

Sammanfattning Patobiologi 1
Läkarprogrammet Lund
v.1.0: 2018-01-19

Daniel Nilsson - HT 2017

Immunförsvaret

Inflammation

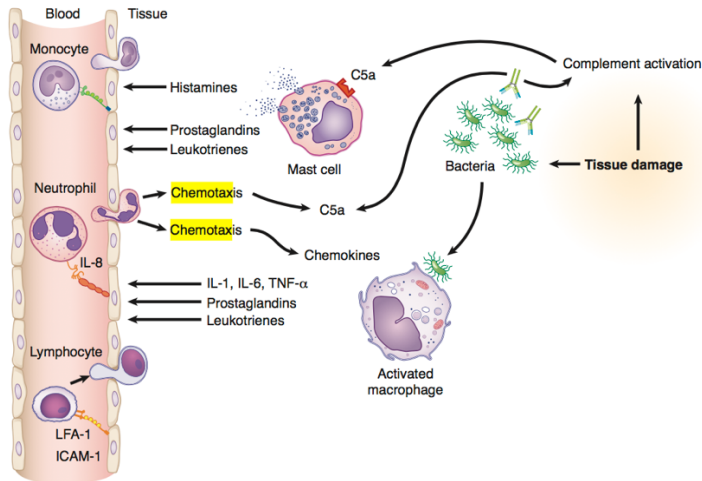


Figure I-4-8. Acute Inflammatory Response

TLR aktiverar flera vägar som leder till signalering:

AP-1: Cellsignalering

IRF: Bilda Interferoner (IL-1B / IL-18)

Kfkb: Proinflammatoriska cytokiner och TNFa/b

Prostaglandiner skapas från Arach-acid via COX.

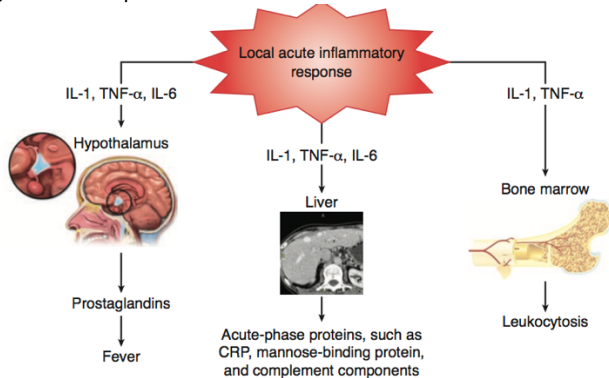
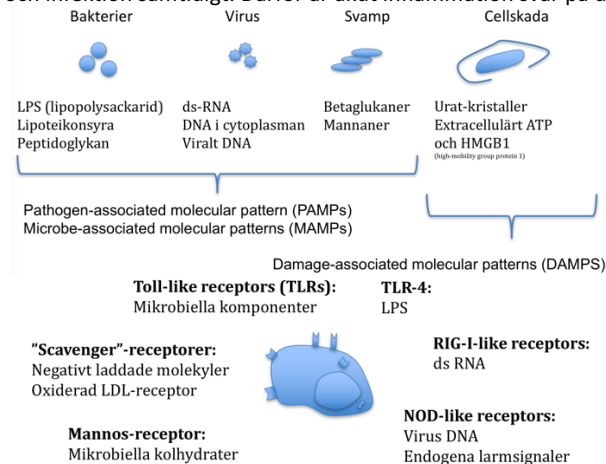


Figure I-4-12. Systemic Inflammatory Response

Aseptisk inflammation (steril) är evolutionärt en nyhet då vi generellt har fått trauma och infektion samtidigt. Därför är akut inflammation svar på detta.



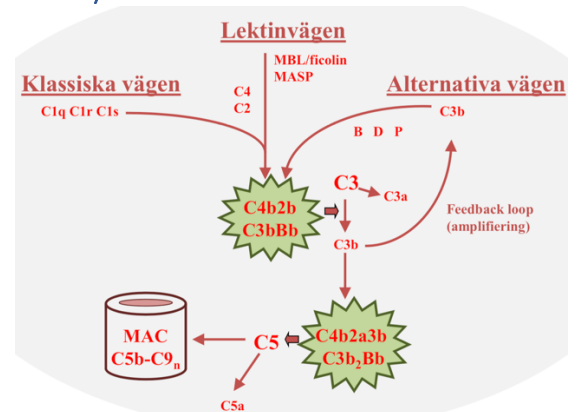
- **ILC:s (Innate Lymphoid Cells)** Bidrar till akut inflammation genom sekretion av TNFa och INFy.
- **Sensor-Celler:** Epitel, makrofager, DC, mastceller, känner av.
- **Dendritiska celler** förmedlar specifika immunförsvaret genom T-cell

Preformerade	Enzymatiskt bildade	Transkription – translation
Sekunder	Minuter	Timmar
Histamin	O ₂ ⁻	Prostglandiner
Enzymer	NO	Leukotriener
		Cytokiner/Kemokiner
		TNF, IL-1, IL-8

Granulocyter

- **Faktor C5a** är viktig vid aktivering av Granulocyter vid immunkomplexsjukdom

Komplementsystemet



IgG och IgM underlättar aktivering av complement på mikrobers yta.

Klassiska vägen – Aktiveras av: IgM/IgG, CRP, Pentraxin 3

- Beroende av Ca²⁺ och Mg²⁺

Lectin-vägen- MBL/Bicolin, MASP

- **Aktiveras av:** Vissa Sackarider (Mannos, N-acetylglukosamin, fructos)
- Känner igen socker (mannos)
- Beroende av Ca²⁺ och Mg²⁺

Alternativa vägen – Aktiveras: Oskyddade ytor, vissa polysackarider

- Beroende av Mg²⁺
- Feedback och förstärkning av övriga vägar
- Auto-aktivering: Hydrolys av C3 + avsaknad av hämning ("Tick over").

Komplementfaktorer

- Dominerande i plasma: **C3**
- Adhärensprotein (opsonin) i fagocytos: **C3b** (virusneutralisering)
- "Anafylatoxin" histaminliberator: **C5a, C3a** (binder till intra/extracellulära receptorer). Reglerar cellulär homestasis hos T-celler.
- Kemotaktiskt för neutrofiler: **C5a**
- Cell-lytiskt komplex: **MAC (C8, C9)**
- Apoptotiska cellers rester: **C1q**
- C3konvertas (C4b2a)
- **Faktor H:** Hämmar alternativa vägen, bryter upp C3 konvertas.
- **Faktor I:** Inaktiverar C3b och C4b genom klyvning
- **CR1-receptorer** på Erythrocyter bind komplementfaktorer (C3b och C4b) => Transport till lever och mjälte för destruktion.

Producenter av komplementfaktorer

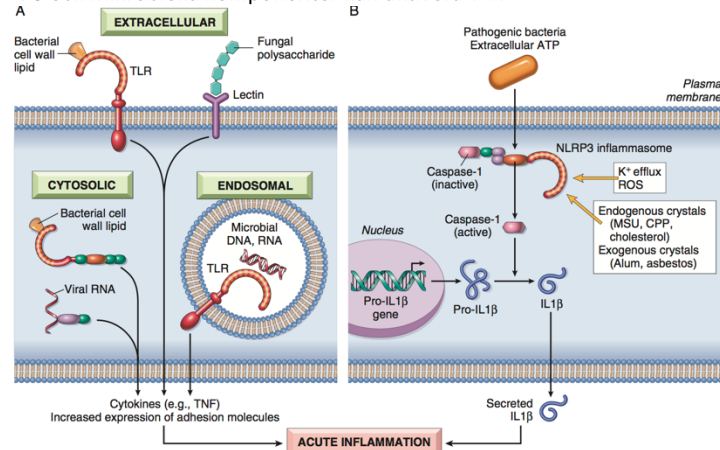
- **Levern:** Majoriteten av komplementfaktorer i blodet, hepatocyte
- **Monocyter:** Kan producera flesta (alla?)
- **Epitelceller och fibroblaster:** Flera, t.ex. C3
- **C1q** av benmärgsceller, inte av Hepatocyter
- **Fettceller:** Faktor D(adipsin)

Blandat

- **Defensiner:** Celler försvara sig genom syntes av peptiderna, de binder till bakterierna och depolariserar och permabiliserar membran => inducerar död. Kan vara utanför cellen (sekretion) eller fagosom.
- **Akutfasreaktant:** Haptoglobin, högt vid inflammation för att binda järn.
- T-Cells-beroende svaret främst mot protein-antigen
- T-cells O-beroende svaret främst mot polysackarid-antigen
- IL-1, IL-6 och TNF-a produceras av aktiverade makrofager
- **Polymorfkärning leukocyt** är inflammatorisk akut cell
- **Basofiler** är den största producenten av Histamin och Heparin
- **TNF-a** stimulerar utsöndring av akutfas-proteiner för att bekämpa mikrober.
- **Svullnad runt abcess** orsakas främst av ökad permeabilitet hos små blodkärl.

TLR och Inflammasome

LPS och mikrobiella komponenter kan aktivera TLR



Membranreceptorer:

C-type lektinreceptorer (CLR) reagerar på kolhydrater

Cytosoliska receptorer

NOD-Like receptors (NLR) Aktiverar NF-κB => Inflammatoriska cytokiner

- NOD-1: Peptidoglykan

NOD2: Muramyl dipeptid (MDP)

Aktiveras av NOD-like receptors (NLRP) som upptäcker främmande i cytosol eller via Utflöde av K⁺ som sker vid bakterieinvastion i cell eller ATP (bakteriell) utanför cell som aktiverar K⁺ kanalerna. Aktivera Caspase som leder till Inflammasome och IL-1β.

RIG-I Like receptors (RLRs) : RNA virus i cytosolen => IFN

cGAS-Sting: dsDNA i cytosolen => IFN. **Sting (Stimulator of Interferon Genes)** aktiveras av cykliska di-nukleotider.

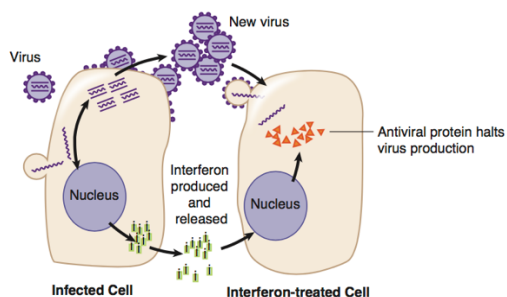
RLR och cGAS-Sting producear typ 1 IFN => IFNα och IFNβ => Stimulerar i våra celler att:

- Öka MHC-1 uttryck i APC celler vilket för att T-celler lättare kan döda
- Aktiverar dendritter och makrofager och NK-celler
- Inducerar kemokiner för att locka lymfocyter

Interferoner

Utsöndras när TLR aktiverar produktion av IRF (Interferon Regulating Factor). INF-α och INF-β är försvar mot virusinfektioner. Hämmar tidigt proteinsyntesen hos angränsande celler.

- **Translationsinhibering**: PKR fosforlyserar eIF2α => Hämmar mRNA Translation
- **Nedbrytning av RNA**: 2.5-oligoadenylsyntas => Aktiverar Ribonuklease L (RNaseL) som bryter ner (Viralt) RNA.
- **Immunförsvaret**



Antibiral

Ribavirin: Gammalt antiviral ämne som hämmar processer i cell som är viktiga för viral replikation: **Neukleosidbiosyntes**, **mRNA capping** och **Hypermutagen**. Främst RNA virus.

Acyclovir: Effektivt mot HSV-1 & 2.

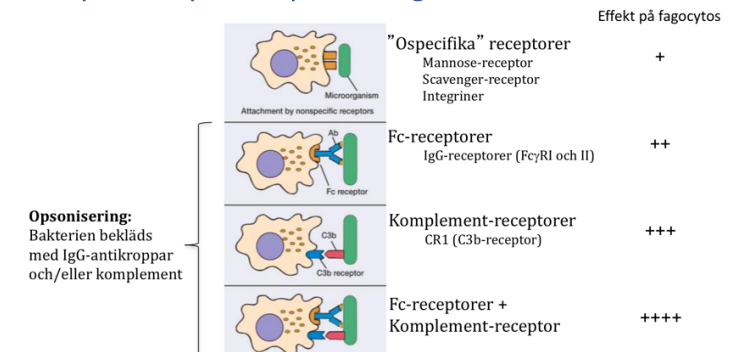
MHC/HLA

- MHC-1 skapas genom nedbrytning av protein i cytosolen
- MHC-2 Finns på bland annat B-celler

Systemisk reaktion vid inflammation

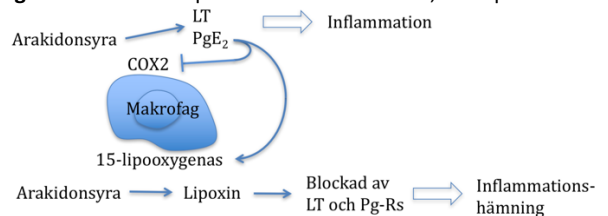
Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)	Macrophages and Th cells	Bone marrow granulocyte precursors	Induce proliferation, used clinically to counteract neutropenia following ablative chemotherapy
Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)	Macrophages and Th cells	Bone marrow granulocyte and macrophage precursors	Induces proliferation; used clinically to counteract neutropenia following ablative chemotherapy

Facocyto-receptorer Opsonisering



Upplösning av inflammation

- **Spontan** att agens försvinner (Passiv process)
- **Negativ feed-back**: Lipid mediator class switch, aktiv process



Med class-switch blir det Lipoxin, Resolvin och Protectin som ger läkning och anti-inflammation.

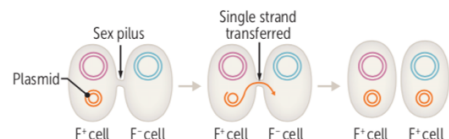
MHC

- **MHC-1** uttryck på flesta celler, peptider från i cellen från proteasom
- **MHC-2** uttryck av immunförsvaret (DC, B, Mono/Makrofager och epitelceller i thymus. Peptider utanför cellen.

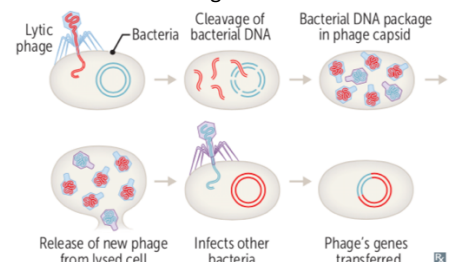
Aktivering av DC kommer uttrycka CCR7 => Rekrutering till lymfkörtel

DNA överföring – Horisontell

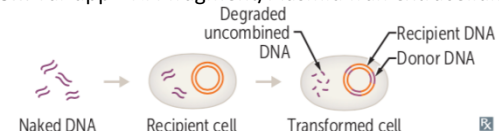
Konjugation – F⁺ gen krävs (Främst G- har Pilius): Överför DNA via Pilus (por), kan vara del av Kromosom eller Plasmid. Beror på **Tra** som kodar för **F factor** (Fertility) gener på konjugativa plasmider, kodar bla för sex pili. Tra genen överförs också vilket gör att mottagarcellen sen blir en möjlig givarcell.



Transduktion: Sker med Bakteriofag som tar med DNA.



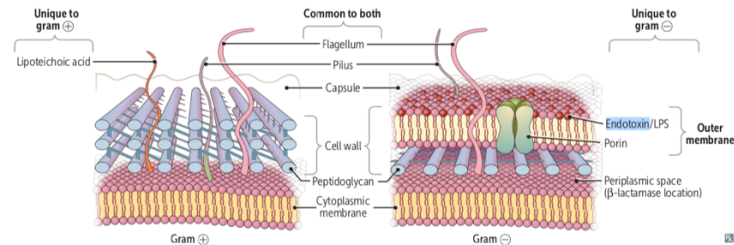
Transformation: Tar upp DNA-fragment/Plasmid från extracellulär vätska.



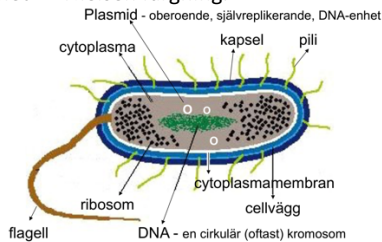
Mutation eller rekombination kan också ske för att förändra genomet.

Bakterier

Membranen



- **Kapsel, Pilus (Främst G-), Flagellum** kan finnas hos både G+ och G-
- **Endotoxin** finns hos G- (**LPS**, består av Lipid A)
- **LTA** (Lipoteichoic acid) Finns hos G+ => TLR2
- **Transduktion**: Överföring av information mellan bakterier
- **Mycoplasma** saknar **cellvägg (har membran)** och har sterol i cellmembranet => Nielsen färgning.



- **Flagell**: Svansen, rörelseorgan och vidhäftning G+ och G-
- **Pili**: Kan användas för att föra över gener mellan bakterier och vidhäfta på slemhinnor.

Extrakromosomalt DNA

- **Plasmider**: Oberoende självreplikerande cirkulär dsDNA i bakterien (man kan ha många kopior). Dessa kan ha resistens och virulensegenskaper. Dessa kan bytas och tas upp från omgivning.
- **Bakteriofager**: Bakterievirus, skiljer mot plasmid då reproduktion normalt leder till bakteriens död.

Genomet och förändring

- **Transposition**: Flytta DNA-sekvens från ett till annat ställe "Jumping genes". Ger rekombinationer, t.ex. nya ytantigener
- **Rekombination**: Omändring/ i funktionellt gen-material.

Virulensfaktorer

- **Pili/Fimbrie**: Vidhäfta slemhinnor
- **Adhesiner**: Skapa tät kontakt med värdcell & ECM, har alla bakterier
- **Biofilmbildning**: Binda till ytor och vandra så bakteriesamhälle bildas
- **Invasiner**: Tvingar icke-fagocytiska celler till upptag
- **Omdirigering av aktin i värdcell**: Rörelse inom och mellan celler
- **Inbindning till och inträde i M-celler**: Genomgång till vävnad bakom
- **Sekretoriskt IgA proteas**: Förbinda att bakterie fångas i mucin
- **Sideroforer**: Förser bakterie med järn
- **Kapel**: Hindra fagocytos
- **Förläggning av LPS O-antigen**: MAC bildas ej
- **C5a peptidas**: Stör komplementsignalen (kemotaxi, MAC)
- **Järnnavhållsamhet**: Järnkrävande enzym utbytt mot mangan
- **Superantigen**: Korskoppla MHC2- och TCR, kraftig T-cell och cytiskinsvar
- **Protein A**: Bindet till FC-region av IgG och hindrar Opsonisering

Bakteriella endotoxiner

- **Difteri-toxin**: Inhiberar proteinsyntes
- **Tetanus-toxin**: Inhiberar frisättning av glycin
- **Kolera-toxin**: Stimulerar produktion av cAMP
- **Botulinum-toxin**: Blockera frisättning av Ach

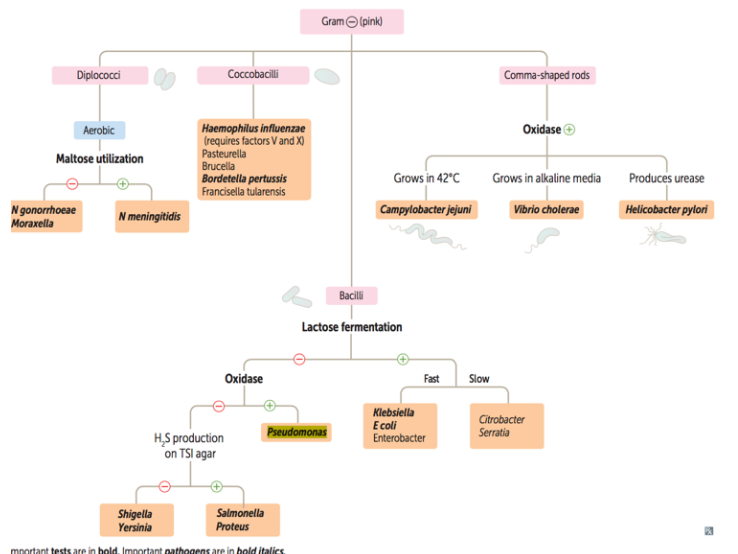
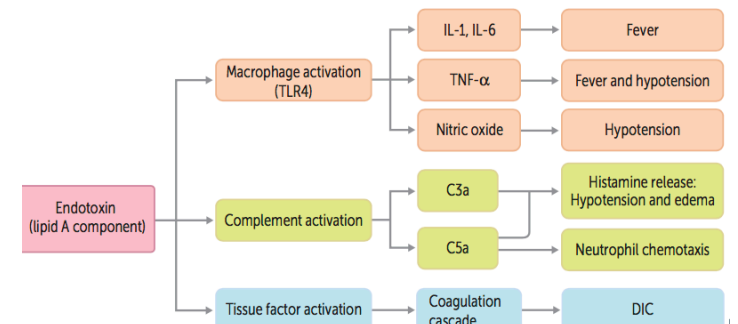
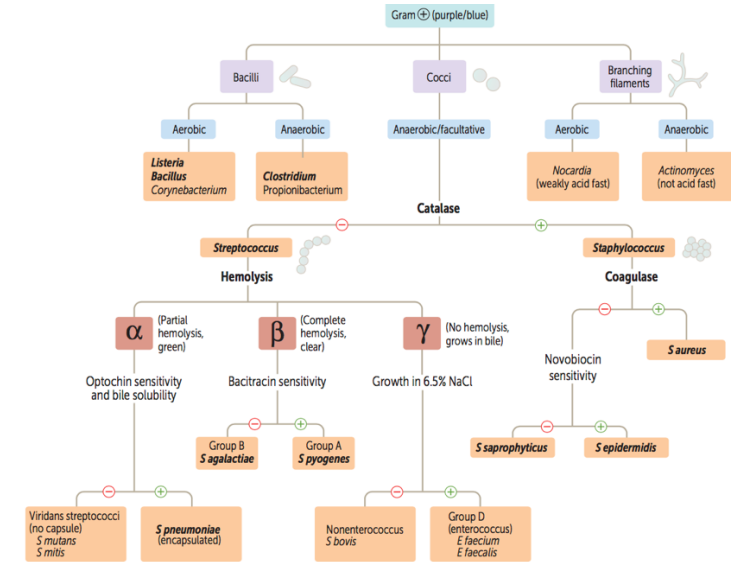
Hemolys

Gram+ Kocker

- **Gamma-Hemolys**: Ingen hemolys: Enterokocker
- **Alfa-hemolys**: Delvis hemolys: Pneumonia, Viridans
- **Beta-Hemolys**: Helt hemolys: Pyogenes, Agalactiae



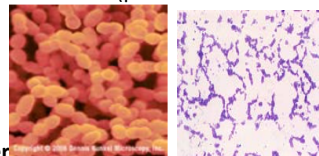
Bakterier



important tests are in bold. Important pathogens are in bold italics.

Streptokocker

- Grampositiva kocker i par/kedjor
- Katalas-Negativa
- Fakultativt anaeroba (primärt fermentation men kan växa vid syre)



Streptokocker

Stafylokokker

Stafylokokker

- Grampositiva kocker i druvliknande cluster
- Katalas-positiva (Producerar väta och vatten från H2O2)
- Fakultativt anaeroba (helst fermentation men kan växa vid syre)
- Koagulas-Negativa (Nästan bara S. Aureus är positiv)

Adaptiva immunförsvarets roll

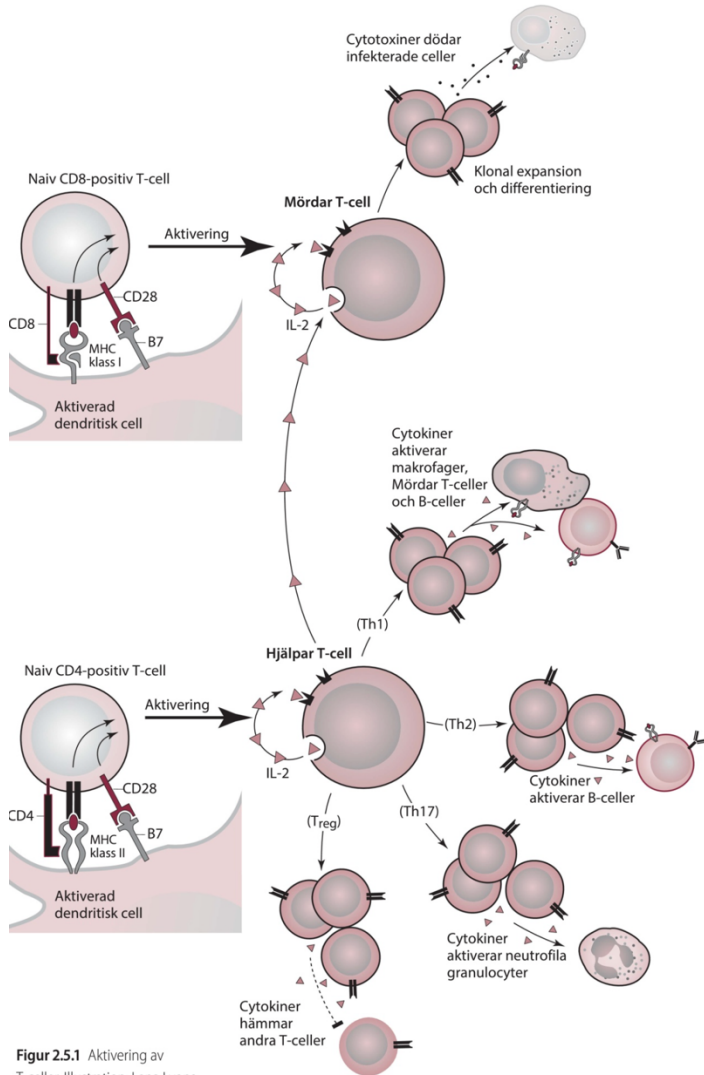
Delas in i T och B –Lymfocyter

Antikroppar (B-celler) skyddar mot primärinfektionen medan Cytotoxiska (T-Celler) minimerar den pågående infektionen.

- **Klonselektionsteorin** är att B/T celler bär antigensreceptor för en specifik antigen och det antigen aktivera relevanta celler genom att binda till antigen-receptor på ytan.
- **ADCC (Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity)** är en process där celler med antikroppar dödas av Fc-receptor celler som binder till IgG

T-Celler

Effektor-T-celler bekämpar både mikroorganismer i vesiklar (fagosome) och cytosolen. CTL sekretar: Perforin, Granulysin och Granzymmer.



Figur 2.5.1 Aktivering av T-celler. Illustration: Lena Lyons.

Immunitet	Naturlig	Artificiell
Aktiv (Långvarig)	Immuniskt minne	Vaccin
Passiv (Kortvarig)	Modersmjölk	Antikroppar i blod

Det är mot H och N delarna som vi får ett immunologiskt minne mot influensan, saknas immuniteten är det de cytotoxiska T-cellerna som är av största vikt för att få slut på infektionen.

- **Positiv selektion** i Thymus är när cellerna överlever genom att binda med låg affinitet till MCH-peptid-komplex => Död eller Leva
- **Negativ selektion** i Thymus är när cellerna sedan binder för hårt till egna peptider => Död eller T-reg.
- **T-reg** Nedreglerar immunsvar

T-celler aktiveras genom

- **TCR – MHC/Peptid:** Aktivering
- **CD28 + B7 –costimulering:** Överlevnad
- **Cytokiner:** Differentiering
- **Autokrin IL-2:** stimulering för ökad proliferation

Aktiveras bara TCR/MHC är det Tolerans (Anergi) och den dör.

T-hjälpar-celler

Både Th1 och Th2 Hjälper B-celler till IgG produktion.

Th1 – Intracellulära bakterier och virus – T-Celler: Fagocytos (närstrid, bakterier). Styrts av IL-12 och INF-gamma.

- Aktiverar makrofager genom CD40-L och INF- γ => Ökar iNOS, NADPH och produktion av försvarspeptider. Bakteriocida ämnen kan sekretas vilket skadar vävnad.

Th17 – Extracellulära bakterier och vissa svampar:

Aktiverar Stromal-celler och Myeloida celler att producera G-CSF som stimulerar Neutrofiler att produceras i benmärg.

- Extracellulära bakterier/svampar, neutrofilrekrytering

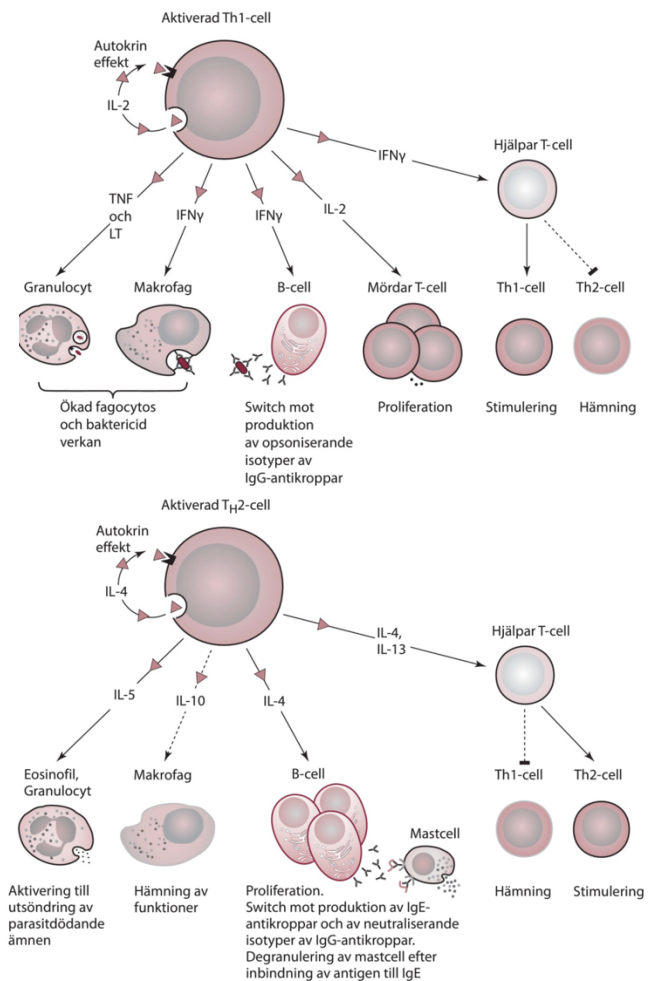
Th2 – Parasitmaskar – B-celler: Utsöndring (distans, parasiter) – Medfödda immunförsvaret

- Hjälper B-celler till IgE produktion.

Th3 - IgA

T-reg: Uttrycker Foxp3 – Dämpar T-cells svaren

- Usöndra antiinflammatoriskt IL-10 och TGF-B
- **Naturliga T-reg** är sådana som reagerar starkt på kroppseget och blir då Treg celler. Hjälper skydda mott kroppsega reaktioner.
- **Inducerade Treg** är reaktiva mot vissa kroppsfrämmande antigen (t.ex. födan) och bidrar till tolerans mot dessa antigener.



Antiinflammatoriskt

Cyklosporin och Takrolimus

Ger långvarig effect men inte på akutfasen.

De hämmar aktivering av transkriptionsfaktorer för IL-2.

Minskat IL-2 ger hämmas Klonal proliferation av T-celler och T-cells aktivering.

B och T aktivering

Superantigen: Kan aktivera T-cellsreceptor och 10–20% av alla T-celler. Ger massiv inflammatoriskt svar.

Th-cellen och B-cellen kan reagera på olika delar av antigen/mikrob och ändå samarbeta. Detta gör att man effektivt kan framställa Konjugatvacciner mot kapselförande bakterier. Förutsättning är att B-cellen tar upp med sin Ig-Receptor innefattar den peptid som T-cellen reagerat på.

B1 B-celler och T-cells oberoende aktivering: sker med TI-1 och TI-2 antigen. CD5-B-celler i Mjälten Marginalzon (MZ) men även "vanliga" B-celler.

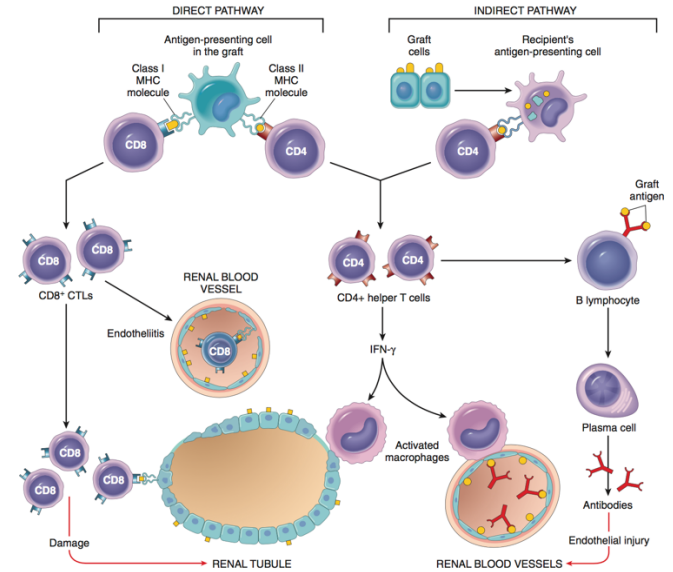
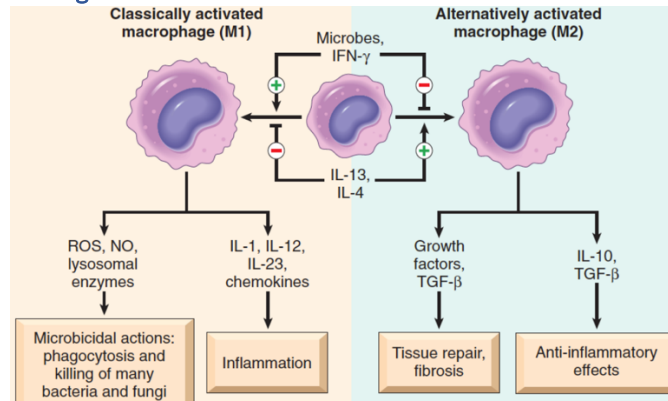


Figure 4-23 Recognition and rejection of allografts. In the direct pathway, donor class I and class II MHC antigens on antigen-presenting cells (APCs) in the graft (along with costimulators, not shown) are recognized by host CD8+ cytotoxic T cells and CD4+ helper T cells, respectively. CD4+ cells proliferate and produce cytokines (e.g., IFN- γ), which induce tissue damage by a local delayed-type hypersensitivity reaction. CD8+ T cells responding to graft antigens differentiate into CTLs that kill graft cells. In the indirect pathway, graft antigens are displayed by host APCs and activate CD4+ T cells, which damage the graft by a local delayed-type hypersensitivity reaction and stimulate B lymphocytes to produce antibodies. IFN- γ , interferon- γ ; MHC, major histocompatibility complex.

Makrofager



NK-celler

Har Fc-Receptor som binder till Antikroppar för att döda målcell.

De Uttrycket olika typer av receptorer:

- **Inhiberande:** KIR och KLR registrerar uttrycksnivå av MHC-1
- **Aktiverande:** Registrerar infektion och cellstress => Intrinsic apoptos

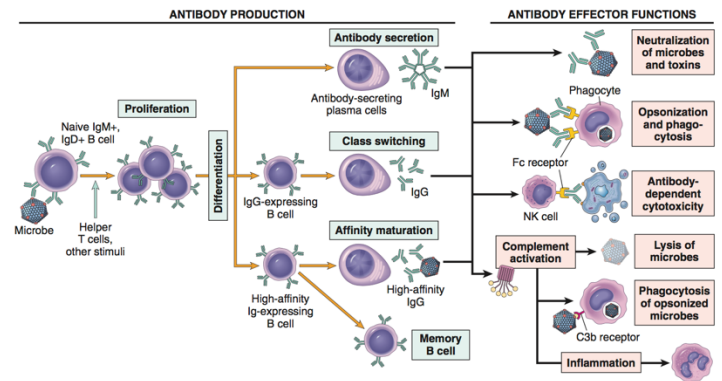
Antivirala medel

- **Nukleosid-analoger:** Hämmar DNA-replikationen
- **Proteas-hämmare:** Hämmar "mognad" av viruspartikel
- **Antisens-preparat:** Hämmar translation
- **Nerutoaminidas-hämmare:** Hämmar frigörandet av viruspartikeln

Kronisk inflammation:

- **Kvarvarande retning** – oförmåga att eliminera mikrob
 - Th1 – reaktion
- **Långvarig exponering** för främmande/retande ämne
 - Kisel => Silikos
- **Överaktivt immunsystem**
 - **Autoinflammatorisk sjukdom:** T.ex. CAPS, mutation i inflammasomen.
 - **Autoimmun sjukdom:** Autoreaktiva lymfocyter/antikroppar
 - **Allergisk sjukdom**

B-Celler



Allelic exclusion: Endast ena kromosomen kodar för antikroppen.

Antikroppar

Neutralisering, Opsonisering, Komplementaktivering, Antikropsberoende cellmedierad cytotoxicitet (ADCC), Degranulering, utsöndring av mediatorer hos Basofil granulocyte när IgE aktiverad Fc receptor binder.

IgM är först och Immunlogiskt minne ger IgG snabbare

- **Konstanta delen av tunga kedjan** bestämmer klassen

IgM: Första som sekreteras under primär respons och aktiverar komplementsystem. Bildas tidigt i antikrops-svaret.

IgA: Finns slamhinnor, i saliv, svett osv. Hindrar patogener från att fästa.

IgD: Finns på B-cellers yta och bildar B-celler antigen receptor (IgM med)

IgG: Vanligaste antikroppen i plasma (80%) och primära antikroppen i sena immunförsvaret. Aktiverar komplement. Passerar placenta.

IgE: Fäster mot Mast-celler och Basofilers receptorer så de utsöndra Histamin. Ovanligaste antikropp i plasma.

Inhibra toxiner och mikroorganismers spridning: IgG, IgA

Komplementaktiver: IgM, IgG1, IgG3

Opsonisering: IgG1, IgG3, Binder Fc-receptorer och underlättar fagocytos

Granulafrisättning av mastceller: IgE

Vaccin

T-cells svar medieras sannolikt bara om APC celler aktiveras. Vid vaccinering kan **Adjuvans** krävas för att aktivera större svar.

Levande Vaccin: Försvagade, ger lägre infektionsgrad (Barn vaccin)

Avdödade vaccin: Hepatit A/B

Subkomponent vaccin: Delar av toxiner

Rekombinerat vaccin: Bakterier odlar delar av smittämnet

Adjuvans: Öka immunsvaret för att trigga APC och minnesaktivering

Konjugat: Koppla t.ex. kolhydrat till peptider för att ge bättre immunsvaret.

Nationella vaccinationsprogrammet

Polio, Mässling(Morbilli), Röda hund (Rubella), Påssjuka (Parotit), HPV

Influensa A – Ortomyxovirus

RNA-genom, 8 segment och kan vara i djur med (gris, fågel t.ex.)

Lokala infektioner, många symptom är kopplade till Interferon/cytokiner

Typ A: Antiviralt som N eller M2 hämmare.

Nytt vaccin varje år

Antigen Shift (Genetic Shift): Human byter gensegment med andra djur. Ny influensavariant utan flockimmunitet: **Pandemi**. Influensa A-genomet är segmenterat, vilket medger omsortering.

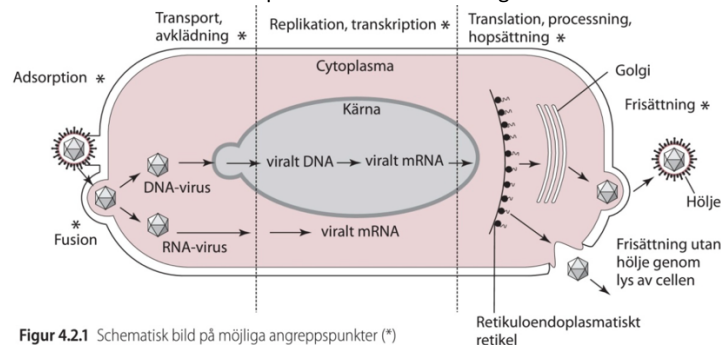
Antigen Drift: Mutationer som förändrar N/H pga virus-polymeras och därför förändrar viruset. Säsongsinfluensa.

Influensa B – Saknar Genetic Shift

Som typ A men saknar Genetic Shift (Djurvård saknar)

Virus

- RNA-virus förökar sig i Cytosol medan DNA i kärnan
- Höljets huvudkomponent är Lipid
- Tropism (värdcell) beror på vidfästningsprotein och receptor på cellen
- Uptag i cell sker genom membran-fusion eller upptag i vesikel
- Först syntetiseras regulatoriska enzym, sedan strukturella
- Virus går ur cellen via avknoppning eller lysing
- DNA-virus kan existera latent i cellen med minimal påverkan
- Genförändrande och persisterande virus kan ge cancer hos cellen



Figur 4.2.1 Schematisk bild på möjliga angreppspunkter (*)

1. Protein på virus träffar cellreceptor. Här gäller stor cell och organ specificitet. DNA virus är mer specifika än RNA.
2. Ta sig igenom cellmembranet. Nakna virus bildar en buktning (coated pit) som klär runt viruset i endsome via endocytos. Receptormedierad endocytos. Virus med hölje fuserar istället och smälter in i cellen.
3. I cellen klär den av sig kapsiden och nukleinsyra kommer ut
4. Transkription av nukleinsyra till mRNA
5. Translation och skapar viruset proteiner
6. Replikation av nukleinsyra så att man får nya genom för nya virus.
7. Mognad till en viruspartikel med Kapsid och innehåll.
8. Frisätts. Sprängs cellen blir det inga höljen. Frisätts virus genom avknoppning får det hölje (från kärnan eller ytmembran). Ibland fortsätter mognaden här efter.

H – Hemagglutinin: Fusion av membran genom bindning till Salisinsyran på cellens membran.

N – Neuroamidase: För att frigöra bindning till Salisinsyra och ta sig igenom Mucin eller lämna celler.

Tidig fas: Regulatoriska protein – Styra cellen

Sen fas: Strukturella – Bygga nya virus

Cancer virus: P53, Tillväxkontrollen, Kronisk inflammation, Proliferation.

Virulens

- Promotorsekvenser
- Regulatoriska gener uttrycks tidigt
- Sätta cellen i S-fas (Syntetisera)
- Ökad nukleotiders tillgänglighet (Bryta ner DNA)

Patogenesen - Exempel på skador orsakade av virus

- Virus ger direkt cellskador
- Immunförsvaret skadar de egna cellerna genom Cytotoxiska T-celler dödar dem.
- Interferon/cytokin-symptom
- Effekten av inflammatoriska reaktion
- Sekundär effekt av cellskador (t.ex. Ciliecellskador)
- Transformation av celler, vissa är onkogen och bidrar till cancer.
- Toxin som produceras

DNA-Virus Replikation

Många DNA_virus har eget viralt DNA polymeras.

DNA-virus som behöver cellulärt DNA-Polymeras, finns i delande celler.

- **Parvovirus:** Replikerar i delande celler
- **Papillomvirus** (Vårtvirus): Stimulerar celler till delning => Cancerrisk

RNA Virus: Mer mutationer, mindre, eget polymeras.

- +RNA kan användas direkt som mRNA
- Ofta akuta infektioner
- Korsar artbarriären
- Kräver stor värdpopulation
- Kan ha hög virulens

DNA Virus: Större, stabilare/säkrare (korrekturläsning), Kärnan. Mer artspezifisk och större genom (oftast).

- Ofta persisterande infektioner
- Ofta lång ko-evolution med värdart
- Liten värdpopulation
- Ofta låg virulens

Symptom: Kan stimulera interferonbildning som i sin tur ger symptom eller genom cellulärt immunförsvaret som angriper infekterade celler.

Skador sker genom

- Direkt cellskada av virus
- Cytotoxiska T-celler angriper infekterade celler

Den inflammatoriska processen orsakad av virus

Immunförsvarets effekt på virus

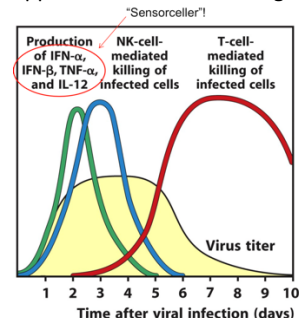
- **Interferon:** Hindra virusreplikation i cell
- **Cellulär immunitet:** Förstör virusinfekterade celler
- **Antikroppar:** Binder till virus och kan hindra infektion och lyserar virus och virusinfekterade celler med komplement.

Viremi

- **Fritt i blodet:** Picornavirus
- **Virus i lymfocyter:** EBV, HIV
- **Virus i monocyter/makrofager:** HIV, Mässling

Virusinfektion

Typ 1 Interferoner (INF α , INF β) och IL-12 stimulerar NK cellernas cytotoxiska aktivitet. Släpps ut av sensorceller tidigt.



Bakteriers försvar mot immunförsvaret

- **Hemolysin (Listeriolysin O):** Lyserar Fagosomen i cytosol
 - **Släppa cellväggs-delar:** Inhibera phagolysosomal fusion
 - **Antigen Variation:** Modulation av pili & fimbrie: undvika antikroppar
 - **Polysackarid kapsel:** Blockerar upptäckt av LPS via MAMPs
- Överleva i fagolysosome:** Vax-vägg med mycolic syra, resistens.

Kapsel

Mnemonic

Streptococcus pneumoniae
Klebsiella pneumoniae
Haemophilus influenzae
Pseudomonas aeruginosa
Neisseria meningitidis
Cryptococcus neoformans

(Some Killers Have Pretty Nice Capsules)

Blandat

Prevalens: Antal fall i en population vid en viss tidpunkt

Incidens: Antal nya fall / antal mottagliga

Epidemiologi

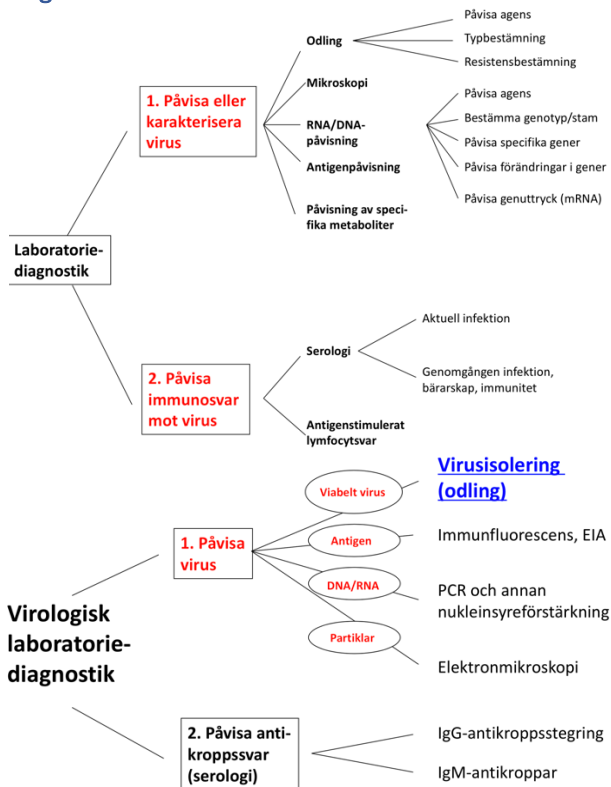
Epidemiologi: Läran om sjukdomars utbredning i en befolkning samt faktorer som påverkar eller bestämmer den. Att se mönster.

Basic Reproductive Rate: Genomsnittlig antal som smittas av en infekterad person i helt mottaglig population.

Fall-Kontroll studie

- **Fördelar:** Bra vid sällstyns sjukdom, kan mäta många olika exponeringar, billig och snabbt.
- **Nackdelar:** Går ej att räkna ut incidens, svårt vid ovanlig exponering, stor risk för bias:
 - Recall bias: De som är sjuka minns annorlunda
 - Selection bias: Fel val av kontroller

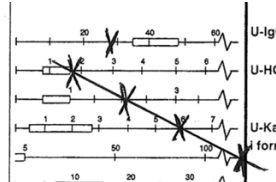
Virusdiagnostik



Biomarkörer

Leverinflammation

P-Albumin	g/L	(36-48)
P- α_1 -Antitrypsin	g/L	(0,90-1,70)
P-Orosomukoid	g/L	(0,55-1,05)
P-Haptoglobin	g/L	(0,45-2,75)
P-CRP	mg/L	(< 5)
P-IgG	g/L	(7,0-15,0)

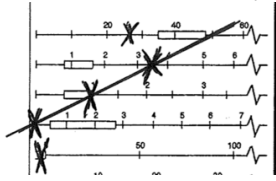


Bindvävsinflammation

Mesodermal (bindvävds)-inflammation.

- Polymyalgi reumatika, Reumatoid artrit, INTE fibromyalgi.

P-Albumin	g/L	(36-48)
P- α_1 -Antitrypsin	g/L	(0,90-1,70)
P-Orosomukoid	g/L	(0,55-1,05)
P-Haptoglobin	g/L	(0,45-2,75)
P-CRP	mg/L	(< 5)
P-IgG	g/L	(7,0-15,0)



Amyloidos

Är en grupp av sjukdomar som karaktäriseras av extracellulära proteiner som ansamlas. Kan vara systemiskt (SLE, IBS, RA, Tuberkulos), eller Lokalt (Alzheimers, Hjärsjukdom, Amylin-diabetes). Kan även delas in i Systemisk eller lokal.

Primär amyloidos: (AL, primär) eller lättkedje-amyloidos (kappa, lambda)

- Proteinerna (AL), fibrill utgörs av monoklonala lätta Ig-kedjor.
- Normal CRP.
- Går att behandla.
- Leta efter proteiner i urinet (**proteinuri**).
- Kan ge B-cellsneoplas, exempelvis myelom och lymfoplasmacytiskt lymfom.

Sekundär Amyloidos (Reaktiv systemisk) AA-Amyloidos)

- Serum Amyloid A (SAA, bildas i levern akutfas) Fibrillära protein.
- Hög CRP.
- Går att behandla, och är vanligast.
- Njurar påverkas i förstahand.
- Autoimmunsjukdomar såsom RA och kronisk inflammation.
- Kan också ge tuberkulos, bronkietasier, ostomyelit och maligna tumörer.

Familjär Amyloid Polyneuropati (FAP) – Skelleftesjuka – AA och SAA

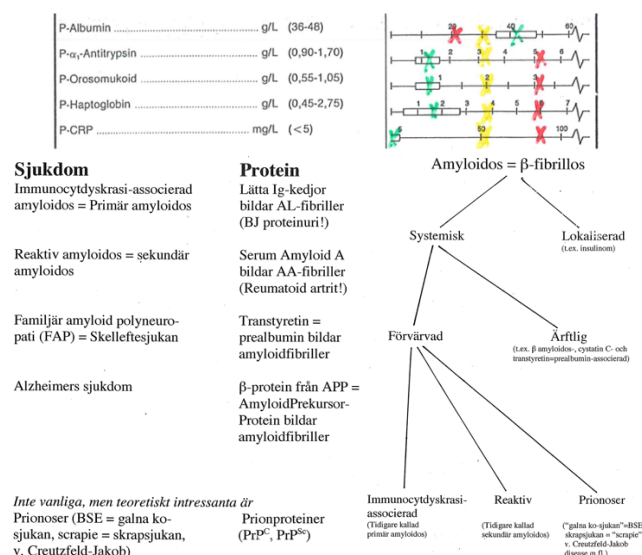
- **Transtyretin = prealbumin. Bildar amyloidfibriller.**
- Svårare att behandla. Felveckning av proteiner.

Familjär medelhavsfeber autosomal recessive inflammation med AA / SAA

Alzheimers sjukdom: B-protein bildar amyloidprekursor protein som bildar amyloidfibriller.

Blandat

- Beta-sheets formas av individuella molekylers subeneter och syns i H&E färgning eller Congo röd under polariserat ljus.
- Vanligt med Serum Amyloid P (SAP) och Glycoaminoglycans (Heparan sulfat).
- Vävnadskada leder till aktivering av fagocyter som utsöndrar cytokiner, främst IL-1, IL-6 och TNF.
- Dessa leder till feber via hypothalamus.
- Påverka benmärgen så att rödabldkropps bildning minskar (erythropoes) och vitabldkroppar bildas mer (myelopoes).
- Därför kan man ta Hb och se om det finns inflammation eller inte. Hb ska vara sänkt isåfall.
- Kan mäta antalet vitabldkroppar, men det är inte så bra då många fäster till blodkärl, och man mäter endast dem i cirkulationen.
- **Albumin, transferrin och pre-albumin** minskar vid inflammation.
- **Akutfasproteiner/inflammationsproteiner ökar.**
- Snabbaste är serum amyloid A (SAA). Sedan CRP, och sist alfa-1 antichymotrypsin (högst sensitivitet).
- SAA har snabbast halveringstid.
- Vid inflammation och haptoglobin är 0 => Leverinflammation.
- Vanliga inflammationsmarkörer är följande. Där grön = frisk, gul = inflammation, röd = stark inflammation.
- Amyloidos kan ge restriktiv kardioyopati. Vilket i sin tur resulterar i diastolisk dysfunktion pga dålig täjbarhet.



Vaccinationer

Bra vaccin ska:

- Immunogent
- Immunologiskt hämma en riktig infektion och gå att mäta skyddet
- Långvarigt skydd
- Har liten risk för korsreaktioner och biverkningar

T-cells svaret är mycket svårare att mäta än antikropp från B-kroppar.

Typer av vaccin

Levande

- Gold standard, gett de bästa syddseffekterna då det immigrerar riktig infektion.
- Oftast låg kostnad och bra immunogenicitet och slipper lägga på Adjuvans.
- Slemhinnervaccin möjligt.
- Kan inte ges till immunosupprimerade och man kan få den riktiga infektionen eller muteras. Alltså större risker och immunosupprimerade och gravida undviker man ge det.
- **Attenuering** (försvagning) sker genom att låta virus passera i cellodlingar som inte är anpassade för människa (pH, temperatur, celler). Detta ger mutationer som gör att den anpassar sig till annan miljö. Tittar sedan om mutationer utförts. Modernt sätt är att ta bort virulensgenskaper.

Inaktiverade vaccin

- Färre risker, kan inte få antigen levande och kan i princip alltid ges till alla. Ofta stabila beredning och kan ge ett komplett svar.
- Nackdelar: Större mängd antigen behövs, behöver i regel adjuvans och ger mindre komplett svar vilket behöver med booster då.
 - **Hela patogener**
 - **Subenheter**
Ytproteiner, Polysackarider (bör konjugeras) Exotoxiner (måste inaktiveras)
Ger ett mer riktigt och sofistikerat svar, man kan alltså ta bort sådant som inte ger skyddat effekt.
 - **Rekombinerat**
Cellulär fabrik för att få fram delar som är svåra att odla normalt. Man tar då istället jästceller.

Barnvaccination: Mässling, Påssjuka röda hund

APC-celler som är viktigaste och styr hela processen för långtidsminne

Biverkningsprofilen är bra och liten eftersom vaccin har högre krav då man ger det till friska.

Låg ålder (under 1 år) och hög ålder: svarar sämre på vaccin.

Aluminium-salter är det som används som adjuvanser historiskt. Man tror man får depåeffekt: långsam utsöndring av antigen. Andra är att man får en förbättrad rekrytering av APC till området med antigen. Förstärkt immunsvär.

Vaccin i slemhinnan

Har fördel då man både får ett IgA svar och IgG svar. I Muskel får man bara IgG. Alltså skyddar den från smittvägen.

Levande rekombinanta vaccin (vektorvaccin)

Tar ett antigen och stoppar i ett annat virus (Adenovirus vanligt) vilket då gör att man skapar immunsvär mot båda. Testas mot HIV och Ebola

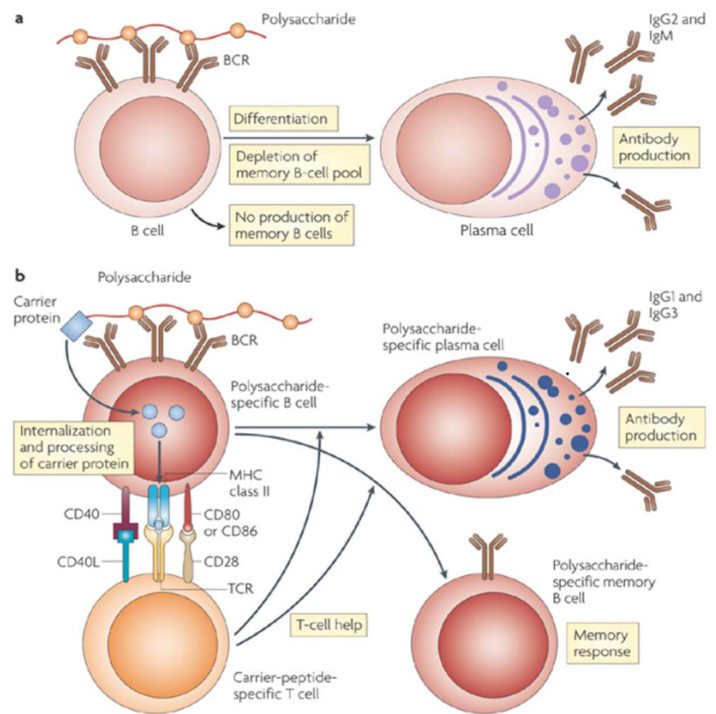
DNA-vaccin

Låter kroppen själv producera antigener

Reverse Vaccinology

Man tittar på personer som redan haft infektion och ser vilka delar som är starkt immunskapande för att se vilka peptider man ska använda.

Vaccination med(b) och utan(a) APC och T-cellssvar



Mycoplasma

M. Pneumonia

- Saknar normal cellvägg (är därför G-)
- Steroler med kolesterol som cellvägg (syntetiserar inte det själv)
- Unga vuxna med Atypisk Pneumoni
- "Mulberry" formade kolonier på media som innehåller Steroler.
- Kan utvecklas till atypisk ihållande "hack" (lite sputum)
- Fungerar som Super-Antigen => Aktiverar IL-1, IL-6 och TNF-a
- Extracellulär, lite och flexibel, inte invasiv.
- Behandling: Erythromycin (Makrolider).

