

Emner: Cellebeskadigelse, celledød, inflammation, helingsprocesser, neoplasmi samt kredsløbspatologi.

1. Beskrive forskellige typer af cellers tilpasning til reversible ændringer i mikromiljøet:

- Normale celler bruger konstant energi på at opbygge og nedbryde cellulært protein, lipid og kulhydrat (metabolisme). Der er ligeledes energikrævende processer, der opretholder forskellige ionkoncentrationer (homeostase). Påvirkning af energitilførslen vil derfor kunne ændre mange celfunktioner. Dog er cellerne inden for visse grænser i stand til at tilpasse sig – **der er tale om en fysiologisk og metabolisk tilpasning**, der ikke medfører ændringer i cellernes udseende, dels om en fysiologisk strukturel tilpasning, der kan ses.
 1. Øget cellulær aktivitet med øgning i cellernes antal og/eller størrelse.
 2. Reduceret cellulær aktivitet med reduktion i cellernes antal og/eller størrelse.
 3. Ændringer i cellernes morfologi.
- Hvis ændringerne i omgivelserne og påvirkninger udefra overskrider grænserne for cellens mulighed for tilpasning og kompensation, er der tale om patologiske stimuli, der vil resultere i patologiske forandringer, nemlig celledød og evt. celledød.
- Adaptation er en mekanisme, hvor celler aktivt kompenserer for ændrede påvirkninger fra omgivelserne. Forskellige typer af adaptative ændringer af cellernes morfologi:
 1. **Hypertrofi (cellerne vokser)** er forstørrelse af organer eller væv som følge af øget celledørrelse og er ledsaget af øget funktionskapacitet, f.eks. den tværstribede muskulatur, både skeletmuskulatur og hjertemuskulatur.
 2. **Hyperplasi (øget antal celler)** er forstørrelse af organer eller væv som følge af et øget antal celler, f.eks. den røde knoglemarv med øgning af antallet af erythrocytter hos mennesker, der opholder sig i store højder gennem længere tid. Hyperplasi er reversibel.
 3. **Atrofi (cellerne aftager i størrelse)** er formindsket størrelse af organer eller celler, som på et tidspunkt har haft normal størrelse. Atrofi af organer og væv omfatter reduktion i celledørrelse og/eller i antallet af celler. Atrofi resulterer i nedsat funktionskapacitet, og omvendt kan reduceret funktionskapacitet til et væv medføre atrofi, f.eks. aldersbetinget atrofi af organer og celler, eller forskellige patologiske tilstande som nedsat nærings- og ilttilførsel mm.

4. **Metaplasi (ændret differentiering)** er en ændring af cellernes differentiering som resultat af en ydre påvirkning, hvorved cellerne bliver bedre egnet til at modstå den påvirkning, de er udsat for. Differentieringsændringen foregår inden for celletyper af samme kimblad, f.eks. omdannelse af respirationsvejsepitel til pladeepitelmetaplasi ved kronisk inflammation. Metaplasi er sædvanligvis reversibel, og den oprindelige celletype genskabes, når den udløsende årsag fjernes.
 5. **Dysplasi (ufuldstændig differentiering)** er en epitelforandring med øget celleproliferation og ufuldstændig differentiering. Dysplasi kan i nogle tilfælde videreudvikles til karcinom, mens de letteste grader ofte er reversible.
- Celler er i stand til at reagere på patologiske stimuli med et stressrespons, der er en vigtig mekanisme til at begrænse skaderne og beskytte mod celledød. Cellerne danner såkaldte stressproteiner. De produceres som følge af en række forskellige patologiske stimuli som hypoxi, virusinfektion, ioniserende stråling, tungmetaller osv. De fungerer bl.a. ved at binde sig til normalt eller beskadiget protein og beskytter derved nydannede proteiner og restituerer delvist denatureret protein. **Celleskade:**
 1. **Parenkymatøs forandring** er den almindeligste form for morfologisk forandring som følge af celleskade. Cellerne **forstørres og svulmer op pga. øget indhold af vand og salte**, hvorved der udvikles intracellulært ødem. **Hydrofob forandring** (akut intracellulær ødem) kaldes tilstanden, når cytoplasmaorganellerne er så dilaterede af væske, at cytoplasma ved lysmikroskopi fremtræder med en eller flere store vakuoler. Reversibel proces. Parenkymatøs og hydrofob forandring ses f.eks. i hjernevæv som følge af hypoksi (lidt ilt i blod).
 2. **Fedtförändring eller steatose** er tilstedeværelse af synlige **fedtdråber i parenkymatøse cellers cytoplasma** som følge af cellebeskadigelse. Denne form for skade forekommer i celler, der normalt omsætter fedt, f.eks. celler **i lever og i nyrens tubuli**. Steatose i leveren er hyppig, og den mest almindelige **årsag er toksisk påvirkning af alkohol**. Steatose efter akut alkoholindtagelse er reversibel ved få dages abstinens.
 3. **Hyalin forandring** er karakteriseret ved **ophobning af protein i cytoplasma**. Ved visse former for svær cellebeskadigelse ses det som uregelmæssige eosinofile strukturer i cellernes cytoplasma. Sædvanligvis er de udtryk for en svær cellebeskadigelse og forandringer er næppe reversible.

4. **Dystrofi (dårlig ernæring)** beskriver ikke nogen bestemt cellulær forandring. Dystrofisk kalkifikation betegner kalkaflejringer i nekrotisk væv, uden at der er forstyrrelser i kalkstofskiftet, f.eks. i karrene ved arteriosklerose. Metastatisk kalkifikation betegner derimod kalkaflejringer som følge af hyperkalcæmi, f.eks. ved hyperparatyreoidisme og vitamin-D forgiftning.

2. Redegøre for morfologiske tegn på og typer af celledød:

- **Celledød er en følge af irreversibel celleskade.** Nekrose er altid patologisk, mens apoptose normalt er fysiologisk, men i visse tilfælde kan være patologisk. Nekrose, som skyldes stærkt nedsat eller ophævet blodcirkulation, kaldes **infarkt**. Nekrose af overflader (hud eller slimhinder) kaldes sår. Død af hele organismen kaldes somatisk død.
 1. **Autolyse** er selvfordøjelse af den døde celle ved hjælp af cellens egne enzymer. Dette sker ved ophør af cellens normale funktioner ved celledød, hvor nedbrydning af cytoplasma og kerne begynder pga. autolyse.
 2. **Nekrose** (inflammatorisk respons); passiv proces, ATP-mangel, ion-pumpesvigt, cellulært ødem, osmotisk cytolyse, inflammatorisk reaktion.
 - **Koagulationsnekrose (makroskopisk)** er den almindeligste form for nekrose. Koagulationsnekrose er makroskopisk karakteriseret ved, at det døde væv er **fast og lyst, som om det var kogt**. Vævet arkitektur kan som regel anes i nekrosen. Mikroskopisk er det ligeledes oftest muligt at erkende cellernes omrids. I cytoplasmaet forsvinder den normale basofili (blåfarvning), der ses i hæmatoxylinfarvede snit, og det bliver ensartet **eosinofilt (rødfarvet)**. Kernerne gennemgår **pyknose** (kondenseret kerne uden struktur, kernen skrumpet), **karyorrhexis** (kernemateriale fragmenterer) og **karyolysis** (ingen kerne). I slutfasen fremtræder de autolyserede og ”koagulerede” celler eosinofile og **kerneløse**. Den almindeligste årsag er **iskæmi (undertrykke + blod) eller anoksi (iltmangel)**. Ved koagulationsnekrose, som ses i **forbindelse med celledød i infarkter**, dør cellerne centralt i infarktets som følge af vedvarende anoksi med varigt fald i ATP-koncentrationen, svigt af alle membranfunktioner og massiv indtrængning af ekstracellulære ioner. Store celleområder i randzonen vil dog ikke initialt være irreversibelt beskadigede og kan derfor på længere sigt reddes, hvis blodforsyningen reetableres.

