnormalt blodflödet**

- För långsamt flöde (stas) som kan ske vid sviktande hjärta eller sängliggande (kan bli detta efter operation)
- Turbulent flöde som kan uppstå till följd av
 - Virvelbildningar vid venklaffar i underbenet
 - Abnormt ökande kärldiameter, sker vid vidgade vener eller artäraneurysm (försvagning av kärlvägg som gör att den töjer ut sig).
 - Kompression av kärl vid kärlsjukdom (tumörer)



Likt bilden nedan visar finns det ett samband mellan endotelskada och abnormt blodflöde, där båda kan påverka varandra → trombos.

- **Hyperkoagulation** - Abnormaliteter i prokoagulanter och antikoagulanter kan tippa vågskålen till fördel för trombos.

- Sjukligt tillstånd med förhöjd koagulationstendens (koagulation utan blödning) se rubrik *ärfvlig trombosbenägenhet*.
- Kan även vara förvärvad
- Mäts genom D-dimer

- **Endotelskada**

- Ateroskleros är en åderförfattning/kalkning. Det är en kronisk progredierande kärlförändring i intiman i stora/medelstora muskulära artärer. Plack, lipidinlagningar eller förhårdnader av kärlets vägg sker, vilket de flesta av oss kommer att få med ålder. Placken kan då inte motstå de mekaniska påfrestningar som blodtrycksvågorna medför vilket leder till plackrupturer som utlöser trombbildning, och en akut ocklusion uppstår i den aterosklerotiska artären. Återkommande skador på endotelet som aldrig riktigt läker → förtjockningar i kärlväggen (ärrbildning).

- Vid en "vanlig" endotelskada börjar först trombocyter att aggregera (trombocytplugg), till följd av turbulens i det drabbade kärlet som ofta kontraherar. Detta leder i sin tur till att de aktiveras, vilket sätter punkt för den primära hemostas och ger upphov till den sekundära hemostasen (koagulationskaskaden). Under denna fas aktiveras fler komplex, vilka ger upphov till att protrombin klyvs till trombin. Trombinet klyver sedan fibrinogen → fibrin, vilket lägger sig som ett nät runt trombocytpluggen → tromb.
- Högt blodtryck kan inducera kärlskada genom att sheer stress ökar och därmed inducerar trombocyt-endotel-interaktion

Man kan dessutom observera att om tromben är **arteriell** är oftast **skadan i kärlväggen**, medan om den är **venös är blodflödet eller blodets egenskaper anledningen**. Mer förståelse kring detta kan man läsa under *venös tromboembolism*. Kuriosa; man förebygga ventromboser genom att sätta in **Warfarin** som minskar risken för koagulation. I och med att det inte är koagulationen i sig som är problematiskt vid arteriella tromboser sätter man inte in den medicinen för att förebygga dem.

ARTERIOSKLEROS

Arterioskleros är ett **generellt** begrepp för mindre elastiska och förhårdnade artärer. Om man vill specificera skall man använda nedanstående begrepp:

Ateroskleros - åderförfettning eller åderförkalkning som drabbar medelstora kärl. Orsakar 90% av alla hjärtinfarkter.

Arteriolskleros - Kronisk förtjockning av små artärer och arterioler med hyalina förändringar som förminskar lumen. Är associerat med diabetes och hypertoni, samt åldrande.

Mönkebergs - Förändringar av tunica media i stora eller medelstora artärer i extremiteter och i den genitila trakten hos äldre. Ingen förminskning av lumen och heller ingen inflammation. Förtjockning och förlorad elasticitet i muskelartärernas väggar, till följd av förkalkning i tunica media.

ÄRFTLIG TROMBOSBENÄGENHET (PRIMÄR)

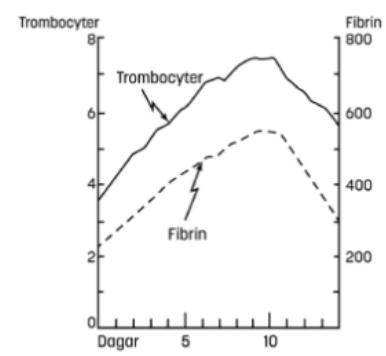
De två vanligaste typerna av ärftlig trombosbenägenhet:

1. Genförändring av koagulationsfaktor V, som leder till resistens mot aktiverat protein C.
2. Genförändringar av protrombin (faktor II). Ger en begränsad risk för trombos.

FÖRVÄRVAD TROMBOSBENÄGENHET (SEKUNDÄR)

Det finns dessutom sekundära hyperkoagulabilitets faktorer som går att påverka. Detta kan vara:

- Stillaliggande/sittande
- P-piller
- Vävnadsskada (som operation, förlossning, frakturer)
- Inflammatoriska tillstånd (autoimmuna sjukdomar)
- Maligna tillstånd
- Antifosfolipidantikroppar
- Heparininducerad trombocytopeni (motsägelsefullt med tanke på att Heparin ska vara antikoagulant)



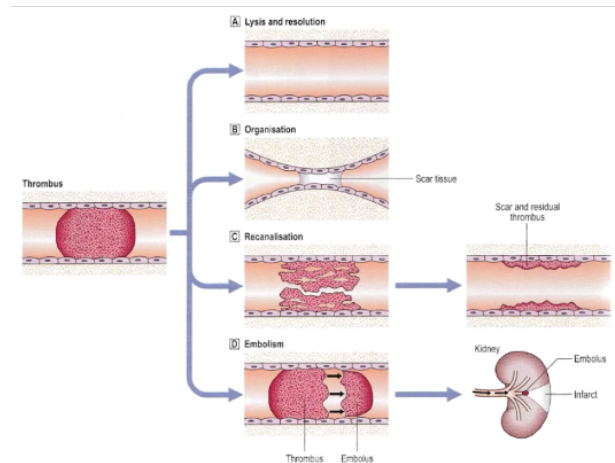
Ett exempel på detta kan observeras av bilden där vi kan utläsa att andelen trombocyter och fibrin ökar under de första tio dagarna efter en

operation. Därför är det viktigt för patienter att komma upp och röra på sig snabbt efter operation. Vid peaken råder ökad risk för trombos.

TROMBERNAS ÖDE

Efter man fått en tromb kan det bli 4 olika scenarion.

1. Tromben lyserar och kâret återgår till det normala
2. Det sker en ärrbildning så att kâret ockluderas
3. Tromben löses upp, men rester och ärr sitter kvar i kârlväggen
4. Tromben bryts sönder, men far vidare i kroppen och vi får istället ett embolus.



EXEMPEL SJUKDOMAR

ARTÄRTROMBOS

I artärer är det ett högt tryck och högt flöde, vilket innebär att det krävs många, starka och motståndskraftiga trombocyter för att kunna bilda arteriella tromber. Arteriella tromber ses som **vitaktiga** = väldigt trombocytrika.

Eftersom det är väldigt högt flöde i artärerna, och tromberna bildas ganska fort, så är arteriella tromboser ofta ocklusiva (stänger helt igen) vilket ofta leder till anoxi som löper hög risk för ischemisk nekros (koagulationsnekros). Därför kommer en trombosbildning ge upphov till akuta, plötsliga symtom till följd av ischemi. Trombos i en artär förhindrar blodet från att nå vävnaden → vit infarkt.

Ateroskleros, som är en typ av endotelskada, är den största orsaken bakom arteriella tromboser. Endoteldysfunktionen kan då ge upphov till abnormalt blodflöde.

Arteriell tromboembolism

Om en patient har en tromb i A. carotis interna och en bit av denna lossnar så kan den åka upp till artärer i hjärnan och därmed orsaka en hjärninfarkt/stroke.

Vart hamnar arteriella embolierna?

Likt bilden ovan visar åker ca:

- 10% av alla embolier från hjärtat till hjärnan → stroke
- 15% till njure, tarm, mjälte eller övre extremiteter.
- Största andelen, 75%, hamnar i fot/underben.

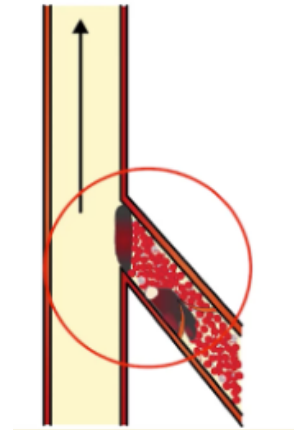
VENÖS TROMBOS

I vener är det lägre tryck och lägre flöde och tromboserna ser därför annorlunda ut från arteriella. I bildandet av venösa tromber är fibrinet och koagulationen väldigt viktigt för deras uppkomst. Ett fibrinrikt koagel kommer kunna fånga in många röda blodkroppar och därför blir dessa tromber mer **rödaktiga**.

När man har en venös trombos så finns 85 % av dessa i nedre extremitetens vener. Dessa sitter i vägen för blodets flöde som går i riktning mot hjärtat. Trombos i en ven förhindrar blodet från att komma bort från vävnaden → röd infarkt.

Tromboflebit - Tromboflebiter, alltså tromber i det ytliga vensystemet, påminner om en typ av inflammation som i sin tur leder till trombosbildning, därav namnet flebit (venös inflammation). Tromboflebiter är vanligast i nedre extremitet, i underbenet i saphena systemet och hos patienter med åderbråck. Dessa emboliserar sällan, men kan ofta orsaka smärta, lokal förstopning och ödem till följd av försämrade venöst avflöde.

- Symtom och kliniska fynd: Palpabel resistens längs kärllet, samt rodnad och ömhet. **OBS!** Kan bero på underliggande DVT.



Djup ventrombos, DVT - Kallas trombos i det djupa vensystemet. Det är vanligast att de sitter i benen, men det kan uppstå var som helst i cirkulationen. Dessa bildas i större vener, i regel vid eller över knät (femoralis, poplitea, iliaca). Dessa tenderar oftare att embolisera. Dessa bildas oftast i anslutning till en klaff, där det bildas en venficka (se bild till höger). Får symtom som svullnad av benet, rodnad, och kraftig bensmärta.

Lungemboli, LE - Är ett farligt tillstånd som innebär en ocklusion (blodpropp) i en eller flera lungartärer, ofta till följd av ett embolus lossnar från en djup ventrombos och sedan förs vidare genom blodbanan till lungartärerna. Detta kan i värsta fall vara livshotande, beroende på hur stor emboluset är.

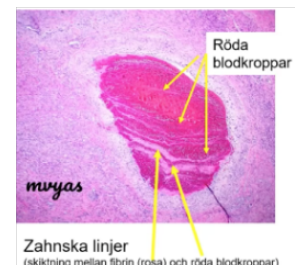
Det är väldigt vanligt med kombinationen av DVT och LE. Framförallt hos patienter som har en proximal DVT som går upp i låret. Då är det minst 50 % av patienterna som har lungemboli samtidigt. DVT och/eller LE brukar sammanfattas med begreppet venös tromboembolism, VTE. En typ av venös tromboembolism är en **sadelembolus**, vilket är en blodpropp som fastnat i blodkärls förgreningssälle. Fastnar denna i a. pulmonalis förgrening till båda lungorna → snabb död.

Lågflödesinfarkter - Andra svaga punkter i vår kropp är **Peyer's punkt**, vilken hittas i gränsen mellan a. mesenterica superior och inferior. Vid ocklusion här skulle all försörjning till colon transversum försvinna. Mellan cerebralartärerna samt vid övergången mellan subendoteliala och djupt myokardium saknar kroppen också flera anastomoser, vilket gör dessa ställen till svaga punkter.

Vegetation - Kallas tromber som bildas och sitter i hjärtklaffarna.

HISTOLOGISKA FYND VID TROMB

- **Zahnska linjer** - skiktning mellan fibrin (rosa) och röda blodkroppar. Ses inte makroskopiskt. Kvitto på att det är en tromb.



VENÖS TROMBOEMBOLISM - DVT + LE = VTE

RISKFaktorER

- Tidigare VTE
- Hereditet för VTE
- Hög ålder
- Operation/trauma
- Immobilisering - Stillaliggande/-sittande under längre tid
- P-piller

SYMtom och kliniska fynd

- **DVT** - Smärta, svullnad och rodnad (tenderar att uppkomma i benen). Positivt Homans test, vilket innebär att patienten känner smärta i vaden vid dorsalflektion av foten.
- **Lungemboli** - Dyspné, andningskorrelerad bröstsmärta (diff. diagnos - ischemisk hjärtinfarkt), takypné (ökad AF), takykardi, cyanos och hypotension.

DIAGNOSTIK

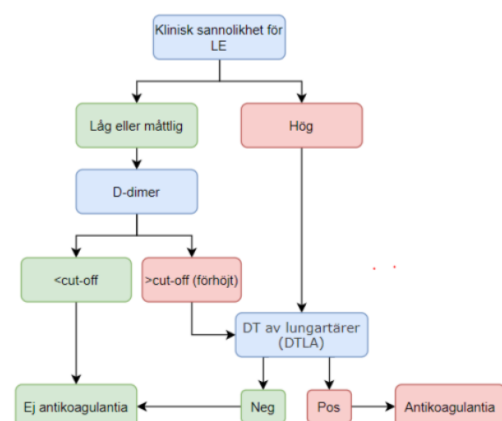
Vid misstanke om VTE så ska man alltid göra ett **Wells score** - en diagnosalgorithm som används för att bedöma om det är hög eller låg risk att patienten har djup ventrombos/lungemboli genom att man undersöker vilka tecken eller symtom som finns hos patienten. Skulle risken vara...

○ Tecken på DVT (svullnad/ömhet)	+3
○ Puls >100	+1.5
○ Immobilisering > 2 d sängläge/långa resor/kirurgi <4v	+1.5
○ Tidigare LE/DVT	+1.5
○ Malignitet	+1
○ Hemoptys	+1
○ LE lika eller mer sannolik än diff.diagnos	+3
○ Östrogen, graviditet, postpartum	+1
○ låg sannolikhet	<2 poäng
○ intermediär sannolikhet	2-6 poäng
○ hög sannolikhet	>6 poäng

- **Låg** - D-dimer undersöks. Om detta värde i sin tur också är lågt rör det sig inte om en DVT, men skulle D-dimer istället vara högt fortsätter undersökningen med ultraljud.
- **Hög** - Ultraljud görs på direkten.

D-dimer är en nedbrytningsprodukt av fibrinogen, vilken mäts vid misstanke om en DVT (vilket i sin tur kan leda till en VTE). D-dimer kan användas för att **utesluta**, men aldrig fastställa diagnos.

- **DVT** - Undersöks vanligaste med hjälp av ultraljud, vilket samtidigt är väldigt skonsamt.
- **Lungemboli** - Vanligast görs en datortomografi, till vilken kontrastmedel först behöver tillsättas (omöjlig undersökning för patienter med njursvikt).



BIOKEMISKA TROMBOSRISKFaktorER

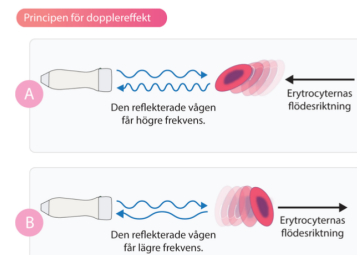
Vid ärftlig brist av antingen antitrombin, protein C eller protein S, räcker det med ett defekt anlag för att öka risken för VTE.

PERIFER CIRKULATION

DOPPLER

En bra metod för att undersöka eventuella förträngningar i våra kärl, men används även som ett komplement vid ekokardiografi. Doppler kan enbart uppmäta flöden, vilket den gör enligt beskrivningarna nedan.

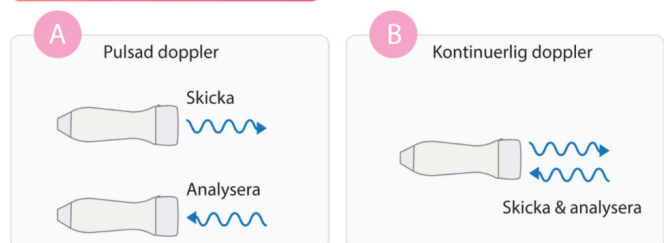
Det är tack vare **dopplereffekten** kan vi undersöka i vilken riktning ett flöde rör sig åt, vilket görs genom att studera frekvensen på den tillbakakommande vågen. En högre frekvens innebär ett flöde mot sändaren, och en lägre frekvens innebär ett flöde bort från sändaren (se bild till höger). Det finns olika typer av doppler:



KONTINUERLIG DOPPLER

Ultraljudsvågor både skickas och analyseras kontinuerligt och oavbrutet. Ett exempel på en sådan är **penndoppler**. Nackdelen med en kontinuerlig doppler är att man inte kan avgöra var (längs dopplerlinjen) som de olika hastigheterna uppmätts, vilket istället kan göras med en pulsad doppler.

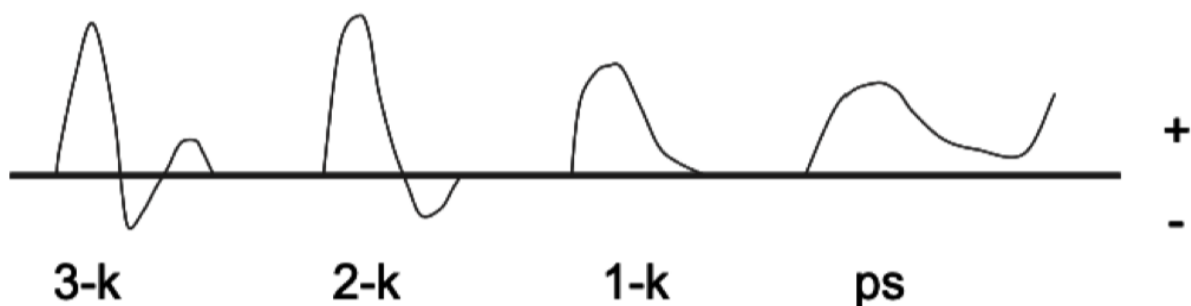
Pulsad och kontinuerlig doppler



Flödesbestämning med penndoppler

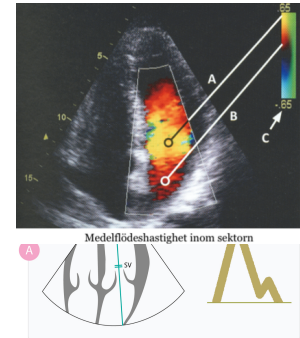
Dopplereffekten utnyttjas för att detektera rörelse som blodflöde. Skillnaden i frekvens på insänt ljud och reflekterat ljud blir en "hörbar" signal. Bilden nedan visar en artärflödesprofil i en perifer artär i vila registrerad med doppler.

- **3-k** - Ses hos kärldisk individ med elastiska artärer.
- **2-k** - Vanligt förekommande hos äldre individ.
- **1-k** - Monofasiskt flöde talar för flödeshinder.
- **ps** = Post stenosis



PULSAD DOPPLER

Med pulsad doppler sker sändningen och lyssningen sekventiellt. Detta innebär att sändaren först skickar ut en puls av ultravågor och sedan analyseras de reflekterade ultraljudsvågorna. Därefter skickas en ny puls av ultraljudsvågor ut. En stor fördel med pulsad doppler är möjligheten att specificera var (längs dopplerlinjen) som man vill mäta hastigheterna (kan gradera stenoser). Man specificerar var mätningen skall göras genom att flytta **sample volume** längs dopplerlinjen, exempelvis precis vid mitralisklaffen (se bild). Sample volume visas som två streck vinkelrätt mot dopplerlinjen. På detta sätt kan man undersöka om det finns eventuella förträngningar, då en hög flödeshastighet indikerar på förträngningar. Detta beror på att en och samma mängd blod behöver en ökad hastighet för att ta sig förbi ett område med liten radie, kontra ett med en större radie.



Färgdoppler är en typ av pulsad doppler som hjälper oss att bestämma blodflödets riktning. Flödet som uppmäts i sample volume kan presenteras som färg, där blått tenderar att röra sig från sändaren och rött mot sändaren.

Med en pulsad doppler kan man även upptäcka **diastolisk reversering vid aortainsufficiens**. Skall ej finnas ett positivt flöde i diastole vid mätning i aorta descendens.

VÄVNADSDOPPLER

Aktuellt vid bedömning av diastolisk kammarfunktion.

- Mäta hastigheter i väggrörelse
- Bedöma kammarens relaxation
- Bedöma compliance.

NONINVASIV UTREDNING AV ARTÄRER

STATUS OCH SYMPTOM

Claudicatio intermittens (fönstertittarsjuka) - Muskelsmärta/kraftlöshet utvecklas i benet efter en stunds promenad. Många drabbade får symtom enbart i vadmuskeln, där symtomen alltid avklingar och försvinner i vila då muskelns syrebehov är lägre.

Kritisk ischemi - Vilosmärta distalt i benet pga otillräckligt blodflöde. Man finner lågt artärtryck, ibland ischemiska sår och då patienten reser sig ses ofta tecken på hyperemi (foten får en rödaktig ton då blodflödet ökar)

Klinisk fysiologisk metodik ger god möjlighet till att diagnostisera artärsjukdom. Den primära diagnostiken baseras på anamnes, inspektion och enkla fysikalisk diagnostik som innefattar puls palpation, blodtrycksmätning och undersökning med penndoppler.

VANLIGA FRÅGESTÄLLNINGAR

1. **Finns klinisk artärsjukdom?** - Bedöms utifrån anamnes, palpation, auskultation samt mätning och beräkning av ankel-brachialindex (ABI). Kan utföras på VC.
2. **Finns subklinisk artärsjukdom?** - Mätning av vägg tjocklek, kvantifiering av plack samt värdering av funktionella och strukturella egenskaper hos artärer. Kräver i många fall specialkompetens.

3. **Kan stenos lokaliseras?** - Ultraljud med doppler (kallat duplex) är standardmetoden.
4. **Kan stenosen graderas?** - Med en pulsad doppler (läs nedan) kan en stenos graderas genom att mäta den systoliska flödes hastigheten. I en rak perifer artär fördubblas den systoliska flödes hastigheten vid 50% reduktion av lumendiameter. Vid ökande stenosgrad stiger flödes hastigheten exponentiellt.
5. **Bedöma etiologi** - Ateroskleros är ofta orsaken till väggförtjockning och flödes hinder hos äldre personer, men trots det bör andra kärlsjukdomar och inklämningstillstånd övervägas. Allra främst om yngre personer drabbas.
6. **Bedöma funktion** - Gångprov kan göras för differentialdiagnostik, ex. avgöra betydelsen av en a. iliaca stenos.
7. **Bedöma prognos** - Systoliskt stortåblodtryck kan registreras för bedömning av om ett sår har förutsättningen för att läka vid t.ex. en infektion (i skadeområdet) eller osteit (inflammation).
8. **Val av terapi** - Det finns olika typer av medicinsk behandling: Profylax (förebygga sjukdom), träning (reducera blodtryck, sänka lipider). Det finns även flera typer av kirurgi: Trombendartärektomi (TEA, plack tas bort), ballongdilatation eller by-pass kirurgi.

PERIFERA SYSTOLISKA TRYCK I VILA HOS LIGGANDE PATIENT

ABI (ankle to brachial index)

- Normalt värde: 1.0-1.3
- Patologiskt värde: < 0.9, sannolikt betydelsefulla stenoser proximalt om ankeln
- Ankeltryck under 50 mmHg → misstanke om kritisk ischemi

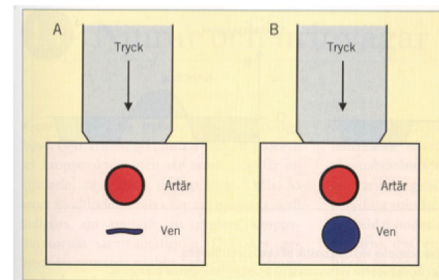
TBI (toe to brachial index)

- Normalt värde: 0.7-1.0
- Stortåtryck under 30 mmHg → definitionen av critical limb ischemia (CLI)

NONINVASIV UTREDNING AV VENER

TROMBOSDIAGNOSTIK

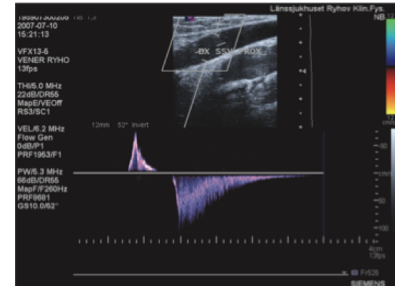
Tromboembolisk sjukdom är vanlig och svår att diagnosticera kliniskt. Hos patienter med besvär i form av värk, svullnad och rodnad (= inflammation) i benen visar sig ca 50% av fallen ha en djup ventrombos (DVT) som orsak till detta. Det finns flera olika diagnostiska kriterier som används vid trombosdiagnostik med duplex. Den viktigaste, likt bilden till höger visar är att det vid trombos inte är möjligt att komprimera venen helt med proben. Det är dock extra viktigt i stora kärl att inte komprimera för mycket, då risken finns för embolisering.



ÅDERBRÅCKSDIAGNOSTIK - KRONISK VENÖS INSUFFICIENS

Vid kronisk venös insufficiens råder ett högt tryck i benens vener, eftersom de för korta eller skadade venklaffarna inte förmår att hindra reflux av blodet i perifer riktning. Det höga ventrycket kan medföra ödem och besvär i form av bland annat tryckkänsla och värk. Vid stor venös insufficiens kan man se utveckling till venösa bensår.

För att undersöka insufficiensen i en ytlig eller djup venstam komprimerar man venen (vaden) distalt om mätstället (kan göras med handen) när patienten sitter upp. Kompressionen ger ett flöde i proximal riktning, som vid venös insufficiens efterföljs av reflux (se bild till höger). Vid venös insufficiens kan stödstrumpor vara ett bra behandlingsalternativ.



OBS! Den vanligaste manifestationen av venös insufficiens är varicer, vilka dock i majoriteten av fallen är okomplicerade.

KÄRLKIRURGI OCH KÄRLSJKDOMAR

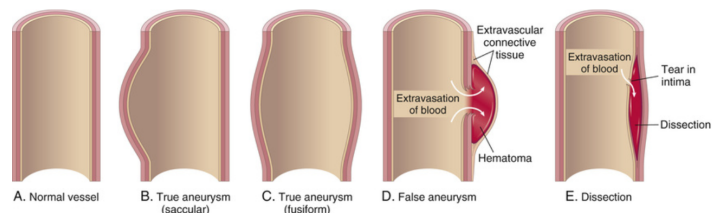
En kärlkirurg sysslar både med öppen kirurgi och endovaskulär teknik, och utöver kirurgiska ingrepp sköter dessa läkare även diagnostisering, utredning samt medicinering (BMT) av patienter på en mottagning. En kärlkirurg sysslar med alla kärl i kroppen, med undantag för de i hjärnan och hjärtat.

Aneurysm är en **lokal dilatation** av ett blodkärl eller hjärtat. Aneurysm, tillsammans med dissektioner, är viktiga orsaker till stas och efterföljande trombos. De har även samtidigt en ökad risk för att rupturera.

OLIKA TYPER AV ANEURYSM OCH DISSEKTIONER

Äkta aneurysm - En artär vidgar sig och påverkar samtliga tre kärlväggslager. Det finns två olika typer av äkta aneurysm:

- **Sacculärt aneurysm** - En lokal utbuktning eller vidgning på endast en del av artären.
- **Fusiforma aneurysm** - En utvidgning som omfattar hela omkretsen.



Falskt aneurysm - Dessa aneurysm kallas även för pseudoaneurysm och uppstår extravaskulärt vid endotelskada, vilket har kontakt med det intravaskulära rummet. Med andra ord går samtliga lager av endotelet sönder, men blodet hålls inne av omkringliggande bindväv. Det bildas således ett "pulserande hematoma", där blod från cirkulationen rör sig in och sedan ut → förhindrar trombosbildning.

Dissektion - Blod har tryckts in i artärväggen, vilket beror av någon endoteldefekt. Blodet puttar sedan isär de olika lagrena i kärlväggen = dissektion.

VANLIGA LOKALISATIONER FÖR ANEURYSM

- Aorta och a. iliaca (nedanför njurartärerna)
- A. poplitea

- A. femoralis
- A. carotis (rätt ovanlig)

ETIOLOGI OCH RISKFAKTORER

Den exakta etiologin bakom aneurysm är okänd, men sannolikt är den vanligaste mekanismen för försvagning av kärlväggen **ateroskleros**. Högt blodtryck och rökning kan också öka risken, liksom andra tillstånd som trauman, vaskulit (inflammation i blodkärl) och infektioner. Risken med ett aneurysm är direkt kopplad till artärens radie. Detta förklaras enligt La Place's lag, som beskriver att **väggstressen ökar med ökande radie**. Lagen lyder enligt följande: $\text{Väggstress} = (\text{blodtryck} \times \text{radie}) / 2 \times \text{kärlväggens tjocklek}$.

ABDOMINELLT AORTAANEURYSM (AAA)

AAA förekommer oftare hos män (4:1-förhållande män/kvinnor) samt rökare, och förekommer sällan före 50 års ålder. Nämnvärt är att det även finns ett påtagligt genetiskt inslag. Likt ovan nämnt är ateroskleros den vanligaste orsaken bakom aneurysmbildningen, vilket kan orsaka inflammation i kärlväggen. Inflammationen leder i sin tur till en cystisk medianekros (kan även bero av åldern), där elastin börjar brytas ned av proteolytiska enzymer och ersättas med kollagen. Dessa enzymer kan bland annat vara av typen MMP (matrix metalloproteaser), vilka utsöndras från inflammatoriska celler som makrofager. Detta leder i sin tur till en mindre eftergivlig vägg, vilket ökar risken för att hela väggen till sist spricker. Även den glatta muskulaturen kommer att påverkas, då placket försvårar diffusionen av syre, näring och avfall mellan kärlumen och median → skadar den glatta muskulaturen. Median börjar därigenom att degenereras och gå i nekros, vilket orsakar förtunning av kärlväggen.

En tunnare kärlvägg, men bibehållet tryck i aorta leder till ett aneurysm då kärlväggen inte "orkar" hålla emot det höga trycket inuti aorta → sväller.

SYMPTOM

Symtomen vid AAA kan variera från smärta i rygg, mage sätesmuskler och ben, samt embolisering från aneurysm kan ge akuta ischemiska symtom från benet. **Det bör dock beaktas att AAA oftast är asymtomatiska!**

RUPTURRISK

Rupturrisken är starkt kopplad till storleken av AAA. Aneurysm < 4 cm i diameter spricker nästan aldrig, men desto större aneurysmet blir → desto större rupturrisk. Skulle en ruptur ske är det livsavgörande om kärlet rupturerar i bukhålan eller retroperitonealt. För en person med ruptur av aorta i bukhålan är sannolikheten för överlevnad väldigt låg, men för en person med ruptur retroperitonealt är sannolikheten desto större. Detta beror på det retroperitoneala rummet har en bestämd volym (omkring 2l), vilket gör att personen visserligen tappar mycket blod men inte förblöder.

THORAKALA AORTAANEURYSM

Etiologin kring dessa typer av aneurysm skiljer sig från de abdominella. Thorakala aortaaneurysm orsakas i huvudsak av defekt hos glatta muskelceller eller bindvävsproteiner. Den bakomliggande orsaken till dessa aneurysm är alltså INTE ateroskleros.

BEHANDLING AV ANEURYSM

Likt i alla fall kopplat till CVD är det viktigt att sluta röka, och kopplat till aneurysm så kommer de över 500 toxiska substanser i cigarettrök att orsaka inflammation i kärlväggen → som bryts ned. Bland annat kommer

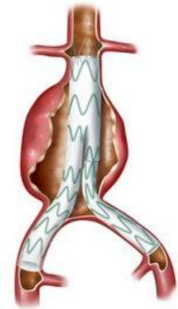
elastin att brytas ned, likt det görs med åldern, och ersättas med kollagen → styvare kärlvägg som därmed tar mer skada vid höga tryck samt kontraproduktivt orsakar högre systoliskt tryck. Det är viktigt att både förutse samt förebygga ruptur.

- **Symtomlösa aneurysm** - Följs med ultraljud
- **Symtomgivande aneurysm utan ruptur** - Snar operation
- **Symtomgivande aneurysm med ruptur** - Akut operation med mål att rädda patientens liv

KIRURGI

Endovaskulär aortarekonstruktion (EVAR) är en endovaskulär operation som ofta genomförs via lumsken, där en kärlprotes förs in via a. iliaca communis till aortan. EVAR fästs både ovanför samt nedanför aneurysmet eller dissektionen (syns på bilden).

En kärlprotes kan även sättas in via öppen kirurgi, men detta leder ofta till mer omtalade komplikationer.



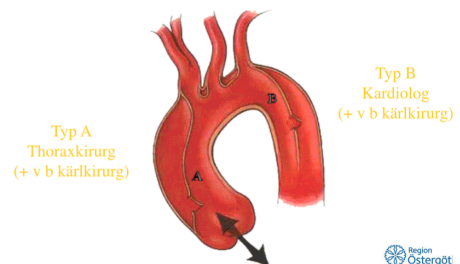
SCREENING

I Sverige får nästan alla 65-70 åriga män erbjudande om att genomgå snabb duplexundersökning (typ av ultraljud) av bukaorta för att upptäcka individer med asymtomatiska aneurysm. En tidig upptäckt reducerar antalet aneurysmrupturer, vars konsekvens är plötslig död eller akut kirurgi med hög komplikationsrisk. Ofta uppmannas medelålders individer vars nära släktingar drabbats av aortaaneurysm att genomgå screening, då det i enstaka familjer kan finnas stark ärftlig benägenhet att utveckla aneurysm.

AORTADISSEKTION

Kan bildas även hos CVD-friska individer och beror på en ruptur i intiman, vilket leder till att blod flödar in och separerar tunica intima och media → en extra lumen bildas (vilken kallas för dissektion). Aortadissektion finns av typ A och B, där skillnaden utgörs av deras anatomiska uppkomst.

- Typ A - Initiala rupturerna av intiman sker vid klaffen eller tio cm uppåt. Mer fatal.
- Typ B - Efter a. subclavia



OBS! Patienter med aortadissektion söker för bröstsmärta. Normala EKG och troponin-värden utesluter hjärtskada och infarkt, men det är i detta läge viktigt att tänka ett steg längre → gör ev CT och undersök dissektion.

DIAGNOS

Uppföljning av screeningundersökning bör erbjudas till de med en bukaortadiameter på 30 mm eller mer. En bukaorta ses som aktuell för behandling om dess diameter överstiger 5,5 cm hos män eller 5 cm hos kvinnor. Dessa tillstånd både verifieras och följs upp med hjälp av ultraljud (även kallat duplex). Ibland kan även en **pulserande resistens** kännas vid palpation av buken. Ett lägligt ställe att palpera på är mellan naveln och processus xiphoideus, då aortabifurkationen hittas där.

THORAXANATOMI

EKOKARDIOGRAFI

Ekokardiografi innebär en ultraljudsundersökning av hjärtat, och ultraljud är en helt ofarlig undersökningsmetod som inte innefattar någon strålning. Vid ultraljud använder man sig istället av ljudvågor, vilka reflekteras mot strukturer i kroppen, och principen är den att ekosignalen blir starkare vid övergång mellan olika skikt. På detta sätt skapas för varje ljudvåg en unik amplitud, som i sin tur motsvarar ett ljus som till sist används för att skapa en bild. Vågorna tappar dock energi på djupet, vilket är anledningen till varför vi inte kan se hur djupt som helst. Desto längre ljudvågorna även färdas, desto mer spridda kommer de bli → sämre bild på djupet. Vid otillräcklig upplösning höjs frekvensen. 10 Hz ger bättre upplösning än 3 Hz.

Ekokardiografi används för att studera flera saker. Exempel på detta är:

- Väggtjocklek
- Muskelarbete
- Hjärtklaffar
- Flödesriktning.

Själva flödet i hjärtat studeras med en dopplerfunktion, som vid ultraljudsundersökningar som ekokardiografi kallas för **duplex** (mer om detta under *Perifer cirkulation*).

MAGNETRESONANSTOMOGRAFI (MR)

Viktigt att veta angående denna metod att den INTE bygger på joniserad röntgenstrålning. Därför är det feluttryckt att kalla denna metod för "magnetrontgen", vilket är det i folkmun kändaste namnet. MR kameran kan liknas med en stor mikrovågsugn och metoden bygger på att det finns mycket vatten och protoner i kroppen, vilket gör att olika vävnader i kroppen kan särskiljas.

Det fiffiga med MR är således att flera saker kan studeras utan att något föremål rör vid patienten (plus att det inte inkluderar strålning). Vad kan MR exempelvis undersöka?

- Blodflöde
- Hjärtfunktion
- Lungfunktion
- Kontrastmedel kan sprutas in, vilket sedan kan följas för att studera kärl

OBS! Det tar dock väldigt lång tid, det är trång och låter väldigt mycket.

DATORTOMOGRAFI (DT)

Denna metod är en form av en skitröntgen som mestadels används för att studera anatomi. Metoden skapar bra rumsupplösning, men har desto sämre tidsupplösning. Det vill säga att instrumentet inte kan ta så många bilder per sekund.

SJUKDOMAR KOPPLADE TILL HEMOSTAS

BEDÖMNING OM FRISK ELLER SJUK

När du träffar en patient och den säger att den är lättblödande finns det vissa frågor du bör ställa i din anamnes:

1. **När** började du vara lättblödd?
 - a. Tidigare tyder på ärftlighet
 - b. Sent - lindrigare hereditär eller förvärvad
2. Provocerat eller spontant
 - a. Spontant är allvarligare
3. Tidssamband?
 - a. Omedelbart - störd primär hemostas
 - b. Efter timmar - störd sekundär hemostas
4. **Var** blöder det?
 - a. Generellt - hemostasdefekt - "medicinsk blödning"
 - b. Lokalt - kärldefekt - "kirurgisk blödning"
5. **Hur** blöder det?
 - a. Slemhinnor eller petechier - primär hemostas
 - b. Blåmärke både primär och sekundär
 - c. Muskel - sekundär
6. Hereditet?
7. Aktuella sjukdomar och läkemedel
 - a. Njursvikt eller leversvikt - mer lättblödande
 - b. Antidepp eller neuroleptika - mer lättblödande

Vidare handläggning blir följande labbanalyser.

HANDLÄGGNING - LABANALYSER

För att undersöka koagulationen används olika screeningmetoder där de olika stegen i koagulationen studeras, vilka vidare kan kompletteras med analys av enskilda koagulationsfaktorer. Dessutom tas **alltid krea** (kreatin) eftersom man blir mer blödningsbenägen vid njursjukdom → toxiska ämnen ansamlas och påverkar trombocytfunktionen. Standard vid fundering om sjukdom kopplat till hemostas tas:

- Blodstatus inkl trombocyter (Hb, EVF, EPK, MCV, MCH, MCHC, LPK + TPK)
- PK (INR)
- APTT
- Krea - indikerar njursvikt → ansamlar toxiska ämnen som påverkar trombocytfunktionen

STANDARDPROVER

- IVY - kontroversiellt - undersöknings faktorer som spelar in - inte bra.

BLODSTATUS INKL TROMBOCYTER

TPK är koncentrationen trombocyter, vilket är bra att ha normal.

Långt värde = trombocytopeni

Blödningsbenägenhet från speciellt slemhinnor och stick ökar successivt och till slut ökar risken för spontana blödningar.

Trombocytdysfunktion

Vanligast är patienter med lätt ökad blödningsbenägenhet trots normalt trombocytantal. Detta beror på ärftliga mindre väldefinierade milda trombocytfunktionsdefekter.

Högt värde av trombocyter = Trombocytos

Reaktiv trombocytos uppträder efter blödning (inklusive efter förlossning), i samband med infektioner och cancer.

Trombocytantalet kan även stiga mycket högt vid vissa sjukdomstillstånd och dessa patienter kan vara lättblödande (trots högt trombocytantal) samtidigt som de är trombosbenägna.

von WILLEBRANDSFAKTOR - PRIMÄR HEMOSTAS

En brist på vWF i blodet leder till en ökad blödningsbenägenhet. vWF kan mätas genom

vWF:RCo

Ristocetin cofaktor aktivitet → är en aktivitetsbaserad metod. Om vWF inte finns kommer ej blodet att koagulera vid tillsättning av ristocetin.

vWF:ag

Immunologiskt baserad metod där man färgar in vWF med silver.

von Willebrands faktor stiger vid

- Inflammation
- Stress och fysisk ansträngning
- Graviditet

Om von Willebrands faktor däremot är lågt har man en förlängd blödningstid. **OBS!** Normal blödningstid utesluter INTE von willebrands sjukdom. Detta gäller även när proverna enbart är lätt sänkta.

APTT - SEKUNDÄR HEMOSTAS

APTT är ett prov där man **mäter tiden för blodet att koagulera (sekundär hemostas)**, varvid man mäter den samlade tiden för intrinsic och common-vägen i koagulationskaskaden. Provet är bra när man misstänker att en person blöder extra lätt, och därmed vill testa om något är vajsing med faktorerna.

- Faktor II, V, VIII, IX, X, XI, XII och fibrinogen. Med andra ord alla förutom 7 och 13.

	PK	PT (Quick)	APTT
XII			
PreKallikrein			
HMW Kininogen			
XI			
IX			
VIII			
VII			
X			
V			
II			
Fibrinogen			
XIII			

METOD: Reagens innehållandes fosfolipider, kalcium och kisel glaskross (negativ yta). Provet tas i ett citratrör som binder upp Ca²⁺ för att koagulationen ej skall starta direkt när vi tillsätter plasman då kalcium fungerar

som kofaktor i protrombinas och tenaskomplexet. Vi använder oss inte av tissue factor då vi inte vill sätta igång den extrinsiska vägen. Fosfolipider krävs då reaktionen måste ske på cellmembranets yta.

FÖRLÄNGD (över 32 sek)

1. Faktorbrist, t.ex. Hemofili A och B
2. Hämmning av koagulation genom läkemedel som Heparin och Warfarin
3. Sjukdomar som leversvikt, lupus antikoagulans, antikroppar mot B2GP1 → ökad trombosrisk. **OBS!**
Trots förlängd APTT leder lupus antikoagulans främst till ökad trombosrisk.
4. Bör utredas innan operation!

FÖRKORT (under 24sek) → föranleder INGEN åtgärd.

1. Graviditet (försvar mot blödningsrisken i samband med förlossning)
2. Inflammation/infektion → ökad mängd fibrinogen
3. Ökad mängd fibrinogen och/eller faktor VIII

OBS! Däremot visar inte normal APTT att vi **inte** har faktorbrist.

PK-INR - SEKUNDÄR HEMOSTAS

Denna analysmetod mäter aktiviteten av den **extrinsiska vägen** av blodkoagulationen. PK/PT står för protrombinkomplex. Här tittar man mer specifikt på de K-vitaminberoende faktorerna II, VII och X. **OBS inte faktor IX som många tror.** Metoden används ofta för justering i behandling med Waran och andra K-vitaminantagonister. För att komma ihåg vilka de K-vitaminberoende faktorerna är finns **minnesregeln Carl Silvia träffades 1972.**

METOD:

1. **Owrenmetod (PK) → används i Norden**
Påverkas av FII, FVII och FX. Tillsätter **bristplasma** som innehåller alla faktorer förutom just de vi vill undersöka. På så sätt vet vi att om något blir avvikande i koagulationen så beror det just på de tre faktorerna vi INTE tillsatt. Reagenset består av fosfolipider, kalcium och tissue factor (fosfolipider och FVII kan även beskrivas som **tromboplastin**).
2. **Quickmetod (PT)**
Påverkas av FII, FVII, FX OCH fibrinogen och FV

OBS! Sänkt aktivitet/brist på koagulationsfaktorerna innebär ett förhöjt PK-INR.

FÖRLÄNGD (över 1.2)

1. Hereditär faktorbrist II, VII, X (OBS patienter med hemofili B har normalt PK-INR)
2. Waranbehandling
3. Fastar eller genomgår antibiotikabehandling som slår ut tarmfloran så vi får ett försämrat K-vitaminupptag → K-vitaminbrist
4. Nedsatt leverfunktion med låg produktion av faktor II, VII och X.

FÖRKORT (under 0.8)

1. Graviditet eller östrogenbehandling

För att göra värdena jämförbara mellan alla länder/maskiner använder man sig av potensen ISI som att standardisera värdena.

$$\text{INR} = (\text{CT patientplasma} / \text{CT normal plasma})^{\text{ISI}}$$

FORTSATT

BLÖDNINGSUTREDNING

FIBRINOGEN

Provtagning rekommenderas vid allvarliga blödningstillstånd och oklart APT-tidsförlängning. Fibrinogen brist leder till ökad blödningsbenägenhet.

Låga nivåer (under 2g/L) kan bero på stor blodförlust eller kraftig fibrinolys

Höga nivåer (över 4g/L) kan bero på operation, infektion/inflammation, eller i samband med graviditet.

FIBRINOLYS

För att undersöka fibrinolysen tar man värden på PAI-1, tPA, plasminogen, a2-antiplasmin → dock ger det ett begränsat kliniskt värde då inget speciellt sjukdomstillstånd är direkt kopplat till just fibrinolys.

D-DIMER

D-dimer bildas vid nedbrytning av korsbundet fibrin och kan ge oss ett mått på **hyperkoagulation**. Har man INTE högt d-dimer kan man oftast utesluta att man har en tromb → hög sensitivitet men låg specificitet. Det vill säga, med hög sannolikhet fångar vi in alla sant positiva samtidigt som många av de friska blir falskt positiva (= låg specificitet).

Stiger vid;

- Trombos och emboli
- Inflammation och infektion
- Kirurgi och trauma
- Graviditet (normalt)
- Cancer

OBS! Vid fortsatt utredning av blödningsrisk kan även selektiva prover tas för faktorbrist.

PRIMÄR HEMOSTAS - SJUKDOMAR

Beror oftast på onormala trombocyter, vilket man kan dela upp i två olika typer:

- **Kvantitativa** - Inte tillräckligt med trombocyter
- **Kvalitativa** - Trombocyterna är tillräckligt många, men dysfunktionella.

Klassiska symtom på en primär hemostassjukdom är blödningar i mucosa och hud, vilka kan variera i storlek: petekier, purpura eller ekkymos.

von WILLEBRANDS SJUKDOM

Sjukdomen är genetisk och innebär en brist på vWF, som antingen kan vara kvalitativ eller kvantitativ. Den tenderar att nedärvas autosomalt dominant. Brist på vWF leder till att trombocyterna inte kan fästa ordentligt i den primära hemostasen, samt att vWF inte kan stabilisera faktor VIII i den sekundära. Sjukdomen finns i tre olika typer varav den sista är den svåraste formen. En lätt sänkning av vWF ge en **ökad blödning**.

- Typ 1 - kvantitativ defekt
- Typ 2 - kvalitativ defekt
- Typ 3 - i princip avsaknad av vWF. Brukar dessutom ha låg faktor VIII nivå då vWF fungerar som ett bärarprotein för faktorn.

vWF (samt FVIII) stiger vid inflammation, stress, graviditet och fysisk ansträngning.

TROMBOCYT DEFEKT

Det finns flera olika trombocytdysfunktioner. Allvarlighetsgraden kan variera mellan mild medfödd form, som är vanlig och kan involvera receptor-, granuladefekter, abnorm signaltransduktion och sekretion eller defekt prokoagulant effekt. För att utreda detta krävs komplexa provtagningar. Vi har även förvärvat trombocytddefekt som vid njursvikt eller en svårt medfödd form som är ovanlig. Det sistnämnda finns två varianter av;

BERNARD-SOULIERS SYNDROM

En autosomalt recessiv sjukdom som ger defekt i GPIb-receptorn. Receptorn binder till von Willebrantsfaktor. Sjukdomen leder till trombocytopeni samt stora trombocyter. Med denna sjukdom får man en **förlängd blödningstid**.

GLANZMANNNS TROMBASTENI

En autosomal recessiv sjukdom som ger defekt i GPIIb/IIIa. Trombocyterna är normala morfologiskt samt har en normal nivå i blodet. Däremot leder sjukdomen till förlängd blödningstid. Att receptorerna ej fungerar leder till att blodets fibrinogen inte kan aggregera trombocyterna till varandra.

SEKUNDÄR HEMOSTAS - SJUKDOMAR

Beror oftast på fel/normala koagulationsfaktorer, och de klassiska symtomen är blödningar i muskler och leder.

HEMOFILI A

En könsbunden recessiv sjukdom som leder till brist på faktor VIII → faktor X kan inte aktiveras. Sjukdomen drabbar främst män och kan uppstå från ny mutation, utan familjehistorik.

HEMOFILI B

Hemofili B är ovanligare än A, men är även denna könsbunden och recessiv. Sjukdomen leder till en brist på faktor IX → faktor X kan inte aktiveras. **Både hemofili A och B ökar blödningsrisken.**

K-VITAMINBRIST

Påverkar faktor 2, 7, 9, 10 samt protein C och S. Bristen kan uppstå flera olika anledningar:

- Långvarig antibiotikabehandling som slår ut tarmfloran
- Malabsorption i tarmen
- Leversvikt, då K-vitamin aktiveras i levern

APC-RESISTENS

Vid APC-resistens är faktor V muterad (kallat **FV Leiden**), vilket gör att APC inte kan binda in till faktor V i lika stor utsträckning → faktor V bryts inte ned i lika hög grad, vilket i sin tur leder till ökad trombosbenägenhet.

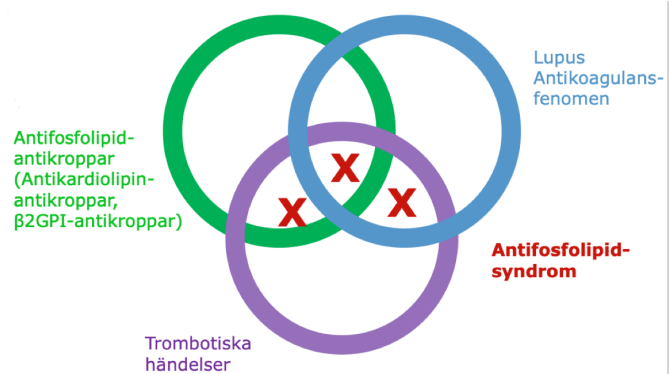
OBS! PK-INR och APTT är inte påverkade, då detta syndrom inte påverkar koagulationens uppkomst utan snarare dess avslut.

ANTIFOSFOLIPIDSYNDROM (APS)

Likt namnet beskriver finns antikroppar mot fosfolipider, vilka vid inbindning till dessa bildar klumpar → ökad trombosbenägenhet. Syndromet är förvärvat, och därmed inte ärftligt.

I bilden till höger redovisas vilka kriterier som krävs för att ställa diagnosen

antifosfolipidsyndrom. En trombotisk händelse, antingen vaskulär trombos (**kan både vara arteriell och venös**) eller graviditetsrelaterade problem, och samtidig närvaro av någon av de tre nedan nämnda antikropparna:



- **Lupus antikoagulans** - Antikroppar med hög affinitet för fosfolipider, vilket gör att de binder till fosfolipidernas yta och på så vis förhindrar koagulationsfaktorernas inbindning → **förlängd APTT** (vilket tyder på ökad blödningsrisk). Trots detta är dessa antikroppar associerade med ökad trombosbenägenhet i kroppen.
- **Antikardiolipinantikroppar**
- **β2GPI-antikroppar**

BEHANDLING - ÖKAD BLÖDNINGSBENÄGENHET

von WILLEBRANDS SJUKDOM - PRIMÄR HEMOSTAS

Vad händer: vWF saknas

Behandling: **Desmopressin** frisätter vWF och faktor VIII från endotelet och **tranexamsyra** binder plasminogen → minskar fibrinolys

VITAMIN K-BRIST - SEKUNDÄR HEMOSTAS

Vad händer: Vitamin K-beroende faktorer kommer inte fungera → ökad blödningsbenägenhet

Behandling: Ge **vitamin K1** (vilket även kan ges vid överdos av Warfarin). Vid problem med absorption → ges parenteralt.

HEMOFILI - SEKUNDÄR HEMOSTAS

Vid A: Brist på faktor VIII, **faktorkoncentrat** av detta ges iv.

Vid B: Brist på faktor IX, **faktorkoncentrat** av detta ges iv.

BEHANDLING - ÖKAD TROMBOSRISK

Nedanstående läkemedel brukar med ett samlingsnamn benämnas som blodförtunnande läkemedel, vilka utövar sin effekt på någon av nedanstående punkter:

- Begränsa/hämma primär hemostas: trombocythämmande läkemedel
- Begränsa/hämma sekundär hemostas: antikoagulantia (warfarin, heparin & NOAK/DOAK)
- Stimulera fibrinolys: trombolys

TROMBOCYTHÄMMARE - PRIMÄR HEMOSTAS

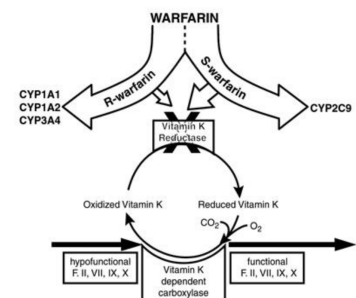
Arteriella trombos är trombocytrika (s.k. vita tromber) och uppstår då turbulent flöde, vilket endotelskada kan orsaka, aktiverar trombocyterna → ger trombocythämmande lm för att angripa primär hemostas.

- **Acetylsalicylsyra (ASA)** - Det mest använda trombocythämmande läkemedlet! Effekten är COX-hämning, vilket förhindrar trombocyter till att producera tromboxan (TXA₂) → minskad trombocyttaktivering.
- **Clopidogrel** - Inhiberar irreversibelt P2Y₁₂-receptor, till vilken ADP binder in och aktiverar trombocyter. Att den är irreversibel innebär att den på kort sikt har mycket effekt (redan befintliga trombocyter inhiberas), medan den på lång sikt har desto mindre effekt (nybildade trombocyter påverkas inte alls). Detta beror på att clopidogrel just binder in irreversibelt → släpper aldrig.
- **Prasugrel** - Fungerar på exakt samma sätt som clopidogrel.
- **Ticagrelor** - Inhiberar reversibelt P2Y₁₂-receptor, till vilken ADP binder in och aktiverar trombocyter. Att den är reversibel innebär att den har effekt under en längre tid, då den både kan binda in till redan befintliga trombocyter och hämma dem samtidigt som de kan släppa från dess inbindning och binda in till nya trombocyter.
- **Abciximab** - En fibrinogenantikropp som blockerar GPIIb/IIIa → trombocyter kan inte aggregera med varandra.
- **Tirofiban** - Blockerar GPIIb/IIIa

ANTIKOAGULANTIA - SEKUNDÄR HEMOSTAS

Venösa trombos är fibrinrika och bildas till följd av stas eller sänkt flöde med mindre wash out av koagulationsfaktorer → ger antikoagulantia som hämmar sekundär hemostas. DOAK/NOAK är nyare läkemedel som direkt angriper faktor IIa (trombin) och faktor Xa. Även förmaksflimmer ska ALLTID behandlas med antikoagulantia, för att minimera risken för trombbildning i hjärtat → risk för embolisering till hjärnan.

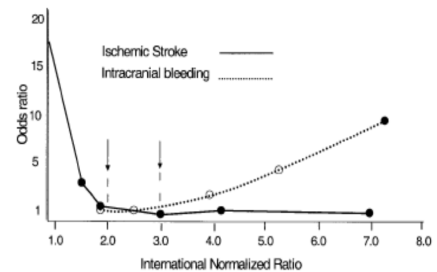
- **Heparin** - Ökar aktiviteten av antitrombin (med en faktor 100), vilket i sin tur i huvudsak hämmar aktiviteten av trombin och FXa. Ges genom intravenöst och ger en snabb effekt.
- **Lågmolekylärt heparin (LMH)** - Ett heparin med lägre molekylvikt, vilket också aktiverar antitrombin → inaktivering av trombin och FXa. Dock sker inaktiveringen av trombin i betydligt lägre grad än med vanligt heparin. Ges subkutant.



- **Warfarin** - En vitamin K-antagonist (**tas oralt**) som verkar genom att hämma enzymet vitamin K-reduktas, vilket är det enzymet som återbildar oxiderat vitamin K tillbaka till reducerad form. Regenereringen av vitamin K till reducerad form krävs för nödvändig gamma-karboxylering av vitamin K-beroende koagulationsfaktorer och hämmare (Carl Silvia 1972). Vitamin K är således kofaktor. Warfarin finns i två former; **S-warfarin** & **R-warfarin**. S-warfarin är det mest aktiva och det bryts ned i levern av **CYP2C9** (samma som ibuprofen). R-warfarin har andra nedbrytningsvägar.

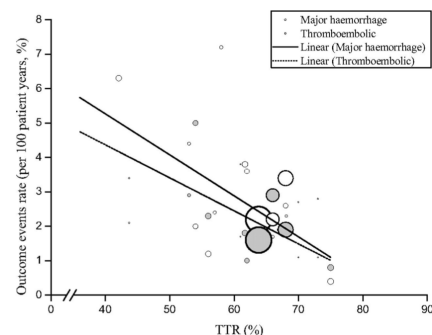
Insättning

Vid nyinsättning av warfarin så inleds alltid behandlingen tillsammans med lågmolekylärt heparin de första dagarna. Detta beror på (1) att warfarin har **lång anslagstid** (tar lång tid innan det faktiskt börjar verka), vilket bland annat beror på att 98% är bundet i blodet. Det beror även på (2) att de K-vitaminberoende faktorerna har väldigt olika halveringstid. De två antikoagulantia faktorerna protein C och S har kortast halveringstid (6h), medan exempelvis protrombin (FII) har en halveringstid på 60h. Detta innebär att **den initiala effekten som warfarin i sig utövar leder till ett prokoagulant tillstånd**, eftersom protein C- & S-minskningen kommer börja märkas redan efter sex timmar, samtidigt som vi fortfarande kommer ha våra övriga pro-koagulantia K-vitaminberoende faktorer kvar i omlopp ytterligare två dygn innan de har clearats. Om protein C och S försvinner bort, så minskar de bromsande effekterna på koagulationen. Därför har warfarin en helt motsatt effekt precis i början av administreringen än vad det är tänkt att ha slutligen. **Av denna anledning används överlappande behandling!**



Monitorering

Warfarin har ett väldigt smalt terapeutiskt fönster, vilket bilden till höger visar, och kräver därför regelbunden PK-INR-monitorering. Detta beror just på, likt ovan nämnt, att warfarin tenderar att balansera mellan både ökad blödningsrisk och trombosrisk. För friska obehandlade ska PK-INR ligga omkring 1, medan det terapeutiska fönstret sträcker sig mellan 2-3. Bilden visar även kopplingen mellan warfarinbehandlingsintensitet och den relativa risken att få en ischemisk stroke eller intrakraniell blödning. Risken för ischemisk stroke ökar mycket kraft om man kommer under 2 INR och risken för intrakraniell blödning ökar i motsats ganska brant om man får INR över 3. Dessutom är **tid inom terapeutiskt intervall (TTR) avgörande för säkerhet**, vilket visas i den nedre bilden. Ju längre tid man befinner sig inom det terapeutiska intervallet, desto mindre riskfylld blir behandlingen. Detta är väldigt kritiskt eftersom **warfarin har ett väldigt snävt terapeutiskt fönster, där både för högt och för lågt INR innebär risker. Det är därför viktigt att känna till hur man doserar warfarin utifrån PK-INR-nivåer!**



Behandling

Warfarin används för att behandla patienter med (1) **förmaksflimmer**, då det är en viktig riskfaktor till arteriella trombos. Även (2) **venös tromboembolism** samt (3) **mekanisk hjärklaff** behandlas med warfarin.

Biverkningar

Alla preparat som är trombocythämmande eller antikoagulantia ökar risken för blödning, och i warfarins fall bestäms blödningsrisken av de fyra nedanstående faktorerna.

- Behandlingsintensitet
- Behandlingslängd
- Patientkaraktäristika
- Farmakokinetiska och farmakodynamiska interaktioner

Reversering

En patient kan behöva reversera warfarineffekten eller dämpa dess verkan någon om de drabbas av blödningar, får alldeles för högt PK-INR-värde, eller om patienten ska genomgå ett operativt ingrepp.

Minskning av warfarineffekten kan göras på flera olika sätt:

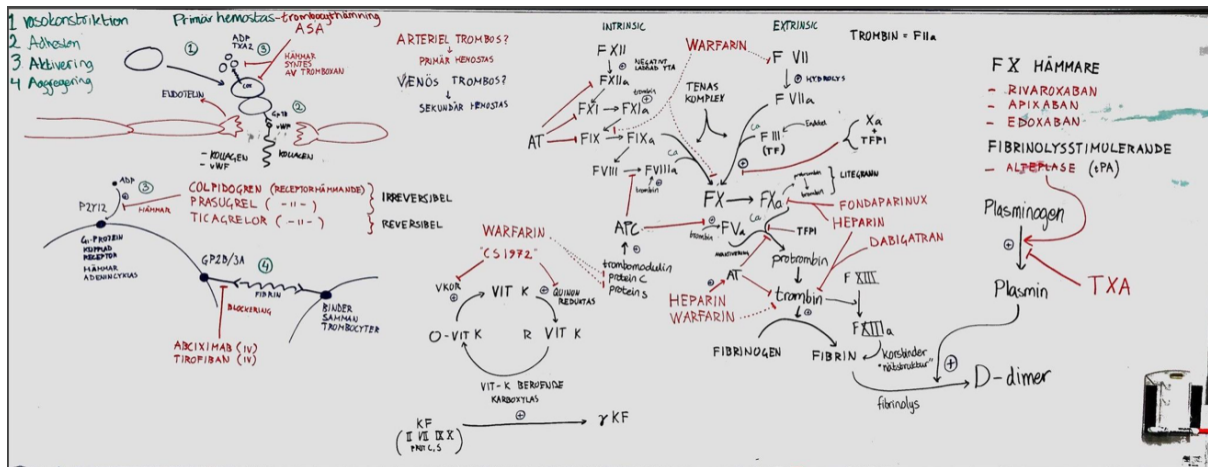
- **Vitamin K-tillskott** - Upphäver warfarins effekt.
- **Protrombinkomplexkoncentrat** - Innehåller samtliga vitamin K-beroende faktorer.
- **NOAK/DOAK** - Likt warfarin tas dessa läkemedel oralt och ges i första hand vid förmaksflimmer, samt även vid DVT och lungemboli. De skiljer sig från warfarin på så sätt att de har en **direkt hämmande** effekt på trombin eller FXa. Det finns flera fördelar/nackdelar med dessa läkemedel kontra warfarin, där tre fördelar är (1) direkt effekt, (2) enklare dosering samt (3) färre interaktioner med andra LM eller föda. Det finns två olika varianter (alla som hämmar FXa har "X" i namnet):
 - Oral trombinhämmare - **Dabigatran**
 - Oral FXa-hämmare - **Rivaroxaban, apixaban & edoxaban**

WARFARIN	NOAK/DOAK
Fördelar + Reversibelt – Administrera: * Vitamin K (Konakion®) * Koagulationsfaktorer * Protrombinkomplex + Billigt + Lång klinisk erfarenhet. Alla interaktioner är kända. Sverige bra på monitorering.	Fördelar + Mindre risk för hjärnblödning jmf med Warfarin + Direkt effekt + Enklare dosering + Kräver ej monitorering + Färre interaktioner med LM/Föda
Nackdelar - Smalt terapeutiskt fönster - Långsamt insättande effekt (måste kombinera med heparin initialt) - Kräver PK-monitorering - Många interaktioner med LM/föda - Stor individuell variation i farmakokinetik/dynamik	Nackdelar - Lite större risk för slemhinneblödning jmf med Warfarin - Lever/njurfunktionsberoende - Kan ej monitorera - Endast antidot mot Pradaxa®* - Ej lång klinisk erfarenhet, vet ej alla interaktioner. FASS varnar ej.

STIMULERANDE EFFEKT PÅ FIBRINOLYS - SEKUNDÄR HEMOSTAS

Dessa läkemedel riktar in sig på att stimulera trombolys/fibrinolys, vilket innebär upplösandet av blodpropp/koagel.

- **Alteplas** - tPA-aktivator, vilket innebär att tissue plasminogen aktivator aktiveras → plasminogen aktiveras till plasmin → fibrinolys. OBS! Ska endast användas när det inte finns något bättre alternativ, vilket beror på att patienten utsätts för en hög blödningsrisk. Indikationerna för när det används är:
 - Massiv lungemboli
 - Hjärtinfarkt
 - Ischemisk stroke



Anemi är ett **symptom** och inte en diagnos, vilket innebär att det kliniskt är av betydelse att ta reda på den bakomliggande orsaken till anemin. Anemi definieras som "B-Hemoglobin signifikant lägre för en individ", vilket beror på att Hb-värdet varierar väldigt från person till person. Anemi kan också definieras som en sänkt syrebindande förmåga som mäts med Hb koncentrationen. HB varierar exempelvis av ålder, kön och etnicitet. Detta innebär således att en person har anemi om dess **Hb-värde sjunker över tid**. Referensvärdet är 120< för kvinnor och 130< för män.

ANAMNES

- **Symtomduration?**
- Blöder?
- Har ändrade avföringsvanor?
- Buksmärtor?
- Har menstruationer?
- Tar några läkemedel, typ som NSAID?
- Kosthållning? Rör det sig om en vegetarian?
- Ärftlighet?

- **Akut blödning**
- **Akut Hemolys** - Orsakat av läkemedel, blodsjukdom eller autoimmunitet →
- **Akut blodsjukdom** - Akut leukemi

- **Järnbristanemi** - Mindre uttalade blodförluster under längre tid

- **B12- eller folatbrist**
- **Sekundär anemi**
- **Kronisk blodsjukdom** - Kronisk leukemi
- **Njursvikt** - EPO-brist

Även ålder kan ha viss betydelse, där det hos en ung patient med anemi ofta talar för en ärftlig orsak medan det hos en äldre patient oftare talar för en förvärvad orsak (ex. malignitet).

KLINISKA FYND VID ANEMI

- Blekhet - Mindre hemoglobin med röd färg
- Takykardi → kan uppstå fysiologiska blåsljud till följd av anemi
- Hjärtsviktstecken - Vid påtaglig anemi
- Hypotoni
- Ikterus (vid hemolys)
- Högre sänka → vid anemi fås en större relativ mängd protein per röd blodkropp, vilket leder till ökad myntrullebildning. Detta ger i sin tur ökad sänkingsreaktion (SR).

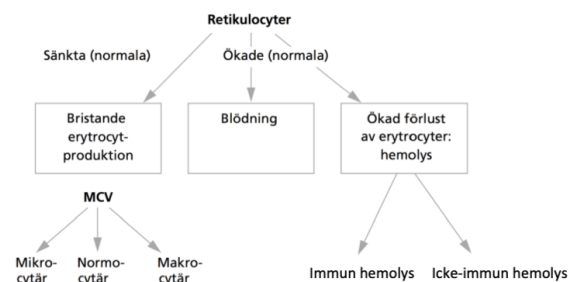
Åldern har viss betydelse. En ung patient talar för en ärftlig orsak medan en äldre patient talar för en förvärvad orsak.

PROVER

Retikulocyter kan vägleda vid en anemiutredning!

Ett ökat antal retikulocyter innebär en **aktiv benmärg** → ökad erythrocytomsättning till följd av hemolys eller blödning.

Ett lågt antal retikulocyter innebär ett **uteblivet benmargssvar** → benmargssjukdom, malignitet, vitaminbrist.



OBS! Retikulocyter är normalt större än erythrocyter.

TRE HUVUDORSAKER BAKOM ANEMI

Anemi kan i huvudsak bero på tre saker:

1. **Förlust av erythrocyter**
 - Blödning → Hb-värden sjunker efter 15-20 timmar
 - Hemolys, vilken i sin tur kan vara både immunmedierad eller mekanisk. Erythrocyterna går med andra ord på något vis sönder.
2. **Problem med erythrocytfunktionen/Destruktion** - Erythrocyterna fungerar inte som de ska, vilket gör att de inte överlever lika länge. Erythrocyterna har ofta problem att bibehålla rätt form.
 - Membrandefekter
 - Enzymdefekter
 - Hemoglobinopatier

3. Problem med erythrocytproduktionen

- Benmärgsdysfunktion
- Brist på komponenter för erytropoesen, vilket främst är EPO eller järn. Även folat och vitamin B₁₂ är vanliga brister, vilket försämrar produktionen då dessa två vitaminer är viktiga för DNA-syntes.

ERYTHROCYTINDICES

Anemier delas in i olika klasser beroende på hur erythrocyterna ser ut med hänsyn på **storlek** och **hemoglobinnehåll**. Detta kallas för erythrocytindices eller blodkroppskonstanter, och fås fram vid en **blodstatus** med hjälp av cellräknare och olika formler. De två nedan angivna proverna är väsentliga för att kunna beräkna erythroindices:

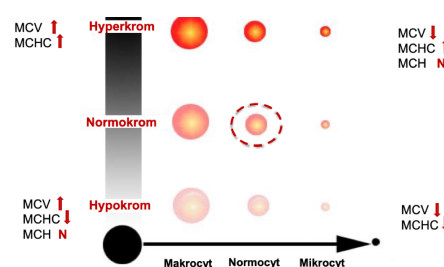
- **EPK** - Ett mått på mängden röda blodkroppar i blodet, och EPK står för erythrocyt-partikelkoncentration.
- **EVF** - Ett mått på andelen röda blodkroppar i blodet (% av blodet som består av erythrocyter), och EVF står för erythrocyt-volymfraktion. Detta prov kan även kallas för hematokrit.

Nedan följer tre erythroindices:

- **MCV** - Medelcellvolymen på en erythrocyt, vilket med andra ord mäter dess storlek. MCV är en bra markör för att bestämma vad som orsakar anemin. Beräknas enligt EVF / EPK .
- **MCH** - Ett mått på den genomsnittliga hemoglobinmassan erythrocyterna och används för att beräkna den genomsnittliga vikten av hemoglobin inuti erythrocyterna. Beräknas enligt Hb / EPK , dvs. massa/antal.
- **MCHC** - Ett mått på den genomsnittliga hemoglobinkoncentrationen i erythrocyterna. MCHC är en bra markör för att bestämma vad som orsakar anemin. Beräknas enligt Hb / EVF , dvs. massa/volym.

KLASSIFIKATION ENLIGT ERYTHROINDICES

Erythrocyter kan delas in utifrån storlek där de med högt MCV kallas för **makrocyter**, de med lågt MCV kallas för **mikrocyter** och de med normalt MCV kallas för **normocyter**. Erythrocyter kan även delas in utifrån hemoglobinnehåll där de med högt MCHC kallas för **hyperkrom**, de med lågt MCHC kallas för **hypokrom** och de med normalt MCHC kallas för **normokrom**.



Likt tidigare nämnt klassificeras anemierna utifrån erythrocyternas storlek och hemoglobinnehåll, och benämns således enligt nedan:

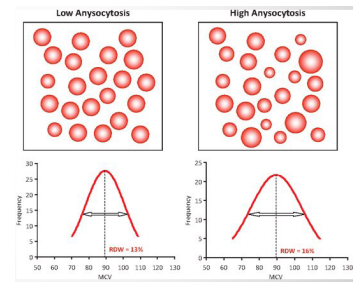
	Makrocyt	Normocyt	Mikrocyt
Hyperkrom	Hyperkrom makrocytär anemi	Hyperkrom normocytär anemi	Hyperkrom mikrocytär anemi
Normokrom	Normokrom makrocytär anemi	Normokrom normocytär anemi	Normokrom mikrocytär anemi
Hypokrom	Hypokrom makrocytär anemi	Hypokrom normocytär anemi	Hypokrom mikrocytär anemi

OBS! Vid en hypokrom makrocytär anemi och vid en hyperkrom mikrocytär anemi är MCH, enligt bilden, normalt. Detta beror på den totala mängden hemoglobin i erythrocyten är normal, men att koncentrationen i båda fall avviker från dess storlek.

BRA BEGREPP VID UTREDNING

Bra begrepp att känna till är även **anisocytos**, vilket betyder icke likformiga celler (varierande storlek). **RDW** (red cell distribution width) är ett mått på variation i erythrocyternas storlek, och mäts genom en standardavvikelse av MCV divideras med MCV ($1SD/MCV$, se bild). Referens < 16%

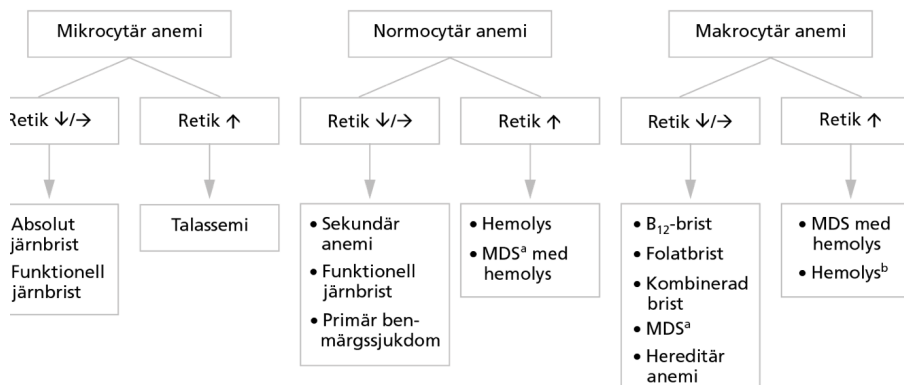
- Homogen anemi → RDW normal
- Heterogen anemi → RDW ökad



Andra bra begrepp att känna till är:

- **Poikilocytos** - Formatypier → talar för att något
- **Polykromasi** - Variation i färg

KLASSIFIKATION AV ANEMI



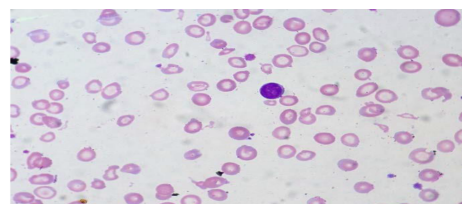
NORMOCYTÄR ANEMI

Normocytär anemi definieras som ett MCV mellan 82 - 98 fL, och kan bland annat bero:

- **Akut blödning** → förlust av erythrocyter
- **Malignitet** → sekundär anemi, till följd av att tumören konsumerar en stor mängd erythrocyter.
- **Njursvikt** → sekundär anemi, till följd av minskad produktion av EPO samt ökad produktion av hepcidin (→ funktionell järnbrist)
- **Benmärgssjukdom** → minskad produktion av erythrocyter
- Sekundär anemi → ex SLE som påverkar flertalet komponenter
- Hemolys

MIKROCYTÄR ANEMI

Mikrocytär anemi beror antingen på **talassemi** (hemoglobinopati) eller på **järnbrist** och definieras vid **MCV < 82 fL**. I bilden till höger syns en hypokrom mikrocytär anemi, vilket syns då erythrocyterna är små och ljusa i mitten (hypokroma). En bra referens för att bestämma erythrocyternas storlek är att jämföra med lymfocyter, vilka i normalfallet är lika stora → syns i denna bild att erythrocyterna är mindre än normalt. Man skall även titta på uppkaringszonen när man ska bedöma om en anemi är hyper eller hypokrom. Är uppkaringszonen väldigt



stor + att de ser bleka ut bedömer man att erythrocyterna är hypokroma. Detta kan bekräftas genom att titta på MCH (ev MCHC, mail är skickat till ansvarig)

JÄRNBRIST

Globalt sett är järnbrist den vanligaste orsaken till anemi. Utvecklingen av järnbristanemi sker när intaget understiger behovet, vilket kan ske vid bland annat långvarig låggradig blödning, graviditet eller dålig kost. Det finns flera markörer för att få en bild av tillgången på järn i cirkulationen, hur fylld depån är och hur regleringen fungerar. Utvecklingen sker i tre steg;

1. Järndepåerna töms

- S-Ferritin sjunker (lagringsproteinet för järn) → är det lågt bevisar det järnbrist. Men normalt värde utesluter inte järnbrist, då bör man utesluta samtidig inflammation.
- S-Transferrinreceptor (löslig) stiger (binder in transportör av järn). **OBS!** Stiger vid absolut järnbrist, vilket är ett bra kännetecken som skiljer absolut och funktionell.

