

# Modul 16

## Viszerale Funktion und Modulation

**Lackner**, Ingrid; **Sattler**, Stefan M.

SS 2008, Graz

Überarbeitet am 8. Juni 2008

Dieses Skriptum kann frei über meine Homepage <http://www.sattlerstefan.com> bezogen werden. Für die Mitteilung von Fehlern und Anregungen bin ich dankbar:  
[sattler.stefan@gmx.at](mailto:sattler.stefan@gmx.at)

Einleitende Darstellung der klinisch relevanten Aspekte der normalen und abnormalen Funktion des betreffenden Organsystemes, systematische Übersicht über die Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der entsprechenden Erkrankungen (als Vorlesungen). Theoretisches erarbeiten von Musterfällen aus den 4 Fachgebieten (Seminar). Praktische Interaktion mit aktuellen Patienten aus der Klinik mit typischen und atypischen Krankheitsmanifestationen (Übung) Einbeziehung pädiatrischer Aspekte durch Kinderchirurgie.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Vorwort</b>	<b>1</b>
<b>2. Gastroenterologie und Hepatologie</b>	<b>3</b>
2.1. Ösophagus . . . . .	4
2.1.1. Anatomie und Funktion . . . . .	4
2.1.2. Symptome . . . . .	4
2.1.3. Untersuchungsmethoden . . . . .	4
2.1.4. Krankheiten . . . . .	5
2.2. Magen . . . . .	6
2.2.1. Ulcus . . . . .	6
2.2.2. Gastritis . . . . .	8
2.3. Dünndarm . . . . .	8
2.3.1. Laktose-Malabsorption . . . . .	8
2.3.2. Glutensensitive Enteropathie . . . . .	9
2.4. Pankreas . . . . .	10
2.4.1. Enzyme . . . . .	10
2.4.2. Diagnostik . . . . .	10
2.4.3. Akute Pankreatitis . . . . .	11
2.4.4. Chronisch rezidivierende Pankreatitis . . . . .	12
2.4.5. Neoplasien des Pankreas . . . . .	13
2.5. Colon . . . . .	14
2.5.1. Physiologie . . . . .	14
2.5.2. Neoplasien . . . . .	15
2.5.3. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) . . . . .	18
2.6. Funktionelle gastrointestinale Erkrankungen . . . . .	19
2.6.1. Allergie . . . . .	20
2.6.2. Bauchschmerzen . . . . .	20
2.6.3. Reizdarmsyndrom . . . . .	21
2.6.4. Obstipation . . . . .	21
2.7. Leber . . . . .	21
2.7.1. Chronische Hepatopathien . . . . .	21
2.7.2. Virale Hepatitiden . . . . .	22
2.7.3. Alkohol . . . . .	24
2.7.4. Genetische Hepatopathien . . . . .	25
2.7.5. Autoimmunhepatitis AIH . . . . .	26
2.7.6. Primär biliäre Cirrhose . . . . .	26
2.7.7. Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) . . . . .	26
2.8. Leberzirrhose und Komplikationen . . . . .	26
2.8.1. Portale Hypertension . . . . .	28
2.8.2. Cholestatischer Pruritus . . . . .	29
2.8.3. Hepatozelluläres Karzinom HCC . . . . .	29
2.8.4. akutes Leberversagen . . . . .	30
2.8.5. Lebertransplantation (LTX) . . . . .	30

2.9. Gallenwege . . . . .	30
2.9.1. Cholezystolithiasis . . . . .	30
2.9.2. Akute Cholezystitis . . . . .	32
2.9.3. Chronische Cholezystitis . . . . .	33
2.9.4. Choledocholithiasis . . . . .	33
2.9.5. Cholangitis . . . . .	33
<b>3. Diabetes/Stoffwechsel</b>	<b>35</b>
3.1. Diabetes Mellitus . . . . .	35
3.2. Diabetes Mellitus – Grundlagen und Therapie . . . . .	36
3.2.1. Diagnose . . . . .	36
3.2.2. Pathogenese . . . . .	36
3.2.3. Antiglykämische Therapie . . . . .	37
3.2.4. Orale Antidiabetika . . . . .	39
3.2.5. Insulinausschüttung erhöht . . . . .	41
3.3. Insulintherapie . . . . .	42
3.3.1. Insulin - Arten . . . . .	43
3.3.2. Anforderungen an Therapie . . . . .	44
3.3.3. Neue Insuline . . . . .	44
3.3.4. Inkretine und Analoga . . . . .	45
3.3.5. Dosisfindung, Titration und Einstellungsprobleme . . . . .	45
3.4. Glykierungsprodukte SE . . . . .	46
3.4.1. Inhalt . . . . .	46
3.4.2. Fragen . . . . .	47
3.5. Therapie der Dyslipidaemie . . . . .	47
3.5.1. Einleitung, Funktion der Leberzelle . . . . .	47
3.5.2. Metabolisches Syndrom . . . . .	47
3.5.3. Medikamente . . . . .	48
3.6. Risikomanagement . . . . .	49
3.6.1. Was ist Prävention . . . . .	50
3.6.2. Welche Patienten LDL-C < 70 . . . . .	51
3.7. Adipositas beim Erwachsenen . . . . .	51
3.7.1. Gynoides Adipositas: Birne . . . . .	51
3.7.2. Androide Adipositas: Apfel . . . . .	51
3.7.3. Komplikationen . . . . .	51
3.7.4. Essen . . . . .	52
3.7.5. Medikamente . . . . .	52
3.8. Zellorganellen aus der Sicht des Internisten . . . . .	52
3.8.1. Abbaustörung von überlangkettigen Fettsäuren . . . . .	52
3.8.2. Adrenoleukodystrophie . . . . .	53
<b>4. Endokrinologie und Nuklearmedizin</b>	<b>57</b>
4.1. Hypophyse / Hypothalamus . . . . .	58
4.1.1. Tumoren . . . . .	58
4.1.2. Therapie . . . . .	58
4.2. Molekulare Genetik . . . . .	59
4.2.1. Erbgänge . . . . .	59
4.2.2. Endokrine Erkrankung und Genetik - Beispiele . . . . .	60
4.2.3. Vorgehen . . . . .	61
4.3. Nebenniere . . . . .	62
4.3.1. Cushing Syndrom . . . . .	62

4.3.2.	Nebennierenrindeninsuffizienz . . . . .	63
4.3.3.	Nebennieren - Inzidentalom . . . . .	65
4.4.	Nebenniere SE . . . . .	65
4.4.1.	Cushing . . . . .	65
4.4.2.	Pseudo - Cushing Syndrom . . . . .	65
4.4.3.	Fall . . . . .	66
4.5.	Hypogonadismus . . . . .	66
4.5.1.	PADAM . . . . .	67
4.5.2.	Echter Hypogonadismus . . . . .	67
4.6.	Neuroendokrine Neoplasien des GI-Traktes . . . . .	69
4.6.1.	Einleitung . . . . .	69
4.6.2.	Neuroendokrine Neoplasien . . . . .	69
4.6.3.	Karzinoid . . . . .	70
4.7.	Nuklearmedizin, PET . . . . .	72
4.7.1.	Bildgebung . . . . .	72
4.7.2.	Lungenrundherd . . . . .	73
4.7.3.	Positronen Emissions Tomographie . . . . .	75
4.8.	Schilddrüsenkarzinom (SE) . . . . .	75
4.8.1.	Regelkreise . . . . .	75
4.9.	Hypophyse/Hypotahlamus SE . . . . .	76
4.9.1.	Tumore . . . . .	76
4.9.2.	Symptomatik bei Akromegalie . . . . .	76
4.9.3.	Ursachen . . . . .	77
4.9.4.	Therapie . . . . .	77
4.10.	Sekundäre Hypertonie . . . . .	78
4.10.1.	Häufigste Ursachen für sekundäre Hypertonie . . . . .	78
4.10.2.	Hyperaldosterinismus . . . . .	79
4.10.3.	Pheochromozytom . . . . .	82
<b>5.</b>	<b>Pulmonologie</b>	<b>85</b>
5.1.	Einführung zu Lunge und Atmung . . . . .	86
5.1.1.	Funktionen . . . . .	86
5.1.2.	Regulation . . . . .	86
5.2.	Lungenfunktion (SE) . . . . .	87
5.2.1.	Messvorrichtungen . . . . .	88
5.2.2.	Funktionelle Parameter . . . . .	88
5.2.3.	Arterielle Blutgase . . . . .	89
5.2.4.	Indikationen zur Spirometrie . . . . .	89
5.2.5.	Restriktive Ventilationsstörung . . . . .	90
5.3.	COPD . . . . .	90
5.3.1.	Definition COPD . . . . .	91
5.3.2.	COPD - Symptomatik . . . . .	91
5.3.3.	Diagnostik . . . . .	92
5.3.4.	Therapie . . . . .	93
5.4.	Asthma bronchiale . . . . .	94
5.4.1.	Arten . . . . .	94
5.4.2.	Atopische Krankheiten . . . . .	94
5.4.3.	Asthmaprävalenz und Risikofaktoren . . . . .	95
5.4.4.	Ätiologie, Pathogenese . . . . .	95
5.5.	Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) . . . . .	95
5.5.1.	Einleitung und Pathogenese . . . . .	95

5.5.2.	Symptome . . . . .	95
5.5.3.	DPLD - Ursachen . . . . .	96
5.5.4.	Sarkoidose . . . . .	97
5.5.5.	Exogen allergische Alveolitis (EAA, Hypersensitivity Pneumonitis, HP) . . . . .	98
5.5.6.	IIP, IPF - idiopathische Lungenfibrose . . . . .	98
5.6.	Pulmonale arterielle Hypertonie . . . . .	100
5.6.1.	Venedig-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie . . . . .	100
5.6.2.	Medikamente . . . . .	102
<b>6.</b>	<b>Hämatologie</b>	<b>105</b>
6.1.	Hämatopoiesis . . . . .	106
6.1.1.	Was sind Stammzellen . . . . .	106
6.1.2.	Wachstumsfaktoren CSF . . . . .	106
6.1.3.	Leukozyten . . . . .	107
6.1.4.	Thrombopenie . . . . .	108
6.1.5.	Zusammenfassung . . . . .	109
6.2.	Anämien . . . . .	109
6.2.1.	Einteilung . . . . .	109
6.2.2.	Hypochrome Anämien . . . . .	109
6.2.3.	Megaloblastäre Anämie . . . . .	111
6.2.4.	Hämolytische Anämie . . . . .	113
6.2.5.	Thalassämie . . . . .	115
6.2.6.	Anaplastische Anämie . . . . .	116
6.2.7.	Myelodysplastische Syndrome . . . . .	116
6.3.	Hodgkin Lymphom . . . . .	117
6.4.	Non-Hodgkin Lymphome (NHL) . . . . .	118
6.4.1.	Klinik/Diagnostik . . . . .	119
6.4.2.	Epidemiologie . . . . .	120
6.4.3.	Ätiologie . . . . .	120
6.4.4.	NHL-Formen . . . . .	121
6.4.5.	NHL – Entitäten . . . . .	121
6.5.	Myeloproliferative Erkrankungen . . . . .	124
6.5.1.	Übersicht . . . . .	124
6.5.2.	Chronische myeloische Leukämie . . . . .	125
6.5.3.	Polycythämie vera (PV) . . . . .	127
6.5.4.	Osteomyelofibrose (OMF) . . . . .	128
6.5.5.	Essentielle Thrombozytämie (ET) . . . . .	129
6.6.	Akute Leukämien . . . . .	129
6.6.1.	Einführung . . . . .	129
6.6.2.	Symptome . . . . .	130
6.6.3.	Diagnostik . . . . .	130
6.6.4.	Akute myeloische Leukämie . . . . .	131
6.6.5.	Therapie . . . . .	131
6.6.6.	ALL Risikofaktoren . . . . .	132
6.7.	Blutgerinnung . . . . .	132
6.7.1.	Das hämostatische System . . . . .	132
<b>7.</b>	<b>Onkologie</b>	<b>135</b>
7.1.	Einleitung . . . . .	135
7.1.1.	Erste Schiene . . . . .	136
7.1.2.	Zweite Schiene . . . . .	136

7.2.	Symptomatik und Diagnostik von Tumorerkrankungen . . . . .	136
7.2.1.	Diagnostik maligner Erkrankungen . . . . .	136
7.2.2.	Spezifische Symptorme . . . . .	138
7.3.	Symptomatische Therapie in der Onkologie . . . . .	138
7.4.	Das kolorektale Karzinom – Tumorspezifische Therapieformen . . . . .	140
7.4.1.	Epidemiologie . . . . .	140
7.4.2.	Screening . . . . .	140
7.4.3.	Diagnostik . . . . .	141
7.4.4.	Adjuvante Therapie . . . . .	141
7.4.5.	„Molecular targeted therapies“ . . . . .	142
7.5.	Indikationsstellung der tumorspezifischen Therapie . . . . .	142
7.5.1.	Diagnose . . . . .	142
7.5.2.	Allgemeinzustand des Patienten . . . . .	142
7.5.3.	Ko-Morbiditäten/persönliche Situation des Patienten . . . . .	142
7.5.4.	Tumorstadium/Tumorbiologie . . . . .	143
7.5.5.	Behandlungsmethoden . . . . .	144
7.5.6.	Therapieziele . . . . .	144
7.5.7.	Knochenmetastasen . . . . .	144
7.6.	SE Onkologie III; Kurative Therapie (Osteosarkom, Keimzelltumor) . . . . .	145
7.6.1.	Osteosarkom . . . . .	145
7.6.2.	Hodentumoren . . . . .	147
<b>A.</b>	<b>Ärztliche Fertigkeiten</b>	<b>149</b>
A.1.	Blutabnahme und Leitungen – Tipps . . . . .	149
A.2.	Physikalischer Status . . . . .	150
A.2.1.	Extremitäten . . . . .	150
A.2.2.	Lunge . . . . .	151
A.2.3.	Leber . . . . .	151
A.2.4.	Blut . . . . .	153
A.2.5.	Herz . . . . .	153
A.2.6.	Allgemein . . . . .	154
A.3.	Herzauskultation . . . . .	154
A.3.1.	Aortenstenose (AST) . . . . .	155
A.3.2.	Aorteninsuffizienz (AINS) . . . . .	156
A.3.3.	Mitralstenose (MST) . . . . .	156
A.3.4.	Mitralinsuffizienz (MINS) . . . . .	157
A.3.5.	Tricuspidalstenose (TRST) . . . . .	157
A.3.6.	Tricuspidalinsuffizienz (TRINS) . . . . .	157
A.3.7.	Pulmonalstenose (PUST) . . . . .	157
A.3.8.	Pulmonalinsuffizienz (PINS) . . . . .	157
A.3.9.	Vorhofseptumdefekt (ASD) . . . . .	158
A.3.10.	Ventrikelseptumdefekt (VSD) . . . . .	158
A.3.11.	Aortenisthmusstenose (AOIST) . . . . .	158
A.3.12.	Pericarditis sicca . . . . .	158
A.3.13.	Pericarditis exsudativa . . . . .	158
A.3.14.	Künstliche Herzklappen . . . . .	159
A.4.	Lungenausku­ltation . . . . .	159
A.4.1.	Perkussion . . . . .	159
A.4.2.	Auskultation . . . . .	159
A.5.	Blickdiagnose . . . . .	159



# 1. Vorwort

Für dieses Skriptum wurde großteils die Vorlesungsmitschrift von Ingrid Lackner verwendet. Ich habe nur einige Teile ergänzt. Die Abbildungen stammen aus den jeweiligen Folien aus dem VMC <http://vmc.meduni-graz.at>. Teilweise ist auch der Text aus diesen Folien herauskopiert. Zitiert wurde nicht, es findet sich alles auf den VMC Folien.

Das ist eine Mitschrift. Die Kapitel die in der Vorlesung besprochen wurden habe ich mitgeschrieben. Teile sind auf Grund der schlecht aufbereiteten Vorlesungen nur eingeschränkt zu benutzen. Es empfiehlt sich daher die entsprechenden Kapitel im Herold nachzulesen.

Wenn ihr Fehler findet – Tipp- und Rechtschreibfehler gibt es sicherlich genug – vor allem aber inhaltliche Fehler schickt mir bitte ein Email, damit ich sie ausbessern kann an <mailto:sattler.stefan@gmx.at> oder an <mailto:stefan.sattler@stud.meduni-graz.at>

Stefan Sattler, Mai 2008



## 2. Gastroenterologie und Hepatologie

### Inhalt

---

<b>2.1. Ösophagus</b> . . . . .	<b>4</b>
2.1.1. Anatomie und Funktion . . . . .	4
2.1.2. Symptome . . . . .	4
2.1.3. Untersuchungsmethoden . . . . .	4
2.1.4. Krankheiten . . . . .	5
<b>2.2. Magen</b> . . . . .	<b>6</b>
2.2.1. Ulcus . . . . .	6
2.2.2. Gastritis . . . . .	8
<b>2.3. Dünndarm</b> . . . . .	<b>8</b>
2.3.1. Laktose-Malabsorption . . . . .	8
2.3.2. Glutensensitive Enteropathie . . . . .	9
<b>2.4. Pankreas</b> . . . . .	<b>10</b>
2.4.1. Enzyme . . . . .	10
2.4.2. Diagnostik . . . . .	10
2.4.3. Akute Pankreatitis . . . . .	11
2.4.4. Chronisch rezidivierende Pankreatitis . . . . .	12
2.4.5. Neoplasien des Pankreas . . . . .	13
<b>2.5. Colon</b> . . . . .	<b>14</b>
2.5.1. Physiologie . . . . .	14
2.5.2. Neoplasien . . . . .	15
2.5.3. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) . . . . .	18
<b>2.6. Funktionelle gastrointestinale Erkrankungen</b> . . . . .	<b>19</b>
2.6.1. Allergie . . . . .	20
2.6.2. Bauchschmerzen . . . . .	20
2.6.3. Reizdarmsyndrom . . . . .	21
2.6.4. Obstipation . . . . .	21
<b>2.7. Leber</b> . . . . .	<b>21</b>
2.7.1. Chronische Hepatopathien . . . . .	21
2.7.2. Virale Hepatitiden . . . . .	22
2.7.3. Alkohol . . . . .	24
2.7.4. Genetische Hepatopathien . . . . .	25
2.7.5. Autoimmunhepatitis AIH . . . . .	26
2.7.6. Primär biliäre Cirrhose . . . . .	26
2.7.7. Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) . . . . .	26
<b>2.8. Leberzirrhose und Komplikationen</b> . . . . .	<b>26</b>
2.8.1. Portale Hypertension . . . . .	28
2.8.2. Cholestatischer Pruritus . . . . .	29
2.8.3. Hepatozelluläres Karzinom HCC . . . . .	29
2.8.4. akutes Leberversagen . . . . .	30

2.8.5. Lebertransplantation (LTX) . . . . .	30
<b>2.9. Gallenwege . . . . .</b>	<b>30</b>
2.9.1. Cholezystolithiasis . . . . .	30
2.9.2. Akute Cholezystitis . . . . .	32
2.9.3. Chronische Cholezystitis . . . . .	33
2.9.4. Choledocholithiasis . . . . .	33
2.9.5. Cholangitis . . . . .	33

---

## 2.1. Ösophagus

### 2.1.1. Anatomie und Funktion

Der Ösophagus ist ein Transportorgan. Der **Reflux** kommt dadurch zustande, dass ein negativer Pleuradruck herrscht, während der Abdominaldruck positiv ist. Dadurch würde der Speisebrei wieder raufgedrückt werden, doch der untere Ösophagussphinkter verhindert dies.

Der obere Ösophagussphinkter ist hingegen willkürlich. Durch den willkürlichen Schluckakt entsteht die primäre Peristaltikwelle. Wenn diese unten ankommt macht der untere Sphinkter auf – er ist ansonsten immer kontrahiert. Die sekundäre Peristaltik entsteht erst im Ösophagus selbst und drückt aufgestoßene Bissen wieder in den Magen zurück.

Dann gibt es noch tertiäre Kontraktionen, diese persistieren, wandern also nicht wellenförmig weiter. Bei Neugeborenen deren Peristaltik noch nicht ganz ausgereift ist, und bei älteren Menschen, sowie beim diffusen Ösophagusspasmus treten diese tertiären Kontraktionen öfter auf. Sie verursachen Schluckstörungen.

Beim Ösophagus ist das obere Drittel der Muskulatur quergestreift, die unteren zwei Drittel sind glatt.

### 2.1.2. Symptome

- **Sodbrennen** (typisch bei GERD) - saures aufstoßendes schmerzhaftes Brennen, wird im Liegen stärker
- **Dysphagie** – Schluckschwierigkeiten
- **Odynophagie** – Schmerzen beim Schluckvorgang
- **Regurgitation** – Würgen

### 2.1.3. Untersuchungsmethoden

- **Endoskopie** + Schleimhautbiopsie
- **radiologisch** mit Hilfe von Barium – Ösophagus Passage – Mobilität (Cineradiographie); Schluckaktröntgen
- **Manometrie** mit Hilfe eines Katheters – sollte 15 - 40 mm/Hg betragen
- **pH Metrie** – Erfassung des pH Wertes in der Speiseröhre mittels einer über die Nase eingeführten Sonde, die 24 Stunden lang den pH Wert aufzeichnet

**TNSR:** transienten Relaxation nennt man die Öffnungen des Sphinkters, um verschluckte Luft abzulassen. Die Luft im Fundus löst über den Druck einen Vagusreiz aus, der den Sphinkter öffnet. Ein gewisser Reflux ist daher physiologisch. Bis zu 6% der Tageszeit liegt der pH Wert im distalen Ösophagus unter 4. Alles was darüber liegt, ist pathologisch.

## 2.1.4. Krankheiten

### Hiatushernie

Ein Stück vom Magen ragt über das Zwerchfell rauf in den Thorax. 95% aller Refluxpatienten leiden darunter, aber auch 45% der gesunden Menschen. Man ist mit einer Hiatushernie also noch nicht zwangsläufig krank, aber die Refluxkrankheit (siehe unten) wird begünstigt.

### Refluxkrankheit GERD

in unserer Wohlstandsgesellschaft leiden 7% der Menschen täglich unter Sodbrennen. 30% mehrmals pro Woche. Erosive und ulzeröse Veränderungen können die Folge sein – warum das Schmerzen verursacht, ist verständlich: Der Ulcus höhlt ein Loch aus der Schleimhaut und die Säure trifft genau auf die darunter liegenden Nervenendigungen.

Bei 50 - 60% der Patienten liegt allerdings eine **NERD** vor (non erosive reflux disease) - Warum haben diese Patienten Schmerzen? Das liegt daran, dass die Säure die tight junctions des Plattenepithels auflockert und die Abstände vergrößert. Dadurch kann sie zu den Nervenendigungen diffundieren, auch ohne Geschwür.

**Therapie der GERD:** Perfekt wären sphinkterstärkende Medikamente. Die gibt es allerdings nicht, deshalb gibt man **Protonenpumpenhemmer** (PPI) wie Omeprazol, Pantoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol und so weiter. Sie hemmen das Enzym H-K-ATPase und zwar irreversibel! Es müssen also neue Pumpen synthetisiert werden. PPIs sind sehr gebräuchlich und nebenwirkungsarm. Sie erreichen eine Anhebung des pHs im Magen auf mindestens 4 (0,128 mg/l H).

**Antazida** eliminieren lediglich bereits gebildete Säure (z. B. Maalox) und müssten daher viel öfter eingenommen werden. Bei den PPIs findet kein Wirkungsverlust statt und die Erfolgsquote liegt bei 80 - 90%. Bei vielen Patienten ist eine Dauertherapie notwendig und bei Absetzen kommt es zu 70% zu einem Rezidiv.

Eine **Operation** der Hiatushernie ist nur in wenigen Fällen indiziert. Bei dieser laproskopisch durchgeführten Methode wird der Fundus um den Ösophagus herumgestülpt, wodurch der Sphinkter durch den Druck von außen zugehalten wird. Auch hier liegt die Erfolgsquote bei 90% und nur einer von 1.000 stirbt dabei.