- **Kollikvations- (foregår i hjernen) eller liquefaktionsnekrose** er karakteriseret ved, at det døde væv er blødt og henflydende. Det er den nekrose, som ses i **centralnervesystemet** som følge af iskæmi efter arteriel okklusion. Senere i sygdomsforløbet **fjernes det nekrotiske væv ved fagocytose af makrofager**. Dette efterlader et **væskefyldt hulrum**, en **cyste**, idet vævsdefekter i centralnervesystemet ikke som i mange andre væv erstattes med bindevæv. Et andet eksempel på kollikvationsnekrose er **pusdannelse** ved bakteriel infektion. De neutrofile granulocytter, der tiltrækkes af bakterierne, frigør de proteolytiske enzymer, der medfører vævsopløsning, liquefaktion.
- **Fedtnekrose (alkoholen i pancreas)** ses som lyse, gullige eller grålige, faste, granulerede områder i fedtvæv. De optræder ofte pletvis og ses især i pancreas.
 - **Enzymatisk fedtnekrose:** I pancreas er fedtnekrose en komplikation til akut pancreatitis. I forbindelse med inflammationen frigøres proteolytiske og lipolytiske pancreasenzymmer fra beskadigede acinusceller. Disse enzymer nedbryder proteiner og lipider i det periduktale og periacinære væv og vil sammen med de mange andre nedbrydningsprodukter virke stærkt beskadigende på det omgivende, lipocytrige bindevæv, men også på tilgrænsende kirtelvæv.
 - **Traumatisk fedtnekrose:** Patogenesen til fedtnekrose i mamma er ikke sikkert klarlagt. Oftest tilskrives den et fysisk traume med læsion af fedtceller og frigørelse af triglycerider. En betændelsesreaktion fremkaldes, og der sker en vis lipolyse, men det er usikkert, hvorfra de lipolytiske enzymer kommer fra. Processen heler med ardannelse med bindevæv.
- **Kaseøs nekrose (ostenekrose)** er karakteriseret ved at være blød, hvidlig eller gullig og med en cremet eller osteagtig konsistens. Den er karakteristisk for **tuberkulose**, der er infektion med *Mycobacterium tuberculosis*. Det resulterer i nekrose af vævet, men **de døde celler fjernes ikke**. De omdannes til en fint grynet, blød masse af konsistens som frisk ost, som lysmikroskopisk, typisk, er **struktureløs**; det vil sige konturerne af de døde celler og det væv, som er gået til grunde, kan ikke ses.

- **Hemoragisk nekrose** er ikke en speciel form for nekrose, men en betegnelse for blodfyldt nekrotisk væv.
 - **Fibrinoid nekrose** er ikke en speciel form for nekrose, men betegnelsen for de ophobninger af forskellige plasmaproteiner, som ses i arterievæggen på grund af højt blodtryk.
 - **Gangræn (nekrose + infektion; koldbrand)** er nekrose med bakterielt betinget forrådnelse. Vævet ender ofte med at blive sortfarvet pga. jernsulfider dannet i forbindelse med hæmoglobinnedbrydning.
 - **Tørt gangræn:** Ses typisk perifert på ekstremiteterne, hvor nekrose af fingre og tæer kan udvikles som følge af langvarig, gradvis aflukning af blodkarrene, hvor huden tillader indtørring af det nekrotiske væv samtidig med, at indtrængning af forrådnelsesbakterier bremses, mumificering.
 - **Vådt gangræn:** Karakteriseret ved **massiv tilstedeværelse af forrådnelsesbakterier** og dekomposition af vævet. Vådt gangræn er ildelugtende og giver kliniske symptomer pga. resorption af toksiske nedbrydningsprodukter. Gasgangræn er en meget speciel form for vådt gangræn. Det fremkaldes af anaerobe bakterier af arten *Clostridium*.
3. Apoptose (ikke inflammatorisk respons; frafald); aktivt genstyret proces, kræver ATP og proteinsyntese, aktivering af **caspaser**, aktivering af endonucleaser, opbrydning af cellen i mindre fragmenter, fagocytose. Apoptose eller programmeret celledød er en fylogenetisk velbevaret selvmordmekanisme, der deltager i kontrollen af antallet af celler i et væv ved elimination af individuelle celler. I den færdigt udviklede organisme foregår apoptose i balance med celledeling i alle væv, hvor celler konstant udskiftes. Ved en række patologiske forhold ses øget apoptose. Det gælder f.eks. visse former for toksisk cellebeskadigelse og virusinfektioner, herunder AIDS. Nedsat evne til at inducere apoptose af celler med beskadiget DNA kan bidrage til udvikling af cancer. Resultatet er en skrumpet celle med et tæt cytoplasma og med en bræmme af perifert lokaliseret kernekromatin (apoptoselegeme).

- Apoptose-oversigt:
 - Aktivering af dødsreceptorer.
 - Binding af adapter-proteiner, hvorigennem procaspaser 8 og 10 aktiveres (dannelse af aktive caspaser 8 og 10).
 - Aktivering af procaspase 3 (samt 6 og 7) via caspaser 8 og 10.
 - Caspase 3 medfører påbegyndt nedbrydning af proteiner i cytoplasma.
 - Mitokondrier, som svarer til cellens kraftværk (egentlig prokaryoter integreret i eukaryot), frigiver cytokrom c, der medfører aktiveret Apaf-1 (apoptose-associeret faktor-1) og dernæst rekruttering af caspase 9, hvorefter apoptosomet dannes. Apoptosomet medfører forstærket aktivering af caspase 3 og nedbrydning af cytoskelettet.
 - Cellekernen kondenseres, dannelse af vakuoler med fosfatidylserin på overfladen indeholdende bestanddele fra cytoplasma og organeller (**budding**) og endelig nekrose.
 - Apoptotiske signaler (stråleskader, cytostatika og varmepåvirkning), der ikke aktiverer dødsreceptorer, udløser en kaskadereaktion, der involverer mitokondriel frigivelse af caspaseaktiverende proteiner (bl.a. cytokrom c, apoptoseinducerende faktor og intramitokondrielle caspaser).

3. Redegøre for forskellige typer af inflammation og de cellulære og vævsrelaterede komponenter der indgår heri:

- Inflammation (at sætte ild til, betændelse) og heling er organismens reaktion på lokal irritation og beskadigelse. Kardinalsymptomer: Calor (varme), dolor (smerte), tumor (hævelse), rubor (rødme) og functio laesa (nedsat funktion). Den lokale reaktion starter med arterioledilatation, hvorefter der trænger væske ud af kapillærer og venoler sammen med blodplader og erythrocytter og udgør det cellulære ekssudat. Inflammation inddeles i:
 1. **Akut inflammation:** Mikroskopisk karakteriseret ved dominans af **neutrofile granulocytter** i ekssudatet.
 - Vaskulært respons (**aktiv hyperæmi, øget karpermeabilitet**):
 - Den første karreaktion efter en mild beskadigelse er en kortvarig arteriolekonstriktion forårsaget af neurogene og kemiske mediatorer.

- Det næste trin er en arterioledilatation (histamin, NO og prostaglandiner er klassiske med mediatorer for kardilatation), som medfører en øget blodtilstrømning til det beskadigede område (aktiv hyperæmi). I forbindelse med hyperæmien øges det hydrostatiske tryk i kapillærer og venoler, hvilket medfører en udsivning af vand og elektrolytter via kapillærer og venoler, hvilket resulterer i et inflammatorisk ødem (transsudat – proteinfattigt ødem, hvidt i HE snit). Det medfører, at viskositeten af blodet øges → kargennemstrømningen nedsættes → passiv hyperæmi (stase).
- Karpermeabiliteten øges for større molekyler i specielt venoler, idet endotelcellerne her kontraheres eller hvis der er sket beskadigelse af endotelcellerne. Den øgede karpermeabilitet medieres af histamin, PAF og C5a. Det resulterer i udsivning af store molekyler og proteiner (ekssudat – proteinrig væske, lyserødt i HE snit) til bekæmpelse af inflammation.
- Cellulært respons (margination og adhæsion, emigration, kemotaksi, fagocytose):
 - Den neutrofile granulocyt er den første emigrant. Senere kommer monocytter og makrofager til via en proces på fire trin.
 - **Margination og adhæsion:** Blodets øgede viskositet medfører, at blodets celler forlader centralstrømmen og flyder spredt, hvorved et langt større antal celler flyder langs endotelet – kaldet margination. Cellerne vil herefter adhærere til endotelet i venoler i det område, der er beskadiget eller inficeret. Cellen bindes til selektiner på endotelcellen – men da bindingen ikke er stærk nok, ruller den langs endoteloverfladen, hvorefter cellen mobiliserer sekretoriske vesikler, hvis membraner indeholder adhæsionsmolekylet Mac-1, som binder sig til ICAM på endoteloverfladen.
 - **Emigration(diapedesis):** Herefter begynder cellen at migrere ud mellem to endotelceller, idet den laver et hul i basalmembranen vha. gelatinaser, hvorefter basalmembranen reparerer.