2. Erytropoesen blir "järnbristig" → det saknas järn att transportera till målcellerna i benmärgen vilket bekräftas med:

- S-transferrin stiger → tyder på att kroppen letar efter järn
- S-transferrin mättnadsgraden sjunker → ALLTID lågt vid järnbristanemi
- S-Fe sjunker **OBS!** Kan vara hög vid funktionell järnbrist.
- Hemoglobinnivån sjunker

3. Mikrocytär anemi med lågt antal retikulocyter → när järn saknas bildas mikrocyter.

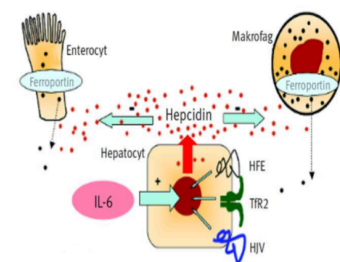
- MCV sjunker sakta → normala erythrocyter överlever 3 månader så det tar minst två månader innan MCV sjunker signifikant
- S-Hepcidin lågt → hämmas vid brist. Se *Hepcidin*.
- Retikulocyter → lågt antal vid järnbristanemi. Om normalt eller förhöjt bör man misstänka annan orsak.

Labbfynden gäller primärt vid okomplicerat järnbristanemi → vid en **absolut järnbrist**.

OBS! Till järnstatus hör Fe, ferritin, transferrin, transferrinreceptor och transferrinmättnadsgrad.

HEPCIDIN

Hepcidin reglerar järnomsättningen i och med att det har en viktig funktion vid regleringen av lagringsproteinet ferritin. Både ferritin och hepcidin är akutfasproteiner som ökar vid **inflammation** vilket hämmar frisättningen av järn från makrofager samt enterocyter. Dessutom kan IL-6 stimulera hepcidin. Detta sker genom att hepcidin binder till och degraderar ferroportin på det basolaterala membranet i erythrocyter och makrofager vilket leder till minskad järntransport.



Vid sämre tillgång på järn **hämmas hepcidin** då att ferroportin fortsätter att verka genom att öka transporten över det basolaterala membranet. Därigenom försöker man öka mängden järn i cirkulationen.

JÄRNBRIST OCH INFLAMMATION - SEKUNDÄR ANEMI

När man har en järnbrist till följd av en inflammation säger man att man har en sekundär anemi. Detta blir en så kallad **funktionell järnbrist** då vi har järn i våra celler, bara att den inte finns tillgänglig vid erytropoesen. Därför kan labbresultatet skilja sig lite gentemot en okomplicerad järnbristanemi:

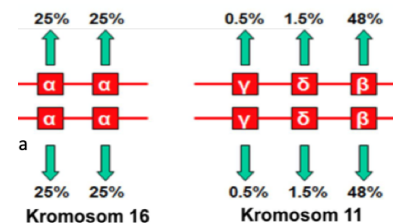
- S-ferritin högt → hög intracellulär lagring i våra celler av järn
- S-Hepcidin högt → akutfasprotein som stiger vid inflammation
- Benmärgsundersökning → för att verifiera tomma järndepåer. Gold standard. Används sällan pga invasivt ingrepp

THALASSEMI

NORMALT HEMOGLOBIN

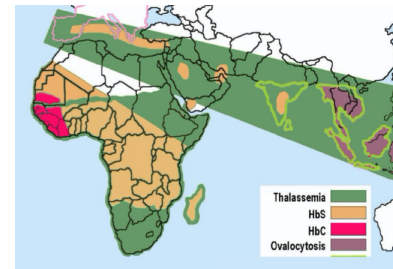
Syntesen av alfa- och beta-globin i funktionellt hemoglobin regleras av genkluster (sekvenser med flera kodande gener). Genen för alfa- och beta-globin finns på två olika kromosomer men ärvs av båda föräldrarna.

Hemoglobinmolekylen består av fyra stycken polypeptidkedjor, 2 alfa-kedjor och 2 beta-kedjor, vilka vardera består av en heme-molekyl (totalt 4 st) som kan binda en O₂ i en hydrofob ficka. De fyra kedjorna är tätt packade tillsammans, hålls huvudsakligen ihop av hydrofoba interaktioner och vätebindningar och utgör på så sätt en tetramer. Det finns INGA kovalenta bindningar mellan subenheterna. Det är alltså 2,3-DPG som, med elektrostatiske bindningar, håller samman hemoglobinet form.



ALLMÄNT OM HEMOGLOBINPATI

Hemoglobinpatierna är mer koncentrerade i vissa delar av världen då de gav en ökad överlevnad i dessa delar då det skyddar till viss del mot malaria. Detta beror på att parasiten kräver en erythrocyt med normal överlevnadstid och normal metabolism vilket erythrocyter med hemoglobinpati inte har.



Hemoglobinopatier är ett samlingsbegrepp för en nedärvd mutation i en gen för någon av globinkedjorna som leder till kvalitativt eller kvantitativt onormal globinsyntes.

- **Hemoglobinvarianter** → strukturell dysfunktion hos globinmolekylen pga punktmutation eller fusion mellan gener → **kvalitativ** förändring
- **Thalassemier** → underproduktion av normalt globin pga mutation i regulatorisk gen → **kvantitativ** förändring.

UTREDNING VID HEMOGLOBINOPATI

Första steget vid handläggning är hemoglobinfractionering som görs genom **elektrofores** för att upptäcka förändrade andelar av de olika hemobloginen. Mutationen måste sedan verifieras med molekyldiagnostik.

Hb-typ	Globin-sammansättning	Andel av totalt Hb
HbA	$\alpha_2\beta_2$	90%
HbF	$\alpha_2\gamma_2$	<2%
HbA ₂	$\alpha_2\delta_2$	2-5%

I ett **blodutstryk** ser man

- Mikrocytär anemi
- Erythrocytmorfologi med anisocytos (olika storlekar på erythrocyter) och formförändringar
- Hemolys av varierande grad

Övriga labfynd

- Ingen järnbrist

- Hemolys av varierande grad pga förkortad överlevnadstid hos erythrocyterna

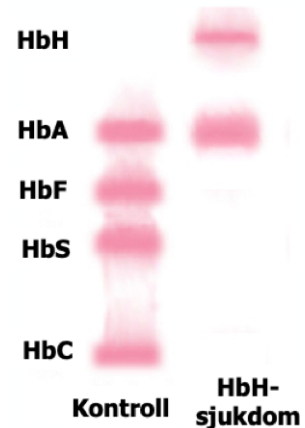
ALFA-THALASSEMI - HbH

Alfa-thalassemi är en autosomalt recessiv genetisk mutation. Eftersom att man får två alfa-gener från varje förälder finns fyra möjliga utfall (utöver att man kan bli icke-bärare).

1. **Silent carrier** → ¾ gener är förändrad vilket fortfarande ger en tillräcklig syntes av alfa-globin
2. **Alfa-thalassemia minor** → 2/4 gener förändrade vilket ger milda till måttliga symtom
3. **Hb-H sjukdom** → ¾ alfa-globingener är förändrade vilket ger allvarlig symtomgivande anemi
4. **Hb Barts** → 4/4 defekta gener är ej förenligt med liv.

KLINISKA FYND

- Mikrocytär anemi (MCV under 82fL)
- Hb-elfores → diagnos kan ställas. Se bild.
- Verifieras med molekylärbiologisk diagnostik
- Ikterus → ökad erytrocyt omsättning. Kan kräva B12 och folat tillskott
- Lever-/mjältförstoring
- Järnöverskott



BETA-THALASSEMI - HbF

Beta-thalassemi är också en autosomalt recessiv sjukdom. Mutationen/deletionen i beta-globingenen resulterar i en defekt/frånvaro av B-globinsyntes. Man får bara en beta-gen från vardera förälder vilket gör att vi enbart har tre olika utfall (inkluderar här att man kan bli icke-anlagsbärare) som senare kan delas upp ytterligare:

1. Ingen mutation → normalt hemoglobin
2. En muterad gen → varierande symtom med mild/moderat anemi
3. Två muterade gener → frånvaro av B-globin. Oftast transfusionskrävande anemi.

Beta plus → innebär att man har defekt betaglobin

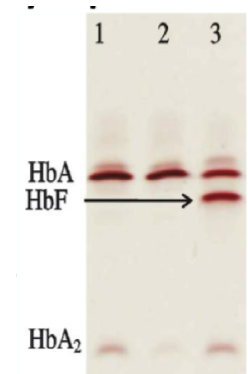
Beta noll → innebär frånvaro av funktionellt betaglobin

Därefter kan de två muterade utfallen ovan delas upp ytterligare utefter om det är en beta plus eller beta noll mutation de har. Har man exempelvis en muterad gen som är beta plus är man en symptomfri bärare. Har man en Beta noll och en vanlig har man thalassemia minor men lätta symtom enbart.

SYMPTOM/KLINISKA FYND

Symtombilden är väldigt lik alfa-thalassemi och kräver därmed vidare utredning.

- Mikrocytär anemi



- Erythrocytmorfologi med anisocytos (olika storlekar på erythrocyter) och formförändringar
- Tillväxthämning
- Bendefomiteter i ansiktet → beror på extramedullär erythropoes
- Andfåddhet → sämre syrebärande förmåga
- Diagnostiseras med Hb-elfores → hittar Hb-F och Hb-A2 (kompensatorisk ökning av alfa hemoglobin)
- Verifieras med molekylärbioologisk diagnostik.

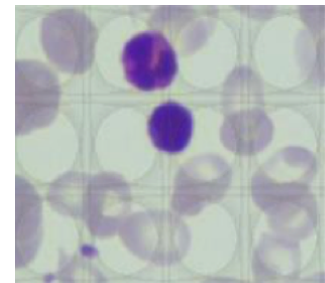


OBS! Vid någon av de två thalasemierna kan kroppen svara med en kompensationsproduktion av den icke-muterade hemoglobinkedjan → överskott. Det kan då bildas aggregat av överskottet, vilka orsakar cellmembranskada som i sin tur kan orsaka hemolys. Dessutom viktigt att inte behandla med järn då det också riskerar att patienten lagrar överdriven mängd järn.

MAKROCYTÄR ANEMI

Makrocytär anemi definieras som MCV > 98 fL. Makrocytär anemi kan därefter delas upp i två grupper. Ett blodutstryk kan ses på bilden:

- **Megaloblastanemi** - Påverkad DNA-syntes i benmärgen. Typiskt med hypersegmenterad neutrofil granulocyt. Uppklarningen liten.
- **Icke-megaloblastanemi** - Opåverkad DNA-syntes i benmärgen



Makrocyter

Anemin utvecklas långsamt innan MCV stiger utanför referens då, precis som vid järnbrist, så måste järndepåerna vara tomma innan Hb sjunker. Vid makrocytär anemi tenderar erythrocyterna att vara större än lymfocyter.

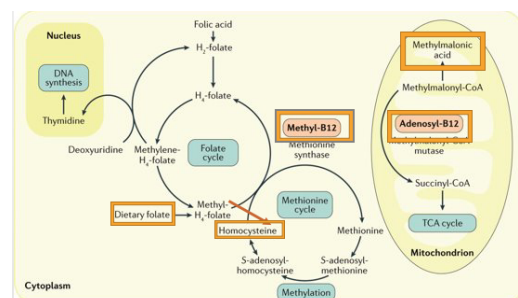
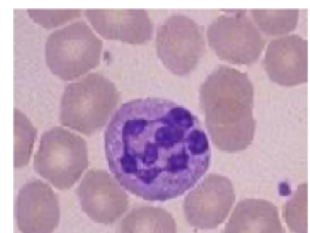
MEGALOBLASTANEMI

B12/FOLAT-BRIST

Brist på B12 och folater leder till anemi, då båda är nödvändiga för bildningen av tymidintrifosfat som behövs vid DNA-syntes. Detta orsakar en mognadshämning i förstadierna av celledelningen → erythrocyterna hinner växa för mycket i storlek innan det finns tillräckligt med kärnmaterial för en delning.

Vid brist på B12 ses inte bara en makrocytär anemi utan även en hypersegmentering av neutrofila granulocyter som normalt har 2-5 segment av sin kärna. Vid makrocytär anemi ser man att dessa har mer än fem segment vilket beror på att celledelningen är störd så att det saknas material för en normal DNA syntes.

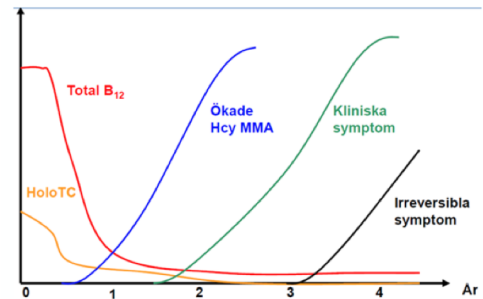
Detta drabbar framförallt den myeloida celllinjen där S-fasen blir fördröjd i celledelningen. Resultatet blir en obalans mellan tillväxt och differentiering. Differentieringen bromsas medan tillväxten fortgår. Det leder till en dysplasi och förkortad överlevnad i



cirkulationen, både för makrocytära erythrocyter samt hypersegmenterade neutrofiler.

Orsaker till B12-brist:

- Kronisk atrofisk gastrit → minskad utsöndring av intrinsic factor
- Obehandlad celiaki
- Veganism utan substitution
- Ventrikelresektion
- Malabsorption vid minskad produktion av intrinsic factor (IF). Detta beror på främst på en **perniciös anemi**, vilket är en autoimmun sjukdom som slår på magsäckens parietalceller.



Riskgrupper

- Graviditet
- Tillväxt
- Ökad erytropoes
- Bristande kosthållning (mikrovågsvärmd mat bryter ned B12)

Orsaker till Folatbrist

- Lågt intag eller överkokning av folat innehållande livsmedel
- atrofisk gastrit
- Zinkbrist → krävs för absorptionen
- Läkemedel

SYMPTOM//KLINISKA FYND

- Makrocytär anemi → orsakas av för långsam differentiering
 - Megaloblastanemi med segmenterade neutrofiler
- Neurologiska symptom → defekt myelinsyntes. **Särskilt vid B12 brist**, känns som att gå på kuddar
- Infertilitet → onormal spermatogenes
- Tungsveda → brist i celledelning och störd mikroflora som ger inflammerad slemhinna. Svider i munnen är vanligt.

LABFYND

- högt MCV → makrocytär anemi
- Hb lågt
- P-homocystein högt → stiger vid både folat och B12-brist
- S-folat högt → vid grav B12 brist stiger S-folat
- S-metylmalonsyra (MMA) högt → stiger och verifierar B12-brist.
- P-Fe och P-ferritin → normalt/förhöjt pga ineffektiv erytropoes
- P-Bilirubin förhöjt → Erythrocyter hemolyserar vid passage ut i cirkulationen pga mognadsstörning
- B-retikulyter sänkt → rubbad erytropoes
- TPK/LPK lågt → celledelningen rubbad här med

UNDERSÖKNING

För att kontrollera riskgrupper tidigare ska man kolla mängden **homocystein**. Markören är inte specifik för folat eller B12 men om markören visar höga nivåer fortgår man med bestämning av vilken av de två som brister.

Visar det sig att det är B12 som brister så går man vidare med bestämning av **MMA** som är en bättre markör för intracellulär B12-brist. MMA ansamlas vid en B12-brist.

BEHANDLING

Eftersom B12 är den kritiska kofaktor i metabolismen för att bilda tymidin är det viktigt att börja med att förse patienten med B12 och inte folsyra. Folsyra ökar nämligen substrat och därmed förvärra problemet och öka behovet ytterligare på B12.

ICKE-MEGALOBLASTANEMI

- **Alkoholmissbruk** - Alkohol är benmärgstoxiskt och kan även skada erythrocyternas membran, vilket leder till att de börjar svälla.
- **Myelodysplastiskt syndrom** - Störning i blodcellslinjen
- Retikulocytos - Ökad bildning av retikulocyter, och eftersom dessa är större än erythrocyter → MCV > 98.

HEMOLYTISK ANEMI

Hemolytiska anemier karakteriseras av att erythrocyter sönderfaller i förtid, vilket leder till att de fragmenteras samt formförändringar. Om hemolysen äger rum i blodbanan, kallas det för en **intravasal hemolys**, och om den äger rum i levern eller mjälten kallas det för en **extravasal hemolys**. Dessa två begrepp beskriver VART någonstans hemolysen sker, men det går även att beskriva VAD det är som orsakar hemolysen. Detta delas upp i **immun hemolys** (såsom autoimmunitet) samt **icke-immun hemolys**. Till **icke-immun hemolys** räknas bland annat:

- Erytrocytdefekter
 - Membransjukdomar
 - Hemoglobinopati, såsom talassemi eller sicklecellanemi
 - Enzymdefekter, såsom glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist (G6PD)
- Extraerytrocytära orsaker
 - Mikroangiopatisk hemolys, såsom DIC
 - Mekanisk hemolys

OBS! Ytterligare ett tecken på hemolys är förstörad/palpabel mjälte.

HEMOLYSMARKÖRER

På grund av att många erythrocyter går sönder kommer den **totala Hb-mängden i erythrocyterna att minska**, till följd av att mängden **fritt Hb i plasman ökar**. Detta leder till att det bildas hemoglobin-haptoglobinkomplex (fritt hemoglobin är toxiskt) → **P-Haptoglobin** minskar. Dessa komplex tas om hand om i hepatocyterna, dock bara till en viss grad av hemolys. Därefter behövs behandling.

Hemolystetrad

- B-Retikulocyter ökar - Vid hemolys sker en kompensatorisk ökad erytropoes
- S-LD ökar - Likt fritt hemoglobin läcker enzymet laktatdehydrogenas ut i blodet
- Minskat haptoglobin
- Bilirubin ökar

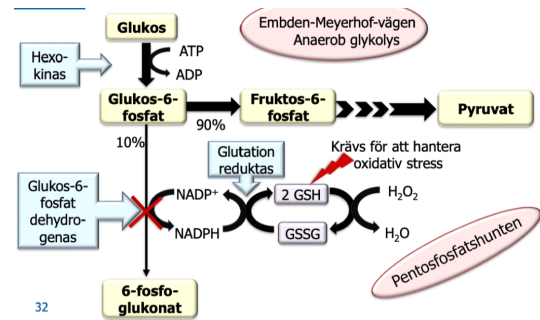
OBS! Vid misstanke om immunmedierad hemolys (snabbt förlopp) → **DAT**.

INTRAVASAL HEMOLYS

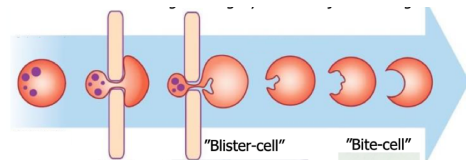
Intravasal hemolys innebär att erythrocyterna destrueras i blodbanan.

G6PD-BRIST

En mogen erythrocyt är beroende av anaerob glykolys → dåliga på att hantera oxidativ stress. Dock kan lite glutation skapas i erythrocyterna, genom metabolism via pentosfosfatshunten (10%). För att glukos ska kunna metaboliseras genom pentosfosfatshunten spelar glukos-6-fosfatdehydrogenas en viktig roll, men av just detta enzym finns det många **genetiska varianter** → nedsatt aktivitet, vilket i sin tur leder till att patienten drabbas av hemolys i situationer med oxidativ stress. G6PD-brist nedärvs x-bundet recessivt och är vanligast i tropiska länder och är den vanligaste humana enzymdefekten.



När en erythrocyt med G6PD-brist utsätts för oxidativ stress börjar hemoglobinet att denaturera och aggregera inuti erythrocyten. Dessa aggregat kallas för **Heinz-kroppar** och medför att erythrocyten INTE kan passera genom mjältens fenestrerade endotel → vid passage slits delen av erythrocyten med Heinz-kroppen av (se bild). Resterande delen av erythrocyten kallas då för **blister-cell**, och ser ut som en handväska. Väl i mjälten repareras blister-cellen → bite-cell, vilka skickas ut i cirkulationen. Resterna med det denaturerade hemoglobinet fagocyteras av mjältmakrofager.



FUN FACT: G6PD-brist har, likt vissa hemoglobinopatier, visat sig ge ett visst skydd mot malaria.

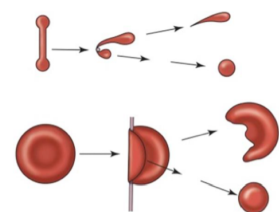
MEKANISK HEMOLYS

Mekanisk hemolys innebär att erythrocyterna utsätts för mekanisk skada → slås sönder. Detta kan bland annat bero på mekaniska hjärklaffar. Kan kontrolleras med fritt haptoglobin (lågt vid hög hemolys) och laktatdehydrogenas.

MIKROANGIOPATISK HEMOLYTISK ANEMI (MAHA)

Livshotande tillstånd som kan bero och uppkomma på grund av olika saker:

- **TTP** - Brist på enzymet som klyver vWF → mikrotromboser
- **HUS** - Bakterietoxin orsakar endotelskada → aktiverar koagulationssystemet → tromboser
- **DIC** - Sepsis eller trauma utlöser intravaskulär aktivering av koagulationen → tromboser



Vid alla typer av MAHA ses **schistocyter**, vilket är erythrocytfragment som bildas genom att erythrocyter klyvs mot fibrintrådar vid okontrollerad koagulationsaktivering (se bild). Utöver schistocyter ses vid MAHA även:

- Trombocytopeni
- Stigande LD
- Omätbart haptoglobin i plasma

- Sjunkande hemoglobinnivåer (alltid vid anemi)

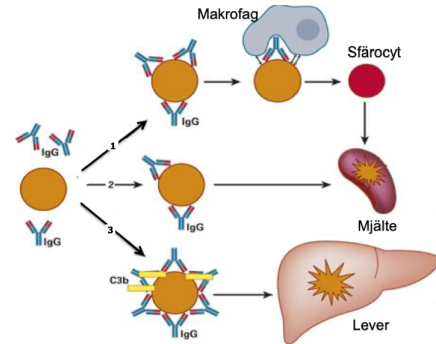
EXTRAVASAL HEMOLYS

Extravasal hemolys innebär att erythrocyterna destrueras i mjälte och lever, vilket vanligtvis sker genom autoimmunitet → autoimmun hemolytisk anemi (AIHA).

“VARM” AIHA

Autoantikroppar, i huvudsak IgG, riktar sig mot antigen på erythrocyternas membran. IgG antikropparna har sitt temperaturoptimum på 37 °C, vilket är anledningen till att denna typ av AIHA kallas för “varm”. När autoantikropparna IgG opsoniserar erythrocyten kan tre olika händelseförlopp ske:

1. Makrofager binder in till Fc-delen av IgG och börjar fagocytera, vilket leder till bildandet av sfärocyter. Dessa avlägsnas senare i mjälten
2. Sparsamt opsoniserande erythrocyter bryts direkt ned av fagocytering i mjältens sinusoider.
3. Kraftigt opsoniserande erythrocyter binder in komplementet C3b, vilket leder till en fagocytering av retikuloendotheliala celler i levern.

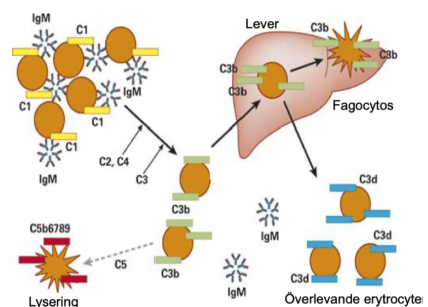


Primär AIHA är idiopatisk (50%) och sekundär beror ofta på malignitet, läkemedel eller infektion. Sjukdomen är ofta kronisk men skovvis och har ibland ett dramatiskt förlopp. Vanligen är man **DAT-positiv**.

“KALL” AIHA

Autoantikroppar, i huvudsak IgM, riktar sig mot antigen på erythrocyternas membran. IgM antikropparna har sitt temperaturoptimum på < 20 °C och inaktiveras vid 37 °C, vilket är anledningen till att denna typ av AIHA kallas för “kall”. När IgM binder till sitt antigen på erythrocyten, kan den även binda in komplementet C1 till dess Fc-del → komplementaktivering. Vid bildning av C3b släpper IgM och de nu C3b-opsoniserade erythrocyterna kan:

1. Klyva C5 → MAC-komplex bildas, vilket ser till att erythrocyten lyserar. Detta resulterar i en intravasal hemolys.
2. Ta sig in i levern där de fagocyteras. På de erythrocyter som dock överlever passagen i levern kommer C3b övergå till C3d, vilket kan mätas genom olika test.

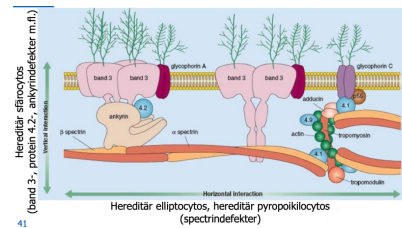


Personer drabbade är oftast DAT-positiva och bör undvika nedkylning. Besvären är oftast milda i centrala cirkulationen utan de svårare besvären inträffar perifert eller i lungkappilärena när patienten utsätts för kyla.

HEREDITÄR SFÄROCYTOS

Samlingsnamn för olika genetiska defekter av olika proteiner i erythrocytens membran → formförändring. Detta leder till varierande hemolysgrad beroende på mutation.

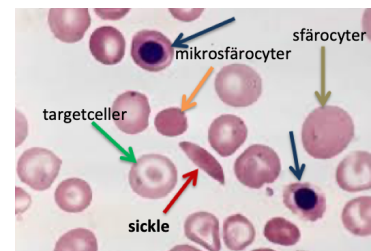
- Defekt i transmembranproteiner, såsom ankyrin eller band 3 → sfärocytos (sfäriska) då de mister sin stabilitet i membranet.
- Defekt i underliggande proteiner, såsom spectrin → elliptocytos (ovalformade)



Nedärvningen kan både vara autosomalt dominant eller recessiv, samt ca 25% av alla fall är förvärvade. Flödescytometri används för säkrast diagnostik. Molekylärbiologiska metoder med sekvensering av gener kommer att ersätta detta.

SICKLE CELL ANEMI - HbS

Detta, precis som thalassemierna, är en **hemoglobinopati** som går att läsa mer om ovan → däremot leder det till en **hemolytisk anemi**. Sickle cell anemi är den mest kända hemoglobinvarianten och har ett karakteristiskt utseende med sickle=skära-formade erythrocyter i blodutstryket. Sickle cellerna syns framförallt vid **hypoxi** och inte alltid vid optimala metabola förhållande.

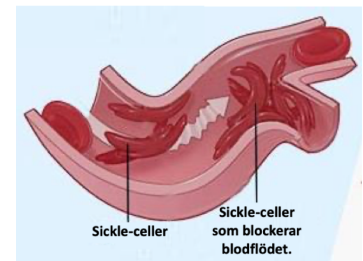


PATOFYSIOLOGI

En mutation i B-globinkedjor orsakar förändring i hemoglobinetts ytstruktur. Vid lågt pO₂ orsakar förändringen en aggregation av hemoglobinet så att så kallade taktoider (styva stavar) bildas. Det gör att erythrocyterna tappar sin elasticitet vilket resulterar i att den drar ihop sig till en månskära eller perforeras av taktoiderna och hemolyseras. Fenomenet orsakar erythrocytoclusion i kapillärer i alla organ och kallas sickling → mycket smärtsamt. Exempelvis en feberepisod kan utlösa en sicklingkris.

SICKLINGKRIS

Vid en sickling-kris fastnar små/stela erythrocyter i små kapillärer i hela kroppen och förhindrar blodflödet. Distalt om ocklusionen sker en hypoxi vilket förvärrar tillståndet ytterligare. Dessutom sker en inflammatorisk reaktion i endotelet som aktiverar trombocyter vilket i sin tur leder till en sekundär trombotisering.



FÖREBYGGANDE BEHANDLING

Följa vaccinationsprogram och snabbt förhindra infektioner.

BEHANDLING vid SICKLINGKRIS

- Lågmolekylärt heparin
- Blodtransfusion vid behov
- Vätska

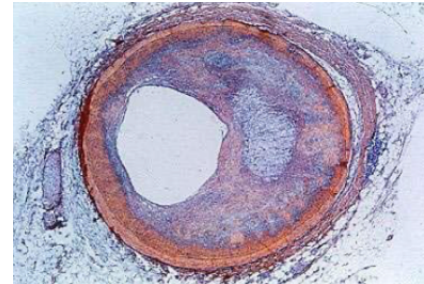
UNDERHÅLLSBEHANDLING

- **Hydroxyurea** som stimulerar transkriptionen av HbF som minskar andelen HbS.

ATEROSKLEROS

Aterosklerotisk sjukdom (ASCVD) är den ledande orsaken till sjuklighet och dödlighet globalt vilket har varit den primära drivkraften bakom den mycket omfattande forskning som bedrivits inom aterosklerosområdet under 1900- och 2000 talet. 85% av CVD orsakade dödsfall beror på hjärtinfarkter och strokes.

Ateroskleros är en sjukdomsprocess med tunica intima förtjockning, fetthinlagring och plackbildning i medelstora och stora artärer. Processen är till en början oftast asymptomatisk under många år/decennier innan den utvecklas till klinisk ASCVD (symtomgivande aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom).

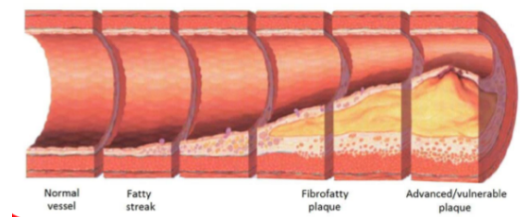


ASCVD inkluderar:

- Kranskärlssjukdom (*fokus för föreläsningen*)
 - ACS = akuta koronara syndrom
 - CCS = kroniska koronara syndrom
- Cerebrovaskulär sjukdom
 - Stroke
 - TIA (temporärt cerebrovaskulär händelse som inte bildar någon skada)
- Aorta- och Perifer artärsjukdom

ÖVERSIKT ☆

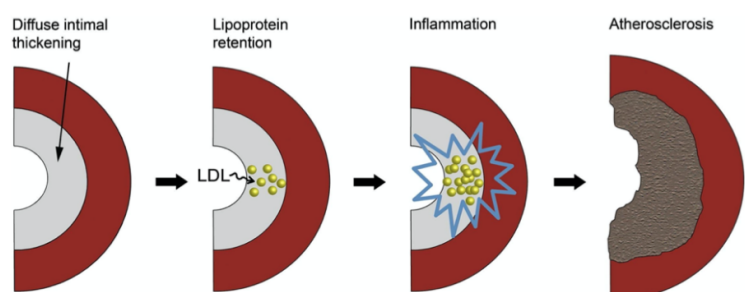
Föreläsningen fokuserade framförallt på kranskärlssjukdomar, men rent allmänt uppstår ASCVD av en rad olika faktorer. Primärt så har alla individer en grund av *genetik*, *beteenden/levnadsvanor* samt hur *miljön* omkring oss är (fysiskt och socialt). Under livets gång samlar vi på oss *riskfaktorer* såsom dyslipidemi (lipidrubbningsar) eller kronisk stress. Stjärnmarkerade rubriker klassades som "key slides".



Riskfaktorerna kommer över tid att driva processen framåt som först ger en subklinisk ASCVD, det vill säga utan symptom. Som därefter övergår till klinisk ASCVD som ger symptom.

PATOGENES VID ATEROSKLEROS

De två viktigaste grundstenarna i sjukdomen *hyperkolesterolemi* och *inflammation*. Dessa två kallas ibland för partners in crime då de tillsammans utgör hörnstenarna i patogenesen vid ateroskleros. Många andra aktörer har också



identifierats men just behandlingstekniker idag är mycket fokuserat på just dessa.

Hypotesen om hur ateroskleros uppstår som har mest bevisning för sig kallas *“respons to retention”*. I korta drag innebär en förtjockning av intiman där lipoproteinpartiklar fastnar som triggar en inflammatorisk respons. Därefter bildas ateroskleros. Processen kan vidare delas in i 8 steg som man bör kunna och som vi kommer gå in djupare på, steg för steg.

1. Endoteldysfunktion
2. Intima hyperplasi (förtjockning)
3. LDL retention
4. Oxidation/modifiering av LDL
5. Makrofaginfiltration och -ackumulering
6. Makrofag “foam cell” bildning
7. Cellulär och humoral immunrespons
8. Plackprogression - stabila eller ickestabila

Ovanstående steg påverkas av en rad riskfaktorer som bilden visar i de gråa rutorna. Nedan följer alla listade processer i detalj.

RISKFaktorER OCH ENDOTELDYSFUNKTION

Som tidigare nämnt har vi en del riskfaktorer

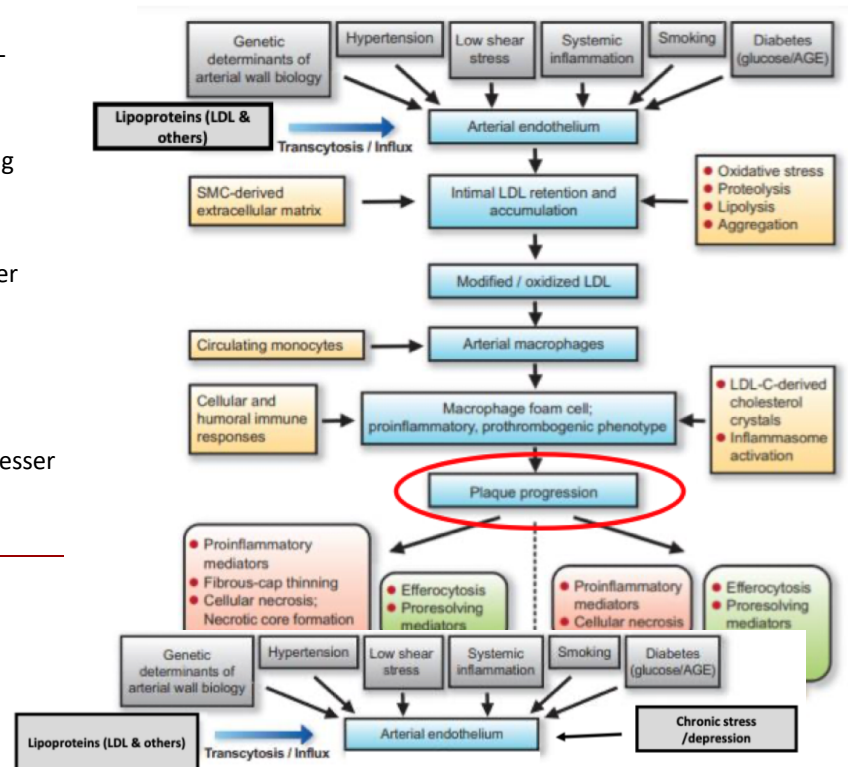
- **Genetik** (vanliga och ovanliga genetiska varianter samt epigenetik)
- **Beteende** (fysisk aktivitet, mat och dryck, sömn, kronisk stress)
- **Miljö** (fysisk, geografisk, socioekonomisk etc)

Risken med dessa riskfaktorer är att det sker en endotelaktivering och endoteldysfunktion. Placeringen på aterosklerosen kan dock vara lokal, vilket innebär att geometrisk/anatomisk konfiguration av artärsegmentet kan medföra en risk alternativt skydd mot ateroskleros.

- Vid bifuktationer, förändringar i diameter av lumen, inre kurvaturer i böjda segment finns en **ökad risk** för ateroskleros eftersom områden som dessa oftast har *låg* shear stress/oscillatorisk shear stress. Åldrande, bukfetma och hypertoni är faktorer som kan förstärka risken för låg shear stress.
- Vid raka artärsegment samt yttre kurvaturer i böjda segment hjälper strukturen till att **bevara en bra** endotelfunktion och fysiologisk (hög) shear stress. Här kan man dessutom observera att fysisk träning förstärker effekten.

ENDOTELDYSFUNKTION ☆

Endotelet har fem viktiga karakteristiska vid dysfunktionalitet;



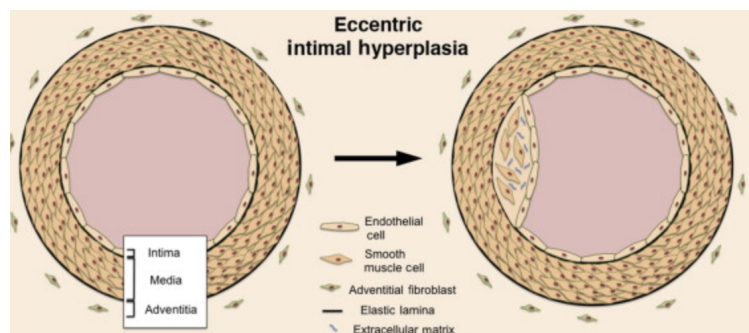
1. **Vasokonstriktion** - ökad andel vasokonstriktorer som endotelin och angiotensin 2. Minskad andel vasodilatorer som NO och PG12.
2. **Oxidativ stress** - är både en orsak och konsekvens av endoteldysfunktion. Minskad eNOS, ökad ROS.
 - Det dysfunktionella orsakar oxidativ stress och den oxidativa stressen ökar dysfunktionaliteten.
 - Processen är central och aktiverar många andra av faktorerna som är viktiga ateroskleros → Telomerkortning, CHIP, ökning av MMP etc. Detta återkommer.
3. **Proinflammation** - ökad endotel permeabilitet, proinflammatoriska cytokiner, adhesionsmolekyler ICAM-1.
4. **Glat muskel migration och proliferation**
5. **Protrombos** - minskade nivåer NO, PG12 och trombomodulin (antitrombotiska) och mer Tissue factor, VWF, TXA2 (protrombotiska).
 - Barriärfunktionen i endotelet försämrats → faktorer som ligger under endotelet blottas och kan därmed aktiveras

INTIMA HYPERPLASI

Intima hyperplasi är ett utav de första stegen i den tidiga aterosklerosprocessen. Denna process är fortfarande reversibel med omläggning av livsstilsfaktorer. Detta är alltså en del av endotelets dysfunktion som föranleder en **migration** av glatta muskelceller från tunica media till **tunica intima**. De glatta muskelcellerna prolifererar samt att det sker en matrix syntes.

Proliferationen samt extracellulärmatrix medieras av tillväxtfaktorer som PDGF, FGF, VEGF och ackumuleras tillsist. Matrixproteiner skapar förutsättningar som krävs för att lipoproteiner skall kunna fastna som ses i nästa steg.

OBS! Här ses INGEN ackumulering av makrofager (foam cells)



LDL RETENTION

Kommer tillbaka på lipidföreläsningen skrev han

Under endotelet på intiman sker en retention av LDL och andra små ApoB-lipoproteiner. Detta är den primära drivkraften i ateroskleros. För att detta skall ske krävs **influx** (inpassage) till intiman, samt **bindning** av lipoproteiner till extracellulär matrix i form av proteoglykaner (som motverkar utpassage/efflux). Som tidigare nämnt sker detta framförallt i segment med intima hyperplasi där mängden och sammansättningen av proteoglykaner gynnar ökad bindning av små ApoB-lipoproteiner.

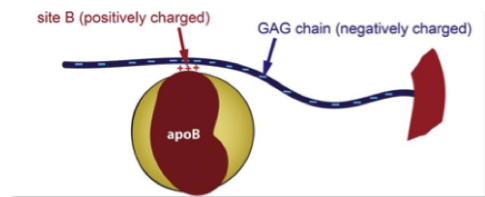
Influx★

- Alla lipoproteiner kan inte ta sig in till intiman. Vid ett intakt endotel krävs en diameter mindre än 70nm för transcytos och passage.

Endast små (<70 nm) ApoB-innehållande lipoproteiner är proaterosklerotiska!

Efflux★

- Återtransport till lumen mot blodtrycksgradient (undantag HDL). Ju mindre diameter desto mer efflux. För att förhindra detta binder lipoproteinerna till proteoglykaner i intimans extracellulära matrix. För att bindningarna skall kunna ske måste lipoproteinerna vara **bundna till ApoB**.



Bindningen är en **elektrostatisk bindning** mellan positivt laddade aminosyragrupper i ApoB och negativt laddade kolhydratsgrupper i proteoglykaner.

RESPONS PÅ RETENTION ☆

Koncentrationen av små ApoB-lipoproteiner är starkt och kausalt kopplat till risken för ASCVD!

- **LDL** - viktigaste proaterosklerotiska lipoproteinet hos en stor majoritet av alla individer
- **Lp(a)** - är en partikel som utgör extra proaterosklerotisk risk hos ca 20% av befolkningen.
- **VLDL, IDL, Chylomicron remnants** - extra risk i särskilda patientgrupper t ex för de med diabetes och kronisk njursjukdom.

OXIDATION/MODIFIERING AV LDL

Nästa steg i sjukdomsprogressionen innebär en **modifiering** av lipoproteiner. Detta sker genom oxidation orsakat av oxidativ stress eller genom enzymatisk modifiering. För att modifieringen skall kunna göras har aktiverade och dysfunktionella endotelceller, hyperplaserade muskelceller och monocyter en viktig funktion

VARFÖR HAR VI FÖR MYCKET OXLDL?

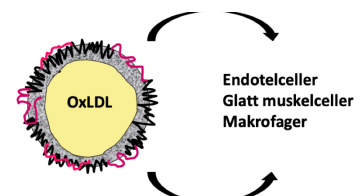
oxLDL, dvs oxiderat LDL, kan finnas i för hög utsträckning beroende av tre faktorer och är oftast en kombination av dem alla.

1. **För mycket retention**
 - För många partiklar går ut i intiman och fastnar - kan ske på grund utav för hög koncentration av partiklarna eller ökad bindingsaffinitet.
2. **För mycket oxidation eller annan modifiering**
 - Hög oxidativ stress beroende av ex rökning, kronisk inflammation, bukfetma, diabetes, brist på antioxidanter eller lågt HDL.
3. **Nedsatt immunologisk kapacitet**
 - Immunförsvaret klarar ej av att motverka processen. Kan bero på minskad mängd IgM-antikroppar mot oxLDL, mindre Treg, lägre makrofag M2 dominans (återkommer)

VARFÖR ÄR MODIFIERAT LDL SÅ SKADLIGT? ☆

oxLDL **förstärker sjukdomsprocessen** kort och gott. Föreslår att läsa detta igen när man läst hela processen igen för att förstå vilka mekanismer som det förstärker.

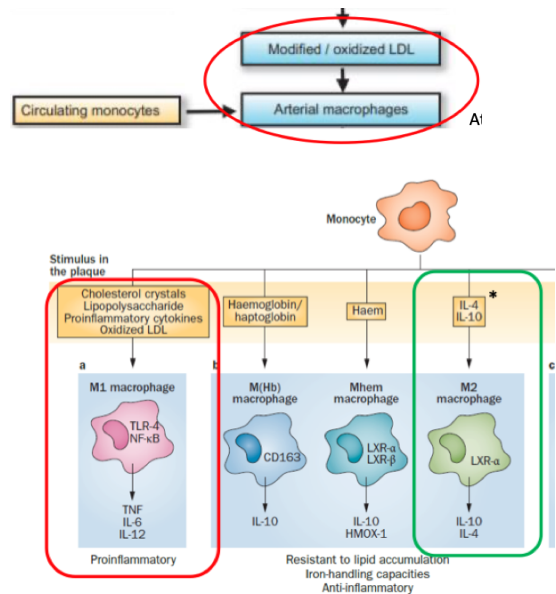
- Endoteldysfunktion ↑
- Apoptos/nekros ↑
- Ökat uttryck av adhesionsmolekyler så makrofager går ut i vävnaden
- NLRP3 inflammasom aktivering ↑ - ökad produktion av IL1B → proinflammatoriskt



- T-cell infiltration och Th1 aktivitet ↑
- MMP aktivitet ↑ - enzymer från makrofager som bryter ned stödjevävnad kring placket så att det lättare rupterar.
- Glatt muskelcells migration och proliferation ↑

MAKROFAGINFILTRATION OCH -ACKUMULERING ★

Vi fortsätter resan mot ateroskleros där de modifierade LDL partiklarna nu har lockat till sig monocyter från cirkulationen. *Man kan ställa sig frågan om detta är bra eller inte?* Och svaret beror på vilken typ av makrofager som monocytorna differentierar till, vilket beror på bland annat cytokinmiljön.



M2 - Good guys

Vid cytokinmiljöer innehållandes IL-4 och IL-10 utvecklas M2 makrofager som är antiinflammatoriska och motverkar oxidativ stress. Dessa är alltså inte av onda. Mer om dess funktion under *Efferocytos*.

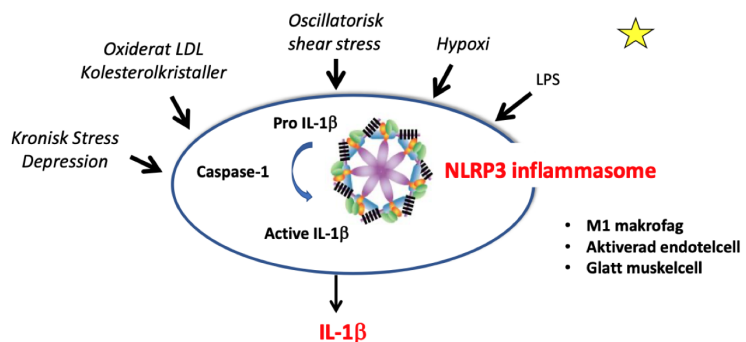
M1 - Bad Guys

I miljöer av proinflammatoriska cytokiner, kolesterol, och oxLDL bildas proinflammatoriska M1 makrofager.

NLRP3 INFLAMMASOM ★

Inflammasomen är ett komplex som uttrycks framförallt i M1 makrofagen. Aktiveringen sker genom en rad olika faktorer, se bild.

Huvudeffekten av aktiveringen är frisättningen av IL-1β som är ett proinflammatoriskt cytokin.



KLONALA HEMATOPOES AV OBESTÄMD POTENTIAL (CHIP)

Vid stigande ålder kommer stamceller i benmärgen att förvärva mutationer när DNA blir mer instabilt/telomerförkortning. Mutationerna främjar klonal expansion. Dessa kloner är extra proaterogena och kan differentieras till två följande ting;

1. Makrofag M1 med ökad expression av proinflammatoriska cytokiner
2. Neutrofiler med ökad NET-bildning. NET är neutrofil-trombocyt komplex som aktiverar koagulationen och oxidativ stress.

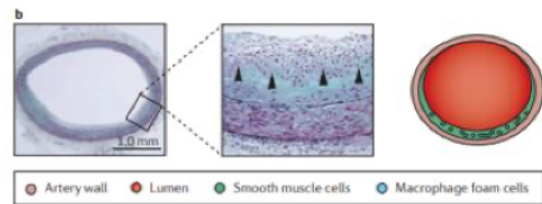
Kontentan är att **CHIPs är skadliga**. Men det är väl inget nytt egentligen :P

FOAM CELLBILDNING - INTIMA XANTOM ★

Varför är det så viktigt att lipiderna modifieras?

Vanliga LDL molekyler tas upp av LDL-receptorer av makrofager. När kolesterolhalten i makrofager ökar i cellen nedregleras LDL receptorerna i en negativ feedback loop. Om lipoproteinerna däremot modifieras kan de tas upp av scavenger-receptorer som INTE nedregleras. M1-makrofager kan därmed kaka fett tills de blir sprängfyllda och byter därmed namn till det passade **foam cells**.

Nu bildas det ett fatty streak, även kallat intima xantom, vilket fortfarande är en reversibelt stadie som är följt av intima hyperplasi, makrofag infiltration och foam cell ackumulering. På bilden kan man se foam cells som ett turkost band. Stadiet är alltså INNAN man har en avgränsad, fettfylld, kärna.



CELLULÄR OCH HUMORAL IMMUNRESPONS★

Makrofagerna hjälper till att aktivera resten av immunförsvaret. oxLDL tas upp av APCs i plack och presenterar detta vilket immuncellerna kan känna igen. Beroende på miljön kommer olika T-celler att bildas.

T-CELLSRESPONS★

Som sagt kommer beroende på miljön kommer olika T celler att differentieras. .

TH1 - Proinflammatoriskt

Ger en ökad inflammation genom ökad utsöndring av TNF, IL-1B och IFN- γ . Dessutom minskar IL-10 och trombosbenägenheten ökar.

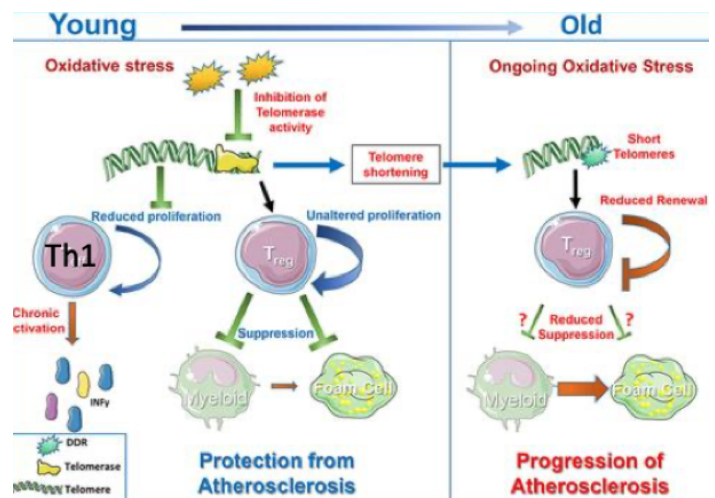
TH2 - Tydligt skyddande och god i detta sammanhang

Vid Th2 dominans utsöndras antiinflammatoriska cytokiner samt aktiverar B-celler som bildar antikroppar mot oxLDL vilket i sin tur begränsar aterosklerosen.

TH2 är alltså gynnsamt. Men på något sätt kan Th1 dominans fortfarande uppstå! Varför? Jo, där kommer **Treg** in i bilden.

TREG - Arteroprotective

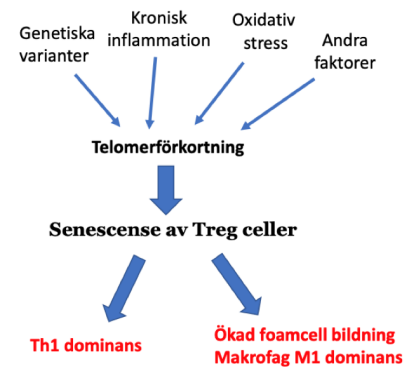
- 5-10% av perifera CD4+ T celler
- Hämmar proliferation och IFN- γ produktion av Th1 celler
- Producerar IL-10 och TG- β
- Stimulerar makrofag M2
- Krävs för regression av plack.



På grund utav telomerförkortning hamnar Treg i cellsenecens → orsakat av kronisk inflammation, oxidativ stress, genetiska varianter. När brist på Treg eller dess funktion försämras kommer balansen mellan TH1 och TH2 inte kunna upprätthållas. Dessutom kommer balansen mellan makrofag M1 och M2 ej kunna balanseras.

Om man har en god funktion av Treg så får man övervikt av M2 makrofager vilket har kapacitet att rensa undan döda celler samt kolesterol från placken.

Regress av plack → för att detta skall ske måste vi alltså stärka Treg samt minska utträdet av LDL i intiman.



B-CELLER - HUMORAL RESPONS

B-cellernas roll i human ateroskleros är fortfarande ofullständigt känd. Däremot verkar det finnas skyddande antikroppar (IgM) som epitoper på LDL kan binda till. Däremot verkar det finnas proaterogena antikroppar också.

PLACKPROGRESSION ☆

Från Intima xantom kan alltså placket ta två vägar beroende på omgivande miljö

1. Ogynnsamma vägen → Progression till instabila avancerade plack

- Karakteriseras av: Närvaro av M1-makrofager och samtidig apoptos/nekros av foamceller. Reduktion av glatt muskulatur.
- Placken består av en lipidrik nekrotisk kärna. Mycket makrofager och Th1-celler. Reduktion av glatta muskelceller och EC-matrix som sker genom nedbrytning av MMPs som utsöndras av M1 makrofager och endotelet. Neovaskulering (Nybildade dåliga kärl).

2. Gynnsam väg → Stabilisering eller regression av plack

- M2 makrofager som genomför efferocytos (fagocytering av döda celler) → resolution av inflammation samt efflux av lipider. Inflammationen dämpas tack vare Th2 respons.
- **OBS!** dessa kan fortfarande vara farliga eller utvecklas till ett mer instabilt plack.

EFFEROCYTOS ☆

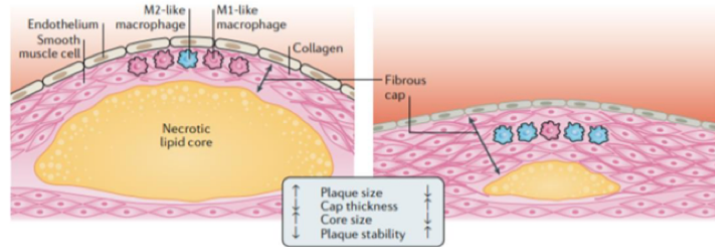
Efferocytos är en borttagning av apoptotiska celler samt resolution av inflammation. Detta är en möjlig väg till stabilisering och regression av plack. **M2 makrofager** känner igen apoptotiska celler och kan fagocytera så att man undviker en *sekundär nekros*. Därmed begränsar man inflammationen. På detta vis förhindrar man bildningen av en nekrotisk kärna genom att rensa undan lipider i placken, vilket både kan göras genom uttransport av LDL eller via makrofagerna själva.

M1 makrofagerna å andra sidan har en defekt efferocytos. M1 makrofagerna känner nämligen inte igen de apoptotiska cellerna då oxLDL blockerar signalen som de apoptotiska cellerna sänder ut för att makrofagerna skall känna igen dem. Därmed uppstår en sekundär nekros och inflammation (TNF, IL1B) vilket leder till plackprogression och kliniska komplikationer.

STABILA VS INSTABILA PLACK

Instabilt avancerat plack

- Stor nekrotisk, lipidrik kärna
- Tunn kapsel kring sig - rupterar lätt
- Hög grad av neovaskularisering
- Stort antal leukocyter
- M1 dominans



Stabilt plack

- Liten begränsad lipidkärna
- Tjockare kapsel
- Dominans av M2 makrofager
- Växer långsamt och sker *oftast* vid stabil kranskärslssjukdom
- Neutrofiler och NETs

OBS!! Stabila plack betyder INTE att de alltid är *snälla*.

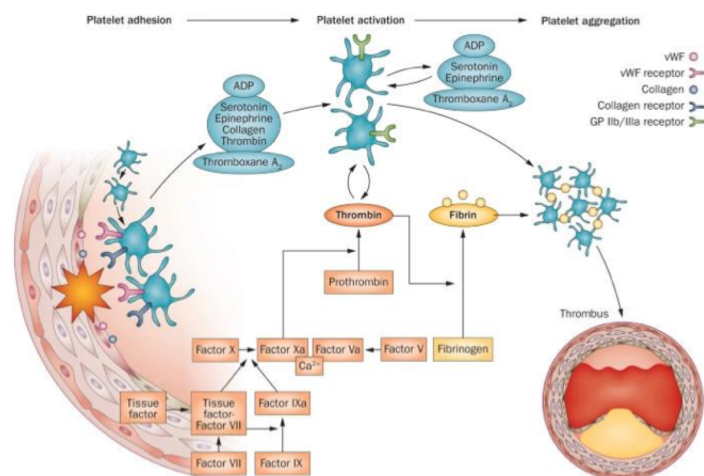
TROMBOTISKA KOMPLIKATIONER TILL ATEROSKLEROTISKA PLACK ★

Risken med plack är att de kan spricka på olika sätt.

RUPTUR

En ruptur kan ske i instabila avancerade plack som har en tunn kapsel (thin-cap fibroatheroma). Rupturen sker i kapseln kring plackets skulderregioner (MMPs). Detta leder till att den nekrotiska lipidrika kärnan, samt kollagen kommer i kontakt med blodbanan där VWF och tissue factor påträffas.

Vid kontakt bildas en tromb då det sker en kraftig aktivering av koagulationen och trombocytaggregationen. Det bildas ett fibrinnät som röda blodkroppar kan fastna i och klassas därmed som en **röd tromb**.



EROSION

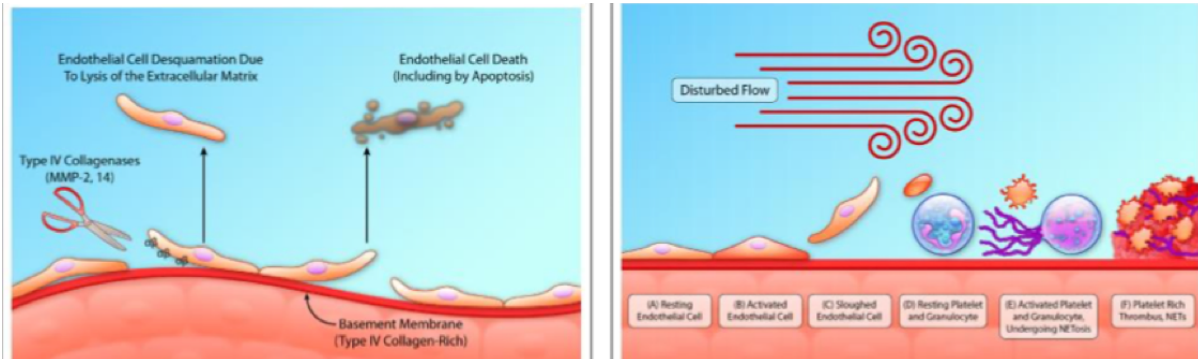
Var sker detta?

- Vid patologisk intima förtjockning
- Fibroathema plack?
- Plack av annan morfologi (inklusive stabila plack)

Även plack som inte är så avancerade på ytan, utan räknas som stabila kan trigga trombosbildning. Dock är denna väg inte lika vanlig för trombosbildning som rupturer är.

Vad händer?

Skadan som sker är ytlig genom att det sker en endotelcellsavlossning och endotelapoptos. Det innebär att den fibrösa kapseln är intakt. Därmed sker en kollagenexponering som aktiverar en trombocytadhesion och aktivering. Dessutom kommer neutrofiler till områden som bildar neutrofil-trombocyt komplex (NETs). Därmed sker en aktivering av koagulationen och kraftig oxidativ stress. Skadan domineras av trombocyttaggregation och klassas därmed som **vit tromb**.



CALCIFIED NODULE

Förekommer betydligt mer sällan än de två ovannämnda, men det som sker är att kalk lagras och skadar kapseln → dystrofisk förkalkning (kollagen för repetition). Detta är ofta sammankopplat till erosion. Detta kan bland annat uppstå från "snälla, stabila" fibrocalcific plak.

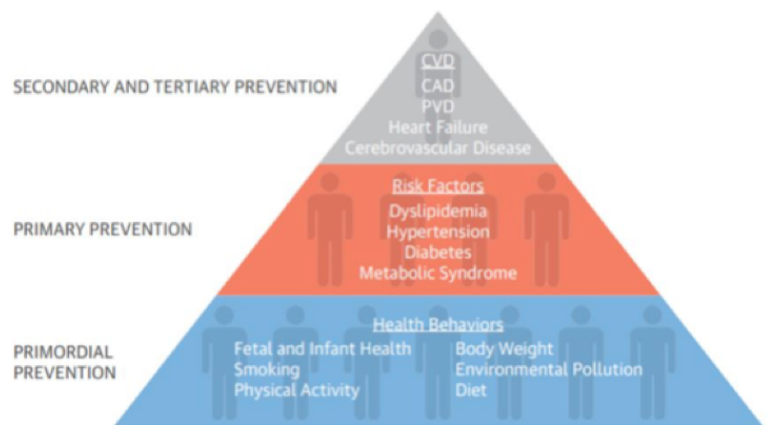
PREVENTION OCH BEHANDLING

För att kunna förhindra återfall måste man ha bra koll på patogenesen för att kunna sätta in preventionen.

Allmänna principer

Vid ASCVD ser man en synergistisk effekt genom att multipla riskfaktorer samverkar i patogenesen så som bukfetma, blodtryck, rökning. Riskfaktorerna är i allmänhet både kvantitativa, dvs hur mycket du utsätter dig för något, samt kumulativa, dvs under hur lång tid.

De med hög risk för ASCVD har stor nytta av prevention. Däremot är denna grupp inte den enda som är i behov av preventioner, då de med medelhög risk kommer att generera fler sjukdomsfall totalt då de utgör en större grupp.



Livsstilsinterventioner är grunden i prevention

Livsstilsfaktorer verkar ofta på flera olika mekanismer i patogenesen av ateroskleros, vilket resulterar i potentiellt stora vinster av en intervention. I allmänhet är dessa interventioner säkra med få biverkningar samt kostnadseffektiva. Utöver det är det allmänt känt att hälsosamma livstilsval har potential att även förebygga icke-kardiovaskulär sjuklighet och dödlighet såsom cancer, diabetes, demens etc. Viktigt att observera är att livsstilsinterventioner är effektiva i alla stadier av ASCVD.

Rent generellt:

- Fysisk träning – världens bästa medicin – samma bild som under fysisk träning
- Undvik rökning
 - Leder till endoteldysfunktion
 - Migrering av makrofager
 - Risk för nedbrytning av kapsel (MMPs)??
- Mat och dryck
 - Ät vettigt – grönsaker, lagom kalorier, undvik transfett och mättat fett, öka intag av omättat fett, reducera kraftigt processade kolhydrater.
 - Omega-3 kan motverka proinflammatoriska reaktioner så vi får mer M2 makrofager
 - Antioxidanter reducerar oxidativ stress

Lipidsänkande behandling är väletablerat. Däremot kvarstår många utmaningar, särskilt vad gäller säker och effektiv antiinflammatorisk och immunmodifierande behandling.

Därtill måste högrisk- och samhällsstrategier för prevention av ASCVD utvecklas och implementeras på ett kostnadseffektivt vis. Hit till kommer den preventiva paradoxen som menar att man både måste nå till dem med störst risk, men att de med medelstor risk är många fler till antalet och kommer utgöra den största sjukdomsburden ändå i slutändan.

LÄKEMEDEL I PRIMÄR OCH SEKUNDÄR PREVENTION AV ASCVD★

BEHANDLING	LÄKEMEDEL	ÖVRIGT
Lipidsänkande	Statiner, ezetimib, PCSK9-hämmare	
Hypertoni	ARB, ACE-hämmare, betablockare, diuretika	
Diabetes	Metformin, SGLT2-hämmare, GLP1-RA	
Antianginös	Betablockare, nitrater	sekundär
Trombocythämmare	ASA, P2Y12-hämmare	sekundär
Antikoagulantia	Faktor Xa-hämmare	sekundär

LIPIDER

Lipidrubbingar är väldigt viktigt att vara observant på när man får in patienter med hjärtsjukdomar. Det är viktigt att ha god kännedom om lipiderna påverkan på sjukdom, eftersom det är **den viktigaste modifierbara riskfaktorn för ASCVD (aterosklerotisk hjärtsjukdom)**. Det finns även mycket **välstuderade, effektiva och**

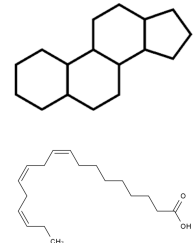
säkra behandlingar kopplat till lipider. Om en patient uppvisar höga lipidvärden, samtidigt som det finns en familjehistorik med ASCVD så kan exempelvis **familjär hyperkolesterolemi** vara en typisk orsak.

BAKGRUND

TYPER AV LIPIDER

De kroppsliga lipiderna delas upp i två huvudsakliga grupper:

- **Steroler** - Hit hör bland annat kolesterol (C) och kolesterolestrar (CE).
- **Fettsyrebaserade lipider** - Till denna grupp hör, likte namnet beskriver, de fetter som består av fettsyror.
 - Fettsyror (FA)
 - Tri-, di- och monoglycerider (TAG, DAG och MAG)
 - Fosfolipider (PL)
 - Glykolipider (GL)



De allra flesta lipiderna kan produceras i kroppen, med undantag för de essentiella fettsyror som vi endast får i oss via födointag.

LIPIDERS FYSIOLOGISKA ROLL

Det är viktigt att betona lipiders roll i kroppen, både för patienter och för kollegor, då många kan tro att allt fett är dåligt. Rätt typer av fett är absolut livsnödvändiga i kroppen. Nedan följer några exempel på lipiders fysiologiska roll:

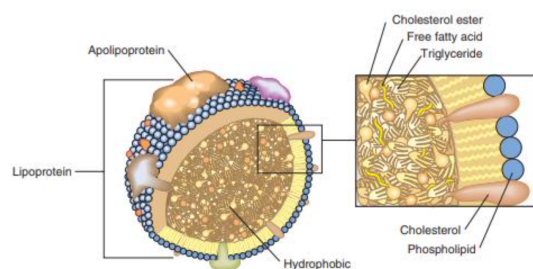
- **Energikälla och -förråd** - Till detta används TAG, DAG, MAG samt FA
- **Membrankomponenter** - Lipider som PL, C och GL är alla viktiga komponenter i våra cellmembran.
- Kolesterol är **prekursor för steroid- och könshormoner, vit D samt gallsalter**
- **Skydd och isolering** - Utgörs av TAG

LIPIDERS PATOFYSIOLOGISKA ROLL

Lipider är, likt tidigare nämnt, den huvudsakliga anledningen vid utveckling av ASCVD, men kan även orsaka andra sjukdomar som insulinresistens, diabetes typ 2, fettlever, övervikt och fetma. Vid höga nivåer av TAG kan i vissa fall även akut pankreatit uppkomma.

LIPOPROTEINER

Lipoproteiner är transportpartiklar som transporterar lipider i blodet, men eftersom de flesta lipiderna tenderar att vara hydrofoba krävs det att lipoproteinerna har en speciell uppbyggnad. Längst in hittas den hydrofoba kärnan, som bland annat kan bestå av triglycerider, fria fettsyror och kolesterolestrar. Denna kärna omges sedan av lipider med mer amfifila egenskaper (både hydrofila och hydrofoba), vilket är fosfolipider och kolesterol. På detta sätt frångår de hydrofoba lipiderna från den blodet, vilket gör att de kan transporteras där. Lipoproteiner består av två komponenter, en lipid- och en



proteinkomponent. **Lipidkomponenten** innefattar det som redogjorts för ovan, medan **proteinkomponenten** utgörs av apoproteiner som hittas på ytan.

OLIKA TYPER AV LIPOPROTEINER

Lipoproteiner kategoriserar utifrån deras densitet, vilket styrs av TAG-innehållet, Triglyceridrika partiklar har lägre densitet, och de med hög densitet tenderar istället att innehålla mer kolesterol och fosfolipider. Lipoproteiner brukas delas in i tre grupper:

Lipoprotein particle	Density (g ml ⁻¹)	Size (nm)	Main lipids (% by weight)	Main apolipoproteins	Origin
Chylomicron	<0.930	75–1,200	Triglycerides (80–90)	B48*, CII, CIII, E, AI, AII and AIV	Intestine
Chylomicron remnant	0.930–1.006	30–80	Triglycerides (70–80)	B48* and E	Catabolism of chylomicron
VLDL	0.930–1.006	30–80	Triglycerides (40–60)	B100*, E*, CII and CIII	Liver
IDL	1.006–1.019	23–35	Triglycerides (20–50) and cholesterol (20–40)	B100*, E, CII and CIII	Catabolism of VLDL
LDL	1.019–1.063	18–25	Cholesterol (50–60)	B100*	Catabolism of VLDL and IDL
HDL	1.063–1.210	5–12	Cholesterol (15–25) and phospholipids (23–30)	AI*, AII, CI, CII, CIII and E	Liver and intestine
Lp(a)	1.055–1.085	~30	Cholesterol (20–30)	B100* and (a)*	Liver

TRIGLYCERIDRIKA LIPOPROTEINER (TRL)

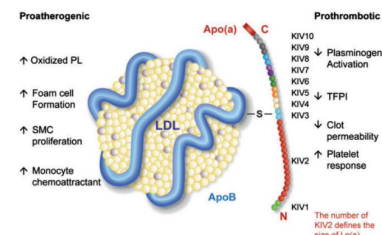
Stora partiklar med låg densitet, och som innehåller mycket TAG.

- **Kylomikroner (CM)** - Det största och mest triglyceridrika lipoproteinet. Dessa typer bildas i enterocyterna vid upptag av fett från födan. På grund av deras storlek kan de inte passera över endotel (trots inbindning till en receptor). Innehåller apo-proteinerna ApoB48, CII, CIII och E.
- **Kylomikronremnant (CMR)** - Bildas vid nedbrytning av CM, vilket utförs av lipoproteinlipas (LPL). Innehåller apo-proteinerna ApoB48 samt E. ApoE har en viktig roll för CMR, då detta protein verkar som ligand för flera av dess receptorer. Exempel på receptorer är **LRP1**, **LDLR** och **HSPG**.
- **Very Low Density Lipoproteins (VLDL)** - Ytterligare en triglyceridrik partikel som bildas i levern. VLDL har apo-proteinerna ApoB100, CII, CIII samt E.
- **Intermediate Density Lipoproteins (IDL)** - Dessa lipoproteiner består, till skillnad från de ovanstående, av mindre triglycerider (ungefär lika stor andel som kolesterol). IDL är alltså det, andelsmässigt, mest kolesterolrika av de fyra TRL och bildas vid katabolism (nedbrytning) av VLDL. Har ApoB100, CII, CIII och E. ApoB100 fungerar både som ett strukturellt protein samt som ligand för vissa receptorer → endocytos.

LOW DENSITY LIPOPROTEINS (LDL)

Dessa är de främsta proaterosklerotiska lipoproteinerna samt de huvudsakliga kolesterolbärande lipoproteinerna (utgörs till 50% av kolesterol). Generellt hittas ca 80% av plasmakolesterolet i LDL, och trots namnet har dessa lipoproteiner högre densitet än samtliga TRL. De bildas via katabolism av antingen VLDL eller IDL, och består endast av ett apo-protein, nämligen ApoB100. ApoB100 fungerar både som ett strukturellt protein samt som ligand för vissa receptorer → endocytos.

- **Lipoprotein(a) (Lp(a))** - En speciell typ av LDL, då dessa har ett extra apo-protein kallat Apo(a). Detta apo-protein kan binda kovalent till ApoB100, likt bilden till höger visar, vilket gör dessa lipoproteiner **elakartade** då de inte kan binda in till LDL-receptorer. Den innehåller även många oxiderade lipider, vilket gör den både proaterogen och protrombotisk. Har endast två apo-proteiner, vilka är de två ovan nämnda. I vilken utsträckning dessa förekommer i kroppen är oftast genetiskt styrt



HIGH DENSITY LIPOPROTEINS (HDL)

Dessa lipoproteiner är de minsta, tyngsta och mest täta (hög densitet) och kallades förr i tiden för de "goda" partiklarna (har idag en mer oklar funktion). De innehåller till största del apo-protein, vilka bland annat är ApoA1, CII, CIII och E. HDLs funktion är mycket komplex, men en viktig funktion är att det tar upp och transporterar kolesterol från perifer vävnad till levern. Detta kallas för **reverse cholesterol transport (RCT)**.

APO-PROTEINER

Apo-proteiner är proteiner som är associerade med lipoproteiner, vilka kan ha tre huvudsakliga funktioner:

TRE HUVUDSAKLIGA FUNKTIONER

Strukturell funktion - Håller samman lipoproteiner och strukturerar upp dem. Utan dessa skulle flera typer av lipoproteiner inte kunna bildas.

Kofaktor för enzymer - Genom inbindning till olika enzymer agerar apo-proteinerna kofaktorer → enzymerna kan verka på lipiderna i lipoproteinet.

Ligandfunktion - Kan binda in till receptorer, och på så vis mediera endocytos in i cellen. OBS! Kylomikroner är för stora för att kunna tas upp av celler.

OLIKA TYPER AV APO-PROTEINER

ApoB - Finns i alla TRL- och LDL-partiklar och har funktion både som **ligand och för struktur**. Alla ApoB-innehållande lipoproteiner innehåller precis ETT ApoB-protein till antal → mängden ApoB-proteiner avspeglar det **exakta antalet** lipoproteinpartiklar i plasman (oberoende av de olika partiklarnas sammansättning). Proteinet finns av två typer, ApoB48 samt ApoB100, vilka båda är transkriberade från samma gen, bara olika långt (siffran anger antalet aminosyror).

ApoA1 - Det dominerande lipoprotein i HDL, och varje HDL-partikel kan innehålla flera ApoA1. ApoA1 interagerar med celler i perifer vävnad, vid upptag av kolesterol för transport till levern (RCT).

ApoCII - Aktivator av enzymet lipoproteinlipas (LPL) och ses därför som en "good guy". LPL hydrolyserar TAG till fria fettsyror och MAG → kan tas upp och lagras av adipocyter, vilket leder till att CM kataboliseras till CMR.

ApoCIII - Har motsatt effekt till ApoCII, och kommer därför att ha en inaktiverande funktion på flera olika lipaser ("bad guy"). Ökade nivåer av ApoCIII → ökade nivåer av lipoproteiner i blodet. Det finns läkemedel (🎯) som kan inhibera ApoCIII i → ökad aktivitet av LPL. Kofaktor till enzymer.

ApoE - Agerar ligand och kan således interagera med receptorer på celler (framförallt i levern) → avgörande för normalt upptag och nedbrytning i celler.