Die Nachwirkungen dieser OP sind vermehrte Flatulenz, weil auch verschluckte Luft jetzt nicht mehr aufgestoßen werden kann (gas blowed syndrome) und eventuell Dysphagie. 20 - 30% der operierten Patienten müssen danach trotzdem noch Antazida nehmen.

### Komplikationen der GERD

- **peptische Striktur** und in weiterer Folge Dysphagie
- **Blutung**
- Metaplasie → **Barett Ösophagus**, Zylinderepithel, Becherzellen → intraepitheliale Neoplasie → Adenokarzinom (0,4% pro Jahr Risiko)
- **Zahnschäden**
- **Laryngitis**

Beim Übergang einer Hiatushernie kann man einen fibrösen Ring, den sogenannten P-Ring sehen (endoskopisch) und das Lumen des Sphinkters ist immer geöffnet. GERD stellt eine massive Beeinträchtigung der Lebensqualität dar.

Raucher haben übrigens ein 9fach höheres Risiko für Plattenepithelkarzinom, weil der Reflux zunimmt.

Die Inzidenz in Österreich beträgt beim Ösophaguskarzinom 5 pro 100.000 und Jahr, beim Magenkarzinom 15 pro 100.000 und Jahr und beim Colonkarzinom 60 pro 100.000 und Jahr!

### **Dermatomyositis**

**Dysphagie** betreffend die quergestreifte Muskulatur (im Bereich der glatten Muskulatur wären es ZNS Störungen)

### **Mallory-Weiss-Riss**

bei häufigem Erbrechen kann es zu Blutungen kommen, wie etwa bei Alkoholikern

### **Dilatation des Ösophagus**

- *Sklerodermie*
- maligner *Striktur* (Tumor)
- *Chagas-Disease*
- *Achalasie*: Mobilitätsstörung – wenn der Sphinkter sich nicht mehr oder nur noch ungenügend öffnet
- *Mixed connective tissue disease*

**Therapie der Achalasie:** Eine „*Sphinktersprengung*“ mittels eines endoskopisch eingeführten Ballons (*mechanisch* oder *pneumatisch*) ist eine Möglichkeit. Dann gibt es eine Operation bei der ein Einschnitt in die Muskulatur gemacht wird, möglichst ohne die Schleimhaut zu verletzen - *Hellersche Myotonie*.

Eine medikamentöse Methode wäre das Injizieren von *Botulinumtoxin* zur Muskelrelaxation, allerdings hält das nur ein paar Monate an.

Achalasie kann übrigens auch vorgetäuscht sein, wenn ein Tumor von außen auf den Sphinkter drückt - diese Möglichkeit unbedingt ausschließen!

### **diffuser Ösophagusspasmus**

- Mobilitätsstörung - kann von den Symptomen her leicht mit einer Angina pectoris verwechselt werden, weil ähnliche Schmerzen auftreten
- NCCP - non cardia chest pain
- Vigeröse Hypertonie
- kann bis zum Nußknackerösophagus führen (Superkontraktionen)

Immer abklären!

## **2.2. Magen**

Klassisch für das akute Abdomen ist symptomatische freie Luft. Es gibt hingegen auch asymptomatische freie Luft in bestimmten Situationen, beispielsweise nach einer Endoskopie.

### **2.2.1. Ulcus**

Karl Schwarz sagte 1910: „Ohne Säure kein Ulcus.“

### Schutzmechanismen - Gastroprotektion

- Mukus - Schleimschicht über dem Epithel - darunter fast neutraler pH, es sind auch Bicarbonat produzierende Zellen eingestreut
- Prostaglandine - Schutzmoleküle
- sehr schnelle Zellerneuerung

Im Duodenum herrscht bereits ein pH von 7 - dort wird Bicarbonat sezerniert, außerdem kommt Galle und Pankreassaft hinzu.

### Aggressive Faktoren

- Pepsin
- Galle (duodenogastraler Reflux)
- Medikamente wie Aspirin oder NSARs
- Helicobacter pylori und die darauffolgende Gastritis

Ulzusschmerzen verschwinden während des Essens, weil die Nahrung die Säure abpuffert.

### Komplikationen eines Ulcus

- Perforation des Magens bzw. des Duodenums – **akutes Abdomen** – eventuell tödliche Peritonitis (gefährlichste Komplikation im Magen) (
- bei unvollständiger Perforation – **Magenblutung**
- wenn Geschwür nah am Pylorus – **Magenausgangsstenose** – Magendilatation

Einer von zehn Menschen hat mindestens ein Mal im Leben ein Magen- oder Duodenalulcus.

### Therapie eines Ulcus

Die Therapie besteht vorwiegend in der Säurehemmung mittels PPIs. Ein Ulcus heilt somit innerhalb von vier Wochen ab. Früher kam es dadurch leider oft jährlich zu einem Rezidiv, was lange nicht geklärt war, bis zur Entdeckung des Helicobacter Pylori. Harnstoff diffundiert in geringen Mengen aus dem Blut in die Magenschleimhaut, normalerweise in einer vernachlässigbaren Menge. Der H. p. ist nicht invasiv, er lebt in der ökologischen Nische zwischen Schleim und Epithel und stellt aus dieser Harnsäure Ammoniak und Kohlendioxid her. Das CO<sub>2</sub> kann abgeatmet werden und aus dem Ammoniak bildet das Bakterium eine Schutzwolke als Säureschutzschicht. Der H. p. benutzt das Enzym Urease zur Spaltung.

Der H. p. wird mit verschiedenen **Diagnoseverfahren** nachgewiesen. Als erste Wahl gilt noch immer die **Histologie** einer Biopsieprobe, die mittels einer Gastroskopie erhalten wurde. Ein **Abatmungstest** ist ebenfalls möglich. Dabei gibt man vorher <sup>13</sup>C-Harnstoff zu trinken und eine gewisse Zeit später kann man in der Atemluft Stoffwechselprodukte nachweisen.

In Österreich sind 15% der Menschen mit dem H. p. infiziert und **JEDER** davon hat eine Gastritis, auch wenn sie asymptomatisch ist. Durch die Gastritis ist in der Magenmukosa ständig lymphatisches Gewebe, auch Lymphfollikel vorhanden. Sowohl eine zelluläre als auch eine humorale Immunabwehr wird ausgelöst. Dadurch kann man auch Serumantikörper nachweisen. Mit Hilfe eines PCR könnte der H. p. auch im Stuhl nachgewiesen werden, allerdings stehen viel leichtere Methoden zur Verfügung.

Die **Therapie** des H. p. besteht aus zwei Antibiotika: Clarithromycin + Amoxicilin (+Omeprazol) über eine Woche lang. Zu 90% verläuft die Therapie erfolgreich und das Ulcus kommt nicht wieder. Nach erfolgreicher Eradikationstherapie ist die Reinfektionsrate in Österreich pro Jahr etwa 2%.

**12% der Medizinstudenten** in Graz sind mit H. p. infiziert!

### 2.2.2. Gastritis

- Typ A Gastritis:** Antikörper gegen Parietalzellen  
Achlorhydrie  
kein Intrinsic Factor - Vit B12 Mangel - Anämie
- Typ B Gastritis:** durch H. p.
- Typ C Gastritis:** chemisch, meist durch NSARs

Durch eine chronische Gastritis wird das Lymphomrisiko begünstigt, weil ständig die Lymphfollikelproliferation angeregt wird. Ein Magenkarzinom tritt bei H. p. Anwesenheit 6 Mal häufiger auf! Und die Prognose ist schlecht, die 5 Jahres Überlebensrate beträgt 25%. H. p. wird fäko-oral übertragen. Doch unter den guten hygienischen Verhältnissen, wie bei uns, beträgt die Reinfektionsrate nur 1 - 3% pro Jahr.

## 2.3. Dünndarm

Der Dünndarm ist fast für die vollständige Resorption lebenswichtiger Stoffe zuständig. Wichtig zu erwähnen ist, dass im Ileum Vit. B12 resorbiert wird. Wenn hier Erkrankungen vorliegen, ist ein Vit. B12 Mangel die Folge.

**Malabsorption** Wenn die resorptive Fähigkeiten eingeschränkt sind. Folge ist ein polyätiologisches Syndrom mit den Leitsymptomen:

- chronische Diarrhoe / Steatorrhoe
- Gewichtsverlust
- Mangelsyndrome

Eine Malabsorption kommt vor nach einer Dünndarmresektion (Kurzdarmsyndrom unter 50 cm), Störungen der enteralen Durchblutung (Angina intestinalis, schwere Rechtsherzinsuffizienz oder konstriktive Perikarditis, ...)

**Maldigestion** Wenn physiologische Vorgänge VOR der Resorption gestört sind - beispielsweise St. p. Magenresektion oder eine exokrine Pankreasinsuffizienz.

Die Unterscheidung ist klinisch nicht wichtig, nur für die Prüfung.

### Diagnose

Die **Diagnose** erfolgt zum ersten über die Anamneseerhebung der **klinischen Symptome**. Weiters durch eine **Fettbestimmung im Stuhl** – über 7 g pro 24 Stunden ist die Anamnese positiv. Weiters misst man **Karotin und Vit. A-Serumspiegel**. Ein **Atemtest** mittels 14C-Triolein ist ebenfalls möglich, weiters ein **Xylose-Toleranz-Test**, genauso wie der **Vit. B12 Resorptionstest (Schilling-Test)**.

Die Therapie ist kausal oder allgemein symptomatisch.

### 2.3.1. Laktose-Malabsorption

**Laktose** ist ein Disaccharid und setzt sich aus **Glukose und Galaktose** zusammen. Das Enzym für die Spaltung der Laktose (**Laktase**) ist nicht mehr ausgeprägt. Die Folge ist, dass das Disaccharid ungespalten in den Dickdarm gelangt. Dadurch entstehen **osmotische Durchfälle** und durch die Verstoffwechslung durch Dickdarmbakterien, die sich jetzt prächtig vermehren können, produzieren Gase (Methan, CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>) und kurzkettige Fettsäuren, die vom Dickdarm resorbiert werden können. Das kann bei einem Kurzdarmsyndrom eine Rolle in der Kalorienzufuhr spielen.

Der Großteil der Gase geht übrigens nicht als Flatulenz ab, sondern wird resorbiert und abgeatmet – das merkt man nicht, aber es ist für den Atemtest wichtig.

Biologisch ist es nicht gefährlich, aber sozial störend.

10% der Menschen hat eine primäre, angeborene Laktoseintoleranz. Das Enzym wird einfach nicht mehr synthetisiert. In Afrika sind fast 100% der Bevölkerung betroffen. Eine sekundäre Laktoseintoleranz liegt bei anderen Dünndarmerkrankungen vor, wie auch tumoröse Veränderungen. Das ist das Gefährliche daran und man muss andere Krankheiten ausschließen.

### Laktasemangel

- Toleranztest durch Gabe von Milchzucker
- H<sub>2</sub> - Atemrest nach Gabe von Laktose
- eventuell Dünndarmbiopsie, aber nur in Einzelfällen nötig

Eine echte Milchallergie gegen Lactalbumin oder Kasein ist wesentlich seltener! Diese Menschen reagieren selbst auf kleinste Mengen Milch! In diesem Fall sind IgE-AK im RAST nachweisbar.

### Therapie

- vermeiden neurotisierender Maßnahmen
- Vermittlung eines Modells der symptomauslösenden Mechanismen
- Milch (produkt) arme Diät
- eventuell laktosearme Milch oder Substitution von Laktase (Lact-AID)

Bei einer komplett milchfreien Diät kann es zu einem Kalziummangel kommen!

## 2.3.2. Glutensensitive Enteropathie

*Zöliakie, Sprue*

- entzündliche Reaktion gegen die Gliadinfraktion des Glutens (*Klebereiweiß*)
- genetisch disponierte Personen (HLA DQ2 und DQ8)
- Prävalenz beträgt 1 von 200-300

### Warum entsteht nun die Allergie gegen Gliadin?

Die Gewebstransglutaminase ist ein Autoantigen der antiendomysialer Antikörper. Sie verwandelt Gliadin so, dass sie in Makrophagen passen, wodurch eine Entzündungsreaktion ausgelöst wird. Diese Gewebstransglutaminase ist im Übrigen notwendig für Bindegewebsvernetzungen, von der Zöliakie ist oft ein unreifes Immunsystem betroffen. Es gibt eine Theorie, dass Kinder eher daran leiden werden, wenn sie als Babys zu früh Beikost bekommen, lange gestillte Kinder leiden viel seltener an Zöliakie.

- 50% der Patienten haben keine Diarrhoe
- 30% haben trotzdem Übergewicht (USA)
- 20% erhalten ihre Diagnose erst nach dem 60. Lebensjahr

heute sieht man selten Vollbilder

### Diagnose

- **Biopsie** des Dünndarms - vermehrte intraepitheliale Lymphozyten, Zotten- und Kryptenverlust
- **Labor:** AK-Test - Die Sensitivität ist bei milder Sprue nicht sehr gut! Eine Biopsie ist also dringend notwendig.

### Prognose

- glutenfreie Diät - beschwerdefrei!
- Vermehrung des Lymphomrisikos
- Betroffene Getreidesorten sind Roggen, Weizen, Gerste und zum Teil Hafer, das Klebeiweiß dort ist chemisch ein bisschen verändert - nicht jeder Zöliakie Patient reagiert auch auf Hafer.
- Im Grunde gibt es schon sehr gute glutenfreie Lebensmittel. Das Einzige, worauf man für den Rest seines Lebens verzichten muss ist das knusprig knackende Gefühl beim Biss in eine Pizza oder ein knackiges Brötchen. Das können diese Lebensmittel nicht nachahmen.

## 2.4. Pankreas

Wir sprechen hier nur über das **exokrine Pankreas**. Verdauungsenzyme liegen vorerst in der **Pro-Form** vor und werden erst dann aktiviert. Pro Tag werden **1,5 Liter alkalisches Sekret** ausgeschrieben, erhöht wird die Sekretion durch nervale Reize, Magen- und Duodenaldehnungsreize.

- Die Acini des Pankreas produzieren die Fett/ Stärke – und eiweisspaltenden Enzyme Lipase, Amylase und Trypsin.
- Diese Enzyme werden über den Hauptgang des Pankreas in das Duodenum ausgeschüttet und spielen in der zweiten Verdauungsphase (sog. Aufschliessungsphase) die zentrale Rolle
- Die Steuerung und Rückkoppelung des Pankreas ist aufgrund der Aggressivität des Sekrets ein extrem komplexer und vielschichtiger Regelkreis

### 2.4.1. Enzyme

- **Proteolytische** (eiweisspaltende) **Enzyme**: Trypsinogen, Chymotrypsinogen, Proelastase, Procarboxypeptidase A und B
- **Amylolytische** (stärkespaltende) **Enzyme**:  $\alpha$ -Amylase
- **Lipolytische** (fettspaltende) **Enzyme**: Lipase, Phospholipase A1 und B1, unspezifische Esterase
- **Nukleasen** (kernspaltende Enzyme): Desoxyribonuklease, Ribonuklease

### 2.4.2. Diagnostik

- Sekretintest
- Fluoreszenzindilacrat-Test
- Elastase-Test in Stuhl
- Chymotrypsinaktivität im Stuhl
- Stuhlfettbestimmung!!
- Sonographie + Feinnadelpunktion
- Endosonographie + Feinnadelpunktion
- CT, High Resolution CT, Multi-slice CT + FNP
- Magnetresonanzzpankreatographie MRCP
- Endoskopisch retrograde Pankreatographie + PE = ERCP (3% kriegen dadurch erst eine Pankreatitis!)

### 2.4.3. Akute Pankreatitis

- Schmerzen im gesamten Abdomen
- Pankreasenzyme erhöht sowohl im Serum als auch im Urin
- Entzündungsparameter erhöht
- keine Abwehrspannung, aber Druckschmerz

#### Ätiologie

aus Herold:

1. **Gallenwegserkrankungen = akute biliäre Pankreatitis (55%)**: Choledochussteine, Stenose der Papilla Vateri
2. **Alkoholabusus (35%)**
3. **Andere Ursachen (10%)**
  - Medikamente (Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Methyldopa,...)
  - Hereditäre Pankreatitis
  - Andere (Bauchtraumen, Virusinfektionen, Hypertriglyceridämie, Hypercalcämie,...)
  - Idiopathisch

So in Vorlesung

- **Infektiös** (Mumps, Scharlach, Hepatitis, Coxsachie)
- **Toxisch** (Alkohol, Opiate, Kohlenwasserstoffe) zu 70%
- **Metabolisch** (Fettstoffwechsel, Urämie, Hyperkalzämie, Eiweißmangel)
- Traumatisch (stumpfes Bauchtrauma)
- Medikamentös
- Biliär 20%
- vaskulär ischämisch
- postoperativ

Primäre Noxe → Zellschädigung → Enzymaustritt → Autolyse

#### Klinik

- Leitsymptom = **Abdominalschmerz**
- prallelastisch **aufgetriebenes** Abdomen
- **Erbrechen**
- **Subileus** - bis hierhin bei einer nicht nekrotisierenden Pankreatitis
- bei einer nekrotisierenden Pankreatitis zusätzlich Schock
- **Multiorganversagen**
- Exitus letalis zu 10 - 15%

#### Diagnostik

**Labor:** Pankreasenzyme, CRP, Fibrinogen, IL4, IL8, BB, Leukozyten, Elektrolyte, Bilirubin, renale Retention

**Bildgebung:** Sono, Röntgen (Ileus!), CT, MRCP

### **Therapie**

- Ruhigstellung (NPO Magensonde, medikamentöse Sekretionshemmung)
- Analgesie (NSAR, Opiate, Fentanyl)
- Komplikationsprophylaxe (Antibiotika, Volumen, Katecholamine, maschinelle Beatmung, Antikoagulation, Insulinsubstitution)
- dünn darmfähige Sondenernährung

### **2.4.4. Chronisch rezidivierende Pankreatitis**

- wiederholte abdominelle Schmerzattacken
- Fermentanstieg
- laborchemische Entzündungszeichen
- fortschreitende Zerstörung des Pankreasgewebes
- exokrine und endokrine Insuffizienz

### **Ätiologie**

- nutritiv/toxisch (Fett, Alk)
- hereditär (Cystische Fibrose, Tyrosinkinasedefekte)
- biliär
- autoimmun
- metabolisch (Hyperparathyreoiditis)
- bei Sphincter-Oddi-Dysfunktion

### **Komplikationen**

- duktale Entzündung - Stenose des Ductus pancreaticus
- Sekretstau
- pankreatische Hypertonie (5 normal, 50 mmHg)
- pH Abfall, Ausfall von Kalziumphosphat, Lithogenese
- Pankreatolithiasis
- Gangverschluss, Druck steigt weiter
- Circulus vitiosus beginnt

### **Klinik**

- Schmerz
- Gewichtsabnahme
- Erbrechen, Nahrungsmittelunverträglichkeit
- Steatorrhoe, Fettunverträglichkeit
- Ikterus
- Pankreativer Diabetes mellitus
- Pankreaskarzinom begünstigt

**Diagnostik**

- Transabdominelle Sonographie
- EUS (+ FNP)
- CT (+ FNP)
- MR + MRCP
- ERCP

**Therapie**

- **Konservativ**
  - Analgesie
  - Diät
  - Alkoholverbot
  - Fermentsubstitution
  - Sekretionshemmung
- **Operativ**
  - Partielle Pankreasresektion
  - Operative Dekompression
  - Totale Pankreasresektion ( Whipple'sche Operation )

**2.4.5. Neoplasien des Pankreas**

- **Benigne** Neoplasien
- **Maligne** Neoplasien (75% Caput/ 25% Corpus, Cauda)
- **Endokrin aktive** Neoplasien (95% Cauda/ 5% Corpus, Caput)

**Klinik**

- **Maligne**
  - Unklare abd. Schmerzen (80%)
  - Schmerzloser Ikterus (20%)
  - Thrombosen/ - phlebitiden
- **Maligne endokrin**
  - Hypo/ - Hyperglykämie
  - Frühzeitige Metastasierung

**Diagnostik**

- **Maligne**
  - Transabdominelle Sonographie
  - Endosonographie
  - CT-Abd
  - CT/ MR – Angiographie

- Feinnadelpunktion
- **Endokrin maligne**
  - Transabdominelle Sonographie
  - Hormonbestimmung im Serum
  - Selektive Hormonbestimmung via invasive Angiographie

### Therapie

- operativ, wenn möglich
- Chemotherapie ( Gemcitabin, 5-FU )
- Radio-Chemotherapie
- Palliativ – endoskopisch

Mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung 6–8 Monate!

## 2.5. Colon

Im terminalen Ileum werden Vitamin B12 und Gallensäuren resorbiert. Bei einer Störung in diesem Bereich kommt es also zu einer Anämie und die Gallensäuren gelangen ins Colon, was Durchfälle verursacht. Außerdem kommt es zu einem Gallensäuremangel.

Die häufigste Erkrankung im Dickdarm ist die *Diarrhoe*, bakteriell oder viral bedingt. Weitere Darmerkrankungen sind die *Colitits ulcerosa*, der *Morbus Crohn* und *Neoplasein*.

### 2.5.1. Physiologie

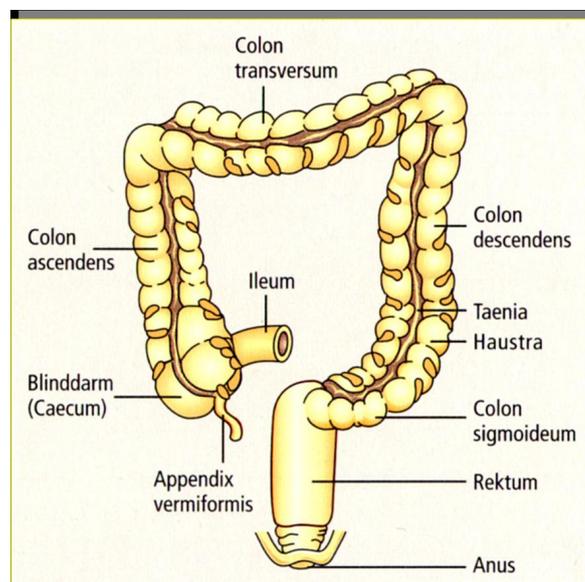


Abbildung 2.1.: Dickdarm

- Eindickung des Stuhles (aktive Na Rückresorption)

- Darmbakterien
  - Besiedelung mit  $10^{11}$  Keimen/g Stuhl
  - Vorwiegend Anarobier z.B. Bacteroides, Streptococcus, Bifidus, < 0.1 % Clost diff.
  - Energiegewinnung ca. 500 kcal über Bakterienmetabolismus
  - Antagonismus gegenüber path. Keimen
  - Stimulation des Immunsystems

### Untersuchungen

- **Anamnese:** Beginn, wie, wann ect, Schmerzen vor/bei Stuhlgang, Fieber, Beimengungen, Stuhlbeschaffenheit, Ausland, Beruf ect.
- **Klinische Untersuchung:** Abwehrspannung, Resistenz, Inspektion Afterregion inkl. rektale-digitale Untersuchung, Auskultation
- **Labor** inkl. CRP
- **Bildgebung**
  - Endoskopie inkl. Möglichkeit zur Histologieentnahme
  - Irrigoskopie (Kontrastmitteleinlauf)
  - Virtuelle Coloskopie (CT)
  - Normales CT Abdomen
  - (Ultraschall)
- **Stuhluntersuchungen** (HCC, Kultur, Inspektion, Gewicht ect)

### 2.5.2. Neoplasien

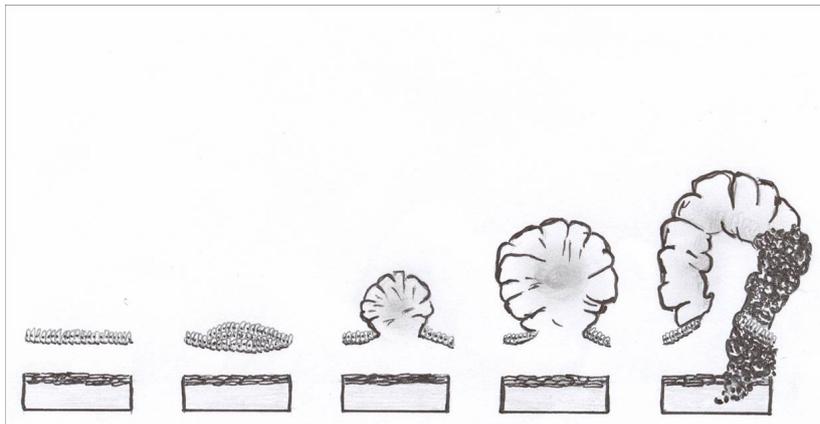


Abbildung 2.2.: **Adenom Karzinom Sequenz:** *APC* Tumorsuppressor Gen; Defekt führt zur Dysregulation der Apoptose *RAS* Proto-Onkogen, Proliferation wird aktiviert *DCC* Tumorsuppressor Gen; deleted in colon cancer, für Aufrechterhaltung der Zelladhäsion zuständig *p 53* Tumorsuppressor Gen, verhindert Replikation defekter DNA *MSI* Mikrosatelliteninstabilität; Ursache defekte Mismatch Repair Gene

## **Polypen**

- Epithelial
  - Adenome (90%)
  - Karzinoid
- Mesenchymal z. B. Lipom
- Tumorähnlich z. B. hyperplastischer Polyp oder entzündlicher Polyp

Mit der Größe des Polyps steigt logarithmisch das Entartungsrisiko:

- <1 cm: 1%
- 1–2 cm: 10%
- >2 cm: 46%

Ein Polyp kann auch stellenweise gutartig und bösartig sein, deshalb muss man ihn immer entfernen und vollständig anschauen. Bei einer Polypektomie beträgt das Blutungsrisiko 2%, das Risiko einer Perforation 0,32% und die Letalität 0,06%.