Mykobakterier

Tuberkulos, Lepra osv

- Syrafasta stavar med vax-vägg.
- Obligata aerobier
- Mycket lipider i cellmembran och långa fettsyror "Mycolic Acid"
- Vägg gör dem resistent mot => Kemikalier och Torka
- Avfärgar inte med alkohol/syra
- Växer långsamt! Svårödlat.
- Atypiska smittor inte! (andra än TBC)

Antibiotika

Antibiotikans effekt

- **Baktericida:** Bakteriedödande,
 - När immunförsvaret har svårt att komma åt infektionen (Endokardit, Meningit)
 - Nedsatt immunförsvaret, som leukemi och cytostatika
- **Bakteriostatiska:** Bakterihämmande, bättre hos patienter med

Cellvägssyntes-hämmare (BG)

Betalaktaman (PCK)

- **Penicillin:** G+, Streptokocker
- **Cefalosporin:** G+/G-
- **Karbapenemer:** G+/G-

Glykopeptider (V)

- **Vancomycin:** G+, Stafylokokker, **MRSA**

Proteinsyntes-hämmare (MOTAL)

- **Makrolider:** Erytromycin, alt vid Penicillinallergi. G+, Streptokocker
- **Oxazolidioner:** Linezolid – Räddare vid MRSA och VRE. G+, **MRSA**, Stafylokokker
- **Tetracyklin:** Doxycyklin. G+/G- **Intracellulära**
- **Aminoglykosider:** Tobramycin – Baktericid effekt, måste injiceras. Biverkningar: Dövhet, Balansrubbingar (nerv 8)
- **Linkosamider:** Klindamycin: Biverkning diarré från C. Difficile

DNA/RNA Syntes-hämmare (NK)

- **Nitromidazoler:** Metronidazol (flagyl): Kirurgens favorit och tar amöbor.
- **Kinoloner:** Ciproflaxin, snabbt baktericid. G- **Intracellulär** /G+

Metabola processer-hämmare (F)

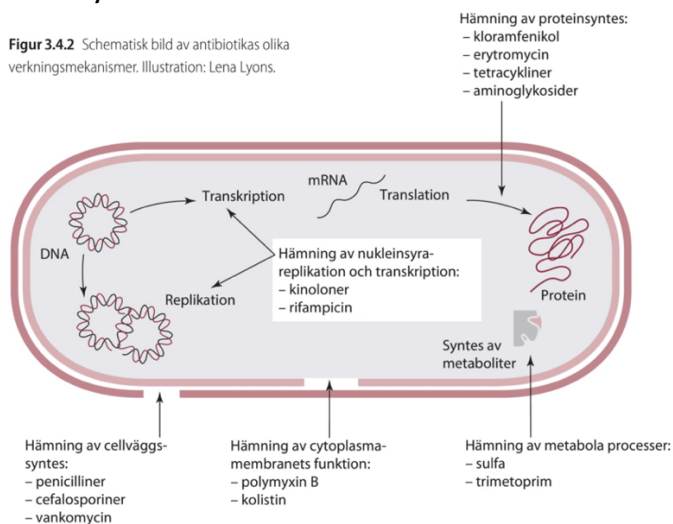
- **Folsyraantagonist:** Trimetoprim, Sulfa. G-/G+

Cytoplasmamembranets funktion Vissa mot Svamp (PK)

- **Polymyxin B**
- **Kolistin**

Klavulansyra: Hämmar Betalaktamas

Figur 3.4.2 Schematisk bild av antibiotikas olika verkningsmekanismer. Illustration: Lena Lyons.



Antibiotika med speciella spektrum

- **Enbart G- (ej G+)** – Pivmecillinam, aztreonam
- **Enbart G+ (ej G-)** – Vankomycin, klindamycin, linezolid
- **Enterokockeffekt**
– Amoxicillin, piperacillin-tazobactam, imipenem, vankomycin
- **Pseudomonaseffekt**
– Ceftazidim, piperacillin-tazobactam, imipenem, fluorokinoloner, aminoglykosider
- **Anaerobeffekt**
– Metornidazol, imipenem, piperacillin-tazobactam, klindamycin

Penicillinresistens

Mekanismer och exempel på typer av resistens mot Penicillin

- **Mycoplasma:** Saknar cellvägg
- **S. Aureus:** Betalaktamas-produktion
- **Pneumokocker:** Förändring i PBP (Penicillin binding protein)

Chlamydia: Intracellulär

Resistensbestämning – SIR Tolkning

- **S** = Känslig (Sensitive) – Stor sannolik terapeutisk effekt
- **I** = Intermediär (Intermediate) – Osäker terapeutisk effekt. Kan användas vid högdos eller där kroppsdelar där antibiotika ansamlas.
- **R** = Resistent (Resistant) – Sannolikt medför terapivikt, ej använda.

Fenotyp Resistensbestämning

- **MIC** (Minimum Inhibitory Concentration), minsta mängd som hämmar tillväxt.
- **Diskdiffusion:** Platta med antibiotika på

Genotypisk Uppvisa genen för resistans (mecA, vanA osv), "S eller R"

Resistensmetoder

- **Förändrat bindningsställe** (PBP, Ribosom, DNAgyras)
- **Enzymproduktion:** Bryter ner/modifierar antibiotika
- **Minskad genomsläpplighet:** Poriner stänger/minskar
- **Aktiv pump/Efflux:** Pumpar ut antibiotikan

Baktericid (dödande): Bättre vid sänkt immunförsvaret/svårt att nå
Bakteriostatisk (Tillväxthämmande) effekt.

Bakteriers förvärvda resistens

- **Kromosomal:** Genom celledelning/arv (inom arten)
- **Överförbar:** Förs mellan bakterier (inom och mellan art)
 - **Konjugation:** Plasmidöverföring
 - **Transformation:** Läckage/diffusion
- **Mutation:** Spontan genbyte av t.ex. PBP

Typer av resistens

- **Nedbrytande enzymer**
 - **Betalaktamaser:** Penicilliner, Cefalosporiner, Karbapeneme
 - **Modifiera antibiotika (acetyl-, fosforylering...):** Aminoglykosider
- **Förändrade bindningsställen**
 - **PBP:** Penicilliner, Cefalosporiner
 - **Ribosomen:** Aminoglykosider, makrolider, tetracykliner
 - **DNAgyras:** Kinoloner, Rifampicin
- **Biokemisk by-pass**
- **Minskad genomsläpplighet och utpumpning**
 - **Porinförlust/stängning:** Aminoglykosider, Cefalosporiner
 - **Efflux:** Cefalosporin, Makrolid, Tetracyklin, Aminoglykosider

Beta-Laktamer binder till specifikt PBP (penicillinbindande protein) och gör att bakteriens cellvägg inte stabiliseras => Lyserar. Olika B-Laktamer binder till olika PBP.

ESBL: (Extended-Spectrum Beta Lactamases) bryter ned Penicilliner och Cefalosporiner (inkl Cefotaxim och Ceftazidim). Överför via plasmid.

ESBLcarba: Bryter utöver ESBL även ner Karbapenemer.

MRSA: *S.Aureus* Resistens mot allt penicillin och Cefalosporin, mecA gen ändrar PBP. Egentligen resistent mot samma som ESBL.

VRE: *E. Faecalis* och *E. Faecium* med resistens mot Vankomycin och Teikoplanin

Erytromycin: är alternativ om man är allergisk mot Penicillin

Luftvägsinfektioner

Man kan drabbas av det flera gånger eftersom en del virus har antigen variation och det finns flera olika virus som orsakar det.

- Cilierade epitelceller är initialt bästa skyddet
- Virus skadar barriär, ger inflammation och ökar bakteriers adherens
- Man får sällan immunitet, troligen då det bara infekterar slemhinna

Bakterier är vid Luftvägsinfektioner:

- Lite långsammare,
- Ger AT trots hög feber
- Torrhosta
- Lågt CRP (relativt)
- Ful röntgen men liten lungpåverkan

Post-Viral: S. Pneumonia, S. Aureus, H. Infuenzae

Övre luftvägsinfektioner

Virus dominerar

- **Snuva (Rinit):**
- **Bihåleinflammation (Sinuit):**
- **Öroninflammation (Otit):** Ofta med förkylning och främst av S. Pneumoniae (**Pneumokocker**, vaccineras nu), annars H. Influnzae
- **Svalginflammation (Faryngit):** Ofta allmän rodnad/svullnad av bakre svalgvägg. **GAS** är vanlig och samband Faryngit och Tonsillit vanligt.
- **Tonsillinflammation (Tonsillit):** Ofta feber och stora lymfkörtlar i käkvinke. **GAS** är viktigast vid halsinfektioner, speciellt på vinter
- **Luftstrupskatarr (Trakeit):**
- **Inflammation av stämband (krupp):**
- **Inflammation av struphuvud (Laryngit):** Heshet ofta med rethost. Ofta virus men kan vara **Clamydophila Pneumoniae**, **Mycoplasma pneumoniae**, **H. Influenzae**, **Moraxella (55%)**

Rhino-viruset vanligast vid ÖLI,

Övriga: Influenta Typ 1 och Corna

Nedre luftvägsinfektioner - Pneumonier

Bakterier dominerar

Nedre luftvägar är normalt sterila.

- **Lufttröskatarr (Bronkit):** Hosta med symptom från övre luftvägar. Långvarig rethosta ses vid **B.Pertussi (kikhosta)**, M. Pneumoniae, C. Pneumoniae. **KOL** patienter får oftare **H. Influenzae** eller Moraxella. **Cystisk Fibros:** Segt slem som ansamlar **S. Aureus**, men även som KOL
- **Lunginflammation (Pneumoni/monit):**

Influensa är den svåraste NLI vi har: Torrhosta, Snabbt insjuknande, feber, muskelvärk och huvudvärk.

Lunginflammation: Vanlig orsak RS-virus

Atypisk Pneumoni

- M. Pneumoniae
- C. Pneumoniae
- Legionella Pneumophila

Samhällsförvärd Pneumoni: M. Pneumoniae och H.Influenzae

Sjukhusförvärd Pneumoni: Enterobacteriaceae (Klebsiella Pneumoniae, E. Coli), P. Aeruginosa, S. Aureus.

Lunginflammation nyfödda: GBS, E. Colie

Urinvägsinfektion

Virulensfaktorer för E.Coli under urinvägsinfektion: Flageller, Pili, Endotoxin

- **Cystit** (Urinblåsa):
- **Uretrit** (Urinröret):
- **Prostatit** (Prostata): Oftast hos män
- **Urosepsis:** När det sprids till blodbanan

Patogener

Primärpatogena arter: De som oftast orsakar urinvägsinfektion hos **friska**

- E.Coli
- S. Saprophyticus

Sekundärpatogena arter De som sällan orsakar förstagångsinfektioner, men vid **återkommande** eller **vårdrelaterande** kan orsakas:

- Enterobacteriaceae (Klebisella, Proteus, Enterococer, C. Albicans)
- Enterokocker
- S. Aureus
- Jästsvamp: Kandida

Ureas (ammonika) tillverkas av några och kan bidra till skada och sten:

Klebisella, Proteus.

Parasitorsakad är ovanlig

- **Schistosomiasis Hematobium(Global):** Kommer som ägg och penetrera huden och lever vid kärnen ytligt. Skadar inte oss. Går det fel kan det blir lite blod i urinen.
- **Trikomoniasis Vaginalis(Sverige):** Uritrit och Vaginit. STD sjukdom

Faktorer

- **E.Coli**, män och kvinnor, oftast orsaken.
- Gravida kvinnor: **S. Saprophyticus**
- **Kateter:** Under månads tid blir alltid koloniserade. Då vanligen med biofilm, gramnegativa stavar och enterokocker.
- **Typ 1-Fimbrier** är viktigast för bakterierna att kunna fästa på epitel i urinvägarna. **Tamm-Horsfall-Protein** produceras av Uroepitel-celler för att aktivt blockera
- **Endotoxin, hemolysimn och cytotoxisk nekrotiserande faktor** skadar slemhinnan och Kapsel gör att motverka fagocytos.
- **Ketelicidin**, ett kroppseget antibiotikum tillverkas för att motverka.
- **Yttersta cellagret** kan stötas bort för att få bort bakterier som fäst

Diagnostik: Morgonurin (4h utan pissa) är att rekommendera.

Mittstråleprov, där man låter en del rinna ut först.

Normalflora

Hud: S. Epidermidis

Näsa: S. Epidermidis, S. Aureus

Oropharynx: Viridans

Tänder: S. Mutans

Colon: B. Fragilis > E. Coli

Vagina: Lactobacillus, E.Coli, GBS

CNS-infektioner

Ovanligt men allvarligt. Orsakas i föjd oftast av:

Virus => Bakterier => Smp => Protozoer

Meningit: Huvudvärk, feber, ljuskänslig, **Nackstelhet** och lämnar normalt inga kvarstående men (sekvele)

- Diagnostik: **CSF** glukos sjunker vid bakterie/Svamp

Encefalit: Kan vara fokalt eller diffust spritt. Följs vanligen av Meningit och symptom liknar (inte nackstelheten) + Neurologiska symptom.

Restsymptom är vanligare.

Bakteriellt

Bakterier tar sig in genom luftvägarna, till blodbanan och sedan upp till subarakanidalutrymmet, där immunförsvaret är för dåligt => Bakterien förökar sig ohämmat.

- **Kapesel** är avgörande för att klara att undvika immunförsvaret på vägen och dessa kallas: Meningotropa.
- **S.Pneumoniae** orsakar 50% av alla bakteriella meningiter.
 - Oftast har patienter en Pneumoni samtidigt som meningiten.
 - **Saknar mjälte**, Droghmissbrukar, läckage till CSF eller skalltrauma är överrepresenterade.
 - **Vaccineringen har gjort att färre får H. Influenzae**
- **N. Meningitidis (Meningiokock)** orsakar 10% av bakteriella meningiter
 - Ger dramatiskt sjukdomsförlopp då stora mängder LPS frisätts vid bakteriens sönderfall. Antibiotika ges profylaktiskt till nära kontakter.
 - **Vaccin:** A+C+W+Y rekommenderas vid riskområden
- **H. Influenzae (5%)** => Sjunker pga **Vaccinering!**
- **Listeria Monocytogenes (5%)** =>
 - Icke pastöriserade mejeriprodukter är risk
 - Svår att upptäcka i CSF.
 - Naturligt resistent mot Cefalosporiner.
- **S. Aureus (5%):**
- **Beta-Streptokocker (5%)**

Nyfödda har oftast **E.Coli eller GBS**, troligen från att modern är koloniserad och överför vid förlösning.

Svamp C. Albicans vanligast: Vanligast hos nyfödda

Spiroketinfektioner => Borrelia Burgdorferi: Blir vanligare i Sverige.

- CNS symptom komer 6 månader efter smittan
- **Mildare och mer kronisk karaktär på symptom**
- Dominerande orsak till Facialis-pares hos barn
- Måste bestämmas serologiskt, går ej att odla i lab.

Diagnostik: Odling med resistensbestämning trots att PCR finns. Odling kan tas från blod eller luftvägar då trolig smittväg är där.

- Viktigt med diagnostik då man här kan ge antibiotika

Virus

Ovanligare med virusinfektioner numera. Sprids via nerver eller blodet.

Vanligaste orsaken till Akut serös meningit och encefalit

Meningit domineras av,

- **Enterovirus** står för 90% av serös meningit
- **Herpes Simplex 2 (HSV-2):** 10%. Blåsor före eller samtidigt.

Encefalti domineras av

- **Herpes Simplex 1 (HSV-1):** Vanligaste orsaken till sporadiskt fall av Encefalit.
 - **BEHANDLINGSBAR:** Acyclovir (Nukleosidanalogue) => PCR Analys för att hitta. Behandling redan innan svar.
- **TBE (Arbovirus):** Fästingburet
- **Rabies:** Smitta leder till döden.

Parasiter

Falciparum-Malaria är viktigaste parasite-orsakade.

Mag-Tarminfektioner

Virus troligen vanligast i Sverige => Stabila utanför kropp

- **Rotavirus:** Inkubation 1–3 dygn. Vara 4–7 dygn. – Vinter till vår
- **Calicivirus (Noro/Sapo-virus)** (Vinterkräksjuka): 0.5–2 dygn inkubationstid. Varar några dygn.
- **(Adenovirus):** Främst hos Barn. Långvariga diarréer
- **(Astrovirus):** Främst hos Barn. Mild gastroenterit

Barn: Y. Enterocolitica => Invasiv

Magsår: **Dysososi och Gastrit:** Ont i magen eller "magkatarr" => **H. Pylori**

HUS: Trobocytopeni, Microcytär anemi, Trobocytopeni

Antibiotika Associerad Diarre => C. Difficile (50%)

Vårdrelaterade

- **C. Difficile**
- **Calicivirus (Noro)**

Enterotoxin, tunntarmen => Vätskeläckeage, påverka Salt-kanaler – **Hög smittdos** –

- **Vibrio Cholerae** => AB Toxin => cAMP => Hämmar Na+ upptag
- **ETEC** => Liknar Cholerae => cGMP. **Turistdiarre – LT/ST toxin**
- **Campylobacter**
- **Salmonella:** Fågel och ägg
- **C. Difficile: Enterotoxin A** (Aktivera enteriska neuron och eoptos hos enterocyter. **Toxin B:** Mer potent än A. Inaktivera Rho & RAS => Kollaps av enterocyternas aktinskelett och celldestruktion.

Cytotoxin, tjocktarmen => Celldöd genom att hämma proteinsyntes – **Låg smittdos** – Cytotoxin ger risk för **HUS**

- **Shigella:** Shiatoxin: Inaktiverar 60S ribosomenhet => Irreversibelt avbrott i Proteinsyntes.
- **EHEC:** Shialiknande Toxin (**SLT**)
- **Campylobacter:** Gris, fågel, **SLT**

Neurotoxin, => Påverkar ANS => Performerade toxin producerade utanför värden => **Matförgiftning**

- **S. Aureus** – Börjar och slutar snabbt
- **Bacillus Cereus:** Kontaminerat Ris, **snabb** matförgiftning 0.5–6h
- **Clostridium Perfringens:** Återuppvärmd mat
- **C. Botulinum:** Burkmat och honung

Invasivitet => Förmåga att penetrera tarmepitelet genom endocytos =>

Växer intracellulärt => Sprider sig via **InvasionsPlasmidAntigener**.

- **Shigella**
- **EIEC**
- **Y. Enterocolitica:** Främst barn.

Inflammatorisk Enterokolit => **Feber** och **blodiga diarreer**, nedre del av tarmen.

- **Shigella**
- **Campylobacter**
- **C. Difficile**
- (Salmonella), (Y. Enterocolitica), (EIEC)
- (EHEC): Låg feber.

Reaktiv artrit => **Ledsymptom** 1–4 veckor efter

- **Y. Enterocolitica:** Fläskkött, Akuta kräkningar
- (Shigella), (Salmonella), (Campylobacter)

Parasiter

- **Giardia Lamblia:** Proximal tunntarm => **Minskar reabsorption. Malnutrition**, återkommande, **långvarig**. => Diagnostik: **Cystor**.
- **Entamoeba Histolytica:** Tarmparasit som ger svårast symptom: **Blod**, diarre och risk för nå andra organ. => Sår och Abscess i grovtarm
- **Cryptosporidium Parvum:** Tunntarms inflammation, kan bli långvarigt hos immunsupprimerade.
- **Ascaris Lumbricoides (Spolmask):** Asymptomatiskt med Mask i avföring
- **Enterobius Vermicularis (Springmask):** Barn (leksaker), varmare klimat => **Nattlig analklåda** När honan tränger ut och lägger ägg
- **Strongyloides Stercorakis (Trådmask):** Asymptomatiskt med mycket mask i avföring

Mage och tarm

Payerska Plack

Finns i distala jeum och innehåller M-celler

- Sakna microvilli och har tunt glykocalyx (membran-muciner)
- I direkt kontakt med antigen/tarmlumen
- Uttrycker receptorer som kan binda t.ex. bakterier
- Uptag av luminala antigen via endocytos + transcytosis till DC i Lamina propria.
- Viktigaste sättet för induktion av antikropssvar i tunntarm

Epitels barriärfunktion

- Tight junctions ger fysisk barriär
- **IEC** (sekretoriska celler) ger kemisk barriär; Goblet och Paneth
- **Goblet cells:** Mucin (starkt glykosylerande proteiner, ffa MUC2) => Slemlager
- **Paneth cells:** Bildar antimikrobiella peptider (AMPs), REGIII (c-typ Lektin), defensiner, Cathelicidin, lysozym osv som samlas i mucinlagret.
- **Mucin + AMPs + IgA:** Ger steril miljö i tunntarmens kryptor

IEC reagerar på normalfloras MAMPs

Viktigt för epitels homeostas så uttrycker IEC PRRs (pattern recognition receptors) TLR5 och NOD2.

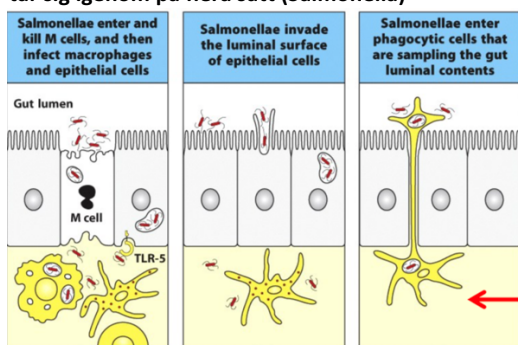
- Konstant närvaro av normalflora kräver dämpad/ändrad signalering
- Basolaterala respektive apikala TLRs => Aktiverande resp dämpande signal.
- Stimulering av Apikala PRR understöder: Reparation av Epitel, Produktion av AMPs och mucin (mer slem)

IgA transporteras via transcytosis till apikala sidan av epitel vid kryptor.. Fungerar neutraliserande men kan även bidra till upptag av antigen från tarm. 80% av kroppens plasmaceller producerar IgA och befinner sig i tarmen.

Normalflora saknar virulensfaktorer och är ICKE-invasiva. Bakterierna avdödas effektivt om de passerar epitelbarriären. Kontakt mellan adaptiva och normalflora sker främst via reglerat upptag (M-celler, sampling). Ger inte vävnadsskada utan det är normaltillstånd.

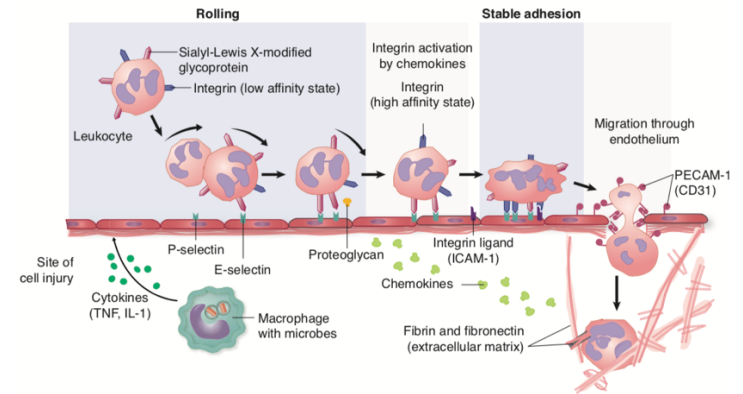
TSLP, TGF-beta och PGE2 förhindrar inflammatoriskt immunsvaret under normalförhållande. T-celler reagerar men Th-celler reglerar

Patogener tar sig igenom på flera sätt (Salmonella)



Migration

- **Transmigrering** (Diapedesis)
- **Mastceller** ger effekt på flödet genom Histamin, Tryptas, Prostaglandiner och NO
- **Effekter på permabilitet** sker främst på postkapillära venoler
- Proteinrikt Exudat läcker ut med; antikroppar, komplement, fibrinogen, akutfas-proteiner => Seröst (cellfattigt), Fibrinöst (hög permabilitet och koagulation) och Purulent (neutrofiler och nekrotiskt material).
- **Olika** adheionsmolekyler kan attrahera olika typer av leukocyter.
 - **Bakterier:** Neutrofiler
 - **Virus:** Lymfocyter
 - **Allergi, Parasiter:** Eosinofiler
 - **Akut inflammation:** Neutrofiler
 - **Kronisk Inflammation:** Makrofager, lymfocyter, plasmacell
- **Tidsförloppet:** Ödem => Neutrofiler => Monocyter-Makrofager



Magen och tarmen – Bakterier och virus

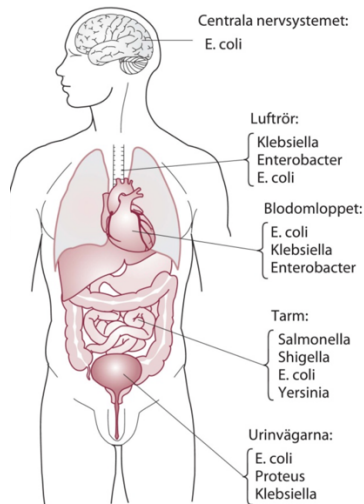
Blod: Tjocktarm

Icke Blod: Tunntarm

Matförgiftning: Toxin som intas i mat

- **Rotar och Calicivirus** vanligast i alla åldersgrupper
- **Rotarvirus** dominerar bland barn och är viktig orsak till utbrott inom äldreomsorgen.
- **Calicivirus** orsakar omfattande utbrott inom vården (främst vinterhalvår) och främsta orsaken till livsmedelsburen smitta.

Enterobakterier



Campylobacter - Fågel

Bakterier: Gramnegativ – Stav – Aerob – Invasiv – Flagell

Typer: C. Jejuni = fågar. C. Coli = grisar.

Smitta: Smitta från fågelkött ej värmt tillräckligt eller kontaminerat vatten.

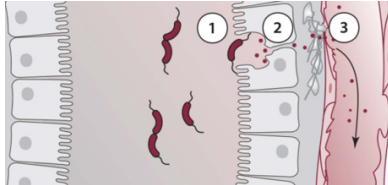
Symptomen: Diarré med blod. Invasion till blod kan ge feber. Ca 5 dygn

Virulens: Fäster mot tarm, utsöndrar toxiner och invaderar vävnaden.

Adhesiner binder till slemhinna. **Endotoxin** (LPS) ger inflammation.

Enterotoxin ger vätskeflöde = Diarré. **Cytotoxin** ger cellskada => Blod. Kan även ge **Invasion** till blodkärl. Lipopolysackarider skyddar mot immunförsvaret och kan ge **Guillain-Barres Syndrom** (nervskador pga autoimmunitet, Polyneurit). Shiga-Like-toxin som kan ge HUS.

Behandling: Sällan behov, Erytromycin och Tetracyklin annars.



Yersinia Enterocolitica

Bakterier: Gramnegativ – Stav – Aerob - Invasiv

Smitta: I vattendrag och kontaminerat fläskkött

Symptomen: Akuta kräkningar, diarré och buksmärtor. Kan likna blindtarmsinfektion.

Virulens: Kan föröka sig under kalla förhållanden (Kryofila). Tar sig ut genom M-celler => Till lymfatiske vävnad => binder till fagocyter och dödar dem genom att bilda porer i membranet och stoppa in Yop proteiner. Dessa Yop minskar syntes av proinflammatoriskt, inducerar apoptos, påverkar aktinskelett. **Yst-toxin** liknar LT hos ETEC => Diarré.

Behandling: Doxycyklin, Mecillinam, Kinoloner. För att hindra komplikation

Clostridium Perfringens – Matförgiftning/Gasbrand - Akut

Bakterier: Grampositiva, sporbildande stavar. Anaeroba.

Smitta: Felaktigt tillagat kött där sporer överlever och kan växa => toxin

Symptomen: Diarré och Kramper inom 7-15h

Virulens: Alfatoxin: Ger hemoly och nekros, bryter t.ex. ner Lectin.

Behandling: Bensylpenicillin först, Klindamycin andra.

Klebsiella Pneumonia

Tarmbakterie med framträdande kapsel. Smittar Nosokomialt oftast.

Pneumoni med hög mortalitet och UVI => Urosepsis.

Antibiotika: Naturlig Ampicillinresistens; Ge Cefalosporin, Kinolin, Trimetoprim

E.Coli – Turistdiarre (ETEC)

Bakterier: Gramnegativ – Stav - Aerob

Alfa-hemolysin (Cytolysiner) => Inflammation

ETEC (EnteroToxigenic) - Turistdiarre: ST (cGAMP)/LT(cAMP) – Toxin, likt kolera i funktion. Långvarig diarré "lilla kolera".

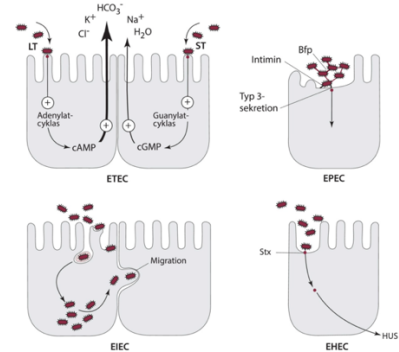
EHEC (EnteroHemorrhagic): Invasion, **Verotoxin/Shiga-Like-toxin**.

(hämmar proteinsyntes). **Blodiga diarrer.** Ökad risk för blodproppar.

Skadar epitel => mer vatten. Toxin kan leda till **HUS**: Blödningar, njursvikt, anemi. Hos nötkreatur. Låg smittados och attackerar colon.

EPEC (EnteroPatogena): Bundle formning pili (Bfp): Klumpar sig på värdceller förstör mikrovilli. Långdragen diarré främst hos barn.

Behandling: **Antibiotika:** Amicillin, Cefalosporin, Trimetoprim, Kinoloner, ESBL!



Figur 3.14.5 Patogenesen för olika tarmpatogena E. coli. LT = labila toxiner, ST = stabila toxiner, bland annat Bfp = bundleformning pili, HUS = hemolytiskt uremiskt syndrom. Illustration: Lena Lyons.

Salmonella – En vecka

Bakterier: Gramnegativ – Stav – Aerob – Invasiv (ej blod)

Smitta: dagar. Sprids med kontaminerad föda eller vatten.

Symptom: Snabb feber, buksmärtor diarré. Inkubation 6h-3dygn.

Läker 5–7. Kan ge **Tyfoidfieber** (LPS i blodet): Fläckar på buk, hög feber.

Virulens: Upptag genom M-celler/Enterocyt => Förökar sig i Fagosomer =>

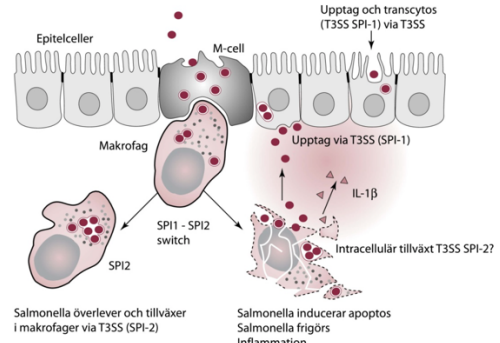
Inducerar apoptos och inflammation => Symptomet: Diarré och

magsmärtor. Kan ta sig vidare i blodet (ovanligt) => Sepsis

SPI-1: Aktiv inducering av upptag i epitelceller

SPI-2: Proteiner för överlevnad i värdceller

Behandling: Oftast ingen antibiotika, nedsatt immunförsvaret => kinoloner



Shigella – Blodiga (S.Dysenteriae, S.Sonnei)

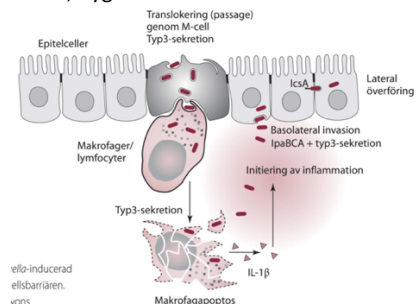
Bakterier: Gramnegativ – Stav – Aerob - Invasiv

Smitta: Vatten och mat kontaminerat med avföring

Symptomen: Slemmig och **blodig diarré**. Måttlig feber. Ger sår i colon och förträngningar (känsla av att behöva gå på toa).

Virulens: Symptomen beror på bakterien förstör slemhinnan, invaderar celler och orsakar inflammation i Colon. T3SS likar Salmonellas system, kan ta sig in i M-celler och mellan celler. Makrofager dödas genom apoptos. Kan hoppa mellan enterocyter utan att gå via ECM. Shigatoxin inhiberar protein-syntes => celler dör. Kan ge **HUS**.

Behandling: Självläker, hygien och vätska.



Bakterier och Virus

Staphylococcus Aureus - Matförgiftning

Bakterier: Grampositiv – Kock – Aerob – B-hemolys, Katalas+, Koagulas+

Normalflora: Näsöppning och hud

Smitta: Infekterad mat där bakterie producerat toxin (10-45C). Toxinet tål kokning 20min.

Symptomen: **Kraftiga** kräkningar, illamående, **diarré**

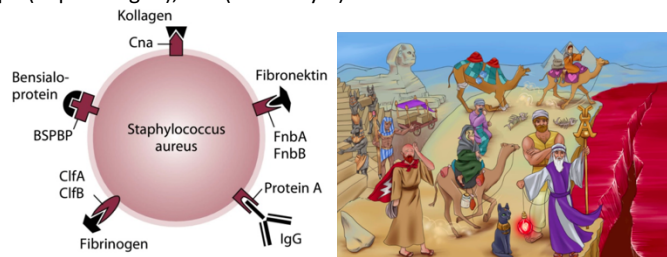
Virulens

- **Enterotoxin:** En superantigen som ger symptomen och frisätter mycket proinflammatoriskt.
- **Superantigen(TSST):** Binder ospecifikt MHC 2 => Mängder TNF α , INF- γ , IL-2 => "Toxic shock syndrome" => död (Aktiverar T-celler)
- **Cytolytiska toxi:** Lysering av cell (transmembranös pro) => Celldöd
- **Enterotoxin (SE):** Matförgiftning (2-6h) => Stimulera n.Vagus => kräkning. Ofta från kött eller mejeriprodukter som stått ute.
- **Koagulas+:** Omvandlas fibrinogen till fibrin runt sig själv och kapslar in sig i abcess
- **Protein A:** Antikroppar binder och hindrar fagocytos och komplement. Binder Fc-IgG. Vänder antikroppar till fel riktning.
- **MRSA:** Methicillin resistent S. Aureus (Isoxazylpenicilliner)
- **Exfoliation Toxin A och B:** Gör så att hud lossnar, syns på nyfödda
- **Betalatamas:** Resistens mot vanligt Penicillin

Symptom: Snabbt förlopp med endokardit (IV läkemedelsanvändare), Sepsis från lokal infektion, sprider sig till blodet

Behandling: Kloxacillin, Flukloxacillin. **MRSA:** Vankomycin, Linezolid

SM: The Golden Staff of Moses: Moses gold staff (staph aureus) Lila dress (gram+), Katt (katalas+), delad röd flod (koagulas+), beta-lampa (beta-hemolys+), A-stav (Protein A), Röda pucklar på kamel (abcesser), Supercape (Superantigen), van (vankomycin)



Vibro Cholerae (Kolera)

Bakterier: Gramnegativ, lättböjd/rak stav. Fakultativt anaerob.

Smitta: Bakterien överlever vatten genom bo i alger/parasiter. Mår bättre vid 18C+, därför vanligare i varma klimat. Skaldjur och fisk som är dåligt kokt. Hög smittdos för att passera magens pH (som dödar den).

Symtomen: Akut inflammation i tunntarm (risvatten).

Virulens: **Koleratoxin. AB-toxin** Öppnar Jonkanaler ut, Na $^{+}$ och Cl $^{-}$ ökar i tarm och drar med sig vatten. Toxinet ger även inflammation => Reglerar vätskemängden. Är Toniskt och inte Toxiskt toxin.

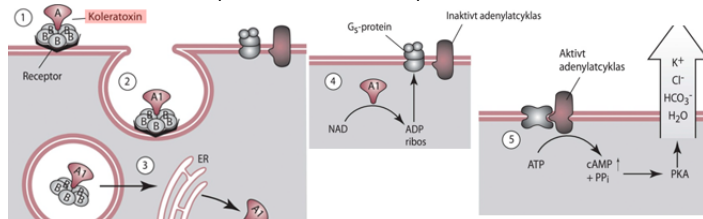
Cytolysin (VCC) som lyserar enterocyter.

Behandling: Dricka vätskeersättning (socker/salt) och intravenöst.

Tetracyklin/Kinoloner minskar spridning men tar inte bort

sjukdomsförlopp. Profylax dricks med ofarliga delar av toxin.

Vaccin: Dukural dricka (Avdödade bakterier)



Clostridium Difficile – Antibiotika-Associerad

Typ: Grampositiv – Stav – Anaerob

Smitta: Finns i tarm, vid antibiotika överlever och får övertag över normalflora i tjocktarmen.

Symptomen: Diarré, vid normalflora ges inget symptom.

Virulens: Spor-bildning => antibiotikaresistens. Toxin dödar enterocyter och aktiverar enteriska neuron => diarré. Kan ge pseudomembranös colit (inflammation) när toxin tvingar enterocyter till apoptos.

Behandling: Vancomycin, Metronidazol

Clostridium Tetani – Stelkramp

Finns i jord och har Plasmidmedierat Neurotoxin.

Vaccin, Ig och sårbård för behandling.

Clostridium Botulinum – Matförgiftning - Förlamning

Exotoxin, AB, som ger förlamning.

Helicobacter Pylori - Magsår

Typ: Gramnegativ – Stav – Aerob – Spiralformad - Rörlig

Smitta: Oral till oral, pussar/kyssar.

Symptomen: Kronisk gastrit Peptisk ulcus. Magsår

Virulens: Tar sig igen slem imagen och fäster till epitel.

- **Utsöndrar ureas** (ammonium som neutraliserar magsyra)
- **CytoToxin.** Fagocytoshämmande, vilket ger IL-8 och makrofager som utsöndrar TNF α och ger inflammation. Kan leda till parietalceller dör och pH ökar och tillslut cancer inom lång tid.
- Toxin: VacA, CagA => Inflammation och ökad risk för ventrikeltumor.

Behandling: Antibiotika (Tetracyklin) och Protonpumpshämmare (Omeprazol)

Bacillus Cereus – Matförgiftning – Snabb 0.5-6h

Bakterier: Grampositiv – Stav – Aerob (fakultativt anaerob) - **Sporbildande**

Smitta: Växer i mat som är i rumstemperatur. Porerna finns i maten och är extremt tåliga. Vid uppvärmning dödas andra bakterier och dessa vaknas.

Symptomen: Finns två varianter:

- 1-6h inkubation och ger det illamående, kräkningar, kramp
- 8-16h inkubation och ger magkramp och diarré

Virulens: Mycket stabilt toxin (Cereulid) orsakar kräkningar. Diarrén orsakas av bakterietillväxt i tarmen och andra (värmekänsliga) toxiner.

Diarrén liknar Kolera i funktion och varar 1 dygn. Kräkningar är matförgiftning där toxin intas med mat.

Behandling: Går ofta över efter 12-24h.

Bacillus Anthracis – Mjältbrand

Förekommer främst hos tam-boskap men kan även drabba människor. "Wool-sorters-disease".

Hud-formen: Kommer in genom sår och ger varbildande infektion med central sårbildning. Utan behandling utvecklas ofta en större svartnad varhård som kallnar och är utan känsel. => Övergår sedan till systemisk påverkan.

Lung-formen: Andas in => Feber, andningssvårigheter => Systempåverkan

Snabb antibiotikabehandling annars dödligt.

Virulens

- **Kapsel** av poly-D-Glutaminsyra (inte toxisk)
- **pXO1 gen** kodar för: **Protective antigen** (binder till målcell) som **ödembildande faktor** och **letal faktor** använder för att ta sig in i cellen. När dessa toxiner når kritiskt nivå är patienten bortom räddning.
- **Letal Faktor** förstärker kärlet endotel och immunsystemets makrofager.

Bacteroides Fragilis – Normalflora (colon)

Typ: Obligat anaerob – Gramnegativ - Stav

Abcess ska man tänka denna då den ingår i normalflora i tjocktarmen och kan spridas till blod vid operation, trauma eller sjukdom.

Patogenes: Bilda kapslar av polysackarid som undviker fagocytos och bildar **abcesser**.

Parasiter

Protezoa: Encelliga eukaryoter som inte är svampar.

Cryptosporidium

Typ: Protozoa

Smitta: Person till person eller kontaminerat vatten. Drabbbar främst med nedsatt immunförsvar. Liten smittdos krävs. Självläker inom 3 veckor. Man sväljer cystor som sedan blir Sporozoiter.

Symptomen: Vattnig diarré

Virulens: Sporozoiter fäster mot endotel i tunntarm och ger inflammation.

Behandling: Ingen behandling eller prevention.

Giardia Lamblia – ”Hikers disease/diarré”

Typ: Piskliknande flagellat – Flagellat

Smitta: Kontaminerat vatten eller händer/Ytor (få cystor behövs).

Vanligast hos folk som varit utomlands länge. Cystor blir Trofozoiter i tunntarmen. T.ex. resa i Ryssland.

Symptomen: Vattniga diarréer, icke invasiv. **Hikers diarré**

Virulens: Sätter sig på Villi och plattar till dem, försämrar upptag och då speciellt fettlösliga vitaminer (A och E).

Behandling: Metronidazol (Flagyl)

Entamoeba Histolytica

Typ:

Smitta: Cystorna överlever utanför kroppen men tål ej frysning eller 60C+.

Symptomen: Många toalettbesök med små mängder avföring innehållandes blod och slem. Kan sprida sig till andra organ och ge abscesser.

Virulens: Tarmparasit som löser upp tarmen i colon, invasivt. Äter upp våra celler.

Behandling: Metronidazol (Flagyl), Nitromidazol följt av Iodoquinol.

Svampar

Aspergillus - Mögelsvamp

Långa hyfer med blomliknande sporhuvuden. Växer i 45 grader och kan infektera immunsupprimerade.

Smitta:

Symptomen:

Virulens:

Behandling:

Dermatofyter - Hudsvamp

Typ:

Smitta:

Symptomen:

Virulens:

Behandling:

Virus

Nästan alla virus som ger GI problem ger kräkningar först. Bakterier ger oftast diarre direkt.

Parvovirus B19 – ”Femte sjukan”

Litet DNA-virus med litet genom. Saknar DNA polymeras och infekterar snabbt delande celler. En av de mest resistenta virus vi har.

- Replikerar i benmärgsceller (erytropoesen) och fosterceller
 - Hudutslag Erythema Infectiosum
 - Hos foster kan innebära död
 - Nyfödda ge livshotande Hydrops Fetalis – Ödem pga anemin
- Symptom:** Övergående anemi och ibland ledvärk (vuxna senare förlopp)
- Smitta:** Vanlig och inte så smittsam

Rotavirus - Diarrevirus

Typ: dsRNA – Saknar hölje

Smitta: Inkubation 1–3 dygn, symptom 4–6 dagar. Smitta genom kontakt av avföring/kräk. Överlever länge utanför kroppen = hög smittsamhet. Vanligast hos barn under 2år. Hög smittsamhet och tåligt.

Symptomen: Akut kräkning, Diarré genom störda villis. Främst hos barn, men även vuxna och då särskilt äldre.

- Barnsjukdom då man drabbas som liten, men flest vuxna insjuknar generellt.

Virulens: Sätter sig på villis och ökar sekretion av Cl-, samt hindrar upptag av Glukost+Na+ /SLGT1 co-transporter inaktiveras. Mer vatten i avföring. Viruset är inaktivt tills det når proteaser i tarmen som aktiverar det. Retar Enteriska nervsystemet att frisätta kloridjoner och vatten. Har NSP4 toxin/protein som ger akut illamående.

Behandling: Läker av sig själv. Ger vätskeersättning.

Vaccin finns till barn i 6 mån ålder. Man får immunitet viss tid.

Calicivirus – Vinterkräksjuka (Norovirus & Sapovirus)

Typ: +RNA - Saknar hölje.

Smitta: Vanligt från mat, utsöndras i stora mängder och lever länge i miljön. Inkubation 0.5 – 2 dagar. Varar upp till 2 dygn. Smittsam flera dagar efter symptom borta. Sprids med aerosol eller kontaminerade ytor. Överlever både i kyla och värme (60C).

- Ofta utbrott på vårdhem, sjukhusavdelningar osv.

Symptomen: Hastiga kräkningar, Diarré, buksmärtor, huvudvärk, yrsel, feber.

Virulens: Fäster till tarmceller genom HBGA (Histo Blood Group antigens). Stimulerar n.Vagus (kräkning). Extremt smittsam.

- 20% av Skandinavier saknar receptor (FUT2) för 2-4 som då vissa Noro-virus behöver för att komma in i cellen. Skyddad mot den serotypen då.

Behandling: Dricka, läker av sig själv. Immunitet mot serotyp någon månad.

Astrovirus

Oklar betydelse i Sverige.

Typ: Ser ut som stjärnor

Smitta: Stor smittsamhet och utbrott i små barngrupper är vanligt.

Symptomen: Gastroenterit, mild till svår.

Diagnostik: Avföringsprov och PCR.

Adenovirus – Allt är långsamt, insjuknande och tillfrisknande

DNA – Saknar Höje

Typ: Ser ut som stjärnor och Ad40/41 räknas till enterisk adenovirus.

Smitta: Inandning eller direktkontakt med slemhinna eller hud.

Symptomen:

- Ögon, Svalg, Tonsiller, Tarm, Urinblåsa, Lymfsvullnad
- **Serotyp 40 & 41** Gastroenterit, hos barn
- **Systemiska infektioner** hos immunsupprimerade, latent
- **Akutfas:** Replikerar i celler => Nekros och inflammation: Feber, Rinit, hosta, Faryngit
- **Efter akutfas:** Stannar i vävnad (ffa lymfvävnad) och återuppväcks 6–18 månader efter.
- **Urinvägsinfektion:** En av få virus som kan ge blod urin.

Virulens:

- **Pentone/Antenner:** Armar på iksosahedralen som binder till celler.
- **Nedreglerade MHC-1 proteiner:** Undgår CD8+T-celler (dör därför delvis av NK)
- **Mer långvarig diarré** oftast, speciellt hos immunsupprimerade

Diagnostik: Avföringsprov eller PCR.

Bakterier hudinfektioner

Staphylococcus epidermis

Ureas+, Koagulas- (Skillnad från S. Aureus som är Kuagulas+)

Ortopedens mardröm då det gärna sätter sig längs med implantat (kateter).

- Täcker vår hud och kommer därför lätt in i kroppen
- Störst orsaken till endokartid pga artificiella valv
- **Biofilm** (polysackarid) som skyddar mot antibiotika/immunförsvar och fäster på material.
- Blir artificiella leder infekterade måste de i princip bytas

Behandling: Vancomycin

SM: : Rörmockar med massa tillbehör (implantat), hjärt-valv (endokardit valv), skit överallt (de fäster på allt med biofilm), Van (vancomycin), skit på händerna (är i normalflora), skit droppar ner i blod-tallrik (kontamierar lätt blodprov), katt (katalas+), Jello-röd orör (koagulas-)



Pseudomonas Aeruginosa (Opportunist) – Blågrönt var

Gram-, Aerob, Mortil, Oxidas+.

Viktiga vatten och jordbakterier som hjälper bryta ner organiskt material. Syns främst hos **immunsupprimerade** patienter. Kan orsaka infektioner hos **brännskadade**.

- Normalflora och infekterar därför sällan människor. Så behöver sällan behandlas men systemiska spridd ska.
- **Exotoxin A:** Inaktiverar EF-2 (Elongation Factor) och dödar värdcellen pga upphävt proteinsyntes.
- **Endotoxin:** Feber, chock
- **T3SS** (Typ 3 sekretionssystem) där den skjuter in toxin i eukaryota celler. Exotoxin A och exoU (fosfolipas, bryter ned membran)
- **LPS:** Mindre toxisk än E.Coli
- **Alginatkapsel:** Skyddar mot fagocytos
- **Proteaser** ger hemorragier vid pneumoni, keratit.

Behandling: Resistent: duktig på att mutera sig, efflux och på så sätt bilda resistans => Multi-behandling.

SM (The Suitors of Pseudo Mona):

Mycobakterier

Syrafasta stavar som syns med Ziehl-Nielsen färgning

Saknar cellvägg

M. Tuberculosis: TBC

M. Laprae: Spetälska

M. Avium Oppertunistiska hos barn (Cervikal Adenit) och gamla (Lunginfektion, Cystisk fibros).

Fästinginfektioner

Anaplasmos HGA hos människa

Replikerar sig i Neutrofiler (en av få bakterier)

- 1-2veckor inkubation (fästingexponering)
- Oklart Febertillstånd
- **Pancytopeni:** Trobocytopeni, Leukopeni, Mild Anemi, Förhöjd levervärden

Bakterier och virus fortsättning

Parainfluenza virus – Psuedo/Falsk – Krupp

Vanligt luftvägsvirus främst hos barn på vintern.

Sjukdom: Falsk krupp (hård skällande hosta pga inflammerad strupe).

Haemophilus Influenzae - HiB

Vaccin: Består av Kapselpolysackarid av H. Influenzae typ b + protein.
Vaccin av barn sedan 1992.

- Ofta långdraget förlopp
- Indirekta skador genom kroppens immunförsvar angriper via endotoxin (LOS)
- IgA Protes
- Mindre känsliga för Penicillin V (vissa producerar betalaktamas)
- Moraxellas yttermembran-vesikler bidrar till H. Influenzaes överlevnad i serum (serum-resistens). UspA1/A2 neutraliserar C3.
- **Kapsel typ b: Hib**

Antibiotika: Ampicillin, (Klavulansyra), Cefalosporiner, Kinoloner

Moraxella Catarrhalis

G- kocker.

Saknar kapsel, lågvirulent

- Långdragen hosta, mild otit, sekretorisk otit
- 90% inte penicillinkänsliga (betalaktamasproduktion)
- 55% av laryngit fallen
- Bronkit/Lunginflammation främst hos KOL-patienter

Klebsiella Pneumoniae

Kapelklädd tarmbakterie som ger nosocomial smitta. UVI, Urosepsos och Pneumoni (hög mortalitet).

Laktobaciller

Finns i vaginal normalflora och har skyddande effekt genom **sänka pH** i vagina och producera **väteperoxid**.

Polyomavirus (JC/BK)

DNA – Vanligt förekommande med 80% har/haft JC

- Asymtomatiskt eller milda infektioner
- Ligger latent och reaktiveras vid immunsuppression.
- Biologisk behandling som Kemoterapi kan vara orsak till återaktivering.
- **BK:** Hemorragisk Cystit, Nefrit efter njurtransplantation (**K: Kidney**)
- **JC:** Progressiv Multifokal Leukoencefalopati (JC), (**C: Cerebellum**)

Parechovirus – Sepsis hos nyfödda

Typ 3 kan ge svår Sepsis hos nyfödda och Myosit hos vuxna.

S. Saprophyticus - Urinvägsinfektion

Urinen, främst hos kvinnor.

Känslig mot konventionella urinvägsantibiotika.

Viridans Streptokocker – Gröna på agarplatta – Hål i tänder

- Alfa-strptokocker (grönt på agar).
- Dominerar normalflora i mun och svalg, mest hårda tandytan => Bildar plack och hål i tänderna vid holhydrats-fermentering => syra
- Bildar galaktosyltransferaser som orsakar hål
- S. Mutans: Cariens
- **Endocarditis Lenta:** Subakut bakteriell endokardit, smygande och mindre allvarlig än S. Aureus.
- Högt MIC värde gör svårare att behandla

Proteus – Urinvägsinfektioner – Ureas => Stenar

Flera arter som är rörliga och ger urinvägsinfektioner.

Streptococcus Pyogenes (GAS) – Halsfluss & Scharlakansfeber

- Grampositiv – Kock i kedjor – Aerob
- **Beta-Hemolytiska** – ”Köttätarbakterier”

Orsakar: Faryngit + Tonsilit (=Halsfluss), Sårinfektioner, Cellulit, Sepsis, Impetigo (svinkoppor), **Scharlakansfeber** (Röd tunga och kropp men sparar huvudet) **Nekrotisk Fasciitis, Reumatisk feber** (efter faryngit) **Akut, M-protein:** Adhesion + Resistens mot fagocyter (Scharlakansfeber), starkt humoralt svar och likar hjärtats klaffar (risk för autoimmun)

- **Fibronektin-bindande protein:** Adhesion till fibronektin i farynxepitel
- **Kapsel:** Hyaluronsyra, samma som hos människan bindväv, undviker komplementsystem (C3b bindning)

Toxin:

- **Superantigen** (TSLS) => Höga IL-2 nivåer => Chock => Organkollaps => Död
- **Streptolysin O:** Beta-Hemolys
- **Exotoxin A:** INF- γ och TNF- α => Shock (Toxi shock syndrome)

Behanling: Antibiotika: Penicillin – Väldigt känsliga

Vaccin: Inget

SM: The Pie Genies Bakery: Instängd paj ”Hot Apple” (Kapsel, Hyaluron), B-lampa (Beta-hemolytisk). Röd tunga och röd knyta hals (Scharlakansfeber). Bränd pepparkaka (Nekrotisk Fasciitis). Kakor Jones (kriterier för RA), läckande kakor (S-lysin O, betahemolysin), basset hund (GAS är känsliga för Bascitrcin, GBS är inte)



Streptococcus Pneumoniae – Lobär Pneumoni

Sjukdom: Lobär pneumoni

Bordetella Pertussis – Kikhosta

Gram- Kockobacill – ej normalflora

Sjukdom: Kikhosta

Virulens: Pertussitoxin, Pertaktin, Hemmagglutiner

- **Tracheal Cytotoxin** (Peptidoglykan monomer) orsak till hostan

Antibiotika: Erytromycin, Ampicillin

Vaccin: Infanrix IPV Hib: Aktiv immunisering från 2 månader

Pneumokocker – S. Pneumoniae – Lung och Öroninflammation

G+, Alfa-hemolytisk som växer i Diplokokker och har många kapeltyper

Symptom: Lung och öroninflammation

Virulens: Kapsel (IgA proteaser), Pnemolysin (LytA, H2O2)

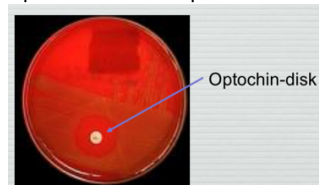
- Hög mortalitet (80%) innan antibiotika
- Stora vävnadsskador: Pnemolysin, Teikonsyra => Kraftig andningspåverkan och syremättnad sjunker
- Hög vita (LPK) och CRP stegring
- Stor komplikationsrisk (Chock sent)
- **ABC transportörer:** Metaller som ZN, Fe, CSP

Farliga pga Kapsel och Hemolyserar Erythrocyter (Autolysin), RBC spricker => Svårt att syresätta => Blir lå.

Diagnostik: Känsliga för Gallsalter och Optochin

Vaccin: Pneumovax (23 olika kapselantigen) För vuxna främst och Prevenar 13 som har adjuvans som barn kan ta.

Viktig med vaccin vid splenektomerade personer.



Listeria Monocytogenes – Foster/Barn - Mejeriprodukter

Kort aerobt gram+ stav, vanlig i naturen.

- Franska ostar, gravat och rött kött (Gravida ska undvika detta)
- Invaderar Payerska Plak i tarmen
- Affinitet till Placent och CNS
- Immunosupprimerade vanligast

Barn kan födas med abcesser och granulom i flera organ och tecken på sepsis.

Antibiotika: Cefalosporinresistns, Ampicillinkänslig

Neisseria Meningitidis

Gonorrhoeae versionen ger INTE meningit utan det är denna.

Kapseltyper A, B, C, Y, W-135 ger meningit och sepsis

Vaccin: A/C U oph W-135 samt B eller C

Antibiotika: Penicillin V, Ampicillin, Cefalosporiner, Kinoloner osv

Pasteurella Multocida – Mun hund/katt - Sårinfektioner

G- kockoid stav i munhålan hos hund och katt

Sårinfektion och lymförtelsvulland efter 1-2 dygn.

Låg infektionsdos

Antibiotika: PenicillinV, Ampicillin, Doxycyklin

Francisella Tularensis - Harpest

Gram- kockoid stav, Norr om stickholm oftast

Sprida av myggor från hare till smågnagare.

Sjukdomsformer:

- **Ulceroglandulär:** Insektsbett, infektion och lymfförstoring
- **Respiratorisk:** Inhalation, pneumoni
- **Orofaryngeal:** Intag av smitta från vatten

Kliniskt

- Kapsel och kan överleva inne i makrofager (som Brucella)
- Försvaret beroende av T-cells medierad aktivering

Immunitet: Producerar Betalaktamasenzym, resistent mot penV och cefalosporiner.

Antibiotika: Doxycyklin

Brucella – Undulant-feber

Gram- Kockoid stav, intracellulära infektion och zoonos.

Enstaka fall i Sverige, importfall

Symptom: Feber smytande eller akut med ospecifikt symptom. 10–30 dagar inkubationstid.

Enterobacter - Chokladagar

Liknar Klebsiella (också kapsel) UVI, Nosokomial smitta.

Antibiotika: Resistent mot Ampicillin och inducerbar resistens mot cefalosporiner. Ge: Kinoloner.

Borrelia Burgorderi

Vanligaste orsaken till CNS-infektion i Sverige

Aracnobacterium Haemolyticum

G+ stav.

Misstänka om man harutslag och tonsillit som inte svara på Penicillin V

C. Diptheri – Corynebakterier - Difteri

Gram+, lcke sporbildande stav, aerob.

Ovanlig svalginfektion i Sverige med 10% mortalitet. Svår att skilja från annan halsinfektion.

Steg: Infektion i halsen => Difteritoxin sprids med blodet => Krupp => Hjärta angrips (Pukinjeceller och ledning), Perifera nerver (förlamning), Lever, Njurar (Uremi)

Virulens: AB-toxin där A fragmentet är ADP-Ribosyltransferas som inaktivera Ribosomassocierade proteinet ElongeringFaktor2 (EF2) => Hämmar proteinsyntes => Celldöd, kräver 1 toxinmolekyl för att nå effekt.

Behandling: Antibiotika + Antikroppar

Vaccin: Vi vaccinerar i Sverige.

Bacillus spp – Mjältbrand, Matförgiftning

Gram+ stavar, aeroba sporbildare

B. antracis: Mjältbrand

B. Cereus: Jordbakterie, ris – matförgiftning.

- Värmestabilt toxin: Kräkningar
- Varmelabilt toxin: Diarre

Enterokocker, E. Faecalis, E. Faecium – Stor förmåga till resistens – Urinvägsinfektion hos kateterbärare

Urinvägsinfektion, sepsis och endokardit. Ökande nosokomial patogen.

E. Faecalis kan ge bakteriemi och är Katalas+koagulas-negativ G+ kock.

Restitenta mot flera antibiotika: Makrolider, Trimetoprimsulfa, kinoloner, tetracykliner

Mycket tåliga och kan växa vid bred temperaturspann (10-45C).

Producerar **Cytolysiner** som ökar dödlighet vid infektion i hjärtsklaffar.

Virulens: Kapsel och gelatinas som ger vävnadsskador.

Urinvägsinfektion hos kateterbärare.

Behandling: Ampicillin och Aminoglykosider

Grupp B Streptokocker – S. Agalactiae

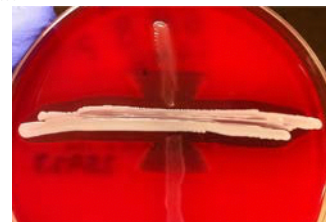
Normalflora i tarm och vagina

Virulensfaktorer

- Kapsel: Undviker immunförsvar
- Beta-Hemolysin: Toxin
- C5a Peptidas: Immunundvikande
- Adhesiner: Binder till vävnad

Diagnos: Producerar CAMP faktorer – Beta hemoly i närvaro av S. Aureus.

