

## KOMPENDIE – GNM K4

Siri Holtmann och Gustav Magnusson

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

Swishnummer: 0707471782

Skicka gärna en liten hälsning eller skriv kort och gott "K4 kompendium"

Hallihallå alla monsterdiggare och K4or. Precis som tidigare har vi skrivit ihop ett gäng kompendier som vi hoppas fler än vi kan dra nytta av. 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.

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

[Siri.holtmann@gmail.com](mailto:Siri.holtmann@gmail.com) eller [gusma171@student.liu.se](mailto:gusma171@student.liu.se)

OBS! Ifall dessa kompendium når T4 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 22 november 2022

# Gastro - Nutrition - Metabolism

|                                  |           |
|----------------------------------|-----------|
| <b>GI-KANALES EMBRYOLOGI</b>     | <b>10</b> |
| HOX-GENER                        | 10        |
| <b>BUKENS ANATOMI</b>            | <b>10</b> |
| INDELNING I BUKEN                | 10        |
| MUSKULATUR                       | 10        |
| PERITONEUM                       | 11        |
| EMBRYOLOGI                       | 11        |
| VENTRIKELN                       | 11        |
| DUODENUM + PANKREAS              | 12        |
| EMBRYOLOGI                       | 12        |
| HEPAR + VESICA BILIARIS          | 12        |
| HEPAR                            | 12        |
| VESICA BILIARIS                  | 13        |
| ARTERIELL BLODFÖRSÖRJNING        | 13        |
| TRUNCUS COELIACUS                | 13        |
| ARTERIA MESENTERICA SUPERIOR     | 14        |
| ARTERIA MESENTERICA INFERIOR     | 14        |
| PORTASYSTEMET                    | 14        |
| PORTA-CAVA SHUNT                 | 15        |
| <b>ULCUS VENTRICULLI/DUODENI</b> | <b>15</b> |
| FRISK VS SJUK VÄVNAD             | 15        |
| HORMONER GI-KANALEN              | 16        |
| HISTOLOGI                        | 16        |
| HELICOBACTER PYLORI-INFEKTION    | 17        |
| PREVALENS                        | 17        |
| STRUKTUR                         | 17        |
| VIRULENSFAKTORER                 | 17        |
| DIAGNOSTIK                       | 18        |
| PREVALENS                        | 18        |
| ULCUS DUODENI - PATOFYSIOLOGI    | 18        |
| PATOFYSIOLOGI                    | 19        |
| NSAID                            | 19        |
| ULCUS VENTRICULI - PATOFYSIOLOGI | 19        |
| PATOFYSIOLOGI                    | 19        |
| ATROFISK GASTRIT                 | 20        |
| NSAID                            | 20        |
| PROSTAGLANDINER                  | 20        |
| HUR SKADAR NSAID?                | 21        |
| STRESSULCUS?                     | 21        |
| SYM TOM                          | 21        |



|                                                    |           |
|----------------------------------------------------|-----------|
| BEHANDLING                                         | 21        |
| TAKE HOME MESSAGE                                  | 22        |
| NEUROENDOKRINA TUMÖRER (NET)                       | 22        |
| ZOLLINGER-ELLISONS SYNDROM                         | 22        |
| ECL-OM                                             | 22        |
| BG-FALLET                                          | 23        |
| <b>GIST</b>                                        | <b>23</b> |
| SARKOM                                             | 23        |
| CAJALSKA CELLER                                    | 23        |
| GASTROINTESTINAL STROMACELLSTUMÖR                  | 24        |
| SYM TOM                                            | 24        |
| DIAGNOSTIK                                         | 24        |
| HISTOLOGISK UNDERSÖKNING                           | 24        |
| PATOFYSIOLOGI                                      | 24        |
| BEHANDLING                                         | 24        |
| <b>INFLAMMATORISKA TILLSTÅND I MAG-TARMKANALEN</b> | <b>25</b> |
| MAGTARMKANALENS STORA UTMANING                     | 25        |
| CROHNS SJUKDOM                                     | 25        |
| MIKROSKOPISKT (TUNNTARM)                           | 26        |
| NORMAL HISTOLOGI                                   | 26        |
| MAKROSKOPISKT (TUNNTARM)                           | 26        |
| SYM TOM OCH KLINISKA FYND KLINIK                   | 27        |
| KALPROTEKTIN                                       | 28        |
| RISKER                                             | 28        |
| ULCERÖS KOLIT                                      | 28        |
| MIKROSKOPISKT (TJOCKTARM)                          | 28        |
| NORMAL HISTOLOGI                                   | 29        |
| MAKROSKOPISKT (TJOCKTARM)                          | 29        |
| SYM TOM OCH KLINISK BILD                           | 29        |
| RISKER                                             | 29        |
| MIKROSKOPISK KOLIT                                 | 30        |
| NORMALFLORA MAG-TARM                               | 30        |
| PATOFYSIOLOGI VID IBD                              | 30        |
| RISKFAKTORER                                       | 30        |
| PATOGENES                                          | 30        |
| MEKANISMER                                         | 31        |
| CROHNS                                             | 31        |
| ULCERÖS COLIT                                      | 32        |
| GENERELLA MEKANISMER VID IBD                       | 32        |
| MASTCELLER                                         | 32        |
| TNF                                                | 33        |
| IGA SWITCH                                         | 33        |
| ORAL TOLERANS och TREG                             | 33        |
| MEDICINSK BEHANDLING VID IBD                       | 33        |

|                                                     |           |
|-----------------------------------------------------|-----------|
| MIKROSKOPISK KOLIT                                  | 34        |
| <b>MALABSORPTION</b>                                | <b>34</b> |
| NÄRINGSINTAGETS TRE FASER                           | 34        |
| LUMENFAS - REGLERING AV GALLA OCH BUKSPOTT          | 35        |
| PANKREASINSUFFICIENS                                | 35        |
| BAKTERIELL ÖVERVÄXT                                 | 36        |
| SLEMHINNEFAS - PROBLEM                              | 36        |
| TRANSPORTFAS - PROBLEM                              | 36        |
| BEGREPP - MALABSORPTION                             | 36        |
| MEKANISMER VID MALABSORPTION                        | 37        |
| UTREDNING                                           | 37        |
| SYMPTOM                                             | 37        |
| LABB UTREDNING                                      | 37        |
| VIDARE UTREDNING                                    | 38        |
| <b>CELIAKI</b>                                      | <b>38</b> |
| RISKFAKTORER                                        | 38        |
| KLINISK BILD                                        | 38        |
| ASSOCIERADE SJUKDOMAR                               | 39        |
| DERMATITIS HERPETIFORMIS                            | 39        |
| PATOFYSIOLOGI                                       | 39        |
| VAD ÄR GLUTEN EGENTLIGEN?                           | 39        |
| STEG FÖR STEG                                       | 39        |
| GASTROSKOPI MED DUODENALBIOPSI                      | 41        |
| HISTOLOGI                                           | 41        |
| MARSH-KLASSIFIKATION                                | 41        |
| DIAGNOS                                             | 41        |
| REFRAKTÄR CELIAKI                                   | 42        |
| CELIAKI-EPIDEMIN                                    | 42        |
| <b>VITAMINBRIST</b>                                 | <b>42</b> |
| VITAMIN B12-BRIST                                   | 42        |
| VITAMIN D-BRIST                                     | 44        |
| VITAMIN C-BRIST                                     | 45        |
| VITAMIN B1-BRIST                                    | 45        |
| VITAMIN K-BRIST                                     | 46        |
| GALLSALTERS FUNKTION                                | 46        |
| POTENTIELLA BRISTER VID TARMRESEKTION               | 46        |
| KLURIGT CASE                                        | 47        |
| <b>NUTRITIONSBEDÖMNING OCH KROPPSSAMMANSÄTTNING</b> | <b>47</b> |
| GRUNDER OCH PRINCIPER FÖR NUTRITIONSBEDÖMNING       | 47        |
| BEDÖMNING : ABCD                                    | 48        |
| ANTROPOMETRI                                        | 48        |
| BMI                                                 | 48        |
| HUR BRA ÄR BMI?                                     | 48        |
| SARKOPENI                                           | 48        |

|                                                                    |           |
|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| METODER FÖR KROPPSSAMMANSÄTTNING                                   | 49        |
| TVÅKOMPONENTSMODELLEN                                              | 49        |
| AVANCERADE METODER                                                 | 49        |
| ENKLARE METODER                                                    | 49        |
| DIET (REP FRÅN K1)                                                 | 50        |
| ENERGIBEHOV                                                        | 50        |
| ENERGIENHETER                                                      | 50        |
| REKOMMENDATIONER FÖR MAKRONUTRIENTER                               | 50        |
| REKOMMENDATIONER FÖR MIKRONUTRIENTER                               | 50        |
| SCREENINGINSTRUMENT                                                | 51        |
| TAKE-HOME MESSAGE                                                  | 51        |
| FETMA                                                              | 51        |
| <b>ÖVERVIKT OCH FETMA BÖRJAR I BARNDOMEN</b>                       | <b>52</b> |
| BMI                                                                | 52        |
| PATOGENES BAKOM ÖVERVIKT I BARNDOMEN                               | 52        |
| RISKFAKTORER                                                       | 52        |
| SJUKDOMSTILLSTÅND                                                  | 52        |
| FETTVÄVENS ROLL                                                    | 52        |
| EPIGENETIK                                                         | 53        |
| VAD KAN MAN GÖRA?                                                  | 54        |
| BEHANDLING OCH PREVENTION AV FETMA HOS BARN                        | 54        |
| UTMANINGAR VID BEHANDLING                                          | 54        |
| <b>HUNGER OCH MÄTTNAD</b>                                          | <b>54</b> |
| KORTTIDSREGLERING                                                  | 55        |
| ENTEROENDOKRINA CELLER                                             | 55        |
| PEPTIDHORMONER                                                     | 55        |
| ENERGI I BLOD/VÄVNAD                                               | 56        |
| LÅNGTIDSREGLERING                                                  | 56        |
| LEPTIN                                                             | 57        |
| HJÄRNANS KOMPONENT I REGLERINGEN                                   | 57        |
| HYPOTHALAMUS                                                       | 57        |
| GRACITOSTAT                                                        | 58        |
| FETMA                                                              | 58        |
| APTIT BORTOM HOMEOSTAS OCH INTEROCEPTION                           | 58        |
| HOMEOSTAS, BELÖNING OCH NJUTNING                                   | 58        |
| FOOD ADDICTION?                                                    | 59        |
| AKUT APTITLÖSHET OCH AVERSION                                      | 59        |
| SAMMANFATTNING                                                     | 59        |
| <b>BRAIN-GUT-MICROBIOTA AXEL OCH VISCERALA SMÄRTMEKANISMER</b>     | <b>59</b> |
| BAKGRUND                                                           | 59        |
| BRAIN-GUT-MICROBIOME AXIS                                          | 60        |
| TOP-DOWN ELLER BOTTOM-UP                                           | 60        |
| MIKROBIOTANS ROLL I HÄLSA OCH SJUKDOM                              | 60        |
| PERIFER/VISCERAL SMÄRTMEKANISMER I FUNKTIONELLA MAG TARM SJUKDOMAR | 61        |

|                                                                     |           |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| BEDÖMA SMÄRTA I KLINIK                                              | 61        |
| CENTRALA MEKANISMER VID SMÄRTA GENOM FUNKTIONELLA MAG TARMSJUKDOMAR | 61        |
| NEUROIMAGING - HJÄRNANS BEARBETNINGSTILLSTÅND                       | 61        |
| MODULERING AV SMÄRTSIGNALERING - K2                                 | 61        |
| FÖRÄNDRINGAR AV HJÄRNAN                                             | 62        |
| TAKE HOME                                                           | 62        |
| <b>ENS</b>                                                          | <b>63</b> |
| AUTONOMA NERVSYSTEMET                                               | 63        |
| SYMPATISK INNERVATION                                               | 63        |
| PARASYMPATISK INNERVATION                                           | 64        |
| NEUROTRANSMITTORER                                                  | 64        |
| ORGANISATIONEN AV ENS                                               | 64        |
| SENSORIK                                                            | 64        |
| MOTORIK                                                             | 65        |
| <b>FUNKTIONELLA MAG-TARMSJUKDOMAR</b>                               | <b>66</b> |
| IBS                                                                 | 66        |
| UTREDNING                                                           | 66        |
| OLIKA TYPER AV IBS                                                  | 67        |
| TYPFALL                                                             | 67        |
| MEKANISMER                                                          | 67        |
| RISKFAKTORER                                                        | 68        |
| BEHANDLING                                                          | 68        |
| FUNKTIONELL DYSPEPSI                                                | 69        |
| <b>MAGTARMKANALENS MOTORIK</b>                                      | <b>69</b> |
| NORMAL MOTORIK                                                      | 69        |
| VENTRIKEL                                                           | 69        |
| TUNNTARM                                                            | 69        |
| TJOCKTARM                                                           | 70        |
| DYSMOTILITET                                                        | 70        |
| VENTRIKEL                                                           | 70        |
| GASTROPARES                                                         | 70        |
| DUMPINGSYNDROM                                                      | 71        |
| TARMEN                                                              | 71        |
| INTESTINAL PSEUDOObstruktion (IPO)                                  | 71        |
| SLOW TRANSIT FÖRSTÖPPNING                                           | 72        |
| VIKTIGT ATT TÄNKA PÅ VID FÖRSTÖPPNING                               | 72        |
| TAKE HOME MESSAGE                                                   | 73        |
| <b>ESOFAGUS</b>                                                     | <b>73</b> |
| ANATOMI                                                             | 73        |
| NORMAL                                                              | 73        |
| BARRETTS ESOFAGUS                                                   | 73        |
| SVAMPESOFAGIT                                                       | 74        |
| HISTOLOGI                                                           | 74        |
| NORMAL                                                              | 74        |

|                                                   |           |
|---------------------------------------------------|-----------|
| BARRETTS ESOFAGUS                                 | 74        |
| MOTORIKSTÖRNING                                   | 75        |
| HIATUSBRÅCK                                       | 75        |
| ACHALASI                                          | 75        |
| ANDRA TILLSTÅND                                   | 75        |
| <b>BÄCKENBOTTENDYSFUNKTION</b>                    | <b>76</b> |
| ANATOMI                                           | 76        |
| SKELETT + LIGAMENT                                | 76        |
| MUSKULATUR                                        | 76        |
| PERINEALKROPPEN                                   | 77        |
| SFINKTERKOMPLEX                                   | 77        |
| ANOREKTALA VINKELN                                | 77        |
| NORMAL TÖMNING                                    | 77        |
| INNERVERING                                       | 77        |
| KONTINENT                                         | 78        |
| FELAKTIGHETER                                     | 78        |
| VAD KAN ORSAKA BESVÄR FRÅN BÄCKENBOTTEN?          | 78        |
| FUNKTIONELL VS. STRUKTURELL                       | 78        |
| FEKAL INKONTINENS                                 | 79        |
| NÄR UPPSTÅR LÄCKAGET?                             | 79        |
| FUNKTIONELLA ORSAKER TILL TARMTÖMNINGSSVÅRIGHETER | 79        |
| DYSSYNERGISK DEFEKATION/PARADOXAL KRYSTNING       | 79        |
| STRUKTURELLA ORSAKER TILL TARMTÖMNINGSSVÅRIGHETER | 79        |
| UTREDNING                                         | 79        |
| OBSTIPATION & TARMTÖMNINGSSVÅRIGHETER             | 80        |
| BEHANDLING                                        | 80        |
| OPTIMAL TARMTÖMNING                               | 80        |
| BIOFEEDBACK                                       | 80        |
| SAMMANFATTNING                                    | 81        |
| ÖVRIG BÄCKENANATOMI                               | 81        |
| SCROTUM                                           | 81        |
| LJUMSKBRÅCK                                       | 81        |
| PLEXUS LUMBOSACRALIS                              | 81        |
| <b>COLOREKTALCANCER</b>                           | <b>82</b> |
| CANCERUTVECKLING                                  | 82        |
| TUMÖRGENER                                        | 82        |
| TYPMUTATIONER                                     | 82        |
| HUR PÅVERKAR MUTATIONERNA CELLTILLVÄXT?           | 83        |
| KOLONCANCER UTVECKLING                            | 83        |
| MICROSATELLITE INSTABILITY PATHWAY (MSI)          | 83        |
| LYNCH SYNDROM/HNPCC                               | 84        |
| CpG ISLAND HYPERMETHYLATION PATHWAY (CIMP)        | 84        |
| ADENOMA-CARCINOMA PATHWAY (CIN)                   | 84        |
| APC GENEN                                         | 85        |

|                                                           |           |
|-----------------------------------------------------------|-----------|
| FAMILJÄR ADENOMATÖS POLYPOS CELI (FAP)                    | 85        |
| UNDERSÖKNING                                              | 86        |
| MAKROSKOPI/ENDOSKOPI                                      | 86        |
| MIKROSKOPI                                                | 86        |
| BEHANDLING                                                | 86        |
| METASTASERING                                             | 86        |
| <b>SJUKDOMAR VID ANUS</b>                                 | <b>86</b> |
| <b>LEVERFUNKTION</b>                                      | <b>87</b> |
| BLODPROVER                                                | 87        |
| DIAGNOSSPECIFIKA PROVER                                   | 88        |
| ÖVRIGA UNDERSÖKNINGAR (REPETITION)                        | 88        |
| <b>LEVERSVIKT</b>                                         | <b>88</b> |
| AKUT LEVERSVIKT                                           | 89        |
| KRONISK LEVERSVIKT                                        | 89        |
| LEVERSTEATOS                                              | 89        |
| ETIOLOGI                                                  | 90        |
| ALKOHOLLEVERSJUKDOM                                       | 90        |
| ETANOLENS OMSÄTTNING                                      | 90        |
| PATOGENES STEATOS (ORSAKAD AV ALKOHOL)                    | 91        |
| PATOGENES STEATOHEPATIT                                   | 91        |
| RISKER                                                    | 92        |
| MORFOLOGI                                                 | 92        |
| NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)                 | 92        |
| PATOGENES                                                 | 92        |
| HEMOKROMATOS                                              | 93        |
| NORMAL JÄRNOMSÄTTNING                                     | 93        |
| HEREDITÄR HEMOKROMATOS (HH)                               | 94        |
| SYMPTOM                                                   | 94        |
| ALFA1-ANTITRYPSINBRIST                                    | 94        |
| WILSONS SJUKDOM                                           | 95        |
| AUTOIMMUNA LEVERSJUKDOMAR                                 | 95        |
| PRIMÄR BILIÄR KOLANGIT (PBC)                              | 95        |
| PRIMÄR SKLEROSEERANDE KOLANGIT (PSC)                      | 96        |
| AUTOIMMUN HEPATIT (AIH)                                   | 96        |
| <b>STRUKTURELLA FÖRÄNDRINGAR VID KRONISK LEVERSJUKDOM</b> | <b>96</b> |
| NORMALT                                                   | 97        |
| OMBYGGNAD AV LEVERPARENKYMET - FIBROS                     | 97        |
| FIBROSSTADIUM                                             | 98        |
| VASKULÄRA FÖRÄNDRINGAR                                    | 98        |
| DIAGNOS                                                   | 98        |
| CIRROS                                                    | 99        |
| <b>TOLKNING AV LEVERPROVER</b>                            | <b>99</b> |
| PROCESSEN "TOLKNING AV LEVERPROVER"                       | 99        |

|                                                                          |            |
|--------------------------------------------------------------------------|------------|
| HEPATOCELLULÄRT MÖNSTER                                                  | 100        |
| ALAT (OCH ASAT)                                                          | 100        |
| ASAT/ALAT KVOT ÖVER 1                                                    | 101        |
| ORSAKER TILL KRONISKT LÄTT STEGRAT ALAT                                  | 101        |
| PROTEINSTATUS - IgG, IgM, IgA                                            | 101        |
| BILIRUBIN                                                                | 102        |
| BILIRUBINOMSÄTTNINGEN                                                    | 102        |
| KONJUGERAD STEGRING                                                      | 102        |
| OKONJUGERAD STEGRING                                                     | 103        |
| ALKOHOLMARKÖRER                                                          | 103        |
| Peth - FOSFATIDYLETANOL                                                  | 103        |
| GT                                                                       | 104        |
| KOLESTATISKA MARKÖRER                                                    | 104        |
| ALP                                                                      | 104        |
| FERRITIN                                                                 | 104        |
| <b>PORTAL HYPERTENSION OCH ANDRA KOMPLIKATIONER VID SVÅR LEVERSJKDOM</b> | <b>105</b> |
| STATUS                                                                   | 105        |
| DEFINITION                                                               | 105        |
| ETIOLOGI                                                                 | 105        |
| SYMPTOM                                                                  | 105        |
| LABB                                                                     | 105        |
| MEKANISMER                                                               | 106        |
| ÖKAD INTRAHEPATISK RESISTENS                                             | 106        |
| ÖKAT BLODFLÖDE I SPLANKNIKUS - HYPERDYNAMISK CIRKULATION                 | 106        |
| KOMPLIKATIONER                                                           | 107        |
| ASCITES                                                                  | 107        |
| TOLKNING AV ASCITESVÄTSKA                                                | 107        |
| PATOFSYIOLOGI                                                            | 107        |
| BEHANDLING                                                               | 108        |
| SPONTAN BAKTERIELL PERITONIT                                             | 109        |
| HEPATORENALT SYNDROM/AKUT NJURSVIKT                                      | 109        |
| SPLENOMEGALI                                                             | 109        |
| PORTASYSTEMISKA KOLLATERALER                                             | 109        |
| ESOFAGUSVARICER                                                          | 110        |
| (FALSK) HEMORROJDER                                                      | 110        |
| CAPUT MEDUSAE                                                            | 111        |
| LEVERENCEFALOPATI/HEPATISK ENCEFALOPATI                                  | 111        |
| BEHANDLING                                                               | 112        |
| GUT LIVER AXIS                                                           | 112        |
| <b>AKUT PANKREATIT (GALLSTENSPANKREATIT)</b>                             | <b>112</b> |
| EPIDEMIOLOGI                                                             | 112        |
| GALLSTEN                                                                 | 113        |
| PANKREAS                                                                 | 113        |
| NORMAL FUNKTION                                                          | 113        |

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| MEKANISMER VID AKUT PANKREATIT | 113 |
| ALKOHOL                        | 113 |
| GALLSTEN                       | 114 |
| KOMPLIKATIONER                 | 114 |
| TVÅ FASER                      | 115 |
| KLINISKT VID AKUT PANKREATIT   | 115 |
| BEHANDLING                     | 116 |

## GI-KANALES EMBRYOLOGI

### HOX-GENER

GI-kanalen ser ut på många olika sätt, samt har många olika funktioner beroende på vilken nivå som studeras. Detta trots att det har samma embryonala ursprung. Viktigt för denna utveckling är **HOX generna** som styr utvecklingen i kraniokaudal riktning.

## BUKENS ANATOMI

### INDELNING I BUKEN

Buken kan delas in på två olika sätt, i nio eller fyra kvadranter, och för att få ett hum om vilka organ man ska misstänka i respektive område kommer här en ungefärlig sammanfattning:

**Epigastriet** - Magsäck, esofagus, duodenum och pankreas

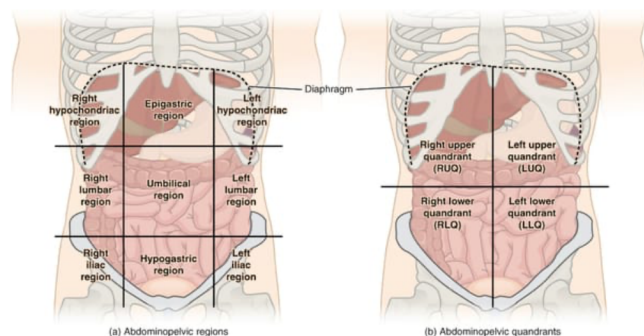
**Hypokondrium höger** - Lever och gallblåsa

**Hypokondrium vänster** - Mjälte

**Umbilicalregionen** - Tunntarm och colon transversum

**Flank höger** - Njure och colon ascendens

**Flank vänster** - Njure och colon descendens



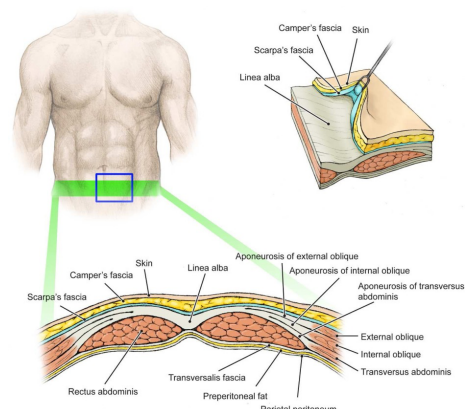
**Hypogastrium** - Urinblåsa, urinvägar och livmoder

**Inguinalregion/fossa höger** - Äggstock, blindtarm och slutet av ileum

**Inguinalregion/fossa vänster** - Äggstock

### MUSKULATUR

- **M. rectus abdominis** - delar upp sig i flera muskelbukar för att kunna åstadkomma ökad kontraktionskraft. Dessa kallas för **intersectiones tendineae**. Muskeln täcks yttligt av en bindvävsskida/rektusskida (aponeuros), vilken även binder ihop musklerna med varandra i **linea alba**.
- **M. obliquus externus abdominis** - "ytterficka"
- **M. obliquus internus abdominis** - "innerficka"
- **M. transversus abdominis**



Vid **linea arcuata** (mellan umbilicus och os pubis) byter rektusskidan konfiguration, från att mer kranialt gått både framför



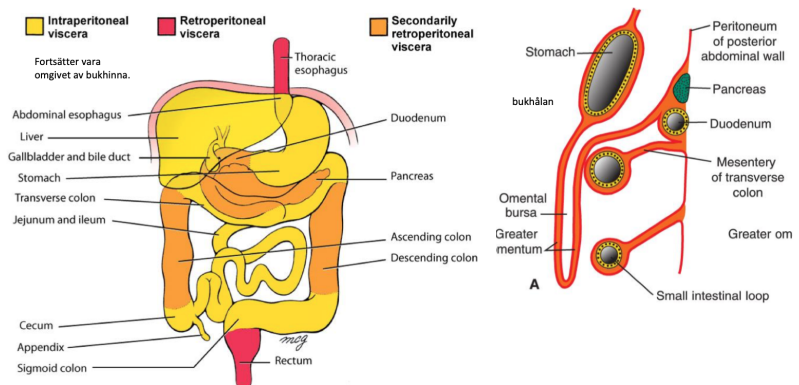
och bakom m. rectus abdominis till att kaudalt enbart gå framför. Under det subkutana fettet påträffas **Scarpas fascia**, och själva bukhålan avgränsas via **peritoneum**.

## PERITONEUM

Hur är alla organ lokaliserade i buken, i förhållande till peritoneum. Sekundärt retroperitonealt innebär att organet, embryonalt sett, har intraperitonealt ursprung men sedan rört sig retroperitonealt.

**Kort reminder om omentum majus:** Ett förkläde bestående av fett, blod- och lymfkärl som hänger från curvatura major och colon transversum ner över tarmarna. Det har en viktig immunologisk funktion, då lymfocyter på ett smidigare sätt kan ta sig ut i tarmen via omentet.

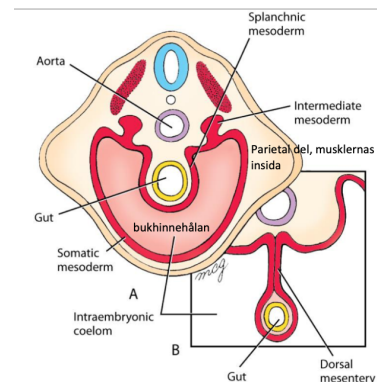
| Intraperitonealt                                                                                                                                                                                                                                                                 | Sek. retroperitonealt                                                                                                                                           | Retroperitonealt                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Gaster</li> <li>Första delen av duodenum [5 cm]</li> <li>Jejunum</li> <li>Ileum</li> <li>Caecum</li> <li>Appendix</li> <li>Colon transversum</li> <li>Colon sigmoideum</li> <li>Splen</li> <li>Tuba uterina</li> <li>Ovarierna</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Resterade del av duodenum</li> <li>Colon ascendens</li> <li>Colon descendens</li> <li>Hepar</li> <li>Pancreas</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Njurar</li> <li>Binjurar</li> <li>Uretärer</li> <li>Urinblåsa</li> <li>Rectum</li> <li>Uterus</li> <li>Aorta</li> <li>V. cava.</li> </ul> |



## EMBRYOLOGI

Hur uppstår peritoneum? Vi har de tre plattorna av endo-, ekto- och mesoderm. Det laterala mesodermet kommer att vid en omsvepning att dela sig i två, ett som följer ektodermet (huden ex) och den andra delen med endodermet (tarmpaket ex). Detta kommer att bilda peritoneum viscerale och parietale, varav området emellan blir den fria bukhålan. Det visceral peritoneum kommer alltså att omsluta GI-kanalen.

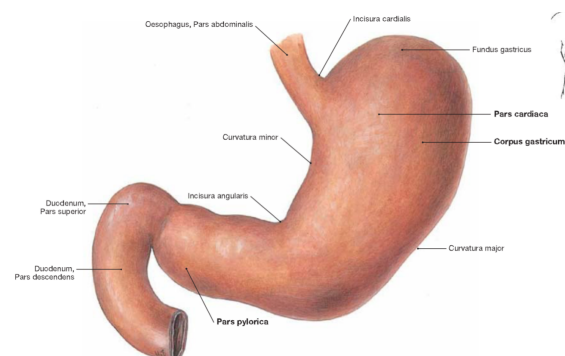
Hur uppstår omentum majus då? Detta urspringer ur peritoneum som omger ventrikeln och går samman som ett duplikat → växer till sig och hänger ned över tarmpaketet → växer samman och bildar omentum majus som då består av fyra lager peritoneum → växer samman med colontransversums mesenterie och vilket bildar där ett lager om 3.



## VENTRIKELN

Ventrikeln och esofagus åtskiljs från varandra av den nedre esofagusfinktern, belägen i cardia. Denna anatomiska plats, som inte är en faktisk muskelfinkter, har i uppgift att förhindra att reflux av maginnehåll. Detta sker genom:

- Kompression från diafragma
- His vinkel (incisura cardialis på bilden)
- Buktryck



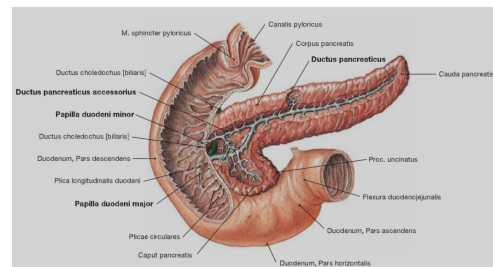
Vid gastroskopi (med början i övre esofagus) kan flera anatomiska strukturer urskiljas (vanlig tentafråga), och bra anatomiska lokalisationer att ha koll på är: esofagus, cardia, his vinkel, fundus ventriculi, corpus ventriculi med curvatura major och minor, antrum ventriculi, pylorus (med tillhörande sfinkter), rugae, bulbus duodeni och duodenum.

Till skillnad från övriga magtarmkanalen består magsäcken av tre muskellager (istället för två); inre oblikt, mitten cirkulärt och ytterst longitudinellt. Detta för att kunna blanda och sönderdela maten på bästa sätt, istället för att bara flytta maten framåt. Till detta används även pylorissfinktern, i stängt läge, vart på maten krossas mot den stängda sfinktern.

## DUODENUM + PANKREAS

Duodenum delas upp i; bulbus duodeni, pars superior, pars descendens, pars horizontalis och pars ascendens. Pars ascendens hålls upp av ligamentum treitz, vilket markerar övergången från duodenum till jejunum samt från övre GI till nedre.

I pars descendens hittas en (ibland två) mynningar för vätskor från pankreas och gallblåsan. Denna mynning kallas för **papilla duodeni major**, och utsöndringen av vätskorna till duodenum regleras av sfinktern **Oddi** (relaxerar vid närvaro av CCK). Precis innan mynningen går **ductus choledochus** ihop med **ductus pancreaticus** i **ampulla hepatopancreatica**. En liten andel av befolkningen har även en **ductus pancreaticus accessorius**, som in i duodenum istället mynnar i **papilla duodeni minor**.



## EMBRYOLOGI

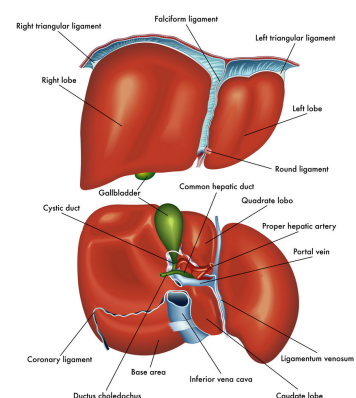
Tarmen består av endoderm. Även mesodermet är en stor del av uppbyggnaden i och med att tarmpaketet består av mycket muskler samt bindväv.

Ventrikeln härstammar från samma endoderm som bildar pankreas och bukspottskörteln. Det börjar som små knoppar, ett ventralt och ett posterioert anlag. Det ventrala anlaget kommer att rotera och smälta ihop med det posterioera vilket bildar pankreas. Vävnaden kommer sedan att differentiera till endokrina och exokrina celler genom aktivering av diverse gener.

## HEPAR + VESICA BILIARIS

### HEPAR

Levern (hepar) delas in i fyra lobber; lobus dexter, sinister, caudatus och quadratus. Lobus dexter är betydligt större än lobus sinister, och särskiljs från varandra av **ligamentum falciforme** (fäster levern i främre bukväggen). I nederdelen av levern, i anslutning till ligamentum falciforme, ses ytterligare ett ligament kallat **ligamentum teres hepatis**. Detta är en embryonal rest från **vena umbilicalis**, som via fostrets navelsträng gick in i moderns placenta. Härigenom gick allt blod från modern, för att först renas i levern innan det nådde fostrets systemkretslopp.

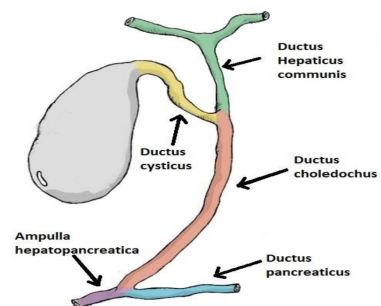


Kranialt om levern sitter ett tredje ligament, **ligamentum coronarium**, som fäster levern till diafragman. En liten del av levern sitter dock dikt an diafragman, och omges således inte av peritoneum. Denna triangulära yta kallas för **area nuda**.

På baksidan av levern ses en portatriad, bestående av **vena portae**, **arteria hepatica propria** och **ductus choledochus**, som omges av **ligamentum hepatoduodenale**. Vena portae står för 70% av blodtillförseln till levern, och fraktar blod från hela GI-kanalen för att det ska kunna renas i levern. Bra att ha kunskap kring är även att levern är uppdelad i ett flertal segment med olika blodförsörjning, vilket gör det kirurgiskt viktigt → vilket blodkärl ska strypas vid operation. Vid ett större ingrepp som rör hela levern kan blodtillförseln strypas vid ligamentum hepatoduodenale.

## VESICA BILIARIS

Gallblåsan (vesica biliaris) hittas bakom leverns högra lob och har funktionen att lagra galla, **producerad i levern (!!)**. Producerad galla förs till gallblåsan genom gallgångarna **ductus hepaticus dexter** och **sinister**, vilka går ihop till **ductus hepaticus communis**. In till själva gallblåsan leder **ductus cysticus**. Gallgången efter där ductus cysticus och hepaticus communis går ihop kallas för **ductus choledochus**, vilken till sist går ihop med ductus pancreaticus och bildar ampulla hepatopancreatica.



## ARTERIELL BLODFÖRSÖRJNING

GI-kanalen kan delas upp i tre anatomiska delar, med avseende på vilken huvudgren från aorta de försörjs av:

- **Framtarm** - Esofagus till papilla duodeni major, förs av **truncus coeliacus**.
- **Mittarm** - Papilla duodeni major till  $\frac{2}{3}$  av colon transversum, försörjs av **arteria mesenterica superior**.
- **Baktarm** - Sista  $\frac{1}{3}$  av colon transversum till anus, försörjs av **arteria mesenterica inferior**.

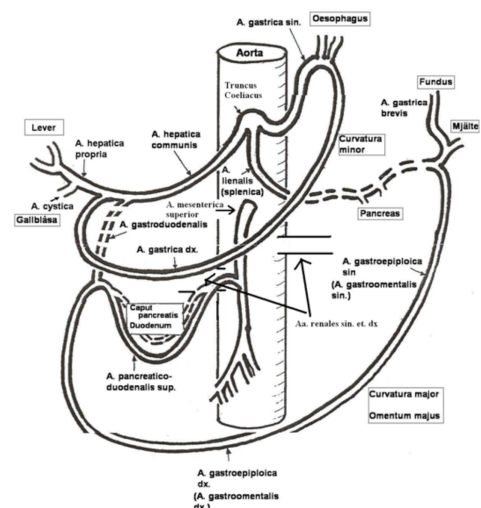
Andra bra avgångar att ha koll på från aorta är:

- **Aa. suprarenales** och **renales** - Pariga blodkärl som försörjer binjurar samt njurar, och utgår från aorta mellan truncus coeliacus och a. mesenterica superior.
- **Aa. testicularis/ovarica** - Pariga blodkärl som försörjer de manliga/kvinnliga könsorganen, och utgår mellan a. mesenterica superior och inferior.
- **A. sacralis mediana** - Oparigt kärl som försörjer sacrum och coccygis, och utgår strax ovanför aortabifurkationen.

## TRUNCUS COELIACUS

Truncus coeliacus delar direkt upp sig i tre grenar:

- **A. gastrica sinistra** - Avger några grenar till esofagus och löper sedan i curvatura minor.
- **A. splenica** - Löper bakom ventrikeln och avger där några grenar till pankreas. Arteria splenica fortsätter hela vägen till mjälten, och avger i slutet två grenar till. **Arteria gastrica brevis** löper till fundus och **arteria gastro-omentalis sinister** löper i curvatura major.



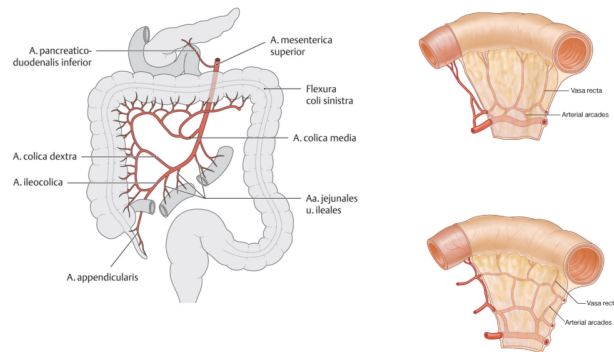
- **A. hepatica communis** - Avger först arteria gastroduodenalis som löper bakom bulbus duodeni, och därefter i sin tur avger **arteria gastro-omentalis dexter** (löper i curvatura major och anastomoserar med **arteria gastro-omentalis sinister**) och **arteria pancreatico-duodenalis superior**. Från arteria hepatica communis avgår även **arteria gastrica dextra**, som löper i curvatura minor och anastomoserar med **arteria gastrica sinistra**. Efter att arteria hepatica communis avgett arteria gastrica dextra övergår den till att kallas **arteria hepatica propria**, som vidare löper in i levern. Från detta kärl avgår även en gren till gallblåsan kallad **arteria cystica**.

**OBS!** Viktigt kärl att kliniskt hålla koll på är a. gastroduodenalis, då detta kärl löper dorsalt om bulbus duodeni. Det är en vanlig lokalisering för magsår, och vid perforering in i artären kan en massiv blödning uppkomma.

### ARTERIA MESENTERICA SUPERIOR

Från denna avgång utgår en mängd kärl som försörjer nedre delen av pankreas, sista delen av duodenum, jejunum, ileum och colon fram till  $\frac{2}{3}$  av colon transversum:

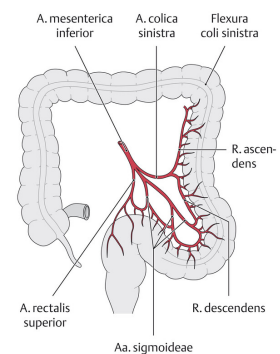
- **Aa. jejunaes** - Har långa vasa recta, och få arcader ("fyrkanter")
- **Aa. ileales** - Har korta vasa recta, men många arcader
- **A. ileocolica** - Försörjer caceum och övergången mellan ileum och colon.
- **A. colica dextra** - Försörjer colon ascendens
- **A. colica media** - Försörjer  $\frac{2}{3}$  av colon transversum



### ARTERIA MESENTERICA INFERIOR

Försörjer sista  $\frac{1}{3}$  av colon transversum, hela colon descendens, hela colon sigmoideum och övre rektum.

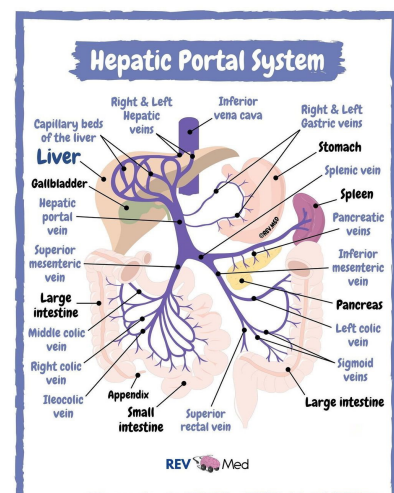
- **A. colica sinistra** - Anastomoserar med arteria colica media. Trots detta blir flexura sinister av colon ett ischemiskt känsligt ställe, då den ligger belägen långt från aortautgångarna (lågt flöde).
- **Aa. sigmoideae** - Försörjer colon sigmoideum
- **A. rectalis superior** - Försörjer övre rektum



### PORTASYSTEMET

Den venösa dräneringen liknar den arteriella försörjningen till stor del, både vad gäller blodkärlens namn och dräneringsområde:

- **V. splenica** - Dränerar ungefär de delar som truncus coeliacus försörjer.
- **V. mesenterica superior** - Dränerar ungefär de områden a. mesenterica superior försörjer.
- **V. mesenterica inferior** - Dränerar också ungefär de områden a. mesenterica inferior försörjer. Detta kärl löper dock in i v.





splénica (se bild), innan det i sin tur går ihop med v. mesenterica superior och bildar **v. portae**.

**OBS!** Distala rektum dräneras väsentligen via **venae rectales mediales** och **inferiores** (från **vena iliaca interna**) direkt till systemkretsloppet, och inte via **venae rectales superiores** till portasystemet. Av denna anledning kommer "100%" av substansen i ett stolpillert att bli tillgängligt i systemkretsloppet.

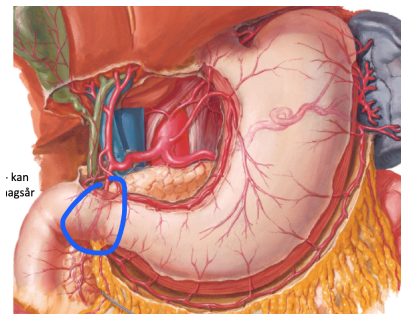
### PORTA-CAVA SHUNT

Det finns fyra stycken shuntar (tre kliniskt viktiga) som sammanbinder porta- och cavasystemet, och när trycket ökar i portasystemet (vanligen på grund av levercirros) har dessa shuntar förmåga att dilatera så att mer blod kan ta sig över till det systemiska venkretsloppet.

- **Ramus esofagalis** - Den översta shunten, som förbinder v. gastrica sinistra med med hemiazygos och azygos.
- **V. paraumbilicalis** - Tömmer sig i vena epigastrica superficialis. När dessa dilaterar kan patienten få caput medusae.
- **Vv. rectales superiores** → **mediales** och **inferiores** - Kan orsaka falska hemorroider vid dilatation.

### ULCUS VENTRICULLI/DUODENI

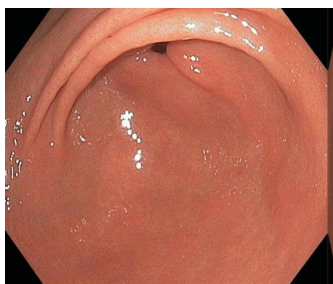
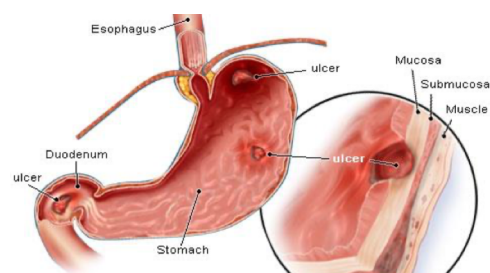
Ulcus ventriculi eller duodeni, även kallat magsår, är ett resultat av en obalans mellan skyddande och skadande faktorer i ventrikeln eller duodenum, ofta som resultat av en Helicobacter infektion. Såren har en incidens på 80-180/100 000 invånare per år. Vissa sår resulterar i komplikationer som perforation, blödning och striktur (förträngning), där blödning är vanligast och perforation mest fruktad.



**Klinisk kuriosita;** A. gastroduodenalis som avgår från a. Hepatica Communis går dorsalt om duodenum. Vid svåra sår och perforationer i duodenum kan även artären frätas sönder vilket kan leda till svåra blödningar.

### FRISK VS SJUK VÄVNAD

I vänster nedre bild ser vi ett normalt antrum, som leder till pylorus längre ned anatomiskt (men högre upp i bilden), medan den nedre högra bilden istället visar ett sår ovan pylorus → en perforation in i i bulbus duodeni. Hade perforationen istället lett ut i den fria bukhålan skulle värre komplikationer kunnat uppstå, såsom peritonit (bukhinneinflammation), då fria bukhålan i normala fall är steril.



I ventrikeln kan man makroskopiskt inte se skillnad på benigna eller maligna sår. Bilden visar ett malignt sår, men är alltså inget man kan veta förens man tittat histologiskt.



### DEFINITION AV ULCUS

- Makroskopiskt ska epitelskadan vara större än 5 mm → om mindre kallas det för erosion
- Mikroskopiskt skall epitelskadan penetrera muscularis mucosae

**KARAKTERISTIKA** → Avgör om såret bedöms som hög eller lågrisk, och ger vägledning i behandling. Vid högrisk behandlas patienten med endoskopisk intervention, vilket inte är fallet vid lågrisk.

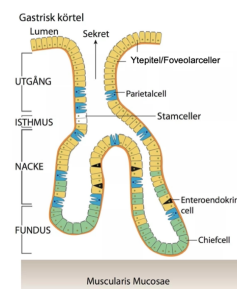
- Högrisk; Sprutande blödning, sipprande (oozing) blödning, icke-blödande blodkärl, blodpropp på ytan
- Lågrisk; fibrinbelagt, platt sår, enstaka spottings

## HORMONER GI-KANALEN

| HORMON                           | CELL        | Stimulerar                                                           | Inhiberar                                                               | PLATS             |
|----------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| HCl                              | PARIETAL    | Producerar intrinsic factor och HCL                                  |                                                                         | Corpus/Fundus     |
| Histamin                         | ECL-CELL    | Stimulerar Parietalceller                                            |                                                                         | Corpus            |
| Somatostatin                     | D-CELL      |                                                                      | Inhiberar G-celler (gastrin) och S-celler (sekretin)                    | Corpus och Antrum |
| Pepsinogen                       | CHIEF-CELLS |                                                                      |                                                                         | Corpus            |
| Gastrin                          | G-CELL      | Slemproducerande, stimulerar parietalceller                          |                                                                         | Antrum            |
| Kolecystokinin, CCK              | I-CELL      | Kontraktion av vesica biliaris, Sekretion av pankreassaft<br>Mättnad | Ventrikelns tömning<br>Sekretion av HCL båda genom att inhibera gastrin | duodenum, jejunum |
| Sekretin                         | S-CELL      | Sekretion av pankreassaft och galla                                  | Inhiberar gastrin                                                       | duodenum          |
| Gastric Inhibitory peptide (GIP) | K-CELL      | Utsöndring av insulin                                                |                                                                         | Duodenum, jejunum |

## HISTOLOGI

Magsäcken är täckt av slemhinna/mucosa som linjeras med cylindriskt epitel och körtlar. Körtlarna kallas för gastric pits, och innehåller gastric glands. Vilka celler dessa körtlar innehåller beror på deras lokalisering i ventrikeln. I corpus och fundus finner man **yt mukösa celler** och **“neck cells”**, vilka utsöndrar bikarbonat och mukus. Längre ned hittas **stamceller**, **parietalceller**, **enteroendokrina celler** samt **chief cells**. I antrum finner man mindre parietalceller, men betydligt fler **G-celler**.



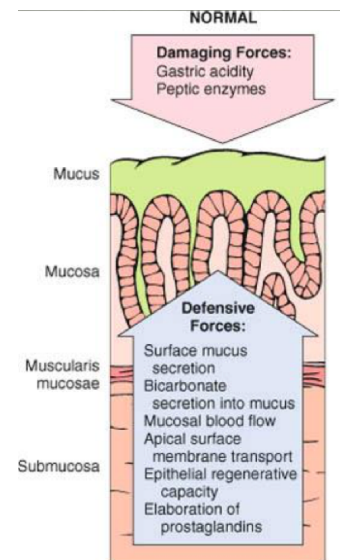
Ventrikelslemhinnan ställs för en utmaning, att överleva i det sura klimatet med pH på låga 1-2. För att epitelet skall klara sig undan skada så finns flertalet skyddande faktorer som ständigt står i kamp mot de attackerande.

#### Skyddande;

1. Gastriska körtlar i epitelet producerar mukus samt bikarbonat, vilket ger en fysisk barriär samt en neutralisering
2. Prostaglandiner (se under NSAID)
3. Blodflöde till mucosa

#### Attackerande

1. H. Pylori
2. Magsyra (HCL)
3. Pepsin
4. NSAID



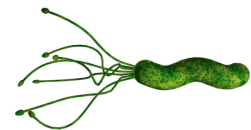
## HELICOBACTER PYLORI-INFEKTION

### PREVALENS

Helicobakter är vanligt förekommande i befolkningen, där de flesta smittas redan före 4 års ålder. Utöver magsår ligger de till grund bakom en stor andel av MALT lymfom, gastrisk cancer, och till viss del av funktionell dyspepsi.

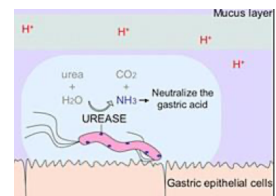
### STRUKTUR

Helicobacter pylori är en gramnegativ spiralformad bakterie med flageller.