## **Wichtige hereditäre Syndrome**

- **Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)**
  - **Symptome** bei unbehandelten Patienten: In bis zu 40% negative Familienanamnese !! Beginn mit ca 30a, oft schon Karzinom vorhanden. Typische Symptome, Änderung im Stuhlverhalten, Krämpfe, Blutbeimengung, Diarrhoe, Gewichtsverlust
  - **Diagnose:** Coloskopie > 100 Colonadenome, Genanalyse
  - Wichtige weitere **Manifestationen:** Duodenaladenome (Entartung in 10%) Extraintestinale Manifestationen z.B. kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (CHRPE)
    - typische Pigmentflecken am Augenhintergrund, auch als diagnostischer Test eingesetzt
  - Bei bekannter Familienanamnese (autosomal- dominanter Erbgang) Sigmoidendoskopie ab 10 LJ
  - Bei Auffinden von Polypen jährliche Coloskopie
  - Partielle präventive Wirkung von COX 2 Hemmer (2 x 400 mg Celecoxib)
  - Rechtzeitige Proktokolektomie mit Anlage eines Pouches
- **Attenuierte Form der FAP**
  - 6% aller FAP
  - Ebenfalls autosomal dominanter Erbgang
  - < als 100 Adenome, manchmal nur wenige,
  - Vorwiegend im proximalen Kolon (Rektum, Sigma, Descendens) lokalisiert
  - Große Variabilität des Phänotyps innerhalb der Familie
  - Kolonkarzinom ca mit 51 a
  - Stellwert einer Chemoprevention mit Celecoxib unklar
- **Hereditäres Nonpolyposis Kolorektalkarzinom (HNPCC) oder Lynch-Syndrom**
  - Keimbahnmutation in einen der mismatch-repair Genen
  - Penetranz ca 80%

- Kolonkarzinom meist um 45 a
- Verdachtsdiagnose bei pos. Amsterdam Kriterien
- Durch Gendefekt Karzinomentstehung innerhalb kurzer Zeit, sehr kurzes Zeitintervall zwischen Adenom und Karzinom
- Jährliche Koloskopie ab dem 25 LJ für erstgradig Verwandte
- Lebenslängliche Überwachung inkl. möglicher Zweitkarzinome (Endometrium, Ovar, Magen, Harnwege, Dünndarm, Mamma, hepatobiliäres System)

### Karzinom

- Meist Spätsymptome
- Blut im/am Stuhl
- Anämie (hypochrome Eisenmangelanämie)
- Stuhlunregelmäßigkeiten
- Bauchschmerzen (Stenose)
- Allg. Krankheitsgefühl
- Windabgang mit Beimengung

Alle Menschen ab 50 sollten sich alle 5 Jahre einem Dickdarmscreening unterziehen.

Das **HCC-Reagenz** ist  $2 \text{ H}_2\text{O}_2$ . In **Anwesenheit von Hb** entsteht mit  $\text{O}_2$   $\text{H}_2\text{O}$ . Das farblose **Guajak** verwandelt sich in blaues (oxydiertes) Guajak - dann ist der Hämoccult positiv. Dieser Test kann bei blutiger Nahrung falsch positiv sein. Ein negativer Test ist noch keine Sicherheit dafür, dass kein Karzinom vorhanden ist, ein positiver Test kann auch andere Ursachen haben. **Empfindlichkeit:** oberer GI Trakt: 10-20 ml/Tag, unterer GI Trakt: 5 ml/Tag. **Sensitivität:** Adenome 18-50%, Karzinome 50-85%

Die **Risikofaktoren** für ein Karzinom sind Adipositas, falsche Ernährung, Bewegungsmangel und eine positive Familienanamnese. Eine regelmäßige Coloskopie wird ab 50 empfohlen, ein HCC ab 40. Bei positiver Familienanamnese schon früher.

Ein Intervallkarzinom entsteht in weniger als fünf Jahren, das ist bei 5 - 10% der Karzinome der Fall. Ansonsten dauert eine Entwicklung mindestens zehn Jahre, weshalb ein fünfjähriges Screening ausreicht. Ein anderer Grund für die Nichtentdeckung eines Karzinoms kann natürlich auch eine fehlerhafte letzte Coloskopie sein.

5 JAHRES SURVIVAL BEI fehlenden Symptomen ca. 86%, bei Beschwerden ca. 50%.

### Therapie

- Endoskopisch auf Mucosa beschränkt
  - pTis M- Typ, T1 SM 1
  - LK Metastasierung <2%
- **Standardtherapie OP**
- Bei Rektumkarzinom praeoperative Radiatio
- Chemotherapie, adjuvant (dzt. ab Stadium T3), palliativ
- In Einzelfällen rein palliative Stenose-therapie (z.B. Argonplasmakoagulation, Stent)
- In Einzelfällen chirurgische Lebermetastasenresektion (5%)

## Prävention

- **Primäre Prevention**
  - **Körperliche Aktivität**
  - **Ernährung** (Fettarm, Reduktion von Fleischkonsum, Calciumreich)
  - **Gewicht** (Adipositas ist ein Risikofaktor)
  - **Chemoprevention** (Acetylsalicylsäure, Cox II Hemmer, Statine senken das relative Risiko. In der täglichen Praxis dzt. NICHT zugelassen und NICHT als Prävention einzusetzen ! )
- **Sekundäre Prevention**
  - Surveillance durch **Coloskopie** !
  - **Entfernung** von **Polypen** (Adenomen)

### 2.5.3. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

auch: *Inflammatory Bowel Diseases (IBD)*

- Colitis ulcerosa
- Morbus Crohn
- Colitis indeterminata
- Mikroskopische Colitis

**Mb Crohn** und **Colitis ulcerosa** sind chron. entzündliche in Schüben verlaufende dzt. unheilbare Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Colitis ulcerosa:** Ausdehnung der Entzündung auf End und Dickdarm beschränkt

**Mb. Crohn:** der gesamte Verdauungstrakt kann betroffen sein

**Auswirkungen** auf andere Organe z.B. Gelenksbeschwerden, Augenleiden, Veränderungen der Haut ect.

Am Beginn der Erkrankung ist in ca 10-15% eine eindeutige Differenzierung zwischen CU und Mb. Crohn nicht möglich (Colitis indeterminata)

#### Morbus Crohn

- postprandiale Krämpfe wegen Stenose im terminalen Ileum
- Gewichtsverlust
- gurrende Darmgeräusche
- CRP kann normal sein - vor allem, wenn eine Stenose vorliegt - ein normales CRP schließt Crohn also nicht aus

#### DD Colitis ulcerose, Mb. Crohn

Nach mehreren Jahren CU verwandelt sich der Darm in ein starres Rohr und die Haustren gehen verloren.

CU und Crohn gehören zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Sie treten vor allem im Jugendalter auf. Zu 90% ist eine Unterscheidung sofort möglich, in den restlichen Fällen erst nach gewisser Zeit.

CU beginnt aufsteigend vom Rektum. Der Patient hat blutig schleimige Durchfälle.

Crohn befällt meist zuerst das terminale Ileum, der ganze GIT ist aber möglich. Im Anfangsstadium gibt es keine typischen Symptome, manchmal jahrelang nicht. Der Patient leidet an breiigem Stuhl, diffusen Bauchschmerzen und Gewichtsverlust.

Zur Diagnostik verwendet man HCC und Endoskopie.

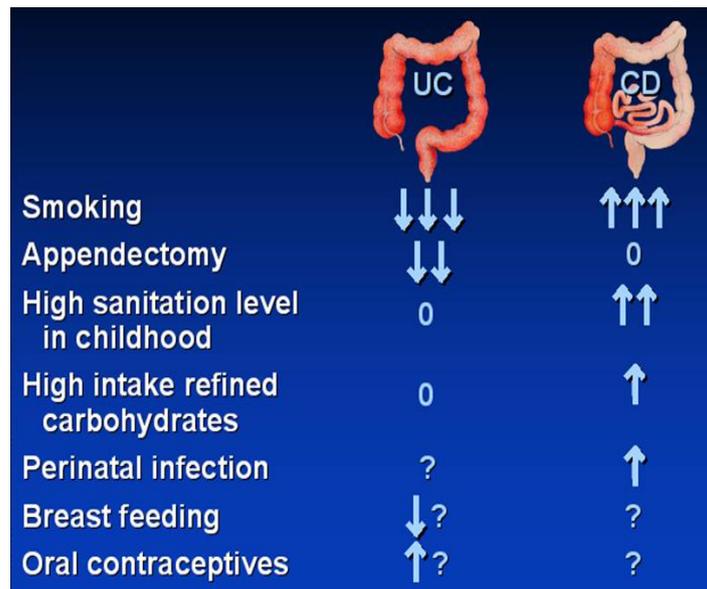


Abbildung 2.3.: Environmental risk factors

### Therapie

= besteht aus 3 Säulen

1. genaue Information
2. Behandlung der Symptome - z. B. der Eisenmangelanämie durch Eisengabe
3. Behandlung der Krankheit

Die unteren Medikamente der Pyramide dienen zur Prophylaxe eines akuten Schubs. Nach 10 Jahren Krankheit ist die erste Coloskopie auf Neoplasien notwendig. Eine Colitis macht fast immer Anämie, die Eisensubstitution erfolgt p. o. oder i. v.

Bei Crohn ist die Behandlung ein bisschen komplizierter. An sich sieht die Pyramide gleich aus, nur spielt 5-ASA kaum eine Rolle, stattdessen eher Antibiotika (Ciprofloxazin oder Metronidazol) und man geht relativ bald zum Cortison über.

Die Antikörpertherapie durch TNF-alpha ist sehr teuer und gefährlich.

Man sollte Cortison in einer 10 mg Dosierung nie länger als drei Monate geben, sondern eher zu Azathioprin übergehen bzw. kombinieren. Die chirurgische Intervention ist beim Crohn keine Resektion, sondern eine stückweise Entfernung - darmerhaltend. Übrigens herrscht beim Mb. Crohn absolutes Rauchverbot! Das Aufgeben macht 30% des Therapieerfolges aus.

## 2.6. Funktionelle gastrointestinale Erkrankungen

Eine **Nahrungsmittelunverträglichkeit** kann bedingt sein durch

- Allergie
- toxisch, Infektion
- morphologische Erkrankung
- Enzymdefekte

- Funktionsstörung
- pharmakologische Effekte (Koffein,...)

### 2.6.1. Allergie

- Primär
- Kreuzreaktion
- Pseudoallergische Reaktion (Histaminintoleranz bei Rotwein und Käse, hoher Serotoningehalt bei Bananen etc.)

#### H1 - Rezeptoren

- Kontraktion glatter Muskelzellen
- gesteigerte Gefäßpermeabilität
- Schleimsekretion

#### H2 - Rezeptoren

- Magensäuresekretion
- Hemmung von Lymphokinfreisetzung

### 2.6.2. Bauchschmerzen

Kolikartig - glattmuskuläre Hohlorgane haben intrinsische Aktivität Lokalisation, Qualität, Dauer, auslösende/erleichternde Faktoren, Art des Beginns, Begleitsymptome

#### Alarmzeichen

- Beginn ab 40. Lebensjahr (55 - 60 normalerweise gesteigertes Karzinomrisiko)
- Kurze Anamnese (Beschwerden bestehen noch nicht lange)
- Monotone oder progrediente Beschwerden
- Gewichtsverlust
- systemische Entzündungszeichen
- Blut im Stuhl
- Störung der Nachtruhe durch Symptome

#### Ursachen

- myofasciale Triggersucht: schmerzhafter tastbarer Muskelstrang
- Nervenkompression
  - Rectus abdominalis
  - postoperativ

#### Bauchwandschmerz

- Schmerz mit Fingerspitze lokalisierbar
- konstanter Schmerzpunkt

**Akutes Abdomen**

- Patient selbst Haltung einnehmen lassen
- keine Nahrung bis Diagnose und Therapie feststeht
- Wärme
- Flüssigkeit

**Ursachen:** akute Appendizitis, Obstruktion, Perforation, Cholezystitis, Torsion, ektope Schwangerschaft, Ischämie, rupturiertes Aortenaneurysma (chirurgische Intervention), Gallenkolik, biliäre Pankreatitis usw. - endoskopisch, seltener medikamentöse Therapie.

**Nicht chirurgische Ursachen:** diabetische Ketoazidose, hämolytische Krise, Purpura, Porphyrie, Syphilitische Krise

**2.6.3. Reizdarmsyndrom**

häufig, Kindheitstrauma

- Erleichterung durch Defäkation
- Beginn im Zusammenhang mit Änderung der Stuhlfrequenz
- mindestens 12 Wochen während der letzten 12 Monate
- Beginn im Zusammenhang mit geänderter Stuhlkonsistenz
- mehr als drei Stuhlgänge pro Tag etc.

Patienten sind sehr schmerzempfindlich am Bauch und am sonstigen Körper herabgesetzte Schmerzempfindlichkeit.

**Therapie:** Konditionierung, Nehmen der Angst

**2.6.4. Obstipation**

bei anorektaler Erkrankung, Beckenbodenfehlfunktion (häufigste Ursache bei Frauen), Stenose, langsamer Colont transit, RDS usw. medikamenteninduziert: Opiate, Anticholinergika, Antidepressiva, Neuroleptika usw.

- **Diagnostik:** Messung der Transitzeit mit röntgendichten Markern oder Colont transitszintigraphie  
Beckenbodenfunktion: Analsphinkterdruck,... Ballenexpulsionstest, anorektale Winkelmessung,...
- **Symptome:** Kolonstenose oder verzögerter Transit, anorektale Dysfunktion, Dyschezie

**2.7. Leber**

Weitere Kapitel für die Prüfung: Akute Hepatitis Schwangerschaft und Leber medikamentöse und toxische Hepatopathien

**2.7.1. Chronische Hepatopathien**

- **Virushepatitis**
- **Alkohol**
- **Adipositas**
- Hepatotoxische **Medikamente**
- **Genetische** Hepatopathien - Hämochromatose, Mb. Wilson, Alpha-1-Antitrypsin Mangel
- **Autoimmune** Hepatopathien

### 2.7.2. Virale Hepatitiden

- geht von A bis E, beziehungsweise G
- HAV - nie chronisch, fäko-oraler Übertragungsweg
- HBV - Chronizität 5 - 10% - vor allem wenn Infektion erst im Erwachsenenalter geschieht
- HCV - Chronizität 50 - 80%
- HDV - inkomplettes Virus, tritt gemeinsam mit B auf
- HEV - wird nie chronisch, Covirus von A, kann während einer Schwangerschaft einen fulminanten Verlauf einer A-Infektion hervorrufen
- G - nicht hepatotrop
- Begleithepatitis bei EBV, CMV, HSV,...

#### Hepatitis B

- Transmission
  - **Parenteral**
    - \* Blutkonserven - heutzutage HBsAG-Screening, HBV-DNA Screening
    - \* Rasierklingen, Tätowierung, Piercing
  - **Vertikal**: stimulant aktiv-passive Prophylaxe bei Neugeborenen
  - **Sexuell** (homo- / hetero-)!!
    - \* Impfung der Kontaktperson
    - \* Kondome bis zum Erreichen des Impfschutzes
- Diagnose - relevante Werte
  - HBeAG
  - HBsAG
  - HBV-DNA
  - Anti-HBc
  - Anti-HBe
  - Anti-HBs
  - HBeAG pos. und Anti-HBe pos. = replikative Phase
  - HBeAG neg. und Anti-HBe pos. = inaktiv/e-Mutante
  - HBV-DNA pos. = replikativ
  - Anti-HBc und AntiHBe pos. = Status post Infektion
- Therapie
  - (Interferon alpha) – veraltet
  - Peginterferon alpha – Mittel der Wahl seit einigen Jahren
  - Lamivudin – 100 mg/d p. o. über 12 Monate, Resistenzentwicklung bei VMDD Mutation
  - Adefovir – 10 mg/d p. o., Resistenzentwicklung
  - angewandt bei Patienten mit aktiver chronischen Hepatitis B
  - HBsAG pos. und HBeAG pos. oder neg.
  - HBV-DNA > 10 hoch 5 Copies/ml

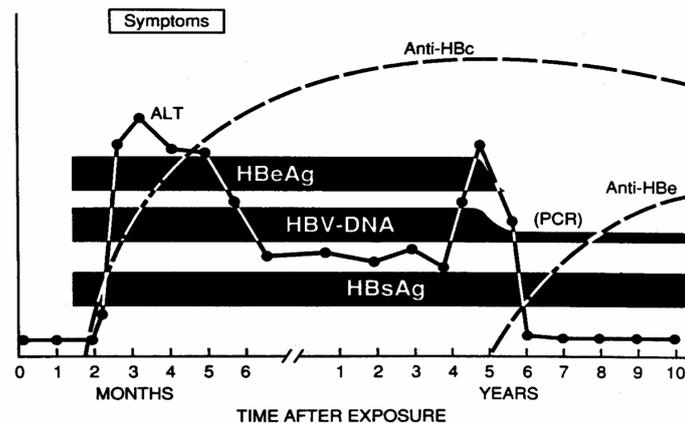


Abbildung 2.4.: Diagnostik Hepatitis B

- Prävention
  - Impfung von Risikogruppen
    - \* Neugeborenes bei positiver Mutter
    - \* Kontaktpersonen von Infizierten
    - \* Medizinische Berufe
    - \* Risikopatienten (TX-Kandidaten)
  - Universelle Impfung der Kinder und Jugendlichen (seit 1997)

### Hepatitis C

- Weltbevölkerung 3% infiziert
- Nord-Süd Gefälle
- in Ägypten 24%! - Behandlung gegen irgendwelche Würmer erfolgte mit der gleichen Spritze für alle
- iatrogene Transmission
  - Bluttransfusion, Gabe von Blutprodukten
  - Dialysepatienten
  - Hämatologie Knochenmarkspende
  - Endoskopie
  - Herzchirurgie
- Screening
  - bei chronischer Transaminaseerhöhung
  - Empfänger von Bluttransfusionen und Blutprodukten vor 1990
  - Ex-Drogenabhängige oder aktuelle Drogenabhängige (i. v.)
  - Verlauf
    - wird chronisch bei 50 - 80%
    - bei Chronischer

- \* 80% milder Verlauf
- \* 20% Zirrhose nach 20 Jahren
- \* 5% hepatozelluläres Karzinom nach 30 Jahren
- Alkohol verschlechtert den Verlauf massiv
- Diagnose
  - Anti-HCV - 3 Monate nach Infektion nachweisbar
  - HCV-RNA

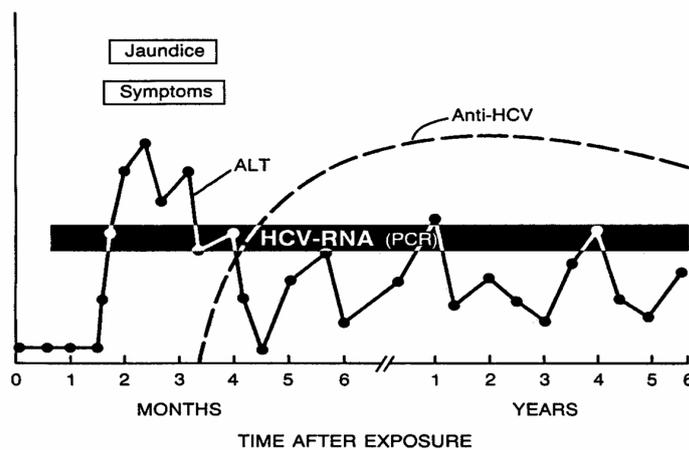


Abbildung 2.5.: Diagnose Hepatitis C

- Therapie
  - Sustained virologic response (SVR)
  - HCV-RNA neg. 6 Monate nach Therapieende
  - Peginterferon-alpha / Ribavirin → SVR - 55% der Infizierten sind geheilt!
  - PEG-IFNalpha2a + Ribavirin
  - Gabe 1 Mal pro Woche (Interferon musste öfter gegeben werden)
  - Hepatitis C ist also NICHT MEHR unheilbar!!
  - Nebenwirkungen der Therapie
    - \* PEG-INF: grippeartiges Gefühl, Müdigkeit, Haarausfall, brüchige Nägel, trockene Haut, Depressionen, Leukopenie,...
    - \* Ribavirin: hämolytische Anämie, Haut-/Schleimhauttrockenheit, potentiell teratogen und mutagen (ein Mann, der das kriegt, darf nicht einmal ein Kind zeugen!)