Behandling: Penicillin



Enterokocker – Grupp D Streptokocker

Överlever i svåra miljöer med varierad temperatur och pH.

Har inneboende resistens av många antibiotika.

Behandling: Ampicillin eller Vancomycin

Parasiter

Cryptococcus Neoformans

Ancylostoma Duodenale - Hakmask

Pneumocystis Jiroveci – Dagmask I avföring

Ser ut som dagmaskar I avföring

Oppertunistiska infektioner – Nedsatt immunförsvar

Mar har > 4 antibiotikakrävande luftvägsinfektioner per år och svarar dåligt på antibiotika. Barn kan ha dålig tillväxt ("failure to thrive").

Aktivering av latent virus kan ske:

HSV, VZV, EBV, CMV, HHV

Protesinfektion, Klaffinfektioner

Huden/munhåla normalflora:

- S. Epidermidies (Koagulas-negativ)
- S. Aureus (Koagulast-positiv)
- S. Milleri (Alfa-streptokock)

Granulocytopeni

- S. Aureues
- E. Coli
- Candida

T-cells defekter

- Mykobakterier

Cystisk fibros – CFTR gen mutationer

- Pseudomonas Aeruginosa
- H. Influenzae

AIDS

- Pneumocystis Carinii (Jirovacii) – luftvägsinfektion

Exempel på agens/aymptom:

- Pnemocysits Jirovecii
- Stafylokokker (t.ex. Epidermidis)
- Pseudomonas Aeruginosa

Primär immunbrist: T/B-cells brist, Komplementbrist, Fagocytdefekte

- **Neutrofildefekter:** Bakteriella infektioner
- **Neutrofil/Monocyt:** Bakterier och Svampar
- **T-cellsdefekt:** Intracelliulära mikrober, opportunist, patogener: Virus, Mykobakterier, Svampar.
- **NK-Cellsbrist:** Virusinfektioner: Herpesvirus, Papillomavirus
- **B-Cellsdefektet/Ig-Brist/Komplementbrist:** Extracellulära bakterier: Pneumokocker, **Haemophilus**, Meningokocker

Förvärvad immunbrist

- HIV, kongenital rubella m.fl infektioner
- Benmärgssjukdom / lymfoproliferativ sjukdom
- Nefros
- Stor brännskada
- Splenektomi
- Transplantation

Differentialdiagnoser

- **Vuxna:** Allergi, Astma, KOL, Malignitet (ffa Hematologisk), HIV
- **Barn:** Allergi, sen utmognad av immunsystem, Cystisk fibros (HIV)

Herpesfamiljen

Stora följeförsedda DNA-virus: HSV, VZV, CMV, HHV

- HSV och VZV har eget Tymidinkinas: Fosforylerar nukleosider och CMV har liknande enzym => Resistnes kan uppstå här vid behandlin
- Är vanliga infektioner som ofta kommer tidigt och ligger latent.
- **HSV** och **VZV** i sensoriska ganglion
- **EBV** i B-celler
- **CMV** troligen i Lymfocyter

Varicella-Zoster-Virus (VZV) – Vattenkoppor => Bältros

Primärinfektion Vattenkoppor (Varicellae) och reaktivering: Bältros (Herpes Zoster).

Smittar: Luftvägar och svalg eller hematogen via huden (blåsor).

Vattenkoppor smittar mycket, bältros lite.

- Vanligaste virusfyndet i likvor
- Liten risk för fosterskada vid graviditetsinfektion, värre om smitta är precis innan födsel.

Behandling: Acyklovir (Nukleosidanalogue)

Cytomegalovirus (CMV)

Sällan symptom hos immunfriska men kan ge leverpåverkan. Ligger latent i monocyter. Primär och reaktiverad kan bli allvarlig.

Symptom: Retinit, Pneumonit, Hepatit, Systemisk infektion

Behandling: Ganciclovir, Guanosine-analog

Epstein-Barr-Virus (EBV) – Körtelfeber (Mononukleos)

Mycket vanlig infektion

Symptom: Asymtomatiskt eller körtelfeber (Mononukleos)

- Latent infektion i B-lymfocyter
- Kopplat till B-cellslymfom i malaria-endemiska områden (Burkitts lyfom) och immunsupprimerade. Även Nasofarynxcancer.

Produktion av heterofila antikroppar är diagnostiskt för infektionen. Det är IgM antikroppar som agglutinerar RBC och påvisar körtelfeber.

HHV-6 – Tredagarsfeber, Barnsjukdom

Humant herpesvirus-6. Kan reaktiveras och ge problem hos immunsupprimerade. Ger 3 dagars feber och när det försvinner får man kort tid utslag.

HHV-8 – Kaposi Sarcom

Kopplat till Kaposi Sarcom (främst hos AIDS patienter)

Poxvirus – Smittkoppor, Katter, Kor, Mollusker

Stora DNA virus

- **Orthopoxvirus:** Monkey och Cowpox (Katter), katter är smittade som sedan smittar barn med blåsor på händerna.
- **Parapoxvirus:** Orf (får) och "Milkers nodules" (kor), får och getter får infektion på nosen som smittar skötaren sedan.
- **Molluscipoxvirus:** Mollusker, glänsande vårtor med "navel" i sig. Skarpas av eller ramlar av, helt ofarligt.

Rhinovirus – Förkylning

Oftast local infektion I nässlemhinna, många serotyper

Enterovirus – Polio, ECHO, Coxsackie A/B

Tidigare hade de flera olika namn. +RNA utan hölje.

Smittar: Fekal-oral och droppsmitta i svalget

- Sprider i kroppen som viremi

Symptom: "Virus" i ögon, luftvägar/svalg, perikardit, myokardit, pleurit, hand-foot-and-mouth-disease. Bornholmssjukan, meningit, encefalit, slappa förlamningar.

- Kan ge myokardit, meningit och svåra infektioner hos nyfödda.

Vanligaste orsaken till Virusmeningit i Sverige.

Polio-virus kan ge Poliomyelit.

Diagnostik: Lätt då de finns i svalg och avföring

Morbilli – Mässling

Typiskt utslag (T-cells beroende överkänslighetsreaktion)

Kan ge svår Pneumonit och i sällsynta fall encefalit.

Subakut Skleroserande Panencefalit (SSPE): Återinsjuknar 1-27 år efter mässling. Autoimmun demyliniserande sjukdom med 10% dödlighet.

Farligt för gravida kvinnor, kan skada foster.

Vaccin: Levande försvagat vaccin (MPR)

Coronavirus – Vanlig förkylning, SARS/MERS

Lokala infektioner med vanlig förkylning.

Muterade versioner orak till SARS och MERS, allvarliga luftvägsinfektioner.

SARS spres fekal/oralt trots hölje

Rubella – Röda hund – Barnsjukdom

Vid infektion I tidig graviditet finns hög risk för fosterinfektion och missbildning.

- Ger ALLTID systemisk spridning

Vaccin: Levande försvagat vaccin (MPR)

RS-Virus – Vintervirus, vartannat år

Kan också ge svåra luftvägsinfektioner (Broniolit).

Svåra luftvägsproblem hos små barn och kan sätta sig på lungorna.

- Stora epeidemier vartannat år, små vartannat

Metapneumovirus – Vintervirus, vartannat år

Likar RS-virus

- Stora epidemier vartannat år, små vartannat

Parotitvirus – Påssjuka

Kan ge meningit

Vaccin: Levande försvagat MPR vaccin

Exotiska virus – Rabies och TBE

Ofta zoonser och överför med vektor

I Sverige:

- **Fästringburen encefalit:** TBE
Vaccin: Avdödat
- **Nephropathia Epidemica (Puumalvirus)**

Globalt

- **Rabies:** Finns i Danmark. Vid risk för smitta ges antikroppar och hela vaccinationsprogrammet. – **Vattuskräck** och död inom några veckor från symptom.
Finns 2 varianter, där hundar/rävar har den värsta och fladdermöss (danmark) den mildare.
Encefalit kan orsakas av många: Dengue, Gula febern, Japansk Encefalit, West Nile Fever, Lassa, Hantaan, Ebola, Marburg.

Dengue: Sprids via myggor som biter på dagen. Sprids lättast till Sverige genom semesterresor i Thailand.

Legionella Pneumophila

Intracellulär, lever I amöbor och ger sporadiska utbrott. Växer i vattenkranar och därför måste man ha tillräcklig temperatur i varnvatten.

Antibiotika: Makrolider, Tetracyklin

STD

Syfilis – Treponema Pallidum – Spiroket – Virus

Symptomen: Lång inkubationstid då generationstiden är lång för bakterierna. Har 3 faser, varav 2 första kan läka och smitta.

Primär (tidig): Veckor, Smittar – Smärtfritt sår/inflammation, LAD.

Sekundär (tidig): 1–2 år, Smittar – Feber och Spridning till flera organ. CNS, Hårfall, Hudförändringar (rodnad, **handflata** och **fotsula**) och lymfsvullnad (LAD)– Kan bli latent

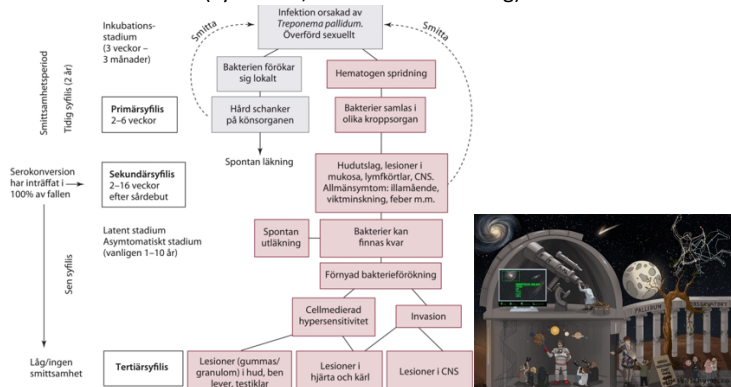
Tertiär (sen) 2-20år: Smittar INTE, Gummas (mjuk växt med hårt nekrotiskt center), Proprioception och vibrationsskänsl kan försvinna.

Virulens: TROMP (Treponema Rare outer membran Proteins) som gör att fäster på celler och ECM. Hyrulonidas som bryter ner och underlättar rörelse. **Klär sig i värdproteiner** och försvårar immunreaktion och ger angrepp mot egen vävnad = celledöd.

Diagnostik: Screening (Ospecifik) och Antikroppar (Specifik). Svår att odla då den saknar gener för viktiga grundbitar. DNA amplifiering från prov.

Behandling: Antibiotika undre längre tid: Benzathinpenicillin / Doxycyklin, då kan man få "Jarish-Hexheimer, feber i 24h, ett bra tecken på att behandling hjälper. **Anmälningssplikt.**

SM – Pallidum Observatory: Galax (Spiroket), Skärm (Test, screening). Dome (primär), Stav i gump (smärtfri), Solsystem (sekundär, systemisk), Austronaut med röda händer/fötter (karaktäristisk rodnad), Mån med krater (Tertiär, Gummas), Träd (Aortaträdet skadas), Posteriora kolumner bak (dorsala kolumnen ryggmärgen), Pojke ljus mot mån (pupiller inte ljuskänsliga), Constillation (deformationer). Purple Pencil (Penicillin), Jarisch-Herx Comet (cytokiner, feber vid behandling).



Chlamydia Trachomatis (D-K, STI) – EB/RB

Obligatorisk intracellulär bakterie (kan ej producera eget ATP). Delar sig med binär fission. Vattnig sekret, Gonnorea har fastare. Vid konjunktivit 1–2 veckor (gonnorea få dagar). Förekommer i två former (Elementarkroppar och Retikularkroppar)

Inkubation: 1–3 veckor.

Symptom: Sveda vid mikt och **vattniga** flytningar eller inflammation prostata/bitestikel. Risk för ärrbildning i äggledare => Sterilitet. Kan ge ledproblem och då flera leder (symmetriskt/systemiskt).

Virulens:

- **LOS** står för symptomen: Inflammatoriskt svar, Serrumresistens
- **Rmp** hindrar inbidning av antikroppar mot LOS och Por

Diagnostik: Sekret eller urin minst 1 vecka efter misstänkt smitta.

Behandling: Tetracyklin (doxycyklin). **Anmälningssplikt.**

Reiters Syndrom: Kan inte se, kan inte pissa, kan inte klättra (led)

Elementarkroppar: Sprider sig - **Retikularkroppar:** Delar sig i cell

LGV => Lymf svullnar => Spricker => Elefantism & fistelgångar

SM – The Pirates of Chlam Island: Skepp på öl (bakterie i cell), Inga mermaids (Cellvägg saknar Muramic acid), Snäckor och pärlor (Elementär och Retikulär), Gems i kista (Giemsa Stain), Vacker sjöjungfru och vatten (vattnig utsöndring), Dödsbillede med horn (infertilitet och inflammation i Pelvis), Håller för ögat på barnet (smittar vid partus till ögon, längre inkubation), Apor som inte kan se/pissa/artros (Reiters syndrome), 3 yxor staty (Ceftriaxone, behandling).



Herpes Simplex (HSV) - Virus

Stora DNA virus med följe, livslång infektion. Ligger latent (B/T/Neuron) och vid aktivering går immunförsvaret igång och bryter ner. **DNA-polymeras** som förser med nukletider så kräver ej celler som delar sig (neuron). DNA-ring i cellkärna med **LAT-RNA** som känner av när ska vakna. Sensoriska (Trigeminus) eller autonoma ganglier.

Symptom: "Krypande blåsor" periodvis, klåda, smärta, event feber.

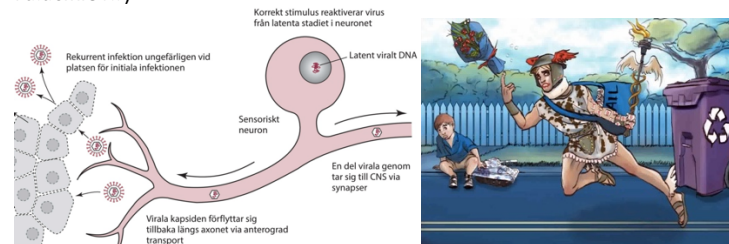
- **HSV-1:** Perioralt och Genitalt.
Encefaliten måste behandlas tidigt vid reaktivering
- **HSV-2** Oftast genitalt (sexuell smitta).
Simplex-Meningit, som är lindrigare vid reaktivering.

Smitta: Direktkontakt, saliv. Vid förlösning och ge svåra infektioner hos nyfödda.

Diagnostik: Prov från färskt sår/blåsa. Historik+Symptom räcker oftast.

Behandling: Acyklovir (Nukleosidanalog)

SM - Hermis: Blått (dsDNA), Kappa (Enelope), Tre gems (n. Trigem), Sköld (ggl. Sacralis), Tank (Tzank smear test), Recycle (Antiviral, Aciklovir, Valaciclovir)



Human Papillomavirus (HPV) – Kondylom – Virus

DNA – Saknar Polymeras – Replikerar (i princip) bara i delande celler Typ 6 och 11 = vårtor --- 16, 18 (31,33) cancer.

Protein E6 (P53) E7 (RB) stör vårt skydd att reglera cellcykel G1 -> S fas. Blir därför onkogen => **Cervixcancer och Tonsillcancer** (orsak för män att vaccinera sig). – **De flesta läker ut av sig själv 12–24 månader.** Persisterande fall kan ge cancer.

- **RB:** Cellcykel-regulator
- **P53-Apoptos** regulator

Stabil DNA virus och variationerna (typer) beror på att det är mycket gammalt.

Kondylom (vårtorna) kan läka av sig själv men kan ge ärr eller fissur som gör ont. För att bilda vårta måste ner till basallager (vårt fot, hårsäck, sår). Spontanläkning oftast. Långvariga infektioner i hud/slemhinna.

Patogenes: MHC uttryck minskat och langerhanska celler färre vid cancer.

Diagnostik: Biopsi/Borste/bomullspinne och PCR, viktigt att ta genotyp

Behandling: Vaccin skyddar mot 6, 11, 16, 18 (Gardasil). Vårtor kirugi/frysa/laser även om flesta läker borta.

SM: Pilloma Bugs - Blå (dsDNA), naken staty (naken), personer innanför vaccin (6, 11, 16, 18), crab (cancer 16, 18), Gaffel+räke (E6+P53), RootBeer+Suprör (E7, RB),



Gardinerella Vaginalis - Bakterie

Ingår i normalflora och kan växa när den störs.

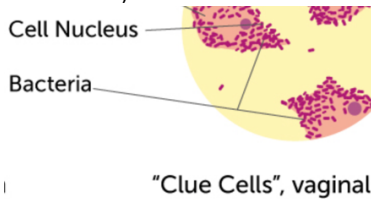
Symptom: Dålig fiskdoft, grå/vit utsöndring.

Orsak: Renlighet, antibiotika.

Diagnostik: Doftprov eller Clue-cells på epitel med bakterier

Behandling: Metronidazole

SM – The Fish Garden: Överväxt fisk (tillväxt som stör normalflora), Fisk-os (grå/vit luktande utsöndring från vagina), Hund (doftprov), Blåfärgade fiskar med detektiv (Clue-cells på epitel med bakterier), Metro (Metronidazole).



Mycoplasma genitalium - Bakterie

Saknar cellvägg och ger klåda och sveda från urin, flytningar och blödningsrubbning. Kan inte gonokocker eller Klamydia verifieras kan detta vara anledning.

Diagnostik: Urinprov eller pinne med cervix sekret => DNA Amplifier.

Behandling: Kinoloner (Tetracyklin-resistenta)

Neisseria Gonorrhoeae – Bakterie - Diplokok

Diplokokker fakulativt aeroba producerar oxidas och katalas, orörliga.

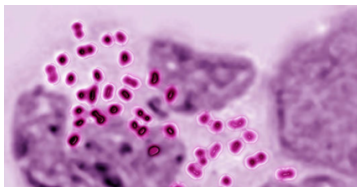
Symptom: Uretrit med flytningar (trög) och sveda vid miktation. Kan hos kvinnor sprida sig upp och ge sterilitet eller bitestikelinflammation. Har mer fast vätska som rinner, Klamydia har vattnig. Vid konjunktivit få dagar (Klamydia har veckor.). Man behandlar ofta för Klamydia samtidigt. Ger som Klamydia även Artros (ledproblem) men så asymmetriskt (ett knä), alltså bakteriell spridning dit.

Patogener: Pili fäster på cell, tas upp i cell. TNA-a och nutrofiler = Sekret (PUS). Gonokocker tas upp i neutrofiler (parvis).

Virulens: Bundle Forming Pili = döljer från immunförsvar. **Opa-proteiner** hindrar immunceller att bilda immunologiskt minne. **PorA** och **PorB** viktiga vid upptag och apoptos av celler. Ovanligt tunn vägg och angrips då lättare av MAC komplex (C5-C9), saknas detta får man lättare infektioner. E2 Protein styr transkription och om virus integrerar sig i DNA kommer denna minska (E2), vilket gör att E6+E7 ökar => Större risk cancer.

Behandling: Cefalosporiner eller Spektinomycin. Ofta ihop med Klamydia (smittar samma) och resistensbestämda (då det finns resistens numera). Mikroskopering med gonokocker visar förekomst. **Anmälningsplit.**

SM – The Violonist last clap: Vita stolar med röda kuddar (diplokok I cell med flera kärnor), Tappat glas (ingen kapsel), Ljuskrona (livmoder, Ljus=inflammation), Stearin droppar (tjock PUS), Staty skadat knä (Artros asymmetriskt), Mamma håller över ögon på barn (Konjunktivita, kort inkubation), 3 yxor staty (Ceftriaxone, behandling). Snäckor/dukar (Chlamydia co-infektion)



C. Albicans – Candidavaginit - jästsvamp

Jästsvamp i små mängder **normalflora** i vagina. Främst gravida drabbas då östrogen bidrar till ökat glykogen i skivepitel => ökad tillväxt. Kommer lättare vid; Diabetes, Antibiotikakur, P-piller (östrogen).

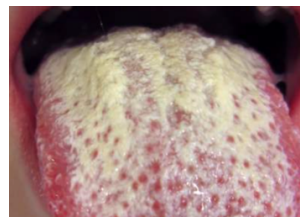
Symptom: Klåda, smärta och flytningar. Torsk i mun (går att skrapa bort)

Virulens: Hyfbildning, Ytvirulensmolekyler, fenotypisk variation

Diagnostik: Urinprov odlas, man mäter mängd då den finns i normalflora.

Behandling: Nystatin, Fukonazoltabletter eller lokalt Azolberedning.

SM - Canada Alba: Röd blöja, Oral I barn (skrapa av), Kvinna tappar (godis, antibiotika, p-piller), Play Nyse (Nystatin)



Trichomonas Vaginalis - Parasit

Parasit och flagellat (anaerob), smittade marker inte det (därför par-behandlar man). Pärnformad, saknar cyst-form och smittar vid kontakt. Ger inflammation genom celldöd hos epitel.

Symptom: Uretrit, Vaginit främst men även Prostatit och epididymit.

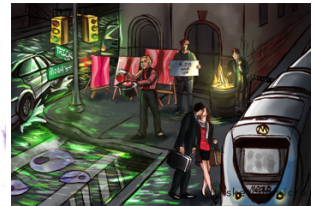
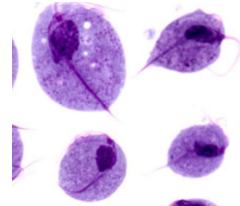
Grön/vit illaluktande sekret. Cervix-inflammation (**jordgubbe**). Ofast asymptomiskt

Patogener: Lindrig inflammation i genitala slemhinnor

Diagnostik: Mikroskopering av sekret från färskt prov, eller odlas. Känns igen på utseende.

Behandling: Antibiotika efter test av odling. **Parbehandling!!**

SM – Tricks for Money: Jordgubbe (cervix-inflammation). Eldtunna (brännande känsla), Gul/grön ljus (sekret), Trofozoa (plattor på mark), Par kysser (båda behandlas), Metro (Metronidazole).



HIV / AIDS - Lentivirus

Retrovirus: Omvänt Transkriptas(RT) gör RNA => DNA => in i värdcellens. Integrera nära Onko/Supressor-gener och ge cancer.

Kan infektera celler som inte delar sig och som har intakt kärnmembran.

Gener

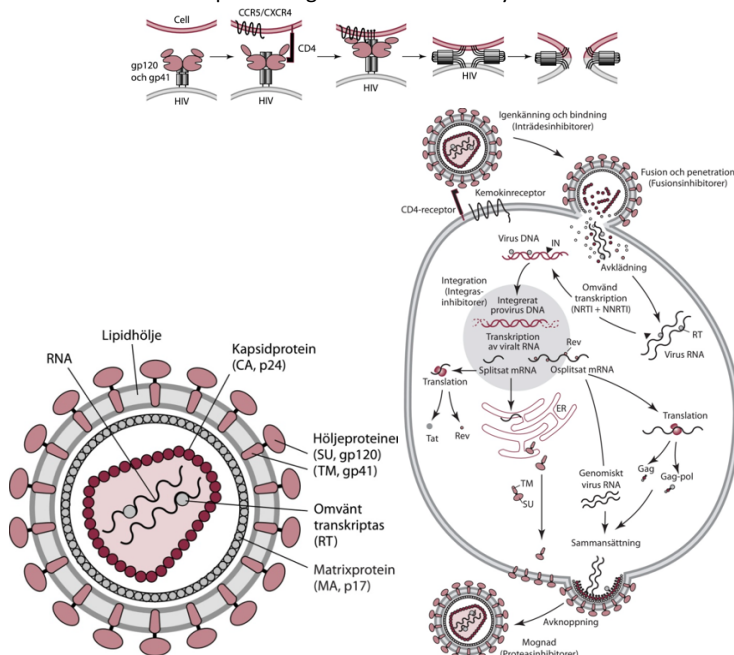
- **Gag:** Matrix(p17), Kapsid (p24), Nukleokapsid (p7), Budding (p6)
- **Pol:** Proteas, RT, RNaseH, Integras
- **Env:** Höljprotein **gp41** och **gp120** (dessa klyvs från protein **gp160**).

Mycket protein från DNA

- Alternativ splicing av RNA
- 3 överlappande läsramar
- Samma mRNA ger flera protein
- Prekursorprotein kan klyvas till flera funktionella proteiner
- Protein kan ha flera funktioner.

Livscykel

1. HIV kommer in via slemhinna och binder till CCR5 på Dendritisk cell (oftast) som tar det till lymfnod.
2. HIV binder till CD4+ (T-Cell, Monocyter, Makrofag) med **gp120**, vilket ger förändring i konformation och **gp120** binder till ytterligare receptorer (kemokin): **CCR5 (tidig)** eller **CXCR4 (sen)**.
3. **Gp41** (fusionspeptid) kan efter ändring nå ner i plasmamembranet och göra att cell och viruset fuserar och kläs av (por öppnas in i cell)
4. RT gör RNA (2st) => **cdNA**. RNaseH degraderar RNA mallen så DNA kan bildas. LTR regionerna (sidor) förlängs samt variation uppstår då korrekturläsning saknas. => Hög mutationshastighet
5. **"preintegrationskomplex"** (DNA + protein) transporteras in i kärnan, på grund av detta komplex kan icke delande celler infekteras (saknar transport till kärna). RT blir Integras som är del av proteinerna.
6. **Integras** Integrerar DNA i värdens (slump men aktivt område). Detta VirusDNA kallas **Provirus**. Dotterceller blir nu också infekterade.
7. Virusproduktion kan ligga latent eller starta direkt.
8. Viruset sätts ihop och mognar med Proteas klyver i viruset.



SM – One Can to Rule Them All: Wizard (HIV), Cane (AIDS), Orange Sun (RNA+), Kappa (Envelope), Hat 2 dragons (diploid virus), Hat (Gag = p24, capsule for RNA strands), Hat ring 24h klocka (p24 protein). Smoke (env, gp41/120), bok (pol = reverse transcriptase). Fångelse (infection av makrofag), Skrikande person (Th-cell), 200 step drop (Skillnad HIV och AIDS < 200 T-cells), Archers (B-cells), Crab (Cancer),



HIV/AIDS – HIV-1/2

Patogenes: Bortfall av CD4+ T-celler och Dendritiska celler kan vara vektor för att färdas till Lymfnoder och T-celler. Opportunistiska infektioner drabbar kroppen vid låg T-cells nivå (AIDS) och man dör inom 10år oftast.

Primärinfektion: När via viremi hela kroppen och har sin topp efter ca 3V och sjunker sedan igen pga Defensiner och Inteferoner, CytoT-cell, Anitkroppar. Man får en "viral set point" efter någon månad.

AIDS kan även orsaka cancer då immunförsvaret (NK-celler). förlorar förmåga att ta hand om felaktiga celler. Th-celler aktivera normalt T-celler att bli Cytotoxiska och B-celler att bli Plasmaceller och ge antikroppar.

T-celler dör: Trots bara 5–10% av T-cellerna har AIDS där mängder. När främmande DNA upptäcks (Ifi16) kommer celler göra Pyroptos med inflammatorisk respons. IL-2B läcker då ut och varnar grannceller.

Nivåerna ökar och även granncellerna begår självmord i lymfnoderna.

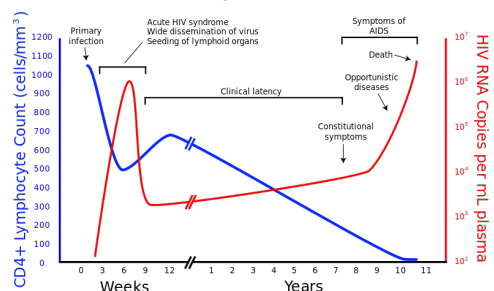
Sprids: Sexuell kontakt: Placenta, Sperma, blod, modersmjölk, slidsekret. Smittar bara om man har mätbara virusmängder i blodet.

Stadier: CCR5 infekteras först och CXCR4 sen eftersom då slimmahinna saknar T-celler. CXCR4 allvarligare då det kan infektera mer. En **Switch** sker senare under infektionen.

IRIS: Vid TBC och HIV kan immunförsvaret attackera aggressivt vid HIV behandling. Get stor lymfsvullnad. Mortalitet främst vid CNS-expansion.

Unvika immunförsvaret

- **Genetisk variation:** RT gör fel och rekombination av de 2 RNA-kopiorna (kan delas mellan virus).
- **Fly undan:** Variation av gener undviker antikroppar och höljprotein är utformat för att undvika immunförsvaret.
- **Nedreglering av immunförsvaret:**
 - Vif ger nedreglering av APOBEC-protein som försvara mot virus.
 - Nef: Ger nedreglering av MHC-1 och C-T-cells svar
- **Virusreservoarer:** Gömmer sig latent i Th-celler (CD4+) i DNA.



Symptom

Allmän: Lymfkörtelsvullnad, Diarre, Viktnedgång, Feber

Cancer: Överrepresenterad i cancer (HPV t.ex.)

Opportunistiska infektioner:

- Pneumocystis Jirovecii-pneumoni (friska individer får inte detta),
- MAC-komplex – Anonyma Mykobakterier,
- M. Tuberculosis,
- C. Albicans
- Latenta virus (HSV, VZV, CMV),
- Toxoplasma Gondii – Sprids i cystform via föda, katter

Diagnostik

Mäter HIV-1 p24 antigener i blodet. Man gör först en ELISA test och sedan Western Blot (elfores). CRP med RNA i blod kan göras tidigt och säkert.

ELISA: Antikropp och antigen test, Positivt svar => Immunoblot

HIV-RNA med PCR används flr att mäta antiviral behandlingseffekt.

Behandling

Man mäter p24 protein antikroppar och proteinmängd i blodet. P24 är en del av kapsiden hos HIV och kan mätas redan efter 2 veckor från smitta.

Behandlade smittar ej och lever lika länge som friska

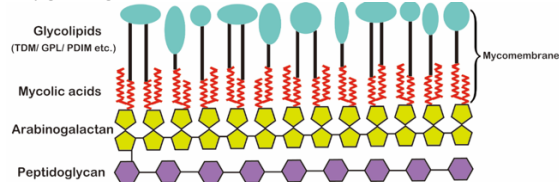
Inga vacciner pga ständiga förändring, prevention (kondom) gäller.

Antiviralt kan användas profylaktiskt. Mödrar med smitta behandlas för att minska sprida till barn. **HAART** – behandling används med kombination (3 samtida läkemedel 1x Proteashämmare 2x Nukleosidanaloger). Har man mutation på CCR5 receptor är man immun mot HIV.

- Hämma RT enzymet genom Nukleosid och Nukleotid-analoger
- HIV proteas-hämmare (Proteas) – Hämmar utmognad
- Inträdeshämmare (gp41)
- Integrashämmare (Integras) – Hämmar integrering av virus i cell DNA

Tuberkulos – Mycobacterium Tuberculosis

Mykobakterier: Syrafasta pga lipidrik (vaxliknande) membran. Räknas som grampositiva och växer långsamt (men delas in efter tillväxthastighet). Svårödlade pga långsamma tillväxt.



Komplex är grupp av bakterier som ger liknande sjukdomsbild. MTB = Tuberkulos-komplex.

Tuberculoid: Få bakterier, Förlorar pigment, känselbortfall, Th1-svar.

Lepramotus: Grov hud, Multibacillär, noduli, tjock hud, nervengagemang kommer senare, Th2.

Virulens: Tillväxt och överlevnad i celler => undvika immunförsvar + vägg

Tuberkulos: m. Tuberculosis (över 90%) av orsaken till TBC. Tål ej värme/pastorisering eller UV/Sol. M.Bovis är kor (smitta ger TBC i mag/tarm då man äter det), m.Bovis BCG = vaccin.

Oppertunist och Primär infektion; Smittas lättare med nedsatt försvar

Flesta smittade: Utlandsfödda eller äldre som får nedsatt försvar och då aktiverar latent TBC.

Bakterierna hindrar lysosome och fagolysosom att fussera genom att bilda protein. Delvis reservivert då INF- γ och TNF- α bildas och tingar ihop dem.

Ostiga granulomet finns kvar med bakterie i (Ostig nekros).

Sjukdomen beror på kraftigt immunsvär (CD4+/CD8+), makrofager och dendritiska. Är dessa fungerande hålls infektion på plats. Inflammation och celldöd beror på cellväggslipider (Cord Factors).

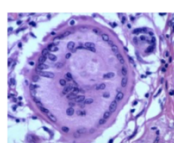
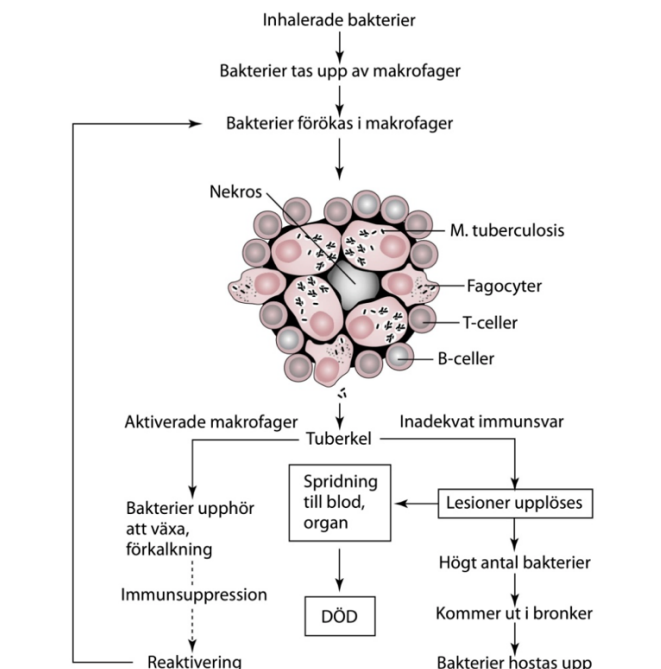
Symptom: Liknar lungcancer, hosta, slem/blod, viktneidgång, nattliga svettningar och trötthet. Man smittas vid obehandlad aktiv sjukdom.

Extrapulmonär TBC: Kan sprida sig till andra organ "great imitator" som ben och hjärnhinna (meningit).

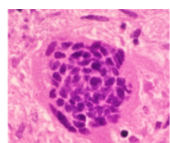
Ghon-fokus är förändring i lunga

Ghon Komplex: Ghon Fokus med inblandad lymfnod i Hilius

Fussion av Lysosome och Fagosome sker när makrofager aktivera T-celler genom MHC-2, T-cells receptor och IL-12 så Th1 celler producerar INF- γ och tingar ihop vesiklarna och bakterie kan dödas.



1. Immun-granulom:
T-cellsmedierat,
mot mikrob eller autoantigen
t.ex: Mykobakterier: tuberkulos, lepra
Syfilis
Autoimmuna sjukdomar



2. Främmande kropps-granulom:
ej T-cellsmedierat,
mot exogen antigen
t.ex: Talk
Suturer

Tuberkulos – Mycobacterium Tuberculosis

Primär infektion: Andas in och hamnar normalt i höger lunga. Langerhan celler (sammansmälta makrofager, polynukleära) omringar "ostig nekros" med bakterier i. Kan ligga latent och aktiveras vid nedsatt immunförsvar, 90% får latent. Brukar tillbakabildas och lämna förkalkning.

Sekundär infektion: Efter primära och då kan immunförsvaret öka och kraftigare infektion blommar ut med kraftigare vävnadsskada och diffust symptom. Färdas helst till övre lunglob (mer syre?). Då kan TBC även spridas via håligheterna vidare i kroppen.

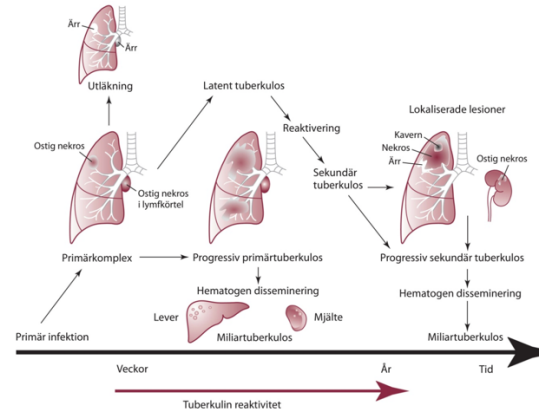
Diagnostik: Sputumprov x3 odla under 10-40 dagar och

art/resistensbestämna. PCR får inte fram typ (kan vara BCG)

Vaccin: Osäkert skydd och rekommenderas främst till barn.

Behandling: Obligatorisk behandling med antibiotika (först 4 sedan 2) under 2 och sedan 4 månaders tid. Latent behandlas med 1 antibiotika i 9 månader. **Rifampicin** och **Isoniazid** är standard.

HIV och TBC: Största orsaken till död och 10% risk för TBC per år. Risk för IRIS om man behandla båda samtidigt (immunförsvar attackerar spridd TBC kraftigt vid ökat T-cells-antal. Ger Access/stora lymfnoder.



SM – Shootout at the TB Corral: Gunslinger (syrafast), tassles (mycolic acid), Jail Mo (I makrofager), Lasso runt förare (omringad runt makrofager och granuloma pga dem), Små moln (Lysosome, Fagosom som inte mergar), Cactus med lobber (Ghon komplex, kalkifieringar med lymf, främst höger mittlob), Vält vagn med potatis (nekrotisk makrofag med tuberkulos), Millet seeds (Miliary TB, multi-organ spridning, dödligt), Tunna TNF bundet med person (svarslös om man är TNF- α hämmad och återaktiveras), Cactus höger, ögon uppe (Reaktivering höger lunga övre lob), Person förlorar sin hatt (reaktivering meningit vanligt), RIPE (Rifampin, Isoniazid, Pyrazinamide, Ethambutol - behandling),



HTLV – Retrovirus – Humant T-cells Virus => Leukemi

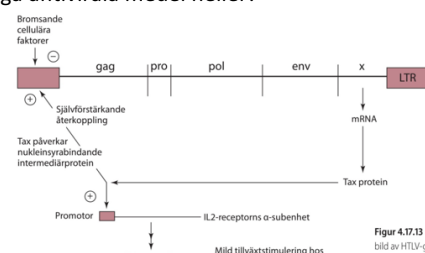
Deltavirus och enda retrovirus med direkt orsak till cancer hos människa.

Infekterar också CD4+ T-celler men använder GLUT-1 receptor.

Orsakar Adult T-cells Leukemi (ATL) hos 5% av de som smittas som barn. Hög dödlighet hos personerna sen i ålder runt 50 år. T-celler delar sig ohämmat.

Tax-genen (Region X) stimulerar transkription och ökar då IL2-receptorer och då ökar stimulans av IL2 till TH-cellerna som då stimulerar celldelning. Stimulerar delning istället för förstörelse.

Prevention: Sprids via sexuell kontakt (som HIV) och inget medel finns mot den. Finns inga antivirala medel heller!



Figur 4.17.13 Schematisk bild av HTLV-genomet. Illustration: Lena Lyons.

Malaria – Plasmodium Vivax, Falciparum, Ovale

Flera typer och smittar via myggan Anopheles, tillhör Plasmodium släkte och P. Falciparum är dödligast, P. Vivax vanligast. P. Knowlesi (apor). P. Malariae (midast).

P. Falciparum kan invadera blodkroppar av alla åldrar (allvarligare Anemi), Malign Malaria då aggregat av infekterade RBC blockerar blodkärl.

P. Vivax och P. Ovale bara kan fästa till Reticulocyter och har Hypnozoiter (Latent i levern)

P. Vivax använder ”**Duffy Receptor**” För att ta sig in i blodceller.

Symtom: Febertoppar kommer när blodcellerna spricker (”poppar”), vilekt sker med jämna mellanrum beroende på aggressivitet (1-3 dygn). Beror på stimulans av TNF- α som frisätts som reaktion på parasiti blod.

Sänkt medvetande (främst P. Falciparum)

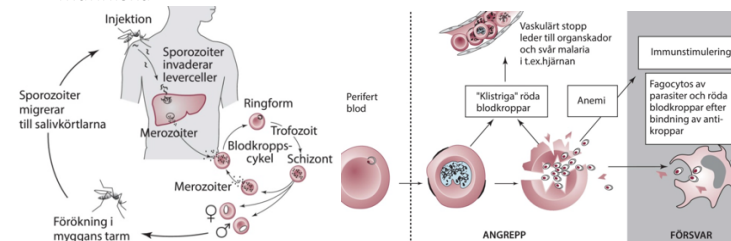
Infekterade blodkroppar binder till kärlvägg (cytoadherence) och andra friska blodkroppar (**rosettbildning**) i kapillära **venoler**.

Minskar syre och glykos-transport och kan ge funktionsstörning om hjärnan drabbas.

I röda blodkroppar kan man se Mauer's clefts (protein) som röda korn.

Malarias Cykel

1. Parasitens ägg går in i blodet med myggans saliv (**Sporozoiter**)
2. Växer till sig i lever (**hepatocyter**) i påse (**Schizont**) av **Merozoiter**
3. Spricker och infektera blodceller och växer till **Trophozoiter** (delande form)
4. Omvandlar till **Schizont** och går ut i blodet.
5. Finns **Gematocyter** som kan para sig i Myggan igen när den sticker en människa



SM – The Queens and Warlords of Plasmodium: Blood gems (Blood och Giemsa stain för att diagnostiera), Warlord med Hypnos och oval sköld (Vivax och Ovale producerar vilande Hypnozoites i Hepatocyter). False mask guy med röd hatt (P. Falciparum med oregelbunden feber och cerebral malaria). Guldklädd (RödaBC täpper till kärl till lunga och njurar), Color Queen (Behandling Chloroquine) och Primal Queen (PrimaQuine) och Me-Fly queen (Mefloguine), Ato-vampire queen (Atovaquone profylaktisk) och Leguan (Proguanil) vid väskor (båda används till resande), Röda svampar (Myggor bär Sporozoiter)



Hepatit – Virus - Leverinflammation

Cellsador immunmedinerad och då främst Cytotoxiska C-celler.

Andra virus som kan orsaka Hepatit: HSV, CMV, EBV, (Parvovirus)

Barn får därför mildare symptom, ej utvecklat CTC. Kan spridas vid partus (blodkontakt).

Cancer: Främst B och C (Primär levercancer, Hepatocellulär)

Mäta: ALAT /ASAT nivåer, protein som läcker ut från Hepatocyter vid skada.

Epidemisk gulsot (fekal, oral): A, E

Inokulationsgulsot (Injektion, tranfusion): B, C, D

Latens: Viktigt kolla inför immunsupprimerande behandling.

Speciellt skilja om antikroppar är från vaccin eller smitta.

Leverskada => Bilirubin läcker ut => Njurar måste ta hand om det och mindre i avföring => Avfärgat bajs och mörkt urin.

	Hölje	Typ	Inkub	Sprid	Infektion	Markör (huvud)
A	Nej	RNA	2-6V	Fekal/oral (Sex)	Akut	Anti-HAV IgM
B	Ja	DNA	2-6M	Sex Blod	Kronisk Akut	Anti-HCV
C	Ja	RNA	2V-6M	Blod	Kronisk (Akut)	Anti-HCV
D	Ja	RNA	Krav: B	Blod	Kronisk	Anti-HDV
E	Nej	RNA	4V	Fekal/Oral	Akut	IgM/IgG

Hepatit A

Ger influensasyntom och gulsot. Dålig i 2-4 veckor och sedan frisk/immun. Virus i avgöring innan symptom.

Kan ej bli kronisk, men ett återfall kort efter kan komma.

Akutskede: IgG/IgM positiv. IgG mot kapsid och alla genotyper och produceras redan under inkubationstiden.

Oftast mild då det drabbas barn i utlandet.

Skydd: Profylax antikroppar (Gammaglobulin) eller vaccinering

Diagnostik: IgM och HAV

Hepatit E

Liknar Hepatit A, men: längre inkubationstid än A.

- Stora utbrott i Asien och Afrika
- I Europa smitta från grislever (flera vilda svin), blodtransfusion.
- Risk för Akut Hepatit E i Sverige vid intag av icke värmd grislever.

Symotom: Influensa 10 dagar, höga levervärden och mörk urin.

Mer långvarig ikterus (flera veckor) än A och stegring av fosfat.

Blir aldrig kronisk och är oftast utan symptom.

Smittar en vecka innan insjuknande

- Högre virulens hos gravida och små barn, kan ge fulminant (leversvikt) hos små barn och död.
- Hög mortalitet hos gravida i 3e Trimestern

Diagnostik: IgM och IgG. PCR för genotyp.

Listeria Monocytogenes

Treponema Pallidum

Toxoplasma => Kan orsaka blindhet och infektioner

Hepatit B

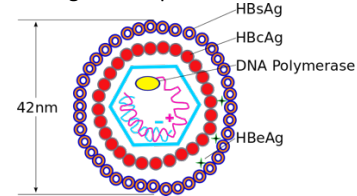
Integration igenom, Protein X (ökar transkription, onko)

- **Överproducerar** Höljeproteinet HBsAg

Cancerrisk! Smitta som barn kan ligga kroniskt många år och ge primär levercellscancer.

Binder till M-protein på värdreceptor. Bildar Mini-kromosom, cccDNA.

- **Immuntoleransfas:** Hög virus, Normala lever, Ingen immunologisk påverkan.
- **Immunaktiveringsfas:** Hög virusmängd, förhöjda leverenzym, inflammation och leverfibros. Här **skador** uppstår.
- **Immunövervakningsfas:** Låga virusnivåer, normala leverenzym, Obetydlig immunologisk leverpåverkan.



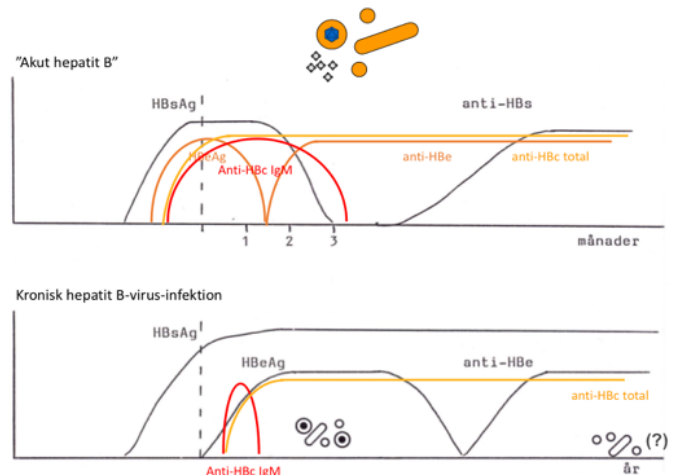
HBeAg = Biprodukt från proteintillverkning. Aktiv infektion. **Extra.**

HBsAg = Kronisk/Pågående infektion (**Surface**).

HBcAg = Kärna till virushölje. Aktiv infektion (**Core**). Kapsid.

HBV DNA: Bästa markör för mäta smittsamhet

Yngre = Större risk för Kronisk infektion



"The Window" (veckor till månader) är ett tillstånd där kroppen jobbar med infektionen och nivåer är svärmätta och då kan man bara detektera HBcAg.

Behandling: Vaccin. Det det liknar HIV kan nukleosidanalogs ges (RT)

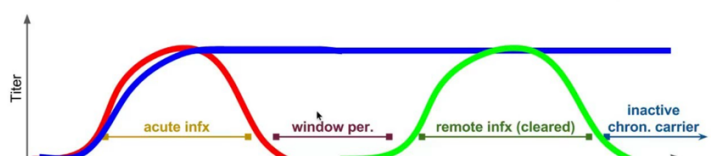
Vaccin ges Rekombinant höljeprotein HBsAg, därför har man bara antikroppar mot detta (skiljer mot om man haft infektion).

Diagnostik

- **Anti-HBs:** Atingen genomgången infektion eller vaccination (mäta immunitet). Har man ihop med andra antikroppar talar för genomgången infektion
- **Anti-HBc IgM:** Kommer tidigt, är tidigt i infektionen.
- **Anti-HBc Totalt:** Både IgG och IgM, kvarstår livslångt.
- **HBV-DNA:** Bästa markör för att avgöra viremigrad och smittsamhet. Behandlingskontroll för att se hur mycket som blir kvar i blodet (ska gå ner).

Kroniskt Hepatit B visar förhöjda HBsAg: Immunsupp och nyfödda

Marker	Meaning	Acute infection	Window period	Chronic infection	Remote infection (cleared)	Immunization	Inactive chronic carrier
HBcAb	Exposure	+	+	+	+	-	+
HBsAg	Infection	+	-	+	-	-	-
HBsAb	Immunity	-	-	-	+	+	-



Hepatit C

Flesta får inget symptom och hög risk för kronisk infektion.

Cancer och cirros vid kroniskt bärande stor risk inom 20år (30%)

LDL/VLDL gömmer sig viruset i.

E1/E2 protein hypervariabla, testa genom. Höljprotein som sticker ut.

NS3-Proteas och **NS5A** nedgraderar interferoner för att undvika immunsvär. Ihop med E1/E2 hypervariabel ("kvasispecis") och gömmer sig, tar det lång tid för immunsvär att upptäcka och hantera.

Smittar: Främst via blod och i låg grad sexuellt/perianalt

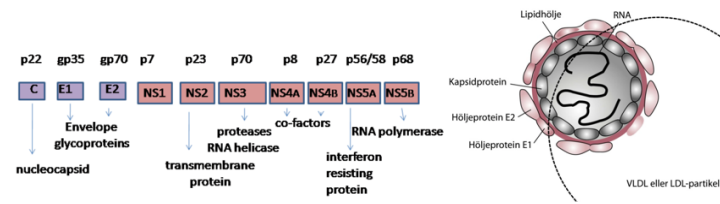
- Främst intravenösa missbrukare

Diagnostik

- **Blodgivning** screenas efter anti-HCV.
- **HCV RNA-PCR** negativ räknas som läkning. Mäts för infektionsmängd.
- **Utläkt om** HCV-RNA inte är detekterbar och anti-HCV finns

Behandling – Kombinationsbehandling effektiv.

- **Nukleotidanaloger**
- **NS5A-hämmare**
- **Proteashämmare**



Hepatit D – Beroende av Hepatit B hölje (HBsAg)

Nyttjar cellens RNA-polymeras

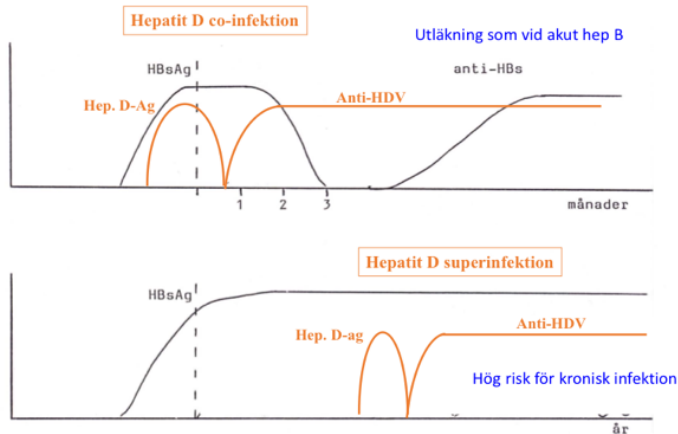
Kräver Hepatit B Hölje (HBsAg) och cellulärt RNA-polymeras

Co-infektion: Tillsammans B och D infekterar

Superinfektion: Haft B och infekteras sen av D (allvarligare än Co).

Behandling: Liknar HIV med som antiviralt; Nukleosidanalog

Diagnostik: Anti-HDV mäts



Autoimmun sjukdom

Förvärvad immunitet

Medfödd immunitet

Autoimmuna sjukdomar

Autoinflammatoriska sjukdomar

t.ex. Reumatoid artrit

t.ex. CAPS

Reumatoidfaktor Positivt

- Binder Fc-delen på IgG
- Även hos friska (5%)
- Ej korrelerad till aktivitet.

Anti-CCP positiv (ACPA)

- Binder Citrullinerade proteiner/peptider
- Hög specificitet (ej hos friska)
- Kan påvisa sjukdom många år före den bryter ut

Tolerans

T-Celler

- **Anergi:** Aktivering utan co-stimulering, cellen klarar inte av att fullt känna igen och aktiveras. Signalen blir för svag.
- **Deletion:** Reagerar mot kroppens egna antigen som finns i Thymus.
- **Suppression:**
- **Gömda antigen (ignorance):** Exponering för immunsystemet av gömda antigen (öga, testiklar).

B-celler

Auto-reaktiv B-cells receptor kan genomgå en Receptor-editing, går denna dåligt blir det Deletion.

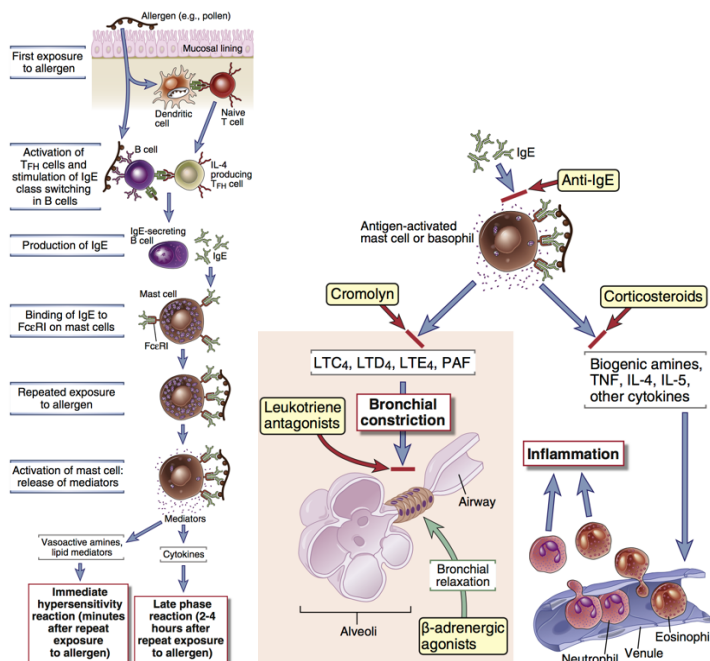
Somatisk hypermutation är en risk i periferin för att få nya autoreaktiva B-celler.

Typ 1 Hyper Sensitisering: Allergi – IgE medierad

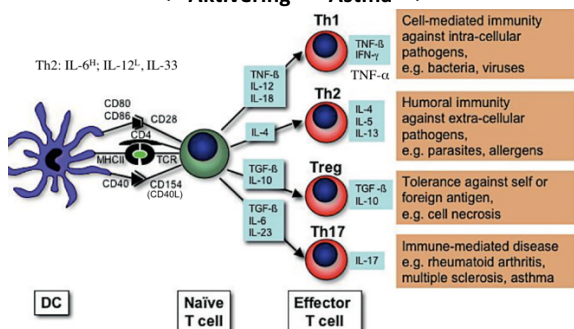
- Orsakad av IgE som är förbundet till mast-celler FcεRI receptor och aktiveras direkt när antigen cross-länkar dem.
- IgE produceras vid exponering av IL-4 från Th2/Tfh-celler
- Tfh (follicular) är annat än Th2 celler och finns vid B-celler i lymfnod
- Det krävs lite IgE eftersom de har så hög affinitet för Fcε-receptorn.
- Basofiler** är en cirkulerande granulocyt som likar mast-celler (Fce osv)
- Eosinofiler** rekryteras till plats av kemokiner/IL-4 och aktiveras av IL-5
- Filaggrin brist** ger försämrade hudbarriär
- Mat/Hud** Är vanligare yngre och **Rinit/Astma** vanligare äldre
- Blodprov skiljer atopiska och icke atopiska
- Tryptas frisätts från MC, bryter ner kollagen osv, aktiveringsmarkör
- IgE halveringstid** 2 dagar fritt. Månader bundet till mastcell.
- Fc-receptorer kan upp/ned-reglerad beroende på IgE mängd
- Barn** mer födoämnesallergi **vuxna** mer höstnuva
- FcεRII kan gå in genom celler och stimulera produktion av nya mastceller.
- T-reg** som är de som hjälper med tolerans, är nedreglerade hos allergiker.
- IL-33** hjälper att få över till Th2 svar.
- Pricktest** för att se systemiska Antikroppar IgE

Aktiveringskedjan

- Första exponering av allergen (ingen respons) – Senteriseringsfas.
- DC tar allergen till lymfnoden för Th-cells aktivering. Th2 släpper ut:
 - IL-4** Göra Isotype swith (heavy chain) hos B-celler till IgE
 - IL-5:** Aktivera och rekrytera Eosinofila celler
 - IL-13:** Epitelceller bildar mer mucus.
- B-celler stimuleras av DC och Th till IgE class switching och produktion
- B-celler producerar IgE som fäster på Fc-receptor på mast-celler
- Andra exponering av allergen (allergisk respons)
- Allergen cross-länkar flera IgE molekyler och degranulering sker (akut) samt produktion av signalsubstans (sen fas 2-8h).
- Det är vanligt att man kors-reagerar mot jordnötter om man har allergi mot pollen.
- CSR** gen för att ändra de tunga kedjorna (class-switch)



<= Aktivering Astma =>



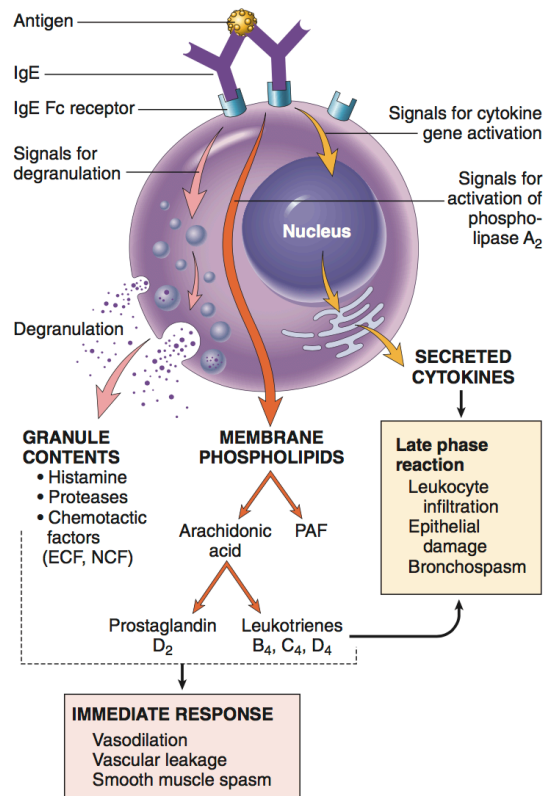
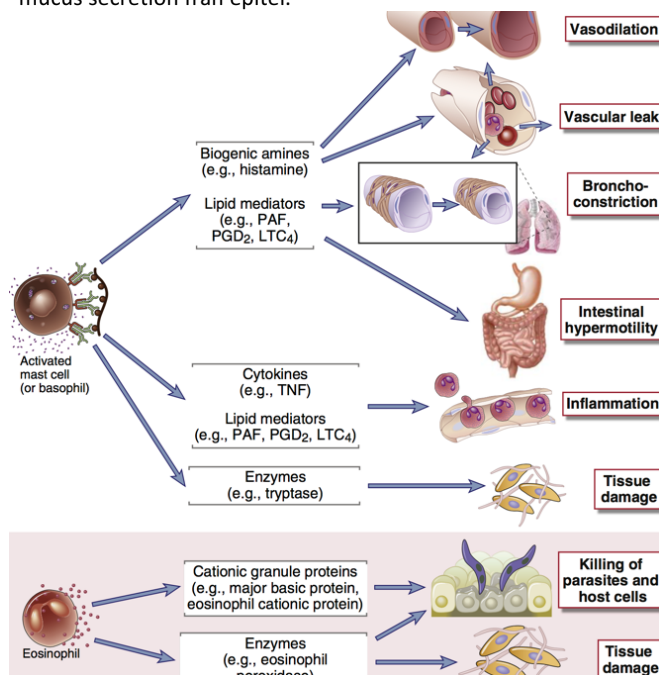
Akut fas med lagrade (Dilatation, läckage, muskelrelax) - Minuter Mastceller

- Histamin (H1):** Glatt muskel kontraktion, ökad permeabilitet
- Heparin:** Antikuagulant
- ECF (Eosinofil Chemotacti Factor A):** Kemotaxi
- Tryptase/Kymas:** Vävnadsskada

Senare och syntetiserade (inflammation, vävnadsskad) – 2-12h

Främst Neutrofiler, Eosinofiler, Lymfocyter, speciellt Th2

- Prostaglandin (D2, E2, F2a):** Ökad glattmuskel kontraktion och permeabilitet. Gör kraftig Bronk-spasm. Ökad mukus. - lipider
- Leukotrienes (LTC4, LTD4) (Lipoxygenas vägen):** Ökad glattmuskel kontraktion och permeabilitet. Bronk-konstriktion. Kemotaxi för neutrofiler, vilket kan ske länge efter allergen är borta. - **lipider**
- Cytokiner:** TNF (rekrytering), IL-4/IL-5 förstärka Th2 och IL-13 för mucus secretion från epitel.



