

# DET MEDICINSKA URVALSPROVET

## 27.5.2008

### UPPGIFTSKOMPENDIUM

Detta är urvalsprovets uppgiftskompendium. Kompendiet innehåller introduktioner till uppgifterna (bokstavsfont: Verdana), urvalsuppgifterna och som bilagor en artikel med urvalsprovets tema, en formelsamling samt tabellinformation. Förutsättningarna för att kunna lösa uppgifterna är att man behärskar och kan tillämpa den information som finns i urvalsprovsboken, i uppgiftskompendiets introduktionstexter och i bilagorna: i artikeln, formlerna och tabellerna. Informationen i introduktionstexterna kan även höra ihop med andra än de uppgifter eller uppgiftsserier som följer direkt efter texten. Bekanta dig omsorgsfullt med uppgiftskompendiet och dess bilagor.

Förutom uppgiftskompendiet har du fått ett separat svarskompendium, som innehåller separata svarsutrymmen för varje uppgift. Skriv ditt svar med tydlig handstil i det utrymme som reserverats för varje uppgift i svarskompendiet. **Text som är otydligt skriven, eller som överskrider det linjerade utrymmet (endast en skriven rad per linje!), eller text som överskrider marginallinjeringen för svarsutrymmet beaktas inte vid bedömningen.** Vid lösning av räkneuppgifter används de talvärden för konstanterna som finns i bilagan. Som svar bör anges de räkneoperationer som leder till slutresultatet. Enbart ett numeriskt resultat räcker inte som svar. Ifall man i uppgiften inte angivit annat, bör det numeriska slutresultatet anges på basen av det minst exakta värdet som getts i uppgiften.

Bedömningen av svaren baserar sig på urvalsprovsboken samt på det uppgiftskompendium med bilagor som delats ut vid urvalsförhöret. Vid poängsättningen av svaren beaktas förutom sakkunskapens och lösningarnas riktighet också hur logiska och tydliga svaren är.

Svarens sammanlagda poängsumma kallas råpoäng. De olika universitetens urvalskommittéer bestämmer självständigt och i enlighet med sina egna regler hur dessa råpoäng omvandlas till urvalspoäng, samt om eventuell eliminering av deluppgifter och andra åtgärder som berör bedömningen.

\*\*\*\*\*

Det medicinska urvalsprovet börjar kl. 9 och slutar kl. 14 samt räcker exakt 5 timmar. Man får komma in i provsalarna ända fram till kl. 9:40, och man får avlägsna sig tidigast kl. 10:00.

Kontrollera att det uppgiftskompendium du erhållit innehåller ett pärmbblad plus sidorna 1-10, artikelbilagasideorna 1-12, formelbilagasideorna 1-4 och att svarskompendiet innehåller ett pärmbblad plus sidorna 1-13.

Ange dina personuppgifter på varje sida i svarskompendiet genast då provet börjar. **Endast de sidor bedöms, på vilka den sökande skrivit sina personuppgifter före provets slut.** Det är förbjudet att skriva något efter att provtillfället avslutats tills det att svarskompendiet returnerats.

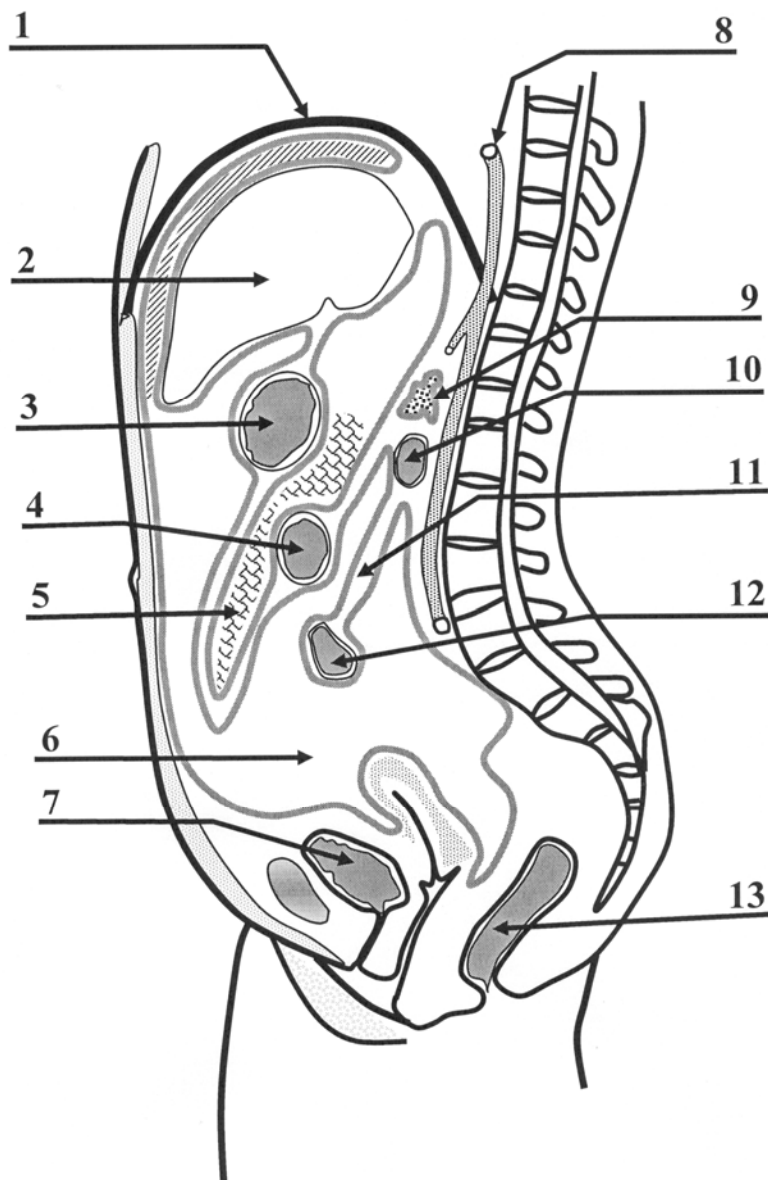
Returneringen av svarskompendiet sker enligt anvisningar från övervakaren.

Vid diagnostik och behandling av sjukdomar som uppstår i de inre organen är det viktigt att känna till organens anatomi och läge i bukhålan.

### Uppgift 1

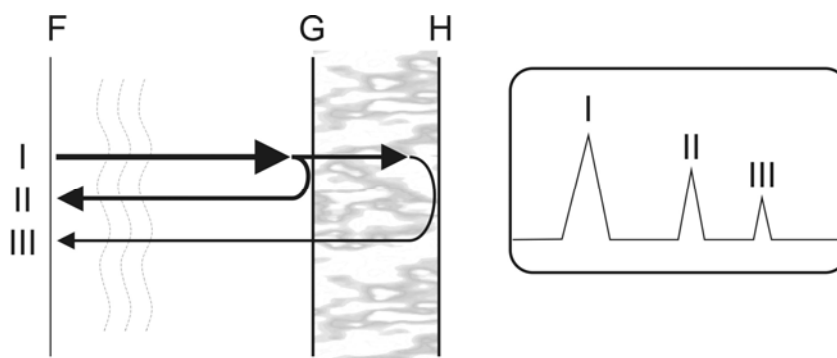
13 poäng

Namnge de numrerade strukturerna i figur 1. Skriv namnen på strukturerna (endast ett namn för varje numrerad struktur) i tabellen som finns i svarskompendiet.



Figur 1. En schematisk illustration av längdsnittet av en kvinnas bål nära mittlinjen.

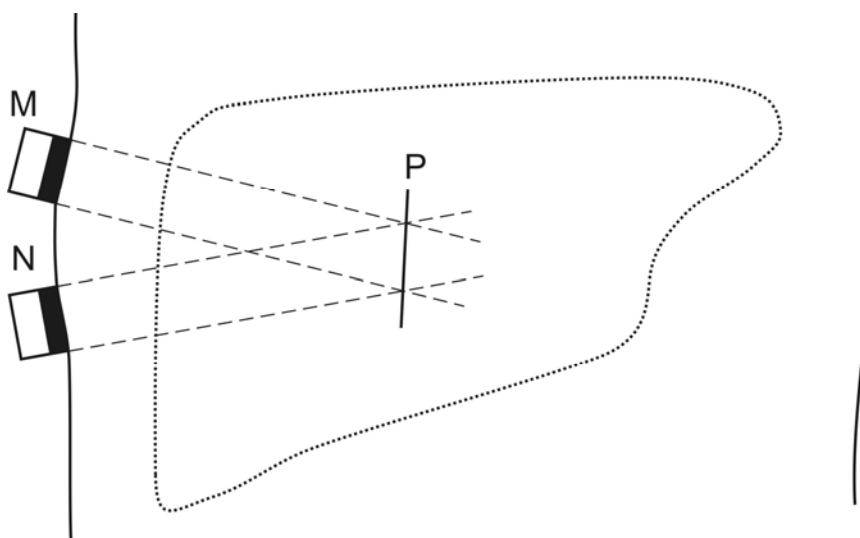
Leverns funktioner har en överkapacitet som gör att vid många leversjukdomar kan skadorna på levern bli betydande innan de orsakar noterbara symptom. Utan vård leder leversjukdomarna till levercirrhos varvid mängden fungerande levervävnad minskar. När cirrhosen fortskrider är levertransplantation den enda vårdformen som botar. Man kan diagnostisera leversjukdomar med olika metoder, bl.a. med ultraljudsundersökning.



Figur 2. Principen vid ultraljudsundersökning.

Vid diagnostisering och behandling av leversjukdomar håller metoder som baserar sig på ultraljud på att vinna terräng på nytt. I den schematiska illustrationen (figur 2) produceras en ultraljudspuls (frekvensen 1011 kHz) på ytan av en vävnad vid F. Pulsen fortskrider genom vävnaden till det patologiska objektets främre gränsyta G. En del av pulsen reflekteras tillbaka från den främre gränsytan, en del fortsätter genom den patologiska vävnaden och reflekteras slutligen tillbaka från vävnadens bakre gränsyta H. I bildmonitorn utritas pulserna som kommit till ytan F: I den ursprungliga (utgående) pulsen (vid tidpunkten  $t = 0,00$  s), II pulsen som reflekterades från objektets främre gränsyta ( $t = 53 \mu\text{s}$ ) och III pulsen som reflekterades från objektets bakre gränsyta ( $t = 93 \mu\text{s}$ ). I uppgiften beaktas endast första ordningens reflektioner, så man behöver inte ta de pulser som upprepade gånger reflekteras mellan ytorna F, G och H i beaktande.

Genom att använda flere ultraljudsgivare samtidigt kan man förbättra ultraljudsabbildningens upplösning eller höja ljudets intensitet till en nivå där intensiteten t.o.m. är tillräcklig för att förstöra tumörer. I figur 3 visas en förenklad modell av ett sådant arrangemang, i vilket de identiska givarna M och N sänder ut planvågor som interfererar i ytan P.