### 2.7.3. Alkohol

- ASH (alkoholbedingte Steatohepatitis - Fettleber, noch relativ harmlos)
- alkoholische Hepatitis Ikterus, Koagulopathie, hepatische Enzephalopathie
- Alkoholzirrhose anfangs kompensiert, dann dekomensiert

**Diagnose**

- Alkoholmarker: % CDT, AST/ALT > 2, MCV, GGI
- Leberbiopsie: Steatohepatitis

**Therapie**

- alkoholische Hepatitis: Prednisolon?, Pentoxifyllin?
- Alkoholzirrhose: Alkoholkarenz
  - bei kompensierter Zirrhose: 5a Mortalität 50% → 10%
  - bei dekompensierter Zirrhose: 5a Mortalität 90% → 50%
- Leberschutztherapie mit Silymarin (Legalor) umstritten! Doppelblindstudien zeigten keine Lebensverlängerung

**NASH**

- bei Adipositas, Diabetes mellitus, metabolischem Syndrom
- Pathogenese: FFA erhöht, Insulinresistenz...
- Diagnose: Leberbiopsie
- Ausschluss von Alkohol (% CDT) und hepatotoxischen Medikamenten
- ansonsten von ASH kaum zu unterscheiden
- Therapie:
  - Gewichtsreduktion
  - Ausdauersport
  - Metformin ?
  - Insulin-Sensitizer (Glitazone ?)
  - Antioxidantien ?

medikamentöse Therapie steckt noch in den Kinderschuhen

**2.7.4. Genetische Hepatopathien****Hämochromatose**

- Homozygotenfrequenz - Hämochromatose ist die Häufigste
- Screening: Transferrinsättigung, Ferritin, Genanalyse des HFE-Gens, Leberbiopsie
- Therapie: Aderlass 1 Mal pro Woche von 500 ml, bis das Ferritin auf unter 50 abgesunken ist und die Transferrinsättigung unter 50% liegt. Dann weitere Aderlässe alle 3 - 6 Monate.
- bei positiver Genanalyse sollten sich Verwandte 1. Grades screenen lassen

**Morbus Wilson**

- tritt zwischen dem 5. und 35. Lebensjahr auf
- hepatische, neurologische, psychiatrische Manifestation
- Screening: Coeruloplasmin gesunken, Kayser-Fleischer Ring (Kupfer in Cornea um die Iris - bei braunen Augen Spaltlampe erforderlich)
- Therapie: D-Penicillamin, Zinksulfat → lebenslang

### 2.7.5. Autoimmunhepatitis AIH

- m:w = 1:5
- häufig assoziiert mit anderen Autoimmunerkrankungen (Thyreoiditis, Sjörgen-Syndrom, c. P., Vasculitis)
- Immunologische Parameter
  - IgG erhöht
  - ANA / ASM positiv (niedrige Sensivität)
- Leberbiopsie (Diagnose, Staging)
- Score / International Autoimmune Hepatitis Group
- Therapie: Prednisolon und Azathioprin

### 2.7.6. Primär biliäre Cirrhose

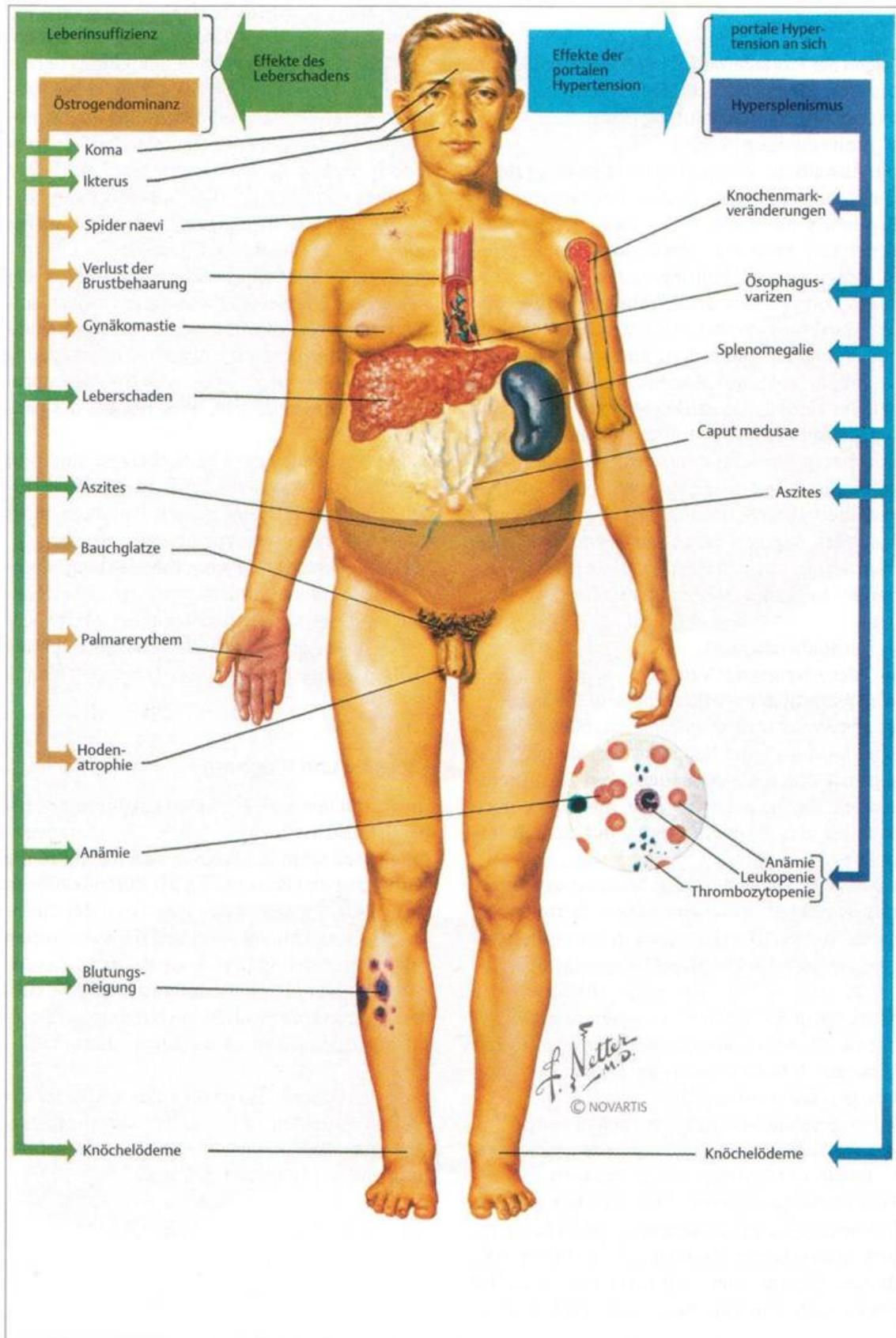
- m:w = 1:10
- **Routinelabor:** AP, GGT, Cholesterin erhöht
- **Immunologische** Parameter: IgM erhöht, AMA (85% sensitive, 98% spezifisch)
- **Leberbiopsie**
- Therapie: Ursodeoxycholsäure 15 mg/kg/d

### 2.7.7. Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

- **m:w = 3:1**
- in 70% mit **CED** assoziiert
- B: AP, GGT, Cholesterin erhöht
- Diagnose: **Cholangiographie** (MRCP, ERCP), Leberbiopsie
- Therapie: **Ursodeoxycholsäure**

## 2.8. Leberzirrhose und Komplikationen

- Portale Hypertension
  - Ösophagusvarizen
  - Aszites
  - hepatorenales Syndrom
  - hepatische Enzephalopathie
- Akut-auf-Chronisches Leberversagen
- Hepatozelluläres Karzinom (HCC)



### 2.8.1. Portale Hypertension

#### Elektive Therapie von Ösophagusvarizen

- Pharmakotherapie
  - Propranolol 40 - 120 mg/d
  - Ziel: Ruhepuls -25% (> 50/min)
- Endoskopische Therapie
  - Sklerotherapie
  - Gummibandligation (Banding)
  - Histoacrylklebung
- **TIPS** (transjugularer intrahepatischer portosystemischer Shunt) bei Versagen der endoskopischen Therapie

#### Aszites: Basistherapie

- Kochsalzrestriktion: max. 5 g/Tag
- Diuretika
  - Spironolacton 100 - 400 mg/d
  - Furosemid 40 - 160 mg/d
- Wenn therapierefraktär:
  - Therapeutische Paracentese
    - \* wiederholte totale Paracentese (5 - 10 Liter)
    - \* Humanalbumin i. v. (8g/Liter Aszites)
  - TIPS
    - \* permanente Asziteskontrolle in 75%
    - \* aber steigende hepatische Enzephalopathie
    - \* kein sicherer Benefit beim Überleben

#### Spontane bakterielle Peritonitis SBP

- Neutrophile > 250/ $\mu$ l
- Harnstreifentest +++ (Leuko 500/ $\mu$ l)
- Empirische antibiotische Therapie
  - Cefotoxin 3 mal 2 g i. v.
  - alternativ: Amoxicillin / Clavulansäure, Quinolone
  - Humanalbumin i. v. 1 g/kg/d (HRS-Prophylaxe)
- Rezidivrate 70%: Dauerprophylaxe mit Norfloxazin 400 mg/d → ist Komplikation des Aszites!

### Hepatorenales Syndrom HRS

- funktionelles Nierenversagen bei morphologisch normaler Niere
- Creatinin  $> 1,5$  mg/dl bei dekompensierter Leberzirrhose Fehlen anderer Nierenerkrankungen keine Besserung auf Volumen-Challenge (1500 ml)
- **HRS Typ 2:** Creatinin 1,5 - 2,5 mg/dl, refraktärer Aszites
- **HRS Typ 1:** Creatinin über 2,5, Auslöser!, rasch progredient (Typ I schwerer!)
  - Prognose sehr schlecht!
  - Mortalität unbehandelt annähernd 100%
  - Therapie: Plasmavolumenexpansion (Humanalbumin) + Vasokonstriktor wie Noradrenalin oder Terlipressin

### Hepatische Enzephalopathie

- Grad 0 - normaler Mentalstatus, psychometrische Tests abnorm
- Grad 1 - Verlangsamung, Konzentrationsschwäche
- Grad 2 - Apathie, zeitliche und örtliche Desorientierung
- Grad 3 - Somnolenz, Verwirrtheit
- Grad 4 - Koma

### Therapie

1. Auslöser suchen – GI-Blutung, Infektion, Sedativa, Hypovoliämie, Hypokaliämie
2. Amoniak senken – Lactulose (Laxans: Ansäuerung des Stuhls, L-Ornithin-L-Aspartat - Substrat des Harnstoffwechsels - Hepa-Merz)

### 2.8.2. Cholestatischer Pruritus

- Gallensäuren? opioide Neurotransmission? - Pathogenese unbekannt
- Cholestyramin p. o.
- Opiat Antagonisten
  - Naltrexon p. o.
  - Naloxon s. c.
- Rifampicin

### 2.8.3. Hepatozelluläres Karzinom HCC

- Histologie zur Diagnose
- Nicht-invasive Kriterien bei Leberzirrhose zur Diagnose
  - radiologische Kriterien (hypervaskuläre Läsionen die größer als 2 cm sind und in 2 bildgebenden Verfahren erkannt werden können)
  - kombinierte Kriterien (hypervaskulär und über 2 cm groß) + AFP  $> 400$  ng/ml (Tumormarker)
- Therapie:
  - chirurgisch (Leberresektion bei kompensierter Zirrhose, Lebentransplantation als einzig kurative Maßnahme)

- interventionell
  - \* Chemoembolisation - Llovet 2002: 2a survival 27% → 63%
  - \* perkutane Alkoholinstillation
  - \* Radiofrequenzablation

#### 2.8.4. akutes Leberversagen

- potentiell reversibles schweres Leberversagen bei einer nicht vorgeschädigten Leber
- Entstehung der hepatischen Enzephalopathie innerhalb von 8 Wochen
- Symptome aus der **Trias**: *Icterus, Koagulopathie, Enzephalopathie*
- Fulminante Virushepatiden A und B
- Toxisch: Paracetamol, Knollenblätterpilz, Medikamente
- akuter Morbus Wilson
- Therapie:
  - bei Paracetamol Antidottherapie mit N-Acetyl-Cystein
  - ansonsten Notfalltransplantation
    - \* King's College Kriterien (INR, Laktat,...)
    - \* Clucky Kriterien (Faktor V)
    - \* rechtzeitige Kontaktaufnahme mit dem Transplantationsinstitut!

#### 2.8.5. Lebertransplantation (LTX)

- einzig kurative Therapie bei
  - dekompensierter Zirrhose mit Komplikationen
  - Child-Klasse B / C
  - HCC - Frühstadien
  - schweren Vergiftungen, z. B. durch einen Knollenblätterpilz
- dann angebracht wenn das Überleben groß wird, als wenn man etwas anderes tun würde
- bestimmtes Höchstalter, nur unter 75
- beim HCC
  - nur im Frühstadium
  - Milano-Kriterien: solitärer Tumor unter 5 cm, max. 3 Tumoren unter 3 cm
  - 4-Jahres Überlebensrate beträgt 75%

## 2.9. Gallenwege

### 2.9.1. Cholezystolithiasis

- Konkremente, Steine in Gallenblase aus Komponenten der Gallenflüssigkeit
- **Cholesterinsteine** (*Tsuchiga I*)
- **Pigmentsteine** – entstehen durch Pigmenteinlagerung in den Cholesterinstein (*Tsuchiga II*)

Punkte	1	2	3
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
PZ (%)	>70%	40-70%	<40%
PZ (INR)	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Ascites	0	+	++ - +++
HE-Grad	0	I - II	III - IV

Abbildung 2.6.: Child-Pugh-Score

- **verkalkte Steine** – entstehen später aus Pigmentsteinen (*Tsuchiga* III)
- Wachstum 0,4 mm pro Jahr
- Prävalenz 19% bei Frauen – steigt pro Lebensjahr und Zahl der Geburten, Ernährung, erhöhte Fettwerte, Medikamente (Zytostatika, Hormone etc.)
- nur knapp 10% der Männer

Die Sättigung der Gallenflüssigkeit mit Cholesterin wird mit dem Sättigungsindex (SI) angegeben. Wenn zu viel Cholesterin vorhanden ist, oder zu wenig Phospholipide, Gallensäuren oder zu viel Kalzium in der Gallenblase (beginnende Osteoporose) fördert dies die Nukleation, ebenso wie eine fehlende Gallenblasenkontraktion. Es kommt zur Auskristallisation und das Steinwachstum beginnt.

### Klinik

- **Biliäre Kolik:** treppenförmig ansteigender Schmerz im rechten Oberbauch mit Ausstrahlung in die rechte Flanke
- **Biliärer Schmerz:** dumpfe, postprandiale Dauerschmerzen im rechten Oberbauch

**NUR** diese beiden Symptome!!

Der Schmerz wandert während eines Steinabgangs in die rechte Flanke, das ist wichtig für die Auswahl der Therapie. Ist der Stein bereits abgegangen ist keine operative Therapie mehr notwendig.

Der Harn kann mehrere Stunden nach der Kolik dunkel sein, der Stuhl hingegen entfärbt.

Erbrechen wegen eines Gallensteins passiert auf einer reaktiven Ebene wegen des Schmerzes, nicht wegen der Galle selbst. Reizmahlzeiten für die Kolik: fettreich, gebackenes oder gebratenes Essen, Kaffee, Süßspeisen, Schokolade

### Diagnostik

- abdomineller Ultraschall
- Röntgen - wenn das Abdomen leer ist
- (CT - Abdomen)
- v. - Cholangiographie)

### Differentialdiagnosen

- Choledocholithiasis
- Pankreatitis
- Myokardinfarkt
- Appendizitis
- Ileus
- Ulcus ventriculi oder duodeni
- akute erosive Gastritis

### Komplikationen

- häufig
  - akute Cholezystitis
  - Choledocholithiasis
  - akute descendierende Cholangitis
  - akute biliäre Pankreatitis
- selten
  - Gallenblasenhydrops (Vergrößerung bis Perforation)
  - Mirizzi-Syndrom (Kompression des Choledochus)
  - Porzellangallenblase (chronische Cholezystitis) verkalkte Wand, Präkanzerose!
  - Gallensteinileus
  - bilioenterische Fistel (Choledochus zu Duodenum, Gallenblase zu Colon transversum)

### Therapie

75 - 80% der Patienten sind **asymptomatisch**. Diese benötigen keine Therapie. Je länger ein Patient beschwerdefrei ist, desto geringer ist die Gefahr, dass er noch eine Kolik bekommt. Bereits selten auftretende Koliken benötigen eine Therapie, eine genaue Anamnese ist erforderlich.

20 - 25% der Patienten sind **symptomatisch**.

- Komplikationslos → medikamentös, orale Litholyse (Gallensäure - verändert den Sättigungsindex), extrakorporale Stoßwellentherapie
- Kompliziert, wenn schon Komplikationen vorhanden sind: operativ, laparoskopische Cholezystektomie

## 2.9.2. Akute Cholezystitis

### Diagnose

- Couvoisier'sche Zeichen - Trias: Ikterus, Schmerz, palpable Gallenblase
- Sonographie
- Labor
- (CT - Leerabdomen)

AKALKULÖSE	KALKULÖSE
Traumen, Verbrennungen, Multiorganversagen, Diabetes mellitus	Steinnachweis, Cystikusobstruktion
Spontan DS, ROQ, Fieber, Ikterus, Zeichen einer mechanischen Cholestase	
Labor ist entzündungstypisch	Labor ist entzündungs- und cholestase-typisch

Tabelle 2.1.: Akute Cholezystitis

**Therapie**

- Antibiose
- ChE im Interwall (Operation)
- ChE akut bei septischer oder perforierter Gallenblase

**2.9.3. Chronische Cholezystitis**

- Folgezustand nicht ausgeheilter kalkulöser Cholezystitis
- atypische Symptomatik
- Diagnose mit Sonographie
- Therapie symptomabhängig
- CAVE: Porzellangallenblase (bei 20% maligne Entartung)

**2.9.4. Choledocholithiasis**

- extrahepatisch oder intrahepatisch
- primär (Lithogenese vor Ort, Fremdkörper, Parasiten), sekundär → durch Gallenstein
- biliäre Kolik mit Ausstrahlung in den Rücken
- Ikterus, Cholestase
- Sonographie, MRCP/ERCP
- Endoskopische Steinextraktion

**2.9.5. Cholangitis**

- isolierte Gallengansentzündung durch pathogene Keime
- Fieber, Ikterus, Schmerz - Chancot'sche Trias
- Sonographie, Laboer
- Antibiose, Wiederherstellung der Drainage interventionell/operativ



# 3. Diabetes/Stoffwechsel

## Inhalt

---

<b>3.1. Diabetes Mellitus</b> . . . . .	<b>35</b>
<b>3.2. Diabetes Mellitus – Grundlagen und Therapie</b> . . . . .	<b>36</b>
3.2.1. Diagnose . . . . .	36
3.2.2. Pathogenese . . . . .	36
3.2.3. Antiglykämische Therapie . . . . .	37
3.2.4. Orale Antidiabetika . . . . .	39
3.2.5. Insulinausschüttung erhöht . . . . .	41
<b>3.3. Insulintherapie</b> . . . . .	<b>42</b>
3.3.1. Insulin - Arten . . . . .	43
3.3.2. Anforderungen an Therapie . . . . .	44
3.3.3. Neue Insuline . . . . .	44
3.3.4. Inkretine und Analoga . . . . .	45
3.3.5. Dosisfindung, Titration und Einstellungsprobleme . . . . .	45
<b>3.4. Glykierungsprodukte SE</b> . . . . .	<b>46</b>
3.4.1. Inhalt . . . . .	46
3.4.2. Fragen . . . . .	47
<b>3.5. Therapie der Dyslipidaemie</b> . . . . .	<b>47</b>
3.5.1. Einleitung, Funktion der Leberzelle . . . . .	47
3.5.2. Metabolisches Syndrom . . . . .	47
3.5.3. Medikamente . . . . .	48
<b>3.6. Risikomanagement</b> . . . . .	<b>49</b>
3.6.1. Was ist Prävention . . . . .	50
3.6.2. Welche Patienten LDL-C < 70 . . . . .	51
<b>3.7. Adipositas beim Erwachsenen</b> . . . . .	<b>51</b>
3.7.1. Gynoider Adipositas: Birne . . . . .	51
3.7.2. Androide Adipositas: Apfel . . . . .	51
3.7.3. Komplikationen . . . . .	51
3.7.4. Essen . . . . .	52
3.7.5. Medikamente . . . . .	52
<b>3.8. Zellorganellen aus der Sicht des Internisten</b> . . . . .	<b>52</b>
3.8.1. Abbaustörung von überlangkettigen Fettsäuren . . . . .	52
3.8.2. Adrenoleukodystrophie . . . . .	53

---

## 3.1. Diabetes Mellitus

Dieses Kapitel kann unter folgender Adresse abgerufen werden: [http://www.herold-innere.de/pdf/Diabetes\\_mellitus.pdf](http://www.herold-innere.de/pdf/Diabetes_mellitus.pdf)

## 3.2. Diabetes Mellitus – Grundlagen und Therapie

150.000.000 Typ II DM (**Prävalenz**) der Diagnostizierten. Wahrscheinlich sind es ca. doppelt so viele. 300 Mio Menschen weisen eine gestörte Glucosetoleranz auf. **Prognose:** 300 Mio bekannte, 300 Mio undiagnostizierte, 600 Mio Glucosetoleranzstörung.

### 3.2.1. Diagnose

- **Nüchternblutzucker** >120 mg/dl
- **Nüchtern-BZ:** 100-120: erhöhtes Risiko (Jährliche Kontrolle)
- **Normal:** Nüchtern-BZ <100 mg/dl
- **Spontanzucker:** Alles >200 mg/dl ist suspekt. Eine Nüchtern-BZ-Kontrolle muss durchgeführt werden.
- **Oraler Glucose Toleranz Test:** 75g Traubenzucker
  - 2 Stunden nacher 140-200 mg/dl: gestörte Glucosetoleranz,
  - >200 mg/dl Diabetiker,
  - Gesund: <140 mg/dl

### 3.2.2. Pathogenese

**Insulinresistenz.** Nahe zu alle DM Typ II sind Insulinresistent. Es ist Insulin da, die Zellen sprechen nicht darauf an. Wenn **Adipositas** und **Bewegungsmangel** hinzukommen steigt die Insulinresistenz an; die Bauchspeicheldrüse steigert die Insulinproduktion (erhöhter Spiegel im Blut) und alles ist noch im Gleichgewicht. Dieses Stadium zeigt sich nur unter Zuckerbelastung.

Irgendwann kommt die  $\beta$ -Zelle an ihr Limit, die Insulinresistenz bleibt hoch, der Zucker steigt an. Der Schweregrad hängt mit der Funktion der  $\beta$ -Zelle-Funktion zusammen.

Das Risiko für die Gefäßverkalkung beginnt bereits bei der **gestörten Glucosetoleranz**. Es macht Sinn bei Risikopatienten nach diesem Stadium zu suchen. Aus der Britischen Diabetes Studie (UKPDS) wissen wir relativ viel. Bei Diagnosestellung liegt die *beta*-Zellfunktion bei ca 40%. Bei Therapie hat man also nur noch 40% der Funktion für Therapiemaßnahmen (ohne Insulin).

normale Glucosetoleranz → gestörte Glucosetoleranz → Typ II Diabetes

### Metabolisches Syndrom

Ein erhöhter Insulinspiegel (**Insulinresistenz**) erhöht den **Sympathikustonus** (Bluthochdruck). Die Fettpartikelsynthese und der **Fettstoffwechsel** sind gestört. Die TAGs steigen stark an, HDL sinkt, LDL steigt leicht an.

- BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>
- W/H > 0,9
- HDL Cholesterin < 40 mg/dl
- Triglyceride > 150 mg/dl
- FBG > 110 mg/dl (Fastenblutglukose)
- RR > 140/90 mmHg oder behandelte Hypertonie

### Komplikationen

- erhöhtes **Herz-Kreislafrisiko** - Hauptpunkt ist die Reduktion solcher Ereignisse
- bei Diabetes wird die **beta-Zellfunktion** immer schlechter – meist ist sie schon bei der Diagnose ziemlich schlecht
- jeder Diabetiker wird irgendwann **insulinpflichtig**, Therapie mit Insulin wird in Österreich aber erst relativ spät begonnen (in England hingegen ziemlich früh)
- beta-Zellverlust ist die treibende Komponente der Hyperglykämie
- Diabetes Typ-II ist hauptsächlich eine Erkrankung mit **mikrovaskulären Komplikationen**
- Problem ist die Atherosklerose
- Diabetiker ohne vorangegangenen **Herzinfarkt** hat genauso hohes Risiko wie ein Nichtdiabetiker, der schon mal einen Herzinfarkt hatte
- sein Risiko ist 2 - 6fach erhöht im Vergleich zur Normalbevölkerung
- Diabetiker hat mehr Risikofaktoren
- zusätzlich hyperglykämisch
- chronische Blutzuckererhöhung und starke Erhöhung nach der Nahrungsaufnahme
- bei Gesunden steigt der Blutzucker nur von 80 auf etwa 100
- bei Diabetes viel stärkere, höhere Schwankungen

Diabetiker **sterben** vor allem an **Herzinfarkten** und **Schlaganfällen**.