Hypersens typ 2: Antikroppsmedierad – Lokalt – Graves, RhD

IgG och IgM mot celler och ECM, skadar genom:

Komplement-medierad (cytotoxisk)

- Opsonisering och förstärkt fagocytos
- Rekrytering och aktivering av inflammatoriska celler

Non-Cytotoxic

- Ändringar eller stör i cellers beteende

Vanligen INTE systemsikt (cirkulerar ej) utan mot just den specifika vävnaden. Oftast auto-antikroppar men kan även vara producerade mot patogen som krossreagerar.

Behandling och exempel

- **Reumatisk feber:** Antibiotika
- **Rh-Immunisering** (modern): Anti-D

Hypersens typ 3: Immunkomplexmedierad – System - Lupus

Deponering av immun-komplex bestående av IgG eller IgM ihop med en löslig antigen. Rekryterar **Neutrofiler**. Skadar genom:

- Komplement medierad rekrytering och aktivering av inflammatoriska celler som ger en kombination av Arterit, Vaskulit och/eller nefrit.
- **Ger microtrombi och ischemi.**

Kan vara både kroppsegna eller främmande antigen kopplade till antikroppar. Dessa komplex filtreras ut genom små kärl, vilket gör att deras skada inte behöver uppstå där de skapas. Dessa är mer systematiska. **Lupus – Butterfly Rash**

Behandling:

- **Poststrptokock-Glomerulonefrit:** Antibiotika
- **Serumsjuka:** Glukokortikoider

Hypersens typ 4: T-cellsmedierad – MS, RA, PPD - Nickel

Inflammatoriska cytokiner som: IFN- γ producerat av CD4+ Th1 celler och IL-17 från Th17 celler. Skadar genom:

Cytokin-medierad skada

- IFN- γ aktiverar makrofager
- IL-17 rekryterar och aktiverar neutrofiler

Direkt dödande

- CTL-medierad celldöd

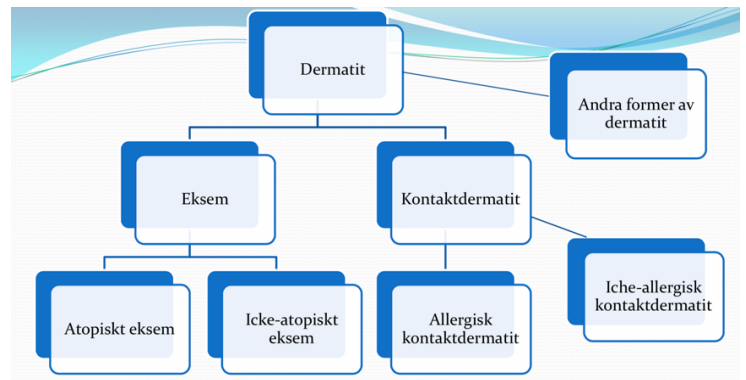
CD8+ CTL:s (T-cells medierad cytolysis)

- Direkt celldödande, cytokin-medierad inflammation

En fördröjd överkänslighetsreaktion Kvarstående **Livslånga Th-Minnes-celler. Pricktest.**

Behandling: Undvika antigen + GLukokortikoider.

	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV
mediator	Ig-medierad	Ig-medierad	Ig-medierad	cellmedierad
Ig klass	IgE	IgM, IgG	IgM, IgG	inget
starttid	Fas 1 - 30 sec-30 min Fas 2 - 2-8 timmar	Minuter till timmar	3-8 timmar	48-72 timmar (2-3 dagar)
Exempel	Atopi (astma, hörsnuva, atopiskt eksem) Anafylaxi (bistick, läkemedelsöverkänslighet)	Hemolytisk anemi, pernicios anemi, Godpastures syndrom, transfusionsreaktioner	SLE, PSGN, RA	G-B MS, DM-1 Hashimotos tyreoidit PPD, kontaktdermatit
Antigen	Extern Fri	Intern Bunden	Intern/Extern Fri	Extern Fri
Antikropp	IgE bunden till mastceller	Fri, Komplement aktiveras	Fri, Komplement aktiveras	CD4+ T celler, CD8+ T-celler (cytotoxiska)
Var uppstår reaktionen?	Där MC befinner sig	Där antigenet finns (i målvävnad)	Där immunkomplex faller ut: t ex leder, njurar	Där antigenet finns



Atopisk konstitution: Ökad beneägenhet bilda IgE mot harmöls antigen

Atopisk Allergi: Tillstånd med överproduktion av IgE mot antigen

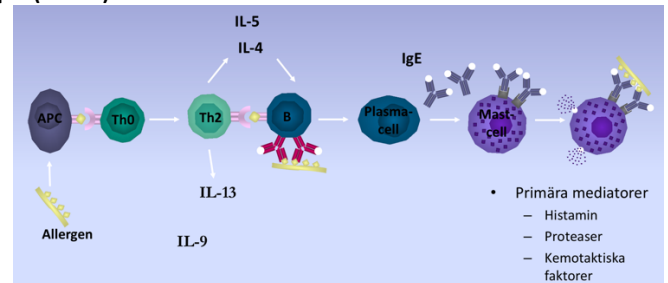
Genetisk för Atopi och Eksem:

- Uppreglerad IL-4 (öka Lf och IgE)
- Uppreglerad IL-13 (Th-2 cytokin)
- Gen för Filaggrin (sämre hudbarriär), stänger av.

Mastceller har högaffina IgE receptorn FcεRI (Även APC och Basofil)

- **Tryptas** är markör för mastcellsaktivering

Typ 1 (Snabb)



Anafylaktisk reaktion - Åtgärda

- **A: Adenalin** => Riskpatienter har Autoinjektor
- **B: Glukokortikoider** (Betapred = Betametason)
- **C: Antihistamin** (oftast Cetirizin eller Loratadin).

Reumatisk Artrit

Lab: Oftast: RF (IgM) och Anti-CCP (ACPA) – Citrullinering sker oftast i apoptotiska celler.

Virala infektioner: Hepatit (A-C), EBV, CMV, Coxackie B, Herpes, HIV.

Miljfaktor: Rökning viktigast

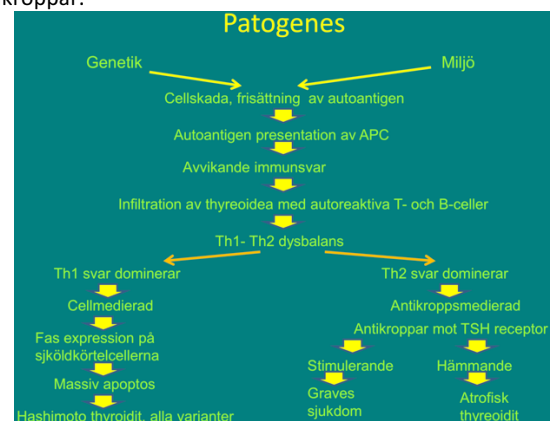
SLE – Lupus

Homogena ANA förekommer oftast hos patienter med SLE

Blandat

“Waste disposal theory”: Ökad apoptos + otillräcklig standing = Autoantikroppar.

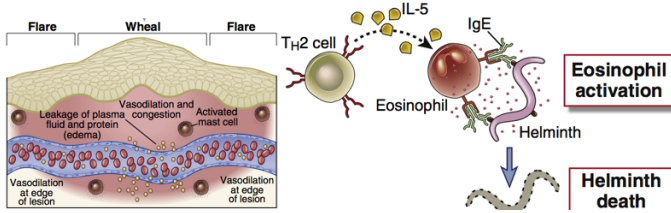
Mikrobiell mimikria: Infektion, strukturellitet mellan patogen och antigener från egna proteiner => Antikroppssvar + korsreaktivitet => Autoantikroppar.



Allergi

Typer av allergiska reaktioner och orsak

- **Allergisk rinit** - Pollen, katter: Ödem, irritation, mucos i näsa
- **Systemisk anafylax** - Insektsbett, droger: Bronk/trachea-konstriktion, vasodilatation och död.
- **Födoallergi** - Mjölk, ägg: Urtikaria/Hives (utslag) och mag/tarm problem
- **"Wheal and flare"** - allergitest: Lokal hud ödem, vasodilatation
- **Astma** - inandning, damm: Bronk/Trachea-konstriktion, ödem, mucus, massiv inflammation



Behandling och diagnostik

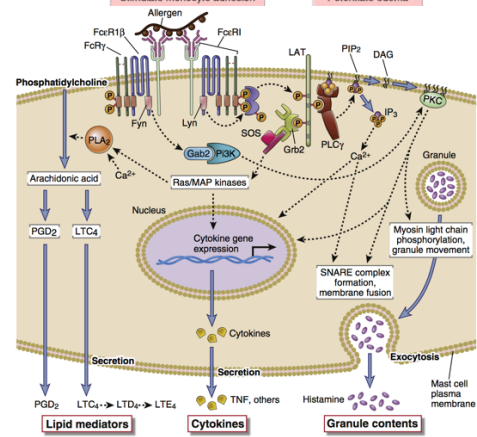
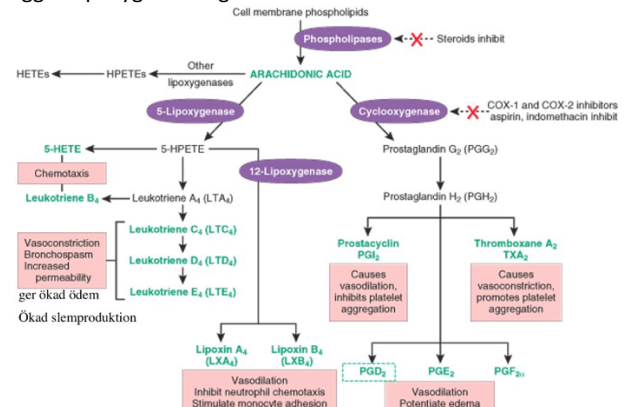
- Cortico-steroider inhaleras för att motverka inflammationen genom hindra genuttryck för: TNF- α , IFN γ , IL1-, IL-2, COX-2 (ger PGD)
- B2-agonister genom att öka cAMP som inhiberar kontraktion.
- Anti-histaminer kan användas vid rinit/hösnuva eller nässelfeber Påverkar dock CNS (sederande).
- Anti-histamin fungerar ej vid late-phase (astma, atopiska) då histamin inte är avgörande för denna fasen. B2 och Kortison hjälper.
- Antihistamin är också antikolinerga och ökar mucus ustöndring.
- **Adrenalin** ges akut. Dra ihop kärl och hindra anafylaktisk chock tillsammans med Glukokortikoid (**Betapred**) och Antihistamin (**Cetirizin**). **ABC**
- Atopiska personer har ofta mer IgE i blodet och fler Fc-receptorer på mast-celler.
- Natriumkromoglikat, hämmar degranulering av mastceller
- Phadiatop testar blod mot grupp. Undersöka IgE för specifik.
- Monoklonala antikroppar som blockerar IgE antikroppar så de ej binder till MC.
- Immunterapi där man ökar dos. Minskar känslighet, Th2 => Th1 /IgG?
- Pricktest (IgE) Typ 1, Epikutan (karta rygg) för Cellmedierad (Typ 4)
- Kontakteksem beror på Typ 4, cellmedierade C-T-celler. Livslångt.
- Eksem kan vara Typ 1 i början och gå över till Typ 4
- Singular reglerar ner receptor som LTD4 binder till används för att minska mängden kortison som behövs.

Immunförsvaret med IgE behövs

- Spelar roll i försvar mot större parasite. Eosinofiler dem effektivt.
 - Mastceller rensar upp infektion: TNF som lockar neutrofiler till plats
- Mastcells proteaser bryter ner gifter och IgE binder/neutraliserar.

Signalvägar

- En del med astma eller känslighet för bronker drar ihop sig ska inte ta COX-hämmare då det drar ihop (hindrar Cyclooxygenas-vägen och triggar Lipoxigenas-vägen.



Hygienhypotesen

Immunförsvaret har för lite bakterier/parasiter att hantera att det börjar angripa ofarliga ämnen.

Hapten: är ett bärarkomplex som protein+annat gör att immunförsvaret reagerar på något som inte behöver vara protein.

Allergi mot icke-proteiner kan ske när molekylerna reagerar med protein i kroppen och utlöser allergisk reaktion (Penicillin).

Cytologi och Patologi

Cytologi

Undersöker celler, cellgrupper och fragment som lossnat spontant eller sugits bort. Indirekta tecken kan ses som blödning och nekros.

- **Exfoliativ Cytologi:** Bortprov, skrap, spontan avlossnad cell. Slemhinner, urinvägar, hålrum, GI-kanal, CNS (likvor)
- **Punktionscytologi:** Aspirationscytologi eller "fine needle biopsy". Palpabla förändring eller med bild-hjälp icke palpabla.

Viktiga är att skilja Cellmorfologi! (Maligna från Benigna celler):

- **Cellers utseende:** Stora kärnor, tydliga nukleoler, varierad kärnstorlek (ansiokaryos).
- **Cellers förhållande till varandra:** Oregelbundet, separeras.

Provet kan innehålla för få celler för bedömning och måste bedöma om provet är representativt.

Patologi

Undersöker sammanhängande snitt som tagits bort kirurgiskt.

- Har cancer gått igenom basalmembran (invasiv)
- Växer i kärl/nerv eller på intilliggande organ?
- Vid metastas till lymfknutor => växer cancer genom kapseln?

Vävnadsarkitektur och **Radikalitet** (finns det sjukliga förändringar i kanten av preparatet eller är allt borttaget?). När provet ut till **resektionsranden** (kanten av provet) måste man ta bort mer.

Beskriver vad den ser i preparatet och ställer alltid diagnos.

Provytyper

- **Biopsi:** Bit förändring tas bort
- **Excision/Exstirpation:** Hela förändring tas bort
- **Resektion:** Delar av organ tas bort (t.ex. del av tarm)
- **Ektomi:** Amputation (t.ex. Pulmektomi, lungborttagning)
- **Abrasio:** Skrapning (t.ex. livmodersslemhinna)
- **Excises:** "Utrymning" borttag av lymfkörtel i axil (Axillexcises)

Finnålspunktion: Cytologisk metod direkt genom huden, ingen bedövning och material stryks på objektglas.

Mellan- eller Grovålsbiopsi: Histopatologiskt. Kräver skärande spets, snitt och bedövning. Ger vävnads-del som bäddas och snittas.

Tecken på förändring

- Bronk adenocarcinom: Slem/mucus kan visas med slemfärgning PAS
- Esofagus skivepitelcancer: Keratinisering (hornbildning)

Finnålspunktion (FNP)

Bilderundersökning ska alltid göras före, då stick kan orsaka blödning/vävnadsskada.

Kontraindikation mot FNP om halspulsådra, kärlrik tumör, blödsjuka osv. Undik stick bilateralt (man kan råka punktera lunga).

Provet kan vara rikligt och bedömbart, men även inte representativt. Kirurg kan ha missat vid provtagning. Delar kan vara benign/malign.

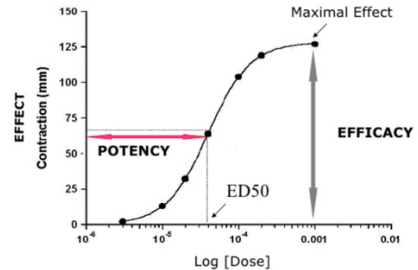
Immuncytokemo och immunhistokemi

- Bestämma vad för typ av tumör.
- Vilket organ som metastas kommer ifrån.
- Förutsäga prognos
- Bestämma förväntad terapierespons

Farmakologi

Farmakologi

- **Efficacy:** Mått på förmåga att utlösa en "egenstimulerande" effekt. Fulla agonister har högre efficacy, partiella lägre och antagonist har noll.
- **Potens:** Mängd (koncentration) läkemedel som behövs för att åstadkomma given effekt. Höj potens – effekt uppnås vid låg koncentration av läkemedel. EC50 är objektivet mått på det. Förskjuts kurva åt höger är den mer potent.
- **Kompetitiv Antagonist** påverkar högerförskjuts kurvan utan att lutning och max påverkas.
- **Icke-Kompetitiv** eller Irreversibel påverkar lutning och max.



- **Farmakodynamik:** Hur kroppen påverkas av läkemedlet.
- **Parenteral Administration:** "Utanför tarmen", t.ex. intravenöst
- **Partiell Agonist:** Aktiverar men utlöser ej maximalt svar
- **Modulator:** Substans som påverkar receptors benägenhet att reagera på agonist.
- **Första passage effekt:** Andel som når blod i oförändrad form. Blod från mag/tarm går genom lever och filtreras.
- **Clearance:** Volym plasma som renas från ett ämne per tidsenhet (ml/min)
- **Bilöslig tillgänglighet** av läkemedel är mått på hur mycket som oförändrat når blodbanan. Intravenös behandling har 100% tillgänglighet. Mag/Tarm/Lever kan annars filtrera.
- **Receptordesensivering** kan ske med upprepade dosering av läkemedel.
- **Receptorreserv:** Överskott av receptorer och bara del behöver bindas för att få full effekt.
- **Jämnviktskonstant:** Koncentration som behövs för binda 50%
- **Selektivitet:** Att någon hellre binder till viss receptor än annan
- **C_{max}** Mäts i mg/ml. Utsöndrad mängd substansen X (C_x) = urinkoncentration (U_x) * urinvolymer (V)

Farmakokinetik

Beskrivs av ADME: Absorption, Distribution, Metabolism, Exkretion

Biologisk tillgänglighet (F): Den fraktion av dosen som når systemkretsloppet

Skenbar distributionsvolym (V_d): Genomsnitt av läkemedlets grad i vävnad

Plasma clearance (C): Total eliminationsförmåga i lever och njurar

- **Clearance (om IV)** = infusionshastighet / plasma koncentration
- Clearance = infusionshastigheten (10 mg/ml) / jämnviktsplasmakoncentrationen (0.1 mg/ml)
- Jämnvikt nås efter 3.3 halveringstiderna

Njurens förmåga att filtrerar

GRF av givna markörer: Inulin (referens)

Skattad (eGFR) med kropegga: Kreatinin, Cystatin-C

Kohortstudie (RR)

Risk bland exponerade = 10/25 = 0.4

Risk bland oexponerade = 2/10 = 0.2

RelativRisk (RR) = 0.4/0.2 = 2.0

Fall-studie (OR)

Odds för Exponering bland fall = d1/d0 = 10/7 (Exp/Oexp - Fall)

Odds för Exponering bland kontroller = h1/h0 (15/30) (Exp/Oexp Kontroll)

(10/7)/(15/30) = 300 / 90 = 30/9 = 2.86

Blodgrupper

RBC har 100-tal olika antigen och man måste jämföra vid transfusion för förenlighet. Blodgrupper är ärftliga. Blodgrupperna har funktioner som jon-kanal, struktur, enzymer, skydd osv.

- **Genotyp:** Individens blodgruppsgener
- **Fenotyp:** Individens blodgruppsantigen

Blodgruppsantigen: Ärftlig struktur på Erytrocyter som inte alla har och ger upphov till antikroppar hos individer som saknar den.

Blodgruppsystem: Samling blodgruppsantigen som finns på samma molekyl och kodas av samma gen. SNP (Single Nucleotide Polymorphism) Är vanligaste mekanismen.

Blodgrupper är indelat i 30 olika system med 3 viktiga:

- ABO: Kolhydratbaserad (**A**; GalNAc, **B**: Gal, **O**: Saknar)
- Rh: Rhesus
- Positiv/Negativ

Profylax spruta kan ges 72h efter förlösning för att förhindra uppkomst av RhD-immunisering (ej ABO). Sprutan innehåller blodgruppsantikroppar.

Gula barn vid födsel kan vara orsakat av IgG som passerat moderkakan.

ABO Systemet (Kolhydrat)

Beroende på typ ger visst skydd mot aptogener, då de binder till detta för att ta sig in i cellen, ger flockimmunitet:

- Blodgrupp O skyddar mot Malaria då A/B används för rosetting
- Blodgrupp P1/P2 skyddar mot Parvovirus B19 som binder till P
- Blodgrupp skyddar mot vissa (P-Fimbrie) E. coli som binder dit
- Den som INTE är ABO-sekreteror är relativt skyddat mot Norovirus (vinterkräksjuka)

Man bildar antikroppar mot de antigen man saknar! Därför kliniskt viktigt att testa vid transfusioner.

Benmärgr transplantation behöver **INTE** tänka på ABO då immunsystem byts ut.

- **Hyperakut Rejektion:** Preformerade antikroppar mot framför allt ABO-antigen (IgM) och HLA 1 (IgG) aktiverar komplement och koagulation. Ger Trombotisering av kärl och ischemi inom 48h.
- **Akut Rejektion:** CD4+/8+ -celler, inducerade donatorspecifika antikroppar, leder till trombotisering och sviktande organfunktion inom 5 dagar till 3 månader.

	Antigen A	Antigen B	Antigens A + B	Neither A or B
Antigen (on RBC)				
Antibody (in plasma)				
Blood Type	Type A Cannot have B or AB blood Can have A or O blood	Type B Cannot have A or AB blood Can have B or O blood	Type AB Can have any type of blood Is the universal recipient	Type O Can only have O blood Is the universal donor

Tar man fel blir det hemolytisk transfusionsreaktioner som ger akut intravasculär hemolys:

1. Antikropp-antigen komplex på erytrocytan
2. Komplement binder till IgM på erytrocytan => hemolys
3. Frisättning av hemoglobin, stroma, enzymer
4. Koagulationssystemet löper amok och risk för letalt förlopp

Transplantation har det varit viktigt med ABO men numera klyver man bort antikroppar med Plasmaferes för att undvika hyperakut rejektion (HTR)

Rhesus (Rh) – Systemet (Protein)

Rh-blodgrupper bars av Rh proteiner i **Erytrocytmembranen**.

Fenotyp: RhD positiva (85%) och RhD negativa (15%).

RhD antigenet är mycket immunogent.

Klinsikt viktigt då det kan ge HTR, AIHA och HDN.

- **Transfusionreaktioner (HTR):** Om mottagare saknar blodgruppsantigen som givaren har. Bildas IgG => Går sönder och fagocyteras. Patient blir trött, gul och blodvärde stiger ej.
- **Autoimmun Hemolytisk anemi (AIHA)**
- **Hemolytisk sjukdom hos nyfödda (HDN):** Immunisering av antigen medför risk för hemolytisk sjukdom hos foster och nyfödda. Sker en Fetal till Maternal blödning kommer modern immuniseras och IgG passera moderkakan.

Anledning till HDN är att foster ärver blodgruppsantigen från fadern, och då bildas anti-D (Rhesus) och IgG (inte M) kan passera moderkakan.

- Det tar då sönder Retikuloendoteliska systemet och ger fostert förstörd mjälte och lever => Anemi.
- Ger bilirubin och kan inlagras i Basala Ganglier => Kernicterus
- Mäter IgG och RhD på barnet genom foster DNA i moderns blod eller genom doppler.
- Fostret får sola i UV ljus för att öka nedbryning

Modern som är RhD-neg med RhD-posv barn får Anti-D Ig-kroppar inom 72h (IgG bildas) för att undvika Hemolytisk sjukdom hos kommande barn. **Fostret** kan också drabbas av blodgruppsimmunisering genom att IgG från modern passerar placenta och träffar barnets blodkroppar (modern RhD+ och foster RhD-).

Transplantation

Feltransplantation av Rh => Extravaskulär hemolys

Feltransplantation av ABO => Intravaskulär hemolys

Arvet från föräldrar

- Föräldrarna kan ha genotyperna A/O resp. B/O och är hemizygot för RHD-allelen. Någon RhD-negativ allel finns inte då RhD-negativitet i majoriteten av alla fall orsakas av deletion av hela RHD-genen.
- RDH- är alltså en deletion av gen och inte en variation, är man RhD-neg saknar man.
- Ärver bara 1 blodgruppsgen per förälder, alltså får man från en AB förälder antingen A eller B. Från en AO förälder antingen A eller O.

Blood group inheritance by phenotype only				
Blood type	O	A	B	AB
O	O	O or A	O or B	A or B
A	O or A	O or A	O, A, B or AB	A, B or AB
B	O or B	O, A, B or AB	O or B	A, B or AB
AB	A or B	A, B or AB	A, B or AB	A, B or AB

RhD-neg blir man enbart om båda föräldrarna har RhD-neg, eftersom det är frånvaro av gen. D är den vittigaste och bestämmer positiv/negativ Rhesus genen (C och E är andra).

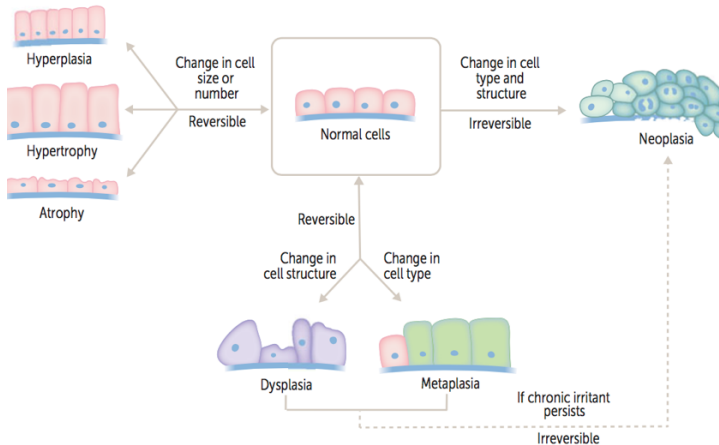
Rh factor	Possible genotypes	
Rh ⁺	Rh ⁺ /Rh ⁺ OR Rh ⁺ /Rh ⁻	
Rh ⁻	Rh ⁻ /Rh ⁻	

Parent 1 Rh allele	Parent 2 Rh allele	Child's phenotype
Rh ⁺	Rh ⁺	Rh ⁺
Rh ⁻	Rh ⁺	Rh ⁺
Rh ⁻	Rh ⁻	Rh ⁻

Cancer

Terminologi

- **Hyperplasi:** Ökning av antal celler
- **Hypertrofi:** Ökning av cellers storlek
- **Atrofi:** Minskad storlek på vävnad/organ pga minskat antal/storlek av celler. Som muskler minskar pga mindre användning.
- **Metaplasia:** Omprogrammering av stamceller, t.ex. körtel => skivepitel
- **Atypi:** Cellulär avvikelse från normala
- **Cancer in situ:** Höggradig dysplasi och inte cancer (rätt sida av basalmembran). Utgår från epitela-strukturer
- **Neoplasi:** Celler av abnormt utseende eller tillväxtmönster (beni/mali)
- **Benign:** Tumör utan invasiv/metastaser ofta långsammare tillväxt. Bibehållen celldifferentiering.
- **Malign:** Tumör som växer okontrollerat (Invasiv/Mestastaser)
- **"-oma",** benigna tumörer (utom undantag som Lymfoma)
- **"-sarcoma"** maligna tumörer
- **Carciniom:** Malign tumör i epitel. T.ex. Colonepitel => Adenocarcinom
- **Sarkom:** Malign tumör i mesenkymal vävnad (fibroblast, ben, fett, brosk...)
- **Stroma:** Vävnad runt tumören
- **Adenom:** Körtelursprung
- **Papillom:** Hud
- **Polyp:** Slemhinna



Malign eller benign tumör

- **Anaplasi / Differentiering:** Likhet med sina normala celler
- **Tillväxthastighet:** Maligna ofta snabbare
- **Invasion i lokal vävnad:** Hos maligna, kapsel runt benigna (ofta). Maligna har "fingrar" som stäcker sig ut i vävnad runt.
- **Metastaser:** Maligna sprider sig till andra delar av kroppen. Via blod eller lymfa.

Benign

- Liknar normal vävnad
- Oftast regelbundna
- Sällan nekros och blödning

Malign

- Skiljer sig från normal vävnad
- Lägre grad av differentiering
- Högre tillväxthastighet
- Oftast nekros och blödning
- Kan metastasera sig

Låg differentiering: Hur långt "specialiserad" den är från t.ex. stamceller. Hur långt ner i cellträdet den gått. Cancer är ospecifika mer stamcellslika.

"Sentinel Lymph Node" (portvakt) är första lymfnoden det fastnar i och tas bort i samband med tumör.

Lever och lunga dränerar stor del av blodet via, därför vanligast där.

Epidemiologi

Cancer som ärvs är ofta bilateral och uppkommer i tidigare ålder.

Man	Kvinna
Prostata	Brösten
Lungor	Lungor och bronker
Colon och rectum	Colon och rectum
Urinblåsa	Uterina, corpus

Germ-Line: Cancer-gener som ärvs redan som sperma/ägg, därför får alla celler den.

Somatisk: Är mutation som uppstår senare i livet och därför bara ett urval av cellerna.

- **Ålder:** Frekvens ökar med ålder, mest 55-75 och sjunker därefter då även befolkningsmängd minskar. Samlar på sig mutationer med åren.
- **Arv:** Arv av saknade supressorgener gör att man bara saknar en mutation, istället för 2 för att drabbas. RB, BRCA1/2.

BRCA1 är en gen som kodar för korrekt DNA-reparation.

Skador/Inflammation: Preneoplastic disorders ökar risk

Molekylära grunder för cancer

Vi har Onko- och supressorgener, proto-onkogener är de gener som kan bli onkogener om de överaktiveras. Onko-gener är gas och kräver bara 1 allel ändras. Supressorgener kräver att båda försvinner, då de är bromsar.

Supressorgener kan vara av två typer;

- **Governors:** Bromsar, som RB
- **Guardians:** Känner av skador och kan inducera apoptos (p53)

Cancergener

Onkogener: Gener som reglerar tillväxt och överlevnad

Supressorgener: Förhindrar okontrollerad tillväxt

DNA mismatch repair gener: Förhindrar mutationer av DNA

Genförändringar

- **Balanced Translocation:** En gen flyttar på sig och hamnar under en annan promotor som kan upp/ned-reglera den. Lymfoida mer utsatta då de normalt har en rekombination.
- **Deletion:** Borttagning av gen kan ta bort suppressorgen.
- **Gene Amplification:** Gen flyttar till ny kromosom eller bildar nya små kromosomer och överuttrycka. "Double Minutes".
- **Aneuploidy:** Bildande av ojämnt (ej delbart med 23) kromosomer

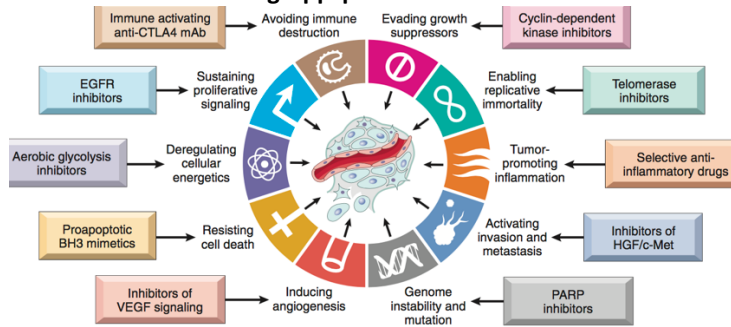
miRNA: Kan styra hur mycket ett protein ska kodas.

Epigenetiska ändringar kan vara reversibla och är istället för mutationer då posttranslationella eller vid histonerna där metyleringar kan påverka genuttryck.

Cancers "naturliga urval" återspeglas i cancer genom **Kärnpleomorfism**

Cancer – Hallmarks

Hallmarks och deras angreppspunkter



1. Tillväxtsignaler, blir självförsörjande

- Signal med tillväxtfaktor binder till receptor på celltan
- Begränsad aktivering sker och aktiverar protein på insidan av cellen.
- Signalering sker genom cytosol till kärnan via kaskad av signalmolekyler
- Regulatorer aktiveras och påverkar DNA transkription
- Cellen går in i celledelning

Förändringar som ökar detta;

- Skicka ut som de själv stimuleras av (t.ex. TGF- α , PDGF).
- Signalera med stroman som skickar ut tillväxtfaktor
- Skapa fler receptorer
- Skapa receptorer som inte behöver tillväxtfaktor för att signalera

RAS (Signalprotein): Bild nedan.

- Normalt aktiveras RAS kort stund och sedan hydrolyseras/inaktiveras igen.
- Förstärks av GAP protein som är broms. Vanlig mutation hos RAS vägen, då hydrolysering inte fungerar.

ABL (Signalprotein):

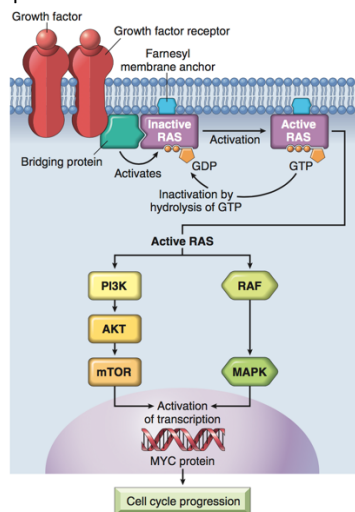
- Proto-onkogen som kan translokeras till kromosom 22 och då hamna ihop med BCR gen.
- BRC-ABL bildar hybrid-protein som då är ett självaktiverande Kinas och aktiverar då RAS-vägen.

MYC (Transkriptionsfaktor): Onogen och nukleär transkriptionsfaktor.

- Styr transkription av CDK och CDKI.
- Ställer om till glykolys (Warburg effekt)

Cykliner och Cyklinkinaser cellfaser styrs av CDKer CDKI.

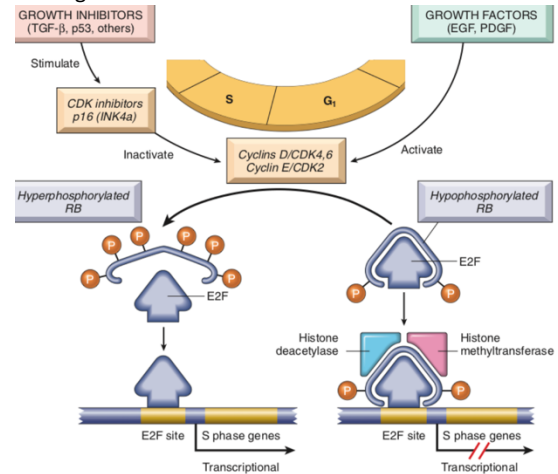
- Finns flera typer och behöver på olika delar av cellcykel
- RB är protein som CDK fosforylerar och driver $G1 \Rightarrow S$
- CDKI (p16, 21...) är skydd och stopp känner av skador på kromosomer. Kontroll vid $G1 \Rightarrow S$ och $G2 \Rightarrow M$
- Vid för stor skada kommer cell gå i apoptos eller icke rep-läge. Primärt genom p53 mekanismer.



2. Okänslig mot tillväxt-inhibering

RB-genen: Chef över cellcykel: Krävs att båda går sönder (two hits), man kan ärva dålig allel. Spärr för $G1 \Rightarrow S$ övergång. Reagerar på tillväxtfaktor.

- Virus (HPV t.ex.) kan binda med E7 till RB och inaktivera det.
- RB blockerar E2F familjen (transkriptionsfaktorer) på DNA som styr Cyklin E produktionen som behövs för S fas.
- Tillväxtfaktorer (EGF, PDGF) eller hämmare (TGF- β , p53) som (in)aktiverar Cyklin D/E produktion och lyfter RB från E2F
- Cellen kan gå vidare till S-fas

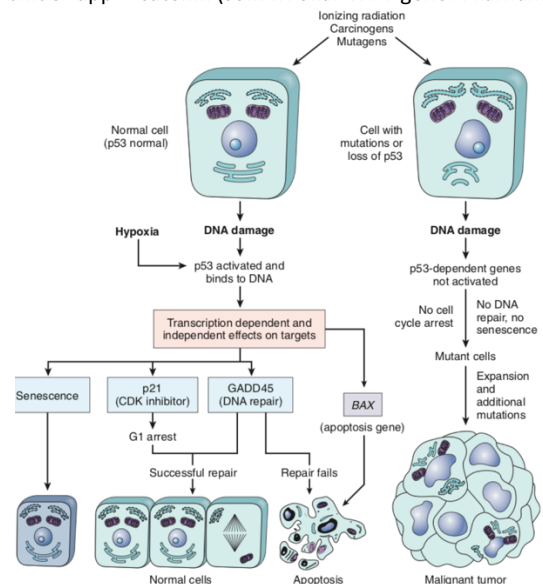


P53: Guardian of the genome: Supressorgen som känner av skador på DNA (inre kontrollmekanism) och kan få cellen i apoptos. Gör så cellen kan reparera skador innan övergång från $G1 \Rightarrow S$.

- Låg halveringstid bundet till MDM2, vid skada tar protein som ATM och frigör P53 från MDM2 och då ökar halveringstid (aktiverar)
- Cell-cykel arrest:** Sent i $G1$ genom transkription av CDKI p21 som inhiberar cyklin-CDK och fosforylering av RB. Lyckas reparation kommer p53 uppreglera MDM2 $\Rightarrow$ p53 minskar $\Rightarrow$ replikation.
- Permanent cellcykel-arrest:** Troligen globala kromatin-förändringar
- Apoptos:** Genom BAX och PUMPA. P53 aktiverar vissa miRNA som styr mängden av pro-liferationsgener (Cukliner och anti-apoptotiska gener BCL2).

TGF β (Transforming Growth Factor beta). Receptorer på cellytan ökar CDKI och hindrar tillväxt. Minskar MYC; CDK2, CDK4, Cyklin A/E.

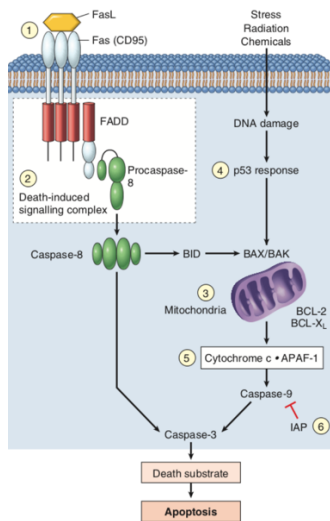
Kontaktinhibering: Celler intillvarandra inhiberar tillväxt genom E-Cadherin binder upp B-catenin (som fri ökar WNT gener i kärnan.)



3. Undvika celldöd

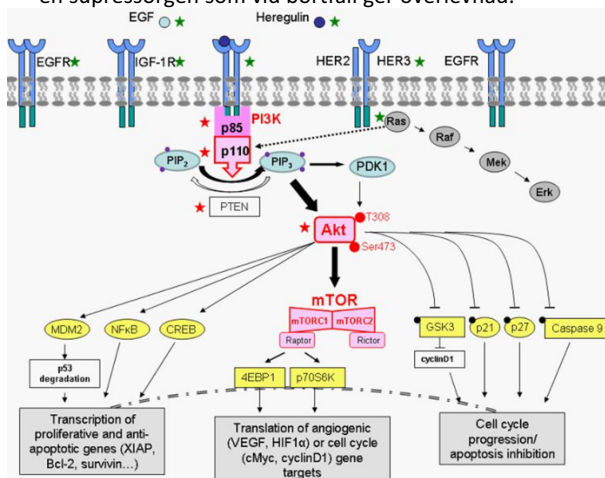
Apoptos genom Extrinsic (T-cell) eller Intrinsic (Stress, skada eller låg överlevnadssignal).

- **Extrinsic:** TNF-receptor (Fas) binder FasL (CD95L). Aktiverar adaptorprotein FADD => Caspase-8 => Caspase-3 + BAX/BAK
- **Intrinsic:** p53 => BAX/BAK => BAX/BAK blir porer i mitokondrie => Cytochrom-C läcker ut => aktiverar Caspase-9 => Caspase-3 => Celldöd (Apoptos)



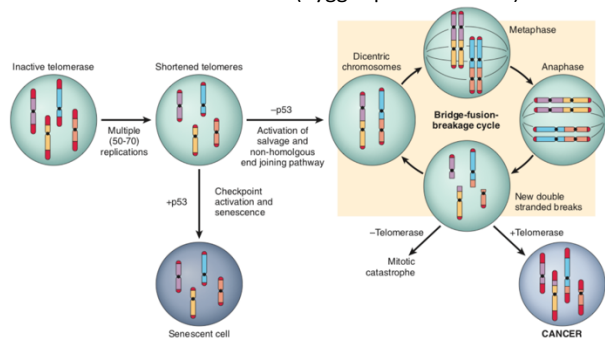
Överlevnadssignal ges även via EGF (PI3) /HER(RAS)

- EGF (Tyrosinkinasreceptor) eller RAS => PI3
- PI3 kinas ger bindning av PIP3
- AKT fosforyleras och är det som ger överlevnadssignal via BAD, FOXO, CREB, NFkB och uppreglera MDM2 (hämma p53)
- PTEN bryter ner PIP3 så överlevnadssignal upphör och är därför en supressorgen som vid bortfall ger överlevnad.



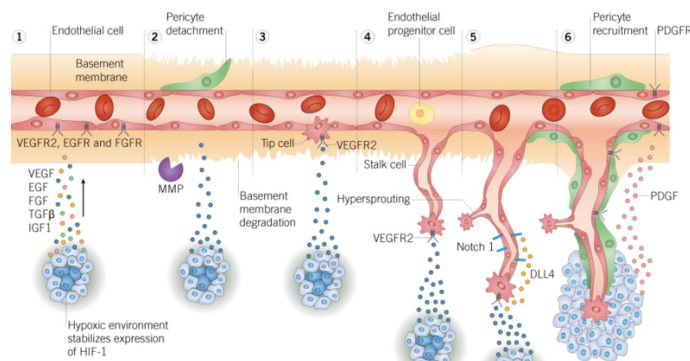
4. Ändlös celldelning

- Teleomererna i slutet av kromosomer tar slut då lite försvinner varje celldelning, kommer räknas som dsDNA break.
- P53 och RB upptäcker det och hindrar fortsatt celldelning.
- Försvar för cellen är att koppla samman två kromosomers ändrar.
- Cancer återaktivera Telemeras (bygger på teleomerer)



5. Utveckling av Angiogenes (Kärlbildning)

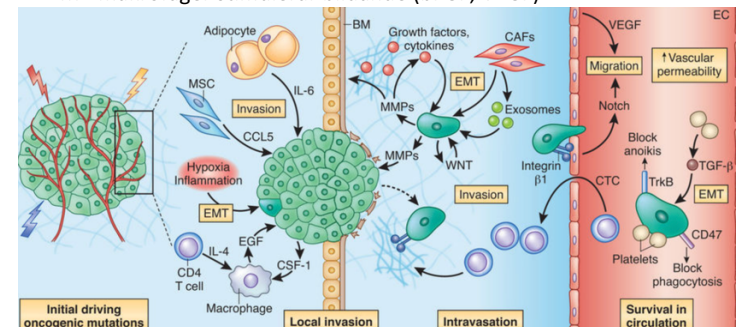
- Tumörer kan växa 1–2 mm utan nya kärl.
- Ökad kärlväxt ger näring/syre och möjlig metastasering
- VEGF ökar medan TSP-1 Minskar mängd. P53 ökar TSP-1
- Klyvning av ECM protein (t.ex. Kollagen) ger en inhibering: Angiostatin, Endostatin, Vasculostatin
- Syrebrist stimulerar VEGF genom HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor), en syrekänslig transkriptionsfaktor. Normalt skapas HIF-1 och förstörs av VHL (Von Hippel-Lindau Protein), men vid syre kan inte VHL förstöra HIF-1. VHL är alltså en supressorgen.



6. Invasion och metastasering

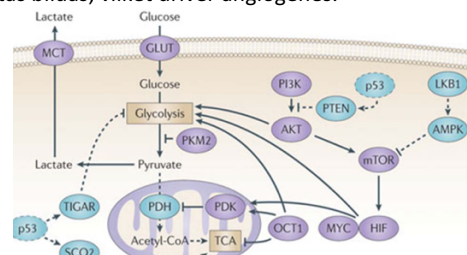
Invadera ECM och basalmembran och sedan ta sig in på nytt ställe.

1. Förlust av cellkoppling: E-cadherin
 2. Nedbrytning av basalmembran och bindväv genom tumör/stroma utsöndrar MMP (Metalloproteinaser, MMP, MM) och Cathepsiner.
 3. Vid ECM klyvning bildas angiogenetiska signalsubstanter
 4. Cellen lämnar ECM med Integriner.
 5. Tumören vandrar genom tillväxtfaktorer och ECM-klyvda substanser verkar kemotaktiskt
- Emboiler i blod kan bind till RBC och hamnar vid första kapillärbädd (Lever/Lunga) där adhesionsmolekyler liknar dess tropism.
 - Kemokiner kan locka tumör till sig beroende på deras receptorer
 - Vi lymfa går till portvakt (Sentinel Lymph node) först (oftast). Denna tas alltid bort.
 - Cellerna har låga E-cadherin och höga N-cadherin
 - Saknar cellpolaritet, till skillnad från vanliga.
 - M2 makrofager stimulerar bildande (bFGF, VEGF)



7. Ändrad metabolism – Warburg effekten

- **Glykolysen** (oxidativ) ökar medan mitokondrien minskar.
- **GLUT-1** uppregleras så mer glukos tas in. **MCT** släpper ut mer laktat
- Fördel då mer kolskelett bildas att nyttja till byggstenar istället för "förbränning" i mitokondrie.
- Ökningen kan vara mer än 100 faldig och mäts via F-fluorodeoxyglukos och PET-scan för att se var cancer i kroppen finns.
- Onko och supressor-gener driver påverkar glykolys (p53, PTEN, AKT).
- Mer laktas bildas, vilket driver angiogenes.



8. Undvika immunförsvaret

Tumörceller kan börja uttrycka antigen de normalt inte gör;

- **Tumör-specifika:** Som bara finns i tumörer
- **Tumör-associerade:** Uppreglerade hos tumör och vissa andra celler HER/NEU ökar vi bröstcancer (viss typ). Därför kan man behandla med antikroppar och immunförsvaret reagerar.

Anti-tumör-mekanismer

- **B-celler** skapa antikroppar (oklart om det är effektivt)
- **T-celler** dödar genom MHC-1, CD8+ => Apoptos
- **NK-Celler:** Känner avsaknaden av MHC-1 via KIR (Killer immunoglobulin-Like receptors). NKG2D och MICA ska även mötas, MICA kan blockas.
- **Makrofager:** Aktiveras av NK/T-celler via INF- γ

Tumör undviker immunförsvaret genom

- **Selektiv tillväxt:** Subkloner som upptäcks sorteras bort (survival of the fittest)
- **Minskad MHC-1:** Kan fortfarande upptäckas av NK men mindre T-cell
- **TGF- β** från tumör är immundämpande.
- **FasL** (ligand) produktion tvingar immunceller i apoptos.
- **Antigen-maskning:** Producera tjockt glycocalyx som sialic-acid hindrar kontakt med immunceller.
- **Nedreglering av co-stimulatorer** som krävs för T-cells svar

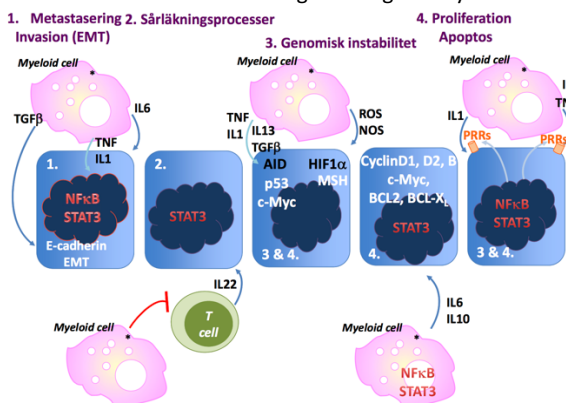
9. Genetisk instabilitet

- **Mismatch repair:** Felaktiga baspar byts ut
- **Nucleotid excision repair (NER):** Byter ut flera baspar istället för 1
- **Recombination repair:** double strand reparation kan ske genom nyttja syster-kromatid.
- Inflammation ger ROS och NOS => Skadligt => Mutationer
- **IL-10** hämmar DNA reparation. **TGF- β** kan ge instabilitet
- **Celler i kronisk inflammation** utvecklar lättare cancer.
- Vid ärftlig cancer är det genetisk instabilitet som orsakar starten av cancer medan "sporadisk cancer" börjar med tillväxtligand och sedan DNA skada.

10. Tumörfrämjande inflammation

Inflammation kan kopplas till tumör men även skapa malignitet.

- Vid skada försöker kroppen reparera och utsöndra tillväxtfaktorer som påverkar celldelning
- Neutrofiler utsöndrar ROS / NOS som kan skada DNA => Mutationer
- Benmärg producerar immunceller som förbereder miljön för bildning av metastas-tumör (Pre Metastatic Niche)
- COX-2 hämmare verkar ha viss cancer-hämnande effekt.
- Mikrobiellt och aktivering av PAMP aktiverar Nf κ B/STAT, som ger p50/p65 och proinflammatoriska cytokiner. Annan (p50/p50) kan ge anti-inflammatoriskt.
- STAT3 ger angiogenes och immunsuppression via IL-10
- IL-6 aktiverar STAT men även IL-10
- Nf κ B och STAT leder till makrofag-bildning som syns i tumörer



Stadier och gradering

Makrobedömning: Utbredning, fibros, blödning, nekros, förkalkning.

Mikroskopi: Arkitektur, cytologi, immunhistokemi, FISH, SISH

Molekylära analyser: Mutationsanalyser.

TNM:

T1-4 beskriver hur storleken på den primäre tumören.

N0-3 indikerar hur progressiv inblandning av lymfnoden, antal noder.

M0-1 beskriver om det blivit metastaser eller ej

Inflammation och cancer

Nf κ B: Både promotor och supressor-gen;

Antiapoptos (BCL-X/FLIP), Proliferation (ClyklinD, cMYC), Immunförsvaret (Cytokiner, Adhesion, COX2)

STAT3: Cytokiner/Tillväxtfaktorer inducerar STAT3 men det omvända kan även sker. (IL-10-, IL-6, IL-22, INF- α/β).

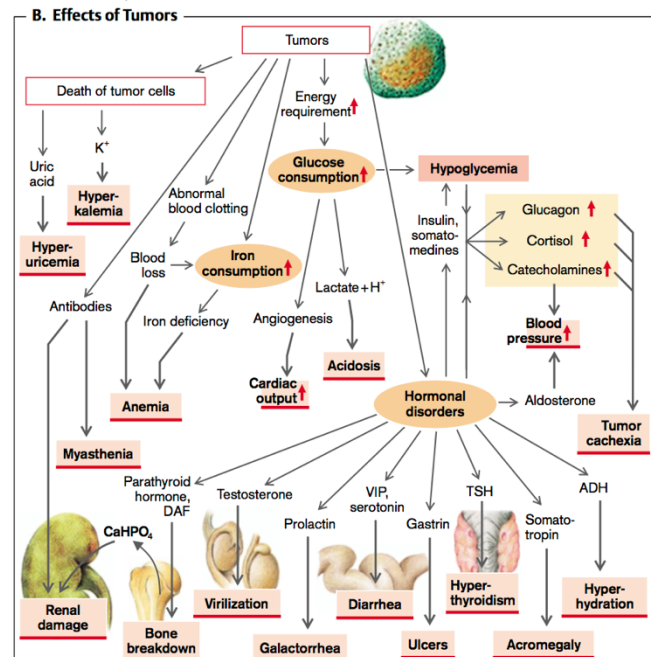
Invasion (MMP, Vimentin), Angiogenes (VEGF, bEGF, HGF) Apoptos och proliferation (Cyclin D, Fas, Hsp).

- **Metastasering (EMT)** Epithelial Mesenchymal Transition. Tappar epitel och får mesenchymala egenskaper, MET när det är omvänt.
- **Sårhäkning** Makrofager städar upp och utsöndrar ROS och tillväxtfaktorer (TGF, EGF, PDGF) och angiogenes (VEGF)
- **Genomisk instabilitet:** ROS/NOS skadar DNA, AID (Activation Induced Deaminase) inducera mutation i t.ex. p53. IL-10 hämmar DNA reparation
- **Proliferation och apoptos** Tillväxtsignaler utsöndras vid reparation

Tumörs effekt på kroppen

Paraneoplastisk syndrom är vanligt hos 10-15% och förekommer tidigt.

- **Hypercalemi:** Beror på att tumör producerar PTHrP (Parathyroidea-related protein). TGF- α produceras också, vilket aktiverar osteoclaster och vitamin D och därför nedbrytning av ben.
- **Cushings Syndrom:** Produktion av ACTH eller ACTH-like-polyptider av cancer-cellerna, som sker pga ökad mängd ADH av tumören.
- **Hyperkoagulation:** Leder till venösa proppar och icke-bakteriell endocardit.
- **Autoimmunitet:** Guillan Barre syndrom
- **Nedsatt immunförsvaret**
- **Kamexi:** Viktnedgång som beror på cytokiner och hög metabolism. IL-1, IL-6, INF- γ , TNF- α

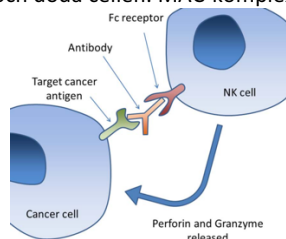


Bröstcancer

- BRCA genen är riskfaktor
- Färre graviditeter och tidigare Menarche (menstruation) – Hormonnivåerna som svänger.
- Man tar bort portvakt och undersöker axiller vid upptäkt.
- HER2/ErbB2 (tyrokinad receptor) ofta amplifierad vid bröstcancer, kan upptäckas med FISH märkning. Kan behandlas med monoklonala antikroppar (Trastuzumab)
- Östrogen (ER) och progesteron är riskfaktor
- Med St gallen metoden kan man avgöra typ och behandling.
- Är det trippelnegativ cancer är det dålig prognos då bara cytostatika går att använda då antikroppsbehandling inte går.
- Luminal A och B har Östrogen och Progesteronreceptor
- Luminal B är mer aggressiv och mer utspridd konstiga former, där A är mer fast och ihop, lättast att behandla då med.
- Normalt reparerar BRCA genen PTEN men slutar vid mutation. PTEN leder då till: Undvika apoptos, angiogenes, celltillväxt, metastasering.

Blandat

- Typiska Oncogener: MYC, WNT, Ras
- Man dör av för lite röda blodkroppar (anemi) eller proppar som är systemiska. Vissa organ kan kollapsa och kakexi är vanligt.
- Antikroppsbehandling med ADCC aktiverar NK-celler att släppa ut granula och döda cellen. MAC-komplexen osäker funktion.



- "Seed and soil" – hypotesen är att cancer bara kan metastasera sig på ställen med gynnsam miljö.
- BCR-ABL är en hybrid-protein som är en kinas-receptor som är aktiverad hela tiden. Pga flytt av gen.

MYC

Aktiveras av (bland annat) B-cadherin och aktiverar E2F och ger proliferation.

Genförändringar

- **Translokation:** Flytt av gen kan ske till annan promotor som är mer/mindre aktiv.
- **Deletioner:** Borttagning av gener
- **Amplifiering:** Förstärkning och kan göra proto-onkogener till onkogener. Kan vara dubbling i kromosomer eller bilda extra kromosomer (double minutes)
- **MicroRNA** kan styra hur mycket ett protein ska tillverkas

Onkogener	Suppressorgener
Gain of function	Loss of function
Ena allelen muterad	Båda alleler muterade
Ingen mutation överförs ärftligt	Mutation kan överföras ärftligt (ena allelen)
Inte associerade med ärftliga cancersyndrom	Ofta associerade med ärftliga cancersyndrom (autosomt dominant ärftlighetsgång)

Cytostatika

Cytostatika angriper delande celler, därför kommer spermier och vita blodkroppar att drabbas. Därför får man immunbrist.