Figur 3. Principen vid användandet av flere ultraljudskällor.

**Uppgift 2****12 poäng**

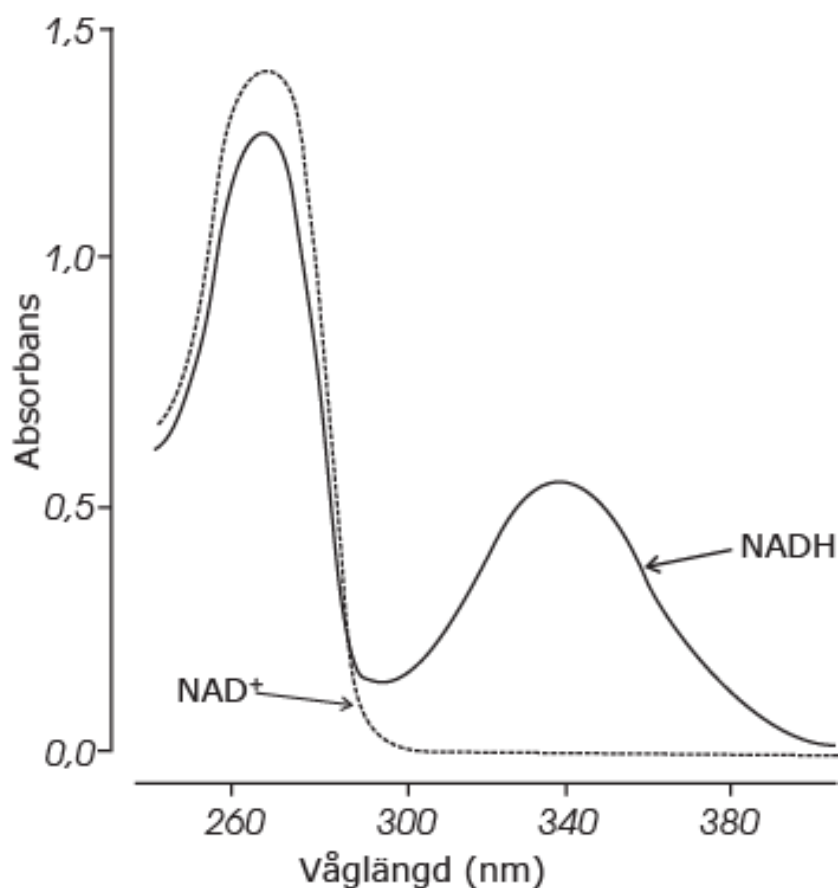
- Wilken är ultraljudets våglängd när dess hastighet i vävnaden är 1485 m/s? Vilket är avståndet från ytan F till objektets främre gränsyta i figur 2?
- Ultraljudets hastighet i ett medium fås ur formeln  $v = \sqrt{E/\rho}$ , i vilken  $\rho$  är mediets densitet och  $E$  är dess elasticitetsmodul. Om det patologiska objektets densitet är  $965 \text{ kg/m}^3$  och dess elasticitetsmodul är 2,2 GPa, vad är då tjockleken på det patologiska objektet i figur 2?
- Vid ultraljudsundersökningar antas ljudets hastighet vara den samma i alla vävnadstyper, 1485 m/s. Hur stort är det relativa felet (i procent) som orsakas av detta antagande vid bestämningen av det patologiska objektets tjocklek i b)?
- Om man använder den ena av givarna M eller N i figur 3 separat, vilken är då signalens intensitet vid ytan P? När båda givarna används, vilken är då summasignalens största möjliga intensitet vid ytan P, om signalernas superposition sker lineart? Sträckan som ljudet från bägge givarna går i vävnaden är 5,1 cm, intensitetens halveringstjocklek i vävnaden är 3,0 cm och intensiteten vid vävnadens yta är  $12 \text{ W/cm}^2$ . Ljudets intensitet är direkt proportionell till kvadraten av ljudets amplitud.

Man kan använda alaninaminotransferasets (ALAT) aktivitet, vilken mäts ur serum, för att påvisa skador på levervävnaden såsom levercirrhos. Enzymaktivitetsbestämningen utförs i standardiserade förhållanden. Aktiviteten anges vanligen i enheten  $[\mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{l})]$  som beskriver hastigheten för den reaktion som provet katalyserar (hur mycket substrat som omvandlas till produkt per tidsenhet) per volymenheten prov. Enzymaktiviteten anges som ett positivt tal (oberoende av reaktionsriktningen). ALAT-aktiviteten kan bestämmas ur serumprovet genom att koppla reaktionen som den katalyserar till en annan enzymreaktion. När man mäter ALAT-aktiviteten använder man en reagensblandning, vars sammansättning ges i tabell 1. Reagensblandningen innehåller ett överskott av alla komponenter som behövs i reaktionerna.

Tabell 1. Reagensblandningens sammansättning vid mätning av ALAT-aktiviteten.

<b>komponent</b>	<b>koncentration</b>
Tris-buffert, pH 7,5	0,100 mol/l
L-alanin (L-2-aminopropansyra)	0,500 mol/l
$\alpha$ -ketoglutarat (2-oxopentanidsyra)	15 mmol/l
NADH (nikotinamidadenindinukleotid)	0,18 mmol/l
	<b>aktivitet</b>
LDH (laktatdehydrogenas)	1200,0 $\mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{l})$

Den ena av slutprodukterna i reaktionen som katalyseras av ALAT-enzymet har en karbonylgrupp (ketogrupp) som reduceras i den laktatdehydrogenaskatalyserade reaktionen, i vilken det bildas laktat och NADH fungerar som donator (avgivare) av elektroner. Vid dehydrogeneringsreaktionen två elektroner och två protoner avlägsnas från substratet, och vid den omvända reaktionen (hydrogeneringen) tillsätts två elektroner och två protoner. ALAT-aktiviteten i lösningen mäts som absorbansförändringen vid våglängden 340 nm (se figur 4).



Figur 4. Absorptionsspektra för  $\text{NAD}^+$  och  $\text{NADH}$ . Den molara absorptiviteten ( $\epsilon$ ) för  $\text{NADH}$  vid våglängden 340 nm är 6,22 l/(cm · mmol).

Man kan bestämma ALAT-aktiviteten i patientens serum på följande sätt: Först utspäds patientens serum med en fysiologisk koksaltlösning i förhållandet 1:5 (1 volymdel serum + 4 volymdelar fysiologisk koksaltlösning). I absorptionsmätkärl pipetteras 1,00 ml reagensblandning (tabell 1) och reaktionen startas genom att tillsätta 0,100 ml av patientens utspädda serum. Reaktionsblandningen blandas om och med en absorptionsspektrofotometer mäts absorptionsförändringen som funktion av tiden. Vid en sådan mätning erhöles resultat enligt tabell 2:

Tabell 2. ALAT-mätningens resultat (sträckan som ljuset gått genom lösningen i mätkärl är 1,00 cm).

tid (s)	absorbans ( $A_{340}$ )
20,0	1,100
40,0	1,063
60,0	1,026
80,0	0,989
100,0	0,952
120,0	0,915
140,0	0,878
160,0	0,841
180,0	0,804
200,0	0,767

**Uppgift 3****11 poäng**

- Av vilken orsak kan man använda den i blodserumet uppmätta ALAT-aktiviteten vid laboratediagnostisering av en eventuell leverskada?
- Visa med strukturformler reaktionen som ALAT-enzymet katalyserar i den i tabell 1 visade reagensblandningen och namnge slutprodukterna som bildats.
- På vad beror absorptionsförändringen vid mättillfällena i tabell 2?

**Uppgift 4****8 poäng**

Beräkna utgående från mätresultaten i tabell 2 ALAT-aktiviteten i patientens serumprov (ange svaret i enheten  $\mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{l})$ ).

**Uppgift 5****7 poäng**

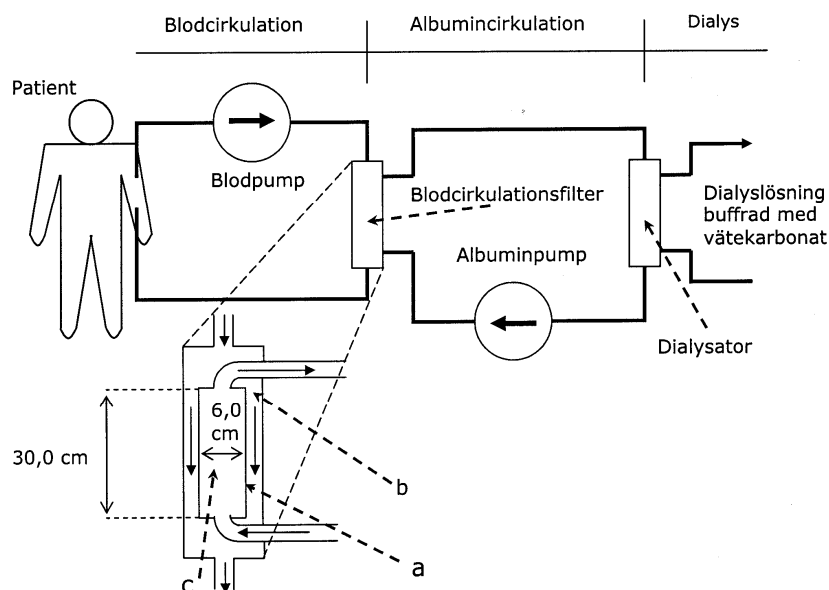
Motivera varför man kan uppskatta levercirrhosens framskridande genom att följa med hur prokollagen III -halten i serumet förändras.

När leverns funktion störs kan ammoniakhalten (i kroppen i huvudsak som ammoniumjon) i plasmat stiga.

**Uppgift 6****15 poäng**

- Med vilka mekanismer och i vilka kroppsdelar bildas ammoniak?
- Vad händer med ammoniaken i kroppen och hur försvinner den ur kroppen?
- På vilka sätt försöker man näringsmässigt förhindra att ammoniakhalten stiger?

För att avlägsna skadliga ämnen som ansamlas i kroppen vid svår njursvikt använder man en dialysapparat utanför kroppen som kopplas till blodomloppet. Man har börjat använda liknande apparatur som en stödande vårdform för patienter som väntar på levertransplantation för att underlätta funktionerna hos egna leverceller. En förenklad modell av behandlingsapparaten visas i figur 5. I apparaten styrs patientens blod till blodcirkulationsfiltret (delförstoring i figur 5). Vid diffusionscyllindern (a) i filtret strömmar blodet på utsidan (b) av diffusionscyllindern, och albumincirkulationsvätskan på insidan (c). Blodet och albumincirkulationsvätskan blandas inte med varandra. I behandlingsapparatus blodcirkulationsfilter övergår ammoniak genom diffusion från patientens blodplasma genom membranerna som utgör cylinderns hölje till albumincirkulationen. Diffusionscyllinderns längd är 30,0 cm och diameter 6,0 cm. Vid dialysen överförs all ammoniak till vätekarbonatbuffertlösningen, så för enkelhetens skull kan man anta att koncentrationen ammoniak i albumincirkulationsvätskan i blodomloppsfiltret är noll.