LIPOPROTEINERS METABOLISM

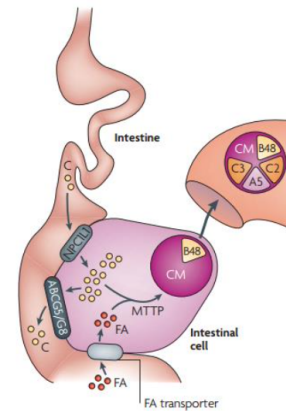
I DUODENUM

Det fett vi får i oss via kosten innehåller till 95% triglycerider, vilket innebär att den största mängden kolesterol som finns i kroppen är tillverkat av kroppen själv. När maten når duodenum utsöndras galla från levern, vilken består av vatten (95%), kolesterol, fosfolipider, bilirubin samt gallsalter. Av dessa komponenter är gallsalterna extra viktiga vid lipidnedbrytningen, då dessa emulgerar fett i maten till små fett droppar → lättare åtkomst för **pankreaslipaserna**. Från pankreas utsöndras även co-lipas, som tillsammans med pankreaslipas kommer

att bryta ned TAG till fria fettsyror och MAG, vilka tillsammans med andra produkter från fettnedbrytningen (ex kolesterol från kolesterolstrar) och fettlösliga vitaminer bildar miceller → kan tas upp av enterocyterna.

I ENTEROCYTEN

Kolesterol och andra steroler kommer att tas upp till enterocyterna via transportproteinet **NPC1L1**. I dagsläget finns det flera läkemedel (ezetemib🔴) som blockerar detta protein, vilket på så vis hade minskat upptaget av just steroler från tarmlumen. Det finns även genetiska variationer av NPC1L1, vilket innebär att en del individer kan ta upp nästan allt kolesterol (90%) från maten och andra nästan inte kan ta upp något (10%). Dessa personer beskrivs som hög- respektive lågabsorberare av kolesterol, och framförallt högabsorberare bör ha sina kolesterolvärden under uppsikt. I dessa fall kan även dessa läkemedel vara att föredra, för att reducera upptaget.



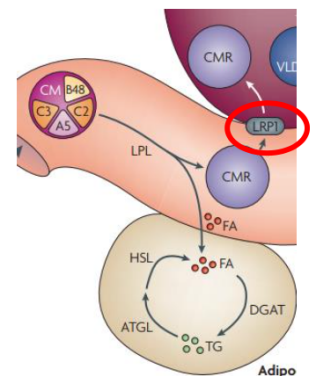
I motsats till NPC1L1 finns det även ett transportprotein som heter **ABCG5**, vilket har i uppgift att transportera ut steroler från enterocyten tillbaka till tarmlumen. Det finns även läkemedel (🔴) kopplat till detta protein, vilket således skulle leda till en ökad uttransport av steroler från enterocyten → ökad utsöndring via avföring.

KYLOMIKRONER

De nedbrutna TAG från tarmlumen återsyntetiseras sedan tillbaka till triglycerider i enterocyten, vilket följs av att de sedan förpackas (tillsammans med andra upptagna lipider) ihop med **ApoB48** till stora triglyceridrika kylomikronerna. Denna ihoppackning av lipid- och proteinkomponenten görs med hjälp av enzymet **MTTP**, vilket är en förutsättning för att kylomikroner ska kunna bildas. MTTP är en måltavla för läkemedel (🔴), då en hämning av MTTP skulle minska produktionen av syntetiserade kylomikroner.

KYLOMIKRONER I BLODET

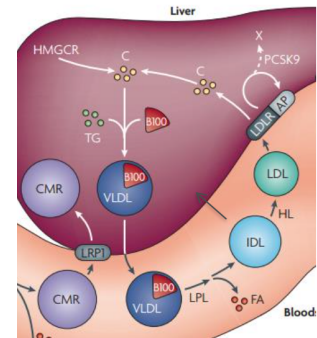
Kylomikronerna transporteras sedan ut från enterocyterna till lymfsystemet, vilka sedan töms via ductus thoracicus ut i blodbanan. Väl i blodbanan kan TAG sedan brytas ned av enzymet **lipoproteinlipas (LPL)**, vilket finns lokaliserat på endotelceller i bland annat fett- och muskelvävnad. Fettsyrorna som bildas vid denna nedbrytning tas sedan upp för lagring, antingen i adipocyter där de återsyntetiseras till TAG eller i skelettmuskelceller där de förbränns för att få ut energi. När kylomikronerna kataboliserats en bit och förlorat en del av sina triglycerider kallas de för **kylomikronremnant**, vilket är en restpartikel från kylomikronerna som sedan tas upp i levern och kataboliseras vidare. De huvudsakliga receptorerna CMR interagerar med är antingen **LRP1**, **HSPG** eller **LDLR** genom ApoE.



I adipocyterna hittas ytterligare ett enzym värt att känna till, kallat **hormonkänsligt lipas (HSL)**. Dessa lipaser är intracellulära och har i uppgift att hydrolysera TAG, DAG och MAG tillbaka till fria fettsyror.

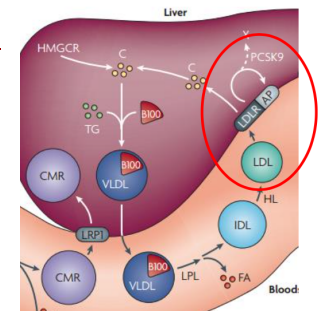
I LEVERN

Levern kan också syntetisera lipoproteiner, och vilka som syntetiseras beror på tillgången av triglycerider. Vid god tillgång på triglycerider syntetiseras stora **VLDL-partiklar**, till skillnad från om det råder god metabol kontroll då levern syntetiserar färre och mer triglyceridfattiga partiklar. MTTP hittas även i hepatocyterna och är också här väsentligt för ihopsättandet av lipid- och proteinkomponenten för att bilda lipoproteiner. VLDL förs sedan ut i blodbanan, där det också kataboliserar av LPL → färre TAG, högre densitet och omvandlas till sist till en **IDL**. IDL kan antingen återupptas i levern eller kataboliserar vidare till LDL (kolesterolrik och triglyceridfattig). Denna omvandling drivs av enzymet **hepatisk lipas (HL)**, vilket finns lokaliserat i leverns endotel. HL har även en funktion som ligand, då det kan facilitera inbindningen mellan IDL eller CMR och dess receptorer (LRP1, HSPG eller LDLR genom ApoE) → upptag till levern.



LDL I BLODET

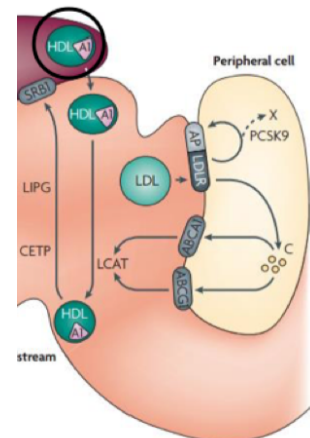
LDL är kolesterolrika lipoproteiner som framför allt är associerade med ökad risk för ateroskleros. Större delen av LDL tas upp i levern där de kataboliserar → kolesterol utsöndras som gallsyror/gallsalter eller kolesterol till tarmen. Det cellulära upptaget av LDL sker genom att ApoB100 binder till en **LDL-receptor** → internalisering (endocytos) av både LDL och LDLR, vilket medieras av **LDLRAP1** (ett protein bundet till LDLRs cytosoliska del som krävs för intag av LDL). LDL kan även tas upp av andra vävnader som har stora behov av kolesterol, ex. benmärgen.



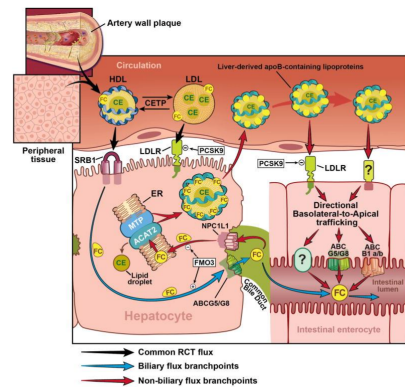
PCSK9 är ytterligare ett protein värt att känna till, då detta har till uppgift att bryta ned LDLR. PCSK9 hittas både extra- och intracellulärt i hepatocyterna och det finns idag vanliga läkemedel (PCSK-9-hämmare) mot detta, så kallade PCSK9-hämmare (monoklonala antikroppar). Vid en omfattande nedbrytning av LDLR skulle höga mängder LDL bli kvar i blodet, vilket inte är bra då LDL både är proaterogent och protrombotiskt.

HDL I BLODET

HDL reglerar sammansättningen och metabolismen av andra lipoproteiner, vilket de gör genom inbindning och utbyte av lipider. Enzymet **cholesterol ester transfer protein (CETP)** utför utbytet mellan TAG och CE, vilket bland annat kan ske mellan HDL och LDL. På så vis kan mängden CE reduceras i LDL. HDL utför även RCT, vilket i motsats till LDL, för bort C och CE från perifera vävnader (förhindrar ackumulering) tillbaka till levern varifrån det sedan kan utsöndras. Överföringen av C från perifera vävnader till HDL görs, likt i enterocyterna, av transportproteinerna ABC som pumpar ut. I dessa fall **ABCA1** och **ABCG1**. C kan sedan väl i HDL övergå till CE via enzymet LCAT, efter inbindning till ApoA1.



OBS! Det finns ytterligare en väg för kroppen, utöver gallsekretionen, att bli av med kolesterol. Denna väg kallas för **transintestinal cholesterol excretion (TICE)**, vilket innebär en direkt utsöndring av kolesterol från LDL och HDL till enterocyterna → vidare utförsel i tarmlumen, för att sedan lämna kroppen via avföringen.



CELLENS KOLESTEROLHOMEOSTAS

Varje cell kan tillgodose sitt kolesterolbehov genom upptag av lipoproteiner eller genom egen syntes av kolesterol. Upptag av LDL sker genom att LDL-receptorer på cellens yta interagerar med ApoB på LDL-partikeln. Efter bindning sker ett vesikulärt upptag av komplexet LDL/LDL-receptor till cellen, varpå receptorn intracellulärt dissocierar från LDL. LDL-kolesterolet metaboliseras därefter vidare eller lagras in form av kolesterollestrar.

REGLERING AV KOLESTEROLNIVÅN

VID LÅGA NIVÅER

Vid låga nivåer av kolesterol intracellulärt ökar aktiviteten av **SREBP2**, vilket är en transkriptionsfaktor. Detta kommer öka cellens uttryck av LDLR, HMG-CoA-reduktas samt PCSK9.

- **Uppregleringen av LDLR** kommer att leda till ökat kolesterolupptag från blodet
- **Uppregleringen av HMG-CoA-reduktas** ökar de novo-syntesen av kolesterol (nybildning), eftersom HMG-CoA-reduktas är det hastighetsbegränsande steget i kolesterolsyntesen.
- **En ökning av PCSK9** kan tyckas verka konstigt då detta protein har motsatta effekter till LDLR, men anledning är för att cellen ska kunna bibehålla kontrollen över kolesterolökningen. (negativ feedback)

VID HÖGA NIVÅER

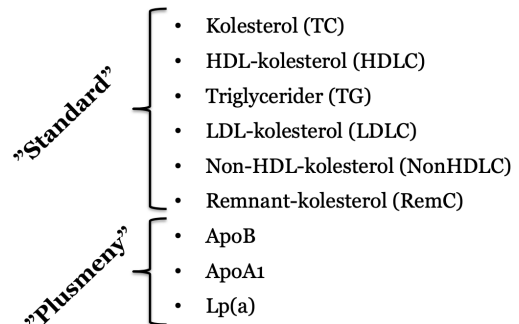
När cellens kolesteroldepåer är fyllda minskar aktiviteten av SREBP2 → nedreglering av LDLR och HMG-CoA-reduktas. Dessutom kommer proteiner som svarar för uttransport av kolesterol från cellen, de så kallade **ABC-transportproteinerna**, att uppregleras. Kroppens effektivaste sätt att göra sig av med kolesterol är genom att bilda gallsalter som utsöndras via gallan, vilket motsvarar en utsöndring av ca 1000 mg kolesterol per dag.

ETT EXEMPEL

Högt dietärt intag av C → ökad absorption till enterocyterna → ökad transport av C via kylomikroner till levern → förhöjda intracellulära C-nivåer → SREBP2 inaktiveras → minskat uttryck av LDLR → minskat upptag av LDL → **förhöjt LDLC i plasman**. Effekten av detta blir dock oftast mindre än man kan tro, vilket beror på att dietärt kolesterol endast står för en liten del av allt kolesterol vi har i kroppen. Ökad mängd dietärt kolesterol kommer även leda till en kompensatoriskt minskad nysyntes genom nedreglering av HMG-CoA-reduktas.

LIPIDANALYSER

Den vanligaste anledningen till att analysera lipider i plasma är för att bedöma risken för kardiovaskulär sjukdom, eller för att diagnostisera någon form av lipidrubbing. **En hög koncentration av ApoB-lipoproteiner är starkt och kausalt kopplat till risken för ASCVD.** Man använder även lipidmätningar för att följa upp behandlingseffekter. Man använder flera olika typer av prover, där de fyra översta proverna på bilden är standardproven. Dessa fyra kan i sin tur användas för att räkna ut **NonHDL & RemC**.



OBS! Det är viktigt att kunna skilja på lipidanalys (LDL) och lipoproteinfraktion (ex. LDL). Vanligtvis följer dessa varandra, men inte alltid. Vid mätning av LDL mäts ENBART kolesterolfraktionen i lipoproteinet LDL. I och med detta innebär det att **ett lågt LDL inte per automatik betyder en låg LDL-koncentration (antalet LDL i blodet).**

STANDARDPROVER - LENNARTS FAVVOBILD

Total kolesterol (TC) - Alla lipoproteiners totala kolesterolinnehåll. Består av HDL + LDL + remnant-C

Triglycerider (TG) - Alla lipoproteiners totala triglyceridinhåll

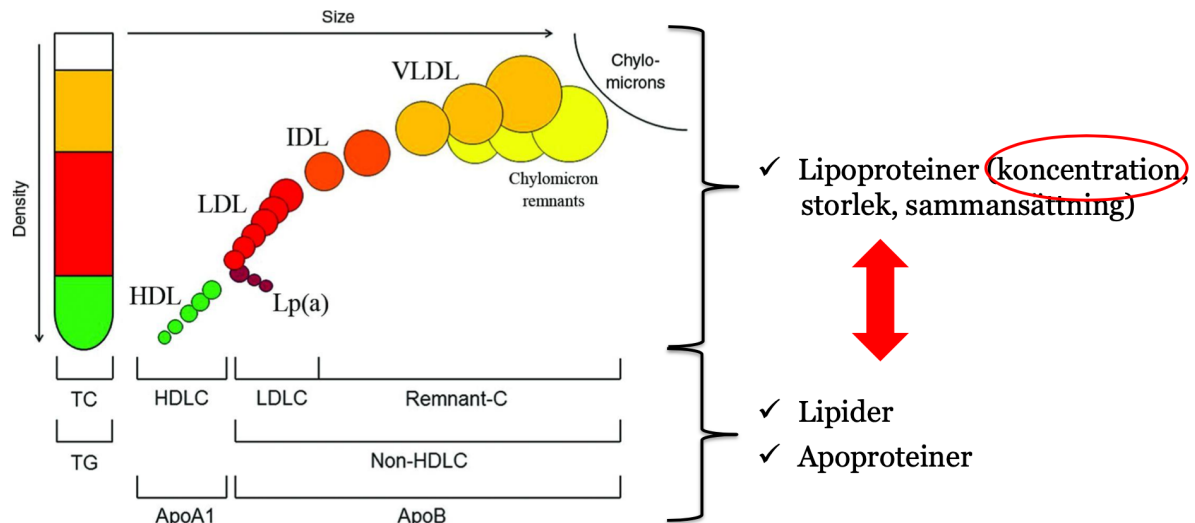
LDL-kolesterol (LDL) - Kolesterolfraktionen i lipoproteinet LDL och Lp(a). OBS! LDL speglar INTE koncentrationen av LDL-partiklar. LDL kan beräknas genom Friewalds formel;

$$\text{LDL} = \text{totalkolesterol} - (0.45 \times \text{TG}) - \text{HDL}$$

HDL-kolesterol (HDL) - Ett mått på hur mycket kolesterol som finns i alla HDL-partiklar.

Non-HDL-kolesterol (NonHDL) - Används som ett mått på alla aterogena partiklar ("onda"). Beräknas TC - HDL

Remnant-kolesterol (RemC) - Mäter koncentrationen av kolesterol i alla TRL. Beräknas som TC - (HDL + LDL), alternativt **non-HDL - LDL**.



PLUSMENY

ApoB - Detta prov mäter både ApoB100 samt B48, och är ett bra mått att använda när det inte finns ett bra samband mellan LDLC och antalet LDL-partiklar. Särskilt vid höga TAG-nivåer speglar inte LDLC koncentrationen av LDL-partiklar så bra. ApoB är ett bra värde att mäta eftersom **alla (även Lp(a)) elaka partiklar har exakt ett ApoB-protein på ytan**. Detta blodprov mäter således exakt antalet onda partiklar i blodet. **100 ApoB-proteiner = 100 elaka lipoproteiner**. ApoB-värdet är starkt kopplad till ateroskleros-risken.

ApoA1 - Sitter endast på HDL, och varje HDL kan ha fler ApoA1-proteiner. Av den anledningen säger inte detta prov särskilt mycket.

Lp(a) - En vanlig och viktig lipidrubbing att känna till är **hyper-Lp(a)**, då detta syndrom inte kan uteslutas trots att alla andra lipidanalyser ser normala ut.

TOLKNING AV LIPIDANALYSER

Referensintervall - Ett referensintervall avspeglar befolkningen lipidvärden, vilka varierar mellan land, kön och ålder. Av denna anledning avspeglar referensintervall INTE huruvida ett lipidvärde är bra eller dåligt. **En patients lipidvärden är INTE nödvändigtvis bra för att de ligger inom referensintervallet.**

Lipidrubbing - Värderna som innebär en risk för utveckling av sjukdom, se nedan (mmol/l):

- Kolesterol (TC) > 5
- LDLC > 3
- TG (i fasta) > 1.7
- HDLC < 1
- RemC > 0.8
- Lp(a) > 50 nmol/l

Önskvärda lipidnivåer - De lipidvärden en individ önskas ha, vilka dock beror på dennes risk för ASCVD. Har personen en ökad risk för ASCVD är den önskvärda nivån lägre.

Optimala lipidnivåer - Avser de nivåer där alla fysiologiska funktioner fungerar samtidigt som det inte finns en ökad risk för ASCVD.

BERÄKNING AV TRL-FRAKTIONER

TG/TC är en bra kvot att känna till för att ta reda på hur kolesterol och TAG förhåller sig till varandra i kroppen, vilket bland annat kan ge oss en inblick i vilken/vilka av de fyra TRL som dominerar. CM är stora och triglyceridrika → mycket TAG i förhållande till kolesterol. En TG/TC-kvot < 1 indikerar således på att det i första hand bör vara VLDL som föreligger i en ökad koncentration.

VAD SKA MAN TÄNKA PÅ VID BEDÖMNING AV LIPIDANALYSER?

- **Normalt eller rubbning?** - Verkar mätvärdena normala eller tyder dem på någon slags lipidrubbning?
- **Lipidrubbningens fenotyp** - Olika sjukdomar ger upphov till särskilda typer av lipidrubbningar, vilka i regel följer samma mönster (förhöjda värden i vissa specifika prover). Den karakteristiska kombinationen av olika lipidrubbningar för en viss sjukdom kallas för dess fenotyp, och för att kunna bestämma detta måste man självfallet studera vilka provsvar som är avvikande.

HYPERLIPIDEMI - LIPIDRUBBNINGAR

Uppkomsten av lipidrubbningar kan bero av flera faktorer, vilket bland annat kan vara genetik (epigenetik), levnadsvanor, miljö, läkemedel eller tidigare/nuvarande sjukdomar. Det finns dessutom flera delar av kroppens lipidhantering som ovan nämnda faktorer kan påverka, vilket således skulle kunna leda fram till en rubbning. Delarna av kroppens lipidhantering beskrivs som de blå cirkklarna i bilden till höger, och faktorerna ovan samt nedan beskriver att dem kan verka både positivt och negativt på lipider i kroppen.

Det finns många olika typer av livsstilsfaktorer som bidrar till lipidrubbningar. I bilden till höger visas några av dessa faktorer.

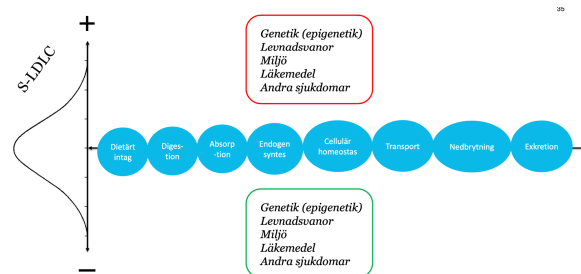
Hyperlipidemi kan delas upp i tre stora grupper varefter deras provsvar ser ut. Därefter kan man dessutom gruppera grupperna i olika sjukdomstillstånd. Fenotyper av lipidrubbningar;

- Hyperkolesterolemi
- Hypertriglyceridemi
- Kombinerad hyperlipidemi

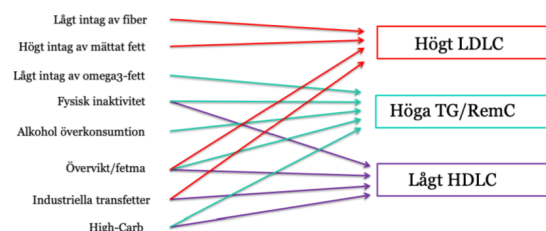
Hyperlipidemi kan vara **primär** (ärfte) eller **sekundär** (beror på andra sjukdomar)

HYPERTRIGLYCERIDEMI

Det finns individer som framförallt har höga triglyceridnivåer, samtidigt som de har ett normalt eller lätt förhöjt kolesterol. Hypertriglyceridemi innebär att förhållandet mellan TAG och steroler avviker kraftigt från det normala. De lipoproteiner som innehåller väldigt mycket TG men väldigt lite kolesterol är kylomikroner → **extremt höga nivåer av TG = nästan alltid en ansamling av kylomikroner.**



Livsstilsfaktorer som bidrar till lipidrubbningar



ETOLOGI

- **Primär hypertriglyceridemi** - Vanliga genetiska varianter med små effekter - Många SNPs med triglyceridhöjande effekter → polygen hypertriglyceridemi (genetik + livsstil)
- **Sekundär hypertriglyceridemi** - För mycket alkohol, diabetes, fysisk inaktivitet eller fett- och sockerrik kost → obalans mellan produktion och clearance av TRL.

TYPISKA PROVSVAR

- **Höga TAG-nivåer**
- **Högt RemC** → VLDL fylls med kolesterol från HDL och LDL genom CETP
- **Låga HDLC- och LDLC-värden** → Töms utav CETP

Provsvaren är densamma som för *sekundär hypertriglyceridemi* - *typiska provsvar* men står mer utförligt där.

SYMPTOM

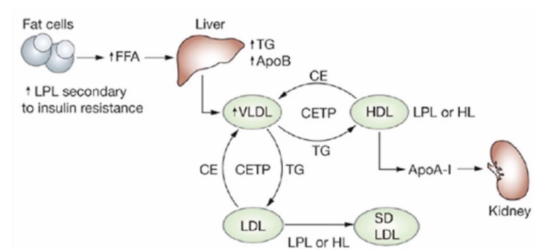
Tillstånd med kraftigt förhöjda triglycerider anses inte vara förenade med ökad risk för ateroskleros. Däremot är risken för **akut pankreatit** betydande, och detta är den främsta indikationen för behandling.

PATOFYSIOLOGI

Samma som vid *Sekundär hypertriglyceridemi* - *typ 2 diabetes*

SEKUNDÄR HYPERTRIGLYCERIDEMI - TYP 2 DIABETES

Hypertriglyceridemi kan vara en sekundär rubbning orsakat av insulinresistens. Detta brukar vara möjligt att identifiera då insulinresistens kommer ytterligare provsvar som flaggar för det.



PATOFYSIOLOGI

Typ 2 diabetes beror i hög grad på insulinresistens, och vid låga värden av insulin eller just insulinresistens ökar nivån av fria fettsyror i plasman. Den ökade mängden FFA rör sig till levern, där denna svarar med att börja producera VLDL i högre utsträckning. Vid höga nivåer av TRL (VLDL, IDL, CM och CMr) ökar även aktiviteten av enzymet **CETP**, vilket (enligt bilden till höger) utför ett utbyte av TAG till CE mellan VLDL och LDL respektive HDL → de annars mer kolesterolrika lipoproteinerna blir med **triglyceridrika**.

- **När LDL blir triglyceridrik** kommer dem att kunna brytas ned av olika lipaser i blodet (tar bort TAG) → small dense LDL skapas. Dessa partiklar har varken mycket kolesterol eller TAG → LDLC är lågt, men **fraktionen av LDL-partiklar** är superhögt!
- **När HDL blir triglyceridrik** kommer dem också att brytas ned i större utsträckning genom lipaser → utsöndras via njurarna.

Insulin brukar i normalfallet minska TAG-nivåerna, vilket görs genom minskad syntes och accelererad metabolism. Detta då den primära energikällan är glukos, men på grund av insulinresistensen kan inte tas upp i

cellerna i tillräcklig utsträckning (minskad uttryck av glukos-kanaler). Insulinresistensen kommer dessutom uppreglera MTTP i levercellerna så att ännu mer VLDL bildas.

OBS! Diabetes typ 2 leder fram till en sekundär dyslipidemi (uppkommer pga diabetes). Denna typ av dyslipidemi (den primära rubbningen) karakteriseras av en TRL- och TAG-rubbning (trots att kolesterol kan vara högt) → ex. hypertriglyceridemi (HTG). Man vill alltså ta tester för att bekräfta höga TAG nivåer. Sekundärt får man kvalitativa förändringar av LDL-partiklar (bildas small dense) och en sänkt HDL-partikelkoncentration. (lite upprepat vad som står men Siri behövde det).

TYPISKA PROVSVAR - HYPERTRIGLYCERIDEMI

Fenotypiskt ses alltid en kraftig stegring av triglycerider (TG), men även kolesterol (TC) kan i **vissa fall** öka. Trots låga värden av både HDLC och LDLC kan alltså TC vara högt, och detta beror i första hand i dessa lägen på den höga koncentration av VLDL (kolesterol är en viktig byggsten i dessa lipoproteiner → ökad syntes).

- **Höga TAG-nivåer** - Det mest typiska och viktigaste kännetecknet → **högt RemC**.
- **Lågt HDLC** - På grund av att HDL tar upp mer TAG, genom utbyte av kolesterolestrar leder det till att mängden kolesterol i HDL-partiklarna minskar.
- **OBS!** En annan viktig kännedom är att koncentrationen av LDL-partiklar kan vara förhöjd (pga ökad mängd VLDL), trots att LDLC är lågt. LDL-partiklarna innehåller högre nivåer av TAG, och därmed lägre nivåer kolesterol.
- **Höjda nivåer ApoCIII** - Vid överproduktion av ApoCIII-innehållande TRLs ökar hämningen av LPL → mer lipider i blodet. Även receptorer såsom LDLR, LRP1 samt HSPG kommer hämmas i större utsträckning.

Kort sammanfattat så är förekomsten av triglyceridrika partiklar i blodet för hög, vilket både beror på att de tillverkas i förstor grad samt att nedbrytningen/utsöndringen är för dålig. I ett försök att kompensera detta förändras lipidsammansättningen i TRL, LDL och HDL → bildning av sdLDL. Dessa partiklar är kolesterolfattiga och elaka. Ett LDL-värde kan därav vara **missvisande**, medan ett ApoB-värde anger det exakta antalet "elaka"-partiklar i blodet. ★

TYPISKA PROVSVAR - DIABETES

- **HbA1c** - Ett mått på hur blodsockret har legat under en längre tid. Ett högt värde här tyder i många fall på obehandlad eller slarvigt behandlad diabetes.
- **fP-Glukos** - Ett mått på blodsockret i fasta.

KOMBINERAD HYPERLIPIDEMI

Är en **polygen** sjukdom, vilket innebär att det är flera genetiska anlag som samverkar med livsstilsfaktorer som ihop orsakar högre nivåer av BÅDE kolesterol och triglycerider. Sekundära faktorer, utöver de primära genetiska anlagen, inkluderar bukfetma, diabetes typ 2 och fysisk inaktivitet.

PATOFYSIOLOGI

Mekanismerna bakom kombinerad hyperlipidemi är även dessa sannolikt en kombination mellan ökad LDL-koncentration på grund av reducerat uttryck av LDLR (pga tar in LDL i stor utsträckning) samt ökad VLDL-koncentration på grund av ökad produktion och/eller minskad clearance.

TYPISKA PROSVAR

- **Högt kolesterol** - Non-HDL-kolesterol är högt
- **Höga triglycerider**
- **Högt ApoB** - Så fort det bildas en ökad mängd LDL-partiklar, så kommer även mängden ApoB att stiga.

FAMILJÄR KOMBINERAD HYPERLIPIDEMI (FCH)

Om lipidrubbingen och tidigt debuterande ASCVD även finns hos andra familjemedlemmar brukar man tala om **familjär kombinerad hyperlipidemi (FCH)**. Det kluriga med denna lipidrubbing är att fenotypen kan variera avsevärt, både hos en och samma individ samt inom en och samma familj. Lipidbilden kan skifta mellan kombinerad hyperlipidemi, HTG, hyperkolesterolemi och förhållandevis normala lipider. Med detta i åtanke får man en ökad förståelse för sekundära faktorerers påverkan (livsstil).

HYPERKOLESTEROLEMIER

En fenotypisk lipidrubbing med högt kolesterol (> 5), till följd av en kraftig LDLC-stegring. Denna LDLC-stegring speglar i praktiken en förhöjd koncentration LDL-partiklar. Normalt HDLC indikerar normal koncentration av HDL och ett RemC under 0.8 mmol/l innebär en helt normal koncentration av TRL. Av de tre lipoproteinfraktionerna tenderar endast LDL att vara det avvikande. Att dessa höga koncentrationer av LDL uppstår beror i praktiken alltid på en nedsatt receptormedierad endocytos → reducerad clearance av LDL-partiklar från cirkulationen via LDLR.

TYPISKA PROSVAR

- **Högt LDLC**
- **Normalt RemC** - I och med att det är högt LDLC
- **Högt kolesterol**
- **Högt ApoB**

FAMILJÄR HYPERKOLESTEROLEMI (FH)

Denna sjukdom nedärvs **autosomalt dominant** och karakteriseras av kraftigt förhöjt LDL-kolesterol i blodet redan vid födseln. Hos en majoritet av patienterna finner man en patogen variant (mutation) i någon av de gener som kodar för LDL-receptorn (LDLR), vilket därmed påverkar leverns upptag av LDL-partiklar. Denna sjukdom leder ofta till ett, i livet, tidigt tillstånd med ASCVD.

PATOFYSIOLOGI

Denna sjukdom är **monogen**, vilket innebär att den orsakas av en eller flera mutationer i en enda gen. Tre olika typer av mutationer har kunnat uppvisas vid heterozygot FH (HeFH), och dessa är:

- Loss-of-function-mutationer i LDLR
- Loss-of-function-mutationer i ApoB
- Gain-of-function-mutationer i PCSK9

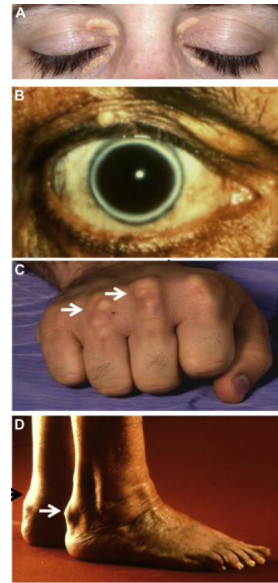
HeFH kännetecknas av ett LDL-kolesterol > 6 mmol/L. Homozygot FH (HoFH) är mycket sällsynt, och kännetecknas av LDL-kolesterol > 12 mmol/L och ett insjuknande redan innan vuxen ålder.

SYMPTOM

Senxantom (c, d) - Lipidinlagring i form av knutor på hälsenor och fingrarnas sträcksenor på handryggen. Dessa symtom uppstår vid höga nivåer av kolesterol, men förekommer väldigt sällan hos barn och unga vuxna. Detta symtom är dock det man kallar för patognomont, vilket innebär att ett visst symtom endast är associerat med en typ av sjukdom. I detta fall familjär hyperkolesterolemi.

Arcus corneae (b) - Vanligare symtom är det ovan nämnda, men mindre specifik för just FH. Arcus corneae är en hornhinn sjukdom som karakteriseras av avlagring i form av fosfolipider och kolesterol i hornhinnans bindväv.

Xantelasma (a) - Vanligt förekommande, men även detta väldigt ospecifikt. Detta är ett tillstånd med oregelbundet formade upphöjda gula fläckar innehållandes av fett i ögonlockshuden.



POLYGEN HYPERKOLESTEROLEMI

Vanlig polygen hyperkolesterolemi innebär att individen har en ansamling av flera LDLC-höjande genetiska varianter (vanligen SNPs), som var och en endast har en lite effekt men som sammantaget och vid interaktion med ofördelaktiga levnadsvanor kan resultera i en kraftig LDLC-stegring. Till skillnad från FH, där hyperkolesterolemi ses redan från födseln, brukar vanligen polygen hyperkolesterolemi debutera först i vuxen ålder (som ett resultat av sämre levnadsvanor).

SEKUNDÄR HYPERKOLESTEROLEMI

Sekundär hyperkolesterolemi uppkommer på grund av andra sjukdomar, läkemedel, anabola steroider eller extrema dieter. Med andra ord är det något annat som leder fram till högt kolesterol → sekundär hyperkolesterolemi.

ANDRA LIPIDRUBBNINGAR

FAMILJÄR HYPER-Lp(a)

Fenotypen kännetecknas av kraftigt förhöjt Lp(a). Förhöjd Lp(a)-koncentration beror i praktiken alltid på en ökad syntes av Lp(a)-partiklar, vilket i sin tur styrs av en ökad syntes av apo(a). Lp(a) påverkas inte särskilt mycket av kön, ålder, levnadsvanor och inte heller av de vanliga medicinerna → **höga nivåer av Lp(a) är alltså starkt genetiskt betingat**. Familjär hyper-Lp(a) är den helt dominerande orsaken till förhöjda Lp(a)-nivåer i blodet.

Vid ökade nivåer av Lp(a) i blodet ökar risken för hjärtinfarkt, stroke och aortastenosis. Detta beror på att Lp(a) är snarlikt plasminogen → minskade nivåer plasminogen i kroppen → minskad mängd plasmin → minskad nedbrytning av fibrin →

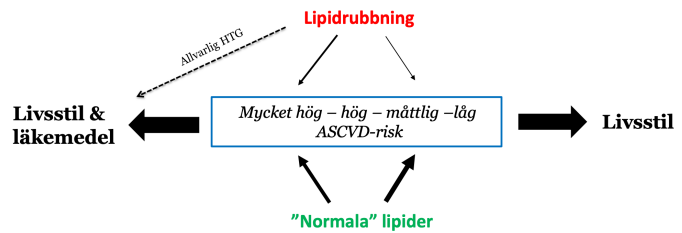
TYPISKA PROVSVAR

- Högt Lp(a)-värde

Trots att mängden Lp(a) ökar i blodet, kommer det ändå bara utgöra ungefär 25% av det totala antalet ApoB-lipoproteiner → ApoB-värdet förändras inte nämnvärt.

BEHANDLING AV LIPIDRUBBNINGAR

En viktig princip att förstå vad gäller lipidrubbningsbehandling är att det inte är själva lipidrubbningsen som bestämmer behandlingsprincipen, utan att **det är risken för ASCVD som vi vill behandla**. Om en lipidrubbing föreligger, trots att patienten inte lider någon hög ASCVD-risk i så försöker man förändra detta genom livsstilsförändringar. **Man gör en skattning av absolut ASCVD-risk** och tar därefter ställning till behandlingsmetod och intensitet. Det finns fyra riskgrupper för ASCVD (mycket hög → låg) och det är detta som i slutändan styr hur vi behandlar och vad vi behandlar. Desto större risk patienten lider för ASCVD, desto mer läkemedel sätts in.



- Vid hög eller mycket hög risk för ASCVD innefattar behandlingen ALLTID läkemedel i kombination med livsstilsinterventioner.
- Vid låg eller måttlig risk för ASCVD innefattar behandlingen ALLTID livsstilsinterventioner, men läkemedel övervägs.

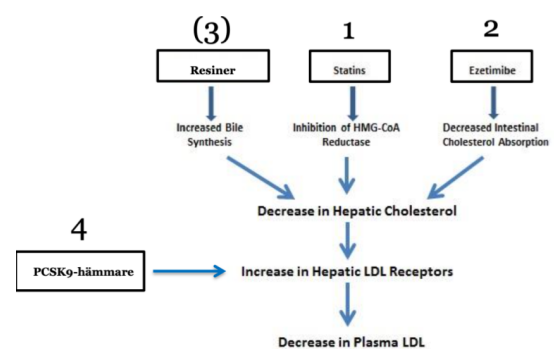
LIVSSTILSFÖRÄNDRING

Denna typ av åtgärd är väldigt viktig. Både för att livsstil är en riskfaktor för ASCVD, men även för att det i många fall är orsaken till att exempelvis en lipidrubbing uppstått. Livsstilsinterventioner används i alla lägen som behandling, men behöver inte alltid kombineras med läkemedel. Detta görs endast om patienten löper hög eller mycket hög risk för att drabbas av ASCVD.

Det finns flera typer av livsstilsinterventioner som kan ge goda resultat på lipidrubbingar. Till dessa hör bland annat regelbunden fysisk träning, tobaksfri, bibehållning av normalvikt och kloka matval. Goda levnadsvanor har alltid en central betydelse för att förhindra CVD och död.

LÄKEMEDELSBEHANDLING

En individs absoluta ASCVD-risk avgör vilken nytta individen skulle ha av preventiva insatser (läkemedel). Även komorbiditet (närvaro av en eller flera sjukdomar) och patientpreferenser har stor betydelse i beslut om prevention. Här nedan följer nu fyra stycken vanliga läkemedel som används vid lipidrubbingar, där alla resulterar i ökat uttryck av LDLR (dessa hör till K3s lärandemål).



Effekt via ökad LDLR-medierad endocytos

STATINER

Statiner är förstahands-medikament mot hyperkolesterolemi. Den huvudsakliga verkningsmekanismen för denna läkemedelsgrupp är att **hämna HMG-CoA-reduktas**, vilket är det hastighetsbegränsande enzymet i kolesterolsyntesen. Detta leder i sin tur till (1) sänkta intracellulära kolesterolnivåer → (2) aktivering av transkriptionsfaktorn SREBP2 → (3) ökad transkription av LDLR-genen.

Vid ökat uttryck av LDLR på hepatocyterna, kommer även endocytosen och nedbrytningen av LDL-partiklar. Detta leder i sin tur till att koncentrationen av både LDL-partiklar och LDLC i blodet minskar. Högpotenta statiner kan oftast reducera LDL-kolesterol med 50%. Alla statinläkemedel har -statin som suffix.

KOLESTEROLABSORPTIONSHÄMMARE (EZETIMIB)

Ezetimib är det enda registrerade kolesterolsabsorptions-läkemedlet och används när behandlingsmålet inte uppnås med enbart livsstilsinterventioner och statiner. Ezetimib ges då i första hand som en ytterligare lipidsänkare.

Ezetimib verkar i tunntarmen genom att blockera kolesteroltransportören **NPC1L1** i tarmepitelet → hämmar upptaget av kolesterol. Följden blir att hepatocyternas kolesterolnivåer sjunker, vilket i sin tur leder till uppreglering av LDLR i ett försök att upprätthålla kolesterolhomeostasen. På detta vis fås en ökad clearance av aterogena lipoproteiner från blodet, och LDL-kolesterol kan ytterligare sänkas med 15-20% utöver statineffekten.

PCSK9-hämmare

Om statin tillsammans med ezetimib inte räcker för att erhålla en tillräcklig LDL-kolesterolsänkning, kan ibland en tredje lipidsänkare sättas in. Detta läkemedel kallas för **PCSK9-hämmare**. PCSK9-hämmare är monoklonala antikroppar som genom specifik bindning till och hämning av PCSK9-proteinet kan reducera nedbrytningen av LDLR → ökat uttryck av LDLR på hepatocyternas yta. Denna behandlingsmetod kan erhålla, som tillägg till de två ovan nämnda effekterna, en ytterligare 50-70 % LDLC-sänkning.

RESINER - GALLSYRABINDANDE LÄKEMEDEL

Ytterligare komplement som idag inte används i sådan stor utsträckning. Detta läkemedel binder gallsyror i tunntarmen, och bryter på så vis deras enterohepatiska kretslopp genom att förhindra reabsorption → elimineras via avföringen. Den ökade gallsyrautsöndringen leder till en kompensatorisk gallsyrasyntes i levern, vilket ställer högre krav på kolesterolnedbrytningen. Följden av detta blir även här ett ökat uttryck av LDLR → minskat antal LDL-partiklar i blodet.

NYTTA MED LDL-SÄNKANDE BEHANDLING

För varje 1 mmol/L LDLC-sänkning så får man väldigt mycket lägre risk att drabbas av **stora ogynnsamma kardiovaskulära händelser (MACE)**. Denna riskminskning gäller för varje år som behandling pågår (kumulativt). En LDL-sänkning leder även till större förekomst av de goda, antiinflammatoriska cellerna som T-reg-celler, Th2 och M2-makrofager.

AKUTA KORONARA SYNDROM

Patienter kan röra sig mellan akuta och kroniska koronara syndrom då det inte finns några vattentäta skillnader.

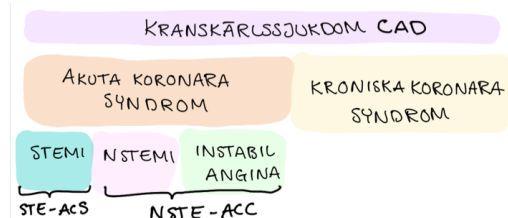
BEGREPP, DEFINITIONER OCH KLASSIFIKATIONER★

Sjukdom	Beskrivning
Kranskärslssjukdom (CAD)	Strukturella/funktionella förändringar i hjärtats stora eller små kärl. Främst orsakade av ateroskleros. Viktigaste orsaken till myokardischemi

Akuta koronara syndrom (ACS)	Brett spektrum av tillstånd med gemensamma nämnaren akut myokardiskemi. Innefattar både hjärtinfarkt och instabil angina.
Kroniska koronara syndrom (CCS)	Brett spektrum av tillstånd, där den gemensamma nämnaren är kranskärlssjukdom i stabilt skede (inte ACS). Kan både vara symtomatisk eller asymtomatisk (ger inga symtom).
Stabil CAD	Det tidigare namnet för CCS, men borttaget då "stabil" känns missvisande då det ökar risken för hjärtinfarkt och död.
Obstruktiv CAD	En eller flera hemodynamiskt signifikanta stenoser i ett eller flera epikardiella kranskärl, orsakade av aterosklerotiska plack som kan förklara uppkomst av myokardiskemi. De aterosklerotiska stenoserna är oftast fokala (lokaliserade), men ibland kan det även vara mer diffus (långsträckt) ateroskleros som orsakar nedsatt blodflöde.
Ischemi med non-obstruktiv CAD (INOCA)	Inga hemodynamiskt (förhindrar blodflödet) signifikanta stenoser i de epikardiella kranskärlen som kan förklara uppkomst av myokardiskemi. Ischemi kan även orsakas av. - Vasospasm i ett epikardiellt kranskärl (vasospasm angina) - Småkärlssjukdom (mikrovaskulär angina)
Myokardiskemi	Syrebrist i myokardiet pga obalans mellan tillgång och efterfrågan. Ischemi är reversibelt jämfört med hjärtinfarkt.
Myokardskada	Irreversibel skada samt död av kardiomyocyter. Kan detekteras genom myokardskademarkörer Troponin T och I. Akut eller kronisk.
Akut hjärtinfarkt	Akut myokardskada pga allvarlig akut myokardiskemi

Akut hjärtinfarkt kan antingen vara en STEMI eller en NSTEMI som skiljer sig lite emellan som vi går igenom nedan. Instabil angina klassas **INTE** som en infarkt.

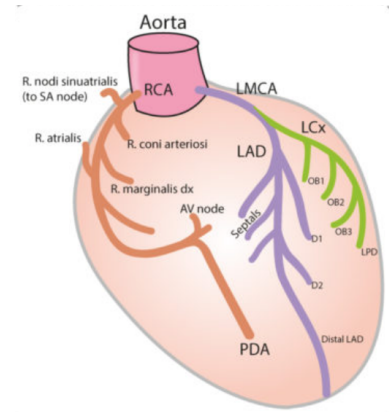
ACS delar man därefter in i STE-ACS eller NSTE-ACS, vilket står för ST-elevation och syftar på en höjning av ST-intervallet i ett EKG. STE är en mer allvarlig ischemi. NSTEMI är ju en infarkt precis som STEMI men klumpas ändå ihop med instabil angina i NSTE, detta beror på dess patofysiologi som vi återkommer till. Innan man kan bekräfta en infarkt genom troponin-prover så kallas det STE-ACS då alla transmurala ischemier ger ST-höjningar.



PATOFYSIOLOGI

Snabb påminnelse som hur blodförsörjningen ser ut av myokardiet.

Kranskärlen har till uppgift att försörja hjärtmuskulaturen. Dessa utgår ifrån aortan och bildar A. Coronaria dx och sin och ligger i fåror (sulcus) utanpå hjärtat. Kranskärlen är de första avgångarna från aortan, detta brukar vara en luring på tentor då man oftast tror att det är: (1) Truncus brachiocephalicus (2) A. Carotis communis sin. (3) a. subclavia sin.



Arteria Coronaria sinistra LCA

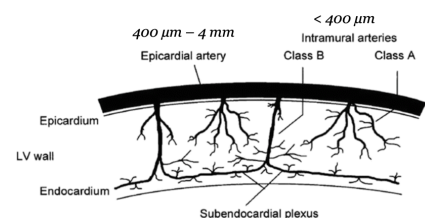
- Försörjer ventriculus sin och vänster förmak. Och ventrala delen av septum interventriculare.
- Delar sig i ramus interventricularis anterior (**LAD**) som löper på framsidan anterior
- Ramus circumflexus (**RCx / LCx**) cirkulerar runt om vänstersidan.

Arteria Coronaria Dextra (RCA)

- Försörjer ventriculus dx samt höger förmak, dorsala delar av septum interventriculare, liten del av hjärtats retledningssystem samt klaffarna i hjärtat (papillarmuskulerna)
- Slutar i en stor gren kallas ramus interventricularis posterior (**PDA**).
- Kan exempelvis få AV-block på grund av blockering i RCA.

UPPBYGGNADEN AV MYOKARDCIRKULATIONEN

Kranskärlen är så kallade **epikardiella kärl**, vilket innebär att de hittas belägna ovanpå myokardiet. Från dessa kranskärlen löper sedan små artärer och arterioler in i myokardiet (intramurala artärer). Dessa kärl benämns olika utifrån vart i myokardiet de försörjer, där de **subepikardiella kärlen** (klass A i bilden) försörjer de yttre delarna av myokardiet och de **subendokardiella kärlen** (klass B i bilden) försörjer de inre delarna av myokardiet.

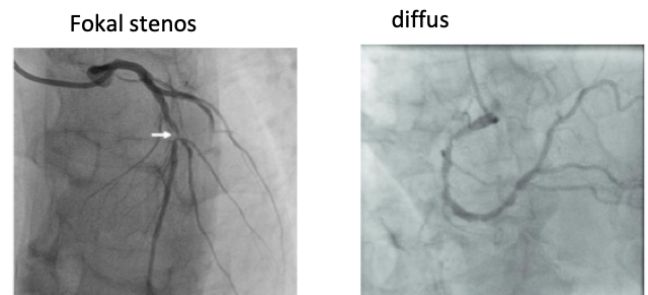


VAD HÄNDER I KRANSKÄRLET VID ACS? ★

Kranskärlen drabbas ofta av ateroskleros där en mängd riskfaktorer verkar systemiskt, dvs på hela omloppet. Trots det kommer aterosklerosen inte vara jämt fördelad. Som tidigare nämnt drabbas vissa segment mer än andra, ex bifurkationen eller inre kurvaturer.

- **Fokal CAD** → välavgränsade och tydligt plac
- **Diffus CAD** → utbredda och långsträckta

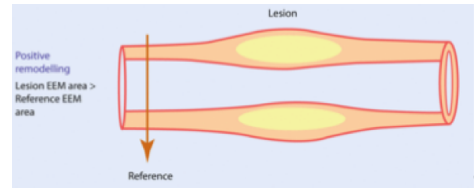
Aterosklerosa plac är inte irreversibla och kan därmed under inverkan av risk- och friskfaktorer samt behandlingar förändra sin **morfologi, storlek och stenosgrad**.



Tidig tillväxt av plac kan ske genom positiv eller negativ remodelering:

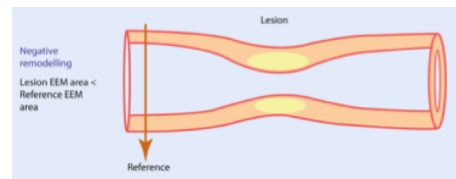
Positiv remodellering

- Kranskärllet expanderar utåt. **Lumendiameter** och **area** kan därmed förbli opåverkade → till en viss gräns.
- När plackets area upptar mer än 40% av kärlets area (lumen + vägg) kan kärlet inte expandera ytterligare → fortsatt placktillväxt resulterar i allt tätare och **mer flödesbegränsande stenosis**.
- Kopplat till större och mer avancerade plack som ofta **rupturerar**. Innan ruptur orsakar de oftast ingen flödesbegränsande stenosis.



Negativ remodellering

- Placket växer inåt och påverkar redan i tidigt skede lumen → hemodynamiskt signifikant stenosis.
- Stabil CAD och har lägre risk för ruptur.



Vid en ruptur eller erosion av plack så kommer, som tidigare nämnt, primär hemostas och koagulation att aktiveras med hög risk för trombosbildning. Om tromben ockluderar hela kranskärlens lumen klassas det som en STE-ACS. Alternativt ger det en tät stenosis som klassas som en NSTEMI-ACS.

Däremot har kroppen ett skyddssystem i form av antitrombotiska och fibrinolytiska system som motverkar eller begränsar trombosbildningen → **tyst ruptur** som ej ger symptom.

VAD GÖR MAN VID ACS? ★

Beroende på om det är en akut STE eller subakut NSTEMI görs en **coronarangiografi** för att identifiera ocklusioner/stenoser samt **åtgärda** dem med reperfusion (öppning av totalockluderat kärl) eller revaskulering. Detta görs genom PCI (ballongvidgning) eller CABG (kranskärlsoperation/bypass).

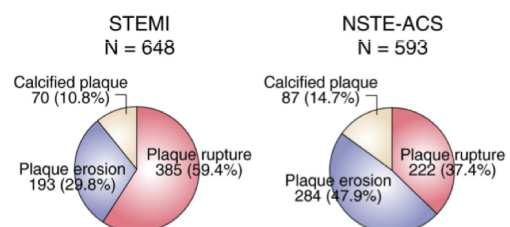
Därmed finner man den **infarkt-relaterade artären (IRA)** samt det skyldiga placket till rupturer, **culprit lesion**.

Hos ca 5% av de som drabbas av hjärtinfarkt har inga förträngningar → kallas MINOCA

VILKA PLACK ÄR FARLIGA? ★

Väldigt svårt att avgöra, hade vi vetat exakt hade man kunnat åtgärda dem innan de blev farliga. Men rent krasst beror det framförallt på 4 faktorer;

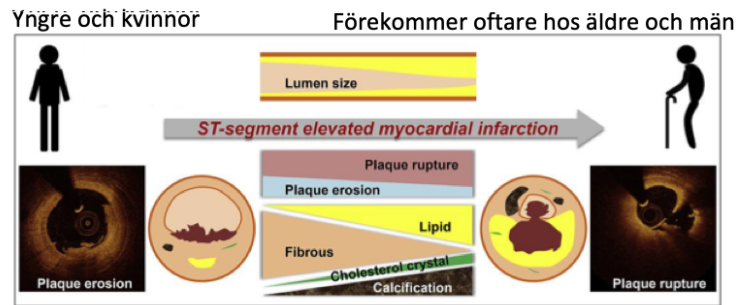
1. **Plack morfologi** - stabila eller instabila avancerade



2. **Stenosgrad** - Ju tätare stenosis, desto större risk för ruptur.

3. **Lokalisation** - Exempelvis, en infarkt på bakväggen än framväggen då en infarkt i framväggen ofta ger hjärtsvikt i efterhand.

4. **Försörjningsområde (area at risk)** - Kopplat till lokalisation → Sitter de proximalt i en huvudstam av kranskärlen är det "rullgardinen ned" då det är sådan stor area at risk. Längre ned i ex LAD är det ett mindre område som påverkas.



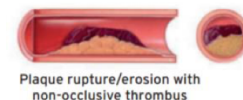
PATOFYSIOLOGI

TYP 1 ★

De vanliga hjärtinfarktarna är typ 1 infarkter. Dessa beror på en erosion eller ruptur som leder till en **trombbildning**.

- Total ockluderande → STEMI
- Icke ockluderande → NSTEMI

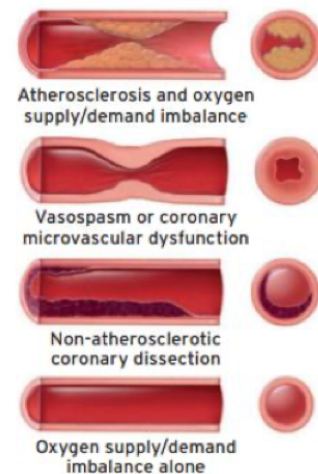
Finns självklart undantag där kollateraler bildats vilket leder till att en totalokklusion kan ske utan att ge skada.



TYP 2 ★

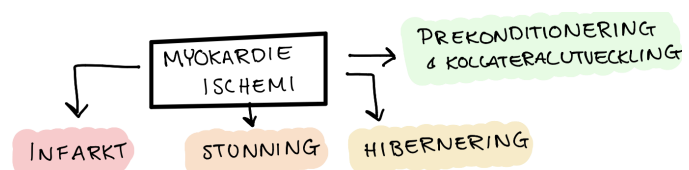
Typ två är betydligt ovanligare och närmast enbart NSTEMI-ACS som står för dessa. Kan bero på följande

1. **Ateroskleros** - En tät stenosis som funnit under lång tid. Ger kärlkramp som vid vissa situationer bildar ischemi
2. **Vasospasm** - En spasm som inte ger med sig. Vid för lång ischemi kan celler börja dö
3. **Dissektion** - En separation mellan lagren i tunica media så kärlet blockeras (inte fler celler, bara större avstånd mellan celler → kärlväggen expanderar).
4. **Tillgång/efterfrågan på syre i obalans** - Snabb hjärtklappning, Hb-fall eller dålig syreförsörjning. Oftast inte lika allvarlig ischemi



VAD HÄNDER I MYOKARDIET ★

Slutsatsen är att infarkt och stuning sker i högre utsträckning vid akut ischemi.



Infarkt - förlängd och allvarlig ischemi (mer än 20 min) som föranleder en irreversibel skada varvid cellerna dör. Denna typ av ischemi kan beskrivas som en **total ischemi**.

- Totala infarktskadan = ischemiskada + reperfusionsskada

Stunning - Om spasmen eller blockaden släpper inom 20 minuter sker reperfusion innan nekros infaller.

Reversibel skada som "chockar" cellerna → dess

jonkanaler fungerar, men inte deras

kontraktionsförmåga. De blir med andra ord helt stilla

för att spara på sitt syre. Detta tar några dagar/veckor

att återställa, trots reperfusion. Även vid icke-infarkter kan man få en sämre rörelse av myokardiet kortvarigt,

vilket kan ses genom ekokardiografi

"Boxaren som får ett slag, men piggnar till av sig själv om han får återhämta sig".

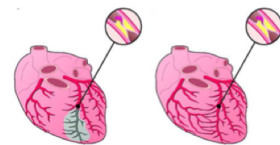


Hibernering och prekonditionerna är slutsatsen att det sker i högre utsträckning vid kronisk ischemi

Hibernering - Vid ett kroniskt lågt flöde kan det ske en metabolisk adaptation (anpassar sig genom att få försämrad funktion). Vid revaskulering kan funktion eventuellt återfås efter några veckor/månader så den kontraktile apparaten hinner återhämta sig. Denna mekanism tar vid vid mer kritisk ischemi jämfört med ischemisk prekonditionering. När blod tillförs kommer cellerna direkt att ställa om igen.

"Björnen som går i ide och vaknar först när det blir varmt igen".

Ischemisk prekonditionering och kollateralutveckling - Vid långvarig ischemi sker anpassningar i myokardiet så att det klarar förutsättningarna bättre. Ischemin tolereras helt enkelt längre innan cellerna dör och man får en fördröjd infarcering. Dessutom kan kollateralbildning ske som leder till fördröjd infarcering samt eller minskad infarktstorlek. Patienter som haft kärlkramp innan de får en hjärtinfarkt klarar sig oftast bättre.

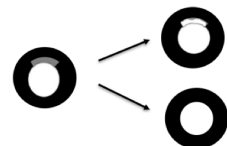


STE/NSTE OCH INFARKTER★

STE-ACS → plackruptur eller erosion med ockluderande trombos → myokardischemi → celldöden rör sig som en våg, subendokardiellt tills det är transmuralt. Efter 6 timmar är hela area at risk infarscherat (det vita på bilden) . Både ischemi och reperfusionen står för den totala skadan. → 3 första timmarna är viktigast.



NSTE-ACS → plackruptur eller erosion med icke ockluderande trombos → myokardischemi subendokardiell → allvarlighetsgrad beror på duration, prekonditionering, kollateraler → kan ge upphov till subendokardiell infarkt eller ingen infarkt alls. Ischemiskadan svarar för nästan hela skadan.



HUR STOR BLIR SKADAN? ★

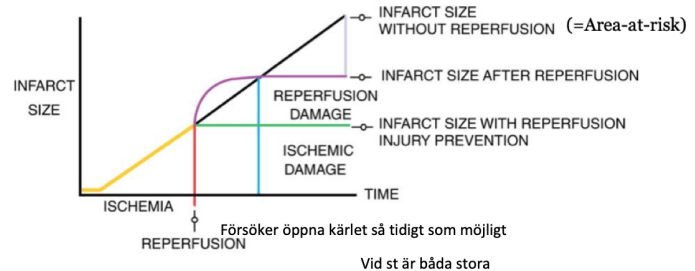
Bilden visar att skadan blir större även efter reperfusion. Detta beror på en reperfusionsskada:

Vid ischemi kommer ATP-produktionen att gå ned (pga. syrebrist → kan inte driva elektrontransportkedjan), vilket i sin tur kommer leda till att Ca^{2+} börjar ackumuleras intracellulärt. Vid reperfusion stiger ATP-nivåerna

snabbt, vilket leder till en hyperkontraktion av myocyter (pga. skyhöga Ca^{2+} -nivåer intracellulärt som binder in till troponin C) → membranskada och celledöd. Detta beskrivs även som **reperfusionsskadan**.

Under ischemifasen kommer även laktat att börja bildas i högre utsträckning i cellen → pH sjunker. Det låga pH kommer i sin tur att stänga de stora MPTP-porer som finns belägna i mitokondrierna, trots att de ökande mängderna ROS och Ca^{2+} försöker öppna dem. Vid reperfusion stabiliseras pH snabbt, vilket även leder till att inhiberingen av MPTP-porerna försvinner. På grund av de ackumulerade höga nivåerna av ROS och Ca^{2+} i cellerna då kommer MPTP-porerna att öppnas i för hög utsträckning → cytochrom C (från ETC) läcker ut i hög utsträckning → ej fungerade ETC samt bildning av apoptosom (inducerar apoptos) → celledöd. Detta är således också en typ av **reperfusionsskada**.

- **Pyroptos** = En typ av programmerad celledöd associerad med infektion och orsakad av intracellulära patogener.
- **Nekroptos** = reglerad celledöd initierad genom störningar av extracellulär eller intracellulär homeostas som utlöser en specifik celledödsväg



Total infarktsskada = ischemiskada + reperfusionsskada

- **Apoptos** = kontrollerat sätt att begå självmord utan att skada sin omgivning

Om ingen reperfusion sker kommer dock hela area at risk att skadas.

TIMI

TIMI är ett poängsystem som graderar det koronara blodflödet vid reperfusion.

- **TIMI 0** - Totalokklusion, vilket innebär att inget blod flödar → PCI.
- **TIMI 1-2** - Efter eliminerad okklusion återfås blodflöde, men långsamt sådant. Detta kan vara ett tecken på stopp i de mindre kärlen, till följd av reperfusionen (en typ av skada)
- **TIMI 3** - Normalt flöde återfås.

DIAGNOSTIK VID ACS: KLINISK BILD★

SYMPTOM VID ACS

Den kliniska presentationen vid första sjukvårdskontakten kan vara allt ifrån en besvärsfri individ som läser tidningen i väntrummet, till en person med hjärtstopp.

Symptom:

- **Smärta/tryck/obehag i bröstet**
- Med eller utan utstrålning (**referred pain**) till armar, käke, rygg eller epigastrium
 - Beror på att när man får afferenta signaler (via n. phrenicus) om smärta från hjärtat har man svårt att placera var smärtan kommer ifrån → därav kan man uppleva att smärtan kommer ifrån ett annat område som innerveras av en nerv som utgår från samma spinalnerv → tillhör alltså samma dermatom. Refererad smärta beror på att smärtställets och skadans nociceptoriska aktivitet sammanstrålar i ryggmärgen och förväxlas.

- Diffusa **allmänsymtom** som illamående, kräkningar, oro, svimningskänsla → ffa äldre.
- Ihållande eller intermittenta
- Ofta en period av **eskalerande symtom** under en/några dagar.
- Ibland inga symptom alls, men EKG/ultraljud kan ställa diagnos i efterhand.

Ibland misstolkas patient och även sjukvård de akuta symtomen varvid diagnos ställs först i efterhand.

Status

- **Svårt att fastställa att det är ACS det handlar om utifrån statusfynd.**

DIAGNOSTIK - EKG★

MÅSTE KOMMA IHÅG ATT ST-FÖRÄNDRINGAR BEROR PÅ ISCHEMI OCH INTE INFARKT!!!

Resultatet av ischemi under **för lång tid** blir en infarkt.

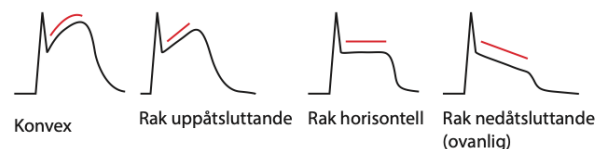
- Patologiska Q-vågor är däremot en indikation på genomgången infarkt.

EKG MED PERSISTERANDE ST-HÖJNING

ST-höjning indikerar enbart en **transmural ischemi**. Läs mer i EKG kompendiet

Vid ihållande (20 min) **ST-höjning** i minst två intilliggande avledningar;

- V2-V3 → höjningen större än 2,5 mm hos män under 40 år. 2mm hos män över 40 samt 1,5 mm hos kvinnor
- Ofta kan man observera högtoppiga T-vågor
- Övriga avledningar → höjningen större än 1 mm.
- Detta gäller i frånvaro av vänsterkammahypertrofi, skänkelblock samt kammarstimulerad pacemakerrytm.



Övriga EKG-förändringar som tillsammans med symtom på akut myokardischemi handläggs som STE-ACE när;

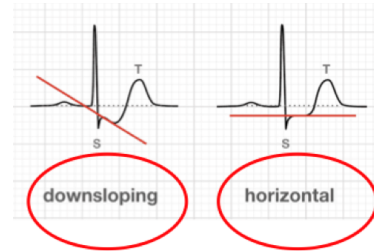
- **Reciprok ST sänkning i V1-V3.** Detta innebär ofta att vi har en ST-höjning i V7-V9 (extra elektroder på ryggen) → posterior STEMI pga LCx-okklusion
- **De Winters tecken** → ST-sänkning med uppåtsluttande ST-sträcka representerar akut ischemi. Orsakas av akut okklusion i LAD. Ser symmetriska positiva T-vågor.

De Winters tecken



EKG MED ST-SÄNKNINGAR/ICKE-PERSISTERANDE ST-HÖJNINGAR

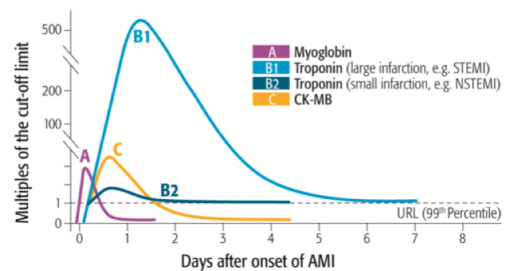
När vi istället tittar på EKGn utan persisterande ST-höjningar, kan vi istället hitta ST-sänkningar. Detta indikerar en NSTEMI. Mekanismen bakom en ST-sänkning är inte riktigt klarlagd. Dock vid hängematteformer klassas den som ospecifik och misstänks då vara läkemedelsinducerad. ST-sänkningar kan också uppkomma vid VK och HK-hypertrofi - därav är det viktigt att veta med vilka symtom patienten söker vård. Lungproblem? Förmodligen HK-hypertrofi. Bröstsmärta? Reciproka ST-sänkningar. Läs mer detaljerat i EKG-kompendiet - om vilka avdelningar osv som gäller.



MYOKARDSKADEMARKÖRER★

Det kommer komma en föreläsning om biomarkörer framöver, men lite kort rörande just ACS.

Troponin T och I är mycket specifika för myokardskada. En skada innebär **inte direkt att det är en ACS**, utan det kan röra sig om hjärtmuskelinflammation eller ett kraftigt slag mot hjärtat. Myokardskademarkörerna avslöjar **inte** orsaken/mekanismen bakom skadan.



Nya analysmetoder är mycket känsliga och mycket små skador kan detekteras med hög sensitivitet och specificitet. Det man tittar efter vid analys av värdena är att det finns dynamik i provsvaren. Ligger dem konstanta så pratar vi om en kronisk skada. Se bild för hur B1 rör sig.

När troponin T och I påvisar akut myokardskada behöver de därför tolkas i sitt sammanhang (riskfaktorer, symtom, EKG mm) för att avgöra om det är en hjärtinfarkt typ 1 eller 2 eller en annan diagnos.

DIAGNOS AKUT HJÄRTINFARKT★

	STEMI	NSTEMI	Instabil angina
Klinisk bild	Bröstsmärta dominerande symtom. Statusfynd ospecifika.	Bröstsmärta dominerande symtom. Statusfynd ospecifika.	Bröstsmärta dominerande symtom. Statusfynd ospecifika.
Troponin T/I	++	+	-
Akut EKG	ST-höjning (persisterande)*	ST-sänkning, T-negativ, normal, (övergående ST-höjning)	ST-sänkning, T-negativ, normal, (övergående ST-höjning)
Patofysiologi	Typ 1: plack + ruptur/erosion + trombos → ocklusion (total eller nästan total) i kranskärl (Typ 2)	Typ 1: plack + ruptur/erosion + trombos → icke-totalockluderat, tät stenoserat kranskärl Typ 2: supply-demand mismatch	Typ 1: plack + ruptur/erosion + trombos → icke-totalockluderat, tät stenoserat kranskärl Typ 2: supply-demand mismatch
Utbredning ischemi	Transmural	Subendokardiell	Subendokardiell
Utbredning infarkt	Subendokardiellt --- transmuralt	Subendokardiellt	Ingen infarkt!
Post-Infarkt EKG	Q-våg eller Icke-Q-våg	Icke-Q-våg (Q-våg)	Ingen infarkt!

När man ska diagnostisera en akut hjärtinfarkt, dvs STEMI + NSTEMI, utgår man ifrån de tre översta kriterierna. För att man skall kunna diagnostisera akut hjärtinfarkt gäller följande;

1. **Stigande/sjunkande myokardmarkörer** (troponin T eller I) med minst ett värde över den 99:e percentilen. Man tittar alltså efter *dynamik* i grafen över troponin värdena
2. **Därefter måste minst ett av följande stämma in**
 - a. Symtom på akut myokardischemi
 - b. Nya EKG-förändringar
 - c. Utveckling av patologiska Q-vågor på EKG
 - d. Bilddiagnostik som visar förlust av viabelt myokard eller ny regional väggrörelsestörning
 - e. Coronar trombos vid coronarangiografi eller obduktion
3. **Vilket typ av hjärtinfarkt?**
 - a. Typ 1 → plackruptu/erosion + trombos
 - b. Typ 2 → supply-demand mismatch

Observera att NSTEMI och instabil angina är samma sak tills det blir en infarkt, dvs efter 20 minuter då celldöd inträffar.

DIAGNOS INSTABIL ANGINA ★

Att diagnostisera instabil angina är svårare än akut hjärtinfarkt. Rent generellt gäller det att besvären är desamma som NSTEMI fast **utan akut myokardinfarkt**. Oftast har man symtom som om det vore en NSTEMI men att när man därefter tar ett EKG (under besvärsfrihet) i allmänhet inte visar tecken på akut myokardischemi. Därav kommer diagnosen i praktiken i stor del baseras på anamnesen. Tydliga tecken är;

1. **Viloangina** - anginös bröstsmärta som kommer i vila och har längre duration (10-20 min).
 - a. Dessutom lättutlöst effortangina
2. **Nydebuterad angina** - debut (mindre än 2 månader) av angina vid lätt-måttlig ansträngning

3. **Crescendoangina** - tidigare stabil angina som gradvis ökat i intensitet, duration och/eller blivit mer lättutlöst under en kort tidsperiod (under två månader)

OBS! Bröstmärta som bara kommer i vila men aldrig vid fysisk/psykisk ansträngning bör föra tankarna till spasmangina eller icke-kardiell bröstmärta.

Effortangina - säger bara att smärtan kommer vid fysisk eller psykisk ansträngning.

- nyuppkommet och utlöses lätt
- från ingen angina alls till att ganska lätt
- eller från stabil effortangina till mer lättutlöst

Effortangina som är ter sig likadant under 2 månaders tid eller mer klassas som en stabil angina (kroniskt) medans en effortangina som tilltar i styrka eller förändras klassas som instabil angina.

PRINCIPER FÖR UTREDNING OCH BEHANDLING

Anledningen till att det är viktigt att dela upp STE-ACS och NSTEMI-ACS är för att det styr den **akuta utredningen** och **behandlingen**. Eftersom en total ocklusion i ett kranskärl kan få mycket allvarliga konsekvenser är det mycket viktigt att alla kliniskt verksamma läkare skyndsamt kan identifiera STE-ACS. Den mest avgörande faktorn är **TIDEN** från ocklusion till reperfusion → varje minut räknas. Vid NSTEMI-ACS är tiden sällan lika kritisk men man får inte glömma att STE-ACS-ekvivalenter kan "gömma sig" i denna grupp (genom reciproka ST-sänkningar).

Gemensamt för STE och NSTEMI är att vid ACS-symtom görs följande:

1. RING 112 vid **ACS-symtom**
2. **EKG** tas utan fördröjning i patientens hem eller ambulans för att finna persisterande ST-höjning eller ekvivalent
3. **Prehospital behandling** i form av trombocythämning per os (ASA, P2Y12-hämmare), morfinpreparat i.v., nitroglycerin sublinguallt ev syrgas.

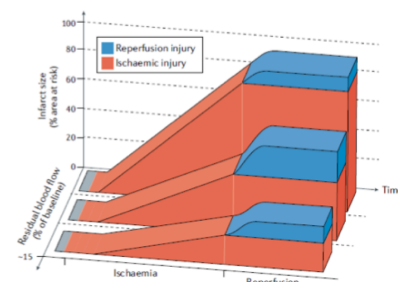
STE-ACS ★

Utifrån EKG och symptom kan STE-ACS identifieras prehospitalt. Därefter är prio 1 att omgående avbryta den allvarliga ischemin genom reperfusion. Man brukar säga **"time is muscle"** där de tre första timmarna har störst betydelse. *Den totala ischemitiden klassas som Symtom-till-perfusionsbehandlingstid.* Reperfusionens skadan har idag ingen etablerad behandling för att begränsas.

Första handsval - akut PCI. Skall göras inom ca 2h från EKG. Culprit lesion (det ansvariga placket som ex. har rupturerat) åtgärdas med ballongvidgning och stentning. Adjuvant ges heparin och ev ytterligare trombocythämmare i.v.

Andrahandsval - Fibrinolys med tPA-baserade läkemedel

CABG är ovanligt men kan bli aktuellt vid kvarstående besvär.



NSTE-ACS★

NSTE-ACS är sällan i behov av primär/akut koronarangiografi och PCI

- *OBS! ST-sänkningar kan vara STEMI-ekvivalent såsom vid ex LCx-okklusion (RCX)*

Däremot brukar man genomföra en **tidig koronarangiografi** inom 24 timmar på hjärtintensivavdelningen.

Ytterligare **medicinsk stabilisering** i form av betablockerare i.v eller per os, samt antikoagulantia. Ofta sker en revaskulering med ;

1. **PCI**
2. **CABG (coronary artery bypass grafting)**
 - a. Om en eller flera stenoser är >50% och FFR <0.8 (kvoten mellan trycket mellan distala epikardiella kärlen och aorta)
 - b. Ffa vid komplexa och/eller långsträckta stenoser.
 - c. Särskilt vid diabetes mellitus

Därefter följer polikliniska uppföljningen med rehabilitering, sekundär-prevention och kompletterande utredningar. Detta mycket snarlikt som för STE-ACS.