- **Kemotaksi:** Vandring af celler mod en højere koncentration af et opløst stof, et kemotaksin (opløselige kemiske mediatorer), der dannes i det inflammerede område. Kemotaktiske faktorer – C5a, LTB₄ (leukotrien B₄), IL-8, PAF (pladeaktiverende faktor) og bakteriel debris.
- **Fagocytose:** Bakterierne coates med opsoniner (plasmakomponenter, specielt immunglobuliner og C3b-fragment fra komplementsystemet), hvilket medfører, at fagocytterne kan genkende det fremmede materiale. Internaliseringen udløses ved bindingen mellem fagocytten og det materiale, der skal fagocyteres. Ved internaliseringen invagineres cellemembranen, som afsnøres under dannelsen af et fagosom. Nedbrydningen af det internaliserede materiale sker i fagolysosomet, som opstår ved en fusion mellem fagosomet og et lysosom. Lysosomets hydrolytiske enzymer aktiveres i det lave pH i fagolysosomet og nedbryder det fagocyterede materiale.
- Det karakteristiske cellulære ekssudat ved akut inflammation er som nævnt neutrofile granulocytter, som efterhånden blandes med makrofager. Ved de fleste bakterieinfektioner er der tale om en akut inflammatorisk reaktion.
- Inflammationsmediatorer:
 - Cellederiverede: Histamin, serotonin, PAF, prostaglandiner (styrer feber), leukotriener, cytokiner og NO.
 - Plasmaderiverede: Komplement systemet (involveret i coating af mikroorganismer), koagulationssystemet, fibrinolysesystemet og kininsystemet (involveret i smerte og karpermeabilitet).
- Man kan inddele inflammation efter ekssudatets udseende:
 - Serøs inflammation: Ekssudatet består overvejende af proteinholdig væske og kun få celler, f.eks. ved allergisk rhinitis (inflammation i næsehulen).
 - Kataralsk inflammation: Når øget mucinsekretion ledsager akut inflammation af en slimhinde, f.eks. ved forkølelse.
 - Fibrinøs inflammation: Når ekssudatet indeholder store mængder fibrin, f.eks. lobær pneumoni eller fibrinøs pericarditis.

- Purulent (suppurativ) inflammation: Pusdannelse – bestående af levende og døde neutrofile granulocytter, nekrotisk væv, enzymer, nukleinsyrer og ofte bakterier.
 - Absces – afgrænset purulent inflammation i et ikke-præformeret hulrum.
 - Empyem – purulent inflammation i et præformeret hulrum.
 - Flegmone – diffust udbredt purulent inflammation.
 - Furunkel – purulent inflammation i en hårfollikel.
 - Karbunkel – en gruppe furunkler.
 - Hæmoragisk inflammation: Udtalt hyperæmi ledsaget af blødning, f.eks. meningokoksepsis.
 - Pseudomembranøs inflammation: Nekrotiske epitelceller dækket af fibrin og granulocytter, f.eks. difteritis eller pseudomembranøs colitis.
2. **Kronisk inflammation:** Mikroskopisk karakteriseret ved overvejende **lymfocytter, plasmaceller og makrofager**. Der findes ligeledes et lille antal neutrofile og eosinofile granulocytter. Kronisk inflammation er endvidere karakteriseret ved mere granulationsvæv og bindevævsdannelse. Tilstedeværelsen af lymfocytter og plasmaceller er et udtryk for, at organismens immunforsvar er aktiveret. **De fleste (alle) virussygdomme er kronisk inflammationer.**
- **B-lymfocytter** omdannes efter kontakt med antigen til **plasmaceller**, der producerer antistoffer. **T-lymfocytter** deltager i det cellulære immunrespons efter at være blevet ”primet” af antigen. De producerer lymfokiner eller **cytokiner**, som er aktive ved en række reaktioner i inflammationen.
 - Lymfocytter emigrerer ligesom neutrofile granulocytter og makrofager gennem venolevæggen. Det sker efter specifik receptor-ligand-binding mellem T-celle-receptorkomplekset (TCR) på lymfocytten og major histocompatibility complex (MHC) på endotelcellen som et led i den immunologiske reaktion. Der etableres også en mindre specifik adhæsion mellem lymfocyt-funktionassocieret antigen-1 (LFA-1) på lymfocytten og ICAM-1 på endotelcellen eller mellem henholdsvis β -integriner og VCAM-1 (vaskulært celleadhæsionsmolekyle-1). Denne adhæsion stimuleres af IL-1

og TNF- α . T-lymfocytter secernerer cytokiner, som virker kemotaksisk for makrofager og stimulerer fibroblaster til kollagensyntese.

3. **Granulomatøs (specifik) inflammation:** Minder mikroskopisk om kronisk inflammation, bare med **dannelse af granulomer**. Granulomatøs (lille korn) inflammation er en karakteristisk form for kronisk inflammation med et specielt histologisk billede. Det histologiske billede er så karakteristisk, at diagnosen er (99 %) sikker.

- Ved **granulom** (uden præfix) forstås en **rundagtig ansamling af makrofager**.
- Et epitelioidcellegranulom er opbygget af epitelioidceller (ligner epitelceller) – de har en stor vesikulær kerne og rigeligt eosinofilt cytoplasma med store mængder ru endoplasmatisk retikulum. De er aktivt secernerende, men ukendt funktion.
- **Et kæmpecellegranulom** er opbygget af celler med flere kerner. Ligesom epitelioidceller er kæmpeceller makrofagderiverede. Kæmpeceller kan indeholde op til 100 kerner, og de dannes ved sammensmeltning af flere makrofager.
 - Langerhans-kæmpecelle: Kernerne er lokaliseret perifert i cytoplasma, f.eks. ved tuberkulose.
 - Fremmedlegemekæmpecelle: Kernerne ligger spredt i cytoplasma, f.eks. ved inhaleret granitstøv (silikose) eller suturer, som ikke kan absorberes.
- **Specifik inflammation ses typisk ved: Tuberkulose, fremmedlegemer (f.eks. sutur, talkum), sarcoidose, svampeinfektioner, schistosomiasis (ormeinfektion) og lepra (spedalskhed).**
- Sår kan inddeles efter deres årsag i vulnera (sår), som skyldes ydre vold (traumatisk), og ulcera (smertende sår, ømt sted, byld), der skyldes en sygdomsproces (patologisk), som medfører nekrose af overfladen. Ved brandsår (elektricitet, ætsning, forfrysning osv.) medfører den lokale varmepåvirkning en denaturering af cellernes proteiner, og de omliggende kapillærer dilateres og bliver mere permeable. Sårene inddeles efter dybde, da det er afgørende for regenerationsevnen – 1. grad (epidermale, f.eks. solforbrænding), 2. grad (dermale) og 3. grad (subdermale).

- Amyloidose: Ved nogle kroniske inflammationer, herunder reumatoid arthritis og tuberkulose, kan der ske aflejringer af amyloid.

4. Redegøre for heling, herunder de forskellige processer der indgår heri samt helingsresultatets karakter:

- Ved heling forstås reparation af det beskadigede væv. Helingsprocessens forløb afhænger af skadens omfang og karakter og af vævenes evne til at erstatte de tabte celler og genskabe arkitekturen.
 - Permanente celler** – kan ikke dele sig, og derfor **ikke regenerere**, f.eks. nyrens glomeruli, **nerveceller** og **tværstribede muskelceller**. Når disse celler beskadiges og nekrotiserer, foregår helingen med **dannelse af bindevæv/arvæv**.
 - Stabile celler** – deler sig sjældent under normale fysiologiske forhold, men har **bevaret evnen til deling** og kan stimuleres til vækst **under visse omstændigheder**, når der er brug for heling af en vævsdefekt, f.eks. **hepatocytter og tubulusceller i nyren**. Når disse celler beskadiges og nekrotiserer, **vil der enten forekomme kompletregeneration eller kronisk inflammation og arvævsdannelse**.
 - Labile celler** – celler der også under **normale forhold deltager i regeneration**, f.eks. **epitelceller i epidermis og slimhinden**.
- Vækstfaktorerens betydning ved helingsprocesser:

EGF	Epidermal Growth Factor	↑ Kollagensyntese	↑ Epitelialisering		
PDGF	Platelet Derived Growth Factor	↑ Migration af makrofager	↑ Kollagensyntese		
FGF	Fibroblast Growth Factor	↑ Angiogenese			
TGF-β	Transforming Growth Factor-β	↑ Angiogenese	↓ Celledeling		
GH	Væksthormon	↑ Granulationsvæv	↑ Kollagensyntese		
IGF	Insulinlike Growth Factor	+ PDGF og FGF	↑ Fibroblastproliferation	↑ Kollagensyntese	↑ Epitelproliferation
IL-1	Interleukin-1	↑ Kollagensyntese	Kemotaksin for fibroblaster		
TNF-α	Tumornekrotiserende faktor α	↑ Kollagensyntese	Kemotaksin for fibroblaster		

- Resolution:** Opheling med **komplet** (eller næsten komplet) gendannelse af den normale vævsstruktur. Processen omfatter fjernelse af det inflammatoriske **ekssudat**, genetablering af normal **mikrocirkulation** og **regeneration** af de tabte celler. Forudsætningen for dette er

minimal vævsbeskadigelse, god reparationsevne af vævet, hurtig eliminering af den udløsende årsag og tilstrækkelig blodforsyning.