### VIRULENSFAKTORER

Flagellerna, tillsammans med adhesionsmolekyler som BabA och OipA, är viktiga virulensfaktorer för bakteriernas överlevnad och verkan. CagA och VacA (orsakar inflammation), som är delar av dess pathogenic islands, är också viktiga virulensfaktorer. Bakterien är **INTE invasiv**, utan verkar i magsäckens lumen → rörelse och infästningen för dem är därför viktiga.

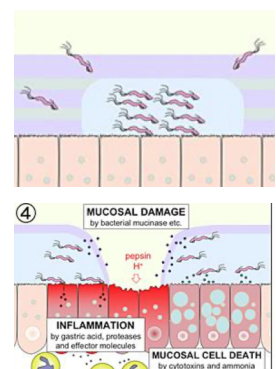
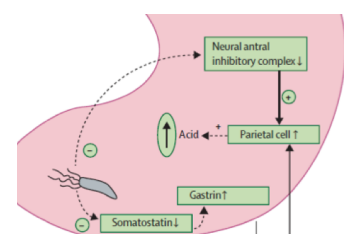


Dessutom producerar bakterien **enzymet ureas**, vilket ger den kapacitet att omvandla urea (och vatten) till ammoniak (och koldioxid). Urea är en metabolit från cellerna i magsäcken, som tar sig ut i lumen antingen para- eller transcellulärt via mukosan. När ammoniak sedan stöter på en protonator, vilket i magsäcken är vatten, uppstår en jämviktsreaktion och bildandet av ammonium och hydroxylradikaler (se reaktion nedan). Radikalerna reagerar följaktligen med saltsyra, vilket leder till en lokal (nära bakterierna) neutralisering av magsyran och höjning av pH → livsnödvändigt för *H. pylori*. Denna lokala pH-höjning orsakar självfallet konsekvenser för magsäcken, vilka dels ses i bild 4 samt beskrivs nedan.



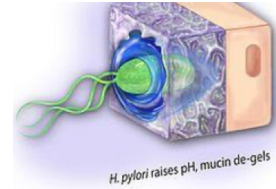
#### Vad händer nu?

1. Den lokala pH-ökningen påverkar D-celler direkt, vilket leder till en minskad utsöndring av somatostatin. Vid låga nivåer av somatostatin



hämmas inte gastrin, vilket leder till höga nivåer av gastrin och därigenom ökad stimuli på parietalcellerna → hyperaciditet (se bild till höger).

2. *Helicobacter* kommer dessutom inhiberar nervbanor mellan antrum och corpus, vilket normalt sett hämmar den negativa feedbacken på parietalcellerna. Browsersningen av detta inhibitoriska komplexet leder till ytterligare aktivitet av parietalcellerna och hyperaciditet (se bild till höger).
3. pH-ökningen lokalt leder även till en "degelenisering" av slemmlaget, vilket gör det mer genomträngligt → magsäcken tappar dess viktiga fysiska barriär, som finns för att skydda ytepitellet mot saltsyra

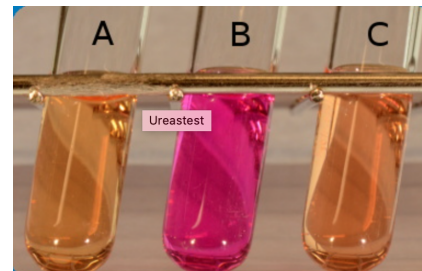


En infektion med *H. pylori* orsakar OFTAST inga symtom alls, men av de som får symtom drabbas 85% av **pangastrit** (inflammation i hela magsäcken). Primärt utvecklar dessa personer en hyperaciditet, vilken med tiden resulterar i en atrofisk gastritbild med låg saltsyraproduktion i slutändan (mer under ventrikel gastrit). Resterande 15%, av de få som får symtom, drabbas av en **antral gastrit**. I dessa fall utvecklas en konstant hög saltsyraproduktion (mer under duodenalulcus). Uppkomsten av hyperacidisering hittas således inom patofysiologin bakom både ventrikel- och duodenalulcus, och kallas för "**the gastrin link**".

## DIAGNOSTIK

*Helicobacter* kan diagnostiseras icke-invasivt genom:

1. **Utandningstest**, även kallat UBT (urea breath test) - en tablett med urea sväljs ner, och då *H. pylori* bland annat bildar koldioxid (utöver ammoniak) mäts denna i utandningsluften. Förhöjt värde CO<sub>2</sub> → positivt
2. **Antigentest i faeces**
3. **Serologi**



På ett mer invasivt vis kan man diagnostisera genom **biopsi**, vilken tas i samband med gastroskopi. Vävnaden placeras sedan i ett medium som innehåller både urea och en pH-indikator som byter färg när pH stiger (blir rosa). Bilden visar CLO-test (ureastest).

**OBS!** Skillnad på urea- och ureastest.

## PREVALENS

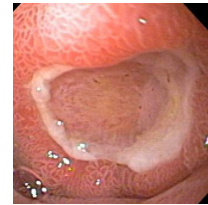
Hp-infektion är en feko-oral smitta, med en prevalens som korrelerar väl med **låg socioekonomisk status** under de första uppväxtåren. Mottagligheten för smittan tycks vara störst under denna period, och de flesta blir infekterade innan 4 års ålder. Risken för vuxna att smittas är låg, även inom parrelationer, och motsvarar risken för återinfektion efter lyckad eradikering 0,5-1 % / år. Däremot är 50% av den globala befolkningen infekterade, men långt ifrån alla drabbas av ulcussjukdom (5-10%).

Förekomsten av Hp-infektion är även åldersberoende, där 10-15 % av de yngre och 25-40 % av de äldre personer i Sverige är infekterade. I sydligare/östligare länder är siffran ofta 80 %. Dyspeptiska besvär hos personer uppvuxna i områden med hög Hp-prevalens ska bedömas utifrån detta faktum → vi ser alltså en **stor skillnad beroende på etnicitet**. Prevalensen för Hp-infektion, liksom för ulcussjukdom och ventrikelcancer, minskar i västvärlden.



## ULCUS DUODENI - PATOFYSIOLOGI

Duodenalulcus karakteriseras av en **ökad parietalcellsmassa och syrasekretion** jämfört med en normal population. Detta skiljer sig även från de med ventrikululcus, som istället i ett senare skede får en lägre syrasekteionskapacitet. Duodenalt magsår är den av de två sjukdomarna som är bäst kartlagt.



**Vid duodenalsår dominerar en antral gastrit, vilket särskiljer dem från ventrikululcus.**

**Duodenalulcus tenderar även att bli värre i samband med måltid, då ökad mängd maginnehåll (som annars inte är i duodenum) rör sig till det skadade området och irriterar. Ventrikululcus tenderar istället att bli bättre vid måltid, då den basiska maten preliminärt höjer pH i magsäcken → bättre för sårn.**

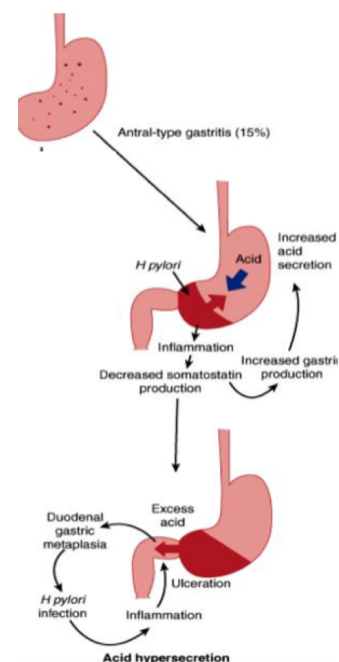
## PATOFYSIOLOGI

Helicobacter är huvudorsaken till duodenala sår, och orsakar dessa genom en mekanism som kallas för **gastrin link**. Helicobacter kommer alltså, som tidigare nämnt, genom sin ureaproduktion bildar ammoniak i slemhinnan. När mängden ammoniak ökar förskjuts dess jämviktsreaktion med ammonium mer åt höger, vilket resulterar i en ökad koncentration hydroxidjoner. Dessa joner binder sedan upp vätejoner och höjer pH lokalt. Denna mekanism, dvs högt pH, leder till;

1. Påverkar D-cellerna direkt genom nedsatt utsöndring somatostatin, eftersom pH är högt
2. Ovanstående resulterar följaktligen i minskad negativ feedback på G-celler, vilket leder till en ökad utsöndring av gastrin
3. Gastrin stimulerar i sin tur parietalcellerna i corpus och fundus att utsöndra saltsyra → hyperaciditet

Men hur blir detta ett sår i duodenum?

1. Den stora mängden syra kan inte rensas bort från bulbos duodeni.
2. Leder till duodenal-gastrisk metaplasi, vilket medför att helicobacter har möjlighet att kolonisera slemhinnan även i duodenum.
3. Utsöndring av bikarbonat minskar
4. Lokal inflammation
5. Ulceration - ofta fibrinbelagt (se bild ovan)



## NSAID

5% av magsår i duodenum är orsakade av NSAID, läs under NSAID för verkningsmekanism.

## ULCUS VENTRICULI - PATOFYSIOLOGI

Sår i ventrikeln kan både vara maligna och benigna, vilket man makroskopiskt inte kan särskilja. Ventrikululcus är inte lika tydligt kartlagda, men är de vanligaste att drabbas av när det kommer till magsår (80%).

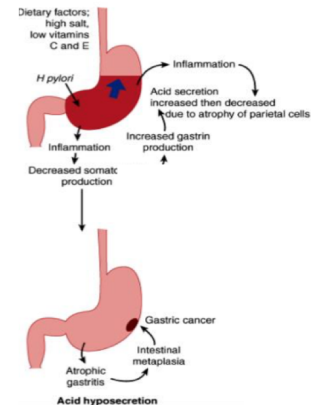
**Vid ventrikululcus dominerar en inflammatorisk pangastrit med minskad saltsyra sekretion.** Denna särskiljning från duodenalsår är viktig att lägga på minnet.



70% av de drabbade bär på helicobacter, och resten beror på NSAID eller andra faktorer. Rent generellt är ventrikelsår mer multifaktoriellt.

### PATOFYSIOLOGI

1. Infektion med helicobacter kan ge upphov till en pangastrit (hela magsäcken), som vandrar nedifrån och upp
2. Primärt orsakas en lokal inflammation (likt vid antral gastrit) som dämpar D-cellernas utsöndring av somatostatin → primär hyperaciditet
3. Så småningom sprider sig infektionen även till den syraproducerande delen av magsäcken → atrofi i parietalcellerna, vilket även kan benämnas atrofisk gastrit (när celler i magsäcken dör till följd av inflammation)
4. Atrofi leder vidare till ventrikelsår och **hypociditet**.
5. Med tiden kan atrofien vidareutvecklas till intestinal metaplasia, och i vissa fall vidare till ventrikelsår



### ATROFISK GASTRIT

Atrofisk gastrit är en vidareutveckling av en HP infektion som tidigare nämnt går från multifokal atrofisk gastrit → minskad syrasekretion → intestinal metaplasia (kan se gobletceller histologiskt) → ökad risk för adenocarcinom. På grund utav den atrofierade vävnaden kommer inte adekvata mängder saltsyra att utsöndras, vilket gör att gastrin produceras i stora mängder då den negativa feedbacken ej finns. **Alltså har patienten en hypoaciditet, med en hypergastrinemi.**

För att kunna utesluta atrofisk gastrit tas biopsier från ventrikelslemhinnan, för att histopatologiskt kunna utesluta detta. Atrofisk gastrit leder heller aldrig till multipla ulcerationer, varpå malignitet istället ska misstänkas primärt.

### NSAID

Flera studier har visat att ASA och NSAID är starkt förknippat med en högre risk för duodenalsår (2x), men framförallt ventrikelsår (3x). NSAID är en grupp vanliga antiinflammatoriska läkemedel som finns receptfritt, likt acetylsalicylsyra som också är ett vanligt receptfritt läkemedel med både smärtstillande och trombocythämmande (blodförtunnande) effekter som många äldre äter. För att förstå vad som blir tokigt måste man förstå prostaglandiner och dess roll i kalaset.

### PROSTAGLANDINER

Prostaglandiner har vi ju tjtat massvis av och står framförallt om i IBI under systemiskt svar vid inflammation → syntes och annat grötigt skippas här. MEN för den glömske så är prostaglandiner fysiologiskt aktiva substanser med hormonliknande effekter, som finns i alla typer av vävnad. Dessa produceras enzymatiskt från fettsyran arakidonsyra som härstammar från fosfolipider i våra membran. I kontakt med enzymerna COX 1 (som alltid finns tillgängligt) och COX 2 (som induceras vid inflammation) kan många olika prostaglandiner produceras.

I ventrikeln är ffa PgE2 av stor vikt som skyddande faktor för att upprätthålla balansen i slemhinnan. **Hur då?**

1. Minskar saltsyrasekretion genom hämning av parietalcellerna
2. Ökar slem- och bikarbonatproduktion
3. Ökar fosfolipider
4. Ökar blodcirkulation i slemhinnan

5. Ökad cellproliferation och migration inom epitelet.

**OBS!** Allt detta är av största vikt för att skydda epitelet mot pepsin och saltsyra.

#### HUR SKADAR NSAID?

Den **huvudsakliga effekten sker via hämning av COX**, vilket gör att prostaglandiner inte kan bildas i adekvat mängd → rubbad balans mellan skyddande och attackerande faktorer. Dessutom har ASA/NSAID en negativ inverkan på det mikrocirkulatoriska systemet i slemhinnan. Utöver det ökar dessutom migrationen av granulocyter till lamina propria tack vare tableterna.



#### STRESSULCUS?

Det har länge varit tal om att levnadsvanor varit den stora boven när det kommer till magsår, men efter att helicobacter upptäcktes (fick nobelpris 2005) menar man att mindre än 5% orsakas av något annat än just HP eller NSAID. Däremot kan livsstilsfaktorer **spela viss roll** i utvecklingen av magsår. Exempelvis är rökning en riskfaktor för ulcus vid samtidig HP-infektion, men är däremot inte en riskfaktor vid en utläkt HP-infektion.



Alkohol stimulerar saltsyrasekretion och kan ge hemorragisk gastrit MEN kan också i moderat användning underlätta ulcusläkning. Kaffe ökar även det saltsyrasekretionen och ger mer dyspepsi, men inte hos patienter med duodenalulcus. Stress däremot kan ge upphov till ulcus, men då inte stress som i psykologisk stress utan ffa vid stora kirurgiska ingrepp, multitrauma, neurologiska skador, sepsis eller andra medicinska tillstånd med andningsinsufficiens eller njurinsufficiens.

#### SYMPTOM

Vid hyperaciditet i ventrikeln kan patienten drabbas av flertalet symptom:

- Buksmärta
- Diarré (ex. fettrik) - Vid för sura förhållanden i duodenum kan inte pankreaslipaser aktiveras → försvårar fettnedbrytning.
- Kräkning - Reflex på den sura miljön
- Halsbränna - uppstår vid reflux av magsaft, och kan bland annat orsaka refluxesofagit (inflammation och erosioner) eller leda till metaplasi i esofagus → övergår till ventrikelepitel istället för stratifierat skivepitel

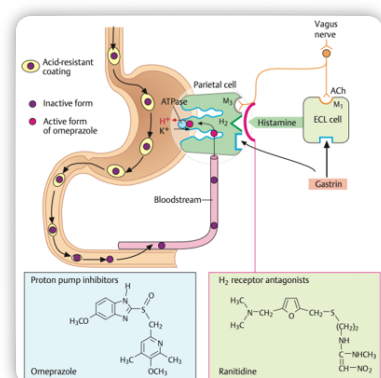
#### BEHANDLING

##### 1. Syraneutraliserande - Samarin

- a. Innehåller natriumkarbonat, vilket fungerar vätejons-neutraliserande. Det ger således en anti-acid effekt i ventrikeln, som stabiliserar av det redan rådande buffertsystemet.

##### 2. Protonpumpshämmare - Omeprazol

- a. Verkar genom att blockera  $H^+/K^+$ -ATPas pumparna på parietalcellerna, vilket hämmar möjligheten att producera saltsyra och därmed sänka pH i magsäcken.
- b. Pumparna som blockeras är specifika i parietalcellerna. Hämning är snabb och reversibel.



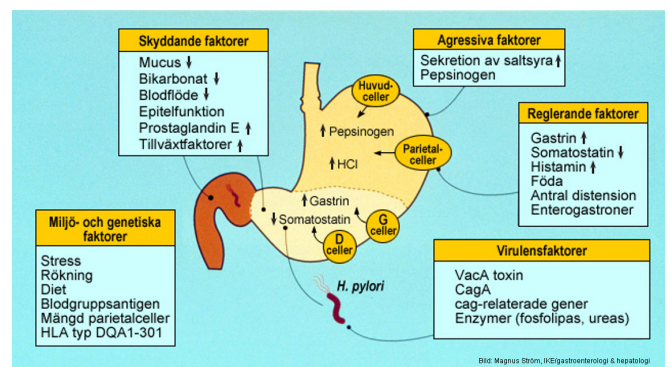
### 3. Histaminreceptor antagonister - Ranitidin

- a. Blockerar histamins effekt på parietalcellernas h<sub>2</sub>-receptorer, vilka annars skulle utöva en saltsyrafrisättande effekt. Histamin frisläpps postprandiellt (efter måltid) av enterokromaffina celler. Blockering av h<sub>2</sub>-receptorerna minskar även gastrinets och acetylkolinets effekt på parietalcellerna, då dessa även påverkar ECL-cellerna.

**OBS!** Behandling av H. pylori-infektionen görs vanligen med en trippelkur, två antibiotika samt en protonpumpshämmare.

#### TAKE HOME MESSAGE

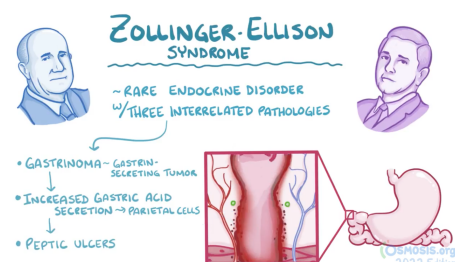
- Magsår är en vanlig, potentiellt farlig sjukdom
- De dominerande orsakerna är helicobacter pylori och NSAID
- Vid duodenalsår dominerar en antral gastrit med ökad saltsyresekretion, medan det vid en ventrikululcus dominerar en inflammatorisk pangastrit med minskad saltsyresekretion
- NSAID orsakar magsår, huvudsakligen på grund av COX-hämning (PgE<sub>2</sub>)
- Livsstilsfaktorer spelar viss roll i utvecklingen av magsår.



#### NEUROENDOKRINA TUMÖRER (NET)

##### ZOLLINGER-ELLISONS SYNDROM

En neoplastisk orsak bakom **hypergastrinemi** är neuroendokrina tumörer som överproducerar gastrin (gastrinom). I dessa fall ses ofta **multipla ulcerationer**, till följd av den sekundärt höga syrasekretionen. Förekomst av **gastrinom** är ett av **tre kriterier** för Zollinger-Ellisons syndrom, som ibland ses hos familjer med multipel endokrin neoplasia typ 1 (MEN-1). Vid mutation i MEN1-genen är risken även stor att patienten utvecklar tumörer i paratyreoidea eller hypofys.

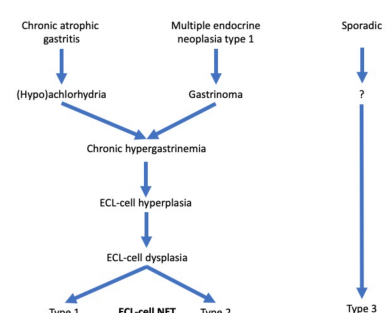


Gastrinom uppstår i 90% av fallen i duodenum, vilka är typiska för patienter med mutation i MEN1-genen. De kan dock även uppstå i pankreas eller ventrikeln (ECL-om typ 2). Initialt är dessa tumörer så små att de lätt missas på röntgen, men trots deras storlek kan patienterna redan lida av en uttalad hypergastrinemi.

##### ECL-OM

Kronisk hypergastrinemi uppkommer huvudsakligen till följd av två tillstånd (se bild):

- **Kronisk atrofisk gastrit** - Tillbakabildning av magsäckens celler, däribland parietalcellerna → aklorhydry. Detta innebär en brist eller total avsaknad av saltsyra i



magsaften, trots att stimulering via gastrin förekommer (hypergastrinemi).

- **Gastrinom** - Likt nämnt ovan, en NET som överproducerar gastrin (hypergastrinemi).

Utöver gastrinets stimulerande effekt på parietalcellerna, har det även en aktiverande effekt på de enterokromaffina cellerna. Vid massiv stimuli via gastrin, likt bilden visar, utvecklas först en ECL-cellshyperplasi som med tiden sedan kan övergå till en ECL-cellsdysplasi och slutligen ett ECL-om, vilket är en typ av NET. ECL-om finns i **tre olika typer**, och utvecklas alltid i ventrikeln (där ECL-cellerna påträffas):

- **Typ 1** - Utvecklas vanligen hos patienter med kronisk atrofisk gastrit, och är i de flesta fallen benigna.
- **Typ 2** - Dessa tumörer uppstår till följd av tumörorsakad hypergastrinemi (Zollinger-Ellisonsyndrom), och tenderar att vara mer maligna än typ 1.
- **Typ 3** - Uppträder som solitära lesioner (ensam sjuklig förändring) i magslemhinnan utan säkerställd relation till hypergastrinemi. Tenderar att vara den mest maligna typen.

**OBS!** Alla typer av ECL-om producerar och utsöndrar **kromogranin A** i blodet, varpå prover på detta tas för att kunna säkerställa diagnosen.

## BG-FALLET

Christina (31 år) lider av multipel endokrin neoplasia typ 1 (MEN 1), vilket misstänkas pga. hennes relativt unga ålder. Nästan alla patienter med MEN 1 har tidigare i livet utvecklat hyperparatyreoidism vid Christinas ålder, varpå läkaren i första hand även kontrollerade joniserat calcium och PTH (som var förhöjda). Christina borde även behandlas för detta, vilket innebär att man tar bort de avvikande bisköldkörtlarna. Produktionen av gastrin **stimuleras av höga kalciumnivåer**, och när dessa sjunker kan även produktionen av gastrin reduceras.

## GIST

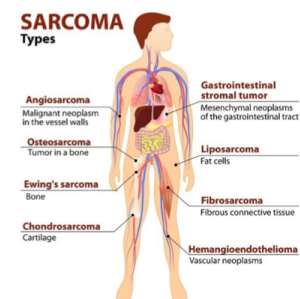
GIST, eller gastrointestinala stromacellstumörer, är en ovanlig tumörform med stor recidivitet. På 90-talet innebar GIST en dålig överlevnad, och vare sig strålning eller cellgifter hade tillräcklig verkan → kunde inte behandla icke-operabla GIST. Det fanns dessutom inte något sätt att särskilja från vilken celltyp tumörerna kom ifrån, och kunde därför inte skiljas från leiomyom/sarkom. Till idag har allt detta förändrats.

## SARKOM

Sarkom är en cancerform som utgår ifrån stödjevävnad med **mesodermalt ursprung**, med ca 400 fall/år. Jämfört med tjock och ändtarmscancer som har ca 7000 fall per år ger perspektiv på hur ovanligt det är.

Beroende på om det är benigt eller malignt har de olika ändelser.

- Benigt - slutar på -om ex. fibrom, angiom,
- Malignt - slutar på -sarkom ex. leiomyosarkom (glattmuskel), liposarkom

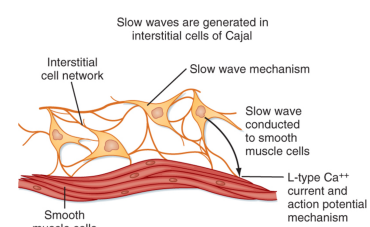


## CAJALSKA CELLER

GIST är den vanligaste sarkomformen och utgår från de **cajalska celler - ICC**.

Dessa celler ligger belägna mellan muskellagrena i GI-kanalen, och är så kallade pacemakerceller vilka kan jämföras med sinusknutan i hjärtat.

Genom aktivering av ENS vid matintag, signalerar ICC till muskeln längst hela



GI-kanalen att utföra vågliknande muskelrörelser → maten förs i riktning mot rektum. Vid avsaknad av ICC blir motiliteten i tarmen sämre, och kan medföra följder såsom gastropares (fördröjd magsäckstömning), Hb Hirschsprung (dålig motilitet i tjock- och ändtarm) samt pseudoobstruktion (tunntarmen förmår ej att trycka maten framåt, men ingen obstruktion hittas).

## GASTROINTESTINAL STROMACELLSTUMÖR

GIST eller gastrointestinal stromacellstumör utgår från just ICC, och är den vanligaste sarkomformen. Majoriteten finner man i magsäcken, men uppemot 20-30% finner man även i jejunum-ileum. Resterande delen av GI-kanalen kan också drabbas men mycket mer ovanligt.

## SYMPTOM

I och med att cancer utgår från celler som styr motiliteten hade man kunnat tro att detta skulle kunna orsaka massa symptom i form av muskelkontraktioner. Häpnadsväckande är istället att dessa neoplasier är **icke funktionella**, vilket resulterar i att det är själva tumörmassan som ger upphov till symptom.

Symtombilden kan alltså se ut som följande;

1. Inga alls eller mycket diffusa (tumören upptäcks ofta accidentellt)
2. Anemi - pga blödningar
3. Tidig mättnad
4. Palpabel resistens



## DIAGNOSTIK

På 90-talet hade vi svårt med att diagnostisera och behandla GIST, så vad har förändrats? Idag kombinerar man röntgen för att få en lokalisering och bild av tumören, samt endoskopi för ytterligare information om utbredning. Även biopsi tas för histologisk bedömning. Histologin var nämligen nyckeln för att bekräfta att det är en GIST.

## HISTOLOGISK UNDERSÖKNING

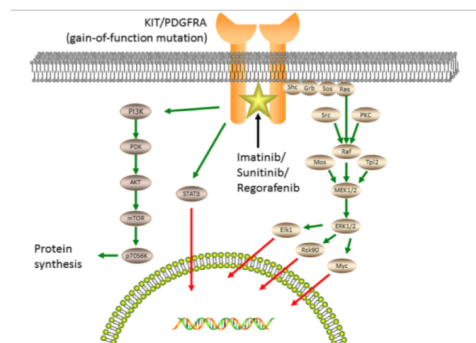
Svårigheten var tidigare att kunna särskilja GIST mot leiomyosarkom (glatt muskelcell), då de båda kunde färgas in med CD34. Idag är det dock upptäckt att **KIT-receptorer** kan färgas in, vilka påträffas både på ICC och GIST. På så vis kunde man urskilja från vilken celltyp tumören utgick ifrån, samt kunna särskilja GIST från leiomyosarkom.

Man tar alltså en biopsi och färgar in med immunhistokemisk färgning, **CD117 för tyrosinkinas receptorn KIT**.

- 95% positiva ger en hög sensitivitet men låg specificitet då även **melanom** färgar in för detta.
- Man färgar även in med **Anti-DOG1** vilket fångar upp ytterligare 35% av de som CD117 missar

## PATOFYSIOLOGI

70% av de med GIST har en mutation i C-KIT, där C-KIT är en receptor som normalt behöver aktiveras för att leda till cellproliferation. Vid en GIST tumör sker dock en mutation, vilken leder till en autofosforylering. Detta leder följaktligen till okontrollerad cell proliferation. Här ville man applicera **target therapy** för att råda bot, vilket man idag kan.





## BEHANDLING

**Behandling är framförallt kirurgisk, men ofta i kombination med tyrosinkinashämmare (imatinib). Behandlingen styrs framförallt av lokalisering, storlek, aggressivitet (mitosfrekvens), samt mutation.**

Imatinib (Glivec) är alltså en antikropp mot tyrosinkinaser. Ibland kan imatinib ges istället för operation, då patienten inte bedöms vara i skick för operation eller om operationen skulle leda till för stort handikapp. Dessutom kan det ges som förbehandling eller som efterbehandling. Om tumören är mindre än 2 cm kan även **expektans** övervägas, då vissa tumörer växer väldigt långsamt.

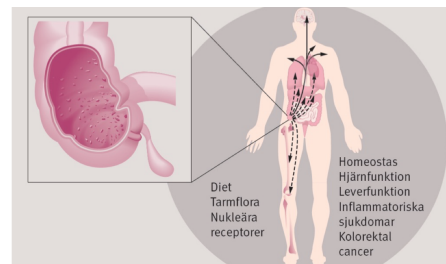
I och med att alla GIST tumörer inte är positiva för mutationen i C-KIT krävs det fortfarande vidareutveckling av mediciner för att kunna behandla alla typer av GIST. Idag är generellt prognosen god för GIST.

## INFLAMMATORISKA TILLSTÅND I MAG-TARMKANALEN

### MAGTARMKANALENS STORA UTMANING

Matsmältning och näringsupptag är livsviktiga funktioner, vilket i kroppen enbart sker i tarmen. Slemhinnan måste därigenom vara tillräckligt genomsläpplig för att näring ska kunna absorberas, SAMTIDIGT som den måste förhindra intrång av den enorma mängd potentiellt farliga bakterier som lever där.

Nämnvärt är även att magtarmkanalen utgör kroppens största immunologiska organ, med ca. 70% av alla immunceller. Skulle dessa dock komma i kontakt med bakterierna i tarmen skulle inflammation uppstå, vilket därigenom även ställer krav på tarmen att kontrollera samspillet mellan bakterierna och kroppens reaktiva system. Skulle balansen mellan det medfödda immunförsvaret och tarmens lokala miljö dock störas, kan detta påverka och orsaka kronisk inflammation i flera olika organsystem.

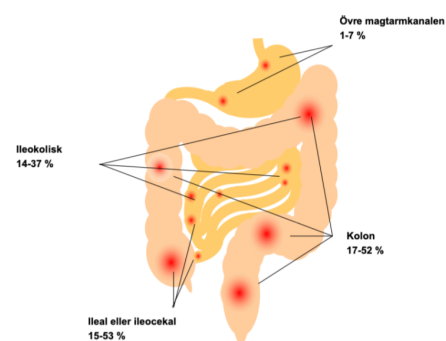


**OBS!** Vissa studier visar att patienter som genomgått en appendektomi löper **lägre risk** för IBS.

### CROHNS SJUKDOM

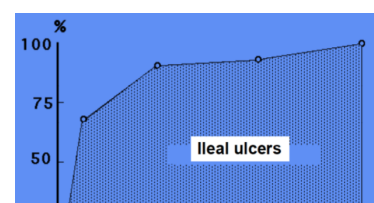
Crohns sjukdom, även kallad Morbus Crohn eller granulomatös kolit, uppkommer oftast i det tarmavsnitt med störst mängd bakterier, vilket är övergången mellan ileum och colon kallat **caecum**. Det kan dock uppstå i HELA magtarmkanalen, från mun till anus, men där endast 1% får det i övre magtarmkanalen.

Genom att kartlägga mikrobiota sammansättning bland populationen kan man se att de med Crohns har en annan bakterie uppsättning jämfört med både frisk och de med UC. De med UC ses faktiskt ha dylik bakterie profil som friska.



Vid Crohns riktar immunförsvaret i tarmslemhinnan (T-celler) sig mot tarmens mikrobiota, vilket orsakar en inflammation. Djurmodeller för Crohns sjukdom har visat sig inte utveckla inflammation, vid uppväxt i bakteriefria förhållanden → mikrobiotan verkar vara väsentlig för uppkomst.

### Hur ter sig sjukdomen?



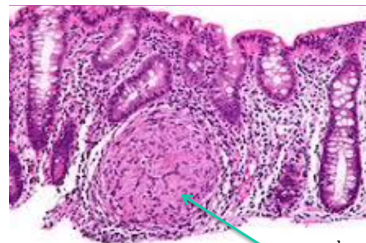
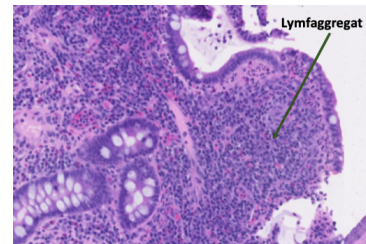


Ungefär 50% utvecklar tidigt i sjukdomsförloppet kraftiga symptom, som med tiden sedan dämpar sig. Endast några enstaka procent utvecklar det motsatta förloppet, med lindriga symptom inledningsvis som sedan stegrar med tiden. Värst är det dock för den andel (20%) av patienterna med Crohns som har konstanta besvär. Crohns är dessutom en kronisk inflammatorisk sjukdom, vilket innebär att den kommer tillbaka. Tre månader efter en ileokolik resektion hade redan 75% (!!) fått tillbaka sjukdomen. Dock endast fåtal aftösa sår (golvita blåsor som övergår till sår), men som med tiden återigen utvecklas till en mer avancerad sjukdomsbild.

### MIKROSKOPISKT (TUNNTARM)

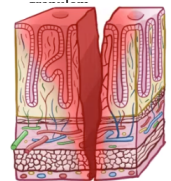
Vid Crohns sjukdom ses histologiskt oftast en **transmural inflammation** (genom alla vävnadslager), men endast enstaka oregelbundna kryptarkitekturer (fokalt = på ett ställe). Sekretionsförmågan är dock ofta bevarad, vilket medför att mukusproduktion fortfarande förekommer från epitelet. Andra histologiska fynd som kan förekomma är:

- **Ulcus** - kan omges av pseudopolyper (exofytiska strukturer som bildas vid sårhäkning), vilka även kan ses makroskopiskt.
- **Lymfoida aggregat** - ansamlingar av lymfocyter i lamina propria, vilket tyder på akut inflammation. Något som inte ska förekomma i tarmen.
- **Granulomformation** - granulom med icke-nekrotisk kärna som omges av epitelioidceller och jättceller
- **Pyloral körtelmetaplasi** - utveckling av körtlar som liknar de i ventrikeln



### \* CROHN'S DISEASE

DAMAGE to GI WALL is TRANSMURAL  
↳ MAY LEAD to FISSURES



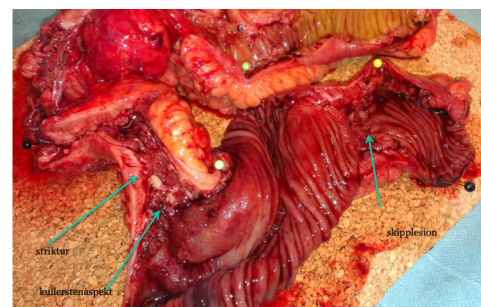
**OBS!** Det bör **inte** förekomma någon **basal plasmacytosis**, vilket innebär att plasmaceller (lymfocyter) påträffas ovanför muscularis mucosae. Vid påträffning av detta bör ulcerös kolit misstänkas.

### NORMAL HISTOLOGI

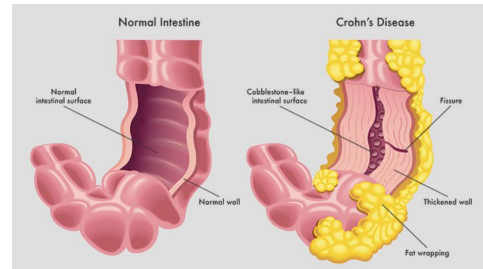
Slemhinnan i tunntarmen karakteriseras av multipla villi och kryptor, vilka når ner till muscularis mucosae. Epitelet utgörs av cylindriskt epitel, som i sin tur utgörs av fyra olika celltyper: enterocyter med mikrovilli, gobletceller som utsöndrar slem, panethceller och enteroendokrina celler. I duodenum ses brünnerska körtlar ses i submukosan, och i ileum kan peyerska plack ses. Även dem i submukosan.

### MAKROSKOPISKT (TUNNTARM)

Crohns sjukdom uttrycks oftast segmentellt i tarmen, med så kallade **skip lesions**. Detta innebär att sår och inflammation uppkommer ojämnt och "skippar" områden som blir oskadda. Till en början uppstår endast få och små sår, men som med tiden blir allt fler och mer långsgående. Skador uppstår ofta i ileum vilket kan märkas symptomatiskt genom palpationsömheter i höger fossa. Detta beror på att ileum består av många peyerska plack vars påverkan vi återkommer till under mekanismer. Andra makroskopiska förändringar som kan uppstå är:



- **Strikturformation** - Sjuklig förträngning bestående av ödem och ärrvävnad av anatomisk rörformig struktur. Detta kan ses radiologiskt.
- **Kullersten/psudeopolyper** - Makroskopiska förändringar i tarmslemhinnan ser ut som kullerstenar. Består egentligen av normal slemhinna och att omgivande vävnad har brutits ned av inflammation.
- **Fissurer** - Sprickbildningar i tarmväggen, vilka i värsta fall kan bilda en fistel (två öppningar).
- **"Fat wrapping"** - Uppstår när mesenteriskt fett, den typ som naturligt finns i bukområdet (tarmkäg), sveper sig runt tarmväggen och gör att det tjocknar. Detta får följaktligen tarmlumen att minska.
- **Petekier** - inte typiskt men har dykt på på BG fallet.



## SYMPTOM OCH KLINISKA FYND KLINIK

### Anamnestiska fynd

- Under 30 år
- Rökning är riskfaktor
- Ärftlighet

Symtom vid crohns delas upp i intestinala och extraintestinala

### Intestinala;

- Diarre (ibland blodiga)
- Krampliknande magsmärtor
- Malabsorption → B12 brist
- Generell palpationsömheter
- Smärta i höger fossa, ibland resistens pga här finner man ileum som ofta är hårt drabbat

### Extraintestinala symtom (cytokiner som når cirkulation)

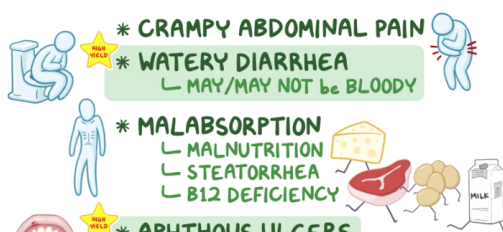
- Ledsmärta → Artrit/ankyloserande spondylit
- Ögonmanifestationer → Uveit/Irit
- Aftösa sår i munnen
- Hud → erytem
- Anemi
- Feber

### Labbs

- Lågt Hb
- Högt Kalprotektin (se nedan)
- Sänkt albumin - beror på malabsorption
- F-Hb positivt
- KAN ha relativ järnbrist pga inflammation, men även absolut järnbrist anemi kan uppstå pga malabsorption

### Status

- Bukpalpation
- Regionala lymfkörtlar
- Rektalundersökning - kolla färg på feces och slemhinna



★ ARTHRITIS



★ UVEITIS & EPISCLERITIS

★ SKIN LESIONS

↳ PYODERMA GANGRENOSUM



## KALPROTEKTIN

Kalprotektin är ett ämne som finns huvudsakligen i neutrofila granulocyter och monocyter, men även i tidiga stadier av makrofager. Ämnet har en antimikrobiell effekt genom flera olika mekanismer

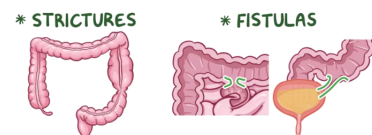
1. Hämning av zinkberoende enzymer
2. Kemotaxi
3. Gynnar fagocytos
4. Inhiberar flera metalloproteinaser
5. Inducerar apoptos i cellkulturer.

Vid inflammatoriska sjukdomstillstånd i GI-kanalen, där neutrofila leukocyter deltar, frisätts kalprotektin till tarmlumen. Denna utsöndring sker framförallt från tjocktarmen, vilket gör att kalprotektin inte MÅSTE vara förhöjt vid Crohns, beroende på var inflammationen befinner sig.

Vad man däremot bör observera är att kalprotektin inte är specifikt för något enstaka sjukdomstillstånd. Detta kan ses i ökade mängder vid IBD, gastroenterit och tumörsjukdom. Analysen är därmed viktig för utredning, men räcker inte för en diagnos.

## RISKER

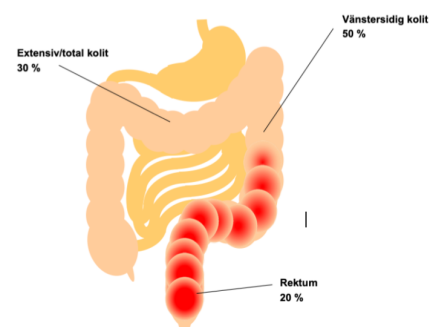
Komplikationer från Crohns är **strikturer** vilket innebär ärrbildning och förtätningar i tarmen som gör det svårt för tarminnehållet att passera. I och med att inflammationen är transmural kan även **fistlar** bildas. Bilden visar fistel mellan tarm och urinblåsa. Kan väl räkna ut att det inte är så bra. Även **perforation** kan uppstå vilket kan leda till plötslig död om tarminnehåll läcker ut i bukhålan. Risken för **kolorektal cancer** ökar också markant.



Även risken för **lymfom** är ökad. För att minnas detta kan man tänka att det är stor del av inflammationen vid Crohns som härstammar från de peyerska plackerna i ileum. Vid en hög proliferation i dem finns högre risk för mutation och därmed cancer.

## ULCERÖS KOLIT

Ulcerös kolit har många likheter med Crohns sjukdom, men även många skillnader. Ulcerös kolit uppstår bland annat **ENDAST i kolon**, och börjar nästan alltid distalt i rektum och breder sedan ut sig proximalt (som längst till caecum). Två ytterligare nämnvärda skillnader från Crohns är att ulcerös kolit endast orsakar en **mukosal inflammation** (endast i slemhinnan), som dessutom är **kontinuerlig** (inga skip lesions).



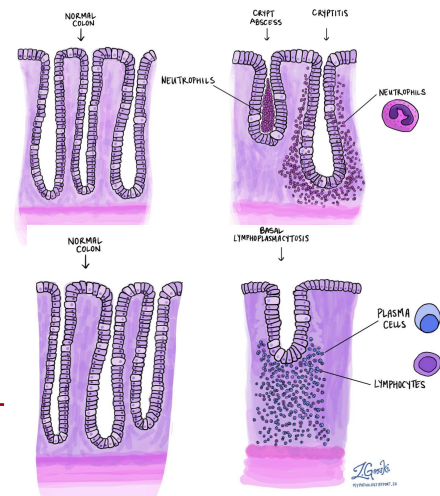
Ulcerös kolit innebär en ökad risk för cancerutveckling, på grund av den långvariga inflammationen. Risken stiger successivt med åren och sjukdomens svårighetsgrad.

### MIKROSKOPISKT (TJOCKTARM)

Då ulcerös kolit uttrycks kontinuerligt i kolon, kommer det histologiskt sett även kontinuerligt förekomma **oregelbundna kryptor** (diffust, överallt). Det går även ofta att identifiera talrika **kryptiter** och **kryptabcesser** (se bild till höger), vilket skiljer sig från Crohns där granulom istället påträffas (viktig skillnad!!). Ytterligare skillnader, som förenklar särskiljandet av UK och CD, är att både **basal plasmacytos** (se nedre bild/mycket lymfocyter under kryptorna) och nedsatt mukusproduktion förekommer vid UK.

### NORMAL HISTOLOGI

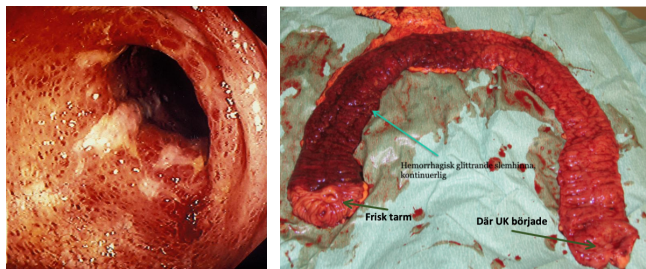
Slemhinnan i colon och rektum utgörs av cylindriskt epitel utan villi. Celltyperna utgörs i huvudsak av gobletceller, cylindriskt absorptiva celler samt enteroendokrina celler.



### MAKROSKOPISKT (TJOCKTARM)

Vänstra bilden visar UK vid endoskopi, och högra bilden visar UK makroskopiskt. Utöver de karakteristiska tecknen på UK som beskrivits ovan, kan en ulcerös kolit även identifieras på dessa sätt:

- **Våt slemhinna, som glittrar av blod och slem**
- **Multipla petechier**
- **Varierande ulcerationer** - även dessa, likt vid Crohns, omgivna av pseudopolyper. Det vita, som ses på bilden ovan, är fibrin (sårskorpa fast i tarmen)
- **Ödematöst - ej identifierbara blodkärl** - vid ulcerös kolit uppstår ödem i tarmen, vilket gör att de trådliknande blodkärlen som normalt ses i en frisk kolon INTE ses vid UK.



### SYMPTOM OCH KLINISK BILD

#### Anamnes

- Icke rökare - finns belägg att rökning faktiskt kan minska risken/lindra besvär
- Ärftlighet
- Viktnedgång

#### Symtom Intestinala

- Buksmärta, vänster fossa
- Blodiga diarréer
- Tarmträngningar

#### Extraintestinala symtom (samma som vid Crohns)

- Ögon - Uveit/irit
- Hud - erytem

#### \* COLICKY ABDOMINAL PAIN



#### ★ BLOODY DIARRHEA



- Ledsmärta - artrit

#### Lab

- F-Hb positivt
- Förhöjt kalprotektin i feces
- Hb lågt - Järnbrist anemi pga blodförlust
- S-Fe lågt

- Albumin - visar näringstillståndet. Kan ske läckage vid tjocktarmsinflammation.

- Bukpalpation
- Regionala lymfkörtlar
- Rektalundersökning - kolla färg på feces och slemhinna

#### Status

### RISKER

Risken för cancer ökar markant vid UC och framförallt i kombination med primär biliär kolangit (PBC) som kommer gås igenom under leversjukdomar.

### MIKROSKOPISK KOLIT

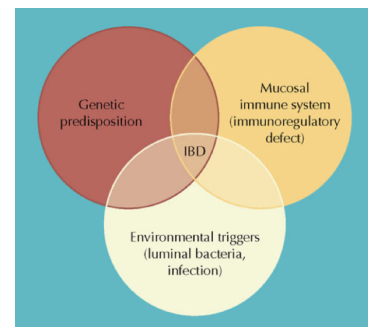
Mikroskopisk kolit är ett samlingsnamn för diarrésjukdomar, vilka kliniskt kännetecknas av kronisk oblodig diarré (F-kalprotectin och labbprover är normala). Makroskopiskt är kolonslemhinna normal eller nästan normal (undersöks med koloskopi), och endast mikroskopisk undersökning med biopsier kan påvisa karakteristiska förändringar. De två vanligaste tillstånden är **kollagen kolit** och **lymfocytär kolit**, vilka histologiskt sett är snarlika med kronisk inflammation i lamina propria och samtidig epitelskada. Vid kollagen kolit ses dock ett karakteristiskt förtjockat kollagenskikt under ytepitelet. Detta kollagenskikt saknas vid lymfocytär kolit, där man istället ser en ökning av antalet lymfocyter i ytepitelet.

### NORMALFLORA MAG-TARM

Läs om normalflora in IBI K4 samt K2 om slemhinnans försvar.

### PATOFYSIOLOGI VID IBD

Begreppet IBD är ett samlingsnamn för flera **inflammatoriska tarmsjukdomar**, där dess uppkomst är multifaktoriell. Likt bilden till höger visar krävs (1) genetisk predisposition, (2) defekt immunregleringen och (3) triggande miljöfaktorer för att en patient ska utveckla IBD. Det kan dock variera från person till person hur mycket de har av vardera faktor.

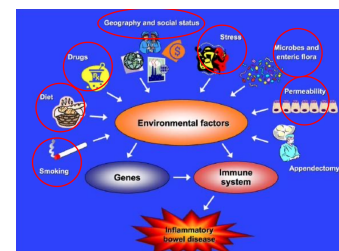


Likt all sjukdom ser prevalensen av IBD olika ut i världen, där de mest drabbade länderna är Sverige och Kanada (Crohns är mycket vanligt). "Dit McDonalds flyttar, där uppkommer även IBD" var väl valda ord föreläsaren myntade under föreläsningen, med det bakomliggande budskapet att miljöfaktorer spelar stor roll. Personer som konsumerar en stor mängd processad mat löper högre risk att drabbas av Crohns.

### RISKFAKTORER

Utöver kosten har bland annat följande faktorer visat sig ge ökad risk för IBS:

- **Rökning** - orsakar inflammation rent generellt. Farligast gällande Crohns
- **Läkemedel** - ökar permeabiliteten i tarmen
- **Socioekonomisk status** - Personer med hög SES drabbas i större utsträckning av ulcerös kolit, medan de med lägre istället tenderar att drabbas av Crohns
- **Mikrobiota** - Stor betydelse vid uppkomst av Crohns.



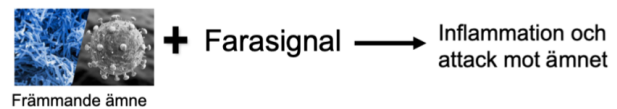


## PATOGENES

*Hett tips, läs slemhinnans försvar i K2 IBI innan du gottar ned dig i detta för jag har valt att inte ta upp de grejer som enbart är repetition.*

IBD karakteriseras av kontinuerligt pågående inflammatorisk aktivitet i tarmslemhinnan med de immunceller från både det medfödda och det adaptiva immunsystemet. Beroende på om man är drabbad av UC eller CD skiljer sig de immunologiska reaktionerna åt, i avseende på vilka immunceller som dominerar samt delvis vilka cytokinmönster som uttrycks.

Frågan är varför främmande ämnen orsakar en immunreaktion, medan mat som också anses främmande i de flesta fall inte leder till en immunreaktion. Detta beror på att det främmande också måste uppfattas som farligt genom att de utsöndrar *farosignaler*. Dessa farosignaler kan ex vara LPS, peptidoglykaner, virala glykoproteiner eller DNA/RNA.



Om vi nu går tillbaka till situationen i tarmen och ställer oss frågan, varför har vi inte en ständig inflammation i magen när vi hela tiden stöter på farosignaler i form av alla bakterier som gottar sig där. Detta beror på att tarmen utgörs av en **immunologiskt paradox**; immunsystemet måste i normala fall samsas med mycket främmande ämnen, och i samtidig närvaro av en stor mängd farosignaler. I och med detta krävs starkare stimuli för att immunsvaret ska triggas igång än i resterande del av kroppen.