### Atherosklerose Management

- **Diagnostik**
  - Carotis *Ultraschall*
  - *ABI* (RR Differenz zwischen Unterschenkel und Oberarm) Bein/Oberarm = 0,9 – 1,3. Wenn RR am Bein höher, dann weist das auf eine Gefäßverkalkung hin (Kompression nicht möglich).
  - Ruhe- und Belastungs-*EKG*
- **Therapie**
  - Statine
  - ASS
  - Blutdruckkontrolle
  - Blutzuckerkontrolle

### 3.2.3. Antiglykämische Therapie

- **Ernährung und Bewegung** (Gewichtsreduktion)
- (Antiadipositas Präparate)
- **Nicht insulinotrope orale Antidiabetika** (Acarbose, Metformin, Thiazolidindione (Glitazone)). Schütten kein Insulin aus, machen alleine *keinen Unterzucker*.
- **Insulinotrope orale Antidiabetika** (Sulfonylharnstoffe, Glinide)
- **Insulin** (Problem: Insulin erhöht das Gewicht, Diabetiker sollte ja abnehmen.)

### Zielwerte

- $Hb_{A1c} < 6,5$  mg/dl
- Blutzucker  $< 135$  mg/dl
- Nüchternblutzucker  $< 110$  mg/dl
- zur Vermeidung makrovaskulärer Ereignisse je nach Alter und Vorzustand des Patienten hat man unterschiedliche Therapieziele
- bei Jungen steht die Vermeidung makrovaskulärer Ereignisse im Vordergrund
- bei älteren, schwerkranken, bettlägerigen Patienten nur noch die Komaprophylaxe
- **Therapieziel** = Resultat einer individuellen Vereinbarung
- Patient wird **nie wieder gesund** – er sieht manchmal nicht ein, weshalb er seinen Lebensstil dann ändern sollte

### Ernährung

- Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel optimieren → qualitatives Ziel
- Prävention von Atherosklerose und Hypertonie → qualitatives Ziel
- Gewichtsreduktion → quantitatives Ziel, falls notwendig
- gesättigte Fettsäuren + Cholesterin sollten gesenkt werden (tierische Fette)
- einfach ungesättigte Fettsäuren sollen erhöht werden (pflanzliche Fette)
- Sonnenblumenöl und Maiskeimöl eigentlich nicht so gut geeignet
- Olivenöl, Kernöl und zur Not auch Erdnussöl, wenn man etwas frittieren möchte
- Salz 6g/Tag empfohlen - 16g isst man - das meiste ist versteckt (Fertigprodukte), nur etwa 20% gestreut
- Diabetiker sollten nicht anders essen als normale Menschen
- Diabetikerprodukte helfen nur denen, die sie produzieren und verkaufen
- Basis = ausgewogene, kohlenhydratreiche Mischkost
  - Zucker reduzieren, 10% gesättigte Fettsäuren
  - $> 50\%$  Kohlenhydrate als Ernährung
- **Proteinheiten** sind wichtig für Patienten mit Insulinsubstitution – 1 BE = 12 g Kohlenhydrate oder 2 Semmeln.
- Viel Gemüse ja.
- Viel Obst *nein*.

### Bewegung

Das einfachste um die Insulinresistenz zu senken ist Bewegung.

- Kardiovaskuläre Verbesserung, **Verbesserung** der **Insulinresistenz**
  - Ausdauertraining 43%
  - durch Metformin 16 – 26%
  - durch Glitazone 20 – 25% (Insulinsensitivität)
- 50 - 70% der maximalen Belastbarkeit
- Trainingspuls sollte sein maximale Herzfrequenz - Ruheherzfrequenz \* 0,7

- mindestens 2x 15 min pro Woche
- optimal 3 - 4 mal pro Woche 15 - 20 min
- Steigerung alle 3 - 4 Wochen
- < 30 min reiner Glukosemetabolismus
- 30 - 90 min. Glukose und Fettmetabolismus
- 90 min primär Fettverbrennung
- Erhöhung der physischen Leistungsfähigkeit
- Optimierung der Erholungszeit etc.
- **Fettverbrauch** bleibt ziemlich **nieder**
- Wichtig ist die **Erhöhung** des **Grundumsatzes**, nicht der akute Energieverbrauch
- Muskelgewebe verbraucht mehr Kalorien als Fett bei Funktion, durch den Aufbau von Muskelgewebe erhöht sich der Grundumsatz
- Aktiver Lebensstil ist eine Basis bringt aber per se keinen Trainingseffekt.
- Hilfsmittel wie Schrittzähler oder Pulsmesser sind absolut zu empfehlen.
- Das Intervall zwischen den Bewegungseinheiten sollte keinesfalls länger als 48 Stunden sein.
- Patienten sollten mit dem betreuenden Arzt die Art der Bewegung, die Intensität und den Zeitpunkt im Tagesablauf planen.

### 3.2.4. Orale Antidiabetika

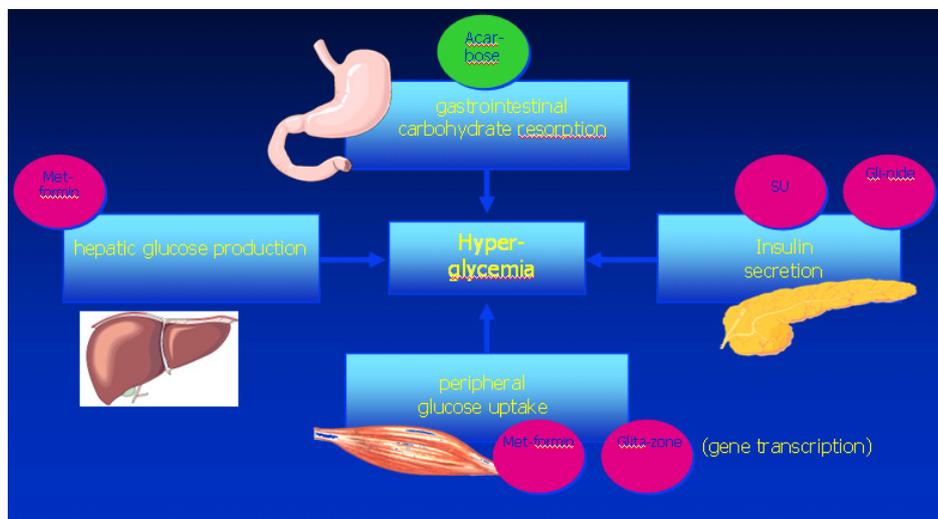


Abbildung 3.1.: Angriffspunkte OAD

#### Acrabose

- Zucker kommt langsamer und in geringerem Ausmaß ins Blut.
- **Nebenwirkungen:** Diese Zucker sind Futter für die Darmbakterien: Gasabgang, Durchfall (limitierender Faktor).

- **Kontraindikationen:** Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen, Malabsorptionssyndrome
- Senken den Langzeitwert um 1,5%, Vorteil: billig.

### Metformin

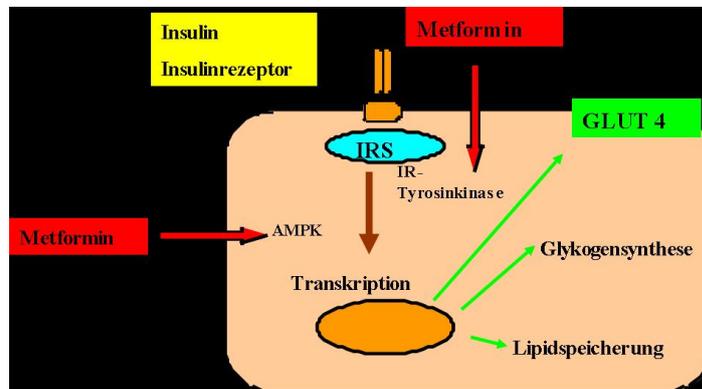


Abbildung 3.2.: Wirkung Metformin

- Die Zuckeraufnahme im Skelettmuskel wird erhöht
- Die Gluconeogenese in der Leber wird reduziert
- Vermehrte Expression des GLUT im Zielgewebe
- **Nebenwirkungen:**
  - Gastrointestinale NWs
  - Laktatazidose
  - dekomp. Herzinsuffizienz
- **Kontraindikationen:**
  - *Niereninsuffizienz* (Kreatinin > 1.1 - 1.3 mg/dl)
  - *Herzinsuffizienz* (> NYHA 2)
  - akut ischämische Erkrankungen (MI, Insult, PAVK)
  - perioperativ
  - Kontrastmitteluntersuchungen
- Optimale Dosis: 2x1000 mg

Metformin ist für jeden übergewichtigen oder adipösen Typ-2 Diabetiker die **first-line Therapie** der Wahl!

### Glitazone

- Thiazolidinedione: Activation of PPAR $\gamma$  alters expression of specific genes
- Verfügbare Substanzen: **Pioglitazone** (Actos): 15, 30, 45 mg, **Rosiglitazone** (Avandia): 4, 8 mg
- 15 mg Actos und 4 mg Avandia wirken äquivalent

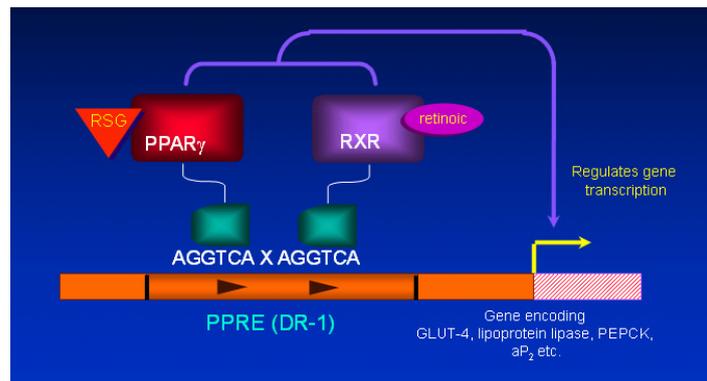


Abbildung 3.3.: Wirkung Glitazone

- Maximal erreichbare HbA1c Verbesserung: 1.5%
- Als **Monotherapie** bei Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikationen
- In **Kombination** mit Metformin bei unzureichender BZ-Kontrolle unter Metformin Monotherapie.
- In **Kombination** mit Sulphonylharnstoffen bei Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikationen.
- **Kontraindikationen:** Herzinsuffizienz (Macht Wassereinlagerung), LPS (fortgeschritten)
- **Nebenwirkungen:** Gewichtszunahme, Ödeme, Anämie

### 3.2.5. Insulinausschüttung erhöht

#### Sulfonylharnstoffe

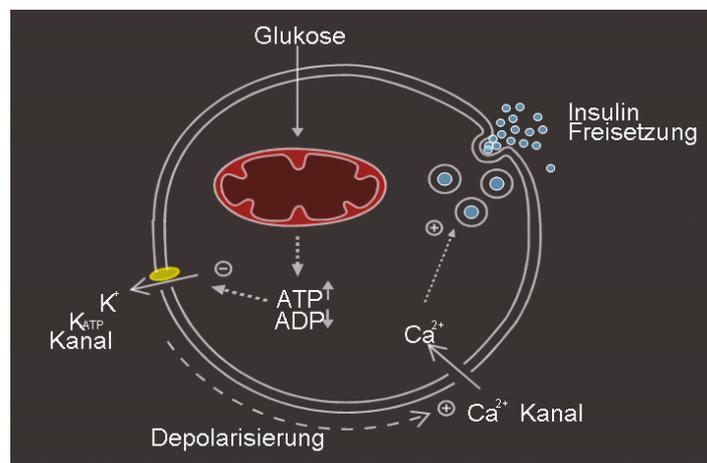


Abbildung 3.4.: Sulfonylharnstoffe

#### Glinide

Gleich wie Sulfonylharnstoffe, nur kürzere HWZ.

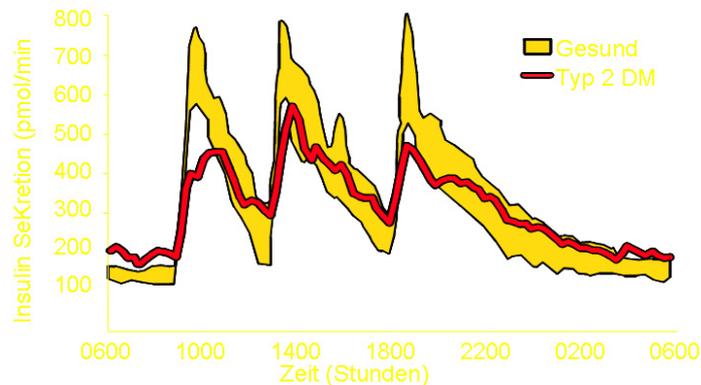


Abbildung 3.5.: Insulinausschüttung

- **Rationale:** Bei DM-II ist die prandiale Insulinsekretion stark verzögert, dies trägt u.a. zum Ausmaß der pp Hyperglykämie bei, konventionelle SH's haben einen oft späten Wirkeintritt sowie eine lange Wirkdauer: und resultieren in einer deutlichen Hyperinsulinämie zwischen den Mahlzeiten. Sie sind daher eigentlich keine optimalen insulinotropen Substanzen.
- Wirkprofil: „schnelle“ Pharmakologie und Pharmakodynamik Annäherung an eine „prandiale Therapie“ mit oralen Antidiabetika (1 Dosis/Mahlzeit) flexibilisierte Therapie mit insulinotropen OAD
- **Substanzen:** Repaglinide (NovoNorm) Benzoesäurederivat 1 - 4 mg /Hauptmahlzeit  
Nateglinide (Starlix) Phenylalaninderivat 120 mg / Hauptmahlzeit

#### Inkretineffekt

HbA1c um bis zu 1,5% senken.

#### Hierarchie der antidiabetischen Therapie

##### 1. Ernährung, Bewegung, Körpergewicht

##### 2. Medikamentöse Therapie

- Hoher Nüchternblutzucker, geringer postprandialer Anstieg +/- Übergewicht: *Metformin und Glitazone*
- Hoher Nüchternblutzucker, hoher postprandialer Anstieg +/- Übergewicht: *SHs, Glinide in höherer Dosis und Metformin, Glitazone*
- Niedriger Nüchternblutzucker, hoher postprandialer Anstieg: *Acarbose, Glinide, SHs in niedriger Dosis*

### 3.3. Insulintherapie

Siehe auch Mitschrift Pharmakologie (M10-12). Patienten brauchen ständig eine Dosisanpassung. Beim DM II wird die Einstellung zunehmend schlechter.

- Proinsulin wird mittels Proteasen zu Insulin und C-Peptid
- das C-Peptid hat keine Wirkung auf die Blutzuckerregulierung, aber eventuell auf die Atherosklerosepathogenese

- HbA1c erhöht sich im Laufe des Diabetes
- Typ 2 ist eine fortschreitende Erkrankung, zufrieden stellende Einstellung stationär nicht möglich!!!
- Therapie muss mit der Zeit intensiviert werden

### 3.3.1. Insulin - Arten

- **Normal-Insulin:** Ist dem Menschlichen Insulin nachgebaut, 30 min bis zum Wirkbeginn, 5 - 6 Stunden Dauer
- **schnellwirksame Analoga:** geänderte Kinetik und Dynamik - schnellere Wirkung, 3 - 4 Stunden Dauer, decken Spitzen ab, die durchs Essen auftreten (Lispro, Aspart, Glulisin). Der Patient kann den Spritz-Ess-Abstand reduzieren ( $\rightarrow 0$ ), oder den Blutzucker rasch senken.
- **NPH-Insuline:** langwirksam, 12 Stunden (Neutrales Protamin Hagedorn), deckt den Basalbedarf.
- **langwirksame Analoga** wie Determir, Glargine nicht so stark aber lange. Wirken ca. 24 Stunden
- **Fixmischungen:** NPH + Normal oder schnellwirksame Analoga, Fertiggemisch, Lente und Ultralente sind nicht mehr wirklich in Verwendung.

Diese Fixmischungen werden in Österreich sehr gerne für den DM II eingesetzt. Um die Mittagszeit nicht so gut geeignet (nur Basalanteil abgedeckt)

#### Nebenwirkung: Hypoglykämie

##### Ursachen

- Zuviel Insulin
- falsche BE-Anzahl
- falsches Insulin (Lang und Kurz)
- Anstrengung (Sport)
- Alkohol (Hemmt Gluconeogenese, aber keine Therapie da Gewichtszunahme)
- Gewichtsabnahme
- „Leichtsinn“
- mangelnde Schulung

##### Symptome

- Schwäche, Zittern, Blässe
- Schweißausbruch, Heißhunger, Schwindel, Kopfschmerzen
- Herzklopfen
- Agressivität, Verwirrtheit
- BZ < 30 mg/dl Krämpfe, Bewußtlosigkeit

**Therapie:** 1-2 Traubenzucker, danach Zuckerkontrolle.

### 3.3.2. Anforderungen an Therapie

- **Arzt:** optimierte Blutzuckerkontrolle - ist dem Arzt wichtig
- **Patient:** so selten wie möglich spritzen müssen
- **Patient:** selten Blutzucker messen
- **Patient:** Therapie soll einfach sein und den Patienten so wenig wie möglich behelligen
- **Patient:** sollte möglichst keine Nebenwirkungen haben

#### Möglichkeiten der Therapie

- **Einzeitige Therapie**
- **Zweizeitige Therapie:** meist Früh und Abend
- **Mahlzeitenbezogene Therapie**
- **Intensivierte Therapie:** Mahlzeiten + Früh und Abend (5x Tag)
- **Pumpen** sind gar nicht so einfach! Die Menge muss genau eingegeben werden – jemand der mit einer intensivierten Spritztherapie nicht zurecht kommt, wird auch damit nicht zurechtkommen. Meist bei Jungen mit Diabetes Typ 1 verwendet.

#### Basis - Bolus Therapie

Klassische Therapie des DM I.

- **Basales Insulin:** Funktion → Morgens und Abends, Nüchternzucker halten, zwischen 80 und 120 mg/dl. Hemmung der Glukoneogenese
- **Bolusinsulin:** Funktion: vor jeder Mahlzeit Abdeckung der Nahrung, Korrektur eines erhöhten Blutzuckers im Akutfall, schnell wirksames Insulin.

5 Spritzen pro Tag.

#### Konventionelle Therapie

- 2 Mal täglich ein Mischpräparat
- 30% schnell Wirksames, 70% lang Wirksames im Gemisch
- Mittagessen ist abgedeckt

### 3.3.3. Neue Insuline

- **Kurz wirksame Analoga**
  - Einzelne Aminosäuren werden ausgetauscht, keine Hexamerbildung
- **Lang wirksame Analoga**
  - Sie sollen noch länger wirken (Ziel: 1x pro Tag)
  - Gleichmäßige Wirkung soll erreicht werden
  - AS-tausch, Fettsäure (Detemir)
  - Überlegenheit nicht Zuckerkontrolle sondern **nächtliche Hypoglykämien**

### 3.3.4. Inkretine und Analoga

Nahrung setzt **Inkretine** frei. Glucagonsekretion wird supprimiert, Insulinsekretion wird erhöht. Wichtig: Zuckerabhängig, somit wird der Unterzucker verhindert.

- Wie kann **GLP-1** zugeführt werden? Perfusor: z.B. für ICU
- Analoga: **Exenatide**
  - Wirkdauer 12 Stunden
  - Synthetische Version
  - 1-1,5% Senkung des HbA1c
  - Man erreicht damit eine Gewichtsabnahme (einziges Medikament; Metformin: Gewicht gleich; alle anderen: Gewichtszunahme)
  - Nebenwirkungen: ÜBELKEIT (Gewichtsabnahme)
  - Blutzuckerspitzen werden gesenkt
  - In Planung: Debot, wirkt 1 Woche

### 3.3.5. Dosisfindung, Titration und Einstellungsprobleme

Wenn Patienten mit Insulin therapiert werden, braucht man **Blutzuckerverläufe**. Es gibt Unterschiede in der Therapie, je nachdem wie hoch die Spitzen sind.

Wenn in der Früh hohe Zuckerwerte: Metformin

- Erhöhter Nüchternblutzucker: Hepatische Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel: führt zu erhöhter Glukoneogenese: Basisinsulin, Metformin, Glitazon
- Hoher postbrandialer Blutzuckeranstieg: Beta-Zell-Defekt führt zu inadäquater Glucoseinduzierter Insulinausschüttung: Kurzwirksames Insulin
- *Bedtime Insulin* – NPH Lantus oder Levemir abends oder Lantus morgens zusätzlich 10 Einheiten als vorsichtige Startdosis, zusätzlich zu OADs
- Vereinbarung eines NBZ-Zieles, Startdosis 10 BE
- Titration nach dem mittleren NBZ der letzten 3 Tage
 

> 180 mg/dl	+8 IE
160 - 180 mg/dl	+ 8 IE
140 - 160 mg/dl	+ 6 IE
120 - 140 mg/dl	+ 4 IE
100 - 120 mg/dl	+ 2 IE

- **Fixmischungen:** 30% kurzwirksames und 70% langwirksames Insulin. Dosierung:  $\text{kgKG} \cdot 0,3$ . 70kg Patient braucht 21 IE als Anfangsdosis. Empfehlung 2/3 in der Früh und 1/3 am Abend. *Die Dosis in der Früh, bestimmt den Blutzucker am Abend!*

Insulin wird auch gespritzt wenn der Zucker schön ist. Wenn der Zucker zu hoch ist muss man den Patienten herspritzen (Kurzwirksames Insulin). Nicht alle Werte müssen korrigiert werden. VORSICHT: Patient wird 40-50 mg/dl pro 1 IE senken (Richtwert).

- Eine zufriedenstellende BZ Einstellung für DM II ist im stationären Bereich *nicht* möglich. (Andere Mahlzeiten, andere Zeiten, anderes Bewegungsmuster). Therapie muss abulant eingestellt werden
- **HbA1c**
  - HbA1c alle 4 - 6 Wochen zu bestimmen

- hinkt immer hinterher
- Nüchtern und postprandial Wert beeinflusst es
- postprandialer Blutzucker und HbA1c Werte auch messen!
- standardisierter Zeitabstand
- typische Mahlzeiten
- strukturierte Selbstkontrolle der Patienten

- **Tagesprofil**

- Vor und 90 Minuten nach den Hauptmahlzeiten
- Was gegessen und getrunken
- Befinden
- Basis einer Therapie soll *niemals* ein Einzelwert sein

**Insulin zu steigern bei**

- Erkältung, Schnupfen um 30%
- Grippe, Fieber um 50%
- Pneumonie, OP um 100%

**Zusammenfassung**

- Postbrandiale Werte spielen eine Rolle
- HbA1c ist wichtig, sagt aber nichts über den Verlauf aus
- Therapiekontrolle: Patienten in die Ambulanz bestellen (alle 3 Monate), 1x jährlich Augenarzt/Füße
- Profile sollen gemessen werden, wenn die Patienten ganz normal essen (strukturiert)

## **3.4. Glykierungsprodukte SE**

### **3.4.1. Inhalt**

- Metabolismus und physiologische Rolle der Glukose
- Normalwerte – Hyperglykämieen
- Typ-I / Typ-II Diabetes
- Klinisch-chemische Messparameter
- Pathophysiologie: Glykierung; AGEs RAGES
- Glykierung und Oxidativer Stress
- AGEs und Endothelfunktion
- AGEs und Atherosklerose

### 3.4.2. Fragen

- Glykierung: was ist das? Chemischer Unterschied zu Glykosylierung
- Welche Stoffe werden im Körper glykiert und warum gerade diese?
- Analyse von glykierten LDL's
- Wofür benötigt man die Analyse des HBA1c Glykierungsgrades?
- LDL - Stoffwechsel & LDL-Rezeptor bzw. Scavenger Rezeptoren
- Konsequenzen der Glykierung von Lipoproteinen: Rezeptorbindung → Plasmaverweildauer
- Konsequenzen der erhöhten Plasmaverweildauer
  - Oxidation
  - Glykierung & Vernetzung zu AGEs
- Rezeptoren für glykiertes LDL bzw. AGEs
- Endothel - NO-Synthese, FMD: Flow mediated dysfunction
- Konsequenzen: Atherosklerose, Herzinfarkt, Schlaganfall

## 3.5. Therapie der Dyslipidaemie

Therapie der Hyper- und Dyslipidämien. Die Hyperlipidämie (FHC) unterscheidet sich von der Blutfetterhöhung im Rahmen des Metabolischen Syndroms.

### 3.5.1. Einleitung, Funktion der Leberzelle

Bei der Fam. Hypercholesterinämie sind die LDL-Rezeptoren vermindert. Kommt jetzt ein LDL daher, kann weniger aufgenommen werden. Es kommt etwa zu einer Verdopplung des LDL-Cholesterins.