- Heling med granulationsvæv og ar: Ved større skader med udbredt nekrose og substanstab, hvad enten disse sker på overflader eller inde i organer sker ophealingen ved dannelse af et karrigt bindevæv (granulationsvæv) og efterfølgende fibrose – denne proces efterlader mere eller mindre udtalte forandringer i form af arvæv. Heling med arvæv inddeles i tre faser:

1. **Inflammationsfasen** eller den **ekssudative fase**.

- Starter så snart vævsbeskadigelsen har fundet sted og fortsætter i 3-4 dage i akutte sår. I kroniske ikke helende sår – konstant inflammatorisk aktivitet.
- Makroskopisk ses de klassiske kardinalsymptomer ved inflammation – varme, rødme, hævelse, smerte og nedsat funktion. Defekten fyldes med blod, som koagulerer, idet fibrinogen i det udsivede blod polymeriserer til fibrin og krydsbindes til udsivet fibronektin.
- Mikroskopisk ses kontraktion og trombosering af de beskadigede kar allerede få minutter efter læsionen, hvorved blødningen standser. Senere dilateres karrene i randen af såret, og deres permeabilitet øges med udsivning af ødemvæske og større molekyler, herunder fibrinogen/fibrin, der yderligere klæber sårrandene sammen.
- **Neutrofile granulocytter** emigrerer til defekten i stort antal. Hvis der ikke er bakteriel infektion af såret, reduceres antallet kraftigt i løbet af 3-5 dage, og cellebilledet præges da af monocytderiverede **makrofager** – effektive i fagocytosen af vævsrester, stimulerer angiogenese og fibroblasternes kollagensyntese.
- Angiogenese starter efter 1-2 dage efter beskadigelsen og fibroblaster migrerer ind fra det perivaskulære bindevæv i randen af såret efter 2-3 dage.

2. **Fibroplasifasen** eller den **proliferative fase**.

- Starter omkring dag 4 og fortsætter i lukkede sår til dag 14. I åbne sår med store vævsskader – væsentlig længere fibroplasifase.
- **Angiogenesen** fortsætter – **kapillærerne danner buer mod overfladen og ses makroskopisk som små røde korn, granula (deraf navnet granulationsvæv).**
- På dag 5-8, hvor substanstabet er erstattet af granulationsvæv, begynder fibroblasterne, som migrerer sammen med kapillærnettet, at syntetisere

kollagen, fibronectin og proteoglykaner. Først dannes type III-kollagen og senere type I-kollagen. Type III-kollagen nedbrydes af kollagenaser – syntetiseret af fibroblaster, makrofager og granulocytter.

- Nogle af fibroblasterne er specialiserede idet de indeholder **myofibriller (myofibroblaster)** – årsag til kontraktion/lukning af sårvævet. Kontraktion ses tidligt i helingen af åbne sår og er en fysiologisk proces, der medvirker til at begrænse det åbne sårareals størrelse.

3. Modningsfasen, remodeleringsfasen eller den reparative fase.

- Starter ca. to uger efter dannelsen af et lukket sår og betydeligt senere ved åbne sår. Varigheden strækker sig over mindst et år, og måske slutter den aldrig helt.
 - I modningsfasen vil **kapillærnettet efterhånden oblitterere/tilstoppe og vaskulariteten dermed reduceres**. Antallet af **fibroblaster og makrofager reduceres** også, og **resultatet bliver et fast og relativt dårligt vaskulariseret arvæv, overvejende bestående af kollagene fibriller** (celle- og karfattigt væv). Overgangen mellem granulationsvæv og arvæv er glidende.
- Primær og sekundær heling: Principielt ingen forskel ud over, at der ved **sekundær heling er en større vævsdefekt**, koagelmasse eller nekrotisk væv, som skal organiseres og erstattes af **granulationsvæv/arvæv**.
 1. **Primær heling** – forudsætter, at såret er rent og **uden infektion**, samt at **sårfladerne ligger tæt mod hinanden**. Det resulterer i meget **beskeden arvævsdannelse**, hvorved såret heles **uden tab af funktion**.
 2. **Sekundær heling** – **større substanstab**, hvor man **ikke umiddelbart kan lukke såret**, hvor de nekrotiske celler skal fjernes før helingen kan finde sted. **Store mængder granulationsvæv dannes**, hvilket medfører **større risiko for kontraktur (skrumpning) af arvævet**.
 - **Hypertrofiske ar**: En klinisk betegnelse for et ar, hvor arvævet fortsat vokser inden for begrænsningen af det oprindelige sår i længere tid (2-3 måneder), for derefter langsomt at forsvinde i løbet af måneder eller år. Der ses øget mængde kollagen og øget antal fibroblaster. Patogenesen er ukendt.
 - **Keloid**: Betegnelse for **abnormt øget arvævsdannelse**. Nogle mennesker danner ekscessivt meget granulationsvæv og arvæv i forbindelse med sårheling, og dannelsen fortsætter ofte i

årevis. Arvævet vokser ud over såroverfladen og forhindrer reepitelialisering. Mikroskopisk ingen forskel fra hypertrofisk ar.

5. Definere hæmodynamiske forstyrrelser og redegøre for deres årsag og udvikling samt deres konsekvens for organismen:

- **De hæmodynamiske** vigtigste faktorer er **hjertets minutvolumen** (volumen blod, der pumpes ud af hver ventrikel per minut), **perfusionstrykket** (fremskiftstrykket, forskellen i tryk mellem to punkter langs et kar) og den **perifere modstand** (summen af de faktorer, f.eks. karrenes dimension og tonus, der er bestemmende for den regionale gennemstrømning i hvert organ). Summen af alle regionale gennemstrømninger udgør den samlede venøse tilbagestrømning, hvis størrelse bestemmer hjertets minutvolumen.
- **Ødem** forekommer, hvis tilstrømningen af **væske til det interstitielle rum øges** så meget, at **tilbageresorptionen til kapillærnettet og til lymfebanerne ikke kan klare dræneringen**. Ødem opdeles i **lokaliseret ødem** (inflammatorisk ødem) og **generaliseret ødem** (ses i forbindelse med nefrotisk syndrom, hvor der sker et tab af albumin via nyrerne og dermed et fald i det samlede intravaskulære, kolloidosmotiske tryk).

- **Årsager til ødem:**

- **Forhøjet vaskulært, hydrostatisk tryk:** Øget hydrostatisk tryk medfører øget filtration af vand og elektrolytter ud af kapillærsystemet og fører til ødem, når tilbageresorption og lymfedrænage ikke er tilstrækkelig til at fjerne den øgede interstitielle væskemængde.
Akut venstresidig hjerteinsufficiens kan medføre lungeødem, mens højresidig hjerteinsufficiens kan medføre generaliseret ødem.
- **Nedsat vaskulært, kolloidosmotisk tryk:** Reduktion af albuminindholdet, f.eks. ved nyresygdomme med proteintab, i plasma medfører, at tilbageresorptionen af væske i den venøse del af kapillærsystemet nedsættes, og dette resulterer i generaliseret ødem.
- **Øget Na^+ -retention:** Øget Na^+ -indhold i organismen (nyresygdomme, hvor udskillelsen af Na^+ er lavere end indtagelsen) medfører øget vandindhold. Generaliseret ødem kan erkendes med 5 L eller mere. Observeres specielt i ansigtet og specielt i øjenlågene.

- **Obstruktion af lymfebaner**: Ved obstruktion af lymfebaner, vil overskuddet ophobes i området og medføre ødem. F.eks. ved tumormetastaser til lymfebaner, fibrose efter inflammation eller fjernelse af lymfeknuder.
- **Øget karpermeabilitet**: Ødem i forbindelse med øget karpermeabilitet forekommer karakteristisk i forbindelse med karvægsbeskadigelse og ved forbrænding, og lungeødem forekommer ofte efter inhalation af toksiske gasser.
 - o Lungeødem: Ødem i lungerne starter ofte med udsivning af væske til lungens interstitielle væv og derefter til alveolerne. Det histologiske billede ses som en homogen, let blålig substans i HE-farvede snit. Symptomer – lungeinsufficiens med dyspnø, og i svære tilfælde med serøst, lyserødt, ofte skummende ekspektorat.
Ødem i lungerne optræder ved akut venstresidig hjerteinsufficiens (med akut myokardieinfarkt), mitralstenose og mitralinsufficiens, øget kapillærpermeabilitet, obstrueret lymfedrænage og ved øget Na^+ -retention i nyrerne. Øget kapillærpermeabilitet ses ved inhalation af giftige gasser, samt virusinfektioner og uræmi.
 - o Ascites: Betegnelsen for øget væskemængde i peritonealhulen. I svære tilfælde drejer det sig om 5-10 L væske, og abdomen er synligt udspilet. Optræder ved levercirrose, neoplasmer i abdomen, nefrotisk syndrom osv.
- **Hyperæmi** defineres som **øget mængde blod i et væv eller organ**. Årsagen er enten øget blodtilstrømning fra det arterielle system (aktiv hyperæmi) eller nedsat afløb gennem venesystemet (passiv hyperæmi eller stase).
 1. **Aktiv hyperæmi** er ofte en fysiologisk reaktion som følge af øgede funktionelle krav, f.eks. **fysisk arbejde, rødmens, feber eller inflammation**. **Den øgede blodtilstrømning ved aktiv hyperæmi skyldes dilatation af arterioler** samt åbning af flere kapillærer i området.