- **Agenter som reagera med macromolekyler (DNA)**
 - **Alkylating agenter:** krosslänkar DNA genom Nitrogen mustard, väldigt reaktivt. Ingen replication.
 - **Cisplatin analoger** stör DNA replikering och dödar därför snabbt delande celler genom krosslänkning G-G. Positivt laddare och binder till DNA.
- **Antimetaboliter** - Anaologer till viktiga ämnen i kroppen, som nukleotider som då kan hämma t.ex enzymer. MTX är exempel som hindrar folsyrasyntes => ingen replikation. 5-FU likar Uracil och hämmar enzymer.
- **Topoisomeras-hämmare:** Hindrar uppvindande av DNA trådar. Finns som verkar på ena eller båda DNA strängarna. => ingen replikation
- **Micro-tubuli-interagerande agenter:** Vinca Alkaloider binder till mikrotubuli och stör ihopsättning. Taxaner gör att den inte kan brytas ner, stabiliserar. Detta försvårar celldelning med mitotisk spole (centrosome)
- **Specifika behandling** som östrogenantagonister vid bröstcancer. Prostatacancer kan ges GnRH för att minska testosteron (desentiisering)

Vanligaste cancer

1. Prostata
2. Bröst
3. Skivepitel i huden
4. Tjocktrams
5. Lungcancer

Tumör transformation

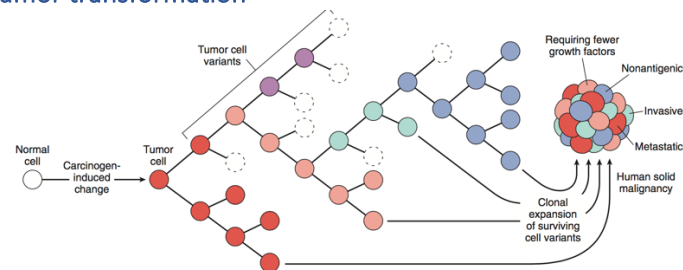
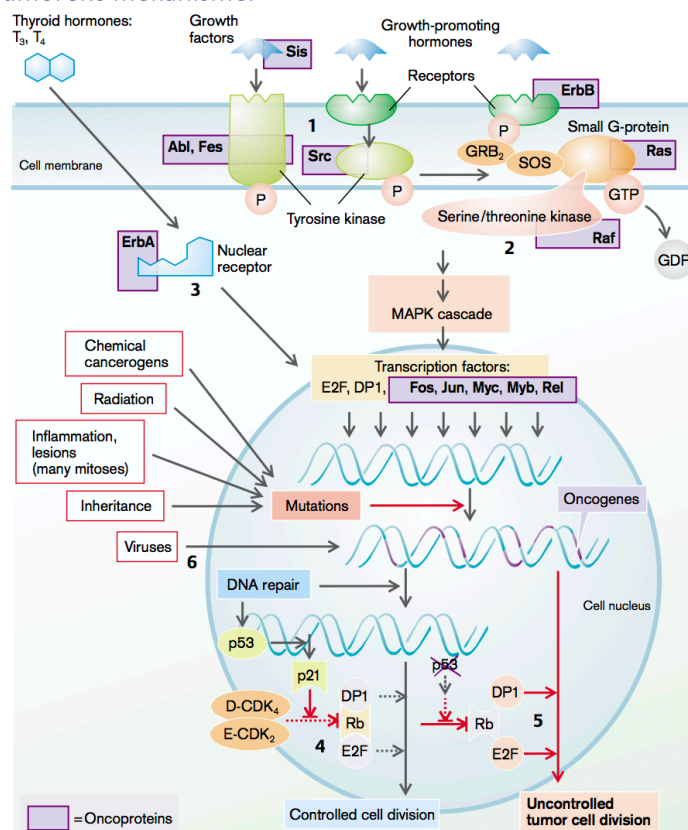
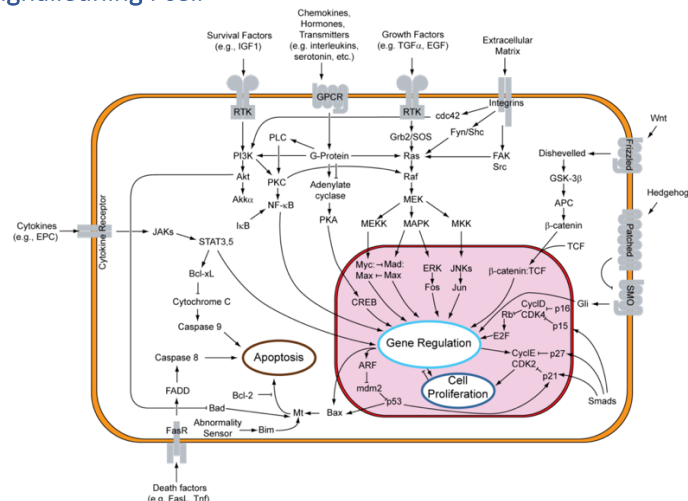


Figure 5-17 Tumor progression and generation of heterogeneity. New subclones arise from the descendants of the original transformed cell by multiple mutations. With progression, the tumor mass becomes enriched for variants that are more adept at evading host defenses and are likely to be more aggressive.

Tumörens mekanismer



Signalledning i cell



Leukemi och Lymfom

Hematopoesen – Blodbildning

Utgår från Multipotenta hematopoetiska stamceller som stimuleras av SCF (stamcells faktor) av stromat runt omkring.

- **Erytropoesen:** Röda blodkroppar
- **Granulopoesen:** Vita blodkroppar
 - **Neutropoesen** dominerar bland kärnförande celler.
- **Trombocytopoesen:** Blodplättar

Hematopoetiska stamceller kan rekonstituera hematopoes efter transplantation och genomgår asymmetrisk celledelning.

Benmärgssuppression

Sker när för mycket celler bildas i benmärg och man dör oftast i infektioner eller blödningar.

- Anemi (erytroyter) = trötthet
- Neutropeni = infektionsbenägenhet
- Trombocytopeni = blödningar

Klassifikationer

Leukemi vs Lymfom; Leukemi är neoplasier från benmärg. Lymfom börjar som diskreta vävnadsmassor i lymfoida organ. Båda kan sprida sig till ena eller andra, cellsprung bestämmer typ.

Myeloisk vs Lymfatisk – Fenotyp: Genom flödescytometri mäter man antigener (CD) och typ av celler de då är. Lymfatiska sidan är det B/T-celler (Leukemier eller Lymfom) medan Myeloida har man bara Leukemier.

Akut (Högmalign) vs Kronisk (Lågmalign - Idolent): Kroniska har långsamt insjuknande, ibland utan symptom. Ökad överlevnad (undvika apoptos).

Utvecklas ofta till akuta med tiden. Cellerna blir i princip mogna.

Akuta har oftast snabbt insjuknande (timmar till dagar) och ökad proliferation, cellernas differentiering är blockerad.

- **Lågmaligna** har ofta långsamt förlopp och blir med tiden akut och är i regel obotliga. Hög differentiering av cellerna.
- **Högmaligna** kan ha stormande förlopp och vissa man botas. Lägre differentiering av cellerna. Kraftig benmärgssuppression.

Aggressiva: DLBCL, Hodgkins, Burkitt, Lymfoblast

Indolenta: KLL, Follikulärt Lymfom (A)

Molekylära mekanismer

Translokationer: Rekombination av IgH-lokus och TCR- locus vid B/T-mognad utgör dubbelsträngsbrott som riskerar repareras fel.

AID enzymet är det som byter baser som då kräver reparation. Denna är inblandad i somatisk hypermutation (öka inbindning till antigen) och Class Switch hos B-celler. Somatisk rekombination är VDJ.

Fusiongener är när en felaktig reparation är att två kromosomer har bytat delar med varandra. Då kan två gener hamna vid varandra och överproduceras;

- **BRC-ABL**, t(9;22) Philadelphia kromosomen som leder till Tyrosinkinas som kontinuerligt ger proliferation.
- **PML-RARA** där PML hindrar RARA att fungera och då slutar celler att differentiera.

Mutationer sker ofta i en viss ordning

- Class 3: Ändrar epigenetiska egenskaper
- Class 2: Blockerar differentiering
- Class 1: Driver proliferation

Cytostatika slår ofta mot prolifererade, varpå de inte dödar ursprungs-subtyperna.

Kemoterapi

Man använde en cocktail med läkemedel för att ta död på cancer;

Läkemedel som används;

- **Kortikosteroider;** Ger apoptos/celcykelarrest hos lymfoida celler.
- **Asparaginas:** Hydrolyser av L-Asparagin, vilket lymfoblaster inte kan producera själv och är beroende av extracellulärt.
- **Vinkristin:** Hindrar ihopsättning av mikrotubuli och då mitos (mitotisk spole inte kan bildas)
- **Antracykliner:** Hämmar DNA/RNA syntes genom interkalering i DNA-molekyl. Sakdar DNA genom påverkar topoisomeras 2.
- **Cyklofosamid:** Alkylerade metaboliter binder och blockerar DNA-replikation
- **Cytarabin:** Antimetabolit. Kompetitiv inbindning av DNA-polymeras och inkoperas i DNA. Hämmar DNA replikation och reparation.
- **Metotrexat:** Antimetabolit, folsyreantagonist. Hämmar dihydrofolsyreproduktas och därför minskar Purinsyntes och DNA-syntes.

Lymfom

Delas i Hodgkins och Non-Hodgkins där skillnaden är att Hodgkins har neoplastiska Reed-Sternberg jätteceller. Non-Hodgkins kräver ytterligare specifiering.

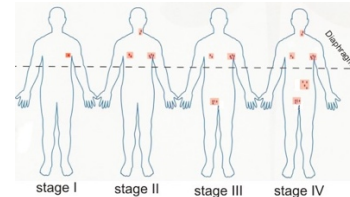
Hodgkin Lymphoma	Non-Hodgkin Lymphoma
More often localized to a single axial group of nodes (cervical, mediastinal, para-aortic)	More frequent involvement of multiple peripheral nodes
Orderly spread by contiguity	Noncontiguous spread
Mesenteric nodes and Waldeyer ring rarely involved	Mesenteric nodes and Waldeyer ring commonly involved
Extranodal involvement uncommon	Extranodal involvement common

WHO delar in det i 3 kategorier baserat på hänsyn, morfologi, genotyp och kliniska egenskaper;

- B-Cells tumörer (Prekursor/perifer) – Pre = ALL
- T och NK-cells tumörer (prekursor/perifer)
- Hodgkins lymfom

Ann Arbor indelning

- **Stadium 1:** en lymfkörtelstation
- **Stadium 2:** mer än 1 lymfa på samma sida av diafragma
- **Stadium 3:** mer än 1 lymfa och båda sidor av diafragma
- **Stadium 4:** Utbredd med t.ex. benmärg/lever



Akut Lymphoblastisk Leukemi (ALL)

- Expansion av Lymfatiska blaster i benmärg (mer än 20%)
- **Främst hos unga (80% av alla leukemier) och top vid 4 år.** T-Cell är vanligare hos män 15–20 år. Därför mer vanligt ung och män.
- Finns pre-B-ALL, T-ALL och Burkitt

Mutation i transkriptionsfaktorer ger stopp i differentiering,

- B-ALL: BCR-ABL t(9;22) **Philadelphia** kromosom. Ett tyrosinkinas som ger tillväxt. Annars t(12;21) TEL1-AML1 eller t(4;11)
- T-ALL associeras med NUP214-ABL som liknar BCR-ABL. Ofta T-cells-receptor med transkriptionsfaktorer som TAL1.

Blaster ackumuleras och trycket bort normala Hematopoetiska celler.

Symptom: Allmän (feber, vikttnedgång, svettningar) och söker akut för hög feber och luftvägsinfektion.

- **Abrupt start,** ofta inom 3 månader från start av symptom
- **Benmärgs-suppression:** Anemi (erytopenia), feber (infektioner), blödningar (trombocytopenia)
- **Småta och ömhet i ben:** Suppression och infiltration av subperitoneum
- **Storleksökningar** av lyfa, lever, mjälte pga spridning av celler. **Mer i ALL än AML.**
- **CNS påverkan;** huvudvärk, kräkningar, kranialnervspåverkan. **Mer hos barn och i ALL än AML**

Diagnostik

- Blodprov visar ofta Anemi och Trombocytopeni, leukocyntalet kan variera.
- Högtproliferativ och därför hittas Laktatdehydrogenas (LD) och Urat förhöjt.
- Över 20% blaster i benmärg.
- **TdT** är enzym som bara finns hos preB/preT-celler och kan skilja ALL mot AML.
- **Immunofenotypning** används för att skilja mot AML.
- **MYC translokation,** vanligast t(8;14) hittar hos flesta med Burkitt.

Prognos

Bättre som barn och beror ofta på att man saknar mutationer som MLL t(4;11) och BCR-ABL t(9;22) då. Höga nivåer leukocyter vid diagnos är dåligt tecken.

- Förekomst av t(9;22) eller t(4;11) brukar innebära stamcellstransplantation (SCT) i primärbehandling.

Behandling SCT och Kemoterapi kan användas.

Specialbehandlingar vid Philadelphia är Tyrosinkinasinhibitorer och vid remission SCT. Inte Autolog SCT.

Tumörlös-Syndrom (TLS)

När cancerceller ansamlas och lyserar utsöndras Kalium, fosfat, Kalcium och urat. Dessa kan ge; Njursvikt, kramper och hjärtarytmier.

Kronisk Lymphoblastisk Leukemi (KLL) – Mogna B-Lymfocyter

- Neoplasm av **mogna B-celler** och vanligaste Lekuemin.
- Karaktäriseras av små lymfocyter med ordinär morfologi och möjlig förstörade lymfor/mjälte.
- Patienter ofta symptomfria vid diagnos, upptäcks av blodprov, benmärgsanalys behövs inte.
- Överlevnad viktigare än proliferation här, därför höjda **BCL2** (hindra apoptos) Uppreglering kan bero på förlust av miRNA.
- B-cells-funktioner sänks (ej tumör) och tolerans försämras, skickar ut antikroppar mot röda blodkroppar => Anemi, Thrombocytopeni och Neutropeni.
- Drabbar vanligen de som är 65 år+

Patogenes

- Ofta liknande genetiska mönster med CDR3 hypervariable del.
- T-celler ökar men deras andel minskar, därför får de svårt att hitta fram till antigen och att döda (för trångt).

Genetik

- Mogna B-celler som uttrycket; CD19, CD20, CD23 och tumörer CD5.
- CD5 är viktig då den bara vanligen uttrycks vid KLL/SLI och Mantel Cell.
- Vanlig deletion av 13q14, alltså miRNA som har invers korrelation till BCL2 och DLEU7, som hämmar NFkB.
- Sämst överlevnad om man har deletion i p53 genen.

Symptom

- Ofta asymtomatiskt med; Dålig kondition, viktninskning, anorexia
- Förstörade lymfnoder (Lymphadenopati) och Lever/Mjälte (Hepatosplenomegaly) förekommer vanligen.
- Hypogammaglobulinemia utvecklas vanligen sent.

Dödsorsak är ofta immunlogiska komplikationer, sekundärt till cancer. Vanligen kan man leva mer än 10 år, men risk för övergång till akut finns.

Behandling: Det går inte att bota (utom allogen SCT som medför risker). Man följer därför patient istället för att behandla.

- Anti-CD20 Rituximad (FCR) och andra specifika kan användas.

Diagnostik: Flödescytometri immuntypning av perifert blod viktigast

Mantel Cells lymfom

Består av mogna B-celler i mantel-zonen i lymffolliklar, uppstår främst vid 50 år+. Främst benmärgen som är inblandad.

Genetiskt

- Nästan alla har t(11;14) translokation som slår ihop Cyklin D1 med IgH. Cyklin D1 är cell-cykel reglerare och ger okontrollerad tillväxt.
- Uttrycker ofta: IgM, IgD, CD19/CD20 och CD5
- Skiljs från KLL genom proliferations-center och Cyklin D1 protein

Symptom

Personer ofta trötta och svullna lymfkörtlar. Generell inblädning av mjälte, benmärg, lever och GI. Medianöverlevnad 3–5 år.

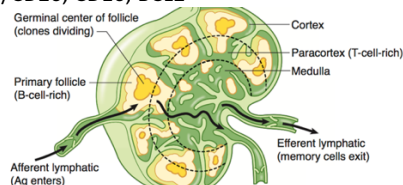
Follikulärt Lymfom

Utgår ifrån mogna B-celler, bildas runt folliklar och är lågmalign. Man ser lång överlevnad men svårt att bota. Centrocyt-stadium i Germinalcentrum

- Tumören liknar tillväxt av vanliga B-celler
- Överuttrycker t(14;18), BCL2 som hämmar apoptos genom fusion av BCL2 (B-Cells Lymphoma Protein) och IgH.
- Stillsam kronisk, botas ej och man går på regelbundna kontroller
- CD20 antikropps-behandling vid symptom
- Kan transformeras till DLBCL (10%) (Diffust storcelligt B-cells lymfom)
- Drabbar ofta folk över 50 år med Medianöverlevnad på 9 år.
- Först symptom; Lymfadenopati som inte gör ont.

Genetik

Uttrycket; CD19/CD20, CD10, BCL2



Diffust Storcelligt B-cells lymfom (DLBCL)

Är av aktiv B-cellstyp och inte germinalcell.

- Då KLL övergår till DLBCL kallas det **Richtertransformation**
- Cellerna är 3–4 gånger större än vilande lymfocyter

Genetik

- Uttrycker; CD19/CD20
- Många har IgM och/eller IgG sedan ibland CD10 och BCL6 t(3;14)
- Mutation eller förändring på BCL6
- 30% kommer från Follikulär Lymfom och har då t(14;18) BCL2 med sig

Subkategorier

- EBV-associerad DLBCL; uppstår ofta ihop med Aids eller annan immunsuppression (som ålder). Kan återgå om immun återställs.
- Herpesvirus (HHV8) är associerad med primär effusion lymfom

Kliniskt

- Kan uppstå överallt och Hjärna / GI är vanligt.
- Till skillnad från andra mer idolenta är inblanding av Lever, Mjälte och Benmärg inte vanligt.
- Utan behandling är denna aggressiv med dödlig utgång.
- Behandling med kemoterapi och anti-CD20 ger remission hos 80%

Burkitt Lymphoma

Mycket aggressiv från mogna B-celler som ofta startar extranodalt. Endemiskt i Afrika och sporadiskt på andra platser.

- Starkt kopplat till translokation av MYC t(8;14) med IgH, men finns varianter. Resultat blir överdrivet MYC.
- Tumörceller ofta infekterade med EBV

Morfologi

- Högt proliferation och apoptos är karaktäristiskt. Ofta makrofager runt sig för att rensa upp och bildar "stjärn"-mönster

Genetik

- Uttrycket; CD19/CD20 samt CD10, BCL6 (germinalcenter-markörer)

Kliniskt

- Främst barn och unga vuxna drabbas
- Måste skiljas från ALL då de kräver olika behandlingar.
- Är en av mest aggressiva men kan ofta behandlas helt med kemoterapi

Multipel Myelom – Plasmacellssjukdom – Antikroppar

Utsöndring av immunoglobulinerg, kompletta eller delvisa (lätta kedjor) som går att upptäcka i Serum. Drabbar plasmaceller.

- Vanlig medianålder runt 70 år
- Involverar benmärg och vanligen lytiska förändringar av skelett
- Utsöndrar 2 delar, normalt båda. Testas för att påvisa sjukdom.
 - **M-protein**; IgG och IgA vanligast => Blod
 - Lätta kedjor (**Bence Jones** protein) => Urin
- Proliferation stöds ofta av IL-6 från stroma (Fibroblaster/Makrofager)
- Nedbrytning av ben stimuleras av Myeloma-cellernas IL-1B, TNF och IL-6. => Stimulerar RANK-Ligand som gör att osteoclaster differentierar.

Genetiskt

- Vanlig translokation för IgH
- Cyklin D dysregulation är vanlig
- Senare kan MYC translokation också inträffa

Kliniskt

- Immunsuppression då normala plasmaceller störs
- Ofta höjda antikropps-nivåer (M-proteinet), samtidigt som funktionella minskat.
- Njurproblem vanliga då Bence-Jones fastnar i njure; Hypercalcaemi och dehydrering.

Morfologi

- Skelettskador i t.ex. rygg, femur, skalle osv pga osteoclaster Skador börjar ofta kortikalt och ger frakturer, håligheter 1–4 cm diameter.
- Oftast har man 30% plasmaceller i benmärg, liknar vanliga
- Njurens epitel intill Bence Jones proteiner blir ofta nekrotiskt

Kliniskt

- Smärta i skelett pga frakturer
- Hypercalcaemi pga reabsorption av skelett och ger neurologiska problem som förvirring och utmattnings
- Anemi då cellerna tar över i benmärgen
- Frekventa infektioner av S.Aureus, S.Pneumoniae, E.Coli pga sänkt humoralt immunsvär
- Nedsatt njurfunktion pga Bence-Jones
- Ökad viskositet av blodet pga M-Protein

Hodgkins Lymfom

Karaktäriseras av jätte-cell "**Reed Sternberg cell**" ser ut som ugglas ögon. Uppstår i lymfnod och sprider sig stegvis anatomiskt i följd. Ursprung av B-celler från germinalcenter.

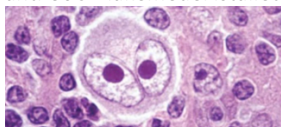
- Tumören består främst av reaktiva lymfocyter, makrofager och stromaceller
- Incidenstoppar vid 20 och 60 års ålder.

Genetik

Uttrycker ofta; CD15, CD30 och misslyckas visa CD45 (vanlig hos leukocyty)

Klinsikt

- Ofta förstörad lymfnod utan smärta som första symptom (precis som NHL), varpå biopsi skiljer dem åt.
- Svårt med fin nålspunktion då antalet är lågt och celler ovanliga.
- Delas in i stadier (tidigare bild) beroende på antal lymfnoder och sidor av diafragma involverade.
- Alla behandlas med kemoterapi och bra utgång med, där typ 1-2 har 5 års överlevnad närmare 100%.
- Försöker utveckla anti-30CD läkemedel istället för kemoterapi/strål



Vuxen T-cells lymfom - HTLV

Neoplasm hos CD4+ T-celler som orsakas av retrovirus HTLV-1. Mest endemiskt i Japan och Västra Afrika, men sporadiskt annars.

- Lymfoid malignitet som också kan demyelinisera nerver och påverka CNS
- Förknippas med; Hudskador, Stora lymfnoder mjälte och lever, Hypercalcemi
- Ofta väldigt aggressiv och svara dåligt på behandling. 8 år medianöverlevnad.

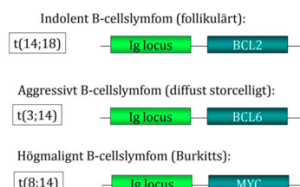
Genetik

- Uttrycker; CD4, CD25 (IL-2 receptor)

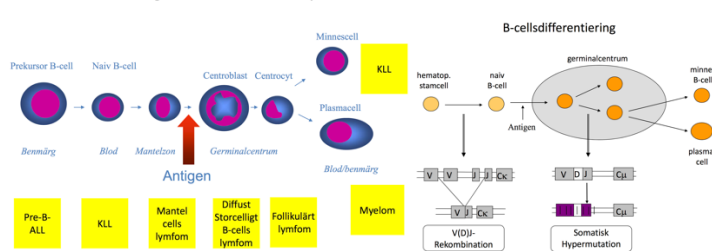
Perifer T-cells Lymfom

Generellt aggressiva och svara dåligt på terpi. Detta är funktionella T-celler och symptom som tumör-driven inflammation även vid lite tumör.

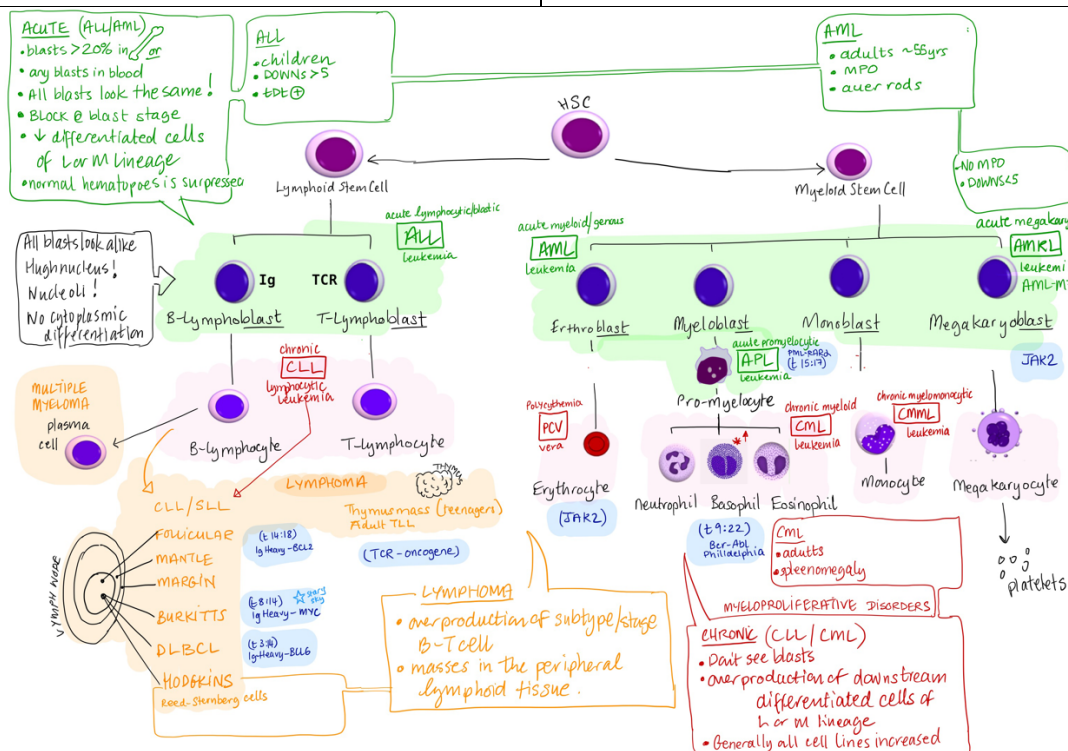
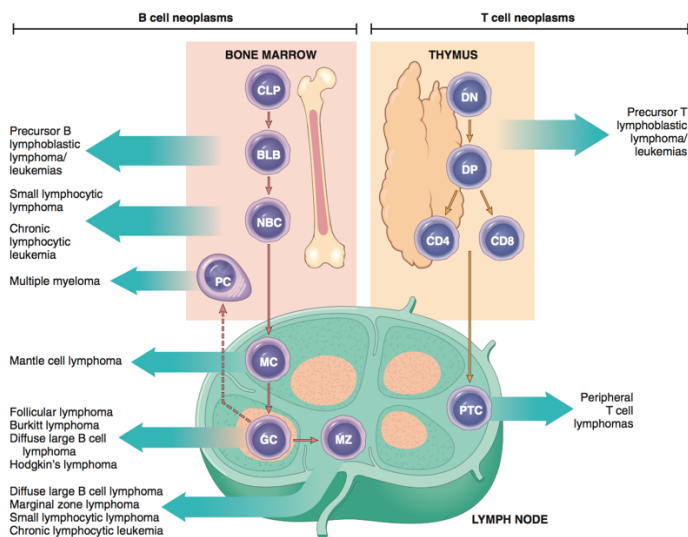
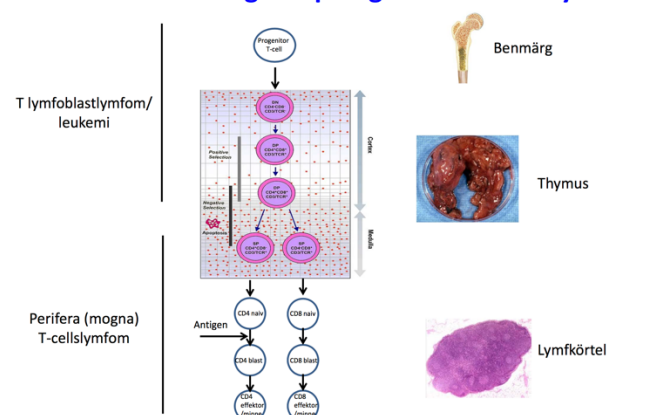
Genetik: CD3



B-cellens utveckling och motsvarande lymfom



T-cellsdifferentiering och patogenes av T-cellslymfom



Myeloid neoplasm - Övriga

Från hematopoetiska cellerna och ger klonal proliferation och ersätter normala celler i benmärgen. 3 undergrupper där alla utvecklas från tidiga multipotenta progenitor-celler. Där de 2 sista brukar utvecklas till AML.

- Akut Myeloid Leukemi (AML)
- Myelodysplastisk syndrom
- Myeloproliferativ sjukdom

Genetik: MPO –positiva vid test (Myeloperoxidase) enzym som finns främst i granulocyter.

Myelodysplastisk syndrom (MDS)

Stora delar av benmärg ersätts av klonal av transformerad multipotent stamcell som har kvar förmåga att differentiera till; RBC, Granulocyt och blodplättar. Dessa är dock oordnade och ineffektiva.

- Benmärgen blir hypercellulär
- Perfierat blod kan visa cytopenia (minskad mängd mogna blodceller)
- Delande Klonal cell drar gärna på sig mutationer => AML

Patogener

- Vanligt med förlust eller tillkomst av hela kromosomer/fragment. Som Monosomy 5/7, Deletion eller Trisomi 8

Behandling

Dåligt svar och 40% utvecklar AML. Medianöverlevnad 9–29 månader.

Akut Myeloid Leukemi (AML)

Celler blockerade i tidigt stadium och blaster ackumuleras i benmärg (cirkulerar perifert med).

- Aggressiv som trycker undan normal hematopoies och ersätter benmärgen.

Symptom

- Trötthet - Anemi
- Onormala blödningar - Thrombocytopeni
- Infektioner – **Neutropeni**
- **Mindre uttalade** Splenomegaly och Lymphadenopati än ALL.

Patogener

- Vanligast mutation i transkriptionsfaktor för celldifferentiering.
- Speciellt vanligt är t(15;17) translokation med fusion av RARA (Retinoic Acid Receptor A) och PML.
- Andra; t(8;12) och inv(16)
- FLT3 (Tyrosinkinas-receptor) hjälper cellerna att differentiera
- FLT3 blockering skulle kunna motverka effekten av **”Internal Tandem Duplications” (FLT3-ITD)**, då det uppvisas vid spontanaktivitet hos AML. Vanligaste mutationen.

Behandling vid Akut Promyelocytleukemi

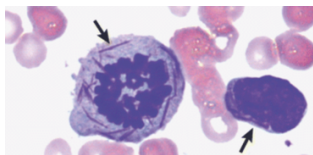
- ATRA – A-vitamin analog som övervinner spärren och utvecklar cellerna till Neutrofiler. Detta är bra val eftersom neutrofiler lever ca 6h och därför dödar tumören.
- Arsenik är ett salt som bryter ner RARA-PML-fusionsproteinet
- Dessa två ihop botar 80% av patienterna.

Morfologi

Definition 20% blaster av promyelocyter i benmärg. Dessa har ofta Auer Rods (fuserade lysosomer), vilket är specifika för dessa och kan leda till ökad koaguleringsförmåga.

Genetik

- Uttrycker; CD13, CD14, CD15, CD64, eller CD117 (cKIT)
- CD33 uttrycks av pluripotenta stamceller men behålls av myeloida progenitor celler.



Kronisk Myeloproliferativa sjukdomar

Celler utvecklas och differentierar men uttrycker ökad/felreglerad tillväxt. Ger därför ökad mängd i perifert blod och extramedullär hematopoies.

- Ökad mängd celler hamnar i mjälte, lever, lymfnod och ger Hepatosplenomegaly.
- Tyrosinkinas-receptorer som aktiveras är gemensamt för tillväxten, vanligast BCR-ABL och JAK2.
- Alla kan omvandlas till akut leukemi eller ”spent phase” av benmärg. Där fibros bildas och man får anemi, trombocytopeni och splenomegaly
- Finns 4 olika typer

1. Kronisk Myelogenous Leukemia (KML) – BCR-ABL (Phila..)

Associerad med BCR-ABL t(9;22), **Philadelphia** kromosom. Förändringen startar hos hematopoetisk stamcell.

- Mängden leukocyter ökar kraftigt och benmärg hypercellulär.
- Mjältens röda pulpa liknar benmärg pga kraftig hematopoies som uppstår även där => Kan ge lättare infarkter där
- KML har långsamt förlopp och medianöverlevnad 3 år.
- Vanligaste i gruppen Myeloproliferativa sjukdomar.

Symptom Trötthet, svaghet, vikttnedgång, smärta i buk (splenomegali)

Diagnos BCR-ABL via PCR

Behandling med Tyrosinkinashämmare som då kan ge fullt tillfrisknande. **Glivec** hämmar BCR-ABL som kodas av t(9;22).

2. Polycytemia Vera – Höga RBC Lågt EPO – JAK2

Ökad proliferation av Erytoid, Granulocytisk och Megakaryocytiska delar.

- Koppals främst till ökad nivå röda blodkroppar och samtidigt låga nivåer av EPO (viktig för att skilja från andra sjukdomar)
- Muterad JAK2 (tyrosinkinas) nedströms EPO-receptorn (bland annat) som gör att EPO inte behövs för utmognad.
- **EPO i serum sänks eftersom RBC mängden ökat av sig själv.**
- Ökad viskositet i blodet som ger; Blödningar, trombos och infarkter.
- Medianöverlevnad 10 år genom tappar kroppen på blod.
- **Leder senare till ”spent phase” där benmärgen är i fibros och att hematopoiesen flyttar till mjälten, varpå den växer.**

3. Primär Myelofibros – Tidig Spent Phase – JAK2

Snabb flytt till ”spent phase” och hematopoies flyttar till lever, mjälte och lymfnoder => förstöring av dem.

- Hematopoiesen i dessa organ är otillräckliga => anemi och trombocytopeni => trötthet, nattsveptningar och vikttnedgång.
- Fibrosen uppstår pga Megakaryocyter som utsöndrar tillväxtfaktor TGF- β
- JAK2-mutationen vanlig (50%) – Behandla med inhibitor (Ruxolitinib)
- RBC har ofta ovanligt utseende (tår-dropp formad). Benmärg hypo-cellulär och mjälte markant förstörd.

Medianöverlevnad 5 år med konstant risk för proppar.



Essentiell Trombocytos (ET) – JAK2

- Ökad mängd trombocyter och megakaryocyter i benmärg
- 50% JAK 2 mutation
- Risk för trombos och blödningar
- ASA och trombocytsänkande behandling (cytostatika, interferon, P32)

Stamcellstransplantation

- **Allogen** donation är när en HLA-identisk donator, som syskon ger stamceller.
- **Syngen** innebär att man tar från tvilling med samma genotyp
- **Autlog** är när man tar och sparar benmärg från personen själv som återinförs.

Allogen kan användas för fler sjukdomstillstånd, då det tas benmärg från frisk donator. Detta kan även hjälpa till att bekämpa eventuell kvarvarande tumör. Vävnadstypning är förutsättning.

Man delar upp det i 3 delar;

Konditionering: Slå ut befintliga immunförsvar och tumör

Transplantation: Föra över de nya stamcellerna

Prevention av graft-versus-hostsjukdom (GvH): undvika att det nya immunförsvaret angriper nya värden.

Hämta stamceller från donator

Förr fick man borrar sig in i benmärgen och suga ut stora mängder vätska för att få med stamcellerna. Numera kan man behandla värden med G-CSF injektion, som lockar ut stamceller i blodbanan. Detta möjliggör att man kan hämta upp dem genom aferesteknik från blodet. Fördel med denna nyare teknik är att man slipper söva donatorn och alla instick i crista illiaca.

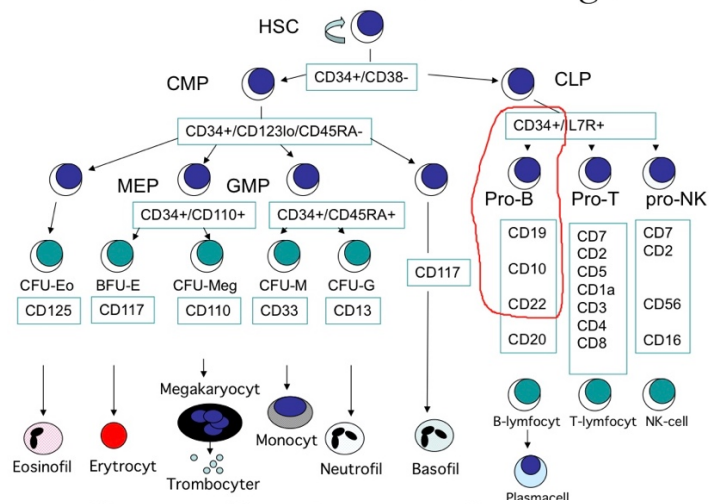
Graft vs Host (GvH)

Undvika att T-celler från SCT attackerar nya värden som orsakas av immunpotenta T-celler som följer med. Viktig vid Allogen transplantation.

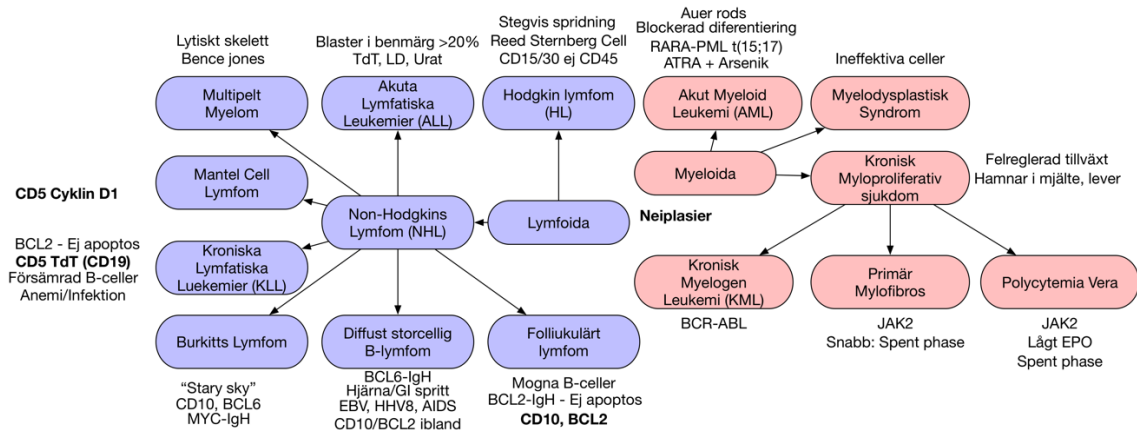
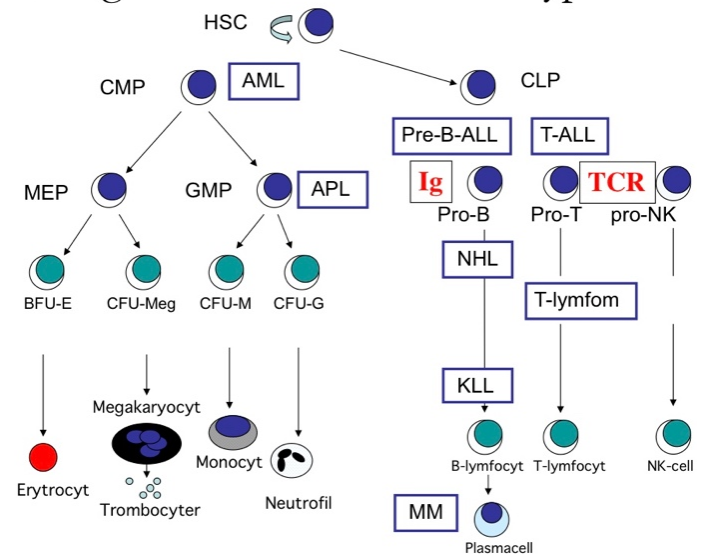
Graft vs Leukemia (GvL)

När det nya immunförsvaret kan angripa de kvarvarande tumörcellerna.

Normaldistribution av CD-antigen



Maligna cellers immunofenotyp



Anemi

Kompensation vid långsamt förlopp

Kapaciteten för hur mycket O₂ som kan bäras kan kompenseras genom:

- Öka mängden plasma volym
- Öka CO - Cardiac Output
- Andningsfrekvens
- Mängden 2,3-BPG (släpper syre lättare bundet till Hb)

Ökad omsättning

Ökad förstörelse av RBC (hemolytisk anemi) är associerat med Hyperbilirubinemia, gulst och pigmenterade gallstenar, vilket alla beror på ökad omsättning av Hb.

Långvarig infektion ger anemi pga inflammatoriska cytokiner.

Ineffektiv hematopoies

När celler dör för tidigt kopplas det till ökad mängd järn-absorption och kan leda till överdriven järnhalt (sekundär hemochromatosis). Detta kan skada endokrina organ och hjärtat.

Blandat

- Haptoglobin tar bort löst hemoglobin då det är toxiskt
- Med normala WBC och trombocyter är det osannolikt med problem i benmärgen.

Röda blodkroppar

- Behöver Na/K pumpen för att inte sprängas.
- Behöver NADH för att kunna reducera methemoglobin som ständigt bildas från Fe³⁺ => Fe²⁺
- Saknar ER, Golgi och mitokondrier och kan därför inte själv använda syre till metabolism.
- Får energi genom att bryta ner glukos till laktat och tas hand om i levern => Cori cykel
- Åldern bestäms av hur länge enzymer klarar sig, då de inte kan skapas på nytt.
- Fosfatidylserin börjar läcka ut på utsidan och Na/K pumpen slutar fungera och cellen sväller. Där tas den främst hand om av mjälten.
- De celler som ska överleva ska ta sig in i mjältens sinusoider och de som inte klarar det bryts ner. Blodet har diffunderat ut i vävnad.

Blodvärden

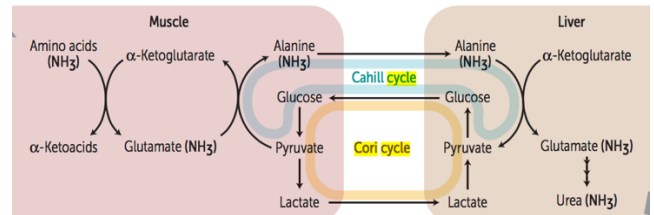
- **Mean Cell Volume (MCV):** Genomsnittlig volym per RBC
- **Mean cell hemoglobin (MCH):** Genomsnittlig massa hemoglobin per cell
- **Mean cell hemoglobin concentration (MCHC):** Genomsnittliga mängden hemoglobin i en given volym av packade RBC.
- **Red cell distribution width (RDW):** Variationen hos RBC storlek
- **Järn:** Serumnivå, bindning kapacitet, Transferrin mättnad och koncentration (Hjälper skilja mellan orsak av järnbrist, kronisk sjukdom och thalassemia)
- **Bilirubin:** Plasmanivåer okonjugerat, haptoglobin, lactat dehydrogenas (onormala vid Hemolytisk anemi)
- **Folat och B12 koncentrationer** (som är låga vid Megaloblastisk anemi)
- **Hemoglobin electrophoresis** (upptäcka onormala hemoglobin)
- **Coombs Test:** Testar för antikroppar och komplementfaktorer på RBC

Hb-typer

Normal i en hemoglobin-molekyl finns det 4 subenheter. Normal fördelning är;

- HbA (α₂β₂) 96%
- HbA₂ (α₂δ₂) 3%
- HbF (fetal, α₂γ₂) 1%

Cori-cycle



Sekundär anemi

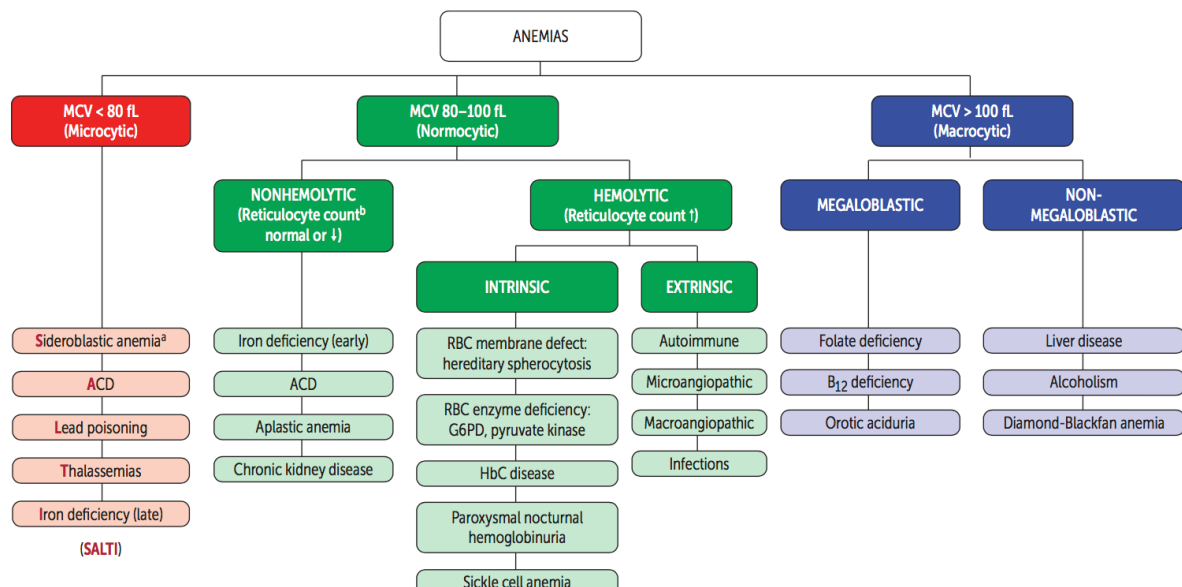
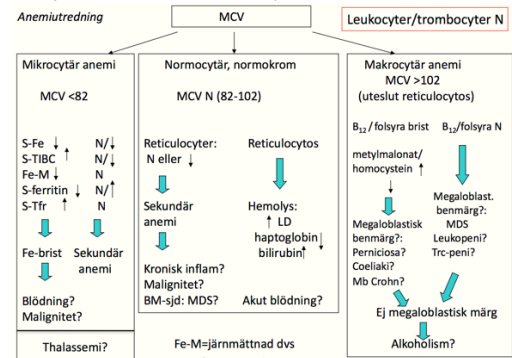
Är anemi till följd av kronisk sjukdom, som cancer eller njursvikt.

Olika orsaker till sekundär anemi

- **Njurinsufficiens:** Defekt EPO-produktion, vanligaste orsak till lågt EPO
- **Hypothyreos:** Sänkt metabolism och minskat syrebehov
- **Malign hypogonadism:** Sänkt androgenproduktion ger sänkt EPO
- **Kronisk alkoholism:** Vanligen makrocytär anemi orsakad av folatbrist, men även den toxiska effekten av alkohol på benmärg.
- **Malignitet:** Leukemi, lymfom, cancer

Anemiutredning

- **Historisk erythropoesen:** Senaste 4 mån: Hb, Erythrocyter, MCV, MCH.
- **Retikulocyterna:** Vill man veta just nu mäter dessa nykomlingar.
- **Haptoglobin** binder till fritt hemoglobin och vid hemolytisk sjunker denna.
- **Retikulocyter-MCH** är typisk vid järnbrist men ses även vid thalassemi.
- För att ha riktig järnbrist ska man ha lågt Hepcidin.
- TNF-α och IL-1 hindrar EPO produktion
- Ferritin stiger i plasma vid inflammation
- **Mäta Hemolys, Haptoglobin** (från lever och binder fria Hb) **LD** (Laktatdehydrogenas, ökad är tecken på sönderfall).
- **Vid hemolys** ökar LD, Minskar Haptoglobin och ökar Bilirubin



Anemi

Järnbrist anemi

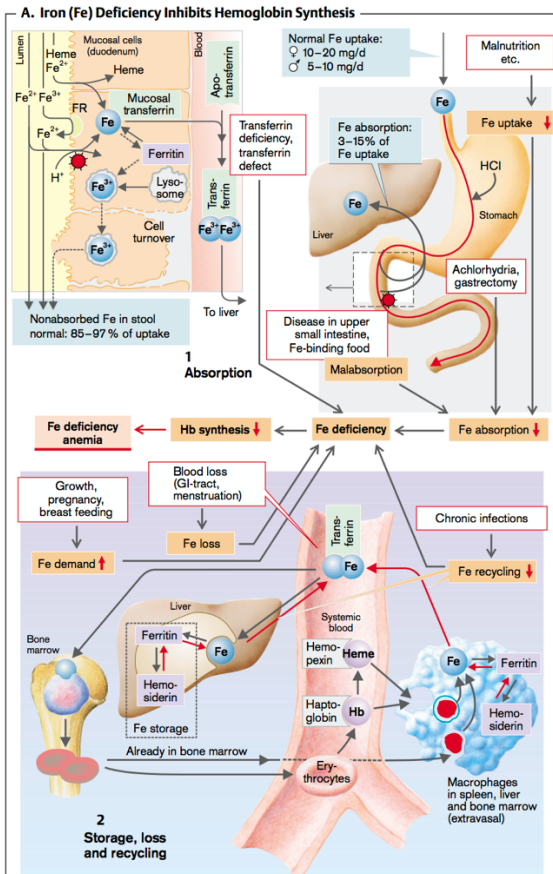
- 80% av kroppens järn ligger funktionellt i Hb
- Lagras till Hemosiderin och Ferretin bundet i lever, mjälte och benmärg. S-Ferretin är därför bra mått på förrådet.
- Transferrin transporterar järn i blodet, normalt 33% mättat
- Järnupptaget regleras men kroppen kan inte göra sig av med, det som försvinner är via endotel. Duodenum styr därför mängden med Hepcidin som reglerare (mer Hepcidin, mindre upptag).
- Transporteras ut till blodet genom Ferroportin 1 (hämmas av Hepcidin)
- Kroppen förlorar dagligen 20umol (<0.1%) av totalt järninnehåll

Patogenes – Orsaker

- Ökad förlust genom blödningar (cancer, mens, hemorroider, magsår)
- Lågt intag av biotillgängligt järn, normalt intag räcker ej vid gravid
- Glutenintolerant eller minskad absorption

Kliniskt

- Oftast mildt och asymtomatiskt.
- Symptom: Svag, trött, blek, naglar. **PICA**, en neurologisk åkomma där man vill äta icke-mat som jord och sand.
- Röd tunga (även vid B12 brist)
- Microcytiska, Hypochroma** eller med minskad **Reticolocytt**-mängd.
- Lågt S-Transferrin och Lågt S-Ferretin.**
- S-TIBC** (Total Iron Binding Capacity): Främst transferrin, ökar vid brist



Sekundär anemi – Anemi av kronisk sjukdom

Orsakas av systemiska inflammationer och hämmar erythropoes

Patogenes

- Orsakas ofta av höga nivåer av Hepcidin som blockerar järnupptag genom att hämma Ferroportin. Hämmas även frisättning från depåer.
- Ökad Hepcidin pga inflammation och IL-6. Minska bakteriers tillgång på järn. Akutfas-reaktioner
- Inflammation minskar EPO produktion i njure, som ger färre RBC.
- Saknas EPO eller det finns inflammation (FasL, TRAIL, TNF-a) går Erythrocyten i tidigt stadium in i apoptos.

Kliniskt

- Ofta som järnbrist => Lågt järn pga högt Hepcidin
- Ökad S-Ferretin och järnlagring
- EPO + järn förbättrar men man vill ta bort orsaken
- Hepcidin kan mätas för att skilja sekundär (högt) och järnbrist (lågt)

Hemolytisk anemi

Hemolytisk anemi gör att RBC dör snabbare än sina 120 dagar.

- Intrinsic** (medfödda/ärfliga) Defekter i cellen som:
Defekt i membran/Enzymer/Hemoglobinapati (sickle cell)
HbC sjukdom, Sickle Cell, G6PD/Pyrovatkinas brist
- Extrinsic** (förvärvade): Immun (antikropp) och ej immun
Autoimmunitet, Micro/Macro-angiopatier, Infektioner

Karaktäristiskt

- Minskad livslängd för RBC
- Kompensatorisk ökning av Erythropoes => Mer **Reticolocyter i perifert blod** och Erythroid Hyperplasi i benmärg. Extra medullära (lever, mjälte, lymfa) kan öka produktion vid gröve anemi.
- Ansamling av produkter från nedbrutet RBC (järn) => "iron overload"

Allmänt

- Blodkropparna kan gå sönder extravaskulärt (makrofagar) eller intravaskulärt (stress i kärl, kemiklaier). Intravaskulär kan leda till => **Hemoglobinemia, Hemoglobinuria och Hemosideriuria**
- Ombildning av hemheme till bilirubin kan ge okonjugerat hyperbilirubinemia (gulsot)
- Heptaglobin binder till frigjort hemoglobin och binds upp helt vid hemolys.
- Höga nivåer av Laktat Dehydrogenas (**LD**) är annan konsekvens, bryter ner laktat till Pyruvat.
- Deformerade RBC kommer ha svårt att ta sig in i mjältens sinus och därför lyseras (extravaskulärt).

Hereditary Spherocytosis – Hemolytisk – Membrandefekt

- Deformering (intrinsic, ärftlig) som gör cellerna sfäriska och därför inte formbara.
- Tas lättare upp i mjälte och återvinns pga sin sfäriska form
- Autosomal dominant sjukdom, recessiv (värre) version finns

Patogenes

- Förändringar i membran-skelettet under lipidlagret.
- Specrin, Actin som binder till membran genom Ankyrin, Band 4.2, Band 3 (membranprotein). Band 4.1 till Glycophorin (membranprotein)
- Mutation ofta på Ankyrin, Band 3 eller spektrin som ger försvagad vertikal interaktion mellan membran och skelett.
- Membranet hålls inte kvar och knoppas av => RBC blir mindre och tvingas bli sfärisk. Förhållande volym/yta minskar

Morfologi

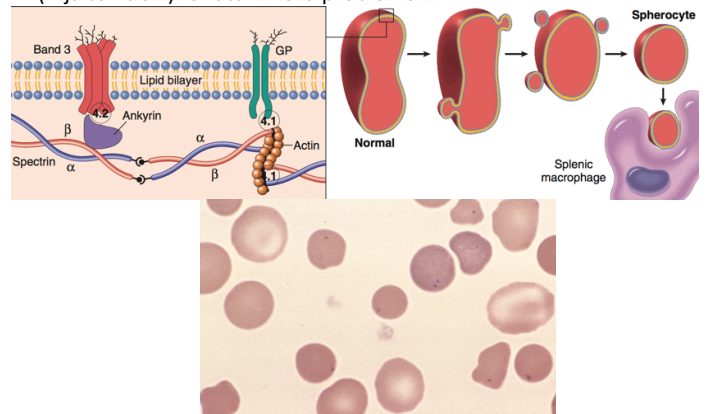
- Mörkröda och saknar central blek del i blodsmet
- Förstorad mjälte vanlig och utmärkande. Gallsten risk vid hemolys

Kliniskt

Anemia (varierar kraftigt), Splenomegali, Gulsot

Diagnostik

- Osmos-test**, dessa har ökad osmotisk känslighet, testat i saltvatten
- Aplastisk kris** kan uppstå när Paravirus B19 infekterar benmärgen reticulocyter. Pga kort livslängd är produktion viktig.
- Man kan operera bort delar av kroppen där sfärocyterna lätt fastnar (mjälten t.ex.) för att minska problemen.



Sickle cell anemi

Här har det skett **mutation på Beta-globin genen** så det skapas **HbS**

- I **HbS** är **Valine** utbytt mot **Glutaminsyra** i B-eneheten
- **Homozygot** har alla HbA => HbS ger anemi. => **HbSS**
- **Heterozygot** har ungefär hälften utbytta och ger endast symptom vid syrebrist (hög höjd t.ex.) **HbAS**

Patogenes

- Det är bara vid **deoxynering** (utan syre) som cellerna intar Sicklet-formen. Vid oxynering återfår de sin form (i början). När för många cykler har gjort kommer Sicklet-formen bestå.
- Vid deoxynering förändras formen => Ca^{2+} strömmar in => K^{+} och Vatten flödar ut => Skadar membranet.
- **Beta**-förändringen har gjort att de klippar ihop när de inte har syre. HbS molekyler binder till andra HbS molekyler.
- HbAS är Sicklet Cell Trait. Man har sjukdomen men märker inte av den förrän vid syrebrist.
- **HbC** gör att man får mildare version av Sicklet Cell (HbSC)
- **HbF** Interagerar bara lite med HbS och därför märks Sicklet Cell först efter ca 6 månader när HbF minskat.
- Intracellulär koncentration HbS bestämmer hur allvarlig sjukdomen är. Har man därför α -Thalassemi samtidigt får man mildare, då den minskar mängden Hb.
- Transporttiden mikrovaskulär viktigt. Normalt är tiden av Deoxy-HbS för liten för att bilda Sicklet-formen. Men i vissa delar är cirkulationen sämre och då bildas det där (mjälte, benmärg).

Inflammation är orsak som sänker flödet och ger ond cirkel av mer Sicklet-celler bildas där.

- Ökade proliferationen ger ben-reabsorption och kan ge sekundära nya ben bildas. Främst skall och käk: "**Crewcut**"
- Hos barn blir det splenomegali som ger syrebrist/infarkt/skador och mjätan blir oanvändbar och fibrös => **Autosplenectomy**.
- Minskar allvarligheten för Malaria Falciparum.

Konsekvenser av Sicklet Cell

- **Kortare livstid för RBC**, de lever 20 dagar med Sicklet cell
- **Mikrovaskulär förstörelse**: Dessa fastnar och ger skada/smärta
- **Hemolys** => Heme => okonjugerat bilirubin => Ikterus + gallsten

Morfologi

- Man kan se **Howell-Jolly-Body** i blodsmet. Lila (basofila) nukleära rester.

Kliniskt

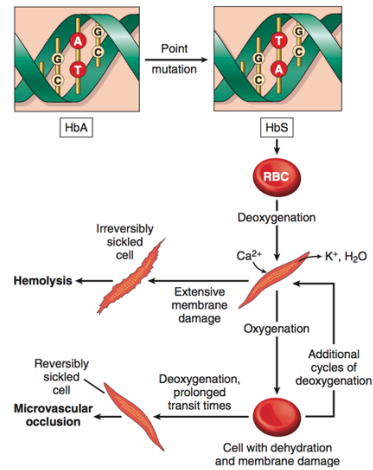
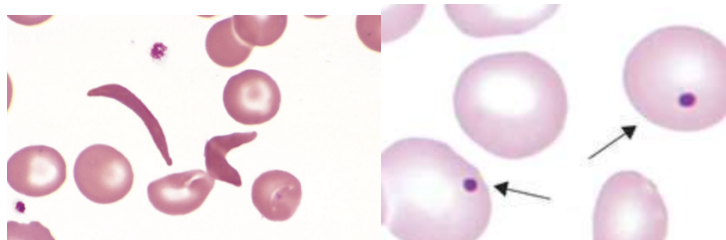
- **Vaskulära stopp**, trombos och infarkter drabbar alla vävnader, främst där flödet är dåligt och metabolism hög (drar ut syre).
- **Lågt pH** och hög metabolism gör att syre lättare släpper och då cellen hamnar i deoxy läget => Sicklet cell.
- Hemosiderosis (järn i vävnad) och gallstenar är vanliga. (hemolys)
- Hematokrit ligger ofta vid 18-30 % (normalt 36-48 %).
- Fruktar "Acute Chest Syndrome" där emboli/fett i lungan begränsar cirkulation => Ger mer sicklet cell => Ond cirkel => Stroke => död
- Saknar mjälte => Vacciner Pnemokocker då risk för sepsis ökar
- DNA-test kan ge svar om man har mutationen

Behandla (Hydroxyurea) – som ger:

- Öka mängden HbF
- Minska inflammationer (minska WBC)
- Öka storlek på cellerna, minskar volym/Hb ratio
- Metabolism för NO som är vasodilaterande (mindre risk för stopp)

Diagnostik

- Korta andetag på hög höjd, yrsel och huvudvärk
- Kalla händer/fötter och blek i huden



Mekanisk anemi från trauma av RBC – Icke immune hemolys

- Mekanisk hemolys – konstgjorda klaffar
- Mikroangiopatisk hemolys vid endotelskador med fibrinutfällning (TTP)
- HUS (Hemolytisk Remisk Syndrom) hos barn

Mekanisk stress – Makroangiopatisk hemolytisk anemi

RBC utsätts för mekanisk stress som uppstår av turbulens av defekt hjärt-valv (Blender Effect)

Mikroangiopatiskt hemolytisk anemi – Trombotisk Trombocytopen Purpura (TTP)

- Patologiskt tillstånd där små kärl delvis blir igen täckta och skadar RBC när de passerar.
- Vanligast vid **DIC** (Disseminated Intravascular Coagulation), där kärl avsmalnar pga fibrin.
- Avsmlaning kan ske av ; Sepsis, Lupus, Propp osv.
- Morfologiska förändringar hos celler: "**Helmet cell**", "**Burr cell**" "**Triangle cell**"

Immuno-hemolytisk Anemi (AIHA) Kall/Varm - Hemolytisk

Antikroppar fäster på RBC och ger hemolytisk anemi då komplementsystem blidar MAC och lyserar dem. Kärnföra celler överlever bättre. Klassificeras en lgt ursprung av antikropp.