Figur 5. En förenklad bild av principen för apparaten som används som stödvårdform för levern utanför kroppen.

Man kan ställa upp en matematisk modell för avlägsnandet av vissa ämnen ur blodplasmata i behandlingsapparaten blodomloppsfilter som funktion av tiden enligt följande:

Ämnets rening: 
$$c(t) = c(0)e^{\frac{-Ff}{V}t}, \text{ där } f = 1 - \frac{c_o}{c_i}$$

$t$  = tid

$c(t)$  = koncentrationen av ämnet som avlägsnas i hela blodplasmavolymen som funktion av tiden (se figur 6)

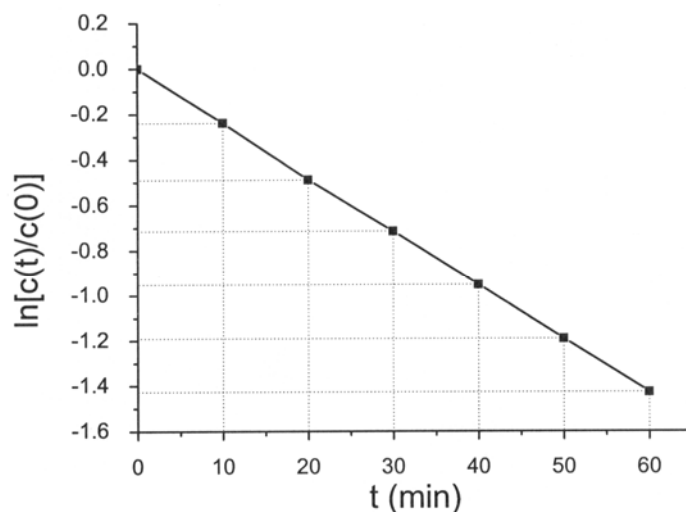
$c(0)$  = ämnets koncentration i blodplasmata vid tidpunkten  $t=0$

$F$  = blodplasmats volymflöde genom apparaten

$V$  = blodplasmats totalvolym

$c_i$  = ämnets koncentration i det till apparaten kommande blodplasmata

$c_o$  = ämnets koncentration i det från apparaten utgående blodplasmata



Figur 6. Den naturliga logaritmen av bilirubinets relativa koncentration i blodplasmata som funktion av tiden under behandlingsperioden, enligt modellen för ämnets rening.

**Uppgift 7****12 poäng**

- a) Beräkna, utgående från de angivna talvärdena, mängden ammoniak i mol som går genom diffusionsmembranen under 45 s. Man antar att hela membranen släpper igenom ammoniak. Diffusionskoefficienten för ammoniak i membranen är  $2,08 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ , tjockleken av diffusionscylinderns membran är 0,15 cm, fördelningskoefficienten är 0,95 och blodplasmats genomsnittliga ammoniakkoncentration i filtret är  $80,0 \text{ } \mu\text{mol/l}$ . Man antar att koncentrationen i blodplasmats inte hinner förändras så mycket under 45 s att det skulle ha någon betydelse för uträkningen. I beräkningen kan man vidare antaga att den cylinderformade diffusionsmembranen beter sig på samma sätt som en plan diffusionsmembran, vars area är densamma som arean för den cylinderformade membranens utsida.
- b) Behandlingsapparaten blodomloppsfilter avlägsnar bilirubin på så sätt att förhållandet mellan koncentrationerna  $c_o$  och  $c_i$  är 0,667 för det använda volymflödet för blodplasmats. Man antar att under behandlingsperioden avlägsnas bilirubinet från patientens blodplasma endast genom behandlingsapparaten och att det inte bildas mera bilirubin. Patientens blodplasmavolym är 3,5 l. Beräkna, genom att använda den givna ekvationen, volymflödet för blodplasma genom blodomloppsfiltret. Använd som hjälp informationen i figur 6.

När man vid levertransplantation avlägsnar donatorns transplantat, lämnar man tillräckligt långa delar av leverartären, undre hålvenen, portvenen och gallgångarna kvar i transplantatet. De förenas med mottagarens motsvarande blodkärl och gallgångar. Både för leverns funktioner och de övriga kroppsfunktionerna är det nödvändigt att återställa blodomloppsförbindelserna.

**Uppgift 8****13 poäng**

Vilka uppgifter, både med tanke på levern och på den övriga kroppen, har följande blodkärl?

- leverartären
- levervenerna
- portådern

Ett levertransplantat, vars massa är 1,5 kg, transporteras till mottagaren i ett värmeisolerat kylbad. Vid avlägsnandet av levern är dess temperatur  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ . Levern sänks ned i kylbadets vätska, vilken till sina egenskaper är likt vatten. Det finns 3,0 liter av vätskan och dess temperatur är  $0,00 \text{ }^\circ\text{C}$ . I vätskan finns dessutom 0,50 kg is med temperaturen  $0,00 \text{ }^\circ\text{C}$ . Man kan kyla eller värma kylbadet med ett värme-element, vars effektförbrukning kan jämföras med ett  $0,050 \text{ k}\Omega$  elektriskt motstånd, både vid nedkylning och uppvärmning. Med hjälp av värme-elementet kan man hålla leverns temperatur under transporten vid  $4,0 \text{ }^\circ\text{C}$ . Värmekapaciteten för både patienten och levern är den samma som för vatten. Isens smältvärme är  $333 \text{ kJ/kg}$ .



**Uppgift 9****9 poäng**

- Skall man värma eller kyla kylbadet för att få temperaturen i kylbadet och levern som nedsänkts i det att bli  $+4,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ? Motivera ditt svar med en beräkning.
- Hur länge skall kylbadet och levern kylas/värmas när värme-elementet kopplas till elnätet (50 Hz, 230 V, effektivvärde)? Värme-elementets verkningsgrad är 61 % vid kylning och 79 % vid värmning.
- När transplantatet har sytts på sin plats värmer patientens blod upp levern tills dess temperatur är den samma som kroppens. Hur mycket sjunker kroppens temperatur från  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  p.g.a. uppvärmningen av transplantatet? Patientens massa efter att den sjuka levern avlägsnats är 41 kg. Man antar att patientens metabolism inte producerar värme under denna tid och att värme inte leds ut från kroppen.

Efter en lyckad levertransplantation inverkar bl.a. patientens allmäntillstånd, vilken sjukdom som orsakade förlusten av leverfunktionen samt eventuella komplikationer efter operationen (t.ex. avstöttningsreaktioner) på patientens prognos. Resultaten av operationerna kan evalueras först i långtidsuppföljningar.

Med immunosuppressiv medicinering försöker man förhindra avstöttningsreaktionerna som förekommer vid transplantationer av vävnader och organ. Immunosuppressiva ämnen bildas också vid kroppens normala metabolism. Genom histidinammoniaklyasets inverkan bildas *trans*-urokansyra av L-histidin. Denna reaktion är en typisk elimineringsreaktion, i vilken histidinet  $\alpha$ -aminogrupp elimineras som en ammoniakmolekyl. I huden förekommer urokansyran främst i hornskiktet. *Trans*-urokansyra absorberar UVB-strålning och genom denna inverkan isomeriseras *trans*-urokansyran till *cis*-urokansyra. På detta sätt fungerar urokansyran som skydd mot solljuset och bidrar till att förhindra de av UVB-strålningen orsakade skadorna på DNA. *Cis*-urokansyran är också immunosuppressiv.

**Uppgift 10****8 poäng**

- Visa, endera med struktur- eller med streckformler, reaktionsekvationen i vilken det av histidin bildas *trans*-urokansyra.
- Visa struktur- eller streckformeln för *cis*-isomeren av urokansyra.
- Hur många mol ammoniak bildas det när 10,0 mg histidin fullständigt omvandlas till urokansyra?

Cyklosporin, som produceras av svampen *Tolypocladium inflatum*, är ett läkemedel som ofta används i samband med organtransplantationer. Till strukturen är cyklosporinet en cyklisk peptid, vars fullständiga hydrolys producerar endast aminosyror (i en del av aminosyrorna har ett väte i  $\alpha$ -aminogruppen ersatts med en metylgrupp). Strukturformlerna för cyklosporinet och dess huvudsakliga fysiologiska metabolismprodukter, vilka benämns med termerna AM1, AM4N och AM9, visas i figur 7 och i tabell 3.



**Uppgift 13****12 poäng**

- a) Låt oss anta att det i ett typiskt europeiskt sjukhus år 1989 gjordes sammanlagt 16 levertransplantationer, av vilka 13 gjordes åt levercirrhospatienter och 3 åt levercancerpatienter. Beräkna, på basen av statistiken för åren 1988-2003, ett estimat för hur många av dessa 16 patienter var vid liv år 1994.
- b) Hur många gånger större sannolikhet att vara vid liv 5 år efter levertransplantationen hade en patient som opererades år 1995 i Finland än en patient som opererades år 1985 i Finland? Hur många gånger större sannolikhet att leva i ytterligare 5 år hade patienten som opererades år 1995 jämfört med patienten som opererades 1985? (här granskas alltså endast de patienter som var vid liv 5 år efter operationen)
- c) Vad var totalkostnaden som orsakades av operationerna och vården under de tre första åren (2003-2005) efter operationen för patienter som genomgått en levertransplantation under året 2003 i Finland? Anta att levertransplantationerna, eventuella dödsfall, samt kostnaderna för vården efter operationen fördelas jämnt under varje år. Då kan man räkna ut kostnaderna för varje enskilt år genom att använda ett standardvärde för patienternas antal som är medeltalet av antalet patienter som var vid liv i början och i slutet av året i fråga.

*Originalartikeln på svenska ingick i Finska Vetenskaps-Societetens årsbok  
Sphinx 2004-2005, s. 129-140*

*Återgiven här i något bearbetad form med tillstånd av Krister Höckerstedt och  
Finska Vetenskaps-Societetens ständige sekreteraren Carl G. Gahmberg*

## **TRANSPLANTATION AV LEVERN, MÄNSKANS FABRIK**

Föredrag hållet vid Finska Vetenskaps-Societetens sammanträde  
den 21 februari 2005

av

**KRISTER HÖCKERSTEDT**

### **Från det omöjliga till det möjliga**

Den främsta immunologen av sin tid Sir Peter Medawar från England, belönade med Nobel-priset, uttalade sig år 1950: "Mänskorna skiljer sig immunologiskt så mycket från varandra att transplantation av ett organ från en individ till en annan aldrig kan lyckas". Dock, fyra år senare, år 1954 utfördes den första lyckade transplantationen, vilket var njurtransplantation. Kirurgen som utförde operationen J Murray, USA, erhöll Nobelpriset i medicin år 1990.

I det följande redogörs för levertransplantation, som är den svåraste av all nuvarande transplantationer.