#### Familiäre Hypercholesterinämie

**Fam. Hyperchol** = Erblicher LDL-Rezeptor defekt: 1:500 (Prävalenz). Der LDL-Wert liegt bei > 250 mg/dl. Sie wird Autosomal dominant vererbt.

**Problem:** Körper bekommt zu wenig Cholesterin in die Leber. Diese produziert mehr Cholesterin (mit HMG-CoA-Reduktase), daher gibt man **Statine** (=HMG-CoA-Reduktase-Hemmer). Wenn die Werte sehr hoch sind gibt man zusätzlich einen **Resorptionshemmer**. Nur diese beiden sind geeignet. Fibrat sind z.B. nicht sinnvoll (TAGs).

Ganz wichtig ist, dass es nicht nur Probleme im Rezeptor, sondern auch im **Bindungsprotein** gibt. Normalerweise **ApoB**, und **ApoE**. Wenn jetzt das ApoB gestört ist, passt der Rezeptor schlechter. Im ApoE-Bereich gibt es viele Isoformen. Es gibt eine günstige Variante – Isoform 3, haben 70%. ApoE4-Träger haben ein erhöhtes Risiko für Alzheimer.

### 3.5.2. Metabolisches Syndrom

#### Der exogene und endogene Fettzyklus

- Aufnahme: **Nahrungsfett** (Glukose, Eiweiß) in Lipoproteine umgebaut (VLDL, viele TAGs). Diese TAGs sind Benzin für unsere Muskulatur
- Werden sie nicht verbraucht entsteht **Speicherfett** (viszeral > subkutan). Gefährlich sind Fruchtsäfte und Cola.

**Cholesterin** ist wichtiger Zellbestandteil (Zellmembran: Stabilisierung), für Hormonsynthese und Galle. Wenn das LDL > 190 mg/dl ist, gehört man in die Hochrisikogruppe.

Normale **TAG** < 150, bis 200 Erhöhung des Risikos. Wenn TAG > 1000 mg/dl können sie eine *Pankreatitis* auslösen.

Sobald ich hohe TGs habe, bekommen man mehr dieser Transportteilchen (durch Teilung). Diese Teilchen nehmen LDL und HDL Teilchen auf. Die TGs Teilchen nehmen somit vermehrt Cholesterin auf und tragen somit vermehrt Cholesterin in die Peripherie. Dem HDL Teilchen fehlt das Cholesterin (daher misst man niedriges HDL Cholesterin).

- Kleine, dichte HDL-Teilchen: Nicht mehr protektiv
- Kleine dichte LDL-Teilchen und Cholesterinhaltige VLDL: Atherogener als man von der Werthöhe her glaubt.
- **Hyperlipidämie:** Total- und LDL-C erhöht
- **Dylipidaemie:** Total-C, LDL-C TG, Apo-B, HDL-C

Mit Bewegung kann HDL-C gehoben werden, weil die TG reichen Teilchen abgebaut werden und daher HDL kein Cholesterin mehr „wegnehmen“. Der TG-Wert sollte < 100 mg/dl sein. 150 mg/dl ist eigentlich schon ein großer Kompromiss.

### Insulinresistenz und BMI

Es gibt direkte Zusammenhänge. Wenn man ein CT macht und wenig Fett hat, kann man auf hohe Insulinsensitivität schließen. Wichtig ist hier **Bewegung**.

Viel Fett = wenig Insulinsensitivität

Lam et al 2003; Carr et al 2004, Eckel et al 2005

### 3.5.3. Medikamente

#### Cholesterinsenkung

Durch die Senkung des Cholesterins, senkt man die **Gesamtmortalität** und die kardiovaskulären Mortalität. Gezeigt wurde dies für die Primär und Sekundär Prävention. Bei 70 LDL Cholesterin kann man den Prozess zum Stillstand bringen. Ein Patient mit Arteriosklerose kann sein RR auch senken.

Die Senkung des Cholesterins senkt auch die **Schlaganfallshäufigkeit**. Wenn LDL-C um 50% gesenkt wird, sinkt auch die Wahrscheinlichkeit für einen Schlaganfall um 50%.

Bestimmung der **Intima-Media Dicke**. Normal 0,6 mm, wenn > 0,8-0,9 mm reagieren diese auf ihre Risikofaktoren. Therapie mit Simvastatin: Werden sie gering behandelt nimmt die Dicke zu, wenn sie stark behandelt wird, nimmt sie ab.

Studie bei **ACS**: Hochdosierte Statintherapie ist besser.

#### Triglyceridsenkung

Es ist wichtig auch das **HDL-C** und die **TGs** mitzubehandeln.

- **Fibrate** senken den TG-Spiegel.
- **Nikotinsäure** hemmt die *Triglyceridlipase*. Es gibt eine Weiterentwicklung: **Larofibrant** = Flush-Hemmer (Prostaglandin D – Hemmer). Auch ASS wirkt etwas der Flush-Symptomatik vor.
- Bei vielen Patienten muss eine Kombination durchgeführt werden. (Statine + Fibrate, ca. 1:3000 bekommen eine Rbdomyolyse): Regelmäßige Kontrollen!

## 3.6. Risikomanagement

- Wir behandeln keine Serumwerte sondern Patienten mit einem klinische beschreibbaren Risiko
- Die Trennung von Primär- und Sekundärprävention ist unsinnig, da sie das wirkliche Risiko der Patienten nicht richtig determiniert

Aus einem Lipidwert kann sehr schwer etwas abgelesen werden.

Für Menschen mit einem kleinst möglichen Atheroskleroserisiko (Kinder, Jugendliche) liegen die Werte so im Normalbereich:

- Gesamtcholesterin unter 160
- LDL unter 100, eventuell sogar unter 70
- HDL über 50
- Triglyzeride unter 150

Der Referenzbereich für Erwachsene ist ein bisschen großzügiger:

- Gesamtcholesterin unter 200
- LDL unter 150
- HDL über 50
- Triglyzeride unter 150

Selbst Menschen mit minimalem Atheroskleroserisiko haben ein winziges Restrisiko durch Wirbelbildungen an bestimmten Stellen. Je höher aber die Fettwerte sind, desto diffuser und weiter verbreitet ist die Verkalkung.

Bei manchen Werten therapiert man nur, wenn noch zusätzliche Risikofaktoren bestehen. Bei gewissen immer. Ab einem LDL von über 190 therapiert man auf jeden Fall.

Ansonsten wichtige Faktoren sind Größe, Gewicht, Bauchumfang, sonstige Blutfettwerte, Blutdruck und Blutzucker. Die muss man zusätzlich beachten.

3 von 4 Atherosklerosepatienten haben eine gestörte Glukosetoleranz! Dies ist dann der Fall, wenn beim Glukosetoleranztest 2 Stunden nach 75 g Glukose der Blutzucker über 200 liegt. Bei zwei oder drei Risikofaktoren muss schon LDL über 160 therapiert werden. Bei über drei Risikofaktoren schon über 130. Liegt zusätzlich ein Diabetes mellitus vor, sollte das LDL sogar unter 100 liegen.

**Intraabdominelle Adipositas (IAA)** erhöht das *kardiometabolische Risiko*. Der Bauchumfang sollte bei Männern < 94 – erhöht 94-102 – und bei Frauen < 80 cm – erhöht 80-88 – sein. Bei vielem viszeralen Fett liegt häufiger eine Glukosetoleranzstörung vor. Aber es wäre zu beachten, dass Frauen unter 70 auch noch ein niedrigeres Risiko haben als Frauen unter 80. Die Regel, je niedriger, desto besser, trifft auch auf das LDL zu. Bis 70 hinunter wird das Risiko immer kleiner, erst dann bleibt es in etwa gleich.

Typ 1 Diabetiker mit - durch den Zucker verursachte - Nephropathien haben das gleiche Atheroskleroserisiko wie Typ 2 Diabetiker! Das weiß man noch nicht lange, bisher waren die fetten Typ 2 Diabetiker die typischen Risikopatienten.

$$\text{LDL-C} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL-C} - \frac{1}{5} \text{ Triglyzeride}$$

Die **Reduktion ALLER Risikofaktoren** führt zur Verminderung der Ereignisse. Nur einen zu reduzieren bringt fast nichts!

### 3.6.1. Was ist Prävention

- Prävention ist die Summe aller Maßnahmen typischen Risikofaktoren und die mit ihnen assoziierten im Grund vermeidbaren Erkrankungen an ihrem Auftreten zu hindern oder deren Schwere zu vermindern
- **3 Arten**
  - Primärprävention
  - Sekundärprävention
  - Tertiäre Prävention
- **Ziele** in der kardiovaskulären (CV) Prävention
  - Schaffen psychosozialer Rahmenbedingungen für ein gesundheitsbewusstes Leben
  - Gesunde Ernährung und (Wieder-)Entdecken der körperlichen Bewegung
  - Reduktion des Fast Food aller Art (Er mag den KFC nicht). Gefährlich ist das „nebenbei essen“.
  - Die zunehmende Gewichtsentwicklung (Übergewicht, Adipositas) muss gestoppt werden
  - Rauchen muss auf allen Ebenen verhindert werden
    - \* Endotheliale Dysfunktion - die Erschlaffung der kleinen Gefäße wird gestört
    - \* Inflammation - Entzündungsreaktionen erhöht
    - \* Thrombose
    - \* Erhöhte Biomarker wie oxidiertes LDL, CRP, Homocystein, Fibrinogen
    - \* 3 Zigaretten produzieren mehr Feinstaub als 1/2 Stunde Dieselmotor

#### Riskcharts

- Erfassen die Kategorie eines Risikos mittels übersichtlicher Charts, die die wichtigsten, aber nicht alle Risikofaktoren berücksichtigen
- Aber Vorsicht: das individuelle Risiko eines Menschen ist mittels anderer Faktoren zusätzlich besser beschreibbar
- Body Mass Index (BMI), Bauchumfang (wurden bei Risikoformeln nicht berücksichtigt, weil früher wenige Menschen übergewichtig oder adipös waren und dies nicht in die Berechnung des Risikos hineinwirkte)
- spezielle Risikofaktoren wie Familienanamnese und vieles mehr.

#### SCORE Risk Charts

(<http://www.escardio.org/initiatives/prevention/SCORE+Risk+Charts.htm>)

- Erfassen das Risiko von Patienten in der Primärprävention auf Grund von
  - Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, Gesamt-Cholesterin, Blutdruck
  - Altersdiabetes gilt als Atherosklerose-Äquivalent
- Tabellen für **Hochrisikoländer** (Ö, D) und **Niedrig-Risikoländer** (Mittelmeerländer, besonders Kreta)

Behandlungsvertrag ≠ Sozialversicherungsvertrag
---

### 3.6.2. Welche Patienten LDL-C < 70

#### Beispiele

- Patient mit 300 Cholesterin, TG 150, HDL-C 50: LDL-C =

Bei 40% LDL-Senkung (132) erreiche ich nur großzügige Therapieziele in der Primärprävention. Benötigt werden 55 bzw 60% Senkung.

- Cholesterin 240, TG 150, HDL-C 40: LDL-C 170

Bei 40% Senkung (102) erreiche ich das Therapieziel noch immer nicht.

7 von 10 Patienten sind nicht < 100 LDL-C!

80 mg Atorvastatin wirkt gleich wie 10mg Atorvastatin + Ezetimibe 10 mg in Kombination. Ob es auch gleichwertig ist, wird erst in Studien gezeigt.

## 3.7. Adipositas beim Erwachsenen

Wir nehmen 300-500 g/Jahr zu.

### 3.7.1. Gynoider Adipositas: Birne

- hyperplastische Fettzellen
- gluteofemoral
- Hüften
- periphere Fettverteilung, subkutan
- Kinetik gering, wenig Glukokortikoidrezeptoren
- Lipoproteinlipaseaktivität in fertiler Zeit höher, man nimmt schneller zu aber auch schneller ab als nach der Menopause
- Risiko für degenerative Gelenkserkrankungen, Gallensteine, Malignome und Depressionen erhöht
- KEIN erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom oder kardiovaskuläre Erkrankungen

### 3.7.2. Androide Adipositas: Apfel

- hypertrophe Fettzellen
- abdominell, zentral
- hohe Kinetik, viele Glukokortikoidrezeptoren
- hohe Lipoproteinlipaseaktivität – schnell mobilisierbar
- verstärkter Fettfluss fördert Diabetes mellitus, Blutfettwerte, Bluthochdruck
- Herzinfarkt, Schlaganfall, Artherosklerose

### 3.7.3. Komplikationen

- **Fettleber** nimmt LDL nicht mehr gut auf – fördert die Bildung von Hyperlipidämien
- Insulinresistente Menschen haben doppelt so viel Fett in Muskeln – der nimmt den Zucker nicht mehr, weil er schon genug Energie am Fett hat
- zwischen 24 und 30 BMI verdoppelt sich die Hypertoniewahrscheinlichkeit

- Addition von Risikofaktoren – potenzieren sich
- Cholesterin von 185 auf 335 vervierfacht das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen
- kommt ein Diabetes dazu, steigt das Risiko 24fach
- Rauchen bewirkt noch einmal einen starken Anstieg und so weiter
- Blutdruck ist in jedem Alter wichtig.
- Menschen mit Bauch haben einen höheren **Katecholaminspiegel** als gleich schwere ohne Bauch: Hoher Blutdruck, hoher Puls
- Auch das RAAS hat bei fetten Menschen höhere Spiegel → Hypertonus. RAAS ist bei verschiedenen Völkern unterschiedlich ausgeprägt.
- Congestive Heart Failure (CHF)

#### 3.7.4. Essen

- Bewegung ca. 15-17 kmg Gehen/Tag
- Karge Ernährung, Fastenzustände
- Früher waren Menschen fast täglich dem Hunger ausgesetzt
- Natürliche Fastenzeiten
- Starkbier für Fastenzeiten konzipiert
- Feiern
- Fast Food: Würstelstände, Kalorienoutlets
- Problematik: Stress-Faktoren, Dichte unseres Lebens nicht stand halten, Essen wird zur „subcorticaler Kalorienaufnahme“; daher zuerst beruhigen, dann essen

#### 3.7.5. Medikamente

- **Orlistat** (*Xenical<sup>R</sup>*): Resorptionshemmer, wird fettreich gegessen: Flatus mit Stuhlabgang
- **Sibutramin** (*Reduktal<sup>R</sup>*) (SNRI): Gegen hingreifen, als unterstützende Maßnahme
- **Rimonabant** (*Acomlia<sup>R</sup>*)

### 3.8. Zellorganellen aus der Sicht des Internisten

Das Beispiel der Adrenomyeloneuropathie.

#### 3.8.1. Abbaustörung von überlangkettingen Fettsäuren

- Nicht nur im Mitochondrium abgebaut
- Peroxisomen katabolisieren Fettsäuren zu Acetyl-CoA und kurzem Acyl-CoA oder Acylcarnitin-Endprodukten
- Normalerweise wird die FS mittels einer Synthase zu FS-Acyl-CoA
- Lange FS sind gesättigte, über 20-C-Atome lang

### Krankheiten

- Adrenoleukodystrophie: Nebennierenstörungen, Störungen im Myelin, hohe VLCFA Spiegel in Geweben
- Adrenomyeloneuropathie (AMN)

Film: Lorenzo-ÖL.

### 3.8.2. Adrenoleukodystrophie

- cerebrale Probleme entwickeln sich schnell
- Rückenmarkprobleme eher langsam
- „nur“ 10% entwickeln eine Nebenniereninsuffizienz
- kognitive Störungen 40%
- 30% Entwickeln keine Erkrankung
- Nervenleitungsgeschwindigkeit vermindert
- Nerven und Nebennieren sind zentrale Punkte
- oft als „atypische MS“ falsch diagnostiziert
- auch Anfälle (mit Epilepsie zu verwechseln), Schizophrenie, Depressionen, Psychosen, Alzheimer, Hirntumore

### Pathogenese der Nebenniereninsuffizienz

- Akkumulation abnormer Cholesterinester zerstört Nebennierenzellen
- sonst fast keine Information in der Nebenniere
- Steroidbiosynthese durch abnorme Fettsäurezusammensetzung der Cholesterinester behindert
- Befall sehr variabel
- periphere Monozyten mehr VLCFA bei Adrenoleukodystrophie (kindlich) mehr als bei Adrenomyeloneuropathie

### Pathogenese der NS-systemläsionen

- unbekannt

### Therapie

- Diät: Meiden von Erdnüssen (VLCFA)
- ungesättigte Fettsäuren vermindern die Synthese von VLCFA
- Fettarme Kost
- **Lorenzo Öl** normalisiert die VLCFA-Spiegel im Blut innerhalb von einem Monat – GTO:GTE = 4:1
- CAVE: Thrombopenie, Riesenthrombozyten mit Fehlfunktion
- bei Thrombopenie: nur GTO
- eventuell Knochenmarkstransplantation

**Zusammenfassung**

- Kleine genetisch bedingte Ursachen können oft große Wirkung haben und verschiedenste Organsysteme betreffen
- Immer auch an seltene genetische Ursachen denken
- Paradoxerweise hat gerade bei den Raritäten der HAUSARZT die beste Chance zur Verdachtsdiagnose

Patienten mit hohem Risiko: LDL-C-Zielwert < 100 mg/dl	Patienten mit sehr hohem Risiko: LDL-C-Zielwert < 70 mg/dl
KHK Extrakoronare Atherosklerose Typ 2 Diabetes Nephropathie Hochrisiko in Risk Chart/im Risikorechner	Akutes Koronarsyndrom KHK + Typ 2 Diabetes KHK + Met. Syndrom Erkrankungsprogression /Rezidiv

MEDIKAMENT	WIRKWEISE	EINSATZGEBIET
Statin	LDL-C Senkung	Cholesterinprobleme
Fibrat	TG-SENkung, HDL-C-Hebung	Komb. Hyperlipidämien ohne LDL-Problem (< 140)
Omega 3	antiarrhythmisch, antiatherogene Wirkungen	3 Jahre Post MI (beste Wirkung erstes Jahr)
Nikotinsäure	TG-Senkung, stärkste HDL-C-Hebung	Kombination mit Statin bei KHK und HDL/TG Problem
Ezetimib(e)	LDL-C-Senkung, wenig TG senkend	Kombination mit Statin bei KHK ev. Monotherapie

Tabelle 3.1.: Lipidsenkertherapie, H. Toplak 2005



# 4. Endokrinologie und Nuklearmedizin

## Inhalt

---

<b>4.1. Hypophyse / Hypothalamus</b> . . . . .	<b>58</b>
4.1.1. Tumoren . . . . .	58
4.1.2. Therapie . . . . .	58
<b>4.2. Molekulare Genetik</b> . . . . .	<b>59</b>
4.2.1. Erbgänge . . . . .	59
4.2.2. Endokrine Erkrankung und Genetik - Beispiele . . . . .	60
4.2.3. Vorgehen . . . . .	61
<b>4.3. Nebenniere</b> . . . . .	<b>62</b>
4.3.1. Cushing Syndrom . . . . .	62
4.3.2. Nebennierenrindeninsuffizienz . . . . .	63
4.3.3. Nebennieren - Inzidentalom . . . . .	65
<b>4.4. Nebenniere SE</b> . . . . .	<b>65</b>
4.4.1. Cushing . . . . .	65
4.4.2. Pseudo - Cushing Syndrom . . . . .	65
4.4.3. Fall . . . . .	66
<b>4.5. Hypogonadismus</b> . . . . .	<b>66</b>
4.5.1. PADAM . . . . .	67
4.5.2. Echter Hypogonadismus . . . . .	67
<b>4.6. Neuroendokrine Neoplasien des GI-Traktes</b> . . . . .	<b>69</b>
4.6.1. Einleitung . . . . .	69
4.6.2. Neuroendokrine Neoplasien . . . . .	69
4.6.3. Karzinoid . . . . .	70
<b>4.7. Nuklearmedizin, PET</b> . . . . .	<b>72</b>
4.7.1. Bildgebung . . . . .	72
4.7.2. Lungenrundherd . . . . .	73
4.7.3. Positronen Emissions Tomographie . . . . .	75
<b>4.8. Schilddrüsenkarzinom (SE)</b> . . . . .	<b>75</b>
4.8.1. Regelkreise . . . . .	75
<b>4.9. Hypophyse/Hypotahlamus SE</b> . . . . .	<b>76</b>
4.9.1. Tumore . . . . .	76
4.9.2. Symptomatik bei Akromegalie . . . . .	76
4.9.3. Ursachen . . . . .	77
4.9.4. Therapie . . . . .	77
<b>4.10. Sekundäre Hypertonie</b> . . . . .	<b>78</b>
4.10.1. Häufigste Ursachen für sekundäre Hypertonie . . . . .	78
4.10.2. Hyperaldosterinismus . . . . .	79
4.10.3. Pheochromozytom . . . . .	82

---

## 4.1. Hypophyse / Hypothalamus

### 4.1.1. Tumoren

- Symptomlose Inzidentalome < 10 mm in Studien bei 10% der Menschen
- Verteilung: Zysten zu 60%, Adenome zu 30%
- Mikroadenome unter 1 cm, darüber Makroadenome
- weiters gibt es Hyperplasien, Infarkte oder Blutungen
- DD-Empty Sella, Metastasen, Granulome, Sheehan-Syndrom, Unfälle, AI-Hypophysitis

#### Klinische Symptome, Anamnese

**Hypophysenvorderlappen:** *LH, FSH, ACTH, Prolactin, TSH*

- basaler Hormonstatus (morgens)
- Stimulation und Suppressionstest
  - Insulinhypoglykämietest
  - spezifisch mit TRH, LHRH, GHRH, CRF-Test
  - Glucosesuppression, Argininsuppression

**Hypophysenhinterlappen:** *Oxytocin, ADH*

- Durstversuch (Harn/Serumosmolarität, ADH) - ist das ADH erniedrigt, wird der Harn nicht mehr konzentriert
- augenärztliche Untersuchung wegen eventuellem Druck auf das Chiasma opticum

#### Diagnostik

- Magnetresonanz = Untersuchung erster Wahl, Schichtdicke um 2 mm
- T1 / T2 / KM - Unterschiede bei Adenomen und Zysten
- CT bei Fragestellung *Verkalkung* indiziert (DD Craniopharyngiom, Meningiom)

### 4.1.2. Therapie

häufig von Größe und der endokrinen Aktivität der Läsion abhängig

Bei einem hormonesezernierenden Adenom können Krankheitsbilder auftreten.

#### Akromegalie

1. **primär:** Operation Mikroadenom 80%, Makroadenom 50% der Patienten geheilt CAVE: Hypophyseninsuffizienz, Fisteln, A. carotis Verletzung postoperativ HGH, IGF-I normal in 10% Rezidive, jährliche Kontrollen nötig
2. **Gamma - Knife:** stereotaktische Bestrahlung bis 80% Ansprechen
3. **Dopaminagonisten** (Cabergolin p. o. 2 Mal pro Woche): wenig Nebenwirkungen, dafür nur 50% Ansprechen
4. **Somatostatin-Analoga** (Octreotid 1 Mal pro Woche i. m.): bremst auch Adenomwachstum, 60% Ansprechen
5. **HGH-Rezeptorantagonisten** (Somavert 1 Mal täglich s. c.): sehr teuer, gutes Ansprechen Adenom wächst aber weiter und die Wachstumshormone sind nicht weg, sie werden nur vom Rezeptor verdrängt

**Prolaktinom**

1. **primär:** medikamentös mit Dopaminagonisten p. o. 1 - 2 Mal pro Woche (Cabergolin oder Quinagolid)
2. **Operation:** bei größeren Adenomen die eventuell auf das Chiasma opticum drücken

**Morbus Cushing**

1. **primär:** Operation  
meist Mikroadenom, sehr klein, schwer zu finden, oft noch eine Operation notwendig
2. **Gamma - Knife**
3. **Adrenalektomie** in verzweifelten Fällen, danach Vollsubstitution

Nach OP plötzlich Dysäquilibrium-Syndrom wegen plötzlichem Cortisol-Abfall.