- **Coombs test** – Testar för antikroppar på RBC – ett **DAT** (Direkt Antiglobulin test). Droppas i blod för att se agglutinerings.

Kall

- IgM binder vid kyla ihop med C3b. IgM släpper vid värme, C3b kvar.
- **Perifer vävnad och kallt** väder (30C), ofta under 10 C.
- Fångar upp C3b perifert men lyserar vid varme temperatur, pga fagocytos i mjälte och lever => **Extravaskulärt och Intravaskulärt**

Varm

- IgG främst och vid 37C
- Celler märks för fagocytos, främst i mjälten. **Lyseras Extravaskulärt**
- Ofullständigt fagocytos leder till "nibbling", där delar av membran äts upp och RBC blir sfäriska (lika Hereditary spherocytosis)
- Ofta förstora mjälte och ingen behandling krävs.

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)

Ovanlig men värd att kunna, somatisk mutation på myeloid stamcell

- PIGA-gen på Multipotent stamsel som behövs för att skapa Phosphatidylinositol glycan (PIG), membran-anskar protein (GPI)
- Utan kan ej vissa proteiner uttryckas: **CD55** (inhib C3, **CD59** (inhib C9)
- Granulocyter och Monocyter saknas också, men har andra skydd
- RBC blir extra känsliga för komplement-lysering
- Namn från förstärkning när man sover då CO_2 och pH minskar => Komplement lättare fäster.
- Ger mild kronisk anemi
- **X-kromosom**-bunden
- Behandlas med hämmare för MAC-komplex, ger dock högre risk för Nesseria infektioner, inkl Meningkock sepsis.

Symptom: Buksmärta, dysfai, venösa trombosor på ovanliga ställen

Diagnostik:

- Komplement-lyserings-test. LDH ökad, Haptoglobin lågt eller borta.
- Urinanalys med Hemoglobinuria och problem med sömn.

Meagoblastisk anemi – MVC ökar och Homocystein ökar

Vanligast Folat och B12 brist, båda vitaminer behövs för DNA syntes och påverkar Hematopoesen i princip identiskt.

- MVC > 100 är karaktäristiskt och beror på att utmognad av kärna försenas i jämförelse med cytoplasma.

Patologi

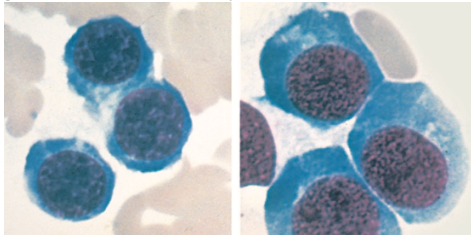
- Hallmarks är **megaoblaster**, förstörade erytroida prekursorceller som ger stora RBC (Macrocytes). Granulocyter är också ökade i storlek.
- Defekt DNA hindrar nukleär mognad och celldelning. RNA och cytoplasmas aktivitet fortsätter i normal hastighet och trycker undan kärnan. Därför ser man **"Nuclear-Cytoplasmic asynchrony"**
- Störd DNA syntes gör att många celler går i apoptos
- Mognas till RBC med färre delningar => Färre och större
- Granulocyter och blodplättar drabbas, men inte lika allvarligt
- Flesta visa Pancytopenia (Anemi, Trobocytopenia, Granulocytopenia)

Morologi

- Benmär Hypercellulär med stora megaoblasteriska progenitorceller
- I perifert blod ser man tidigare Hypersegmenterad neutrofil, med 5 istället för 2-3 kärnor
- RBC inkluderar typiskt stora ägg-formade macro-ovalocyter

Kliniskt

- **Homocystein** ökar i blodet vid B12 och Folat-brist
- **Röd tunga** för celler omsätts mycket och svårt att återbilda



Folsyrabrist (B9) – Megaoblastisk anemi

- Uptag i första delen av termen och därför kan glutenintolerans störa
- Folat i tarm omvandlas till Metyl-THF
- Reservern i kroppen vara 3-4 månader.

Patologi

- Omvandlas i flera steg och Tetrahydrofolat fungera som acceptor/donator av kol-enhet som krävs vid syntes av Puriner och THymidylate. Byggstenar för DNA.

Kliniskt

- Symptom börjar som trötthet, lätt uttmatad, öm tunga då man omsätter många celler här.
- Skiljer från B12-brist med att inte ge neurologiska förändringar.
- Skiljer från B12 lättast genom mäta B12/Folat-Serum

Diagnostik

- Blodsmet perifert eller benmärg
- Mäta S-Folat eller S-Homocystein, då denna ökar vid B12/Folatbrist

Megaocytisk anemi utan megaoblaster

Ses ofta vid Kronisk alkoholism, levercirros eller hepatit.

- Har normal B12, Folat, S-Järn och S-TIBC
- Förhöjda MVC och MHC (Macrocytär och Hyperkrom)

Iron overload

- **"Iron overload"** kan ge bronze-pigment, Typ 1 diabetes genom att skada pankreas och arytmer.
- **Perussian blu stain** visar järn i blått och påvisar vävnadslagring
- **Defroxamine** är behandling som binder järn så man pissar ut det

B12-Brist (Cobalamin) – Megaoblastisk anemi

- **Pernicious anemi (smärta)** till följd av att kroppen inte tillverkar mer IF (Intrinsic Factor). Ofta autoimmun (antikroppar) och atrofi av magslemhinnan. Vanligaste orsaken till brist.
- Påverkar nerver genom av-mylineri i perifera nerver och rygg (posteriora och laterala kolumnerna). Mängd neurologisk symptom skild från mängd anemi.
- Haptocorrin frisätts i magen som binder till B12. Dessa löses upp i tarmen och IF som också kommer från magen binder till B12 och bildar komplex som lättare tas upp av distala Illium.

Patogenes

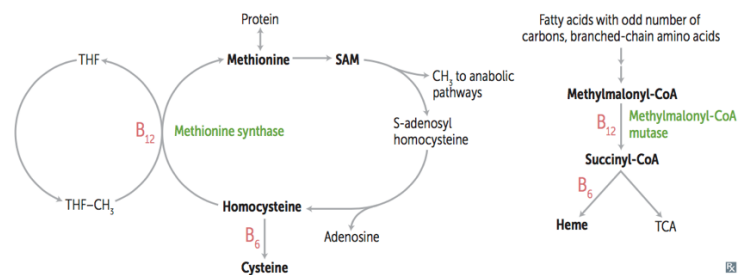
- Långvarit dåligt näringsintag kan leda till B12 brist, man har stora förråd som ofta räcker flera år.
- Pernicious anemi kan vara av fler anledningar; Antikroppar (AK) mot kanaler som släpper ut IF. AK som hindra B12-IF komplex osv.
- Störning ses om man stör upptag i Ileum, som med Chrons Sjukdom
- Äldre personer kan ha brist i syra/pepsin som släpper B12 från mat

Kliniskt

- Blek, lätt uttattad, upplever andnöd
- Ökad förstörelse av erytroida progenitorer (kan ge gulsot)
- Neurologiska börjar ofta med kittlande känsla i tå/hand/fot
- Svårt att återhämta nervskadorna även om B12 tillförs

Diagnostik

- Lågt S-B12, normala eller höjda Folat
 - Serum-antikroppar mot IF
 - Megaoplastiska celler
 - Dramatisk reticulocyt-svar inom 2-3 dagar efter parental B12
- S-Kobalamin (B12), S-Homocystein (ökad) och **S-MetylMalonylsyra (MMA)**, Specifik för B12), som behövs i Fettsyra syntesen



Aplastisk Anemi

Multipotenta stamceller blir undertryckta, vilket ger benmärgsfel och pancytopenia (reduction av RBC, WBC och blodplättar). Måste därför skiljas från anemi med bara RBC reduktion

Patogenes

- Myelotoxiskt (läkemedel, kemikalier) eller ideopatiskt (okänt), vid läkemedel kan vissa återhämta sig. Virus kan också orsaka.
- Verkar vara T-celler som inte svarar på immundämpande
- Troligen defekt telomeras som gör att stamceller slutar dela sig

Kliniskt

- Hypocellulär med 90% intratrabeculära utrymme som fett, resterande celler ofta plasma-celler
- Anemin kan ge fettförändringar och blödning/infektion i lever
- Blodtransfusions kan ge för mycket lagrad järn (Hemosiderosis)

Kliniskt

- Långsamt progressiv med trötthet och blekhet
- Petekier och blåmerken pga trombocytopenia
- Infektioner som är ihållande pga Granulocytopenia
- **Skilja från leukemi => Detta ger INTE stor mjälte**
- Benmärgstransplantation är en lösning.

Myelophthisic anemia

Orsakas av infiltration i bemären av tumör eller skador. Ofta metastav av bröst, lunga eller prostat-cancer. Störning i fettlagring och TBC med.

- Drabbar RBC och Trombocyter, generellt mindre WBC
- Tårdropps-formade RBC syns i perifert blod

G6PD – Enzymdefekter

- RBC utsätts för oxidanter och dessa inaktiveras av GSH (Gultathione).
- G6PD defekter är en störning som gör att enzymets halveringstid minskar och då tar RBC skada och lever kortare tid.

Patogenes

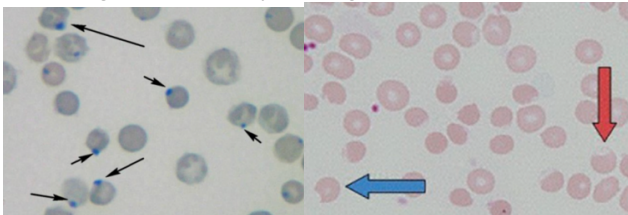
- Ger effekt först när patient utsätts för miljö som orsakar mycket oxidanter (Asprin, Treo, Trombyl). Vid fagocytos skapar kroppen egna oxidanter för att bryta ner fiender.
- Oxidanter reagerar med hemoglobinet, som oxideras och denatureras. Då bildas intracellulära **"Heinz Bodies"** som kan skada cellmembran och orsaka hemolys.
- Delvis skadade celler tas hand om av mjälten **"blister/bite cells"**.
- Enzymet ingår i Pentosofosfatvägen som tillverkar reducerat glutamin

Kliniskt

- Män är extra känsliga då de har 1 X-kromosom, X-kromosom-inaktivering hos kvinnor leder till en blandad population.
- Testa för enzymmängd eller färgning av G6PD

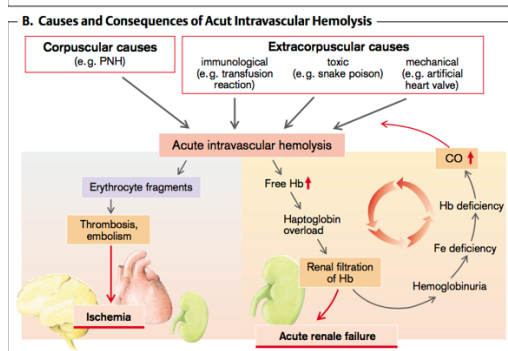
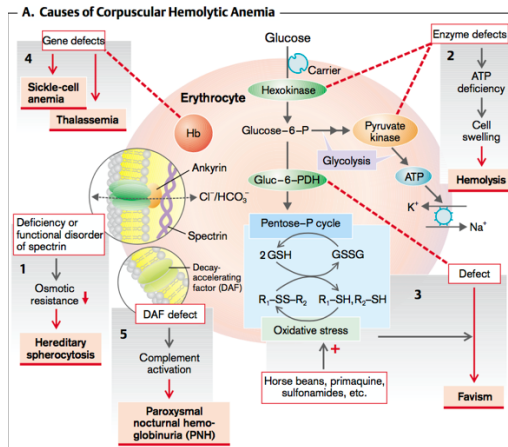
Symptom

- Gul hud/ögon, förstörd mjälte, magsmärtor, kliande.



Pyruvatkinas defekter

- Viktigt enzyme för att driva energisystemet. Problem uppstår bara i RBC trots det finns i levern, då den kan kompensera.
- ADP brist och förkortar överlevnad => Kronisk Hemolytisk anemi, främst hos nyfödda.
- Autosomal recessiv pyruvat-kinas-defekt som gör att ATP minskar och RBC blir stela => Extravaskulär hemolys
- Ökade nivåer av 2,3-BPG, vilket minskar affinitet för hemoglobin till syra => släpper lättare till vävnad.

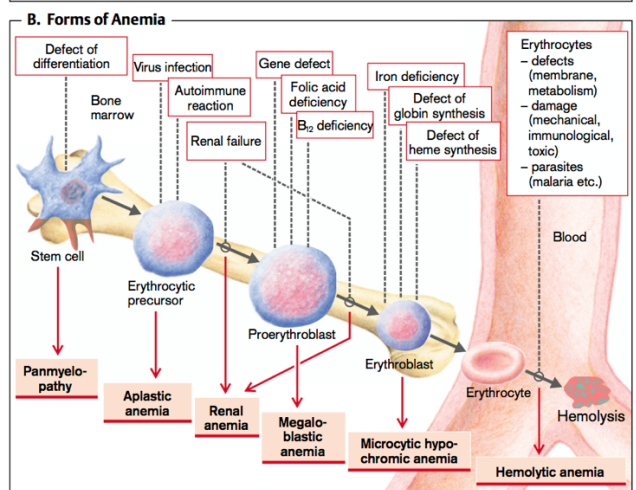
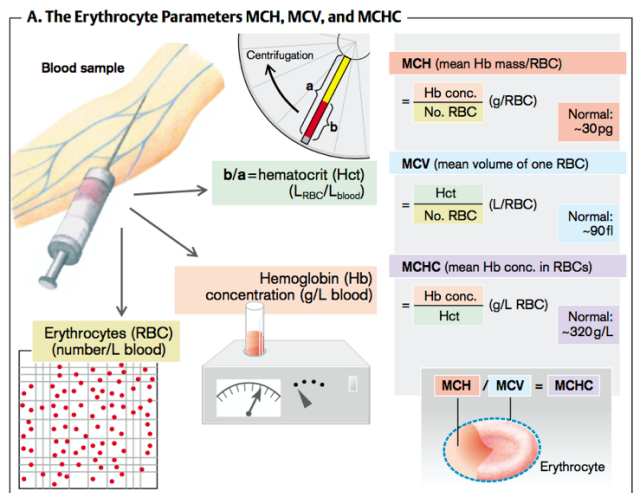


Alkoholism Alkoholutlöst makrocytos anemi

Alkohol är toxiskt för lever, hjärta och benmärg. Är man alkoholist får man mycket kalorier (ensidig kost) från sprit och inte mat. Det ger brist på folat (snabbare) och B12 (tar längre tid).

Mätvärden

- Högt Ferretin** talar för högt järn eller inflammation. Därför kan järnbrist (sänker) ihop med Inflammation(höjer) ha högt Ferretin.
- Högt Hepcidin** talar för infektion eller högt järn. Ökar förvaring i makrofager och minskar upptag i tarmen.
- TIBC** (Transferrinreceptor mättnad) stiger vid järnbrist, för att receptorer ska kunna ta emot järn.
- Klassik järnbrist:**
 - Lågt: S-Fe
 - Lågt S-Ferretin
 - Högt TIBC
- Svullen tunga** pga B12 brist då celler slits ut snabbt där
- Får **INTE** ge folat utan B12 då folat kan maskera en B12 brist och då får man bestående neurologiska skador.
- B12** brist ger låga Reticulocyter pga dålig produktion
- Högt Homocystein** är B12 eller folatbrist.
- S-MMA** högt är B12 brist
- Sekundär anemi** är ofta S-ferretin (hjärndepå) hög. S-TIBC lågt, S-Fe lågt och S-Hepcidin högt
- Thalassemier** har **lågt Hepcidin** för att kroppen inte förstår att det inte är järnbrist man har. Måste därför ge medicin som rensar ut järn
- Polycytemia Vera** **ALDRIG** ge järn då man här vill minska celltillväxt RBC, de får annars snabbt HB upp mot 200.
- Hemolytisk anemi:** MCV höjt, Reticulocyter höjt, Okonjugerat bilirubin höjt, S-Haptoglobin lågt (binder upp det fria hemoglobinet)
- DAT** (Direkt Antiglobulin Test) påvisar antikroppar bundna till Erythrocyter. Bekräftar autoimmun sjukdom. (Coombs-test)



Thalassemia

Ärftlig störning genom mutation av alfa eller beta-globin kedjor. Leder till överproduktion av den oberörda.

- Mutation vanligast vid medelhavet (malaria endemiskt)
- Tror dessa mutation har skydd mot Malaria Falciparum

Patogener

- Autosomal dominant sjukdom.
- Alfa-enheter kodas av 2 gener medan Beta kodas av en.

Morfologi

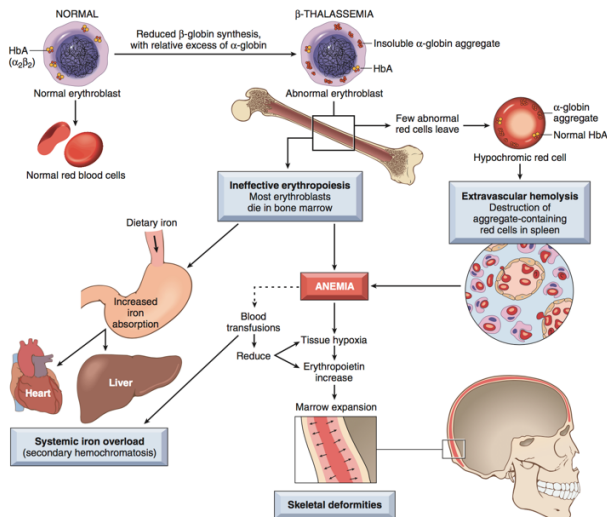
- Utseende och allvarlighetsgrad beroende på antal mutationer
- Hemolys ihop med dålig erytropoes ger hyperplasia av pro-ertrytorida
- Benmärg expanderar och fyller intramedullära utrymmet i skelett och invaderar benets cortex => försämrade bentillväxt och deformation
- Förstörade mjälte, lever och lymfkörtlar. Kakexi pga minskad förmåga att skicka ut näring och den ökade metabolismen för RBC bildande.

Kliniskt

- B- thalassemia minor och A- thalassemia trait är ofta utan symptom, järnbrist ger liknande symptom och måste därför uteslutas.
- **Anemin uppstår** då för lite Beta-enheter skapas till HbA och därför blir RBC bleka (**Hypochromic**) och små (**Microcytic**)

Diagnostik

- B- thalassemia minor ses genom Hb-elektrofores med minskad HbA
- B- thalassemia major ses genom minskad HbA (a2b2) och ökad HbA2 (a2g2)



Beta- thalassemia

- Två grupper; B0 där inga B-globulin produceras och B+ med minskade
- Ärvs en gen får man "B-thalassemia minor" (B-thalassemia trait) som är asymtomatisk eller mildt symptomatiskt.
- Ärvs båda gener får man B-thalassemia major.
- Sker ofta genom mutation som ger onormal splicing/promotor av protein. Får man inte ut några proteiner är det B0, får man ut få har man B+.
- **"Ineffective Erythropoiesis"**: Obalans skapar här fler alfa än beta-subenheter => alfa-enheter klumpas ihop sig och skadar membran => apoptos.
- De som överlever dör för tidigt av extravaskulär hemolys
- Ger **låg Hepcidin** som gör att mer järn tas upp => **Iron overload**
- **Ferretin ökad** då järn lagras till detta i celler
- **Transferrin mättnad** hög då mycket järn är bundet till transferrin.

Diagnostik

- **HbA** sänkt/borta, **HbF** ökad, **HbA2** varierande.
- Benproblem, (speciellt ansikte)
- Förstörad tillväxt/pubertet, blek, gulsot
- Förstörad mjälte, lever och hjärta

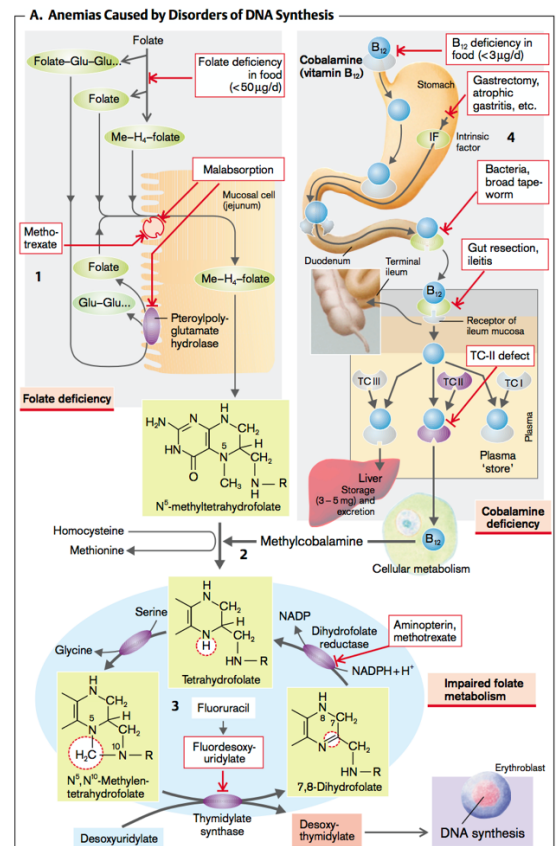
Alpha-Thalassemia

Orsakas främst av deletion hos en eller flera a-Globulin gener och allvarligheten kopplas till antalet (fler = värre). Ger överflöde av Beta-enheter.

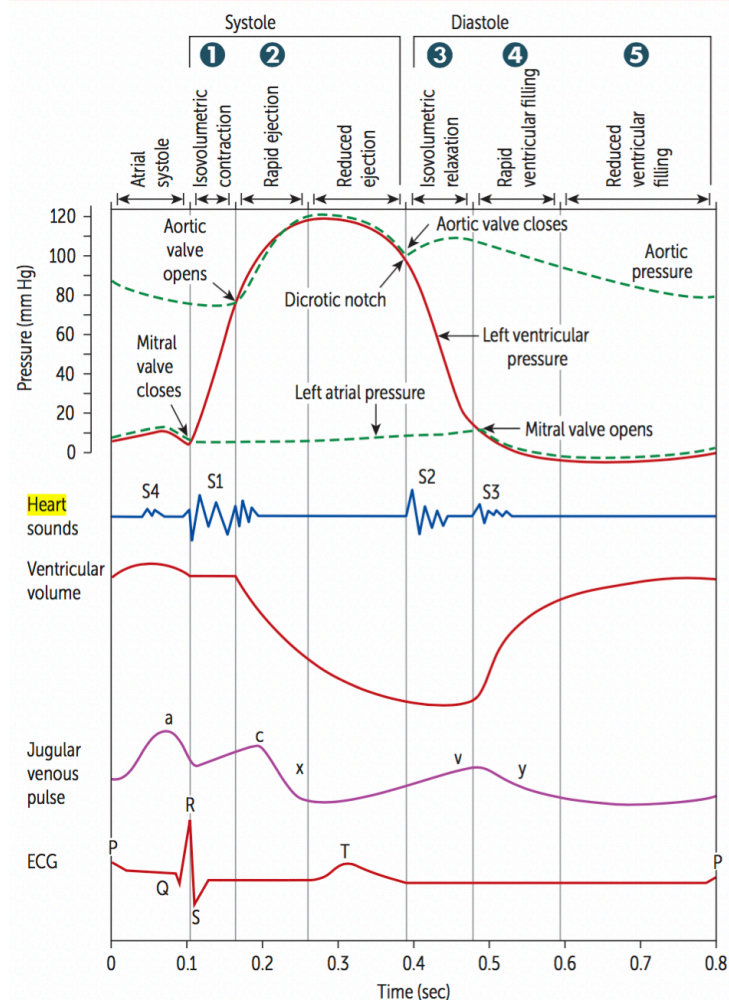
- 1 borta: Tyst bärare "a- Thalassemia trait"
- 2 borta: a- Thalassemia minor, lätt anemi/hemolys
- 3 borta: Ger fler Beta och Gamma enheter (fetal). Dessa bildar stabila tetramerer: **HbH (4 beta)** och **Hb Bart (4 gamma)**. Dessa orsakar mindre membranskada än alfa-kedjor. Dessa är sämre syrebärare då de binder hårdare till syre (svårare släpp).
- 4 borta: Dödligt då RBC mister syrebärande kapacitet

Diagnostik: Familjehistorik, A2 normal/låg, Molekylär-test för a-globulin

Anemi orsaker



Hjärtat



Hjärtljud uppstår när klaffar stängs och tryckändring för att klaffar, hjärtvägg och blod vibrerar.

Första: Systole börjar och Segel/AV-klaffarna stängs, ungefär när förmak repolariseras och isovolumetrisk kontraktion.

Andra: Systole Slut. Fickklaffarna stängs och isovolumetrisk relaxation.

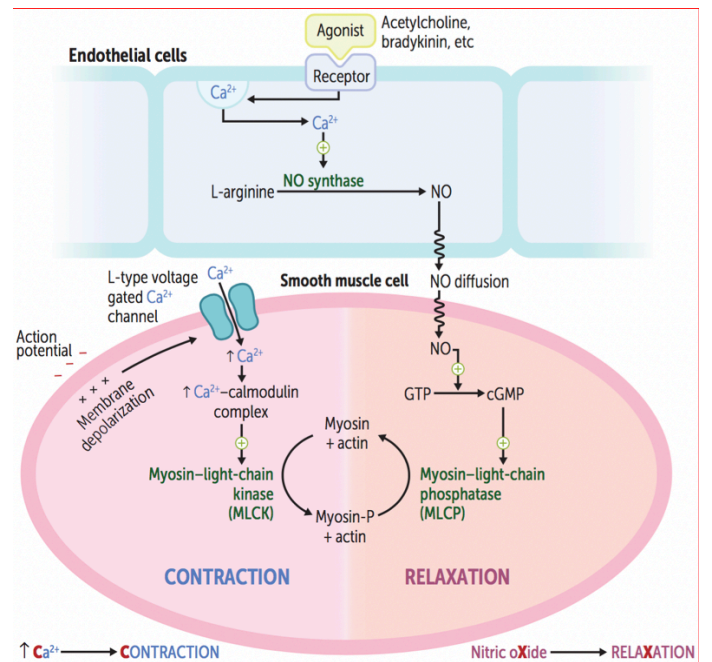
Begrepp

- **Diffusion:** Spontan spridning drivs av Brownsk rörelse. Viktiga faktorn som driver ämne över kapillärer.
- **Perfusion:** Genomblödning, blod till kapillärer
- **Konvektion:** Ström av vätska eller gas.
- **Preload:** Fyllnadsgrad av kammare i slutet av diastole. Ökad preload => ökad kammarfyllnad (EDV) => Ökad kontraktionskraft (Frank-Starling) => Ökad CO
- **Afterload:** Motståndet kammaren måste övervinna vid slag
- **Refraktärsperioden** är viktig och skillnad mot skelett att den hindrar tetanisk kontraktion. Uppstår pga spänningsskänsliga kanalerna inte kan aktiveras igen förrän membran är återställt. Hos hjärtat är det allt eller inget.

Förstorat hjärta

- Högre tryck (pga t.ex. åderförkalkning)
- Ökad Enddiastolisk volym (Frank Starling kompenserar)
- Ökad belastning ger mer muskeltillväxt

Shear stress (laminärt flöde skrapar mot kärlvägg) frisätter NO från endotel genom aktivera eNOS (OS + L-Arginin). NO diffunderar till glatta muskler. I Muskel binder NO till Receptor Guanylat Cyklas -> Aktiverar GTP till cGMP -> Aktiverar MLCP som inaktiverar Myosin genom att ta bort fosfat. Normalt är det receptor-aktiverat (som bild, Ach). Shear Stress kan aktivera detta system ändå! men även Angiotensin 2 för att skydda mot överdriven konstriktion.



Indelningar

- **Stabil Angina Pectoris** => Kärklramp
 - Skillnad med att den är reversible inom 10 min eller med nitroglycerin (dilaterar kärl). Utlöses av ansträngning/kyla
 - > 70% av kärlet täppt igen
- **Akut Kronar Syndrom (AKS)**
 - Instabil Angina Pectoris
 - Icke ST-höjande (subendokardiell) infarkt => NSTEMI
 - ST-höjande infarkt (transmural) => STEMI
 - Plötslig död

AKS

Symptom: Tryck över sternum, ustrålning vänster arm, hals och käke

Tyst infarkt drabbar främst diabetiker, äldre och kvinnor. Då får man yrsel, illamående och sjukdomskänsla.

Komplikationer: Plötslig död, arytmier, Rupturer, Hjärtaneurysm, emboiler

Hög dödlighet hos alla komplikationer

Behandling:

- **Dålig syrgas försörjning:**
 - Syrgas (mer syre)
 - Nitroglycerin (vidgar kärl)
 - Beta-blockerare (minskar syrebehov)
- **Smärta:** Morfin
- **Trombos:** Antitrombos: ASA, Trombolys, GPIIb/GPIIIa antagonist
- **Öppna kärl:** PCI, Stent förs in och trycker upp, ballongvidga
- **Bypass (CABG):** Koppla om genom andra kärl

Aortadissektion (delning av lager)

När innersta lagret (tunica intima) hos aorta går sönder och blod tar sig ut mellan intima och media. Ger en "False lumen".

- **Orsakas** främst av hypertoni (högt tryck)
- **Komplikationer:**
 - Blodet ansamlas runt hjärtsäcken (Pericardial Tamponade) och gör att det får svårt att pumpa.
 - Aorta kan spricka och blodet ta sig ut i buken
 - Fortsätta klyva media ner till njuren och ge tryck mot njurartär => mindre flöde => RAAS => Öka blodtrycket

Symptom: Svag puls, skarp smärta i bröst som strålar bakåt, tryckskillnad mellan armarna och hypotension (lågt blodtryck)

Anurysm (bula på kärl)

Bula som överstiger 1.5ggr diameter hos kärlet i övrigt, vilket kan ske med alla kärl men mindre vanligt hos vener pga lägre tryck.

- Äkta anerysm är när alla lager expanderar, medan "pseudoanerysm" är när blod läcker ut ur kärlet och istället omges av bindväv.
- Orsakas av svagheter i kärlet som enligt laplace lag gör att om trycket framåt minskar, ökar det åt sidorna. Se som ballong, svårt att blåsa upp i början, enklare sen.
- Kärilsvaghet kan bero på **vasa vasorum** som inte ger aorta tillräckligt med syre/energi. **Plack** annan anledning.
- **Stanford typ A:** Arcus aorta involverad (Akut)
- **Stanford Typ B:** Distalt om vänster subclavias avgång

Riskfaktorer: Män, äldre, Hypertension och rökare

Symptom: Abdominalt ont i vänster flak, pulserande massa i kroppen.

Thoracics; vanligen inget symptom men kan få ont i rygg och mage.

Ischemi (Otillräcklig syresättning)

Beror på att något blockerar, som trombos, skador (inflammation) och Arterioskleros.

Strypt flöde till hjärta ger "hibernating" (sovande) celler, som går att rädda inom 20 min (**Ischemisk Penumbra**). Risk för död => nekros.

Arterioskleros (Åderförkalkning)

Artärer blir hårdare, tjockare och mindre elastiska (stela).

1. Intima i kärlen är normalt len men blir störd pga flöde som turbulens eller högt tryck.
2. Kärilväggen skadas så LDL kan ta sig in innanför endotel
3. Fett bygger på och makrofager kommer för rensa. Endotelceller reagerar och uttrycker ICAM-1, VCAM-1, E-selektin och Makrofagerna har Scavenger receptorer för LDL.
4. Makrofager äter utan hejd (för mycket LDL) och går i nekros pga för mycket ROS => Foam Cells. Makrofager saknar negativ feedback.
5. Fatty Streak bildas, denna skapar lätt trombos vid blodkontakt
6. Fibrös hinna bildas av glatta muskelceller, runt som skydd mellan endotel och foam celler (Fatty Streak + Fibrös kappa = Plack)
7. Celler ansamlar Calcium som lämnat från LDL (tas normalt bort av HDL). Kalcium är hårt och gör kärlet stelt.

Statiner gör att mindre LDL oxideras och fler makrofager/T-celler överlever => Mindre nekrotiska celler

Plack vid njure kommer tolkas som minskat blodflöde => **RAAS** aktiveras.

CRP kan öka något då det är pågående inflammation

Stabil Angina: Plack bildas med tjock kappa, mindre risk spricka

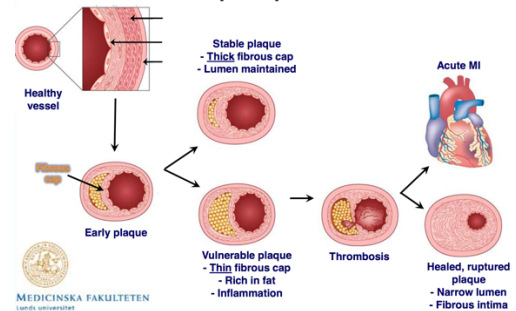
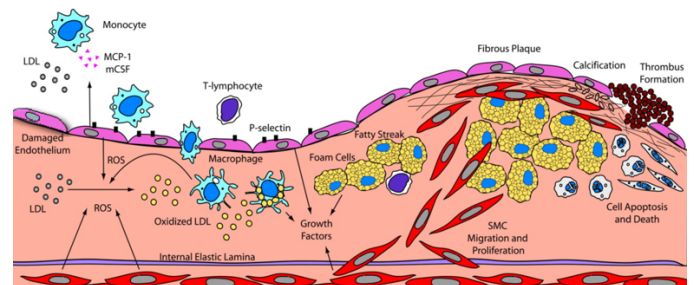
Instabil Angina (AKS): Placket spricker och täcker igen kärl => hjärtinfarkt

Variant (Prinzmetal): Kärilspasm vid vila, ST-stegring och riskfaktorer som rökning, alkohol och kokain. Inga hjärtmarkörer (olikt NSTEMI).

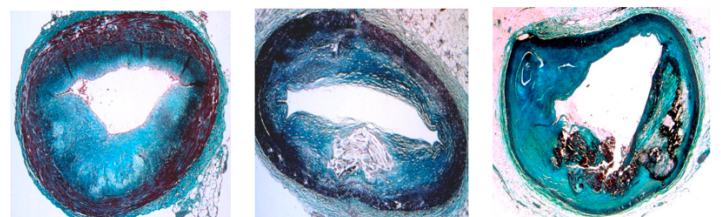
- **Infra-plack blödning:** Sker när det blir anoxi och kärl växer in. Dessa hamnar i dålig miljö och blödning uppstår => Plack växer
- **Shear stress:** Lågt tryck och turbulens ökar tryck mot sidor => palack
- **Statiner:** Gör att lipidinnehållet minskar
- High Shear stress är normalläge. Den går in och hämmar NF-KB och NRF2 som stänger av den inflammatoriska vägen.
- Kolestrolkristaller är risk att de vid tryck penetrerar igenom fibrösa kappan. Kristallerna är även PRO-inflammatoriska och kan då även ske i närvaro av Statiner.

Symptom: Angina, Claudication (kan vara asymptomatisk)

Komplikationer: Anurysm, Ischemi, Infarkt, Trombos, Emboli



Stable Plaque Unstable Plaque Disrupted Plaque



Hjärtinfarkt (Ischemi I kärtat)

Kärl till hjärtat strypps och orsakar syrebrist.

Blodförsörjningen:

LAD (Left anterior Descending): Anteriort och septum till vänstra kammaren (blockerade 40-50% av gånerna), vanligast.

RCA (Right Coronary Artery): Posterior, septum

LCA (Left circumflex artery):

Process akut

1 minut: Ischemi, känslig och möjligt reversibel, kardiomyocyterna hibernerar (vilar) och är orroliga, förbrukar inte O₂ och överlever (återfår kontraktionsförmåga) om syra återkommer.

20-40minuter: Nekros bildas = infarkt

24h Nekros ökar och allt fler kardiomyocyter blir irreversibelt skadade

3-6h Transmuralt infarkt

Process efteråt

- 0-24h Cardiogenisk chock**, blod kan inte pumpas ordentligt - Ingen förändring
- 2 dagar:** Kärnor och tvärstrimmighet försvinner
- 3 dagar:** Pericarditis, inflammation då neutrofiler kommer till hjärtat, sönderfall av celler.
- 5-10 dagar:** Makrofager kommer för att rensa upp => Granulation och blir gul/mjuk => Risk för Myocardial rupture => Temponad, Papillär-muskel-ruptur => Mitralis regurgitation.
- 14 dagar:** Ärrvävnad, nya kapillärer och fibroblaster. Dressler Syndrom, Hjärtsvikt, Arytmier, Anurysm, risk för trombos
- 1 månad:** Bindvävsärr kvarstår

Symptom

Smärta/tryck i bröst och kan gå ut mot vänster arm och käken, svettningar, yrsel, utmattnings och dyspné.

Diagnostik

Vid hjärtattack kommer hjärtcellerna läcka ut ämnen som går att mäta i blodet

- EKG** inom 6h
- Troponin I/T** (2-4h till 7-10 dagar)
- CK-MB (Creatin Kinase M+B) (6-12h till 48h)** - Bra för att diagnostisera nya infarkter eftersom den lägger sig tidigare än troponin.
- Saknas markör är det Stabilt Angina**

EKG

STEMI (ST-Segment Elevation MI): ST-höjning, hela hjärtväggen drabbad (Transmuralt)

NSTEMI: ST-sänkning. Bara skada på subendocardiet (1/3 innersta)

Behandling - Återfå blodflöde

- Fibrinolytisk behandling, så man får upp proppen
- Kirurgisk borttagning
- Stent: Sätta in ett nät som pressar upp kärlet igen

INFARCT LOCATION	LEADS WITH ST ELEVATIONS OR Q WAVES
Anteroseptal (LAD)	V ₁ -V ₂
Anteroapical (distal LAD)	V ₃ -V ₄
Anterolateral (LAD or LCX)	V ₅ -V ₆
Lateral (LCX)	I, aVL
Inferior (RCA)	II, III, aVF
Posterior (PDA)	V ₇ -V ₉ , ST depression in V ₁ -V ₃ with tall R waves

Karditer (Inflammation I Hjärtmuskel)

Beror oftast på patogener som tagit sig till hjärtat, lager bestämmer typ.

Endokardit

- Utbuktning** till följd av nerbrytning => nekros => risk för tromb.
- Sprider det sig ner i myocardiet får man abscesser. Risk
- Ofta på eller runt **klaffar**. Aorta/Mitralis extra drabbade.
- Epitelskada => Kollagen+TF => Fibrin => Lätt trombos och bakterier kan vegetera (kollonisera).
- Bakterier skapar biofilm och sätter ihop sig/skyddar. Ligger sig vid klafföppning med lägst tryck.

Akut: Hörvirulent svårbehandlad och eventuellt dödligt

Subakut: Lägre viruella, tidigare hjärtsjuk med ärrvävnad => återhämtar.

Man får inflammation, fibros och över tid kalcifieringar.

Patogener: Stort risk hos tidigare hjärtsjuka. Oftas:

- S. Viridans (normalflora mun)
- S. Aureus (normalflora hud)
- S. Epidermidis (gillar protesiska klaffar).

Kliniskt: Varierande symptom (feber) med nytt hjärtljud.

- Subakut:** Trött, viktminskning, influensaliknande, splenomegali
- Akut:** Frossa, svaghet, blåsljud, mikroembolier (syns på naglar, händer, slemhinnor. Bilder). Janeway lesions.

Diagnos: Odling (blodprov), Ultraljud.

Behandling: Långvarig antibiotikakur, byta ut klaffarna

Libman-Sacks: Kopplas till LUPUS istället för bakterier.



Myokardit

Inflammation och infektion i myokardiet. Kan bilda fibros vilket försvårar kontraktion och ge långsiktiga problem. Orsaker;

- Trypanosoma Cruz:** Bakterier (Chagas Myokardit)
- Toxoplasma Gondii:** Främst immunsupprimerade, från Katter.
- Borrelia Burgorderi:** Lyme Disease och 5% får myokardit. Nedbrytning i ledningssystem och sämre ledning => Pacemaker
- SLE:** Immunkomplex ger inflammation
- Läkemedelsassocierad:** Inflammation drar till sig eosinofiler
- Jätteceller:** Oklar anledning.

Patogener Coxsackievirus A(B och enterovirus, ibland CMV/HIV/Influensa.

Oftas immunresponsen som ger skada, mäter antikroppar i blodet.

- Korsreagerar med Myosinet runga kedja

Kliniskt Kan asymtomatiskt ge hjärtsvikt, arytmier och hjärtstopp.

Symptom: Trötthet, feber, smärta, dyspné

- Smärta i bröstet beroende på lutning/ställning
- Troponin** Ökade
- CK-MB (Creatine kinase):** Ökade

EKG: Takykardi, T-vågs-inversion, Sadelvågs ST-höjningar

Röntgen kan visa förstört hjärta och ultraljud inflammation

Perikardit

Inflammation i hjärtsäck som ofta hänger ihop med annat hjärtproblem (som pågående virus-myokardit). Oftast sekundärt till infarkt, kirurgi osv. Uremi är vanligaste systemiska sjukdom som orsakar det.

- Oftast idiopatiskt medan viral oftast är Coxsackievirus B
- Kan gå över av sig själv, ge kronisk fibros eller riskera **tamponad**.
- Komplikationer kan då vara att hjärtat inte expanderar normalt

Kliniskt Bröstsmärta utan koppling till ansträngning. Smärtan blir värre vid djupa andetag.

- Friktion kan höras mellan hjärta och hjärtsäcken (om ej vätska).

Diagnostik: ST-höjning (akut),

T-vågen blir platt, inverterad och sedan återgår.

Kammarmuskelkomplex får olika form och storlek pga hjärtat rör sig olika i hjärtsäcken.

Behandling: God prognos, dränering kan behövas, annars smärtlindring.

Kardiomyopater (Hjärtmuskelsjukdom)

- **Dilaterad:** Pumpförmåga försämrad, kammar/förmak större
- **Restriktiv:** Elasticitet försämrad, fylld dåligt i diastole
- **Hypertrofisk:** Vänster kammarvägg förtjockad
- **Takotsubo:** Stressrelaterad, vänster kammare förblir utvidgad

Dilaterad Kardiomyopati (DCM) – Biventrikulär Systolisk HF

Hjärtat generellt förstorat och kan väga 2-3 gånger normal vikt. Tjockleken varierar. Mural Trombi (sitter på kärlvägg) vanlig och kan orsaka emboli.

- Systolisk dysfunktion. Sacromerar läggs i serie och kamrar växer => sladdriga => dålig kontraktionsförmåga => Biventrikulär hjärtsvikt
- Tillväxten försämrar klaffars förmåga att hålla tätt => Ljud (S3)

Orsaker: alkohol, Infektion (Coxsackievirus A/B), Järnöverskott, Genetiskt (skadar cytoskelett) och Paripartum: graviditets hypertension, näringsbrist
Symptom: Hjärtsvikt, Dilaterat hjärta på EKG, trött, dyspnea (korta andetag)

- EF (Ejektionsfraktion) sjunker mot slutet till < 25% (50-60%). Arytmier och mitraliskollaps kan förekomma. Död inom 2 år av arytmier eller hjärtsvikt.

Behandling: Mekanisk pump eller hjärttransplantation

Restriktiv – Diastolisk HF

Stelhet i kammarväggar ger sämre fyllnad under diastole. Systolisk pumpförmåga behålls. Idiopatisk eller kopplat till systemisk. Myokardiet hårt och storlek normal eller något förstorat.

- **Amyloidos:** Prioner med ölsöliga beta-sheet stör vävnad
- **Fibros:** Tätt diffus fibros i kammar-endokardiet och ofta klaffar
- **Löfflers:** Eosinofiler tar sig in => inflammation => styvare

Eftersom vi pumpar ut mindre blod => Hjärtsvikt (diastoliskt)

Diagnos: QRS komplex med låg amplitud

Behandling: Underliggande orsak, avgörande blir sen hjärttransplantation

Hypertrofisk (HCM) – Tjock och hyperkontraktile – Diastole HF

Myokardiell hypertrofi och defekt diastolisk fyllnad. Hjärtats väggar växer och massa ökar med hyperkontraktilitet till följd. Tvärt emot DCM, som blir slappare. **Främst Septum och vänster kammare som växer.**

- **Systolisk funktion bra,**
- **Slappnar** inte av tillräckligt för att fyllas i diastole

Patogens: Orsakas av mutationer i kontraktik funktion (oftast autosomal dominant). Som t.ex.;

- B-myosinet (tung kedja) – vanligast
- Protein C och Troponin T

Alla mutationer sker i sarkomeriska protein, ökar myofilamentaktivering. Ger hyperaktivering och mer energiåtgång => negativ energibalans.

Kliniskt: Inträffar främst efter puberteten, när man växer mer.

- Vänster kammar förstoras => sämre slagvolym => Fyllnad diastole minskar => mindre kammarvolym
- Minskar CO => Ökat tryck i lungkretslopp => dyspnea vid ansträngning och systoliskt blåsljud.
- Kan ge Angina och Ischemi => Förmaks/ventrikelflimmer => trombos
- Kamrar som växer kräver mer syre => lite ischemi => arytmier och snabbt förlopp till plötsligt hjärtstopp.

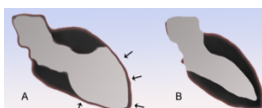
Diagnostik: När septum förstoras kommer aortaklaffen närmare och flödes hastigheten ökar. Detta drar i klaffarna (venturi effekt) och ger stigande och sedan minskande "MurMur" ljud.

- Kan ge "dubbel-puls", då klaffen fladdrar till

Behandling: Få kamrarna att slappna av (Beta/calcium-blockerare) alternativt ta bort kirurgiskt.

Takotsubo Kardiomyopati – "Broken heart syndrome"

Differentialdiagnos vid hjärtinfarkt då hjärtat formas som bläckfisk då Apex och lumen närmast inte kontraherar (dilateras). Ger bröstsmärta, dyspnea, akut cirkulationssvikt och arytmier. Diagnostik som vid infarkt.



Hypertoni och Hypertensiva Hjärtsjukdomar

Sjukdomar som ger högt blodtryck och ökar risk för stroke, kranskärlssjukdomar, hypertrofi, hjärtsvikt och njursvikt.

Epidemiologi: 140/90 och ökad ålder är riskfaktor. Behandlas med att minska trycket.

Patogener: Primär kan INTE härledas till bakomliggande orsak i annat organ och står för 90% av fallen. Faktorer:

- **Minskad Na⁺ utsöndring från njurar:** Mer vatten
- **Miljö:** Rökning, stress, övervikt och högt saltintag
- **Genetik:** Hypertension är ärftligt, Angiotensinogen-receptorer
- **Kärlresistens ökad:** Orsak konstriktion eller förändring i vägg
Kan vara fria radikaler som påverkar
 - **NADH-Oxidas:** Endotel/glattnuskel/fibroblast, hypertension ger ökad utsöndring => Endotelskador
 - **eNOS:** Kärldilaterande, hypertension ger ökad bildning som då bildar Peroxynitrit (ONOO) som är skadligt för kärl
 - **Resultatet av Fria radikaler:**
 - **Endotel:** Apoptos, Ökad permeabilitet, Ökad adhesion (VCAM-1, ICAM-1) => Inflammation, Syrgas (O₂) bildning istället för NO => cellskada, konstriktion, trombocyt aggression.
 - **Media:** Ökar kollagen och fibronectin (ECM) => Stelt. Ökar nedbrytning av Elastin och basalmembran via MMP (Kollagenas). Glattnuskel prolifererar => Hypertrofi (förstörad).

Sekundär hypertoni beror på dysfunktion i annat organ, finns många undergrupper (Njure, endokrin, kardiovaskulär, neuro).

Hypertensiv Hjärtsjukdom

Finns höger och vänstersidig och drabbar olika kretslopp med symptom.

Vänsterkammar

- Kamardilatation kommer sent i förloppet.
- Hjärtats vikt ökar kraftigt och tjockleken kan stiga till 2 cm (1.2–1.4)
- Oftast asymtomatiskt tills EKG av annan orsak tas. Förmaksflimmer eller hjärtsvikt kan vara orsaken.
- Hypertrofin ökar risk för **njursvikt**, stroke, **hjärtsvikt** och **kranskärlssjukdom**
- Historia av hypertension (patologisk) och utan förklaring (klaffstenos)
- **Aortastenosen** grad mäts lättast med ultraljud och flödes hastighet

Högerkammar

Hypertrofi och dilatation i kombination med högersvikt. Pulmonär hypertension som orsakas av lungsjukdom.

- Ökat systoliskt lungkretslopp tryck > 30 mm Hg
- Akut förlopp med lungemboli och långsamt med kronisk lungsjukdom.
- Akut syns dilatation, kronisk kammarhypertrofi (höger)

Behandling

Vid måttlig ökning förändra livsstil som; Motion, rökning, salt.

- **ACE.Hämmare:** Hämmar ang1 klyvs till Ang2 och bradykinin
- **Beta-Blockerare:** Lugnar ner hjärtat
- **Diuretika (Tiazid)** Hämmar NCC i DT minskar Na⁺ reabsorption
- **Kalciumantagonist:** Påverkar L-kanaler på glatt muskulatur
- **Angiotensinreceptorantagonist (AT-1 blockerare):** Ang 2 stimulerar dess för att öka Na⁺ upptag.

Hjärtsvikt

Kan vara vänster/höger-sidig och diastolisk eller systolisk. Är hjärtabnormalitet som leder till oförmåga att pumpa tillräckligt. Krävs att hjärtat är förändrat annars är det cirkulationssvikt.

- **Systolisk:** Hjärtat pumpar inte hårt nog
- **Diastolisk:** Hjärtat fylls inte tillräckligt

Vid hjärtsvikt upplever kroppen att man har brist på salt och vatten, och samlar på sig (RAAS). Behandla vill man göra tvärtom.

- **Pre-ProBNP** finns i cardiomyocyt i kamrar. När det utsöndras får man **NT-proBNP (120min halvering)** och **BNP (20 min halvering)** i blodet.
- Troponin T vanligast att mäta

Indelning NYHA - Hjärtsviktsklasser

1. Inga symptom eller begränsningar men har hjärtsjukdom
2. Milt symptom, milda korta andetag och/eller angina. Lite begränsning vid vanlig aktivitet. Tas normalt som ålderstecken.
3. Märkbart limiterad aktivitet pga symptom även vid vanliga aktiviteter som gång. Bra bara vid vila.
4. Allvarliga begränsningar och har symptom även vid vila. Dessa står på lista för transplantation och ibland hjärtpumpar.

Systolisk

- Nedsatt förmåga hos kammare att trömma sig pga kontraktionskraft (Myokardischemi, Myokardförlust, fibros). Brist på ATP, brist på muskel vid infarkt.
- Titin drar ihop sig som spänd fjäder och sedan släpper och expanderar snabbare än hjärtat slår (fyller snabbare). Det är alltså kontraktion som brister.
- Hjärtat pumpar ut lite varje gång **Ejektions Fraktionen (EF)** minskar från normala (50–70%) till under **40%**.

Diastolisk

- Nedsatt förmåga hos kammaren att fylla sig pga bristande relaxation (stelhet). Slagen blir mindre.
- **Ejektions Fraktion (EF)** ofta normal, eftersom denna beror på fyllnad.

Vänstersidig

- Beror ofta på systoliska problem, som skador i myocardiet orsakar av kränkskärls-plack. Som då ger nekros => skadad muskel.
- Högt blodtryck (hypertension) är annan orsak då hjärta får svårt att övervinna trycket i aorta => öka muskelmassa => ökat syrebehov
- Hypertrofin kan göra att hjärtat växer åt båda håll (in/ut) och ger då mindre yta och diastolisk svikt. Hjärtat kan bli styvare med => fylls sämre.
- Vänstersidig svikt gör att tilläcrligt blod inte pumpas ut, njuren svarar med RAAS => Ökat tryck.
- Dålig pumpförmåga ger problem bakåt med ödem i lungorna => Dyspnea och Orthopnea (andningsproblem när man ligger) => Krepiteringar (gå i snö).

Behandling: Medicinering med ACE-hämmare och diuretika samtidigt. Ges bara diuretika aktiveras RAAS ännu mer.

Högersidig

Vänstersidig leder ofta till högersidig eftersom trycket i lungkretsloppet ökar och ger mer problem bakåt.

- Samlas ödem i kroppen (ben, v. Jugularis) då hjärtat har svårt att pumpa bort.
- Lever och mjälte förstoras.

Kroppens reaktion vid hjärtsvikt

Hjärtabnormalitet => Försämrade pumpförmåga => Kroppen tror den har vätskebrist (blödning/törst) => RAAS + Sympaticus => Försämrar pumpförmåga genom högre afterload.

- **Kroppen ökar CO snabbt:** Öka slutdiastolisk volym/fyllnadstryck (frank starling) och Sympaticus. (ökar även afterload)
- **Kroppen ökar CO långsammare:** Genom ökad venöst återflöde via RAAS (ökar även afterload)
- **Kompenserat hjärtsvikt:** Kan tillgodose njurgenomblödning
- **Okompenserad hjärtsvikt:** Kan inte tillgodose njurgenomblödning

Symptom och diagnostik

- Trötthet, orklös, andfådd (J-receptorer), ödem, magont och aptitlöshet (ödem mage), svårt att sova plant (orthoapnea), nykturi (vakna för kissa under natten)
- **J-receptorer (Juxtakapillära)** i lungkapillärer känner sträckning i lunga som när man får ökat tryck. Dessa är C-fibrer kopplade till n. Vagus som svarar på minskad syresättning. Ger då ökad andning.
- **Akut hjärtinfarkt** dör man av arytmi som kan hjälpas med defibrillator. Hjärtsvikt är nr 2 och då måste man tömma lungorna.

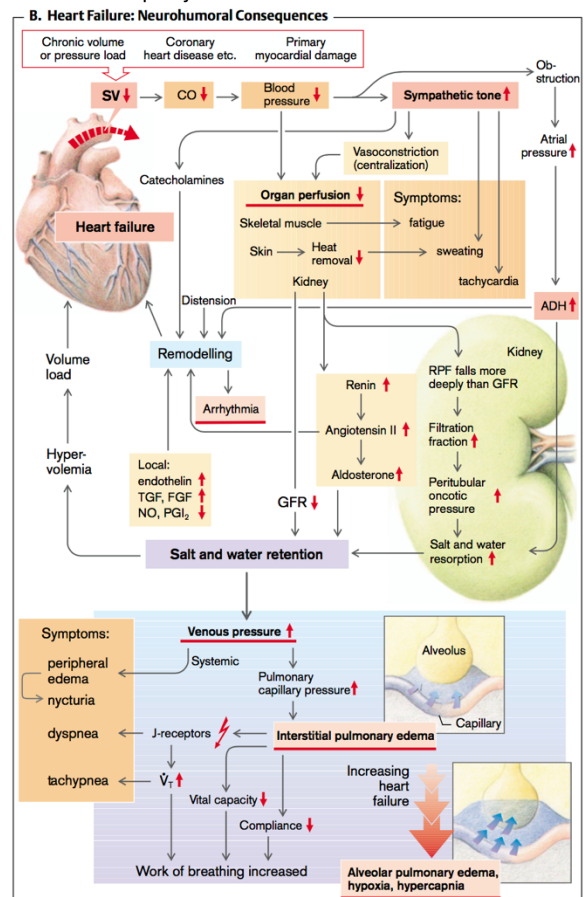
Behandling Hjärtsvikt

Man behandlas flera system:

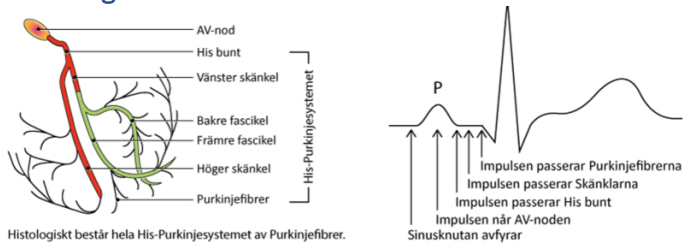
- **Syrgas,** öka syresättning
- **Nitroglycerin:** Vidgas och minskar pre/after-load
- **Morfin:** Minskar Ångest, smärta och sympaticus => Minskar pre/after-load
- **Loop-diuretika** => Ihop med ACE eller ARB hämmare => Minskar preload. Diuretika kan aldrig användas ensamt då RAAS kommer aktiveras.
- **Beta-Blockerare** avlastar hjärtat utan att försämra pumpförmåga eftersom man är på sluttande del av "effektivitetskurvan", sarkomererna är utanför sitt bästa område och frank-staling hjälper. Ger mer tid till syresättning av hjärtat.

Hjärtat

- **Diastole** går dubbelt så snabbt för att få undan Calcium.
- **Ökad hjärtfrekvens** när allt annat är lika signalerar något fel, man har ökat HR för att kompensera CO. Som lungemboli.
- **CO (Cardiac Output)** bestäms av venösa återflödet. Ökar det slår hjärtat mer, Frank Starling mekanismen. Hjärtat tvingas slå vidare det som kommer till den.
- **HR (Hjärtfrekvens)** ökar när det är ett sympaticus-påslag. Det är sympaticus som bestämmer slagfrekvensen.
- **SV (slagvolym)** bestäms av sympaticus
- **NO dilaterar på vensidan** och minskar venöst återflödet: Minskar Preload och last på hjärta.



Retledningshinder



Skänkelblock (Bundle Branch Block)

Signal blir blockerad i purkinjefibrer pga fibros. Om båda skänklar drabbas är det AV-block. Orsakat av t.ex

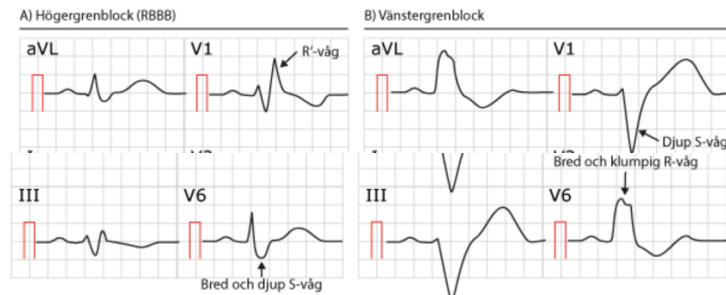
- **Akut:** Ischemi, hjärtattack eller myocardiit
- **Kroniskt:** Hypertension, Kranskärslsjukdom, Cardiomyopati
- **WilliaM MarRoW (Right/Left, V1, V6)**
- Ena kammaren depolariseras före andra => förlängt QRS komplex med fördröjning.