KOMPLIKATIONER VID HJÄRTINFARKT ★

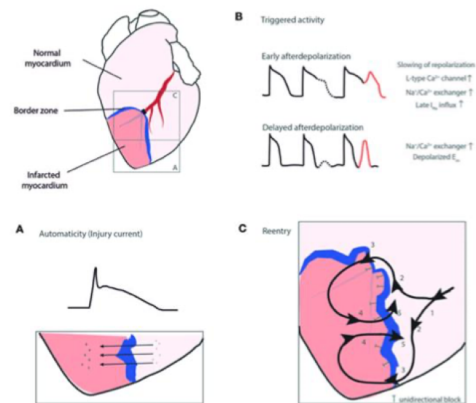
Risken för akuta, subakuta och långsiktiga komplikationer beror på

1. Komorbiditet (inklusive tidigare hjärtsjukdom)
2. Hjärtinfarktens storlek (utbredning, transmuralitet) och lokalisation. Avgörs genom
 - a. **Ekokardiografi eller CMR om tillgängligt**
 - b. EKG
 - c. (Troponin T/I)

HJÄRTINFARKT KAN LEDA TILL ★:

- **Nedsatt kontraktilitet** - undersöks genom *ekokardiografi*. Kan leda till Akut Hjärtsvikt, kronisk hjärtsvikt och kardiogen chock. Tittar efter akinetik och samt väggförtjockelse.
- **Mekaniska komplikationer** - undersöks genom *ekokardiografi eller CMR om tillgängligt*. Kan leda till papillarmuskelruptur som mede till akut-mitralisinsufficiens. Ventrieklväggruptur kan via septum leda till akut infarkt eller via fria vägg till akut tamponad. Inom veckor/år kan pseudoaneurysm bildas. Ses ofta hos de med sen upptäckt STE-infarkt. Mortaliteten hög för de som drabbas.
- **Elektriskt instabilitet** - övervakas genom *EKG- och arytmioövervakning*. Letar efter QRS-förändringar och ST-förändringar samt bradyarytmier (sinus bradykardi, AV-block) som kan behöva pacemaker eller takyarytmier (förmaksflimmer, ventrikulära arytmier) kräver ofta antikoagulantia. Detta beror på ärrbildning bland annat.

- Ventrikulära arytmier (VT/VF) och SCD
 - Maligna ventrikulära arytmier som leder till plötslig hjärtdöd. Brukar delas upp i tre olika mekanismer; ökad automaticitet, re-entrykretsar och triggad aktivitet. Erosioner eller rupturer kan trigga detta.
 - Ventrikelflimmer är inte självterminerande som ventrikeltakykardi kan vara
- **Perikardiell inflammation** - tidig perikardit debuterar inom 7 dagar efter infarkt och är självbegränsande och sällan behandlingskrävande. Sen perikardit (dresslers syndrom) debuterar efter infarkt och är autoimmun.



LÄKEMEDELSBEHANDLING ★

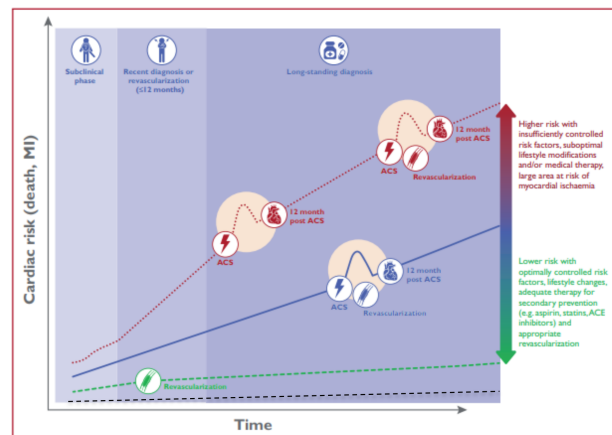
MEKANISM	LÄKEMEDEL	ÖVRIGT
TROMBOCYTHÄMMARE Hämmar primära koagulationen	Acetylsalisylsyra (trombyl), P2Y12-hämmare	CCS: Riskreduktion av MACE. OBS! Ger ökad blödningsrisk.
ANTIKOAGULANTIA Hämmar sekundära koagulationen	Fondaparinux (FXa-hämmare), Apixaban (Eliquis), Warfarin (Waran)	Tas fram till revaskulering men även efter om förmaksflimmer/LV-tromb. Medför riskreduktion av MACE (stora ogynnsamma kardiovaskulära händelser).
BETABLOCKARE	Metoprolol (seloken)	ACS: Vid takyarytmier, kvarvarande stenoser/angina eller LV-dysfunktion/hjärtsvikt. CCS: Antianginöst LM vid obstruktiv CAD och mikrovaskulär angina. OBS! Får EJ ges vid vasospasm
ACE-HÄMMARE	Enalapril	ACS: Hypertoni, diabetes, LV-dysfunktion/hjärtsvikt CCS: Antianginöst LM vid obstruktiv CAD, mikrovaskulär och vasospasm angina. Ges även vid hög risk för MACE.
NITRATER glatta blodkärlsmuskler och åstadkommer arteriell och venös kärlvidgning. Kärlvidgningen resulterar i ett minskat venöst återflöde och en förbättrad hjärtperfusion, som leder till att	Imdur	ACS: Sublinguallt vid kvarvarande stenoser/angina CCS: Antianginöst LM vid obstruktiv CAD och vasospasm angina

hjärtats arbetsbörda och därför också dess syrebehov minskar.		
KALCIUMBLOCKERARE långsam kanalblockerare eller kalciumjon-antagonist) och hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner till glatt muskulatur i hjärta och kärl.	Amlodipin (togs upp under farmakologin)	ACS: Alternativ vid hypertoni, takyarytmier, kvarvarande stenoser/angina. CCS: Antianginöst LM vid obstruktiv CAD och vasospasm angina
STATINER (Idl-sänkande) . Hämmar egen bildningen av kolesterol	HMG-Coa-reduktas	Alltid!
NIKOTINERSÄTTNING		Vid rökstopp!
LDL-SÄNKANDE	Statin Ezetimib - hämmar upptag av kolesterol i tarm PCSK9-hämmare - hämmar nedbrytning av LDL-receptorer	Kombineras med statiner vid behov → för att uppnå målvärde LDLC < 1.4 mmol/L. Målvärde varierar beroende på riskfaktorer?
Diuretika	Furosemid, Spironolakton (ökar utsöndring av Na och H ₂ O)	
Nitroglycerin (sublinguallt)		Nitroglycerin omvandlas i kroppen till kväveoxid, vilket är en vasodilator. Genom att vidga blodkärl i kroppen, minskar resistansen → hjärtat behöver inte jobba lika hårt → behöver inte lika mycket syre. Ges i huvudsak vid ACS, men även vid CCS.

KRONISKA KORONARA SYNDROM

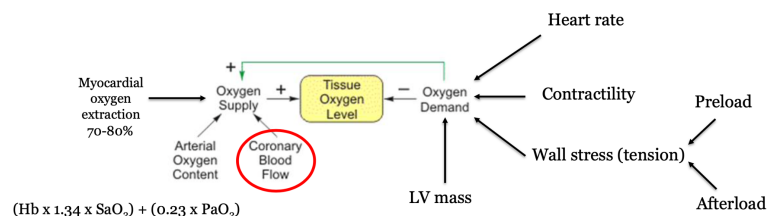
Det finns sex olika huvudgrupper inom begreppet kroniska koronara syndrom (CCS), där två av grupperna avser de individer som haft ACS och därefter genomgått revaskularisering (ingrepp för att återställa blodcirkulationen).

Bilden till höger beskriver att patienter över tid kan ha väldigt olika förlopp vid CCS. Den **svarta** och **gröna** linjen beskriver patienter med god riskfaktorkontroll, bra läkemedelsbehandling samt som, vid behov, fått revaskularisering → ett stabilt och stillsamt förlopp, där symtomen även efter många år är begränsade. Detta leder i sin tur till att risken för att insjukna eller dö i CCS är liten. Den **röda** linjen har i motsats dålig riskfaktorkontroll, bristfällig livsstils- och läkemedelsbehandling och kanske heller inte kunnat revaskulariseras optimalt → mer progredierande förlopp som leder till högre och högre risk för att insjukna eller dö i CCS.



PATOFYSIOLOGI OCH PATOGENES

Till höger syns en övergripande bild över vilka faktorer som påverkar myokardischemi, vilket beror på en obalans mellan supply och demand. Behovet av syre påverkas av hjärtfrekvens, kontraktilitet, spänningen i kammarväggen (wall stress) samt vänsterkammarens massa. Spänningen i kammarväggen påverkas i sin tur av både preload (spänningen i väggen innan kontraktion) samt afterload (det tryck hjärtat måste överkomma för att öppna de två fickklaffarna).



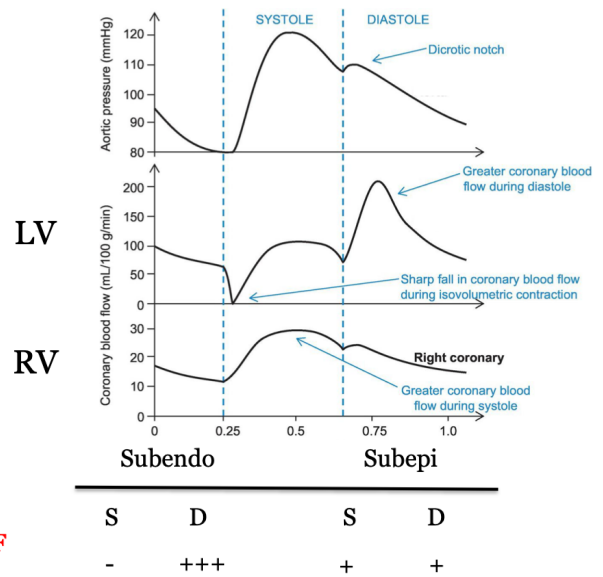
Tillgången av syre i myokardiet bestäms i huvudsak av det koronarblodflödet, men även blodets syresinnehåll samt myokardiets syreextraktion (hur mycket som tas upp). Ischemi uppstår i huvudsak genom något av nedanstående orsaker:

1. Nedsatt CBF
2. Ökat syrebehov
3. Nedsatt arteriellt syresinnehåll (ex. anemi eller hypoxi)

KORONART BLODFLÖDE

Koronarblodflödet (CBF) sköts av något som kallas för autoreglering, vilket är ett sätt för kroppen att säkerställa att hjärtat alltid har adekvat försörjning av syre och nutrierter under skiftande aktiviteter. På samma sätt regleras blodtillförsel till både hjärnan och njurarna. Detta kan bland annat ses i vila kontra träning, där CBF_{VILA} är 200-250 ml/min och CBF_{MAX} är 1000-1250 ml/min.

Viktigt att känna till är även att koronarblodflödet påverkas av hjärtcykeln, då perfusionen i vänster kammare under systole förhindras av det kontraherande myokardiet → de intramyokardiella små kärlen komprimeras. Av denna anledning är vänster kammare mer beroende av diastole, i jämförelse med höger kammare som försörjs 50/50. Det finns även en viss skillnad i flöde inuti själva vänsterkammareväggen. De subendokardiella kärlen försörjs, i princip, inget alls under systole (pga det höga trycket från det omgivande myokardiet), vilket istället kompenseras med ett större flöde under diastole. Perfusionen i de subepikardiella kärlen är dock likställd mellan både systole och diastole.



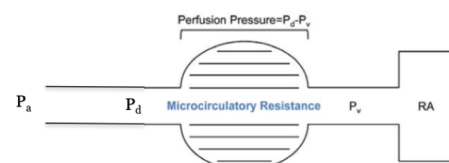
Vid takykardi minskar diastole, till följd av den höga hjärtfrekvensen → tappar stor del av den kompensatoriska effekten från diastole → hjärtklappning kan ge ischemi.

FLÖDESRESERV ☆

Det koronara blodflödet kan delas upp i en makro- och mikrocirkulation. De epikardiella kärlen utgör makrocirkulationen, vilka har en diameter mellan 400µm - 4mm. I dessa kärl är resistensen väldigt låg, och deras funktion är enbart att transportera blod till de mindre kärlen. Till mikrocirkulationen hör små artärer och arterioler, vilka med ett annat namn brukar beskrivas som kroppens resistenskärl. I motsats till de epikardiella kärlen är resistansen i dessa väldigt hög, vilken de dock kan minska genom att dilatera. På detta sätt kan mikrocirkulationen påverka flödet. Till mikrocirkulationen hör även kapillärer, vilka likt de epikardiella kärlen har en väldigt liten resistens.

CBF (ml/min/g) = Koronart perfusionstryck / Koronar vaskulär resistens (CVR) - På detta sätt lyder formeln för att beräkna det koronara blodflödet. Perfusionstrycket motsvarar tryckskillnaden mellan artär- och vensidan ($P_a - P_v$) och den vaskulära resistensen bestäms av huruvida dilaterade resistenskärlen är. Under normala förhållanden domineras CVR helt av resistansen i arterioler och små artärer, vilken således i princip är lika stor som den mikrocirkulatoriska resistensen (MVR).

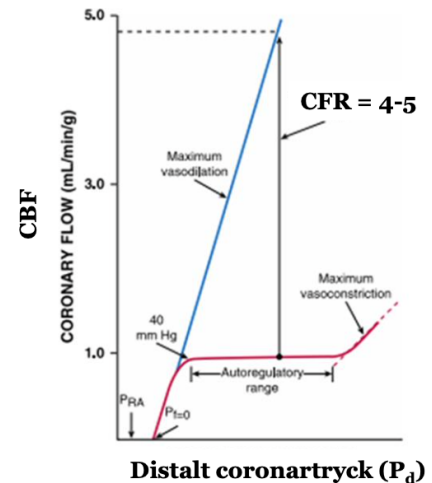
Trycket distalt i epikardiella kärl brukar betecknas P_d , och eftersom transporten av blodet i dessa kärl i princip sker utan resistens använder man att P_d (distalt koronartryck) = P_a (medeltryck i aorta). Perfusionstrycket brukar därigenom även skrivas som $P_d - P_v \rightarrow CBF = (P_d - P_v) / MVR$.



Det är av största vikt att resistenskärlen kan variera resistansen, genom att antingen dilatera eller kontrahera, för att kunna bibehålla ett konstant koronarflöde (i vila). Detta görs genom autoreglering, och kan göras inom

ett specifikt intervall som kan utläsas ur bilden till höger. Skulle det distala koronartrycket sjunka en aning (förflyttning åt vänster), kan kärlen kompensera detta genom att dilatera → koronarflödet behållas således konstant. Av denna anledning är det av vikt att ha ett koronart reservflöde, vilket visas genom den blå linjen. Genom att dilatera kärlen motverkas en sänkning av det koronara blodflödet, till följd av en minskad CFR. Skulle det distala koronartrycket i motsats öka (förflyttning åt höger) svarar resistanskärlen på detta genom att kontrahera.

CFR = CBF_{MAX} / CBF_{vila} - På detta sätt beräknas den koronara flödesreserven, vilket beskriver hjärtats förmåga att vid behov kunna öka dess flöde. Ett normalt CFR ska ligga någonstans mellan 2-5, vilket innebär att hjärtat har en kapacitet att öka flödet x2 (hos äldre) till x5 (hos unga). Vid ett CFR <2 kan inte blodflödet öka särskilt mycket vid stigande belastning → ökad risk för ischemi.



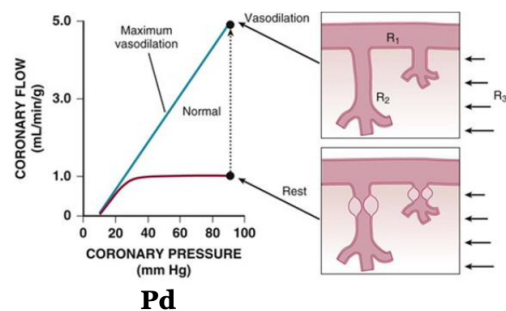
RÄKNEEXEMPEL

I vila

- $P_a = P_d = 90$ mmHg
- CVR (MVR) är högt
- CBF är 1 ml/min/g

Vid intag av adenosin → maximal vasodilatation skapas hyperemi (ökad blodmängd)

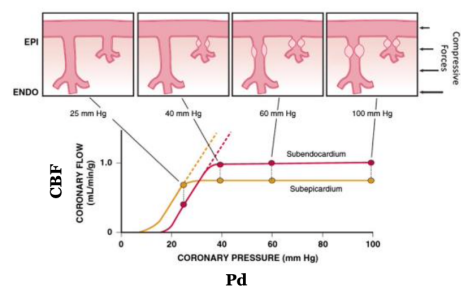
- $P_a = P_d = 90$ mmHg, oförändrat tack vare resistenskärlens förmåga att dilatera och förändra resistensen.
- CVR (MVR) blir minimal
- CBF blir 5 ml/min/g
- CFR uppmätts i detta läge till 5 (CBF är 5x så stort som i vila)



FFR anger kvoten mellan P_d och P_a , vilket i normala fall ligger på 1. Detta värde beskriver således att det inte sker något tryckfall från aorta till den distala delen av de epikardiella kranskärlen. Vid en kvot under 1 tyder det på någon form av förträngning mellan dessa två delar.

TRANSMURALA SKILLNADER

Subendokardiella delar av myokardiet (i huvudsak i vänster kammare) är mer sårbara för ischemi. Detta beror på att dessa kärl har högre metabolt krav, dvs. ett högre syrebehov, men trots det utsätts för högre kompressionskrafter från myokardiet (ffa i systole). Av denna anledning drabbas de subendokardiella kärlen först av ischemi vid koronartryck som understiger 40 mmHg, då dessa vid detta läge inte kan dilatera mer (syns på bilden till höger).



PATOFYSIOLOGISKA MEKANISMER VID CCS

CFR hos en patient kan förändras både av obstruktion (strukturell) och vasospasm (funktionell). I ca 50% av fallen är det en obstruktiv CAD som orsakar CCS, och i resterande 50% är det någon form av ischemi med non obstruktiv CAD (kallas INOCA).

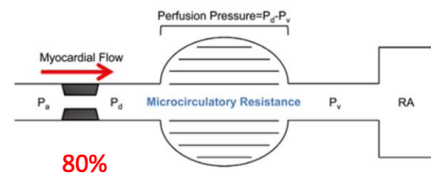
OBSTRUKTIV CAD

Förträngning i de stora epikardiella kärlen, vilka både kan vara fokala (lokala) eller diffusa (utsträckta) → FFR <1, vilket har betydelse för den hemodynamiska effekten. En obstruktiv CAD är en **strukturell abnormitet**.

Exempel: Vid en 80% stenosis kan följande förhållande förekomma:

I vila

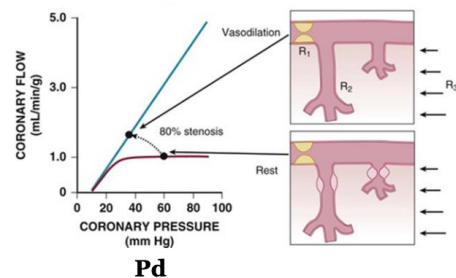
- $P_a = 90$ mmHg, medan $P_d = 60$ mmHg - Detta beror på att stenosen genererar ett tryckfall.
- CVR är hög (påverkas av både MVR och 80% stenosis)
- CBF är 1 ml/min/g



Dessa värden tyder på att ingen ischemi förekommer i vila.

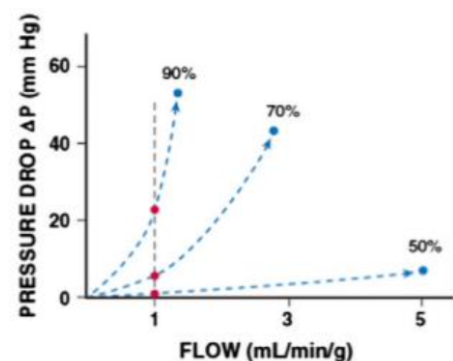
Maximal vasodilatation

- $P_a = 90$ mmHg, medan $P_d = 30$ mmHg - Ett ökat tryckfall
- CVR blir måttlig (pga stenosen)
- CBF blir 1,5 ml/min/g - Detta blir det maximala blodflödet, vilket beror på att CFR endast ligger på 1,5 = för lågt.
- FFR - 0,33



Vid arbete kommer personen i fråga att utsättas för ischemi, vilket leder till det vi kallar *angina pectoris* (bröstmärta). Detta blir fallet på grund av att stenosen har en stor hemodynamisk betydelse.

Tryckfallet över en stenosen kan beskrivas som $P_a - P_d$ eller ΔP . ΔP beror av stenosens täthet (80% i ex. ovan) samt hur långt den sträcker sig. Även flödet påverkar, där ett högt flöde påverkar ΔP mer än ett lågt flöde. Grafen till höger beskriver sambandet mellan flödet och storleken av ΔP , med avseende till stenosens reducering av lumendiameter. De röda punkterna visar respektive stenosis påverkan i vila, när blodflödet är 1 ml/min/g, och de blåa punkterna visar respektive stenosis påverkan vid maximal vasodilatation.



- 50% stenosis - Har ingen hemodynamisk effekt då den tillåter ett ökat blodflöde upp till 5 ml/min/g utan ett större tryckfall.
- 70% resp. 90% stenosis - Har en betydande hemodynamisk påverkan vid maximal vasodilatation.

Aterosklerotiska plack som uppstår i de epikardiella kärlen kan både kallas för **signifikanta** eller **osignifikanta stenoser**. För att en stenosis ska få kallas signifikant behöver dess stenosisgrad (reduktion av lumendiameter)

vara minst 50%. Stenosen ska även ha en hemodynamisk betydelse, vilket bestäms genom att mäta FFR och CFR. FFR ska vara $<0.80 \rightarrow$ större tryckfall och CFR ska vara <2.0 .

En signifikant stenosis orsakar en obstruktiv CAD $\rightarrow$ tillräckligt CBF i vila, men otillräckligt CBF vid ansträngning (dvs. $CFR < 2.0$). Detta tillstånd kallas för **effortangina** och betyder ansträngningsutlöst bröstsmärta. De allra flesta obstruktiva CAD orsakas av ett fokalt plack, men det förekommer ibland att placken är diffusa. Det är dock viktigt att känna till att ALLA typer av plack kan utvecklas till obstruktiv CAD med tiden. Ofta progredierar placken gradvis över många år $\rightarrow$ tätare stenosis, men genom bildning av kollateraler bibehålla adekvat CBF. Det är med andra möjligt att en patient utvecklar en kronisk totalokklusion utan att drabbas av ACS eller angina.

SMÅKÄRLSSJUKDOM (INOCA)

En småkärlssjukdom kan både vara strukturell eller funktionell, och kan leda till **ischemi med non-obstruktiv CAD (INOCA)**. Detta innebär att det inte uppstår några hemodynamiskt signifikanta epikardiella stenoser $\rightarrow$ $<50\%$ diameterreduktion och $FFR > 0.8$, men trots detta kommer myokardischemi att uppstå och med en $CFR < 2.0$. En strukturell småkärlssjukdom kan bland annat vara en fixerad mikrovaskulär dysfunktion (ex. kan ej dilatera) $\rightarrow$ effortangina, och en funktionell småkärlssjukdom kan exempelvis vara mikrovaskulär spasm $\rightarrow$ spasmangina. I båda fallen ökar den **mikrovaskulära resistensen (IMR)**, vilket orsakar en flödesbegränsning.

Vasoreaktivitetstest är ett test där hjärtat chockas med acetylkolin (för att undersöka förekomst av eventuella spasmer). Vid påvisade anginasymtom samt ischemiska EKG-förändringar, men ingen epikardiell spasm talar det för att det rör sig om en **mikrovaskulär spasm**.

VASOSPASTISK CAD

En vasospastisk CAD är en spasm i ett epikardiellt kärl, vilken både kan vara tillfällig eller övergående. Inte heller i detta läge finns några hemodynamiskt signifikanta epikardiella stenoser $\rightarrow$ $<50\%$ diameterreduktion och $FFR > 0.8$ samt inga småkärlssjukdomar $\rightarrow$ låg mikrovaskulär resistens samt $CFR > 2.0$.

Även dessa typer av spasmer kan undersökas genom ett vasoreaktivitetstest. Vid minst 90% diameterreduktion av epikardiellt kärl, anginasymtom och ischemiska EKG-förändringar (ofta ST-höjningar) tyder det på en vasospastisk CAD. Kännetecken för dessa patienter är att symtomen uppkommer lite närsom, s.k. vilolangina. Vasospasmer orsakas oftast av hyperaktiv glattmuskulatur i kärlen, där den kändaste riskfaktorn till detta är rökning.

MÄTVÄRDEN

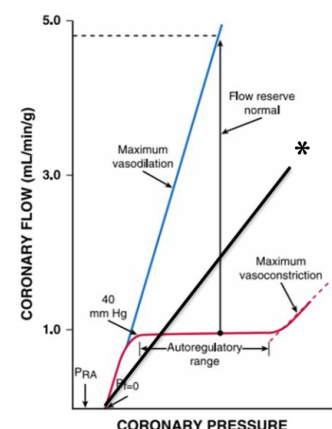
Spasm i epikardiella kärl eller mikrovaskulär spasm - Normal tryck-flödeskurva samt normala värden på CFR, IMR och FFR. Värdena ser alltså normala ut, tills dess att något inträffar. Exempelvis vid stimuli av ett vasoreaktivitetstest.

Fixerad mikrovaskulär dysfunktion - Minskad lutning av tryck-flödeskurvan (*) samt "dåliga" värden på $CFR < 2.0$ och $IMR > 25$. FFR är dock > 0.8 då det inte sker något tryckfall mellan aorta och de epikardiella kärlen.

UTREDNING

CCS I EN KLINISK KONTEXT

Huvudsymtommet vid CCS är bröstsmärta, men bröstsmärta kan även vara icke-hjärtrelaterat. Myokard ischemi kan dessutom uttrycka sig som smärta i arm eller hals/käke. Detta beror på

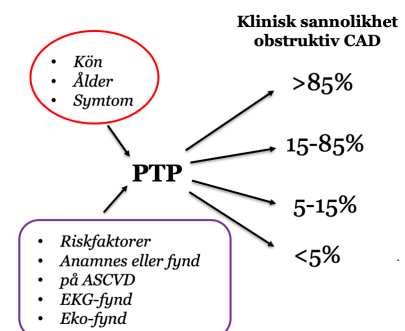


att nerverna som innerverar hjärtat och armen tillhör samma dermatom, vilket gör att hjärnan inte kan särskilja var smärtan kommer ifrån.

Av denna anledning är det viktigt att inkorporera en noggrann kartläggning av symtom under anamnesen för att kunna ställa en sannolik diagnos. Nedanstående frågor bör därför besvaras under anamnesen:

- **Karaktär** - Smärta/tryck/obehag/andfåddhet? Beror dessa symtom på myokardischemi kallas smärtan för angina pectoris.
- **Lokalisation** - Bröstat (epigastriet, ryggen) med utstrålning mot hals/käke/axlar/armar/händer.
- **Duration** - 1-5 min, ibland upp emot 10 min. Pågår aldrig under bara några sekunder!
- **Utlösande faktor** - Fysisk eller psykisk ansträngning? Släpper det i vila eller med nitroglycerin? Förvärras det av kyla och blåst? Om JA → **effortangina (stabil angina)**. Uppstår angina istället i vila → **vasospastisk angina**.
- **Manifestationer av ASCVD** - Tidigare CAD, stroke eller perifer artärsjukdom?

Pre-test probability - Baserat på symtombilden, riskfaktorer samt anamnes eller fynd kan sannolikheten för att patienten har obstruktiv CAD skattas. Vid en kliniskt låg sannolikhet, <5%, för obstruktiv CAD → avstå från ischemidiagnostik. Vid en något högre sannolikhet kan en **non-invasiv ischemidiagnostik** utföras, vilket bland annat kan vara ett arbetsprov. Vid en istället kliniskt hög sannolikhet, >85%, → påbörja **invasiv ischemidiagnostik** direkt (ex. kranskärlsröntgen).

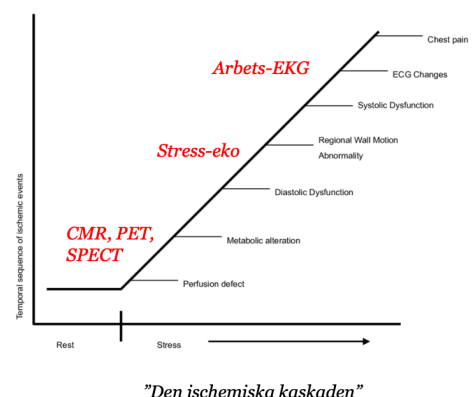


NON-INVASIV ISCHEMIDIAGNOSTIK

Bilden till höger beskriver den ischemiska kaskaden, som visar att ischemi kan uppstå vid ansträngning och stress. Först detekteras en perfusionsdefekt, som sedan bland annat följs av diastolisk dysfunktion, systolisk dysfunktion, EKG-förändringar och tillsist kärlkramp (angina). Non-invasiva undersökningar används när sannolikheten för att patienten lider av obstruktiv CAD är mellan 15-85%.

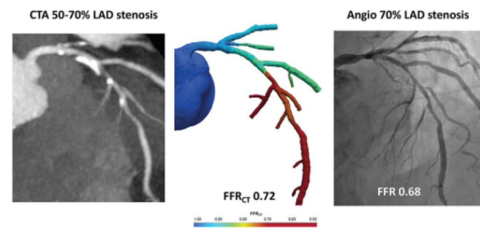
FUNKTIONELLA UNDERSÖKNINGAR

- Ett **arbets-EKG** detekterar EKG-förändringar och angina, där bägge symtom uppkommer sent i den ischemiska kaskaden → arbetsprov har en låg sensitivitet.
- Ett **stress-eko** innebär att ett läkemedel tillförs som tvingar hjärtat att jobba hårdare → kan utvärdera diastolisk- och systolisk funktion. Denna metod blir mer känslig för att utvärdera ischemi än arbets-EKG.
- **SPECT, PET och hjärt-MR (CMR)** är undersökningar som baseras på perfusion till myokardiet, och eftersom denna defekt uppkommer mycket tidigt i den ischemiska kaskaden ger dessa mätvärden en ytterligare bättre sensitivitet.



ANATOMISKA UNDERSÖKNINGAR

Coronar CT angiografi (CCTA) studerar kranskärlens anatomi och kan påvisa eller kanske framförallt utesluta epikardiella aterosklerotiska plack eller stenoser. Denna metod har mycket hög sensitivitet → negativt prediktivt värde (NPV) = 99%. Av de personer som testas negativt är 99% friska.



Anatomisk information kan kompletteras med **funktionell**

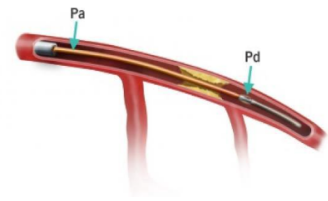
information: FFR_{CT} är en digitalt beräknad FFR som har stark korrelation med FFR-mätning invasivt (dvs. vid kranskärlsröntgen).

INVASIV ISCHEMIDIAGNOSTIK

Dessa undersökningar görs för att bedöma huruvida det rör sig om en obstruktiv CAD eller INOCA.

Invasiv koronarangiografi (ICA) är "golden standard" för bedömning av obstruktiv CAD. Denna undersökning inleds alltid med en visuell bedömning av stenoser i de epikardiella kärlen (% reduktion av lumendiameter), som sedan följs av en hemodynamisk bedömning där FFR bestäms.

$$FFR = \frac{\text{Distal Coronary Pressure (Pd)}}{\text{Proximal Coronary Pressure (Pa)}} \\ \text{(During Maximum Hyperemia)}$$



- <30% stenosis → icke signifikant → ingen FFR-mätning
- 30-90% stenosis → signifikant? → FFR-mätning utförs och avgör.
- >90% stenosis → signifikant → ingen FFR-mätning.

Koronarangiografi brukar även utföras för att bedöma resultatet vid PCI och stentning.

STATUS

Identifiera **riskfaktorer** för och **tecken** på ASCVD:

- Perifera pulsar, armbloodtryck och ankeltryck inklusive ABI-beräkning. Vi förekomst av sjukdom i perifera kärl ökar risken för CCS.
- Vikt, längd och midjemått
- Blåsljud över carotider, njurartärer eller femoralisartärer?

Identifiera **annan hjärtsjukdom**:

- Biljud eller blåsljud över precordiet
- Regelbunden eller oregelbunden puls? Brady- eller takykardi?
- Ankelödem, halsvenstas, tredje hjärtton, inspiratoriska basala rassel, ortopné?

Identifiera även **icke-kardiella sjukdomar** som kan vara alternativa orsaker till symtombilden eller kan påverka symtombilden vid CCS.

BASALA UNDERSÖKNINGAR OCH PROVER

Blodprover - Blodstatus (Hb och TPK (trombocyter)), elektrolyter, kreatinin och eGFR, fB-glukos, lipidanalyser, TSH (ökad produktion kan ge hjärklappning) samt NT-proBNP. **OBS!** Vid misstanke om ACS tas troponin T/I (markör för myokardskada)

Vilo-EKG - Tas ALLTID!

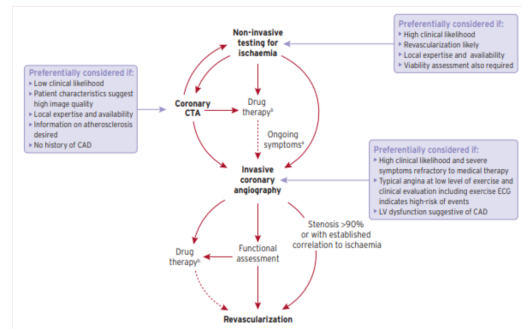
Ekokardiografi - Ultraljudsundersökning görs nästan alltid, kollar efter områden med nedsatt funktion/rörelse/vägg tjocklek.

Lungröntgen - Vid misstanke av pulmonella skador.

Ambulatoriskt EKG - Ett medtagbart EKG som kan tas med hem. Görs vid misstanke om arytmier.

SAMMANFATTNING ISCHEMIDIAGNOSTIK

1. Först bedöms symtom och status, med hänsyn till livskvalitet och komorbiditet (samsjuklighet).
2. Sedan görs en basal undersökning med blodprover, EKG etc.
3. 1 och 2 vägs sedan ihop i en PTP, vilket är den kliniska skattningen av hur stor sannolikheten är för att patienten lider av obstruktiv CAD.
4. Baserat på sannolikheten väljer man ingen utredning alls (<5%), non-invasiva undersökningar (15-85%) eller direkt invasiv koronarangiografi (>85%).
5. Baserat på vad undersökningen visar väljer man till sist en lämplig behandling.



BEHANDLING

Behandlingen av CCS styrs av symtom, komorbiditet samt risken för stora hjärt kärlhändelser (MACE).

- **Symtomen** kan antingen vara asymtomatiska, symtom som lindras vid optimal medicinsk behandling (OMT) eller betydande symtom trots OMT.
- **Komorbiditet** är viktigt att ta hänsyn till då en behandlingsmetoden måste vara anpassad till alla tillfälliga sjukdomar.
- Basala undersökningar och ischemidiagnostik ger, utöver diagnostisk information, även prognostisk information. Detta innebär alltså hur stor **risk** patienten löper för att drabbas av MACE.

OPTIMAL MEDICINSK BEHANDLING (OMT)

OMT ger man alltid som en grund, och till detta inkluderas **antianginös behandling** → minskar anginasymtomen samt **riskreducerande behandling** → minskar risken för MACE. Denna behandlingstyp består således av både livsstilsinterventioner och läkemedel. Är personen asymtomatisk ges en väldigt liten mängd läkemedel och vid svåra symtom ges en stor mängd läkemedel.

LÄKEMEDEL

Hittas under rubriken *Läkemedelsbehandling* högre upp :)

REVASKULARISERING

Som tillägg till OMT är det ibland aktuellt med revaskularisering, vilket kan erbjudas vid två olika indikationer:

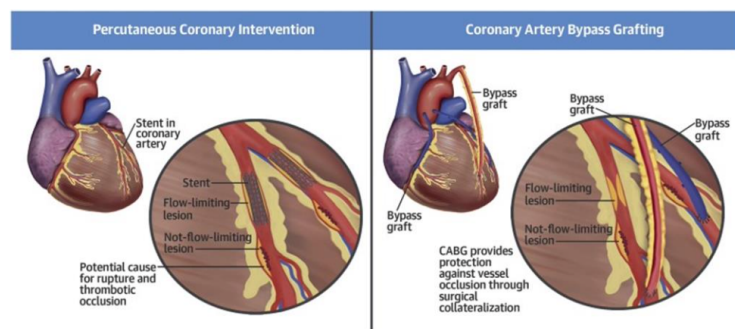
- **Symtomindikation** - För att bättre kunna kontrollera symtomen, vid begränsad angina eller sviktsymtom trots OMT. Revaskularisering kan då erbjudas om det finns signifikanta stenoser (>50% stenosis med dokumenterad ischemi eller FFR<0.80)
- **Prognostisk indikation** - Revaskularisering görs för att förbättra patientens prognos → minska risken för MACE. Exempelvis utförs detta vid signifikant stenosis i LM (left main artery, innan bifurcation) eller i LAD.

REVASKULARISERING MED PCI

Om den invasiva koronarangiografin tyder på en visuell signifikant stenosis med FFR <0.80 är det lämpligt för PCI (ballongsprängning). Revaskulariseringen kan antingen vara komplett (alla stenoser tas bort) eller inkomplett (alla stenoser tas INTE bort). Förloppet är ofta sådant att en ballong spänns upp och vidgar kärlet, följt av att en stent (metallcylinder) förs in och stärker upp kärlet.

REVASKULARISERING MED CABG

CABG står för coronary artery bypass grafting och skiljer sig lite från PCI. PCI behandlar endast signifikanta stenoser, men vid CABG kopplar man både signifikanta och osignifikanta stenoser. Eftersom osignifikanta stenoser på sikt kan öka risken för ASCVD ger CABG en på sikt större riskreduktion. Kortsiktigt är dock CABG ett större ingrepp med högre komplikationsrisker.



KOMPLIKATIONER OCH PROGNOSEN VID CCS

Vid obehandlad CCS kan det ske en progress av ateroskleros och ACS, eftersom anginasymtomen successivt ökar och/eller blir mer lättutlösta → nedsatt funktionsnivå av hjärtat → instabil angina.

Plack med förändrad morfologi och/eller ökad stenosgrad (flödesbegränsning) → ökad risk för ruptur eller erosion → trombos → ACS → hjärtsvikt, mekaniska komplikationer eller plötslig hjärtdöd.

HJÄRTSVIKT

När man talar om hjärtsvikt eller hjärtinsufficiens, syftar man på en nedsatt pumpförmåga som oberoende av orsak leder till en **otillräcklig hjärtminutvolym med normala fyllnadstryck i vänster kammare**. Prognosen vid hjärtsvikt är dålig.

I vilka andra situationer har man för låg hjärtminutvolym? Jo, vid törst eller vid blödning. Därigenom vet vi att vi har en mängd kompensatoriska mekanismer i kroppen för att återställa blodtrycket samt blodvolymen.

1. **Sympatikuspåslag** → noradrenalin och adrenalin frisätts från binjuremärgen, vilket i sin tur:
 - ökad hjärtfrekvens och inotropi
 - kortar ned diastole
 - Konstriktion på vensidan för att öka återflödet till hjärtat
2. **Aktivering av RAAS-systemet** → vasokonstriktion samt ökning av plasmavolymen

Vid törst eller blödning är mekanismerna ändamålsenliga, men vid hjärtsvikt är de **kontraproduktiva** då de ökar trycket samt volymen i ett redan sviktande hjärta.

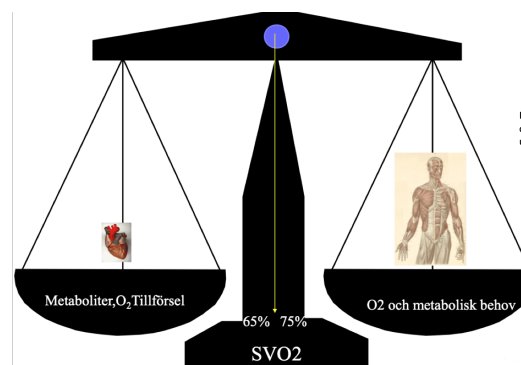
VANLIGA ANLEDNINGAR TILL HJÄRTSVIKT

1. Hjärtinfarkt → fibros → dålig pump
2. Ischemi → nedsatt pumpförmåga
3. Aortastenos → ökat afterload → högre krav på pumpförmåga
4. Hypertoni i aorta → ökat afterload → högre krav på pumpförmåga
5. Klaffinsufficiens

HJÄRTMINUTVOLYM

Under en hjärtcykel kan man mäta hjärtminutvolymen genom att ta slagvolymen gånger hjärtfrekvensen. Syftet med cirkulationen är att upprätthålla en adekvat organperfusion samt en stabil intern miljö, vilka båda kräver en adekvat hjärtminutvolym.

Balansen mellan tillförseln av metaboliter och kroppens metaboliska behov måste alltså matcha varandra. För att mäta detta mäter man saturationen a. pulmonalis communis där ett optimalt värde ligger mellan **65-75%** och räknas som blandvenöst. En högre syreextraktion där saturationen ligger på 55% är patologisk och ökar mortaliteten.



VILKA FAKTORER BESTÄMMER HJÄRTMINUTVOLYMEN?

1. **Inotropin** - Muskelstyrkan
2. **Preload** - Fyllnaden
3. **Afterload** - Ingångsimpedansen i aorta
4. **Hjärtfrekvens/överledningshastighet/AV sekvens** - Viktigt vid normal volym, men även som kompensation vid minskad inotropi

Dessa faktorer ger oss **CO=SV x HF** → Banne mig om du inte minns denna två på natten när Zoltan kommer och hemsöker dig för ett förhör. Eller kanske när du jobbar jour mitt i natten på akuten. Men vi vet ju alla vad som är läskigast.

INOTROPI

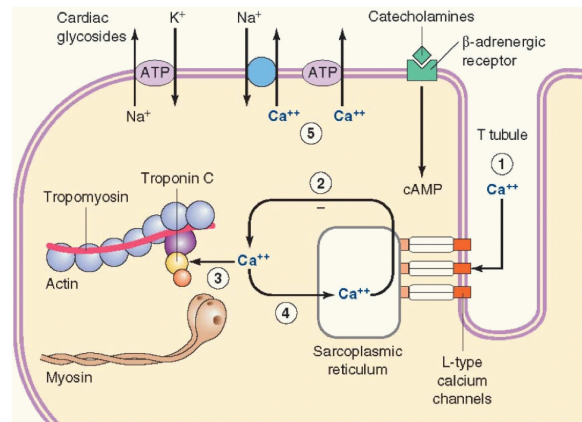
Inotropin är som tidigare nämnt muskelstyrkan och avgör den **systoliska kammarfunktionen**. En kontraktion sker på följande vis;

1. Kalcium strömmar in genom kalciumkanaler
2. Frisättning av ännu mer kalcium sker från sarkoplasmatiske retiklet där cAMP spelar en central roll.
3. Aktin och tropomyosin samarbetar för en kontraktion som kan ske efter att Ca^{2+} bundit in till troponin C
4. Kalcium återgår därefter till det sarkoplasmatiske retiklet.



cAMP är en viktig faktor - all farmakologi av inotropa substanser är knutna till cAMP på något vis. Vid ökad stimuli av ex beta-adrenerga receptorer (sympatikus) ökar den intracellulära nivån av cAMP. Ökade nivåer cAMP kommer leda till ökad kronotropi och inotropi, genom att cAMP påverkar Na^+ -kanaler (funny current-kanaler) → öppnas lättare, vilket följs av att Ca^{2+} strömmar in mer frekvent samt i högre grad.

Inotropin och frekvensen hänger samman genom **Bowditch effekt**. Under diastole extraheras kalcium från myocyterna till intersitium. Konsekvensen av en högre frekvensen blir att vi får en kortare diastolisk fas. Det i sin tur innebär att mer och mer kalcium stannar kvar i myocyten vilket leder till en ökad förmåga att utöva en ökad spänning i hjärtmuskeln → ökad inotropi (försök till att upprätthålla CO vid hög frekvens).

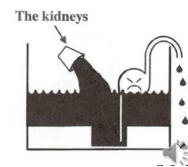


PRELOAD

Preload är ett annat ord för slutdiastolisk volym. Preload i ventrikeln beror på väggstress (s), slutdiastoliskt tryck (P), kammarradie (r) och vägg tjockleken (w) enligt laplaces lag $S = P \times r / 2w$.

Mekanismer som ökar preload vid hjärtsvikt

Salt/vattenretention orsakar hypervolemi och ökar därmed förmaksfyllnaden. Detta sker som följd av en minskad GFR i njurarna. Därigenom aktiveras RAAS-systemet så att en hypervolemi utvecklas. Under en längre tid är detta skadligt för ett sviktande hjärta då det ökar belastningen ytterligare.

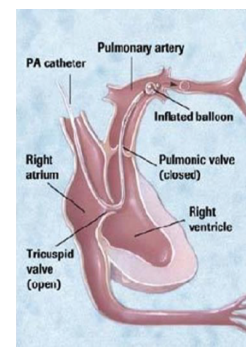


Mekanismer som minskar preload vid hjärtsvikt.

Som motregulation av mekanismerna som ökar preload finns både

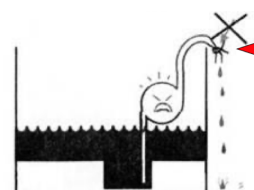
- Fysiologiska mekanismer; Natriuretiska peptider (ANP och BNP) produceras och utsöndras vid ökad spänning i kammar och förmaksväggen.
- Farmakologiska; ACE-hämmare förhindrar konverteringen av angiotensin 1 till angiotensin 2. Även Diuretika kan användas då det har både en diuretisk effekt, samtidigt som de har en nitroglycerin liknande (ven-dilaterande) effekt.

När vi möter en patient med akut hjärtsvikt är det bra att mäta preload. Detta görs genom att föra in en kateter i höger v. jugularis interna, in i höger förmak, förbi trikuspidalklaffen samt pulmonalklaffen till ballongen fastnar i en större a. pulmonalis gren. Framför ballongen mäter man slutdiastoliska trycket i vänster förmak eller vänster kammare.

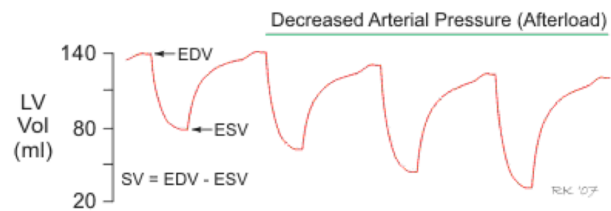


AFTERLOAD

Afterload är det tryck som hjärtat måste övervinna för att semilunarklaffen skall öppnas. Afterload kan dessutom benämnas som slutsystolisk väggstress. Detta eftersom att trycket som bildas i vänsterkammaren är trycket som behöver överskridas för att uppnå till afterload och öppna semilunarklaffarna. Därmed kan man dra slutsatsen att afterload beror på myokardieväggens tjocklek, kammarens radie samt artärtrycket.



Preload påverkas indirekt av afterload. Hur kommer det sig? Jo, när afterload ökar, ökar även den slutsystoliska volymen i vänsterkammare på grund utav att en mindre mängd blod kan pumpas ut. Den slutsystoliska volymen adderas därmed till den slutdiastoliska volymen = ökat preload. Ökningen av preload kommer aktivera frank-starling-mekanismen som delvis kompenserar för den minskade slagvolymen som orsakats av det ökade afterloadet → till en viss gräns...



En minskning av afterload gynnar alltså kammaren. Bilden illustrerar hur ett minskat afterload gör att slutsystoliska volymen minskar → slutdiastoliskavolymen minskar därmed → vilket föranleder att slagvolymen ökar.

HJÄRTFREKVENNS/AV-SEKVENNS

När hjärtat sviktar får vi som tidigare nämnt ett sympatikuspåslag vilket leder till högre frekvens för att kompensera det sviktande blodtrycket.

Frekvensen/Kronotropi

När hjärtat sviktar får vi ett sympatikuspåslag som leder till högre hjärtfrekvens för att kompensera för den otillräckliga hjärtminutvolymen. Vid en förkortad diastole blir perfusionen av vänsterkamarväggen försämrade vilket leder till ännu sämre funktion av muskulaturen.

AV frekvensen

Vid en högre frekvens får man en förkortad fyllnadstid av kamrarna. AV sekvensen är extra viktig vid systolisk (otillräcklig tömning) och diastolisk hjärtsvikt (dålig fyllnad) → under slutet av diastole/förmakssystole sker en kontraktion av förmaken som bildar den sena fyllnaden av kamrarna. Detta kan resultera i 20-30 % av hjärtminutvolymen försvinner om AV-sekvensen upphör som den kan göra vid ex **förmaksflimmer** → för lite CO kan pumpas ut. Som behandlingsmetod försöker man synkronisera förmak och kammare sekventiellt eller biventrikulärt genom pacemaker. Andra metoder som syftar till samma sak försöker nås genom att minska kammarens storlek.

VAD SKER OM HJÄRTMINUTVOLYMEN MINSKAR?

1. **Metabolismen** i hjärtat ställs om från fria fettsyror till glukos vilket är positivt då det ger en 12% minskning i syrebehov.
2. **Ökad hjärtfrekvens** - som är ogynnsam om det överskrider vissa gränser
3. **Na och H₂O retention** = Ökad fyllnad i hjärtat (preload)
4. **Vasokonstriktion** = För att bibehålla artärtrycket, ger en ökad kärlresistens (afterload)
5. **Ökad syreextraktion** → leder till laktatbildning samt att SvO₂ minskar.

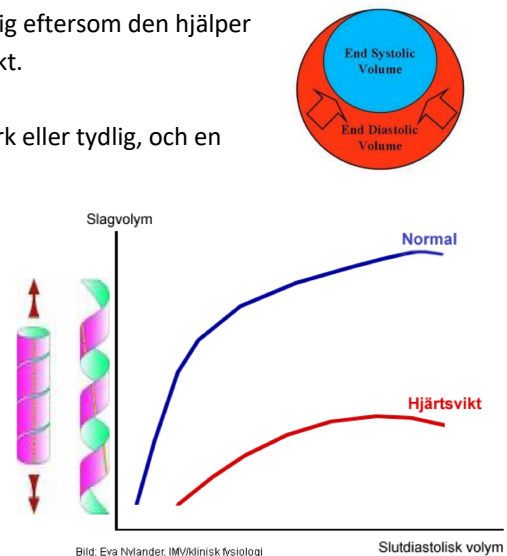
SvO₂ är ett mått på syremättnaden hos det venösa blodet som kommer tillbaka till höger sida av hjärtat efter att ha perfunderat alla kroppens vävnader. Det speglar alltså "reservmängden syrgas" efter att alla vävnader har extraherat så mycket syre som de behöver. Man mäter syresaturationen i a. pulmonalis communis och bör vara mellan 65-75%.

FRANK-STARLING MEKANISMEN

Detta är en viktig mekanism eftersom det möjliggör för hjärtat att **synkronisera hjärtkamararbete** med det venösa återflödet. Principen är viktig eftersom den hjälper hjärtat att anpassa sig efter olika volymer, även normalfysiologiskt.

I ett sviktande hjärta blir inte Frank-Starling-mekanismen lika stark eller tydlig, och en ökad slutdiastolisk volym kommer inte innebära samma ökning i slagvolym för ett sviktande hjärta.

Kliniskt kan vi inte mäta Frank-Starling mekanismen. Istället mäter man hjärteffektiviteten genom **ejektionsfraktionen**. Det innebär alltså hur stor andel av slutdiastoliska volymen som kan ejektera i aorta/pulmonalis.



PATOFYSIOLOGISKA MEKANISMER SOM KAN LEDA TILL HJÄRTSVIKT

1. Tryckbelastning (ökad afterload)
2. Volymbelastning (för högt preload)
3. Hjärtmuskelsjukdom
4. Ischemi

KRONISK HJÄRTSVIKT

Kompensationsmekanismerna som har möjlighet att upprätthålla livet under akut hjärtsvikt blir över tid skadligt om de pågår för länge. Då uppstår kronisk hjärtsvikt. Syndromet uppstår när hjärtat inte förmår att upprätthålla adekvat vävnadsperfusion vid **normala fyllnadstryck**.

Detta kan bero på;

1. Otillräcklig fyllnad - diastolisk hjärtsvikt
2. Otillräcklig tömning av kammare - systolisk hjärtsvikt

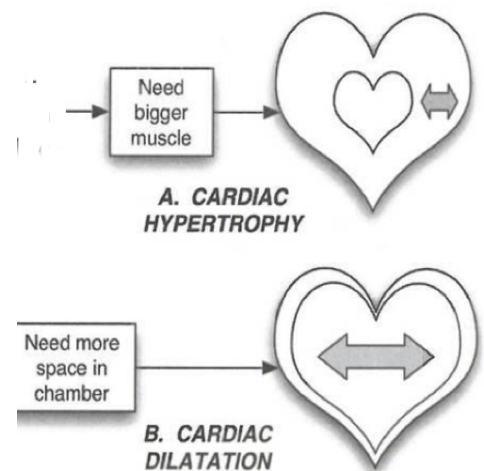
ANPASSNING TILL PATOLOGISK CIRKULATION

Hjärtat är en dynamisk struktur som snabbt ställer om sig för nya förutsättningar. Vid en patologisk cirkulation sker

1. **Koncentrisk Hypertrofi - vid tryckbelastningar**
2. **Excentrisk hypertrofi/Dilatation - vid volymbelastningar**

Vid förhöjd resistans för vänsterkammare (dvs ökad afterload) behövs en större mekanisk styrka för att pressa ut cardiac output. Detta leder till en hypertrofi i vänster kammare som är koncentrisk. Till skillnad från excentrisk tillväxt, sker en relativ ökning i bindväv och fibros samt en minskning av radien i VK. Den koncentriska hypertrofi kan även uppkomma vid hjärtinfarkt, då en del av muskelmassan blir akinetisk och ersätts av bindvävsärr → mer muskelmassa krävs för att få ut CO. Som resultat får vi dessutom en ökad preload (ökad sträckning) eftersom att volymen i VK minskar.

När höger eller vänster kammare behöver behandla större volymen, vid exempelvis primär mitralis- eller aortainsufficiens, eller som resultat av ökad afterload eller minskad inotropi, utvecklas excentrisk hypertrofi. Excentrisk hypertrofi kan även kallas för dilatation. Till skillnad mot en fysiologisk dilatation som sker vid träning, kommer mitokondrierna inte att öka samt att de får ett patologiskt utseende. Detta kan i sin tur leda till en sekundär mitralisinsufficiens.



METABOLISKA KRAV I MYOKARDIET

Vad avgör hjärtmuskelnns syrebehov? Väggspeänningen är en av de stora syrekonsumenterna i myokardiet. En ökad spänning i kammarväggen kommer alltså direkt öka syrebehovet. En ökad väggspeänning leder till en större hoptryckning och hoppresning av kapillärerna i myokardiet. Därför innebär en ökad väggspeänning ett minskad blodflöde.

Väggspeänningen styrs och är beroende av följande formel - Laplaces lag:

Väggspeänningen = (trycket i kammaren x radien av kammarkaviteten) / 2 x vägg tjockleken

→ Både ökad radie och ökat kammartryck, ökar väggspeänningen och alltså även syrebehovet.

Adderat till detta ökar de metaboliska kraven i myokardiet vid en ökad inotropi. Dessutom minskar den diastoliska fasen vilket leder till sämre perfusion av myokardiet.

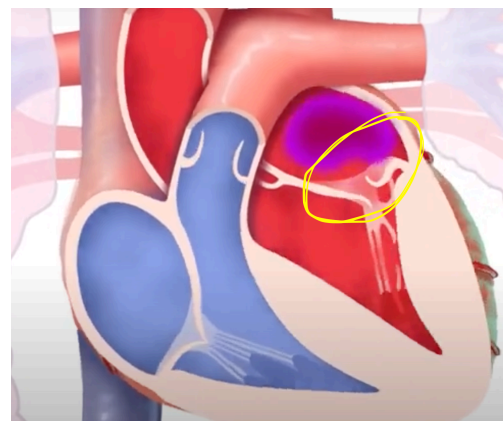
KLAFFINSUFFICIENS

Aorta och mitralisinsufficiens kan vara primär och sekundär.

- **Primär insufficiens** - diverse sjukdomstillstånd som föranleder till att klaffen inte fungerar som den skall. Detta i sin tur kan föranleda volymökningar som leder till dilatation.
- **Sekundär insufficiens** - kan bero på
 - Dilaterad kammare
 - Ischemisk hjärtsjukdom
 - Förmaksflimmer

Detta blir alltså en del av den onda loopen i hjärtsvikt.

Exempel; Aortastenosis föranleder att vänster kammare dilaterar vilket i sin tur leder till att mitralissegelarna glider isär. Detta försvårar för hjärtat att pumpa en acceptabel hjärtminutvolym vilket ytterligare försämrar kammarens arbete.



CENTRALISERING AV CIRKULATIONEN

För att upprätthålla blodtrycket sker ett sympatikuspåslag vilket leder till en centralisering av cirkulationen. Detta innebär att organ som hjärta, lunga, hjärna har högst prioritet. Njurarna däremot har en dödligt låg prioritet som kan leda till akut njursvikt, samt även svikt i andra organ → multiorgansvikt. Om blodtrycket är för lågt under för lång tid kan alltså genomblödningen av njuren bli så pass låg att man drabbas av njurmärgsnekros.

SYMPTOM OCH DIAGNOS

Hjärtsviktsdiagnos ställs genom en sammanvägning av flera tecken, fynd och symtom. Orsaken till hjärtsvikten ska alltid kartläggas så att behandlingen i första hand kan riktas mot grundsjukdomen.

Genom anamnes får vi reda på de **typiska symptomen**

- Andfådd
- Svullna ben
- Läppcyanos
- Viktuppgång med minst 2 kg på 3 dagar

Utöver det kan vi finna **kliniska fynd** (objektiva)

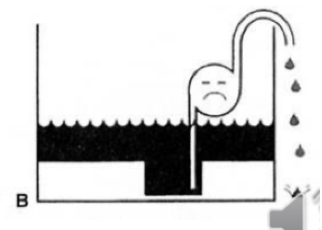
- Bilateral pittingödem, viktigt att det är bilateralt för att försäkra om en systemisk påverkan
- Lungbiljud i form av rassel
- Lågt BT
- Hepatomegali (leverförstoring)
- Sekundär mitralisinsufficiens
- Halsvenstas - överfylld v. jugularis pga stas i höger förmak
- Ascites (vätskefylld bukhåla)
- Tredje hjärtton → vid ökade fyllningstryck hörs ett lågfrekvent ljud i samband med hjärtats snabba fyllnadsfas.

Dessutom kan vi finna **objektiva funktionella/organiska förändringar**

- **Ekokardiografi** - Hjärtultraljud ska genomföras hos alla patienter med hjärtsvikt för att bekräfta diagnosen och få en uppfattning om graden av nedsatt hjärtfunktion. Syftet är också att undersöka kammartjocklek och om ökad kammarhållighet föreligger. Om ekokardiografen visar nedsatt hjärtfunktion så sätts diagnosen hjärtsvikt.
- **Röntgen av thorax** för att ses stas i lungor eller förstort hjärta
- **Mäta NT-pro-BNP** - BNP är en peptid som, tillsammans med ANP, utsöndras från höger förmak vid ökade tryck (pga ökat venöst återflöde). BNP minskar reabsorptionen av Na^+ från njurarna → ökad vattenutsöndring.

HÄNDELSEFÖRLOPP VÄNSTERSIDIG HJÄRTSVIKT

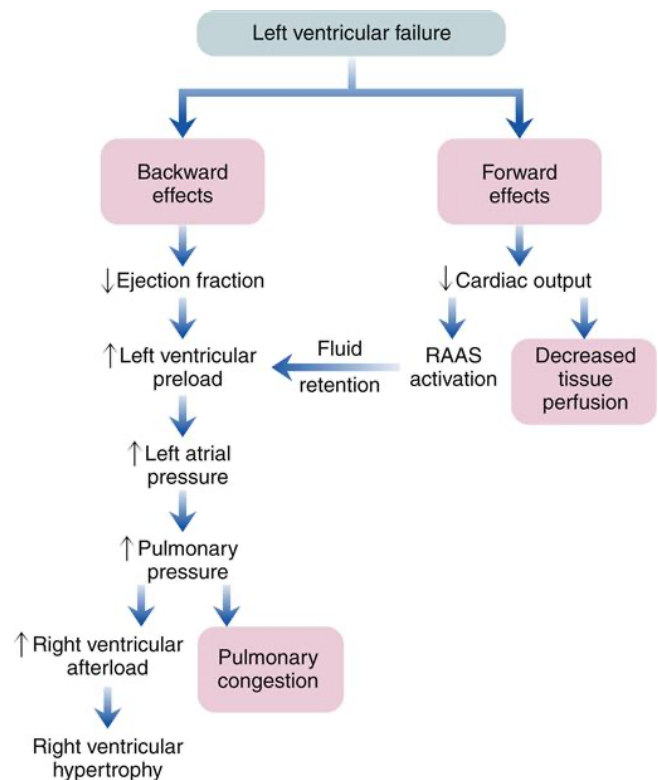
Systolisk hjärtsvikt - oförmåga för höger och vänster kammare att kontrahera - beror på en hjärtmuskelskada (initialskada) som leder till en minskad kontraktilitet → minskad inotropi och styrka. Bilden visar hur pumpen inte fungerar, vilket leder till en för stor volym blod i hjärtat. Konsekvensen av minskad slagvolym → minskad hjärtminutvolym → minskad organperfusion → hjärtfrekvensen ökar, ibland uppemot 160-170 slag per minut. Läs mer under *Inotropi*.



Diastolisk hjärtsvikt - Beskriver hjärtats oförmåga att relaxera och därmed fyllas med blod, vilket kan vara till följd av en kraftig koncentrisk kammarhypertrofi, myokardiell fibros eller annat.

Exempel från BG-fall, patienten har en gammal hjärtinfarkt och inkommer med hosta, bröstsmärta, andfåddhet och pitting ödem. **Förklaring**; Efter en hjärtinfarkt utvecklas först en kompensatorisk, excentrisk hypertrofi av myokardiet. En ogynnsam ombyggnad och bindvävsökning sker i den hypertrofierade muskulaturen. Detta kräver en ökad blodförsörjning (ökade metaboliska krav), som kan försvåras av förändringar i koronarkärlen samt förkortad diastole. Den initiala hypertrofin följs av en dilatation av de sjuka delarna.

När vi har en vänstersvikt där hjärtat inte förmår att pumpa tillräckligt med blod **framåt** sker också en **ökad backward** effekt dvs stas i lungcirkulationen. Vi börjar med effekterna som sker **framåt** i flödet. I och med att kontraktionen (inotropin) ej fungerar som den ska ökar den slutsystoliska volymen, vilket innebär en lägre slagvolym ($EDV - ESV = SV$). Detta ökar även den slutdiastoliska volymen (preload) eftersom blod ligger kvar i kammaren. Kompensationsmekanismer vid Frank-Starlings lag fungerar till en viss gräns för att kompensera den ökade preloaden, men vid hjärtsvikt ökar inte slagvolymen trots att spänningen ökar (har gått över gränsen).



Symtomen av ett minskat framåtflöde/forward failure (låg hjärtminutvolym);

1. Trött/Svag/Andnöd
2. Lågt blodtryck
3. Cyanos/acidos/hög syreextraktion

Om vänster kammaren inte kan pumpa undan volymen blod som kommer genom vänster förmak, bildas en stas där trycket i vänster förmak ökar. Trycket transponeras till lungvenerna (**bakåt**) vilket föranleder andnöd (ortopné eller peroxisomal nattsypné). Varför det transponeras beror på att vätska INTE kan tryckas ihop. Vi har alltså en **kronisk vänstersvikt** med ökning av vänster förmakstryck, som transponeras till lungan. Stasen gör att mer vätska samlas i lungkärlen vilket leder till ett ökat hydrostatiskt tryck. När det hydrostatiska trycket i kapillärerna överstiger det onkotiska trycket (20 mmHg) så kommer nettoriktningen för vätskan att bli vätskeutträde till interstitiet i lungkapillärerna. Vätskeansamlingen innebär att sträckan mellan alveol och lungkapillär blir längre, vilket gör att gasutbytet försvåras.

Lymfsystemet har till uppgift att dränera vätskeutträdet, men när dess kapacitet överskrids får vi till sist en stel lunga med grav dyspne samt lungödem. Lungödem är en katastrofal och livshotande situation då patienten hostar rosafärgat slem. Färgen beror på att blod har trängt in i alveolerna.

Trycket kan dessutom transponeras till stora kretsloppet genom att trycket först transponeras till höger förmak och kammare. Trycket kan då öka i vena cava superior och inferior. Även här ökar det hydrostatiska trycket till den gräns att vi får vätskeansamlingar → pitting ödem i benen och ascites. Dessutom blir levern förstörad (hepatomegali). Innan ambulansen kommer sa Zoltan att man kan stänga av blodflödet till benen

genom att knyta något hårt kring ett av dem för att minska återflödet till hjärtat och därmed minska dess belastning.

Symtom vid stas (backward failure)

1. Lilla kretsloppet; hosta, andfåddhet
2. Stora kretsloppet; förstorad lever, ascites, pitting ödem

Vid kronisk ökning av lungventrycket kan det transponeras till höger kammare från lilla cirkulationen till a. pulmonalis via höger förmak. Högersidan av hjärtat är inte lika tåligt för högre tryck som vänster sidan. Tryckbelastningen leder till dilatation av höger kammare och högerkammarsvikt. Med en ökad fyllnad ökar dessutom inotropin och kronotropin för att försöka minska trycket. Baroreceptorer uppfattar den ökade fyllnaden och frisätter BNP och ANP (atrisk natriuretisk peptid) som ökar utsöndringen av vätska i njurarna. Detta är en kompensationsmekanism för att förhindra hypervolemi.

BEHANDLING

Behandlingen beror på vilken typ av hjärtsvikt man har, där man skiljer mellan två olika former av hjärtsvikt beroende på om hjärtmuskeln förmår att kontrahera sig eller inte. Oavsett typen är det ALLTID viktigt att behandla eventuella utlösande faktorer, såsom högt blodtryck, förhöjda blodfetter, diabetes och övervikt.

Vid nedsatt förmåga att kontrahera hjärtmuskeln behandlar man tillståndet med läkemedel, och vilka läkemedel som används beror framför allt på vilken grad av hjärtsvikt man har. Effektiva läkemedel vid hjärtsvikt är:

- **ACE-hämmare** - Vidgar blodkärl så att blodtrycket går ner → hjärtat kan arbeta lättare. Utgör idag grundbehandling för ALLA med hjärtsvikt där hjärtat inte förmår att kontrahera.
- **Betablockare** - Får hjärtat att slå lugnare och långsammare, sänker blodtrycket och skyddar på så vis hjärtat.
- **Aldosteronantagonister** - Påverkar utsöndringen av vätska i njurarna (mer kissas ut).
- **Vätskedrivande läkemedel** - Minskar vätskemängden i kroppen genom att öka utsöndringen via njurarna.

Vid normal förmåga att kontrahera hjärtmuskeln har läkemedel visat sig inte ha positiv effekt → behandling av bakomliggande faktorer. Detta kan bland annat vara:

- Vara restriktiv med vätska
- Äta mindre salt
- Undvika stora mängder alkohol
- Sluta röka

KEMISKA MARKÖRER FÖR HJÄRTSJUKDOM

En höjning av myokardskademarkörer i blodet är en viktig diagnostisk metod. För att ett ämne ska få räknas som en **markör**, så ska det finnas i ökade koncentrationer i blodet i samband med sjukdom. En högre koncentration ska alltså vara ett tecken på sjukdom. Hjärtkskademarkörer kan delas upp i två kategorier:

- Markörer för myokardskada
- Markörer för ateroskleros

VAD KÄNNETECKNAR EN BRA KEMISK HJÄRTINFARKTMARKÖR?

- **Hög sensitivitet** (markören fångar upp så många av de faktiskt sjuka som möjligt)
- **Hög specificitet** (markören är bra på att utesluta de faktiskt friska)
- Tidig koncentrationsökning efter infarktdebut
- Kvarstår i cirkulationen länge efter infarktdebut
- Kan mätas snabbt, säkert och billigt

TROPONIN

Troponin är ett ämne som reglerar interaktionen mellan aktin och myosin, och är därmed centralt i regleringen av muskelkontraktion. Troponin hittas i all tvärstrimmig muskulatur och finns i tre isoformer, vilka är **Troponin T** (TnT), **Troponin C** (TnC) samt **Troponin I** (TnI). I hjärtat förekommer unika isoformer av TnT (cTnT = kardiellt troponin T) samt TnI (cTnI), vilka i mått mätt anses vara **likvärdiga**. Dessa är hjärtspecifika → koncentrationsökning av dessa i blodet tyder direkt på myokardskada. Troponinkoncentrationen börjar stiga ca tre timmar efter cellskada och når maximum ungefär ett dygn senare. Värdet brukas normaliseras efter ungefär en till två veckor.

FÖRDELAR MED TROPONINMÄTNING

Troponinmätning är den enskilt bästa prognostiska faktorn (för att bedömma utbredningen av) för hjärtinfarkt! Fördelen med markören är;

- Hjärtspecifik
- Brett tidsintervall - Koncentrationen stiger inom 3h och hålls högt i ca en vecka.
- Hög känslighet - Detekteras redan vid låga nivåer
- Tydlig koppling - Hög koncentration = hjärtmuskelskada

TOLKNING AV TROPONIN

OBS! Det finns alltid en viss koncentration av troponin i blodet, vilket beror på att hjärtmuskulatur ständigt omsätts.

- **Övre referensgränsen:** 14 ng/l (99% med värden under detta är friska)
- **Belsutsfattande gräns:** 50 ng/l → sannolik hjärtskada
- **TnT vid ankomst:** 15-49 ng/l → nytt prov tas inom 3-6h. Om konc. stigit med mer än 50% → sannolik hjärtskada. Om TnT är fortsatt förhöjd, men på samma nivå → oklar orsak eller kronisk hjärtskada.
- **Bedömning av ny hjärthändelse:** Om ett värde påvisat sänkning, men som sedan återigen visar en ökning på minst 50% → ny hjärtskada.

DELTATROPONIN

Detta värde beräknas genom att subtrahera två blodprover som tagits med en timmes mellanrum → TnT (1h) - TnT (0h) = deltatroponin.

- Vid troponin T < 5 ng/l räcker 1 prov.
- Vid troponin T 5-14 ng/l tas ett nytt prov efter 1 timme, varefter deltatroponin beräknas.
- Vid troponin T ≥ 15 ng/l är denna algoritm ej tillämpbar.

OBS! Vid klassisk instabil angina kan troponin vara normalt. Dessa patienter bör därmed handläggas som vid akut koronart syndrom.

STEGRAT TROPONIN ≠ HJÄRTINFARKT

Troponin (cTnT) detekterat i blodprov är mycket myokardspecifikt och indikerar därför alltid skadad hjärtmuskel. Däremot så behöver inte hjärtmuskelskada alltid innebära hjärtinfarkt, eftersom ett stort antal tillstånd med direkt hjärtpåverkan kan leda till troponinläckage, som trauma mot hjärtat, elkonvertering eller myokardit. Primärt icke-kardiella tillstånd kan också ge troponinfrisättning från hjärtat:

- **Lungemboli** - Ger en ökad belastning på högerkammaren → troponinläckage
- **Njursvikt** - Höga koncentrationer av njurämnen har toxiska effekter på myokardiet
- **Sepsis** - Endotoxiner frisätts som skadar myocyterna
- **Stroke**
- **Cytostatikabehandling**

Differentialdiagnostiken är svårt vid stegrad TnT, och för att misstänka hjärtinfarkt krävs då typiska symtom. EKG-förändringar eller typiska dynamiska troponinmönster ses enbart vid hjärtinfarkt

ANDRA HJÄRTSKADEMARKÖRER

CK-MB

Kreatinkinas (CK) är ett enzym som katalyserar reaktionen där kreatinfosfat → kreatin och fosfat (som tillsammans med ADP bildar ATP). CK-MB kallas det kreatinkinas som hittas i tvärstrimmig muskulatur. CK-MB-analys är det bästa alternativet till troponinanalyser om dessa inte finns tillgängliga. De är dock inte lika specifika då CK-MB även hittas i skelettmuskulatur. Används i huvudsak i dagsläget för att undersöka **reinfarkt**.

P-MYOGLOBIN

Muskelprotein som förekommer i cytosolen i ALLA muskelceller. En tidig markör på hjärtmuskeln nekros, men inte särskilt hjärtspecifikt.

KLAFTEL

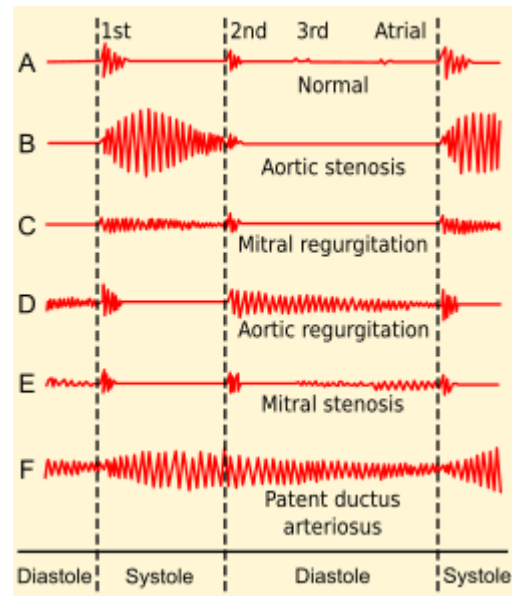
Klaffel kan bero av två saker:

- **Stenos** - Uppkommer pga kalcifiering eller ärrbildning, vilket gör att klaffen inte kan öppnas helt → minskat blodflöde samt ökad tryckbelastning på den del som ligger innan klaffen.
- **Insufficiens** - Klaffen kan av någon anledning inte sluta tätt, vilket leder till ett backflöde. Backflödet i sin tur leder till en ökad volymbelastning på den del av hjärtat som ligger innan klaffen. Insufficiens kan orsakas av sjukdom i klaffarna eller i dess omkringliggande stödjevävnad. Insufficiens kallas ibland även för **regurgitation**.

Blåsljud uppstår av virvlar som bildas i blodet som strömmar genom hjärtat. Blåsljuden kan vara bra att ha koll på.

FUN FACTS från föreläsning om duplexdiagnostik;

- Blåsljud kan fortplanta sig och höras vid auskultation när man lyssnar på carotiskärnen.



BLÅSLJUD

Systoliskt blåsljud - Aortastenos eller mitralisinsufficiens

Diastoliskt blåsljud - Aortainsufficiens eller mitralisstenos.

Bilden till höger anger hur man blåsljudets stryka graderas.

- Bedöm blåsljudets styrka:

- Mycket svagt, svårt att höra
- Svagt, men hörbart
- Medelstarkt, hörs även av ovana, utan palperbara vibrationer
- Medelstarkt, med palperbara vibrationer
- Starkt, med vibrationer och hörbart när man sätter kanten av stetoskopet mot bröstkorgen
- Mycket starkt, även hörbart om man lyfter stetoskopet lite från bröstkorgen

MITRALISSTENOS

Mitralisklaffen går inte att öppna helt, vilket påverkar blodflödet.

ETIOLOGI - VAD BEROR DET PÅ?