### **Transplantation av levern, människans fabrik**

Levern är människans största organ. Den är triangelformig, väger c. 1.5 kg hos en vuxen och befinner sig i övre buken under diafragma (mellangärdet) skyddad av revbenen. Levern omges av magsäcken, bukspottskörteln, mjälten, njurarna, tjocktarmen och ryggraden. 25 % av det blod, som hjärtat pumpar per minut strömmar genom leverparenkymet, som är en synnerligen blodrik vävnad.

### Leverns funktioner

Jag kallar levern för människans fabrik, eftersom levern har så många och från varandra helt skilda funktioner (Tabell 1). Tack vare dessa mångfacetterade funktioner har man inte kunnat producera maskiner, som ens närmelsevis kunde ta över en del av dem. Människan försöker förstås göra detta, bl.a. med albumin-aferesmaskin, som borttar toxiner bundna till blodets albumin. En mera ambitiös metod att odla leverceller, som sedan fästes vid olika membraner i dialysapparater, vilka används för att rena blodet från skadliga ämnen. Den mest lovande är MARS-maskinen, men ännu finns inga entydigt klara resultat, varför jag inte återkommer till dem desto mera.

**Tabell 1.** Leverns vanligaste funktioner

Levern producerar eller reglerar

- aminosyror och proteiner
- fetter
- kolhydrater
- enzymer för matsmältning
- blodets koagulationsfaktorer
- motkroppar mot olika infektiösa strålar: virus, bakterie, svamp
- bindning och borttagning av skadliga ämnen från blodet

### Globalt är leversjukdomarna vanliga

Globalt sett hör leversjukdomarna till de vanligaste organsjukdomarna. Av jordens befolkning har c. 2 miljarder människor någon gång insjuknat i hepatit-B virusjukdomen (1). De flesta utvecklar en immunitet mot viruset och tillfrisknar av sig själv. Hos c. 350 miljoner blir den kronisk och ger inom loppet av c. 10 år upphov till levercirrhos. Det finns en medicin (lamivudin) mot B-viruset, men dess effekt minskar med tiden då c. 30 % av patienterna utvecklar resistens mot läkemedlet.

De som bär på B-virusjukdomen löper en c. 200 gånger större risk att insjukna i levercancer (hepatocellulär cancer), som är synnerligen svårbotad. Hepatit-B påträffas i över 8 % av befolkningen i världsdelar och länder med hög population, speciellt i Kina och Syd-Asian, Afrika, Ryssland, Kanada, Grönland och Syd-Amerika. Man har länge kunnat vaccinera sig mot hepatit-B och det rekommenderas absolut om man skall besöka dessa regioner.

Hepatit-C är den näst vanligaste leversjukdomen och har angripit c. 170 miljoner människor. Den är synnerligen svårbotad eftersom de finns 6 olika subtyper av viruset, vilka dessutom muterar ständigt. Därför finns inte heller vaccin mot hepatit-C. Flera läkemedelsföretag tävlar om att föra fram olika mediciner (ribavirin och interferon kombineras oftast), men tills vidare har behandlingarnas framgångar varit rätt ringa och kortvariga (2).

I Finland finns betydligt färre människor som är smittade av hepatit-B eller C. Dock dör årligen c. 1200 människors i leversjukdomar i vårt land. Sjukdomspanoramata hos oss är annorlunda. Ungefär hälften dör i levercirrhos (skrumplever), för det mesta alkoholbetingad och hälften i levercancer, antingen primär eller sekundär, dvs metastaserad cancer.

Lever sjukdomarna är i allmänhet rätt lätta och temporära eftersom levercellerna har en otrolig förmåga att förnya sig, dvs regenerera. Den vanligaste leversjukdomen orsakas av fetma, som har blivit en folksjukdom, speciellt i Finland. De flesta människor med övervikt på 30 kg eller mera utvecklar fettlever. Den medför ett "metaboliskt syndrom", som omfattar diabetes typ II, högt blodtryck, högt kolesterol och ofta flera andra sjukdomar. De som lyckas magra kan bli av med dessa fetmans följsjukdomar. Ifall man inte lyckas magra kan fettlevern utveckla sig till levercirrhos.

Lever sjukdomar ger i allmänhet symptom i följande tågordning från lättare till svårare: trötthet – minnesluckor – sömnsvårighet – koncentrationssvårighet – avmagring – muskelsvaghet – gulhet – blödningar från matstrupe och magsäck – uppsvälld buk pga askites (vätska) – infektioner – njursvikt – leverkoma – död. Cirrhos är slutskedet för alla kroniska leversjukdomar, oberoende av orsak. Symptomen och sjukdomarnas förlopp beror helt på vilken sjukdom man lider av och det kan räcka mellan 5 och 25 år för att tillståndet utvecklar sig till cirrhos. Mekanismen liknar den vid sår läkning: först inträder vävnadsskada, som leder till inflammation. I fall inflammationen är tillräckligt svår förstörs de inflammerade levercellerna varvid de går i nekros. Nekrotiserad vävnad ersätts med bindväv = ärrbildning = fibros och därmed är skadan permanent. Denna ärrbildning av levern kallas för cirrhos. I den ovan relaterade symptomkedjan är hudens gulhet det vanligaste symptomet på cirrhos och alla symptom som följer gulheten i kedjan ovan är komplikationer av cirrhos.

En kronisk leversjukdom av cirrhos-typ leder till följande. Leverns storlek minskar, ofta till hälften av det normala. Leverns försämrade funktioner leder till otillräcklig genomblödning av levern, nedsatt syrsättning av blodet, lågt blodtryck, försämrad syntetisering av proteiner (speciellt albumin och koagulationsfaktorer) och kolesterol. Mjälten förstoras pga att blodet stasas upp i splanchnicusregionen, varvid blodets leukocyt- och trombocytfunktioner nedsätts med leukopeni och trombocytopeni som följd. Försämringar i det immunologiska systemets funktioner ökar risken för infektioner.

Med radiologiska metoder som datortomografi eller magnetundersökning verifieras leversjukdomen och vidare fastställs leverns blodflöde. Vid behov tas en biopsi, dvs provbit av levern för att med mikroskopi säkra den histologiska diagnosen.

### **Orsaker till levertransplantation**

Levertransplantationen har totalt förändrat möjligheterna för svårt sjuka leverpatienter att överleva. Före transplantationens intåg var intresset för att över huvudtaget utreda leversjukdomar inte alltför stort, eftersom det fanns så få och otillräckliga behandlingsalternativ. Tack vare levertransplantation har många nu en chans. Dessutom har behovet av en mera exakt bestämning av leversjukdomarna blivit ett måste.

Den första levertransplantationen i världen utfördes 1963 av Tom Starzl i Denver, USA och den första i Europa år 1968 av Roy Calne i Cambridge, England. Dessa två pionjärer utvecklade under 20 år både operationstekniken och även de immunsuppressionsmediciner, som behövdes för att förhindra avstötning, dvs akut rejektion.

På 1970-talet var det inte många som överlevde transplantationen och både Starzl och Calne övervägde allvarligt att helt avsluta verksamheten. Först på 1980-talet började det finnas tecken på att levertransplantation kan ge långtidsresultat.

I Finland tog jag initiativ till att initiera operationsmetoden och vistades hos Roy Calne i Cambridge år 1980. Efter besök på flera andra centra för levertransplantation i Europa kunde förberedelserna för transplantationen igångsättas på HUCS Kirurgiska Sjukhus i Helsingfors. Den första transplantationen i Norden utfördes där år 1982 av ett 15-manna team ledda av undertecknad och T Scheinin (3). Sedan dess har Finlands alla levertransplantationer på vuxna utförts på samma sjukhus. Barnoperationerna utförs i samråd med Kirurgiska sjukhusets kirurger på Barnkliniken vid HUCS, där själva transplantationsverksamheten leds av C. Holmberg.

Utvecklingen har varit snabb och resultaten har förbättrats enormt. Det finns ingen enskild forskningsupptäckt eller klinisk förbättring, som skulle vara avgörande för detta. Förbättringar har skett på alla områden: Diagnostiken av patienternas sjukdomar, speciellt med nya radiologiska (datortomografi, magnet) och laboriemetoder har skärpts. Den kirurgiska tekniken har utvecklats på otaliga punkter, nya anestesiformer har tagits i bruk, liksom apparatur för monitorering av patientens livsviktiga funktioner under operationen. Behandlingsarsenalen av intensivvård har klart förbättrats, nya immunsuppressiva mediciner för att förhindra rejektioner har lanserats, och bättre mediciner mot bakterie-, svamp- och virusinfektioner har upptäckts. Självfallet har även arbetsteamens erfarenhet ökat i takt med transplantationerna, t.ex. i Finland utförde vi under de första åren endast 2-5 transplantationer per år, mot ett rekordartat 50 nya transplantationer år 2004 (Fig 1).

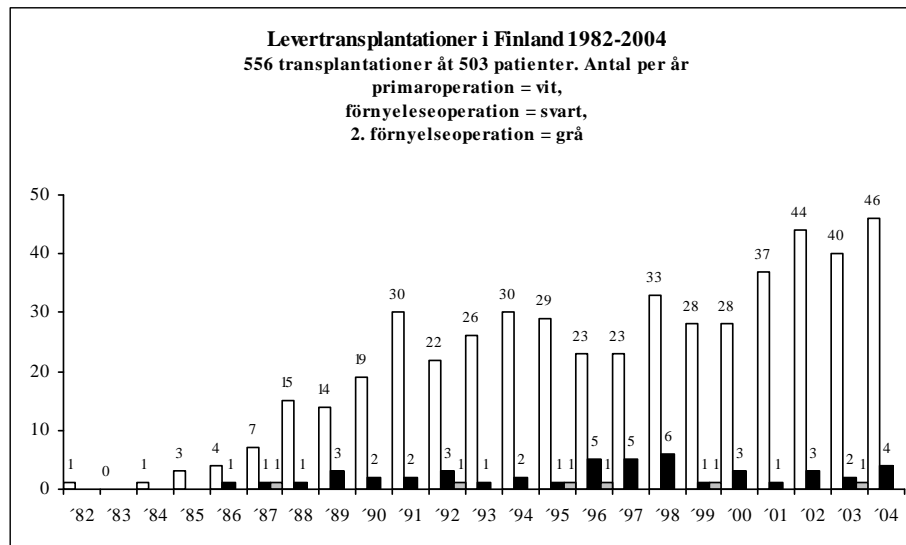


Fig. 1. Utveckling av antalet levertransplantationer i Finland 1982-2004.

I världen utförs levertransplantation i över 350 sjukhus, av vilka 130 finns i Europa och lika många i USA. Tack vare levertransplantation kan man nu rädda årligen över 15000 leversjuka i världen. I Tabell 2 listas de kroniska sjukdomar, som kan botas med levertransplantation. Det är att notera att alla patienter med dessa sjukdomar kan inte transplanteras, utan det är endast en väl utvald grupp av människor i varje kategori det gäller. Ett gemensamt krav är att de bör ha en god möjlighet att leva i tiotal år efter transplantationen. Åldersgränser finns egentligen inte.