### Så vad skiljer tarmen från övriga kroppen?

- **APC är mindre pigga** → vet ej vad det beror på, men de aktiveras inte lika lätt
  - a. Detta gäller även makrofager, vilka kräver mer stimuli för att utsöndra TNF

**Hur skiljer sig den naturliga immuniteten vid IBD?** Patienter med IBD uppvisar t.ex. **polymorfier i gener** som kodar för proteiner som leder till ett förstärkt immunsvaret i tarmen eller påverkar epitellagrets integritet och permeabilitet. Dessutom kan man se ett tunnare lager slem och problem med IgA-switchen.

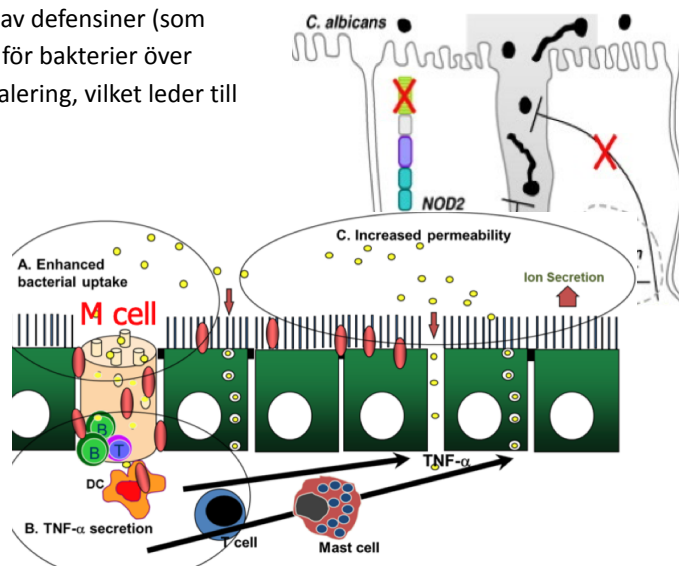
## MEKANISMER

### CROHNS

**(1) NOD2** är inblandad i regleringen av antibakteriellt immunsvaret, och vid mutation i dess gen uppstår en försämrad produktion av defensiner (som utsöndras från Panethceller), vilket **förenklar passage** för bakterier över epitellagret. Dessutom får vi en defekt NF- $\kappa$ B signalering, vilket leder till aktivering av **cytokinproduktion** (IFN, TNF, IL 6)

- NOD har en parakrin effekt genom att aktivera samma reaktion som TLR, varvid ovan nämnda cytokiner produceras. Annars är NODs huvudsakliga uppgift att producera IL1-B.

Det i sin tur leder till ytterligare inflammation och apoptos → ytterligare ökad passage.



(2) Polymorfism har även upptäckts i **autofagi-relaterade** gener, vilket leder till en minskad frisättning av cytokiner från makrofager som därmed försämrar immunförsvaret.

(3) **M-celler** befinner sig i epitelet till peyerska plack, vilket är ett induktivt säte (immunceller aktiveras). M-cellerna saknar mikrovilli, och utsöndrar varken enzymer eller mukus för att lättare kunna ta upp antigen för att presentera dem för APC. Vid Crohns har M-cellerna ett ökat upptag av antigen, vilket leder till en ökad produktion av TNF alfa och makrofager. TNF har en direkt effekt på tarmbarriären, genom att påverka tight junctions → ökad genomsläpplighet (läs mer nedan).



#### Vad resulterar detta i?

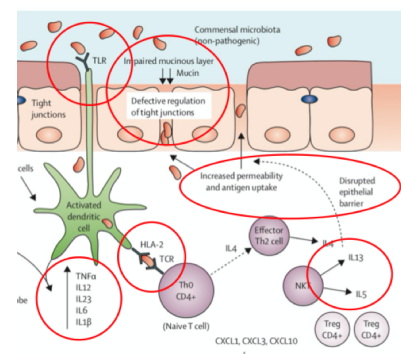
- Ett dominerande Th1 svar → trots detta är mastcellerna viktiga i denna reaktion

#### ULCERÖS COLIT

(1) Störda mekanismer i **MUC-gener** orsakar förhöjd genomsläpplighet i mukuslagret (försämrad struktur). Detta gäller framförallt UC, men även CD i viss utsträckning.

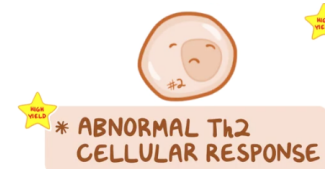
(2) Vid UC har man ett tunnare slemlager ovan epitelcellerna, vilket även det leder till en ökad permeabilitet → lättare för bakterier att ta sig in.

(3) Mutationer i MAGI2 leder till nedbrytning av tight junctions, vilket är ytterligare en orsak till att genomsläppligheten för bakterier ökar.



#### Vad resulterar detta i?

- Epitelcellerna hamnar längre ifrån varandra, vilket skapar ett ökat mellanrum mellan cellerna. Detta utnyttjar de dendritiska cellerna genom att i större utsträckning skicka ut sina dendriter mot lumen (se bild). Konsekvensen av detta blir att de både tar upp och reagerar på fler mikrober (sampling sker i större utsträckning) → fler DC aktiveras, vilket följaktligen leder till en ökad inflammation.
- Ett minskat slemlager, ökad genomsläpplighet och glesare mellan cellerna leder till att bakterier lättare tar sig in mukosan och orsakar inflammation genom en ökad aktivering av makrofager, via NF-κB vägen → proinflammatoriska cytokiner.
- Proinflammatorisk profil, **Th2**, utvecklas istället för en antiinflammatorisk profil med IL10.



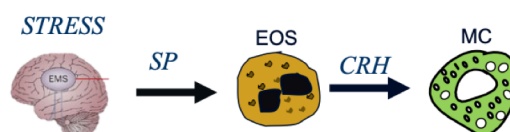
#### GENERELLA MEKANISMER VID IBD

~ Be aware om mycket K2 kunskap, dvs inget är nytt egentligen ~

#### MASTCELLER

Mastceller spelar en central roll vid IBD, och kan aktiveras på flera sätt: g:

1. En allmänt proinflammatoriska miljö (TNF, IL-4...)
2. Invaderande bakterier via PAMPS på deras yta.
3. Proteaser som mastceller själva utsöndrar → kan aktivera sig själva





4. Neuropeptider, ex substans P, CRH och VIP - vid psykologisk stress utsöndras substans P från hjärnan, vilket leder till en aktivering av eosinofiler i tarmen osv.

Utsöndring av proteaser, histamin, kemokiner och cytokiner **från mastcellerna** aktiverar inflammatoriska celler, samt orsakar vävnadsförändringar. Dessa förändringar leder följaktligen även till ökad genomsläpplighet, vilket i sin tur ger en ökad passage av antigen från tarmlumen → ökad aktivering av mastceller och T-celler → ökad inflammatoriskt svar. **Kontentan är alltså**; mastceller är med och driver sjukdomen, och sen kan man praktiskt taget lista ut vad de har för effekter genom att ha koll på vad prick alla dess inflammatoriska tillstånd leder upp till.

**OBS!** Mastceller är extra viktiga vid Crohns.

## TNF

Har effekt på barriären genom att påverka tight junctions negativt, och därmed minska motståndet mellan cellerna. Inte helt klarlagt hur, men har även effekt på epitelceller så även de blir mer genomsläppliga.

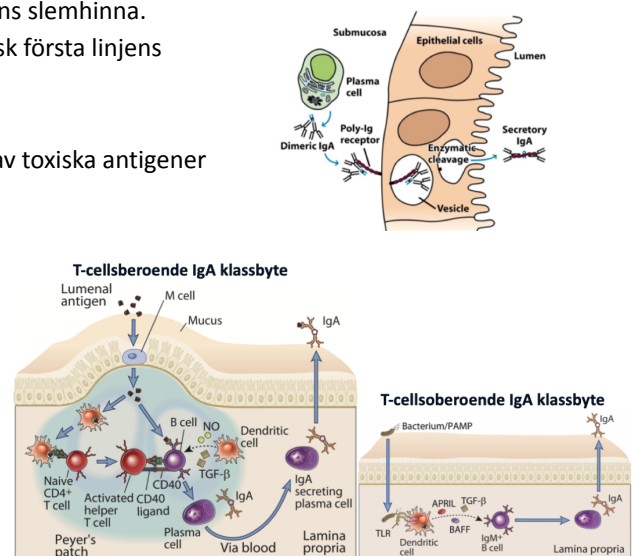
ALLTSÅ; TNF, som utsöndras från aktiverade mastceller och makrofager, kan bland annat påverka **passagen mellan och genom celler** → ökad genomsläpplighet av ämnen → ökad inflammation → mer TNF → ond cirkel.

## IGA SWITCH

80% av kroppens alla Ig-producerande B-celler finns i tarmens slemhinna. Majoriteten är IgA, vilka fungerar som ett icke inflammatorisk första linjens försvar i mukosan. Hur då?

1. IgA inhiberar bakteriell kolonisering samt passage av toxiska antigener via epitelcellerna
2. IgA innehållande komplex kan förhindra rekrytering av neutrofiler, monocyter och eosinofiler till vävnaden.
3. Ej komplementaktiverande eller opsoniserande

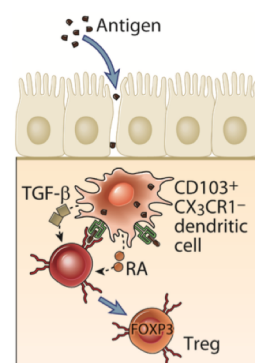
Switchen till IgA kan både vara T-cellsberoende samt -oberoende, och styrs i båda fall av den rådande cytokinmiljö. Vid T-cellsberoende switch till IgA utgörs cytokinmiljön av IL-10 och TGF-beta, medan den vid T-cellsberoende (DC kan påverka B-celler direkt) switch istället utgörs av APRIL, BAFF och TGF-beta.



Men vad sker vid IBD? IgA switchen uteblir och det sker istället en switch till IgG. Detta innebär att istället för att ha en skyddande verkan mot bakterier och antigen i tarmlumen så reagerar IgG istället ospecifikt på dem och skapar ett immunsvaret som leder till inflammation.

## ORAL TOLERANS och TREG

Man *tror* att IBD kan orsakas av en störning i den orala toleransen via en kombination av genetiska och andra omgivande faktorer. Oral tolerans innebär att immunsystemet har en förmåga att aktivt förhindra systemiska immunsvaret mot födoämnesantigen. Vid IBD har man lägre nivåer av Treg i cirkulationen, vilket föranleder att de inte kan förmå



att förhindra inflammation. Detta innebär att när antigen uppvisas sker det inte en *tolerans* utan en reaktion med inflammation mot antigenet istället. Detta minskar dessutom switchen av IgM till IgA. **Detta leder till en abnormal th17 aktivering.**

## MEDICINSK BEHANDLING VID IBD

Likt all typ av behandling riktar sig även dessa mot de svaga länkarna i sjukdomsförloppet:

- **Steroider** - Glukokortikoider (steroider) förmedlar deras antiinflammatoriska effekt genom att agera transkriptionsfaktorer i cellernas kärnor. De transporteras passivt in i målcellerna, där de binder och dimeriseras med intracellulära glukokortikoidreceptorer. Därefter tar sig dessa komplex in i kärnan och binder till promotorregioner kallade "glucocorticoid responsive elements" (GRE), vilket bland annat medför hämning av proinflammatoriska gener såsom NF- $\kappa$ B. Nettoeffekten, vid inbindning till GRE i T-lymfocyter, främjar vanligtvis apoptos  $\rightarrow$  upplösning av inflammation. Exempel på läkemedel är **budesonid** och **prednisolon**.  
  
**OBS!** Steroider får bara användas som basbehandling (släcka bränder), då dess effekt är snabb och kortvarig innan för många biverkningar uppkommer (viktuppgång, diabetes, tillväxthämning hos barn, skör hud, blåmärken, nedsatt immunförsvar, central bukfetma)
- **5-ASA** - Ett långverkande antiinflammatoriskt läkemedel, som via COX-hämning förhindrar bildandet av prostaglandiner och leukotriener. Exempel på läkemedel är **Asacol**.
- **Immunmodulerare** - **Azatioprin** och **metotrexat** är två exempel på immunosuppressiva läkemedel
- **Anti-TNF** - är ett *biologiskt läkemedel* (antikropp), och kallas även för **infliximab**. Det binder både lösligt och cellbundet TNF-alfa, och ger en SNABB effekt i form av nedreglerad inflammation och apoptos av inflammatoriska celler. Denna behandling bör dock kombineras med immunmodulerare.
- **Integrinhämmare** - humaniserade monoklonala antikroppar som binder till  $\alpha 4\beta 7$ -integrinet, vilket uttrycks specifikt på ytan av en subgrupp av T-lymfocyter som är adresserade till att vandra ut i mag-tarmvävnaden och som visat sig ha betydelse för den inflammatoriska processen vid BÅDE ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Bindningen av  $\alpha 4\beta 7$  till tarmslemhinnans MAdCAM-1 hämmas. MAdCAM-1 uttrycks företrädesvis på blodkärl i mag- och tarmkanalen, vilket är anledningen till varför **vedolizumab** åstadkommer en selektiv dämpning av immunförsvaret begränsad till mag- tarmkanalen. Genom att hämma  $\alpha 4\beta 7$  kan **vedolizumab** begränsa förmågan hos dessa vita blodkroppar att infiltrera tarmvävnaden.
- **Mot diarré** - **Loperamid** (imodium) gör så att tarmaktiviteten lägger av  $\rightarrow$  minskade diarrébesvär

De biologiska läkemedeln och dess effekt har kommit på tenta dvs Infliximab,

## MIKROSKOPISK KOLIT

## MALABSORPTION

## NÄRINGSINTAGETS TRE FASER

**LUMENFAS** - Digestion i lumen och brush border. Detta sker inne i tarmen och handlar om att bryta ned födan till storlek som kan tas upp.

**SLEMHINNEFAS** - Näringsämnenas transport genom enterocyter.

**TRANSPORTFAS** - Transporteras till cirkulationen, via lymfa och blod (genom levern).

### LUMENFAS - REGLERING AV GALLA OCH BUKSPOTT

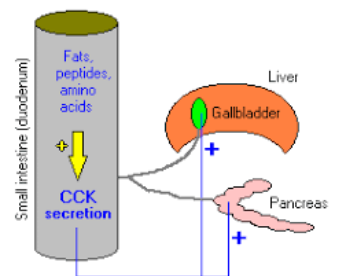
När intagen mat når magsäcken och tunntarmen sker det en finfördelning av maten, vilket kallas lumenfas då maten just befinner sig i lumen. I duodenum finner vi I-celler och S-celler, vilka känner av kymusets sammansättning utifrån pH, fettsyror, aminosyror och kolhydrater. Utifrån detta kommer frisättning av CCK och sekretin att regleras.

**CKK** (I-celler) kommer att;

1. Signalera om mättnadskänsla
2. Kontraktion av gallblåsan - galla har till uppgift att emulgera fett, vilket gör det läppare för pankreatiskt lipas att bryta ned det.
3. Stimulera enzymfrisättning från pankreas
4. Inhiberar gastrin → minskad saltsyraproduktion
5. Sänker gastrisk rörlighet

**Sekretin** kommer att;

1. Stimulera pankreas till bukspottsfrisättning - innehåller bikarbonat, som neutraliserar pH, samt flera olika zymogener (inaktiva enzymer) som aktiveras i tarmlumen.



Om vi får problem med frisättningen av bukspott och galla uppkommer stora problem såsom:

- **Bristfällig finfördelning**
- **Otillräcklig tillblandning**
  - Ventrikelresektion, bypass operation eller snabb passage.
- **För lite enzym**
  - Lipas - pankreasinsufficiens eller för låg CCK frisättning (fett)
  - Pepsin - atrofisk gastrit leder till för lite pepsin i magsaft (protein)
  - Trypsin - pankreasinsufficiens eller enterokinasbrist (protein)
  - Amylas - brist på saliv, pankreasinsufficiens (kolhydrater)
  - Disackaridaser - tex laktas, sackarasisomaltas. (kolhydrater)
- **Icke optimalt pH**
  - För lite bukspott - pankreasinsufficiens eller för låg sekretinfrisättning
  - För mycket eller lite HCl (gastrinom/atrofisk gastrit)
- **Brist på gallsalter**
  - **Fettmalabsorption** kan bli resultatet av detta, och kan bero på:
    - Dekonjugering av gallsalter (bakteriell överväxt)
    - Ökad gallsaltförlust → ileal sjukdom
    - Minskad syntes/frisättning → leversjukdom

### PANKREASINSUFFICIENS

Kontentan av ovan är att pankreasinsufficiens inte är toppen för lumenfasen, då det orsakar allt ifrån för lite lipas (försvårdad fettnedbrytning) till för lite bikarbonat (pH blir för surt). Men vad beror pankreas insufficiensen av då?

1. Kronisk pankreatit → ex. alkohol, gallsten, autoimmun, cystisk fibros

2. Resektion pga pankreascancer, akut pankreatit
3. Ventrikel/tunntarms kirurgi för ulcus eller fetma

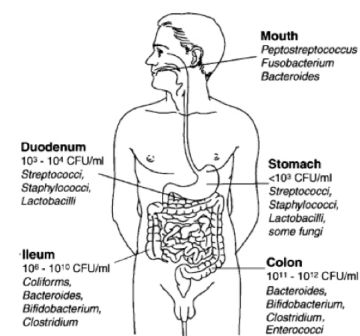
Detta diagnostiseras med **F-elastas**. Elastas är ett enzym, producerat i pankreas, som hjälper till att bryta ned fett, kolhydrater och proteiner i maten. Från en frisk pankreas utsöndras så mycket elastas att det kommer kunna påträffas i feces, men vid små mängder eller inga alls innebär det att det inte utsöndras i den mån det ska → pankreasinsufficiens. I dessa lägen kan dietistråd (mindre fett) samt kapslar med pankreasenzym hjälpa.

## BAKTERIELL ÖVERVÄXT

Bakterier skall finnas i tarmen, och beroende på var man tittar hittar man olika kulturer. Det är viktigt att dessa stammar växer där de skall finnas, då de annars kan orsaka problem. Men vad kan ge upphov till bakteriell överväxt?

- **Nedsatt flöde**
  - Mekanistiskt → kan bildas divertiklar (tarmfickor), strikturer
  - Motoriskt → diabetes, neuromuskulära skador
  - Nedsatt försvar → kan ej motverka bakterier på ett adekvat vis. Kan bero på låga nivåer IgA

Figure 1. Micro-organisms in the GI Tract



### Bakteriell överväxt har påverkan på digestion:

- Dekonjugering av gallsalter - bryts ned av bakterier som kommit upp från colon
- Brushboarder-skada - enzymer kan skadas av bakterier
- Slemhinneinflammation → påverkar upptag

Detta åtgärdas genom antibiotika samt att försöka hitta bakomliggande orsak om möjligt.

## SLEMHINNEFAS - PROBLEM

Skada slemhinna

- Celiaki
- Crohns
- Autoimmun enterit
- Strålskada
- Infektion

Tarmförlust

- Tarmresektion
- Kort tarm-syndrom
- Bypass op

Snabb passage

- Hypertyreoidism

Atrofisk slemhinna

- långvarig fasta

## TRANSPORTFAS - PROBLEM

- Blodkärllsjukdom
- Lymfkärllsjukdom
  - Lymfangiektasi
    - Kongenital
    - Förvärvad ex trauma, cancer, lymfom

## BEGREPP - MALABSORPTION

**MALNUTRITION** - dåligt födointag, används ofta för undernäring

**MALDIGESTION** - försämrad matspjälkning i mag-tarmkanalen → brist på enzymer

**MALABSORPTION** - nedsatt förmåga att ta upp födoämnen eller reabsorption av endogena substanser (t ex gallsyror) i tarmen.

## MEKANISMER VID MALABSORPTION

Vad för typ av diarre kommer att ske vid en malabsorption? Framförallt så är det osmotiskt diarre som sker.

**Osmotisk diarre** - tar vi inte upp näringsämnen så kommer vatten inte att följa med osmotiskt in i tarmen igen.

- Kan också ske att kolhydrater fermenteras i kolon till osmotiskt aktiva kortkedjiga fettsyror om de ej kan upptas på adekvat vis. Detta kan bero på ex. skador i epitel eller infektion som orsakar malabsorption. Även monoglycerider och triglycerider kan genomgå dylik fermentation.

**Sekretion** - Utöver osmotiskt diarre kan även en sekretion ske efter stimuli av enterocyterna på olika vis.

- Fettsyror som bildats påverkar kolonslemhinnan och ger sekretion/minskad absorption av salt och vatten.
- Gallsalter som inte absorberas på adekvat vis kan stimulera enterocyterna

**Snabbare tarmpassage (motilitets diarre)** - fettsyror som blir kvar kan minska passagetiden genom kolon

**Fettmalabsorption** - steatorre

- Ger ofta blek/gul, oljig, illaluktande lös avföring

**Inflammation (exsudativ diarre)** - kan också bidra till malabsorption (typ crohns eller celiaki)

- Leder till ett läckage av vätska (exudation) genom tarmväggen. Brukar dock vara ett mindre problem.

## UTREDNING

### SYMPTOM

Vid en malabsorption kan symtombilden diffa. Man kan vara asymtomatisk, men samtidigt ha partiell eller global malabsorption. Partiell innebär specifik malabsorption, vilket i sin tur innebär att man får brist av ett ämne. Därmed kan symtombilden skilja beroende på vilket ämne man inte har förmåga att ta upp. Om man däremot har en global malabsorption så lider man ofta av buksmärta, diarre med stor avföring volym, trötthet, infertilitet och viktnedgång.

### LABB UTREDNING

För att utesluta tarminfektion

- Avföringsodlingar x2 → både parasiter och bakterier
- Virusprover för norovirus och rotavirus (PCR)
- Clostridium toxin (om antibiotika behandlad nyligen)

Kronisk diarre (över 2-4 veckor med diarre 3x dagligen, feaces vikt över 200g). Då vill man gärna kolla;

- Blodstatus
- CRP
- Elstatus
- Mg, Zn
- Calcium, Vit D samt PTH
- Leverstatus
- Tyreoideastatus

Stärka tanken om Tarminflammation?

- F-kalprotektin

Undersöka ev brister

- Folat, kobalamin, homocystein/MMA
- Ferritin

Övriga prover

- Gentest - laktasbrist
- F-elastas
- Avföringsvikt
- Fett i faeces.

Övriga undersökningar som görs akut

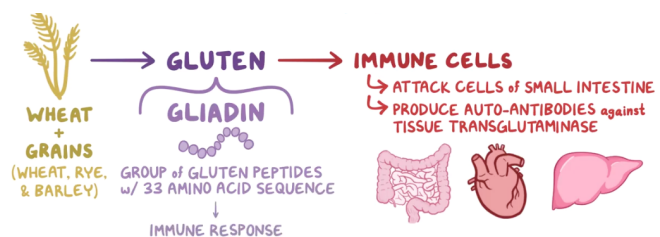
- Per rektum - blod eller lokal avvikelse
- Rektoskopi - utesluta ulcerös kolit eller IBD med rektal engagemang

## VIDARE UTREDNING

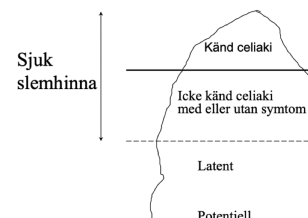
- UI/DT/MR buk – kronisk pankreatit, lymfom, lymfangiectasi, striktur, divertiklar?
- Endoskopiskt ultraljud – kronisk pankreatit?
- MR tunntarm – Crohn?
- Gastroskopi – celiaki, Crohn, atrofisk gastrit?
- Coloskopi – Crohn?
- Kapselendoskopi – Crohn? Celiaki?
- SeHCAT – gallsaltmalabsorption

## CELIAKI

Är en malabsorptionssjukdom med tunntarmsinflammation där vi genom intag av gluten inducerar ett immunologiskt svar som skadar tarmslemhinnan.



Celiaki är en överkänslighet för gluten i hela tarmen, men påverkar just övre delen av GI i störst utsträckning. Celiaki har en **ärfdig benägenhet**. Tur i oturen läker oftast inflammationen vid en glutenfrikost! Prevalensen i Sverige är ca 2% men det är bara 0.33% av befolkningen som fått diagnosen; det finns alltså ett stort mörkertal. Man brukar prata om att man bara ser toppen av isberget, där enbart en liten del har en känd celiaki.



## RISKFAKTORER

- Ärftlighet
- HLA typ DQ2 och DQ8 → dock har 40% av befolkningen denna HLA typ så den är långt ifrån ovanlig.

## KLINISK BILD

Många har lindriga/inga tarmbesvär, vilket ytterligare förklarar varför många inte är diagnostiserade. Personer med celiaki blir ofta initialt laktosintoleranta till följd av att laktas som bryter ned laktos sitter på mikrovilli, som förstörs vid tarminflammationen. Vid uppvisande av symptom är dessa oftast diffusa, och diffdiagnoser såsom laktosintolerans och IBS skall man ha i åtanke.

**Tarmbesvär:**

- Varierande grad av diarré, ofta en längre period kan leda tankarna till detta och från gastroenteriter



- INTE BLOD I AVFÖRING
- Buksmärta som inte är kopplat till matintag
- Buksvullnad och gasbildning
- Steatorre

I och med att celiaki leder till en nedbrytning av mikrovilli och villi, så att absorptionen ej kan ske adekvat, kan brister uppstå:

- Viktnedgång
- Bristande längdtillväxt/avplanad viktuppgång/försenad pubertet hos barn
- Järn/folatbrist med anemi
  - B12 tas egentligen upp i slutet på tunntarmen och borde inte påverkas vid en celiaki, men en föreläsare menar att det blir det, och den andra menar att man inte ens tar B12 för att det inte är aktuellt
- VitD och kalciumbrist med skelettpåverkan → sekundär hyperparatyreoidism och osteoporos
- Trötthet

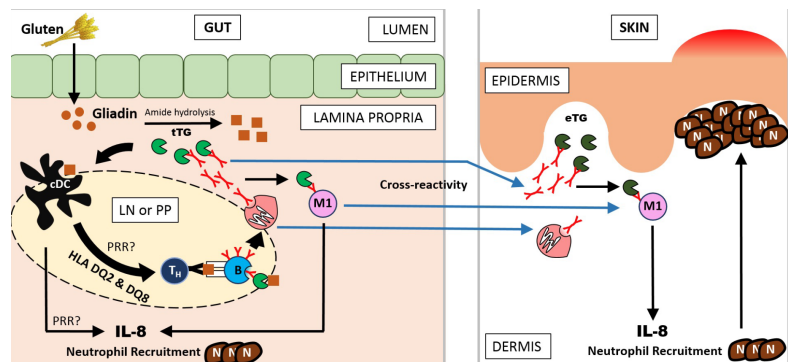
Även andra besvär som inte är kopplade till tarmen kan uppstå, såsom dermatitis herpetiformis. Läs nedan.

## ASSOCIERADE SJUKDOMAR

- Typ-1 diabetes
- Autoimmun tyroideasjd
- Autoimmun leversjd
- Addison
- Sjögren
- Mikroskopisk kolit
- IgA-brist
- Down
- Turner
- Dermatitis herpetiformis

## DERMATITIS HERPETIFORMIS

I huden finns det **transglutaminas** som kan orsaka en korsreaktion med de antikroppar som bildas mot gluten. Det som finns är ej smärtsamma hudutslag, men kliande blåsor på huden. När dessa finns på VC skall man remittera till hud men inkludera transaminas AK för att undersöka möjligheten av samsjuklighet med celiaki. Detta är dock ovanligt men sker ibland.



## PATOFYSIOLOGI

Vid en celiaki sker det en utveckling av antikroppar mot en del av glutenmolekylen, vilket är en 33 aminosyror lång peptid. Egentligen har ingen person enzym för att bryta ned denna, men vid celiaki sker det alltså en T-cellsaktivering som leder till slemhinneinflammation.

## VAD ÄR GLUTEN EGENTLIGEN?

Gluten är ett förrådsprotein i sädesslag. Gluten innehåller :

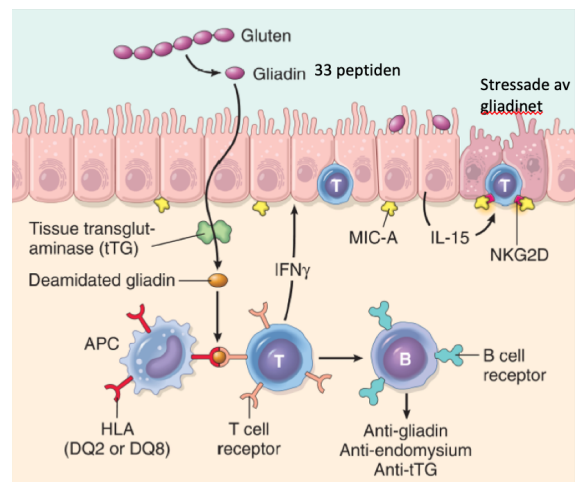
- Alkoholöslig del = **Prolaminer** (prolin + glutamin)

- Prolaminerna ser lite olika ut beroende på vilket sädeslag man tittar på. I vete heter det **gliadin**, ett ord som oftast används som synonym till prolaminer trots att det enbart syftar på vete.
- Prolaminerna i råg och korn är så pass likt gliadin, vilket gör att även dessa aktiverar immunförsvaret.
- Prolaminer finns INTE i havre eller majs → person med celiaki kan äta det.
- Icke-alkohollöslig del = **Gluteniner**

## STEG FÖR STEG

1. Vi äter en god pizza med en redig mjölbaserad botten (**vete**, råg, korn)
  - a. Maten bryts ned och glutenproteiner innehållandes glykoproteinet **gliadin** (prolamin).
  - b. Gliadin innehåller en 33-peptid som inte kan brytas ned (saknar enzymer)
  - c. Peptiden passerar över tarmslemhinnan
  - d. I slemhinnan deamineras 33-peptiden av enzymet **transglutaminas** (TG) och bildar glutaminsyra → blir ännu mer immunogen (lättare för APC att presentera)
2. De **deaminerade glutaminet** är mer negativt och kommer kunna binda kovalent till **transglutaminas** och bilda ett större **komplex**
  - a. Denna deaminerade 33-peptid finns hos alla människor, men efterföljande steg är specifika för celiaki
3. För att utveckla en celiaki måste man ha **HLA-DQ2 eller -DQ8**, då dessa typer av har "lättare" att uppvisa glutamin-TG-komplexet för T-celler → aktivering.

4. **T-celler aktiveras** och bildar cytokiner (IFN- $\gamma$ ) och aktiverar cytotoxiska T-celler → skada på enterocyterna
  - a. Vanligtvis använder Tc-celler sina TCR för att upptäcka vilka celler som är skadade. Men i detta fallet använder de **NKG2D** som upptäcker MIC-A
  - b. **MIC-A** uttrycks på celler som är stressade. Man vet inte varför, men allas enterocyter uttrycker MIC-A vid exponering för gluten. Interaktionen leder till en avdödning för enterocyterna

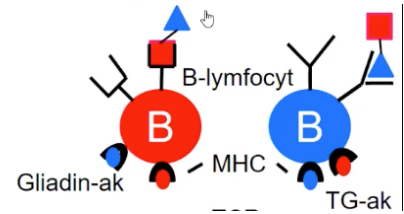


- c. Epitelet bildar även IL-15 som aktiverar cytotoxiska T-celler

## 5. Hur bildas antikropparna?

- a. Th-cellerna reagerar på det uppvisade gliadinet och utvecklar ett svar mot det → aktiveras och kan i sin tur aktivera **B-celler** att bilda antikroppar mot det.
- b. Th-celler kommer däremot aldrig reagera på **transglutaminas** som något farligt, och heller inte visa upp det för B-celler, men ändå bildas antikroppar. Hur då? Jo, gliadinet har bildat komplex med transglutaminas.

- c. **B-lymfocyter** som tagit upp gliadin (kan även ta upp **transglutaminas**) och presenterar detta för Th-cellen kommer kunna aktiveras → bildar **Gliadin-antikroppar**
- d. **B-lymfocyter** med specificitet för **transglutaminas** som tidigare inte aktiverats pga ingen *farosignal* från *T-cellerna*, kommer nu få farosignal pga den uppvisar gliadin → bildar **TG-antikroppar**.



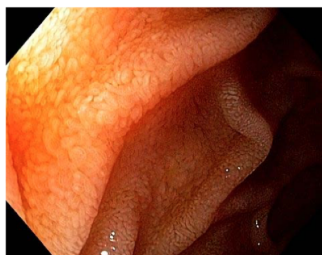
## GASTROSKOPI MED DUODENALBIOPSI

Är transaminas högt nog (mer än 10x förhöjt) fastställer man oftast celiaki, särskilt när det gäller barn, då man vill att de skall slippa genomgå en gastroskopi. För att dock säkerställa diagnos går man vidare med en **gastroskopi med duodenal biopsi**.

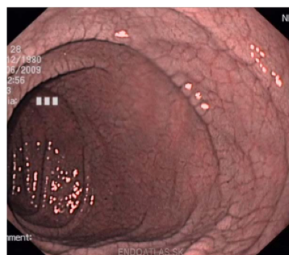
## HISTOLOGI

Redan makroskopiskt kan man se en **villusatrofi**, och minskade **veck**.

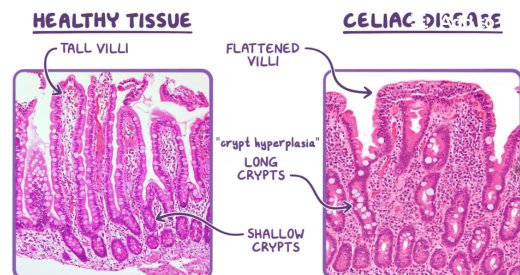
Tittar vi mikroskopiskt ser vi ytterligare villusatrofi, samt **krypthyperplasi**. Detta beror på att villi destrueras av cytotoxiska T-celler och inflammation. För att försöka kompensera och åter bygga upp villis sker en krypthyperplasi → vi ser ett förändrat förhållande mellan villis höjd och kryptornas djup. Vi kan även se lymfocytinfiltrat pga inflammation.



Normal duodenum



Celiaki



## MARSH-KLASSIFIKATION

För att gradera skadan i duodenum nyttjar man marshklassifikationen. Där tittar man på (1) antalet intraepiteliala lymfocyter, (2) krypthyperplasi, (3) villusatrofi.

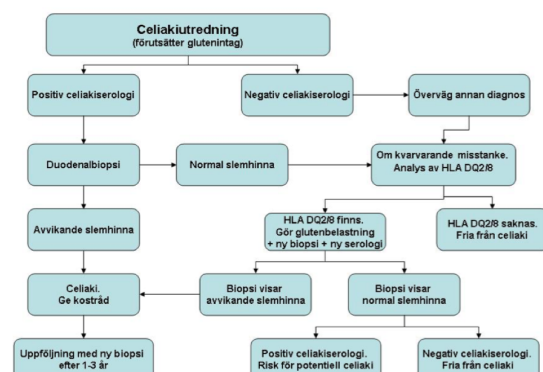
|     | IEL | KRYPTOR    | VILLI          |
|-----|-----|------------|----------------|
| 0   | <25 | Normal     | Normal         |
| I   | >25 | Normal     | Normal         |
| II  | >25 | Hyperplasi | Normal         |
| IIa | >25 | Hyperplasi | Mild atrofi    |
| IIb | >25 | Hyperplasi | Måttlig atrofi |
| IIc | >25 | Hyperplasi | Total atrofi   |

## DIAGNOS

För att ställa diagnos tittar man på;

### 1. Antikroppar mot tTG

- a. Vid strikt glutenfri kost kommer T-lymfocyter ej aktiveras, vilket leder till att inga B-lymfocyter aktiveras → inga antikroppar



- b. Sensitivitet 80% och specificitet 98% → provet fångar upp många, men inte alla. Testar man positivt är dock sannolikheten hög att man har celiaki.
2. **PAD** på duodenal biopsi visar - krypthyperplasi, utslätade villis
3. **HLA-typning** - DQ2 eller DQ8 → dock ger oss detta mer information om att en person INTE har celiaki då 40% av befolkningen har någon av dessa typer.
4. **Symtomatiskt förbättring** - ska bli bättre om man äter glutenfritt.
5. **Läkning**
  - a. Biopsi något år senare skall visa läkt slemhinna.
  - b. Serologi negativ

## REFRAKTÄR CELIAKI

En refraktär celiaki innebär när slemhinnan inte normaliseras inom rimlig tid (slow-responders svarar inom 2-5 år), trots en glutenfri kost (Marsh grad IIIa-c). Detta drabbar ungefär 2-3% av personer med celiaki. Detta sker trots avsaknad av antikroppar → talar för en glutenfri kost.

Det finns två typer av refraktär celiaki:

1. Typ 1 - normala intraepiteliala T-celler uttrycks. Detta kan behandlas med antiinflammatoriska LM
2. Typ 2 - monoklonala T-celler med förlust av CD8 på lymfocyterna (aberranta Tc-celler). Stor risk för utveckling av T-cellslymfom → svårare att behandla.

## CELIAKI-EPIDEMIN

Mellan 1973-2003 såg man en drastisk ökning av 0-2 åringar som drabbades av celiaki. Vad man lärde sig från detta är att introduktion av gluten bör ske i små mängder efter fyra månaders ålder, helst under pågående amning.

## VITAMINBRIST

Nedan kommer ett flertal olika fall följa, för att belysa hur olika typer av vitaminbrister kan uttrycka sig.

## VITAMIN B12-BRIST

*Hasse är 58-årig och projektledare på Manpower. Söker VC pga **trötthet** sedan några år tillbaka, som nu har förvärrats. Han känner sig även **deprimerad**. **Känsln i fötterna har försämrats** och sedan några veckor känns det som att han **”går på kuddar”**. Senaste året har han besvärats av **myrkrypningar** i benen. Undersökningsfynd visar generellt rodnade slemhinnor och nedsatt vibrationssinne i fötterna.*

## DIFFERENTIALDIAGNOSER

- |              |                     |
|--------------|---------------------|
| • Anemi      | • Vitamin B12-brist |
| • Diabetes   | • Hypotyreos        |
| • Depression | • Alkoholberoende   |

## BLODPROVER

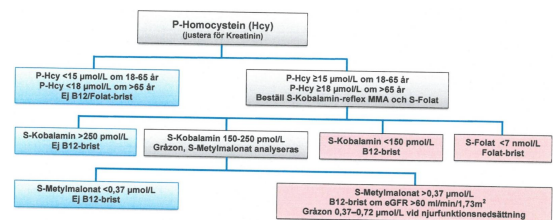
- |      |       |
|------|-------|
| • Hb | • MCV |
|------|-------|

- Glukos
- Homocystein
- TSH (kan ta TSH-reflex)
- PET

Föreläsaren myntade begreppet **Odysseus syndrom** vid förfrågan om att få ta fler blodprover. "Som läkare får du ta hur många blodprov som helst, men det leder i vissa fall till att ofarliga avvikande värden uppmärksammas och utreds vidare → kan gå så långt att en patient opereras för något ofarligt". Han nämnde även **reflexprover**, vilket innebär att ytterligare analyser görs om avvikande värden uppmäts. Exempelvis analyseras T4 endast om TSH avviker.

## UTREDNING AV MISSTÄNKT FOLAT- ELLER KOBALAMINBRIST

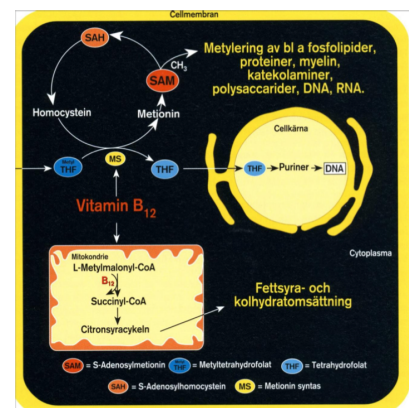
Först tas alltid homocystein, och vid avvikande värde kompletteras det redan tagna provet med kobalamin (och ev. folat). Homocystein är ett funktionellt test som avspeglar hur nivåerna ser ut i cellerna, medan kobalamin och folat är mer kostberoende (har du druckit en vitamindryck precis innan kan det ge falskt bra värden)



Vid ett värde av kobalamin i den så kallade gråzonen (inte brist, men nästan) analyseras till sist även metylmalonat. Vid enbart avvikande homocystein, men övriga tre prover inom referens pekar det mot folatbrist. MMA är en stark markör för B12-brist.

## VÄRT ATT TÄNKA PÅ

- Vid förhöjt homocystein, men normalt S-Folat och S-Kobalamin kan det röra sig om funktionell folatbrist. Detta innebär att patienten har folat, men inte kan använda det. Exempel på sådant tillstånd är vid mutation i metylentetrahydrofolatreduktas, vilket är det begränsande enzymet i folatcykeln → kofaktor till metioninsyntas
- Observera att det är mycket vanligt med kombinerad brist på järn och vitamin B12 eller folat. Vid kombinerad brist kan MCV och MCH vara **normala**.
- MMA blir falskt förhöjt vid nedsatt njurfunktion (GFR < 60).



## FÖRKLARING BAKOM AVVIKANDE HOMOCYSTEIN OCH MMA

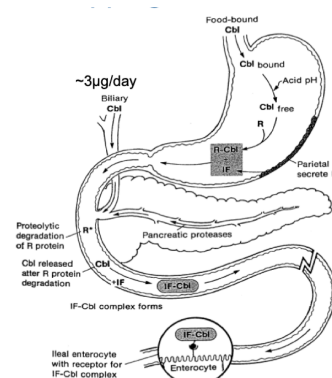
**Homocystein** är en ospecifik markör som ökar vid både folat- och B12-brist.

Vid folatbrist stiger homocystein till följd av det ej kan fortgå i metionincykeln, och vid B12-brist stiger homocystein då B12 är co-faktor till enzymet metioninsyntas (omvandlar homocystein till metionin).

**Metylmalonat (MMA)** är en specifik markör för B12-brist, och ansamlas till följd av att B12 även är co-faktor till det enzym som omvandlar metylmalonyl-CoA till succinyl-CoA. MMA är intermediären uppströms metylmalonyl-CoA.

## FYSIOLOGISKT UPPTAG AV B12

Vitamin B12 hittas främst i animaliska produkter och är vid intagen kost bundet till ett **protein**. I magsäcken släpper B12 sitt protein, och istället binder sig till **haptocorrin** (utsöndrat från spottkörtlar i munnen). B12 klyvs sedan återigen, nu från haptocorrin, i duodenum med hjälp av



pankreatiska enzymer, för att till sist binda till **intrinsic factor**. B12, tillsammans med IF, tas sedan upp i distala ileum.

För att detta upptag ska fungera krävs därför bland annat celler som producerar IF (parietalceller), fungerande utsöndring av pankreasenzymer samt närvaro av distala ileum.

### ORSAKER BAKOM VITAMIN B12-BRIST

- **Intag** - Vegankost, dock ovanligt då dessa personer brukar ha god koll på detta.
- **Ventrikeln**
  - Perniciös anemi - Autoimmun process i ventrikelslemhinnan, där antikroppar riktar sig mot parietalcellernas väte/kalium-antiporters (i 90% av fallen). Detta leder till atrofi i corpus och fundus (ingen saltsyra, IF eller pepsinogen), MEN med bevarad antrumslemhinna → gastrin kan vara högt.
  - *H. pylori* gastrit
  - Resektion
- **Pankreas** - Exokrin pankreasdysfunktion (trypsinbrist)
- **Tunntarm**
  - Celiaki
  - Resektion av distala ileum (Crohns sjukdom)
- **Läkemedel**

### FÖRKLARING BAKOM SYMTOMEN

- Anemin (makrocytär) och slemhinnesymtomen beror på B12s funktion för DNA-syntesen. Erythrocyterna tenderar att bli större, då de fastnar under längre tid i S-fas.
- Orsaken till neurologiska symtom är oklar. Det man vet är dock att det uppstår svullnad av myeliniserade neuron, demyelinisering samt neurondöd.

**OBS!** Folatsubstitution normaliserar blodvärdet vid B12-brist, men INTE nervsymtomen → gör dem värre.

## VITAMIN D-BRIST

Haweeyo är 23 år och bor sedan 4 år tillbaka i Nässjö efter att ha kommit till Sverige från **Somalia**. Vid blodprovstagning på VC tas joniserat calcium (=lågt) samt PTH (=högt). Misstanke om vitamin D-brist uppkommer, varpå man kollar vitamin D i blodet (=lågt). Det konstateras av Haweeyo har vitamin D-brist, som hos barn kallas för **rakit** eller engelska sjukan.

### HUR FÅR VI I OSS D-VITAMIN?

- **Mejeriprodukter** (har ofta tillsatt D-vitamin idag)
- **Via solen** (mer ingående om detta under ERL) - För en person med ljus hy räcker det oftast med att vistas utomhus i 15 min per dag, medan det för en person med mörk hy kan krävas längre tid.



### VILKA REKOMMENDERAS KOSTTILLSKOTT AV D-VITAMIN?

- Alla barn under 2 år
- Barn över 2 år med mörk hudfärg, barn som inte vistas utomhus och barn som inte äter D-vitaminberikade produkter.
- Gravida
- Personer som bär heltäckande klädsel
- Äldre personer som tillbringar lite tid utomhus



**OBS!** Kroppen överkompenserar ALDRIG → en person som både har högt PTH och högt joniserat Ca har aldrig en brist. Misstanke om primär hyperparatyreoidism ska då väckas istället.

## VITAMIN C-BRIST

Astor, 60 år, söker VC pga **blödningar i tandköttet**. Han beskriver även **trötthet** och att **inte orkar** bära lika mycket hö som han tidigare gjort. Vid fördjupad kostanamnes framkommer det att Astor äter en väldigt **ensidig kost**. Regelbundet kokar han 15-20 kg potatis, som han därefter **värmer i mikron** vid behov. Utöver detta dricker han endast kaffe, vatten och på helgen starksprit. I status finner man utslag i huden, lättblödande tandkött och minskning av muskulatur i händerna.

### MISSTANKE OM C-VITAMINBRIST

C-vitamin påträffas i frukt och grönt, och vid ensidig kost är risken stor att man inte får i sig tillräckligt. Bra att känna till är även att vitaminer i mat förstörs vid uppvärmning, vilket gör att Astors potatis tappar mer och mer innehåll desto fler gånger ned värms upp. C-vitaminbrist kallas med annat namn för **skörbjugg**.



### C-VITAMIN I KROPPEN

Närvaro av askorbinsyra (C-vitamin) är väsentligt för hydroxyleringen av två aminosyror (prolin och lysin), vilka i sin tur är väsentliga för kollagenets korsbindning. Brist på askorbinsyra leder därigenom till:

- Nedbrytning av bindväv
- Försämrad sårhäkning

Bägge konsekvenser av frånvaro av askorbinsyra förklarar uppkomsten av det lättblödande tandköttet och petekierna på huden. Dessa patienter kan även få korkskruvshår, vilket beror på att kollagensyntesen i hår är beroende av askorbinsyra.



### BEHANDLING

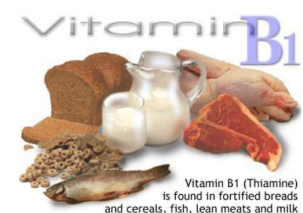
Brustablett med C-vitamin. Vid återbesök två veckor senare såg tungan helt normal ut.

## VITAMIN B1-BRIST

James, 22 år, blev fast i Himalaya i 42 dagar innan en spaningshelikopter upptäckte honom. Han hade då inte ätit någonting dessa dagar, men stillat törsten genom att äta snö. Vid ankomst till sjukhuset vägde han 61 kg (tidigare 80 kg). Blodtrycket var 114/70 mmHg liggandes, men endast 60/52 mmHg ståendes. Både vertikal och horisontell nystagmus föreligger (ögonen slår). James blir inlagd och får intravenös vätska och mat, men blir de närmaste dagarna allt mer förvirrad och får svårt med koordinationen. Hans nystagmus förvärras och det tillkommer en konvergences pares (kan inte kolla i kors).

### KROPPENS BEGRÄNSANDE FAKTOR

Tiamin (vitamin B1) är kroppens begränsande faktor, men en halveringstid på 10-15 dagar. En människa tenderar att kunna överleva 30 dagar utan mat, men med tiamintillskott kan man överleva betydligt längre. James är ett verkligt fall, och den person i världen (vad man vet) som överlevt längst tid utan mat). Äter man en vettig kost till vardags är denna typ av brist närmast omöjlig att få.



### TIAMINETS ROLL I KROPPEN

Tiamin behövs som co-faktor till enzymet pyruvatdehydrogenas, vilket är det enzym som får pyruvat att övergå till acetyl-CoA. Vid tiaminbrist kan kroppen inte driva citronsyracykeln, vilket leder till att kroppen varken kan ta tillvara på energin i glukos eller kroppens fettreserver. Detta tillstånd kallas Beriberi, och är globalt världens vanligaste bristsjukdom (främst i länder med malabsorption).

Tiamin påverkar även axonal fortledning av nervsignaler, vilket är anledningen till att James utvecklar ett flertal neurologiska symtom. I dessa fall kallas tiaminbristen för **Wernicke-Korsakoffs syndrom (WKS)**, vilket är en neuropsykiatrisk rubbning som främst drabbar personer med alkoholberoende i abstinensfas (men i detta fall även James).

### VITAMIN K-BRIST

*Ulla, 56 år, söker akutmottagningen eftersom hon har ett sår i huvudet som **inte slutar blöda**. Såret fick hon i samband med ett fall för två dagar sedan. Hon tyckte inte att det var så mycket att bry sig om, men blev orolig när det inte ville läka. Ulla har sedan tidigare idiopatisk **malabsorption av gallsalter** och behandlas då med **kolestyramin** och vitamin D substitution. Därutöver tar hon inga andra mediciner eller har andra sjukdomar.*

### VARFÖR SVÅRLÄKT?

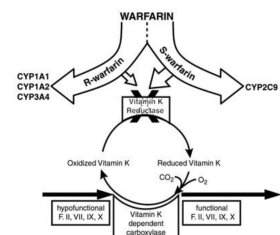
Vid svårigheter med koagulation misstänks brist på vitamin K, där denna misstanke även stärks med tanke på Ullas läkemedel. Kolestyramin binder upp gallsalter i tunntarmen, vilket leder till att dessa utsöndras utan att orsaka gallsyrainducerad diarré. Detta försvårar dock upptaget av de fettlösliga vitaminerna i kroppen, då deras upptag är beroende av gallsyra/-salter. Av dessa fettlösliga vitaminer är vitamin K en av dem.