**Hypophyseninsuffizienz**

- *LH-FSH:* Hypogonadismus
- *TSH:* Hypothyreose
- *ACTH:* Morbus Addison
- *Prolactin:* ? (Libido, Potenz)

Substitution als Therapie:

- **Gonaden:** bei Frauen Östrogen und Gestagen → Kontrolle von Östradiol, bei Männern Kontrolle von Testosteron
- **Schilddrüse:** Thyroxin → Kontrolle von T4
- **Glucocorticoide:** lebenswichtig! p. o. Tagesdosis ca. 1:0,5 verteilt, Anpassung bei Stress Hydrocortison 1 /  $\frac{1}{2}$  / 0 ev. Mineralocorticoid: Fludrocortison 1 /  $\frac{1}{2}$  / 0 → Kontrolle von Cortisol und ACTH Notfall: Solu-Dacortin 250 mg i. v., ev. auch Thyroxin Notfallpass!!
- **Wachstumshormon:** Somatotropin → Kontrolle von IGF I
- **ADH:** Desmopressin nasal oder p. o. → Kontrolle Harnmenge, Harn/Serumosmolarität

**4.2. Molekulare Genetik****4.2.1. Erbgänge****Autosomal-dominanter Erbgang**

Normale Phänotypen – Blutgruppen A, B (nicht 0!), seitliches Aufrollen der Zunge Krankheiten - z. B. Morbus Osler (intestinale Blutungen mit Anämie), Osteogenesis imperfecta (Glasknochenkrankheit), Chorea Huntington

Tritt geschlechtsunabhängig in jeder Generation auf. Eine Doppelanlage kann verstärkend wirken, nicht jedes Kind muss betroffen sein - die Krankheit tritt nicht bei jedem Kind auf, wird aber durch jede Generation hindurch weitergegeben.

### **Autosomal-rezessiver Erbgang**

Eine Ausprägung findet man nur bei Homozygoten. Nicht alle Kinder sind Merkmalsträger (Weit-ergäber).

Beispiele: Sichelzellanämie, Blutgruppe 0, Händefalten (welcher Daumen ist oben) Krankheiten - Cystische fibrose, Phenylketonurie, Mukopolysaccharidose u.s.w. Adrenogenitales Syndrom, Alkap-tonurie → Ochronose, dunkler Harn (Aminosäureabbaustörung)

### **X-gekoppelter Erbgang**

Ans X Chromosom gebunden.

Beispiel: Bluterkrankheit - Frauen sind meist nicht betroffen, weil sie noch ein gesundes 2. X-Chromosom haben - sie müssten ein krankes vom Vater kriegen und die Mutter müsste Merkmal-strägerin sein und der Tochter das kranke X vererben (meist nur bei Inzucht - beim Hochadel) Nor-male Phänotypen - XD-Blutgruppen, XR (Farbsehen, Gerinnungsfaktoren VIII und IX), Rot-Grün Blindheit usw.

### **Mitochondrialer Erbgang**

Wird immer von der Mutter weitergegeben, beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Beispiel - Myo/Neuropathien

### **Y-gekoppelter Erbgang (holandrisch)**

Nur bei Männern ausgeprägt, alle Söhne sind betroffen. z. B. starker Haarwuchs im äußeren Gehörgang

### **Numerische Aberation**

Klinefelter Syndrom XXY u. s. w.

SINGLE GEN DISEASE	MULTIGENETISCHE ERKRANKUNG
Schwere Erkrankungen	Mild
Klarer Erbgang	Komplex
Einzelne Gene	Mehrere Gene betroffen
Frühe Manifestation	Umweltfaktoren bestimmen mit
Hohes Wiederholungsrisiko	Entwicklungsabhängig, Schwellenwerteffekt
Häufigkeit < 1%	Häufigkeit weit darüber bis zu 50%
	Hypertonus, Diabetes mellitus

### **Multigenetische Erkrankungen**

- allgemeine Inzidenz in der Bevölkerung
- Schweregrad bei Indexpatienten
- Zahl der betroffenen Angehörigen, Geschlecht, Verwandtschaftsgrad spielt eine Rolle

#### **4.2.2. Endokrine Erkrankung und Genetik - Beispiele**

- medulläres Schilddrüsenkarzinom
- MEN - Syndrome
- Adrenogenitales Syndrom

- Klinefelter
- Lipidstoffwechselstörungen

### **Osteoporose**

- systemische Knochenerkrankung
- Verminderung von Struktur und Masse
- Risiko für Frakturen steigt an
- alle 30 Sekunden passiert innerhalb der EU eine Fraktur
- 30 - 50% aller Frauen sind betroffen
- 15 - 30% der Männer
- Früherkennung ist wichtig!
- viele Gene von verschiedenen Chromosomen haben damit zu tun

### **Primäre akute Laktoseintoleranz**

- fehlende Spaltung von Laktose durch fehlendes Enzym Laktase
- autosomal rezessiv
- Häufigkeit 25% - im Norden sehr wenigen (Schweden 2 - 3%) im Süden sehr viele (Griechenland 60%, Afrika nahezu 100%)
- Betroffene bekommen Knochenprobleme wegen des Kalziummangels

### **4.2.3. Vorgehen**

Wie geht man nun vor? Identifizierung funktioneller DNA-Polymorphismen → Screening-Verfahren  
→ Risikoabschätzung

Danach muss man sich gewisse Fragen stellen?

- Wäre das Wissen um diese Erbkrankheit belastend?
- Würde man dem Patienten eine Lebenshilfestellung anbieten können?
- Gibt es eine Entscheidungshilfe in Risikosituationen?
- Gibt es eine medikamentöse Therapie?
- Wäre eine Prophylaxe möglich?

„Recht auf Nichtwissen“ - z. B. Die Selbstmordrate bei Chorea Huntington Patienten ist extrem hoch. Sollte man einem 15jährigen sagen, dass er mit 30 sterben wird oder sollte man ihm noch ein paar schöne unbekümmerte Jahre lassen?

Arbeitsmedizinische Untersuchungen - z. B. Rot-Grün Blindheit bei Busfahrern? Ist es moralisch richtig einem Menschen etliche Berufschancen zu verbauen, mittels einer Untersuchung gegen seinen Willen? Ist es andererseits richtig einen Menschen mit Schulkindern herumfahren zu lassen, der die Ampelfarben nicht unterscheiden kann?

„High-tech-Reparaturmedizin“ - würde eine Reparatur der fehlerhaften DNA alle Probleme lösen z. B. bei Cystischer fibrose?

„Genetisierung“ eines Menschenbildes - z. B. Verhaltensgenetik

Individualisierung der Verantwortung - z. B. wer Krebs bekommt hätte sich früher untersuchen lassen können und muss seine Krebsbehandlung jetzt selbst bezahlen?

Präventiver Zugang - z. B. Screening Programme

## 4.3. Nebenniere

= *Adrenal glands*

**Cholesterol** ist der Ausgangspunkt für **Mineralocorticoide**, **Glucocorticoide** und **Sexualhormone**.

### 4.3.1. Cushing Syndrom

- Hypercortisolismus
- 2 - 40 Fälle/Mill/Jahr
- 2% schlecht eingestellter Diabetiker

#### Ätiologie

- Morbus Cushing (zentral) 65%
- Nebennierenadenom 15%
- Ektope ACTH - Produktion 12%
- Nebennierenkarzinom 6%
- noduläre Hyperplasie 2%
- exogen iatrogenes Cushing Syndrom - sehr selten

#### Klinik

- Fettumverteilung
- Gewichtszunahme
- Stammfettsucht
- Vollmondgesicht
- Stiernacken
- Adynamie, Muskelschwund
- Muskelschmerzen
- Striae rubrae
- Akne, Furunkel
- Hirsutismus, Virilisierung
- Osteoporose
- Ammenorrhoe
- Depressionen

#### Diagnose

- Feststellung eines Hypercortisolismus mittels Tagesprofil
  - mittels Harnsammlung über 24 Stunden - freies Cortisol
  - Speichel - freies Cortisol = neu, schon standardisiert
  - Cito Cortisol (50 - 250 ng/ml)
- Dexamethason Hemmttest mit 24 mg über 3 Tage verteilt

- wirkt auf Hypothalamus und Hypophyse hemmend
- Nebenniere sollte dann wegen dem fehlenden Regelkreis auch die Produktion herabsetzen, tut sie das nicht, liegt ein Problem vor
- ACTH - Bestimmung (7 - 50 pg/ml)
  - zentrale Produktion, Hypophysenvorderlappenadenom
  - ektope Produktion von kleinzelligem Bronchialkarzinom, Carcinome oder ähnliches
- CRF - Test (aus Hypothalamus): Unterscheidung, um welche Art von Hypercortisolismus es sich handelt
- Sinus Petrosus Venensampling
- ACTH zentral:peripher >3 = zentraler Cushing
- Lokalisationsdiagnostik
  - MR der Sella
  - CT Nebenniere, Thorax
  - Octreotid Szintigraphie
  - PET (18FDG, 18F-Dopa)
  - Sinus Petrosus Venensampling

### Therapie

- Zentral
  - Transsphenoidale (transfrontale) Hypophysenadenomentfernung
  - Gamma-Knife Therapie
- Adrenal: Adrenalektomie
- Ektop: spezifische Tumorthherapie
- Adrenostatisch
  - Ketoconazol (Nizoral)
  - Mitotane (Lysodren)
  - Sandostatin

### 4.3.2. Nebennierenrindeninsuffizienz

#### Ätiologie

- Primäre Form
  - immunologisch, Morbus Addison 75%
  - Infektion (Tb, Mycoen, AIDS) 20%
  - Metastasen 1 - 5%
  - Ischämien, Hämorrhagien (WF-Syndrom) selten
- Sekundär → Mineralocorticoidproduktion funktioniert!!
  - Hypophysenvorderlappeninsuffizienz
  - Kortikosteroidbehandlung

### **Immunologische Ursachen**

- 50% isoliert (70% Männer)
- 50% polyglanduläre Autoimmunendokrinopathie (70% Frauen)

### **Klinik**

- Adynamie, Muskelschwäche, Müdigkeit
- Pigmentierung (bei primärer) - weil das ACTH auch hoch ist
- Gewichtsverlust, Dehydrierung
- Hypotonie
- Salzhunger
- Pseudoperitonitis
- Addison - Krise: Exsikkose, Schock (hypotone Dehydration), Pseudoperitonitis, Durchfälle, Erbrechen, Koma

Meist bleibt noch eine Restproduktion, weshalb kein Vollbild auftritt. In Ruhe geht es den meisten Patienten einigermaßen gut, aber mit Belastung kommen sie nicht mehr zurecht.

### **Diagnose**

- Cortisolbestimmung
- ACTH Bestimmung
- ACTH Kurztest (kein Cortisol Anstieg bei Reiz)
- Autoantikörper (17-Hydroxylase, 21-Hydroxylase)
- Plasma-Renin Aktivität
- Hyponatriämie (80%)
- Hyperkaliämie (60%)
- Hypoglykämieeigung
- Bildgebung

### **Therapie**

- Hydrocortison (12 mg/m<sup>2</sup>)
- Fludrocortison - spezifisches Mineralocorticoid, bei primären
- Ev. DHEA
- bei Addison-Krise:
  - Hydrocortison
  - NaCl + Glukose Infusion
  - Notfallausweis!

### 4.3.3. Nebennieren - Inzidentalom

- 2 - 10% aller Personen
- NNR Adenom 80%
  - hormonell aktiv: Cushing, Conn, Androgene
  - hormonell inaktiv
- Nebennierenkarzinom: meist > 6 cm, unregelmäßig begrenzt, KM aufnehmend
- Metastasen anderer Karzinome usw.

#### Diagnose

- Dexamethason Kurztest
- Plasma Renin Aktivität, Aldosteron
- Testosteron, DHEAS, Östrogen
- Metanephrine im Plasma / Harn
- Histologie bei Tumoren > 5 cm
- Verlaufskontrolle

## 4.4. Nebenniere SE

### 4.4.1. Cushing

- Cushing mit fulminantem Verlauf spricht für einen Tumor
- Unterscheidung: bei Zentralem funktioniert Hypothalamus (CRF) - Hypophysen Achse noch bis zu einem gewissen Grad
- 1,8FDG-PET: Darstellung von Regionen mit erhöhtem Zellumsatz (Neoplasien, das Herz sticht hervor)
- Zentral: von Hypophyse aus, hohe ACTH Werte (normal 7 - 50 ng/ml)
- Nelson-Tumor nach Adrenalektomie durch unkontrollierten ACTH-Anstieg → in Hypophyse, durch Gamma-Knife therapierbar

### 4.4.2. Pseudo - Cushing Syndrom

- gesteigerte CRH-Aktivität
- Cortisol erhöht
- keine klinischen Zeichen
- bei Adipositas, Stress, Schlaf-Apnoe, Alkoholiker, psychiatrische Erkrankungen
- normale Suppression mit Dexamethason-Hemmtest
- Catecholamine werden in Paraganglien ebenfalls gebildet - daher ist nach einer Adrenalektomie keine Substitution erforderlich

### 4.4.3. Fall

- 68a, Frau
- Kommt wegen V.a. Cushing
- **Vorgehen**
  - **Cortisolbestimmung** (Tagesprofil): 360 (08:00), 280 (11:00), 250 (14:00); durchaus normale Werte für Personen im Stress. Normal 50 - 250 ng/dl.
  - **Dexamethason Hemmttest**: Führt bei intakten Regelkreis; Gabe von 1mg Dexamethason um Mitternacht vermindert den Morgenwert auf < 50 ng/dl (Cortisol).
  - **ACTH Bestimmung**: 57 pg/ml (Normal 10 - 50 pg/ml)
  - **Bildgebung**: CT Abdomen, die Nebenniere ist ein  $\Lambda$ -förmiges Organ. **Inzidentalom**
- V.a. *ACTH abhängiges Cushing-Syndrom*
- 2 Tests
  - **CRF Test**: von 200 auf 400
  - Hochdosis Dexamethason Hemmttest (24 mg über 3 Tage): keine Hemmung gezeigt (Erwartung wenn zentral)
- MR der Selle durchgeführt (da CRF positiv): **Mikroadenom** (4 mm)
- Transphenoidale Operation (2x), noch immer einen massiven Hypercortisolismus
- Vermutung: **Paraneoplastisch** (ektope ACTH Produktion)
  - Häufigste Quelle: *Kleinzelliges Bronchuscarzinom*: CT Thorax: 2,8 x 3,2 zentralnekrotische Läsion.
  - $^{18}\text{F}$ FDG-PET Untersuchung: Linker Oberlappen
  - Histologie: Pneumonie, kein Hinweis auf malignen Prozeß
  - PET nach 1 Woche wieder oB
- **Sinus Petrosus Venensampling**: Zentraler ACTH-Wert 3400, Periphere Wert 140; Gradient von 20 (Normal 2-3). Beweis: ACTH kommt aus der Hypophyse.
- Medikamentöse Therapie
  - Ketoconazol
  - Adrenalektomie
- Substituion: Cortisol (Mineral- und Glucocorticoide)
- In der Nachkontrolle fand sich in der Sella eine Raumforderung (Nelson Tumor)

## 4.5. Hypogonadismus

Hypogonadismus des Mannes:

- **altersunabhängige Gonadenfunktionsstörung**
- **PADAM**: partielle Androgendefizitsyndrom beim alternden Mann

### 4.5.1. PADAM

- gradueller Abfall der Androgenspiegel im Alter
- multifaktorielle Genese
  - Störung der Mikrozirkulation der Hoden
  - Anstieg des sexualhormon-bindenden Globulins
  - Absinken der Gonadenfunktion
  - Lebensumstände wie chronischer Alkoholkonsum, Diabetes mellitus etc.

#### Klinik

- Abnahme der Leistungsfähigkeit
- Libidoverlust und Potenzstörungen
- Muskelmasse und Körperbehaarung nimmt ab
- viszeraler Fettanteil steigt
- Osteoporose
- Depressionen, Aggressivität

#### Diagnose

- Klinik
- freies Testosteron an 2 Tagen
- LH und FSH
- PSA - prostataspezifisches Antigen
- Osteoporoseabklärung

#### Therapie

- Testosterongabe
- Vorsicht bei Prostatakarzinom, Mammakarzinom, Schlafapnoe
- Überprüfung des Therapieerfolges als Indikation für Langzeittherapie - wenn es nichts hilft, aufhören

### 4.5.2. Echter Hypogonadismus

	Testosteron	LH / FSH
Primär	Niedrig	Hoch
Sekundär	Niedrig	Niedrig

#### Primäre Ursachen

- **Angeboren:** Klinefelter Syndrom, Kryptorchismus, Varikozele, Androgen-Synthesestörungen, Rezeptordefekte...
- **Erworben:** Mumpsorchitis, Bestrahlung, Chemotherapie, Medikamente, Trauma, Hodentorsion, Tumoren, Systemerkrankungen wie Leberzirrhose, Niereninsuffizienz oder HIV

### Sekundäre Ursachen

- **Angeboren:** IHH: idiopathische hypogonadotroper Hypogonadismus, Kallmann-Syndrom, Prader-Willi Syndrom
- **Erworben:** Hypophysentumore, Sarkoidose, Hämochromatose, Hyperprolaktinämie, Trauma, Durchblutungsstörungen, Insult, Systemerkrankung

### Status bei Verdacht auf Androgenmangel

- Menge und Verteilung der Körperbehaarung
- Gynäkomastie
- Hodengröße (normal wäre 4 bis 7 cm)
- Konsistenz der Hoden: klein und weich - postpubertal, klein und hart - Klinefelter Syndrom
- Penislänge
- eunuchoiden Proportionen: Rumpf kürzer als Beine, Armspannweite mehr als 2 cm größer als Körpergröße
- Klinik ist abhängig von der Manifestation

	PRÄPUBERTÄR	POSTPUBERTÄR
Knochen	Hochwuchs, Osteoporose	Osteoporose
Kehlkopf	Kein Stimmbruch Stimme	normal
Behaarung	Feminin, kein Bartwuchs	Nachlassend
Haut	Trocken, keine Akne	Atrophie, blass
Blutbild	Anämie	Anämie
Muskulatur	Unterentwickelt	Nachlassend
Fettverteilung	Weiblich	Weiblich
Spermatogenese	Fehlt	Sistiert
Ejakulation	Aspermie	Volumen gering
Libido	Fehlt	Nachlassend
Potenz	Fehlt	Nachlassend
Penis	Infantil	Normal
Skrotum	Wenig Pigment	Normal
Prostata	Klein	Atrophie

### Klinefelter - Syndrom

- zusätzliche X-Chromosomen
- je mehr, desto niedriger der IQ
- Prävalenz 1 von 600 - 1000 Geburten
- Ursache: non-disjunction X der Männer
- Klinik: Gynäkomastie, mangelnde männliche Sexualentwicklung, Infertilität, Osteoporose, Hochwuchs, Hoden klein und fest, Intelligenz oft vermindert

### Kallmann - Syndrom

- unter anderem *KEINEN* Geruchssinn!
- sie können nur *Ammoniak* wahrnehmen!
- mit anderen Krankheiten (Gaumenspalten etc.) assoziiert
- Hypogonadismus ist meist deren kleineres Problem

### Diagnose

- Klinik
- Testosteron, LH, FSH
- GnRH Stimulationstest

### Therapie: Androgensubstitution

- HWZ von Testosteron 13 Minuten - daher blöd
- *transdermal*: Pflaster, auf Oberschenkel kleben Gel, 1 Mal täglich 50 mg, Übertragung auf Partnerin bis 6 Stunden nach Auftragen, am besten auf den Rücken
- *subkutan*: Implantate, schwer steuerbar, in Österreich nicht zugelassen
- *oral*: vollständig metabolisiert in Leber, lebertoxisch außer Testosteron - Undeconat, Andriol-Testoapo 2 Mal täglich
- *intramuskulär*: lange Zeit Goldstandard, 1000 mg alle 10 - 12 Wochen, Nebido 4 ml anfangs kürzere Intervalle, nach der Klinik anpassen
- *Kontraindikationen*: absolut: Prostatakarzinom, Mammakarzinom relativ: Schlaf-Apnoe Syndrom
- *Nebenwirkungen*: Akne, Änderungen des Sexualverhaltens, Gewichtszunahme (Wasserretention), HDL-Abfall und LDL-Anstieg, Hemmung der Spermatogenese (Patienten bleiben infertil), Hämatokritanstieg
- *Therapiekontrollen*:
  - Pubertät alle 3 Monate
  - Erwachsene alle 6 - 12 Monate
  - Klinik, Testosteron, LH, BB, PSA, Knochendichte, Fettstoffwechsel

## 4.6. Neuroendokrine Neoplasien des GI-Traktes

### 4.6.1. Einleitung

- Definition
- Hormone
- Karzinoid: Symptome, Diagnose, Therapie, Fallbeispiel

### 4.6.2. Neuroendokrine Neoplasien

- Stammzellen sind die **enterochromaffinen Zellen** des GITs und des Pankreas
- geringe Proliferation aber hohe Sekretion (Sie sind langsam wachsend = *Semimaligne Tumoren*, trotzdem hohe Aktivität möglich) **Prüfung**
- bis zu 30 verschiedene Hormone sezerniert

LOKALISATION	INKRET	INZIDENZ
<b>Karzinoid</b>	Serotonin, Histamin, Prostaglandine	1:100.000 (Inzidenz)
Gastrinom	Gastrin	1:1 Mio.
Glucagunom	Glucagon	1:10 Mio.
Insulinom	Insulin	2:1 Mio.
VIPom	VIP	1:10 Mio.