**Tabell 2.** Indikationer för transplantation vid kroniska leversjukdomar

**Cirrhos**

- Hepatit C
- Hepatit-B
- Alkoholcirrhos
- Cryptogen cirrhos
- Autoimmun cirrhos

**Kolestatiska leversjukdomar**

- Primär Biliär Cirrhos
- Primär Skleroserande Kolangit
- Sekundär Skleroserande Kolangit
- Läkemedelsinducerad kolestas

**Maligna leversjukdomar**

- Hepatocellulär cancer
- Epiteloid hemangioendoteliom
- Carsinoida levermetastaser

**Metaboliska och nedärvda sjukdomar**

- Biliär atresi \*
- Wilsons sjukdom \*
- Familiär amyloidotisk polyneuropati
- Alfa-1-antitrypsinbrist
- Hemokromatos
- Polycystisk leversjukdom
- Kongenital lefivfibros \*
- Tyrosinemi \*

---

\* Typiska barnsjukdomar

Till skillnad från kronisk sjukdom utvecklar sig en akut dödlig leversvikt på några månader eller även inom några veckor. Den drabbar tidigare helt friska personer. I nästan hälften av fallen är orsaken okänd, dvs man vet faktiskt inte varför en människas lever mycket raskt får en totalskada. Okända virus misstänks. Näst vanligast är toxiska orsaker av olika mediciner, av vilka smärtmedicinen paracetamol är den överlägset vanligaste (20 g överdos är livsfarlig). Sekvensen av samma symptom, som uppräknades i samband med kronisk leverskada uppträder i accelererad takt, med allt svårare symptom från dag till dag.



I Europa och USA är de kroniska sjukdomarna alkoholcirrhos och virushepatiterna (B, C) de vanligaste orsakerna till levertransplantation. I Finland utgör de kroniska sjukdomarna 65 % av orsakerna till levertransplantation medan 22 % har akuta sjukdomar, 8 % metaboliska och 6 % levercancer. De vanligaste orsakerna till levertransplantation (9) är uppräknade i Tabell 3.

**Tabell 3.** De vanligaste orsakerna till levertransplantation i Finland

1. Primär biliär cirrhos (PBC). Leverns gallvägar förtvinar. 90 % är kvinnor, insjuknar vid c.40 år.
2. Primär skleroserande kolangit (PSC). Leverns gallgångar inflammeras. Män och kvinnor c. 20-40 år.
3. Akut leversjukdom
4. Alkoholcirrhos
5. Hereditär biliär atresi. Leverns gallvägar saknas vid födseln.
6. Levercancer (hepatocellulär cancer)

Levercirrhos i sig är inte en indikation för transplantation, eftersom en patient med en lättare form av cirrhos kan leva i över 10 år. När svåra komplikationer till cirrhosen börjar uppträda, då bör frågan om transplantation tas upp. Typiska livsfarliga situationer är blödningar från matsmältningskanalen, infektioner, levernekros, försämring av njurfunktionen samt leverkoma, dvs medvetslöshet.

Levern har en enorm reservkapasitet, men när endast c. 10-15 % av levern fungerar, då börjar slutet vara nära. Laborietester, radiologiska undersökningar och provbit av levern visar hur nedsatt dess funktion är. Sjukdomens diagnos är avgörande för när tidpunkten är inne för att placera patienten på transplantationslistan. Rent allmänt kan sägas att då en patient med kronisk sjukdom beräknas vara i högrisk för att avlida inom 1 år, då bör han/hon sättas på väntelistan. Varje enskild patient evalueras av våra team på HUCS. Väntetiden i Finland är den kortaste i Europa, i snitt c. 2 månader (4).

För en akut patient är situationen helt annan. Då det föreligger stor risk för att patienten skall avlida inom några dagar måste denne omedelbart placeras på väntelistan. I en sådan situation har vi ett avtal i Norden att en sådan patient har företräde framom alla kroniska patienter som köar i de olika länderna och första lämpliga levern skickas till denna patient (4). Inom vardera kategorierna får c. 80 % av patienterna en ny lever i tid, men tyvärr avlider ännu c. 20 % i väntan på transplantation.

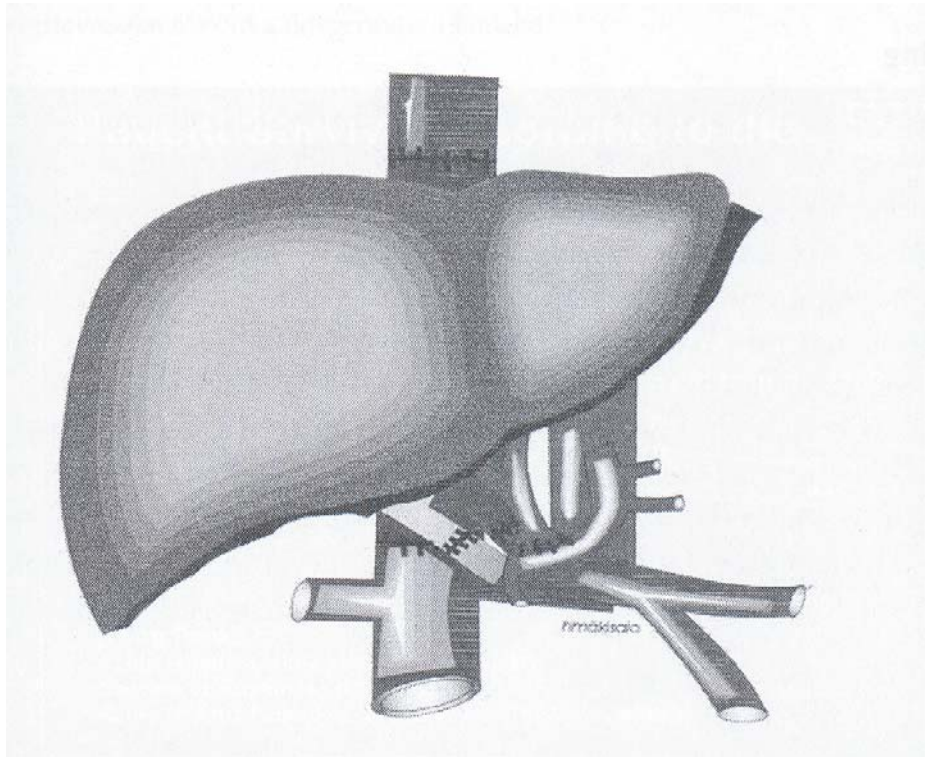
Orsaken är den att det inte finns tillräckligt med donatorer, eller egentligen finns det, men personalen på våra sjukhus saknar mången gång både tid och möjlighet att identifiera hjärndöd person som eventuell organdonator. En avliden person kan fungera som donator för upp till fem svårt sjuka patienter. Då uttagning sker av två njurar, lever (ibland två leverhalvor till två olika patienter) och hjärta, är det verkligen synd ifall en evalueringsprocess av en hjärndöd mänska inte sker med tanke på organdonation.

### Transplantation av levern

Alltid när det uppenbarar sig en lämplig hjärndöd donator inleds transplantationen. Två olika läkare bör konstatera att den hjärnskadade människan med full säkerhet är död. Ifall den avlidne inte har ett donationskort, eller inte under sin levnadstid meddelat sin åsikt om donation åt någon anhörig, frågar läkaren de egna om de har något emot organdonation. Ifall de inte har det inleds omedelbart förberedelserna för uttagande av organen. Självfallet bör donatorn och dennes lever konstateras frisk, vilket kan göras på 8 timmar. Levern utväljs åt den sjukaste patienten på väntelistan enligt blodgrupp och vikt. En del av vårt team på sex personer (3 kirurger, 1 anestesilog, 1 sköterska och 1 koordinator) beger sig till donatorsjukhuset - varhelst det finns i landet - för att operera bort levern.

Levertransplantation är den mest omfattande av alla transplantationer. Den tar mest tid, den kräver största antalet personal och vid själva operationen kan uppträda ett flertal variationer av anatomin och förändringar i patientens tillstånd. Själva ingreppet omfattar egentligen tre stora operationer: först opereras donatorns lever, sedan borttas patients sjuka lever varefter den nya levern inopereras (Fig.2). Hela proceduren tar 12-20 timmar.

Ifall leversjukdomen har förstört njurfunktionen, eller om patienten samtidigt har en primär njursjukdom, kan njurtransplantation utföras i samband med levertransplantation.



*Fig. 2.* Skematisk bild av den nya levern transplanterad på sin plats. Transplantatets arteria hepatica (leverartär), vena portae (portåder), vena cava (undre hålven) x 2 samt gallgång är sydda till patientens motsvarande blodkärl.

För att kunna utföra levertransplantation på små barn har vi i de flesta fall opererat bort en liten del av en vuxen donators lever, som är skraddarsydd för att precis passa barnet. Vi kan även ibland dela levern i två delar, varvid den ena delen transplanteras åt en vuxen och den andra åt ett barn.

### **Immunsuppression**

För att den främmande levern inte skall avstötas och förstöras av kroppens blodceller måste patienten genast från början inta immunsupprimerande mediciner. Som basmedicin används cyklosporin eller takrolimus. Cyklosporin var resultatet av långtidsforskning av R Calne (5) och lanserades 1978 som den första medicinen, som enbart utvecklats för att förhindra avstötningar vid organtransplantation. Medicinen var på 1980-talet under flera år den penningmässigt mest sålda medicinen i världen. Takrolimus utvecklades av japanen Ochiai, som på den internationella transplantationskongressen i Helsingfors 1986 förevisade sina lovande djurförsök (6). Den togs genast i bruk av T Starzl (7), som först prövade medicinen på sina levertransplantationspatienter.

Som tilläggsmediciner till cyklosporin eller takrolimus används ofta steroider, azatioprin, mykofenolat eller rapamycin. Även specifika antikroppar mot interleukin-2 receptor (som kan initiera akut rejektion = avstötning) ges vid behov. De nödvändiga immunsupprimerande medicinerna kan tyvärr medföra ett stort antal biverkningar, av vilka de vanligaste är njursvikt, högt blodtryck, tremor och andra neurologiska symptom, diabetes och förändringar i elektrolytbalansen.

### **Uppföljning**

Efter operationen övervakas patienten på intensivvårdsavdelning, varefter hon tillbringar 2-4 veckor på vårdavdelning för diagnostik och behandling av eventuella komplikationer. Det kan vara en blödning, trombosering av leverns blodkärl, infektioner, gallvägs läkage, akuta rejektioner samt neurologiska eller psykiska problem. De flesta av dessa komplikationers utredning kräver vistelse på sjukhus, men behandlingen är ofta helt framgångsrik. Ifall levern helt slutar fungera, t.ex. då dess blodkärl trombotiseras, bör genast en ny transplantation utföras. Patienterna uppföljs regelbundet i hela sitt liv, i början med några dagars mellanrum och efter 1 år med 3 månaders mellanrum. Dosering av medicinerna, diagnostik och behandling av deras eventuella biverkningar som högt blodtryck, diabetes, njursvikt och även nya cancerformer kontrolleras vid varje patientkontakt. Läkarkontakten sker mest på det egna lokala sjukhuset med enligt vårt protokoll regelbundet även i Kirurgiska Sjukhuset.