2. **Passiv hyperæmi** eller **stase** er overfyldning af et væv eller organ med blod pga. nedsat afløb. **Akut stase** ses klinisk ved akut venstresidig hjertesvigt, f.eks. akut myokardieinfarkt, hvilket resulterer i lungeødem med udsivning af et transsudat (beskedent indhold af protein, hvilket medfører væsken ikke koagulerer). **Kronisk stase** ses ved generel forøgelse af venetrykket, f.eks. som følge af kronisk hjerteinsufficiens, som resulterer i langsommere strømningshastighed og en forøgelse af blodvolumen i mange organer, herunder lunger, lever, milt og nyrer. Hyppige årsager til kronisk stase er venstresidig hjerteinsufficiens pga. aterosklerose i koronararterier og højresidig insufficiens forårsaget af lungesygdom, f.eks. lungefibrose.
 - **Kronisk lungestase:** Kronisk venstresidig hjerteinsufficiens vil hindre blodets afløb fra lungerne og føre til kronisk lungestase. Trykket vil stige i lungekredsløbet, og de alveolære kapillærer vil blive overfyldte med blod. Det øgede tryk i de alveolære kapillærer medfører mikrohæmoragier med udsivning af erythrocytter til alveolerummene, hvor de fagocyteres og nedbrydes af makrofager. Det øgede kapillære tryk stimulerer sammen med bl.a. lav ilttension til dannelse af bindevæv (fibrose) i lungernes interstitielle væv. Det øgede tryk forplanter sig bagud til pulmonalarterierne og højre side af hjertet og medfører pulmonal hypertension, som fører til højresidig hjerteinsufficiens, der efterhånden vil resultere i generaliseret venøs stase med deraf følgende udvikling af deklive ødemer.
 - **Kronisk leverstase:** Leverens centralvener dilateres, og trykforøgelsen overføres til sinusoiderne, som også dilateres og bliver overfyldte med blod. Det øgede venøse tryk kan endvidere forårsage atrofi af de centrilobulære (omkring centralvenerne placerede) hepatocytter. Vedvarende venøs stase i leveren fører foruden dilatation af centralvene til fibrose i karvæggene og atrofi af de centrilobulære hepatocytter.
- **Aneurismer:** Et ægte aneurisme er en abnorm og lokaliseret dilatation af en arterie, hvor væggen indeholder erkendelig karvægsstruktur, i modsætning til de falske aneurismer, der skyldes karruptur og derfor repræsenterer organiserede, perivaskulære hæmatomer. Deskriptivt kan aneurismer uafhængigt af ætiologien opdeles i fusiforme, sakkulate og dissekerende aneurismer. Større aneurismer kan enten være erhvervede eller medfødte.

1. Dissekerende aneurisme (arteriedissektion) skyldes en genetisk defekt i karvægsopbygningen, eller en degeneration i forbindelse med arteriosklerose og hyppigt samtidigt forhøjet blodtryk. Arteriedissektion er karakteriseret ved, at blodet dissekerer sig langs de laminære planer i tunica media (aorta er hyppigst involveret), hvorved der dannes en blodfyldt kanal i væggen parallelt med det normale lumen.
 2. Sakkulate (berry) aneurismer er 1-25 mm store aneurismer på arterierne omkring circulus Wilisii. Disse kan give symptomer ved tryk på hjernenerver og ved bristning medføre livstruende, subaraknoidal blødning.
- **Varicer (åreknuder):** Ved underekstremitetsvaricer forstås dilaterede, snoede, subkutane vener med en diameter over 3-4 mm. Primære varicer opstår af ukendt årsag, sekundære opstår som følge af en anden venøs lidelse, sædvanligvis dyb, venøs trombose og efterfølgende kronisk venøs insufficiens.
 - **Hæmoroider** er ikke egentlige varicer, men skyldes nedsynkning af de vaskulære, anale puder, som består af arterioler, arteriovenøse anastomoser og venoler.
 - **Teleangiektasier** (ende kar udvidelse) er betegnelsen for permanente udvidelser af de mindste kar – arterioler, kapillærer og venoler – der repræsenterer sig som op til 5 mm store, punktformede eller stjerneformede, rødlige områder.
 - **Hæmoragi** (blødning) defineres som tab af blod fra det vaskulære system til omgivelserne. Den hyppigste årsag til blødning er traumer, men blødning kan også være iatrogen. Fysiologisk blødning forekommer i forbindelse med menstruation og fødsler. **Ruptur af arterier kan skyldes andet end traumatisk vævsbeskadigelse – aterosklerose, aneurisme.** Ruptur af kapillærer og mangel på C-vitamin (skørbug) kan medføre, at kapillærvæggene bliver fragile med øget risiko for ruptur og blødning. Hæmatomer i huden – blå mærker.
 - **Hæmostase** defineres som **standsning af blødning** og er en reaktion på beskadigelse af det vaskulære system. Hæmostasen kan resultere i koageldannelse eller **trombedannelse**. Det normale endotel har trombosehæmmende egenskaber, der bidrager til at holde blodet flydende. Ved karvægsbeskadigelse startes den hæmostatiske proces:
 1. Reaktioner fra karvæggen og endotelet (primære hæmostase).
 2. Adhæsion og aktivering af trombocytter, sekretion af produkter fra trombocytters granula (primær hæmostase). Dannelse af et trombocyttaggregat.

3. **Koagulation af blod** (sekundære hæmostase). Der nedlægges strenge af **fibrin i og omkring det dannede trombocyttaggregat**, hvilket **hindrer, at det skylles væk** af strømmende blod.
 4. **Fibrinolyse**. Det dannede fibrin skal fjernes i forbindelse med genoprettelsen af normal struktur og funktion. En kaskadereaktion, hvor det inaktive plasminogen skal aktiveres til det aktive enzym **plasmin, der nedbryder fibrin**.
 - Beskadigelse af karvæggen blotlægges bindingssteder i de subendoteliale strukturer for vWF (von Willebrand-faktor), som binder sig til et glykoprotein (GP Ib) i trombocytters overflademembran.
 - Når først trombocytter har adhæreret til subendotelet, spreder de sig ud på overfladen. Flere trombocytter adhærer til det basale lag af adhærente trombocytter og derefter også til hinanden, hvilket efterhånden fører til dannelsen af et trombocyttaggregat. Der dannes bro mellem nabotrombocytter.
 - Høj koncentration af **cAMP har en udtalt hæmmende effekt** på alle elementerne **i aktiveringen af trombocytter** – adhæsion, aggregering, sekretion og ændringer i trombocytternes form. Denne hæmning kan udnyttes i antitrombotisk behandling.
- Koagulation figur 5.13 side 199. Hæmofili A og B.
 - **Trombose** **defineres som de processer, der fører til dannelsen af en trombe**. En trombe defineres som en solid, intravaskulær masse bestående af komponenter i strømmende blod og dannet *in vivo*. **Tromber består af fibrin og blodets celler**. **Arterielle tromber (hvid)** består overvejende af aggregerede **trombocytter** bundet sammen af **fibrin**. **Venøse tromber (rød)** er opbygget af **erythrocytter** og **leukocyter** i et netværk af **fibrin** med få **trombocytter**. Kar med blandet flow hastighed – en blandet trombe.
 - Trombeforløbet: Efter en trombe er dannet, undergår den strukturelle ændringer. Kontraktion af fibrinstrengene fører til skrumpning af tromben, og kemotaktiske faktorer, frigivet bl.a. fra aggregerede trombocytter, tiltrækker leukocyter, som trænger ind i tromben. De aggregerede trombocytter svulmer op, lyserer og bliver efterhånden erstattet af fibrin. Trombers skæbne afhænger af lysering, embolisering og organisation. Fra store tromber kan der uanset lokaliseringen løsrives større eller mindre fragmenter, som føres med

blodstrømmen til et nyt sted i karsystemet, hvor de som emboli kan stenosere eller okkludere karret og forårsage infarkt. Hvis en trombe ikke forsvinder ved lysering, men forbliver i karret, vil helingsprocessen med organisation og fibrose blive aktiveret. Ved processens afslutning vil tromben være erstattet af en solid prop af kollagen. Der kan forekomme dystrofisk kalcifikation.