### BLODPROVER

- Blodstatus u.a.
- APTT högt
- PK-INR högt
- Fibrinogen u.a.

### VITAMIN Ks ROLL I KROPPEN

Vitamin K är ett viktigt substrat vid aktivering av flera koagulationsfaktorer (Carl Silvia 1972). Genom att reducerat vitamin K oxideras, kan flera koagulationsfaktorer aktiveras. Vid avsaknad av vitamin K kan denna cykel ej fortgå, vilket i detta fall leder till att Ulla har för få funktionella koagulationsfaktorer (vilket även fastställdes med ett sådant blodprov) → svårt att koagulera blodet och få ett sår att läka. Det är denna cykel som kan hämmas av läkemedel som Warfarin, som då verkar genom att hämma enzymet vitamin K-reduktas (återbildar oxiderat vitamin K tillbaka till reducerad form).



### GALLSALTERS FUNKTION

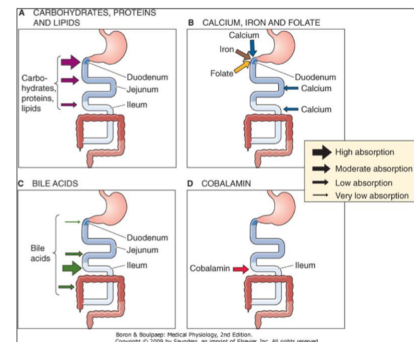
Gallsalter har hydrofobiska och hydrofila egenskaper. Vid kontakt med fett sker en emulgering och det bildas så kallade miceller. Gallsalt Innehållande miceller hjälper lipaser att bryta ned lipider och för dem närmare brushboarder i tarmen vilket leder till absorption. Gallsalter cirkulerar i det enterohepatiska kretsloppet där majoriteten återresorberas i distala ileum och transporteras med porta till levern. Vid behandling med gallsaltsbindande finns risk för brist av de fettlösliga vitaminerna.

## POTENTIELLA BRISTER VID TARMRESEKTION

Lena, 48 år, diagnostiserades med Crohns sjukdom när hon var 23 år gammal och har blivit opererad flera gånger under livet. Hon har sammanlagt tagit bort 105 cm tunntarm och hela colon. Lena har stomi. Hon har inte varit på någon kontroll på flera år eftersom hon mått bra och hon tar inga mediciner regelbundet förutom loperamid för att minska flödet till stomin.

### TÄNKBARA BRISTER?

- **B12** - Absorberas i distala ileum
- **Fettlösliga vitaminer (A, D, E och K)** - Tas upp tillsammans med gallsalter i distala ileum (enterohepatiska kretsloppet). Vitamin E presenteras i blodprovssvaren som alfa-tokoferol
- **Folsyra (B9) och vitamin K** - produceras i normalfallet av bakterier i colon
- **Zink** - absorberas i större delen av tarmen



### UTIFRÅN BLODPROV

Till höger anges Lenas blodprover, där flera brister kan identifieras:

- **Järnbrist** - Trots att ferritin är högt kan järnbrist förekomma. Detta beror på att ferritin är ett akutfasprotein → ökar vid infektion, vilket understöds av ett förhöjt CRP.
- **B12-brist** - Konstateras av lågt MMA
- **Vitamin K** - Misstänks vid förhöjd PK-INR
- **Alfa-tokoferol**
- **Zink** - läs mer nedan

|                       |       |                    |
|-----------------------|-------|--------------------|
| B-Hemoglobin          | 95*   | (117-153 g/L)      |
| B-Ery-MCV             | 84    | (82-98 fL)         |
| B-Ery-MCH             | 29    | (27-33 pg)         |
| B-Ery-MCHC            | 320   | (320-360 g/L)      |
| P-Järn                | 7*    | (9-34 µmol/L)      |
| P-Transferrin         | 2,0   | (1,9-3,3 g/L)      |
| P-Ferritin            | 33    | (13-130 µg/L)      |
| S-Kobalamin           | 200   | (180-700 pmol/L)   |
| fS-Folat              | 8,8   | (7,6-54 nmol/L)    |
| S-Metylmalonat        | 1,2*  | (<0,37 µmol/L)     |
| P-Homocystein         | 27*   | (<15 µmol/L)       |
| S-Calciumjonaktivitet | 1,39* | (1,18-1,34 mmol/L) |
| P-Parathormon (PTH)   | 95*   | (15-65 ng/L)       |
| P-Albumin             | 29*   | (34-45 g/L)        |
| P-Kreatinin           | 37*   | (45-90 µmol/L)     |
| P-CRP                 | 56*   | (<10 mg/L)         |
| P-PK-INR              | 1,4*  | (0,8-1,2)          |
| S-alfa-tokoferol      | 11*   | (14-13 µmol/L)     |
| S-Retinol             | 2,0   | (1,2-2,7 µmol/L)   |
| S-Zink                | 8,2*  | (10-17 µmol/L)     |

### ZINK

Zink är den vanligaste katalytiska metalljonen till enzymer i cellens cytoplasma, vilka bland annat sysslar med metabolism. Zink behövs i fler än 300 enzymer, och påträffas bland annat i kött och skaldjur.

### ZINKBRIST

Zinkbrist påverkar framförallt de mest snabbväxande vävnaderna. En lätt zinkbrist kan orsaka tillväxthämning hos barn, och en svårare kan leda till hypogonadism, infertilitet och massa massa mer.

## KLURIGT CASE

Vilket tillstånd kan orsaka de blodprov som ses i bilden till höger? Svaret är **autoimmun hepatit** eller **nekros i levern**. Levern är det organ där stora mängder av både kobalamin och järn påträffas i.

|                         |      |                  |
|-------------------------|------|------------------|
| S - Kobalamin           | 1040 | (180-700 pmol/L) |
| fS - Folat              | 26   | (7,6-54 nmol/L)  |
| S - Metylmalonat        | 0,22 | (<0,34 µmol/L)   |
| P - Homocystein         | 12   | (<15 µmol/L)     |
| P - Ferritin            | 2120 | 34-275 µg/L      |
| P - Transferrin mättnad | 1,07 | 0,15 - 0,60      |

## NUTRITIONSBEDÖMNING OCH KROPPSSAMMANSÄTTNING

### GRUNDER OCH PRINCIPER FÖR NUTRITIONSBEDÖMNING

När man ska bedöma nutritionsstatus hos en person får man inte bara stirra sig blind på siffror, utan det är massor av saker som spelar in. Nutritionsbedömning är en systematisk process som utgår från 4 steg:

1. **Bedömning** → Samla information → labb-värden, antropometri värden (människokroppens uppmätning), patienthistoria osv
  - Läkemedel, stress, sömn, mellanmål, dricka till maten, sjukdomar
2. **Diagnos** → För att identifiera och specificera vad man behöver jobba med (fenotypiska och etiologiska kriterier)
  - Viktigt att skilja orsak och bidragande faktorer. Orsak är nutritionstillstånd uppstått pga att man slutat äta. Bidragande faktorer är att man nyligen skilt sig och därför inte vill äta.
3. **Behandling/Intervention**
4. **Uppföljning och utvärdering** → Precis som vid annan medicinsk behandling krävs det uppföljning och utvärdering för se om intervention fungerar.

## BEDÖMNING : ABCD

Steg 1 är en nutitionsbedömning, vilket görs med hjälp av ABCD-principen:

**A: Anthropometry** → vikt, längd, BMI

**B: Biochemistry** → analys av blod, urin och andra kroppsvävnader (klämmer i fettet och kollar hur tjockt det är)

**C: Klinisk bedömning** → fysisk undersökning och medicinsk samt psykosocial historia

**D: Diet** → Matvanor, macronutrient, micronutrient

## ANTROPOMETRI

### BMI

Body mass index är ett vanligt och enkelt sätt att bedöma vikt i förhållande till personens längd.

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Kroppsvikt (kg)}}{\text{Längd (m)} \times \text{Längd (m)}}$$

### ÖVERVIKT

59% av män och 48% av kvinnor i utvecklade länder har övervikt eller fetma (ca 20% av fetma). Vad som är extra oroande är att barnfetma också ökar och ligger på 23%. Framförallt i grupper med låg socioekonomisk status är ökningen av barnfetma extra oroande.

#### BMI (kg/m<sup>2</sup>)

|            |               |
|------------|---------------|
| < 18,5     | undervikt     |
| 18,5-24,99 | normalvikt    |
| 25-29,99   | övervikt      |
| 30-34,99   | fetma klass 1 |
| 35-39,99   | fetma klass 2 |
| ≥ 40       | fetma klass 3 |

#### Hälsorisk

|                               |
|-------------------------------|
| låg vid 18,5                  |
| normalrisk                    |
| lätt ökad                     |
| måttligt ökad                 |
| hög, kraftigt ökad            |
| mycket hög, extrem riskökning |

#### Midjemått (cm)

### UNDERSVIKT

Bilden till vänster är den som hittas på nätet och från föreläsningar under k3. Men enligt föreläsaren klassas man som underviktig vid BMI under

| Män   | Kvinnor |
|-------|---------|
| ≥ 94  | ≥ 80    |
| ≥ 102 | ≥ 88    |

#### Risk för fetmarelaterade metabola komplikationer

|                  |
|------------------|
| ökad risk        |
| mycket ökad risk |

20. När man når ålder 70 räknas man som underviktig vid BMI under 22.

Ungefär 2% av Sveriges vuxna har undervikt. Särskilda riskgrupper är personer med ätstörningar, äldre med hemtjänst eller korttidsboende. Undervikt/undernäring är framförallt ett stort problem bland våra äldre.

Globalt är undervikt och undernäring en stor folkhälsoutmaning. Framförallt i samband med kirurgi ses en ökad risk för komplikationer, infektioner, mortalitet och längre vårdtider. Dessutom ser man en ökade psykosomatiska symtom vid undervikt som trötthet och depression.

## HUR BRA ÄR BMI?

BMI är som bäst för unga kvinnor där 70% av variationerna av BMI kan förklaras med fettmassan hos kvinnorna. Hos män stämmer BMI sämre överens med fettmassan. Vad man däremot ser vid jämförelser med fat mass index (FMI) är att BMI fortfarande är ett väldigt bra mått på att bedöma risken för sjukdom.

- + Bra index för att bedöma sjukdomsrisk
- + Bra markör för överflödigt kroppsfett vid höga BMI-värden
- Dåligt index av fettmängd
- Dåligt på vältränade personer
- Säger inte var kroppsfettet sitter (visceralt ellet subkutant)

## SARKOPENI

Sarkopeni definieras som låga nivåer av; muskelstyrka, muskelkvalitet/quantitet och nedsatt fysisk funktion. BMI är dåligt för att fånga upp sarkopeni, då det kan förekomma även vid övervikt och fetma → vikt håller sig stabil men muskelstyrkan försämras. Sarkopeni ökar risken för att dö i förtid, fallolyckor, kardiovaskulära och respiratoriska sjukdomar, samt minskar livskvalitet. Detta är vanligt i den åldrande befolkningen och förväntas öka ytterligare.

## METODER FÖR KROPPSSAMMANSÄTTNING

Man mäter och tar hänsyn till olika många komponenter. Ju fler komponenter, desto närmare sanningen kommer man, men desto mer avancerad teknik krävs.

## TVÅKOMPONENTSMODELLEN

Delar upp kroppsvikten i två komponenter

1. Totalt kroppsfett (TBF)
2. Fettfri kroppsvikt (FFM)
  - 73% är vatten → kallas **hydreringsgraden**

Kan därefter räkna ut den fettfria massan genom att räkna baklänges genom att estimerar hur mycket kroppsvatten man har:

1. **Totalt kroppsvatten / hydreringsgrad (0.73) = FFM.**
2. **Totalt kroppsfett blir därmed = Kroppsvikt - FFM**

## AVANCERADE METODER

- **Densitometri**
  - **Luftförskjutningsplethymografi (Bod pod)**
  - **Undervattensvägning**

Båda baseras på arkimedes princip där kroppens volym och vikt används för att räkna ut beståndsdelar. Kroppsvikt/kroppens volym = Kroppens densitet. Eftersom vi vet fett- och den fettfria massans täthet så kan vi räkna ut de två komponenterna utifrån kroppens densitet.

Nackdelen med metoden är att gamla/sjuka kan ha svårt att genomföra detta, samt att motivera barn att sitta i ett trångt utrymme är inte heller det lättaste.



- **Dual X-ray absorptiometry (DEXA)**

- Röntgenmetod som mest används för att mäta bentäthet. Har på senaste modifierats så den kan användas för att räkna om till fett och fettfri massa. Detta är ett bra alternativ!
- **Magnetresonanstomografi (MR) och CT**

## ENKLARE METODER

- **Bioimpedans**
  - Motståndet mot en elektrisk ström är högre i fett än i fettfri vävnad. Lätt för patienten att genomföra och ej invasiv. Baseras på antaganden om kroppens konstitution som inte gäller för alla individer. Var kritiskt mot dessa värden.
- **Antropometrisk mätmetoder**
  - **Kaliper** → Tjockleken på underhudsfettet är proportionellt till mängden totalt kroppsfett. Enkel och billig, men stor variation mellan olika undersökare.
  - **Sagittal bukdiameter** → Mäter höjden på magen när man ligger ned. Används inte så mycket.
  - **Midjeomfång** → Ett kriterium vid metabolt syndrom! Ger indikation om mängden bukfett.
  - **BMI**

## DIET (REP FRÅN K1)

Kostdata (Diet i ABCD) kan samlas in via...

1. Vägd kostregistrering
2. "Kom ihåg vad du ätit under 24h"
3. Matfrekvensformulär

...och kostdatan måste sättas i relation till de andra faktorerna i ABC. Ex säger en person att den äter 1200 kcal per dag men är viktstabil, så är något väldigt konstigt. Näringsintaget sätts i relation till behovet → makronutrient (protein, kolhydrat, fett), mikronutrient (vitaminer och mineraler), kostmönster, energibehov osv.

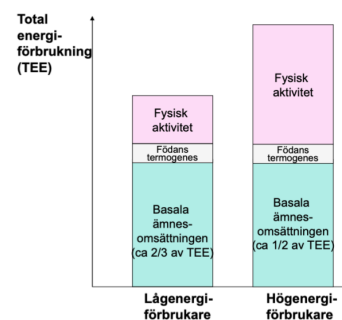
## ENERGIBEHOV

Den basala ämnesomsättningen, **BMR**, kan beräknas genom BMR-tal (tas från tabeller som utgår från kön och ålder) → finns tabeller.

$$BMR\text{-tal} \times vikt + konstant (tabell) = BMR$$

Utöver det har födan en viss **termogenes**, dvs energi som går åt att tillgodose sig energin. Utifrån det multipliceras det med **PAL-värdet** som är en skattning av den fysiska aktiviteten → sängbunden har PAL 1.1-1.2, aktiv och tränar hårt har PAL 2.0-2.4.

$$TEE = BMR \times PAL$$



## ENERGIENHETER

1 kcal = 4.2 kJ

## REKOMMENDATIONER FÖR MAKRONUTRIENTER

- Fett → 25-40E%
- Kolhydrater → 45-60E%
- Kostfiber → 25-35 g/dag
- Protein 10-20 E%

| ÖKA                    | BYT UT                                         | BEGRÄNSA                                        |
|------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Grönskar<br>Baljväxter | Spannmåls-<br>produkter av<br>vitt/siktat mjöl | Charkprodukter<br>Rött kött                     |
| Frukt och bär          | Smör, smör-<br>baserade<br>matfetter           | Drycker och<br>livsmedel med<br>tillsatt socker |
| Fisk och skaldjur      | Feta mejeri-<br>produkter                      | Salt                                            |
| Nötter och frön        | Magra mejeri-<br>produkter                     | Alkohol                                         |



Det är dock svårt att ge konkreta råd utifrån dessa rekommendationer → ger livsmedelsbaserade kostråd istället, se bild. Kostråden får du räkna ut själv → men tänk nyckelhålsmärkt :D

## REKOMMENDATIONER FÖR MIKRONUTRIENTER

Det livsmedelsverket rekommenderar skall täcka 98% av populationen, genom att sätta rekommendationen 2 SD över det genomsnittliga behovet. Detta leder till att en stor andel av befolkningen inte behöver så mycket.

- Generellt kan folat, B12 och vitamin D brista hos svenskar, men rent krasst är vitaminbrister inget stort problem i Sverige.

## SCREENINGINSTRUMENT

I steg ett av nutritionsbedömningar finns screeninginstrument som gör att fler än dietister skall kunna göra en snabb bedömning. Vid uppföljning är det viktigt att använda samma standardiserade instrument (finns nämligen fler) för att kunna följa utveckling.

Vid förekomst av en eller flera faktorer genomförs vidare utredning och bedömning → Går vidare med ABCD.

- Ofrivillig vikt förlust - oavsett tidsförlopp och omfattning
- Ätsvårigheter - aptitlöshet, illamående, tugg eller sväljbesvär
- Undervikt - BMI under 20 (eller 22 vid äldre över 70)

För att sedan diagnostisera undernäring använder man **fenotypiska**

**kriterier** → ofrivillig vikt förlust, lågt BMI, låg muskelmassa. Samt

**etiologiska kriterier** → minskad näringsintag, digestion, absorption, inflammation eller sjukdoms påverkan (cancer ex). Krävs att man uppfyller ett av varje.

## TAKE-HOME MESSAGE

- Både under och övernäring är globala folkhälsoproblem
- BMI är en ganska dålig markör för kroppsfetthalt, men ganska bra för att uppskatta sjukdomsrisk
- I kliniskt arbete är vägning och BMI bra. Inom hälso- och sjukvården vägs patienter för lite!
- Screeninginstrument är ett bra stöd för nutritionsbedömning

## FETMA

Fetma har en starkt genetisk komponent. Hur stor den komponenten är varierar kraftigt mellan studier, men minst 50% är vanligt förekommande.

- Vanligt förekommande genvariant → FTO, kan dock enbart förklara 1% av variationen i BMI
- Föräldrars BMI är en mycket bättre markör för risk för fetma än tillgängliga gentester.

### Hur behandlas det?

Det är svårbehandlat och krävs en beteendeförändring för långsiktigt resultat. Fetmakirurgi är effektiv lösning för de patienter som uppnått en väldigt hög vikt → men inte en lösning för alla → bör arbeta förebyggande för att man inte skall komma dit.

**Varför är det svårt att gå ned i vikt?** Det är vanligt att det är svårt att bibehålla vikten efter en vikttnedgång. Det kan till exempel bero på att det tar lång tid att etablera beteendeförändringar såsom till exempel att äta hälsosammare och att träna. Innan de nya vanorna har etablerats på riktigt är det lätt att falla tillbaka i gamla mönster. En annan orsak kan vara att metabolismen i vila anpassar sig till att man ätit mindre tidigare och

således är lägre än den borde vara utifrån kroppsvikten. Andra tänkbara förklaringar kan vara att det är vanligt att kompensera till exempel ett träningspass med att vara mindre aktiv resten av dagen, lägre basalomsättning på grund av förlorad fettfri massa samt adaption av den fysiska aktiviteten, d.v.s. att man rör sig mindre.

Lipostat teorin är också relevant i sammanhanget som tas upp under *Hunger och Mättnad*.

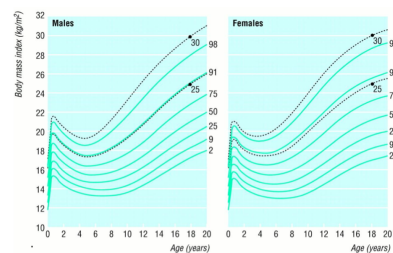
## ÖVERVIKT OCH FETMA BÖRJAR I BARNDOMEN

### BMI

BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) beräknas som **kroppsvikt / längd x längd**. WHO har gjort en klassifikation av övervikt/fetma hos vuxna utifrån BMI, vilken kan ses i bilden till höger. Viktigt att ha i åtanke är att dessa värden INTE kan appliceras på barn.

| Classification  | BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) |
|-----------------|-------------------------|
| Underweight     | < 18.50                 |
| Normal weight   | 18.50-24.99             |
| Overweight      | ≥ 25.00                 |
| Obese class I   | 30.00-34.99             |
| Obese class II  | 35.00-39.99             |
| Obese class III | ≥40                     |

För barn gäller istället tillväxtkurvor, då barn normalt ska pendla upp och ned vad gäller BMI. De första levnadsåren samlar barn på sig massvis med fett (i förhållande till längdtillväxt), för att sedan mellan 4-6 års ålder växa mer på längden än "viktmässigt" → barn som är 4-6 år "ska" vara smala under normala förhållanden. Denna dipp i BMI, vilken även kan ses i kurvorna till höger kallas för **adiposable rebound**.



Prevalensen för obesitas bland barn ökar kraftigt, där ungefär 20% i dagsläget är överviktiga och 10% obesa. Tendensen är även att prevalensen ökar med åldern.

## PATOGENES BAKOM ÖVERVIKT I BARNDOMEN

### RISKFAKTORER

- Genetik och föräldrarnas BMI
- Epigenetik - svält under fosterlivet och snabb tillväxt tidigt i livet (catch-up)
- Mat - portionsstorlek samt andelen fett och kolhydrater
- Fysisk aktivitet

### SJUKDOMSTILLSTÅND

#### PRADER WILLIS SYNDROM

Den vanligaste **monogena** sjukdomen till obesitas hos barn är Prader Willis syndrom. I dessa fall ökar barnen rejält i BMI, vilket följaktligen leder till svårigheter att använda dess muskulatur → floppy babies. Vid 3-4 års ålder, då normala barn genomgår adiposable rebound, ökar dessa barn istället drastiskt i vikt → överstiger kurvan för fetma direkt.



#### HYPOTHALAMUSSKADA

Vid skada på hypothalamus kan mättnadscentrum påverkas, såsom leptinsignaleringen vid skada på dess receptorer. Detta kan leda till att barnens förmåga att reglera matintag försvinner → kan öka flera standardkurvor bara över en sommar.

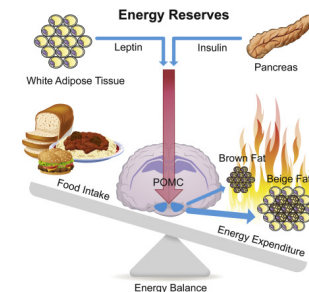
#### POLYGEN ÄRFTLIGHET

De finns många gener som ökar risken att drabbas av obesitas, vid en ohälsosam livsstil.

## FETTVÄVENS ROLL

Fettväven är ett aktivt endokrint och immunologisk organ, som är sprängfyllt med olika typer av hormoner. Aptitregleringen påverkas bland annat av fettväven, genom hormonet **leptin**. Vid låga nivåer av leptin förstår kroppen att det råder energibrist → ökad aptit, medan den vid höga nivåer minskar aptit och istället gynnar fettförbränning.

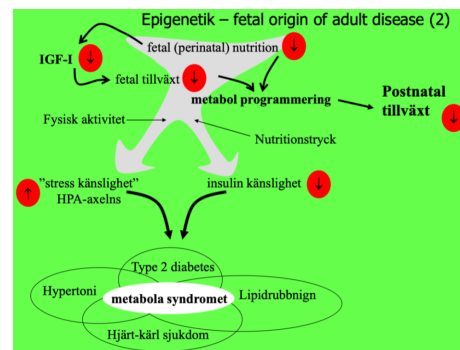
Leptin binder i hjärnan in till dess leptinreceptorer (OBRb), vilka vid samtidig stimuli av insulin uppreglerar bildningen av **POMC**. POMC är ett prohormon till många hormoner som ACTH och endorfiner ex. ACTH utsöndringen resulterar i ökad utsöndring av ACTH, som följaktligen resulterar i ökat kortisol → **ökad lipolys**. Ökad produktion av POMC resulterar även i ökad utsöndring av alfa-MSH, vilket i sin tur leder till mer melaninproduktion. I sällsynta fall kan obesa patienter se solbrända ut, till följd av den massiva uppregleringen av POMC.



Det är skillnad på övervikt och obesitas, då vissa personer generellt har få fettceller men stora fettceller (hypertrofi) medan andra har fler och mindre (hyperplasi). De med få fettceller löper högre risk att drabbas av komplikationer till följd av deras obesitas, då överfyllda fettceller kan orsaka inflammation. Detta gör dem genom att utsöndra faktorer i systemkretsloppet som lockar till sig inflammatoriska celler.

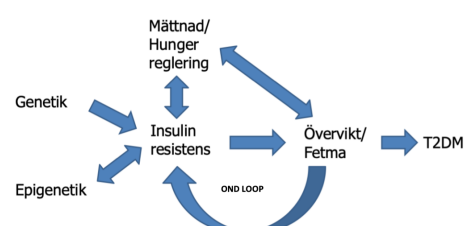
## EPIGENETIK

Barn som föds efter svält har bättre förutsättningar att klara sig i en värld där det periodvis råder svält, vilket beror på att dessa barn i mammas mage epigenetiskt utvecklat en insulinresistens samt att IGF-1 har en lägre setpoint → ska aktiveras vid mindre mängder näring för att vara anpassad efter svält. Dessa barn är ofta små vid födseln, och kategoriseras som SGA (Small for Gestational Age). Insulinresistensen leder till att dessa barn, vid varje mål mat de äter, kommer att behöva utsöndra mer insulin för att kunna ta tillvara på energin. Den avgörande effekten är dock att höga insulinvärden leder till ett anabolt tillstånd, med minskad lipolys och ökad lipogenes, vilket gör att dessa barn blir bättre på att lagra fett i kroppen.



När det gäller längdtillväxt behövs insulin närvarande för att GH ska kunna stimulera till ökad produktionen av IGF-1 i dess målceller. Insulin reglerar således GH-receptorns signalering in i målcellen, vilket då även innebär att insulin reglerar IGF-1. Vid insulinresistens är insulinets effekt minskad på glukosmetabolismen, vilket kroppen försöker kompensera genom att producera ännu mer insulin för att hålla blodglukosnivån i homeostas. Insulinresistensen förändrar dock inte insulinets effekt på GH-receptorn → produktionen av IGF-1 skjuter primärt i höjden, vilken med tiden sedan återgår till normal då IGF-1 utövar negativ feedbacken på GH-utsöndring. IGF1-receptorn blir extremt känslig vid så höga nivåer av insulin som utsöndras. Det behövs endast små toppar av GH för att slå på produktionen av IGF1. Detta stimulerar anabola processer.

Om barnet, som under svält, sedan istället växer upp i ett samhälle med obegränsad tillgång till mat och, utan perioder av svält blir de epigenetiska förändringarna under fostertiden istället en metabol belastning. Detta beror på att insulinutsöndringen vid minsta lilla intag av föda skjuter i höjden, vilket generellt gör det



svårare för barnet att göra av med fett. Efter födseln hämtar vissa SGA-barn ikapp de normala standardkurvorna i både i vikt och längd, vilket kallas för catch-up tillväxt. Skulle det dock råda frånvaro av fysisk aktivitet under barnets uppväxt, ökar risken för att någon gång under livet utveckla det metabola syndromet. Att barn som föds med låg födelsevikt löper högre risk att drabbas av det metabola syndromet senare i livet kallas för **Barkers hypotes**.

Dessa barn, som föds med insulinresistens, tenderar även att ha en låg set point för IGF-1 (resulterar i försämrade postnatal tillväxt) samt ökad stresskänslighet. Vid minsta lilla stress aktiveras HPA-axeln, vilket resulterar i ökad kortisolfrisättning → ökar risken för viktuppgång (orsakar ännu mer insulinresistens samt lipolys ex).

## VAD KAN MAN GÖRA?

*“Hellre träna mer, än att äta mindre”*

Det bästa man kan göra om man vill gå ned i vikt är att **träna** mer, och det är viktigt att komma igång med fysisk träning tidigt i livet då det blir svårare med åren. Fysisk aktivitet minskar insulinresistens, och gör detta genom att stimulera andra mekanismer i kroppen som har motsatta effekter mot insulinet. Nedan nämns tre primära effekter:

- Ökad frisättning av hormoner (adrenalin och tillväxthormon) som ökar lipolys. Behövs bränsle till den aktivitet som utförs.
- Ökad fibrinolytisk aktivitet (enzymatisk upplösning av blodkoagel → minskad risk för tromber), där tPA (aktiverar plasmin) ökar medan PAI-1 (hämmar tPA) och fibrinogen minskar.
- Inflammation minskar → CRP minskar

Fysisk träning påverkar även glukosupptaget till musklerna, via ökat uttryck av GLUT4 som INTE påverkas av insulinsignaleringen. Vid muskulär rörelse stimuleras mekanoreceptorer, vilka i sin tur ser till att glukosupptaget i musklerna ökar utan insulinet → ökad insulinkänslighet.

## BEHANDLING OCH PREVENTION AV FETMA HOS BARN

Desto tidigare man börjar behandla fetma, desto större effekt har behandling → vänta inte med att behandla. Behandling av fetma hos barn utgörs av:

- Bra mat och fysisk aktivitet → det absolut viktigaste och hörnstenarna i behandlingen
- Barn ska INTE banta! Utnyttja deras längdtillväxt och låt dem “växa i sin vikt”
- Viktigt med en involverad familj → stort föräldransvar. 25% av all energi dagens barn får i sig är via godis, läsk, glass osv.



Det är minst lika viktigt med preventiva interventioner, för att undvika övervikt och fetma under sin livsstil. 70% av vuxna med fetma hade ej fetma som barn. De bästa preventiva åtgärderna är, likt vid behandling, främjande av både fysisk aktivitet och hälsosam kost. Evidensen tyder även på att de har som bäst slagkraft som skolbaserade interventioner.

## UTMANINGAR VID BEHANDLING

Att tala om övervikt och fetma kan för många vara ett känsligt ämne, och många upplever det därför svårt att ta upp ämnet med barnets föräldrar. Föräldrar är i sin tur generellt dåliga på att se att deras barn är överviktigt. En metaanalys såg att 67,5% av föräldrar till barn underskattade deras viktstatus.

## HUNGER OCH MÄTNAD

Vid reglering av hunger och mättnad använder hjärnan information både för att korttidsreglering samt långtids reglera matintaget. Vi kommer att utgå från tre frågor, varav de två första i högre grad reglerar korttidsaspekten av hunger och mättnad.

1. **Finns det mat i GI-apparaten** -> viktigaste faktorn för normal måltid kontroll
  - Kaloriinnehåll
  - Volym
2. **Finns tillgänglig energi i blod/vävnad** → Framförallt viktigt vid långvarig fasta
  - Insulin (avspeglar socker)
  - Glukos och fettsyror i blod → framförallt varning vid lågt
3. **Finns det energi i våra fettdepåer?** → Långtidsreglering.
  - Finns fett att tillgå kommer inte hunger att stimuleras i samma utsträckning.

## KORTTIDSREGLERING

Korttidsreglering utgår ifrån detektion av makronutrierter samt distension av tryck/beröring som signalerar direkt via vagusnerven. Nutrienterna känner enteroendokriner celler av.

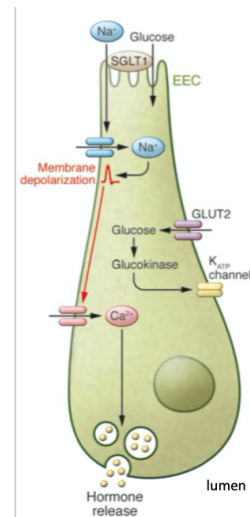
### ENTEROENDOKRINA CELLER

*Finns det mat i GI-kanalen?*

Den viktigaste celltypen för detektion av näringsämnen är de enteroendokrincellerna som vi hittar i magsäcken. EEC har molekylära detektorer för olika näringsämnen. När de nås av respektive ligand kommer det ske en depolarisering av celler som leder till frisättning av peptider basalt till cirkulationen. Peptiderna kan verka på **(1) vagus-terminaler** synaptiskt (via glutamat) samt **(2) direkt på hjärnan** via cirkulationen (hjärnstammen och hypothalamus).

**Vilka detektor molekyler finns då?**

- Glukos detekteras genom:
  - SGLT anses vara den viktigaste som tar in glukos och natrium genom symport vilket leder till depolarisation → kalcium förs in → peptider frisätts
  - GLUT2
- Aminosyror är lite mer oklart men finns kandidater
- Fettsyror
  - FFARs ex.

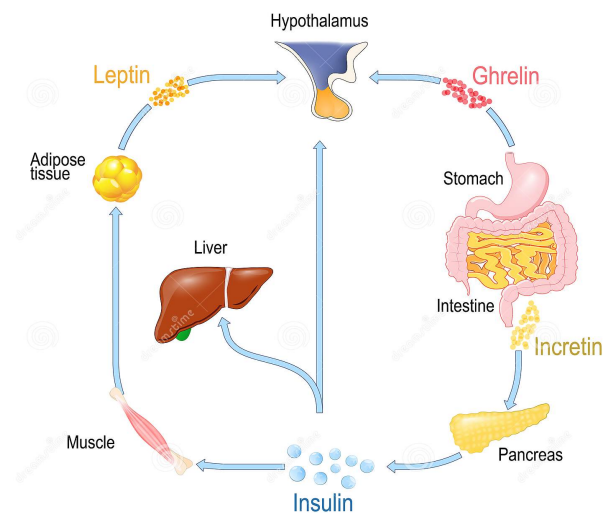


De enteroendokrina cellerna reglerar inte enbart aptit genom sina peptidhormoner som vi återkommer till. **Lokalt** kommer dessa hormoner även påverka; Blodflöde, peristaltik, upptag, immunsystem osv. Dessutom kan de **styra reflexer** via IPAN som kontakter sympatiska ganglier som kan styra ventrikeltömning i andra delar av tarmen. Utöver det har de en **long range signalering** som kan aktivera ex betaceller som frisätter insulin.

### PEPTIDHORMONER

Peptidhormoner som styr **mättnad** och har gemensamt att de aktiveras vid ökat födointag;

- **CCK**
  - Vid stor mängd fett aktiveras I-cellerna i duodenum vilket kommer att hämma ventrikeltömning
  - Stimulerar frisättning och bildning av galla och pankreassaft
  - Aptithämmande genom vagusaferenter, hjärnstam samt indirekt genom ventrikeltömningsbromsen som leder till att vi får en ökad närvaro av näring i ventrikeln → ökad distension → mättnads givande signal
- **PYY**
  - Peptid från L-celler i tunntarm och colon
  - Ileal brake (hämmar ventrikeltömning) genom effekt på (IPANS) → återkopplar signaler från Auerbachs plexa direkt till sympatiska ganglier.
- **GLP-1**
  - Peptid från L-celler i tunntarm och colon
  - Väldigt lik PYY utöver att det är en **incretin** → ökad insulinfrisättning som svar på glukos.
  - Hämmar ventrikeltömning, verkar i hypothalamus och vagusaferenter
  - bryts ned av DPP4 (aktuellt vid diabetes LM)
- **(Leptin, återkommer under långtidsreglering)**



Hunger styrs av

- **Ghrelin**
  - Peptidhormon som frisätts av P/D1 celler i fundus.
  - Är GH-frisättande varvid namnet kommer ifrån
  - Ökar vid fasta (brist på nutrient tillgång i övre tunntarm) och ökar därmed aptiten.
  - Verkar endokrint på olika delar av hjärnan (hjärnstam, hypothalamus och belöningssystem)

Dessa peptidhormoner kan även bildas från neuroner i hjärnan.

## ENERGI I BLOD/VÄVNAD

*Finns det tillgänglig energi i blod och vävnad?*

Sist men inte minst (jo faktiskt minst) kommer signaleringen om vi har näring i blod och vävnad. denna väg kan intuitivt kännas mest relevant, men problemet är att vi behöver äta i förebyggande syfte, inte när vi redan har slut på energi. Därmed är denna väg mest aktuell vid lång fasta eller patologiska tillstånd.

Insulin frisätts av betaceller vid högt blodglukos och hämmar aptiten genom att verka direkt på hypothalamus då den passerar blod-hjärnbarriären och binder in till insulinreceptorer.

Även glukos kan detekteras av levern och hjärnan (levern detekterar även fettsyror). Detta är inte viktigt för vardaglig aptitreglering.



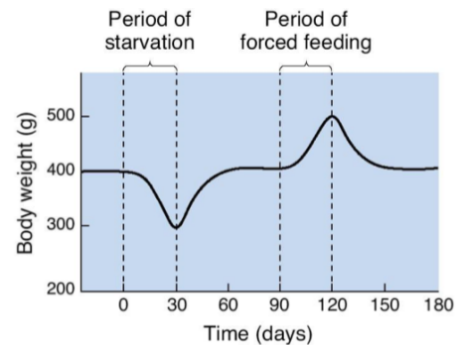
## LÅNGTIDSREGLERING

### *Finns det energi i våra fettdepåer?*

Den långsiktiga energibalansen måste skötas ganska exakt då redan 10g extra energi per dag, varje dag i ett år skulle ge upphov till stor viktiguppång vilket vi oftast inte gör. Men hur regleras detta så vi kan finmodulera vår aptit och metabolism?

Rent krasst kan man tänka att har vi ett system som är mättnadsdrivande har vi också ett system som ökar metabolismen så vi förbränner mer. Här kommer **lipostat-teorin** in i bilden. Fettreserverna i kroppen fungerar nämligen som återkoppling om näringstillståndet i kroppen.

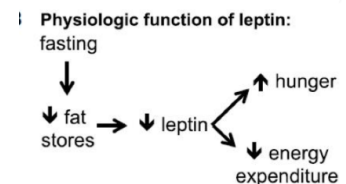
- Detta kan ses om man svälter ett djur kommer det gå ned i vikt, när den sedan får äta ohämmat kommer man kompensatoriskt äta mer tills man når ursprunglig vikt igen, varvid djuret avstannar. Även vid tvångsmatning av djur kommer de efter upphävd reglering att äta mindre och återgå till normalvikt.



Kroppen har alltså en slags setpoint → vi kan inte helt bestämma sin egen vikt.

## LEPTIN

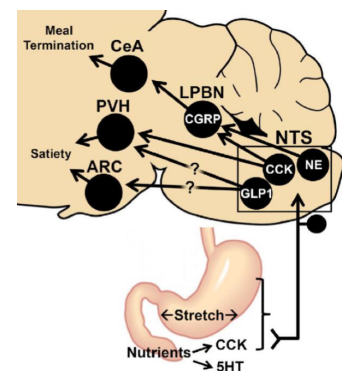
Vad för hormon är det som reglerar lipostaten då? Inget mindre än nyckelmolekylen leptin. Leptin är ett hormon som frisätts från våra adipocyter och reglerar vår kroppsvikt genom att minska aptiten och öka energiförbrukningen. Leptin frisätts i proportion till hur mycket fett vi har.



## HJÄRNANS KOMPONENT I REGLERINGEN

De mest relevanta områdena när det kommer till mättnad och hunger styrning är hjärnstammen och hypothalamus. Hypothalamus är viktigt framförallt vid långtids kontrollen. Detta kan visas med att djur utan hypothalamus fortfarande kan reglera måltids storlek.

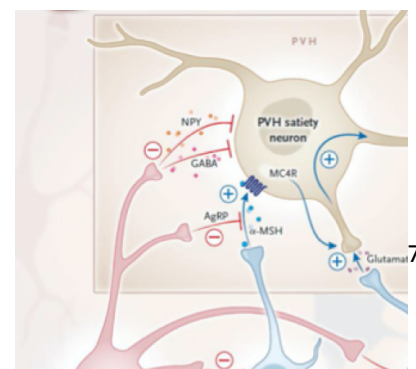
Mer specifikt i hjärnstammen går signalerna via vagus afferenterna, samt peptidhormonerna till nucleus tractus solitarius. Genom att nyttja samma peptider skickas signalen vidare till relevanta områden i hjärnan som laterala parabrachialis kärnan samt hypothalamus.



## HYPOTHALAMUS

Tittar vi närmare på de hypothalamiska mekanismerna som styr aptit både kortsiktigt men framförallt långsiktigt hittar vi två viktiga kärnor (finns fler men inget vi bör grota ned oss i)

1. **Nucleus arcuatus:** hunger och mättnadsneuroner
2. **Paraventriculära hypothalamus (PVH):** mättnadsneuroner



**Nucleus arcuatus** har två viktiga nervcells populationer

1. **Hungerdrivande neuron** som utsöndrar peptiden **AgRP**. Dessa frisätter NPY som binder in till PVH och *hämmar* dess mättnadsdrivande signaler. Dessutom hämmar AgRP POMC neuronerna.
2. **POMC neuron, mättnadsdrivande**, som i motsatt till AgRP neuronerna utsöndrar alfa-MSH som aktiverar PVH som driver mättnad framåt

Dessa celler har receptorer vars ligand är leptin → leder till minskad aktivitet i AgRP och ökad i POMC. Dessutom nås de av input från cirkulerande peptider och neuronalt inflöde från hjärnstammen/vagus.

## GRACITOSTAT

Benens skelett återkopplar om kroppsvikt till hjärnan genom oklara mekanismer. Men har sett hos djur att sätts en vikt på dem kommer aptiten att minska. Tros ha med osteocyterna att göra.

## FETMA

Ovan har vi gått igenom hur det fungerar i normaltillstånd. Men vad sker när människan blir obesa? Perifert får vi en insulinresistens, och liknande mekanismer ses även i hjärnan där en **insulin och leptin-resistens i CNS** utvecklas. Resistens utvecklas också mot andra återkopplingssystem som mot **glukos och tarm peptider**. Dessutom faller i **ghrelin** inte efter måltid vilket gör att man fortsatt känner sig hungrig. Man tror dessutom att **låggradig inflammation i fettväv och hypothalamus** ställer till det genom olika budskap som skickas till hjärnan. Det är alltså en kombination av perifera och centrala mekanismer.

## APTIT BORTOM HOMEOSTAS OCH INTEROCEPTION

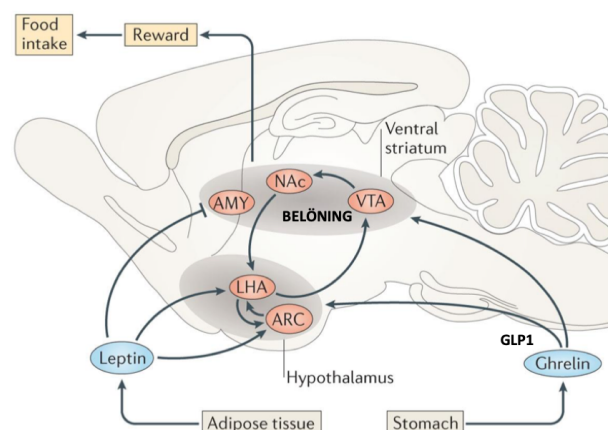
Utöver homeostas och interoception så finns många andra faktorer som påverkar aptiten sås som vanor, smak, lukt, konsistens, variation - äter mer vid större variation, cirkadisk rytm - kan vakna vid byta av tidszon mitt i natten och vara hungrig, kultur, social kontakt.

## HOMEOSTAS, BELÖNING OCH NJUTNING

Hunger kan delas upp i två komponenter

1. **Homeostas** → intern push som driver oss till att äta vid låg energi (det vi gått igenom ovan). Vad som smakar gott när vi är hungriga.
2. **Belöning** → extern pull som drar oss till att äta något ex chokladboll, drivs av sug och inte hunger. Drar igången belönings mekanism. I slutet på måltiden tar detta över → äter för att det är gott, inte pga hunger. Detta är kopplat till det dopaminerga systemet.
  - **Smak-systemet** är kopplat till belöningssystemet → sött kopplar direkt till belöning. Beskt till andra system.
  - **Hypothalamus** och **peptidhormoner** från tarmen påverkar också det dopaminerga belöningssystemet.
  - Aktivitet i **vagala afferenter** bidrar till belöning.

Så egentligen, samma faktorer, dvs vagala afferenter och peptidhormoner, kan också stimulera belöningssystemet.



Dessa korrelerar mycket då, som vi alla vet, att hunger är den bästa kryddan och gör ätandet mer motiverande.

### FOOD ADDICTION?

Vissa upplever mat, och då framförallt socker, som drog likt, vilket inte är så konstigt då det aktiverar det dopaminerga systemet. Skillnaden mellan droger och socker dock är att socker är fysiologiskt → finns feedbacksystem som inte finns hos artificiella droger gör. I få fall kan socker ge upphov till ett beroende likt beteende, men det är inte svartvitt.

### AKUT APTITLÖSHET OCH AVERSION

Det finns speciella kretsar för aptitlöshet och aversion. Tillåt oss föreställa en magsjuka → aptiten inte på topp. Den vagala aktiveringen som sker i mag-tarmsystemet kommer att koppla till nucleus parabrachialis som vidare aktiverar amygdala → förlorad aptit.

Amygdala tros även ha med betingning att göra, vilket gör att en smakaversion kan kopplas hit → kan veckor efter magsjukan fortfarande inte äta det som gjorde en illamående från första början.

## SAMMANFATTNING

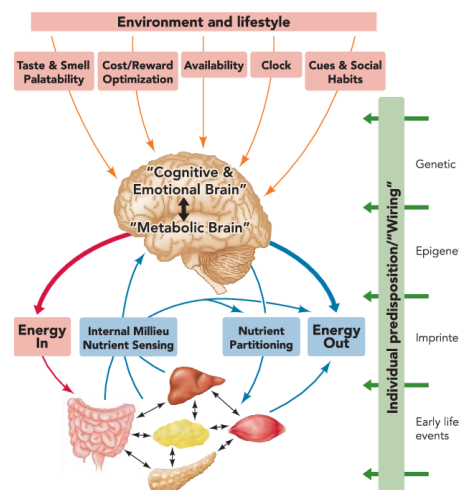
Vid mättnad/överskott kommer vi alltså ha;

- Höga nivåer av CCK, GLP-1, PYY
- Leptin
- Neuronal aktivitet i n. vagus → både genom peptidhormon signalering och distension
- Aktivitet i POMC neuronerna i arcuatus
- Aktivitet i mättnadneuronerna i PVH och N. parabrachialis
- Låga nivåer ghrelin
- Låg aktivitet i AgRP-neuronerna

Vid fetma slutar återkopplingen att fungera vilket leder till att personen i fråga har en sämre förmåga att uppleva mättnad.

Sammanfattningsvis är hunger och mättnad ett komplext system som regleras genom homeostas, motivation och kognition.

1. **Homeostas** - Hypothalamus, hjärnstan → genom peptider, vagus, leptin
2. **Motivation** - Limbiska systemet → belöning via \_\_\_ eller aversion via amygdala
3. **Kognition/medvetande** i cortex som kan vara en slutgiltiga domen huruvida vi äter eller inte. Har vi ett mål med vikten? Vad är hälsosamt? Det är ju ändå Onsdag?



## BRAIN-GUT-MICROBIOTA AXEL OCH VISCERALA SMÄRTMEKANISMER

Inom medicin har man brutit ned kroppen i olika system/organ för att förstå dess mekanismer och patofysiologi bättre. Vad man däremot slutade göra var att se kroppen som en helhet. Inom dagens forskning är detta ett väldigt hett område, att försöka koppla samman olika organsystem med varandra igen. En del av detta är brain-gut-axeln som har visat sig ha stor betydelse för funktionella mag-tarmsjukdomar, såsom IBS.

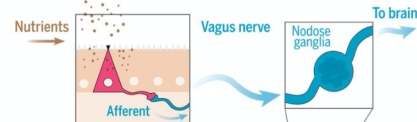
## BAKGRUND

Under ENS gås det igenom hur ENS är sammankopplat till CNS, både via sympatikus och parasympatikus.

## BRAIN-GUT-MICROBIOME AXIS

BGM axeln har tre primära vägar för kommunikation

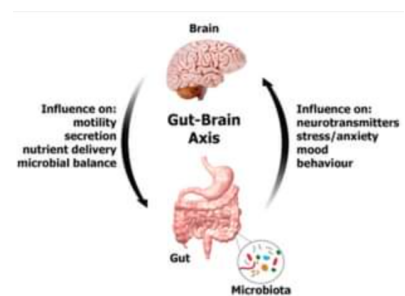
1. **Immunologisk pathway** - cytokiner från magtarm utsöndras i cirkulation och påverkar hjärnfunktion
2. **Endokrina faktorer** - HPA-axeln är den primära stressaxeln. Kortisol kan supprimera vårt immunförsvar samt ha direkta effekter på GI-kanalen genom;
  - a. Förändrad digestion samt transit time (tid för föda att transporteras från magsäck till tarm)
  - b. Ökad permeabilitet i tarmväggen → genom aktivering av mastceller → kan leda till inflammation och sensitisering → leaky gut
  - c. Ökat blodsocker
  - d. Förändrad mikrobiota → om transit time förändras kan bakterieprofilen också komma att se annorlunda ut. Ex flushar man ut 20% av sina goda bakterier vid minskad TT → förändrad mikrobiota.
  - e. Sensitisering av nociceptorer i GI - kan uppreglera antalet receptorer, men också känsligheten i dem → kan leda till epigenetiska förändringar → = visceral hypersensitivitet vid distension av magsäck ex → tidigare mättnad osvsv.
3. **Neural pathway** - Bakteriers metaboliter och sekreterare faktorer, samt endokrina celler i epitelet som utsöndrar defensiner, dopamin och serotonin som svar på vad som finns i lumen kan påverka nervsystemet. Signalen går riktigt riktigt fort.



## TOP-DOWN ELLER BOTTOM-UP

ANS kan alltså påverka; motilitet, sekretion, permeabilitet, smärtekänslighet och immunfunktion. Till detta räknas även HPA axeln. Detta leder till att problematik som börjar i hjärnan, såsom stress, trauma tidigt i livet eller bristande socialt stöd som gör att personen i fråga börjar rida kortisol-vågen (utvecklar de effekter som ovan nämnts). Denna loop kallas **top-down** och påverkar magens funktion sekundärt.

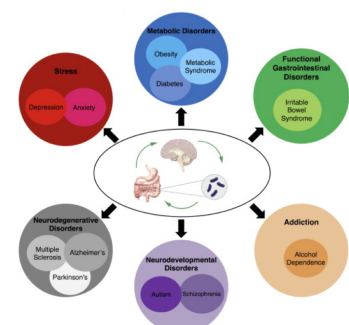
Har man istället problem från magen, ex skev mikrobiota, diet eller annan gastroenterit, kan detta istället orsaka en loop som påverkar hjärnan. Detta kan då istället orsaka stress/ångest/beteenden → **bottom-up modell**.