### **Resultat**

I Finland har antalet transplantationer successivt ökat och rekordåret 2004 utförde vi operationen på 50 patienter, av vilka 5 var barn. Medelåldern är 46 år, den yngsta har varit 4 månader och den äldsta 73 år gammal. Patienternas överlevnad har gradvis förbättrats, vilket illustreras av våra resultat under olika

tidsperioder (8) (Fig. 3). Resultaten från de senaste åren visar att 1 år efter operationen är 94 % av patienterna vid liv och efter 5 år c. 85 %. Vi har redan 115 patienter, som gått över 10 år med sin nya lever. Våra resultat är de samma på vuxna och barn. Resultaten kan mycket väl jämföras med resultaten på vilket sjukhus som helst i världen. Enligt statistiken i Europa (9) går det sämre för de akuta patienterna (Fig. 4), men för Finland stämmer det inte, de akuta klarar sig lika bra som de kroniska patienterna (8), (Fig. 5).

### Levertransplantation i Finland Patientöverlevnad i olika tidsperioder

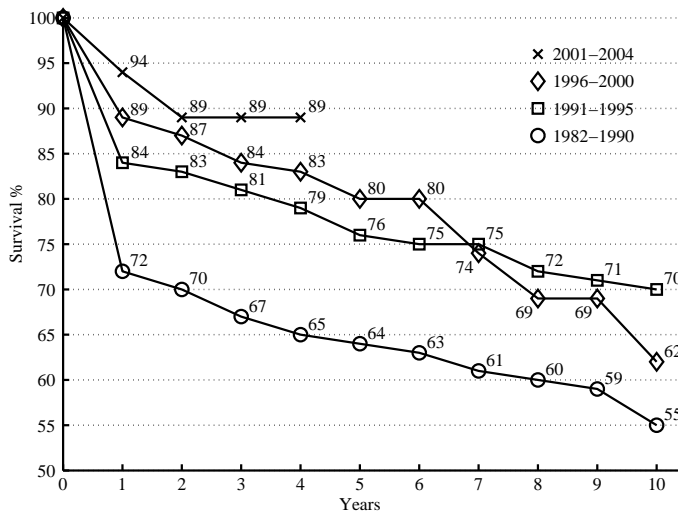


Fig. 3. Patientöverlevnaden för olika tidsperioder i Finland.

### ELTR

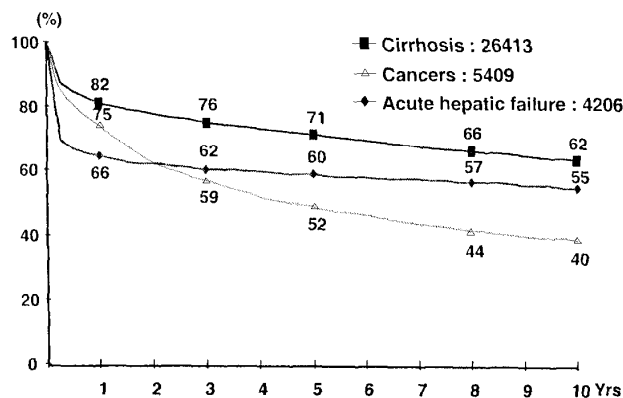


Fig. 4. Överlevnadsprocenterna för cirrhopatienter, akuta leverpatienter (acute hepatic failure) och cancerpatienter efter levertransplantation i Europa. Materialet är insamlat åren 1988-2003.

Även om överlevnadskurvan för patienter med levercancer är lägre än för de två övriga sjukdomsgrupperna, bör det noteras att för en rätt vald grupp av cancerpatienter ger transplantation de bästa resultatet jämfört med alla övriga behandlingsformer.

### Levertransplantationer i Finland 1982- 2004

N = 556. Patientöverlevnad

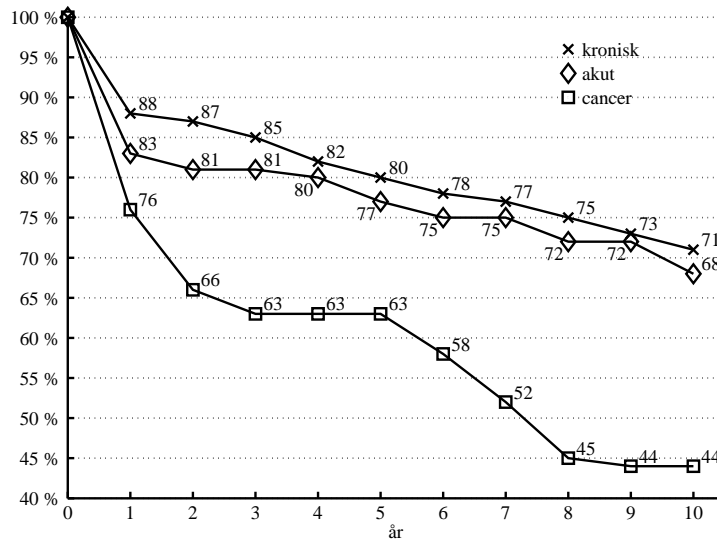


Fig. 5. Patientöverlevnad för levertransplantation vid kronisk, akut och cancersjukdom i Finland.

Patienternas livskvalitet förbättras otroligt av transplantationen. Före operationen är de i allmänhet i så dåligt skick att de varken orkar eller kan ta vara på sig själv. Efter en lyckad transplantation är deras livskvalitet enligt samtliga utförda studier likadan som den övriga befolkningens, både fysiskt och psykiskt (10). De flesta vuxna återgår till sina tidigare arbeten eller sysslor och barnen återupptar sin skolgång. Både män och kvinnor kan få barn, vilka är lika friska som andra människors barn.

Kostnaderna för en levertransplantation i Finland är 45000€ och kostnaderna för de därpå följande behandlingarna under det första avgörande året är totalt 65000€. De följande åren är summan på årsnivå c. 10000€ av vilken huvudparten går åt till immunosuppressiva mediciner. Summan står sig väl i jämförelse med behandlingskostnaderna för en svårt sjuk leverpatient som inte transplanteras och vilken allt som oftast behandlas på intensivvårdsavdelning (11), och dessutom inte skulle överleva 1 år. Martti Kekomäki, som är landets specialist på kostnadskalkyler i sjukvården har räknat ut att alla transplantationer är kostnadseffektiva och nyttan är helt jämförbar med t.ex. skreeing av kvinnor för bröstcancer (12).

**Kan sjukdomar återkomma efter levertransplantation?**

Det är viktigt att poängtera att alla leversjukdomar inte nödvändigtvis är botade i och med att en ny lever har transplanterats. Tyvärr kan en del av sjukdomarna för vilken transplantationen utfördes, återkomma och på nytt förstöra levern. Ett exempel är levercancer, som pga sin tendens till dold mikrometastasering innan transplantationen tenderar att sprida sig efter operationen med en årlig mortalitet på c. 5 %. Försöken att med cytostatika förhindra detta har inte lyckats tillsvidare.

Andra sjukdomar som kan återkomma är hepatit-B och hepatit-C. Vardera virus sitter i celler utanför den bortopererade levern, varför de fritt kan cirkulera i blodet och därmed angripa även den transplanterade levern. Detta gäller speciellt hepatit-C virus, som sitter i leukocyterna och för vilken det inte finns speciellt bra medicinering. För upp till 10 % av patienterna förstörs levern så totalt att cirrhos uppstår. De, som tidigare varit alkoholister och fått en ny lever är likaså i riskzonen. Ifall de får svåra återfall med drickandet kan transplantatet bli helt förstört inom ett par år. Även patienter med s.k. autoimmuna sjukdomar som primär biliär cirrhos, primär skleroserande kolangit och autoimmun hepatit löper risk för residiv av sjukdomarna, men i regel först när över 10 år har förlöpt, och även då i rätt milda former (13).

**Framtiden**

Hur ser framtiden ut? Många lovande ideer för att ersätta levertransplantation finns, men ingen har tills vidare slagit igenom. Xenotransplantation, dvs överförande av en lever från t.ex. gris till mänska, är avlägsnare än någonsin. Levermediciner för att förhindra utveckling av fibros har inte kunnat produceras. Stamcellsforskningen röner idag det största intresset. Att utveckla leverceller och -vävnader från stamceller skulle vara otroligt. Man har dock kunnat producera och odla leverceller i över 30 år, men metoden har fortfarande inte visat sig nyttig för mänskan. Kliniska resultat av stamcells forskning för leverpatienter får vi nog vänta på i åtminstone 10 år.

Den som närmare vill läsa om inte bara levertransplantation utan även det viktigaste om alla transplantationer hänvisas till en nyligen (2004) utkommen symposiumskrift i Duodecim (14).

Då jag personligen på nära håll aktivt följt med utvecklingen och forskningen inom levertransplantation kan jag väl understöda uttrycket, som transplantationsexperten Peter Morris från Oxford lancerade i samband med transplantationens 50-års jubileum 2004: "Transplantation - a medical miracle of the 20th century (15).

## LITTERATUR

1. WHO statistics 2003.
2. Ross A, Bhan A, Pascual M et al. Pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin in the treatment of post-liver transplant recurrent hepatitis Clin Transplant 18; 166-73, 2004.
3. Höckerstedt K, Scheinin T, Ahonen J et al. Den första lyckade levertransplantationen i Finland. Finska Läkaresällskapets Handl.130; 117-20, 1986.
4. Björo K, Brekke I, Ericzon B-G, Friman G, Höckerstedt K, Kirkegaard P. The Nordic LiverTransplant Registry Report 2005. [www.Scandiatransplant.org](http://www.Scandiatransplant.org)
5. Calne R, White D, Thiru S et al. Cyclosporin in patients receiving renal allografts from cadaveric donors. Lancet 2 (8104-5); 1223-7, 1978.
6. Ochiai T, Nagata M, Nakajima K et al. Prolongation of canine renal allograft survival by treatment with FK-506. Transplant Proc 19; 53-6, 1987.
7. Starzl T, Todo S, Fung J. FK-506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. Lancet 2 (8670); 1000-4, 1989.
8. Isoniemi H, Höckerstedt K: Registret för Levertransplantationer i Helsingfors. Kliniken för transplantation och leverkirurgi, HUICS, 2005.
9. Adam R, Karam V, Delvart E, Cochet E. European Liver Transplant Registry / European Liver Transplant Association. 2005. [www.eltr.org](http://www.eltr.org)
10. Radcliffe J, Longworth L, Young T et al. Assessing Health-Related Quality of life pre- and postliver transplantation. A prospective multicenter study. Liver Transpl 8; 263-70, 2002.
11. Sagmoeister M, Mullahaupt B, Kadry Z et al. Cost-effectiveness of cadaveric and living-donor liver transplantation. Transplantation 73; 616-22, 2002.
12. Kekomäki M, Höckerstedt K. Onko meillä varaa elinsiirtoleikkauksiin? Duodecim 120; 1351-2, 2004.
13. Neuberger J. Liver transplantation for primary biliary cirrhosis: indications and risk of recurrence. J Hepatol 39; 142-8, 2003.
14. Jalanko H, Mäkisalo H (red). Kudos- ja elinsiirrot. Duodecim 120; 1351-1420, 2004.
15. Morris P. Transplantation - a medical miracle of the 20th century. NEJM 351; 26: 2678-80, 2004.