- **Embolus:** En embolus er et fremmedlegeme, der transporteres fra ét sted i karbanen til et andet. Resultatet kan blive en hel eller delvis aflukning af karret. F.eks. tromboembolus, tumorembolus, emboli bestående af fedt, luft eller amnionvæske.
 1. **Lungeembolus:** Emboli i lungerne stammer hyppigst fra tromber i de dybe vener i underekstremiteterne, sjældnere fra bækkenvener og fra højre side af hjertet. Mindre lungeemboli giver sjældent kliniske symptomer hos individer med normalt lungekredsløb. Emboli medfører normalt kun infarkt i lungen hos patienter med et i forvejen kompromitteret lungekredsløb. I meget sjældne tilfælde forekommer der luft- og amnionvæske-emboli i lungerne.
 2. **Systemisk arteriel embolus:** Den hyppigste årsag er ateromatøse emboli som opstår i forbindelse med svær ateromatose med ulceration. Den kliniske effekt af emboli i arterier afhænger af embolus' størrelse og arteriens diameter.
 3. **Fedtembolus:** Fedtet cirkulerer som dråber, hvilket oftest er asymptomatisk. I større mængde forårsager fedtdråberne i lungevæv imidlertid respirationsbesvær og hæmoptyse. Hvis fedtdråberne passerer lungevævet og når det arterielle system, kan der optræde petekkier i huden og fedtembolier i hjerne og nyre.
 4. **Luftembolus:** Små mængder luft (<100 mL) i karbanen bliver hurtigt absorberet og giver ingen kliniske symptomer – fleste årsager er iatrogene (skader fremkaldt af læge) eller traumatiske. Luftmængder >100 mL giver kliniske symptomer i form af dyspnø, og mere end 300 mL kan medføre døden.
 5. **Amnionvæske embolus:** Ved denne sjældne komplikation til fødsler trænger der amnionvæske ind i karbanen, formentlig via placenta. Moderen bliver cyanotisk, får dyspnø og går i shock, og efter få timer udvikles et voldsomt lungeødem. Amnionvæsken inducerer dissemineret intravaskulær koagulation, og tilstanden er livstruende.
- **Infarkt:** Iskæmi skyldes nedsat arteriel tilførsel af blod, oftest pga. forsnævret lumen i forbindelse med ateromatose/aterosklerose. Gradvis tiltagende iskæmi i f.eks. hjertet som

følge af **ateromatose i koronararterier** medfører **atrofi af hjertemuskulaturen**, ledsaget af fibrose – **klinisk angina pectoris** (smertefuld hjertekrampe). **Ved pludseligt totalt ophør af blodforsyningen opstår der infarkt (nekrose som følge af iskæmi)**. **Infarkt skyldes oftest okklusion af arterier pga. trombedannelse eller emboli**. Endearterier er betegnelsen for arterier, der alene forsyner et gebet med blod. Endearterier forekommer bl.a. i hjerte, nyre og milt, hvor en pludselig okklusion medfører infarkt.

- Makroskopisk kan infarkter være blege, anæmiske, hvis blodforsyningen ophører, eller røde, hæmoragiske, hvis der fortsat strømmer blod ud i området. Mikroskopisk ses koagulationsnekrose eller kollikvationsnekrose. De nekrotiske celler udløser en akut inflammatorisk reaktion, som er starten på organisationen, der fortsætter med granulationsvævsdannelse og afsluttes med arvævsdannelse med skrumpning af området i forhold til det omkringliggende væv.
 - Septisk infarkt: Løsrives et stykke af en trombe, der er sæde for en bakteriel infektion, vil den inficerede embolus f.eks. i hjernen og lungerne kunne give anledning til et septisk infarkt. Pga. infektionen fremtræder det infarcerede område som en absces.
- **Shock** er betegnelsen for en klinisk tilstand, forårsaget af et **drastisk fald i blodforsyningen** med **utilstrækkelig tilførsel af ilt og næringsstoffer til organer og væv** og tilsvarende utilstrækkelig fjernelse af metaboliske affaldsstoffer. Organismen kompenserer for shock ved at reducere blodforsyningen til andre områder end hjerte og hjerne – der frigives katekolaminer, der virker karkontraherende på karforsyningen. I nyrene ses oliguri (nedsat urinproduktion) og akut tubulær nekrose, i lungerne ses interstitielt ødem, nekrose af endotelcellerne og det alveolære epitel samt dannelse af mikrotromber, i pancreas ses iskæmi og akut pancreatitis og i binyrerne ses fokale blødninger i medulla, og i sjældne tilfælde er blødningen massiv med nekrose af hele binyremarven.
1. **Hypovolæmisk shock (nedsat blodvolumen)** ses i forbindelse med udtalt fald i blodvolumen pga. hurtig tab af væske og/eller blod fra karbanen. Et tab på 25 % udløser et hypovolæmisk shock, mens et tab på 50 % resulterer i coma (bevidstløshed) eller død.
 2. **Kardiogen shock (kraftigt fald i hjertets minutvolumen)** opstår ved udtalt reduktion af hjertets minutvolumen, f.eks. i forbindelse med **akut myokardieinfarkt, hvor**

hjertets pumpefunktion kompromitteres, og ved ruptur af hjertet med hæmopericardium.

3. **Septisk shock** (bakterieinfektioner) – hyppigste årsag er endotoksin fra Gram-negative bakterier. Endotoksin er et lipopolysakkarid, som i blodbanen binder sig til en receptor i cellemembranen af monocytter/makrofager og herved udløser sekretion af TNF- α , der medierer det kardiovaskulære kollaps ved shock. TNF stimulerer og er direkte toksisk for endotelceller, medfører øget interleukin-1-syntese i endotelceller, fremmer adhæsion af neutrofile granulocytter til endotelceller ved stimulering af adhæsiionsmolekyler og fremmer den trombotiske proces.

6. Definere arteriosklerose og redegøre for de forskellige typer heraf, deres årsager og udvikling samt deres konsekvens for organismen:

- **Arteriosklerose** anvendes som fællesbetegnelse for 3 patogenetiske forskellige sygdomme i arterier og arterioler, nemlig **aterosklerose**, **Mönckebergs mediasklerose** og **arteriolosklerose**. **Lumen er ofte forsnævret** og blodflow dermed reduceret (mest typisk for aterosklerose og arteriolosklerose), og **karvæggen er stivere**, hvilket reducerer mulighederne for dilatation og kontraktion.
 1. **Aterosklerose** manifesterer sig makroskopisk ved intimale plaques bestående af to forskellige komponenter, en blød og en hård. Aterosklerose er først og fremmest en intimsygdom med **ansamlinger af lipidrigt materiale, såkaldte ateromer eller plaques**. Komplikationer omfatter stenose og dermed **iskæmi af organet**, som kan medføre smerter ved hjertet (angina pectoris), i underekstremiteterne (claudicatio intermittens) og abdomen (mesenterial angina) eller cerebral dysfunktion.
 - **Aterompatogenesisen involverer endotelbeskadigelse** under samtidig indflydelse af en lang række risikofaktorer. Herved kan kolesterolrige low density lipoproteiner (LDL) **inkorporeres i intima**.
 - Lipider optages af makrofager i intima. Normal receptorreguleret lipidoptagelse kan omgås ved oxidering af LDL, som da kan optages receptoruafhængigt. På den måde kan øgede mængder lipid ophobes i intimamakrofagerne, så der dannes et lyst, svagt ophøjet parti i intima (fatty streak).
 - Efterhånden som forandringen udbygges ved fortsat ophobning af lipid, frisætter/tabber makrofagerne lipid, som aflejres ekstracellulært i intima.

Cytokiner, som produceres af makrofager, stimulerer proliferation af myointimale (myofibroblastære) celler. Disse celler producerer **kollagen**, og et modent fibrøst eller fibrolipøst plaque er undervejs. Efterhånden som plaquet vokser, kommer der **atrofi af media** og **brud på membrana elastica interna**.

- **Øget kollagenproduktion** danner en **fibrøs kappe over plaquet**. Er bindevævskappen tyk, betegnes plaquet stabilt (et modent, fibrøst plaque). Er den tynd med risiko for ulceration, taler man om et ustabil plaque (et modent fibrolipøs/lipofibrøs plaque). Endotelet er sart, og ved ulceration sker der trombocyttaggregering og trombedannelse (komplikeret plaque). Trombocytdriveret vækstfaktor (PDGF) fremmer yderligere plaquevækst via stimuleret celleproliferation.