## MIKROBIOTANS ROLL I HÄLSA OCH SJUKDOM

För att sätta en siffra på hur betydelsefull mikrobiotan i GI kanalen är för hjärnans och nervsystemets funktion kan man minnas att bakterierna producerar 90% av kroppens serotonin och 50% av dess dopamin.

- Serotonin ökar sekretion och motilitet i GI
  - SSRI preparat som används vid depression kan alltså vara effektivt till en patient med IBS-constipation (IBS-C). Men vara direkt fel till en patient med IBS-diarre (IBS-D).

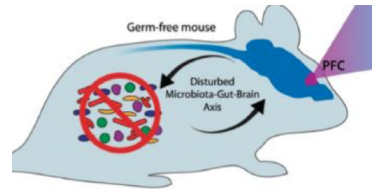


- Serotonin påverkar även kroppens generella hälsa

Vid dysbios (förändrad tarmflora så att den inte fungerar som den ska) ändras produktionen av neurotransmittorer, vilket kan leda fram till en hel del olika konsekvenser (se bild).

Vad vet man idag? I musstudier, där mikrobiotan tagit bort, ser man en del förändringar hos dessa möss jämfört med de som har kvar sin mikrobiota:

1. Hypermyelinisering av neuron i prefrontala cortex → leder till överdriven aktivering. Ses hos deprimerade och patienter med IBS
2. Hyperaktivt amygdala (sköter hjärnans emotionella nätverk, både positiva och negativa känslor)
3. Social undanflykt

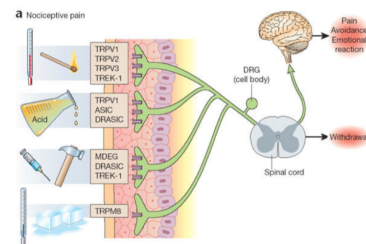


I andra studier av friska kvinnor har man även sett:

4. Minskad aktivering av känslocentrum vid intag av probiotika under några veckor innan.

## PERIFER/VISCERAL SMÄRTMEKANISMER I FUNKTIONELLA MAG TARMSJUKDOMAR

Perifera/viscerala nociceptorer är receptorer som uppfattar smärtsamma signaler som har med temperatur, kemisk eller mekanisk påfrestning att göra. De flesta av dessa afferenta receptorneuronen är "sovandes/tysta", och sänder därigenom i normalfallet inga signaler. Men vid en skada, kortisolöverskott eller inflammation kan dessa neuron vakna till liv och orsaka **hyperalgesia** → perifer sensitisering av nociceptorer. En uppreglering av HPA-axeln leder således till **två saker**; fler "vakna" neuron samt fler nociceptorer på dessa neuron.



## BEDÖMA SMÄRTA I KLINIK

I kliniken använder man ofta generella smärtskalor (såsom 1-10). Vid bedömning av objektiv smärta är dock dessa skalor mindre effektiva, då bedömningen blir alldeles för subjektivt.

## CENTRALA MEKANISMER VID SMÄRTA GENOM FUNKTIONELLA MAG TARMSJUKDOMAR

### NEUROIMAGING - HJÄRNANS BEARBETNINGSTILLSTÅND

Genom att titta på hjärnans aktivitet vid olika tillfällen kan vi urskilja mönster av vilka delar som är mer aktiva vid olika situationer. Tre viktiga nätverk är:

- **Executive network** - Det nätverk av interaktioner i hjärnan som är aktivt när vi utför en handling
- **Default mode** - Nätverket som är aktivt när vi dagdrömmar eller inte fokuserar på vad som händer runt omkring oss. Det är detta vi försöker tysta när vi mediterar.
- **Salience network** - När något händer i eller utanför kroppen aktiveras detta nätverk (känner av hur kroppen mår, perception of the body). Dess funktion är att verka som ett filter, genom att bedöma om kroppen ska kvarstå i default mode eller övergå till executive. Vid **IBS** har man sett ökad aktivitet i just detta nätverk, vilket resulterat i att även fysiologiska stimulin satt igång executive network. Kroppen reagerar då på stimuli den i normala fall inte gör, såsom lite kurr eller gas i magen.



## MODULERING AV SMÄRTSIGNALERING - K2

Under K2 läste vi att vi kan modulera smärtsignaler både uppifrån och ned, samt tvärtom. Vi läste om soldaten i fält som blev skjuten som inte kände smärta förens han nådde sjukältet. Dessa mekanismer ligger dels i bakhornet, vars neuron kan **hämna projektionsneuronen** både direkt eller indirekt. På detta sätt minskas fortledningen av signaler UPP till hjärnan om smärta.

Vi har dessutom ett system som gör att vi kan kontrollera detta uppifrån och ned, och där med kontrollera flödet så att vi kan åstadkomma en hämning eller förstärkning av signaler. **Anteriora gyrus cinguli** (känslomässig bearbetning av nociception och kopplat till beteenden) och associerade cortexområden kommer att kontakta **PAG**, som ligger i mesencephalon. PAG har förmåga att både hämna och öka signalering.

(**Anteriora gyrus cinguli** har med beteende att göra → ex att man upplever ett kylrum som obehagligt på vintern, men som svalkande och skönt på sommaren)

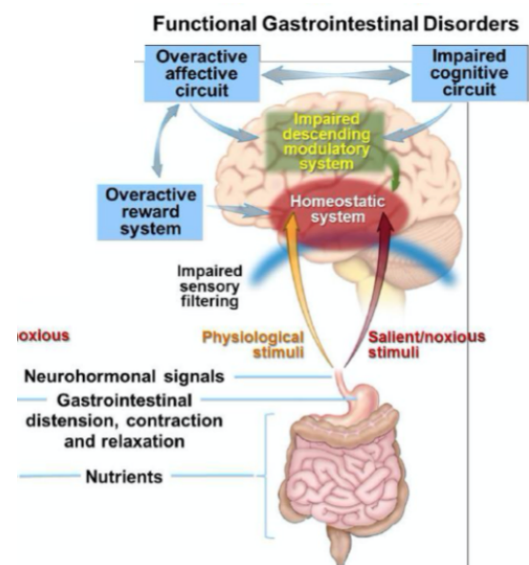
## FÖRÄNDRINGAR AV HJÄRNAN

Generellt sett kan man säga att det ständigt försiggår ett signalflöde från mage till hjärnan, men att salience network har förmågan att inte låta det fysiologiska stimuli nå vårt medvetande då det inte är relevant för oss att veta hur tarmen arbetar (typ hur maten rör sig nedåt, gasbildning etc.)

Vid IBS kommer detta skyddande system dock inte fungera som det ska, vilket gör att irrelevant information om vad som försiggår i magen kommer att ta sig igenom till vårt medvetande (gul pil på bilden). Egentligen skall enbart viktigt information nå medvetandet, såsom hunger och smärta (röd pil på bilden).

I och med att signaler vid IBS tar sig igenom bildas en hypersensitivitet (ökad salience), där patienter exempelvis upplever fullt normal tarmrörlighet som något negativt → smärta. Patienten får då en förändrad homeostas i insula.

Insula, vårt primära interoceptive cortex, tar emot signaler från kroppens inre organ. Vid IBS ser man en förändrad morfologi genom förändrad densitet och minskad storlek. Genom dessa förändringar (som kan bero på felaktig signalering, genetisk predisponering eller annan grundorsak), kan interaktioner ske som leder till felaktiga signaler via ANS vilket förändrar peristaltiken → förstoppning eller diarré.



**OBS!** Bra begrepp/mekanism att känna till är **konditionering**. Detta kan ske via två vägar

1. Smärta i magen → samtidigt emotionellt trauma → förändrad Brain-Gut axel
  - a. Leder till att man så fort man känner kurr/rörelse i magen (hypersensitisering), kopplas detta till traumat som leder till smärta i magtarm.
  - b. **Även kallat Noceboeffekten** som innebär att negativa förväntningar hos en patient förvärrar vederbörandes symptom.



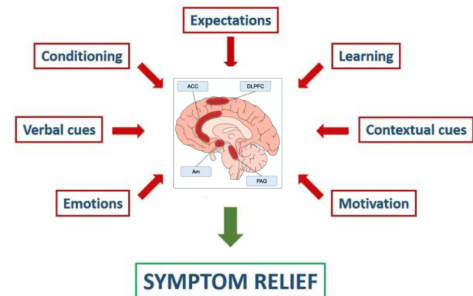
## TAKE HOME

Emotionella triggers kan leda till väldigt verkliga fysiologiska svar:

- Stress - HPA axeln
- Expectations - dopaminerg pathway
- Reward - endorfiner
- Tillit - oxytocin

Detta kan leda till förändring av genuttryck och epigenetiska faktorer, vilket i sin tur resulterar i förändrad funktion samt förändrat antal nociceptorer (hyperalgesia). Placebo, eller att ge hopp till en patient kan ge mycket större effekt än vad vi idag kanske vet om.

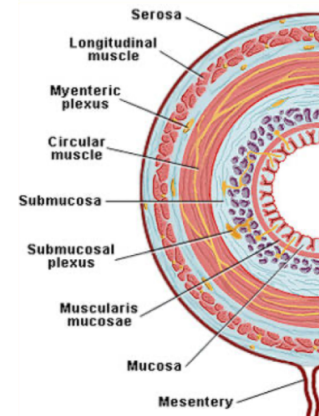
"for there is n



Hamlet

## ENS

Buken utgörs av det **enteriska nervsystemet**, vilket enligt vissa tillhör det autonoma medan andra hävdar det är ett eget (utöver autonoma och somatiska). Det sträcker sig hela vägen från esofagus till anus, och utgörs av lika många neuron som påträffas i ryggmärgen. Det fungerar självständigt, men även vid input från det autonoma nervsystemet → ENS består således av en stor del neuron som varken tillhör sympatikus eller parasympatikus. Till största del är dessa **interneuron** (mer om detta under *Organisation av ENS*).



ENS kan delas in i två plexan, var i vilka flera omkopplingar och integreringar sker:

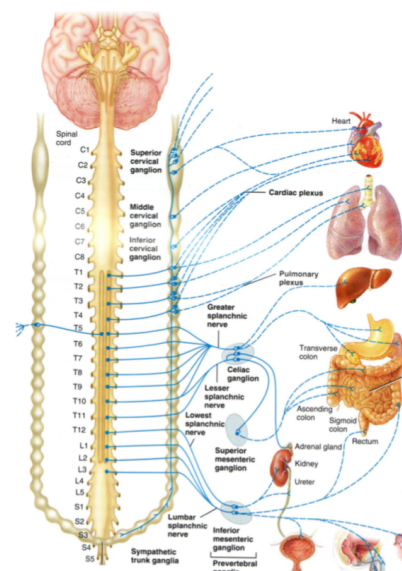
- **Myenteriska plexat (Auerbachs plexa)** - Består av nerver från både sympatikus och parasympatikus. Påträffas mellan de två muskellagren (inre cirkulärt och yttre longitudinellt) och innerverar dessa motoriskt. Minnesregel: Myenteriska-Mellan-Motoriskt (M x3)
- **Submukosala plexat (Meissners plexa)** - Har enbart nerver från parasympatikus. Hittas i submukosan och innerverar allt som sekreteras från tarmen. Minnesregel: Submukosala-Submukosan-Sekretion (S x3)

## AUTONOMA NERVSISTEMET

### SYMPATISK INNERVATION

Sympatiska preganglionära neuron (T1-L2) har deras cellkroppar i den intermediolaterala cellkolumnen i ryggmärgen (lamina 7). Parallellt med ryggmärgen löper den sympatiska gränssträngen (truncus sympaticus), var i preganglionära sympatiska nerverna från CNS antingen synapsar eller löper igenom. Nerver till **thorax** synapsar i gränssträngen, medan nerver till **buken** istället löper rätt igenom och synapsar i en av tre visceral ganglier (vars namn liknar aortas stora avgångar i buken):

- Ganglion coeliacum
- Ganglion mesentericum superius
- Ganglion mesentericum inferius



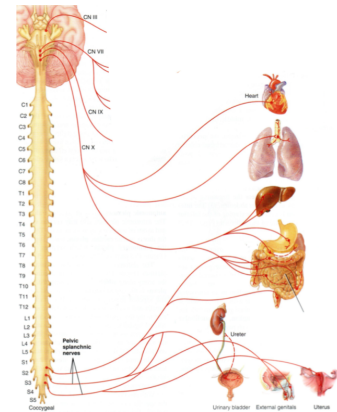
Precis innan ganglierna går nerverna, som precis löpt igenom sympatiska gränssträngen, samman och bildar fyra splanchniska nerver (tre kliniskt viktiga), vars namn redogörs för nedan. Efter ganglionen fortsätter de postsynaptiska nerverna till respektive organ.

- N. splanchnicus major
- N. splanchnicus minor
- N. splanchnicus imus

## PARASYMPATISK INNERVATION

Innerveringen via parasympatikus skiljer sig på flera sätt från sympatikus. Till att börja med utgår en stor del av den parasympatiska innerveringen från nervus vagus (CN X), som har sitt ursprung i hjärnstammen (nucleus tractus solitarius). Dessa nerver synapsar även för första gången i organväggen → lång presynaptiskt och kort postsynaptiskt förlopp.

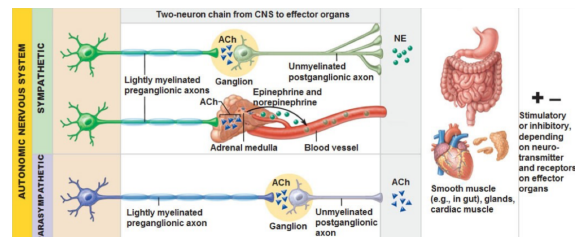
Resterande del av den parasympatiska innerveringen utgår på sakralnivå (S2-S4) och bildar nervi splanchnici pelvici, vilka innerverar de nedre regionerna (bäckenorganen).



**OBS!** För att ett neuron ska räknas till ENS behöver en omkoppling ske i GI-kanalen, vilket gör att parasympatikus ingår i ENS i större utsträckning än sympatikus. Detta beror på att sympatikus synapsar mycket tidigare, utanför GI, till skillnad från parasympatikus.

## NEUROTRANSMITTORER

Likt bilden visar använder sig de preganglionära neuronerna i sympatikus av **acetylcholin**, medan de postganglionära istället använder **noradrenalin**. Detta till skillnad från parasympatikus, där både de pre- och postganglionära neuronerna använder **acetylcholin**. Viktigt att tänka på är dock att detta INTE är hela sanningen. Det finns flera transmittorsubstanser, vilka samförekommer med varandra. Bra begrepp att känna till är **kemisk kodning**, vilket innebär att transmittorsubstanser som olika neuron utsöndrar används för att identifiera olika typer av funktionella neuron → är de exempelvis excitatoriska och påverkar glattmuskulatur, eller är de sensoriska



## ORGANISATIONEN AV ENS

*En fritagen tarmbit kan reagera med både kontraktion och relaxation, TROTS att det är frikopplat från CNS. ENS är således ett avancerat system som består av massvis med reflexer.*

Neuronen i ENS kan delas upp i två huvudgrupper, interna och externa neuron:

- **Interna neuron** - Neuron som utgår från GI-kanalens vägg (har dess cellkropp i Auerbachs eller Meissners).
- **Externa neuron** - Neuron som kommer utifrån, men som ändå påverkar neuron i GI-kanalens vägg.

## SENSORIK

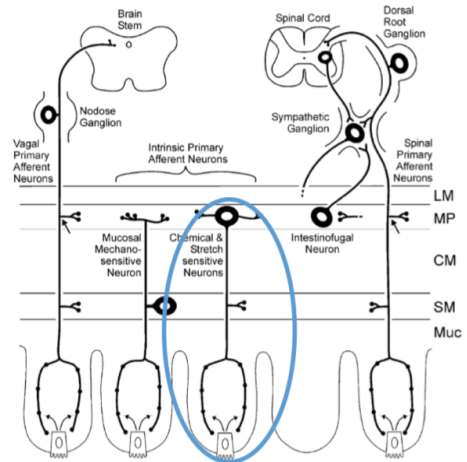
Epitelet i mukosan har stor betydelse för GI-kanalens funktion, då dess **endokrina celler** kan känna av miljön i tarmen (pH och födans sammansättning). Vid förändrad miljö signalerar dessa celler detta till basalt liggande sensoriska neuron (se bild), vilka i sin tur kan vidareförmedla dessa förändringar till andra nivåer i kroppen. De sensoriska neuron delas upp i två grupper, IPANS samt EPANS, och i respektive grupp finns det två olika typer av neuron. Gemensamt för alla dessa neuron är att de är sensoriska axon i mukosan, vilka stimuleras av endokrina celler.

- **IPANS (interna primärafferenta neuron)** - har deras cellkroppar belägna i GI-kanalens vägg
  - Myenteriska interna primärafferenter (inringad i blått) har deras cellkroppar i Auerbachs plexa och kan påverka neuron i både Auerbachs (MP) och Meissners plexa (SP). Dessa nervceller är även långsgående, vilket gör att de kan reagera på stretch. På detta sätt liknar de skelettmuskulaturens muskelspolar → kontakter interneuron och motorneuron som följaktligen orsakar kontraktion respektive relaxation. Dessa neuron påverkas således både av tarmmiljön och stretch.

Det finns även neuron kallade intestinofugala neuron, vars cellkropp också finns belägen i Auerbachs plexa. Dessa neurons enda funktion är att återkoppla signaler från Auerbachs plexa direkt till sympatiska ganglier.

- Submukosala interna primärafferenter har cellkropparna i Meissners plexa, kan bli påverkade av miljö i mukosan, men påverkar endast neuron i Auerbachs plexa (MP).
- **EPANS (externa primärafferenta neuron)** - har deras cellkroppar belägna utanför GI-kanalens vägg (obs blid) som har axon som går direkt ut till mukosans epitel där de får information om tarmmiljö.
  - Vagala primärafferenter sänder signaler till nucleus tractus solitarius
  - Spinala primärafferenter sänder signaler till sympatiska ganglier eller direkt in i ryggmärgen

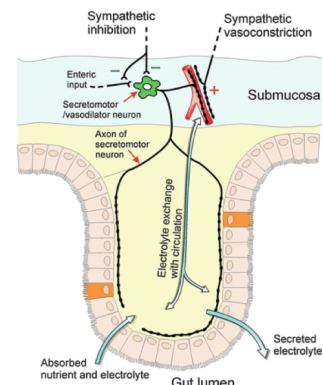
**OBS!** De endokrina cellerna kan, utöver deras lokala funktion, även utsöndra dess hormoner till cirkulationen → kan påverka sekretion från bland annat pankreas och gallblåsan ut i tarmlumen. Med andra ord är de endokrina cellerna SUPERVIKTIGA!



## MOTORIK

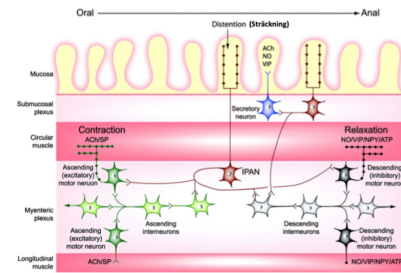
Det finns många strukturer i GI-kanalen som kan påverkas motoriskt av ENS:

- **Sekretion och absorption** - I submukosan påträffas bland annat neuron kallade sekreto-motorneuron, vilka likt de sensoriska neuronerna har sensoriska axon nära epitelet (se bild). Dessa axon påverkas också av de endokrina cellerna, och denna interaktion är väsentlig för regleringen både sekretion och absorption av elektrolyter. Sekreto-motorneuron kan även samtidigt dilatera närliggande kärl, vilket är av vikt för att kunna transportera bort de absorberade näringsämnen. Externa neuron (sympatikus) kan



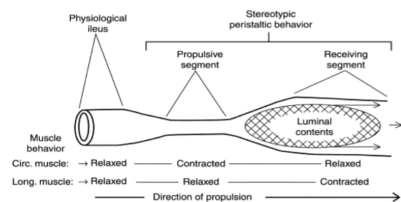
hämna dessa neuron, samt även orsaka vasokonstriktion vid kroppsliga tillfällen (fight or flight) då tarmen inte prioriteras.

- **Glatt muskulatur** - Motoriska neuron i ENS kan både vara excitatoriska samt inhibitoriska, och de som påverkar den glatta muskulaturen i muscularis externa har sina cellkroppar i Auerbachs plexa. Viktiga neuron för motoriken är även IPANS (registrerar sträckning vid bolus i lumen) samt de många interneuronen, vilka har i uppgift att signalera mellan de många motorneuronen så att en **synkron** peristaltik uppkommer i tarmen.



För att maten ska kunna förflyttas framåt krävs det att muskulaturen proximalt kontraherar, medan muskulaturen distalt relaxerar (se bild). Detta sköts av synaptiska kretsar i GI-kanalens vägg, vilka får CM att kontrahera när LM relaxerar och vice versa. Systemet styrs av olika typer av transmittorsubstanser:

- ACh + Substans P → kontraktion
- NO + VIP + NPY + ATP → relaxation



- **Muscularis mucosae** - Det enkelskiktade tunna muskellagret av glatt muskulatur som avskiljer mukosan från submukosan kan också stimuleras av motoriska neuron, vars cellkärna finns i submukosan. Vid kontraktion underlättas sekretion från olika körtlar ut i lumen.

## FUNKTIONELLA MAG-TARMSJUKDOMAR

Idag försöker man frånga begreppet funktionella då de antyder att man inte vet vart felet sitter, men idag gör man faktiskt det → interaktionen mellan brain-gut är dysfunktionell. Detta är dock inget som kan bevisas med labb eller undersökningar.

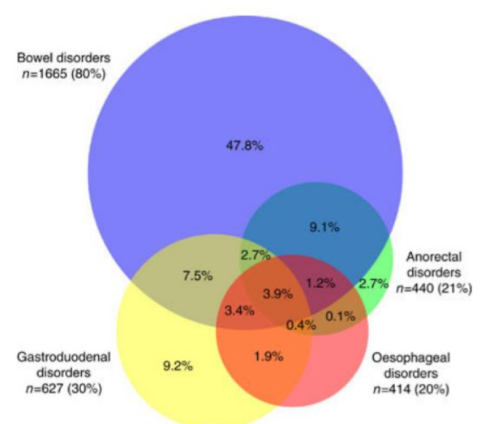
**Funktionella mag-tarmsjukdomar** är mycket vanligt.

- IBS 10-15%
- Förstoppning: 10%
- Funktionell dyspepsi: 25% (överkänslighet i magsäcken och tolvfingertarmen)

Funktionell mag-tarmsjukdom är ett samlingsbegrepp för kroniska sjukdomar i mag-tarmsystemet, med svåra symtom men utan tydliga förklaringar eller kopplingar till objektiva fynd från rutinundersökningar. Dessa klassificeras utifrån **Rome IV som ger kriterier för sjukdomar orsakade av brain-gut interaktioner**. Rome IV har klassificeringar av 30 olika störningar och rör hela GI-kanalen.

Idag vet man att problemen sitter på alla nivåer (immunologisk, neural, endokrin), vilket leder till

- Störd motilitet
- Visceral hypersensitivity
- Alternerad mukosal och immunfunktion i slemhinnan
- Förändrad mikrobiota
- Förändrad processering av signaler som går upp till CNS



Man delar upp funktionella mag-tarmsjukdomar i;

1. Ventrikel sjukdomar - IBS, funktionell förstoppning, diarre och buksmärtor
2. Gastroduodenal - funktionell dyspepsi
3. Anorektala
4. Oesophageal

## IBS

Forskningen inom IBS går framåt, och från att man trodde att IBS enbart beror på stress under 50 talet har man idag förstått att det är en kombination av brain-gut-interaktioner, mikroflora, visceral hypersensitivitet, diet (dvs det som radades upp ovan). IBS är den mest studerade brain-gut sjukdomen idag. Man vet bland annat att 10-15% av populationen är drabbad och att det är vanligare bland kvinnor. IBS brukar sällan förvärras efter 45 års ålder.

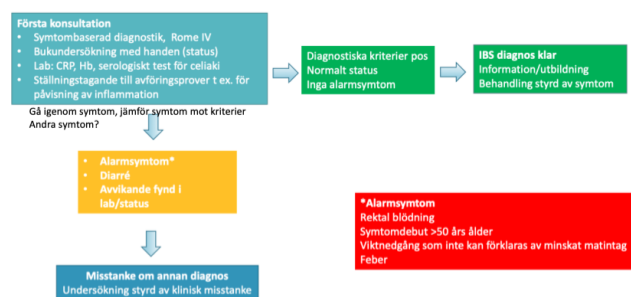
## UTREDNING

Inga prover kan ställa diagnosen, varvid diagnosen IBS endast kan ställas utifrån följande kriterier, enligt Rome IV:

Återkommande **buksmärtor**, i genomsnitt minst 1 dag per vecka de 3 senaste månaderna. Symtomdebut måste uppstått för minst 6 månader sedan, samt minst 2 av följande karakteristika måste uppfyllas (dessa ska man kunna):

- Lindras eller förvärras av tarmtömning
- Associerad med förändrad tarmtömningsfrekvens
- Associerad med förändrad avföringskonsistens eller form (vissa går 6-7 gånger per dag trots stenhård)

Vid undersökning är det även viktigt att utesluta eventuella diffdiagnoser, vilket kan göras genom att ta CRP, Hb samt transglutaminas ak. Även palpation av buk ska ingå vid dessa typer av utredningar. **Alarmerande symtom** ska man alltid lyssna extra noga efter, då dessa kan inge misstanke om mer aggressiv sjukdom. Exempel på alarmerande symtom är blod i avföring, ofrivillig vikttnedgång och nattliga symtom (då tarmen i normalfallet vilar).



**Typiska symtom, men som inte ingår i diagnoskriterierna:**

- Buksmärtor
- Diarré/förstoppning
- Tarmtömningsbesvär
- Onormal avföringsfrekvens
- Bråttom till toaletten
- Känsla av ofullständig tömning
- Slem i avföring
- Svullen/uppkörd buk

**OBS!** Då IBS är kopplat till brain-gut axis kan även symtom som trötthet, depression och ångest både vara den utlösande faktor, precis som de kan vara komplikationer av störningar i GI-kanalen.

## OLIKA TYPER AV IBS

- IBS-C → IBS med förstoppning
- IBS-D → IBS med diarré

- IBS-PI → IBS som uppstått postinfektiöst
- IBS-U → IBS som inte är unspecified

## TYPFALL

### Lisa 28 år

- Pain left side several times per day
- Pain relief after defecation
- Loose stools, urgency to toilet 5-8/day
- Symptom start 2 years ago (gastroenteritis)
- 25% sick leave

### Agnes 32 år

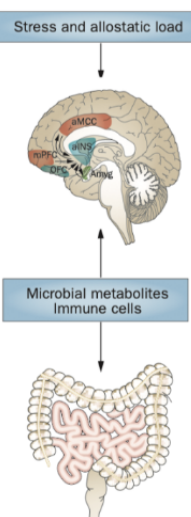
- Pain after meals
- Increased pain with stress Smärtan förvärras
- Loose and hard stools växlande
- Avoiding restaurants/social events
- Worries: "cancer"?
- Symptoms for 10 years
- Stay home from work 2-3 days per month.

### Elin 30 år

- Continuous pain
- Severe constipation and bloating
- Symptoms since childhood
- Depression, chronic fatigue
- 100% sick leave

## MEKANISMER

Följande bild är bra att kunna rita upp. De utlösande faktorerna är kopplade till bottom-up och top down mekanismen, vilken gicks igenom under brain-gut-axis.

| UTLÖSANDE FAKTORER                                       |                                                                                                                     | HJÄRNA-TARM AXELN                                                                  | MEKANISMER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Genetik<br>Kvinnligt kön (vet ej varför)<br>Maginfluensa | <b>Bottom-up</b> Leder till förändrad sekretion/tarmrörelse genom epigenetiska faktorer som mikrobiota förändringar |  | Förändringar i hjärnans tolkning av tarmsignaler                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Psykologiskt trauma<br>Ångest/depression<br>Stress       | <b>Top-Down</b> leder till förändrade genuttryck i hjärnan                                                          |                                                                                    | Minskad hämning av tarmsignaler (Saliency ökar)<br><br>Obalans i stresssystemet<br><br>Förändrad tarmflora<br><br>Läckande tarm (inflammatoriska mediatorer ex TNF)<br><br>Förändrade signalsubstanser<br><br>Ökat antal immunceller<br><br>Visceral hypersensitivitet → sänkt tröskel för smärta och obehag i tarmen vid distension |

Man har alltså sett att personer som lider av ångest/depression har mycket större risk för att drabbas av IBS (funktionell mag tarmsjukdom), och vice versa där patienter med IBS lättare drabbas av ångest/depression.

## RISKFAKTORER

- Stor andel av patienterna har tidigt i livet varit med om något traumatiskt.
- 10% rapporterar akut debut i samband med en gastroenterit

## BEHANDLING

I och med att det inte finns något strukturellt fel, så syftar **behandlingen till symtomlindring**. Mycket kan hjälpa bara genom att förklara vad IBS är → lindra oro → minska symptom (tänk HPA-axeln)



**DIET** - Lite mat ofta är bättre än mycket och sällan. Har betydelse för den gastrokoliska reflex som dessa personer är överkänsliga mot.

- Vid förstoppning - mer fibrer i kombination med vatten. Fibrer ser till att mer vatten stannar kvar i lumen, vilket minskar risken för förstoppning. Annars ej effektiva.
- Ät i lugn och ro
- Minska intaget av starka kryddor, alkohol, kaffe och fett → leder till ökad vätskeutsöndring och behov av toalettbesök → ffa vid IBS-D

#### LÄKEMEDEL

- Diarre - loperamid
- Smärta - Anti-spasmodisk (vid behov)
- Förstoppning - Laxeringsmedel



#### PSYKOLOGISK BEHANDLING

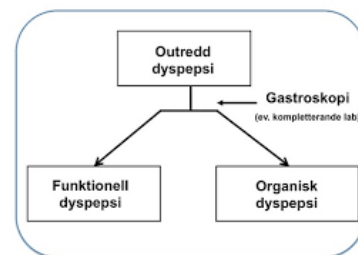
- KBT - minska stress och oro, hitta problembeteenden
- Förklara sjukdomen - lugna om att det inte är något farligt

### FUNKTIONELL DYSPEPSI

Patofysiologin vid FD är heterogen. Avvikande tömningshastighet och försämrad eftergivlighet av magsäcken föreligger hos vissa patienter. Nedsatt tolerans för magsäcksfyllnad, så kallad visceral hypersensitivitet, förekommer hos 30–50 % av patienterna med FD. Infektion med *Helicobacter pylori* (Hp) kan ha betydelse men sannolikt bara för en mindre andel av patienterna. Funktionell dyspepsi kan uppstå efter gastroenterit med kvarvarande inflammation i duodenum.

Kriterierna för funktionell dyspepsi kan delas upp i två då det finns två varianter av det. Symtomen skall ha funnits i de senaste tre månaderna smärta börjar för mer än sedan 6 månader. Organisk sjukdom skall uteslutas med anamnes, fysikalisk undersökning, basal provtagning och ibland gastroskopi.

1. Epigastric pain syndrome, EPS
  - Värk/smärta i epigastriet
  - Brännande/svidande smärta i epigastriet
2. Postprandial distress syndrom, PDS
  - Fyllnadskänsla efter måltid
  - Tidig mättnadskänsla



### MAGTARMKANALENS MOTORIK

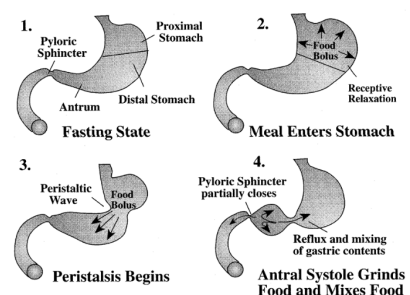
Motoriken i GI-kanalen påverkas av både sympatikus och parasympatikus:

- Noradrenalin

### NORMAL MOTORIK

#### VENTRIKEL

1. **Fasta** - I fasteläge ser magsäcken ut som den gör på alla anatomiska bilder, och dess motorikmönster övergår till MMC

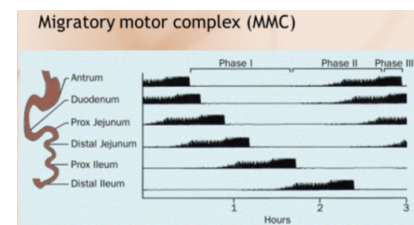


2. **Reservoarfunktion** - När ett måltid sedan antrar magsäcken uppstår den **receptiva reflexen**, som får fundus att vidga sig.
3. **Peristaltik** - Därefter börjar magsäcken peristaltiskt jobba för att bryta ned maten, vilket den gör genom vågformade rörelser som rör sig från corpus till antrum. På detta vis blandas maten med magsaft, samtidigt som den kontinuerligt krossas mot den stängda pylorussfinktern. Pylorussfinktern öppnar sig även då och då för att släppa igenom lite kymus åt gången till duodenum
4. **Enterogastriska reflexen** - Denna reflex triggas av receptorer i duodenum vid registrering av bland annat lågt pH, fetter och proteiner samt sträckning i tarmväggen. Följderna av den aktiverade reflexen blir fördröjd tarmtömning, vilken även förstärks av förändringar i hormonfrisättning. CCK frisätts som svar på proteiner i duodenum, och resulterar i minskad motilitet.

|              |             |
|--------------|-------------|
| CCK          | ↓ motilitet |
| Sekretin     |             |
| GIP          |             |
| GLP-1        |             |
| Somatostatin | ↑ motilitet |
| Serotonin    |             |
| Gastrin      |             |
| Ghrelin      |             |
| Motilin      |             |

## TUNNTARM

I **fasta** är Migrating Motor Complex (MMC) aktivt, vilket är ett **cykliskt återkommande motilitetsmönster** bestående av **tre faser** som uppstår i magsäck och tunntarm under fasta → avbryts vid matintag. Fas 3 är koordinerade peristaltikvågor som migrerar distalt och rensar lumen effektivt. Det har som funktion att rengöra tarmen från osmälta matrester och "gamla" enterocyter mellan måltiderna, vilket åstadkoms genom att olika delar periodvis får signal om att intensivt kontrahera i aboral riktning. Detta är inte samma peristaltik som styrs av ICC → den sker som signal av matintag.

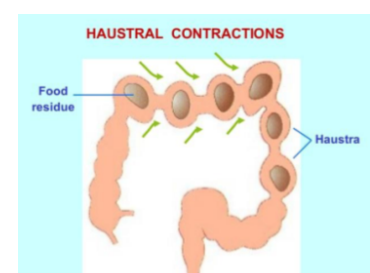
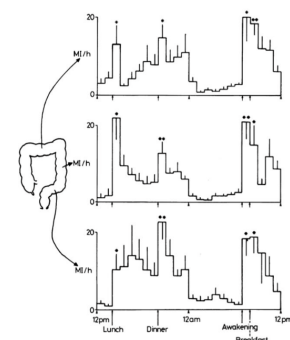


**Postprandiellt** förekommer en oregelbunden aktivitet som bryter ned kymus och blandar det med galla samt pankreaszymer, för att underlätta absorptionen av näring. Transittiden i tunntarmen är normalt 2-4 timmar.

## TJOCKTARM

Colon har i uppgift att reabsorbera vatten och elektrolyter, och har en förmåga att absorbera upp till 1-1,5 l/dygn, med ett max på 4 liter. Överstiger mängden vätska i tjocktarmen 4 liter får man diarré. Det är även colon som formar själva avföringen. Motiliteten i colon varierar under dygnet, med minimal aktivitet under natten och hög aktivitet på morgonen. Motoriken i kolon består av:

- Korta sammandragningar, kallade **haustreringar**, kramar ur vätska från lumeninnehållet.
- **"Mass movement"**, även kallat giant migration complex (GMC), är ett peristaltikmönster som liknar MMC. En kontraktionsvåg börjar i colon ascendens och rör sig mot rektum. Skulle kontraktionsvågen istället starta i colon descendens eller sigmoideum kan defekationsträngningar uppstå.
- **Gastrokoliska reflexen** innebär att en uttänjning av magsäcken påverkar peristaltiken i tjocktarmen på ett sätt som syftar till att transportera ut material ur tarmsystemet, för att bereda plats för nytt. Det är därför vanligt att behöva gå på toaletten efter frukost.

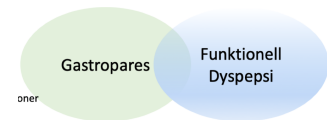


## DYSMOTILITET

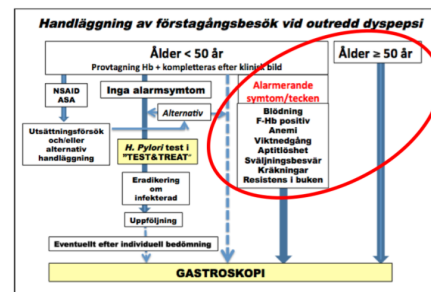
### VENTRIKEL

#### GASTROPARES

Gastropares innebär en fördröjd magsäckstömning UTAN mekaniskt hinder → problemen förvärras efter matintag. Över 50% av fallen är idiopatiska, men det har visat sig att patienter med diabetes mellitus löper ökad risk att drabbas. Tillståndet är även 4x vanligare hos kvinnor. Vid fullväggsbiopsi kan ett färre antal ICC och nervfibrer observeras, samt även fibros i glatt muskulatur. Gastropares är en egen sjukdomsgrupp, men leder till en rad symtom som överlappar med funktionell dyspepsi (som är en typ av funktionell mag-tarmsjukdom). Exempel på symtom är illamående, kräkningar, tidig mättnadskänsla och aptitlöshet.



Alla dyspeptiska patienter utreds på samma sätt vid första besöket, och dyspepsi är ett samlingsnamn för symtom i den övre delen av magen som sannolikt kommer från magsäcken eller tolvfingertarmen. Denna handläggning ses till höger, och resulterar som sista steg i en gastroskopi. Alarmerande symtom (eller är över 50 år) tyder på att ärendet är akut, leder på så vis till **gastroskopi** med en gång. Vid normal gastroskopi och heller ingen effekt på behandling mot dyspepsi kan man gå vidare med en **ventrikelscintigrafi** (golden standard vid utredning av gastropares) → undersöker magsäckens tömningshastighet.



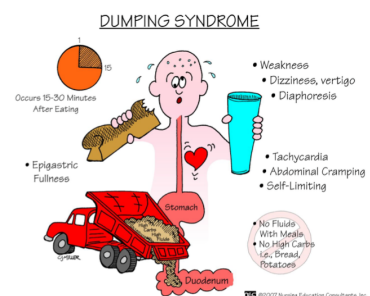
Behandling vid gastropares innefattar:

- **Kost** - Mindre portioner, fibrer och fett.
- **Prokinetiska läkemedel** - Metoklopramid är en D2-receptor antagonist → motilitetsfrämjande
- **Pyloromyotomi** - Gör passagen genom pylorus bredare

#### DUMPINGSYNDROM

Vid Dumpingsyndrom förekommer, till skillnad från gastropares, en snabb ventrikeltömning in i tunntarmen. Etiologin bakom detta är dock densamma som vid gastropares, idiopatisk eller diabetes mellitus, men med undantag för att Dumpingsyndrom även kan uppkomma efter kirurgi. Symtomen vid detta tillstånd delas upp i tidiga och sena efter intagen måltid:

- **Tidiga (inom 30 min)** - yrsel, hjärtklappning, kramper och illamående. Beror på ett sympatiskt påslag på grund utav det stora volymskiftet.
- **Sena (1-3 tim)** - Hypoglykemi, hunger, svettningar. Det stora mängde glukos som tas upp resulterar i en överdriven mängd insulin pumpas ut.



Utredningen av Dumpingsyndrom görs via symtombild, ventrikelscintigrafi (golden standard) och/eller oral glukosbelastningstest. Ger 50 g glukos och kontrollerar därefter blodtryck och puls, vilka vid Dumpingsyndrom resulterar i hjärtklappningar och blodtrycksfall pga sympatikuspåslag. Man kan även drabbas av osmotisk diarre då det stora volymskiftet mellan ventrikel och tarm orsakar en stor utflöde av vätska från cirkulation till tarm.

Behandling vid Dumpingsyndrom innefattar:

- **Kost** - Mindre kolhydrater (glukos) och mer fibrer.
- **Förtjockningsmedel**
- **Peroralt antidiabetikum** - **Akarbos** gör absorptionen av kolhydrater i tunntarmen långsammare.
- **Vagotomi** - Tar bort vissa delar av vagusnerven → minskar den parasympatiska effekten i magsäcken.

## TARMEN

### INTESTINAL PSEUDOObSTRUKTION (IPO)

Intestinal pseudoobstruktion är ett brett begrepp som kan uppstå vid flera olika sjukdomar. IPO kännetecknas av:

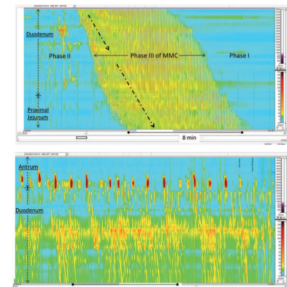
- Tarmen förlorar sin förmåga till funktionsdugligt muskelarbete → försvårar passage via tarmen (går långsamt)
- Slemstagnation → bakterieöverväxt
- Malabsorption → viktnedgång

IPO kan antingen vara akut eller kronisk, och exempel på detta är:

- **Paralytisk ileus (tarmvred)** - En **akut** situation av IPO där tarmen helt lägger av. Uppstår vanligen i tunntarmen, men kan även omfatta tjocktarmen. Symtomen vid paralytisk ileus tenderar att vara akut buksmärta, illamående och kräkningar. Diagnosen ställs auskultatoriskt (inga tarmljud) samt radiologiskt.
- **Kronisk IPO** - Upprepade vårdtillfällen pga ileus ska väcka misstanke om kronisk IPO.

**OBS!** De vanligaste orsakerna till ileus är operation eller upprepade inflammationer.

Utredning av peristaltik i tunntarmen kan göras med **tunntarmsmanometri**. Mätningen är ambulatorisk (flyttbar), vilket innebär att en kateter förs ned till proximala jejunum och sedan lämnas där i ett dygn (patient kan gå hem och komma tillbaka nästa dag). På manometern vill vi kunna urskilja den tredje fasen av MMC (likt i den övre bilden), men vid patologiskt tillstånd ses istället en avsaknad av fas 3 och istället en ihållande aktivitet (nedre bilden).



### SLOW TRANSIT FÖRSTOPPNING

Definitionen av detta tillstånd är, precis som namnet antyder, en **långsamt transit** och samtidig **förstoppning**. Vid denna misstanke måste även opioidorsakad obstipation uteslutas, då 40% med kroniskt opiatbruk drabbas av förstoppning. Detta beror på att opioider hämmar excitatoriska kolinerga motorneuron (sämre motilitet) samt minskar vätskesekretion till lumen, vilken så småningom resulterar i förstoppning.

Transittiden kan bestämmas på två sätt:

- **Röntgentäta markörer** - Patienten intar röntgentäta markörer under ett antal dagar, och genomgår sedan en buköversiktsröntgen. Då kan man fastställa hur långt markörerna kommit i kolon, samt hur många som är kvar → mått på kolons transittid.
- **Smart Pill** - Patienten sväljer piller som mäter pH, tryck och temperatur genom hela GI-kanalen.

Både slow transit förstoppning och opioidorsakad obstipation (om patienten är i behov av sin opiatbehandling) kan behandlas med laxerande läkemedel. Med en selektiv 5-HT<sub>4</sub>-serotoninreceptoragonist kan motiliteten i tarmen främjas, genom ökad stimuli av sensoriska nerver basalt om epitelet.

### VIKTIGT ATT TÄNKA PÅ VID FÖRSTOPPNING

#### 1. Fråga patienten vad hen menar med förstoppning

Långt mellan tömningarna? Hård avföringskonsistens (bedöms enligt Bristol, se bild)? Känsla av ofullständig tömning? Krystar mycket? Obehag i buken?

#### 2. Förstoppning kan uppkomma till följd av antingen funktionsrelaterade eller strukturella orsaker

- Funktionsrelaterade orsaker
  - Dyssynergisk defekation (paradoxal krystning)
  - Nedsatt tömningsmotorik
  - Levator ani syndrom
- Strukturella orsaker
  - Tumör
  - Analfissur/abscess
  - Smärtsamma hemorrojder
  - Rektocèle
  - Prolaps/invagination
  - Mb Hirschsprung - cellerna i neurallisten vandrar embryonalt inte till rektum, vilket resulterar i nedsatt ganglieantal och därmed nedsatt funktion

#### 3. En förstoppning kan vara antingen primär eller sekundär

- Primär
  - Slow-transit förstoppning
  - IBS-C
- Sekundär
  - Läkemedelsbiverkan (opiater m.fl.)
  - Sjukdomar (hypotyreos m.fl.)
  - Livsstilsbetingad (stress, reseförstoppning etc.)

### TAKE HOME MESSAGE

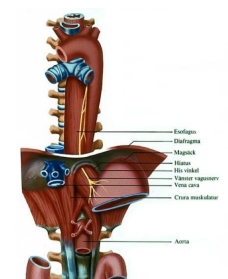
**(1)** Dysmotorik i GI-kanalen ger en hög symtombörda, men låg mortalitet (med undantag för IPO). **(2)** Vid **alarmerande symptom** är det viktigt med snabb utredning, som bland annat innefattar uteslutning av mekaniskt hinder. **(3)** Behandla bakomliggande sjukdom eller symptom, och vid refraktära tillstånd → gör motilitetsundersökningar.

### ESOFAGUS

#### ANATOMI

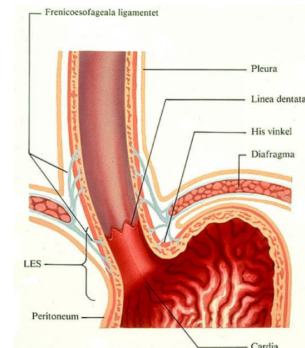
##### NORMAL

Esofagus börjar i pharynx, följer ryggens kurvatur innan den passerar genom **hiatus** i diafragman, och



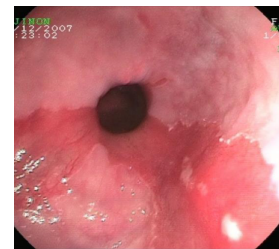
slutar i ventrikeln. Totalt är esofagus mellan 25 och 35 cm lång. I slutet av esofagus hittas den nedre esofagala sfinktern (LES), vilken ska se till att maginnehåll inte rör sig uppåt igen. Den vänstra bilden visar en normal endoskopi av esofagus.

Under normala omständigheter är esofagus förankrad i diafragma, vilket hindrar herniering (bräck) av ventrikeln genom hiatus. Den viktigaste esofageala förankringsstrukturen är de **frenoesofageala ligamenten**. De frenoesofageala ligamenten bildas till störst del av fascia transversalis (på den undre delen av diafragma) samt till en mindre del av fascia endothoracica. Dessa elastiska ligament fuserar circumferent i esofagus muskulatur, i närheten av z-linjen/linea dentata (övergången mellan skivepitel i esofagus och cylindriskt epitel i ventrikeln). Z-linjen ligger precis i höjd med, eller lite distalt om, hiatus.



## BARRETTS ESOFAGUS

Vid Barretts esofagus uppstår en metaplasi av det stratifierade skivepitelet i distala esofagus, till följd av frekvent reflux av magsaft. Metaplasin uppkommer sannolikt till följd av de upprepade erosioner som uppstått, med efterföljande re-epitelisering av cylindriskt körtelepitel (likt i tunntarmen) som ersätter det stratifierade skivepitelet. Med tiden gör odifferentierade stamceller en fenotypisk switch, vilket resulterar i metaplasin. Endoskopiskt sett ser detta ut som röda tungor (se bild). Barretts esofagus diagnostiseras kliniskt, men stöds även av patologens utlåtande. Histologiskt kännetecknas tillståndet av villiform yta med gobletceller i esofagus.



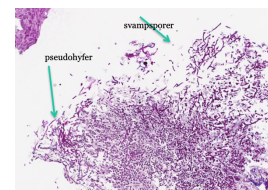
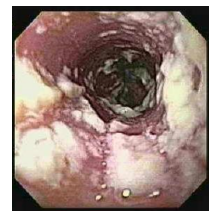
**Viktigaste komplikationerna** att hålla koll på är; ulcus, striktur samt malignitetsutveckling (adenocarcinom). Barretts utgör således ett förstadium till cancer.

## SVAMPESOFAGIT

Detta tillstånd drabbar främst äldre och kan uppkomma i hela GI-kanalen, men absolut vanligast är det i esofagus. Den vanligaste svampen som börjar tillväxa är *Candida albicans*, och vanliga orsaker bakom den ökade växten är:

- **Behandling med PPI (protonpumpshämmare)** - Minskar mängden magsaft, som i vanliga fall förhindrar tillväxt av svampen
- **Alkohol**
- **Ålder**

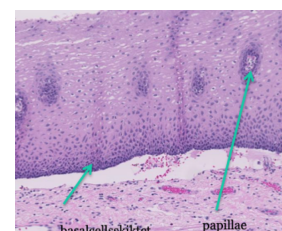
I esofagus ses med endoskopi debris (avfall av skadad eller död vävnad) och purulent exsudat (innehåller neutrofiler), vilka mikroskopiskt sett innehåller pseudohyfer och svampsporer. I underliggande slemhinna pågår en aktiv esofagit, men mängdtals av neutrofiler.



## HISTOLOGI

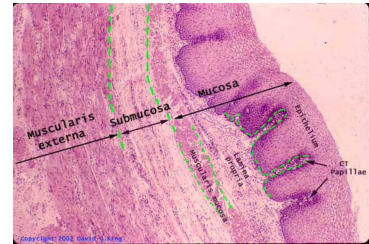
### NORMAL

**Mukosan** består av stratifierat icke-keratiniserat skivepitel, vilket utgör ett slitstarkt skydd mot den mekaniska påfrestning maten har på sin väg ned i ventrikeln. Basalcellsskiktet (se bild) ska vara 4 celler tjockt (utgöra 15% av mukosan), och





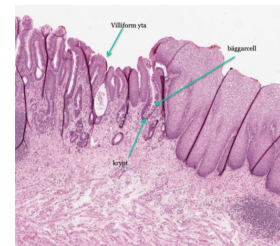
papillerna som visas på bilden är endast lucker bindväv från lamina propria som sticker upp här och där. Under mukosan hittas **submukosan**, vilken likt i övriga delar av GI-kanalen består av bland annat lucker bindväv, nerver och blodkärl (även körtlar). I **muscularis externa** finns två muskellager, ett inre cirkulärt och ett yttre longitudinellt. Första  $\frac{1}{3}$  av muskulaturen i esofagus är skelettmuskulatur (=viljestyrd) och sista  $\frac{1}{3}$  är glatt muskulatur (=autonomt styrd). I den mellersta delen övergår muskulaturen från det ena, till det andra.