Tyngdaccelerationen på jordens yta 9,81 m/s<sup>2</sup>  
 Ljudets hastighet i luft 334 m/s  
 Densiteten för vatten 1000 kg/m<sup>3</sup>  
 Densiteten för blod 1050 kg/m<sup>3</sup>  
 Densiteten för kvicksilver 13600 kg/m<sup>3</sup>  
 Plancks konstant 6,626·10<sup>-34</sup> J · s  
 Ångbildningsvärme för vatten 2428 kJ/kg  
 Vattnets specifika värmekapacitet 4,19 kJ/(K · kg)  
 Elektronens laddning  $e = -1,602 \cdot 10^{-19}$  C  
 Avogadros tal  $N_A = 6,02 \cdot 10^{23}$ /mol  
 0 °C = 273,15 K  
 Allmänna gaskonstanten  $R = 8,31$  J/(mol · K)  
 Faradays konstant  $F = 96,5 \cdot 10^3$  C/mol  
 Molarvolymen för en idealgas  $V_m = 22,41$  l/mol (NTP)  
 Luftens densitet 1,29 kg/m<sup>3</sup>  
 Ljusets hastighet  $c = 3,0 \cdot 10^8$  m/s  
 Stefan-Bolzmanns konstant  $\sigma = 5,67 \cdot 10^{-8}$  W/(m<sup>2</sup> · K<sup>4</sup>)  
 $k = 1$  för en svart kropp  
 1 eV = 1,602·10<sup>-19</sup> J  
 1 curie = 1 Ci = 3,7·10<sup>10</sup> Bq  
 1 kWh = 3,6 MJ  
 proton:  $m_p = 1,6726586 \cdot 10^{-27}$  kg  
 neutron:  $m_n = 1,6749543 \cdot 10^{-27}$  kg  
 atommassenhet:  $m_u = 1,6605655 \cdot 10^{-27}$  kg  
 $m_p = 1,0072825 m_u$   
 $m_n = 1,0086650 m_u$

$$K = \frac{[A^-][HB^+]}{[HA][B]}$$

$$K_a = \frac{[A^-][H_3O^+]}{[HA]}$$

$$K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[HA]}$$

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$\frac{[A^-]}{[HA] + [A^-]} = \frac{1}{1 + 10^{(pK_a - pH)}}$$

$$\frac{[HA]}{[HA] + [A^-]} = \frac{1}{1 + 10^{(pH - pK_a)}}$$

$$[H_3O^+] = \sqrt{K_a \cdot C_{tot}}$$

$$V_0 / V_{max} = \frac{[S]}{K_m + [S]}$$

$$c = Hp_0$$

$$J_d = -D \frac{dc}{dx}$$

$$D^0 = \sqrt[3]{\frac{\rho N_A}{162\pi^2} \frac{kT}{\eta}} M^{-1/3}$$

$$\frac{J_d}{\Delta c} = P = \frac{KD}{\Delta x}$$

$$P = \phi D / \Delta x$$

$$\Pi = RTc$$

$$\Pi = nRT / V$$

$$\Pi = \phi RTc$$

$$\Pi = \sum \Pi_i = \sum \frac{n_i RT}{V}$$

$$\mu_i = \mu_i^0 + RT \ln c_i + Z_i FV$$

$$J_i = -\frac{c}{N_A f} \frac{d\mu_i}{dx} = -\frac{RT}{N_A f} \frac{dc_i}{dx} - \frac{cZ_i F}{N_A f} \frac{dV}{dx}$$

$$\mu^{0s} + RT \ln c^s + Z_i FV^s = \mu^{0u} + RT \ln c^u + Z_i FV^u$$

$$\Delta V = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{c^s}{c^u}$$

$$J = -D \left( \frac{dc}{dx} + Zc \frac{F}{RT} \frac{dV}{dx} \right)$$

$$\Delta V = V_s - V_u = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_{Na} c_{Na}^u + P_K c_K^u + P_{Cl} c_{Cl}^s}{P_{Na} c_{Na}^s + P_K c_K^s + P_{Cl} c_{Cl}^u}$$

$$\frac{c_K^s}{c_K^u} = \frac{c_{Cl}^u}{c_{Cl}^s}$$

$$(c_{Cl}^u + |Z_p| c_p^u) c_{Cl}^0 = c_K^s c_{Cl}^s$$

$$\Delta \Pi = RT \Delta c = RT (c_K^u + c_{Cl}^u + c_p^u - c_K^s - c_{Cl}^s)$$

$$I = C_m \frac{dE}{dt} + g_{Na} (E - E_{Na}) + g_K (E - E_K) + g_l (E - E_l)$$

$$\frac{\sin \alpha}{\sin \beta} = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} = \frac{c_1}{c_2} = \frac{n_2}{n_1} = n_{21}$$

$$\frac{1}{a} + \frac{1}{b} = \frac{1}{f}$$

$$r = k(\lambda / NA)$$

$$\lambda = \frac{h}{mv}$$

$$v = \sqrt{\frac{2eU}{m}}$$

$$\lambda = 12,26 \cdot 10^{-10} \sqrt{U(1 + 0,978 \cdot 10^{-6} U)}$$

$$\vec{F} = q(\vec{v} \times \vec{B}); \quad F = qvB \sin \alpha$$

$$F = m \omega^2 r = V(\rho_m - \rho_n) \omega^2 r$$

$$v = F / f = V(\rho_m - \rho_n) \omega^2 r / f$$

$$W = \frac{1}{2} J \omega^2$$

$$v = QE \frac{1}{6\pi r \eta}$$

$$U = Kdq / ti$$



$$L = U_i V t$$

$$I / I_0 = 10^{-\varepsilon c d}$$

$$A = \log_{10}(I / I_0)$$

$$A = \varepsilon c d$$

$$E_s = [Z m_p + N m_n - m_Y] c^2$$

$$A = \lambda N_0 e^{-\lambda t} = A_0 e^{-\lambda t}$$

$$\lg A = \lg A_0 - (\lg e) \lambda t$$

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda}$$

$$\lambda_e = \lambda_f + \lambda_b$$

$$T_e = \frac{T_f T_b}{T_f + T_b}, T_b = \frac{T_f T_b}{T_f - T_e}$$

$$A = A_1 e^{-\lambda_1 t} + A_2 e^{-\lambda_2 t}$$

$$E_\gamma = E_\gamma \left[ 1 + \frac{E_\gamma}{m_e c^2} (1 - \cos \theta) \right]^{-1}$$

$$I = I_0 e^{-\mu x}$$

$$H = w_R D; \quad H_T = w_R D_T$$

$$E = \sum_R \sum_T w_R w_T D_T; \quad \sum w_T = 1$$

$$E = hf = hc / \lambda; \quad E(eV) = 1240 / \lambda(nm)$$

$$f = 1 / (2\pi \sqrt{LC})$$

$$v = \sqrt{\gamma RT / M}$$

$$v = \sqrt{E / \rho}$$

$$I_0 = 10^{-12} W / m^2$$

$$\beta = 101 \lg(I / I_0)$$

$$R = 101 \lg(P_1 / P_2) = 101 \lg(1 / \tau)$$

$$\tau = \frac{\tau_1 A_1 + \tau_2 A_2 + \dots}{A}$$

$$f = f_0 \frac{c}{c \pm v}; \quad f = f_0 \frac{c \pm v}{c}$$

$$F = mv^2 / r$$

$$T = \sqrt{4\pi^2 (r / a)}$$

$$F = m\omega^2 r = \frac{4\pi^2}{T^2} mr$$

$$F = \gamma \frac{m_1 m_2}{R^2}$$

$$\phi = \frac{\lambda A \theta}{d}$$

$$q = \frac{\lambda \theta}{d}$$

$$\phi_k = h A \theta$$

$$\frac{P}{A} = \sigma T^4; \quad \frac{P}{A} = k \sigma T^4$$

$$h = h_{lk} = 2,38 |T_{hud} - T_{luft}|^{0,25}$$

$$\phi_A = h_h \frac{A_h}{A} (p_{luft} - p_{hud})$$

$$h = 1/2 gt^2$$

$$v = v_0 + gt$$

$$h = v_0 t + 1/2 gt^2$$

$$\omega = \omega_0 + \alpha t$$

$$\varphi = \varphi_0 + \omega_0 t + 1/2 \alpha t^2$$

$$T = 2\pi / \omega$$

$$n = 1 / t$$

$$a = v^2 / r$$

$$F = mv^2 / r = m\omega^2 r = (4\pi^2 / T^2) mr$$

$$y(x, t) = y_{\max} \sin(\omega t - kx)$$

$$p(x, t) = p_{\max} \cos(\omega t - kx)$$

$$\beta = (10dB) \lg(I / I_0)$$

$$I = \Phi / \omega = \Phi_{tot} / 4\pi$$

$$E = \Phi / A$$

$$L = I / A; \quad [L] = cd / m^2 = 1 \text{ Nit} = 1 \text{ nitti}$$

$$L = I_g / (A \cos \varepsilon)$$

$$(n_1 / a) + (n_2 / b) = (n_2 - n_1) / r$$

$$f_2 = [(n_2 - n_1)r + n_1 r] / (n_2 - n_1) = f_1 + r$$

$$(f_1 / f_2) = (n_1 / n_2)$$

$$I = I_0 e^{-\alpha t}$$

$$pV = nRT$$

$$\frac{p_1 V_1}{T_1} = \frac{p_2 V_2}{T_2}$$

$$V = V_0 (1 + \alpha_v \Delta T)$$

$$p = p_0 (1 + \alpha_p \Delta T)$$

$$Q = c_p m \Delta T$$

$$W = \gamma \Delta A$$

$$W = F \Delta l$$

$$p_1 = \frac{W_1}{\Delta t} = pA \frac{\Delta s}{\Delta t} = pAv$$

$$p_2 = 1/2 \rho A \frac{\Delta s}{\Delta t} v^2 = 1/2 \rho v^3 A$$

$$P = P_1 + P_2 = (p + 1/2 \rho v^2) q_v$$

$$\langle P \rangle = 1/2 \rho (\langle v_i^2 \rangle + \langle v_p^2 \rangle) \langle q_v \rangle + (\langle p_1 \rangle + \langle p_2 \rangle) \langle q_v \rangle$$