Högersidig: Vänster kammare kontraherar först och sedan höger

Vänstersidig: Septum kommer depolariseras från höger till vänster och ge en M-form till V6 och W form till V1.

EKG:

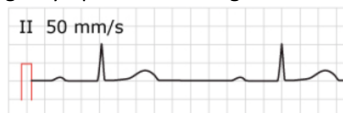
- QRS > 120 ms avledning II
- Höger: V6: M, V1: W – Vänster: V6: W, V1: M
- V5, V6, I, aVL: Bred S-våg (längre än T-våg)
- ST-T-förändring: V1-V2 nedåtsluttande ST-sträckor, inverterade T-vågor



AV-block

När båda skänklarna drabbas av block och signal inte kan ledas ordentligt till kamrarna. Delas in i typer:

- **AV-Block 1:** Signalen fördröjs men når kamrar (PR-intervall > 200 ms). Ger vanligen inget symptom. Alla P-vågor har QRS komplex.

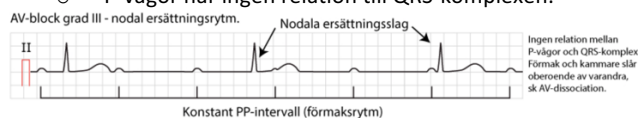


- **AV-Block 2:** Progressivt längre PR-intervall och tillslut helt blockerade (200, 250, 300 PR-intervall). Tillslut får man "dropped beat" (förloast slag)



- **AV-Block 3:** Ingen ledning från förmak går vidare till kammare.

- P-vågor har ingen relation till QRS-komplexen.



AV-block grad III - Intermittent



Behandling: Pacemaker eller Atropine (ökar slag/min)

Plötslig hjärtstillestånd / hjärtdöd

Beror oftast på akut eller kronisk myokardi-ischemi och sedan kardiomyopati. Kammarkontraktioner upphör eller är verkningslösa.

Arytmier

Prematur förmakskontraktion

Atrial Ectopic Focus: När kontraktion i förmak sker utanför sinus-noden

Förmaksflimmer (Atrial Fibrillation, AF)

Olika delar av förmak kontraherar olika och ger "twitching" eller "stör"-linje istället för rak på EKG. Får 100–175 slag/min hos kamrarna och förmaken upp mot 300 slag/min. Oregelbunden rytm.

- Av-noden är spärr som gör att signal inte kan sprida vidare när den har refraktärsperiod.
- Riskfaktorer: Saker som kan irritera, sträcka ut, eller skada förmaken;
 - Högt blodtryck, Kranskärslsjukdom, diabetes, fetma
- Kan ha tydliga F-vågor (Flimmer-vågor) men inte nödvändigt.

Re-entry gör att det blir rundgång.

- **Typ 1:** Typiskt förmaksflimmer som rör sig i ring runt Tricuspidalis klaffen. Där finns en "Cavotricuspid Isthmus", där signal rör sig långsammare och kan övervinna refraktärsperioden.
- **Typ 2:** Mer osäker start av loopen

Symptom: Yrsel, trötthet, korta andetag svaghet

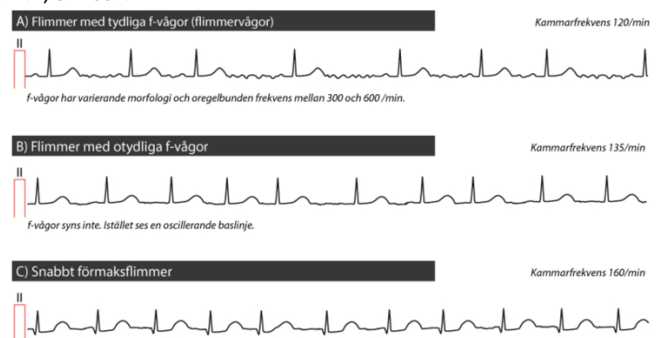
Varianter

- **Paroxysmalt:** Slutar av sig själv inom 48h (högt 7 dagar)
- **Persisterande:** Mer än 7 dagar, kräver åtgärd för återställa
- **Permanent:** Över 1 månad, kan ej åtgärdas

Komplikationer: Risk för stroke när blodet stannar av. Takykardier som kan leda till hjärtsvikt.

Diagnostik EKG

Förmaks-kontraktioner utan kammar-kontraktioner, kan vara i förhållande som 2:1, 3:1 osv.

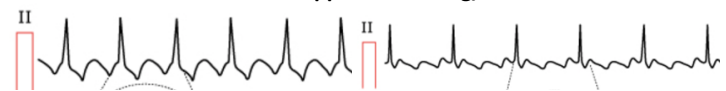


Behandling: Kontrollera rytm med medicin och blodförtunnande. EKG apparat kan behövas. Man kan bränna celler som orsakar problemen.

Förmaksfladder (AFL)

Vanligaste orsaken till patologisk Takyarytmi och förekommer främst hos hjärtsjuka. Sker oftast till följd av re-entry problem vid tricuspidalis. Liknar förmaksflimmer i övrigt.

- **Sågtandat mönster**
- **Förmaksfrekvenser upp mot 300 slag/min**

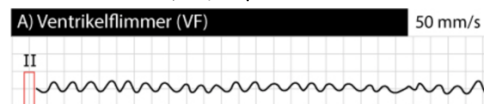


Ventrikelflimmer

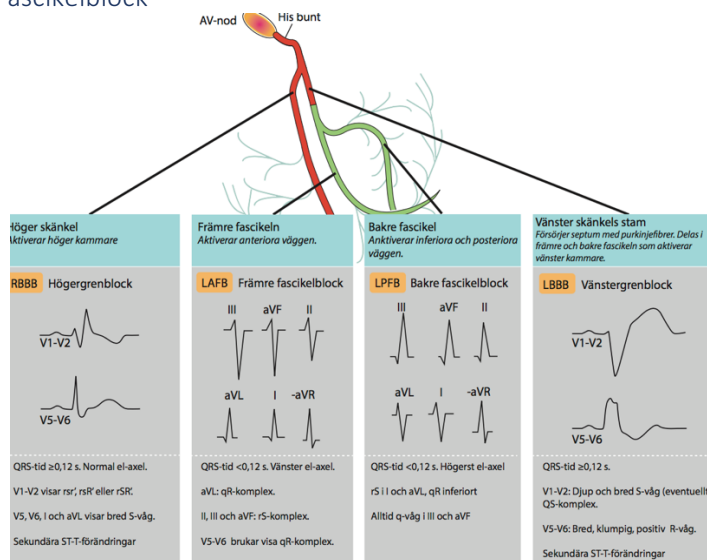
När kammarkontraktionerna upphör eller blir otillräckligt inträder cirkulationskollaps och perfusion av vitala organ upphör. Asystoli inträder (kammar-stillestånd, ingen elektrisk aktivitet). HLR måste startas.

Behandling: HLR tills man hittar bakomliggande orsak

PEA: Pulslös elektrisk aktivitet, de/re-polariserar men kontraherar inte.



Fascikelblock

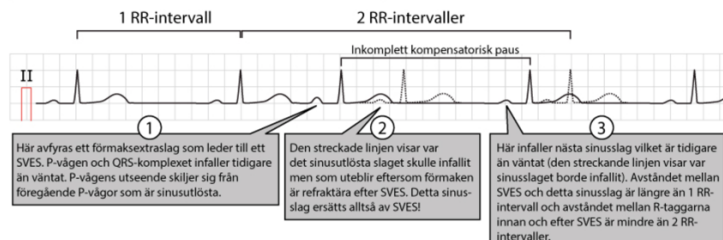


Supraventrikulära extraslag (SVES)

Ektopiskt fokus i förmaken ger impuls (innan nästa sinus) och aktiverar för förmak, sedan kamrarna. Den består därför av komplett EKG-sekvens (P-våg + QRS komplex). Ersätter nästa sinusslag eftersom extraslaget depolariserar sinus-knutan med. Detta tar dock tid (färdas dit) och därför blir nästa paus längre.

- P-vågen infaller tidigare än sinus P-vågen var beräknad
- P-vågen har ett annat utseende (än normala) eftersom den utlöses från annat ektopiskt fokus.
- PQ-Tiden är oftast normal, men kan vara förlängd. Impulsen tar sig oftast igenom AV-noden. Ibland är AV-noden refraktär och då stoppas signalen. Då ses endast förmaks-slaget.

A) SVES - Klassisk typ



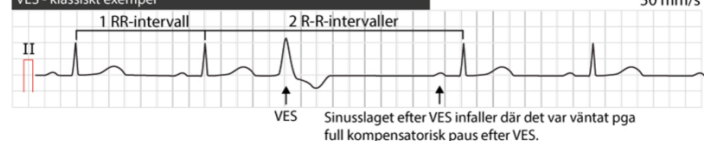
Ventrikulära extraslag (VES)

Ett slag som uppstår från ett ektopiskt fokus i kamrarna (innan sinusimpulsen kommer). Aktiverar kamrarna. Detta gör att det väntade Sinus-slaget uteblir, man ser dock ingen P-våg, vilket beror på att signalen sällan tar sig upp till förmakar.

EKG

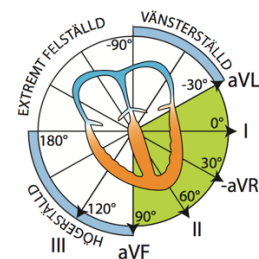
- Breda QRS (> 120 ms) eftersom impuls sprids utanför retledning
- Onormal depolarisation ger onormal repolarisation och då kan T-vågen ha motsatt riktning (Diskordans)
- Efter VES följer FULLT kompensatorisk Paus, alltså att nästa Sinus-slag infaller när det skulle ske om VES inte utslöstes. Man får därför ett kortare och ett större mellanrum mellan slagen (2 RR-intervall). Detta beror på att Sinus-knutan inte påverkas av VES, då den inte når dit. Det är bara att Sinus-knutan inte kan depolarisera kammaren när den är refraktär av extraslaget.

VES - klassiskt exempel



Elaxel

- Orsaker till högerställd (>90 grader):** Högerkammahypertrofi, lungemboli (högerkammabelastning), KOL.
- Vänsterställd El-axel (<30 grader):** Vänsterkammahypertrofi, Vänstergrenblock. Inferior hjärtinfarkt.
- Orsaker till extrem felställd el-axel (-90 till $+180$ grader):** Sällsynt, sannolikt felkopplade extremitets-avledningar.



Hålrums-defekter

Medfödda defekter som skapar hål mellan rumen i hjärtat som inte ska vara där. Ger då extra ljud "murmur".

Ventrikulär Septal Defekt (VSD)

Kamrarna har ett hål som inte slutit. En del av blodet från vänster kommer tryckas in i höger eftersom trycket är högre från vänster.

- Blodet får Högre syremättnad (går igenom lungan flera gånger).
- Tryck och blodmängd ökar på höger sida (lungkretsloppet) och ger pulmonär hypertension.

Atrial septal defekt (ASD)

Under fosterstadiet har man en shunt här för att koppla förbi lungkretsloppet. Demma sluts helet eller täpps över, foramen ovale. Vid ASD stängs den inte helt och blod kan läcka.

- Blod går från höger till vänster och bli mer syresatt.
- Embolier från venerna kommer med fart och kan ta sig från höger till vänster direkt och istället för hamna i lungan åker mot hjärnan.

Patent Ductus Arteriosus (PDA)

Ductus arteriosus är en shunt som kopplar samman aorta emd lungkretsloppet. Stängs normalt vid födsel pga Prostaglandin E2 (dilator) minskar (varit hög innan) och att Bradykinin från lungorna ökar (stänger).

- Blod kommer åka från aorta till lungkretsloppet.
- Pulminär hypertension utvecklas och kan leda till att högra trycket är större än vänstra och kommer då få icke-syresatt blod ut.
- Indomethacin kan användas för att stänga (inhiberar Prostaglandin E2), kirurgi annars.

Tetralogy of Fallot

En person som har 4 hjärtabnormaliteter

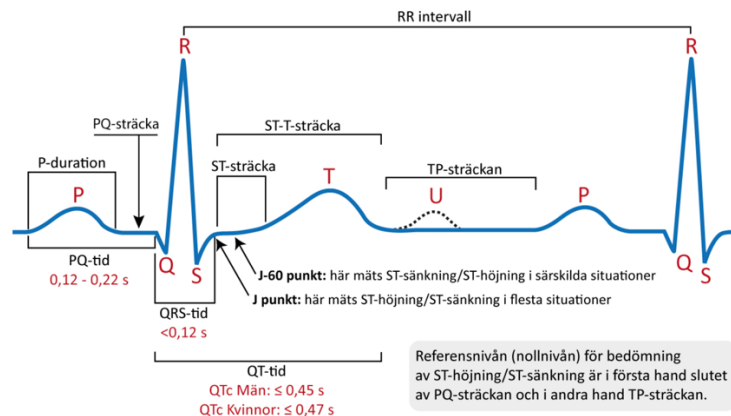
- Stenos i höger kammare till lungkretsloppet (svårare att pumpa blod dit)
- Höger kammare-hypertrofi: Tjockare vägg
- Ventrikulär septal defekt (VSD)
- Aorta overrides septal defect (varierbar)

Högre motståndet att pumpa upp till lungorna ihop med hål mellan vänster och höger halva gör att deoxignerat blod kan pumpas in i systemiska kretsloppet. Kan ge syremättnad under 80% (cyanios) och blir lila/blå hud.

Diagnos genom EKG och behandling med kirugi inom första levnadsåret.

EKG

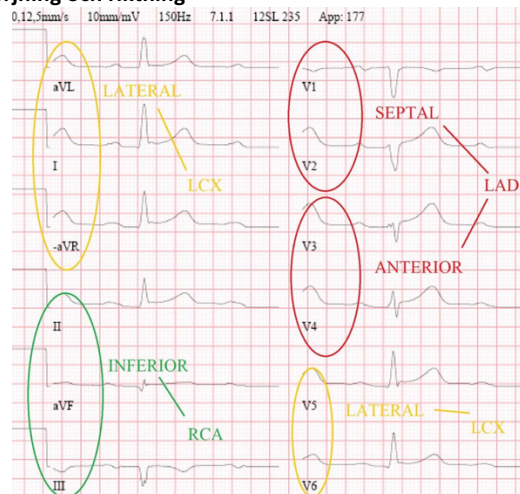
- Ses bäst från avledning II
- P:** Förmaken depolariseras
- QRS:** Kammaren depolariseras (döljer förmaks repolarisation)
 - Q:** Septum, snett uppåt vänster till höger (därför neråt våg). Innerveras av vänster skänkel
 - R:** Kammaren stora delar
 - S:** Slutet av kammaren (annan riktning)
- T:** Kammar repolariseras från Epi till endo-cardium (omvänd riktning, så positiv våg). Alltså motsatt depolarisationen.
- U:** Synligt främst vid Hypokalemi, Bradycardia
- PQ-Sträcka:** Tiden mellan P slut och Q start. Det är inte samma som tiden som väntar i AV-noden, eftersom detta börjar redan en bit in i P-vågen. **Utgör EKG-kurvans baslinje** och 0-nivå (då det inte finns någon ström). Det är här man mäter från för att se höjden på vågorna (P, T, ST-sträcka osv). Kallas även: Isoelektrisk linje och referenslinje.
- PQ-Tiden:** är den tiden från P-vågen start till Q-vågens start. Normalt 0.12-0.22s.
- QRS-tid:** Får aldrig vara längre än 120ms eftersom man vill att kamrar ska depolariseras (aktiveras, kontraheras) så fort som möjligt.
 - Innehåller inte alltid Q, R och S vågor, så Kammarkomplex är bättre namn.
- J-punkten:** Punkten där kammarkomplex möter ST-sträcka.
- ST-Sträcka:** Rör sig upp/ner om det är pågående myocardi-chemi. Är ungefär samma som J-höjning, man mäter nivån för ST i J-punkten för sänkning/höjning.
- T-Vågen** är i princip alltid positiv och ha samma utslag som Kammarkomplexets totala riktning.
- QT-Tid:** Kammarkomplex start till T-vågens slut. QT-tid är viktig för att lång tid kan orsaka livshotande arytmier. Man mäter QTc (korrigerad) som då är i förhållande till hjärtfrekvensen.
- RR Intervall:** Tiden mellan två slag, används för att kolla rytm (regelbundet) och slagfrekvens.
- WCT (Wilson Central Termina)** Är den virtuella punkt i bröstbogen som V1-V6 har som referens.



Hjärtljud

- 2:e IC Höger:** Aortastenosis
- 2:e IC Vänster:** Pulmonaris;
- 4:e IC:** Tricuspidalis;
- 5:e IC:** Mitralisklaffar

Blodförsörjning och riktning



- II, III, aVF:** Inferior och höger kammare, Right Coronary Artery (RCA)
- I, aVL, V5, V6:** Lateral, Left circumflex Artery (LCA) -
- V1, V2:** Septum, Left anterior descending artery (LAD)
- V3, V4:** Anterior, Left anterior descending artery (LAD)

INFARCT LOCATION	LEADS WITH ST ELEVATIONS OR Q WAVES
Anteroseptal (LAD)	V ₁ -V ₂
Anteroapical (distal LAD)	V ₃ -V ₄
Anterolateral (LAD or LCX)	V ₅ -V ₆
Lateral (LCX)	I, aVL
Inferior (RCA)	II, III, aVF
Posterior (PDA)	V ₇ -V ₉ , ST depression in V ₁ -V ₃ with tall R waves

Tolkningsmall

- Rytm** (50-100 slag/min)
- Hjärtfrekvens**
- P-våg & PQ-tid**
- QRS-Komplex**
 - QRS-tid
 - Amplituder
 - Q-vågor
 - R-vågsprogression
 - Elektrisk axel (el-axel)
- ST-Sträcka:**
- T-Vågen**
- QTc-tid**
- U-Våg**
- Jämför med tidigare EKG**
- Kliniskt sammanhang**

Rytm och Hjärtfrekvens

50–100 slag/min P-våg innan QRS. Hjärtfrekvens = R-R intervall. Sinusrytm: Utgår från sinus. P-våg före QRS och PQ-tid konstant. P-våg alltid positiv i Avledning II.

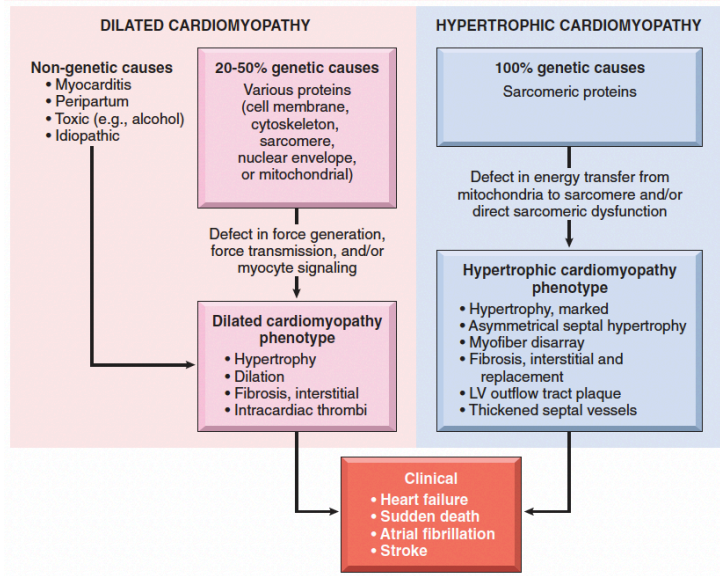
P-våg och PQ-tid

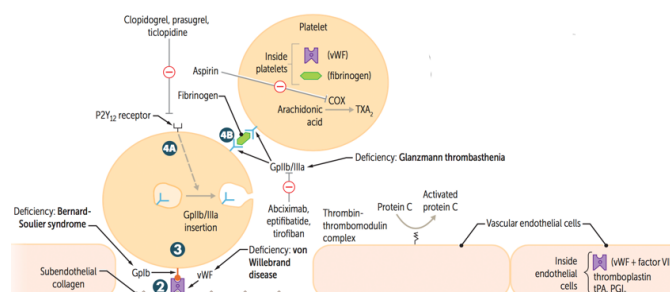
- P-våg alltid positiv i II, III, aVF (II eftersom riktad mot septum)
- P-våg duration <120 ms.** Långsammare är förmaksaktivering fördröjd
- P-vågs amplitud <2.5 mm**
- P-våg kan vara 2-pucklig** då ena är höger och andra vänster förmak
- PQ-tid < 220 ms. För lång:** AV-block, **För kort:** Preexcitation genom ytterligare förbindelse utöver AV-noden.

QRS-Komplex

- Patologiska Q-vågor utan ST-höjningar** eller andra tecken på akut händelse är ofta tecken på äldre utläkt infarkt/fibrotisk ärr i hjärtat.

Cardiomyopatie





Diabetes

Diagnostik

- > 7.0 i fastebloodsocker
- HbA1C > 6.5% (48mmol/mol)
- Glukostlerans > 11.1 mM, 2h test
- Pre-diabetes är när man ligger lite under värdena.
- 30% har patologiskt i både fasta och belastnings-test.

Symptom

Kraftigare symptom => Mer sannolikt typ 1 diabetes

- **Trötthet, Viktnedgång, Stora urinmängder, Törstig**
- **"Dimsyn"** – Glaskroppen sväller av osmotisk effekt från hög glukos. Ändrar brännvidd, går tillbaka igen.

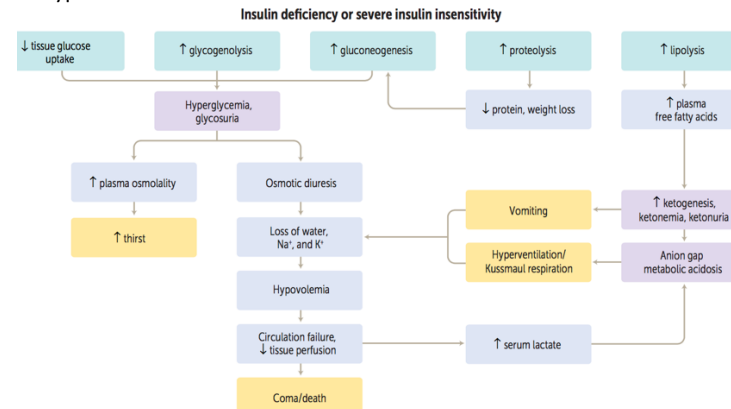
Törst – förlust av vätska

- **Hög blodglukos** => Ökad osmos => Osmosreceptor => Törst
- **Lågt blodtryck** => RAAS => Angiotensin2 => Törstcentrum
- **Minskat venöst återflöde** => Lågtryckreceptor i hjärta => Törstcentrum

Högt Hb: Mycket urin, lite vätska i plasma => Koncentrerat blod

Acidos: Producerar mycket ketonkroppar (syra) => Basöverskott minskar

=> Hyperventilerar => CO2 minskar O2 ökar



Epidemiologi

- Ca 400,000 svenskar (4.5%), vanligare bland irakier (11.6%)
- Typ 1 diabetes incidens högt vid 14 års ålder. Hormonella systemet ändras och belastar
- Arv spelar mest in på Diabetes typ 2, men miljö är också faktor, hos både Typ 1 och typ 2.
- Samma HLA som är kopplade till Celiaki och vanligast hos kaukasier.

Variable	Type 1	Type 2
1 st DEFECT	Autoimmune destruction of β cells (eg, due to glutamic acid decarboxylase antibodies)	$\uparrow$ resistance to insulin, progressive pancreatic β -cell failure
INSULIN NECESSARY IN TREATMENT	Always	Sometimes
AGE (EXCEPTIONS COMMONLY OCCUR)	< 30 yr	> 40 yr
ASSOCIATION WITH OBESITY	No	Yes
GENETIC PREDISPOSITION	Relatively weak (50% concordance in identical twins), polygenic	Relatively strong (90% concordance in identical twins), polygenic
ASSOCIATION WITH HLA SYSTEM	Yes (HLA-DR3 and -DR4)	No
GLUCOSE INTOLERANCE	Severe	Mild to moderate
INSULIN SENSITIVITY	High	Low
KETOACIDOSIS	Common	Rare
β -CELL NUMBERS IN THE ISLETS	$\downarrow$	Variable (with amyloid deposits)
SERUM INSULIN LEVEL	$\downarrow$	Variable
CLASSIC SYMPTOMS OF POLYURIA, POLYDIPSIA, POLYPHAGIA, WEIGHT LOSS	Common	Sometimes
HISTOLOGY	Islet leukocytic infiltrate	Islet amyloid polypeptide (IAPP) deposits

Läkemedel

- **Metformin:** Inhiberar Hpatisk Glukogenes och funktion av glukagon. Ökar Insulin-känslighet. First-line oral terapi för typ 2. Fungerar även utan Islet funktion (alltså även i typ 1).
- **Sulfonylureas:** Stimulerar utsöndring av insulin i typ 2 diabetes, kräver Isles och oanvändbar i typ 1. Stänger K⁺ kanaler i Beta-celler => Depolariserar => Insulin utsöndras via Ca²⁺ inflöde.
- **Glitazones/Thiazolidinediones:** Ökar insulinkänslighet i perifer vävnad. Binder till PPAR- γ kärn-receptor.

Typ 1 diabetes – Autoimmun sjukdom

Orsakas av autoimmun sjukdom som leder till progressiv destruktion av beta-celler och absolut insulinbrist. Både T-celler och antikroppar inblandade.

Kännetecken

- Oftare låg debutålder (80% innan 40 års ålder)
- Oftare ketos
- Insulinbrist (lågt C-Peptid)
- Förstlust av beta-celler
- Autoimmuna strukturer i langerhanska öar: **GADA (vanligast)** IAA, ICA, 1A-2A. **GAD65-antikroppar** vanligast.
- Starkt Associerad till vissa HLA 6p21 (DR3/4, DQ2/DQ8) och därför släktet med Celiaki (Glutenintolerans) som har samma HLA.
- **Miljöfaktorer som infektion:** Påssjuka, Rubella, Coxakie B, som har liknande antigener. Tarmflora, miljögifter, Hygienhypotes, anmning.
- Börjar ofta många år innan, när 10% av Beta-celler är kvar märks det
- Utvecklas under barndom och manifesterar sig i tonåren

Typ 2 diabetes

Orsakad av insulinresistens och dysfunktionella beta-celler som tillsammans leder till insulinbrist. Ingen autoimmunitet.

Kännetecken

- 90% av all diabetes
- Insulinresistens och/eller sekretionsdefekter
- Oftare övervikt
- Oftare långsammare insjuknande
- Mildare hyperglykemi
- Övervikt är viktig koppling troligen pga cytokiner (Adipocytokiner). Troligen genom Adipo-Insulin-axis. Med FFA som ger lipotoxicitet och PPAR- γ receptor som modulerar Adipocytokin-nivåer.

Ökad mängd Insulin krävs då vävnad inte svara på den mängd som finns och Glukos-nivåerna är fortsatt höga. Mer Insulin => Mer stress på cell => Mer felveckade Insulin => UPR (Unfolded Protein Response) => Apoptos

Fettbalanserad kost, noggrann kontroll av glukos, fysisk aktivitet. Tillslut behandlas man även här med Insulin pga Beta-celler döda (sekundärsvikt).

Ger aldrig Ketonkropps bildning då insulinet som finns räcker för att hindra Ketoacidos. Även om det inte normaliserar lever/muskel

Insulinfrisättning är viktigast, eftersom så länge denna håller igång spelar inte resistensen någon roll, man kan öka insulin.

Insulinresistens

Typiskt mönster: Högt TG, Lågt HDL, Små LDL partiklar (men normalt LDL kolesterol)

MODY – Maturity onset Diabetes in Young - Tonår

Monogen form av diabetes med "loss of function". Den största är MODY som kan bero på en inaktivering av gen. Tonårsdiabetes med upp till 5% som har det.

- Misstänks vid insjuknande i tonår och antikroppar sakna.
- Liknar diabetes typ 2 men ska **INTE** behandlas med **insulin**

Behandling: Sulfuniuria hjälper insulin att tas upp i celler.

LADA – Latent Autoimmun Diabetes in Adults

En form av typ 1 diabetes där insjuknande är långsammare och symptom inte lika tydlig.

- Främst hos vuxna över 35 år blodprov visar antikroppar mot beta-celler.

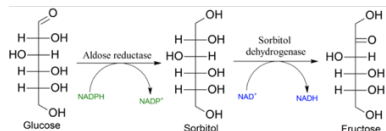
Graviditetsdiabetes

Man kollar i v25 genom 2h belastningstest. 0.3% har störd glukosomsättning.

Komplikationer med diabetes

De underliggande komplikationer är samma för Typ 1 och Typ 2 diabetes. Dessa styrs av 3 underliggande mekanismer:

- **AGE (Advanced Glycation End Product)** Bildas intracellulärt mellan Glukos-prekursor och aminogrunder hos proteiner. AGE accelereras kraftigt vid Hyperglykemi => AGE binder till RAGE (inflammatoriska celler som T och Makrofag), endotel, glatta muskler => AGE-RAGE bidrar till:
 - Frisätta pro-inflammatoriska cytokiner och tillväxtfaktorer
 - Skapa ROS hos endotelceller
 - Öka prokoagulerings-aktivitet hos endotel och makrofager
 - Öka proliferation hos vasculärt glatt muskulatur och ECM
 Dessa bildar även Cross-links mellan matrix-protein => Blir som fallor för LDL som fastnar och ger Ateroskleros.
 Albumin kan fastna i kapillärer => förtjockning => Microangiopati
- **PKC (Protein Kinas C)** aktiveras av Calcium och DAG. Hyperglykemi stimulerar DAG-syntes och över aktiverar PKC. Ger Pro-Angiogenetiska molekyler som VEGF (Vascular endothelia Growth Factor) => **Retinopati**
- **Polyol störning** Då vissa vävnader (hjärna, lins, njure, **never**) inte behöver insulin, släpps för mycket glukos in vid Hyperglykemi. Det metaboliseras av enzymet Aldose Reductas till Sorbitol (en Polyol). Bildar sedan Fruktos och kräver NADPH (co-factor). GSH (Glutathione) är en antioxidant i cell som också kräver NADPH, denna får alltså mindre NADPH och celler tar mer skada av radikaler, oxidativ stress.



Komplikationer

Hyperglykemi ger Hyalin inlagring i Basalmembran => läckande, tjocka.

- **Microangiopati:** Förtjockning av basalmembran => Protein läcker ut
- **Atheroskleros:** Proteininlagringar => Hårda ådror
- **Retinopati:** Hyperglykemi => DAG => PKC => Angiogenes i öga => Blödningar skadar
- **Gangrene (kallbrand):** Hyalin Ateroskleros => tjockare basalmembran => Svårare syresätta
- **Neuropati:** "Glove and stocking" (Händer och fötter). Hyperglykemi => Sorbitol => Fruktos => Minskad NADPH till GSH => ROS stress
- **Autonom neuropati:** Kan störa tarmrörelse och ge impotens
- **Nephrosclerosis:** Hyalint => Läckande + Ökad GFR => Glomerulus förtjockas => Filtrationsslitarna växer och Albumin kan läcka ut (trots negativ laddad). End stage fungerar inte filtration alls istället.
- **Hypertension:**
- **Sår:** Svårt att när näring och immunsvaret inte når ut.
- **Nephrosclerosis:** Basalmembran glyceras till hyalint scleros, främst efferenta => ökad filtration. Glomerulus förtjockas för att skydda sig => Slitarna blir större => Albumin läcker ut. End stage kommer njuren falla och ge stopp.
- **Sår:** Dålig blodflöde + känsel ger lätt sår och dålig läkning perifer.
- **Koma:** Typ 1 näringsbrist pga insulinbrist. Typ 2 Hyperosmolar nonketotisk koma, myckest sår => drar ut vätska => dehydrerad. Typ 1 doftar aceton, inte typ 2.

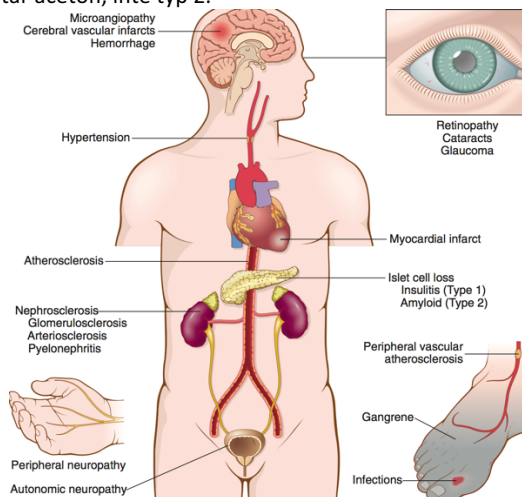
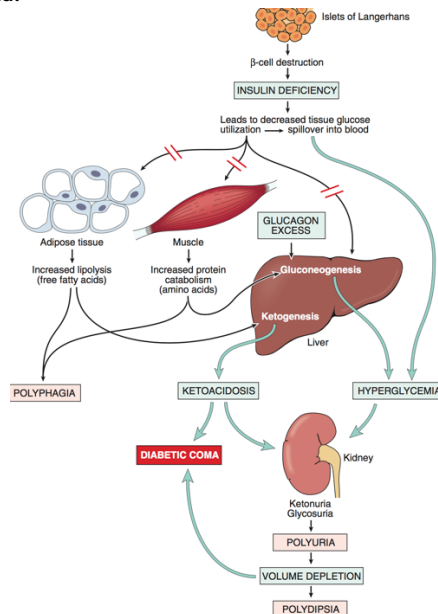


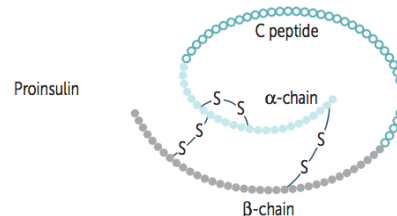
Figure 19-25 Long-term complications of diabetes.

- **Polyphagia:** Lipolys, Muskelnedbrytning
- **Polyuria:** Högt blodglukos driver ut vatten
- **Polydipsia:**



Insulin

Vid Insulin-syntes bildas **C-peptid** och denna mäter man i blodet eftersom den inte konsumeras som insulin.



- **Insulinstimulerat glukosupptag:** Muskler och Fett och hämmar nedbrytning av fett och protein.

Inkretineffekten: Oralt glukos ger högre stimulering av insulinfrisättning än intravenös glukos. Förklaras genom att GLP-1 och GIP frisätts från tarmen och stimulerar insulinsekretion.

Aminosyror stimulerar frisättning av både Insulin och Glukagon.

Vid träning frisätts adrenalin. Adrenalin dämpar utsöndring av Insulin, genom att hämma **Adenylyl Cyclas** i B-cellen. Detta då vi vill ha glukos i blod till arbetande muskler. Vi vill att fett frisätts och att Glukoneogenesen i levern är igång, inte att vi lagrar fett. Samtidigt kan arbetande muskler ta upp glukos ändå. Syns i bilden ovan hur levern påverkas.

- **Träning** ökar alltså insulinkänsligheten.
- Insulin ökar **Glut4** transport vid membran. Glukos transporteras passivt över dessa sen.

Langerhanska öar (A = Autoimmun, lymfocyter, B = Amyloid, Typ 2 Dia)

- **Insulinitis (Type 1):** Inflammation, Makrofager och T-celler
- **Amyloid (Type 2):** Inlagrad Amyloid av överaktiva celler som skapar detta i samband med insulin. IAPP (Isles Amyloid Polypeptid)

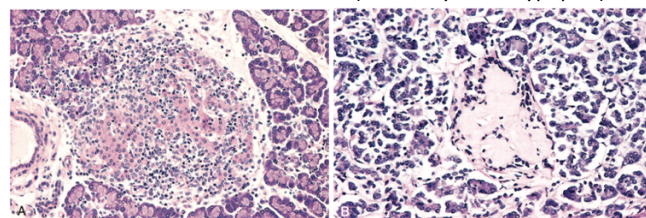


Figure 19-26 A, Autoimmune insulinitis in a rat (BB) model of autoimmune diabetes. This disorder also is seen in type 1 human diabetes. B, Amyloid.

- Insulin stimulerar **Na⁺/K⁺** pumpen att ta in K⁺ i cellen. Utan insulin ansamlas K⁺ extracellulärt.
- K⁺ byts mot H⁺ eftersom med typ 1 diabetes får ketoacidos kommer H⁺ finnas i blodet.
- Saknas insulin => Katabolt läge => Nedbrytning => Viktnedgång och muskelsvaghet

Insulinresistens

Kan orsakas av;

- Defakta signaler i målorgan (signalmolekyl, toxisk påverkan)
- Ärftligt tillstånd: Mutation i Insulinreceptor (våldigt ovanligt)
- Modern diet (cola) och soffliggare => Metabol rubbning
- Förhöjda blodfetter "Lipotoxicitet" och socker "Glukotoxicitet"
- Inflammation ger beta-cells dysfunktion

1 av 10 med resistens utvecklar diabetes typ 2. Man måste ha Beta-cells defekter också för att få diabetes.

Fria fettsyror ökar intracellulärt och fungerar som inhibitor av insulins effekt. Minskar aktivitet hos viktiga insulin-signalerande protein. Ökad mängd fett i makrofager och beta-celler kan trigga inflammasomer och ger utsöndring av IL-1B som är pro-inflamatoriskt => skada cellerna av ditlockade makrofager och T-celler.

Adipokiner från fettceller utsöndrar IL-1B (pro-inflam) som svar på ökade FFA i blodet.

Adiponectin ökar insulinkänslighet och verkar (antagligen) anti-inflama
PPAR-γ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ) är en nukleär receptor och transkriptionsfaktor som när triggas ökar känslighet för insulin genom att t.ex. Adiponectin utsöndras, som får fettceller att lagra FFA istället för Lever och Skelettmuskel.

Fettmetabolism

Kolesterol

Bilas av Acetyl-CoA + Acetoacetyl-CoA till HMG-CoA

Används till syntes av gallsyror/salter (Cholsyra, Kenodexocholsyra) och hormoner

Statiner hämmar HMG-CoA-Reduktas så HMG-CoA inte blir Mevalonat (nästa steg i kedjan, hastighetsbegränsande) => Ger större uttryck för LDL receptor på Hepatocyten och mer upptag av LDL-kolesterol.

ACAT: (Acyl-CoA Cholesterol Acetyltransferas) Kolesterol till Kolesterolster intracellulärt

CEPT: Kolesterol-Transer-Protein: Flyttar TG från stora till små Lipo

Blodfetterrubbningar

- Blodfetterrubbningar ökar risk för ateroskleros.

Polygen Hyperkolesterolemi – Livsstilrelaterad och mindre koppling till arv. Behandlas genom koständring

Sekundär Hyperlipidemier Sekundärt till metabol sjukdom (diabetes osv), spelar grad av underliggande sjukdom och den ska behandlas.

Primär Hyperlipoproteinemier

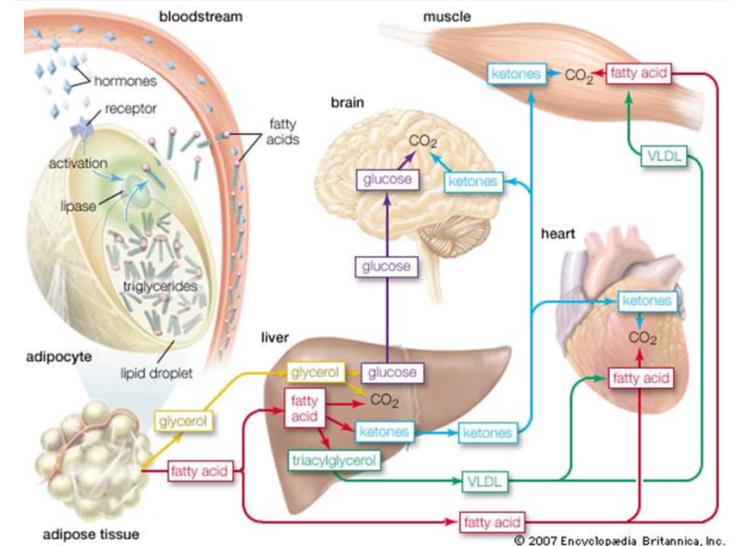
- **Familjär Kylomikronemi:** LPL brist pga mutation.
- **Familjär Hyperkolesterolemi:** LDL-receptor defekt. LDL ansamlas i blodet. IDL upptag hämmas också hos levern och LDL ökar än mer. Tas inte LDL upp hämmas inte Kolesterol syntes => Hyperkolesterolemi => Åderförkalkning
- **Familjär Dyslipoproteinemi:** ApoE defekt
- **Familjär Hypertriglyceridemi:** Överproduktion av VLDL
- **Familjär Kombinerad Hyperlipidemi:** Överproduktion av VLDL

Glukos

Glukos tas upp via:

- **GLUT2:** Levern, hjärna, pankreas (beta-celler)
- **GLUT4:** Muskler, fett - Insulinberoende
- **Glycerol** kan ombildas till Glukos i Levern (Glykoneogenes)
- Omvandlar överskott av Glukos till bland annat aminosyror (Pyrovat => Alanin) och fett

HORMON	MÅLORGAN	METABOLA EFFEKTER	PLASMA KONC
Insulin ANABOL EFFEKT ÖKAR OX AV GLUKOS PÅ BEKOSTNAD AV FETT- OX	Lever	GLUKONEO (-) GLUKOSMOBIL (-) LIPOGENES (+) GLYKOGENBILDNING (+)	HYPOGLYKEMI
	Muskel och hjärta	GLUKOSUPPTAG (+) LIPOPROTEINLIPAS (-)	HYPOGLYKEMI LÅGA KETONER
	Fettväv	LIPOLYS (-), HORMONKÄNSL LIPAS (-) LIPOPROTEINLIPAS (+)	LÅGA FETTSYROR
Glukagon ANTIINSULINÄRT	Lever	GLUKOSMOBILISERING (+) LIPOGENES (-) FETTSYRAOXIDATION (+) KETOGENES (+)	ÖKADE KETONER
Adrenalin	Lever	GLUKOSMOBILISERING (+)	HYPERGLYKEMI
	Muskel och hjärta	GLYKOGENEDBRYTNING (+) GLYKOLYS (+) LIPOPROTEINLIPAS (+)	ÖKAT LAKTAT
	Fettväv	LIPOLYS (+) LIPOPROTEINLIPAS (-)	ÖKADE KETONER
Glukokortikoider STEROIDDIABETES	Lever	GLUKONEO (+)	HYPERGLYKEMI
	Muskel och hjärta	GLUKOSUTNYTTJANDE (-)	HYPERGLYKEMI
	Fettväv	LIPOLYS (+)	ÖKADE FETTSYROR
Tillväxthormon	Muskel och hjärta	GLUKOSUTNYTTJANDE (-)	HYPERGLYKEMI
	Fettväv	LIPOLYS (+)	ÖKADE FETTSYROR
Thyreoidahormon	Lever	GLYKOGENEDBRYTNING (+)	HYPERGLYKEMI
	Muskel och hjärta	BETA-ADRENERGA EFFEKTER, SE OVAN	SÄNKT TG OCH KOLESTEROL
	Fettväv		



Ateroskleros – Riskfaktorer

- **Hyperlipidemi (Hyperkolesterolemi):** LDL mest kopplad, den delar ut kolesterol till perifer vävnad.

Metabola syndromet

En kombination av faktorer som ökar risk att insjukna i hjärt och kärlsjukdomar. Man brukar säga att bukfetma + 2 ytterligare faktorer ska stämma in. Mikroalbuminuri och högt BMI (>30) är med inblandat.

- Förhöjd mängd Triglycerider i blodet
- Låg andel HDL i blodet
- Högt blodtryck
- Nedsatt glukostolerans eller diabetes typ 2

Kylomikromer – Tarmen – B48

Bildas i tarmen och har B48, går via lymfa till blodet där de tar upp:

Binder till Heparansulfat på endotel och hydrolyseras av LPL =>

Triglycerider utsöndras och kan tas upp av vävnad. I blod bind triglycerider till Albumin. Korta fettsyror kan färdas utanför kylomikroner.

VLDL – Very low density Lipoprotein –Levern – B100

Liknar kylomikronen men har B-100 istället och namnen beror på hur proteinet B splicas, längden.

- Tar upp ApoC och ApoE i blodet.
- Hydrolyseras till IDL av LPL
- Krymper och tappar ApoC
- Internaliseras av ApoE bindning till LDL receptor
- Förlorar IDL ApoE blir de LDL partiklar

LDL – Low Density Lipoprotein

Triglyceriden nästan helt hydrolyserad och kolesterolrik.

- Är liten och kan passer ut till interstitialutrymmet och förse celler med kolesterol (används till hormoner, membran).
- B-100 är enda Apo proteinet kvar => Binder sämre till LDL receptor än ApoE.
- Halveringstid på 3 dagar (1-4h på Kylo, VLDL och IDL)
- Tar den inte upp av LDL recetptor härskar den och vanliga celler vill inte ta upp. Då tas den upp av kärlväggar och Makrofager bryter ner (Foam celler).

Kolesterol I cellen

Vid Sterolbrist I cellen klyvs Sterol SREBP från ER och går till kärnan => Uppreglerar HMG-CoA. Alla celler kan producera men inte bryta ner kolesterol eftersom de inte ger energi och då lagrar de den istället.

HDL – High densitiy Lipoprotein

Proteinrikt och kärlskyddande

- ApoB **saknas** (alla andar har),
- innehåller **ApoA1** (oftast)
- Exporteras och tas upp som hel partiel, den kryper och växer i blodet när den tar upp och avger.
- Mer kolesterol tas upp via ABCG1 och SR-B1
- **LCAT** (Lecitin-Kolesterolacetyltransferas) förestrar kolesterol till hydrofob kärnkomponen, annars kan den gamla av. Därför är mogen HDL sfärisk partikel.
- HDL tar upp ytmokelyer från Kylomykroner och VLDL när de kryper. **PLTP** medierar det.
- HDL kan byta Kolesterol-Ester mot Triglycerider med Kylo och VLDL
- Triglycerider i HDL kan hydrolyseras i levern av Hepatisk Lipas (likt LPL). Mindre HDL partiklar kan sedan hämta mer kolesterol.
- HDL lämnra alltså INTE kolesterol till levern utan den byter fett mot kolesterol med VLDL och Kylomikroner som sedan tas upp av levern.

Metabola syndromet

Har flera delar med; Hypertoni, övervikt, diabetes typ 2

BMI – Body Mass Index

Vikt (kg) / (längd (m) ^2)

Övervikt: BMI > 25, **Fetma:** BMI > 30

Mag-tar hormoner

- **Peptid YY:** Stimulerar mättnadskänsla
- **Pancreatisk Polypeptide:** Saktar ner tarmmotilitet
- **GLP1 (Glukagon Like Peptide 1):** Ökar insulinutsöndring, minskar matintag
- **CCK:** Stiger vid matintag och minskar det
- **Ghrelin:** Ökar aptiten

Mätvärden - diabetes

- **HbA1c:** Långtids-socker (2-3 månader) och blir inte påverkad av dag till dag variationer. HbA1c < 7% är bra. Diabetes vid > 48 mmol/mol. Risk med värdet är att allt som påverkar RBC omsättning kommer påverka resultat (snabbare död, falskt lågt).
- **Blodglukos:** Spelar roll om man tar i ven eller kapillär då i ven har passerat kapillär och tagit upp socker.
- **P-LDL:**
- **P-Triglycerider:**
- **ApoB/ApoA1-kvot:**
- **GADA:**
- **C-peptid:** Mängden insulin, kommer vid klyvning av prepetid
- **U-Alb/Kreat index:**

Patientfall:

Har tagit kaffe, xylitol-tuggomi och rökt innan test. Koffein påverkar never ihop med cigaretter (anti-insulin). Därför kan man inte göra belastningstest och blodprov kan inte bedömas och därför inte tas.

Vad är socker?

Xylitol och Sorbitol är sötningsmedel med kalorier. Är man van ätare av dem blir man mindre bubblig (vänjer sig) och tar upp delar av detta med.

Hyperlipemi

Ökning av kolesterol från 5.2 till 6.2 i blodet ökar hjärt-kärl sjukdomar med 200%. Ca 25% av svenskarna har ogynnsamt höga blodfetter.

Primär Hyperlipidemi

- **Familjär hyperkolesterolemi:** Defekt LDL receptor eller ApoB => Högt LDL (tas ej upp normalt)
- **Familjär kombinerad hyperkipidemi:** Okänt, högt LDL + TG
- **Familjärt dysbetalipoproteinemi:** Okänt + ApoE2/E2, Tg och kolesterol
- **Familjär hyperkylomikronemi:** LPL-brist, ApoC2 brist, Högt TG

Sekundär Hyperlipidemi

- **Hypotyreos:** Högt kolesterol pga låg LDL receptoraktivitet
- **Leversjukdom:** Varierande bilder, högt LDL vid kolestas (gallstas)
- **Njursjukdom:** Nefrotisk syndrom, högt TG och kolesterol. Glomerulus släpper igenom medan lipo-protein är stora och är kvar.
- **Diabetes/Metabol syndrom...**

Insulinresistens

- Bukfettväv är särskilt lipolytiskt aktivt och kan snabbt frisätta mycket
- Högt fett minska insulin-eleimination => högt Insulin => resistens
- Fettväv friger Leptin, Resistin, Adoponektin = ändrar insulinkänslighet
- Insulin hämmar normalt hormonkänsligt Lipas => Triglyceridimi

Behandling

- Statiner i förstahand: Sänke LDL hämmar HMG-CoA reduktas
- Hämmar man LDL produktion kommer lever uttrycka fler LDL receptorer och ta upp från blodet.
- Risk att få diabetes typ 2 och leverpåverkarn => därför inte till alla
- Stoppa återupptag av Gallsten i tarmen (bryta enterohepatiska)
- Etztimib hämmar upptag av kolesterol i tarmen
- **Fibrater** reducerar levern TG tillverkning (aktiverar PPAR-alfa kärnreceptor) . Sänker FFA och höjer HDL.

Hypertoni

Blodvolym stor Cardiac Output.

140/90 mm Hg är gränsen för hypertension, man kan ha bara syst hyp.

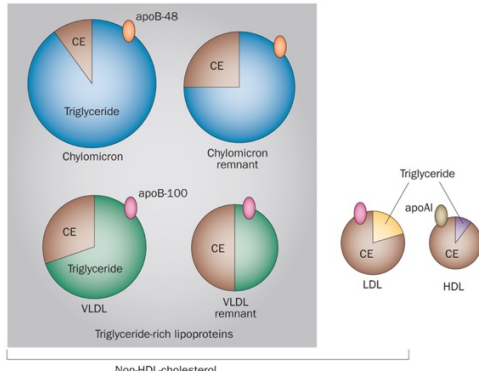
- Man och hög ålder är riskfaktor
- Risker vid hypertension är främst kopplat till systoliska
- Elastin minskar och kollagen ökar med ålder => Minskar wind-kessel effekt och systoliska ökar. Diastoliska ökar inte lika mycket, därför ökar även pulstrycket.
- Felsta är utan symptom och märks vid rutinkoll på VC
- Vanligast orsak är njur-artär stenosis
- Störning av Na+ viktig, högt Na+ ger hypertension
- Livsstilsförändring viktigare än läkemedel, men svår att få till

Lipo-proteiner

Skiljer i storlek (densitet), Proteiner väger mer än fett och därför ger större protein-täthet högre densitet (HDL- High Density Lipoprotein). LDL och HDL skiljer sig därför på: Storlek, Densitet, Lipidinhåll (% av vikt).

Fett/Muskel/Hjärta syntetiserar mycket LPL (Lipo-protein Lipase) => Skickas till endotel-väggen och bryter ner chylomikron till FFA. Dessa tas sedan upp av vävnad. Remnants uttrycker sedan Apo-E som fastnar hos Remnant receptorer.

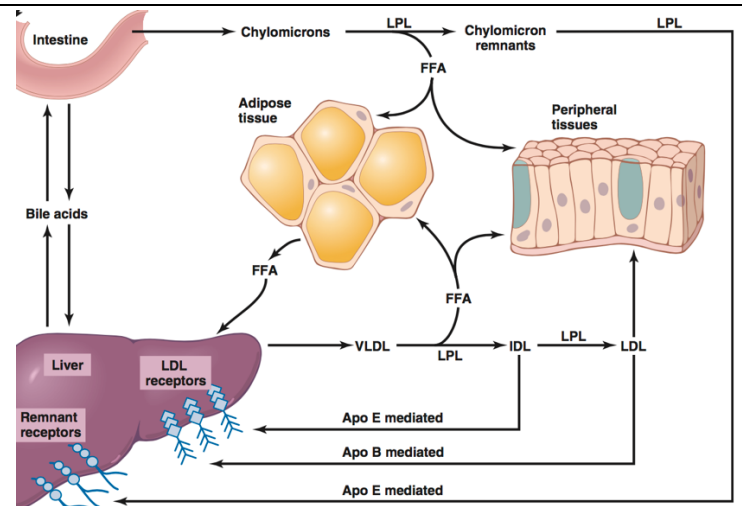
VLDL och Kylomikroner är främsta bärare av TG i cirkulation.



- Celler i Binjurebarken har rikligt med LDL-receptorer för att bilda hormoner av kolesterol.
- Apo-B finns i Kylomikroner och VLDL. Viktig för sekretion av lipoproteiner och cellulära upptag av Kylomikron-raster (Remnants) och LDL. Kylomikroner bildas i Tarmepitel (**B-48**) och Levern (**B-100**)
- Kylomikroner har halveringstid på < 1h
- FFA färdas bundet till Albumin
- Korta fettsyror (upp till C10) kan färdas fritt med Albumin.
- Chylomikroner och VLDL får ApoE och ApoC från HDL
- Chylomikron har B48 från tarm, VLDL B100 från lever
- HDL: ApoA1 (levern främst),
- LDL ApoB100 (från VLDL i lever av Hepatiskt lipas) Transporterar kolesterol till vävnad
- ApoC binder vid fettceller för att lagra

ApoB/LDL

- Alla ApoB partiklar är aterogena (åderförkalkande)
- Hjärt/kärlsjuka har förhöjt LDL, mindre vanligt med högt TG
- **Exakt en ApoB** finns i varje Kylomikron, VLDL och LDL
- **Apo-A1** är likvärdig med HDL kolesterol och en riskmarkör
- **Högt HDL är skyddande** samtidigt finns ingen vinst med tillförsel



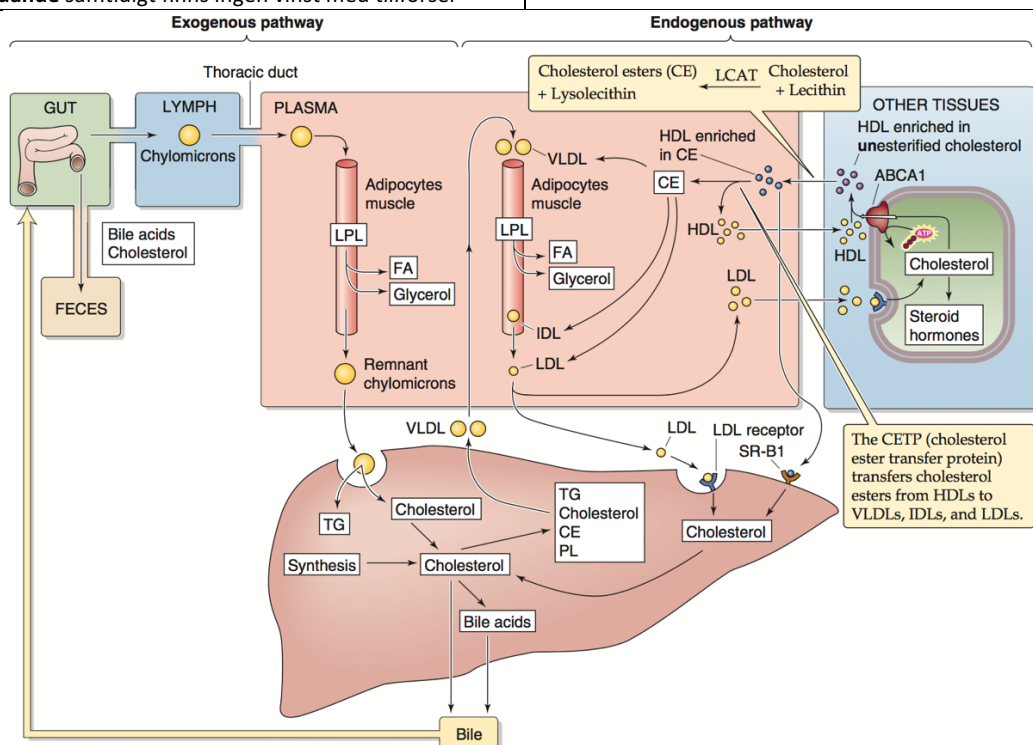
Lipidmetabolism

Enzym	Reaktion	Var
CEPT	Kolesterolester <=> Triglycerid	Cirkulation
HMG-CoA-Reduktas	AcetylCoA=>Mevalonat=>Kolesterol	Lever
LPL	Triglycerider=> Fria fettsyror + Glycerol	Kärlvägg Fett Muskler
LCAT	Fosfolipas + Kolesterol => Lysofosfolipas + Kolesterolester	HDL

- **Apo C1:** Aktiverar LCAT
- **Apo C2:** Aktiverar LPL
- **Apo C3:** Hämmar LPL
- **Apo C:** Tas upp i blodet av Kylomikroner/VLDL, försvinner när storleken minskar.
- **Apo E:** Upptag via levern
- Kolesterol i levern går till gallsalter med
- **HDL ger Kolesterol** till VLDL och LDL, så de kan lämnas i levern
- **HDL tar Triglycerider** från VLDL och LDL
- **ApoA:** Viktig i esterifiering hos HDL, LCAT

Stora VLDL ger litet LDL

- VLDL byter regelbundet kärnkomponenter med mindre LDL
- Stora TG-rika VLDL ger TG till LDL
- TG hydrolyseras av hepatisk lipas och bildar som aterogena LDL
- Samma mekanism som HDL och viktig för återtransport av kolesterol.



Lungorna

Blod-Luft-Barriären

Alveolepitel (Typ 1-Pneumocyter) 97% av ytan. Tunn för bra gasutbyte
Fuserat Basalmembran och **Kapillärendotel** (Delar basalmembran)

Finns även lite:

Alveolepitel (Typ 2-Pneumocyter): Sekreterar Sufakanter, precursor till Typ-1 cellerna, ersätter dem när de skadas.