Esofagus är innerverad av två nervplexan, Auerbachs och Meissners. Skulle felaktigheter uppstå i dessa komplex av nerver kan motorikstörningar uppkomma.

## BARRETTS ESOFAGUS

Vid Barretts ses en intestinal metaplasi med villiform yta (finns villi), kryptor och gobletceller istället för det normala stratifierade skivepitelet. Till höger i bilden ses normal slemhinna, och till vänster ses en metaplaserad. Likt ovan nämnt kan Barretts övergå till en malign tillväxt, som då kännetecknas av: atypiska celler, oregelbunden arkitektur, hyperkromasi, pleomorfa celler och cellkärnor och massvis med mitoser.



## MOTORIKSTÖRNING

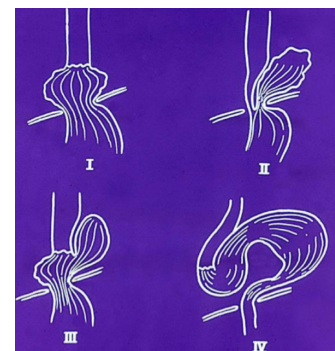
### HIATUSBRÅCK

Bråck (hernia) innebär att ett inre organ befinner sig på fel ställe, och vid hiatusbråck rör sig esofagus/ventrikel upp i thorax. Detta beror på att trycket i thorax är lägre än i buken (underlätta för lungorna), vilket medför en rörelse i riktning mot thorax (undertryck gör att ventrikeln "sugs upp"). Med stigande ålder minskar mängden elastisk vävnad i ligamenten, vilket medför ökad slapphet i ligamenten → orkar inte motverka rörelsen mot thorax → herniering. Risken att drabbas av hiatusbråck stiger i och med detta med åldern. De vanligaste symtomen är:

- **Reflux** - beror på att trycket i LES sjunker (LES förflyttas till thorax där negativt tryck råder), vilket resulterar i att sfinktern inte kan sluta tätt.
- **Dysfagi (sväljsvårigheter)** - den motorikstörning som uppkommer vid hiatusbråck medför att musklerna inte jobbar synkront → svårt att svälja.

#### Fyra olika typer av hiatusbråck:

- **Typ 1** - Kallas glidbråck och motsvarar 90% av alla hiatusbråck. Beror på slappa ligament.
- **Typ 2** - Paraesofagialt bråck uppkommer inte till följd av slappa ligament, utan på grund av att hiatus (öppningen) blivit för stor → LES hålls på plats, men underliggande strukturer rör sig uppåt.
- **Typ 3** - En blandning mellan typ 1 och 2
- **Typ 4** - Hela magsäcken lokaliseras i thorax



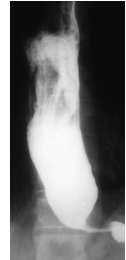
**OBS!** Hiatusbråck är den absolut vanligaste orsaken till dysmotorik i esofagus.

## ACHALASI

Av okänd anledning blir Auerbachs plexa påverkat, och inhibitoriska neuron dysfunktionella. Detta orsakar aperistaltik i den nedre tredjedelen av esofagus, samt att LES förlorar sin förmåga till relaxation. Matstrupen blir därigenom likt "ett slapt rör", oförmöget att pressa maten mot ventrikeln samtidigt som sfinktertrycket i LES ökar kraftigt. Symtom vid achalasi är **kräkningar**, ofta efter måltid, för att tömma esofagus då mat ansamlas där istället för att röra sig ned i ventrikeln. En vanlig feldiagnos vid achalasi är därför **anorexi/bulimi**.

Vid utredning av achalasi kan man, utöver att ta anamnes, göra en:

- **Gastroskopi** - Vid all form av dysfagi (sväljsvårigheter) MÅSTE gastroskopi göras. Om det var en enda sak vi skulle ta med från föreläsningen var det detta, och det beror på att många missar tumörer i matstrupen. Det kan dock vara svårt att upptäcka en achalasi med gastroskopi.
- **Röntgen** - Patienten sväljer röntgenkontrast, och visar sig likt bilden till höger (lite kontrast rinner igenom LES). Detta är det bästa sättet att upptäcka achalasi på.
- **Esofagusmanometri** - Mäter trycket i esofagus med hjälp av en kateter.



## ANDRA TILLSTÅND

### ESOFAGUSDIVERTIKEL

Bildas en utbuktning från esofagus, likt en liten ficka mat kan fastna i. När mat fastnar i esofagus ger det upphov till en motorikstörning. Detta ses i den vänstra bilden.

### JACKHAMMER ESOFAGUS

Känns som en jackhammer i bröstkorgen, då muskulaturen i esofagus jobbar mot varandra istället för med varandra → kraftiga kramper. Detta ses i den högra bilden.



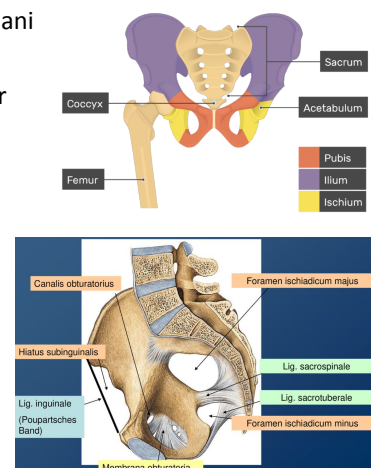
## BÄCKENBOTTENDYSFUNKTION

### ANATOMI

#### SKELETT + LIGAMENT

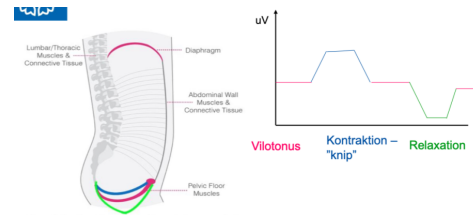
Bäckenbotten avgränsas av bäckenbenen os coxae, som likt musculus levator ani kan delas upp i tre delar; os ischium, os ilium samt os pubis. Framtill ses symphysis pubis, och baktill ses sacrum och coccygis. Bra term att känna till är även linea terminalis, vilket är avgränsningen mellan stora och lilla bäckenet. Ovanför linea terminalis hittas bukorganen, och nedanför hittas bäckenorgan (uterus, urinblåsa, prostata samt ändtarm) samt bäckenbottenmuskulaturen.

Två ligament som är bra att känna till är, **lig. sacrospinale** samt **lig. sacrotuberale**. Dessa två ligament löper från sacrum till spina ischiadica, respektive tuber ischiadicum, och bildar då två hål kallade **foramen ischiadicum majus** och **minus**, vari flera kärl och nerver löper. Genom foramen ischiadicum majus löper även m. piriformis och delar upp denna i foramen supra- samt infrapiriforme.

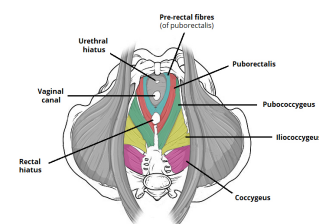


## MUSKULATUR

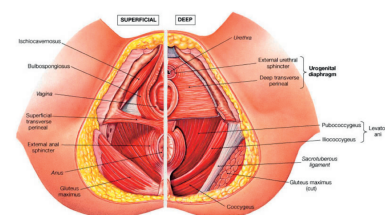
Bäckenbotten utgörs av muskelplattor i botten på bukhålan, och har bland annat till uppgift att hålla upp de inre organen samt balansera det intraabdominella trycket. De har även betydelse för passiv och aktiv kontinens, miktion och defekation samt vid förlossning. Muskulaturen innerveras både somatiskt och autonomt, vilket gör att det konstant förekommer rörelse utan att vi tänker på det (tonus). Detta samtidigt som vi med viljan även kan kontrollera dessa muskler. Bilden till höger visar hur muskulaturen i bäckenet beter sig vid olika tillfällen. Vid inandning rör sig muskulaturen sig nedåt, för att bibehålla ett konstant buktryck.



Bäckenbottenmuskulaturen utgörs bland annat av **diafragma pelvis**, som består av **musculus levator ani** och **musculus coccygeus**. M. levator ani kan i sin tur delas upp i musculus iliococcygeus, musculus pubococcygeus och musculus puborectalis (går som en slynga runt rektum).



Ytterligare muskelstrukturer som påträffas i bäckenbotten är **diafragma urogenitale** (perinealmembranet), vilken har i uppgift att förstärka diafragma pelvis främre del (ses bäst på den nedre bilden). **M. bulbocavernosus** samt **m. ischiocavernosus** är också bra muskler att känna till, då dessa hos kvinnan löper till klitoris → när dessa spänns blir det lättare att uppleva sexuell njutning. M. bulbocavernosus löper runt vagina, och m. ischiocavernosus löper längs med klitoris svällkroppar.



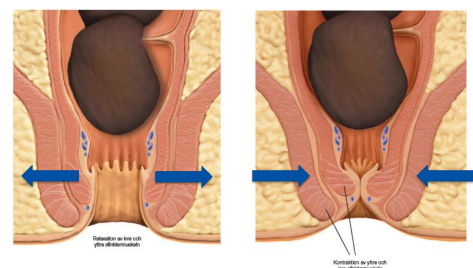
**Sphincter urethrae internus/externus** är två muskler som kontrollerar öppningen på urethra och **sphincter ani internus/externus** är två muskler som kontrollerar öppningen av analkanalen.

## PERINEALKROPPEN

Alla muskler går ihop i en gemensam punkt, vilken kallas för perinealkroppen. Hos kvinnor hittas denna mellan vagina och anus, i det som kallas för perineum (mellangård), men känns hos både män och kvinnor som en 2 cm hård struktur. Efter förlossning måste detta muskelfäste undersökas, då musklerna dels tänjs ut samt ibland tenderar att släppa → inkontinens.

## SFINKTERKOMPLEX

**Sphincter ani internus** utgörs av glatt muskulatur och är reflexstyrd av ENS. Denna ringmuskel upprätthåller den passiva kontinensen → håller anus stängd till dess att kroppen tycker det är dags att gå på toa. **Rektoanal inhibitionsreflex (RAIR)** är den reflex som får den interna sfinktern att öppna sig, vilket sker då ett visst tryck överstigits i rektum (uppkommer då det kommer avföring). Ibland kallas denna reflex även för **samplingreflex**. I dessa lägen är det då upp till den externa sfinktern att undvika defekation → knip förtusan.

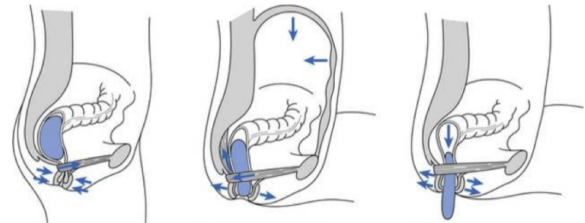


**Sphincter ani externus** utgörs i motsats av viljestyrd (och reflexstyrd) tvärstrimmig muskulatur. Denna ringmuskel sköter den aktiva kontinensen → hålls stängd tills dess att vi sitter på toaletten, och öppnas när vi "släpper på".

**OBS!** Samma gäller för sphincter urethrae internus/externus. När det är dags för miktion kommer även m. detrusor, som omger hela urinblåsan att kontrahera vid parasympatisk signal.

## ANOREKTALA VINKELN

**Musculus levator ani** går som en slynga runt rektum och är, under den tid defekation INTE ska inledas, kontraherad, vilket på så vis upprätthåller den anorektala vinkeln (se bild 1). I huvudsak är det m. puborectalis som utför detta. När den anorektala inhibitionsreflexen sedan slår till relaxerar m. puborectalis, vilket rätar ut rektum, samtidigt som kontraktion i rektum inleds. För att detta ska kunna ske måste man ha möjlighet till att slappna av i sin bäckenbottenmuskulatur, då en spänd bäckenbotten kan ge retrograd peristaltik → obstruerad tömning. I normala fall kan man även behöva lägga på ett litet buktryck för att komma igång med tömningen.



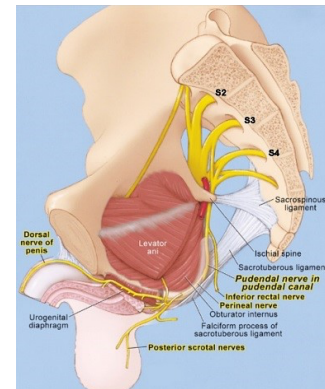
## NORMAL TÖMNING

Vid en normal defekation ökar den anorektala vinkeln genom att m. puborectalis relaxerar. Flexion av höfterna (sittande/hukande ställning) hjälper till att öka denna vinkel. När tarminnehåll når rektum utlöses den rektoanala inhibitionsreflexen som leder till att den interna anala sfinktern relaxerar. Ökning av buktrycket och viljemässig relaxation av den externa anala sfinktern leder till defekation.

## INNERVERING

Innerveringen av bäckenbotten är komplex, då flera olika nervsystem samverkar (ENS, autonoma och somatiska). Rent nervmässigt är det dock enklare. Större delen av bäckenbotten innerveras av n. pudendus, men musculus levator ani samt coccygeus innerveras direkt av sakralrötterna S3-S4.

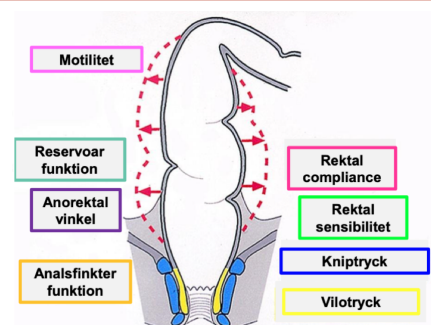
Innervationen av blåsa och tarm sker parallellt. Sympatikuspåslag hämmar både blås- och tarmtömning, genom att dämpa peristaltiken i colon descendens till rektum samt öka tonusen i bäckenbotten och interna sfinktrar. Parasympatikus verkar på motsatt sätt, och då stimulerande. Dessa signaler kontrolleras i sin tur av hjärnstammen och basala ganglier.



**Rekto-vesiko-uretrala reflexen** är en reflex som ökar tonusen i uretrasfinktern, då rektum fylls → förstoppning kan medföra miktionsbesvär.

## KONTINENT

Att vara kontinent är komplext, och beror av många olika faktorer (se bild till höger). Det är även dessa faktorer som är med och bidrar till avföringens konsistens, vilken



kan bedömas enligt **Bristolskalan** (också bild till höger).

## FELAKTIGHETER

### VAD KAN ORSAKA BESVÄR FRÅN BÄCKENBOTTEN?

- Graviditet och förlossning
- Övergrepp (fysiska och psykiska)
- Kirurgi
- Neurologiska sjukdomar/skador
- Sjukdomar från mag-tarmsystemet
- Tumörer
- Ålder
- Diabetes

### FUNKTIONELL VS. STRUKTURELL

Det kan vara utmanande att skilja på funktionell och strukturell orsak vid **anorektal dysfunktion**. Dessa felaktigheter leder sedermera vanligen till tarmtömningssvårigheter och förstoppning.

- **Funktionella anorektala sjukdomar** - kan behandlas med fysioterapi
  - Funktionell anorektal smärta - kan orsakas av levator ani syndrom, anala fissurer och hemorrojder
  - Dyssynergi vid tömning (paradoxal krystning) - är den **vanligaste** orsaken bakom tarmtömningssvårigheter
  - Nedsatt tömningsmotorik
  - Nedsatt rektoanal sensibilitet
- **Strukturella orsaker**
  - Tumör
  - IBD
  - Analfissur
  - Rektocele
  - Prolaps



### FEKAL INKONTINENS

Risken att drabbas av fekal inkontinens (FI) ökar med åldern. Bland den vuxna befolkningen är 7% drabbade, medan det bland befolkningen över 75 år är 17% som lider av detta. 60% av dessa personer har även urininkontinens. Fekal inkontinens behöver dock inte bara bero på problem i sfinktern. FI med normal analfunktion associeras med; lägre ålder, högre BMI, trängning till defekation samt paradoxal krystning.

Flera studier visar även på samband mellan FI och förstoppning, där man tror att förstoppning kan vara en viktig bidragande faktor till utvecklandet av FI.

### NÄR UPPSTÅR LÄCKAGET?

1. **Postdefektatoriskt** - Vid **tarmtömningssvårigheter** (får inte ut allt), **skada på den inre sfinktern** (sluter inte tätt efter defekation) samt vid **rectocele** (avföring kan ansamlas i en ficka).



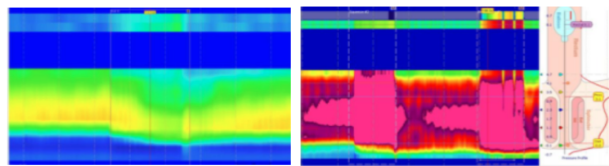
2. **Vid trängning** - Kan uppstå vid **IBS** (för snabb tarmtömning), **nedsatt sensibilitet** (registrerar behovet av defekation för sent) eller vid **nedsatt styrka i bäckenbotten och externa sfinktern** (orkar inte hålla emot).
3. **Känner ej läckage alls** - **Rectocele** och **nedsatt sensibilitet**

## FUNKTIONELLA ORSAKER TILL TARMTÖMNINGSSVÅRIGHETER

### DYSSYNERGISK DEFEKATION/PARADOXAL KRYSTNING

När ändtarmens muskelsfinkter (gul pil) eller bäckenbotten (blå bild) kontraheras felaktigt uppstår en paradoxal krystning, vilket innebär att patienten istället kniper vid försök till att krysta.

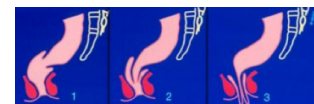
- Vid en **normal krystning** ökar buktrycket, samtidigt som trycket i analkanalen sjunker (närmsta bilden).
- Vid en **paradoxal krystning** ökar trycket i analkanalen istället på samma sätt som vid knip (bortre bilden).



## STRUKTURELLA ORSAKER TILL TARMTÖMNINGSSVÅRIGHETER

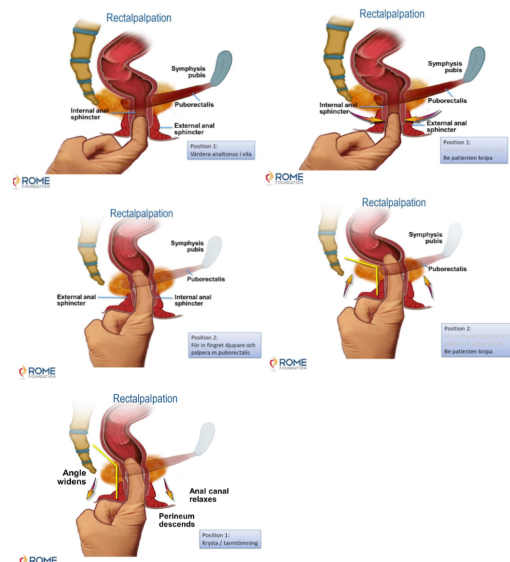
**Rectocele** förekommer hos majoriteten av kvinnor i någon grad. Den kan vara asymptomatisk eller ge ofullständig tömning av rektum. "Tumtricket" kan i dessa lägen hjälpa.

**Rektoanal invagination** (2) kan uppstå till följd av flera saker, varav en av dessa är paradoxal krystning under flera års tid. Med tiden kan en sådan invagination utvecklas till en rektal prolaps (3).



## UTREDNING

1. **Frågeformulär** - alla patienter som söker för misstänkta bäckenbottendysfunktioner måste fylla i ett frågeformulär, för att utredningen ska flyta på bättre.
2. **Bukpalpation**
3. **Inspektion** - analfissur eller hemorrojder?
4. **Reflexer** - Studerar olika reflexer, med frågeställningen "fungerar n. pudendus?"
5. **Rektalpalpation** - första tre punkterna avser palpation av anus (ett par cm upp), medan de två nedre punkterna avser palpation av rektum (fingret förs upp till den anorektala vinkeln).
  - Är slemhinnan slät?
  - Upplevs några spasmer från den inre sfinktern?
  - Hur verkar patientens kniptryck? Om normalt känns ett starkt kniptryck som patienten orkar hålla i 6-10 sek, samt ett svagare knip som kan hållas konstant i minst 30 sek. Ska vara cirkulärt!





- Minskar den anorektala vinkeln när patienten kniper? (blir den mer vinkelrät)
  - Hur känns det när patienten krystar? Fingret ska då i normala fall tryckas nedåt, bakåt och kanske till och med ut.
6. **Mätning av den anorektala funktionen** - kan ske på flera sätt, nedan nämns tre:
- **Anorektal manometri** - Tryckmätning med kateter anorektalt. Patienter från utföra vissa manövrar som att knipa, krysta och hosta. Därefter avläser man och tolkar tryckförändringarna i rektum och analkanalen
  - **Defekografi** - Patienter får lavemang (vätska förs in i tarmen via ändtarmen) med röntgenkontrast. Därefter tömmer patienten tarmen under tiden det görs en röntgenfilm.
  - **Ballongtömningstest** - En rektalballong blåses upp i tarmen, vilken patienten sedan ska försöka tömma ut under en viss tid.

## OBSTIPATION & TARMTÖMNINGSSVÅRIGHETER

För att kunna diagnosticeras med förstoppning eller tarmtömningssvårigheter, enligt Rome IV, måste två av nedanstående kriterier uppfyllas. Vanliga diagnoser är slow transit obstipation, tömningssvårigheter och IBS-C:

- 3 tömningar/vecka eller mindre
- Hård avföring ¼ av tiden
- Känsla av ofullständig tömning
- Behöver krysta mycket

## BEHANDLING

### OPTIMAL TARMTÖMNING

Grunden bygger på en sittposition som syftar till att öka relaxationen i bäckenbottenmusklerna. För att hitta rätt till denna position kan hjälpmedel som fotpall underlätta. Tarmtömning sker vid parasympatisk aktivitet, och kräver då en lugn och stillsam miljö. En patient som trots detta har svårt att hitta rätt kan få krystinstruktioner, vilka lyder "öppna munnen och låt magen puta ut, sen krysta".



### BIOFEEDBACK

Biofeedback är ett inlärningsmoment där information om en fysiologisk process förvandlas till en enkel signal, som sedan kan hjälpa patienten att korrigera den rubbade funktionen. Till inlärningen räknas bland annat patientutbildning, krystteknik och senibilitetsträning, men det absolut viktigaste för att denna behandling ska fungera är att patienten är **motiverad**!

## SAMMANFATTNING

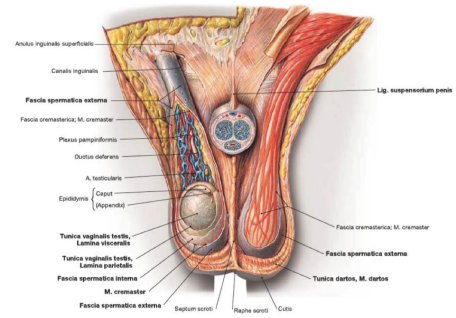
1. Vid symtom från urinblåsa, tarm eller vid sexuell dysfunktion är bäckenbottendysfunktion en möjlig orsak.
2. Vid bäckenbottendysfunktion finns det ofta överlappande symtom från olika organ i lilla bäckenet.

## ÖVRIG BÄCKENANATOMI

### SCROTUM

*Some Damn Englishman Called It The Testis*

- Skin
- Tunica Dartos - pungskrynkclare
- Fascia spermatica Externa - väggen till funikeln
- M. Cremaster - punglyftaren
- Fascia spermatica Interna
- Tunica vaginalis testis - lamina viscerale och parietale (peritoneum)
- (tunica albuginea) - ett enkelt cellager som omsluter testis
- Testis



Spermatogenesisen kräver 34-35 grader, varpå dartos och cremaster är viktiga. A. testicularis förser testis även med varmt blod, vilket dock kyls ned av det omkringliggande plexus pampiniformis.

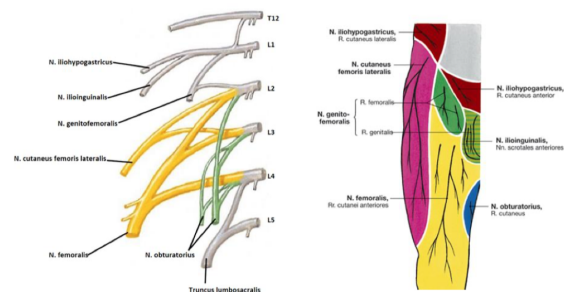
### LJUMSKBRÅCK

Canalis inguinalis (inguinalkanalen) har två öppningar, anulus inguinalis profundus och superficialis. I denna kanal löper vas deferens hos män och lig. teres uteri hos kvinnor. Gemensamt löper härigenom n. ilioinguinalis, tillsammans med flera artärer och vener. Vid anulus inguinalis superficialis palperas eventuella ljumskbråck, vilket uppstår då en bit av tarmen slinker ut på ställen den inte ska.

### PLEXUS LUMBOSACRALIS

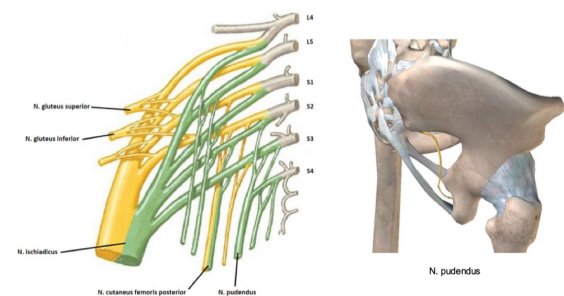
*Plexus lumbalis: I twice Get Laid On Fridays*

- N. Iliohypogastricus
- N. Ilioinguinalis
- N. Genitofemoralis
- N. Cutaneus femoris Lateralis
- N. Obturatorius
- N. Femoralis



*Plexus sacralis: Gamla Gubbar Cyklar Inte Pucko*

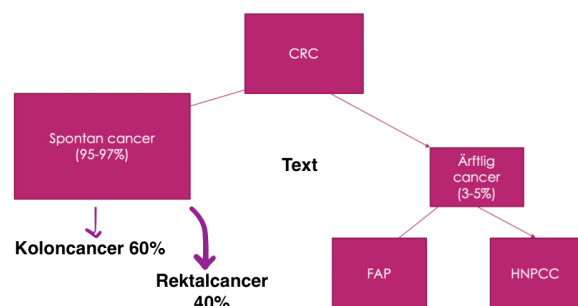
- N. Gluteus superior
- N. Gluteus inferior
- N. Cutaneus femoris posterior
- N. Ischiadicus
- N. Pudendus - löper ut genom foramen ischiadicum majus och in genom minus.



De två plexan binds ihop till samma genom truncus lumbosacralis.

## COLOREKTALCANCER

Kolorektalcancer delas upp i ärftlig och sporadisk cancer, där sporadisk koloncancer är vanligast med ca



95-97%. Ärftlig cancer står enbart för ca 3-5% och delas upp i två;

1. **FAP**; Familjär adenomatös polypos
2. Hereditär Nonpolyposis Colorectal Cancer (**HNPCC, Lynch syndrome**)

## CANCERUTVECKLING

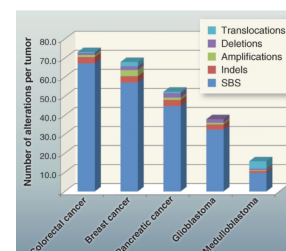
Tumörer utvecklas från benigna till maligna förändringar genom en serie mutationer över tid. Mutationer blir en matematiskt konsekvens av den celldelning som kroppen går igenom → ju äldre man blir, desto fler mutationer kan hinna uppstå. Vi har driver mutationer, vilka driver tumörutvecklingen från ett preneoplastiskt tillstånd till ett neoplastiska tillstånd → skapar en tillväxt fördel. Sedan finns det även passager mutationer, vilka inte påverkar utvecklingen av cancer. Man tror att det krävs ca 5-8 mutationer i driver gener för att utveckla cancer, men man kan se att det ofta är ett 50 tal mutationer i en cancertumör, vilket tyder på stor andel passager mutationer.

## TUMÖRGENER

- **PROTO-ONKOGEN** → Normal gen som stimulerar tillväxt. Vid mutation bildas onkogen som ger upphov till cancer.
  - Mutation leder till Gain-of-function
  - Sker på en specifik plats i genen, till skillnad från i tumörsuppressorgener
  - Onkogener är oftast dominanta → mutationen behövs bara på en av allelerna
  - Exempel på proto onkogener; cMyc (TF), RAS och BRAF (MAPKKK) samt EGFR (tyrosinkinasreceptor)
- **TUMÖRSUPPRESSORGEN** → en gen som normalt bromsar tillväxt. Muterad eller utslagen gen kan göra att cellen ohämmat delar sig och ackumulerar mutationer.
  - Loss of function mutation
  - Båda allelerna måste muteras
  - Mutation kan ske på flertalet ställen
  - Exempel; p53, Rb

## TYPMUTATIONER

- **Amplikationer** - en gen amplifierad
- **Translokationer** - när delar av kromosomer bryts av och byter plats med varandra, allt växer ihop och skapar en oncgen (ex BCR-ABL)
- **Deletioner** - del av kromosom eller DNA-sekvens går förlorad. Viktiga tumörsuppressorgener kan tas bort som p53
- **Trunkeringar** - stor del av kromosom kapas.



Oftast sker enkel basparssubstitution vid cancerutveckling.

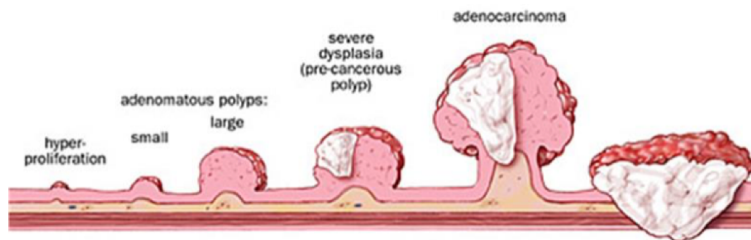
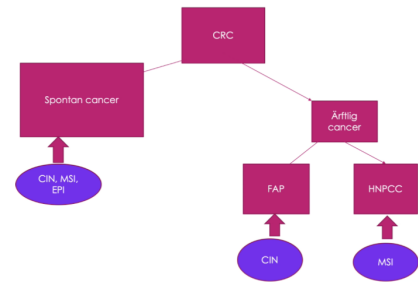
## HUR PÅVERKAR MUTATIONERNA CELLTILLVÄXT?

1. **Cellutveckling** → påverkar balansen mellan differentiering och celldelning → APC
2. **Cellöverlevnad** → bättre förmåga att leva med begränsade tillgång till näring och syre → KRAS, BRAF
3. **Genomunderhåll** → muterade celler skyddar sina skadade genom mot apoptos → p53, MLH1, MSH2

## KOLONCANCER UTVECKLING

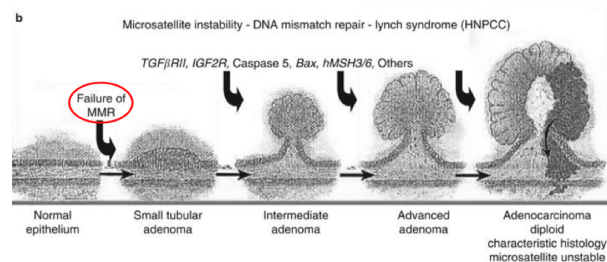
Det finns flera karakteristiska genetiska vägar som leder från normal slemhinna kolorektalt, till ett adenocarcinom:

- **Microsatellite instability pathway (MSI)** → Lynch syndrom/HNPCC, spontan cancer
- **CpG Island hypermethylation pathway (CIMP)**. Epigenetisk instabilitet → spontan cancer
- **Chromosomal instability pathway (CIN)** → FAP och spontan cancer



### MICROSATELLITE INSTABILITY PATHWAY (MSI)

Under normal cellreplikation läser DNA polymeras av en intakt DNA sträng och använder den som mall för att skapa en DNA kopia. Om fel begås upptäcks detta i de flesta fallen av DNA-polymerasets “proofreading”, och korrigeras med hjälp av endonukleas. Skulle dock den första kontrollfunktionen missa detta, har cellen ett ytterligare skydd kalla “**mismatch repair system**” som då går in och reparerar.



Patienter med Lynch syndrom eller som får spontana cancer, MSI står för 15-20%, uppvisar en mutation i en av fyra DNA-reparationsgener (caretakers). Dessa gener kodar för proteiner som reparerar defekta basparningar vid DNA-replikationen under celledelning, genom en reparationsmekanism som kallas för Mismatch Repair (MMR).

Celler med defekt MMR tenderar att ackumulera fler och fler genetiska avvikelser på grund av felaktig reparation vid DNA-replikationen. Dessa avvikelser bildar karakteristiska mönster i vårt DNA, vilka lätt kan studeras i våra repetitiva DNA-sekvenser (t.ex. CACACACACA). Dessa repetitiva sekvenser kallas för mikrosatelliter och det karakteristiska mönstret kallas för mikrosatellitinstabilitet (MSI). Eftersom dessa DNA-sekvenser just är repetitiva, går det lätt att urskilja om ett flertal mutationer har skett i mikrosatelliterna → ett bra sätt för att kunna identifiera MSI. Mutationerna i sig i mikrosatelliterna har ingen påverkan, då dessa sekvenser inte tillhör någon specifik gen utan istället finns belägna mellan gener

- De fyra generna i fråga heter: MLH1, MSH2, MSH6 eller PMS2.

### LYNCH SYNDROM/HNPCC

Lynch syndrom, som förut kallades HNPCC, är ett genetiskt syndrom som ger en kraftigt förhöjd livstidsrisk för cancer och står för 3-5% av all kolorektalcancer. Syndromet har en autosomal-recessiv nedärvning av

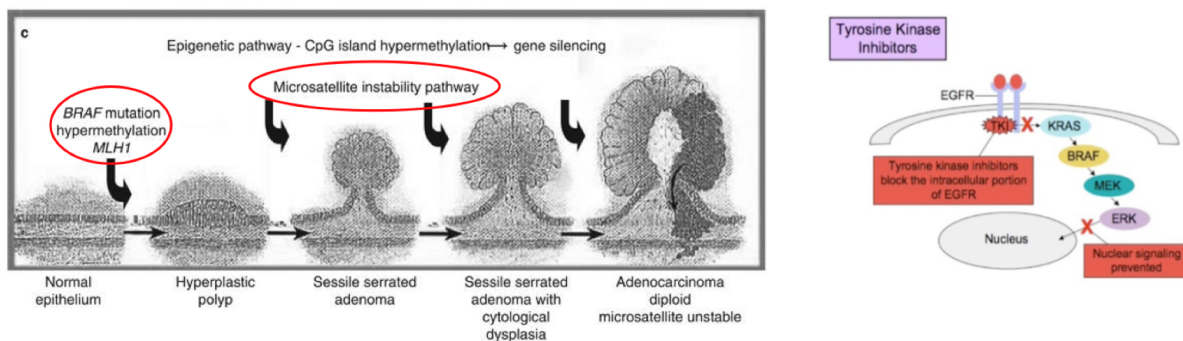
mutationer i MMR gener. Gemensamt för dessa gener är att de orsakar en genomisk instabilitet som kan avläsas genom analys av mikrosatellitinstabilitet. På grund av nedärvningsmönstret är risken att barn drabbas av Lynch syndrom 50%, ifall de har en förälder som bär på sjukdomen.

**OBS!** Mutationen i sig är autosomalt recessiv, men nedärvningsmönstret blir dominant då risken att drabbas någon gång under livet i princip är 100%. First hit → ärftlig mutation + second hit → mutation i andra allelen = Two-hit hypothesis.

Vanligast är koloncancer, men även cancer i livmoder, äggstockar och urinvägar är vanligt. Lynch syndrom orsakar ca 2-4% av tjocktarmscancer i Sverige.

### CpG ISLAND HYPERMETHYLATION PATHWAY (CIMP)

Hypermetylering av CpG-regioner inom promotorregionen leder till nedtystning av MLH1-genen (måste ske på båda alleler) → mikrosatellitinstabilitet på grund av defekt MMR. På detta sätt blir konsekvenserna precis de samma som vid Lynch syndrom, men en sak som skiljer de båda åt är att carcinogenes via denna väg ofta finns en **mutation i BRAF**. Detta är ett tydligt och viktigt tecken på att det inte rör sig om Lynch syndrom, och således inte heller är ärftligt.

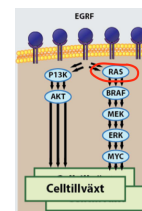


BRAF är en driver som sitter nedströms om EGFR → RAS → BRAF → celltillväxt.

### ADENOMA-CARCINOMA PATHWAY (CIN)

I den normala kolonmuskoan, längst ned i kryptan, hittar vi stamceller som differentierar upp till lumen där de avstöts och går i apoptos. Nere i kryptan skyddas stamcellerna under mucus.

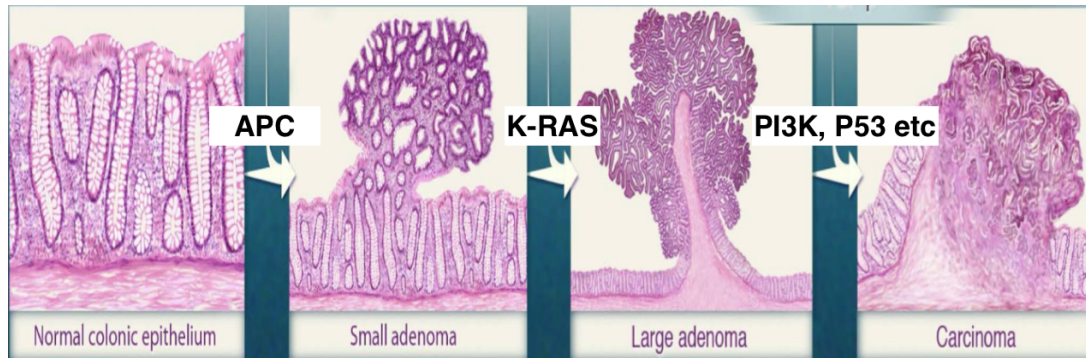
**APC mutationen** ger en selektiv tillväxtfördel, gentemot omgivande epitel, och skapar en mikroskopisk klon. Den fortsatta tillväxten är relativt långsam till det uppkommer en ytterligare mutation i ex **K-RAS (amplifiering oftast)** vilket accelererar processen. K-RAS för över signaler från EGFR, vilket gör att läkemedel riktat mot den receptorn är verkningslösa (**Cetuximab**). Flertalet mutationer ansamlas i ex PI3K som stimulerar Akt vägen → ökar tillväxt. Senare i processen muteras ofta **p53**, vilket leder till att sjuka celler delar sig ohämmat. Ofta det avgörande steget från adenom till cancer.



När en polyp har bildats och stjälken är fri från cancerceller kan man lätt ta bort den kirurgiskt och bota patienten. Har det dock utvecklats till en cancer så celltan ser gravt atypiskt ut, är cancer ofta invasiv och har



passerat basalmembranet.

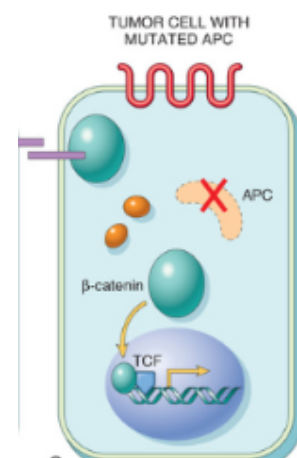


## APC GENEN

APC, eller adenomatös polypos coli, är viktig för både spontan och hereditär cancer och fungerar som en **tumörsuppressorgen**. Mutationen beror oftast på ett trunkerat protein som leder till en loss of function.

APC-proteinet som är involverad i balansen mellan differentiering och proliferation genom dess effekt på celladhesion;

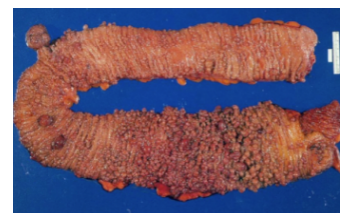
- **Reglerar E-cadherin.** Mutation leder till att celler börjar släppa från varandra → ingen kontaktinhibering → börjar att proliferera, vilket till sist gör slemhinnan dysplastisk.
- **Beta-catenin** verkar genom att aktivera proliferation av cellen via WNT-signalvägen. Vid en APC-mutation, ansamlas Beta-catenin som är en transkriptionsfaktor för tillväxt → stimulerar cMyc och cyklin D1. Detta leder till att stamceller prolifererar, men differentierar inte och stannar i kryptan skyddad av mukosan istället för att vandra upp och gå i apoptos.



Vid APC- mutationer blir vävnaden snabbt fylld av flertalet polyper.

## FAMILJÄR ADENOMATÖS POLYPOS CELI (FAP)

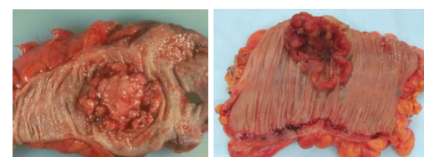
En hereditär mutation i APC som leder till samma cancerutveckling och utgör 1% av all kolorektalcancer. Sjukdomen debuterar i ungdomen med mer än 100 kolon polyper och leder obehandlad till cancer.



## UNDERSÖKNING

### MAKROSKOPI/ENDOSKOPI

Tumörer i kolon tenderar att antingen växa exofytiskt eller ulceröst. Första bilden till höger visar en **exofytisk tumör**, vilka kännetecknas av att de växer upp och ut i lumen från tarmväggen (som en svamp). Den

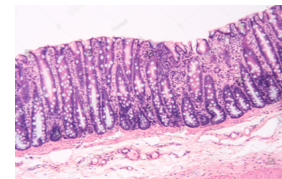




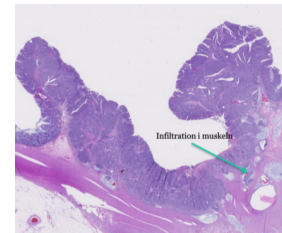
andra bilden visar i motsats en **ulcererad tumör**, som istället växer mer inåt i tarmväggen och bildar som en grop/tallrik.

## MIKROSKOPI

Histologiskt ses ofta medelhögt differentierade adenocarcinom, vars mukosa oftast utgörs utav en kombination av cylindriskt epitel och gobletceller. Ibland kan även endokrina celler urskiljas. Detta är inte fallet i den nedre bilden som visas till höger, där körtlar överhuvudtaget inte kan urskiljas. Den övre bilden visar mukosa från en frisk colon.



Adenocarcinom upptäcks lättast genom att studera körtelstrukturer, som i normalfallet är jämna med raka körtlar, men vid malignitet ses som oregelbundna och infiltrerande körtlar. I kanten av tumörområdet ses ofta en inflammatorisk reaktion, och vid invasiv tumör ses även invasion av underliggande strukturer (submukosa, muskel mm.)



## BEHANDLING

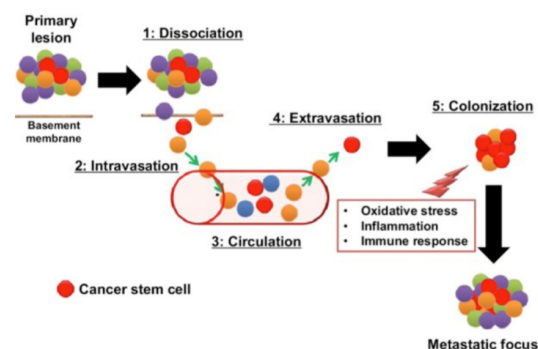
Vid EGFR mutationer ges kinasinhibitorer. Om mutationen däremot sitter i KRAS eller BRAF är dessa medikament verkningslösa. Här vill man nyttja målspecifika läkemedel

- **Cetuximab** (EGFR-hämmare)
- **Vemurafenib** (BRAF-hämmare)

## METASTASERING

Det tar flera årtionden att utveckla en metastaserande cancer, och det finns inga specifika mutationer som kan förklara övergången till metastaserande tumör. Men man tror att detta utgår från EMC → transformation av cancerceller för att kunna överleva;

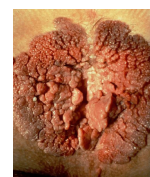
1. Invasion av extracellulär matrix
2. Intravasation
3. Överleva i cirkulationen
4. Extravasation
5. Kolonisering



## SJUKDOMAR VID ANUS

### KONDYLOM

Papillära och polypösa lesioner (skadliga förändringar) som täcks av hyperkeratoriskt skivepitel kännetecknar förekomsten av kondylom, vilket kan orsakas av flera olika HPV. Risken för dysplasi runt anus ökar vid närvaro av kondylom.



### ANUSCANCER

Skivepitelcancer är den vanligaste maligna formen som kan uppkomma runt anus. De kan, trots deras ytlighet, vara bland de svåraste att upptäcka. Detta på grund utav att patienten har svårt



att själv se vävnadsförändringarna samt att symtomen är ganska ospecifika. Vanligaste behandlingen är att tumören strålas bort.

## LEVERFUNKTION

### BLODPROVER

**Aminotransferaser säger inget om funktion!!** I en leverstatus finns det inget, förutom bilirubin, som säger något om leverns funktion. De prover som faktiskt görs är följande, som också har **prognostiskt värde** (tillsammans med ascites och graden av encefalopati i *Child pugh*);

1. **Konjugerat bilirubin** ↑
  - Bra funktionsmått
  - Bör utesluta obstruktion → backflöde av konjugerat bilirubin till cirkulationen
  - Högre värden vid PBC - oproportionerligt högt bilirubin utan leverskada
2. **Albumin** ↓
  - Avspeglar syntesförmåga
  - Kan påverkas av nutrition och upptag
  - Sjunker långsamt
3. **PK-INR** ↓
  - Bra funktionsmått - levern producerar de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna
  - Viktigt att kolla waran och K-vitaminbrist innan.
  - Inte självklart ökad blödningsrisk, oftare en ökad trombosrisk (svårt vid leversjuka patienter). Detta beror på att protein C och S sannolikt också är låga.
  - Bättre än APTT - pga de andra koagulationsfaktorerna bildas även i andra delar av kroppen.

Dessutom kan man ta, som säger indirekt leverns funktion då de påverkas av portal hypertension.

4. **Trombocyter** ↓
  - Framförallt mått på portal hypertension pga hypersplenism som gör att TPK lagras där.
  - Trombopoetin sjunker vid gravt nedsatt leverfunktion
5. **Natrium**
  - Inget funktionsmått men avspeglar RAAS-aktivering (vid levercirros dilaterar kärlsystemet → mer RAAS-aktivering, där mer vatten reabsorberas än natrium)
  - Sjunker vid avtagande leverfunktion
  - Ska ej behandlas

### KLINISKA TECKEN PÅ SÄNKT LEVERFUNKTION

- |                      |                       |
|----------------------|-----------------------|
| ● Ascites            | ● Blödningsbenägenhet |
| ● Esofagusvaricer    | ● Ikterus             |
| ● Hepatosplenomegali |                       |

### DIAGNOSSPECIFIKA PROVER

Tar man alla dessa har man i princip screenat för alla de vanliga, och ovanliga, orsaker till leverpåverkan.

|                                    |                 |
|------------------------------------|-----------------|
| PEth                               | Alkohol?        |
| anti-HCV                           | Hepatit C?      |
| HBsAg                              | Hepatit B?      |
| Järn, transferrinmättnad, ferritin | Hemokromatos?   |
| ANA, SMA,                          | AIH?            |
| AMA                                | PBC?            |
| Proteinstatus                      | AAT-brist? AIH? |
| Ceruloplasmin                      | Mb Wilson?      |
| TSH, T <sub>4</sub>                | Hypothyreos?    |
| Anti-transglutaminas               | Celiaki?        |

## ÖVRIGA UNDERSÖKNINGAR (REPETITION)

- **Ultraljud:** Nyttjas för att se om levern är cirrotisk samt se om det finns tecken på portal hypertension. Dock är ej denna undersökning aktuellt om patienten är kraftigt överviktig då man får bra vision. Kan även notera steatos.
- **Fibroscan:** Låga värden vid en fibroscan utesluter med hög sannolikhet cirros. Även vid värden som indikerar cirros kan man ändå utesluta förekomsten av portal hypertension. Kan med fördel använda fibroscan innan man planerar en gastroskopi, leverbiopsi eller annan radiologi för att söka svar på om cirros föreligger.
- **DT/MR:** Båda kan ge adekvata svar i avseende om levercirros och portal hypertension, och kan användas med fördel hos en överviktig patient där ultraljud ej kan ge tydliga svar. Dock är fibroscan snabbare och effektivare.
- **Gastroskopi:** Kan visa esofagusvaricer och därmed indikera portal hypertension som följd av cirros. Dock finns inget behov av denna om fibroscan är normal
- **Leverbiopsi:** Anses vara **gold standard**, men är potentiellt riskfylld.

## LEVERSVIKT

Leversvikt kan delas upp i två typer:

1. **Akuta (fulminant)** → en tidigare leverfrisk individ utvecklar uttalad nedsättning av leverfunktionen inom 6 mån efter leverskadans uppkomst. Ger i regel **inflammation** och **nekros**.
2. **Kroniska** → orsakas av **cirros** vilken uppkommer som en ospecifik reaktion på långvarig hepatocellulär skada. Denna kan ha orsakats av skilda processer. Pågår i mer än 6 mån.

**Definitionen** av leversvikt är att leverns metabola och homeostatiska funktioner reduceras (patologiska funktionsparametrar) eller dekomensation (mer under portal hypertension) . Störningarna uppkommer inom multipla viktiga kroppsliga funktioner, ex:

- Glukoneogenesen
- Glykogenolys - kan frisätta det till kroppen, och inte enbart använda för eget bruk.
- Elimination av kvävehaltiga föreningar (aminogrupeer) - görs genom att konvertera till urea
- Elimination av endogena och exogena toxiska ämnen
- Proteinsyntes - Albumin ex → upprätthålla kolloidosmotiska trycket, komplement och koagulationsfaktorer

Sekundärt till den nedsatta leverfunktionen kan det uppkomma störningar i; CNS, njurar, immunförsvar, kardiovaskulära systemet, koagulationssystemet, GI och endokrint.