$$\langle v_i^2 \rangle \approx \langle v_p^2 \rangle \approx 3,5 \langle v \rangle^2$$

$$\langle P \rangle = \frac{3,5\rho}{A^2} \langle q_v \rangle^3 + \frac{7}{6} \langle p_i \rangle \langle q_v \rangle$$

$$q_v = \frac{V}{t}$$

$$q_v = \frac{Al}{t} = Av_k$$

$$q_m = \frac{m}{t} = \rho \frac{V}{t} = \rho q_v = \rho Av_k$$

$$q_{v1} = A_1 v_1 = A_2 v_2 = q_{v2}$$

$$p_1 + \frac{1}{2} \rho v_1^2 + \rho gh_1 = p_2 + \frac{1}{2} \rho v_2^2 + \rho gh_2$$

$$p + \frac{1}{2} \rho v^2 + \rho gh = \text{konstant}$$

$$\frac{E_k}{V} = \frac{\frac{1}{2} m v^2}{V} = \frac{1}{2} \rho v^2$$

$$\frac{E_p}{V} = \frac{mgh}{V} = \rho gh$$

$$p = \frac{F}{A} = \frac{F_s}{A_s} = \frac{W}{V}$$

$$c = \sqrt{(\Delta p / \Delta V)(V / p)}$$

$$F = (EA/l)(\Delta l)$$

$$R = \Delta p / V = 8\eta L / \pi r^4$$

$$PRU = \Delta p (mmHg) / V (ml / s)$$

$$PVR = 80(PA_m - LA_m) / V_p$$

$$SVR = 80(AO_m - RA_m) / V_p$$

$$q_v = \frac{\pi \Delta p R^4}{8\eta L}$$

$$Re = \frac{\rho v R}{\eta}$$

$$v' = \frac{2(\rho - \rho_0)gr^2}{9\eta}$$

$$W = Fs$$

$$E_p = mgh$$

$$E_k = \frac{1}{2} m v^2$$

$$E_r = \frac{1}{2} J \omega^2$$

$$P = W / t$$

$$\eta = W_a / W_o$$

$$\eta = (W_o / t) / (W_a / t) = P_a / P_o$$

$$TT - \text{enhet} = 1000 \frac{\mu(x,y,z) - \mu_{\text{vatten}}}{\mu_{\text{vatten}}}$$

$$R = \left( \frac{v_1 \rho_1 - v_2 \rho_2}{v_1 \rho_1 + v_2 \rho_2} \right)^2$$

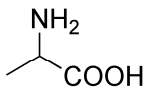
$$\Delta f = 2fv \cos \alpha / c$$

$$M = F \cdot r$$

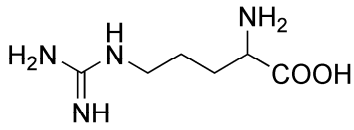
$$I = A^2$$

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
I	II	IIIb	IVb	Vb	VIb	VIIb	VIIIb			Ib	IIb	III	IV	V	VI	VII	VIII
$1^1\text{H}$ 1.0079																	$2^4\text{He}$ 4.0026
$3^7\text{Li}$ 6.9412	$4^9\text{Be}$ 9.0121											$5^{10}\text{B}$ 10.811	$6^{12}\text{C}$ 12.010	$7^{14}\text{N}$ 14.006	$8^{16}\text{O}$ 15.999	$9^{19}\text{F}$ 18.998	$10^{20}\text{Ne}$ 20.179
$11^{23}\text{Na}$ 22.989	$12^{24}\text{Mg}$ 24.305											$13^{27}\text{Al}$ 26.981	$14^{28}\text{Si}$ 28.085	$15^{31}\text{P}$ 30.973	$16^{32}\text{S}$ 32.065	$17^{35}\text{Cl}$ 35.453	$18^{39}\text{Ar}$ 39.948
$19^{39}\text{K}$ 39.098	$20^{40}\text{Ca}$ 40.078	$21^{44}\text{Sc}$ 44.955	$22^{48}\text{Ti}$ 47.867	$23^{50}\text{V}$ 50.941	$24^{52}\text{Cr}$ 51.996	$25^{55}\text{Mn}$ 54.938	$26^{56}\text{Fe}$ 55.845	$27^{59}\text{Co}$ 58.933	$28^{58}\text{Ni}$ 58.693	$29^{63}\text{Cu}$ 63.546	$30^{65}\text{Zn}$ 65.409	$31^{69}\text{Ga}$ 69.723	$32^{72}\text{Ge}$ 72.641	$33^{75}\text{As}$ 74.921	$34^{79}\text{Se}$ 78.963	$35^{80}\text{Br}$ 79.904	$36^{84}\text{Kr}$ 83.798
$37^{85}\text{Rb}$ 85.467	$38^{87}\text{Sr}$ 87.621	$39^{88}\text{Y}$ 88.905	$40^{91}\text{Zr}$ 91.224	$41^{92}\text{Nb}$ 92.906	$42^{95}\text{Mo}$ 95.942	$43^{98}\text{Tc}$ 98.906	$44^{101}\text{Ru}$ 101.07	$45^{102}\text{Rh}$ 102.90	$46^{106}\text{Pd}$ 106.42	$47^{107}\text{Ag}$ 107.86	$48^{112}\text{Cd}$ 112.41	$49^{114}\text{In}$ 114.81	$50^{118}\text{Sn}$ 118.71	$51^{121}\text{Sb}$ 121.76	$52^{127}\text{Te}$ 127.60	$53^{126}\text{I}$ 126.90	$54^{131}\text{Xe}$ 131.29
$55^{132}\text{Cs}$ 132.90	$56^{137}\text{Ba}$ 137.32	$57^{138}\text{La}$ 138.90	$72^{178}\text{Hf}$ 178.49	$73^{180}\text{Ta}$ 180.94	$74^{183}\text{W}$ 183.84	$75^{186}\text{Re}$ 186.20	$76^{190}\text{Os}$ 190.23	$77^{192}\text{Ir}$ 192.21	$78^{195}\text{Pt}$ 195.08	$79^{196}\text{Au}$ 196.96	$80^{200}\text{Hg}$ 200.59	$81^{204}\text{Tl}$ 204.38	$82^{207}\text{Pb}$ 207.21	$83^{208}\text{Bi}$ 208.98	$84^{208}\text{Po}$ 208.98	$85^{209}\text{At}$ 209.98	$86^{222}\text{Rn}$ 222.01
$87^{223}\text{Fr}$ 223.01	$88^{226}\text{Ra}$ 226.02	$89^{227}\text{Ac}$ 227.02	$104^{261}\text{Rf}$ 261.10	$105^{262}\text{Db}$ 262.11	$106^{266}\text{Sg}$ 266.12	$107^{264}\text{Bh}$ 264.12	$108^{264}\text{Hs}$	$109^{264}\text{Mt}$	$110^{264}\text{Ds}$	$111^{264}\text{Rg}$	$112^{264}\text{Uub}$	$113^{264}\text{Uut}$	$114^{264}\text{Uuq}$	$115^{264}\text{Uup}$	$116^{264}\text{Uuh}$	$117^{264}\text{Uus}$	$118^{264}\text{Uuo}$
Lantanoider				$58^{140}\text{Ce}$ 140.11	$59^{140}\text{Pr}$ 140.90	$60^{144}\text{Nd}$ 144.24	$61^{146}\text{Pm}$ 146.91	$62^{150}\text{Sm}$ 150.36	$63^{151}\text{Eu}$ 151.96	$64^{157}\text{Gd}$ 157.25	$65^{158}\text{Tb}$ 158.92	$66^{162}\text{Dy}$ 162.50	$67^{164}\text{Ho}$ 164.93	$68^{167}\text{Er}$ 167.25	$69^{168}\text{Tm}$ 168.93	$70^{173}\text{Yb}$ 173.04	$71^{174}\text{Lu}$ 174.96
Aktinoider				$90^{232}\text{Th}$ 232.03	$91^{231}\text{Pa}$ 231.03	$92^{238}\text{U}$ 238.02	$93^{237}\text{Np}$ 237.04	$94^{244}\text{Pu}$ 244.06	$95^{243}\text{Am}$ 243.06	$96^{247}\text{Cm}$ 247.07	$97^{247}\text{Bk}$ 247.07	$98^{251}\text{Cf}$ 251.07	$99^{252}\text{Es}$ 252.08	$100^{257}\text{Fm}$ 257.09	$101^{258}\text{Md}$ 258.09	$102^{259}\text{No}$ 259.10	$103^{260}\text{Lr}$ 260.10

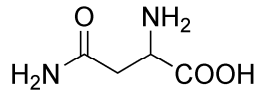
De av DNA kodade aminosyrorna i sina grundformer



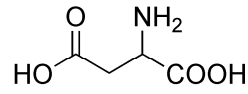
Alanin, Ala, A



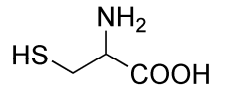
Arginin, Arg, R



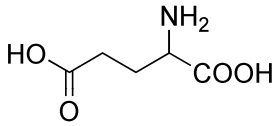
Asparagin, Asn, N



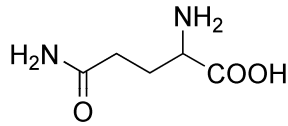
Asparaginsyra, Asp, D



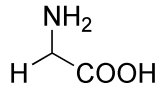
Cystein, Cys, C



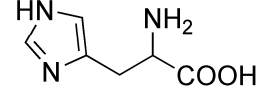
Glutaminsyra, Glu, E



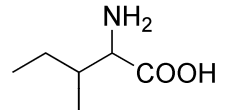
Glutamin, Gln, Q



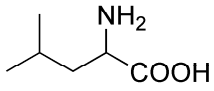
Glycin, Gly, G



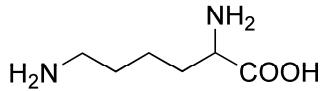
Histidin, His, H



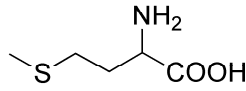
Isoleucin, Ile, I



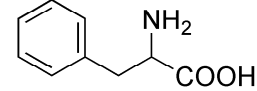
Leucin, Leu, L



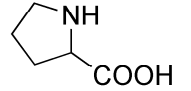
Lysin, Lys, K



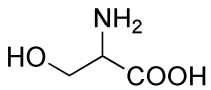
Metionin, Met, M



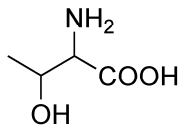
Fenylalanin, Phe, F



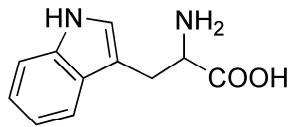
Prolin, Pro, P



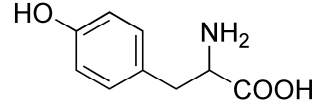
Serin, Ser, S



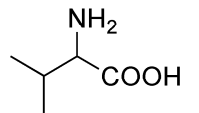
Treonin, Thr, T



Tryptofan, Trp, W



Tyrosin, Tyr, Y



Valin, Val, V