Makrofager: Fagocyterar främmande materia, släpper ut cytokiner och alveolär proteaser.

Spirometri

- **Kön, längd och ålder** spelar roll för referensvärden
- **VC** vid långsam utandning kallas Statisk spirometri (**SVC**) och ger lite högre värde än FVC (forcerad)
- **FEV₁:** Testa flöde och flödesmotstånd
- SVC och FVC ska mätas och största ska användas vid kvoträkning
- FVC kan vara lägre hos obstruktiva pga luftvägsavstängning

Vanligaste indelning

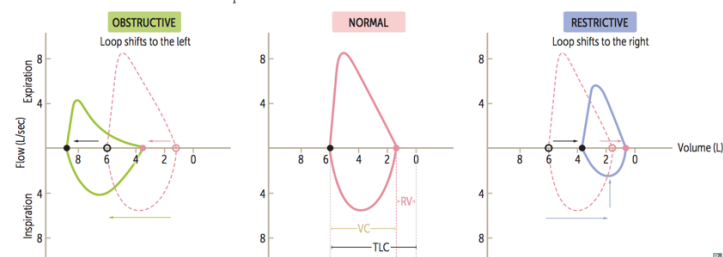
- Restriktiv lungfunktion (för lite plats för luft) ger lågt TLC
- Obstruktiv (bromsat luftflöde) ses som lågt FEV₁/VC

Reversibilitet: 12% och 0.2 L förändring efter bronkdilaterande medel.

Flöde: liter/sekund, alltså högst flöde är toppen på kurvan och nås i FEV₁

volume loops

Obstructive lung volumes > normal (↑ TLC, ↑ FRC, ↑ RV); restrictive lung volumes < normal. In obstructive, FEV₁ is more dramatically reduced compared with FVC → decreased FEV₁/FVC ratio. In restrictive, FVC is more reduced or close to same compared with FEV₁ → increased or normal FEV₁/FVC ratio.

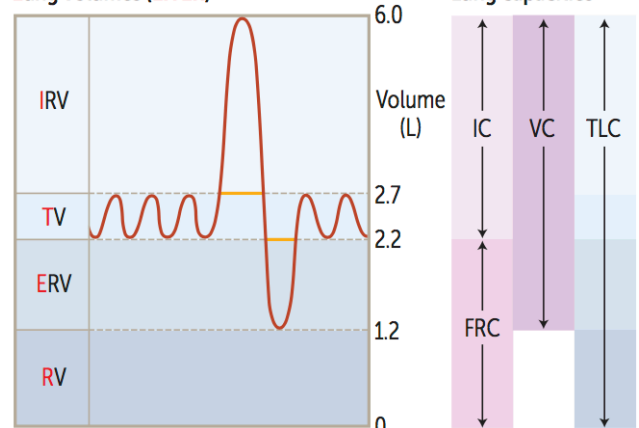


Översikt

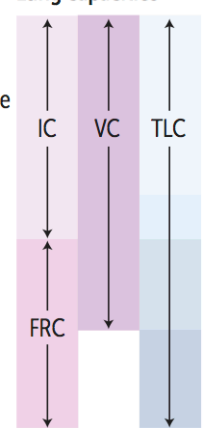
Obstructive Airway Disease	Restrictive Lung Disease	
Definition: Increased resistance to airflow secondary to obstruction of airways	Decreased lung volume and capacity	
Pulmonary function tests (spirometry) FEV ₁ /FVC ratio is decreased	Decreased TLC and VC	
Examples: <u>Chronic obstructive airway disease</u> • Asthma • Chronic bronchitis • Emphysema • Bronchiectasis	<u>Chest wall disorders</u> • Obesity, kyphoscoliosis, polio, etc. <u>Interstitial/infiltrative diseases</u> • ARDS, pneumoconiosis • Pulmonary fibrosis	
Variable	Obstructive Pattern, e.g., Emphysema	Restrictive Pattern, e.g., Fibrosis
Total lung capacity	increased	decreased
FEV ₁	decreased	decreased
Forced vital capacity	normal or slightly decreased	decreased
FEV ₁ /FVC	decreased	increased or normal
Peak flow	decreased	decreased
Functional residual capacity	increased	decreased
Residual volume	increased	decreased

Lungkapacitet

Lung volumes (LITER)



Lung capacities



- **Funktionell Residualkapacitet** är alltså mängden luft kvar efter ett vanligt andetag (ut).
- Står man går syre till lungans basala delar då Alveolerna är mindre utspända och har täthet än apikala.

Fysiologisk dead space är **Alveolärt deadspace** (luft som inte når utbyte i alveolärer) + **Anatomisk deadspace** (luftören).

Andning

Vanlig: Diafragma och Intercostal externa (in) och Interna (ut)

Inandning: Sänker diafragma (mellangärdet) och lyfter revben (främst yttre interkostalmuskler). => Brösthålan expanderar och minskar trycket i lungorna, luft kan strömma in.

Forcerad In: Även Scalenerna och Sternocleidomastodeus, Pectoralis minor

Forcerad Ut: Även Magmuskler

Krafter

Kontraherande (inåt) krafter: Ytspänning, Muskulära, Elastiska

Balanserande (utåt): Pel, Pleura återfjädringstryck. Håller itrathorakala luftvägar utspända.

IRDS /RDS /DAD - Hyaline Membrane Disease – Tidigt födda

Konformade förtätningar i lungorna och dålig syremättnad. Ground Glass Lungs. Många namn.

- **Orsakas av Surfarkant-brist hos förtidigt födda barn**
- **RDS (Respiratory Distress Syndrome).** En diffus skada hos alveolärer epitel och kapillärer som gör att man får svårt att ta hand om syre.
- **DAD (Diffuse Alveolar Damage)** är annan beteckning.
- **IRDS Infant Respiratory Distress Syndrome**

Lungan och luftvägarna

- Högra bronken mer rakt belägen och rakare => större risk att saker fastnar här
- **Gobelt-celler** ger tjockt slem
- **Club-celler** sekreterar Glycosaminoglycan som skyddar epitel. De omvandlar även sig till epitelcellerna vid behov.
- **Surfarkant** består av Lecithins, viktigaste är DPPC (dipalmitoylphosphatidylcholine)
 - Minskar ytspänning
 - Minskar återfjädring
 - Ökar compliance

Celler i Alveolerna

- **Pnemocyter typ 1:** Epitelceller, 97% av ytan
- **Pnemocyter typ 2:** Surfactant och stamcell för att bilda nya typ 2 celler eller ombilda sig till typ 1 vid behov.
- **Alveolära Makrofager:** Transportera skit från alveolerna till Muco-ciliära escalator

Gasutbytet

Fricks lag angående hur gas diffunderar över ett membran, påverkas av:

- Yta, avstånd, gas,
- Alveolernas epitel och kärlens endotel delas basalmembran och bildar "Blod-Gas-Barriär" där gasutbyte sker

Ljuftvägsproblem och sjukdomars kategorier

- **Restriktiva:** Fibros, Bröstvåg, Amyloidosis
- **Obstruktiva:** KOL, Astma
- **Ventilation:** Pneumonia, ödem
- **Perfusion:** Pulminär embolism

Allmänna och ospecifika fynd

- **Atelektas:** Förlust av lungvolym orsakad av att den inte fylls vid inandning, kan bero på slem, blod, högre tryck.
- **Acute Respiratory distress syndrome (ARDS):** Akut lungskada med svikt. Får ödem och sedan får man hyalina membraner (rester av nekrotiskt epitel och proteinexsudat) => Inflammation => Fibros.

Lungemboli – Lungkärlsjukdom

Vanligast embolier kommer från djupa ben-vener

Risikfaktorer: Hjärtsjukdom(svikt), immobilisering (sitter mycket), Hyperkoagulation, Sekundär hyperkoagulation (överbikt, kirugi, p-piller, graviditet)

Följder: Lungblödningar, Lunginfarkt (risk för sekundär infektion), Hypertension (då det blir färre kärl att pressa blod genom), Hjärtsvikt, Plötslig död.

Symptom: Hosta, smärta, dyspnea

Utredning: Lung-Scint eller CT

Pulmonell hypertension

Artärtryck i lungorna överstiger sina normala 20 mm Hg.

Orsaker: KOL, Interstitiell lungsjukdom, Hjärtsvikt, Mitralisstenos, Upprepade embolier, bindvävssjukdom.

Mekanismer:

- Hjärtsvikt/Mitralisstenos => Stas bakåt
- KOL/Interstitiell lungsjukdom => Destruktion av alveolära kapillklärer => Vasokonstriktion i dåligt ventilerade områden
- Primär PH => Genetiskt?

Aspirationspneumoni

Hos personer som får ner maginnehåll/kemikalier i lungorna. Delvis kemiskt, delvis bakteriellt/svamp. Ofta höger övre/centrala lob. CMV och Aspergillus är möjliga.

Risikfaktorer: Sväljningsbesvär, nedsatt allmäntillstånd, Demens

Komplikationer: Samma som vid vanlig pneumoni

Obstruktiva lungsjukdomar

Obstruktion leder till att luft stannar i lungorna

Cor Pulmonale: Höger hjärtförstoring och svikt till följd av ökat tryck i lungkretsloppet.

Typer

- Emfysem, Bronkit, Cystisk Fibros, KOL, Astma

Spirometri karaktär

TLC: Ökar, då man spänner ut lungorna med luft kvar

VC: Minskar

FEV1: Minskar

FEV1/VC-kvot: Samma eller något minskad (Hallmark). Sjunker då FEV1 minskar mer än vad VC gör.

RV/FRV: Ökar

Alfa-1-Antitrypsin birst – Genetisk Emfysem - Obstruktiv

Genetisk sjukdom med A1AT brist som skapas i levern. Ger liknande symptom som Emfysem.

- Alpha-1-Antitrypsin har istället Panacinar emfysem (över hela) jämfört med Emfysem som mest drabbar proximala.
- Blir det felveckade fastnar det i cellen (ER) och levern tar skada, är enzymet frånvarande gör det inte.
- Vid infektioner attraheras neutrofiler till alveolerna och utsöndrar Proeaser som elastase. A1AT finns i blodet och inaktiverar Elastase så att alveolerna inte tar skada. Vid brist bryts alveolerna ner.
- Bildar Acinus, större kamrar ihopsplagna => Emfysem

Symptom Samma som Emfysem men mer drabbade områden

Diagnostik

- Röntga lungorna och se vävnadsskada och hyperinflation
- Oftast långsam utandning
- Blodprov kan mäta A1AT nivåerna
- Levern kan mätas med ultraljud och biopsi

Behandling

- A1AT tillskott intravenöst
- Inhalator, Syrbas
- Behandling för levercirros

Astma – Kronisk inflammation– Obstruktiv lungsjukdom

Kronisk inflammation som gör luftvägarna smala och svåra att andas.

Attacker kan uppstå som svar på miljö (damm, pollen) som drar ihop ytterligare och kan vara livshotande.

- Eosinofiler under epitallager man granula är typisk host astmatiker, de innehåller: Histamin, Leukotriener, Prostaglandiner och Platelet Activating factors
- Granulan triggas glattmuskel-spasm (drar ihop luftväg) och ökad slem-sekretion (minskar luftvägen).
- Förändringarna är reversibla till en början. Går de obehandlade länge kan ödem, ärrvävnad och fibros bildas.
- Eosinofiler och Th2-celler bildar ibland Atopiska exem, allergisk rinit och astma = **Atopisk Triad**.
- **IL-5** attraherar och aktiverar Eosinofiler, **IL-3** stimulerar slem och IgE produktion. **IL-4** stimulerar IgE produktion.

Typer

- **Atopisk:** Beror på allergen sensititering. IgE och Typ 1 reaktion, ofta i familjen som triggas av miljöfaktor
- **Icke Atopisk:** Inga belägg för allergen-sensititering och därför negativt hudtest. Infektioner och inandning av förorening är troligare.
- **Läkemedelsinducerad:** Farmaka som **Aspirin** vanligast

Orsaker: Rökning, luftföroreningar, allergener, medicin

Symptom: Wheezing vid utandning, Hosta, Dyspnea, Bröst "tightness" **Sputum:**

- **"Curschmann spirals"** slem-pluggar med delar från de små bronkerna
- **"Charcot-Leyden Crystals"** : Nålformade strukturer från nedbrytning av eosinofiler

Behandling: Minska exponering, B2-agonist, Antikolinerg, Leuktrin-antag

Reversibilitet: Minst 12% eller 0.2 Liter skillnad efter Bronkdilaterande

Kronisk Bronkit – "Blue Bloaters" – Ökad slembildning - Obstr

Typ av KOL där man hostar upp mycket slem.

- **Ökad produktion av slem** till följd av Hypertofi och Hyperplasi av **Mucin-körtlar** och **Goblet-cellerna**.
- Obstruktion då bronkiolerna är smala och lite mer slem leder till att luft stängs inne.
- Cilierna blir skadade och korta => Mindre mobila => Mindre mucus kan transporteras upp => Patienter måste förlita sig på hosta
- Inflammation med CD8+ T-celler, makrofager och neutrofiler.
- **Skiljer från Astma** med att det inte finns Eosinofiler vid Kronisk Bronkit

Diagnos

- **Reid Index ökad:** Mer än 40% av väggen histologiskt är körtlar
- **Wheeze** ljud från de trånga luftrören
- **Krepetering** då luftvägar stänger och öppnar
- **Hypoxia:** Lågt O2 pga svårare att syresätta
- **Hypercapnia:** Högt CO2 i blodet
- **Cyanos:** Blåfärgad hud pga hypoxia och shunting, syrebrist

Behandling

- Minska riskfaktorer (rökning), Syrgas, Bronkdilaterande, Steroider, Antibiotika

Emfysem – "Pink Puffers" – Alveolförstörelse - Obstruktiv

Skador på alveoler leder till att de smälter samman till större enheter.

Emfysem betyder "uppsvälld". Lungorna tappar elastisk förmåga och ger problem att andas ut (återfjädra).

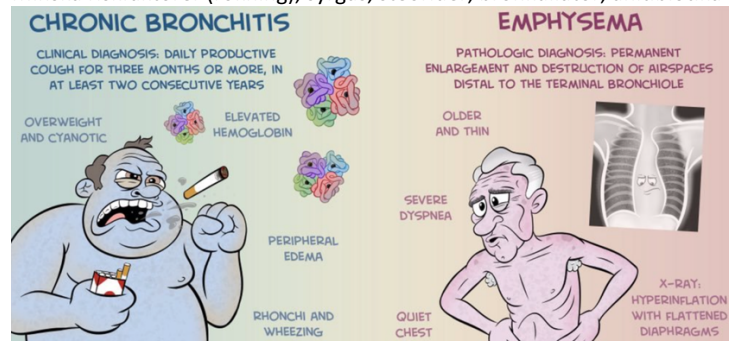
- Irritation som t.ex. **Rök tillkallar immunförsvaret**
- Immunceller utsöndrar Leukotriener som **B4, IL-8, TNF-a**
- **Proeaser** utsöndras som: **Elastase** och **Collagenase**, bryter ner vävnad
- **Elastin håller ihop friska lungor** när flödet ökar (Bernoulli principen)
- Skadas Elastin kommer luft stängas inne **och septa mellan alveolerna brytas ner** till större områden (diffusionytan minskar)
- **Compliance ökar** (volym i förhållande till tryck) när motstånd (elastin) minskar
- Rökning drabbar främst övre lung-loberna då man tror gifterna stannar där innan de går till distala alveolerna (proximala alveoler)

Symptom

- Dyspnea, korta andetag, dålig gasbyte (syresättning)
- **Andas långsamt med sammanslagna läppar**, minska dynamisk kompression
- Viktminskning och "röda" då mycket energi går åt till andningen "pink puffers"
- **"Barrel Chest"** syndrom då mycket luft fylls i bröstet

Behandling

Minska riskfaktorer (rökning), syrgas, steroider, bronkdilator, antibiotika



KOL – Kronisk Obstruktiv Lunga (COPD)

Består av kombination av Bronkit och Emfysem, då de båda delar samma riskfaktorer (rökning). Ungefär 500,000 i sverige har KOL och 3000 avlider varje år.

Cor Pulmonale finns som risk (Hjärtsvikt till följd av ökat lungtryck).

Bronkiestasi – Obstruktiv

Permanent dilatation av bronker och bronkioler pga förstörelse av muskelvävnad och elastisk stödjevävnad.

Orsak: Kronisk nekrotisk infektion, alltså sekundärt svar på infektion eller obstruktion.

Symptom: Hosta och purulent slem orsakat av

- **Obstruktion:** Tumör eller slem
- **Ärftligt:** Cystisk fibros, defekter i immunsystem
- **Lunginflammation:** Nekros

Patogenes: Nekrosen är irreversibel

Morfologi: Om det är pga tumör kan den hittas. Annars är vanligt Stafylokokker, strptokokker och pneumokokker. Epitetet kan ofta läka men ärr och dilatation kvarstår.

Restriktiva lungsjukdomar – Lunga inte fylls

Inga problem att andas då lungan kan fyllas normalt men har en låg VC. Delas in i Intrinsic och Extrinsic.

- Fibros och ärrvävnad gör lungan stel
- Muskelpåverkan eller skolios/deformerad
- Amyloidosis

Symptom: Korta andetag och ytlig andning

Spirometri: Lägre lungvolym än normalt

- FEV1: Minskar
- FVC: Minskar
- FEV1/FVC: Minskar något eller samma > 80%

Typer:

- **Fibrossjukdomar:** Idiopatisk Pulmonär fibros, Ospecifik interstitiell pneumoni, kollagensjuka eller Pneumokonios (dammlunga)
- **Granulomatösa:** Sarkoidos, Hypersensitivitetspneumoni (Allergisk Alveolit, pappegojsjuka)

Idiopatisk Pulmonär Fibros – Interstitial lungsjukdom - IPF

Pågående reparationsprocess med överflöde av bindväv (kollagen).

- Skadad typ 2 pneumocyter utsöndrar TGFβ1 (Transforming Growth Factor Beta-1) => Fibroblaster utvecklas till Myofibroblaster (glatt-muskel-egenskaper). => Retikulära fibrer (strukturell styrka) + Elastiska fibrer (elasticitet). Myofibroblasterna genomgår sedan apoptos.
- Tror Typ 2 pneumocyter delar sig för mycket vid en skada.

Riskfaktorer: Rökare, äldre, man

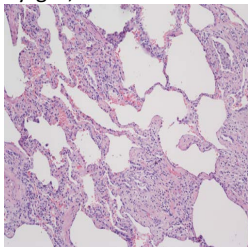
Symptom: Problem med ventilation, Hosta, Korta andetag, Cyanos, Clubbing naglar, Lungkollaps med tiden.

Diagnostik Honey-Comb mönster på röntgen.

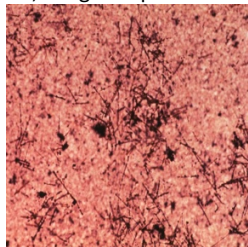
Spirometri

- TLC Minskad
- VC Minskad
- FEV1 Minskad

Behandling: Syrgas, Anti-fibrotisk medicin, Lungtransplantation



IDF - HC



Asbest

Dammlunga – Kisel, Asbets

Silicosis – Kisel – TBC-liknande, övre lobar

Gruvarbetare och sanblästning. Makrofager svara på Silica (Kiseloxid) => Inflammation => och släpper ut fibrogena faktorer => Fibros. Tros även hindra makrofagerna som gör att det kan misstolkas för TBC. Påverkar oftast övre lobar.

Asbetosis – Fibrer lagras in – Bronk Carcinoma => Mesothelioma

Rivning av gamla hus som använt anti-flammmedel. Bildar fibrer och hamnar inalt plack i lungorna. Ökar risk för Bronkcarcinoma => Mesothelioma (kopplat till asbets i 90% av fallen). Nedre lungorna främst

Cystisk Fibros (CF) – Trög + Mer Slem => Bronkit + Infektioner

Recessiv ärftlig sjukdom vanligast i Norden.

- Defekt gen CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) ger felaktig körtelproduktion i luftvägar (bland annat).
- CFTR pumpar in kloridjoner (Cl-) till sekret => Attraherar vatten och spär ut det.
- Lungorna får högre slembildning med trögare slem => Upprepade infektioner.
- Tröga slemmet är svårt att hosta upp och därför grogrund för bakterier.
- Slemmet gör det även obstruktivt och inflammation => Bronkit
- Nyfödda kan få tjock och klobbig avföring som fastnar i tarm
- 90% av männen blir infertila pga seminalkörtlar inte fungerar och sädesledare blir igentäppta.

Symptom: Hosta, infektioner

Diagnostik:

- Svettprov: Saltare svett
- DNA-test för CFTR-genen

Behandling

- Fysiskt få ut slemmet
- Slemlösningsmedel
- Lungfunktionstest för att övervaka

Sarkoidos – Lungsjukdom drabbar flera organ. Nekrotisk Granulom

Multisystemsjukdom som saknar nekrosiska granulom och drabbar alla organ i kroppen.

Epidemiologi: Ofta vuxna under 40 år, svenskar och danskar och afrikaner. Fler kvinnor än män.

Patogenes

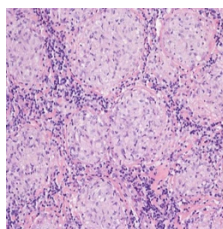
- Intraalveolär ackumulering av CD4+ Th1-celler
- TH-1 celler (IL-2, INF-γ) ökar vilket ger ökat T-cells och makrofag-aktivering.
- IL-8, TNF, Makrofag-inflammatoriskt Protein 1α, rekryterar T-celler och Monocyter => Granulombildning
- Mutationer i HLA
- Ökade nivåer av ACE

Morfologi Histologiskt syns granulom utan nekros, är dock en uteslutningsdiagnos.

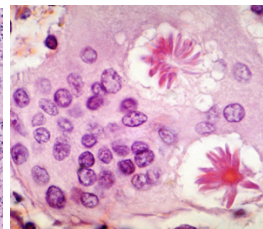
- **Schaumann bodies:** Skiktade koncentrationer av kalcium i protein
- **Asteroid Bodies:** Stjärnformade inneslutningar i jätteceller

Granulom sätter sig främst i interstitiet och inte alveolerna.

Kliniskt: Flesta får lätt symptom och kan leva normalt. I värsta fall blir det Progressiv fibros och Cor Pulmonale.



Granulom



Astroid

Allergisk Alveolit – HypersensitivitetsPneumoni – Typ 3+4, Fågel

Immunologisk reaktion som främst drabbar alveolerna och beror på inandning av t.ex. mögel eller fågel.

- Skiljer från Bronkial astma som lokaliserar bronker ist för alveoler
- Alveoler drabbas => Minskad diffusion, complience och lungvolym
- Ökade nivåer av CD4+/CD8+ T-celler
- **Hypersensitivitet typ 3** då antikroppar och komplementfaktorer hittas i blod hos patienter
- **Hypersensitivitet typ 4** då Granulom utan nekros ses hos flesta patienter.

Kliniskt: Kan komma akut med hosta, feber, dyspnea timmar efter exponering, eller kroniskt med smygande symptom med illamående och viktneigung. Akut lättare upptäcka då det slutar när allergen tas bort.

Behandling: Döda fågel/mögel + Erytromycin

Vaskulära lungsjukdomar

Nästan alla embolier i lunga kommer från djupa ben-venor. Skadors omfattning beror på var de sätter sig och delas in i två grupper:

- **Ökat arteriellt tryck** och vasospasmer som ger neurogena svar (Troboxan A2, serotonin)
- **Ischemi nedströms** lungparnkymet från skadan

Kan alltså ge större tryck i lungkretsloppet => Minskad Cardiac Output => Högersidigt hjärtsvikt (akut CorPulmonale) => Död

Kliniskt:

- Embolier är ofta små och täcker små kärl, försvinner därför av fibrinolytisk aktivitet och parallell blodförsörjning täcker så länge.
- Stryps 60% av lungornas försörjning kan kardiiovaskulär chock uppstå. Kan vara en stor eller flera små emboli som sätter sig i lungartärsbifurkationen "Sadel Embolus". Detta ger snabb död
- Täcks mindre artär och ger infarkt kan det ge Dyspnea
- Liten del patienter får återkommande små embolier som ökar trycket på lungsidan => kronisk CorPulmonale och över tid pulmonär vaskulär Scleros (förhårdning)

Profylaktiskt: Stödstrumpor och blodförtunnande

Pulmonär hypertension

När trycket i lungkretsloppet ökar, kan bero på:

- Kronisk obstruktiv eller restriktiv lungsjukdom som parenkymet förstörs och man får färre kapillärer
- Återkommande embolier
- Hjärtsjukdom som mitralisstenos som ökar artärtrycket i systemcirkulation och leder det bakåt till lungorna.

Patogenes

- Vid primär, speciellt ärftlig syns ofta TGF- α (celler proliferation och differentiering) in.
- BMPR-2 (Bone Morphogenetic Protein Receptor 2) mutation binder TGF- α ligander och sker i 50% av fallen.

Kliniskt

Sekundär kan inträffa i alla åldrar, mer hos unga vuxna och kvinnor.

Symptom: Trött, svimma, dyspnea, ibland bröstsmärtor.

Cyanos och respiratorisk insufficiens kommer senare.

Utsikt: Man dör inom 5 år utan lungtransplantation pga högersidig svikt

Behandla lungsjukdomar

Astma

- **Beta-2-stimulerare:** Relaxerar luftvägar och minskar trycket i lungkretsloppet, ökar kontraktilitet i diafragma
- **Inhalations-steroider (kortison):** Minskar inflammation och slemproduktion, bronkiell tonus och reaktivitet

KOL

- Ta bort förvärrade riskfaktorer som rökning för att avstanna förloppet
- **Symptomlindra:** Beta-2-agonist, antikolinergika
- **Förebygga:** Inhalationssteroider, PDE4 hämmare, Antikolinergika

Lung-Cancer och Histologi

Vanligaste dödsorsaken relaterad till cancer i västvärlden.

- Starkt kopplad till rökning
- Hög dödlighet
- Det är av intresse vilka mutationer som finns eftersom man har riktade behandlingar mot vissa (**EGFR, ALK**).
- Nedbrytning i levern via **P-450 (Monooxygenas enzym-systemet)** kan aktivera pro-carcinogener till carcinogener.
- Lungcancer metastaserar sig och kan då ta sig till hjärtat och ut i kroppen, som hjärna, lever och ben.

Symptom:

Tidigt: Kronisk hosta Slem

Senare: Bröstsmärta, hes, Vätska i perikardiet, S. Vena Cava Syndrom

Ännu senare: Spridning av metastaser till hjärna, lever och ger symptom

Grupperas enligt

NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer) – 85%. Långsam spridning

- Bättre prognos om man hittar innan metastaser bildas => Lobectomi/Pneumectomi

SLCL: Small Cell Lung Cancer: Små celler, sprider sig snabbt

- Oftast spridit sig när man får diagnosen

Adenocarcinom (NSCLC) – Från körtelvävnad – Vanligast icke rökare -38% - TTF1-Protein

- Växer långsammare och metastaserar sig tidigt och mycket
- Liknar körtelformationer histologiskt
- **Ofta perifert i lungorna**
- **Vanligaste lung-cancer hos kvinnor, barn och icke-rökare**
- Vanliga mutationer är: KRAS, EGFR, ALK
- Kopplat till Hypotrofisk Osteopati (Clubbing)
- **Primär TTF1+ protein, Metastas: TTF1-**

Skivepitelcarcinom (NSCLC) – Bronker – Rökning, Bronker, Keratinisering

- **Vanligare hos män och starkt kopplat till rökning, som malign tumör på stämbanden.**
- **Bildas ofta centralt i bronker med en nekrotisk kärna**
- Epitelet ändrar form från kolumnärt till skivepitel
- Utvecklas ofta till Carcinoma in situ och håller sig så i flera år, kan då detektera cancerceller i sputum.
- Symptom uppkommer när tumören växer så att bronker obstrueras => Man får infektioner och ibland Atelaktas (delar av lungan inte ventileras)
- **HyperCalcemia, då den producerar PTHrP**

Storcellig Carcinom (NSCLC) – Övriga icke Skiv/Aden - Anaplas

- **Mycket anaplastisk och odifferentierade epitel-tumörer som inte är småcelliga**
- Har stor kärna med medelmycket cytoplasma.
- Är egentligen både Adenocarcinom och Skivepitelcarcinom som är odifferentierat och inte kan skiljas i ljusmikroskop.
- Svårbehandlad med kemoterapi och tas bort med kirurgi
- **Starkt kopplat till rökning**

Small Cell Lung Cancer (SLCL) – Neurosekreterisk granula – Lymfonoder, Mediastium, Hilum

- **Större luftvägar (bronker), Snabbväxande**
- **Neurosekreterisk med endokrin effekt**
- Skapar ljusgråa centrala massor som sträcker sig in i lungparenkymet.
- **Involverar ofta lymfnoder i mediastinum och hilus.**
- Mörka och tät kärna i medelstora celler med lite cytoplasma.
- Vanligt med nekros
- **Paraneoplastisk syndrom, som i att cancer utsöndrar hormoner, t.ex. ACTH som ger Cushings syndrom.**
- Amplifikation av MYC onkogen är vanligt.
- **Behandlas med kemoterapi och/eller strålning.**

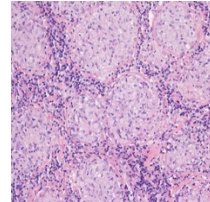
Mesoteliom – Vanligaste i Plauera - Asbestosis

- Vanligaste cancerformen i pleura och starkt kopplat till exponering till Asbets.
- Cellerna som blir utsatta brukar uttrycka mycket Calretinin, ett Calcium-reglerande protein i cellen som hjälper att skilja från andra tumörer. Detta ger deras "Stekta ägg" form.

Morfologi: Förtjockad Pleura och gul/vitt lager runt lunga på obduktion.

Sarkoidos – Bilateral Hilar Lymphadenopati

- Ickerökare med **bilateral förstörade hiliuslymfkörtlar** med icke-nekrotiserande granulom.
- Asymptomatisk eller hosta, korta andetag, trötthet, ögonirritation, feber och nattliga svettningar.
- **Uteslutningsdiagnos när man vid biopsi ser: "Icke nekrotiserande Granulom"**



Neuropatologi

Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (CJD) – Prioner - Neuron

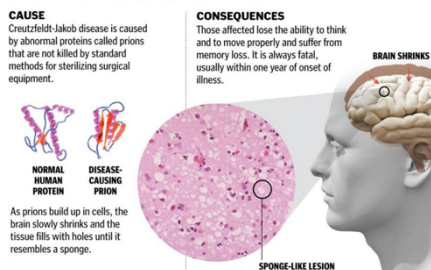
Synapsprotein som är olösliga och förändrade i tertiärstruktur som kan uppstå ärftligt, smita teller spontant. Gör att andra protein också veckar sig fel (smittar).

Symptom: Trötthet, nedstämt, balans, hallucinationer. Muskelryckningar och mental påverkan som ger misstanke om hjärntumör. Person dör inom 6-12 månader.

Diagnostik: EEG och 14-3-3 protein visar att det troligen är CJD

Mikroskopiskt: Neuronförlust, Amyloida plack, Prion-depositioner, sponge-like lesioner.

How Creutzfeldt-Jakob disease works



Ödem

Generella ödem jämnar ut formen av hjärnan: Man får **plattare Gyri, smalare Sulci och Ventriklarna komprimeras**.

Cerebral ödem - Hjärnparenkymet

- **Vasogent:** Då BBB bryts ner och mer vätska tar sig in.
- **Cytotoxiskt:** Ökad volym som svar på skada. Kan vara hypoxiskt-ischemiskt eller av toxin.

Hydrocefalus – Ackumulering av CSF i ventriklar

Gör att vätska ansamlas.

Får barn det innan fontaneller slutit sig får de förstorat huvud.

Vuxna får istället infarkter eller förlust av hjärnparenkym för att kompensera. Anledningar:

- **Non-Communicating Hydrocefalus** Minskat flöde i begränsad del. Oftast Foramen Monroe (Interventrikulära) eller Cerebrala aquadukten.
- **Communicating Hydrocefalus** Absorption via granulationes arachnoidale.
- Tumör som producerar likvor (ovanligt)

Inklämning

Expansion som överstiger utrymmet.

- **Subfalcin:** Asymmetisk, ensidig hemisfär. **Gyri Cinguli** pressat in under Falx Cerebri. Kan störa posteriora cerebrala artären och leda till allvarligare inklämning
- **Transtentorial:** Mediala Temporalloben trycks ner mot tentorieslitsen. N. **Oculomotorius** kommer klämmas och ge dilatation av pupiller samt försämrade ögonrörelse. Posteriora cerebrala artären kan tryckas ihop och ge **ischemisk skada i syncortex**. **Kopplas till blödning**.
- **Tonsillär:** Lillhjärnans tonsiller trycks ner i foramen Magnus, **allvarligaste**. Detta då hjärnstammen pressas ihop => **respiratorisk centrat**.

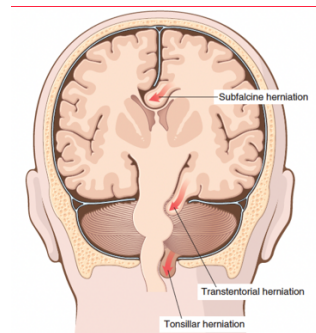


Figure 22-4 Herniation syndromes. Displacement of brain parenchyma across fixed barriers can be subfalcine, transtentorial, or tonsillar (into the foramen magnum).

Meningit

- **Nyfödda:** E.Coli, GBS
- **Barn till 15 år:** Pneumokocker, Meningokocker, Haemophilus
- **Vuxna:** Pneumokocker, Meningokocker
- **Vuxna/barn efter operation:** Staphylokokker, Enterokocker

1 µL
GREATER THAN 5 WBCs

MENINGITIS

TYPE	WBCs
BACTERIAL	> 100 WBC/µL > 90% PMNs
VIRAL	10-1000 WBC/µL > 50% LYMPHOCYTES; < 20% PMNs
FUNGAL	10-500 WBC/µL > 50% LYMPHOCYTES
TUBERCULOSIS MENINGITIS	50-500 WBC/µL > 80% LYMPHOCYTES

PRESSURE: > 200 mmH₂O

GLUCOSE LESS THAN $\frac{2}{3}$
CONCENTRATION • BLOOD GLUCOSE

PROTEIN: > 50 mg/dL
LEVELS

Cerebrovaskulära sjukdomar - Kärlsjukdomar

Vanligaste dödsorsaken av sjukdomar som drabbar CNS.

Typ	Hastighet	Orsak	
Kärlocklusion	Snabb	Emboli	Fokalt
	Långsam	Tromb	
Hypoperfusion	Snabb	Kardiell genes	Icke-Fokalt
	Långsam	Kärlscleros	
Blödning	Snabb, oftast	Arteriell Kärllruptur	Fokal
	Långsam	Venös Kärllruptur	Icke-Fokal

- **Stroke** innefattar alla de tre och ger akut symptom.
- **Ocklussion** skadas hjärnana terrioriellt (var som helst)
- **Hypoperfusion** skadar gränzoner (BZ) och djup vit substans. Detta ger minimala skador som ackumuleras och vit substans utarmas => Cortex skiljs åt funktionellt.

Försörjning av storhjärnan är med de tre större kärlen:

- **Anterior Cerebral:** Främre och uppe på hjärnan, frontala loben
- **Middle Cerebral:** Sidan, temporallober
- **Posterior Cerebral:** Bakåt och runt, occipitala loben

Global Cerebral Ischemi – Systemisk hypotension (<50 mmHg)

- Kan orsakas av hjärtstopp eller chock. Mest drabbad är områden längre ifrån stora artärer.
- Pyramidcellerna i Hippocampus/Neocortex och Pukinjefibrer i lillhjärna är känsligast

Morfologi

- **12-24h Tidiga förändringar:** Röda neuron (akut cellförändring), eosinofiler, kromatin förstörs (pyknotic kärna). Netrofiler kommer sen för att städa.
- **24h-2w: Subakuta förändringar:** Nekros, makrofager, vaskulär proliferation och glios (ökad mängd gliaceller och stödvävnad)
- **> 2w Reparation:** Borttagning av nekros och glios

Hypoxi, Infarkt och Ischemi – Dåligt med syre

- **Funktionell Hypoxi:** Lågt parietaltryck, kan bero på hög höjd eller dålig syremättnad (anemi)
- **Ischemi:** Hinder för blodet eller dålig perfusion

Fokal Cerebral Ischemi – Begränsat område

- Cerebral arteriell ischemi ger först begränsad fokal ischemi och infarkt i området som kärlet försörjer.
- Skiljer från diffus som drabbar större delar av hjärnan.

Emboli: Vanligare än trombos vid hjärninfarkt. Oftast tromber från hjärnan som lossnar och går upp.

- **A. Cerebri Media** drabbas oftast då det är en förläggning av a. Carotis Interna. Annars ofta i arterosklerotiska ställen.

Trombos: Aterosklerotiska plack största orsakenoch t.ex. i Carotis-bifukationen i början av a. Cerebri media eller a. Basilaris.

Infarkterna kan delas in enligt

- **Utan blödning:** Akut ocklusion behandlas med trombolytiskt läkemedel
- **Med blödning:** Oftast vid återflöde efter ocklusion. Då kan kärlet ha blivit nekrotiskt och gå sönder => blödning uppstår

Morfologi: Infarkt utan blödning gör hjärnan svullen, blek och mjuk.

Senare kommer neutrofiler och makrofager

Cerebral Amyloid Angiopati (CAA) – Amyloid I kärl => svagare

Amyloida peptider (samma som vid AD) deponeras i kärlvägg och försvagar dem. Ger ökad risk för blödning. **Främst:** Cerebrala Cortex

Vaskulär malformation

- **Arteriovenösa:** Vanligast och oftare män. Normalt 10–30 års ålder med Intracerebral och Subarachonidal blödning. Förstörade kärl ses mikroskopiskt.
- **Cavernösa:**
- **Kapillära Telangiektasi:** Mikroskopiska foci med dilaterade kärl med tunn vägg som separeras av normalt parenkym. Oftast i Pons.
- **Venöst angionom (varcier):** Missbildning med nystan av tunna kärl

Hypertensiva Cerebrovaskulära sjukdom

Hypertension ger hyalin arterioskleros, väggen tunn och risk för ruptur.

- **Lakuner och lakunär infarkt:** Ocklusion av små kärl. Makrofager och inflammation => små hålbildningar efter städning
- **Ruptur av små kärl:** Ger mindre blödningar
- **Akut Hypertensiv Encefalopati:** Högt diastoliskt tryck (> 130 mm Hg) som ger ökat intrakraniellt tryck och cerebral dysfunktion. Symptom som huvudvärk, kärkning, förvirring, kramper och koma. Måste snabbt minska trycket.

Intrakraniella blödningar

Subarachnoidal-blödningar ofta orsakade av aneurysm

Subdural och Epidural blödning mer kopplat till trauma

Epidural blödning – Arteriell – a. Meningia Media

Dura mater sitter fast i skallbenet (utrymmet finns normalt inte). Skador ovanför kan göra att blod ansamlas under och bildar innåtbuktande ballong som pressar hjärnan. Man dränerar snabbt för att undvika dödsfall.

- Tryck kan ge retning som leder till Epilepsi

Subdural blödning – Venöst – Bryggvener – Trauma

- Bryggvener kan skadas vid trauma.
- Är man äldre och har atrofi har man större risk
- Barn drabbas också mer då de har tunnare kärlväggar
- Blodet sprider sig runt hjärnans konturer (inte ner i sulci).
- Ofta självbegränsad och sker över tid.
- Upplösning av vävnad => Granulationsvävnad => fibros => bindvävslager
- Risk för nya blödningar (på ställen dit blodet runnit) vid läkning, då de nya kärlen är skörare vid läkning => **Vila efter skall-trauma**

Symptom inom 48h med huvudvärk, förvirring, progressiv neurologisk försämring.

Subarachnoidalblödningar, Glatt muskel, Aneurysmer - Willis

- Vanligaste orsaken som inte är trauma är ruptur av aneurysm.
- Kan ske spontant eller med tryckökning (orgasm vid samlag)
- Kraftig huvudvärk och snabbt förlora medvetande
- Drabbar främst** Anteriora cirkulationen i circle of willis vid bifukationer då muskel inte når fram vid alla böjar lika väl.

Morfologi

- Sacculära: Beror på muskelvägg och intima saknas
- Övriga: Trauma, Myocytisk (bakteriell) och Aterosklerotisk

Symptom: Irriterar hjärnhinnor och ger kraftig huvudvärk, problem att böja nacken.

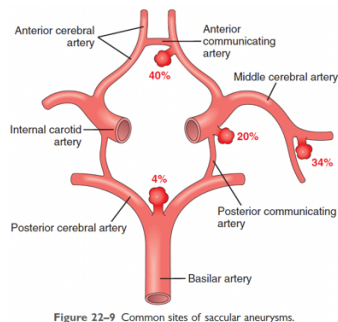
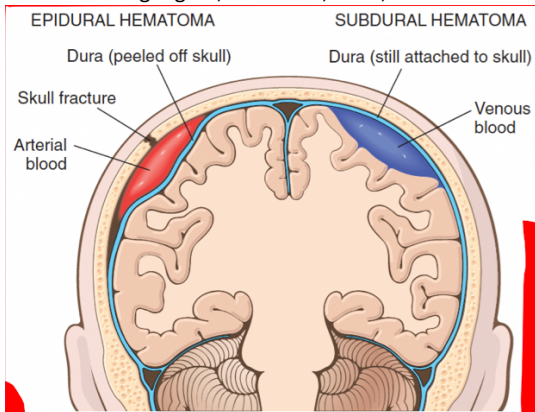


Figure 22-9 Common sites of saccular aneurysms.

Intracerebral blödning – Parenkymbldödning - Stroke

Främst över 60 års ålder och beror på rupture av mindre kärl, ofta med hypertension som underliggande orsak.

Drabbar främst: Basala ganglier, Thalamus, Pons, Cerebellum



Demyeliniserande sjukdomar

Multipel Scleros (MS) – Typ 4 Hypersensitivitet – Plack

Vanligaste Demyeliniserande autoimmun sjukdomen där immunförsvaret angriper och bryter ner myelinet hos oligodendrocyter.

- Vita substansen främst drabbad (där cellerna är)
- Perifert (Schwann celler) myelin skiljer från centralt (oligodendrocyter), därför är oftast bara CNS drabbad.

Patogenes

- Både genetisk och miljöfaktorer.
- Mycket inflammations-celler vid MS-placken (CD4+/CD8+-T-celler och B-celler). B-celler täckler myelin med antikroppar.
- Immuncellerna kan ta sig förbi BBB och reagera på myelin i hjärnana.
- T-reg dämpar svaret och gör att det bildas nytt myelin, dock tar cellerna skada och därför blir sjukdomen progressivt sämre med skov.
- Angrepp leder till **Plack (Sclera)** och stör

Riskfaktorer

- HLA-DR2 kopplat som riskfaktor för minskad tolerans
- Mutation i cytokiner IL-2, IL-7 som aktivera T-cells svar
- Vitamin-D brist, vanligare hos folk närmare polerna (mörkare)

Morfologi: Plack som oregelbundna glansiga lesioner.

Drabbar ofta optiska nerverna, hjärnstam, cerebellum, ryggmärg.

Mikroskopiskt: Lymfocyter och Myelinfyllda makrofager

Kliniskt: Vanliga neurologiska besvär:

- Känselrubbingar, domningar
- Svårigheter med balans och gång
- Synbesvär och tremor
- Lhermittes Sign: Elektrisk "shock"** som går längs ryggen ut i extremiteter när man börjar huvudet framåt

Diagnostik

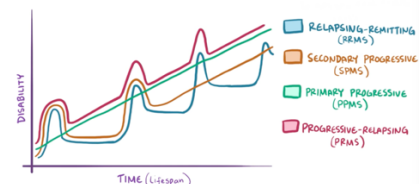
- MR kan visa lesioner => White Matter plack
- Höga nivåer antikroppar i CSF
- Test för signalföring från syn till handling

Behandling: Kortison, Immunoglobulin, ta bort antikroppar,

immunsänkande läkemedel, hindra immunceller att gå förbi BBB

Typ: Vanligaste RRMS (Relapsing-Remitting) som går med skov och vågar med månader till år mellan. Kan även vara helt progressiv.

TYPES of MULTIPLE SCLEROSIS



PML – Progressiv Multifocal Leukoencefalopati, JC virus, OD

Dödlig och ovanlig sjukdom som ger progressiv skada och inflammation av vit massa i hjärnana på flera platser. Vanligare hos immunosupprimerade som med HIV eller kemoterapi.

Leuko= Vit massa infekterad (oligodendrocyter) då de producerar myelin

JC = Jon Cunningham, Första diagnostiserade personen med sjukdom

Symtom: Demensliknande, klumpig, svaghet, syn, språk som utvecklas över veckor till månader, beroende på var i hjärnana den drabbar. Skador i Occipital-loben kan leda till "Alien Hand Syndrome" (förlorat kontroll).

JC virus är polyomavirus och är vanlig infektion med 80% vuxna seropositiva.

Guillain-Barre Syndrome (GBS) – Autoimmun – Campylobact

Autoimmun med demyelinisering av axoner => Slappa muskler påverkar andning och ansiktsuttryck. Tilltar under dagar till veckor.

- Andningssvårigheter och arytmier som risk => Läggs in för observation.
- Kan gå över av sig själv men kan behöva ge immunoglobuliner för att påskynda. 15% får bestående nervpåverkan.
- Börjar ofta med stickningar, svaghet, känselbortfall.
- Oftast liksidigt** och längst ut i extremiteter för att sedan färdag inåt.
- Influensa eller matförgiftning kan starta reaktionen. 3% återfallsrisk.
- Campylobacter** har starkast koppling.

ALD – X-Linked Adrenoleukodystrofi – Långa fettsyror, Perox

X-länkad sjukdom med mutation i ABCD1 gen som ger defekt nedbrytning av långa fettsyror och abnorma myelinpeptider som ackumuleras i blod och hjärna.

- Män drabbas hårdare då den är X-bunden
- ALD sitter på Peroxisomer och transportera in Very Long Fatty Acids (VLCFA) så de bryts ner. Fetterna ger toxisk påverkan i celler.

AMN (AdrenoMyeloNeuropati) ger progressiv långsam skada på oligodendrocyter: Stelhet, kittlande fötter, svårt att gå, tarm, sex. Drabbar främst ryggrad och långsammare.

ALD (Cerebral Demyliniserande ALD): Allvarigare och dödlig utan behandling. Drabbar främst hjärna och snabbare.

- **WBC** tar sakada av fett och **inflammation** i hjärna byggs upp innifrån ut.
- **Symptom:** Synproblem, bettende störning, koncentrationsstörning

Diagnos ställs när skador finns, man gör Hjärn-scan hos riskgrupper och benmärgstransplantationer. Enbart transplantation för ALD patienter.

Neurodegenerativa sjukdomar

Cellulär degeneration av celler och ofta associerad med onormala och olösliga proteiner, som fungerar som hallmarks för sjukdom.

Protein	Plats	Sjukdom
B-amyloid	Plack & Kärn	AD
TAU	nn: microtubuli	AD, FTD
a-Synuklein	nn: LB, neuriter	LBD, PDD
TDP-43	nn, glia	(FTD)
FUS	nn	(FTD)

nn = neuron

Frontaltemporal Demens – TDP-43

Degeneration av frontal och temporallober. Delar med Alzheimers att den är progressiv.

- Nedsatt kognitiv förmåga
- **Frontallob:** Planering, bettende
- **Temporallob:** Språk

Man får oftast problemen innan minnes-besvär, vilket gör att går att skilja från AD. Anhörigas sjukdom då personligheten ändras.

- Atrofi i hjärnan vid obduktion

Orsak av DNA/RNA bindande proteinet TDP-43, mutation.

Parkinsons sjukdom (PD) – Dopamin – ”Låg rörelse”

- Främst Pars Compacta som drabbas och hjälper starta rörelser
- Hamnar i ”låg rörelse” läge med, ”vilo tremor” och ”Rigiditet”
- Vanligaste neurodegenerativa sjukdomen

Symptom:

- Tremor(resting), skiljer från cerebellumskador med intention tremor
- stelhet, instabilitet
- Ingen svaghet (skiljer från motor cortex problem)
- Lewy body
- Ansamling av Alfa-Synuclein (peptid)

Orsak: Dopamin i substantia nigra till striatum minskar till följd av:

Läkemedel, Toxiner eller sjukdom

Patogenes orsaker till att få det är främst sporadiskt, men även genetik

- Sporadiskt kännetecknas av Lewy Bodies, ansamling alfa-synuclein
- Alfa-synuclein protein som muteras
- PINK1 och Parkin gener inblandade
- MTPP, en syntetisk opioid kan utlösa det

Morfologi

- Blekhet i substantia nigra (Da) och locus ceruleus (Na)
- Lewy Bodies (alfa-synuclein) utvecklas i nervceller vid PD och andra.

Kliniskt Svårigheter att röra sig, främst gå. Dör man är det sekundär till följd av infektion eller trauma.

Behandling: Depp brain stimulation, L-Dopa som omvandlas till dopamin av Dopa Decarboxylase i Niagro-Striata Neuron.

Lewy Body Demens: Ökar från demens 1 år från att PD insjuknande.

Alzheimers (AD)- Plack (ut) och Tangles (i) – TAU - AB

Vanligaste orsaken till demens hos äldre och kommer ofta smygande med sänkt kognitiva funktioner och humörsvingningar.

- Senare dåligt minne, talsvårigheter och desorientering.
- Går det långt blir man stum, immobil och handikappad.
- Dör man vid AD är det ofta lunginflammation från sek-infektioner
- Drabbar främst personen själv då de vet att minnet är dåligt.

3 % av alla mellan 65–74 år. 19% mellan 75 – 84 år 47% över 84 år

Patogenes

Beta-Amyloid (AB) startar reaktion som ger felveckade proteiner.

- AB skapas när APP (Amyloid Prekursor Protein) klyvs av flera proteiner (alfa, beta, gamma).
- **Klyver Beta får man problem.**
- Beta-Amyloid klumpar ihop sig och bildar plack i cellen som orsakar: Läger sig mellan neuronerna och stör minne
- Orsakar inflammation
- Runt kärlen och gör dem sköra => ökar blödningsrisk
- **TAU** är protein i Microtubuli i cellerna och plack som bildas utanför cellen aktiverar signalväg som fosforylerar TAU => Klumpar ihop sig i cellen => **Tangles**
- Neuron med ofungerande microtubuli och Tangles signalerar dåligt => Apoptos

Symptom ökar ju mer plack och tangles som byggs upp i hjärnan. Annars det som står överst.

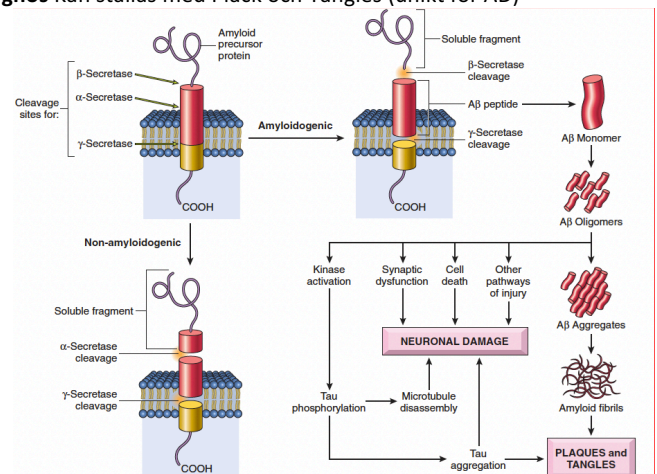
Mutationer och ärftlighet

- APP och γ -sekretas-mutation kan ge familjär (tidig) Alzheimers med mycket Beta-Amyloid.
- PSEN1/2 Presenilin kodar för γ -Sekretas och vid mutation kan ge felaktig klippning.
- APP finns på kromosom 21 (down syndrom) och därför ökad risk
- ApoE4 ökar risken om man ärver den versionen. ApoE bryter ner Beta-Amyloid och E4 verkar vara sämre än övriga versioner, E2 bättre.

Morfologi

- Atrofi i cortex: Vidgade sulci och smalare gyri.
- Främst Frontala, Temporal och Parietala lobeerna
- Locus Coeruleus (NA utsöndrande kärna i Pons) är synligt skadad med ca 80 istället för max 8 celler vid AD.

Diagnos Kan ställas med Plack och Tangles (unik för AD)



Amylotrofisk Lateral Skleros (ALS) – Motor neuron sjuka

Destruction av nedre (ryggmärg) och övre (Betz-celler) motorneuron i motorcortex.

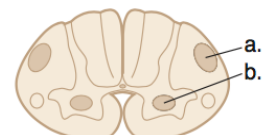
- Drabbar mer män oftast efter 50 år ålder med svaghet i nedre kropp
- Dödsorsak luftvägsinfektioner och andningsmuskulaturen ger upp

Symptom: Atrofi, muskelsvaghet, pareser, förstärkta reflexer och **babinski**

Patogenes: 5-10% ärftlig och debuterar då tidigare.

- SOD-1 (Superoxid Dismutas-gen) på kromosom 21 är genetiskt och ger felveckade SOD-1 protein. Dessa inducerar apoptos i cellerna.

Morfologi: Tydligast är anteriora rötter i ryggraden är tunna och grå istället för normala vita. Motorcortex atrofisk.



Huntingtons (HD, Danssjukan) – CAG – Polyglutamin

Autosomal dominant sjukdom med degradering av striatum (putamen och nc. Caudatus). Ger ofrivilliga dansliknande rörelser i hela kroppen.

- Progressiv sjukdom med döden inom 15 år
- Tidiga symptom är demens och minnessvårigheter
- Startar vid 40 års ålder
- Dorsala Striatum dör och laterala ventriklar expanderar
- Fler CAG-sekvenser ger tidigare start och snabbare förlopp

Behandling man ser att regioner som drabbas av huntingtons har:

- GABA minskad
- Ach Minskad
- Dopamin Ökad

Därför behandlar man med dopamin-antagonist eller Tetrabenzanin (tömmre dopaminförråd).

Behandlingen ger ingen ökad överlevnad, dör ofta av mag/mun innehåll kommer till lunga => inflammation. Alternativt självmord.

Tumörer

- 60% tumör i hjärnan är primära, 40% är metastaser
- **Metastaser** kommer främst från: Bröst, Lunga, Njure (**BLACK**)
- Mer frekvent hos barn och 20% av all barncancer

Skilnad mellan CNS tumörer och andra neoplasier i kroppen

- Inga detekterbara förstadier och in-stitu jämfört med carcinom
- Tumörer av lägre grad kan också infiltrera stora områden och ge stor sjukdom.
- Placering av tumör påverkar utfallet, oavsett typ
- Även mest maligna sprider sig sällan utanför CNS

GMSAME

- **Vuxna** = GMS = Gliom, Meningom, (S har vi ej), **främst över tectorieslitsen.**
- **Barn** = AME = Astrocytom (pilocytär, grad 1), Medulloblastom, Ependymom. **Främst under Tectorieslitsen**

Kolloidcysta "Pseudotumör" i Foramen monroi - Liggande

En cysta i tredje ventrikel som drabbar främst barn i liggande läge.

- En flärp som är kvar på septum mellan laterala ventriklar. Denna går ner förbi och bildar en påse som kan slungas upp och sätta sig ivägen för flödet genom Foramen Nonroi.
- Barnet skriker när det ligger, diffusa symptom
- Går bort när barnet reser sig upp igen.

Behandling: Tas bort genom operation via näsa

Gliom – Hjärnparenkym

Ursprung i hjärnparenkym och klassificeras utifrån gliaceller de liknar.

- **Glioblastom** är vanligaste.

Astrocytom – Glioblastom – Stora

Graderas 1–4, där högre är allvarligare.

Grad 1 – Pilocytär Astrocytom (Juvenil) – Lågmaligna

Relativt benigna tumörer (placering avgör) som främst drabbar barn och unga vuxna.

- Sitter ofta i Cerebellum
- Involverar Tredje ventrikel, optisk synnerv, ryggmärg och ibland cerebrala hemisfärerna.
- BRAF Mutationer i Serine-Theronin kinas vanligt
- IDH1/2 mutation förekommer INTE vid Pilocytär

Grad 2–4 – Diffust Astrocytom

- 80% av Gliomen hos vuxna och högst incidens mellan 40–60 års ålder.
 - Drabbar främst cerebrala hemisfärerna
 - Kopplas till mutation i p53 och RB samt gen som styr IDH1/2
 - **Symptom:** Huvudvärk, kramper, fokala neurologiska skador
- Grad 2: Vädifferentierad astrocytom:** Kan vara statisk i flera år, medelöverlevnad på mer än 5 år.
- Grad 3: Anaplastisk Astrocytom:** Ger betydande klinisk försämring
- Grad 4: Glioblastom:** Dålig prognos och medelöverlevnad 1.5 år

Ependymom – Ventrikeltumör – Rosetter - Barn

- Sätter sig främst i ryggraden hos vuxna
- Kan växa in i ventrikel men även ut mot epenkym

Komplikationer: Opererar flera gånger för att ge plats men varje operation är risk för infektion och man ger steroidbehandling (immunsänkande).

Histologiskt: Rosetter

Oligodendrom – Kalk – Vuxna

15% av alla gliom med incidenstopp 40-50år.

Behandling: Kirurgi, strålning eller kemoterapi.

Överlevnad: 20 år med grad 2, 10 år med grad 3.

Mutationer: Deletion kromosom 1p och 10q (p =kort, q = lång arm)

Meningiom – Vanligem Benigna

- Utgår från Arachonidea meningotheiala celler.
- Drabbar främst vuxna och sätter sig på dura mater
- Kan sitta i ventrikelsystem eller externa ytor på hjärna
- Upptäcks ofta spontant av vaga symptom som indikerar kompression på hjärna.
- Tas ofta enkelt bort men en del kan växa in i hjärnan.
- Neurofibromatos typ 2, muterad NF2-tumörsuppressorgen på 22q kopplas till Multipla Meningiom.

Medulloblastom – Barnens högmaligna

Finns i cerebellum och drabbar främst barn.

- Högmalign och obehandlat är prognos dålig.
- Känslig mot strålning och 5års överlevnad på 75%
- Liknande tumörer i andra delar av CNS kallas PNETs (Primitive Neuroectodermal tumors).

Behandling: Stråla hela rygg och hjärna för att täcka likvorrummet. Detta ger bieffekt att överlevande har stor risk för komplikationer från strålning.

Morfologi Sätter sig nära cerebellums medellinje (**Vermis**) hos barn, mer lateralt hos vuxna.

- Välvgränsad, gråaktig och spröd. Cellrik och anaplastisk.