Mitralisstenos beror i de allra flesta fallen på en reumatisk klaffsjukdom (dock ofta många år mellan den reumatiska febern och symtomen från stenosen). Den reumatiska processen leder till att klaffändarna genomgår fibrös förtjockning, med en sammanväxning i skarven som följd. Denna tillväxt pågår under många år, vilket är anledningen till att symtom fås i medelåldern. Mitralisstenos kan även bero av endokardit (infektion i hjärtklaff). Kan även bero på förkalkning men väldigt ovanligt.

Mitralisstenos är vanligare i de delar av världen där den smittsamma sjukdomen kopplad till infektionen reumatisk feber härjar.

REUMATISK FEBER (RF)

En diffus inflammatorisk sjukdom som bland annat kan uppkomma i hjärtat efter en bakteriell infektion med beta-hemolyserande streptokocker. Fungerar på samma vis som endokardit → när det läker bildas mer fibros.

PATOFYSIOLOGI - KONSEKVENSER

Förträngningen uppstår genom att det sker en fibrinoid nekros i klaffarna (antikropp + antigen) med vegetationer (fibrin/tromber) deponeras i kärlväggen → bildar bindväv → ärrvävnad. En sammanväxning i skarven kan ske.

Blodet tar sig inte genom klaffen, vilket påverkar tryckgradienten → trycket i vänster förmak ökar. Detta leder i sin tur till att trycket i lungorna ökar, vilket kan ge **dyspné** och **lungödem** → **pulmonell hypertension**. Även hypertrofi (först koncentrisk, och sedan eccentric) i vänster förmak kommer uppstå för att kompensera det ökade trycket.

Om trycket transponeras vidare till höger hjärthalva (via lungkretsloppet), kan en mitralisstenos även leda till dilatation av höger förmak samt en **tricuspidalisinsufficiens**. Detta kan bli fallet i de sammanhang där kroppen kräver en större hjärtminutvolym (CO).

Förstoring (ffa dilatation) och tryckökningen i VF triggar även uppkomsten av förmaksarytmier, där **förmaksflimmer** är vanligt vid signifikant stenosis. Fyllnaden till kammaren blir ännu sämre → snabbt försämrat allmäntillstånd. Förmaksflimmer ökar dessutom risken för tromboser vilket ger incitament att behandla prediktivt mot arteriella tromboser genom antikoagulantia.

Hjärtminutvolymen minskar med 20%, vid de tillstånd där förmakens kontraktionsförmåga är minskad.

SYMPTOM

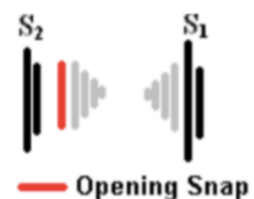
- Lungödem
- Dyspne
- Förmaksarytmier
- Trötthet (pga minskat CO)
- Tricuspidalisinsufficiens (i ett senare skede)

Både konsekvenserna och symtomen beror av storleken på klaffen, vilken i normalfallet är 4 - 6 cm². Vid 2,5 cm² uppkommer symtom vid ansträngning, och vid en minskning till 1,5 cm² kan de redan uppkomma i vila.

DIAGNOSTIK

AUSKULTATION

Ett diastoliskt klickljud (opening snap) hörs över apex, vilket är klassiskt för mitralisstenos. Den främre klaffen pressas snabbt ner mot kammaren pga det höga arteriella fyllnadstrycket i VF. Dessutom hör man ökat blåsljud presystoliskt då förmaken kontraherar och ökar flödet. Accentuerad första ton



EKG

Breddökad P-våg, vilket talar för VF-hypertrofi alternativt förmaksflimmer.

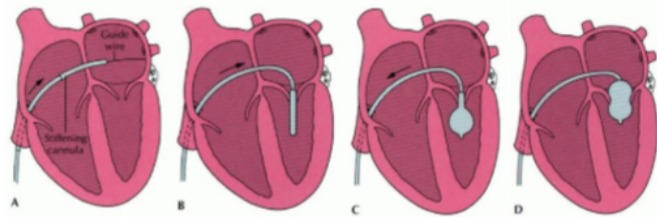
EKOKARDIOGRAFI

Visar klaffarnas utseende samt även förmakens storlek (volym), vilken kan bedömas som ökad eller inte.

BEHANDLING

VID MÅTTLIG/UTTALAD STENOS

En perkutan transvenös mitralisvalvulotomi (PTMV) utförs, vilket innebär en kateterburen ballongdilatation (se bild) → klaffens area ökar. Katetern förs in **via v. femoralis och löper till v. cava**. Denna behandling brukar vara nödvändigt vid upprepade tillfällen, och desto fler gånger det utförs → desto farligare (mitralisinsufficiens).



BYT KLAFF

Mitralisklaffen byts ut mot en mekanisk hjärtklaff → patienten behöver ta Waran livet ut. Detta görs efter 2-4 PTMV.

FÖRMAKSFLIMMER

- Behandlas med antikoagulantia → förhindrar tromber som kan uppstå vid förmaksflimmer
- Betablockad samt kalciumhämmare (vasodilatation/relaxation av glatt muskulatur samt påverkan på hjärtats retledningssystem).
→ reglerar hjärtfrekvensen.

SYMPTOMLINDRING

- Betablockad → frekvensreduktion, vilket underlättar fyllnaden över den förträngda klaffen.
- Diuretika + ACE-HÄMMARE → Minskar trycket i vänster förmak och lungkretsloppet genom att minska trycket på högerkammare/förmak → extra relevant om trycket har transponerats och lett till högerkammarsvikt. Detta är inget som står på medibas men som de tog

MITRALISINSUFFICIENS

Blodflöde i retrograd riktning från vänster kammare till vänster förmak, genom läckande mitralisklaff, till vänster förmak.

ETOLOGI

Mitralisinsufficiens kan bero av många olika saker:

- Prolaps av mitralisklaffen. En prolaps uppstår när klaffen buktar åt fel håll.
- Vidgad mitralisring, klaffarna dras isär - Om detta beror på en hypertrofi i förmak eller kammare → sekundär mitralisinsufficiens
- Skadad eller rupturerad chordae tendineae
- Dysfunktionella papillarmuskler

Det finns både akut och kronisk mitralisinsufficiens, där ex. en hjärtinfarkt som slår ut papillarmuskulerna → akut klaffel.

Mitralisinsufficiens kan delas in i två grupper av dysfunktion

- **Strukturell dysfunktion** - ett primärt fel i klaffen
- **Funktionell dysfunktion** - sekundär insufficiens beroende på ett kammarfel

PATOFYSIOLOGI

Mitralisinsufficiens gör att blod åker upp till VF vid varje slag → slagvolymen minskar. Läckaget till vänster förmak leder i sin tur till ökad volymbelastning i vänster förmak, vilket hjärtat försöker kompensera genom att eccentrict hypertrofera VF → mitralisinsufficiensen blir mer uttalad pga ytterligare dilatation (tillbaka där vi började) och slagvolymen blir mindre och mindre. En hypertrofierande förmak ökar i sin tur risken för arytmier (ex. förmaksflimmer). Anledningen till att uppkomsten av förmaksflimmer är vanligt vid förmaksdilatation är att avståndet mellan sinusknutan och cellerna blir för långt → signalerna hinner inte fram innan den refraktära perioden är slut och cellerna självmant sänder signaler (när signaler oregelbundet börjar komma från flera olika celler, och sinusknutan inte längre styr kallas det förmaksflimmer). Detta bildar en ond cirkel och är uttalad vid kronisk insufficiens. Hypertrofin (koncentrisk) i VF sker för att balansera väggspänningen som ökar med en ökad diameter (La Place lag).

OBS! På lång sikt kommer även det ske en eccentric dilatation av VK, till följd av den stora blodvolymen som den gigantiska förmaken pumpar in. Denna stora volym uppkommer till följd av det som kallas för **pendelvolym**, vilket innefattar den volym blod som under systole pumpas tillbaka till förmaket och under diastole återigen pumpas till kammaren (tillsammans med blod från lungkretsloppet) → ökad volymbelastning i VK → hypertrofi.

VID AKUT MITRALISINSUFFICIENS

Ingen kompensation hinner ske → endast en minskad slagvolym och hjärtminutvolym samt att **lungstas** uppkommer. När detta sker så blir förloppet väldigt likt det som går att läsa under mitralisstenos för att ingen kompensation hinner ske.

STRUKTURELL DYSFUNKTION - MITRALISPROLAPS

Detta kallas det när en del av mitralisseglet buktar in i VF under systole. Detta ger ifrån sig ett mitt-/sensystoliskt klickljud. Ex. fibroelastisk sjukdom som gör att vävnaden i klaffseglet ökar. Med ökad vävnad så "hänger klaffen för mycket" vilket leder till att den inte stängs ordentligt

FUNKTIONELL DYSFUNKTION

Vänsterkammahypertrofi som leder till ytterligare dilatation av mitralis.

DIAGNOSTIK

AUSKULTATION

Vid mitralisinsufficiens kan ett högfrekvent systoliskt blåsljud höras vid apex (där man lyssnar på mitralis), grad I-III. Det går även vid mitralisprolaps att höra det mitt-/sensystoliskt klickljudet.

SYMPTOM

Hjärtsvikt, dyspne

EKG

Inga specifika förändringar, men ofta förekommer förmaksflimmer, VF-förstoring och VK-hypertrofi.

EKOKARDIOGRAFI

Visar hjärtrumsstorlek, VK-funktion och dess inverkan på höger hjärthalva. Med dess dopplerfunktion (studerar flöden) kan prolaps upptäckas, samt även huruvida klaffen sluter tätt eller inte.

BEHANDLING

Målet är att minska en eventuell dilatation av vänster kammare.

OPERATION

Thoraxkirurgi med antingen klaffplastik (ändrar/lägger till) eller klaffprotes (tar bort och byter helt ut).

LÄKEMEDEL

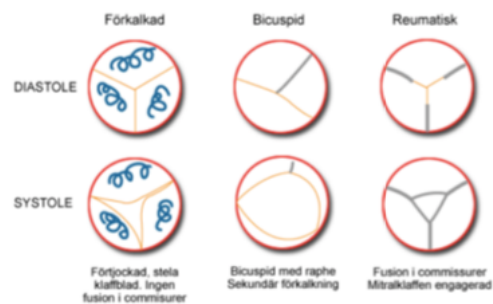
- Afterload-sänkning med ACE-hämmare och diuretika, samt digitalis och betablockare för att sänka pulsen (**VIKTIGAST!**)
- Antikoagulantia ges för att motverka flimmer, och därigenom eventuell embolisering.

AORTASTENOS

Aortastenosis är det vanligaste klafffelet och utgör 75% av alla klafffel som opereras. Aortastenosis är även det **viktigaste klafffelet att upptäcka** → ger trång aortaarea. Detta resulterar i sin tur i en ökning av afterload → ökad tryckbelastning på VK. Hypertoni är en vanlig bakomliggande orsak, vilket i längden leder till skada och inflammation.

ETIOLOGI

- Åldersbetingad degeneration (minskning) av klaffvävnad uppkommer av mekanisk stress under lång tid, vilken vanligast beror på hypertoni. Den mekaniska stressen skadar endotelcellerna. Detta orsakar i sin tur inflammation, vilket följs av fibros och dystrofisk förkalkning (förkalkning i nekrotisk vävnad) av aortaklaffen → förtjockade och stela klaffblad. Detta kan bland annat bero på rökning.
 - I genomsnitt minskar arean med 0,1 cm² per år
- Medfödd bikuspid aortaklaff är den näst vanligaste orsaken till aortastenosis. Detta innebär att klaffen endast består av två kuspar istället för tre → höga tryck fördelas endast på två, istället för tre kuspar → ökat slitage över tid → inflammation, fibros och dystrofisk förkalkning. Både åldersbetingad och medfödd bikuspid är ett resultat av "wear and tear" → slitage som leder till fibros och nekros
- Reumatisk feber är den tredje vanligaste orsaken → fusion i klaffens commissurer. Är i Sverige väldigt ovanligt.



OBS! En stenosis är ALLTID primär, dvs att den inte uppkommer av andra problem än just problematik i klaffen själv.

PATOFYSIOLOGI - Hypertrofi

Dystrofisk förkalkning - Makrofager kommer vid nedbrytningsprocessen att resultera i en ackumulering av kalciumsalter som lagras in i den nekrotiska vävnaden. Detta sker vid åldersbetingad degeneration och därmed förtjockas klaffbladen.

Reumatisk feber - Fibrinogen nekros som leder till vegetationer och bindvävsbildning i klaffen. Detta i sin tur leder till en förtjockad stel klaff med commissurer.

Stenosen ger en **tryckbelastning** på VK, afterload stiger, vilket gör att den behöver jobba hårdare (krav på ökat systoliskt tryck). Detta leder till hypertrofi (koncentrisk) i VK → inre kammарtrycket ökar men volymen minskar, vilket i sin tur, på längre sikt, leder till ökat diastoliskt VK tryck. Detta till följd av att compliance minskar i takt med vägg tjocklekens ökning. Den ökade vägg tjockleken kan i sin tur leda till subendokardiell ischemi → angina, trots att kranskärlen fungerar normalt (men klarar inte av att försörja den hypertrofierade väggen) Detta förklaras genom att:

1. Kranskärlen inte växer med samma omfattning som muskeln.
2. Syrebehovet, dvs de metabola kraven, ökar vid ökad inotropi
3. Blodflödet i kranskärlen drivs av skillnaden i tryck mellan aortaroten samt trycket i respektive kammare. Detta innebär, ffa för vänster kammare, att när trycket ökar kommer det transmittas till kransartären också så den komprimeras → bildar ett mottryck och försämrar flödet.
4. Diastoliska fasen minskar och därmed även sämre perfusion

Vid hypertrofi under en längre tid sker även dilatation av kammaren, vilket leder till successiv **mitralisinsufficiens** → hjärtsvikt och försämrad systolisk funktion.

SYMPTOM

En normal aortaklaff har arean 3 - 4 cm², men det är inte förens arean är så pass liten som < 1 cm² som symtom brukar börja uppvisas.

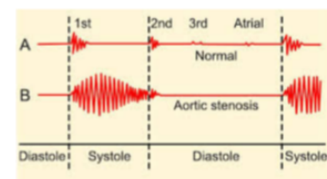
CO är normal så länge VK orkar med den ökade tryckbelastningen → vid ansträngning kommer stenosen ha större effekt, vilket bland annat kan leda till svimningar eller yrsel. Även **angina pectoris (bröstsmärta)** är ett vanligt symtom vid aortastenosen, vilket beror på att kranskärlen inte får tillräckligt med blod. **OBS!** Detta beror i huvudsak på att VK växer. Aortastenosen kan även leda till hjärtsvikt, vilket i sin tur kan visa sig som **dyspne** eller **trötthet**.

Till en början uppvisas inga symtom, vilket beror på vår förmåga att kompensera. Detta leder dock till att tiden för behandling är begränsad när symtomen till sist uppkommer.

DIAGNOSTIK

AUSKULTATION

Vid aortastenosen kan ett systoliskt blåsljud (med crescendo-decrescendo) samt ett systoliskt "opening snap" höras (förtjockade klaffar som ej kan öppnas helt adderat att de öppnas med ett högt tryck på VK bildar klickljudet). Dessa ljud hörs bäst vid **I2 dx**. Blåsljuden börjar efter opening snap.



Blåsljudet tenderar oftast även att fortledas till karotiskärlen.

PALPATION AV CAROTIS

Vid aortastenosen kan man känna om pulsen är trög med en fördröjd uppgång (alltså att vi först hör ljudet från hjärtat och sedan känner pulsen i carotis) eller om pulsen i carotis vibrerar (tyder på tät stenos).

EKOKARDIOGRAFI

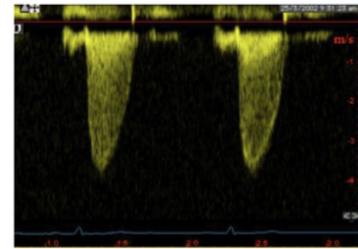
- Visualisera och gradera klaffförkalkningen
- Studera VK-funktionen och dess vägg tjocklek → ej större bredd än 12 mm i septum och väggen

EKG

- Höga och breddökade QRS pga vänsterkammahypertrofi samt ST-T-förändringar
- Dock kan det vara normalt

DOPPLER

Flödes hastigheten mäts genom klaffen, och vid aortastenosis får en **högre flödes hastighet!** Detta beror på att samma volym ska ut genom ett mindre hål. Vid normalt flöde är hastigheten under 1.5 m/s, vilket kan studeras till höger i bilden. Det totala blodflödet fås ut genom att integrera kurvan (arean under kurvan), vilken kan vara lika stor både hos en normal och förträngd klaff. Det går även att räkna ut tryckskillnad över klaffen med hjälp av doppler och Bernoullis formel: $\text{Tryck} = 4 \times v^2$. **OBS!** Detta tillhör ekokardiografi.



BEHANDLING

OPERATION

Sker vid area under 1 cm² samt symtom. Operationen kan antingen utföras via lumsken (TAVI) eller via öppen kirurgi, där klaffen helt byts ut i båda fall till mekanisk eller biologisk. Mekanisk kan medföra turbulens så man måste fortsätta äta **waran** resten av livet, dock har den lång hållbarhet → fördelaktig vid en ung patient.

LÄKEMEDEL

Det finns ingen bevisad farmakologisk effekt på just aortastenosis, men nedan följer ett gäng läkemedel som kan ges för att minska risken för hjärtsvikt och angina pectoris. Detta görs genom att främst behandla hypertoni:

- ACE-hämmare - Sänker blodtrycket på lång sikt
- Beta-blockare - Sänker hjärtfrekvensen → hjärtat pumpar lättare **VIKTIGAST**
- Diuretika **VIKTIGAST**
- Antikoagulantia → ges vid samtidigt förmaksflimmer

OBS! Vid aortastenosis ska man vara försiktig med kärdilaterande läkemedel som nitroglycerin, vilket sänker det systemiska trycket. I normala fall kan hjärtat svara på detta genom att öka slagvolymen (och höja trycket), men pga stenosen kan hjärtat inte göra detta → risk för blodtrycksfall och svimningar.

AORTAINSUFFICIENS - dilatation

Tillstånd när aortaklaffarna inte stängs fullständigt under diastole → backflöde till VK från aorta. Detta leder i sin tur till ökad volymbelastning på VK, vilket kan leda till dilatation och till sist sviktande VK. Vid aortainsufficiens klarar man sig rätt bra vid fysisk aktivitet, detta beror på att vid takykardi minskar durationen av diastole vilket minskar läckaget tillbaka till VK.

ETOLOGI

Vid **dilatation av aorta ascendens** kan aortainsufficiens (sekundär) uppkomma, och själva dilatationen kan vara en följd av dissekerande aortaaneurysm eller stödjevävnadsdegenererande sjukdomar. Det kan även bero på **sjukdomar i själva klaffen** (primär), såsom infektiös endokardit eller RF. Vid infektiös endokardit finns bakterier i blodet som sätter sig på klaffen och börjar "äta upp den". I vissa fall påverkar även dilatationen av VK isärdragningen av kusparna i aortaklaffen.

PATOFYSIOLOGI

KRONISK INSUFFICIENS - OND CIRKEL

Kronisk aortainsufficiens ökar volymbelastningen i VK → eccentric hypertrofi och trycket ökar, vilket i sin tur triggar till ökad VK-hypertrofi

- Enligt La Places lag är wall stress (tension)=(kammarradie x kammartryck)/vägg tjocklek. För att bibehålla väggspänningen sker en kompensatorisk VK-hypertrofi (koncentrisk)

enligt la place lag. Detta leder till en början till ökad slagvolym (bibehållet CO enligt Frank-Starling), men när kompensationen i längre räcker till ökar fyllnadstrycket och minskad ejektionsfraktion → vänster kammare börjar att svikta, systolisk hjärtsvikt (spänningen i kammarväggen överstiger maximum för Frank-Starlings hjärtlag).

AKUT AORTAINSUFFICIENS

Inga kompensationsmekanismer, som hypertrofi, hinner ta form → får ett ökat slutdiastoliskt tryck som transponeras till lilla och stora kretsloppet → ödem och dyspné (hjärtsvikt).

SYMPTOM

Vid aortainsufficiens kan man vara symtomfri, men oftast ses följande symtom:

- Symtom för hjärtsvikt: Dyspné, trötthet och benödem
- Kärlkrampssymtom, vilket orsakas pga minskad diastole men viktigast är att om man har backflöde så kommer inte tillräckligt mycket blod komma in i kranskärlen → tryckskillnaden uteblir mellan aortaroten och VK vilket är trycket som driver perfusionen av kranskärlen.

DIAGNOSTIK

INSPEKTION

- Dyspné
- Ödem
- Cyanos

AUSKULTATION

Ett högfrekvent "duschande" blåsljud hörs vid I2 dx efter andra hjärtonen (S2), vilket innebär under diastole → men inte under hela diastole för när VK börjar fyllas bromsas läckaget.



EKOKARDIOGRAFI & DOPPLER

Dopplerekardiografi som påvisar diastoliskt backflöde av blod är den gyllene standarden med nära 100% sensitivitet.

BEHANDLING

Målet med behandlingen är att minska belastningen på VK, och på så sätt fördröja eller förhindra dilatation och hypertrofi av VK. Detta kan uppnås genom att reducera den perifera resistensen (afterload) via vasodilatation, vilket i sin tur skulle kunna reducera den diastoliska fyllingen (preload) → **minska blodtrycket**.

KIRURGI

Klaffbyte utförs, vilken hos patienter över 65 år i regel är en biologisk klaffprotes. Detta för att undvika livslång antikoagulantabehandling med Warfarin och risk för blödning, som redan är högre hos äldre. Nackdelen med de biologiska klaffproteserna är att de har en begränsad hållbarhet, till skillnad från de mekaniska klaffproteserna som håller längre men samtidigt är mer trombogena och därmed kräver Warfarinbehandling.

LÄKEMEDEL

- ACE-hämmare - Vidgar blodkärl, vilket får blodtrycket att sjunka → hjärtat kan arbeta lättare.
- Kalciumblockare (kalciumantagonister) - Vasodilaterande → sänker systemiskt blodtryck samt minskar hjärtfrekvensen, genom att påverka retledningssystemet.
- Diuretika - Minskar preload, venös fyllnad genom att öka vattenutsöndringen via urinen (**VIKTIGAST**)

OBS! Undvik betablockerare, då detta skulle ge en sänkt hjärtfrekvens till en patient som redan kämpar med att upprätthålla hjärtminutvolymen. Patienter med aortainsufficiens är således beroende av en hög hjärtfrekvens. Betablockare skulle även förlänga diastole, vilket ökar backflödet ytterligare.

MYOKARDIT

Definitionen av myokardit är en inflammation i hjärtmuskulaturen där myokardiet skadas av infektion, toxinpåverkan, immunologisk relaterad skada av muskulaturen eller genom okänd orsak. Det är okänt vilken incidens myokardit har, men obduktionsmaterial tyder på en underdiagnostisering samt att det kan ha ett subkliniskt förlopp med spontan förbättring (ger inga tydliga symtom och söker därför inte vård). Vanligaste orsaken till plötslig död hos unga till synes friska personer.

SYMPTOM

- Andfåddhet
- Bröstmärta → kan imitera angina eller hjärtinfarkt
- Hjärtklappning
- Infektionssymtom
- Arytmier
 - Bradykardi på grund av sjuk sinusknuta
 - Höggradigt AV-block
 - Ventrikulärytmi

KLINISKA FYND OCH DIAGNOSTIK

INSPEKTION/PALPATION

- Andfåddhet
- Halsvenstas (ett av tecknen för hjärtsvikt)

AUSKULTATION

- Gnidningsljud från hjärtat
- Rasslande ljud från lungorna
- Takypné

EKOKARDIOGRAFI

- Onormal hjärtfunktion vid ekokardiografi eller MR hjärta

ÖVRIGA KLINISKA FYND

- EKG-förändringar förenliga med akut myokardskada
 - ST-höjningar i majoriteten av avledningarna
 - Inverserade T-vågor
- Ökade troponiner



- Utsläpp av hjärtmarkörer sker under längre tid än vid infarkt, utan den snabba ökningen och minskningen
- Ökat CRP

HISTOLOGI

Vid infektiösa orsaker bakom inflammationen i hjärtmuskeln ses en stor mängd lymfocyter histologiskt bland myocyterna.

Utifrån dessa fynd är dessutom akut koronart syndrom såsom instabil angina pectoris och akut hjärtinfarkt eller hjärtsvikt av annan orsak vara viktiga **differentialdiagnoser**.

ETIOLOGI

Virusinfektion är den vanligaste orsaken till myokardit i industrialiserade länder. Till följd av en lokal immunologisk respons på en infektion sker en vävnadsskada. Vanligast är parvovirus B19, herpesvirus 6 och enterovirus (Coxsackie, ECHO) etc.

Även **bakteriell infektion** så som borrelia kan orsaka, men är mer ovanligt.

Steril myokardit, dvs immunmedierade reaktioner, kan orsaken vara immunologiska reaktioner i samband med systemiska sjukdomar såsom SLE, läkemedelsreaktioner (penicillin) eller transplantatrejektion.

PATOGENES

Myokardit kan involvera myocyter, interstitium, vaskulära strukturer och perikard. Klassifikationen har varit omdiskuterad och tillståndet kan orsakas av en rad olika agens som i det enskilda fallet ofta är identifierbara.

Infektiös myokardit kan skada myokard genom olika mekanismer - genom en direkt invasion av en mikroorganism, genom produktion av toxin eller via immunologiskt relaterad skada av muskultaren.

BEHANDLING

Hemodynamisk stabilisering och eventuell begränsning av inflammationen. Skulle inflammationen uppkommit pga en bakterie → antibiotika och finns risk för hjärtsvikt → ger diuretika och ACE-hämmare. Däremot ska patienter med myokardit undvika högt alkoholintag och större fysisk aktivitet. Fysisk aktivitet bör undvikas minst 6 månader efter att den akuta fasen har lagt sig.

PERIKARDIT

Definitionen av perikardit är en inflammation i perikardiet som oftast orsakats av en virusinfektion eller efter en akut hjärtinfarkt. Sjukdomen kan vara akut eller kronisk.

SYMPTOM

- Bröstmärta (dominerande symtomet hos 95%) - Skarp, hög intensitet, kan stråla ut i skuldra
- Accentuering av smärta vid djupandning
- Pleurit kan ingå i sjukdomsbilden
- Hosta/dyspné

KLINISKA FYND / DIAGNOSTIK

INSPEKTION

- Andfåddhet
- Trötthet

Vid kronisk perikardit (liknar hjärtsvikt)

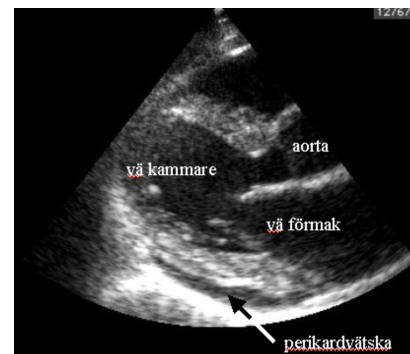
- Halsvenstas
- Kroniska ödem
- Hepatomegali
- Ascites

AUSKULTATION

- Gnidningsljud från hjärtat → låter som att trampa i nysnö
 - Vänster sternalrand, hörs bäst vid slutet av expirationen när patienten lutar sig framåt
 - Kan förväxlas med pleuralt gnidningsljud men persisterar (fortsätter) när patienten håller andan
 - Förekommer när inflammerat visceralt och parietalt perikardium gnids mot varandra; detta upphör redan vid mindre mängd perikardvätska
 - Detta gäller vid **AKUT PERIKARDIT**

EKOKARDIOGRAFI

- Vätska i pleurarummet vid exsudativ perikardit.
- Mer än 50% av fallen ses inga förändringar
- Tjock och förklarad perikardium vid kronisk perikardit.



ÖVRIGA KLINISKA FYND

Vid akut perikardit

- EKG-förändringar förenliga med akut myokardskada
 - ST-höjningar i majoriteten av avledningarna med hängmatteliknande form - pga skadade/döda celler
 - Negativa T-vågor
 - Dessa kan hålla i sig i flera veckor
- Sinustakykardi
- Ökad CRP och leukocyter
- Ökad troponin vid *samtidigt myokardit*

Vid kronisk

- EKG-förändringar
 - Kompensatorisk takykardi (pga nedsatt minutvolym)
 - Förmaksflimmer hos ⅓
 - Tecken till ökad belastning i förmak med breda eller tvåpucklade P-vågor
 - Difasiska T-vågor

ETOLOGI

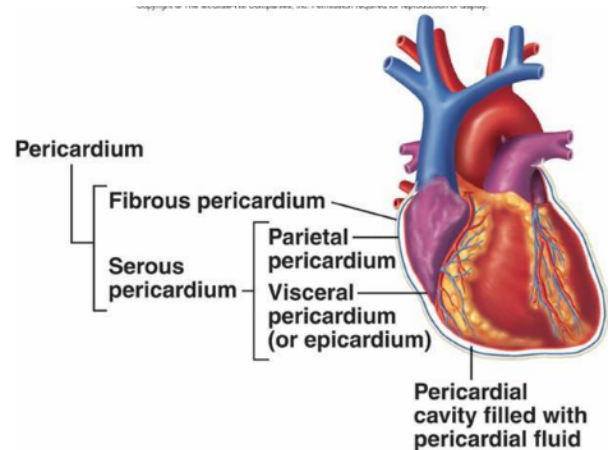
Generella orsaker till **akut perikardit** är virusinfektioner eller akut hjärtinfarkt. Mindre vanliga är malign sjukdom och strålskada. Däremot finner man inte orsaken i 30% av fallen. Vid **infektiösa orsaker** rör det sig om virus oftast (COXSackie, ECHO, influensa) dvs snarlika som för myokardit. Som följd av **ischemisk hjärtsjukdom** kan man drabbas av perikardit några dagar efter infarkten.

Vid **kronisk konstriktiv perikardit** är strålningsterapi, bindvävssjukdom, eller genomgången viral perikardit vanligaste orsakerna.

PATOGENES

Det normala perikardiet omsluter hjärtat med två hinnor (visceralt och parietalt lager) där mellanrummet innehåller vanligen 15-35 ml vätska. Perikardiet skyddar hjärtat mot intilliggande organ och ger hjärtat en fysisk begränsning under den diastoliska fyllnaden. En hastig, stor ökning av vätskan i perikardiet medför en märkbar begränsningar i hjärtats fyllnadskapacitet.

Perikardit kan vara akut, ospecifik och har sannolikt övervägande virala orsaker eller **kronisk konstriktiv perikardit** som är en följd av det akuta (men behöver inte alltid vara). Den akuta perikarditen orsakar en läkning med omfattande ärrbildning och förkalkning som leder till skumpning av perikardiet och försämrade diastolisk fyllnad.



Akut perikardit delas in utefter dess morfologiska bild:

- Exsudativ - vätskeutsöndring pga dysfunktionellt endotel till perikardiet. Denna är mer allvarligt.
 - Serös → flerkärniga leukocyter och lymfocyter → liten skada och kan dräneras självant
 - Purulent → intensiv inflammatorisk respons → varigt
 - Fibrinös → fibrinogen → bildar plack i säcken, påverkar hjärtat
- Torr perikardit - Ingen ansamling av vätska

Kontentan (Siri): Kronisk och akut perikardit leder till minskat utrymme mellan visceralt och parietalt lager orsakat av en inflammation (pågående eller före detta) som begränsar hjärtat som därmed får en försämrade diastolisk fyllnad. Detta uppstår som gnidningsljud när man lyssnar på hjärtat.

KOMPLIKATIONER

Hjärttamponad är ett tillstånd där "mycket" exsudat (kan vara både blod och exsudat) ansamlas i hjärtsäcken och orsakar kompression av hjärtat → försämrade hjärtfunktion. Definitionen av tamponad är att höger kammare-fyllnad förhindras. Därmed kan mängden vätska som bildar en tamponad variera. Sker den långsamt över tid kan det fyllas med flera hundra ml medan om det går fort kan det räcka med 50ml. Vid trauma kan en stor skada ske vilket leder till att blod läcker ut.

Relaxationen i diastole begränsas → sen fyllnad i diastole uteblir → mindre CO

Koronarblodflödet sänks → takykardi pga sänkt CO

BEHANDLING

Patienter med akut perikardit observeras på sjukhus med EKG-övervakning eftersom följsjukdom kan vara myokardit och därmed risk för arytmier. Behandlingen är huvudsakligen symtomatisk:

- NSAID-preparat lindrar smärtor och feber → ibuprofen eller acetylsalicylsyra
- Antibiotika → behandlar om orsaken är bakteriell infektion
- Dränage → kan minska risken för komplikationer genom att dränera ut vätska.

PERIMYOKARDIT

I praktiken är det svårt att särskilja perikardit från myokardit, och i de flesta fall finns det en inflammation i både peri- och myokard. Kliniska fynd som kan tyda på detta är ett ökat antal lymfocyter i myokardiet, och en samtidig ansamling av vätska innanför perikardiet.

HYPERTONI

Hypertoni är utan tvekan den största risken för förtida död.

Hypertoni betyder att en person har blodtrycksvärden som leder till ökad risk för morbiditet och mortalitet:

I Sverige beräknas ungefär 25–30 % av den vuxna befolkningen ha hypertoni. Hypertoni ger i regel inga symtom, förutom vid mycket högt blodtryck.

- Det är ingen sjukdom i sig och är definierad utifrån en riskvärdering och antagen fördel av behandling

Den starkaste riskmarkören är egentligen **högt pulstryck** då det indikerar stela kärl. Stela kärl gör att windkessoeffekten uteblir vilket resulterar i högre systoliskt tryck och lägre diastoliskt. Stela kärl på grund utav ateroskleros gör dessutom att pulsvågsreflektionen infaller i systole eftersom att pulsvågen får fortare fram i ett stelare medium.

Vad är isolerad systolisk hypertoni?

Jo det är när systoliska trycket ökar och diastoliska är under 90 (gränsvärdet). Detta beror dels på hypertoni, men även ateroskleros och ökad pulsvåg vilket är dåligt. Även dålig windkessoeffekt påverkar. De är skillnaden (högt pulstryck) som är farligt – alltså är 170/110 bättre än 150/70.

RIKTLINJER FÖR MÄTNING

Blodtrycket skall egentligen mätas i båda armarna när man kommer i kontakt med en ny patient för att försäkra sig om att man inte har ett falskt för lågt värde, samt att det inte råder någon perifer kärlsjukdom. Den armen som man uppmäter det högsta värdet är i den man framöver vill mäta i. Studier om blodtryck görs på patienter som sitter upp, varvid man vill ta blodtrycket just sittandes. När man ställer sig upp sjunker det systoliska trycket som följd av den ortostatiska reflexen (?), och man drar därmed slutsatsen att den reflexen påverkar när man ligger ned.

Ortostatisk hypotension (även kallat **ortostatism**) innebär sänkning av systemiskt blodtryck i stående. Cerebral hypoperfusion kan ge upphov till symtom som yrsel eller synkope (svimning). Förekomsten av ortostatisk hypotension ökar med åldern, troligen på grund av nedsatt baroreceptorreflex och dess samspel med autonoma nervsystemet.

Övriga riktlinjer;

- Innan blodtrycket tas ska patienten ha vilat minst 5 min
- Armen i härthöjd → om armen hamnar för lågt stiger blodtrycket med 1 mmHg per 14 mm höjdskillnad.
- Manschetten måste vara tillräckligt bred för att få korrekt värde. En för smal ger falskt högt.
 - 40% av armomkrets.
- Vid mätning på en patient med "gäddhäng", använd en konisk manschett.

DIAGNOSTISERING HYPERTONI

För att idag kunna ställa diagnosen "högt blodtryck" krävs det att patienten även mäter hembloodtryck. Detta beror på att blodtrycket visat sig kunna variera med stor differens mellan klinik och hemmiljö, vilket är känt som **white coat-syndrome**. Fördelar med att utföra ett hembloodtryck är bland annat:

- Billigt för vården (patienten kan göra det själv)
- Kan utföras mer frekvent, samt på olika tider av dygnet
- White coat-problematiken försvinner

Det är viktigt att fånga upp en patient med hypertoni, då ett högt blodtryck under längre tid innebär en ökad risk för hjärt-kärlsjukdomar.

PRIMÄR HYPERTONI

Primär hypertoni eller så kallad essentiell hypertoni står för 90% av alla fall av hypertoni. Att den är primär innebär att det inte finns någon specifik mekanism som ligger bakom fenomenet. Däremot ser man att hypertoni i västvärlden ofta är kopplat till insulinresistens, även kallat metabola syndromet som innefattar;

- Övervikt (bukfetma) - intraabdominellt fett dräneras direkt till vena portae och därmed direkt in till levern vilket ger fler hormonella och direkt effekter.
- Hypertoni
- Typ 2 diabetes - betacellerna lägger av och orkar inte kompensera glukosdämpande
- Dyslipidemi (ffa hypertriglyceridemi)

Trots att detta kan ses som en tydlig mekanism varför hypertoni uppstår, räknas det fortfarande inte som sekundär hypertoni då den inte är "konkret nog".

HUR GER INSULINRESISTENS HÖGT BLODTRYCK?

Antagligen ger insulin en ökad natriumretention då det har liknande funktioner som aldosteron vilket leder till att kroppen sekundärt sparar kroppen med vatten. Insulin stimulerar till ökad gentranskription av ENaC (likt aldosteron) och ökar på så vis Na^+ -reabsorptionen. Vid insulinresistens är nivåerna av insulin skyhöga i kroppen, vilket således bidrar till en hög reabsorption av Na^+ → hypertoni.

KONSEKVENSER

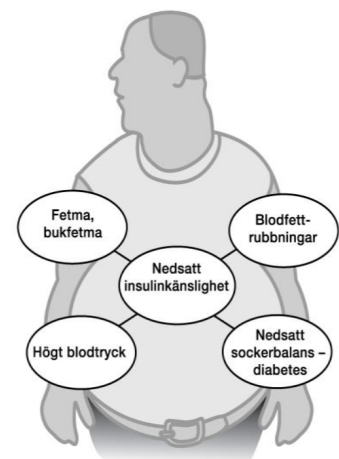
Primär hypertoni, ffa om otillräckligt behandlad, är kopplad till;

- Vänsterkammahypertrofi
- Hjärtsvikt - 90% av all hjärtsvikt föregås av hypertoni i västvärlden
- Njurskada - albuminuri, njursvikt
- Ateroskleros - stroke och hjärtinfarkt

SEKUNDÄR HYPERTONI

Hypertoni där man vet exakt mekanism utgör ca 10% av hypertonifallen → etiologin är känd.

DET METABOLA SYNDROMET



PRIMÄR ALDOSTERONISM

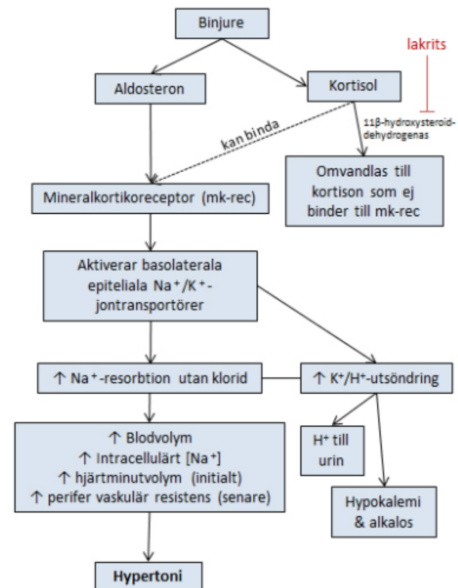
Vanligaste orsaken till sekundär hypertoni är primär aldosteronism. Prevalensen av primär aldosteronism beror på hur högt blodtrycket är. Vid grad III (<180 >110 mmHg) ligger det på 13%, medan vid lägre hypertoni grad är prevalensen väldigt mycket lägre.

Vad beror det på?

En förstoring (kan bero på hyperplasi eller adenom) av binjurebarken, vilket leder till en överproduktion av aldosteron.

Symtom / fynd

- Hypokalemi, för att när Na^+ reabsorberas i njuren utsöndras kalium i lumen (via Na^+/K^+ -pumpen). Detta kan på sikt även leda till alkalos, då kroppen försöker bibehålla normala kaliumnivåer till följd av att H^+ utsöndras istället (H^+/K^+ -antiporters).
- Sänkt mängd plasma renin (i kvot till plasma aldosteron)



PSEUDOALDOSTERONISM

Kortisol kan liksom aldosteron binda till intracellulära receptorer i njuren och som ökar transkription av natriumkalium pumpen som ger ökad natriumretention. För att undvika detta har vi ett enzym 11-beta-hydroxysteroid-dehydrogenase som ombildar kortisol till kortison. Om man har en medfödd defekt i enzymet får man högt BT. Att äta för mycket lakrits har samma effekt eftersom det hämmar det enzymet.

NJURARTÄRSTENOS

Aktivering av RAAS ger sekundär aldosteronism. När en njurartär snörps åt, kommer givetvis att blodflödet till njuren att minska. Det renala blodflödet vill vara konstant vilket gör att njuren direkt aktiverar kompensatoriska mekanismer för att höja RBF → till bekostnad på resten av kroppen. Detta för att kunna hålla det hydrostatiska trycket i glomeruli konstant.

- Myogen aktivitet
- Tubuloglomerulär feedback → macula densa känner av minskat flöde → juxtaglomerulära apparaten utsöndra renin → läs om resterande händelseförlopp på s. 106 i CREN K2
- Andra mekanismer (vasokonstriktorer och dilaterade)

Utsöndringen av renin kommer att ske tills det är normalt tryck i de afferenta arteriolen. Dessutom kommer en sekundär utsöndring av aldosteron ske. Detta till priset att det systemiska trycket blir superhøgt.

Symtom:

- Oftast känd hypertoni som förstärks
- Blåsljud över njurartären
- Hypokalemi → lågt kalium i blodet pga ökat aldosteron. Detta beror på att aldosteron ökar reabsorptionen av Na^+ , vilket kommer leda till att mer kalium utsöndras (för att Na/K -balansen i kroppen ska upprätthållas)

Patofysiologi

- Åderförkalkning
- Fibromuskulär dysplasi (särskilt vanligt hos unga kvinnor)

MALIGN HYPERTONI

Malign hypertoni är en svår form av primär men vanligen sekundär hypertoni. Patienterna har definitionsmässig fundus hypertonicus 3-4, vilket innebär ögonbottenblödningar, ett kraftigt förhöjt blodtryck (diastoliskt över 130 mmHg) samt i de allra farligaste fallen utvecklas även en staspapill. Det innebär att den inflammerade näthinnan expanderar och trycker ihop synnerven. Utan behandling leder detta tillstånd till tidiga och allvarliga kardiella (kärlrupturer), cerebrovaskulära (intrakraniella blödningar) och renala komplikationer. **OBS!** Alla enormt höga blodtryck är inte maligna, utan det krävs i dessa fall blödningar i ögonbotten.



ÖVRIGA NJURSJUKDOMAR

Inflammatoriska njursjukdomar som sänker GFR ger hypertoni eftersom vi inte kan göra oss av med salt vi äter. Framförallt vid en skada i tubulussystemet kan ske och ge detta. Egentligen kommer all nedsatt njurfunktion (oavsett orsak) till sist orsaka förhöjt blodtryck.

FEOKROMOCYTOM

En mycket ovanlig sjukdom som beror på ökad produktion av noradrenalin och adrenalin, vilket kan bero på en godartad tumör i binjuren och orsakar konstriktion. En klassiker som endokrinologer bör titta efter. Klassiska symtomen innefattar huvudvärk, hjärtklappning, blekhet och svettningar. Symtomen kommer i attacker och kan tros vara ångestattacker.

Skillnaden mellan detta och primär aldosteronism är att detta bildar adrenalin medan primär aldosteronism bildar aldosteron.

HYPERKORTISOLISM

Hyperkortisolism innefattar olika tillstånd som ger för mycket kortisol tex. **cushings sjukdom**. Detta leder till metabolt syndrom → insulinresistens (ökad natriumretention).

AKROMEGALI

Akromegali innebär en överproduktion av tillväxthormoner som ger insulinresistens. IGF står för insulin-like growth factor, vilket är anledningen till varför insulinresistens utvecklas.

ÖVRIGA FAKTORER

- P-piller gav högt BT förut men man har nu sänkt östrogen mängden
- NSAID verkar vätskeretinerade
- Droger som påverkar sympatikus (sympatomimetika) - tex. kokain

DIAGNOS

“När” en behandling blir aktuell för en person med hypertoni bestäms utifrån särskilda riktlinjer, vilka anges i bilden till höger. Dessa riktlinjer tar hänsyn till två saker, (1) blodtryck och (2) komplikationer av befintligt blodtryck. Resulterar undersökningen i en orange eller röd ruta → läkemedel sätts in.

I bilden anges även riskfaktorer som en parameter, och exempel på riskfaktorer som vägs in i detta är:

- Manligt kön
- Ålder
- Rökning
- Diabetes
- Övervikt
- Familjehistorik med CVD

Hypertension disease staging	Other risk factors, HMOD, or disease	BP (mmHg) grading			
		High normal SBP 130-139 DBP 85-89	Grade 1 SBP 140-159 DBP 90-99	Grade 2 SBP 160-179 DBP 100-109	Grade 3 SBP ≥180 or DBP ≥110
Stage 1 (uncomplicated)	No other risk factors	Low risk	Low risk	Moderate risk	High risk
	1 or 2 risk factors	Low risk	Moderate risk	Moderate to high risk	High risk
	≥3 risk factors	Low to Moderate risk	Moderate to high risk	High Risk	High risk
Stage 2 (asymptomatic disease)	HMOD, CKD grade 3, or diabetes mellitus without organ damage	Moderate to high risk	High risk	High risk	High to very high risk
Stage 3 (established disease)	Established CVD, CKD grade ≥4, or diabetes mellitus with organ damage	Very high risk	Very high risk	Very high risk	Very high risk

Till **stage 2** räknas asymtomatiska sjukdomar, vilket bland annat är:

- Pulstryck över 60 mmHg (stela kärl och tydligt tecken på åderförkalkning)
- Njurpåverkan CKD 3
- Njurpåverkan mikroalbuminuri
- Ankel-brachial index < 0.9

Till **stage 3** räknas etablerade hjärt-kärlsjukdomar eller njursjukdom CKD >4:

- Haft hjärtinfarkt
- Hjärtsvikt
- Förmaksflimmer

BEHANDLING

Livsstilsåtgärder och eventuellt läkemedel rekommenderas, beroende på graden av hypertoni. Hos patienter med låg-måttlig hypertoni är icke-farmakologisk behandling under en viss tid indicerad för att se om blodtrycket normaliseras. Vid måttlig-svår hypertoni bör behandlingen påbörjas snarast, ofta i form av kombinationsbehandling från två läkemedelsgrupper.

- Behandling av hypertoni har visat sig ha god effekt upp till en hög ålder (85-90 år).
- **Målblodtrycket** vid en behandlad hypertoni är i dagsläget <140/90, men det är rekommenderat att patienter under 65 år som högst ska ligga mellan 120-129 mmHg (systoliskt) och patienter över 65 år som högst ska ligga mellan 130-139 mmHg.

LIVSTILSFÖRÄNDRINGAR

Diet - Minska intag av koksalt har visat sig ha god effekt på blodtryckssänkning, både för de med och utan hypertoni. Rekommenderat saltintag är 6 g/dag. Utöver detta, ät mer frukt och grönt samt reducera intaget av dåliga fetter och socker i maten. Detta, tillsammans med fysisk träning, kan reducera en persons övervikt (vilket också är en riskfaktor).

Fysisk aktivitet - Det finns god evidens för att aerob fysisk aktivitet leder till sänkt blodtryck.

FARMAKOLOGISKT

En generell regel för samtliga nedanstående, blodtryckssänkande läkemedel, är att de sänker blodtrycket med -12/8. Detta innebär att en insättning av två läkemedel skulle resultera i en blodtryckssänkning på -24/16. Även placebo har visat sig ha effekt på blodtrycket, där en empatisk och hjälpande läkare enbart genom att lugna patienten kan få blodtrycket att sjunka med ytterligare -8/4 (denna typ av sänkning har dock bara visat sig ha effekt vid första insättningen).

FÖRSTAHANDSLÄKEMEDEL

Tiaziddiuretika - Har en natriuretisk effekt (ökar natriumutsöndringen → ökad vattenutsöndring), men har även visat sig vara vasodilaterande → båda effekter är blodtryckssänkande. Det utövar sin huvudsakliga effekt i distala tubuli genom att verka som en natrium-kloridsymportertantagonist.

Biverkning: Hypokalemi (elektrolytrubbning), till följd av det höga natriumutflödet.

Kalciumhämmare - Hämmar intracellulärt Ca^{2+} selektivt i glattmuskulatur och i hjärtats retledningssystem. Detta leder i huvudsak till vasodilatation → sänkt blodtryck. Ett välkänt läkemedelsexempel är **amlodipin**.

Biverkning: Ofarliga biverkningar! Kan få lite bensvullnad (ödem, vilket INTE beror på hjärtsvikt) eller röd ton i huden. Ödemen beror på vasodilatationen som ger ett ökat hydrostatiskt tryck

ACE-hämmare - Minskar produktionen av Ang II (renin ökar men kan inte utöva effekt) → både mer vatten och natrium utsöndras via urinen. Även bradykinin (vasodilator) kommer ackumuleras, som i normalfallet bryts ned av ACE, vilket ökar bradykinins blodtryckssänkande effekt. Ett välkänt läkemedelsexempel är **enalapril**.

Biverkning: Torrhosta (av någon konstig anledning), vilket är ofarligt. Desto farligare är angioödem → halsen svullnar.

Angiotensin II-receptorantagonist (typ 1) - Liknar ACE-hämmare effektmässigt, men påverkar istället de receptorer dit Ang II binder in till → reducerad effekt → ingen förhöjd produktion av varken aldosteron eller ADH → sänker blodtryck. Det hämmar även Ang IIs vasokonstringerande effekter → vasodilaterar efferenta.

Biverkning: Ingen!

ALTERNATIVA LÄKEMEDEL

Betablockare - Selektiva läkemedel som hämmar katekolaminernas inbindning till β_1 -adrenerga receptorer → pulsen sjunker, vilket sekundärt leder till en sänkning av blodtrycket. Detta leder i sin tur till en minskad aktivitet av RAAS. Dessa läkemedel används inte för att ENBART behandla högt blodtryck. Det finns även med generella betablockare, vilka då binder till både β_1 - och β_2 -adrenerga receptorer. Ett välkänt läkemedelsexempel av en selektiv betablockerare är **metoprolol**. Används om man dessutom har hjärtsvikt, angina pectoris eller andra indikationer som adderas till att man har högt BT.

Biverkning: Många biverkningar är förknippade med betablockare, bland annat kalla händer och fötter, astma, mardrömmar och bradykardi. Kan även ge sibilant ronki.

Alfablockare - Vasodilaterande till följd av minskad sympatikuseffekt via α_1 -adrenerga receptorer.

Biverkning: Många patienter råkar ut för ortostatism (svimmar när de reser sig upp från liggande till stående).

Spironolakton - En direkt hämmare av aldosteronreceptorn (aldosteronantagonist), vilket är ett förstahandsval vid primär aldosteronism.

Biverkning: En aning testosteronhämmande → män kan få bröst

Eplerenon - Aldosteronantagonist, men som INTE blockerar testosteron. Detta LM är en nyare och mer selektiv aldosteronantagonist som, precis som spironolakton har goda blodtryckssänkande effekter. Någon av de två aldosteronantagonisterna tillsätts när samtliga förstahandsläkemedel är tillsatta, men vi fortfarande vill pressa blodtrycket ytterligare nedåt.

Biverkning: Hyperkalemi

Furosemid/Loop diuretika - Ett enbart vätskedrivande LM som verkar i proximala tubuli och Henles slynga (därför namnet "Loop"). **OBS!** Har ingen visad effekt på sänkt blodtryck, utan ges vid lung- och benödem → vätska som ansamlats i kroppsvävnad förs ut. Ett välkänt läkemedelsexempel är **furix**.

NORMAL NJURFYSIOLOGI

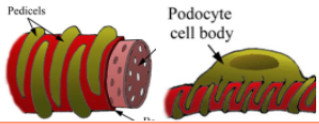
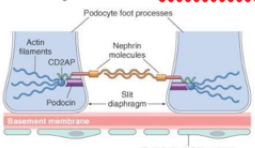
GLOMERULI

Glomeruli är ett nystan av kapillärer, vilka skiljer sig från andra typer av kapillärer. Det finns två saker som gör dem unika:

1. I glomeruli sker det en **nettofiltration** av vätska, vilket innebär att det hydrostatiska trycket ut från glomeruli är högre än det hydrostatiska adderat med det onkotiska trycket som verkar i Bowmans kapsel. Detta resulterar i att vätska enbart filtreras, till skillnad från en vanlig kapillär som först filtrerar och sedan reabsorberar 90% av den filtrerade vätskan. På detta sätt bildas det primärurin i Bowmans kapsel. Nettofiltrationstrycket är en av två faktorer som bestämmer GFR. Filtrationskoefficienten är den andra.
2. Den andra saken som gör glomeruli unikt är att det över dessa kapillärer inte sker någon **syreöverlämning**, vilket det gör i alla andra typer av kapillärer. Gasutbytet sker istället i de peritubulära kapillärerna som följer direkt efter den efferenta arteriolen. Detta innebär att ett påverkat GFR även kommer påverka blodflödet till tubuli, och där en skada i glomeruli skulle leda till att mindre blod passerar förbi → stor risk för ischemi. **OBS!** Det finns INGEN kollateralcirkulation mellan olika nefron.

FILTRATIONSBARRIÄR

Glomeruli ligger belagd i Bowmans kapsel varvid all filtration sker här. Filtrationen bestäms av kapillärväggarna, dvs hur mycket och vad. Härigenom filtreras stora mängden plasma men barriären förhindrar stora makromolekyler att passera. Barriären består av tre viktiga komponenter. Vad som passerar avgörs av: laddning, storlek, form

Barriär	Funktion	Övrigt
Endotel 	Fenestrerat epitel som endast hindrar blodkroppar	Glycokalyx är negativt laddat finns vid brush boarder. Stöter bort negativt laddade molekyler
Basalmembran	Hindrar större proteiner	
Podocyter med fotuskott/pedicells 	Hindrar passage av större peptider (under 70 dalton funkar)	Förbinds av filament bestående av nephrin molekyler, slitmembran.

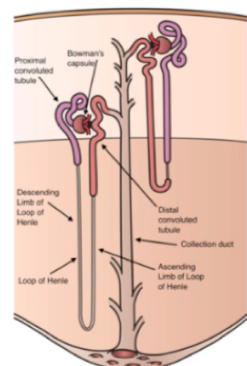
Vid skadad barriär, typ vid en inflammation, blir barriären inte lika effektiv och kan därför börja släppa förbi både proteiner (proteinuria) och/eller röda blodkroppar (hematuria). Skulle en urinsticka ge utslag på antingen erythrocyter eller protein i urinen ska man alltid dra öronen åt sig och kolla upp det.

NEFRON

Ett nefron består av ett glomerulus och ett tubuli, som sedan mynnar ut i ett gemensamt samlingsrör. Det finns två typer av nefron, det kortikala (även kallade ytliga) och juxtamedullära.

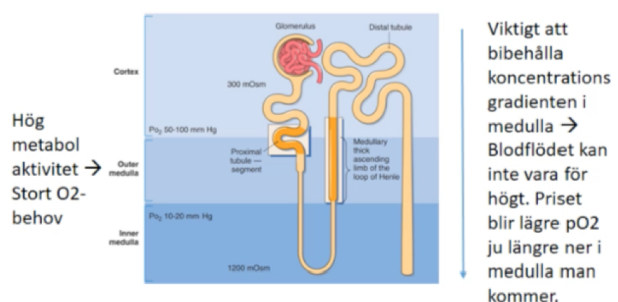
Kortikala är av majoritet och har till främsta uppgift att styra de olika regleringsmekanismerna som njuren utför (t.ex. blodtryck, syra-bas, salt- vatten etc.). De blodkärl som omger dessa tubuli kallas för de **peritubulära kapillärerna**, varifrån syret till cellerna i njuren kommer.

Juxtamedullära nefron har som främsta uppgift att koncentrera urin, då detta nefron har en så kallad **vasa recta** (blodkärl) som löper längs med nefronet (men med ett flöde i motsatt riktning).



SYREBEHOV OCH SYRETILLGÅNG

Likt tidigare nämnt är det i de peritubulära kapillärerna syreöverlämningen sker, där det i normalfallet är både lågt flöde samt lågt syreinhåll och desto längre ned i de peritubulära kapillärerna är flödet och syreinhållet ännu lägre. Det låga flödet är dock ett måste för att bibehålla den koncentrationsgradient som råder i medulla och är essentiell för att reabsorbera vatten.



OBS! Trots att syreutbudet i de peritubulära kapillärerna är ganska lågt, är syrebehovet samtidigt väldigt högt. Allra främst i yttre medulla. Detta beror på att det i detta område råder hög metabol aktivitet, till följd av en enorm mängd pumpar som jobbar. Detta leder till att njuren är extra känslig för ischemi och därmed inte har särskilt stora marginaler om syremängden i blodet minskar.

AUTOREGLERING

Kroppen har en förmåga att autoreglera det renala blodflödet, vilket på många sätt och vis är en superviktig mekanism. Dels för att hålla nettotrycket konstant så att en adekvat urinproduktion och rening av blodet bibehålls även när trycket är lågt, men även för att säkerställa ett adekvat blodflöde ner till de peritubulära kapillärerna som försörjer nefronen. Genom autoreglering skyddas även kapillärerna från höga tryck, vilket skulle kunna orsaka skador i kärlväggen. **OBS!** Vid krissituationer, då blodtrycket droppar till väldigt lågt, prioriteras blodflödet om till viktiga organ som hjärna, hjärta och lungor.

Mellan de systemiska blodtrycken 80 - 180 mmHg har njuren förmåga att hålla RBF och GFR konstant. Detta styrs av tre stycken mekanismer (för att lättare förstå principen utgår vi från att blodtrycket är för lågt/sjunker):

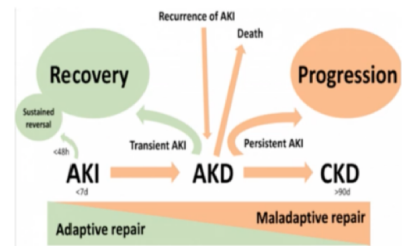
1. **Myogen aktivitet** - Den myogena autoregleringen äger rum i den afferenta arteriolen, där kärlväggen själv genom tryckkänsliga receptorer känner av det sänkta blodtrycket → dilaterar för att öka flödet mot glomeruli (vid högt BT konstrigerar kärlen istället för att både minska flödet och skydda dess kärlväggar). Denna reglering sker mycket snabbt, men kan inte hållas under en längre tid. Av den anledningen av vi fler autoreglrande mekanismer.
2. **Tubuloglomerulär feedback** - När GFR är lågt, till följd av ett sjunkande blodtryck, kommer mindre Na^+ att filtreras och mer hinna reabsorberas i proximala tubuli → låg koncentration av Na^+ i primärurinen. Denna detekterar macula densa, belägna mellan glomeruli och distala tubuli, vilka då svarar med att producera NO och prostaglandiner som dilaterar den afferenta arteriolen. Macula densa kommer även signalera detta till de juxtaglomerulära cellerna, vilka direkt svara med att utsöndra renin. Renin är det första steget i RAAS, som i slutändan resulterar i angiotensin II → konstriktion av den efferenta arteriolen, vilket orsakar ett högre hydrostatiskt tryck (gynnsamt för GFR).
3. **Sympatikuspåslag** - Om blodtrycket sjunker till så pass låga tryck att de ovanstående två autoregleringarna inte räcker, vid ett medelartärtryck på ca 65 mmHg, aktiveras sympatikus. Detta påslag leder i sin tur till ökad aktivitet av RAAS samt en direkt vasokonstriktion av den afferenta arteriolen → GFR minskar drastiskt. I krissituationer som denna ligger urinproduktion långt ned på listan, vilket är anledningen till varför RBG och GFR sjunker rejält. Detta kommer dock leda till uremi och att toxiska substanser ansamlas i blodet, men det är smällar man får ta.

OBS! I de lägen där ovanstående kompensationsmekanismer inte längre räcker till leder det till akut njurskada, vilket så småningom gör att njuren börjar svikta.

KRONISK NJURSVIKT (CKD)

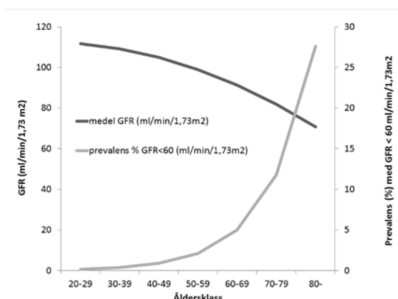
Definitionen av **kronisk njursvikt (CKD)** är ett minskat GFR som understigit $60 \text{ ml/min/1,72m}^2$ i mer än 3 månader ELLER om det förekommer en njurskada. Exempel på njurskada är proteinuri, hematuri, patologisk anatomi eller patologisk biopsi. Oftast sker en **irreversibel**, progressiv och gradvis försämring av njurarnas filtreringsförmåga med en relativt likartad sjukdomsbild oberoende av grundsjukdom. Detta till skillnad mot akut njursvikt som det faktiskt finns en möjlighet att reversera om man behandlar i tid.

OBS! En kronisk njursvikt är alltid en följd av en akut njurskada, vilka dock i flertalet av fallen är asymtomatiska → en kronisk njursvikt utvecklas med tiden.



PREVALENS

Ungefär 10% i hela världen lider av kronisk njursvikt (i olika stadier) och i regel drabbas fler kvinnor än män. Bilden till höger visar tydligt hur prevalensen nästan exponentiellt ökar med åldern, vilket innebär att det inte är konstigt att drabbas av njursvikt när man blir äldre.



ETIOLOGI OCH PATOGENES

De två vanligaste bakomliggande sjukdomarna till njursvikt är:

1. **Diabetesnefropati**
2. **Hypertoni**

RISKFAKTORER

- Ålder
- Högt blodtryck
- Rökning
- Glomerulonefrit
- Övervikt
- Ärftlig polycystisk njursjukdom (bildas cystor i njurarna, vilket reducerar njurfunktionen)
- Diabetes typ 2

Precis som hjärtsvikt är njursvikt alltid sekundär till ett annat problem. Metabola syndromet som inkluderar diabetes, högt blodtryck, övervikt samt ökad risk för CVD innebär därmed att dessa personer löper extra stor risk för att drabbas av njursvikt.

SYM TOM

- Svaghet
- Trötthet

- Ödem
- Minskad urinproduktion

OBS! Kronisk njursvikt är ofta en "tyst" symtomfattig sjukdom till relativt sent, då CKD blivit mer avancerad. Den uremiska patienten går ofta ned i vikt och förlorar muskelmassa men viktnedgången kan dock maskeras av ödembildning

UREMI

Vid en senare stadier av kronisk njursvikt, vid $GFR < 20$, kommer njurarnas förmåga att eliminera toxiska ämnen från blodet vara så pass dålig att de toxiska ämnena börjar ackumuleras. Detta kan kallas för **azotemi** (när det är asymtomatiskt) eller **uremi** (väl symtomatiskt), och kännetecknas av förhöjda kvävevärden i blodet. Vanligen är kvävet i form av höga nivåer urea och urat. Uremi kan i sin tur orsaka en rad olika följder:

- Trötthet
- Huvudvärk
- Illamående → nedsatt aptit → viktnedgång
- Klåda

Förgiftningen av blodet kan även påverka hjärnan → koncentrationssvårigheter och utveckling av encefalopati (hjärnsjukdom som påverkar nervsystemet).

OBS! PCI och andra invasiva behandlingsmetoder där kontrastmedel kan vara direkt skadliga ifall patienten i fråga är njursjuk. Detta beror på att kontrastmedel ofta innehåller jod, vilket är direkt nefrotoxiskt. Detta gäller samtliga njursjuka patienter, såväl akuta som kroniska.

KLINISK BILD

Det är viktigt att kunna skilja mellan akut och kronisk njursvikt, och för att göra detta är det viktigt att ta hänsyn till **anamnes** och **njurfunktionsprover** (både tidigare tagna samt i nuläget). En väsentlig fråga till anamnesen är om det finns kända njursjukdomar i släkten, exempelvis **polycystisk njursjukdom** som är en vanlig orsak till kronisk njursvikt. En kronisk njursvikt utvecklas under månader till år, ofta smygande. Vanliga tecken som talar för kronisk njursvikt är:

- "Små" njurar på ultraljud, kan kallas för skrumpnjurar
- Anemi - pga minskad EPO-utsöndring från njuren
- Andra rubbningar såsom acidosis, hyperkalemi samt kalcium-fosfatbalansen.

DIAGNOS

Kronisk njursvikt kan delas upp i fem olika stadier, vilka även redovisas i bilden till höger. Symtom uppkommer även successivt till följd av sänkt njurfunktion → desto lägre njurfunktion, desto fler symtom.

Stage of CKD	STAGE 1	STAGE 2	STAGE 3A	STAGE 3B	STAGE 4	STAGE 5
eGFR	90 or greater	Between 60 and 89	Between 45 and 59	Between 30 and 44	Between 15 and 29	Less than 15
Level of kidney damage	Mild kidney damage	Mild kidney damage	Mild to moderate kidney damage	Mild to moderate kidney damage	Moderate to severe kidney damage	Kidneys are close to failure or have completely failed. You will need to start dialysis or have a kidney transplant.

Stadie 1 - $GFR > 90$ → ingen njurskada utan bibehållen njurfunktion. Inga symtom syns.

Stadie 2 - $GFR 60-89$ → mild njurskada. Ofta lider patienten av högt blodtryck samt proteinuri.

Stadie 3A - GFR 45-59 → måttlig njurskada. Patienten börjar utveckla anemi och skador på skelett (gäller även 3B).

Stadie 3B - GFR 30-44 → måttlig njurskada.

Stadie 4 - GFR 15-29 → svår njurskada. Symtom som trötthet och ödem börjar uppkomma.

Stadie 5 - GFR < 15 → sviktande njurar eller är nära till att börja svikta. Detta skulle innebära att patienten behöver dialys eller en njurtransplantation. Sannolikt alla tidigare nämnda symtom.

PROGNOS

Vid bedömning av prognosen hos en patient tar man hänsyn till två saker:

1. Njurfunktionen
2. Mängden proteinuri

Vid bra njurfunktion och ingen proteinuri är prognosen väldigt god och risken för njursvikt är väldigt låg (gröna rutor), medan en kraftigt reducerad njurfunktion och stor mängd proteinuri signalerar att risken är väldigt hög (röda rutor).

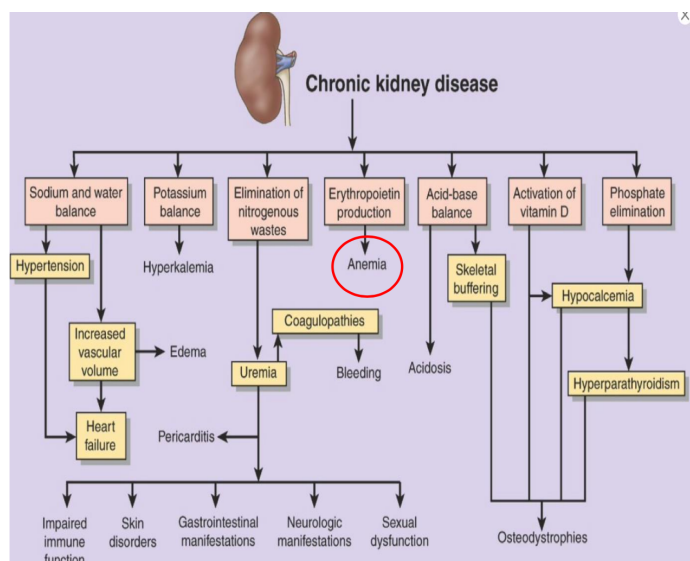
eGFR ml/min/1.73m ²	Albuminuria categories Albumin:Creatinine ratio spot urine			
	A 1 <3 mg/mmol	A 2 3-30 mg/mmol	A 3 >30 mg/mmol	
G1 ≥ 90	No CKD	G1 A2	G1 A3	Increasing risk ↓
G2 60-89	No CKD	G2 A2	G2 A3	
G3a 45-59	G3a A1	G3a A2	G3a A3	
G3b 30-44	G3b A1	G3b A2	G3b A3	
G4 15-29	G4 A1	G4 A2	G4 A3	
G5 <15	G5 A1	G5 A2	G5 A3	
Increasing risk →				

KOMPLIKATIONER

Bilden till höger är en sammanfattande bild över vad njuren i normalfallet gör (**övre raden**), vilket sedan nedåt följs av de **konsekvenser** som kan uppstå vid CKD. Dessa konsekvenser går mer noggrant igenom under kommande rubriker.

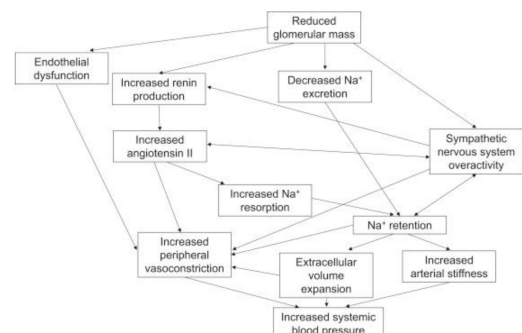
HYPERTENSION

Ett högt blodtryck kan både **orsaka** njursjukdomar, samtidigt som det kan vara en **konsekvens** → hypertoni är vanligt hos patienter med CKD. Detta leder lätt till att en ond cirkel utvecklas, där en primär njursjukdom kan orsaka hypertoni som i sin tur accelererar njursjukdomens förlopp.



PATOFYSIOLOGI

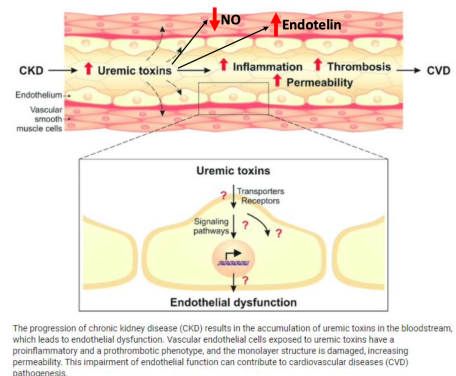
Njursvikt innebär att färre och färre glomeruli fungerar, vilket får den totala GFR att bli sämre och sämre. Till en början upprätthålls natrium- och saltbalansen, pga att de kvarvarande nefronen förhållandevis utsöndrar större mängder natrium och vatten. Detta till följd av att den tubulära reabsorptionen minskar. Vid senare CKD-stadium (GFR < 30) kan dock ödem, andnöd och just högre blodtryck uppstå → behandlas med



loop-diuretika (mindre vatten reabsorberas genom att verka på AQ1) och reducerat saltintag.

Minskat antal funktionella nefron (minskat GFR) leder till:

1. **Minskad natriumutsöndring** - I takt med ett avtagande GFR kommer njurarnas förmåga att utsöndra natrium att sjunka (Na^+ finns i högst koncentration i blodet), där försämringen av att utsöndra natrium i sin tur leder till vattenretention → hypertoni. Njurskada orsakar således problem med natriuresen → patienter med njursvikt är känsliga för intag av natrium (saltkänsliga). Ökad mängd Na^+ i blodet leder även till styva arteriella kärl samt ökad perifer vasokonstriktion.
2. **Olämpligt hög RAAS-aktivitet** - Kroppen har tre sätt att reglera GFR, vilket vid CKD successivt sjunker. En av dessa regleringsmekanismer sker genom att kroppen aktiverar RAAS, vilket i sin tur ökar Na^+ -reabsorptionen trots att det inte är där problemet sitter, problemet sitter ju i njuren. Njuren kan alltså inte filtrera som den ska och inte pga att ex. blodtrycket är för lågt som i normala fall aktiverar RAAS, .
3. **Överaktivitet i sympatikus** - En andra regleringsmekanism är aktivering av sympatikus, vilket aktiveras av ökade nivåer Ang II som respons på lågt GFR samt av signaler från både kemo- och mekanoreceptorer i njuren. Vid aktivering av sympatikus ökar reabsorptionen av både vatten och Na^+ , det renala blodflödet minskar (om aktiveringen är så pass hög/samtidig endoteldysfunktion), ökat aktivitet av RAAS samt en ökning av det systemiska blodtrycket. I de fall då njursvikt råder blir denna aktivering kontraproduktiv, vilket främst beror den samtida endoteldysfunktion (punkt 4 nedan) → kan inte dilatera den afferenta arteriolen. Detta leder i dessa fall till en konstant mer konstrigerad afferent arteriol, vilket bara missgynnar GFR ännu mer.
4. **Endoteldysfunktion** - Den tredje regleringsmekanismen är myogen aktivitet, vilket självmant sköts lokalt av de afferenta arteriolernas endotel. I normala fall produceras NO, vilket agerar vasodilaterande → upprätthåller det renala blodflödet och därigenom GFR. Vid CKD kan uremi uppstå som orsakar endoteldysfunktion, vilket leder till att produktionen av **NO** inte fungerar som den ska. Detta leder i nästa steg till att endotelin-1 uttrycks i större grad → vasokonstriktion och minskat GFR.



BEHANDLING

Det är viktigt att behandla hypertoni vid CKD för att bromsa progressionen av njursvikten.

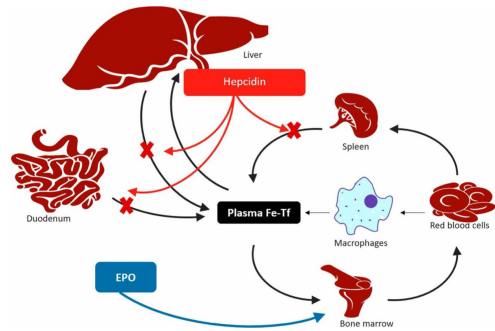
ACE-hämmare är det mest använda läkemedlet i dessa lägen pga dess Ang II-hämmande effekter. ACE-hämmare leder således till en dilatation av den efferenta arteriolen → sänker det intraglomerulära trycket, vilket skyddar glomerulus. Även **ARB** (angiotensinreceptorblockerare) är ett vanligt läkemedel vid behandling av hypertoni.