## AKUT LEVERSVIKT

Sällsynt i Sverige, med ca 30 fall per år. Det är ett intensivvårdskrävande tillstånd som patologiskt manifesteras från multipla organsystem med vanliga komplikationer som hjärnödemed, blödningar, infektioner och njursvikt. Odds är dåliga för överlevnad, 1/3 överlever efter intensivvård, 1/3 överlever efter transplantation och 1/3 dör.

**Vanligaste orsakerna** till akut leversvikt är; Paracetamol Intox 42%, övriga läkemedel 15%, ischemi 8%. Vid intox med paracetamol överstigs leverns konjugeringsförmåga, vilket gör att CYP2E1 tilltar och metaboliserar paracetamol till akut stora mängder av NAPQI (toxiska effekter).

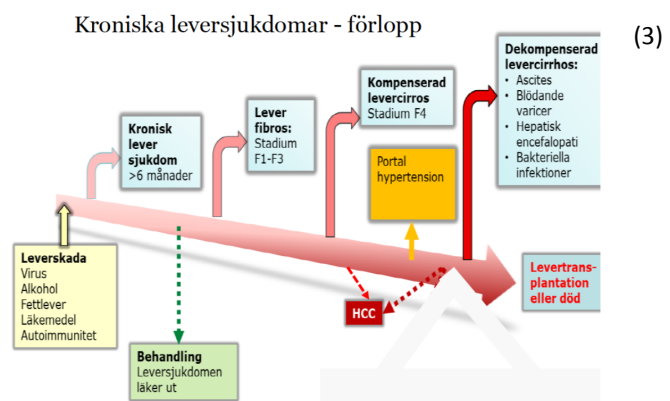
## KRONISK LEVERSVIKT

För att utveckla en kronisk leversvikt drabbas man först av en leverskada som pågår i längre än 6 månader och klassas därefter som kronisk vilket är det vanligaste. Därvid inleds **fibrosbildning** som progredierar. Vid slutstadiet av leverfibros kallas det istället för **levercirros**. Dekompenserad levercirros kallas det när komplikation, som de som står i bilden, uppkommer. Vid utvecklad cirros kan man ådra sig andra komplikationer som portal hypertension, samt att man har en ökad risk för hepatocellulär cancer. Cirrosutvecklingen är långsam och tar i allafall 10 år.

Mellan kronisk leversjukdom och kompenserad cirros går det att behandla/läka ut. Vid detta tillstånd finner man följande bild, i status och provtagning: (1) patologiska leverprover, (2) ospecifika symptom, radiologiska fynd.

Kroniska leversjukdomar som kan utveckla cirros: är;

- Alkohollevversjukdom → dominerade (50%)
- NAFLD → Non-fatty liver disease
- Hepatit B
- Hepatit C
- Ärftliga metabola sjukdomar - hemokromatos, AAT-brist, Wilsons
- Autoimmuna leversjukdomar, AIH, PBC, PSC
- Kronisk leverstas
- Läkemedel - paracetamol, methotrexat och glukokortikosteroider. Vid stort/dagligt alkoholintag induceras CYP2E1 en aning, vilket gör att levern under längre tid tar skada av annars "ofarliga" läkemedel. Paracetamol omvandlas i större utsträckning till den toxiska metaboliten NAPQI, vilket vid åren så småningom resulterar i en kronisk leverskada.



## LEVERSTEATOS

Leversteatos (fettlever), dvs ansamling av lipider i hepatocyterna, anses föreligga när minst 5 % av hepatocyterna innehåller fettvakuoler. En steatos bidrar INTE till en försämrad leverfunktion MEN bör hållas under uppsikt då det kan leda till värre komplikationer.

Leversteatos anses vara det första steget i alkohollevversjukdom. Detta tillstånd är väldigt snabbt reversibelt, om man slutar överkonsumera alkohol. Långvarig leversteatos är en riskfaktor för utveckling av fibros, cirros och senare hepatocellulär cancer.

De flesta med leversteatos saknar **symtom** och **kliniska fynd**. Därför är anamnes och status viktigt, eftersom alkoholmissbruk eller metabolt syndrom kan ge bra riktning i utredningen, för att kunna bekräftas och behandlas. Även läkemedel och hepatit C ska uteslutas.

## ETIOLOGI

### 1. Alkohollevversjukdom

- a. 90% får steatos vid konsumtion av 60g/dag. Hos de flesta är det reversibelt efter 4-6 veckors abstinens. Hos 5-15% sker progress till fibros/cirros

### 2. NAFLD

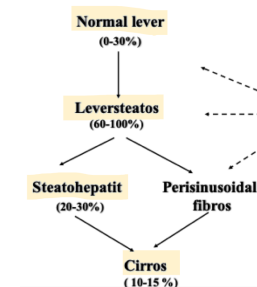
- 3. Läkemedel → kortikosteroider, östrogener etc
- 4. Nutrition → svält

## ALKOHOLLEVERSJKDOM

Vid alkohollevversjukdom är det tre sjukdomar man talar om:

- 1. Hepatisk steatos (fettlever)
- 2. Alkoholisk hepatit
- 3. Cirros

Enligt bilden så ser man att nästa alla med tunga alkoholvanor utvecklar steatos, medan bara 20% av dess utvecklar alkoholhepatit. En viss del utvecklar även fibros. Av dessa utvecklar sedan 10-15 cirros – detta av alla 100% som dricker.



## ETANOLENS OMSÄTTNING

Etanol **absorberas** från GI genom diffusion, eftersom det är en liten molekyl som både är vatten och fettlös. Diffusionen går snabbare vid tom magsäck → fullare att dricka på fastande mage, och tas till sist upp i tunntarmen (absorberas som mest i här till följd av dess enorma yta). Om alkoholen stannar längre i ventrikeln kommer enzymerna i första passage metabolismen bryta ned större andel av alkoholen innan det når cirkulationen → inte lika full, medan enzymerna istället mättas om absorptionen går för snabbt.

**Distributionen** mellan kvinnor och män skiljer på grund utav att män innehåller mer vatten, och därmed får lägre koncentration alkohol i vävnaden vid samma intag som kvinnor.

**Eliminationen** sker genom enzymatisk oxidering (95-98%) samt genom CYP-enzym.

**Den enzymatiska oxideringen;**

### 1. Etanol → acetataldehyd.

- Toxiskt och carcinogent för kroppen. Sköts av alkoholdehydrogenas (ADH) → mättas väldigt fort. NADH bildas.

### 2. Acetataldehyd → acetat

- Process sker ganska omedelbart. Görs med hjälp av enzymet ALDH. Flertalet mutationer finns på detta enzym vilket gör att vissa populationer, ex från ostasien har en minskad aktivitet i enzymet → flushing, urtikaria, andningsbesvär osv. till följd av att acetaldehyd lagras under längre tid. NADH bildas.

### 3. Acetat → CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O

- Utsöndras i urin, utandningsluft och svett

Den andra vägen, så kallat microsomal ethanol oxidising system (MEOS/mikrosomala oxidationssystemet), sker via CYP-enzym. Alkohol bryts ned av CYP2E1 som finns i peroxisomen. Detta system, förutsätter att

alkoholnivåerna uppgår till ungefär 1 promille, annars är CYP-enzymen ej känsliga för etanol. Högkonsumenter av alkohol får en inducering av detta enzym → bildas i högre mängder. Denna hyperaktivitet av enzymet är snabbt reversibelt inom en veckas alkoholstopp. Problemet med denna metabolisering är att det bildas fria syreradikaler vid nedbrytning (superoxidjonradikal, väteperoxid, hydroxylradikaler och hydroxyetylradikal) → som alla kan ge lipidperoxidering i membranet på hepatocyterna. Inducering av enzymerna kan dessutom komma att påverka patienten vid intag av paracetamol som då till större del börjar brytas ned av CYP2E1 också.

### PATOGENES STEATOS (ORSAKAD AV ALKOHOL)

1. **Alkohol ökar kvoten NADH/NAD<sup>+</sup>** → NAD<sup>+</sup> behövs vid fettsyraoxidationen, vilket gör att den minskar och fett ansamlas i levern
2. **Alkohol ökar tillförseln av lipider till levern från tunntarmen**
3. **Ökad mobilisering av fettsyror från fettvävnaden** → Vet ej varför
4. **Ökat upptag av fria fettsyror i levern** → Vet ej varför
5. **Ökad transkribering av SREPB och minskad PPAR** → SREPB är en transkriptionsfaktor som ökar bildningen av viktiga enzymer för lipidsyntesen, vilket gör att den ökar, samtidigt som PPAR orsakar minskad beta-oxidation.
6. **Ökar tarmpermeabiliteten**
7. **CYP2E1 uppregleras** → fler fria radikaler → mer skada på levern

Viktig distinktion är att steatos inte orsakar svikt → en svikt kräver cirros. Däremot kan steatos vidareutvecklas till cirros.

### PATOGENES STEATOHEPATIT

Enkelt sagt kan man säga att när en steatos får ett inflammatoriskt inslag klassas det som en steatohepatit.

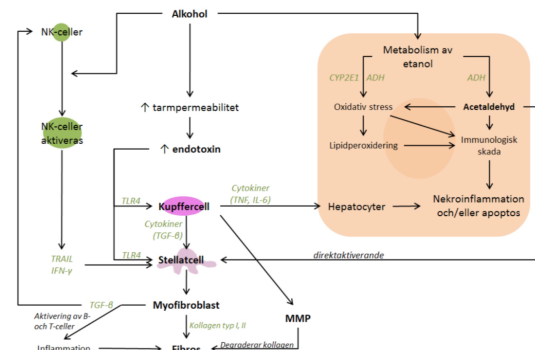
Inflammationen består av olika komponenter

#### Oxidativ stress →

1. **Ökade halter av NADH** inträder i mitokondrierna, varvid elektrontransportkedjans komponenter reduceras, vilket medför ökad bildning av superoxidjonradikaler
2. **Aktivering av CYP2E1** → fria syreradikaler
3. **Stora inflödet av fett kommer leda till en oxidering av fett** → fria syreradikaler som aktiverar stellatceller. Det oxiderade fett som sådant kan också aktivera stellatceller.
4. **ROS Aktivering av kupfferceller** → leder till ökad mängd cytokiner och kemokiner.

#### Immunologiska mekanismer

1. **Alkohol ökar tarmpermeabiliteten varvid levern exponeras för ökad mängd endotoxiner** → lipopolysackarider binds till CD14 på Kupfferceller → NF-κB aktiveras → Ökad produktion av TNF-alfa, IL-6 och TGF-beta → aktiverar de fibrosbildande stellatcellerna).
2. **Acetaldehyd binder till lysinrester i hepatocyterna membranproteiner** → stabila proteinföreningar bildas, vilka har visats vara immunogena → T-celler aktiveras och antikroppar bildas (Th2/polymorf nukleära celler).





Läs om vad aktiveringen av stellatcellerna leder till under *strukturella förändringar vid kronisk leversjukdom*.

## RISKER

### KÖN

Hur mycket alkohol får man dricka ur leversynpunkt? Finns inga entydiga svar, och det finns en stor individuell variation. Generellt är **kvinnor mycket känsligare** → statistiskt ökad risk "redan" vid 20 g/dag (ett standardglas innehåller 12 g etanol) → tros bero på en mindre **distributionsvolym**:

- Mindre kroppsvatten som alkohol löser sig bättre i → högre koncentration alkohol i vävnader
- Män kan dricka upp till 30g per dag.
- När man överstiger 20 vs 30 gram/dag misstänker man ALD istället för NAFLD

**Östrogen** tros dessutom vara en komponent då den ökar tarmpermeabilitet, ger ökat uttryck för CD14 på kupfferceller → bildas mer cytokiner som aktiverar stellatcellerna.

Finns viss **polymorfism** i gener som kodar för ADH, ALDH, CYP2E1, CD14 (på kupfer) osv, vilket kan leda till ökad risk för utvecklingen.

- ALDH-polymorfism i ostasien

### KONSUMTIONSMÖNSTER

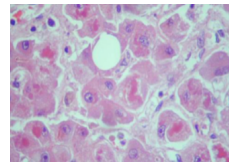
- Intag på fastande mage → mindre första passage metabolism
- Vin istället för starksprit/öl (tror dock detta beror på övriga matvanor, avokado vs. ölkorv).
- Dagligt intag vs helgdrickande
- Binge drinking → sparar sin ranson till lördag (mer än 5 enheter för män, 4 för kvinnor)

### ANDRA LEVERSJUKDOMAR

- Typ Hepatit C, hemokromatos, NAFLD

### MORFOLOGI

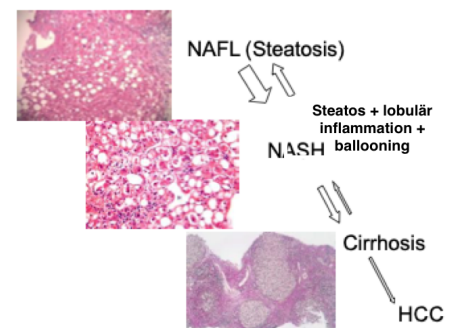
Vid en steatohepatit ses **hepatocytär nekros** och infiltration av **neutrofiler**. Hepatocyterna ser svullna ut (ballooning) särskilt perisinusoidalt. Histologiskt kan man se mallory kroppar, vilket är eosinofila hyalina oregelbundna inklusioner i cytoplasman.



### NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD)

NAFLD diagnostiseras vid evidens för **hepatisk steatos** (läs under leversteatos), vilket kan påvisas genom histologi (hepatocyter fulla med triglycerider) eller ultraljud/datortomografi. Dessutom skall det **inte finnas någon sekundär anledning** till hepatisk fett-ackumulation (typ som alkoholmissbruk).

Den enklaste formen är enbart steatos, NAFL (simple steatos). Ungefär 25% av befolkningen (i USA) har NAFL. När leverfibros, leverinflammation eller hepatocellulär degeneration har tillkommit talar man om NASH (non-alcoholic steatohepatitis), ett tillstånd som har potential att progrediera till levercirros, vilket är slutstadiet av NAFLD.



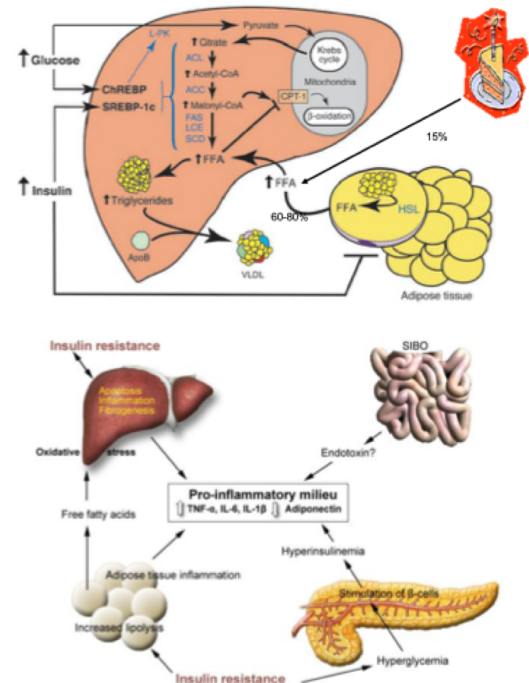
## PATOGENES

NAFLD har ett mycket nära samband med det **metabola syndromet** och andra sjukdomar som kan relateras till detta. Den gemensamma patofysiologiska nämnaren tycks utgöras av **insulinresistens**. Vid NAFLD är inflödet av fettsyror till levern markant ökat. Detta kan uppkomma vid ett ökat intag av fett med kosten, men den främsta mekanismen är **ökad lipolys i fettväven** p g a insulinresistens.

Insulinresistensen når de olika organsystemet olika fort, där levern drabbas *sist*. Det innebär att den perifera insulinresistensen kommer ge upphov till hyperinsulinemi som fortsatt får effekt som vanligt i levern → ökad fettinlagring. Detta medför att **transkriptionsfaktorer** (såsom SREBP) induceras i levern. Detta leder till **ökad lipogenes (fettsyrsyntes) och minskad  $\beta$ -oxidation** i hepatocyterna. I fettvävnad drabbar insulinresistensen HSL, som inte längre hämmas av insulinet → mer FFA kommer ut i blod och till levern. LPL kommer, i motsats till HSL, att hämmas till följd av insulinresistensen → mindre fett från lipoproteiner tar sig ut i fettväven.

Så insulinresistensen gör så fettsyror ansamlas i lever via tre mekanismer:

- 1) Minskad oxidation av fettsyror
- 2) Ökad syntes och upptag av fettsyror



De fettfyllda hepatocyterna är nu mycket känsligare för lipidperoxidering, vilket genereras av oxidativa stressen → orsakar inflammation med TNF-alfa, IL-6 och IL-1. Insulinresistens påverkar även adipös vävnad att utsöndra proinflammatorer. Insulinresistenta tenderar även att ha en annan bakterieflora i tarmen, samt en förhöjd permeabilitet genom dess slemhinna.

Precis som vid alkohol förändras tarm permeabiliteten (okänt varför) vilket leder till ett ökat inflöde av bakterier → inflammation → Aktivering av kupfferceller genom CD14 → NF- $\kappa$ B → proinflammatoriska cytokiner.

NAFLD kan även uppkomma hos de som inte lider av fetma, och i dessa lägen ser man oftast en genetisk variation i PNPLA3 eller TM6SF2.

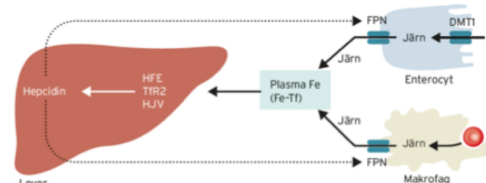
## HEMOKROMATOS

En inlagringssjukdom där det är fel på hepcidin, vilket gör att kroppen inre reagerar på höga järnnivåer. Hemokromatos kan delas in i:

- **Primär (genetisk)** → Homozygot mutation i HFE-genen (typ 1). Icke HFE associerad (typ 2-4)
- **Sekundär hemokromatos** → kan bero på thalassemia major, kronisk hemolytisk anemi, alkohol

## NORMAL JÄRNOMSÄTTNING

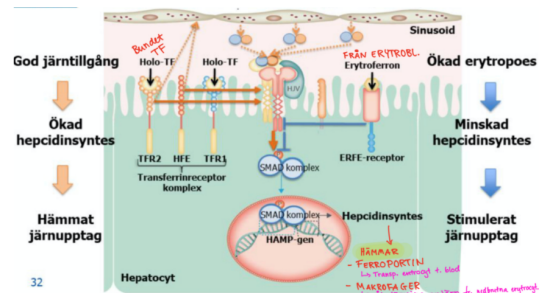
Järn tas från tarmen upp via DMT1 (Fe<sup>2+</sup>). Hepcidin utsöndras från leverceller och sänker serumjärn genom att interagera med ferroportin, både på enterocyternas basolaterala membranet samt från makrofagerna till blodet. Hepcidin



utsöndras som respons på fyllda järnlager (undvika järnförgiftning), men också som svar på inflammation.

### Men varför är järn farligt?

Hepcidinbrist resulterar i fortsatt högt järnupptag → järnöverskottet lagras in som ferritin. Järn som går in och ut ur ferritinkomplexet växlar mellan två och tre värdigt järn, vilket kan ge upphov till **fria syreradikaler som kan orsaka lipidperoxidering och DNA-skador**. Denna reaktion kallas för Fentonreaktion, när reducerat järn ( $\text{Fe}^{3+}$ ) reagerar med väte och bildar hydroxylradikal.

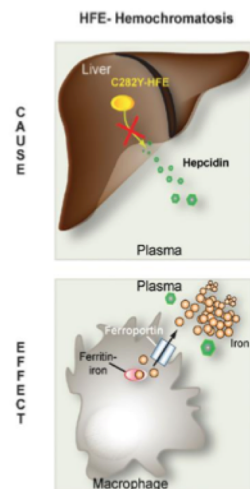


### HEREDITÄR HEMOKROMATOS (HH)

Mutationen förekommer hos 1/200-1/2000 i Sverige (högst i Jämtland). Flera olika mutationer ligger bakom sjukdomen, men absolut vanligast är en homozygot mutation i HFE-genen. Denna mutation finns hos 8% av den kaukasiska befolkningen i Norden. Det är en autosomt recessiv sjukdom och kräver att personen är homozygot → långt ifrån alla homozygoter utvecklar sjukdom.

Kombinationen hög transferrinmättnad, högt s-ferritin, HFE-genmutation i homozygot eller sammansatt heterozygot form säkerställer diagnos. En hög **transferrinmättnad** ger misstanke om och föranleder att HFE-testet tas. Ferritin har låg specificitet för hemokromatos och differentialdiagnoserna är många. **OBS!** Negativt HFE-test utesluter inte diagnosen.

Vid HFE-mutationer uppstår försämrad signalering (se bild ovan) mellan järnlagret och hepcidinproduktionen → hepcidinbrist (ferroportin degraderas inte), vilket i sin tur leder till ökad utsöndring av järn från makrofager och enterocyter.



### SYMPTOM

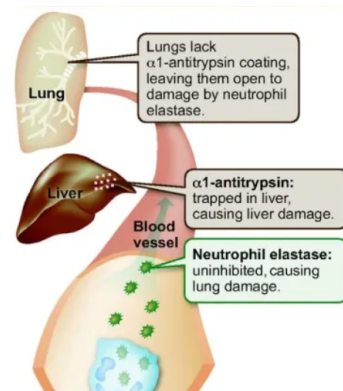
Klassiska symtom är: Ökad hudpigmentering (järninlagring leder till ökad aktivitet hos melanocyter), ledbesvär (järninlagring i lederna → oxidativ stress i lederna) och leverskada (järninlagring i levern → oxidativ stress).

### ALFA1-ANTITRYPSINBRIST

Alfa1-antitrypsin, som syntetiseras av hepatocyterna, har i cellen till funktion att minska aktiviteten hos proteolytiska enzymer (främst elastas) som bryter ned bakterier och främmande vävnad. Vid brist (pga mutation) på alfa-1 antitrypsin får dessa enzymer ingen naturlig broms.

Det finns flera olika kombinationer av mutationer som kan orsaka sjukdom, samt ge mer eller mindre symtom. Den viktigaste mutationen, som är associerad med leversjukdom, är Z-allelen (också den vanligaste). Z-varianten av AAT är instabil och aggregerar i hepatocyternas endoplasmatiskt retikulum. Denna mutation leder alltså till att proteinet bildas, men veckas fel → omöjliggör uttransport från ER, vilket följaktligen leder till leverskada. Andra mutationer, såsom S-varianten, leder enbart till AAT-brist och ingen inlagring → ingen leverskada. AAT-brist manifesteras alltså i kroppen på två vis:

1. Emfysem (vid alla typer av AAT-brist) - nedbrytning av lungvävnad



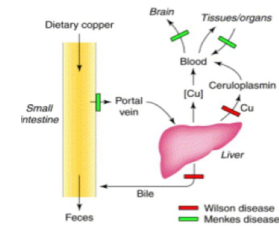
## 2. Leverskada/levercirros - endast vid inlagring av AAT

### WILSONS SJUKDOM

Wilson's sjukdom innebär att man lagrar upp för mycket koppar. Det är en autosomalt recessiv sjukdom med mutation som orsakar nedsatt syntes av **transportproteinet ceruloplasmin, som har till uppgift att utsöndra Cu från hepatocyterna till blod (eller till galla vid defekt på annat transportprotein).**

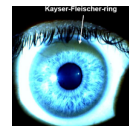
Därmed får man en kopparansamling i hepatocyterna, som vid skada sedan passivt tar sig ut i cirkulationen. Defekten i ceruloplasmin leder även till en försämrad inbindning till koppar vilket leder till större andel fritt koppar i cirkulationen.

Kopparansamlingen kan ge upphov till **CNS-symtom** (parkinson/dement) samt till en karakteristisk ring kring iris som kallas **kayser-fleischer-ring**.



Koppar kan även, likt järn, reagera med  $H_2O_2$  och bilda hydroxylradikaler (Fentonreaktion).

Tros vara en underdiagnostiserad sjukdom, enbart 50 kända fall i Sverige. Går att bota genom att minska upptaget av koppar från tunntarmen genom att ge zinktabletter som hämmar transportproteinet. Kan även ge mediciner som binder koppar i cirkulationen (kopparchelatorer) så det kissas ut.



### AUTOIMMUNA LEVERSIJUKDOMAR

**Kolestas** är försämring av gallbildning och/eller gallflöde och leder till trötthet, klåda och – mest uppenbart – ikterus. Domineras av en ALP/GT förändring av labbilden.

Primär biliär kolangit (PBC)

Autoimmun hepatit (AIH)

Primär skleroserande kolangit (PSC)

#### PRIMÄR BILIÄR KOLANGIT (PBC)

PBC är den vanligaste kolestatiska sjukdomen och drabbar kvinnor med en stark majoritet på 90%. PBC innebär att det sker en aktivering av **T-celler** vid områden med gallgångsdestruktion samt förekomst av mycket specifika autoantikroppar riktade mot **antigen i epitelcellerna ENDAST i de små intrahepatiska gallgångarna (kolangiocyter)**. Dessa kolangiocyter uttrycker enzymet pyruvatdehydrogenas på ytan, vilka annars ska finnas i mitokondrierna, varvid det bildas antikroppar.

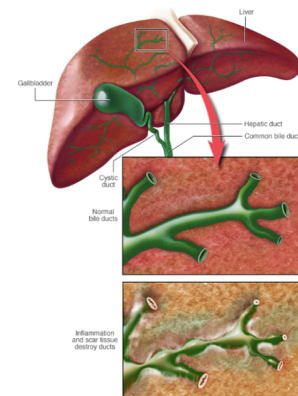
Det finns en stark association mellan PBC och andra autoimmuna sjukdomar (typ som hypothyreos) → ses hos 33%. Däremot ser man **INGEN** HLA-association. Kan ge komplikationer som malabsorption, osteopeni, hyperkolesterolemi och primär levercancer.

Destruktionen av gallgångarna medieras direkt av CD4+ samt CD8+ T-lymfocyter. B-lymfocyter är relativt ovanliga kring gallgångarna. Intracellulära adheionsmolekyler, såsom ICAM-1, uttrycks på många gallgångsepitelceller och underlättar interaktionen mellan dessa och lymfocyterna.

För att ställa diagnos krävs det att två av tre ska vara uppfyllda;

1. Leverprover med **kolestatisk bild** med dominerande stegring **ALP/GT**
2. **AMA** eller **M2** (och ibland AMA-M2) - antimitokondriella antikroppar
3. **Leverbiopsi** - destruktion av gallgångar omgivna av mononukleärt infiltrat som kan bilda granulom.

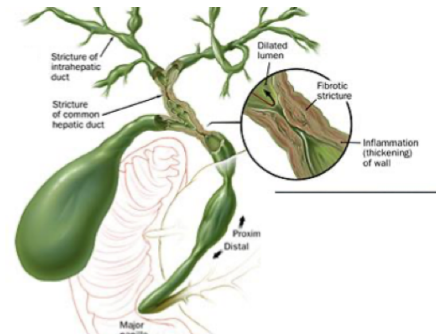
IgM kan stiga, men ospecifikt.



## PRIMÄR SKLEROSERANDE KOLANGIT (PSC)

PSC är en idiopatisk autoimmun inflammatorisk sjukdom som karakteriseras av att det drabbar både de **intrahepatiska** och de **extrahepatiska** gallgångarna och orsakar kolestas - exempelvis ductus choledocus. Typiskt är även fibrotisering och stenosering.

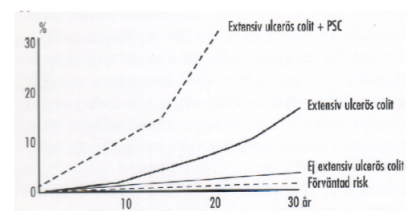
Etiologin är okänd, men man tror att **genetiska** (stor ökad risk vid förstegradssläktingar) och autoimmuna mekanismer spelar roll. Dessutom tror man att **ökad tarmpermeabilitet** och **toxisk galla** (förändrad sammansättning, förändrat flöde, ökat tryck i gallvägarna) kan påverka. **T-lymfocyter** som aktiverats i en inflammerad tarm når levern och orsakar inflammation.



Oftast uppstår PSC vid **IBD** (60-80%), framförallt **ulcerös kolit**. Oftast hittas tecken på PSC vid uppföljning av IBD utan att symtom föreligger. Dock har "bara" 2-7% av patienterna med IBD också PSC.

Vid misstanke eller provsvar som ger indikation så **avbildar man gallgångarna** eftersom de **stora**, extrahepatiska gallgångarna drabbas, vilket gör att avbildning fungerar för diagnostik. Denna sjukdom har inga autoantikroppar.

Komplikationer som cancer är kraftigt förhöjda för de med ulcerös kolit och samtidig PSC



## AUTOIMMUN HEPATIT (AIH)

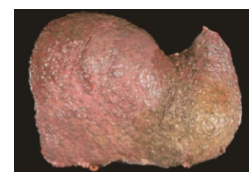
AIH är en autoimmun sjukdom där autoreaktiva T-celler attackerar levern. Detta är oklart varför men man tror de beror på miljö och gener. Det debuterar mellan 10-20 års ålder och är 3-4 gånger vanligare bland kvinnor. Behandlas effektivt med immunosuppression. Kronisk leverinflammation karakteriseras av:

- Interfashepatit
- Hypergammaglobulinemi (IgG)
- Autoantikroppar (ANA, SMA, LKM-1, SLA) → leder till immunologiska rubbningar som är sekundära men som kan leda till leverskada. Dessa antikroppar är inte patogenetiska, utan endast markörer.
  - SMA - smooth muscle antikroppar

## STRUKTURELLA FÖRÄNDRINGAR VID KRONISK LEVERSJUKDOM

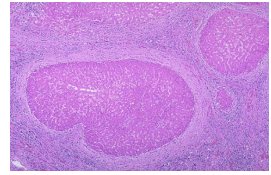
Levercirros är slutstadiet av många olika leversjukdomar. Med levercirros menas en **ombyggnad av leverparenkymet med förekomst av (1) regenerationsnoduli omgivna av (2) fibros**. Dessutom tillkommer (3) **intrahepatiska vaskulära förändringar**, för att se dessa krävs dock bättre mikroskop.

Regenerationsnoduli innebär att hepatocyterna inte längre ligger ordnat på rad, utan de ligger oordnat och oorganiserat. Det är dock oklart varför hepatocyterna lägger sig annorlunda. Levercirros är alltså en **morfologisk diagnos** som både kan ses mikro- och makroskopiskt



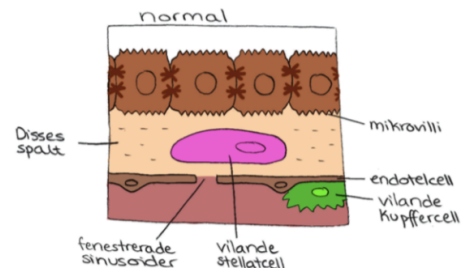


- **Makroskopiskt** → Levern har en oregelbunden yta som gör den knottig (regenerationsnoduli) → ses inte alltid på röntgen då regenerationsnoduli kan variera i storlek.
- **Mikroskopiskt**
  - Hepatocyterna har ansamlat sig i runda makro/mikronodulära former (makro-/mikronodulär cirros) → orsakar det knottiga på utsidan. Hepatocyterna blir fler, och ordnar sig på annorlunda sätt.
  - Fibros kring hepatocyterna ses (kollagen typ I och III), se det vita stråket runt regenerationsnodulin på bilden till höger.
  - Fibros mellan hepatocyterna i disses spalt



## NORMALT

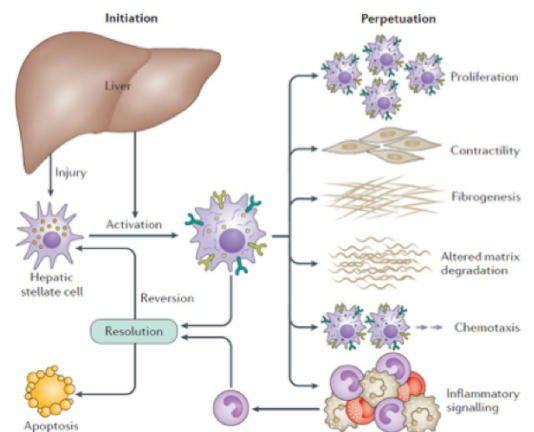
- Hepatocyter - Utsöndrar galla till gallcanaliculi
- Vilande kupfferceller - en makrofag
- Fenestrerad sinusoid - bra för att underlätta utbytet mellan blodet och hepatocyterna
- Hepatocyterna har mikrovilli för att få större upptagsyta
- I disses spalt hittar vi vilande **stellatceller** → lagrar A-vitamin här och bygger upp det basalmembran-liknande lager som hepatocyterna vilar på



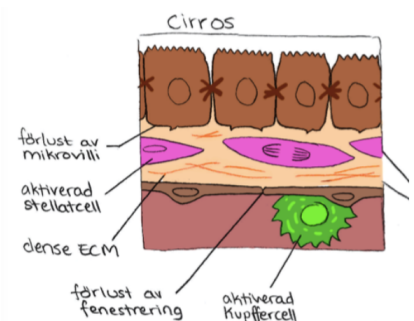
## OMBYGGNAD AV LEVERPARENKYMET - FIBROS

Normalt sett i levern har vi kollagen IV, men vid fibros sker ett utbyte till kollagen typ I och typ III → den kliniskt viktiga fibrosen lägger sig i området mellan hepatocyterna och sinusoiderna (disses spalt, subendotelial deposition). De fibrösa stråken som omger regenerationsnoduli är mer iögonfallande.

1. Vid en kronisk cellskada, såsom vid långvarig inflammation, aktiveras lymfocyter och kupfferceller → utsöndrar cytokiner såsom TNF, IL-1 och IL-6. Detta leder till:
  - a. **Aktivering av stellatceller** - Tillväxtfaktorn TGF-beta-1 tycks vara särskilt betydelsefull för denna aktivering, samt även för den efterföljande fibrogenesen. Utöver proinflammatoriska cytokiner kan även aktivering av stellatceller ske via leptin, insulin och massa andra faktorer.
  - b. Läs mer om vad som aktiverar under *patogenes Steatohepatit*.



2. Likt ovan nämnt leder kronisk cellskada till en aktivering av stellatceller, vilka då transformeras till aktiva **myofibroblaster** genom signaler via bland annat cytokiner. Detta kallas **perpetuering** och innebär en förstärkning av den redan rådande aktiverande fenotypen (inflammation) genom:
  - a. Börjar producera Kollagen typ 1 och 3
  - b. Kontraktile egenskaper - Cytoskelett byggs om och blir stelare
  - c. Kan i vila bryta ned extracellulär matrix (MMPs), vi aktivering minskar dess aktivitet.





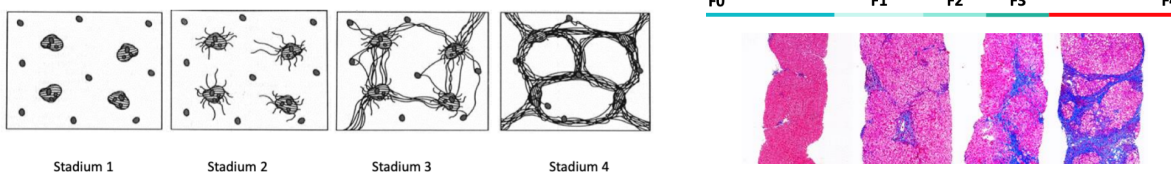
d. Kemotaktiska egenskaper - migrerar till Dissee spalt

**Vad sker i Dissee spalt då?** Flera stellatceller aktiveras och migrerar hit → kallas då myofibroblaster. Det nya cytoskelettet gör att det kontraherar vilket leder till kompression av kärl. Kollagen samlas och bildar fibros i spalten → blir en kompression av spalten → minskat flöde i sinusoider. Det sker en förlust av fenestrering, vilket leder till sämre utbyte mellan blod och hepatocyter. Mikrovilli försvinner och minskar hepatocyternas yta.

## FIBROSSTADIUM

Fibros är en gradvis process som tar flera år att utveckla. Man graderar det i fyra stadier som bygger på histologi, och inte har något med symtom att göra

1. Fibros runt portazonen eller centralvenen
2. Fibroseptan ses - kollagen stråk från porta eller centralvenerna - fibroscan över 7 kPa
3. Septan har nått till angränsande porta eller centralvenor - fibroscan över 9.5 kPa
4. Fibros omsluter stora delar av leverparenkymet → klassas som cirros. De utlöande stråken når inte enbart de nära angränsande strukturerna, utan bildar ringar som omsluter hela områden av hepatocyter. Denna omslutande struktur av fibros kallas för nodulus, och när hepatocyterna börjar regenererar innanför stråken kallas strukturen för regenerationsnoduli. Fibroscan över 12.5 kPa
  - a. Har komplikationer som portal hypertension uppstått kan man räkna med att man har fibros i stadie 4.



## VASKULÄRA FÖRÄNDRINGAR

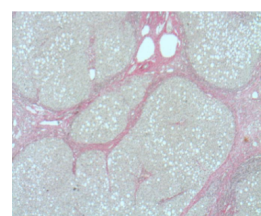
Fibrosen som bildas kommer att orsaka ett nedsatt flöde i sinusoiderna, vilket orsakar stas → ökad risk för trombos enligt Virchows triad → mikrotromboser uppstår.

Mikrotromboser och nedsatt flöde kommer att orsaka lokal hypoxi. Det i sin tur leder till neoangiogenes och kollateral bildning via VEGF och angiopoietin-1. Vid neoangiogenes bildas dock inte sinusoider, utan vanliga kapillärer med en högre resistens och sämre utbyte mellan blod och hepatocyter. De dysfunktionella sinusoidala endotelcellerna kommer att utsöndra endothelin i högre grad och minder NO som svar på inflammation vilket späder på det försämrade flödet.

## DIAGNOS

För att bekräfta cirros/fibrosstadium genomför man följande, med syfte att finna bakomliggande orsak för att kunna bromsa/reversera förloppet. Proverna kan fortsatt vara normala, trots att fibros börjat utvecklas.

1. **Status** - Kan se tecken på portal hypertension → ascites, caput medusae, splenomegali
2. **Ultraljud** - diagnosen kan ofta inte ställas med ultraljud → särskilt inte om personen i fråga är överviktig!! Avvikande leverstrukturer kan påvisas, men frånvaro av dessa strukturer utesluter inte cirros. Även vidgad vena portae som tecken på portal hypertension kan undersökas. Visualiserande undersökning till skillnad mot elastografi.

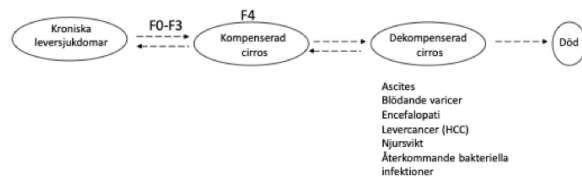


3. **Elastografi/Fibroscan** - Icke invasiv. Generellt bättre på att utesluta avancerad fibros än på att verifiera tillståndet (högt negativt prediktivt värde men lägre positivt prediktivt värde). Fibroscan kan med fördel användas innan man planerar gastroskopi, leverbiopsi eller annan radiologi för att söka svar på om cirros föreligger. Även denna kan vara missvisande pga bukfetma.
4. **Leverbiopsi** - Görs EFTER man genomfört ovanstående och inte fått klara svar. Ger en garanterad diagnos, men är dock svårare att tolka och risk för icke-representativt preparat finns. Dessutom mer invasivt. Används vid oklar etiologi, eller för diagnos av autoimmun hepatitis eller NASH.

## CIRROS

### CIRROS ÄR EN REVERSIBEL SJUKDOM!

En kronisk leversjukdom i stadium F0-F3 kan vara helt asymtomatiska → upptäcks ofta genom avvikande levervärden eller ospecifika symtom. När man når F4 och når en dekompenenserad cirros med komplikationer (listade nedan) ses det svårare att reversera och behandla.



## TOLKNING AV LEVERPROVER

Vad en leverstatus innefattar **varierar** mellan lab och klinikerna, men oftast inkluderas det som visas i tabellen nedan.

### PROCESSEN "TOLKNING AV LEVERPROVER"

Man ställer sig tre viktiga frågor vid tolkning av leverprov

#### 1. Vilket mönster föreligger?

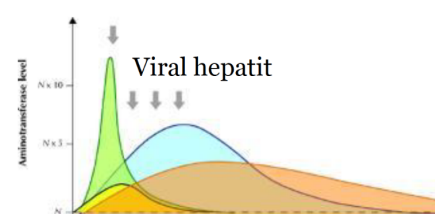
- **Hepatocellulärt mönster** - innebär en ren eller helt dominerande transaminasstegring. Kolestatiska prover kan vara (lite) stegrade. ASAT/ALAT skall vara 3x stegrade för att vara övervägande.
- **Kolestatiskt mönster** - ALP är kraftigt stegrat och transaminaserna är lätt förhöjda. Talar för en sjukdomsprocess som påverkar gallvägarna. ALP och GT skall vara 2x över referens för att vara övervägande.
- **Blandbild** - Både transaminaser och ALP är förhöjt → kan inte bedöma vilken som dominerar

| Analys                   | Referens                                                                                                     | Enhet  |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| P-Bilirubin (totalt)     | <26                                                                                                          | μmol/L |
| P-Bilirubin (konjugerat) | <4                                                                                                           | μmol/L |
| P-Albumin                | <40 år 36-48<br>40-70 år 36-45<br>>70 år 34-45                                                               | g/L    |
| P-ALAT                   | Kvinnor <0.76<br>Män <1.2                                                                                    | μkat/L |
| P-ASAT                   | Kvinnor <0.61<br>Män <0.76                                                                                   | μkat/L |
| P-ALP                    | 0-1 år 1.9-8.3<br>2-8 år 2.0-5.0<br>9-14 år 1.4-8.7<br>15-17 år 0.7-4.0<br>15-17 år 1.2-5.6<br>>18år 0.7-1.9 | μkat/L |
| P-GT                     | <1.3(-2.0)                                                                                                   | μkat/L |

#### 2. Hur hög är stegringen?

- Ger vägvisning om orsak och allvarlighetsgrad. En lätt transaminasstegring indikerar ett icke-akut läge, men man kan dock inte utesluta allvarlig sjukdom. En väldigt hög transaminasstegring innebär alltid att det är bråttom.
  - Mild: < 5x övre ref (ULN - Upper Limit of Normal)
  - Måttlig 5-10 x övre ref
  - Uttalad < 10 x övre ref

#### Ischemisk hepatitis



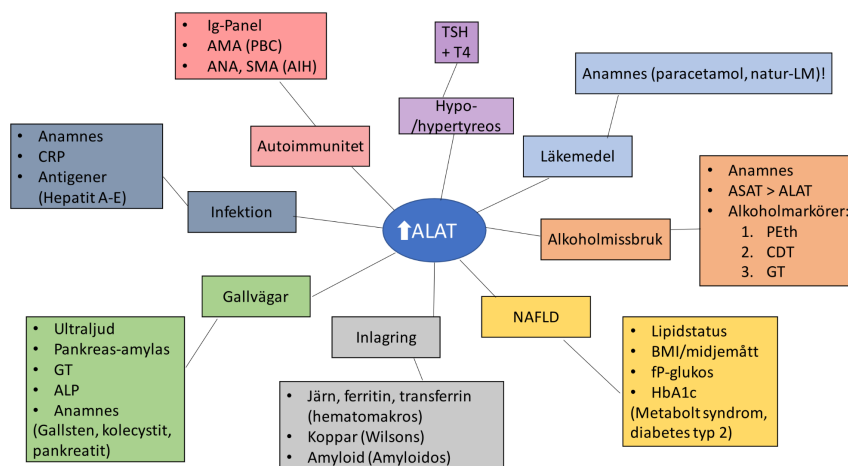
### 3. Hur ser förloppet ut?

- Ett enstaka prov säger ganska lite. Vid en ischemisk (hypoxisk) hepatit sker ett dramatiskt förlopp med snabbt höga nivåer som sedan sjunker snabbt när blodcirkulationen går tillbaka, helt i linje med halveringstiden.

## HEPATOCELLULÄRT MÖNSTER

Högt konjugerat bilirubin kan vara en del av ett hepatocellulärt mönster, men även ett kolestatiskt. Vilket det är beror på som det finns en samtidig ALP/GT stegring eller en ASAT/ALAT stegring.

### ALAT (OCH ASAT)



### Viktigt vid tolkning av ALAT (ASAT)

- Normalt ALAT utesluter inte leversjukdom
- ALAT är **inte** ett mått på leverfunktion
- Ovanligt höga övre referensvärden i Sverige → kan behöva ta hänsyn till om patienter ligger strax under övre referens. Referensvärdena utgår från normalbefolkningen, vilka många lider av övervikt/fetma. Stor andel med övervikt/fetma/metabolt syndrom har en leverpåverkan vilket gör att dess ALAT stiger → ej representabelt för vad ALAT borde ligga på utan en leverpåverkan.

Både ALAT och ASAT är ospecifika för levern, där ALAT är snäppet mer leverspecifikt. Både förekommer i hjärta, skelettmuskulatur samt njurar, och kan därigenom generera höjningar vid cellsönderfall.

På molekylär nivå:

- **ALAT** - Används i glykolysen och finns därmed i cytosolen. Läcker därmed lättare ut från cellen än ASAT. Halveringstid på 36h
- **ASAT** - Används i citronsyracykeln och finns därför i mitokondrierna. Läcker därmed sällan ut. Kan stiga pga läkemedel, speciellt de som påverkar CSC → brukar se en isolerad ASAT-stegring. Halveringstid 12h.

Varför är det viktigt att hålla koll på halveringstiden? Vid exempelvis hypoxisk hepatit kan det vara bra att ha i åtanke då man kan följa dynamiken i dessa två.

- ASAT/ALAT kan stiga även vid en EBV infektion då det finns lymfkörtlar i levern som sväller vid infektion → kan orsaka inflammation i levern.

## ASAT/ALAT KVOT ÖVER 1

Detta är ovanligt eftersom halveringstiden är kortare för ASAT, men vissa sjukdomar gör att detta mönster påvisas (då metabolismen påverkas). ALAT är mer leverspecifikt och pekar på ett cellsönderfall av hepatocyter. Har man en isolerad ASAT stegring ska man tänka "icke leverorsak" men oftast stiger de tillsammans. . Vad kan leda fram till denna typ av kvot:

1. **Alkohollevversjukdom** - Pyridoxin (B6) är kofaktor för båda transaminaser, men har större påverkan på ALAT → oproportionerligt lågt ALAT. B6 brist är vanligt bland alkoholister
  - a. Kvoten över 2 misstänk alkoholhepatit (måste druckit jättemycket, under kort tid).
2. **Avancerad cirros** - Får oproportionerligt lågt ALAT, orsaken är inte en ASAT stegring
3. **Ischemi & intox** - Syrebrist påverkar mitokondrierna kraftigt, där ASAT finns. Cellskada i skelettmuskel eller hjärta leder därmed till ASAT-dominans, då ASAT påträffas i höga nivåer i dessa vävnader..

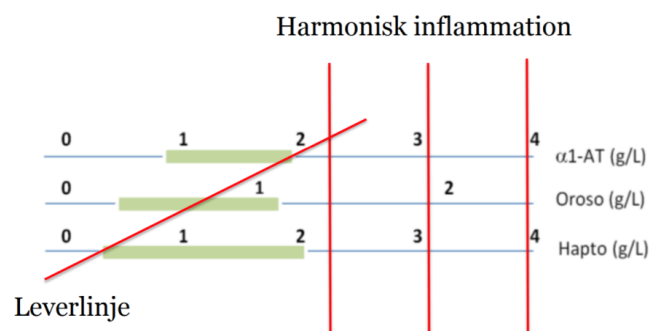
## ORSAKER TILL KRONISKT LÄTT STEGRAT ALAT

| Leversjukdomar (tänk alla kroniska leversjukdomar vi gått igenom ovan)                                                                                                                                                                                                                                    | Icke leverorsaker (måste tänka på dessa också, utanför levern)                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• NAFLD (vanligt)</li> <li>• Alkohollevversjukdom (vanligt)</li> <li>• Läkemedel (nästan alla LM)</li> <li>• Cirros</li> <li>• Kronisk viral hepatit</li> <li>• Hemokromatos</li> <li>• Antitrypsinbrist</li> <li>• Autoimmun hepatit</li> <li>• Wilson</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leverpåverkan vid extrahepatiska infektioner</li> <li>• Hypo/hypertyreos</li> <li>• Celiaki</li> <li>• Svält</li> <li>• Cellsönderfall</li> </ul> |

## PROTEINSTATUS - IgG, IgM, IgA

Proteinstatus är ett samlingsnamn för flera blodprover där man tittar på:

- **Immunoglobuliner**
  - **IgG** - används för att påvisa autoimmun hepatit, oftast stegrad
  - **IgM** - stiger vid primär biliär kolangit, men ospecifikt
  - **IgA** - Kan stiga vid alkohol, men ospecifikt
- **Akutfasreaktanter** - Induceras vid inflammation. Om någon sticker ut kan det ge diagnosindikation
  - Alfa-1-Antitrypsin - Brist
  - Orosomukoid - Tarmspecifikt
  - Haptoglobin - ofta lågt vid sviktande leverfunktion. Nyttjas för att diagnostisera hemolys



**De tre akutfasreaktanterna bildar en så kallad leverlinje:** Ett mönster för tre blodprover som ska leda tankarna till leversjukdom. Linjen har sin grund i ett haptoglobinvärde i nedre referensområdet (grönt område på linjen), ett orosomukoid-värde i mitten av referensområdet och ett alfa-1-antitrypsin i övre delen av ref-värdet. De tre vertikala linjerna illustrerar harmonisk inflammation i låg, måttlig och höggrad från höger till vänster.

## BILIRUBIN

Bilirubin bildas i retikuloendoteliala systemet (fagocyter, Kupfferceller, mjälte och benmärg) vid nedbrytning av hemoglobin och vissa enzymer. Bilirubin är olösligt.