2. **Mönckebergs mediasklerose** betegner calcifikation i tunica media og ses specielt i større og mellemstore muskulære (ekstremitets-) arterier hos ældre og diabetikere. Forkalkninger medfører stivhed af karvæggen, men sjældent betydende stenose og derfor sjældent symptomer. Mediasklerose har intet at gøre med aterosklerose.
3. **Arteriolosklerose** anvendes om fortykkelse og **stivhed i arteriolerne**. Disse er **resistenskar**, det vil sige de kar, som har den **største betydning for regulationen af blodtrykket**. Arteriolosklerose ses især ved systemisk hypertension og diabetes mellitus og kan medføre vævsskade, typisk i nyrens glomeruli, retina, hjerte og hjerne.

7. Definere non-neoplastiske og neoplastiske vækstforstyrrelser og redegøre for neoplasiers klassifikation og nomenklatur, herunder morfologiske malignitetskriterier, malignitetsgradering og stadiinddeling:

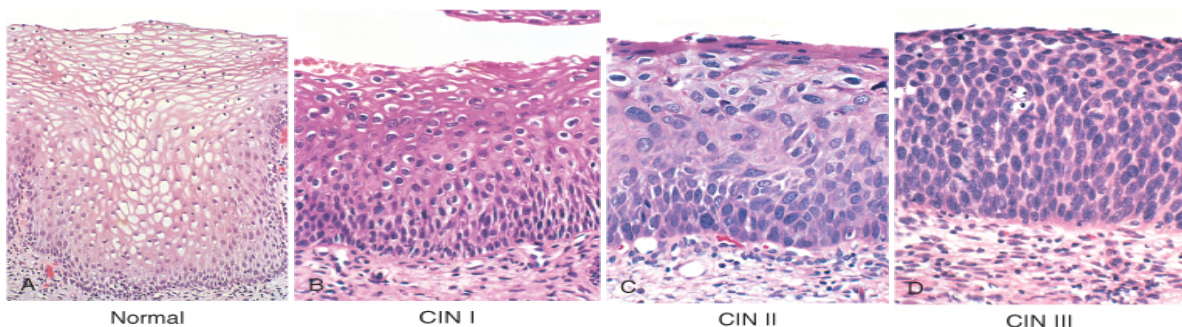
- **Non-neoplastiske vækstforstyrrelser**: Normale celler og vævs reaktioner på eksterne påvirkninger, **reversible vækstforstyrrelser**, f.eks. **atrofi, hypertrofi, hyperplasi**, aplasi, hypoplasia, metaplasia og angenesia.
- **Neoplastiske vækstforstyrrelser**: En celle er neoplastisk, når dens **proliferation unddrager sig den normale vækstregulering**. En neoplasi (ny dannelse) består af neoplastiske celler og stroma, som i samspil er ansvarlige for neoplasmets egenskaber. **Irreversible vækstforstyrrelser**, ukontrolleret vækst, mutationer på DNA niveau, deles op i benigne og maligne.

1. **Benign:**

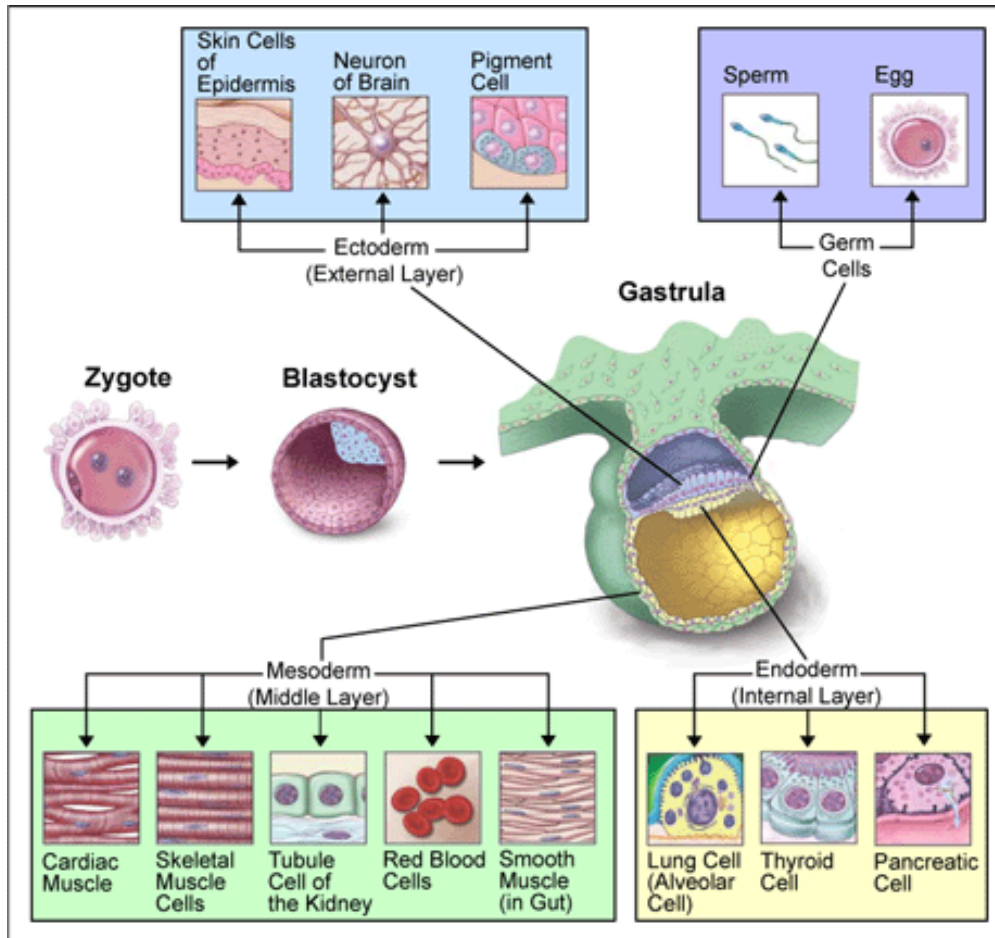
- En benign tumor vokser **ikke invasivt** og **spredning sig ikke**. Velfrænsset vækst af celler uden invasion af de omkringliggende væv. Vokser meget indkapslet, skubber til omkringliggende væv. Mange har benigne tumorer.
- F.eks. leiomyoma (i uterus, 75 % af kvinder har den), erythroplakia (i mund).
- Dysplasia og Carcinoma in situ – abnorm forandring i epitelet, hvor normal cellestruktur er erstattet af en anden celle morfologi, men **uden invasion og metastase**.

2. **Malign:**

- En malign neoplasi **vokser invasivt/diffust/infiltrativt og destruktivt** – den voldsomme vækst medfører **sår dannelse**. 1/3 oplever maligne tumorer. En neoplasi er **malign, når den invaderer og ødelægger omkringliggende væv og strukturer og spredning sig til andre steder i kroppen**. **Spredning kan foregå ved direkte indvækst i omkringliggende, normale væv eller ved spredning til og sekundær indvækst i fjernere liggende væv eller organer (metastaser)**
- F.eks. leukoplakia (i mund).
- Ved en præmalign eller prækankrøs forandring forstås en patologisk forandring, som hyppigere end normalt væv vil videreudvikles til cancer, f.eks. dysplasi og carcinoma in situ. Cervikal intraepithelial neoplasi (CIN): CIN-I mild dysplasi, CIN-II moderat dysplasi og CIN-III alvorlig dysplasi/carcinoma in situ.



- Ved klassifikation af neoplasier benyttes en nomenklatur, som for størstedelens vedkommende er logisk opbygget og baseret på neoplasmernes cellulære oprindelse (histogenese) og biologiske forløb (benign eller malign).
- Klassifikation og nomenklatur:



	Benign (-om/oma)	Malign
Tumor med epithelial oprindelse	Plade: Planocellulært papillom. Kirtel: Adenom.	Carcinoma.
Tumor med mesenchymal oprindelse	Lipom, leiomyom, angiom (kar), rhabdomyom, fibrom, kondrom, osteom, hemangiom.	Sarcoma, f.eks. fibrosarcom.

OBS: Tumor fra hæmatopoietiske og lymfatiske celler er altid maligne (leukæmi og lymphoma).