ANEMI

Anemi är vanligt förekommande hos patienter med en måttlig till svår njurskada och beror huvudsakligen på en nedsatt produktion av erythropoietin, vilket är det hormon som stimulerar bildningen av röda blodkroppar genom erythropoesen. Peritubulära interstitiella fibroblaster i njurbarken är den huvudsakliga källan för bildning av EPO. Dessa cellers EPO-produktion aktiveras i normalfallet av vävnadshypoxi, varvid det bildas HIF → TF som

aktiverar EPO-genen, men vid njurskada finns endast ett begränsat antal fungerade celler som kan bilda det → EPO-brist. Värt att känna till är även att makrofager lagrar enorma mängder järn efter deras fagocytering av "gamla" erythrocyter. Dessa kräver dock EPO för att frigöra järnet.

HIF har även en viktig funktion i levern, där det hämmar produktionen av hepcidin → effektivare järnupptag i tarmen samt järnutnyttjande i benmärgen (erytropoes). Däremot så kommer inflammation (har en låggradig inflammation i kroppen vid njursvikt) och järnöverskott istället stimulerar hepcidin, som då hämmar järnupptag och dess transport till benmärgen. HIF förlorar alltså sin funktion i levern. En inflammation, eller i detta fall CKD leder således i längden till det som kallas för **funktionell järnbrist** och minskad produktion av röda blodkroppar, till följd av ett överuttryckt hepcidin som hämmar all transport av järn (essentiellt för erytropoesen). En funktionell (även kallad relativ) järnbrist innebär att vi kan ha normala eller till och med förhöjda nivåer järn i våra depåer, men på grund av att hepcidin är överuttryckt kommer frigörelsen av järn vara begränsad.



Erythrocyternas levnadstid kommer även förkortas, till följd av inflammation och uremi (toxiska ämnen ansamlas i blodet och orsakar oxidativ stress i erythrocyterna).

ABSOLUT OCH RELATIV JÄRNBRIST

Absolut järnbrist - Finns ej tillräckligt med järn i depåerna → erytropoesen kan inte fortgå.

Funktionell järnbrist - En funktionell störning eller ett ineffektivt sätt att utnyttja järndepåerna. Inflammation och EPO-brist gör att järnet inte kan användas, trots att det finns.

BEHANDLING

Järnsubstitution - Ges peroralt vid absolut järnbrist och parenteralt vid relativ järnbrist

Erythropoietin - Ökar nivåerna EPO med erythropoietinstimulerande läkemedel → ökad erytropoes. Det är dock viktigt att försäkra sig om att patienten inte har någon tumör innan behandling med EPO påbörjas. Detta beror på att EPO i dessa lägen hjälper tumören att växa snabbare.

MINERALMETABOLISM

Vid njursvikt (stadium 3 eller högre) uppstår störningar i regleringen av mineralersättningen. Vanliga kliniska problem är:

- Hyperfosfatemi
- Hypokalcemi
- Minskad vitamin D-aktivering
- Osteodystrofi

KALCIUM

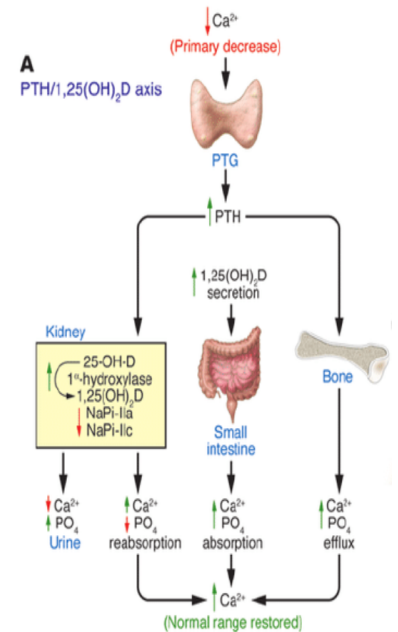
Det primära problemet vid en kronisk njursvikt är att njuren inte kan aktivera vitamin D, vilket leder till hypokalcemi.

Kalciumhomeostasen regleras noggrant av kalciumreceptorer i paratyreoidea. Vid låg kalciumkoncentration stimuleras produktionen av PTH från paratyreoidea, vilket har tre huvudsakliga effekter som redovisas nedan.

Detta får kalciumnivåerna att återställas, vilket sedan genom en negativ feedback signalerar till paratyreoidea att minska dess PTH-frisättning.

PTH har tre effekter i kroppen:

1. Ökar kalciumhalten i blodet genom att bryta ned skelett (**benresorption**). Skelettet innehåller hydroxyapatit, som i sin tur innehåller Ca^{2+} och fosfat $\rightarrow$ ökade nivåer i blodet.
2. **Aktiverar vitamin D** med hjälp av enzymet 1α -hydroxylas $\rightarrow$ ökad Ca^{2+} -absorption i tarmen.
3. **Minskar renal utsöndring**, vilket görs till följd av aktiverat vitamin D. Reabsorptionen av Ca^{2+} i tubuli ökar, samtidigt som reabsorptionen av fosfat (PO_4^{2-}) minskar $\rightarrow$ ökad mängd fosfat i urinen och minskad mängd kalcium.



Det är viktigt att utsöndra fosfat, då detta annars binder upp fritt kalcium i blodet $\rightarrow$ hypokalcemi. Detta skulle i sin tur leda till ökat PTH, vilket vid en skadad njure INTE resulterar i ökad aktivering utav vitamin D utan enbart ökad osteolys $\rightarrow$ osteoporos (benskörhet). Skelettet svarar således alltid på ökade PTH-nivåer, vilket inte aktivering av vitamin D kan göra i lika stor utsträckning.

FOSFAT

Fosfat är en vital byggsten i cellproliferation eftersom det utgör en viktig del i nukleinsyror (DNA & RNA) samtidigt som det också är viktigt i metabola processer. Utsöndringen av fosfat regleras i njurarna, där fosfatjoner filtreras relativt fritt i glomeruli och reabsorberas i proximala tubuli genom natrium-fosfat-kotransportörer. Mängden som absorberas styrs av fosfatbehovet. **Regleringen av fosfat är sammanvävd med kalciumhomeostasen och regleringen av vitamin D. Ökat vitamin D $\rightarrow$ ökad utsöndring av fosfat.**

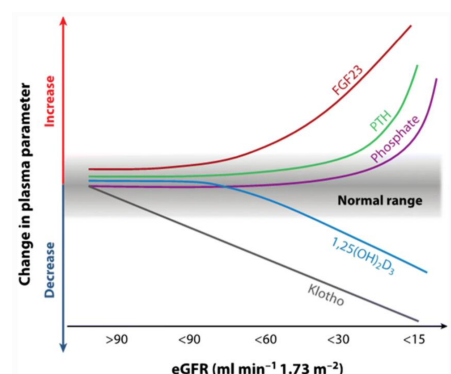
PTH - Ökar fosfatutsöndringen i njurarna genom att nedreglera fosfattransportörer (via vitamin D), samtidigt som det minskar kalciumutsöndringen.

FGF23 - Fibroblasttillväxtfaktor är ett hormon som bildas av osteocyter och har en central roll i fosfatregleringen. Dess insöndring stimuleras av ökade nivåer av fosfat, vitamin D och PTH. För att kunna utöva dess effekt är FGF23 beroende av bindning till koreceptorn **klotho**, vilket endast uttrycks av njurarna och paratyreoidea. Detta leder huvudsakligen till:

1. Ökad fosfatutsöndring i tubuli $\rightarrow$ fosfaturi, till följd av att FGF23 hämmar Slc34 (Na^+/P_i -symporter) med uppgift att reabsorbera fosfat (liknande mekanismer som vitamin D).
2. Hämmar aktivering av vitamin D $\rightarrow$ minskad absorption av Ca^{2+} och fosfat i tarmen
3. Minskar PTH-utsöndring

På dessa sätt motverkas hyperfosfatemi och överskott av vitamin D.

Kalcitriol (aktivt vitamin D) - Ökar upptaget av kalcium och fosfat från tarmen.



PATOFYSIOLOGI

Vid CKD har vi förlust av funktionell njurvävnad → lägre GFR. Detta kommer primärt få nivåerna av klotho att sjunka, varpå nivåerna av FGF23 ökar för att kompensera. De ökade nivåerna av FGF23 upprätthåller en normal fosfatnivå i cirkulationen till priset av en ökad fosfatutsöndring i tubuli → ökad belastning som leder till lokala cellskador och förlust av nefron, vilket i sin tur driver progressionen av njursvikten. Detta innebär att vi till en början kan hålla fosfatnivåerna i blodet nere, men vid mer uttalad njursvikt går inte det längre → fosfat stiger i blodet (vilket bilden till höger visar). De höga nivåerna av FGF23 leder även till minskad aktivitet av vitamin D → minskat upptag av Ca^{2+} och fosfat i tarmen, men en negativ kalciumbalans och hypokalcemi motverkas av till en början av ökad utsöndring PTH.

Fosfat- och kalciumnivåerna i cirkulationen förblir normala ända tills njursvikten är så pass uttalad att de adaptiva processerna överskrids (vid $\text{GFR} < 30$), varvid **hyperfosfatemi och slutligen hypokalcemi uppkommer**. Detta kommer i sin tur kunna leda till ökad tillväxtstimulering av paratyreoidea → hyperparatyreoidism, vilket innebär en konstant ökad PTH-insöndring. Då PTH bryter ned skelett för att utvinna Ca^{2+} från hydroxyapatit, kommer en följd av detta blir osteodystrofi → osteoporos (skelettet blir svagare).

KALIUM (HYPERKALEMI)

Vanligaste orsaken till hyperkalemi vid CKD är på grund av att patienten oftast behandlas med RAAS-blockad, för att sänka blodtrycket och proteinurin → mer kalium sparas i blodet.

Även acidosis kommer kunna orsaka hyperkalemi, vilket görs genom en förskjutning av kalium från intracellulära till extracellulära rum. Detta sker pga en ökad aktivering av Na^+/H^+ -pumpar på skelettmuskelceller (Na^+ pumpas in i cellerna i större utsträckning, till följd av att H^+ pumpas ut i stora mängder), vilket påverkar natriumbalansen mellan extracellulära och intracellulära rum. Dessa påverkar i sin tur natrium/kalium utbytet, då de intracellulära natriumnivåerna stigit, och bidrar till ett ökat utflöde av kalium → förhöjda nivåer extracellulärt → hyperkalemi.

Kronisk njursvikt kommer även kunna resultera i en minskad utsöndring av kalium till urinen. I normalfallet filteras kalium fritt i glomeruli, men 60-75% reabsorberas normalt via olika mekanismer i njurtubuli. Vid njursvikt är GFR reducerad, vilket minskar utsöndringen av kalium i glomeruli → hyperkalemi.

BEHANDLING

- Hyperfosfatemi och hypokalcemi behandlas främst med tillskott med aktivt vitamin D, vilket ökar absorptionen av kalcium i tunntarmen och minskar kalciumutsöndringen via urinen, samt fosfatbindare.
- Vid övervätskning eller högt kalium kan både vätskenivån och kaliumvärdet sänkas med **loop-diuretika** (verkar i Henles slynga, därav namnet loop).

ACIDOS

Vätejonkoncentrationen i blodet måste hållas konstant. Detta sker genom flera olika buffertsystem, varav bikarbonat är det viktigaste. Njurarna kan påverka detta system genom att variera bikarbonatresorptionen (karbanhydras är viktigt enzym) och vätejonutsöndringen. Njursvikt leder i regel till en metabol acidosis eftersom **CKD-patienter har en nedsatt kapacitet att utsöndra vätejoner samt reabsorbera HCO_3^-** . Detta beror främst på den sänkta Na^+ -koncentrationen i lumen → Na^+/H^+ -antiporters fungerar sämre → mindre utsöndring av H^+ , vilket både är väsentligt för att höja pH samt reabsorbera bikarbonat.

Metabol acidos karakteriseras av sänkt koncentration av HCO_3^- i plasman, vilket som regel även är förenat med sänkt pCO_2 (tecken på en respiratorisk kompensation → hyperventilation). När GFR sjunker utvecklas en metabol acidos till följd av att kvarvarande nefron inte kan utsöndra den mängd H^+ som krävs för att upprätthålla syra-basbalans.

Metabol acidos vid CKD är associerat med:

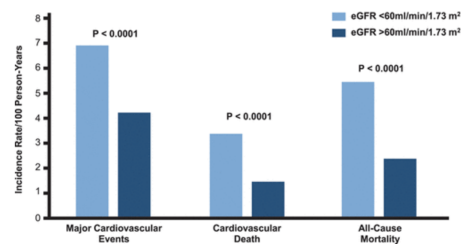
- **Förlust av njurfunktion** - Personer med acidos tappar dess njurfunktion snabbare än de utan acidos.
- **Negativ påverkan på muskelmassa** - Acidos orsakar proteinkatabolism, vilket reducerat muskelmassan.
- **Dyspné** - Andningen stimuleras av sänkt pH → hyperventilering som ska försöka kompensera för den metabola acidosen.

BEHANDLING

Rubbad syra basbalans kan behandlas med tillskott av natriumbikarbonat.

KARDIOVASKULÄR SJUKDOM

I flera av komplikationerna ovan har det redovisats att CKD både kan leda till hypertoni samt ökad vattenretention, vilket i sin tur kan leda till ödem. Båda dessa konsekvenser kan i sin tur även ge upphov till **hjärtsvikt**. Hjärtsvikt är i sin tur endast en av en rad potentiella hjärt-kärlsjukdomar som kan följa vid CKD. Det är i dagsläget bevisat att personer med ett GFR < 60 löper betydligt större risk för att drabbas av CVD än personer med ett GFR > 60.



PROVSVAR

Nedan följer en lista på typiska provsvar vid CKD:

- **Lågt Hb-värde** - Anemi
- **Lågt bikarbonat** - Acidos
- **Högt kalium** - Hyperkalemi
- **Högt kreatinin** - Lågt GFR, uttalad njurskada
- **Lågt kalcium** - Hypokalcemi
- **Högt PTH** - Hypokalcemi
- **Hög alb/krea-kvot** - Proteinuri (albumin i urinen)

DIAGNOSTIK OCH UNDERSÖKNINGSMETODER AV NJURFUNKTION

Den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) är ett mått på antalet fungerande nefron och speglar således hur väl njurarna fungerar på ett bra sätt. Det finns två typer av GFR:

- **Absolut GFR (ml/min)** - Den faktiska filtrationshastigheten hos en individ och beror av personens kroppsstorlek. Det är detta värde vi tar hänsyn till vid dosering av läkemedel, då det är relevant att veta hur just denna patientens njurfunktion är.

- **Relativ GFR (ml/min/1,73m²)** - Används för att värdera och gradera njurfunktionen genom att jämföra mot ett referensintervall. För att kunna jämföra njurfunktionen mellan individer med olika kroppsstorlek (och njurstorlek) normaliseras värdet av kroppsytan till 1,73m².

NÄR MÄTS GFR?

Diagnos - Vid misstanke om njursjukdom (hematuri eller proteinuri förekommer)

Prognos - Vid uppföljning och behandling av patient med njursjukdom, samt uppföljning av patient med en sjukdom som kan leda till njurskada (hypertoni, diabetes, hjärtsvikt).

Behandling - Inför all behandling med farmaka som huvudsakligen utsöndras via njurarna, och EXTRA viktigt för de med liten terapeutisk bredd. Det är även viktigt vid vätskebalansrubbningsar eller vid risk för sådan (intorkning, kräkningar, operationer).

HUR SKATTAS GFR?

Njuren GFR kan bestämmas med clearancebestämning för en substans, och clearance är "den volym plasma som fullständigt renas från substansen i fråga per tidsenhet".

- **Plasma-clearance** - Eliminationshastighet av exogen substans från plasma.
- **Renalt-clearance** - Utsöndringen av en (oftast) endogen substans via urinen, i förhållande till plasmakoncentrationen.

Definitionen av en bra markör för njurfunktion är ämnen som enbart filtreras genom glomeruli, vilket innebär att det måste vara en liten molekyl. Vid försämrad njurfunktion stiger värdet av ämnet i blodet.

KREATININ

Filtreras fritt genom glomeruli och ligger på en relativt jämn plasmanivå hos en person med stabil njurfunktion. Trots detta finns det vissa begränsningar:

- **Varierande produktionshastighet** - Eftersom det är en nedbrytningsprodukt från muskelmetabolism spelar den totala muskelmassan roll.
- **Kost** - Köttrik påverkar kreatinin-nivåerna
- **Tubulär sekretion** - Allt kreatinin som vi uppmäter i urinen kommer inte från filtrationen, utan 15 % av kreatininet utsöndras direkt från tubulicellerna.

KREATININ-CLEARANCE

Vid en mätning av kreatinin-clearance görs följande:

1. Urin samlas in under en bestämd tidsperiod
2. Volymen urin och kreatininkoncentrationen mäts
3. Blodprov tas och P-kreatinin mäts
4. Enligt en formel beräknas eGFR, vilket är en uppskattning av patientens riktiga GFR.

Det är viktigt att komma ihåg att eGFR endast är en uppskattning av GFR baserad på en formel, och att det med denna mätning medföljer en del problem. Både att dygnsansamlingar är otillförlitliga (kan diffa mellan olika dagar) samt att allt kreatinin inte filtreras genom glomeruli, utan 15% aktivt utsöndras i tubuli. I de fall hög noggrannhet krävs, behöver undersökningen kompletteras med en pålitlig och standardiserad clearancemätning, t ex iohexol-clearance.

OBS! Vid akut njurskada tar det ofta upp till 48h efter det att skadan uppstått till dess att P-kreatinin når sin högsta nivå. Detta leder till att njurskadan redan är etablerad när ett förhöjt P-kreatinin upptäcks. Med andra ord **mäts aldrig kreatinin för att diagnostisera akut njurskada.**

CYSTATIN C-CLEARANCE

Cystatin C produceras i alla kroppens vävnader och kärninnehållande celler. P-cystatin koncentrationen ligger i konstant relation till njurfunktionen, vilket gör detta till en bra markör för att mäta GFR. Andra anledningar till att det är en bra markör är:

- **Utsöndras enbart glomerulärt** - Till skillnad från kreatinin återabsorberas cystatin C till ca 100% i tubuli där det bryts ned → ytterst små mängder i urinen.

Ytterligare en skillnad från kreatinin är att cystatin C ej är beroende av **kön** eller **muskelmassa**, men där andra faktorer istället kan påverka. Exempel på dessa är **graviditet**, **höga kortisonnivåer** samt **hyper-** eller **hypothyreos**.

IOHEXOL-CLEARANCE

1. Testsubstansen Iohexol injiceras intravenöst
2. Iohexol filtreras fritt i glomeruli, vilket innebär att det varken utsätts för resorption eller sekretion i tubuli.
3. Efter fyra timmar tas ett blodprov där mängden Iohexol mäts. Finns denna substans fortsatt kvar i blodet är inte njurfunktionen adekvat.

Denna process tar dock tid och är kostsam.

Markör	Kreatinin	Cystatin C	Iohexol
Vad?	Nedbrytningsprodukt från muskelmetabolism 85% filtreras i glomeruli, 15% tubulär sekretion	Extracellulär proteashämmare. Utsöndras helt via glomerulär filtration och reabsorberas sedan nästan fullständigt	Röntgenkontrast medel
Fördelar	Lång klinisk erfarenhet Enkelt och billigt	Ej köns- muskelmassaberoende.	Ej beroende av annat än njurfunktion. Bestämmer exakt
Nackdelar	Beror på muskelmassa, kost, kön, tubulär sekretion. Svårbedömt på patienter med mycket atrofi	Graviditet stör, kortison höjer, hypo-/hypertyreos ger lägre-/högre värde	Invasivt, resurskrävande

SAMMANFATTANDE BILD

UPPFÖLJNING

Det är viktigt att följa upp en patient som har problem med njurarna av kroniskt slag. Detta görs genom:

1. Följa upp den/de bakomliggande orsakerna, har detta kunnat behandlats? Lider patienten exempelvis av metabolt syndrom, såsom högt blodtryck och övervikt, behöver detta följas upp för att se till att njurfunktionen inte försämras ytterligare. Blodtryck följs alltid upp, oavsett om det är en bakomliggande orsak eller inte.
2. Följa upp njurfunktionen och hur den utvecklas, vilket görs genom regelbundna kontroller med kreatinin (samt cystatin C, men lite mer sällan). Eftersom kreatinin är stabilt hos en och samma patient gör det markören lämplig för att följa njurfunktion.
3. Följa upp de labbsvar som tidigare avvikit. Detta kan exempelvis vara:
 - Hb (anemi)
 - Kalcium, fosfat, kalium (elektrolytrubbningar)
 - Bikarbonat och pCO₂ (metabol acidosis)

AKUT NJURSKADA (NJURSVIKT)

Vid **akut njurskada** sker, till skillnad från kronisk, en **PLÖTSLIG** sänkning av GFR och/eller urinproduktionen, vilket kan diagnostiseras vid ett ökat serum kreatinin (s-Cr) eller en urinvolymer som underskrider 0,5 ml/kg/timme under 6-12h. Akut njurskada brukar delas upp i tre grupper; prerenal, renal och postrenal. Dessa grupperingar görs utifrån vart problematiken till njurskadan sitter.

Vanliga bakomliggande orsaker är:

- Vanligaste orsaken är svår hypovolemi, vilket bland annat kan uppstå vid hjärtinfarkt (→ hjärtsvikt) eller kraftig blödning.
- Nefrotoxiska läkemedel
- Akuta inflammatoriska tillstånd

Vanliga symtom är:

- Låg eller ingen urinvolymer
- Hematuri
- Ödem
- Andfåddhet

Klinisk bild:

- Abrupt början av kraftig sänkning av GFR, inom timmar till dagar
- Vanligt med normalstora njurar (alt. något förstörade) på ultraljud

PRERENAL NJURSVIKT

En prerenal njursvikt beror av en **nedsatt perfusion**, vilket innebär ett minskat blodflöde till ett nefron. Detta kan bero av flera anledningar (nedan listas de vanligaste orsakerna):

- Uttorkning
- Blödning
- Kräkningar
- Minskat intag av mat och dryck
- Sepsis
- Tromb

- Kardiogen chock - Akut hjärtsviktssyndrom med hypotension och betydlig reduktion av hjärtats minutvolym (sänkt CO) och reducerad vävnadsperfusion. Orsakas oftast av hjärtinfarkt.
- Njurinfarkt

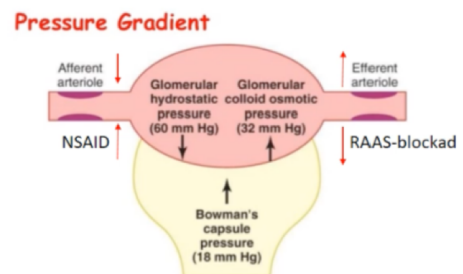
CASE

78 årig kvinna söker VC för illamående och **kräkningar** sedan knappt en vecka tillbaka, vilket även lett till att hon knappt **får i sig varken mat eller dryck**. Kvinnan var förr i tiden storökare, men har slutat på senare dagar. Hon har även tablettbehandlad både hypertoni och hyperlipidemi. Detta görs genom **enalapril** (ACE-hämmare) och **atorvastatin** (HMG-CoA reduktashämmare). På vårdcentralen tas bland annat blodtryck, vilket visar sig vara lågt (**90/60**). Det kommer även fram att kvinnan nyligen träffat sina barnbarn, vilka samma kväll insjuknat i kräkningar. Men trots att hon haft **svårt att äta/dricka har hon varit noggrann med att ta sina tabletter**. Hon uttrycker även att hennes lumbago (ländryggssmärta) under senaste tiden varit extra jobbig, varpå hon tagit **Ipren**. Det tas även prover, där följande provsvar är anmärkningsvärda:

- **Högt CRP** - Tyder på pågående inflammation eller infektion
- **Högt Hb** - Tyder på att kroppen behöver öka dess förmåga att transportera syre i blodet, vilket den gör genom att bilda fler erythrocyter. Rökning är en vanlig orsak till detta.
- **Högt kreatinin** - Tyder på försämrad njurfunktion
- **Högt urea** - Tyder på försämrad njurfunktion
- **Högt kalium** - Försämrad njurfunktion kan leda till hyperkalemi
- **Högt laktat** - Tyder på försämrad njurfunktion, kan inte upprätthålla syra-basbalansen → metabolisk acidosis, vilket innebär att sura metaboliter ackumuleras i blodet. pO_2 kommer vara betydligt högre än pCO_2 , vilket beror på att kroppen gör sitt yttersta för att buffra och sedan andas ut koldioxid för att höja pH i kroppen.

VAD HAR TROLIGEN HÄNT?

Kräkningar och ett samtidigt lågt intag av både mat och vatten → förlorar stor mängd vätska → lågt blodtryck. Lågt blodtryck leder i sin tur till att Na^+ -koncentrationen i primärurinen är låg, vilket detekteras av macula densa. Detta leder i normalfallet till en dilatation av den afferenta arteriolen, MEN på grund av att hon tagit **Ipren (NSAID)** hämmas prostaglandinerna → ingen vasodilatation av afferenta (första av tre kompensationsmekanismer faller bort).



Kvinnan står även på **enalapril (ACE-hämmare)**, vilket i normalfallet är gynnsamt mot hennes höga blodtryck men i detta fall är direkt kontraproduktivt. Detta leder till att hela RAAS blockeras → ingen vasokonstriktion av efferenta (andra av tre kompensationsmekanismer faller bort).

Endast den tredje och sista kompensationsmekanismen återstår, vilket leder till ett ökat sympatikuspåslag, ökad afferent vasokonstriktion samt även en minskad GFR → AKUT PRERENAL NJURSVIKT!

OBS!

1. Det är viktigt att förstå att vissa mediciner i kombination med lågt blodtryck kan försvåra autoregleringen.
2. Vanligt att äldre slavar med mat och dryck, men är konsekventa vad gäller tabletter. Detta gör att en RAAS-blockad ALLTID ska pausas under tidsperioder där patienten får i sig mindre mat/dryck.
3. Var alltid observant vid medicinering, men allra främst hos gamla och sköra människor som redan har åderförkalkade kärl → redan nedsatt blodflöde.

BEHANDLING

Vid en prerenal njursvikt, som beror av nedsatt perfusion, ska alltid blodtrycket normaliseras. Detta görs främst genom uppvätskning (intravenöst eller dryck), men ibland även **utsättning** av mediciner (vissa tillfälligt andra för gott).

AKUT TUBULÄR NEKROS

Akut tubulär nekros (ATN) orsakas i regel av en kraftig och/eller långvarig **renal hypoperfusion** (prerenal njursvikt), vilket leder till att hela nefronet tar skada. Det är dock ett dåligt namn, då de allra flesta cellerna går i apoptos istället för nekros. Dessa skador brukar även räknas som fokala, då man histologiskt endast brukar se att 10-15% av tubuli är drabbat. Ischemi uppkommer i regel först i yttre medulla, på grund av dess höga metabola aktivitet. Anledningen till att ischemi drabbar tubuli före glomeruli är att reabsorptionen som sker i tubuli är energikrävande samt att glomeruli kommer att prioriteras. ATN kan även orsakas av **toxiska skador**, vilket bland annat kan vara vaskuliter (renal njursvikt), som i sin tur leder till en hypoperfusion till tubulicellerna till följd av att glomeruli är skadat. Allra vanligast är dock en kombination av både renal hypoperfusion och toxiska skador. Det finns flera mekanismer bakom ATN, vilka brukar delas upp i två grupper:

Vaskulära - Vid en ischemi skadas endotelet → celler svullnar (till följd av otillräcklig aktivitet från Na^+/K^+ -pumparna), vilka i sin tur täpper till vasa recta → svårt att upprätthålla koncentrationsgradienten i medulla. Endotelskada leder även till en minskad produktion av NO och prostaglandiner, samt en ökad produktion av endotelin-1 → arteriolernas autoreglering fallerar.

Tubulära - Vid ischemi börjar vissa tubuliceller gå i apoptos och andra skadas. De celler som skadas kommer få ett rubbat cytoskelett, vilket i sin tur leder till att pumpar hamnar fel → sämre reabsorptionsförmåga av lågmolekylär proteiner. Även integriner kommer att påverkas, vilket gör att celler "ramlar av" och börjar obstruera inuti tubuli. Detta kan slutligen leda till det som kallas back leak, då urinen inte kan rinna mot samlingsrören letar det sig ut i interstitiet över basalmembranet (sker på de ställen där tubuliceller "ramlat av").

ATN: TRE FASER

Anurisk fas (1-3 veckor) - Tubuli är tilltäppta, vilket gör att tillvätskning inte är ett alternativ. Dialys kan vara nödvändigt.

Polyurisk fas (1-3 veckor) - Flödet till tubuli är återställt, men reabsorptionsförmågan fortsatt nedsatt → rejäla urinmängder ($> 10 \text{ l/dygn}$). Cellerna som tidigare obstruerat har i detta skede skrupnat ihop och kan kissas ut. I dessa lägen är det viktigt att ersätta vätskeförlusterna så att patienten inte blir uttorkad igen (i de lägena återhämtar sig aldrig njurarna).

Restitutionsfas (månader) - Njurfunktionen börjar sakta att hämta sig och urinmängderna normaliseras. Vissa återhämtar sig helt och andra får en bestående njursvikt.

SKILLNAD MELLAN "VANLIG" PRERENAL NJURSVIKT OCH ATN

Prerenal	ATN
Ett fysiologiskt svar på minskat blodflöde till njurarna	Inte längre fysiologiskt (autoreglering funkar ej)
Leder principiellt inte till cellskada	Manifest cellskada

GFR normaliseras snabbt när blodflödet återställs (med vätska eller läkemedelsjusteringar)	GFR normaliserar INTE snabbt utan brukar snarast bli snabbt sämre innan det sakta vänder
Diuresen kan vara nedsatt initialt men kommer igång så fort blodflödet återställs	Oliguri/anuri en längre tid
Har ingen polyurisk fas	Brukar följas av en polyurisk fas, då tubuli inte förmår att koncentrerar urinet till en början
Oftast normala urinprover och normalt sediment	Mer urinfynd (såsom hematuri, proteinuri, cylindrar)

RENAL NJURSVIKT

En renal njursvikt beror på **sjukdomar i njurar**. Dessa sjukdomar kan dels vara primära njursjukdomar, men även uppkomma sekundärt till systemiska sjukdomar, toxiska skador eller infektioner. Sjukdomarna kan i sin tur kan delas upp i två subgrupper med hänsyn till skadan. Dessa två grupper är:

Glomerulär skada, vilket kan bero av:

- Glomerulonefrit/vaskuliter
- Trombotisk mikroangiopati

Tubulointerstitiell skada, vilket kan bero av:

- Läkemedel
- Sorkfeber
- Kontrastnefropati
- Myelom (Bence-Jones)

CASE

Kvinna 62 år kommer till njurmedicin på remiss från VC. Vid tidigare provtagning visades följande resultat:

- **Lågt Hb**
- **Högt CRP**
- **Högt kreatinin**

Patienten har inte haft några tidigare besvär med njurarna, avföring eller miktion, men hade senast en temp på 37,9 (subfebril). Hon hade dock uppmärksammat nyttillkomna blå/lila utslag på underbenen. Detta leder till att prover tas, där vi ska veta att det finns ett **standardpaket** av prover som alla njurpatienter tar samt flertal tillvalsprover som läggs till utifrån anamnes. Det kan även vara värt att undersöka sediment i urinen.

När provsvaren väl börjar trilla in uppmärksammas vissa saker:

- **Hög albumin/kreatinin-kvot** - 110 g/mol (<3,0) → förhöjd men uppfyller inte nefrotiska kriterier (> 300).
- **U-proteinprofil** - Måttlig oselektiv (både albumin och IgG) glomerulär och tubulär proteinuri. Ingen M-komponent.
- **U-sediment** - Rikligt med dysmorfa erythrocyter och erythrocytcylindrar

Det görs även en lungröntgen som uppvisar utbredda förträngningar som överensstämmer med lungblödningar. Detta fynd, tillsammans med akut njursvikt med både proteinuri, hematuri och ett aktivt sediment gör att det väcks en stark misstanke om... ANCA-vaskulit. På biopsin syntes även crescents, vilket talar för en snabbt progredierande glomerulonefrit.

VAD HÄNDER?

Mekanismen bakom ett minskat GFR vid antingen vaskulit eller andra typer av njursjukdomar som orsakar renal njursvikt är att nefronet på något sätt skadas. I ovan nämnda fall skadas glomeruli → nekros, vilket följs av att hela nefronet går under. Detta minskar njurarnas totala filtrationsyta, vilket påverkar filtrationskoefficienten. Resterande nefron kan till en börja kompensera för denna förlust genom att öka dess nettotryck, men vilket inte håller i längden → sänkt GFR.

SEDIMENT

Genom att studera sediment kan vi få en bild av "aktiviteten" i njursjukdomen (finns inflammation just nu?). Det har dock på senare dagar börjat användas mindre, till följd av att njurbiopsier blivit vanligare. Bland annat studeras:

- **Blodceller** - Erytrocyter, leukocyter, granulocyter etc.
- **Epitelceller** - Skivepitel eller urotel
- **Cylindrar**

Fortsättning går att läsa under proteinuri.

POSTRENAL NJURSVIKT

En postrenal njursvikt beror på **en minskad filtration**, vilket uppstår sekundärt till en obstruktion i urinvägarna nedanför njurarna. Detta kan bero av flera anledningar (nedan listas de vanligaste orsakerna):

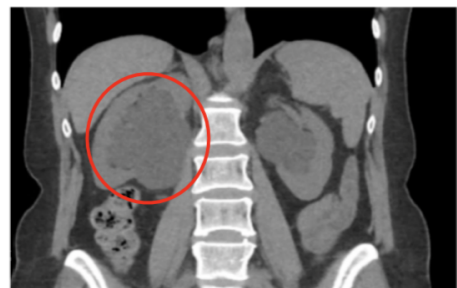
- Obstruerande tumörer
- Prostataförstoring
- Njurstenar

VAD HÄNDER?

Vid en postrenal njursvikt uppkommer problem nedanför njurarna, i urinvägarna. I dessa fall ökar det hydrostatiska trycket i Bowmans kapsel, till följd av den uppkomna stasen i urinvägarna. När trycket i Bowmans överstiger det i glomeruli kan det inte ske någon nettofiltration, plus att det ökade trycket även ger en mekanisk skada på tubuli. På längre sikt kan detta skada nefronet → påverkar filtrationskoefficienten.

UTREDNING

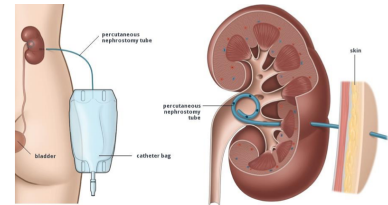
Postrenal njursvikt är den mest ovanliga njursvikten av de tre typerna, och kan även vara svåra att diagnostisera. Det är dock fördelaktigt att diagnostisera snabbt, då en postrenal njursvikt är helt reversibel om den åtgärdas i tid. Vid en oklar njursvikt är det därför **VIKTIGT** att undersöka njurarna med hjälp av DT eller ultraljud (bilden till höger visar en utspänd njure, orsakat av det höga trycket nedifrån).



ÅTGÄRDER

Vilka åtgärder som görs för att behandla njursvikten beror helt och håller på om obstruktionen sitter **innan** eller **efter** urinblåsan.

Innan - Om hindret sitter innan urinblåsan måste man sätta en nefrostomi, vilket är en kateter in i njurbäckenet från ryggen. Denna typ av avlastning ger i regel en snabb återhämtning av njurfunktionen, men kan i vissa fall även ge en polyurisk fas (likt vid ATN) om tubuli tagit skada.



Efter - Om hindret sitter efter urinblåsan (ex. förstörd prostata) räcker det med en vanlig kateter.

UPPFÖLJNING

Uppföljningen beror på hur mycket njurfunktionen varit påverkad och patientens tillstånd vid utskrivningen. Alla, som råkat ut för en akut njurskada, ska dock följas upp med kreatinin och kalium samt urinsticka och blodtryckskontroll.

PLASMAPROTEINER

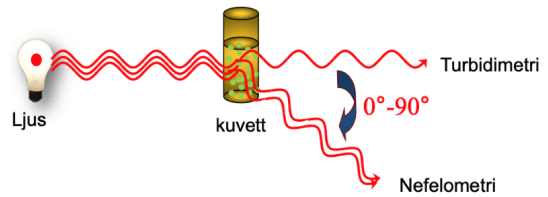
Intravasala proteiner (dvs de i plasman) är mer stabila och lösliga jämfört med intracellulära proteiner (dvs de i cellerna). De intracellulära proteinerna är oftast membranbundna eller en del av ett multienzymkomplex. I och med att plasmaproteiner oftast är mer oxiderade samt har högre halter av glykoproteiner har de en längre halveringstid på 10 timmar - 24 dagar. Jämvikten mellan intravasala och extravasala rummen (dvs mellan blodomloppet och utanför) är långsam rent generellt, men utifrån **form** och **molekylmassa** kan transporten mellan rummen ske mer eller mindre långsamt. T.ex kan man se att albumin, som är ett relativt litet protein, finns i stor utsträckning intracellulärt (60%) jämfört med makroglobulin (större molekyl) där enbart 30% finns intracellulärt. Detta är viktigt att tänka på vid vätskeersättning → tar tid innan jämvikt uppstått.

- **Syntesen** av plasmaproteiner sker framförallt av hepatocyterna med undantag för exempelvis immunoglobuliner, vilka bildas av B-lymfocyter.
- **Katabolismen** av plasmaproteiner sker också i leverns hepatocyter. Detta genom att de tas upp genom endocytos, deglykolyseras och klyvs till aminosyror mha proteinas och peptidas. Viss katabolism sker även av endotelceller eller av tubuliceller.
- **Funktionen** av plasmaproteiner i det extracellulära rummet (dvs i själva blodomloppet och inte inuti celler) är över 45 kDa och har en mängd olika funktioner
 - Transport: Hemoglobin, albumin, transferrin
 - Kolloidosmotiska trycket: ffa albumin
 - Hormoner: Insulin, TSH, ACTH, PTH, GH
 - Regulatorisk: Enzymer → renin, ACE
 - Immundefens: immunoglobuliner, komplementsystemets proteiner
 - Koagulation-/fibrinolysfaktorer

PROTEINBESTÄMNING

Immunokemiska metoder

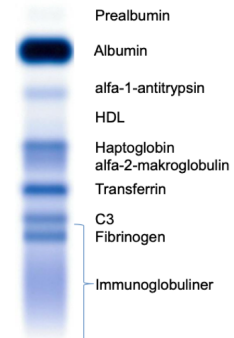
För en kvantitativ bestämning av proteiner i plasma, urin och andra vätskor låter man en reaktion ske mellan antigen och antikropp som bildar ett komplex som leder till en grumlighet i en vätska. Se bild hur uppställningen ser ut. Därefter använder man **turbidimetri** för att mäta intensiteten hos ljus som passerat genom mediet utan spridning, samt **nefelometri** som mäter intensiteten hos det spridda ljuset. Vid hög andel proteiner så blir den en kraftig ljushämmning och spridning.



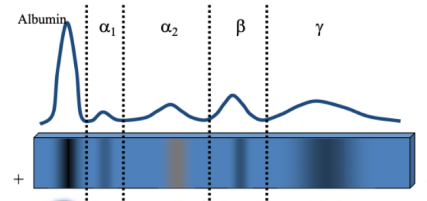
Proteinfraktionering (elektrofores)

Metod som genom ett elektriskt fält möjliggör en separation av beståndsdelarna i en blandning för att studera enzymer, proteiner mm. Detta kan utföras på två olika sätt

1. **Gelelektrofores** - Proteinerna kommer att vandra olika långt i gelen beroende på dess laddning samt hur långa kedjorna är. Nettoladdningen är dessutom pH-beroende.
2. **Kapillärelektrofores** - Bilden visar en kurva ovanför en gelelektrofores, vilket är vad man får ut av en kapillärelektrofores. Genom att tippa vår proteinprofil från elektroforesen ser vi att den är direkt översättbar till kurvan.



På detta sättet får vi en kvantitativ bedömning om proteinerna i en viss blandning. Proteiner som mäts kvantitativt är; Transtyrelin, albumin, alfa-1antitrypsin, haptoglobin, orosomukoid, transferrin etc.



Bedömning av elektrofores görs utifrån;

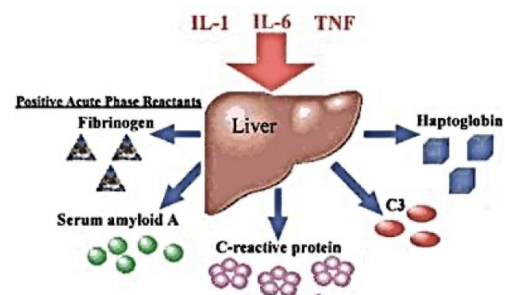
- Inflammationsgrad
- Hemolys - Kollar haptoglobin
- Alfa-1-antitrypsinbrist - Kollar alfa-1-antitrypsin
- Immunoglobulin-stegring/sänkning

AKUTFASPROTEINER

Akutfasproteiners syntes kan mer än fördubblas vid akutfasreaktion, dvs inflammation. De viktigaste akutfasproteinerna går att studera på bilden samt nedan;

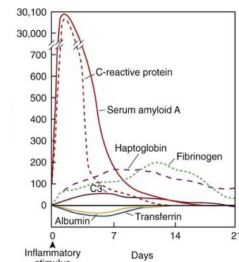
- Alfa-1-antikymotrypsin
- C4
- Alfa-1-antitrypsin, orosomucoid

Vid en akut inflammation stiger CRP och alfa-1-antikymotrypsin snabbast och passerar referensgränsen inom 8-10 timmar. De proteiner med snabb respons kan öka med 10-100 gånger. Dess halveringstid på 24 timmar sammanfaller med att andra akutfasproteiner som orosomucoid, haptoglobin, alfa-1-antitrypsin och fibrinogen stiger efter ett dygn. Dessa har en halveringstid på



3-6 dagar och ökar med faktor 2-6. C3 och C4 ökar långsammare de följande dagarna och ökar med faktor 1,5.
En eventuell Ig-reaktion kommer först efter ca 3 veckor.

Det finns dessutom negativa akutfasproteiner som minskar vid inflammation; albumin, prealbumin och transferrin.



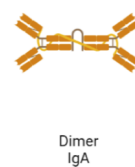
Protein	Funktion	Höjda värden	Sänkta värden
Transtyretin/pre albumin	Transporterar 10% av T3 och T4 samt vitamin A	CDK, LM-behandling med glukokortikoid eller aspirin	Svält (malnutrition), inflammation, leversjukdom, östrogenbehandling
Albumin	Upprätthålla kolloidosmotiska trycket (80%). Transportprotein av fettsyror, bilirubin, Ca etc	När man står upp (läcker normalt lite via urinen), dålig hydrering	Inflammation, leverpåverkan, svält, proteinförluster, ödem
Haptoglobin	Binder hemoglobin irreversibelt och elimineras i hepatocyter. Skyddar njurar (fritt Hb = toxiskt) och sparar järn.	Inflammation och kan kvarstå 1-2 veckor efter inflammationen klingat av.	Hemolys, processer som engagerar lever och mjälte.
Orosomukoid	Inte helt känd. Binder basiska LM. Nedreglering av immunrespons och trombocyttaggregation.	Inflammation och av glukokortikoidbehandling (kortison ex).	Proteinförlust (nefrotiskt syndrom), levercirros, östrogentillförsel
Transferrin	Plasmatransportör av järn Fe ³⁺ . Bör undersökas vid oklar anemi tsm med löslig transferrin receptor i plasma som är bra mått på erytropoetisk aktivitet. Långvarig alkoholkonsumtion ger ett kolhydratfattigt transferrin	Järnbrist	Inflammation och malnutrition
Ceruloplasmin	Transport för koppar (95% i plasma) samt oxidering av Fe ²⁺ → Fe ³⁺	Inflammation, levercellskada	Mb Wilson, kopparbrist
Fibrinogen	Klyvs av trombin till Fibrin	Inflammation, nefrotiskt syndrom, kroniska infektioner	Ökad konsumtion, leverfunktionsnedsättning

C-reaktivt protein (CRP)	Indirekt aktivering av komplementsystemet. Används för differentiering mellan bakterier och virus vid febrila tillstånd.	Ökar kraftigt vid bakteriella infektioner. Stiger sällan över 50 vid virusinfektioner	
Prokalcitonin (PCT)	Prohormon till kalcitonin (påverkar kalciumhomeostasen)	Stiger snabbt, snabbare än CRP. Extra högt vid sepsis och septisk chock.	
Alfa-1-antitrypsin	Extracellulär proteashämmare som hämmar proteolytiska enzymer som frigörs vid ex. komplementaktivering, koagulation och fibrinolys. Viktig skyddsfunktion. Brist ger ökad risk för KOL och emfysem samt levercirros.	Inflammation	Gen-mutationer Ökad konsumtion Proteinförlust såsom nefrotiskt syndrom.

I primärvården använder man sänka (SR) som inflammatorisk markör. Man tittar på sedimentationshastigheten av röda blodkroppar som beror på blodkropparnas storlek och plasmans viskositet. Om man har mycket fibrinogen och immunoglobuliner så får man en hög sänka.

IMMUNOGLOBULINER

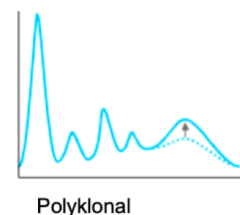
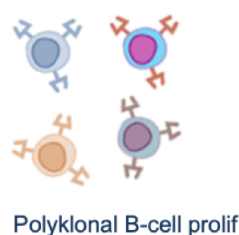
Varje antikroppsbildande cell klon syntetiserar immunoglobulin molekyler av en och samma struktur och med specifik antigenbindande förmåga. Normalt finns ett mycket stort antal cellkloner vilket ger ett polyklont mönster. Det finns 5 stycken olika Ig-klasser som bestäms av den tunga kedja.



Ig-stegring kan ske på tre olika vis

1. Polyklonal

- Selektiv IgG stegring kan ses vid systemisk lupus erythematosus, kronisk autoimmun hepatit, tumörsjukdom bla.
- Selektiv IgA stegring kan ses vid IgA-nefrit
- Selektiv IgM stegring ses vid mykoplasmainfektion och många virussjukdomar

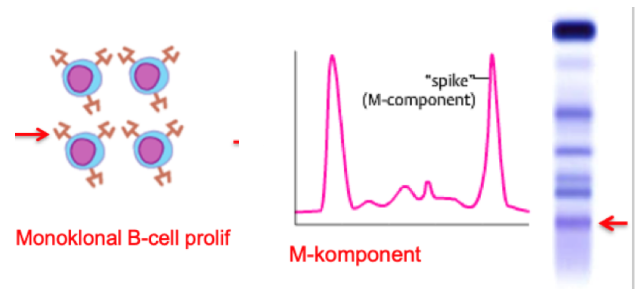


2. Oligoklonal - ett mindre antal cell kloner prolifererar måttligt

- Ses ofta vid benmärgstransplantation
- Övergående fenomen vid akuta infektioner

3. Monoklonal - M-komponent

- Myelom
- Mb Waldenström (lymfom)
- Amyloidos



MYELOM

Vad är det som talar för ett myelom?

FYND: Hyperkalcemi, anemi, njurpåverkan, skeletturkalkning, stor M-komponent som ökar, Bence-jones-proteinuri (stor mängd monoklonala lätta kedjor i urin eller serum)

MB Waldenström

Lymfocytiskt lymfom med IgM-M-komponent kallas Mb Waldenström.

SÄNKTA IMMUNOGLOBULINER

Vissa tillstånd kan ge uttalade sänkningar av en eller flera immunoglobuliner, vilka kallas för **hypogammaglobulinemier**.

FRIA LÄTTA KEDJOR (FLC)

Finns normalt i låga halter i plasma. Men avvikande värden härleds;

- Ökad koncentration med normal kappa/lamda kvot → Sänkt glomerulär funktion eller infektion
- Ökad koncentration med patologisk kvot → monoklonal expansion av plasmacellskloner, amyloidos

PROTEINER I URIN

PROTEINURI

Normalt ska proteiner större än 30–40 kDa inte filtrerats genom glomeruli och ut via urinet. Endast små protein ska göra det, och de kommer tas upp i tubuli igen och den slutliga urinen innehåller bara lite proteiner från

blodbanan. Läs om filtrationsbarriären under *Normal fysiologi av Njuren*.

Nedan listas orsaker till abnormt urinproteinmönster, dvs **proteinuri**, med ökad utsöndring av ett eller flera proteiner som är det vanligaste laboratoriefyndet vid njursjukdom:

Överflöd proteinuri//Prerenal

Ökad koncentration som gör att tubulis resorptionskapacitet överskrids ex. fria lätta Ig-kedjor, myoglobin, orosomukoid. Vid myelom ses M-komponent. Konceptuellt är detta identiskt med glukosurin vid diabetes.

Glomerulär proteinuri - Renal

Ökad permeabilitet för proteiner i glomeruli för albumin och IgG. Glomerulär proteinuri kan vara selektiv eller oselektiv. Vid oselektiv kan alltså stora proteiner som IgG läcka ut. En hög albumin/krea-kvot talar om att problemet sitter i glomeruli. Ses exempelvis vid glomerulonefrit.

Tubulär proteinuri - Renal

Nedsatt reabsorption av proteiner i tubuli leder till läckage av proteiner under 30-40 KDa. Detta kan bero på tubuliskada orsakat av ischemi, toxiska läkemedel eller endogena toxiner. Alternativt att reabsorptionskapaciteten i kvarvarande fungerade nefrons tubuli överskrids. Ger HC protein, Cystatin C och B2-mikroglobulin. Små proteiner i urinen talar således för att problemet sitter i tubuli.

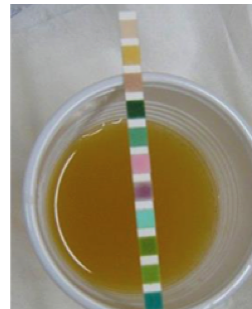
Vävnads proteinuri

Läckage av plasmaproteiner från avledande urinvägar pga inflammatorisk exudation vid tex pyelonefrit (urinvägsinfektion), cystit och uretrit.

Funktionell proteinuri

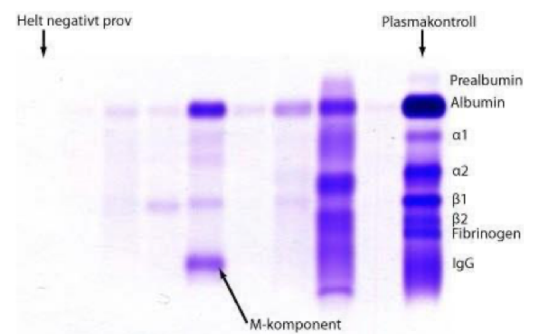
Kan bero på träning eller stående läge och är helt ofarligt → Ökad utsöndring av tubulus-specifika proteiner tex Tamm-Horfallglykoprotein.

OBS! Sänkt osmolalitet (få partiklar i förhållande till vatten) i urinen kan ge en ledtråd om att problemet sitter i samlingsrören, där urinen i vanliga fall koncentreras. Om patienten är oförmögen till att koncentrera urinen, genom att reabsorbera det sista vattnet, kommer osmolaliteten att sjunka.



Hur studerar man proteinuri

1. Urinstatus (urinsticka) - detekterar enbart albumin
2. Albumin/kreatinin kvot - kvantifierar albuminläckaget utan att behöva göra en dygnsamling. Nackdel är att det finns många faktorer som påverkar kreatinin.
3. Urinprotein fraktionering
 - Stickprov (protein/krea kvot)
 - Dygnsmängd (protein/24h) - för att göra urinelektrofores och undersöka urinsediment



Nedan listas proteiner som kan detekteras vid proteinuri:

Proteintyp	Typ av proteinuri
Albumin	Glomerulär
IgG	Glomerulär
Protein HC (alfa1-mikroglobulin)	Tubulär
Retinolbindande protein (alfa2-mikroglobulin)	Tubulär
B2-mikroglobulin	Tubulär
Cystatin C	Tubulär
Lysozym	Tubulär
Polyklonala lätta Ig-kedjor	Tubulär
Monoklonala lätta Ig-kedjor	Bence-Jones proteinuri

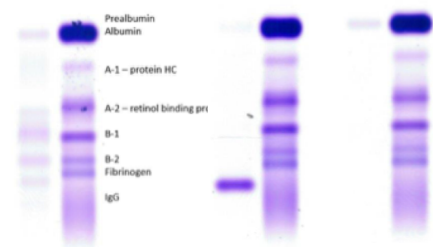
	(överproduktion)
--	------------------

FALL - URINELEKTROFORES

Fall 1: Ser man ökade mängder **längre ned** på gelelektroforesen, det vill säga av låg molekylärviktiga-proteiner, kan man dra slutsatsen att det är en *tubulär proteinuri*. Möjliga orsaker till detta kan vara akut tubulär nekros (ATN) som kan ha orsakats av hypovolemi (prerenal orsak). Se bild 1.

Fall 2: Ser man bara ett tydligt streck bör man misstänka överproduktion proteinuri i form av Bence-Jones proteinuri eftersom att man kan se M-komponent. M-komponenten indikerar en monoklonal expansion av lätta immunglobulinkedjor. När man ser detta bör man tänka myelom - hematologisk malign sjukdom med ursprung i B-celler. Se bild 2.

Fall 3: Ung tjej får positivt utslag på urinsticka för protein och gör sedan urinelektrofores för vidare utredning. Den visar liten albuminuri. Detta kan innebära selektiv glomerulär proteinuri som man kan få av vissa glomerulonefrit. Kan också bero på funktionell proteinuri som kan uppstå vid hård träning, feber eller stått upp länge. Sannolikt är detta en ofarlig funktionell proteinuri. För vidare utredning kan man kvantifiera läckaget genom en U-alb/u-Krea kvot. Dessutom skall man fråga om hereditet för njursjukdomar få FSGS kan ha ett smygande förlopp som liknar detta.



FALL - URINSTICKA

Fall 1: Stickkan visar leukocyter, nitrit, proteiner och erythrocyter. Patienten är dunköm i flank samt har feber är klassiska symtom vid pyelonefrit (urinvägsinfektion). Förekomsten av leukocyter, nitrit som indikerar bakterier, styrker diagnosen pyelonefrit. Avstängd pyelit, dvs stopp i njurbäckenet, är en viktig differentialdiagnos att ha med. Även cystitjurar.

Fall 2: Stickkan visar blod och protein. Patienten har tidigare varit förskild. Detta gör att vi misstänker IgA-nefrit eftersom det ej är leukocyter i urinet → det utesluter andra vaskuliter. Andra differentialdiagnoser kan vara njursten, tumör, infektion (om kort inkubationstid så att leukocyter ej hunnit bildats), mens. Vidare utredning bör inkludera U-alb/U-kreakvot, blodprover, ultraljud av njurar och urinsediment. För diagnos verifikation krävs njurbiopsi.

Fall 3: Uttalad albuminuri. Patienten har även ödem vilket förklaras av det stora albuminläckaget i urinen. Under natten brukar ödemen ansamlas kring ögonen och under dagen kring benen. För tankarna till nefrotiskt syndrom om pat har hyperlipidemi också. Detta kan vara sjukdomar som minimal change nefropati som snabbt ger ödem. FSGS har ett mer smygande förlopp.

SELEKTIV VS ICKE-SELEKTIV

Vilka proteiner som tar sig ut beror på proteinstorlek och membranets tillstånd.

Selektiv proteinuri är att bara albumin går igenom (t. ex vid minimal change nefropati) och beror på kapillärväggens laddningsdensitet ökar. **Oselektiv proteinuri** gör att inte bara albumin åker igenom, utan även t.ex. LM och IgM. Skada som leder till ökad permeabilitet

ALBUMINURI

Normalt utsöndras små mängden albumin i urin. Albuminuri uppkommer pga defekt/skadad i den glomerulära barriären (epitelet och podocyterna). Albuminuri har ett starkt prediktivt prognostiskt värde vid njursjukdomar.

Vid feber, urinvägsinfektion, ortostatism, hjärtsvikt och uttalad fysisk ansträngning kan man få tillfällig proteinuri genom ett läckage av albumin. Detta kvantifieras antingen som dygnsinsamling eller som stickprov (alb/kreatinin kvot) . Bilden visar kategoriseringen av albuminuri utifrån dess alb/kreatinin kvot.

Kategori	U-Albumin/kreatinin kvot (g/mol)	Motsvarande albuminutsöndring (mg/d)	
A1	<3	<30	Normal
A2	3-30	30-300 mikroalbuminuri	Måttlig ökning
A3	>30	>300 makroalbuminuri	Kraftig ökning

HEMATURIN

Hematuri kan vara mikroskopisk eller makroskopisk.

→ **makrohematuri** avses för ögat synligt blod i urinen vilket motsvara cirka 1 ml blod per liter urin.

Makroskopisk hematuri föranleder alltid fullständig utredning. Man misstänker ALLTID malignitet tills motsatsen är bevisad!

Mikroskopisk hematuri upptäcks ofta av en tillfällighet. Den kan vara persisterande eller intermittent. Intermittent mikroskopisk hematuri orsakas inte sällan av fysisk ansträngning före själva urinsamlingen, samlag, trauma eller blödkontamination i samband med menstruationen. Det är viktigt att dessa faktorer beaktas och att provet görs om vid flera tillfällen för att säkerställa fyndet av hematuri. Isolerad persisterande mikroskopisk hematuri orsakas vanligen av glomerulär blödning. IgA-nefropati och tunn membran nefropati kan förklara cirka 80 % av fallen, medan icke glomerulära sjukdomar som malignitet, njursten eller cystnuresjukdom utgör cirka 5 % av orsakerna.

URINSEDIMENT

För att få en bild av aktiviteten av en njursjukdom studerar man urinsediment för att lättare sätta en diagnos. Detta blir allt mer ovanligt då man idag använder sig av biopsier i högre utsträckning. Sedimentet tas vid mittstråleurin, till ett rör som sedan sedimenterar (celler hamnar på botten och vätska hålls ut). I sedimenten undersöker man:

- Blodceller (erythrocyter, granulocyter, leukocyter etc)
- Epitelceller
- Kristaller
- Svamphyfer
- **Cylindrar**

CYLINDRAR

Tubuli har ett intermittent flöde som varierar mellan att vara högt och väldigt lågt. Rent generellt vid njursvikt så går flödet mycket långsammare. Tubuli kan därmed liknas med en kakform där olika proteiner kan samlas. Tamm-Horsfall glykoprotein faller naturligt ut i tubuli och kan liknas med kakdegen. När kakan bakas kan det finnas diverse celler som fastnar i degen och liknas som chokladen. Beroende på hur länge tubuli varit avstängt kan vi se hur länge en sjukdom pågått ("baktiden"). Dessutom kan man avgöra hur omfattande skadan är beroende på hur många cylindrar man finner.

1. Leukocytcylindrar → återfinns vid pyelonefrit (urinvägsinfektion) och interstitiella nefrit

2. Erythrocyt cylinder → Akut vaskulit (patognomont fynd)
3. Grovgranulerad cylinder → ospecifik inflammation. Mycket Tamm-Horsfall i sig.
4. Hyalin cylinder → Kan finnas normalt, och består av Tamm-Horsfall proteiner.

URINPROTEIN FRAKTIONERING

Urin protein fraktionering sker genom elektrofores för att bedöma glomerulär och tubulär proteinuri, samt förekomsten av Bence-Jones-proteinuri.

BENCE-JONES PROTEINURI

Bence Jones protein är monoklonala lätta kedjor från ett immunoglobulin som kan detekteras i urin eller serum vid myelom, MGUS eller Waldenströms sjukdom. Detta är alltså samma M-komponent som går att observera vid plasmafraktionering.

GLOMERULONEFRITER

NAMN	SKADE-MÖNSTER	KLINISKT SYNDROM	ORSAK	FYND	HISTO
Membranös glomerulonefrit	Epitelialt, förtjockning av BM	Nefrotiskt syndrom	Idiopatisk. Vanligaste hos vuxna Autoantikroppar mot A2 receptorer på podocyter	Oselektiv Proteinuri + Hyperlipidemi	LM- spikes IF - granulär fluorescens för IgG EM - Elektrontäta depositioner vid EM
FSGS	Epitelialt	Nefrotiskt syndrom	TNF-alfa syntes, gendefekter för membranprotein er för podocyt	Proteinurin	Ärr i glomerulus segmentellt
Minimal change nefropati	Epitelialt	Nefrotiskt syndrom	Löslig faktor som bildas av T-cell	Proteinuri med enbart albumin (selektiv)	LM- Utplattning av fotutskott EM- krävs för diagnos visar få men breddökade (fuserade) fotutskott
Akut glomerulonefrit (Post-strept)	Endotelialt	Nefritiskt syndrom	Stafylokokker	Lågt C3 i plasma. Ödem Högt BT	EM - Humps
ANCA-					

associerande Glomerulo- nephrit	Endotelialt	Nefritiskt syndrom (Snabbt förlöpande glomerulonefrit)	Del av systemsjukdom	MPO-ANCA (antikroppar) Högt kreatinin	LM- crescents om utbrett IF - ses ANCA som antikroppar
Anti-GBM nephrit	Endotelialt	Nefritiskt syndrom (snabbt förlöpande glomerulonefrit)	Antikroppar mot glomerulärt basalmembran	Alveolära blödningar	IF - antikroppar LM- crescent
IgA Nefropati	Mesangialt	Oftast nefritiskt	Infektion Autoantikroppar och aktivering av mesangieceller och invasion av makrofager	Återkommande makro/mikroskop isk hematuri Proteinuri INTE leukocyter i urin Lågt C3 i plasma	IF- IgA antikroppar LM - crescent

Inflammatoriska njursjukdomar delas in i två huvudgrupper beroende på var den inflammatoriska processen utgår:

1. **Glomerulonefrit** - Inflammation i njurarna som startar i glomeruli.
2. **Tubulointerstitiella nefrit** - Inflammation i njurarna som startar runt tubulussystemet. Dessa är mindre vanliga.

Den kliniska bilden vid glomerulonefrit varierar från harmlösa urinfynd till livshotande organsvikt. Glomerulonefrit klassificeras efter etiologi, klinisk bild och histologi → tyvärr är inte indelningarna helt kompatibla med varandra eftersom olika sjukdomsbenämningar som används i kliniken syftar på olika indelningar. Exempelvis refererar post-streptokokk-GN till etiologin, snabbt förlöpande GN till den kliniska bilden och fokal segmentell glomeruloskleros refererar till den histologiska bilden. Glomerulonefrit är den vanligaste orsaken till att patienter behandlas med dialys eller transplantation (25-27%).

För att förstå patogenesen är autoantikroppar och komplement viktiga. Vet ej om vi bör kunna bilden men här är den.

Glomerulonefrit	Autoantikropp	Autoantigen
Goodpastures sjukdom	Anti-GBM	Alfa-3 kedjan av typ IV kollagen
SLE-nephrit	ANA, anti-C1q m.m	nukleosom, C1q
Granulomatös med polyangit (Wegener)	ANCA	proteinase 3
Mikroskopisk polyangit	ANCA	myeloperoxidas
Membranoproliferativ GN Typ 1	kryoglobulin	IgM
Membranoproliferativ GN Typ 2	nephritic factor	C3 konvertas – C3Bb
Membranös GN	Anti-PLA2R, med flera	fosfolipid A2-receptor
IgA-nephrit	Anti-IgA	underglykosylerat IgA

INDELNINGAR AV GLOMERULONEFRITER

ETIOLOGI

1. Primära - den bakomliggande orsaken är okänd → fokus för oss
2. Sekundära - delfenomen i en annan sjukdom.

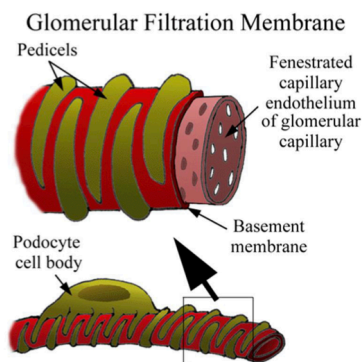
Föreläsaren tryckte även på att etiologin kunde delas in efter bakterier, virus, neoplas, systemsjukdomar och läkemedel.

HISTOLOGISKA SKADEMÖNSTER

Finns över 20 histologiska varianter, vilket gör diagnostiken mycket komplicerad. Man nyttjar immunofluorescens (IF) och elektronmikroskopi (EM). Men grovt indelat finns det tre stycken huvudsakliga skademönster som går att observeras histologiskt;

1. **Epiteliala** - ger upphov till den kliniska konsekvensen nefrotiskt syndrom
2. **Endoteliala** - ger upphov till akut eller subakut nefritiskt syndrom
3. **Mesangiala** - urinfynd utan symtom. Isolerad proteinuri eller hematuri. Vanligt 0.5-2% av befolkningen

Ibland förekommer två skademönster samtidigt som vid **membranoproliferativ glomerulonefrit** (MPGN, sjukdom).



En vanlig tentafråga; var i njuren sitter skadan?

Fokal - några få glomeruli

Diffus - nästan alla glomeruli

Segmentell - i en del av glomerulus

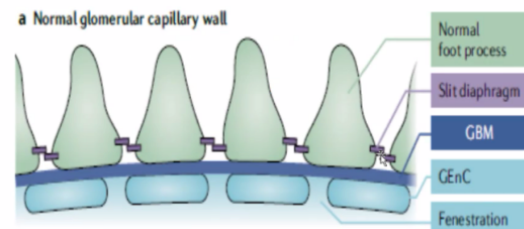
Global - i hela glomerulus

KLINISKA SYNDROM

- Nefrotiskt syndrom
- Nefritiskt syndrom
 - Akut
 - Subakut
 - Kroniskt
- CDK 2-5 med proteinuri
- Patologiska urinfynd utan symtom (CKD 1)
- Intermittent (periodisk) makroskopisk hematuri

ICKE-PROLIFERATIV VS PROLIFERATIV

Icke-proliferativ - oftast associerad med nefrotiskt syndrom och definieras som en avsaknad av proliferation av celler i glomeruli. Detta kan leda till njursvikt, men tar lång tid. Inkluderar **epiteliala** skademönster.



Proliferativ - är oftast associerad med nefritiskt syndrom och är vanligare att detta leder till njursvikt både på kort och lång sikt. Inkluderar **mesangiala** och **endoteliala** skademönster. I dessa fall syns vanligen histologiskt ett celltätt glomeruli, till följd av att mesangiala celler prolifererat.

SKADEMEKANISMER

Vid njurinflammationer sker ett inflöde av neutrofiler, makrofager och autoantikroppar. Dessa kan påverka förloppet på så vis att immunkomplex (antigen + antikropp) bildas som i sin tur kan aktivera komplement varvid ytterligare inflammation startas. Komplementen aktiveras vanligen vid lektin eller den alternativa vägen. Detta triggar T-celler samt koagulationen.

KARDINALTECKEN

De klassiska inflammationstecken rodnad, värmeökning, svullnad, smärta och nedsatt funktion förekommer också vid glomerulonefrit, men i varierande utsträckning.

Rent krasst finns 5 kardinaltecken som flaggar för glomerulonefrit.

1. **Hematuri** - blod i urinet som beror på brott i basalmembranet eller uppluckring av mesangieområdet (nefrit).
2. **Proteinuri** - proteiner i urinet som ser ut som vitt skum. Majoritet albumin (nefros).
3. **Sänkt GFR** - Mäts genom kreatinin och cystatin C, som vid försämrad njurfunktion har högre nivåer i blodet
4. **Cylindrar**
5. **Rödabloodkroppscylindrar** - Erythrocyter fastnar i proteinutfällningar i tubuli och kommer ut i urinen som röda blodkroppscylindrar. Detta fynd är patognomont vid proliferativ sjukdom, vilket innebär att har man detta är det 100% sannolikhet att man har sjukdomen



NJURBIOPSI

För att kunna ställa en diagnos nyttjas oftast njurbiopsi (enda sättet att veta säkert vilken diagnos som stämmer). De vanligaste indikationerna att göra är biopsi är CDK 3-5 och nefros. 60% av alla biopsier visar en glomerulonefrit (nefrit och nefros). Nålbiosprier tas perkutant med speciella nålar. Nålen riktar mot ena njurpolen och förs 10-15 mm in i barken.

Dock finns det en del kontraindikationer som bör tas i beaktning innan man genomför en biopsi:

- Okontrollerat blodtryck → 160/90
- Blödningsbenägenhet → Blödarsjuka, trombocytopeni, Waran, ASA, NSAID mm
- Singelnjure - om det blir komplikationer vill man inte förlora mer njurfunktion
- Skrupnjure - större risk för blödning
- Pågående infektion - vill undvika att flytta runt bakterier
- Oförmåga att ligga still - yngre barn sövs

HISTOLOGI

Patologens första uppgift blir att makroskopiskt bedöma biopsimaterialets kvantitet och kvalitet och därefter ta lämplig vävnad till elektronmikroskopisk undersökning.

FYND VID LJUSMIKROSKOPI

- Cellproliferation
- Nekros
- Cellinfiltration
- Depositioner (ex. av immunkomplex)
- Skleros
- Ökning av matrix

- Hematoxylin-eosin: allmän bedömning, beskrivning av celler
- Silver-methenamin: basalmembran detaljer
- Congo red: amyloid

FYND VID IMMUNOFLUORESCENCE (IF)

- IgA, IgG, IgM
- Komplement
- Fibrin
- Cellytemarkörer
- Granulär (mönster)
- Lineär (mönster)

Vilka olika infärgningar använder man?

FYND VID ELEKTRONMIKROSKOPI

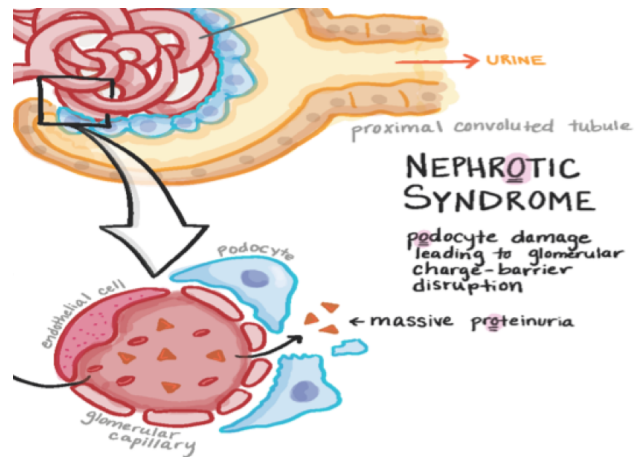
- Depositioner (humps, spikes, fibriller)

- Membranförändringar → förtydligar det man inte ser exakt vid ljusmikroskopering

NEFROTISKA SYNDROMET - EPITELIALA

Till att börja med bör man observera att det nefrotiska syndromet är ett *tillstånd* och inte en regelrätt sjukdom. Det kan uppträda vid flera olika njursjukdomar men som har vissa gemensamma nämnare. De nefrotiska syndromen brukar vanligen associeras med icke-proliferativa sjukdomar.

Det nefrotiska syndromet karakteriseras av en ökad permeabilitet för albumin och andra makromolekyler av intermediär molekyelstorlek som resultat av **epitelialt skademönster**. Podocyterna har utskott med porer (filtration slits) som är täckta av en hinna av glykoproteiner (slit diaphragms). Dess funktion kan ej upprätthållas vilket leder till:



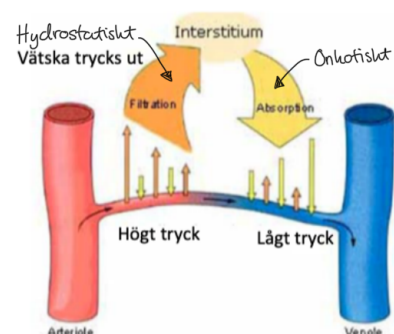
- **Proteinuri** >3-3,5 gram /24h
- **U-alb/kreakvot** ca 300 g/mol
- **Hypoalbuminemi** (i plasma) - ju lägre desto värre
- Ödem
- Hyperlipidemi - Kompensatorisk produktion av lipoproteiner i levern till följd av albuminläckage, för att upprätthålla onkotiskt tryck.
- INGET tecken på inflammation (lågt CRP)
- Lågt P-IgG, P-orosomukoid, P-afla1antitrypsin
- Förhöjt B-SR och P-Urea
- Cylindrar (fin- och grovgranulerade)

Epitelskadan/skadade podocyter leder alltså till ett uttalat **proteinläckage** över membranet. Dock sker ingen hematuri (enbart ibland) och initialt har man bevarad GFR.

ÖDEM

Ödemen kan vara allt ifrån diskreta i ansiktet och kring anklarna till uttalande ödem eller till och med ascites. Ödemen beror på att den ökade permeabiliteten i glomeruli filtrerar ut en stor mängd albumin (protein) → proteinuri. Detta leder till hypoalbuminemi i plasman som i sin tur leder till minskad plasma-onkotiskt tryck. Det leder till:

1. **Vätskeutträde i interstitiet** - proteinerna fungerar som "magneter" i kapillärerna för att dra tillbaka vätskan enligt Starlings jämviktslag (s.65 i CREN K2)
2. **Minskad plasmavolym** - eftersom mindre vätska reabsorberas i kapillärerna minskar plasmavolymen → RBF och GFR går ned → RAAS-systemet aktiveras →



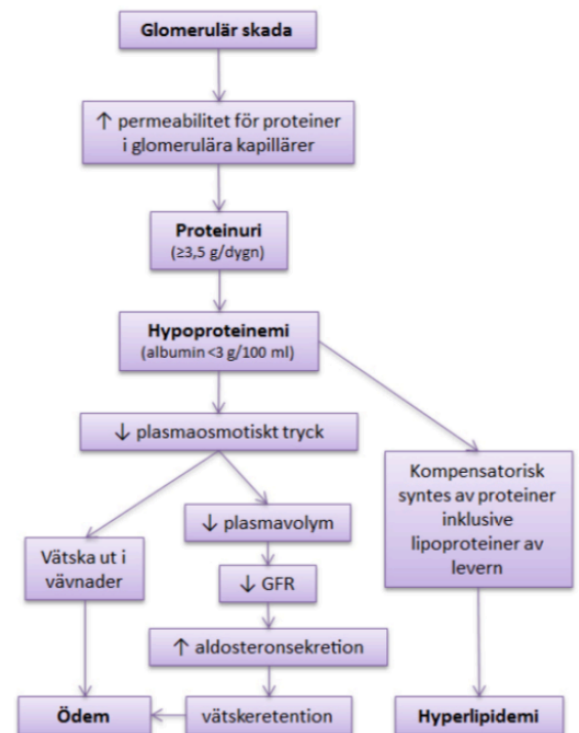
Aldosteron aktiveras → ökad vattenretention → ännu mer vätska i interstitiet → kort och gott en dålig loop.