**HYPERBILIRUBINEMI**  
(bili-tot > 20 µmol/L)

## BILIRUBINOMSÄTTNINGEN

1. Bilirubin bildas huvudsakligen av **heme-delen** i hemoglobinet, som finns i erythrocyter men även andra hem-innehållande proteiner. Hemet metaboliseras genom **hemooxygenas** (som främst finns i mjältens makrofager och leverns kupfferceller) och bildar **biliverdin**.
2. **Biliverdin**, bildar det **icke-vattenlösliga bilirubin** (finns två varianter) mha **biliverdinreduktas** som transporteras ut i blodet.
3. **Bilirubin** byter färg till gulrött i mjälten.
4. Eftersom det inte är vattenlösligt binder det till transportproteinet albumin och bildar så kallat **okonjugerat Bilirubin**, nu med gul färg.
5. Härifrån åker det till levern där det tillsammans i en katabolisk reaktion med 2 st glukuronsyra samt enzymet GlykouronTransferase bildar **konjugerat bilirubin** (vattenlösligt), vilket är en viktig del i gallan och för att det ska gå att kissa ut det. Detta kallas även **bilirubin-diglukuronid**.
6. I tarmen kommer bilirubinet att omvandlas till sterkobilinogen och urobilinogen.
  - a. **Urobilinogenet** kommer genomgå enterohepatisk cirkulation och hamna i cirkulationen och filtreras ut genom njurarna och färga urinen gul
  - b. **Sterkobilinogenet** kommer oxideras i tarmen och de avföringen dess bruna färg.

Det kan bli fel på tre nivåer när det kommer till bilirubin metabolismen

1. **Upptag**
2. **Konjugering**
3. **Utsöndring** - En känslig process som är mycket ATP krävande → sker genom gallcanaliculi med transportören cMOAT (främsta vid levercirros).

Konjugerad vs. okonjugerad bilirubinstegring

Bilirubin - Bilirubin (konj) = Bilirubin (okonj)

Däremot har levern en överdimensionerad kapacitet att uppta och konjugera bilirubin, medan utsöndringen är den svaga länken då den kräver mycket energi.

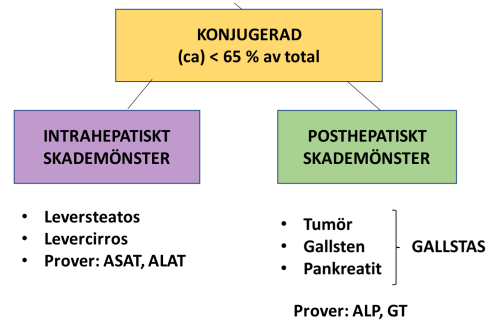
$$\frac{\text{Bilirubin (okonj)}}{\text{Bilirubin}} > 0,65 = \text{Okonjugerad hyperbilirubinemi}$$
Om man får ett värde som överstiger > 0.65. Annars talar man om Konjugerad hyperbilirubinemi

För att avgöra om det är en konjugerad eller okonjugerad stegring så tar man totalt bilirubin - konjugerat bilirubin. Därefter tittar man på kvoten mellan dem. Är kvoten **högre än 0.7** (står 0.65 på bilden) så är det en **okonjugerad hyperbilirubinemi**.

## KONJUGERAD STEGRING

Viktigt att komma ihåg här är att man aldrig förlorar konjugeringsförmågan (om det inte progredierat riktigt långt). Den svaga länken är alltså utsöndringen av konjugerat bilirubin → MEN konjugerat stiger då eftersom det blir ett backflöde → konjugerat bilirubin läcker ut från hepatocyterna tillbaka till cirkulationen istället för att utsöndras via gallvägarna. Den konjugerade stegringen beror antingen på

1. **Intrahepatiska orsaker** → ser då ökat ASAT och ALAT (hepatocellulärt laboriemönster)
  - a. Levercirros → ofta till följd av att nedsatt utsöndring
  - b. Leversteatos
2. **Posthepatiska orsaker** → ser ökning i ALP och GT (kolestatiskt laboriemönster)
  - a. Gallstas → tumör, gallsten eller pankreatit. Patienten kan även ha de någon av de autoimmuna sjukdomarna PBC eller PSC.



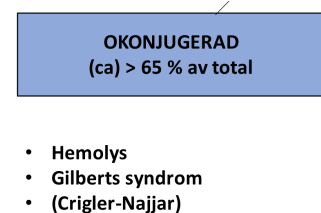
Konjugerat kan vara över referens samtidigt som vi har en okonjugerad stegring!

## OKONJUGERAD STEGRING

Här kan man tänka att konjugeringen är "obegränsad" i levern, så här måste något annat vara tokigt:

1. **Hemolys** - Mer bilirubin bildas. Bekräftas med LD, **haptoglobin**, Hb och retikulocyter. Kan även ta en DAT om man tror det rör sig om en hemolytisk anemi.

**Gilbert syndrom** - Defekt konjugering av bilirubin (UGT1A1), ger INGA symtom



## ALKOHOLMARKÖRER

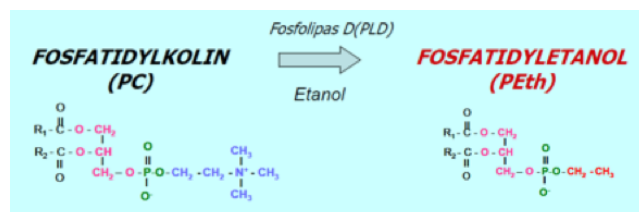
För att undersöka om alkohol ligger till grunden av problematiken tittar man på specifika markörer som

- Etanol
- Kolhydratfattigt transferrin (CDT) - dricker man mycket under lång tid så minskar kolhydrater på transferrin
- Fosfatidyletanol (PEth) - används mest i Sverige (finns ingen anledning att använda något annat)

Även gGT, MCV, P-Urat, lipidmönster och låga trombocyter (alkohol påverkar benmärg) kan ge indikation → men ej specifikt.

## PEth - FOSFATIDYLETANOL

PEth är en abnorm fosfolipid som endast bildas i närvaro av etanol. Fosfatidylkolin finns i alla cellmembran och metaboliseras normalt av fosfolipas D till fosfatidsyra. Vid närvaro av etanol metaboliseras fosfatidylkolin till PEth.

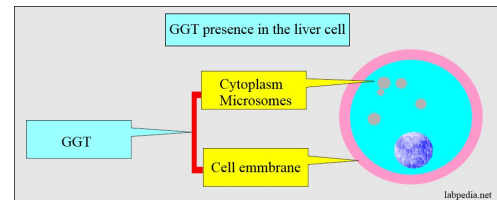




PEth reflekterar alkoholvanorna de senaste två veckorna. Vid en konsumtion av tre glas vin/dag eller mer får ALLA en stegring av PEth, men av CDT eller GT. Man måste i regel dricka jättemycket alkohol för att majoriteten ska få utslag i de två sistnämnda proverna. Idag finns det därför ingen anledning till att använda ett annat prov än PEth.

## GT

Glutamyltransferas finns i många organ och är ett transportprotein. GT har **hög sensitivitet** men **låg specificitet** → stiger alltid vid leversjukdom, men stiger av väldigt många olika sjukdomar. Isolerad GT-stegring skall inte utredas eftersom det inte speglar någon sjukdomsprocess → är i sig ofarligt med en stegring. GTs viktigaste funktion är att det finns ett leverursprung, för finns det samtidigt som ALP bekräftas det. Halveringstiden är ca 10 dagar.



## KOLESTATISKA MARKÖRER

Kolestatiska markörer tyder på att förklaringen till problemen ligger utanför levern

### ALP

ALP är ett transportprotein som förekommer normalt i hepatocyter, skelett, tunntarm och placenta. ALP transporterar metaboliter över olika membran och återfinns på cellmembranens yta. Vid försvårat gallflöde ökar syntesen av ALP från hepatocyterna;

- **Gallsten** - Magont + ALP-stegring. Är den vanligaste orsaken där stasen får ALP att induceras. Först sker en initial kraftig transaminasstegring, ALP-stegringen kommer **först ett par timmar senare** viktigt att komma ihåg vid akut gallsten.
  - Om aminotransferaser kvarstår förhöjda men ALP normaliseras → kan bekräfta diagnos spontan gallstensavgång
  - Helt dominerande, måste ALLTID uteslutas vid transaminasstegring och magont!!!
- **PBC** - Bekräftas med autoantikroppar AMA-M2
- **PSC** - Kan ej bekräftas med blodprov. Kan genomföra ultraljud och magnetkamera.
- **Levertumör** - Vid ALP stegring måste man alltid göra bilddiagnostik eftersom HCC är en viktig diffdiagnos

ALP stegring → skicka alltid för bilddiagnostik (misstänk malignitet). Vid isolerad ALP, utan GT-stegring → sannolikt inte problem i levern.

## FERRITIN

Vid leverskada så kan man få förhöjt ferritin vilket kan bero på

1. Hemokromatos
2. Infektion - ferritin är ett akutfasprotein
3. Vid leverskada, både apoptos och nekros, kan det läcka ut (bör vara i relation till transaminasstegring)
4. Alkohol - ökar jänupptag (inducerar DMT1) och ger leverskada
5. DIOS - dysmetabolic iron overload syndrome. Vid insulinresistens lagrar man större mängd järn (hänger ofta samman med NAFLD)

Vid ett högt ferritinvärde bör man alltså ta järnprover, inflammationsmarkörer och leverstatus + leverfunktionsprover för att undersöka bakgrunden till ferritinhöjningen.

## PORTAL HYPERTENSION OCH ANDRA KOMPLIKATIONER VID SVÅR LEVERSJUKDOM

### STATUS

Vid misstanke om leversjukdom finns det viktiga flaggor att reagera på vid status, kallas att kolla "leverstigmata":

- **Ikterus** - ses när P-bilirubin är över 50. Kan exempelvis bero på konkret i gallgång (=inte så illa) och nedsatt funktion (=riktigt illa).
- **Spider nervi** - talar starkt för kronisk leversjukdom. Kan ses vid graviditet, akut virushepatit.
- **Palmarerytem** - kan även ses vid hyperthyreos, graviditet, leukemi, RA och friska. Beror på dilaterade subkutana vener, vilket man tror beror på hyperöstrogonism till följd av ökad aromatasaktivitet i fettväven (samma mekanism bakom spider nervi samt bröstutveckling hos män).
- **Klåda**
- **Ascites**
- **Caput medusae**
- **Palpabel mjälte**
- **Mentala förändring - leverencefalopati**
- **Bröstutveckling hos män**



### DEFINITION

Mag-tarmkanalen, även kallat splanknikus, mottar ca 25% av cardiac output och står för ca 30% av syrekonsumtionen. Dess venösa dränage, genom v. splenica, v. mesenterica inferior och superior kommer att gå samman i vena portae som går in genom levern, som sedan bildar vena cava inferior som går in i höger förmak.

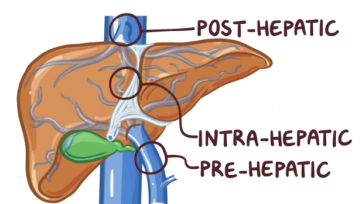
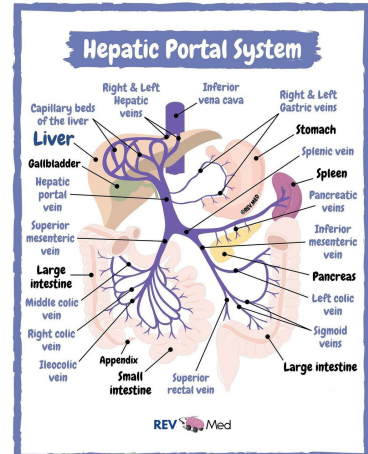
Normalt sett är skillnaden i blodtryck mellan v. porta och vv. hepaticae (efter levern) under **5 mmHG**. Denna skillnaden benämns **HVPG (hepatic pressure gradient)**.

### ETIOLOGI

Portal hypertension menar ett ökat blodtryck i det portasystemet vilket beror på;

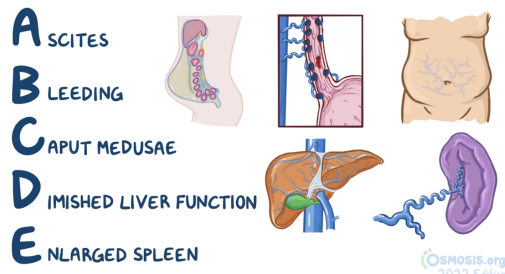
1. **Prehepatiska orsaker** - Obstruktioner, ex tromber i vena porta.
2. **Intrahepatiska** - Levercirros (vanligast), schistosomiasis, sarkoidos
3. **Posthepatiska** - Högersidig hjärtsvikt, Budd-chiari  
(tromber/tumörer som obstruerar flödet i v. cava inferior eller vv. hepaticae) → ger inte varicer.

Det som sker är att venöst blod ackumulerar i portasystemet, vilket leder till att trycket (HVPG) stiger över 5-10 mmHg vilket definierar portal hypertension.



Vidare kommer vi gå igenom mekanismerna bakom portal hypertension, vilka delas upp i två grupper; **(1) ökad intrahepatisk resistens** och **(2) ökad blodflöde i splanknikus (till bukens organ)** och får svårt att ta sig därifrån, levern är en bromskloss.

## SYMPTOM



## LABB

- Trombocytopeni - indikation på portal hypertension. Läs under splenomegali
- Förhöjt PK - nedsatt syntes av koagulationsfaktorer i levern
- Sänkt albumin - Nedsatt syntes
- P-ASAT > P-ALAT vid avancerad leverfibros/cirros

## MEKANISMER

### ÖKAD INTRAHEPATISK RESISTENS

#### (1) Förändrad arkitektur = Ökad kompression pga noduli och fibros

Fibrosen orsakar att blodflödet går långsammare genom levern → mikrotromboser → hypoxi → neoangiogenes stimulerat av tillväxtfaktorer → kapillärer och inte sinusoider bildas → kapillär bildningen ger ett ökat intrahepatiskt tryck. Sker vid levercirros.

Mekanisk komponent motsvarar 70% av resistensökningen

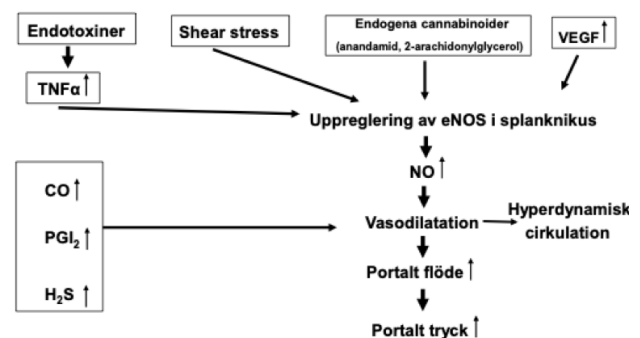
#### (2) Funktionella förändringar = Ökad konstriktion av blodkärl

Dysfunktionellt endotel utsöndrar mer endothelin och mindre NO → Balansen mellan vasokonstriktion och vasodilatation förändras → ökad vasokonstriktion. Även ökade halter av angiotensin, leukotriener, noradrenalin och TXA2 har rapporterats. Även aktiverade stellatceller kommer öka kontraktionen av blodkärl genom att dra ihop sig → läs under *Strukturella förändringar vid kronisk leversjukdom*.

Dynamisk komponent, motsvarar 30% av resistensökningen

### ÖKAT BLODFLÖDE I SPLANKNIKUS - HYPERDYNAMISK CIRKULATION

Sker genom **kraftig vasodilatation** av den arteriella splanknikuskärnen. Detta är en multifaktoriell process som beror på en uppreglering av **eNOS** pga shear stress med ökad insöndring av VEGF → bidrar till en NO-bildning → **vasodilatation**.



Vid cirros har man även en bakteriell translokation med ökade endotoxiner och därmed uppreglerad insöndring av TNF-alfa. TNF-alfa ökar också eNOS och därmed fås en ökad produktion av NO.

Som effekt av detta sker en splanknisk och perifer vasodilatation vilket leder till minskad central blodvolym. Netto effekten av detta blir då en aktivering av RAAS och sympatikus → detta ökar vatten och natrium retentionen vilket ökar blodvolymen och ökar det venösa återflödet till hjärtat. Det ökade systemiska och splankinska **hyperdynamiska tillståndet** leder till ytterligare shear stress och uppreglering av eNOS mer sekundär perioder och splanknisk vasodilatation → en ond cirkel har bildats.

Konsekvensen blir att förhållandevis mycket blod når splanknikus men kan däremot inte lämna eftersom ända dränaget är genom levern → och där finner man en ökad resistens (funktionell eller strukturell). Detta tvingar det venösa blodet att ta andra vägar → via kollateraler vilka omkring går levern. Se under *komplikationer*.

## KOMPLIKATIONER

### ASCITES

Ascites innebär fri vätska i bukhålan vilket 50% av patienter med cirros utvecklar inom 10 år efter diagnosen. Detta kan uttrycka sig som sträckningar och dragningar i flanker och ljumskar, dyspne, vag ryggvärk och dyspepsi.

**Utöver pre-, hepatisk och posthepatiska obstruktioner som leder till ascites (vanligaste orsaken)** bör man även utesluta hypoalbuminemi, kronisk peritonit, pankreatiskt ascites och lymfstatus när man finner en patient med ascites.

### TOLKNING AV ASCITESVÄTSKA

För att göra en bedömning av vad ascitesen beror på tappar man patienten på ascitesvätska, även kallat **laparocentes** och tar prover då man inte kan utgå ifrån att det är levercirros/portal hypertension som ligger till grunden.

- **Makroskopiskt utseende**
  - **Klargul** - Vanligast vid portal hypertension
  - **Blodblandad** - peritoneal carcinos/blödning i levertumör
  - **Gråvit/grumlig** - Infektion eller pankreatit
- **Leukocyter**
  - Över 0.5 talar för infektion/inflammation
  - Om neutrofila granulocyter över 0.25 → spontan bakteriell peritonit vid PHT
- **Odling**
  - Allmän och anaerob odling
- **Albuminmätning**
  - **Högt albumin = Exsudat** - orsakat av inflammation, infektion eller cancer då även proteiner läcker igenom endotelet. Orsakas av malignitet och peritonit. För att undersöka eventuell malignitet kan även cytologi på ascites göras.
  - **Lågt albumin = Transudat** - Orsakat av ett ökat hydrostatiskt tryck. Totalt protein under 25. Orsakas av **levercirros**.
- **Albumindifferens (Viktigast)**



- Även kallad **Serum-Ascites-Albumin Gradient (SAAG)**. Tar skillnaden i albumin mellan Serum och ascitesvätskan. Om skillnaden är **över 11** talar detta för **portal hypertension**.
- Exemplet nedan visar alltså Plasma/Serum albumin på 29, och ascites albumin på 5 → skillnaden 24 → pekar på portal hypertension.

| Analys             | Resultat | Referens | Enhet               |
|--------------------|----------|----------|---------------------|
| P-Albumin          | 29       | 36-48    | g/L                 |
| Ascites-Albumin    | 5        | saknas   | g/L                 |
| Ascites-Leukocyter | 0,37     | <0,5     | ×10 <sup>9</sup> /L |

## PATOFYSIOLOGI

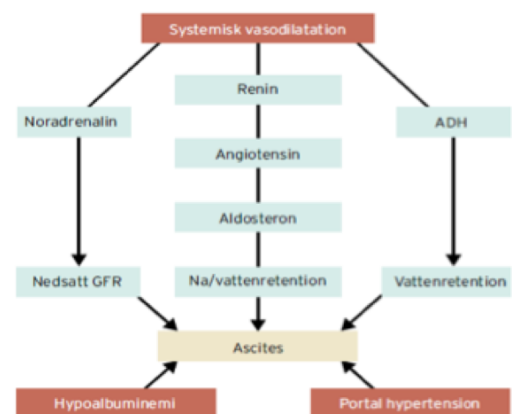
Vid ascites pratar man om tre faktorer som samverkar och påverkar:

1. **Hypoalbuminemi** - Nedsatt hepatocellulär funktion
2. **Portal hypertension** - Hydrostatiskt tryck ökar
3. **Systemisk vasodilatation** - Hyperdynamiskt tillstånd
  - a. RAAS aktivitet ökar
  - b. ADH utsöndras → pga minskad blodvolym i hypofysen
  - c. Noradrenalin → nedsatt GFR

**(1)Hypoalbuminemi** orsakas alltså av en minskad albuminsyntes till följd av nedsatt hepatocellulär funktion. Eftersom albumin har mest ansvar för det kolloidosmotiska trycket så blir man sämre på att hålla kvar vätska i blodet.

**(2)Portal Hypertension** kommer leda till ett ökat tryck i de splankniska venerna eftersom blodet har svårare att ta sig genom levern av både strukturella och funktionella anledning.

Det kapillära trycket (hydrostatiska) kommer öka så att vätska läcker ut i fri bukhåla. När lymfan inte hinner med, då uppstår ascites.



**(3)Systemisk vasodilatation**, anses vara den huvudsakliga funktionen, kommer i sin tur leda till:

- Ökad RAAS aktivitet eftersom splanknikus artärerna kommer vara mer vasodilaterare än övriga kärlbäddar, vilket leder till ytterligare omfördelning av kroppens blodvolym. Det i sin tur leder till att förhållandevis lite blod i andra organ, ex njurar → lägre GFR på grund av minskad blodvolym → RAAS aktivering → natrium och vätskeretention
- Omfördelningen av blod kommer också leda till minskad blodvolym i hypofysen vilket leder till ADH frisättning vilket leder till ökad vätskeretention och sekundärt även leda till **utspädningshyponatremi**. När detta sker är ascitesen långt gången och man har väldigt dålig prognos.
- Även binjurarna kommer att få en minskad blodtillförsel vilket gör att de reagerar med en ökad noradrenalinfrisättning → detta leder till *ytterligare* minskad GFR → mer vätska bibehålls → ökar volym i splanknikus → mer ascites.

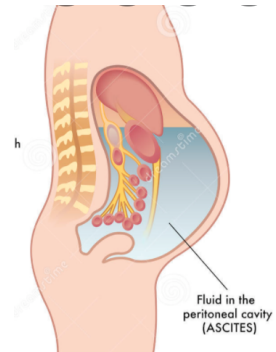
## BEHANDLING

**OBS!** Behandla grundorsak

**Allmänt** - Extra salt undviks, vätskerestriktion. Dock svårt att upprätthålla.

#### Måttlig mängd ascites

- Spironolakton - Aldosteronreceptorantagonist vilken binder kompetitivt till mineralkortikoida receptorer (MR) i distala njurtubuliceller och förhindrar syntesen av bla Na/K-ATPas och ENaC. Spironolakton är specifikt effektivt vid ascites eftersom man ofta får en sekundär hyperaldosteronism vid PHT pga den överdrivna RAAS aktiveringen. Viktigaste läkemedelsbehandlingen.
- Furosemid - Loopdiuretika som blockerar en Na-K-Cl pump i njuren.



**Vid stor mängd ascites** - Terapeutisk laparocentes. Kan tappa upp till 10 liter ascites. För att motverka hepatorenalt syndrom och relativ hypovolemi ges albumin (6-8g albumin per liter tappad vätska) intravenöst.

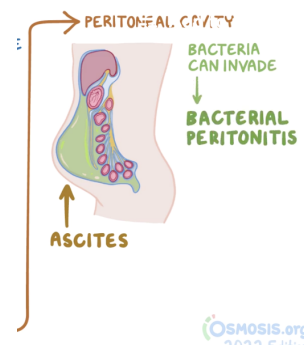
**Vid refraktär ascites** - TIPS (se under Behandling av PHT) eller levertransplantation.

**OBS!** Nedanstående två komplikationer kan uppkomma, till följd av ascites. Ak

#### SPONTAN BAKTERIELL PERITONIT

En annan farlig komplikation av ascites (och PHT) är spontan bakteriell peritonit vilket diagnostiseras vid en laparocentes genom att undersöka leukocyter och neutrofiler. Definitionen av SBP är en infektion i ascitesvätska utan förekomst av fokal inflammatorisk process, ex divertikulit, kolecystit, pankreatit mm, som orsakat infektionen. Prevalensen är 10-30% bland sjukhusvårdade patienter med cirros.

Ofta drabbas patienten av buksmärtor och feber. Men även kräkningar, ileus, diarrer, encefalopati, gastrointestinal blödning och njurfunktionsnedsättning är bland andra problem som kan ses.

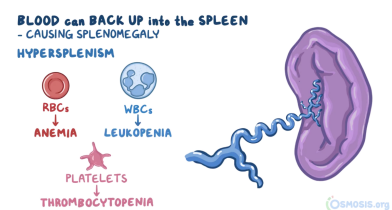


#### HEPATORENALT SYNDROM/AKUT NJURSVIKT

HRS/AKI innebär en funktionell njursvikt. Bakgrunden är att kärl dilatation i splanknikusbädden, och samtidig stor volym ascites, orsakar uttalad hypovolemi. Detta leder till ett kompensatoriskt påslag av renin, angiotensin, aldosteron och ADH, men framför allt av sympatikus → vasokonstriktion i njurartärerna, vilket leder till ytterligare minskad genomblödning som i sin tur orsakar en minskad eller upphörd urinproduktion som följd.

#### SPLENOMEGALI

Kan bland annat orsakas av stas i portacirkulationen, så att avflödet från mjälten försämras och mjälten förstoras. Detta kan förorsaka att erythrocyter inte frisätts från mjälten vilket förorsakar anemi, men även vita blodkroppar så man får leukocytopeni samt trombocyter vilket orsakar trombocytopeni. Detta är värden man skall kontrollera vid en misstänkt portalhypertension.

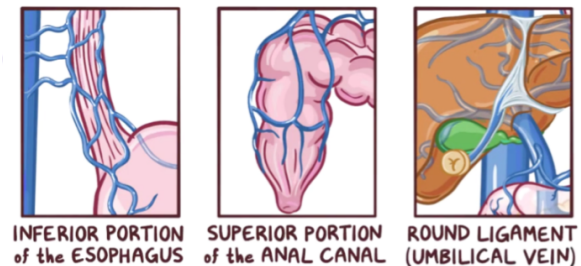




## PORTASYSTEMISKA KOLLATERALER

För att förstå hur vidare symtom utvecklas vid ett ökat tryck i portasystemet ska vi gå igenom hur det är sammankopplat till det systemiska vensystemet:

1. V. oesophageales - Nedre delen av esophagus - där absorptiva epitelet möter protektiva epitelet. Kliniskt viktigast, då ruptur orsakar massiv blödning
2. V. rectalis superior - Övre delen av analkanalen
3. V. paraumbilicales och umbilikala - kring naveln



Vid ett ökat tryck i portasystemet kommer blod att shuntas via anastomoser från porta till cava-systemet vilket kan ge upphov till karakteristiska utseenden. Bra att känna till är de flesta shuntarna (punkt 1 och 2) uppkommer i de regioner där skivepitel (cavakretslopp) övergår till cylindriskt epitel (portakretslopp). Be aware att tentafrågor har efterfrågat ritningar av kärlträd om hur porta och cava är sammanbundet. Förutsättningen för att detta skall ske är att **HVPG (hepatic vein pressure gradient) överstiger 10 mmHG**. Även aktiv angiogenes är involverad (VEGF) → ökat antal kollateraler men framförallt en shuntning.

Begrepp som används flitigt på tentor är "portocavalashuntar" vilket är synonym till portasystemisk kollateraler.

## ESOFAGUSVARICER

Esofagusvaricer uppstår till följd av shuntar, eller portasystemisk kollateraler, eftersom det venösa blodet inte kan transporteras som det skall göra (stas genom v. gastrica sin.). Detta är en mycket vanlig komplikation vilket bevisas med att vid tidpunkt för diagnos förekommer varicer hos ca 50%. 90% av alla med cirros kommer förr eller senare att utveckla det. Om grundsjukdomen behandlas framgångsrikt kan varicer gå i regress eller tom försvinna.

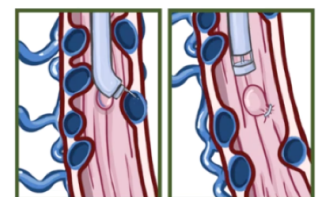
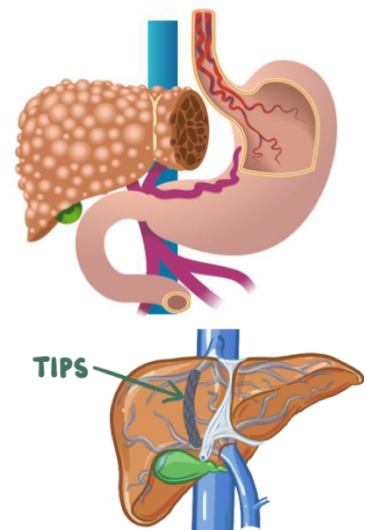
När en patient får diagnos vill man **alltid** kontrollera om personen har varicer då dessa är blödnings benägna. **Levercirros är alltid indikation för gastroskopi, då potentiellt blödande esofagusvaricer innebär livsfara.**

**Primärprofylax** ges alltid eftersom risken för fatal utgång vid blödning är 20% vid ruptur.

- **Beta-2-receptorantagonister** - vill åstadkomma bukkärilskonstriktion för att tvinga blodet ta andra vägar. Reducerar risken för esofagusvaricer med 50%.

**Behandling**, utöver att behandla grundsjukdomen, kan göras genom

1. **Sklerosera varicerna** - injicerar ämne via gastroskopi som skleroserar varicer.
2. **Lingering** - idag sätter man gummiband runt varicerna, via gastroskopi → varicer går i nekros och försvinner.
3. **TIPS** - en tub skapar en "motorväg" mellan den v. portae och v. hepatica, vilket kan reducera HVPG. TIPS är en bra behandling för PHT, men kan ge upphov till en del metabola konsekvenser. Kroppen blir exempelvis sämre på att metabolisera produkter i blodet, vilket kan ge

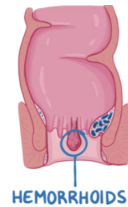


uremiska symtom. Det snabba flödet kan även spä på/orsaka en hjärtsvikt pga snabb venös återfyllnad.

### (FALSK) HEMORROIDER

Övre delen av rektum dräneras av det portala systemet genom v. rectalis superior. I de mellersta och nedre delarna dräneras rektum av v. rectalis inferior och media.

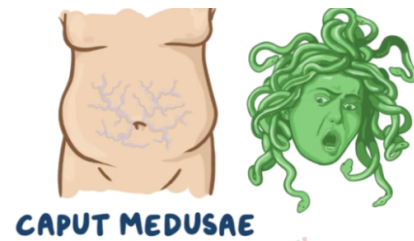
- v. Rectalis superior → v. mesenterica inferior → v. Porta
- v. Rectalis media/inferior → v. iliaca interna → v. iliaca communis → v. Cava inferior (i detta område vill man sätta stolpiller)



Detta innebär att de övre delarna av rektum är en del av det portala dränet och det nedre tillhör det cavala dränet. Vid ett ökat tryck i det portala systemet så sker ett ökat tryck i övre rektum → varikösa uppdrivningar som ser ut som hemorroider. Vid normala fall finns det anastomoser mellan rectalis superior, media och inferior → vid ett ökat tryck bildar dessa en portocavalshunt (börjar ske ett flöde här). Blir uppdrivningarna för stora kan det ge upphov till blödningar.

### CAPUT MEDUSAE

V. paraumbilicalis är små vener som löpte i lig. Teres hepatis från leverns bas till främre bukvägg. Dessa sammanfaller efter fostertiden och har ingen stor funktion. Däremot vid en portal hypertension kan dessa öppnas upp och får ett mycket högre dränage än vanligtvis, vilka leder till naveltrakten. Venerna som annars inte så högt flöde blir uppdrivna och visar sig som bläckfiskliknande mönster kring naveln. Paraumbilicale shuntar vidare till v. epigastrica superficialis (finns ytligt i bukväggen), vilken via v. epigastrica inferior sedan löper in i v. iliaca externa.

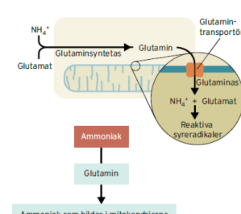


### LEVERENCEFALOPATI/HEPATISK ENCEFALOPATI

Leverencefalopati (LE), också kallat hepatisk encefalopati, är ett tillstånd som uppstår vid leversjukdom med cirros och/eller porta-systemisk shunting som leder till ett spektrum av neurologiska eller psykiatriska avvikelser som sträcker sig från subkliniska förändringar till koma. Förändringar däremellan kan exempelvis vara eufori, aggressivitet, omvänd sömnrhythm, långsamma reaktioner, omvänd dygnsrytm och personlighetsförändring. För att bedöma graden av LE, och en persons kognitiva förmåga kan man utföra **animal naming test**. Patogenesen är inte helt klarlagd men följande processer antas spela roll:

**Ammoniak (viktigaste)** - I normala fall omvandlas glutamin till glutamat och ammonium (i jämvikt med ammoniak) av enterocyterna och bakterier i tarmen, vilket levern och skelettmuskulaturen tar hand om. Levern omvandlar ammonium till urea, genom ureacykeln, och skelettmuskulatur har glutaminsyntas som återigen kan bilda glutamin från ammonium och glutamat. Vid levercirros kan dock förhöjda ammoniakvärden uppstå på flera olika vis:

- **Nedsatt hepatocellulär massa** - minskad kapacitet till ureacykel
- **Aktiva portasystemiska shuntar** - mindre blod passerar levern, där ammoniak kan göras om
- **Muskelatrofi** - vid levercirros induceras glutaminsyntas i musklerna, då leverns förmåga att ta hand om ammoniak minskar. Dock tenderar personer med cirros att bli väldigt stillasittande, vilket leder till muskelatrofi → ammoniak ackumuleras i kroppen. Vid levercirros är det vanligt att patient har smala ben.



Förhöjda nivåer av ammoniak i kroppen kan orsaka LE, då ammonium tillsammans med glutamat (neurotransmittor) i nervsynapser i CNS kan bilda glutamin. Glutamin kan följaktligen tas upp av nervcellernas mitokondrier, i vilka glutamin sedan återigen spjälkas till glutamat och ammonium (se bild). Detta leder till en ökad bildning av fria syreradikaler, vilket så småningom resulterar i LE. Encefalopati kan även uppstå till följd av andra orsaker, såsom:

- **Blödning i GI** - Bakterier i tarmen kan bilda ammoniak av komponenter i blodet.

En möjlig behandling vid för höga nivåer av ammoniak i kroppen är att eliminera det via tarmen. Första behandlingen görs via laktulos, ger diarré så att patienten bajsar ut ammoniak (samt att bakterierna i tarmen byts ut). Andra behandlingsalternativet är **Rifaximin**, verkar bara i mag-tarmkanalen och slår ut bakteriefloran (minskad ammoniakbildning).

**OBS 1!** Ammoniak självt räcker inte för att orsaka LE, men övriga orsaker är oklara.

**OBS 2!** Kom ihåg att inte alla levercirros-patienter med mental påverkan har leverencefalopati. Vissa kan exempelvis hamna i koma på grund utav hypoglykemi, till följd av en nedsatt glukoneogenes och glykolys vid försämrad leverfunktion. Andra diffdiagnoser till medvetslöshet är stroke, alkohol, LM (opiater eller benso), sepsis m.fl.

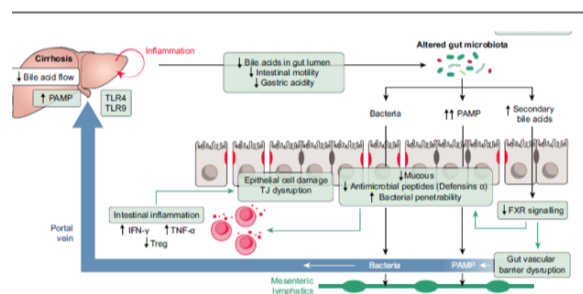
## BEHANDLING

Behandling har i mångt och mycket tagits upp i ovanstående text. Men kortfattat innebär det

1. Betablockerare - Propranolol för att minska portalt venöst tryck
  - a. Icke-selektiv betablockerare - kommer leda till en konstriktion i kärlen (Siri kolla extra)
2. Vid ascites
  - a. Saltrestriktion
  - b. Spironolakton - aldosteronreceptorblockare
  - c. Furosemid - Na/K/Cl- blockare
3. Specifik behandling vid esofagus varicer (scleroterapi eller ligation)
4. TIPS - minska portalt tryck

## GUT LIVER AXIS

Vid portal hypertension, och långt gången cirros, uppkommer stas i de venösa kärlen i buken → transudat letar sig ut från kärlen och orsakar ödem i tarmväggarna, vilket kommer påverka tight junctions mellan körtelepitelet. Även tarmens peristaltik kommer försämrats till följd av ödemerna. Stasen orsakar i sin tur ett sänkt blodflöde till GI, vilket orsakar en hypoxi → minskad saltsyraproduktion (parietalceller) och mukusproduktion (gobletceller), till följd av att dessa processer kräver mycket energi.



Allt som allt leder de påverkade tight junctions, samt den minskade mukus och saltsyraproduktionen till en ökad tarmpermeabilitet och att bakterier bekämpas sämre. Bakterier får i detta läge en enklare passage ut i både ascites och blodet, där de exempelvis kan ta sig till lungorna → pneumoni orsakad av tarmbakterier (not so nice).

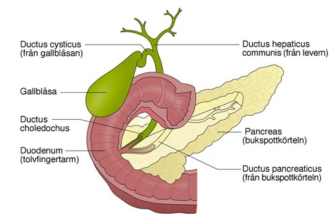
## AKUT PANKREATIT (GALLSTENSPANKREATIT)

Akut pankreatit är en plötslig inflammation och blödning i pankreas, som beror på destruktions av dess egenbildade matspjälkningsenzymer.

### EPIDEMIOLOGI

Incidensen av akut pankreatit i Sverige är 40-50/100 000/år (jättevanlig sjukdom), och mortaliteten är totalt ca. 4%. Vid svår pankreatit är dock mortaliteten betydligt högre.

**Gallsten & alkohol** orsakar 80 % av alla fallen, och är således de klart vanligaste bakomliggande faktorerna. Även kraftig hypertriglyceridemi har visat sig vara en viktig riskfaktor. Även vanliga läkemedel som SSRI preparat och ACE-hämmare kan ge upphov (enbart exempel inget att nöta in), vilket gör det viktigt att alltid kolla LM listan.



### GALLSTEN

Vanliga underliggande orsaker till gallsten är fetma, höga blodfetter och diabetes. Kvinnor drabbas tre gånger oftare än män, och äldre personer oftare än yngre (ovanligt med gallsten under fyrtio år) → (fat, female, fertile). Gallsten kan delas upp i:

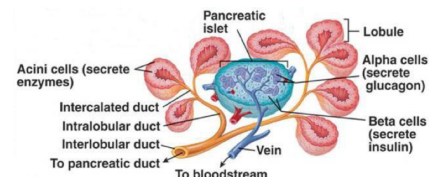
- **Kolesterolstenar** - kolesterol utsöndras från levern som gallsalter. Vid rubbad homeostas, antingen i form av ökad kolesterolutsöndring eller vid nedsatt sekretion av gallsyror, kan kolesterolkristaller bildas. Dessa stenar står för 70% av alla gallstenar.
- **Pigmentgallsten** - Består huvudsakligen av bilirubin.

### PANKREAS

#### NORMAL FUNKTION

Pankreas är ett organ med både endokrin och exokrin funktion:

Den **endokrina funktionen (20%)** styrs via langerhanska cellöar, vilka innehåller alfaceller och betaceller som bildar glukagon respektive insulin. Dessa två hormoner är endokrina, viktiga för **metabolism** och utsöndras direkt till cirkulationen.



Den **exokrina funktionen (80%)** sköts istället av acinösa cellerna, strukturerade i ett flertal lobuli i pankreas. Dessa acinösa celler producerar en rad olika enzymer, vilka är väsentliga för **matspjälkningen**. De utsöndras via olika pankreatiska gångar, till ductus pancreaticus för att till sist nå duodenum.

- **Amylas** - spjälkar polysackarider (kortare halveringstid än lipas)
- **Trypsin** - spjälkar proteiner
- **Lipas** - spjälkar lipider

För att skydda pankreas producerar de acinära cellerna proteaser i inaktiv form, kallade proenzymer eller zymogener. Zymogenerna hålls sedan inaktiva till dess att de når duodenum, där trypsinogen aktiveras till trypsin genom enzymet enteropeptidas. Trypsin kan i sin tur sedan aktivera övriga pankreatiska enzymer. Skulle dock trypsinogen aktiveras för tidigt i detta förlopp, inuti pankreas, kan en akut pankreatit uppstå.

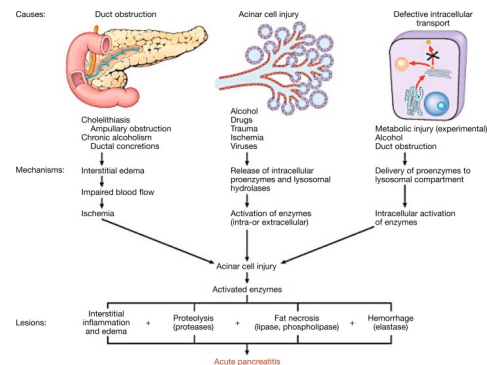
## MEKANISMER VID AKUT PANKREATIT

Akut pankreatit, till följd av för tidig aktivering av zymogenerna, orsakas vanligen av **skada på de acinära cellerna** eller vid förhindrad sekretion av proenzymerna till duodenum. Den inflammatoriska process som uppstår är komplex där de två vanligaste bakomliggande orsakerna till detta är alkohol och gallsten (tillsammans står de för 80%).

### ALKOHOL

Alkohol ökar zymogensekretionen från de acinära cellerna, samtidigt som det minskar utsöndringen av vätska och bikarbonat från epitelcellerna i de pankreatiska gångarna. Detta leder till att pankreassaften blir tjock och trögflytande, vilket potentiellt bildar en plugg som blockerar en gång i pankreas. Pankreassaften börjar i detta läge att stasa, vilket ökar trycket och får gångarna att dilatera.

Det höga trycket påverkar även de acinära cellerna, där en av konsekvenserna blir att endo- och exocytosen störs → ökad risk att vesiklar med zymogener fuserar med lysosomer, vilket för trypsinogen i kontakt med lysosomala enzymer (nedbrytande). Trypsinogen kan i detta läge nu aktiveras till trypsin, vilket drar igång en kaskad av ytterligare aktivering av proteaser → autodigestion av pankreas, även kallat akut pankreatit. Hur trypsinogen aktiveras är inte helt klart, men man vet att det krävs en **pH-förändring** samt att **kalcium stiger**. Sammantaget leder detta till systemisk inflammation genom utsöndring av IL1, TNF-alfa samt andra proinflammatoriska cytokiner.



Alkohol kan även på andra sätt orsaka pankreatit:

- **Cytokinfrisättning** - Alkohol stimulerar acinära celler att frisätta proinflammatoriska cytokiner, vilket drar igång en stark immunreaktion. Neutrofiler rör sig till det utsatta området, vilket resulterar i utsöndring av ROS samt ytterligare proteaser → större skada.
- **Mitokondriell dysfunktion** - sekundärt till den ökade aktiveringen av proteaser. När mitokondrierna i cellen skadas försvinner dess huvudproducent av ATP, vilket leder till att nekros induceras. Mitokondrierna innehåller även en hel del ROS, vilka vid frisättning i cellen orsakar ytterligare skada.
- **Oxidativ stress** → tidigt i processen får vi en ökad oxidativ stress vilket leder till ökad apoptos och nekros vilket ytterligare driver på inflammationen

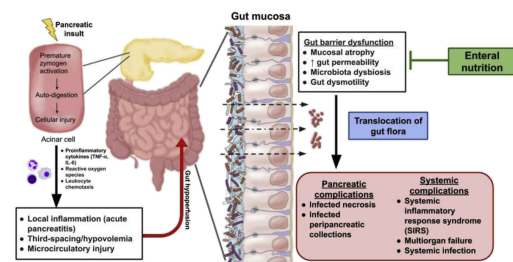
### GALLSTEN

Ibland händer det att en gallsten sätter sig i sfinktern Oddi, vilket blockerar utsöndringen av pankreassaft till duodenum och därmed orsakar stas → samma händelseförlopp som ovan nämnt.

## KOMPLIKATIONER

- **Cirkulationspåverkan** - Vid ökad inflammation i pankreas kommer den ökade cytokinproduktionen att påverka systemiskt → **ökad kärlpermeabilitet**, så att patienten kan läcka ut flera liter vätska i interstitiet och gå upp i vikt. Den lokala inflammationen kan även orsaka **GI-paralys**, vilket resulterar i ventrikelretention (tänk på att ventrikeln ligger nära pankreas) → paralysen leder till att man kräks. Även hjärtat kan få en nedsatt kontraktilitet. I båda fall ökar risken för att patienten drabbas av en hypovolemi, vilket i sin tur kan resultera i organsvikt (kollapsar om de inte perfunderas). Denna komplikation är därför oerhört viktig att hålla koll på.

- **Infektionsrisk** - Nedsatt perfusion i tarmen kommer medföra ökad permeabilitet genom mukosan, vilket möjliggör förenklad bakteriell translokation (förflyttning av mag-tarmbakterier till organ utanför GI). En primär inflammation kan i dessa lägen övergå till en infektion, med abscessbildning.

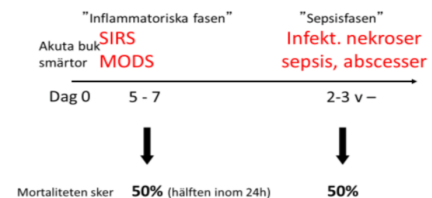


- **Adipös inflammation** - Den ökade aktiveringen av proteaser, samt den intensiva inflammationen som pågår i pankreas leder till att lokala blodkärl börjar läcka och i vissa fall spricka → ödem i pankreas, även kallat akut peripankreatisk vätskeansamling (**lokal komplikation**). Detta kan, på oklart sätt, leda till aktivering av lipaser, vilket följaktligen orsakar nedbrytning av fett runt pankreas → ökad inflammation, och ibland även fettvävsnekros (**lokal komplikation**).
- **Koagulationspåverkan** - Systemisk aktivering av koagulationsfaktorer (till följd av cytokiner), vilket resulterar i bildandet av små koagel i kroppens kärl → DIC. Detta använder upp den större delen av kroppens koagulationsfaktorer, vilket paradoxalt även leder till ökad blödningsrisk.
- **Multiorgansvikt** - Kraftig systemisk inflammation kan så småningom orsaka flera organsviker. Hjärt- och njursvikt kan uppkomma till följd av hypovolemi, och respiratorisk svikt kan uppkomma till följd av vätskeutträde i pleurarummet. Dessa olika sviker är exempel på **systemiska komplikationer**.

## TVÅ FASER

Sjukdomsförloppet vid akut pankreatit delas vanligen upp i två faser:

- **Inflammatoriska fasen (dag 0-7)** - Under denna period uppstår ett systemiskt svar, till följd av lokal pankreasskada. Från skadeområdet utsöndras en stor mängd med cytokiner, vilka når systemkretsloppet och uttrycker sig som SIRS (systemic inflammatory response syndrome). Vid kvarstående SIRS under en längre tid ökar risken för utveckling av organsvikt. 50% som dör i svår akut pankreatit dör i denna fas. För att ett tillstånd ska klassas som SIRS krävs minst två av följande (vanlig infektion kan driva fram SIRS):
  - HR > 90
  - Temp > 38 eller < 36
  - LPK > 12 eller < 4
  - AF > 20 eller pCO<sub>2</sub> < 4 kPa
- **Sepsisfasen (2-3v →)** - I regel är det under denna fas som lokala komplikationer börjar uppkomma, då bland annat den bakteriella translokationen börjar ta fart här. Nekroser och apoptoser kan uppstå runt i olika organ, vilka bakterierna tar till vara på. Kvarstående organsvikt avgör svårighetsgraden av den akuta pankreatiten.



## KLINISKT VID AKUT PANKREATIT

### SYMPTOM

- **Snabbt påkommen buksmärta** - även palpationsöm i övre delen av buken
- **Illamående och kräkning**



- **Subfebril**
- **Cirkulatorisk påverkan** - ibland kan takykardi och hypotoni ses

### KLINISKA FYND

Dessa fynd uppkommer senare i förloppet (ses väldigt sällan, dålig prognos):

- **Cullens tecken** - hematoma periumbilikalt (vänster bild)
- **Grey Turners tecken** - flankhematom (höger bild)



### DIAGNOS

Minst två av nedanstående kriterier ska vara uppfyllda för att diagnosen akut pankreatit ska kunna sättas:

- **Buksmärta i övre delen av buken** - retroperitonealt organ, anledning till varför man kan få ont även bak i ryggen
- **Pankreatiskt amylas/lipas > 3x över referensvärdet** - Exakt hur högt provsvaret visar har ingen betydelse, och säger heller inget om prognos. Behöver inte tas fler gånger.
- **CT som visar akut pankreatit** - Kan påvisa inflammation och nekros. Ultraljud och MR funkar inte. MR hade varit bäst, men går inte att få akut. Viktigt för att kunna utesluta differentialdiagnoser.

**OBS!** Ett kraftigt förhöjt ALAT talar starkt för gallstenspankreatit.

### DIFFDIAGNOSER

- |                                                                                  |                         |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| • <b>Ulcus ventriculi/duodeni med eller utan perforation (vanligaste)</b>        | • <b>Aortaaneurysm</b>  |
| • <b>Kolecystit eller kolangit</b> - inflammation i gallblåsa eller gallgångarna | • <b>Ileus</b>          |
|                                                                                  | • <b>Hjärtinfarkt</b>   |
|                                                                                  | • <b>Basal pneumoni</b> |

### KLASSIFICERING AV AKUT PANKREATIT

- **Mild pankreatit** - Frånvaro av lokala komplikationer och/eller organsvikt. 50-60% får detta, läker inom en vecka.
- **Medelsvår (25%)** - Övergående (< 48h) organsvikt och/eller lokala komplikationer (se ovan)
- **Svår (10%)** - Organsvikt > 48h. Det är endast i detta stadiet folk dör, och då oftast till följd av organsvikten. Behandling går ut på att försöka vända organsvikten.

**OBS!** Pankreaspatienter som söker akut behöver **ALLTID** läggas in för övervakning, då det inte går att avgöra direkt vilken grad av pankreatit patienten drabbats av.

### BEHANDLING

Idag finns det ingen specifik behandling, utan man fokuserar på;

1. Finna grundorsak och behandla den.
2. Lindra smärtan - en smärtskomponent förbättrar inte tillståndet
3. Nutrition och vätska
4. Behandla de organen som drabbats av komplikationer.
  - a. Nekroser kan dräneras

Operation ovanligt → tjocktarm kan perforera → operation krävs