- Histologisk tumornomenklatur (bemærk, at tumorerne ikke udgår fra de nævnte modne celletyper, men har deres navne, fordi de ligner de pågældende celler):

Cellotype	Kirtelepitel	Benign neoplasi	Malign neoplasi
Epitelceller	Eksokrine kirtler	Adenom	Adenokarcinom
	Endokrine kirtler	Adenom	Adenokarcinom
	Celler i det diffuse neuroendokrine system (f.eks. fordøjelseskanal og respirationsveje)	Karcinoid (kan også være malign)	Småcellet karcinom
		Benign neuroendokrin tumor	Malign neuroendokrin tumor
	Pladeepitel	Basocellulært papillom	Basocellulært karcinom
		Planocellulært papillom	Planocellulært karcinom
	Nyretubulusepitel	Renalcelleadenom	Renalcellekarcinom
	Urotel	Benign transitiocellulær tumor (transitiocellulært papillom)	Malign transitiocellulær tumor (transitiocellulært karcinom)
	Hepatocyt	Hepatocellulært adenom	Hepatocellulært karcinom
Mesenchymale celler	Glat muskelcelle	Leiomyom	Leiomyosarkom
	Tværstribet glat muskelcelle	Rhabdomyom	Rhabdomyosarkom
	Fedtcelle	Lipom	Liposarkom
	Fibroblast	Fibrom	Fibrosarkom
	Histiocyt	Benigt histiocytom	Malignt histiocytom
	Endotel i blodkar	Hæmangion	Hæmangiosarkom
	Endotel i lymfekar	Lymfangiom	Lymfangiosarkom
	Bruskcelle	Kondrom	Kondrosarkom
	Osteoblast/osteocyt	Osteom	Osteosarkom
	Mesotel	Benigt mesoteliom	Malignt mesoteliom
	Synovialis	Synoviom	Synovialt sarkom
	Melanocyt	Benigt naevus	Malignt melanom
	Germinalcelle i testis	Spermatocytisk semiom	Seminom
	Gliacelle	Benigt gliom	Malignt gliom
	Schwann-celle	Schwannom/neuromfibrom	Malignt schwannom
Hæmatopoietisk og lymfatisk væv	Myeloid celle		Myeloproliferativ sygdom (ofte leukæmi)
	Lymfoid celle		Lymfoproliferativ sygdom (malignt lymfon, evt. leukæmi)

- Malignitetskriterier/malignitetsdiagnosen:

1. Makroskopiske karakteristika:

- Benigne tumorer vokser ekspansivt og **symmetrisk** og er derfor hyppigt **afrundede, velafgrænsede** og skarpt demarkerede over for det omgivende normale væv. De er ikke sjældent afgrænset af en regulær bindevævskapsel.
- Maligne tumorer, der altid **vokser invasivt**, er **hyppigere asymmetriske, uskarpt afgrænset i forhold til det omgivende væv** og ofte med central **blødning og nekrose**. Er de lokaliserede til **ydre eller indre overflader ses typisk ulceration**.

2. Mikroskopiske karakteristika:

- Cytologiske malignitetskriterier:
 - Mangelfuld differentiering
Maligne celler udviser **nedsat differentiering**, det vil sige tab af specielle træk og egenskaber, der karakteriserer de normale celler, de er udgået fra. Fuldstændig mangel på differentiering kaldes **anaplasi**.
 - **Polymorfi**
Cytologiske tegn på malignitet omfatter endvidere variation i cellernes og kernernes størrelse og form (**polymorfi eller pleomorfi**). **Maligne tumorceller** har meget ofte **forstørrede kerner**, og forholdet mellem kerne og cytoplasma (kerne/cytoplasma ratio) er øget.
 - **Mitoser**
Abnorme mitosefigurer, ofte i form af asymmetriske figurer, f.eks. **tripolare mitoser**, er **karakteristisk for malignitet**. Et mitoseantal over et vist, nøjere fastlagt antal indikerer, at disse tumorer med stor sandsynlighed er maligne (dog et usikkert udtryk for malignitet).
- Histologiske malignitetskriterier:
 - **Invasion**
Invasion er indvækst i tilgrænsende væv. For epiteliale tumorer gælder, at det første trin i invasionsprocessen er **gennemvækst af basalmembranen**, og traditionelt har man derfor defineret karcinomer som epiteliale neoplasier, der viser dette fænomen. Denne definition har man bevaret for karcinomer i mange organer (f.eks. hud

og cervix uteri), men i andre organer har man af praktiske grunde valgt andre definitioner.

– **Metastasering**

Metastasering er den proces, hvorved **tumorcellerne løsriveres** fra den **oprindelige (primære) tumor** og spredes **via lymfekar, blodkar** eller serøse hulheder til **andre organer** eller væv, hvor de slår sig ned som metastaser (sekundære tumorer).

– **Andre malignitetskriterier**

Maligne tumorer har varierende grader af **abnorm struktur** eller arkitektur. De er ofte ikke velafgrænsede eller symmetriske. Invasionen ledsages undertiden af et inflammatorisk respons – desmoplastisk reaktion (bånd dannelse), hvor der omkring tumor ses et cellerigt væv med rigelige mængder nydannet kollagen lejret i en ofte myxomatøs grundsubstans, hvilket medfører, at tumorvævet føles hårdt. **Nekroser og ulceration forekommer hyppigt i maligne tumorer** som vokser hurtigt eller er blevet store, **blandt andet fordi karforsyningen af tumorvævet centralt bliver utilstrækkeligt**.

3. **Tumormarkører:**

- Tumormarkører er substanser, proteiner eller andre molekyler, som produceres i og er karakteristiske for bestemte celletyper, der indgår i en given tumor.
- **Histologiske tumormarkører:**
 - Histologiske tumormarkører anvendes i forbindelse med **lysmikroskopisk diagnostik**. F.eks. immunglobuliner, føtale proteiner, enzymer, hormoner, hormonreceptorer, vækstfaktorer samt cytoskeletale og membranrelaterede proteiner.
- **Serologiske tumormarkører:**
 - Måling af koncentrationen i serum kan være et indicium. F.eks. alfa-føtoprotein og choriongonadotropin, CEA (carcinoembryonalt antigen), PSA (prostata-specifikt antigen) og CA-125 (cancer antigen 125).

4. Elektronmikroskopiske forandringer:

- Påvisning af ultrastrukturelle karakteristika ved elektronmikroskopi kan anvendes ved klassifikation eller typebestemmelse af lavt differentierede tumorer – afgøre om en lavt differentieret tumor er et karcinom, sarkom eller lymfom.

5. Cytogenetiske malignitetskriterier:

- **Abnormt DNA-indhold:**
 - De fleste tumorer er karakteriseret ved et abnormt DNA-indhold (aneuploidi) – DNA-indeks (DI). Flowcytometrisk DNA-analyse giver kun information om det totale DNA-indhold, ikke om eventuelle DNA-skader eller andre forhold mht. strukturen af det analyserede DNA.
- **Abnorm karyotype:**
 - Cytogenetisk undersøgelse, også kaldet karyotypering eller kromosomanalyse, kan anvendes til karakterisering af maligne tumorer, da disse som regel viser ændringer i såvel kromosomernes antal som deres struktur.
- **Abnorm ekspresion af cancerrelaterede gener:**
 - Immunhistokemisk påvisning af ændret ekspresion af cancerrelaterede gener, f.eks. onkogener og vækstsuppressorgener, bidrager til en mere præcis biologisk karakterisering af neoplasier. In-situ-hybridisering og polymerase chain reaction (PCR).
- **Malignitetsgradering:** Gradering baseres på de morfologiske malignitetskriterier.
 - Gradering er baseret på de histologiske og cytologiske malignitetskriterier. Grading: I (3-5 point), II (6-7 point) og III (8-9 point).

Tubules	Point	Mitoser	Point	Nuclear pleomorphism	Point
Mange	1	Få eller ingen	1	Normal kerne	1
Moderat	2	Moderat	2	Moderat variation	2
Få eller ingen	3	Mange	3	Pleomorphism	3

- **Stadieinddeling:** Stadieinddeling baseres på patoanatomiske og kliniske undersøgelser.
 - Ved stadiet forstås den maligne neoplasis udbredelse. Stadieinddeling beskriver primærtumors størrelse og/eller dens udbredelse i det organ, den er

opstået i, eventuel indvækst i tilgrænsende strukturer, samt i hvilket omfang, der er sket spredning til andre strukturer eller organer (metastasing).

- **TNM-systemet** er det hyppigst anvendte system til beskrivelse af stadieinddeling:
 - I TNM-systemet refererer betegnelsen T (tumor) til primærtumors størrelse og/eller udbredelse, N (nodes) til antallet og lokaliseringen af regionale lymfeknudemetastaser og M (metastases) til tilstedeværelse af fjerne metastaser.

T	Size of tumor	
	TX	Primary tumor cannot be judge
	T0	No sign of primary tumor
	Tis	Cancer in situ
	T1-4	Increasing size of primary tumor
N	Region nodal	
	NX	nodal cannot be judge
	N0	No nodal involvement
	N1-3	Increasing number and range of nodes.
M	Distant metastases	
	MX	Distant metastases cannot be judge
	M0	No sign of distant metastases
	M1	Presence of distant metastases