HYPERLIPIDEMI

Hyperkolesterolemi och hypertriglyceridemi är vanliga fynd hos de med nefrotiskt syndrom. Detta är ett resultat av en förändrad lipoprotein metabolism. Mekanismen är oklar men det man ser är ökad hypoalbumin ger ökad syntes och minskad nedbrytning av lipider.

ANDRA FAKTORER TILLHÖRANDE DEN KLINISKA BILDEN

- Ökad risk för bakteriella infektioner
- **Ökad trombosbenägenhet** som beror på rubbad balans mellan pro- och antitrombotiska faktorer. Levern bildar lipoproteiner (därför hyperlipidemi) men också faktor VIII som är en koagulationsfaktor. Dessutom förlorar patienten antitrombin via urinen. Därmed för man överväga **profylaktisk behandling**.
- Hypoalbuminemi ger en ökad risk för toxiska effekter av läkemedel med hög proteinbindningsgrad, eftersom den fria, icke-proteinbundna aktiva formen av läkemedlet kan nå alltför höga plasmanivåer. (ex Warfarin)



MEMBRANÖS NEFROPATI//GLOMERULONEFRIT

Definition

Förtjockning av det glomerulära basalmembranet (kännetecken) orsakad av depositioner av immunkomplex samt ökad mängd basalmembran, vilket ger en podocytpåverkan. Ofta idiopatisk.

Klinisk bild

Ofta kraftigt nefrotiska. 70% av fallen är primära varav 30% är sekundära till cancer, autoimmunitet eller kroniska infektioner. Den **vanligaste orsaken** till nefros hos vuxna.

Patogenes

Förenat med kraftig albuminuri och ofta kraftigt nefrotiskt syndrom. Immunkomplex/antikroppar (IgG) fastnar i podocyternas yttre lager (**fosfolipas A2-receptorn**) och aktiverar komplementsystemet. Detta skadar podocyterna.

Histologi

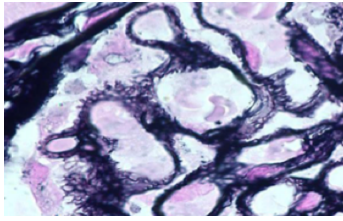
Immunkomplexen är lokaliserade på urinsidan av basalmembranet (subepitelt) och kan visualiseras som:

- Små taggar (spikes) vid ljusmikroskopi
- Kraftig **granulär fluorescens för IgG** vid IF
- Elektrontäta depositioner vid EM



Prognos och behandling

Variabel och spontan prognos som beror på mängden autoantikroppar. Vissa förblir nefrotiska med bevarad GRF under längre tid, medan andra går raskt vidare till uremi eller går i spontan remission. Vanligt med immunhämmande terapi för remission.



FOKAL SEGMENTELL GLOMERULOSKLEROS FSGS

Definition

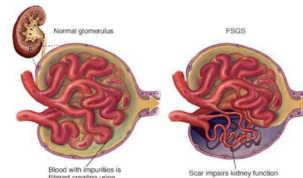
Fokal, betyder som tidigare nämnt, att den inte finns i alla glomeruli. FSGS är **inte en sjukdom** utan ett histologiskt reaktionsmönster som kan vara primärt eller sekundärt.

Klinisk bild

Mycket ovanlig syndrom som är kopplat till fetma och HIV. Ter sig som nefrotiskt syndrom dvs proteinuri.

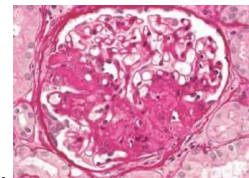
Etiologi/Patofysiologi

Fortfarande ganska oklart, men det är ett stereotypt svar på podocytskada. Det är en dosberoende skada som varierar av hur stor andel av podocyterna som är utslagna. Påverkad av syntes av **TNF-alfa** från leukocyter. Finns även ärftliga former av FSGS, där podocytdetekterna uppstår till följd av **mutationer i membranproteiner**.



Histologi

Det utmärkande fyndet är ärrbildning (skleros) i delar av (segmentell) i vissa glomeruli (fokal) medan övriga glomeruli är normala i ljusmikroskop. Detta medför att man inte alltid ser detta vid biopsi. Vid EM ser man fotutskottfusion



av varierande grad.

Prognos och behandling

Oftast med immunhämmande terapi, dock är vissa okänsliga mot behandling.

MINIMAL CHANGE NEFROPATI

Definition

Karakteriseras av kombinationen kraftig proteinuri och normal ljusmikroskopisk bild.

Klinisk bild

Definitionsmissigt förekommer nefrotiska syndromet. Proteinuri är selektiv, dvs vi ser framförallt ett läckage av albumin medan större molekyler som IgG och IgM inte är påtagligt ökat. Det är den dominerande orsaken till nefros hos barn, men förekommer i alla åldrar.

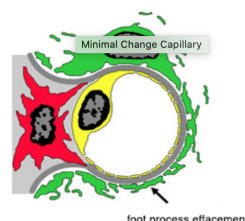
Patogenes

Tror det triggas av exempelvis virusinfektioner → **en löslig faktor som aktiverade T-celler** utsöndrar.

Histologi

Som namnet hintar om finns enbart minimala ljusmikroskopiska förändringar. Viktigt att ingen segmentell skleros återfinns, isåfall bör man direkt tänka på FSGS. EM-undersökning är nödvändig för att ställa diagnos och visar **få** men breddökade (fuserade) fotutskott. Det blir en så kallad podocytopati, vilket innebär att podocyterna inte fungerar. Finns det med andra ord "minimala förändringar" histologiskt kan man nästan vara säker på att det rör sig om detta.

Minimal Change Glomerulopathy



Prognos och behandling

God prognos men kan återkomma (50-70%) →
recidiv. Svarar bra på behandling med

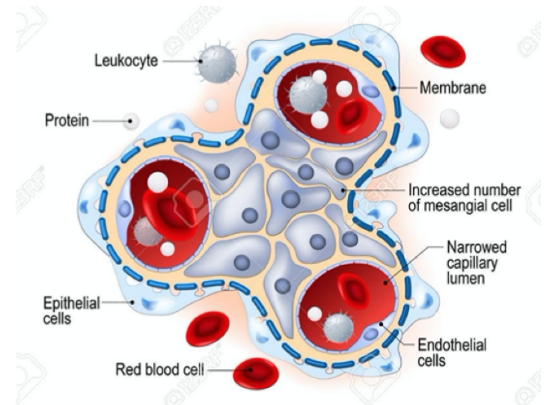
glukokortikoider. Nya behandling rituximab,
antikropp mot B-celler.

NEFRITISKA SYNDROMET - ENDOTELIALA

Den kliniska bilden, akut eller subakut nefritiskt syndrom, har ett
endotelialt skademönster som definieras som:

- Snabb GFR sänkning
- Hematuri - blod i urinet
- Måttlig till svår oselektiv proteinuri
- Oftast proliferativ
- Ofta högt BT
- Kreatininstegring
- Crescent formatering histologiskt

*Tolkning av bild: Allt som är utanför podocyterna kommer att
hamna i urinet/toaletten. Därmed kan vi se att röda blodkroppar,
leukocyter samt lite protein har läckt ut.*



Till skillnad mot det nefrotiska syndromet uppvisar det nefritiska syndromet **ALLTID** tecken på **inflammation** →
högt CRP.

Etiologi

Nefritiskt syndrom utvecklas vid exempelvis vid glomerulonefrit med framför allt subendotelialt
skademönster (akut och subakut), eftersom man ser att blod läcker ut i urinen. Skadorna måste vara stora
eftersom GFR börjar bli riktigt lågt. Nefritiskt syndrom är kopplat till en inflammation vilket INTE nefrotiskt
syndrom är. Dock behöver man inte se detta systemiskt dvs på CRP eller sänkan.

Patogenes

Proliferativa glomerulonefrit är oftast associerat med nefritiskt syndrom. Skadan kan orsakas av neutrofil
invandring och makrofager, vilket aktiverar autoantikroppar. Detta gör att immunkomplex bildas och ansamlas
i njurarna vilket kan ge upphov till ytterligare **inflammation** genom aktivering av komplement och T-celler.

AKUT GLOMERULONEFRIT (POST-STREPTOKOCKNEFRIT)

Definition

PSGN är en akut glomerulonefrit som vanligtvis
uppträder efter infektion med vissa stammar av
stafylokocker och streptokocker.

Klinisk bild

Insjuknande 10-14 dagar efter en infektion och är
vanligast hos barn. Immunkomplexen sätter i sig i
njurarna och börjar konsumera komplement, vilket
visar sig som låga halt av C3 i plasma. Ovanligt att
få återfall.

Patogenes

Plötslig debuterande njursvikt med efterföljande
ödem samt högt blodtryck. Ofta påverkat av
exogena agens som leder till infektion

Histologi

“Humps” vid elektronmikroskopering, pga
endotelproliferation.

Prognos och behandling

Spontan remission med god prognos. Återfall
sällsynt.

SUBAKUT NEFRIT = SNABBT FÖRLÖPANDE GN

Övergrupp till ANCA-associerad och anti-GBM nefrit. Tolkar det som att båda dem har dessa gemensamt.

Definition

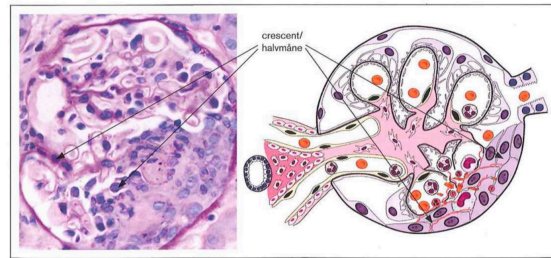
Är ett kliniskt-patologiskt syndrom där en aggressiv nekrotiserande glomerulonefrit medför en akut njursvikt med oliguri (kan ej kissa normalt) eller anuri (urin bildas ej). Sekundärt kan det utvecklas från IgA-nefrit. Utan behandling utvecklas detta snabbt till en irreversibel njursvikt.

Klinisk bild

Symtomen kommer oftast smygande till skillnad från akut glomerulonefrit. Inom enbart veckor/månader dubblas kreatinin samt ett högt blodtryck vilka båda klaffar in väl under nefritiskt syndrom. Ser sällan ödem. Sjukdomen är ofta en del av en systemsjukdom. Leder ofta till uremi och dialysbehov inom några veckor eller månader.

Patogenes

Nekrotiska förändringar i glomeruli leder till att kapillärväggarna rupturerar → fibrinutfällning ut i urinrummet. Rupturstället omges från urinrummet sett av en cellulär crescent som består av



prolifererande celler från epitelet samt plasma, fibrin och blod i bowmans kapsel.

Histologi

Man ser förekomst av halvmånar/"crescents". De består av invandrade makrofager, fibroblaster och prolifererande epitelceller i urinrummet inuti bowmans kapsel → nekros av nefron.

Prognos och behandling

Utan snabb insatt behandling ser man en dålig njurprognos. Uremi (urinförgiftning) → toxiska ämnen ansamlas i blodet, vilket innebär att man behöver dialys snabb.

ANCA-ASSOCIERAD GN/VASKULIT

Definition

ANCA (anti neutrophil cytoplasmic antibody) eller **små kapillär vaskulit** är en del av en systemsjukdom. ANCA är en familj av autoantikroppar med specificitet för proteiner (antigen) som lagras i cytoplasmatiska granula hos neutrofila granulocyter och monocyter. Tre stycken vaskulitsjukdomar utgör tillsammans

ANCA-associerade vaskuliter: Antikroppar mot kroppens egna neutrofiler → aktivering av dessa. Wegners granulomatos (kallas idag granulomatös polyangit), mikroskopisk polyangiit och (Churg-Strauss syndrom).

Klinisk bild

Akut njursvikt med både proteinuri, hematuri och ett aktivt sediment + lungblödningar gör att du bör misstänka ANCA-vaskulit.

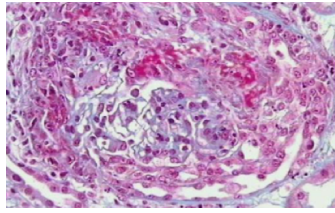
Patogenes

Sker en infiltration av inflammatoriska celler och nekrotisering av i huvudsak små kärl. Det sker en fokal nekrotiserande glomerulonefrit eller om utbrett ses crescent nefrit. Varför neutrofilerna ansamlas där och gå i nekros är oklart. ANCA bidrar sannolikt till patogenesen genom att aktivera neutrofilerna. Aktiveringen av komplement, som sker genom granulering från neutrofilerna, är viktig för progressionen av sjukdomen.

Histologi

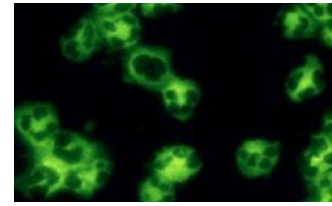
I IF ses ANCA som antikroppar. Kan se **crescent nefrit** om utbrett alt folka nekrotiserande GN. I

lungan ses spridda jätteceller och inflammation samt granulom.



Prognos och behandling

Svarar vanligen
på snabbt insatt



immunhämmande behandling

ANTI-GBM

Definition

Anti-basalmembranvaskulit är en snabbt
förlöpande glomerulonefrit.

Klinisk bild

Patienten uppsöker vård då de börjar hosta blod.
50% av de drabbade får nämligen alveolära
blödningar.

Patogenes

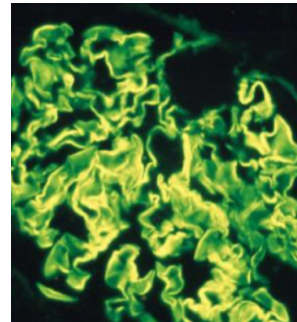
Orsaken är okänd, däremot ser man antikroppar
mot glomerulärt basalmembran (aGBM) binder in
till basalmembranet. Detta kan ses som en fin och
slät immunofluorescence längs hela
basalmembranet, till skillnad från IgA-nefrit som
ses som mer klumpad. Man tror att autoreaktiva T-
celler är med och bidrar till
antikropsutvecklingen. Dessutom ser man

NEFRIT

avlagringar av immunglobulin och komplement
längs det glomerulära basalmembranet. Om
tillståndet åtföljs av lungblödningar kallas det
Goodpastures syndrom (vanligare namn i kliniken).

Histologi

Vid upphävd njurfunktion ser man **crescent nefrit**.
Vid IF ser man stor mängd antikroppar.



MESANGIAELLT SKADEMÖNSTER

De tre syndromen "kronisk glomerulonefrit", "abnorma urinfynd utan symtom" och "intermittent makroskopisk hematuri" är vanliga konsekvenser av mesangiellt skademönster. Framförallt syndromet abnorma urinfynd, dvs protein och blod, utan symtom är något som en betydande andel av befolkningen går runt med.

KRONISK GLOMERULONEFRIT

Kronisk glomerulonefrit kan användas som en samlande benämning för alla former av glomerulonefrit som inte är akuta eller snabbt förlöpande. Begreppet kan också användas för ett kliniskt syndrom bestående av små skrupna njurar, kraftigt nedsatt GFR, hypertoni, mikroskopisk hematuri och lite-måttlig proteinuri. Patienter som diagnostiseras med denna förmodas ha haft glomerulonefrit under en lång tid (årtionden) och i detta stadium kan en mer exakt klassificering inte göras. Oftast ses mesangiellt skademönster. Kronisk glomerulonefrit är alltså ett **syndrom** och inte en sjukdom.

→ handläggs på samma vis som de med kronisk njursvikt.

IgA-NEFROPATI

Definition

Nefriten definieras utifrån fynd av IgA i mesangierna som påvisas med hjälp av immunofluorescens (ser ut som klumpar, likt bilden visar). I och med att IgA-depositionerna i glomeruli kan ses vid flera systemsjukdomar eller hos helt friska krävs det att patienten uppvisat någon form av njursymtom, vanligen hematuri (kan vara makroskopisk).

Klinisk bild

Det är den **vanligaste** glomerulonefriten och drabbar ffa unga och barn. Ser ofta makroskopisk **hematuri**, **mesangial** proliferativ glomerulonefrit och förekomst av granulär fluorescens för IgA mesangialt. Finner även proteinuri. Uppkommer vanligen till följd av någon **infektion** i kroppen som inte behöver vara i njuren (vanligast i luftvägar) → **inget utslag av leukocyter på en urinsticka.**

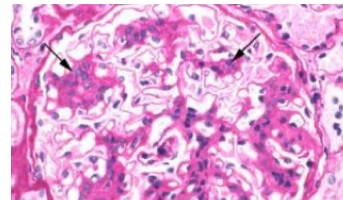
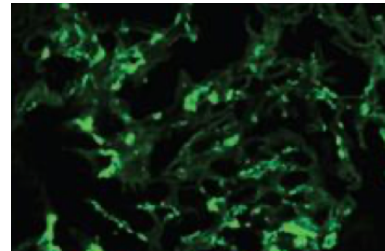
Patogenes

Stort antal tillstånd ger upphov till sekundär IgA-nefrit → mekanismerna för IgA-innehållande immunkomplex att fastna i mesangieområdet verkar vara många. Det underliggande felet verkar dock ligga i genetiken där subklass IgA1 har en **minskad glykosylering** (1) i kombination med en dysfunktion i mukosaförsvaret (2). Det leder till en polymerisation av IgA i vävnad (3). Antikropparna bildar immunkomplex som initierar en inflammatorisk reaktion genom aktivering av komplementsystemet via den alternativ eller

lektinvägen (4) → njurskada. En så kallad Four-hit theory.

Histologi

Förutom IgA är en stor del positiva för IgM, IgG och C3. Depositionerna kan också ses som elektrontäta depositioner vid EM. Vid ljusmikroskopering är det påtagligaste fyndet expansion av mesangierna (bild).



Prognos och behandling

Mängden proteinuri är viktig för prognosen, ju högre desto sämre går det. Blodtrycksbehandlingen är viktigast genom ACE-hämmare eller angiotensinreceptor hämmare (ARB). Dessa har inte bara god effekt för blodtrycket utan även en antiproteinurisk effekt. Ibland kan kortison ha effekt i vissa fall. 20-30% behöver dialys.

SEKUNDÄRA FORMER AV GLOMERULONEFRIT

Malignitet: myelom och lymfom

Systemsjukdomar: SLE (kronisk autoimmun reumatisk sjukdom) eller ANCA-vaskulit

Infektioner: HIV, hepatit B, hepatit C eller malaria

TUBULOINTERSTITIELL NEFRIT

Inflammatoriska njursjukdomar delas in grovt i två huvudgrupper, glomerulonefriter och tubulointerstitiella nefriter beroende på var den inflammatoriska processen utgår ifrån.

1. Akut pyelonefrit - bakteriell infektion i de övre urinvägarna

På en urinsticka får man positivt utslag på leukocyter, nitrit och hematuri. Nitrit har bildats av bakterier som ombildar nitrat till nitrit. Har man hematuri ska man alltid handläggas enligt standardiserat vårdförlopp för att utesluta malignitet. För att bekräfta urinvägsinfektion gör man en urinodling. Infektionen kan vara lågt ned och kallas cystit eller vandra uppåt och bli njurbäckeninflammation och kallas då pyelonefrit. Pyelonefrit medför ofta dunkömhet samt högre feber.

Behandlas med antibiotika. **OBS!** För att undvika resistens så måste patientens allmäntillstånd tas i beaktning samt aktuell gällande praxis (rekommendationer), som kan komma att förändras med tiden. E. Coli orsakar 90% av alla urinvägsinfektioner men urinodling med resistensbestämning bör alltid göras ändå.

2. Kronisk tubulointerstitiell nefrit

- a. Tungmetaller
- b. Systemsjukdomar

3. Akut tubulointerstitiell nefrit

- a. Läkemedelsutlösta
- b. Nefropatia epidemica (sorkfeber)

En akut med oftast reversibel njursjukdom som karaktäriseras av inflammatoriska infiltrat i njurarna interstitium,

NJURSTEN//URINVÄGSKONKREMENT

Definitionen av njursten är ett konkrement i de övre urinvägarna. Njurstenarna bildas när lösta ämnen i urinen överskrider sin maximala löslighet och det finns en mängd olika underliggande rubbningar. Risken att drabbas är mycket högre för män än för kvinnor. För att minska risken för njursten ska pH försöka hållas normalt.

SYMPTOM

- Anfall av starka flanksmärter
- Illamående och kräkningar

KLINISKA FYND

- Dunkömhet över njurlogen
- Mikroskopisk hematuri
- Bör även ta prover för urat och kalcium för att kunna få en bättre bild av vilken sten det rör sig om.



ETOLOGI

Utfällning av salt kristaller i urinen är orsaken till stenbildning i urinvägarna. Att det bildas kristaller kan antingen bero på att utfällningarna är mycket stora alternativt att koncentrationen som hämmar kristalliseringen är låg. Njurstenar delas in i fyra huvudgrupper

1. **Kalciumstenar** - oftast finner man ingen bakomliggande orsak till kristallbildningar. Ibland ser man hyperkalcemi vid hyperparatyreoidism.
2. **Infektionsstenar** - orsakas av infektionen med urea-producerande bakterier. Detta bildar en alkalisk miljö som underlättar kristallisationen av bakterioklumpar eller koagel.
3. **Urinsyrastentar** - Vid gikt (ledinflammation) och ökat intag av purinhaltiga födoämnen (bönor, inälvsmat, sill)
4. **Cystinstentar** - hereditär defekt i den tubulära reabsorptionen av aminosyran cystin kan leda till cystinstentar.

PATOFYSIOLOGI

Den skarpa smärtan beror på att en sten har fastnat i urinvägarna och därmed obstruerar flödet av urin och därmed ökar trycket. Heaturin är till följd av att konkrementet har orsakat skador på slemhinnan i uretären.

DIAGNOSTIK

- Urinsticka påvisar hematuri, infektion och proteiner
- Spiral-DT

BEHANDLING

Akut behandling innefattar rikligt med dryck (med undantag vid smärtanfall), smärtstillande med NSAID. Vissa konkrement förväntar man sig försvinna av sig självt (under 6mm). Andra bör remitteras till urologkliniken för vidare behandling som stötvågsbehandling (ESVL).

DIFFERENTIALDIAGNOSER

- Gallstensanfall
- Appendices (blindtarmsinflammation)
- Gastrit

NJURCANCER

Förekomst

- Ungefär 1000 personer drabbas årligen
- Dubbelt så många män som kvinnor drabbas
- De flesta som insjuknar är mellan 60-80 år

Riskfaktorer

- Hög ålder
- Kön
- Rökning
- Övervikt

Hereditet (5%)

De allra flesta formerna av njurcancer är så kallade spontana, men det finns även vissa ärftliga och familjära former. Det vanligaste fallet är vid **von Hippel-Lindaus sjukdom**.

SYMPTOM OCH DIAGNOSTIK

Hematuri är det vanligaste första symtomet vid njurcancer (förekommer hos över 50%), och värt att lägga på minnet är **“att ALLA som kissar blod har en tumör i urinvägarna tills motsatsen är bevisad”**. Vid njurcancer brukar det talas om **den klassiska triaden**, vilket är tre vanliga symtom (de förekommer dock väldigt sällan samtidigt):

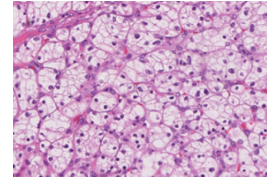
- Hematuri (makroskopisk)
- Smärta
- Palpabel tumör

OBS! Idag diagnostiseras ca 60% av all njurcancer som bifynd, vilket innebär att det upptäcks vid undersökning av någonting annat. Ex vid DT eller röntgen.

PATOLOGI

Det finns i huvudsak tre histopatologiska typer av njurcancer:

1. Den klart vanligaste är **klarcellig njurcancer**, vilket är när cellerna har en väldigt klar cytoplasma (75%) → se bild
2. **Papillär njurcancer** (10%)
3. **Kromofob njurcancer** (10%)



STADIEINDELNING

Stadieindelning och differentiering gäller alltså alla sorters cancer men tas upp här igen för repetition. Stadieindelning har stor betydelse för val av terapi och prognosen och beskriver hur stor tumören är, hur djupt den växer och relaterar sig till omgivningen:

- **T** - Anger storleken på tumören samt hur väl avgränsad den är. T2 är fortsatt begränsad, medan T3 är invasiv.
- **N** - Anger om det finns lymfkörtelmetastaser (N1) eller inte (N0).
 - Ogynnsam relation mellan överlevnad och spridning till regionala lymfkörtlar
- **M** - Anger om det finns fjärrmetastaser (dvs någon annanstans i kroppen, M1) eller inte (M0).

OBS! Personer utan metastasering har stor chans att överleva mer än 5 år till, medan prognosen för personer med metastaser är betydligt sämre (ca 25% överlever längre än 5 år).

DIFFERENTIERINGGRAD

Utöver vilket stadie tumörerna i bedömer man också dess morfologiska utseende såsom grad av atypi, pleomorfism etc. WHO har två olika histopatologiska graderingar.

WHO 1999

- LPM - tumör med låg malignitetspotential
- G1 - högt differentierad :)
- G2 - medelhögt differentierad :|
- G3 - lågt differentierad eller odifferentierad :(

WHO 2004 - förbered dig för tankekurpa

- LMP - tumör med låg malignitetspotential
- Low-grade - lågradigt malign tumör (högt differentierad)
- High-grade - höggradig malign tumör (lågt differentierad)

BEHANDLING

LOKALISERAD SJUKDOM

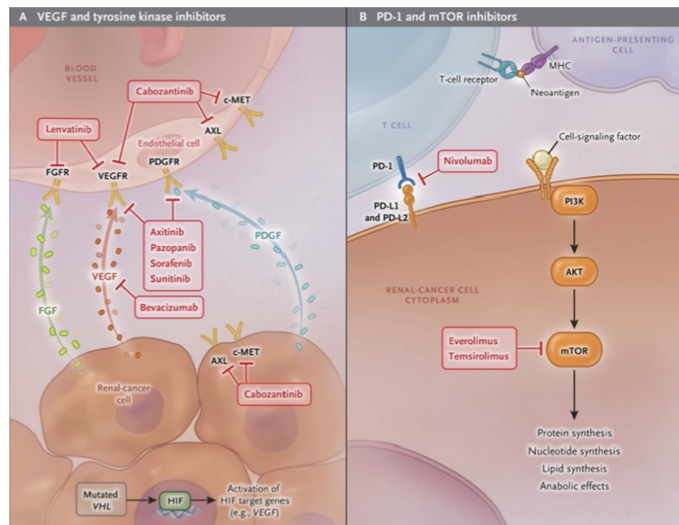
För patienter med en tumör som inte spridit sig är kirurgi alltid behandlingsval nummer 1. Detta kan göras på tre sätt:

- **Nefrektomi** - Hela njuren tas bort
- **Njurresektion** - Tar endast bort en del av njuren → bevarar njurfunktion
- **Ablation** - En lokal destruktion där en nål förs in i tumören, som därefter antingen värmer eller fryser bort den → skadar inte omkringliggande vävnad

SPRIDD SJUKDOM

Patienter som har en spridd åkomma eller som drabbas av återfall i form av spridning efter kirurgi behöver få en **systembehandling**. Detta innebär att man ger läkemedel i syfte att försöka bromsa sjukdomen var i kroppen den än finns. Man pratar framför allt om:

- **Tyrosinkinashämmare (TKI)** - Man får en minskad bildning av blodkärl i tumörcellerna. Man försöker alltså svälta ut dem genom att få minskad angiogenes. Tyrosinkinashämmare hämmar på flera olika nivåer bildningen av VEGF och HIF.
- **PDL1-hämmare** - Man ger antikroppar mot PDL1 vilket möjliggör för immunsystemet att känna igen tumörcellerna. PD-L1 är en ligand som cancerceller kan uppreglera som kan inaktivera lymfocyter. Genom att tillsätta antikroppar, som binder intill PD-L1 hämmas denna interaktion mellan tumörcellerna och T-cellerna → T-cellerna hållas aktiva och kan bekämpa tumören.

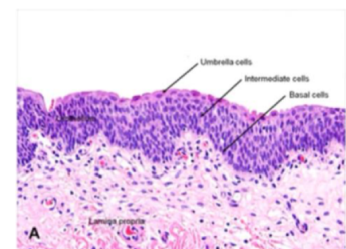


UROTHELIAL CANCER

Till urothelial cancer inkluderas cancer i njurbäcken, urinledare, urinblåsa samt urinrör. Av dessa är den klart vanligaste cancertypen **blåscancer** som utgör 90% av alla diagnostiserade uroteliala tumörer. Eftersom att urinblåsecancer är vanligast av de uroteliala cancrarna kommer etiologi, symtom, diagnostik beskrivas under **blåscancer** men gäller alltså även de andra uroteliala cancrarna. Blåscancer är vanligast på grund av att urinet lagras där under längst tid, vilket möjliggör för carcinogena ämnen att skada mer.

UROTEL

Urothelial cancer drabbar urotelet, vilket sammanhängande täcker den urinledande ytan från njurbäckenet hela vägen ned över ureter och urinblåsa till 75% av den proximala längden av urethra. Urotel är slitstarkt, då det både tål mekanisk påfrestning samt är tånbart. När blåsan är tömd finns 5-10 cellrader i epitelskiktet, till skillnad från när blåsan är fylld då det epitelet endast utgörs av 2-3 cellrader. Ytterst mot lumen hittas de karakteristiska paraplacellerna.



Om man har eller har haft urothelial urinblåsecancer i de övre urinvägarna så är risken för urothelial urinblåsecancer ca 30%. Om man däremot får tumören i urinblåsan från början är risken väldigt liten, 1 %, att den vandrar uppåt och får nya tumörbildningar i de övre urinvägarna.

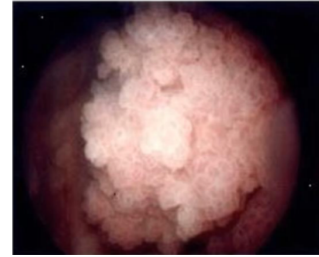
UROTHELIAL BLÅSCANCER

Urinblåsecancer kan förekomma i flera olika former, men domineras av urothelial cancer. Skivepitelcancer står för 5-10% och en liten andel är adenocarcinom, småcellig cancer, sarkomatös cancer osv.

EPIDEMIOLOGI & ETIOLOGI

Förekomst (blåscancer)

- Ca 2000 drabbas årligen
- Män drabbas 3-4 ggr oftare än kvinnor
- Kvinnor diagnostiseras oftare med mer avancerade tumörer, vilket beror på att deras urinblåsevägg vanligen är tunnare.



Riskfaktorer

- Rökning
- Lösningsmedel
- Exponering för strålning (såsom vid strålbehandling av annan tidigare cancertyp som prostata och gyncancer)
- Carcinogena ämnen kopplade till cancer: nitrosaminer, polycykliska aromatiska kolväten, klorerade kolväten, arsenik

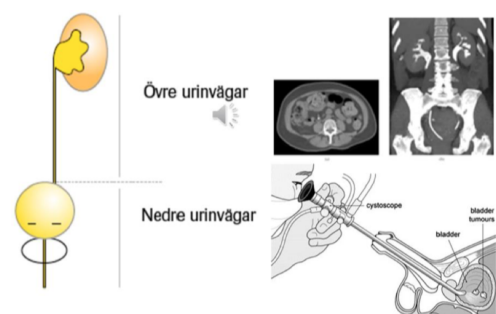
SYMPTOM OCH DIAGNOSTIK

Makroskopisk hematuri (synligt med ögat) är det viktigaste symtomet vid blåscancer. Detta motsvarar ungefär 1 ml blod/liter urin. Makrohematurin kan antingen vara asymtomatiska eller vara kopplad till andra symtom. Andra symtom kan bland annat vara urinkastningsbesvär. På grund utav obstruktionen kan även återkommande urinvägsinfektioner vara ett tecken. Obstruktionen möjliggör för urinet att bli kvar i blåsan längre så att bakterier hinner frodas. Fördröjning vid utredning av makrohematuri kan ha implikationer på varje enskilt fall där cancer i urinblåsan diagnosticeras. Ett lokaliserat botbart tillstånd kan snabbt övergå till ett spritt icke-botbart tillstånd.

Därför utgår man ifrån att den som kissar blod har tumör i urinvägarna till motsatsen är bevisad. För att undvika fördröjning följer man ett **standardiserat vårdförlopp (SVF)**, vilket vid makroskopisk hematuri innebär att följande tre nedanstående fall direkt ska skickas på remiss till urologkliniken:

- Makrohematuri > 50 år
- Makrohematuri < 50 år. Dock är man rökare finns ingen nedre gräns
- Misstanke vid bilddiagnostik eller cystoskopi

Väl på urologkliniken gör olika diagnostiska utredningar baserat på vart tumören misstänks sitta. Vid misstanke om att den sitter i de övre urinvägarna (ovanför urinblåsan) görs **DT-urografi** (även kallat CT) och vid misstanke om att den sitter i de nedre urinvägarna görs en **uretroscystoskopi** (bild till höger). Detta är den dominerande metoden för att diagnostisera blåscancer.



OBS! Tumörer i urinblåsan ser ut som koraller.

LABPROVER

- **SR (sänka) och CRP** - Kan vara förhöjda
- **S-kreatinin** - Viktigt att kolla njurfunktionen för att kolla om de klarar av en röntgenundersökning med kontrastförstärkning.
- **Hb** - Kan sjunka vid makrohematuri eller långt gångna maligniteter.

DIFFERENTIALDIAGNOSER

Viktigt att ha i åtanke är de differentialdiagnoser som finns som också leder till **hematuri**.

1. Tumörer - benign prostatahyperplasi leder till känsligare vävnad runt i kring som lätt blöder
2. Infektioner
3. Sten/konkrement
4. Trauma

BEHANDLING

TRANSURETRAL RESEKTION AV BLÅSTUMÖREN (TUR-B)

Ett instrument, som både är en del av behandlingen och utredningen, förs in som hyvlar bort tumören. När man hyvlat loss tumören suges den upp genom resektoskopet och skickas på bedömning och PAD. Det är viktigt att man har muskel med i preparatet för att patologen ska kunna bedöma om tumören växer ytligt eller djupt. Efter patologens utlåtande går man vidare med olika behandlingar, utifrån tumörtyp:

YTLIG BLÅSCANCER MED RISK FÖR RECIDIV (ÅTERFALL)

Vid ytlig blåscancer av hög malignitetsgrad (G3 eller high-grade) ges instillationsbehandling (BCG en immunologisk behandling eller cytostatiska) efter TUR-B med målet att utplåna tumörcellerna i slemhinnan → "sköljer blåsan med tumörhämmande". På så vis hoppas man kunna undvika att sjukdomen utvecklas till en djupväxande cancer samt minska recidivrisken. Denna typ sprider sig sällan, men kommer ofta tillbaka → mångåriga kontroller. Lite som att ha ogräs i urinblåsan, behöver hålla efter. Denna typ av cancer är även ofta multifokal, vilket innebär att det ofta finns flera små tumörer i blåsan samtidigt.

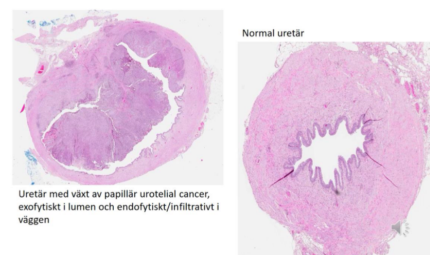
MUSKELINVASIV BLÅSCANCER

Vid muskelinvasiv blåscancer är standardbehandlingen radikal cystektomi kombinerat med någon form av urinavledning. Detta på grund utav att detta tillstånd är **livshotande**. Urinavledningen sker vanligen till ett frikopplat tunntarmssegment som leder urinen direkt till en stomipåse i bukväggens nedre högra kvadrant kallas brickerdeviation. Finns idag även flera alternativ, där patienten slipper gå runt med en påse hängandes (kan tappa med kateter själv). Vid en cystektomi tas dock mer bort än bara själva blåsan:

- **Hos män** - Prostata och sädesblåsar tas bort → risk för impotens.
- **Hos kvinnor** - Inre könsorgan avlägsnas → infertil.
- **Hos menstruerande kvinnor** - Försöker spara det kontralaterala ovariet.

NJURBÄCKEN- OCH URETÄRCANCER (UROTHELIAL)

Endast 5% av all urothelial cancer sitter i de övre urinvägarna, och av dessa är det 3 ggr vanligare med tumörer i njurbäckenet än i uretärerna. Etiologi, Symtom och diagnostik beskrivs under *Urothelial Blåscancer*. Ytterligare ett vanligt symtom är avflödeshinder. Dessa typer behandlas oftast genom en nefro-uretärektomi (hela njuren och uretären tas bort). På bilden till höger syns en växt av urothelial cancer i uretär.



URETRACANCER (UROTHELIAL)

Denna typ är mycket ovanlig. HPV-infektion ökar risken och behandlas vanligen med kirurgi eller laser.

TRANSFUSIONSMEDICIN

Värt att känna till är att det finns ett regelverk för blodsäkerhet, både på internationell och nationell nivå. Detta finns för att säkerställa att människans hälsa skyddas när blod används för transfusion, samt att det håller hög kvalitet som inte bär på någon smitta.

VAD ÄR ETT BLODGRUPPSSYSTEM?

Ett blodgruppssystem definieras enligt följande:

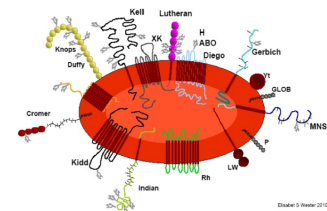
- Antigen "bärs" av molekyler på **erythrocytens yta**
- Genen för antigener är **nedärvd** (ABO-genen kan bestå av två alleler, A-allelen och B-allelen)
- Det finns uppvisade mänskliga **antikroppar** mot antigenet
- Genen är **känd**

Det finns flera hundra (ca 360) kända blodgruppsantigen, vilka i sin tur delas in i olika **blodgruppssystem**. Exempel på dessa är ABO, Rh, Kell, Duffy och Kidd. Varje system består av olika antal antigener. ABO består endast av 2 st antigen, medan Rh består av mer än 50 st.

ANTIGEN

Ovan nämndes det att antigen bärs av molekyler på erythrocytens yta, och dessa molekyler kan vara av olika typer:

- **Kell-antigen**er sitter på ett enzym.
- **Rh-antigen**er sitter på transportmolekyler/kanaler.
- **Duffy-antigen**er hittas på adhesionsmolekyler/receptorer.
- **ABO-antigen**er hittas på extracellulära kolhydratkedjor. Här hittas även H-antigen.



Kunskapen om antigen har en klinisk betydelse vid:

- Blodtransfusion → patient får rätt blod
- Graviditetsimmunisering → mamman INTE utvecklar antikroppar mot fostrets antigen
- Organtransplantation av lungor, lever, hjärta och njurar

ANTIKROPPAR MOT BLODGRUPPSANTIGEN

Det är viktigt att känna till blodgruppsantigener för att förhindra bildandet av antikroppar, vilket i sin tur skulle kunna orsaka hemolys. Det finns två olika typer av antikroppar:

Reguljära antikroppar - De antikroppar som regelmässigt finns i kroppen mot de antigen personen själv saknar. En alternativ förklaring är de antikroppar som en person uttrycker oavsett om denne blivit exponerad för blod eller inte. En person med blodgrupp A har alltid antikroppar mot B-antigen. **Dessa finns bara inom ABO-systemet!**

Irreguljära antikroppar - De antikroppar som "kan ha" bildats efter att ha blivit utsatt för antigen man själv saknar. En person som är Rh-negativ kan utveckla antikroppar mot RhD vid exponering för Rh-positivt blod.

ANTIKROPPARS KLINISKA RELEVANS

Immunogenicitet - Egenskapen hos en substans att ge upphov till ett immunförsvar. Vissa antigener kan en "negativ" person exponeras för vid flertalet tillfällen utan att utveckla antikroppar, till skillnad från anti-D där det enbart krävs en ytterst liten exponering.

IgG/IgM - Antikropparna mot olika blodgruppsantigen kan antingen vara av typen IgG eller IgM. IgG ger kraftigare transfusionsreaktioner, med undantaget för anti-A och anti-B (ABO-systemets antikroppar). Dessa två antikroppar är av typen IgM, men ger ändå en kraftig hemolytisk reaktion.

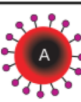
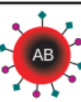
Temperatur - Vissa antikroppar är endast reaktiva i rumstemperatur/köld, medan andra är reaktiva vid 37°C. Intravasalt är temperaturen 37°C → dessa antikroppar är mest kliniskt relevanta.

Titer - Titer är mängden eller koncentrationen av en substans i en lösning. Kan avgöra om en transfusionsreaktion kommer att vara allvarlig eller inte.

OBS! Till en immuniserad mottagare (med antikroppar) väljs **antigennegativt blod**.

ABO-SYSTEMET

Består av två antigener, A samt B, och kan kort sammanfattas enligt **Landsteiners regel**: "Man har inom ABO-systemet alltid antikroppar mot det/de antigen man själv saknar".

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies in Plasma	 Anti-B	 Anti-A	None	 Anti-A and Anti-B
Antigens in Red Blood Cell	A antigen	B antigen	A and B antigens	None

GENETIK

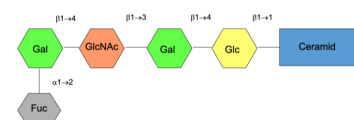
H-, A- och B-antigener är alla tre uppbyggda som sackarider (kolhydrater), men för att kunna uttrycka dessa antigen krävs tre oberoende gensystem.

1. För att uttrycka H-antigen krävs H-genen, där H är den dominanta allelen (kodar för ett transferas som bildar H-antigen) och h är den recessiva allelen (kodar inte för ett transferas → kan inte bilda H-antigen). Uttrycket av H-antigen är ett MÅSTE för att kunna uttrycka A- och B-antigen.
2. För att uttrycka A- och B-antigen krävs ABO-genen, vilken består av tre alleler. A- och B-allelen är co-dominanta (ingen slår ut den andra) och kodar för var sitt transferas som krävs för att bilda A- och B-antigen. Den tredje allelen är O-allelen. Denna är recessiv och kodar inte för något transferas.
3. En tredje gen är sekretogen, där allelen både kan vara dominant (Se) eller recessiv (se). Den dominanta allelen krävs för att H-, A- och B-antigen ska kunna utsöndras i olika kroppsvätskor såsom saliv, urin, bröstmjolk och galla.

OBS! Genprodukterna hos H- och ABO-genen är olika enzymer, transferaser, som har i uppgift att överföra en monosackarid till en prekursorsubstans så vi får ett uttryck av H, A och B antigen.

H-ANTIGEN

Nästan alla personer har en fungerande H-gen, och i de extremt sällsynta fallen där H-genen saknas kallas detta för Bombay. H-genen kodar för ett transferas som överför en fukosmolekyl ("Fuc" i bilden) till en

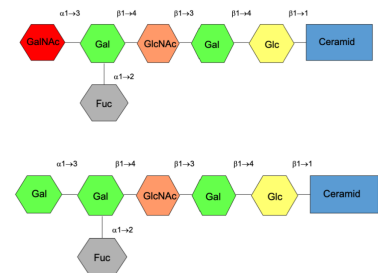


prekursorsubstans → H-antigen. Detta är en förstruktur till både A- och B-antigenen. Personer med blodgrupp 0 har bara H-antigen.

A- OCH B-ANTIGEN

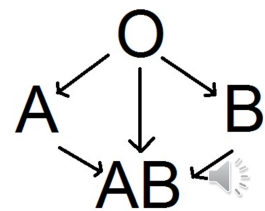
Vid tillgång på H-antigen kan kroppen bilda A- och B-antigen, vilket den gör genom att bilda två olika transferas från A- och B-allelen.

- Transferaset bildat från A-allelen kan överföra en acetylgalaktosamin till H-antigenen → A-antigen (översta bilden).
- Transferaset bildat från B-allelen kan överföra en galaktosmolekyl till H-antigenen → B-antigen (nedre bilden).

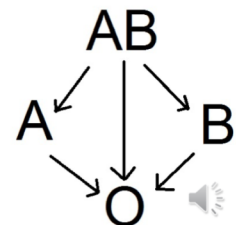


TRANSFUSION

Vid **erytrocyttransfusion** tillförs antigen till en patient, vilket innebär att hänsyn behöver tas till mottagarens antikroppar. Om hänsyn inte tas finns risk för fatal (dödlig) hemolytisk transfusionsreaktion. AB0-systemet består, likt tidigare nämnt, av reguljära antikroppar av M-typ. Dessa är kapabla att aktivera komplementsystemet intravaskulärt vid inbindning till deras antigen → intravaskulär hemolys (i blodet). Bilden till höger anger hur olika typer av blod kan ges och tas emot. Personer med 0-blod kommer kunna ge till alla, då dessa personer saknar antigen på deras erytrocyter. Detta gör personer med 0-blod till en **universell donator** och personer med AB-blod till en **universell mottagare**.



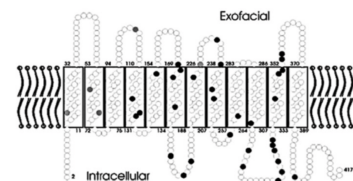
Vid **plasmatransfusion** tillförs antikroppar till en patient, vilket innebär att hänsyn behöver tas till mottagarens antigen. Om hänsyn inte tas finns risk även här för fatal (dödlig) hemolytisk transfusionsreaktion. Bilden till höger anger hur olika typer av blod kan ges och tas emot. Personer med AB-blod kommer kunna ge till alla, då dessa saknar antikroppar mot samtliga antigen.



OBS! Vid trombocyttransfusion är AB0-systemet inte lika viktigt.

Rh-SYSTEMET

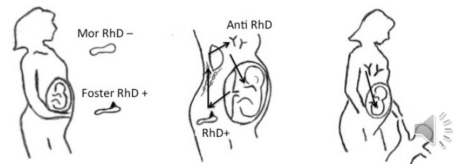
Rh-systemet är komplicerat och det finns över 50 olika kända antigen. Bilden till höger det transportprotein som uttrycker Rh-antigen, och de svarta prickarna markerar att det finns olika aminosyrasekvenser → polymorfism.



Det viktigaste antigenet är RhD → en person som uttrycker antigenet kallas för **RhD positiv** och en person som saknar det kallas för **RhD negativ**. RhD har en väldigt **hög antigenicitet** (immunogenicitet), vilket innebär att det lätt ger upphov till antikroppsbildning om en person som saknar RhD kommer i kontakt med erytrocyter som uttrycker RhD. En väldigt liten mängd, vid väldigt få tillfällen räcker för att personen ska utveckla anti-D (antikroppar mot RhD). Tillfällen då en person skulle kunna utsättas för RhD är exempelvis vid:

- **Transfusion**

- **Graviditet** - Om en RhD negativ mamma får ett RhD positivt barn → risk att mamman utvecklar anti-D, vilket skulle kunna skada fostret. Detta kan uppstå om lite fosterblod läcker över placentan och in i mammans blod. **OBS!** Vid första graviditeten är detta sällan ett problem, men vid en andra graviditet kan detta orsaka hemolys hos fostret. Detta pga att anti-D är en IgG-antikropp → kan passera över placentabariären.



Hos en person som utvecklat anti-D kan en exponering av RhD positivt blod ge upphov till en extravasal hemolys (i mjälten eller levern). För att undvika detta hos gravida kvinnor kan de behandlas med **Rh-profylax** (förebyggande medicin).

MÖDRAVÅRDSSCREENING

I **tionde veckan** utförs för ALLA gravida kvinnor en mödravårdsscreening som innefattar blodgruppering samt antikroppsscreening. Alla RhD negativa kvinnor typas dessutom på fetalt RhD (om fostret är RhD-positivt). Likt ovan nämnt påbörjas RhD negativa mammor med RhD positiva foster direkt med RhD-profylax. I de fallen en irreguljär antikropp av betydelse (ex anti-D) för det väntade barnet hittas hos mamman → regelbunden provtagning resten av graviditeten. I **vecka 29** görs för alla ytterligare en ny antikroppsscreening.

BESTÄLLA BLOD

Tillvägagångssättet vid beställning av blod består vid det första tillfället av en **blodgruppering**, vilket innebär att patientens antigen och antikroppar undersöks med hjälp av en Viggoplatta. Alla data registreras sedan i blodcentralens register. Detta inkluderar:

- AB0-gruppering → antigengruppering samt plasmagruppering (antikroppar)
 - Ex. Agglutination i samma brunn som anti-A → A-antigen finns
- RhD-gruppering → antigengruppering (främst RhD)
 - Ex. Agglutination i samma brunn som anti-D → RhD positiv
- Screening för irreguljära antikroppar
 - Detta utförs genom IAT (indirekt anti-globulinteknik)

OBS! Agglutinationen (reaktion mellan antigen och antikroppar) graderas enligt bilden till höger.

++++ = mycket stark agglutination – "clumping"
+++ = stark agglutination
++ = tämligen stora agglutinat, måttligt fria celler (ger röd bakgrund)
+ = små, men makroskopiskt synliga agglutinat
- = inga synliga agglutinat

Är det INTE första gången en patient ska beställa blod görs istället en **förenlighetsprövning**. Detta kan utföras på två sätt:

- Ett **BAS-test** utförs i första hand om patienten inte har några tidigare kända irreguljära antikroppar av "farlig" typ. Testet innefattar:
 1. **Blodgruppskontroll** - Jämför blodgruppen med tidigare data för att säkerställa att det rör sig om rätt patient.
 2. **Antikroppsscreening** - Screenar för om nya antikroppar uppkommit sedan föregående gång/gångar. Detta görs genom att patientens plasma testas mot olika erythrocyter, med välkända antigen.
 3. **Datakontroll** - Om BAS-testet är negativt görs en kontroll mot tidigare kända uppgifter innan kompatibelt (överensstämmande) blod ges.
- Ett **MG-test, Mottagar-Givartest**, (alt BK(S)-test) utförs om patienten har tidigare kända irreguljära antikroppar av "farlig" typ eller om BAS-testet blir positivt. Testet fungerar på exakt samma sätt som

BAS-testet, med undantag för ytterligare en punkt. Innan transfusion korstestas patientens plasma mot erythrocyter från potentiella givare. På detta sätt säkerställs att en patient, som är Kell-negativ och har anti-Kell INTE får Kell-positiva erythrocyter.

OBS! Patient A är **AB+ (anti-Kell)** och kommer därför kunna ta emot erythrocyter oberoende av ABO-antigen (har inga anti-A eller anti-B) eller RhD positiv/negativ (har inga anti-D). Skulle MG-testet ändå bli positivt (agglutination syns) tyder detta på att donatorns erythrocyter har Kell-antigen, då patient A har anti-Kell i plasman.

DIREKT ANTIGLOBULINTEST, DAT

Ett test som visar om patientens erythrocyter är mantlade (coatade) med antikroppar och/eller komplement in vivo (i kroppen). Vad finns det för skäl till att göra denna utredning?

- **Autoimmun hemolytisk anemi (AIHA)** - Patienten har autoantikroppar mot sina egna antigen → har ständigt coatade erythrocyter in vivo. Detta kan påvisas via DAT → diagnostisering av AIHA.
- **Hemolytisk transfusionsreaktion** - Diagnostisering av hemolytisk transfusionsreaktion, ex. om A-plasma ges till en patient med B-antigen.
- **Graviditetsimmunisering** - DAT kan utföras på navelsträngsblod, för att undersöka om mamman utvecklas anti-D mot fostrets RhD (om mamman är RhD negativ och fostret är RhD positiv).

SPIROMETRI

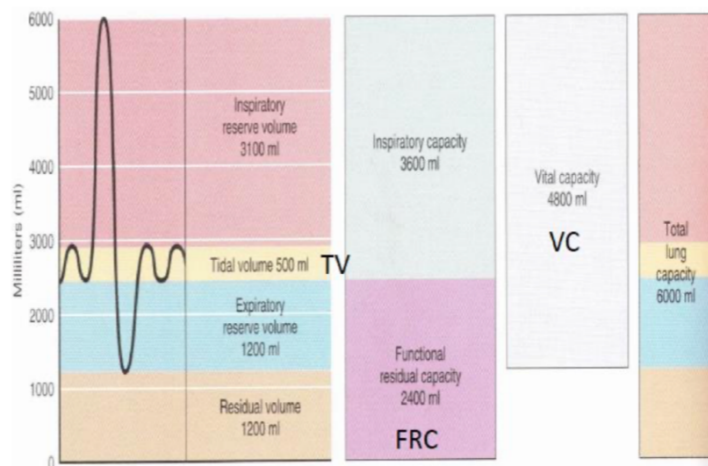
Spirometri innebär mätning av in- och utandande gasvolym i lungorna. Den utförs bland annat för att fastställa eventuell ventilationsinkränkning, följa sjukdom och utvärdera behandlingsresultat. Normalvärden för de volymer som mäts beräknas med hänsyn till ålder, kön, längd och kroppsvikt. FEV₁ kommer exempelvis minska med åldern då det elastiska återfjädringstrycket successivt avtar. Spirometri kan påvisa hur bra lungans kapacitet och funktion är i förhållande till ett referensvärde.

Anledningen till att göra spirometri

- Undersökning av sjukdom
- Behandling av sjukdom
- Uppföljning av sjukdom
- Inför operation, kolla så att patienten kommer klara av de påfrestningar operationen kräver.

Felkällor vid spirometri

- Teknik
- Rökning
- Läkemedel
- Kalibreringsfel



STATISKA LUNGVOLYMER

Lungornas storlek kan delas in i fyra primära volymer (RV, ERV, V_T och IRV) och fyra kapaciteter (TLC, VC, IC och FRC) som alla består av minst två primära volymer. Dessa statistiska mått visar möjligheten till ventilation, men är dåligt relaterade till ventilationsförmåga. En man brukar man krasst säga har en TLC på 6000ml.

Statisk spirometri används som komplement till den dynamiska spirometrin om frågeställningarna inte kunnat besvaras där.

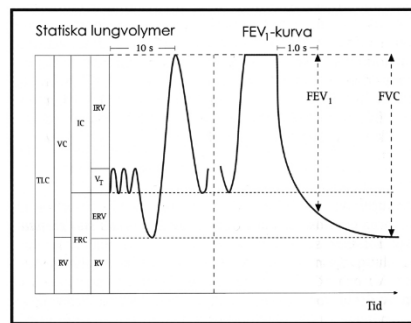
DYNAMISKT UTNYTTJANDE AV LUNGVOLYMER

TID-VOLYMKURVA

Ventilationsförmågan är ett mått på hur stor del av luften i lungvolym/kapaciteter som kan omsättas per tidsenhet. Detta kan mätas som bland annat **FEV₁**, vilket är ett viktigt mått på lungornas dynamiska funktion vid forcerad utandning på en sekund. Volymen beräknas från maximal inspiration till maximal expiration. För att kunna utvärdera obstruktiviteten behöver FEV₁ sättas i relation till antingen VC eller FVC (FEV%, hur stor andel av hela lungvolymen kan andas ut på 1

sekund). **Forcerad vitalkapacitet (FVC)** är den största gasvolymen som snabbt kan blåsas ut efter full inandning, medan VC är motsvarande volym i långsam utandningstakt. **Maximal volontärventilation (MVV)** är den maximala luftvolymen som man teoretiskt kan andas under en minut ($MVV \approx FEV_1 \times 35$). Dessa resultat kan påvisas i en **volym-tid-kurva**, likt den nedan. Ju brantare kurvan är, desto högre är flödes hastigheten.

OBS! FEV% kan bli normal om både VC och FEV₁ är låga. Statisk spirometri kan då utreda graden av restriktivitet och obstruktivitet.

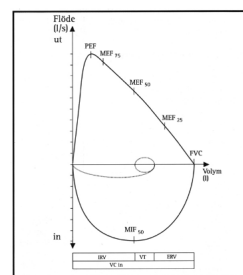


Figur 1. Statiska lungvolym och FEV₁-kurva med dynamiska lungvolym.

IRV Inspiratorisk reservvolym
V_T (TV) Tidalvolym
ERV Expiratorisk reservvolym
RV Residualvolym
IC Inspiratorisk kapacitet
FRC Funktionell residualkapacitet
VC Vitalkapacitet
TLC Total lunglungkapacitet
FEV₁ Volymen under 1:a sek. av
FVC Forcerad vitalkapacitet

FLÖDE-VOLYMKURVA

Ett annat vanligt sätt att grafiskt utvärdera ventilationsförmågan är genom skapandet av en flöde-volym-kurva, vilket är en kurva som beskriver flödes hastigheten som funktion av utandad volym. Maximalflödet i början av utandningen beror av anlagd kraft och graden av obstruktion i de grova luftvägarna, medan maximalflödet under senare delen av utandningen (MEF₅₀ och MEF₂₅) mer speglar obstruktionen i de mindre luftvägarna samt lungornas elastiska egenskaper.



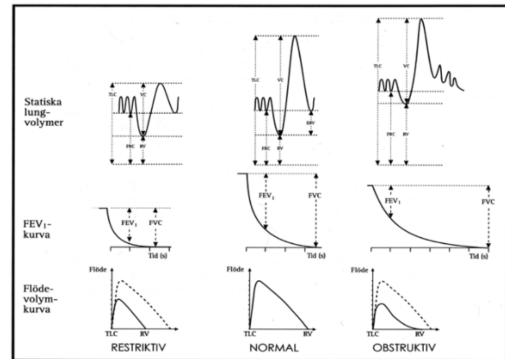
Figur 2. Exempel på maximal expiratorisk och inspiratorisk flöde-volym-kurva hos frisk individ.

PEF Peak expiratorisk flow
MEF₇₅ Max expiratorisk flöde vid 75% av FVC
MEF₅₀ Max expiratorisk flöde vid 50% av FVC
MEF₂₅ Max expiratorisk flöde vid 25% av FVC

OBSTRUKTIVITET

En förträngning av luftrören, på någon nivå mellan struphuvud och alveoler, som exempelvis kan uppstå vid KOL (kronisk obstruktiv lungsjukdom) eller astma. Luftvägsmotståndet ökar kraftigt under utandningen. Detta kan ses på kurvans hängmatteliknande form, vilket beror av den dynamiska kompressionen.

Om spirometrin visar tecken på obstruktiv lungsjukdom ska spirometrin upprepas 15 minuter efter det att patienten inhalerat bronkdilaterande läkemedel för att bedöma om obstruktiviteten beror av KOL (ingen förändring) eller astma (förändring, VC och FEV₁ ökar med mer än 12%). Detta kallas för ett **reversibilitetstest med bronkdilatorer**. Till skillnad från en restriktiv person har man normalt TLC vilket mäts vid en statisk spirometri på klin fys lab.



Figur 3. Statiska lungvolym, FEV₁-kurvor samt expiratoriska flödevolymkurvor från restriktiv, normal och obstruktiv individ. Notera sänkt TLC och VC vid restriktivitet och förhöjd TLC och RV (hyperinflation) vid obstruktivitet.

OBS! FEV% < 70 tyder på obstruktivitet.

RESTRIKTIVITET

Nedsatt lungvolym, vilket orsakas av tillstånd som hindrar lungornas normala utvidgning vid inandning. Kan exempelvis bero av pleuravätska, pneumothorax eller kyfoskolios. På kurvan kan detta ses enligt att PEF likt FVC är sänkt. Beviset att man faktiskt är restriktiv måste göras genom en statisk spirometri där man kan påvisa ett lågt **TLC**.

DIFFUSIONSKAPACITET

Diffusionskapacitet syftar till lungornas viktigaste funktion, dvs att syresätta blodet och vädra ut framförallt CO₂. Gasutbytet sker genom diffusion över det alveolo-kapillära membranet och hastigheten med vilket detta sker är beroende av flertalet faktorer som beskrivs i **Ficks lag**.

Diffusionen sker genom skillnad i partialtryck och diffusionskapaciteten bestäms utifrån:

1. Gasens egenskaper, vilket inkluderar molekylvikt (MW) och löslighet (s).
2. Barriärens egenskaper, vilket inkluderar membranets tjocklek (a) och area (A).
3. Interaktion mellan gas och barriär (proportionalitetskonstanten, k).
4. Partialtrycksdifferensen

$$\dot{V}_{\text{net}} = \left[k \frac{A \cdot s}{a \sqrt{MW}} \right] (P_1 - P_2)$$

Att mäta diffusionskapaciteten görs på klin fys-lab när man misstänker en restriktivitet som försvårar gasutbytet, som vid exempelvis lungfibros. Metoden bygger på att man andas in en liten mängd kolmonoxid (ska absorberas 100%) som binder väldigt kraftfullt till hemoglobin (bättre än syre) för att sedan mäta hur mycket kolmonoxid man andas ut. På så sätt kan man avgöra hur effektiv diffusionen är.

Om nedanstående sjukdomar finnes kommer syresättningen gå långsammare.

1. Nedsatt effektiv yta → emfysem
2. Förtjockat membran → interstitiella lungsjukdomar som alveolit eller fibros
3. Bristande anpassning mellan ventilation och perfusion → astma eller hjärtsvikt

Vid anemi får man falskt lågt värde eller polycytemi (för många röda erythrocyter i blodet) falskt för högt. Viktigt att komma ihåg att inte enbart lungsjukdomar kan påverka mätvärdet.

Man stöter på begreppet **VA**, alveolär volym, vilket är ett mått som beräknas genom att man samtidigt andas in helium. Detta värde är viktigt för att bestämma hur stor alveolär volym en människa faktiskt har. Detta kan ha en viktig funktion vid bestämning av restriktiv lungsjukdom, då man vill avgöra om lungorna är fysiologiskt eller patologiskt små. Läs mer under restriktiv lungsjukdom.

LUNGSJUKDOM

De vanligaste symtomen vid lungsjukdom är **dyspné** och **hosta**.

DYSPNÉ

Dyspné, det vill säga andfåddhet är ett mycket vanligt men ospecifikt symptom vid framförallt hjärt- och lungsjukdomar.

När kan man ha dyspne (förutom lungsjukdomar)?

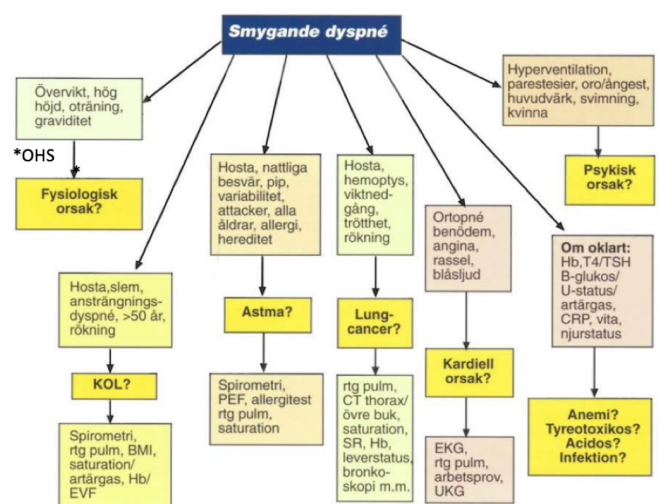
- Hjärtsjukdomar
 - Hjärtsvikt anses vara den vanligaste orsaken till andfåddhet vid ansträngning och uppstår när hjärtats pumpfunktion inte kan hålla jämna steg med det ökade metaboliska behovet under arbetet.
- Infektion
 - Feber + dyspne = tecken på infektion
- Cancer
 - Vid smygande hosta, dyspne, viktnedgång, trötthet, nattliga svettningar och rökning ska man misstänka lungcancer
- Psykiatriska tillstånd
 - Hyperventilation
 - Kyla, värme
 - Oro och ångest
 - Svimningar

Dyspné kan därefter delas in i smygande eller akut debut för att underlätta diagnostiken.

Vad menas med smygande dyspné?

En långsamt påkommen andfåddhet som kan förekomma vid:

- **Astma** (vanligast)
- **Kol** (vanligast)
- Lungcancer
- Övervikt, graviditet (fysiologisk orsak)
- Lungcancer
- Anemi, acidosis, infektion



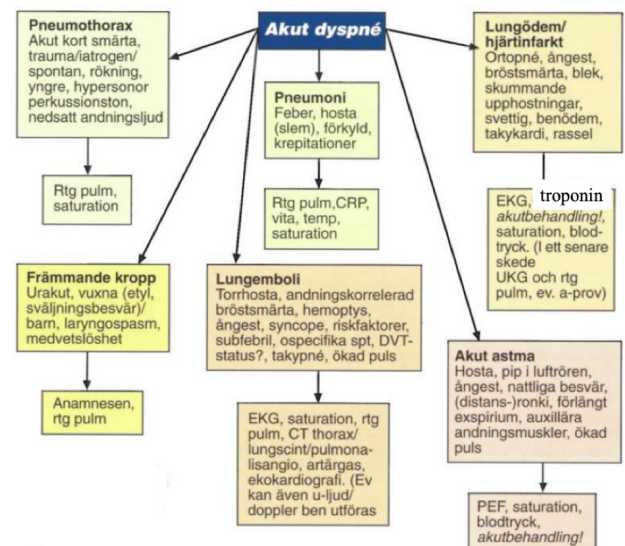
- Psykisk orsak

Grafen visar vilka tester samt symtom som kan vara bra att ha koll på i akutrummet.

Vad menas med akut dyspné?

Symtomen uppkommer snabbt och kan uppkomma på grund utav:

- Astma (akut)
- Lungödem/hjärtinfarkt
- Främmande kropp
- Pneumoni
- Lungemboli
- Pneumothorax (luft i pleurasäcken)



Tentafråga - Föreslå undersökningar på den kliniska fysiologiska avdelningen som är lämpliga att utföra vid dyspné:

- **Statisk och dynamisk spirometri** samt diffusionskapacitet bestämning för bedömning av lungornas volymer och förmåga att syresätta blodet.
- **Ekokardiografi** för bedömning av eventuella hemodynamiska betydelsefulla vitier (felaktigheter), hjärtrummens utseende och funktion samt eventuell tryckökning i lungkretsloppet.
- **Arbetsprov** (puls, blodtryck, EKG, arbetskapacitet), med tillägg av **PEF-bestämning** och **blodartärgaser**.

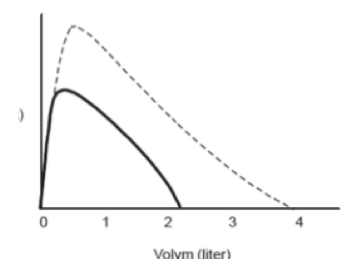
RESTRIKTIV LUNGSJUKDOM

Restriktiv lungsjukdom innebär att man har en nedsatt lungvolym, vilket orsakas av tillstånd som hindrar lungornas normala utvidgning vid inandning. Kan exempelvis bero av pleuravätska, pneumothorax eller skolios. Vid dynamisk spirometri brukar man slänga sig med begreppet "restriktiv kurva" vilket innebär att FEV1/FVC kvoten är över 0.7 MEN **FVC själv är UNDER 80% av förväntat**.

- FVC över 80% har ett negativt prediktivt värde på 95%, vilket definieras som andelen som testas negativt för en sjukdom verkligen är negativa. Därmed kan man med hög sannolikhet utesluta restriktiv lungsjukdom vid FVC över 80%
- FVC under 80% inger misstanke om restriktivitet, men man kan inte sätta diagnos förens vid mycket låga FVC. För ett positivt prediktivt värde på 90% krävs det att:
 - män har ett FVC < 55-60%
 - kvinnor har ett FVC < 40-50%

För att vara helt säker måste dock en statisk spirometri göras för att kunna fastslå om TLC är sänkt eller inte.

Det är relativt vanligt med restriktiv kurva i den dynamiska spirometrin med uppemot 10% prevalens. Detta tros bero på:



RESTRIKTIV KURVA

Liten normalkurva och sista delen av kurvan faller snabbare jämfört med normalkurvan.

1. Otillfredställande utförd spirometri pga bristande medverkan - väldigt vanligt. Upprepa undersökningen.
2. Extra-pulmonella orsaker - små men friska lungor
 - a. Yttre kompression - gravid, obesitas
 - b. Stel bröstkorg - kyfos, skolios
 - c. Nedsatt kraft i andningsmuskler - ALS, diafragmaparalys
3. Förtidigt född och därmed små lungor
4. Intra-pulmonella orsaker - små och sjuka lungor
 - a. Interstitiell lungsjukdom - sarkoidos, idiopatisk lungfibros

Restriktivitet kan först diagnostiseras med lågt TLC, vilket kräver en statisk spirometri på klin fys labb.

VIDARE UTREDNING VID TILLFÖRLITLIG SPIROMETRI

Om FVC är under 80% och spirometrin anses tillförlitlig gör man en **lungröntgen** för att undersöka om det finns några förändringar av lunga/pleuran. Lungröntgen är ett bra instrument för att sortera huruvida den misstänka restriktiviteten är med en synlig eller icke synlig förändring i lunga/lungsäck. Dessutom är det bra för att upptäcka restriktivitet med mer allvarlig orsak och prioriterad handläggning, såsom cancer eller lungfibros (ILD).

Om det finns förändringar skall man remittera till Lungmedicin och överväga DT. Annars fortgår man med remiss till Klin fys.

UTREDNING VID KLIN FYS

Om man inte ser förändringar på lungröntgen går man vidare till klin fys för att:

1. Fastställa om det rör sig om restriktivitet, vilket görs med statisk spirometri → TLC under 80%
2. Fastställa orsak till restriktivitet genom DLco (diffusionskapacitet, korrigerat till VA innebär att hänsyn tas till patientens lungstorlek)
 - a. Små och sjuka lungor → DLco under 80% korrigerat till VA (alveolär volym) = intrapulmonella orsak → DT + remiss till lungmedicin
 - b. Små men friska lungor → DLco normalt korrigerat till VA = extrapulmonell orsak

Vid en extrapulmonell orsak så avsluts utredning om:

- Om FVC är över 65%
- Det finns en tydlig förklaring, dvs bröstkorgsdeformitet eller obesitas
- Inga hypoventilationssymtom

Däremot om ETT av ovanstående kriterier INTE uppfylls fortsätter man utredningen genom remiss till lungmedicin eller hemrespiratormottagningen.

HEMRESPIRATORMOTTAGNINGEN

Här fortsätter man att utreda:

- Dynamisk spirometri, både sittande och liggande för att undersöka om försämring sker med gravitationen
- MIP; MEP; SNIP - för bedömning av andningsmuskelpkraft (maximal ut/inandningstryck)
- Artärblodgas - undersöka hypoxi, koldioxidretention och ökning av base excess (pH i blod)
- Registrering under sömn - andningsmönster och apné (avsaknad av andning)

Kan eventuell göra en utprovning av nattlig ventilator.

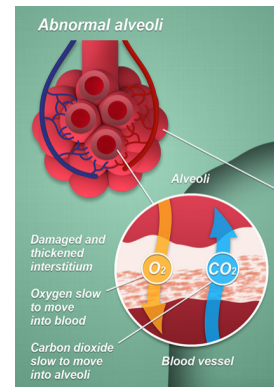
INTERSTITIELLA LUNGSJUKDOMAR (ILD)

Även förkortat ILD är en grupp inflammatoriska sjukdomar som engagerar **lungornas alveoler** med omgivande strukturer (interstitiet) och leder ofta till minskade lungvolymmer:

1. Genom inflammationen i sig → reversibel med behandling
2. Genom åtföljande fibros i lungvävnad ger **minskad compliance** → ofta irreversibel

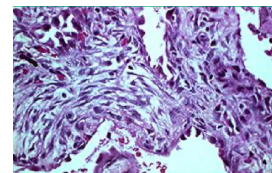
Därmed är tidig upptäckt viktigt för att kunna undvika permanent lungfibros. Fibros och inflammation ger karakteristiskt ett försämrat gasutbyte mellan alveoler och kapillärer, vilket upptäckts med mätning av diffusionskapacitet som görs på klin fys labb.

Vanligaste ILD är **sarkoidos**, medan den allvarligaste är **idiopatisk lungfibros**.

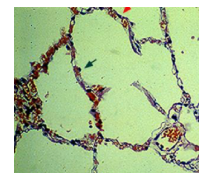


IDIOPATISK LUNGFIBROS

Idiopatisk lungfibros (IPF) är den vanligaste idiopatiska interstitiella pneumonin. IPF drabbar framförallt män som oftast söker vård för en successivt försämrad kondition och torrhosta. Prognosen för IPF är jämförbar med spridd cancersjukdom, då man har en förlust av lungfunktion med i genomsnitt 2 dl per år. Detta bör ffa misstänkas när:



1. Patienten är **över 45 år**
2. **Hör fibroskrepitationer** (torrt fint rassel vid auskultation).
3. Trumpinnefingrar och urglasnaglar
4. Föredetta rökare och överviktig



Bilden visar den förtjockade alveolväggen, som försvårar syrets diffusion från alveol till kapillär. Den gröna bilden visar en normal lungalveol. Diagnosen ställs genom DT.



- UIP (usual interstitial pneumonia) är precis som IPF med skillnaden att orsaken till ärrbildningen är känd.

Prognos

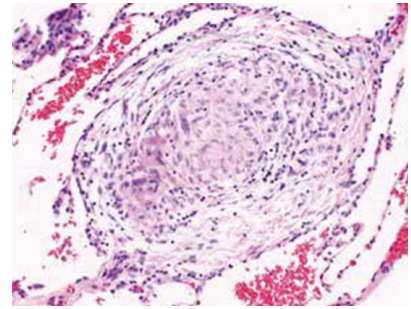
Stabilt förlopp under "många år" (medianöverlevnad 3-5 år), men kan progrediera mer eller mindre snabbt. Akuta försämringar kan ske, vilket gör att patienten dör i akut andningssvikt.

Behandling

Behandlas med antifibrotisk bromsbehandling, men kräver ofta transplantation inom 4 år.

SARKOIDOS

Sarkoidos är en sjukdom med ännu okänd etiologi där man tror att det rör sig om att individer har en predisponerande genetisk bakgrund, som sedan exponeras för något okänt ämne. Däremot vet man inte vilka gener eller omgivningsfaktorer som är avgörande. Den akuta formen läker ut spontant inom ett par år om patienten är HLA-DRB1*03 positiv och om den ter sig som *Löfgrens syndrom*. Om tecken på sjukdomen kvarstår i mer än två år betecknas tillståndet som kroniskt.



Patofysiologi

Sarkoidos är en granulomatös multisystemsjukdom där manifestation i lungorna är den vanligaste. Histologiskt kan man se **icke-nekrotiserande granulom**.

Symtom

Löfgrens syndrom

- Feber
- Knölros (erythema nodosum) → se bild
- Fotledsartit
- Bilaterala hiluslymfom med eller utan parenkyminfiltrat



Främre uveit - Inflammation i ögonen

Heerfordts syndrom - Inflammation i regnbågshinnan

- Feber
- Uveit (inflammation i ögats inre delar)
- Parotit (påssjuka)
- Facialispares

Sjukdomen brukar ha en smygande sjukdomsdebut med trötthet, hosta, lågintensiv bröstsmärta, viktnedgång och dyspné.

Stadieindelning

Stadium är kopplat till prognos och behov av behandling, diagnostiseras via lungröntgen.

HLA-typning

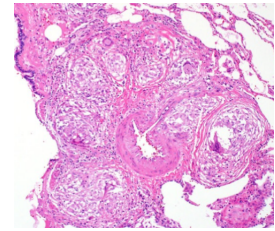
HLA är markörer som finns på de flesta cellers yta som hjälper immunförsvaret att identifiera kroppsegna celler. Med hjälp av HLA kan man få

en uppfattning om det är en akut eller kronisk sarkoidos. Det finns en stark koppling mellan HLA-DRB1*03 och HLA-DRB1*15 och ökad risk för sarkoidos. Den sistnämnda är mer sammankopplat till ett långdraget sjukdomsförlopp med ökad risk för fibrosutveckling. DRB1*03 positiva med *löfgrens syndrom* är å andra sidan en alldeles "utmärkt" prognos och behöver knappast följas kliniskt.

Stadieindelning	Lungröntgenfynd
0	normalt fynd
I	bilateralt förstörade lymfkörtlar i hilus
II	bilateralt förstörade lymfkörtlar i hilus + parenkymförändringar
III	enbart parenkymförändringar
IV	lungfibros

Histologi

Granulombildning i lungvävnaden som är mer distinkta än vid allergisk alveolit. Sarkoidosgranulom är icke nekrotiserande granulom och är ofta flera mindre som följer lymfkärl. Ser ofta associerad fibros.



Handläggning

Observera och avvakta om inflammation läker ut av sig själv. Observera andra organengagemang som kan kräva behandling såsom ögon, hjärta och nerver. Om lungfunktionsnedsättning eller andra organengagemang gör att behandling krävs skall man bekräfta granulomatös inflammation med biopsier innan behandling startas.

Behandling

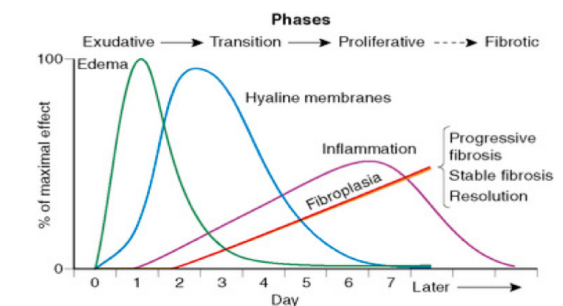
I de flesta fall räcker kortisonbehandling, men ibland krävs immunsuppressiv behandling för att spara på kortisondosen.

ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS)

Kliniska ARDS motsvarar histologiska DAD (diffuse alveolar damage). DAD är ett huvudsakligt akut reaktionsmönster på olika typer av skada, exempelvis chock, infektion, strålning, läkemedel, sepsis mm. DAD delas upp i två faser. Detta har varit en tentafråga tidigare.

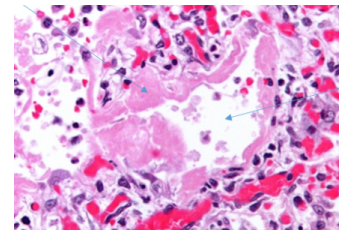
1. Exsudativ fas

- Ökad permeabilitet av kapillär, endotel och alveolärt epitel
- Proteinrik vätska i alveoli
- Cytokinsöndring → TNFα, IL-1, IL-6.
- Alveolära makrofager
- Neutrofil rekrytering
- Surfactant sänkning → compliance minskar
- Hyalint membran histologiskt. (pil pekar på hyalint band och alveoli)



2. Proliferativ fas

- Inleds efter 72 timmar
- Ödem resorberas
- Proliferation av typ 2 pneumocyter
- Proliferation av fibroblaster och myofibroblaster
- Kan leda till fibrosutveckling



NSIP- non-specific interstitial pneumonitis

- Varierande grad av fibros av alveolär septa med mer eller mindre kronisk inflammation
- Diffus utbredning med bevarad lungarkitektur

RB-ILD: respiratory bronchiolitis / DIP: Desquamative interstitial pneumonitis

- Relaterade till rökning båda två
- Utbredning centrilobulärt

ALLERGISK ALVEOLIT / HYPERSENSITIVITETPNEUMONI

Alveolit är en inflammation i alveolerna som kan vara toxisk eller allergisk som beror på att agens nått små bronkioler och alveoler.

- **Toxisk** → Även så kallad **inhalation feber** och är en **toxisk reaktion**. Beror på exponering för en stor mängd organiskt damm/aerosoler från mikroorganismer, rök från polymerer/plast, metallrök. Inga bestående skador. Alltså INTE samma sak som allergisk alveolit men ter sig väldigt likt.
- **Allergisk** → beror på en upprepad exponering för tex mögeldamm (organisk damm), jord, hö, isocyanater, termofila bakterier. Får en **immunologisk reaktion** vid väldigt låg exponering (när personen exponeras för "tionde" gången).

Allergisk alveolit måste vara upprepad eftersom en sensibilisering krävs för att utveckla sjukdom och kallas även hypersensitivitetspneumonit. Sjukdomen delas in i en akut, subakut och kronisk form utifrån den radiologiska bilden.

SYMPTOM OCH FYND

Akut form 4-8h efter exponering

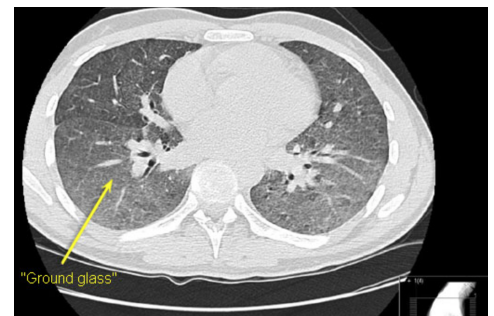
- Andfåddhet
- Torrhosta
- Feber, frossa

Bestående

- Bestående lungfunktionsnedsättning
- Progressiv lungfibros

KLINISKA FYND

- Kan finna precipiterande antikroppar mot ex mögel
- Inspiratoriska krepitationer
- Airtrapping pga bronkiolit → synd radiologiskt
- Kan finna obstruktiv ventilationsinskränkning om bronkiolit är mer utpräglad
- LUNGRÖNTGEN: Visar diffusa bilaterala infiltrat. Vid CT kan man ofta se **ground glass-förändringar**, vilket är små vitaktiga förändringar där det normalt ska vara svart, eller luft. Detta är ett tecken på att inflammatoriska celler finns där.
- Spirometri - Påvisar en restriktiv lungfunktionsinskränkning



LABFYND

- Ökade leukocyter
- Lågt O₂ → beror på nedsatt diffusionsförmåga pga fibros i interstitiet

VAD PÅVERKAR SJUKDOMEN?

Typiskt centrilobulärt bronkrelaterat utbredningsmönster men kronisk granulomatös inflammation. Epiteloida celler fuserar och bildar jätteceller. Ser granulom kring luftvägarna. Dock är granulomen svåravgränsad vilket de inte brukar vara. Brukar vara punktformiga. Vid kronisk form kan lungvävnad bli fibrotisk → försämrad diffusionskapacitet och sämre compliance på grund utav progredierande lungfibros.

PATOFYSIOLOGI

- Akut form:
 - Beror på en immunkomplexmedierad överkänslighetsreaktion, typ III, och komplementaktivering
- Subakut form:
 - Beror på upprepade exponeringsepisoder under veckor till månader

- Kronisk form:
 - Vid den kroniska sjukdomsbilden sker en T-lymfocytmedierad överkänslighetsreaktion i lungorna med utveckling av **granulom** och fibros

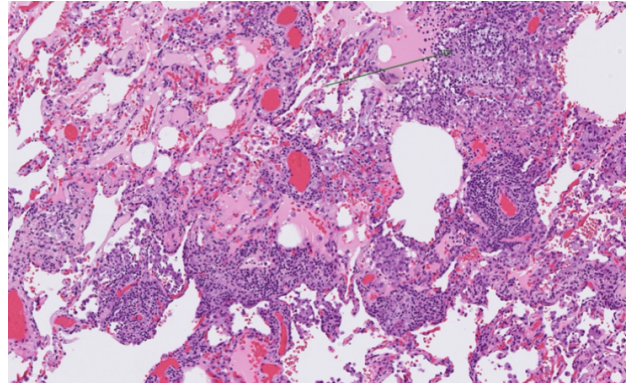
Initialt ses neutrofiler, som följs av rekrytering av T-celler (främst CD8+). Vid BAL (bronkoalveolärt lavage) ses i regel uttalad lymfocytos och låg kvot CD4+/CD8+. Samtidigt sker en bildning av såväl IgA som IgG mot det aktuella antigenet. Ett flertal proinflammatoriska cytokiner är involverade. Vid långvarig exponering kommer även lungvävnadens strukturella celler att aktiveras med risk för fibrosutveckling.

HISTOLOGI

Histopatologin visar en betydande kronisk inflammatorisk reaktion (alveolit och bronkiolit) och lätt fibros i interstitiet, speciellt kring bronkiolerna. Ser även jätteceller.

BEHANDLING

- Kortison → flera månader. Lungförändringarna KAN gå tillbaka.



PREVALENS

I Sverige uppträder ofta allergisk alveolit inom lantbruket, hos personer som hanterar möglig träflis och hos personer som föder upp burfåglar. Även de som befunnit sig i fuktskadade hus.

ILD MED KÄND ORSAK

ILD med känd orsak är

- Systemiska sjukdomar → SLE ex
- Läkemedel
- Pneumokonioser → oorgansikt damm som leder till inflammation och fibrosbildning. Ett annat namn är dammlunga och kan delas upp i
 - Silikos → stendammlunga
 - Antrakos → kol
 - Asbestos

ASBEST BETINGADE SJUKDOMAR

Asbest är ett samlingsnamn på flera naturligt förekommande fibrösa mineraler som har fått stor användning på grund av sin motståndskraft mot värme och mekanisk påfrestning. Asbestbetingade sjukdomar är ett samlingsnamn på sjukdomar som orsakas av kontakt med asbest.

OBSTRUKTIV LUNGSJUKDOM

En obstruktiv sjukdom beror på en förträngning av luftrören på någon nivå mellan struphuvud och alveoler som orsakar ett ökat luftmotstånd. Detta kan ses på kurvans hängmatteliknande form, vilket beror av den dynamiska kompressionen. Även minskad elasticitet, till följd av emfysem kan ge obstruktivitet. Om patienten är obstruktiv eller restriktiv baseras på lungfunktionstester!

Vid obstruktiv sjukdom delar man in i tre grupper utefter var obstruktionen sitter

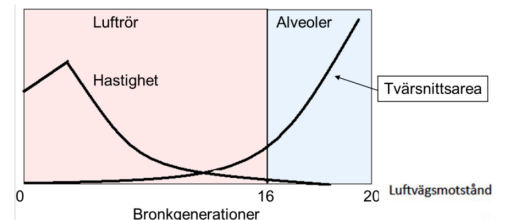
- Högt andningshinder
- Central obstruktivitet

- Perifer obstruktivitet - I bronkioli

Det är viktigt att komma ihåg att obstruktioner i olika delar av luftträdets kommer att diagnostisera och manifesteras olika. Detta beror främst på att den centrala och intermediära bronkerna står för 80-90% av luftmotståndet i luftvägarna. Det är alltså i huvudsak obstruktion i de centrala luftvägarna som kommer att mätas vid PEF och dynamisk spirometri.

Repetition från K2:

Varför är luftmotståndet som högst i de centrala luftvägarna när arean är som störst där? Resistensen är framförallt beroende av luftvägarnas radie, där en mindre radie ger upphov till en högre resistens. Vid ett konstant ΔP , under ett andetag, kommer luftflödet (Q) bero av resistensen, vilken faktiskt är som störst i de mellanstora bronkerna (segmentbronkerna/centrala). Detta beror på att tvärsnittsarean är som minst där, och denna totalarea kommer successivt öka desto fler förgreningar som sker. Detta medför att resistensen nere på alveolär nivå nästan är noll. Luftvägsresistensen kan beskrivas enligt Poiseuilles lag.



HÖGT ANDNINGSHINDER

I **status** finner man:

- Stridor (högfrekvent biljud)
- Dyspné
- Ortopné (dyspne som förvärras i planläge)

Orsakas av:

- Luftvägshinder - larynxödem, främmande kropp, central tumör, allergisk reaktion
- Yttre kompression - struma
- Svaga luftrörsväggar - mer ovanligt men beror på att väggarna faller samman som vid tracheo-bronkomalaci (brösket runt trachea är "mjukt").

CENTRALT ANDNINGSHINDER

Sker i centrala och intermediära bronker och mäts med **FEV1/FVC** i den dynamiska spirometrin, eftersom det är de centrala luftvägarna som är det som begränsar luftflödes hastigheten allra mest eftersom de står för det största luftflödesmotståndet. När FEV1/FVC kvoten är **mindre än 0.7** = obstruktivitet.

PERIFER ANDNINGSHINDER

Mäts genom RV/TLC vid statisk spirometri. Obstruktivitet i bronkioli återspeglas i en förhöjd RV/TLC kvot (>120 %), som tecken på hyperinflation, så kallad "air-trapping". Återkommer senare vid KOL.

VANLIGA OBSTRUKTIVA SJUKDOMAR

- Emfysem
- Bronkiolit (inflammation i de små luftvägarna)
- Astma
- KOL
- Både astma och KOL (kallas astma-KOL overlap)

Vanliga konsekvenser

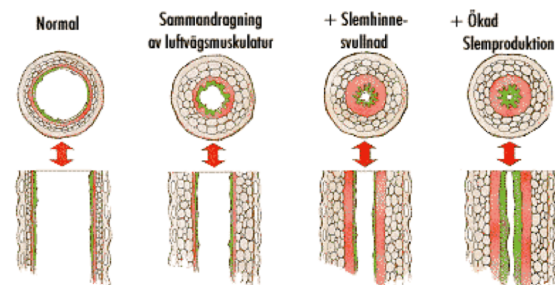
- Vid en obstruktion i lungan passerar blodet förbi utan att något utbyte mellan O_2 och CO_2 genomförs. Detta leder till att det venösa blodet inte syresätts, utan direkt flödar till den arteriella sidan. Det blir med andra ord en shunt → hypoxi i kroppen.

Ett exempel på detta är när en bronkit i centrala bronker orsakar successiv försämring av ventilationen till de alveoler som finns lokaliserade nedströms inflammation. Det bildas därmed en shunt (dålig ventilation till ett högerperfunderat område), varpå blodet styrs om till bättre ventilerade områden i lungan.

- Ration FEV1/FVC (%) minskad.
 - Total lungkapacitet och forcerad VC (FVC) normala eller förhöjda.
 - FEV1 minskad.

ASTMA

Astma har en prevalens i Sverige på 8-10% och klassas som ett paraplybegrepp som täcker ett antal fenotyper. Definitionsmässigt är astma en kronisk sjukdom i luftvägarna som vanligast orsakas av en immunologisk reaktion, som leder till en hyperreaktivitet av den glatta muskulaturen som drar ihop sig → gör det svårt att andas.



Fenotyper

- Allergisk astma (Atopisk/exogen) → bör misstänkas när det uppkommer i ung ålder
- Icke-allergisk astma (Icke-atopisk/Endogen) → bör misstänkas när det uppkommer i högre ålder
 - Yrkesastma → mjöl, kaffebönor, handskar av latexgummi, diiscyanater (målarfärg).
 - Astma vid NSAID överkänslighet
 - Idrottsastma, ökad risk vid fysisk träning i kyla (ex. längdskidåkare)
 - Rökning

ASTMA VID NSAID ÖVERKÄNSLIGHET

10% av alla med astma är även känsliga för NSAID. Detta beror på att arakidonsyra som används för att producera leukotriener och prostaglandiner får en förändrad produktion. NSAID är nämligen COX-hämmare, vilket gör att det hämmar produktionen av prostaglandiner. Detta gör att vi får en överdriven produktion av leukotriener istället vilket gör att vi får en kraftig spasm.

OBS! Annat läkemedel man måste hålla koll på vid astma är betablockare → om behov av betablockare finns måste läkemedlet ha hög selektivitet, då det annars kan förvärra astmabesvär.

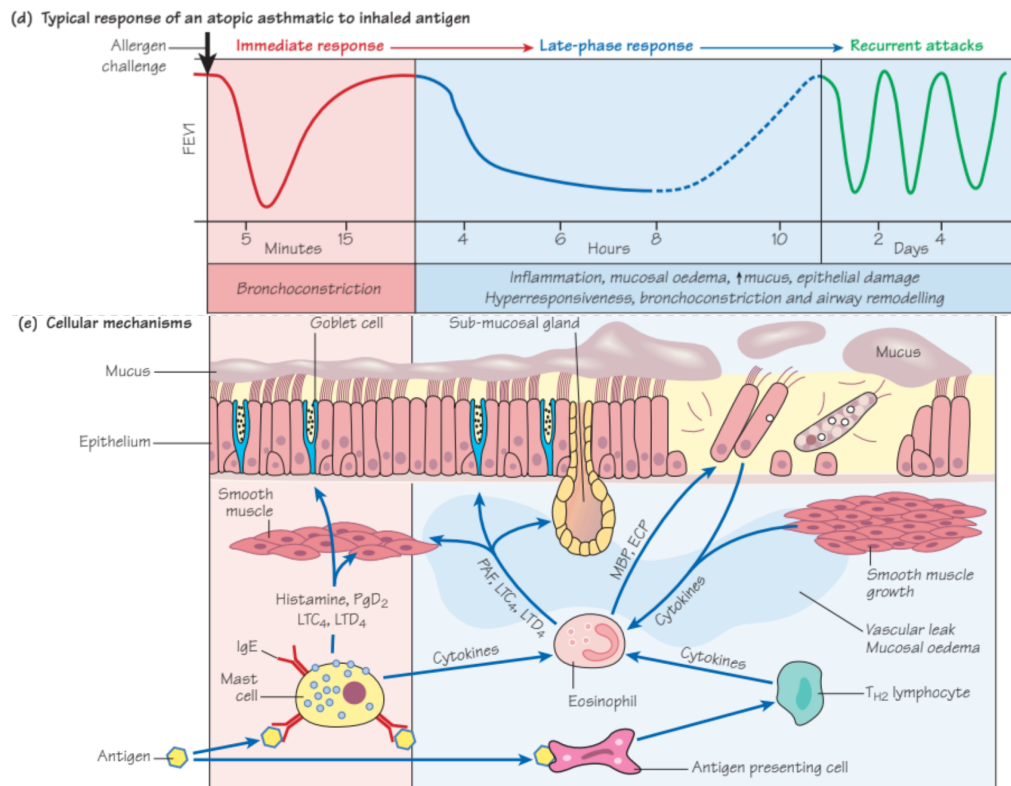
PATOFYSIOLOGI

Den astmatiska luftvägsinflammationen är en så kallad eosinofil inflammation som kan uppträda på två vis:

- Allergen-beroende aktivering av Th2-lymfocyter → **Allergisk / atopisk / Exogen**
- Oberoende av allergenexponering via aktivering av ILC 2-lymfocyter → **Icke-atopisk / Endogen**

ALLERGISK//ATOPISK

En atopisk reaktion (allergisk astma) beror på en så kallad **typ-1-hypersensitivitetsreaktion** som delas upp i en **tidig** och **sen fas**.



Den **tidiga reaktionen** sker inom minuter efter exponering och resulterar i spasm av glatt muskulatur, slemhinnesvullnad samt host-nys reflex. Det beror dels på att vagusnerven triggas vid irriteranter och leder till en kraftfull spasm, men också genom aktivering av mastceller. Mastceller med IgE antikroppar bundna till sig binder i sin tur till antigenet och börjar därefter utsöndra histaminer, arakidonsyra och proteaser.

- **Arakidonsyran** bildar ytterligare prostaglandiner som frisätts till närliggande vävnad samt **leukotriener** som orsakar spasm.
- **Histaminerna** leder till ökad mukussektion samt glatt muskelkontraktion.
- **Proteaser** ger vävnadsskada
- **IL-13** stimulerar glatt muskelkontraktion samt gobletcellerna att utsöndra mukus.
- **IL-5** stimulerar och aktiverar de kraftfulla eosinofiler

Den **senare reaktionen** sker mellan 2-24h efter exponering och kan kvarstå i flera dagar och orsakar:

- Ökad slemproduktion → obstruktion
- Epitelskada → orsakar hyperreaktivitet
- Vaskulär permeabilitet → exudat från blodkärl läcker ut och bildar ödem, som bidrar till obstruktion.

Det som sker är att APC presenterar allergen som triggar ett Th2-hjälpar svar, så att T-cellerna börjar producera cytokiner som IL-4, IL-5 och IL-13. Dessa driver B-cellerna till att bilda IgE antikroppar mot allergenerna. IgE cirkulerar och binder till målcellerna, eosinofiler samt mastceller.

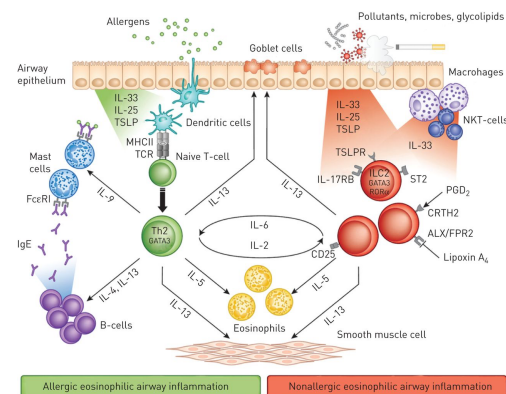
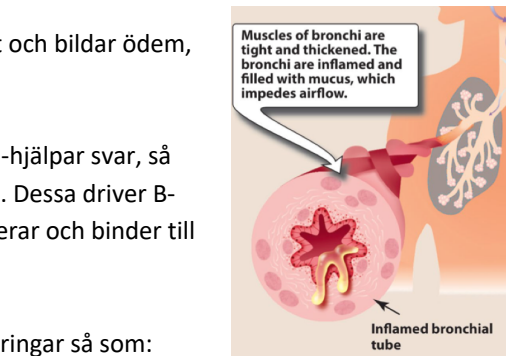
Om inflammationen kvarstår länge sker även strukturella förändringar så som:

- Glatt muskelhypertrofi
- Fibros-remodulering

Dessa strukturella förändringar bidrar till att luftvägarna blir stelare och därmed kan patienter med långt gången astma till slut utveckla en irreversibel luftvägsobstruktion som kliniskt kan vara svår att skilja från den som uppstår vid KOL.

ICKE-ALLERGISK // ENDOGEN // ICKE-ATOPISK

Till skillnad från **allergisk astma** beror denna typ av reaktion inte på en aktivering av det adaptiva immunförsvaret, till följd av allergener. Vid **icke-allergisk astma** är det istället irriteranter som rök, avgaser, mikrober eller glykolipider som triggar reaktionen genom att framkalla epitelskada. Epitelet svarar då med att sända ut cytokiner, vilka aktiverar ILC, Innate lymphoid cells. Dessa celler saknar Tc-receptorer, men reagerar istället snabbt på cytokinsignaler från skadad vävnad. De svarar då med att utsöndra IL-5 som stimulerar eosinofilerna samt IL-13 som stimulerar glatt muskulatur att kontrahera, vilket liknar Th2-cellernas respons på allergen. Värt att nämna är även att cytokinfrisättningen från det skadade epitelet lockar till sig makrofager och NK-celler → inflammation och fagocyttering av skadade celler → fibros.



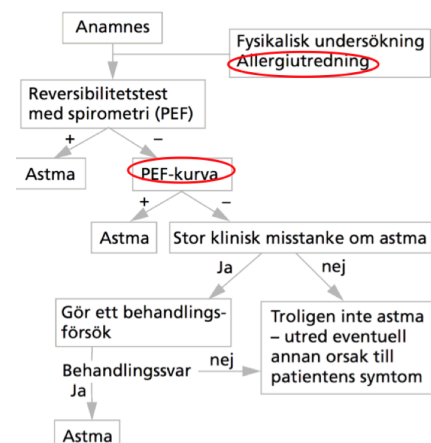
UTREDNING

Anamnes

Viktigt att fråga om ärftlighet, vad som utlöser symptomen, vad hen jobbar med (yrkesutlöst)

Symtom/kliniska fynd

- Anfällighet för andnöd
- Hyperreaktivitet (torrhosta) - känsligare luftvägar än icke-astmatiker mot ex kyla, infektion, stress, träning
- Sibilanta (högfrekventa) ronki, vilket beror på att astma oftast orsakar obstruktion centralt i luftvägarna (där luften har som högst hastighet → pipande andningsljud)
- Förlängt expirium
- Slembiljud
- Natlig hosta
- Reversibel obstruktion mha bronkdilaterare vid dynamisk spirometri

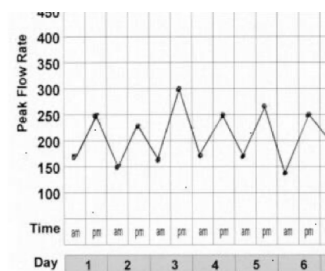
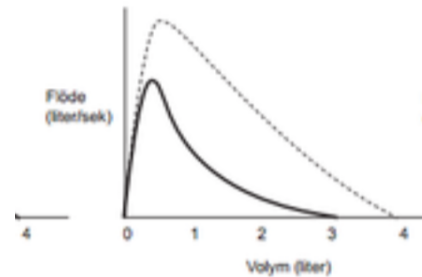


- Vanligt med rinit - inflammation i nässlemhinnan

FÖRSTA LINJENS UTREDNING

Spirometri- och PEF värden som talar för astma

- Spirometri med reversibilitetstest +/- steroidtest
 - FEV1 ökar med minst 12%
 - FEV1 ökar med minst 200ml
 - Kvoten FEV1/VC normaliseras → över 0.7 efter bronkdilatation +/- steroider
- Reversibilitet med PEF-mätning
 - PEF ökar med 15% alternativt minst 60L/min efter bronkdilatation.
- PEF-kurva
 - Dygnsvariabilitet över 20% (högsta värdet efter bronkdilatation minus lägsta värde före bronkdilatation/medelvärdet x 100)
 - Zick-zack mönster i PEF kurvan är typiskt för obehandlad astma. I takt med att behandlingen får inflammationen att klinga av stiger PEF-värdet och dygnsvariationerna minskar.



Allergitest

- RAST-test → blodanalys av över 100 allergen
- Pricktest (ett antal allergen + histamin)

VIDARE UTREDNING

Provokationstest

Ibland behövs torrluftsprovokationstest och histaminprovokation test för att undersöka astma när FEV1 är över 70%, men anamnesen fortfarande talar för astma. Kliniskt relevant om FEV1 minskar med 10% vid provokation.

- Torrluftsprovokationstest går ut på att hyperventilera torr luft för att stimulera inflammatoriska celler i luftvägarna. Cellerna reagerar då genom att frisätta medatorsubstanser som tex. histamin som i sin tur leder till bronkospasm. FEV1 mäts före och efter genomförd provokation
- Direkt eller histaminprovokation genomförs, enligt samma princip som ovan, men med skillnaden att man direkt tillför den substans som skall orsaka en muskulär spasm. Detta kan vara histamin eller metakolin.

MONITORERING

Monitoreringen av astma görs genom

- Regelbunden PEF registrering
- Symtomenkät
- Mäta NO i utandningsluften (FE_{NO})

FE_{NO} är ett mått på hur mycket NO som finns i utandningsluften. Men varför har man NO i utandningsluften? Vid en eosinoinflammation får man en ökad utsöndring av NO. Under normala fysiologiska förhållanden är NO en

signalsubstans som nervsystemet använder utöver noradrenalin eller acetylkolin för att reglera vaskulär och icke-vaskulär glattmuskeltonus. NO ger upphov både till vasodilatation så att mer blod kan föras till det inflammerade området (därför vi blir röda) samt till en ökad permeabilitet för vita blodkroppar (leukocyter).

Om FE_{NO} värdet ökar mer än 60% mellan två besök är det ett tecken på att astman håller på att försämrans

BEHANDLING

Den farmakologiska behandlingen av astma delas in i tre huvudtyper; bronkdilaterande, antiinflammatoriska samt biologiska läkemedel.

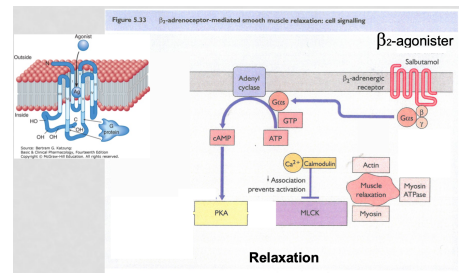
BRONKDILATERANDE LÄKEMEDEL

De bronkdilaterande läkemedlen är de som flitigast används, och av dessa är det i huvudsak de **adrenerga β_2 -agonisterna** som är de mest använda.

ADRENERGA β_2 -AGONISTER

Dessa receptorer är G-proteinkopplade, vilket innebär att de aktiverar ett trimert Gs-protein vid ligandbindning. Detta leder till en stimulering av adenylatcyklas, vilket i sin tur ökar produktionen av cAMP → ökad aktivitet av proteinkinasa A (PKA), som fosforylerar olika målproteiner. Detta leder bland annat till lägre intracellulära kalciumnivåer, vilket i sin tur påverkar relaxationen av den glatta muskulaturen. Fosforyleringar leder till flera farmakologiska effekterna, vilka är:

- **Relaxation av glatt muskulatur i luftvägarna** (den absolut viktigaste effekten)
- Stimulerar mukociliär clearance - Ökar bortförandet av mucus
- Hämmar frisättningen av spasmogener
- Hämmar permeabilitetsödem



β_2 -agonister har således många positiva effekter, men att verka antiinflammatoriskt är INTE en av dem!

Det finns tre olika typer av adrenerga β_2 -agonister:

SABA (kortverkande β_2 -agonister) - Salbutamol och terbutalin är de två substanserna som används. De verkar under kort tid (kort duration), men ger ett snabbt tillslag. De verkar inom ett par minuter upp till 6h.

LABA (långverkande β_2 -agonister) - Formoterol och salmeterol xinafoate är de två verksamma substanserna som används. Dessa läkemedel har en längre verkningstid (duration), men tar desto längre tid innan de ger effekt. Dessa läkemedel ska därför INTE tas vid akuta besvär, utan ska enbart användas i förebyggande syfte på längre sikt. Värt att känna till är att SABA och LABA båda binder in till samma receptorer.

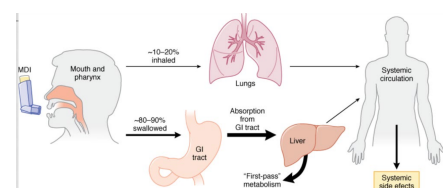
Superlångverkande β_2 -agonister - Indacaterol är den verksamma substansen och ges vid indikation av KOL eller astma. Dessa läkemedel räcker att ta en daglig dos, till skillnad från LABA som måste tas flera gånger dagligen.

OBS! Vid framställning av ovan nämnda substanser kan det bildas kirala molekyler (**kiralitet**), vilket är isoformer av den aktiva substansen (förhåller sig som höger och vänster hand till varandra. Dessa molekyler kallas för **enantiomerer**, vilka på senare år visat sig inte medföra några negativa effekter.

Administration

β_2 -agonister ges topikalt med hjälp av inhalation (förstahandsval).

Topikalt innebär att ett läkemedel ges direkt på kroppsytor. Detta kan vara hud, i ögonen eller, som i detta fall, på slemhinnorna. SABA kan även ges per os, vilket dock är mer ovanligt. Värt att känna till är även att det finns **kombinationspreparat**, vilket innebär att samma



inhalator innehåller både β_2 -agonist OCH antiinflammatorisk substans (ex. glukokortikoid) → vid inhalation fås rätt mängd av båda läkemedel.

Vid en inhalation fastnar en stor del av läkemedelsdosen i mun och svalg, och endast ca 20% når lungorna direkt. Resterande andelen av läkemedlet kan sedan sväljas ned och absorberas i tunntarmen → efter första passage metabolismen tar det sig ut i systemkretsloppet och kan generera biverkningar. Vanliga biverkningar, vilka hos de allra flesta ändå tolereras är:

- **Tremor (darrningar)** - β_2 -agonisterna binder selektivt till adrenerga β_2 -receptorer, men till fel organ. Just vid tremor binder läkemedelsmolekylerna in till skelettmuskulatur.
- **Takykardi** - β_2 -agonisterna binder oselektivt till adrenerga β_1 -receptorer, vilket i hjärtat leder till ökad hjärtfrekvens. Värt att känna till är även att takykardi kan uppkomma till följd av att β_2 -agonisterna, via β_2 -receptorer orsakar vasodilatation i vissa kärlbäddar → sänkt blodtryck → reflektorisk takykardi.

Risken med behandling av agonister är att desensitisering av receptorer triggas, vilket innebär att färre receptorer uttrycks på cellernas yta. På den glatta muskulaturen i luftvägarna har denna nedreglering ingen betydelse, då det där finns en stor receptorreserv (agonisterna är fullagonister). **Summa summarum** blir att vanlig behandling med β_2 -agonister inte ger några svåra biverkningar.

LEUKOTRIENANTAGONISTER

Leukotrien produceras i kroppen av främst eosinofila granulocyter, men även av mastceller. Exempel på triggers som kan orsaka produktionen är träning, allergen och kall luft (se bild till höger). I normalfallet leder leukotrien, vid inbindning till dess receptor, till **kraftig bronkkonstriktion** samt även till ökad plasma exudation, mukussekretion och ansamling av eosinofiler.

I Sverige används endast LT-antagonisten **montelukast**, och används enbart som en **tilläggsbehandling** (när annan behandling inte räcker till).

Administration

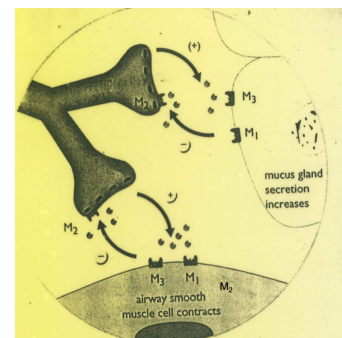
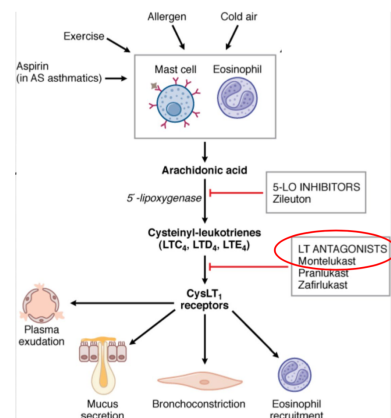
Ges per os (tablettform) och syftar till att minska bronkkonstriktion, slembildning, vaskulär permeabilitet och rekrytering av eosinofiler.

FUN FACT: Leukotrien bildas in vivo från arachidonsyra, vilket även TXA_2 och prostaglandiner gör. TXA_2 och prostaglandiner är dock beroende av enzymet cyclo-oxygenas (COX), vilket hämmas vid behandling av NSAID → överproduktion av leukotrien, vilket kan orsaka fler av de ovan nämnda effekterna. Detta är således ett exempel på hur NSAID kan förvärra ett sjukdomstillstånd. Typiska biverkningar är huvudvärk och buksmärter.

ANTIKOLINERGIKA

Dessa läkemedel är antagonist som binder in till muskarina receptorer. Ett annat namn på samma läkemedel är LAMA (long acting muscarinic antagonist). Detta beror på att frisättning av acetylcholin i luftvägarna resulterar i kontraktion av muskulatur samt ökad mukusproduktion. Bilden till höger visar våra muskarina receptorer:

- M_1 och M_3 är postsynaptiska och stimulerar vid acetylcholinbindning till kontraktion av muskulatur samt ökad mukusproduktion. Vid blockering av dessa receptorer, via antikolinergika minskar dessa effekter.



- M₂ som är presynaptiskt och leder vid acetylkinbindning till minskad utsöndring av acetylkin i synapsspalten. Vid blockering av denna receptor, via antikolinergika minskar dessa effekter → ökad acetylkinfrisättning → ökad kontraktion och mukusproduktion.

Dagens läkemedel är oselektiva, vilket gör att antagonisterna kan binda samtliga tre receptorer. Detta är en förklaring till varför vissa svarar bra på denna behandling, medan andra bara får förvärrade besvär.

Administration

Dessa läkemedel tas via inhalation och är endast en tillsättsbehandling vid astma och rinit (inflammation i näsans slemhinna). Vid KOL är det dock ett förstahandspreparat. En typisk antikolinerg biverkning är muntorrhet.

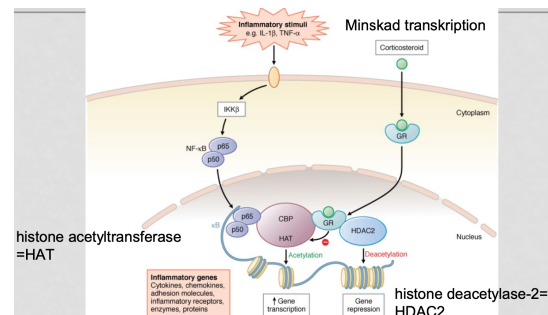
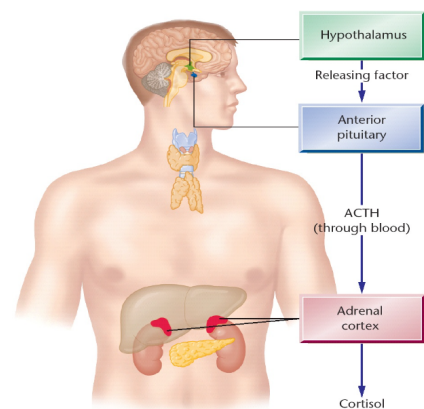
ANTIINFLAMMATORISKA LÄKEMEDEL

Denna kategori läkemedel innefattar glukokortikoider, vars normala hormonaxel redovisas i bilden till höger. Glukokortikoider har flera effekter i kroppen:

- **Fysiologiska metaboler** - Ökar glukosmängden i blodet, samt påverkar fett och proteinomsättningen.
- **Farmakologisk** - Inflammationshämmande och immunosuppressiv.

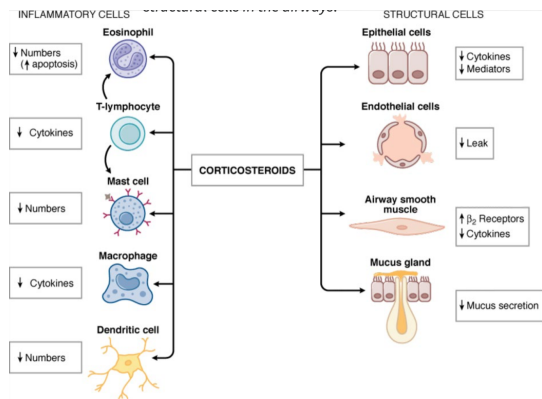
Glukokortikoider är steroider som i blodet transporteras bundet till proteiner. De verkar intracellulärt genom att binda in till dess receptor (vilka stabiliseras intracellulärt av HSP) → bildar en transkriptionsfaktor, som kan påverka transkriptionen av olika gener. Detta resulterar i en antiinflammatorisk effekt.

Ett exempel: Vid inflammation, såsom vid astma i luftvägarna, ökar transkriptionen av proinflammatoriska molekyler. GR-komplexet (glukokortikoid + receptor) verkar då genom att minska transkriptionen av proinflammatoriska gener, vilket de gör genom att öka transkriptionen av bland annat histone deacetylase 2 (HDAC2) → deacetylering av DNA, vilket försvårar transkriptionen. Även andra antiinflammatoriska molekyler kommer transkriberas, såsom I κ B samt β_2 -receptorer på glatt muskulatur (anledning varför det är **klokt att kombinera** β_2 -agonister och glukokortikoider vid behandling).



Bilden till höger visar glukokortikoidernas effekter, både på inflammatoriska och strukturella celler i luftvägarna.

- **Inflammatoriska celler** - Får minskad cytokinproduktion och utsöndring samt minskar i antal.
- **Strukturella celler** - Minskad cytokinutsöndring från epitel och glatt muskulatur, minskad vaskulär permeabilitet (mindre ödem), ökat antal β_2 -receptorer på den glatta muskulaturen samt minskad mukusproduktion.



Administration

Ges topikalt via nässpray, ögondroppar eller inhalation, där vissa typer av inhalationer består av både β_2 -agonister och glukokortikoider. Glukokortikoider går även att administrera per os. Ges främst vid astma, allergisk rinit, KOL och andra inflammatoriska tillstånd.

Hur dessa läkemedel administreras, samt i vilken dos och hur länge de ges påverkar eventuella biverkningar.

- **Inhalation** - Kan ge upphov till heshet och svampinfektion
- **Nässpray** - Blödning i slemhinna

Andra typer av biverkningar kan även vara maskera infektioner, störa endogen produktion av hormonet, tillväxthämning hos barn, osteoporos och muskelatrofi.

BIOLOGISKA LÄKEMEDEL

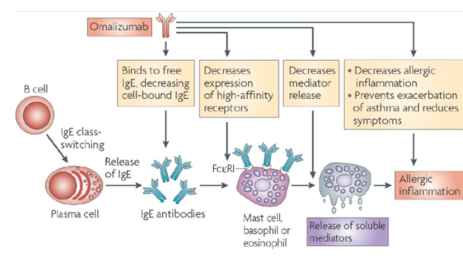
De biologiska läkemedlen kan delas upp i olika grupper:

AKTIV IMMUNISERING

Den aktiva immuniseringen består av **allergenspecifik immunterapi (ASIT)**, vilket är en form av allergivaccination, som syftar till att bilda en cellulär immunitet istället för en humoral immunitet. Detta kallas även för **desensibilisering** och innebär en gradvis tillvänjning av ett allergiframkallande ämne.

PASSIV IMMUNISERING

Tillförsel av antikroppar mot IgE, kallade **Omalizumab**. Dessa antikroppar binder direkt till patientens IgE och minskar således mängden IgE som kan aktivera eosinofiler och mastceller. De tillförda antikropparna minskar även antalet IgE-receptorer, dämpar den allergiska inflammationen och förhindrar försämringen av astma.



En annan typ av passiv immunisering är via monoklonala antikroppar mot IL-5, där vi har läkemedlen **Mepolizumab** och **Reslizumab**. Denna typ av behandling är enbart en tillägsbehandling till vuxna patienter med svår eosinofil astma som inte kan kontrolleras av normal behandling. Antikropparna binder upp IL-5, som i normala fall rekryterar eosinofiler → minskat antal eosinofiler.

BEHANDLINGSMÅL

Behandlingsmålen vid astma är att:

- Uppnå systemkontroll
- Förebygga försämring
- Bibehålla normal lungfunktion
- Undvika biverkningar av läkemedel

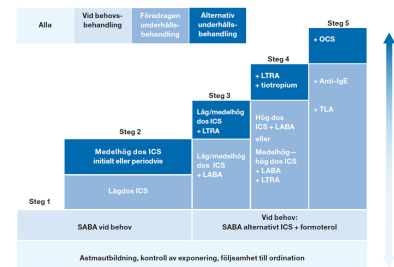
OBS! I dagens läge har sjukvården god möjligheter att hjälpa en patient med astma.

BEHANDLINGSTRAPPAN

I bilden till höger visas "behandlingstrappan", vilken anpassar behandling efter sjukdomsgrad. Generellt fungerar den som sådan att vid högre sjukdomsgrad, sätts fler läkemedel in samt att dosen ökas. Vid framsteg i sjukdomen kan läkemedel även trappas ned.

- ICS = Glukokortikoider
- LTRA = Leukotrienreceptorantagonist

OBS! Viktigt även med icke-farmakologisk behandling.



KRONISKT OBSTRUKTIV LUNGSJUKDOM (KOL)

KOL är en kroniskt, långsamt progredierande lungsjukdom som karakteriseras av **kronisk** luftvägsobstruktion. Lungfunktionsnedsättningen är **irreversibel** i den bemärkelse att patienten aldrig uppnår normalvärden, varken spontant eller efter behandling. Luftvägsobstruktion vid KOL orsakas i varierande proportioner av **inflammatoriska förändringar** i små perifera luftrör, **bronkiolit** samt av **emfysem** i lungvävnaden.

Anamnes:

- Rökare
- Lött kadmiumpå i arbetet → leder till emfysem
- Svår yrkesastma (ffa diisocyanater) → kronisk obstruktion
- Symtomdebut

Symtombilden hos patienter med KOL domineras av:

- Hosta och slem
- Andfåddhet
- Trötthet

Status

- Symmetrisk men förstörad bröstorg
- Andningsljuden är försvagade på båda lungorna → tecken på emfysem
- Försvagade hjärttoner → vid hyperinflation har vi luft emellan som gör ljuden nedtonat.
- Perkussionstonen är hypersonor → en klang som uppstår när lungorna är luftfyllda
- Sänkta lunggränser
- Högt andningsmedelläge → samma som FRC, personen andas inte ut "ordentligt"
- Sonora (lågfrekventa) ronki, vilket beror på att KOL oftast orsakar obstruktion perifert i luftvägarna (där luften har som lägst hastighet).

ETIOLOGI

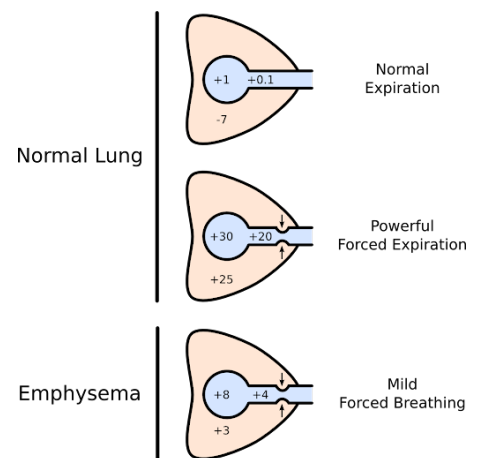
Vid KOL så orsakar de nedanstående tillstånd olika delar till symtombilden;

- **Bronkiolit** är en inflammation i de små luftvägarna, i bronkiolerna som medför andningssvårigheter (ökat luftvägsmotstånd) till följd av ökar inflammatorisk ärrbildning → försämrade förmåga att syresätta blodet.
- **Bronkit** är en inflammation i de centrala luftvägarna (i bronkerna) och som i huvudsak orsakar ökad hyperplasi av mukösa körtelceller samt mukussekretion → andningssvårigheter och försämrade förmåga att syresätta blodet. Både bronkit samt bronkiolit orsakas framför allt av rökning, vilket är anledningen till att de vanligen förekommer båda två samtidigt. De kan båda vara delvis **reversibel** med behandling.
- **Lungemfysem** uppstår när väggarna i de luftbärande strukturerna, som kallas för alveolärsäckar, bryts ner genom en inflammatorisk reaktion, vanligen orsakad av rökning och andra luftföroreningar. Alveolerna smälter då samman till större, mindre eftergivliga, hålrum i lungan → minskad diffusionsyta, minskat återfjädringstryck, hyperinflation samt försämrade ventilation. **Ej reversibelt**

De vanligaste patofysiologiska konsekvenserna vid KOL blir således:

- Ökat luftvägsmotstånd → pga förträngningar
- Minskad diffusionsyta → emfysem

Detta leder då till att all luft inte kan andas ut. För friska människor ligger EPP vid apikala broskbelagda delar av luftvägarna, medan för sjuka individer uppstår denna mer distalt. Detta beror på att radien hos individer med obstruktiva lungsjukdomar minskar, vilket enligt Poiseuilles lag ökar resistensen. En ökad resistens medför, enligt Bernoullieffekten, ökad p_{acc} vilket i sin tur minskar p_{lat} . På detta sätt kommer EPP förflyttas mer distalt, till de delar av luftvägarna som inte är broskbeklädda. Vid dynamisk kompression "öppnas och stängs" luftvägarna, vilket gör att luften kommer ut, men under längre tid. Vid auskultation (lyssning på lungorna) kan sonora ronki höras.

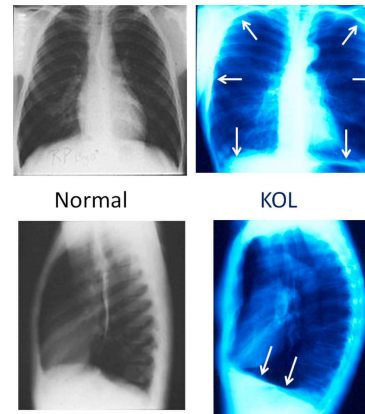


För att motverka detta kommer KOL-patienten att försöka hålla sina lungor mer uppblåsta, andas på en högre volymnivå för att bibehålla luftvägarna öppetstående → FRC kommer att öka. Att andas på detta "uppblåsta" sätt är arbetskrävande och tröttande. Den arbetsamma andningen och det försämrade gasutbytet medför att patienten orkar allt mindre och kan till slut inte gå eller röra sig. Detta innebär;

- Ventilations- och perfusionsstörningar
- Risk för hypoxi (sänkt O_2 i blodet) samt hyperkapni (förhöjt CO_2 i blodet) → läs mer under *respiratorisk svikt*
- Hyperinflation, se *nedan*

HYPERINFLATION VID KOL

Vid KOL försvåras förmågan att andas ut luft. Dels till följd av dynamisk kompression, orsakad av minskad radie i luftvägarna eller till följd färre och mindre eftergivliga alveoler (emfysem). På grund av utandningssvårigheterna, ökar omedvetet mängden luft i lungorna - kallat en hyperinflation (ökande mängd icke utnyttjad luft i lungorna). Detta leder till högre TLC samt FRC, till följd av en även högre RV - vilket i sin tur ger sämre inandningsförmåga. Högre FRC leder till ett högre andningsläge.



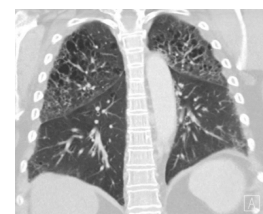
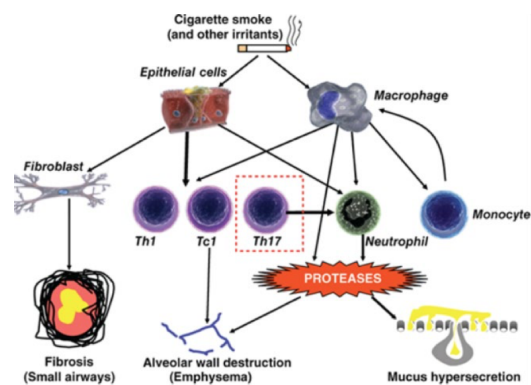
Effekter på lungvolymen

Patienter med KOL får successivt en mer spänd diafragma, som över tid även kan övergå till konstant spänd → sänkta lunggränser (syns på bilden). Detta beror på att en spänd diafragma (likt vid inandning) sänker det intrapleurala trycket, vilket således även minskar risken för dynamisk kompression. Vid KOL ökar både TLC och RV, men där RV ökar lite mer → förhöjd RV/TLC-kvot (> 120% av förväntat värde).

- RV ökar till följd av att mindre lungvolym kan användas, vilket beror på förhindrade av dynamisk kompression genom konstant spänd diafragma. Diafragman är även ett måste för att kunna ta djupa andetag. Detta är även en förklaring till varför många KOL-patienter andas högt upp (högt andningsläge).
- TLC ökar till följd av emfysembildning samt bronkiolit, vilka minskar lungornas elastiska återfjädringseffekt. Detta orsakar air-trapping → lungorna vidgas mer än normalt (ses på bilden).

PATOFYSIOLOGI

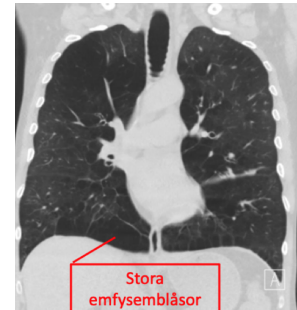
KOL är precis som astma en inflammatorisk process i luftvägarna. Det sker en aktivering av luftvägs epitelceller och alveolarmakrofager. Denna aktivering får epitelcellerna att dels utsöndra fibrinogena cytokiner, vilket ökar proliferationen av både fibroblaster samt pneumocyter. Detta leder till tjockare luftvägar, vilket även är förklaringen till varför bronkdilatation via den glatta muskulaturen inte ger en nämnvärd förbättring. Viktigt att veta är dock att ökad proliferation inte alltid resulterar i fibros. Dock kommer fibrosen **INTE** leda till **minskad compliance** då fibrosen sitter i luftvägarna! Aktiveringen av epitelcellerna och makrofagerna startar även ett Th17 svar, vilket i sin tur aktiverar **neutrofiler** (har den viktigaste rollen vid KOL). Neutrofilerna och makrofagerna frisätter matrix metalloproteinaser (MMPs) samt andra proteaser (ex. elastas) som bryter ned lungvävnaden. Flera kemokiner frisätts, som rekryterar ännu fler monocyter, neutrofiler och T-celler från cirkulationen. Ca 20-30% av patienterna med KOL har en hög andel eosinofiler, och får därmed en mer astmalik fenotyp. Även NK-celler, och CD8+ T-celler kommer att förstöra lungvävnaden genom sina cytolytiska aktiviteter. *Mer patofysiologi kan läsas om under Etiologi.*



Cigaretttrök och andra irriteranter som förs in i luftvägarna kan vara en stor riskfaktor till kalaset, och bildar ofta **centrilobulärt emfysem** som är lokaliserat främst i ovanloberna.

ALFA-1-ANTITRYPSIN BRIST (AAT)

AAT är ett enzym som i normalfallet stänger av proteaser som elastas och trypsin, men vid brist på AAT rubbas balansen mellan proteaser och anti-proteaser. AAT-brist är orsaken till KOL hos 1-5% av alla patienter. Den reducerade mängden AAT, som frisätts från hepatocyter och typ 2 pneumocyter, leder således till en ökad aktivitet hos bland annat elastas och trypsin, vilka bryter ned komponenter i alveolväggarna. Detta leder till alveoler med mindre återfjädringsförmåga (pga minskat elastin) samt färre alveoler (pga nedbrutna alveolväggar). Vid AAT-brist bildas ett **panacinärt emfysem**, vilket innebär en bildning av hålrum som omfattar hela lobulus (acinus). Detta är lokaliserat ffa i underloberna. Anledningen till varför emfysemen är irreversibel kan beskrivas som att "byggplattan" tas bort → nya alveolväggar kan inte bildas om det inte finns några forna alveolväggar att bygga ifrån.



OBS! En annan effekt av överskottet av elastas är att neutrofilerna får en försämrade bakterieavdödning vilket också ger mer lungskada.

UTREDNING

Kronisk luftvägsobstruktion vid KOL bekräftas genom

- Spirometri **efter** bronkdilatation visar att kvoten FEV₁/FVC fortsatt är mindre än 0.7
- Om astma-lik sjukdomsbild så normaliseras inte luftvägsobstruktionen efter steroidbehandling.

Däremot så är många KOL-patienter reversibla med β_2 -agonister. **OBS!** Det man bör observera är att man tittar på FEV₁ och FVC och deras respons på läkemedel och INTE hur kvoten FEV₁/FVC förändras. En reversibilitet som leder till normaliserad spirometri dvs FEV₁/FVC över 0.7 är INTE förenligt med KOL.

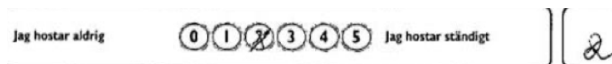
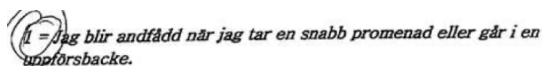
GRADERA KRONISK OBSTRUKTIVITET

Gradering av KOL görs när FEV₁/FVC är under 0.7 (definitionen av KOL), och då utifrån patientens FEV₁ efter bronkdilatation. Graderingen tar hänsyn till procent av förväntat FEV₁, och graderas enligt GOLD (se bild till höger).

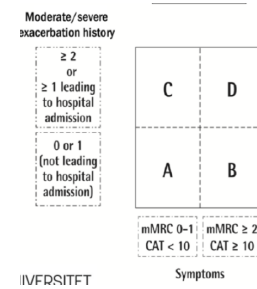
	FEV ₁ (% predicted)
GOLD 1	≥ 80
GOLD 2	50-79
GOLD 3	30-49
GOLD 4	< 30

Symtomen skattas i;

- mMRC dyspnieskala (0-4p), nedre vänstra bilden
- CAT (0-40p), nedre högra bilden



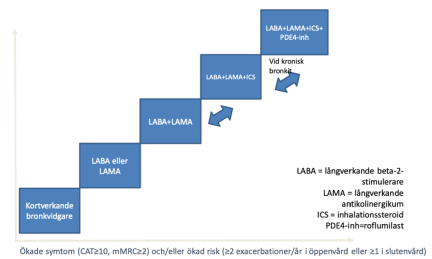
Man kan dessutom stadiindelade KOL utifrån symtom, bördan och antalet exacerbationer (försämringsperioder) i A-D. Detta görs för att bedöma symtomen samt risken för nya exacerbationer.



BEHANDLING

Icke-farmakologiska behandlingen innefattar bland annat rökavvänjning, fysisk träning och behandling av samsjuklighet, men många patienter är även i behov av farmakologisk behandling. Detta innefattar (se läkemedelsstegring i bilden):

- **Infektionsprofylax**
- **Antikolinergika och/eller β_2 -agonister** (SABA vid akut symtomlindring och LABA som underhållsbehandling)
- **LAMA** minskar mukusproduktionen
- Kombination av **ICS, LABA och LAMA**
- Vid indikation på svår KOL kan **PDE4-hämmare (roflumilast)** användas, vilket hämmar nedbrytningen av cAMP → höga nivåer cAMP i luftvägarnas glatta muskulatur leder till relaxation.



	ASTMA	KOL
Typ av inflammation	Eosinofil Th2	Neutrofil Th17
Lokalisation av inflammationen	Från central (ibland tom. näshåla) till periferi (bronkioli)	Från periferi (ibland tom. alveoler) till centrala luftvägar
Vävnadseffekter	Reparation/remodellering med fibros	Vävnadsdestruktion (emfysem) Fibros
Klinik	Bronkoberaktivitet Exacerbationer, dvs försämringsperioder	
Läkemedel	Inhalationsläkemedel, montelukast, kortison Monoklonala antikroppar (anti-IgE, anti-IL5...)	Inhalationsläkemedel, roflumilast, kortison Monoklonala antikroppar (på gång)
Läkemedelseffekt	Mycket god	Liten men betydelsefull
Mål med läkemedelsbehandling	Besvärsfrihet	Minska symptom Minska progress (förhindra exacerbationer) Minska mortalitet

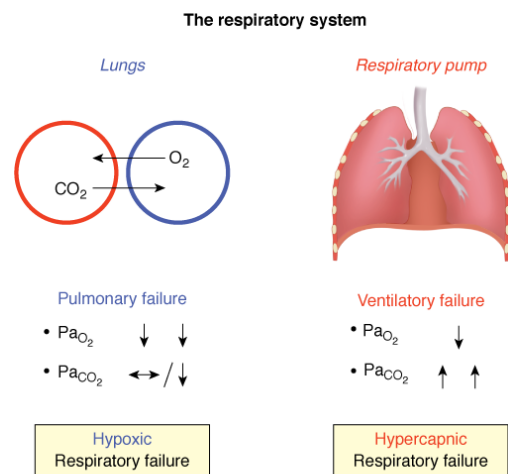
AKUT OCH KRONISK ANDNINGSSVIKT

OBS! Svårt område att få grepp om, men seminarium kommer. Fråga Lennart Persson för bättre förklaring!

Andningssvikt eller respiratorisk insufficiens definieras som oförmågan att upprätthålla normala artärblodgaser i vila. Arteriell syresättning och koldioxid eliminering kan då inte upprätthållas.

Andningssvikt föreligger vid PaO₂ under 8 kPa och/eller PaCO₂ över 6.5 kPa. Andningssvikt kriterierna är alltså helt baserade på blodanalys och någon diagnos kan inte ställas utifrån andra kliniska kriterier.

Den alveolära gasekvationen: **$1.25 \times \text{PaCO}_2 + \text{PaO}_2 = 20 \text{ kPa}$** (eller 17 om äldre) är en viktig formel att komma ihåg! Denna gör det möjligt att utifrån artärblodgaser avgöra ifall patienten har förväntade syrgasvärden eller inte, samt huruvida de behöver fortsatt vård.



Source: Tobin MJ: Principles and Practice of Mechanical Ventilation, 3rd Edition: www.accessanesthesiology.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Exempel: 20 årig kvinna inkommer med nedanstående värden. Du skall räkna ut det förväntade pO₂-värdet, vilket görs med den alveolära gasekvationen → 16 kPa (20 - 1,25 x 3,2). Det är mycket högre än det uppmätta (= 12 kPa). Värdena tyder således på hyperventilation då hon har låga koldioxidtryck.

VARIABEL	UPPMÄTT VÄRDE	NORMALVÄRDE
paCO ₂ (kPa)	3.2	4.7 – 6.0
paO ₂ (kPa)	12	10.0 – 13.5

Hon får därefter andas i en påse och lugnar därefter ned sig. Hon har då följande värden. Du räknar nu ut att hennes förväntade syrgastrick är 13.8. Frågan är nu om hon skall skrivas ut eller ej. Svaret är nej då hon fortfarande har ett mycket lägre syrgastrick än förväntat, trots att det ligger inom referens.

VARIABEL	UPPMÄTT VÄRDE	NORMALVÄRDE
paCO ₂ (kPa)	5.0	4.7 – 6.0
paO ₂ (kPa)	10.0	10.0 – 13.5

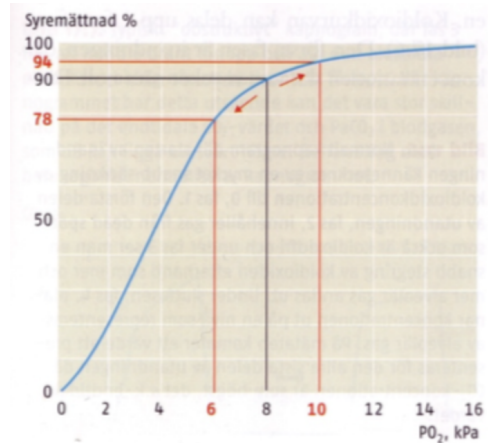
SYRGASMÄTTNAD

Hemoglobinet syremättnad är inte en linjär funktion av PO₂, utan har en S-form som bilden nedan visar. Vid syretension över 8 kPa flackar kurvan av - att höja PO₂ från 8 till 10 kPa, som i exemplet, ökar endast syremättnaden med 4 procentenheter. Att höja PO₂ över 10 kPa ger mycket litet extra effekt på syretillgången.

Under 8 kPa stupar kurvan brant nedåt. En sänkning av PO₂ från 8 till 6 kPa sänker syremättnaden med 12 procentenheter och en ytterligare sänkning till 5 kPa sänker mättnaden med ytterligare en hel massa procentenheter.

Syrgasmättnaden mäts med en pulsoximeter och anges i procent.

På tentafrågor ska man kunna rita sambandet mellan pO₂ och syremättnad samt plotta in 94% samt 78% i grafen vilket motsvarar 6 kPa och 10 kPa.



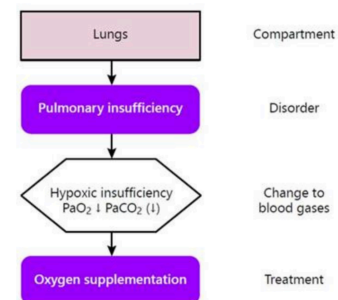
SYREMÄTTNAD ATT HA KOLL PÅ

- 88% syremättnad = strax under 8 kPa --> gränsvärde för syrgasbehandling
- 93% = Under 10kPa uppmätt med pulsoximeter bör man kontrollera med artärblodgas
- 88-90% = vid 8kPa avvecklas syrgasbehandling inför utskrivning
- 25% = strax över 2 kPa --> lägsta förenligt med liv

PULMONELL SVIKT

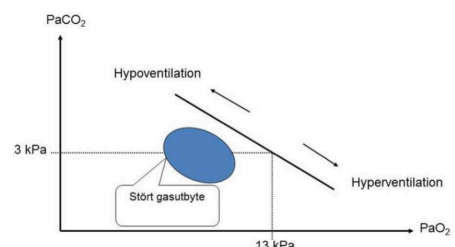
PA-a = 20 - PaO₂ - 1.25 x PaCO₂ = alveoloarteriella pO₂-differensen vid luftandning.

Skillnaden mellan den faktiska summan (av syrgas och koldioxidtryck) och 20 kan kallas A-a - gradienten för syrgas. Det är skillnaden mellan idealt alveolärt värde (PaO₂) och faktiskt arteriellt värde (PaO₂). Om gradienten överstiger 3 kPa talar detta för att patienten har en gasutbytesstörning → alltså en fullgod pumpfunktion som ändå inte lett till ett fullgott diffusion av **framförallt syre**. Det beror på att koldioxid har en högre löslighet än syre → diffunderar alltså lättare över alveolen.



Andningssvikt på grund av gasutbytesstörning har fyra olika fysiologiska mekanismer som kan leda till respiratorisk insufficiens:

1. **Ventilations-perfusions rubbing** (alveolärt deadspace - på luftvägssidan - KOL) (kärlsidan - emboli)
Den dominerande mekanismen. Otillräcklig ventilation av blodförsörjda lungavsnitt och otillräcklig blodförsörjning i ventilerande lungavsnitt. Detta kan bland annat bero på bronkobstruktivitet, såsom vid KOL → ventilationen kan därmed inte bidra till gasutbytet i samma utsträckning. Eller kan också bero lungembolism → blod kan ej passera.
2. **Diffusionshinder**
Pulmonell fibros → syre kan inte diffundera till kapillärerna pga en parenkymal sjukdom (fibros)
3. **Shunt**
Alveolen är perfunderade med inte ventilerad. Karakteristiskt för shunt är att hypoxin inte försvinner vid inhalation av syrgas. Kan vara astma eller att något fastnat, vilket leder till att ventilationen blir ojämnt fördelad. Vissa delar kommer då bli hyperventilerade, till följd av att andra blir hypoventilerade.



Behandling: Vid hypoxi behandlas man med **syrgasbehandling**.

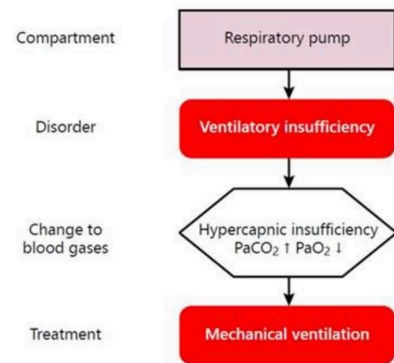
VENTILATORISK SVIKT

Ventilatorisksvikt beror på inadekvat alveolär ventilation där både koldioxid och syre är påverkat. Man säger då att man har **hyperkapni** eftersom man har **ökade koldioxidnivåer**. De underliggande anledningarna sägs vara:

1. Hypoventilation

PaO₂ sjunker proportionellt mot ökningen av PaCO₂, vilket i sin tur kan bero på:

- Ökad resistans i luftvägarna → KOL, astma. Man får inte UT luft.
- Minskad yta som är tillgängligt för gasutbyte → Bronkit, KOL, emfysem

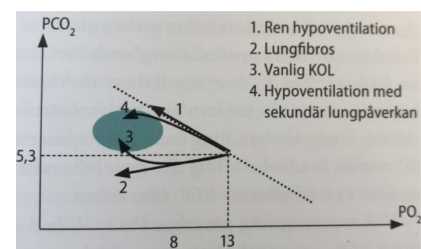


Behandling: Vid hyperkapni behandlas man med **mekanisk ventilation** framförallt.

SIDENOTE om KOL

Först och främst anses ventilation och perfusionsrubbningen till följd av alveolärt deadspace vara den största anledningen till respiratorisk svikt. I senare skeden av sjukdomsförloppet ökar även PaCO₂ vilket leder till hyperkapni. I början av sjukdomen kan patienterna öka sin andning för att utsöndra mer koldioxid, men tillsist kommer begränsningarna som ovan nämnt att vara för stora.

I och med att KOL patienter ökar sin lungvolym (airtrapping) för att förhindra dynamisk kompression minskar möjligheterna att skapa ett undertryck, som gör att ett luftflöde ej kan skapas IN i lungorna. Dessutom om man andas högt upp i lungorna har man en sämre perfusion vilket gör att syret inte matchar perfusionen --> alveolärt dead space--> ventilation och perfusionrubbning. detta tyder på att Ventilatorisk och pulmonell vikt hör samman.



OBS! Vanlig tentafråga på detta område är "Vilka fyra mekanismer kan orsaka hypoxi?" → Ventilations-perfusionsrubbning, diffusionshinder, shunt och hypoventilation.

VAD ORSAKAR HYPOXIN?

Svar på frågan till höger: Hypoventilation orsakar detta då det, till skillnad från hyperventilation, orsakar höga nivåer av koldioxid (vilket kan ses på artärgasen).

Vilken mekanism förorsakar hennes hypoxi?

Sök tjänster (F3)		2015-08-17 14:50	2015-08-18 04:59	Reterensvärden
✓ Klinisk kemi				
✓ aB-pH (37°C)	7,46 *	7,39	7,36-7,45	
✓ aB-pCO2	6,3 *	7,7 *	4,7-6,0	kPa
✓ aB-pO2	9,2 *	7,1 *	10,0-13,5	kPa
✓ aB-Standardbikarbonat	33,4 *	34,8 *	19,0-26,0	mmol/L
✓ aB-Basöverskott	9,6 *	9,7 *	-3,0-3,0	mmol/L
✓ aB-Syrgasmättnad	95,3	86,7 *	>95	%

- A. Hypoventilation
 - B. Diffusionsskada
 - C. Perfusion-ventilation mis-match
 - D. Shunt
 - E. Lite av allt
- Motivera ditt val (vid behov, repetera "lungmekanik" från K2)

LUNGCANCER

Lungcancer utgör den vanligaste cancerrelaterade dödsorsaken i Sverige, och av de patienter som diagnostiserats överlever endast 20% längre än 5 år.

Etiologin vid lungcancer är, till skillnad från andra maligniteter, väl kartlagd. Inhalerade carcinogener är den stora riskfaktorn, och i hela 80% av fallen är lungcancer kopplad till **rökning**. Både aktiv eller passiv rökning. Andra riskfaktorer kopplade till malignitet i lungan är **asbest** och **radon**, vilka i de allra flesta fallen är yrkesrelaterade.

De vanligaste mutationerna som carcinogenerna orsakar är i 70% av fallen kopplade till onkogener, där 25% har en mutation i **KRAS** och 17% i **EGFR**. Ärftliga sjukdomar, såsom mutation i p53 (Li Fraumeni) är i sammanhanget ovanligt.

SYMPTOM VID LUNGCANCER

- Hosta
- Hemoptys (hostar blod)
- Bröstmärta
- Tung andning

INDELNING

Lungcancer indelas i flera **histologiska typer**, där de vanligaste är skivepitelcancer (cirka 25 %), adenokarcinom (cirka 40 %), storcellig cancer (cirka 10 %) samt **småcellig cancer** (15–20 %). Ofta används beteckningen **icke-småcellig lungcancer** som ett samlingsbegrepp för skivepitelcancer, adenokarcinom och storcellig cancer.

OBS! Tillsammans utgör icke-småcellig lungcancer (primär typ av lungcancer) och småcellig lungcancer ca 90% av all malignitet i lungan samt att **småcellig lungcancer ALLTID är en neuroendokrin cancer**.

OBS 2! De vanligaste undergrupperna av lungcancer är:

NEUROENDOKRINA TUMÖRER (NET)

Neuroendokrina tumörer är ett samlingsnamn för såväl benigna som maligna tumörer, och gemensamt för de tumörer gruppen inrymmer är att de producerar olika hormoner → olika symtom i kroppen. De vanligaste maligna typerna av NET är (samt deras patologi):

- **Typisk carcinoid** - En låggradig, väl differentierad tumör som histologiskt sett uppvisar väldigt få mitoser (< 2/yt). Vid dessa tumörer förekommer ingen nekros.
- **Atypisk carcinoid** - En medelgradig, men fortsatt väl differentierad tumör som histologiskt sett uppvisar få mitoser (2-10/yt). Vid dessa tumörer förekommer en punktformig nekros.
- **Storcellig neuroendokrin tumör** - En höggradig, lågt differentierad tumör där över 70 mitoser pågår samtidigt per yta (histologiskt sett). Vid dessa tumörer förekommer en omfattande nekros. Histologiskt sett syns mer cytoplasma i cellerna vid storcellig kontra småcellig (hur man skiljer på dem).
- **Småcellig lungcancer** - En höggradig, lågt differentierad tumör där över 80 mitoser pågår samtidigt per yta (histologiskt sett). Vid dessa tumörer förekommer en omfattande nekros.

PATOLOGI

ADENOCARCINOM

Är den vanligaste formen av lungcancer och fler kvinnor än män insjuknar i det. Den har oftare en perifer lokalisering i luftvägarna, samt har en relativt hög metastaseringsgrad. Adenocarcinom i lungan påvisas vanligast genom positiva svar på de immunohistokemiska ämnena TTF-1, Napsin A samt CK7.

SKIVEPITELCANCER

Förekommer praktiskt taget endast hos rökare eller före detta rökare. Skivepitelcancer utgår ifrån en metaplastiskt förändrad bronkslemhinna och växer ofta centralt i bronkträdets. Tumörerna kan bli flera centimeter stora innan fjärrmetastaser bildas → något lägre metastaseringsgrad än övriga typer. Cancern tenderar att växa över på mediastinum och pleura. Histologiskt och immunohistokemiskt karakteriseras skivepitelcancer av förekomst av **keratinisering** och uttryck av cytokeratiner 5 (CK5). De kan även vara **icke-keratiniserade** samt **basaloida**.

STORCELLIG CANCER

Storcellig cancer är inte i alla fall samma sak som storcellig neuroendokrin cancer, utan är istället en odifferentierad tumör utan morfologiska eller immunohistokemiska fynd som pekar på adenocarcinom, skivepitelcancer eller NET.

MESOTELIOM

Maliginitet som utgår från mesoteliala celler, vilket oftast är från pleuran (lunsäckscancer). Det kan dock även ha sitt ursprung från peritoneum eller perikard. Mesoteliom förekommer histologiskt sett i tre olika typer:

- Epitelial (vanligast)
- Sarkomatös (minst vanlig)
- Blandad

Exponering för asbest är den klart vanligaste orsaken till mesoteliom.

MEDIASTINALA TUMÖRER

Thymom - Epiteliala tumörer utgående från thymus

Thymiska cancer - Stor heterogen grupp maligniteter som kan vara primära på platsen.