### 4.6.3. Karzinoid

- **Karzinoid** = das Wichtigste!
- *Altersgipfel* 40. bis 70. Lebensjahr
- **Beschwerden:** *Flush* 94%, *Diarrhoe* 78%, *Bauchschmerzen* 50% (als Einziges nicht durch die Hormone, sondern durch die Metastasen, v.a. Leber, verursacht), *Endokardfibrose* (bei 40% im Spätstadium, Einlagerung in die Mitralklappe durch Serotonin mediiert), *Teleangiektasien* (ähnlich *Spider naevi*), *Dyspnoe* (= nach Häufigkeit gereiht)
- nur 5% der Patienten, je nach Lokalisation, Größe des Tumors, Hormonproduktion
- GI Karzinoide bleiben meist *symptomlos* bis zur Entwicklung von Lebermetastasen
- Hormone extra-abdominal gelegener Karzinoide (Lunge) werden von der Leberclearance NICHT erfasst, daher treten die Symptome *früher* auf

#### Malignität

- **Appendix und colorektale Karzinoide**  
meist klein, oft *asymptomatisch*, selten Metastasierung
- **Dünndarm und Lungenkarzinoide**  
starkes Wachstum, *hormonaktiv*, häufig Metastasen in Leber und Lymphknoten
- Metastasierung abhängig von der Größe: < 1cm: 2%, > 2cm: 100%
- *multipler* Primärbefall in 40%
- Mittlere Überlebensrate beträgt *30 Monate* nach erster Flush-Symptomatik
- 5-Jahres-Überlebensrate bei
  - Lokalbefall 95%
  - Lymphknoten 65%
  - Lebermetastasen 18%
- Lebenserwartung verhält sich invers proportional zur 5-HIES (**H**ydroxy-**I**ndol-**E**ssigsäure) = Abbauprodukt von Serotonin

#### Lokalisation

- **Appendix 44%**
- **Rektum 15%**
- **Ileum 11%**
- **Lunge 10%**
- Dünndarm, Colon, Zökum 5%
- Magen, Duodenum 2%
- Jejunum 1%

### Labor

- 5-HIES im 24 Stunden Harn
- Chromgranin A
- Flush-Provokation (Äthanol trinken, Pentagastrin gespritzt)
- Serotonin, Histamin, Peptidhormone im Blutserum — wird eher selten bestimmt, weil sehr schwierig zu bestimmen weil sehr flüchtig

### Nachweis

- Endoskopie – Magen, Darm
- Endosonographie
- Bronchoskopie
- Ultraschall – Leber
- CT – hin und wieder zur Größenbestimmung oder Lymphknotenbefall
- MRT – eher untergeordnete Rolle
- Echokardiographie (bei Trikuspidalklappenfibrose im Rahmen der Myokardfibrose)
- Somatostatinrezeptorzintigraphie
- gezielte Leberbiopsie

### Therapie

- **Chirurgie**
- Somatostatin - Klinik, Proliferation
- Chemotherapie - wenn Somatostatin nicht geht
- Chemoembolisation - bei Lebermetastasen

### Somatostatin

- Familie zyklischer *Peptidhormone* mit kurzer HWZ (2 - 3 Minuten)
- *Vorkommen*: Hypophyse, Hypothalamus, Großhirnrinde, endochromaffine GIT-Zellen, Pankreas
- wirkt über Rezeptoren
- wirkt hemmend auf alle möglichen Organe, blockiert alle Achsen – daher kann man therapeutisch die Beschwerden lindern.
- *antisekretorische und antiproliferative Wirkung (Prüfung)*
- **Somatostatinanaloga: Octreatid (*Sandostatin<sup>R</sup>*)**
  - HWZ 90 min, s. c.
  - Depotform Sandostatin-LAR - i. m. alle 4 Wochen
  - *Nebenwirkungen*: Gallensludge, Gallensteine (**Prüfung**)
  - Rezeptoren SSR1-5, synthetisch hergestellt
  - binden bevorzugt an 2 und 5; natürliches bindet alle
  - Präparat kann auch radioaktiv markiert werden: Bildgebung

- haben Tumore Rezeptoren bringt Therapie was (im fortgeschrittenen Stadium dann Interferon  $\alpha$ ), wenn nicht, ist eine Chemotherapie angebracht (Chemoembolisation - Embolus ins Gefäß setzen, welches den Tumor versorgt)
- *Differenzierte Tumore* können eher Somatostatinrezeptoren exprimieren
- *Rezeptor-negative Tumore* zeigen eine *schlechtere* Prognose
- L/B-Ratio im zeitlichen Verlauf *korreliert* gut mit Klinik (Ansteigende Laesion to Background: Zunahme der Beschwerden)
- L/B-Ratio *korreliert nicht* mit Tumorprogression
- Octreotid als *Therapie, Bildgebung*, Therapie mit  $\beta$ -Strahlung: Erreicht auch nicht so gut differenzierte Tumorzellen („crossfire“). Der Rezeptor kann sich auch in die Zelle richten (Internalisation). Die Reichweite des Strahlers (**Y-DOTA-D-Phe-Tyr**) beträgt 5mm, HWZ: 67h (*OctreoTher<sup>R</sup>*)

**Frage:** Karzinoide des GIT - was trifft zu?

- Leiten sich von den enterochromaffinen Zellen des GI Trakt ab
- Metastasen in der Leber sind zum Diagnosezeitpunkt häufig vorliegend
- Somatostatinanaloga sind Therapeutika der ersten Wahl
- *falsch*: Karzinoide haben auch im fortgeschrittenen Stadium eine gute Prognose

**Frage:** Welche Lab Parameter weisen darauf hin

- HIES
- Serotonin
- Chromogranin A
- *falsch* CEA

## 4.7. Nuklearmedizin, PET

- *Bildgebung*
  - $\gamma$ -Strahler ( $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ ,...)
  - Positronenstrahler ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,...)
- *Therapie*:  $\beta$ -Strahler ( $^{131}\text{J}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,...)
- *Labor*: Radioimmunoassay (RIA)

### 4.7.1. Bildgebung

- SD: Knotenabklärung
- Speicheldrüse: Sicca-Abklärung
- Lunge: Lungeninfarkt
- Niere: Nierenarterienstenose
- Herz: KHK
- Knochen: Metastasensuche
- Gelenke: Arthrose vs. Arthritis – früher feststellbar, als mittels Radiologie
- Gastrointestinale Blutung
- Fieber unklarer Genese – Herdsuche

→ Aufnahme von metabolischen Zuständen!

**Vorteile**

- nicht invasiv
- kein Kontrastmittel (auch bei NINS, SD-Erkrankungen,... möglich)
- rasche Durchführung
- patientenschonend
- Ganzkörperuntersuchung
- geringe Strahlenbelastung

**4.7.2. Lungenrundherd****Definition**

solidäre Rundherde der Lunge recht häufig!

- in 1:500 Thoraxaufnahmen (ca. 2 Mio. werden jährlich in Österreich durchgeführt)
- hinter 30% der solitären Rundherde verbirgt sich ein Bronchuskarzinom
- *Definition*: singulär, deutliche Abgrenzung, < 3 cm Durchmesser (**Prüfung**)

**Differenzialdiagnosen**

- *maligne Rundherde* (Bronchuskarzinom, Metastase, Sarkom, maligne Lymphome - selten)
- *benigne* und *semimaligne* Rundherde
- Fremdkörper
- entzündliche und narbige Rundherde
- Zysten
- Traumen

**Bronchuskarzinome**

- 75% = **nicht kleinzellige Lungenkarzinome** (non small cell lung cancer - **NSCLC**)
  - Plattenepithelkarzinome (40%) - nicht zentral
  - Adenokarzinom (25%) - häufig peripher
  - großzelliges Bronchuskarzinom (10%)
  - Bronchoalveoläres Karzinom - selten, aber sehr schlechte Prognose, Sind im PET falsch negativ
- 25% = **kleinzellige Lungenkarzinome** (small cell lung cancer - **SCLC**)
  - häufig zentral
  - schlechte Prognose
  - paraneoplastische Aktivität (ACTH, Calcitonin,...)
- frühe Stadien bessere Prognose
- *nur 20%* zu einem Zeitpunkt diagnostiziert, wo noch potentiell *reseziert* werden kann (kurativ)
  - noch keine Metastasen
- Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
  - Chirurgie am besten im Gesunden

- wenn Tumoraussaat kontralaterale Lymphknoten befallen haben, geht's nicht mehr so gut
- zu 80% durch Bildgebung nicht sicher ob maligne
- weiters Bronchoskopie, videoassoziierte Thorakoskopie etc.

#### Abklärung

- TH-Röntgen: Rundherd
- CT: genaues Vermessen (1/4 ist eindeutig zuordenbar: maligne/benigne)
- Bronchoskopie/Thorakoskopie

#### Invasive Diagnostik: Bronchoskopie

- Bronchoalveoläre Lavage
- Bürstenabstrich
- Biopsie!
- beim peripheren Lungenrundherd → CT-gezielte perkutane transthorakale Feinnadelaspiration, Thorakoskopie, Thorakotomie (Eröffnung des Brustkorbs)
- *Komplikationen*: Pneumothorax (15%), Blutung (1 - 10%), tödlich (4%) bei Thorakotomie

#### Tumoraktivität - Metabolismus

- mit PET darstellbar
- Steigerung des intrazellulären Glukoseumsatz, Proteinsynthese, DNA-Synthese
- Positronen: positiv geladene Elektronen, entstanden durch Beschuss von Elektronen
- $^{18}\text{F}$  hat eine HWZ von 110 Minuten (**Prüfung**)
- Vernichtungsenergie: 2 Gammaquanten (durch Annihilation) mit 512keV
- Durchführung:
  - Patient muss seit 4 Stunden nüchtern sein (Blut wird bei Nahrungszufuhr im GIT gebunden → schlechtere Bildqualität)
  - Blutzuckerbestimmung ( $\leq 180\text{mg}\%$ )
  - 370 MBq  $^{18}\text{F}$ FDG iv.
  - Aufnahmebeginn 60 min. p.i.
  - Aufnahmedauer 30 – 60 min

#### PET Ergebnis – Interpretation

Differenzierung benigner versus maligner Rundherd

- *hoher uptake* = *maligner* Rundherd
- *fehlender uptake* = *benigner* Rundherd
- geringer uptake = ? Biopsie nötig

### 4.7.3. Positronen Emissions Tomographie

- Auflösungsvermögen mit PET  $\geq 5$  mm
- Deoxyglucose keinen Einfluss auf Zuckerstoffwechsel des Patienten
- Blutzucker (Diabetiker) hat Einfluss auf Qualität des Ergebnisses
- Sensitivität 91 - 97% – gut
- Spezifität 78 - 88% – nicht so besonders beim PET
- transthorakale Biopsie: Sensitivität 90%, Spezifität 96%
- Negatives PET schließt Malignom mit *hoher* Wahrscheinlichkeit (95%) aus
- Falsch-positiv:
  - Entzündung
  - Granulome
  - Infekt
- Falsch-negativ:
  - *Läsionsgröße* unter einem halben Zentimeter
  - *Tumortyp* broncho-alveoläre Karzinom ist PET negativ, Carcinoid
  - bei Hyperglykämie über 200 mg%

Fragen: solitärer Rundherd: Glatte Wand, solitär;

#### Strahlenbelastung

- PET mit FDG (370 MBq): 9 mSv
- CT pro Einstellung: 9 mSv

∃ Fusionsgeräte: CT + PET (Morphologie + Funktion)

## 4.8. Schilddrüsenkarzinom (SE)

### 4.8.1. Regelkreise

Es gibt

- SD (Primär)
- Hypophyse (Sekundär)
- Hypothalamus (Tertiär)

#### primäre Hypothyreose

- angeborene Hypothyreose
- immunthyreopathie (Hashimoto)
- operative Entfernung

#### sekundäre Hypothyreose

- Hypophysenadenom
- St.p. TSH
- Schädelhirntrauma

### **primäre Hyperthyreose**

- Mb. Basedow
- Struma + KM Gabe

### **sekundäre Hyperthyreose**

- sehr selten
- meist Laborfehler
- TSH Produzierendes Adenom

Wichtig: **Agranulozytose** bei **Thyreostatika** ist lebensbedrohlich. Bei Kinderwunsch: Euthyrox; ACTH Produktion wird normal, LH und FSH können vermehrt gebildet werden.

## **4.9. Hypophyse/Hypothalamus SE**

Es gibt in Österreich 460 Patienten mit Akromegalie. **Prävalenz** 6/100.000.

### **4.9.1. Tumore**

- Endokrin nicht aktive
- Endokrin aktive
  - PRL 55%
  - GH 27%
  - GH-PRL 12%
  - ACTH 7%

### **4.9.2. Symptomatik bei Akromegalie**

- Dumpfe Kopfschmerzen
- Müdigkeit
- Schweißausbrüche
- Sehstörungen
- Schlafapnoe
- Amenorrhoe oder Libidoverlust
- derbe Gesichtszüge
- vergrößerte Akren, Augenwülste
- Makroglossie
- vergrößerter Zahnabstand
- Vergrößerung innerer Organe
- Diabetes mellitus
- Gelenkbeschwerden
- Karpaltunnelsyndrom
- MCP II und III

### 4.9.3. Ursachen

- Hypophysäres Adenom (*Gesichtsfeldtest!*)
- Familiäre Syndrome
- GH Überproduktion (im Rahmen von anderen Tumoren, ektope Produktion)
- GHRH Überproduktion

### Differentialdiagnose erhöhter GH Werte

- Schmerzen
- Schwangerschaft
- Pubertät
- **Stress**
- **NINS**
- **Herzinsuffizienz**
- Diabetes mellitus
- Unter-/Mangelernährung
- lange Fastenzeit

Der **Glukosesuppressionstest** als wichtiges Differentialdiagnostikum in der Akromegalieabklärung

Tumour extension	Remission rate (%)	
	Definition 1	Definition 2
<b>Microadenomas</b>	78	72
<b>Macroadenomas</b> Intrasellar	78	74
Parasellar and/or sphenoidal	44	40
Suprasellar without visual compromise	48	44
Suprasellar with visual compromise	37	33
<b>Giant adenomas</b>	0	0
<b>All adenomas</b>	56	53

Definition 1 basal GH <5 µg/l (<10 mU/l), **OGTT GH <2 µg/l (<4 mU/l)**, normal IGF-I  
 Definition 2 basal GH <2.5 µg/l (<5 mU/l), **OGTT GH <1 µg/l (<2 mU/l)**, normal IGF-I

HD 04

Abbildung 4.1.: Surgical cure rates in patients with acromegaly depending on size and cure definition

### 4.9.4. Therapie

Man verabreicht um Somatostatin zu substituieren **Sandostatin (Ocreotid)**.

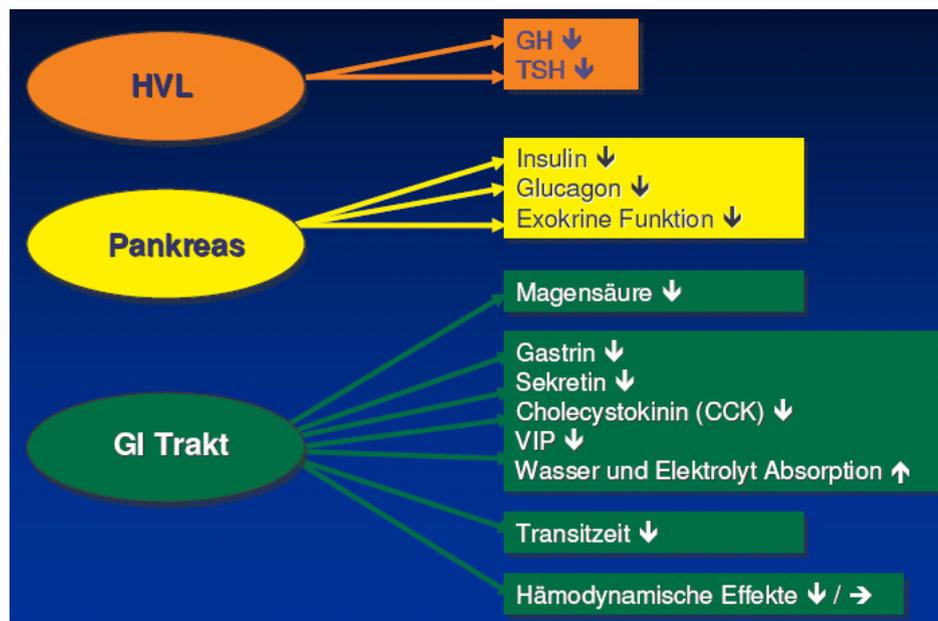


Abbildung 4.2.: Somatostatin als ubiquitärer Inhibitor des Endokrinums

#### Vorteile von Octreotid gegenüber nativem Somatostatin

- Längere HWZ ermöglicht Behandlung von zahlreichen Erkrankungen
- Potentere Sekretionshemmung als Somatostatin
  - GH 45x
  - Glukagon 11x
  - Insulin 1.3x
- Selektivere Wirkung als Somatostatin
  - 33x selektiver für GH als für Insulin
  - 4x selektiver für GH als für Glukagon
  - Keine signifikanten Effekte auf ZNS oder kardiovaskuläres System

## 4.10. Sekundäre Hypertonie

### 4.10.1. Häufigste Ursachen für sekundäre Hypertonie

- Adipositas
- Alkohol-assoziiert
- Renovaskulär
- Primärer Hyperaldosterinismus

#### Merkliste: Sekundäre Hypertonie

- **Nierenerkrankung:** Kreatinin, Nierengröße

- **Hyperaldosterinismus:** Kalium, Alkalose, Alter, Verlauf
- **Kontrazeptiva:** in ca. 10% der Fälle, wichtig Anamnese
- **Phäochromozytom:** Palpitationen, Kopfschmerzen
- **Cushing:** Blickdiagnose; CAVE: Subklinischer Cushing bei adipösen Patienten
- Schlaf-Apnoe
- Hyper- Hypothyreose: TSH
- Hyperparathyreoidismus: Calcium

#### 4.10.2. Hyperaldosterinismus

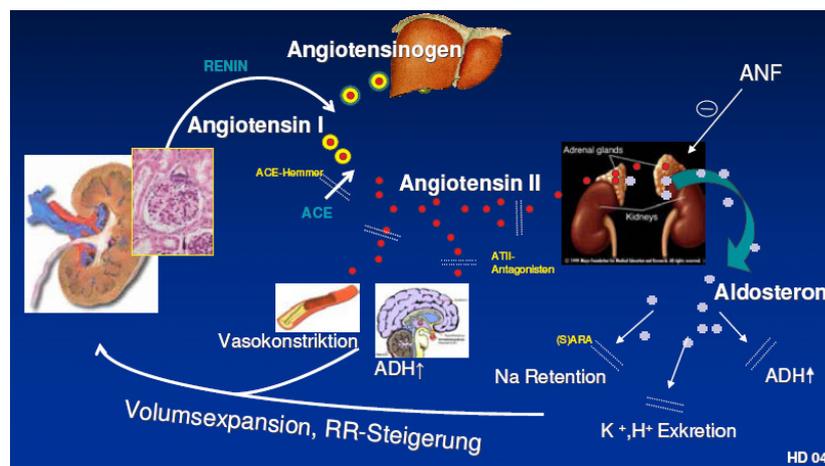


Abbildung 4.3.: RAAS

Ausgangspunkt hierfür ist das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAA). Angiotensin II ist der stärkste Vasokonstriktor im Körper. Das RAAS regelt den systemischen Blutdruck und den Wasserhaushalt durch die Niere. Es springt an bei Nierenarterienstenose, Schwitzen, Fieber und bei zu wenig Wasserzufuhr

#### Fall 1

50-jähriger Mann, Zuweisung über Neurologie wegen „Krampfneigung“ und Muskelschwäche RR 180/110 mmHg, Kalium 2.0 mmol/l, leicht erniedrigtes Mg Hochdruck seit 10 Jahren, derzeit Tx mit Ca-Antag und ACE, Kalium wird regelmäßig supplementiert.

Nach 4 Tagen NaCl reicher Ernährung und erhöhter Kaliumsupplementierung liegt K<sup>+</sup> bei 2.8 mmol/l Aldosteron (PAC) liegend 19 ng/dL (2.9-16) Renin (PRA) 0.5  $\mu$ U/ml (2.4-29) PAC/PRA = 19/0.5= 38 (normal <3) Nach Orthostase: leichter Aldosteron Abfall

CT:

- linormal große NN, kleiner 5mm hypodenser Knoten,
- re knotige Hyperplasie mit 2 hypodensen Hyperplasielknoten

**Präoperative** Therapie mit Aldactone 2x100 mg/d

- Normalisierung des Serumkaliums
- deutlich bessere Blutdruckeinstellung

Nach 6 Wochen Adrenalektomie rechts

**Postoperativ** wird Aldactone abgesetzt 3 Tage postoperativ Kalium 5.8 mmol/l Vd. auf Hypoaldosteronismus – 0.1 mg Astonin H wird noch über einige Wochen benötigt, dann abgesetzt

arterieller Hypertonus deutlich gebessert, Ca- Antagonist (Norvasc 5mg 1/0/1) aber weiterhin.

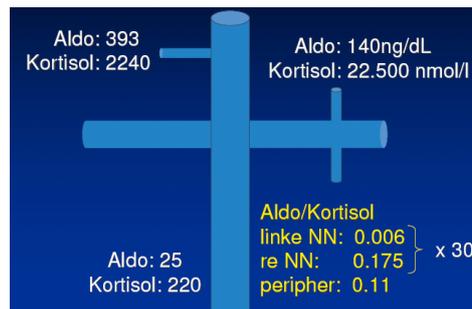


Abbildung 4.4.: Fall 1

### Ätiologie des primären Hyperaldosteronismus

- Aldosteron-produzierendes Adenom (APA), Conn-Syndrom (60-80%)
  - ACTH-responsiv Adenome durchschnittlich 0.5-2.5 cm Ø, häufiger linksseitig
- Idiopathischer Hyperaldosteronismus (IHA), 20-30%: Angiotensin-responsiv
- Primär unilaterale makronoduläre Hyperplasie (PAH) 1-3%: ACTH-responsiv
- Aldosteron-produzierendes adrenokortikales Karzinom
- Familiärer Hyperaldosteronismus
  - Typ I: Glucocorticoid-supprimierbar (GRA) 1-3%
  - Typ II: familiäre APA oder IHA

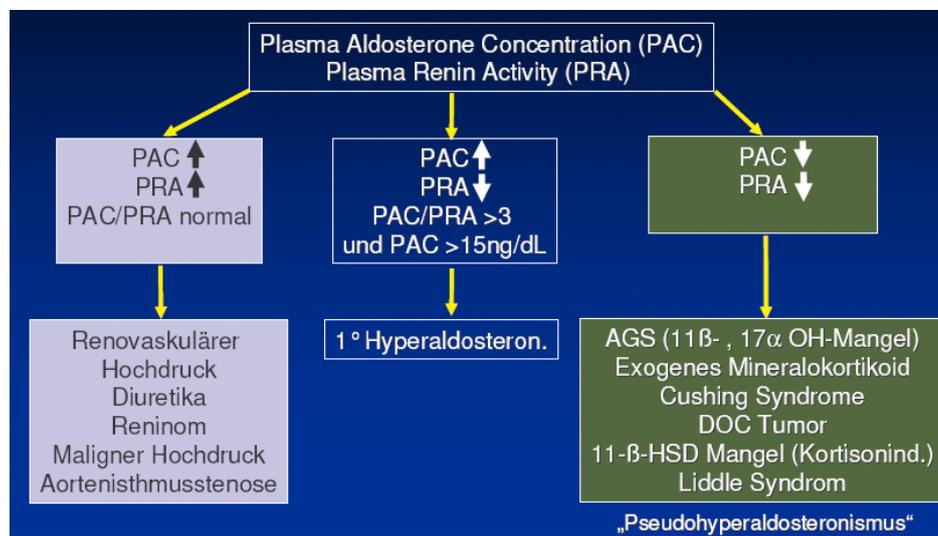


Abbildung 4.5.: Hypertonie und Hypokaliämie

### IPH (Idiopathischer 1°Hyperaldosteronismus) – Hypothesen

- Hypothalamische Substanz, die Aldosteronfreisetzung ↑?

- Erhöhte Aktivität der Aldosteronsynthetase in peripheren Leukozyten nachgewiesen im Unterschied zu Kontrollen und Pat. mit APA Keine Mutationen – **zirkulierende Stimulatoren?**
- **Erhöhte Sensitivität** der Zona glomerulosa gegenüber AT II? Gute Stimulierbarkeit des RAA-Systems über Orthostase

#### Klinik des 1°Hyperaldosteronismus

- **Hypertonie**, meist schwer und schwer behandelbar, durch Na-Retention → Volumenexpansion, erhöhter peripherer Widerstand, Retinopathie 53%, Cardiomegalie 42%
- **Hypokaliämie** (Muskelschwäche, Polyurie,-dipsie, Tetanien, Müdigkeit) – fakultativ
- **keine Ödembildung**: Diurese durch gesteigerte Sekretion von atrialem natriuretischen Peptid und Druck-Natriurese

#### Diagnostik des 1°Hyperaldosteronismus

- **Hypokaliämie**: spontan in 20-30% (!) (oft jedoch induzierbar durch NaCl); **Hypernatriämie**: 65%; Harn-K > 20 mmol/24h
- ↑ PAC/PRA Quotient

$$\frac{\text{Aldosteron}(ng/dL)}{\text{PRA}(iU/ml)} < 3,0$$

- ↑ 24h Harn-Aldosteron
- metabolische Alkalose

#### IPH (Idiopathischer 1°Hyperaldosteronismus) Therapie

- Medikamentöse Therapie
  - Erste Wahl: Mineralokortikoidrezeptor-Blocker;
  - Zweite Wahl: Amilorid (Midamor®) K-sparendes Diuretikum, Thiaziddiuretikum
- Spironolactone
  - Nicht selektiv für Aldosteronrezeptor
  - Zahlreiche NW, blockiert auch Progesteron und Androgenrezeptor
  - Gynäkomastie bei <50mg/d 7%, bei >150mg/d 52% (!)
- SARA — NEU!
  - Selektiver Aldosteron Rezeptor Antagonist
  - Eplerenone = INSPRA®
  - Gutes NW Profil, zugelassen für milde bis mittelgradige Hypertonie
  - Zusätzl. RR Senkung wenn additiv zu ACE oder ATII Blocker

#### Wer sollte für PHA gescreent werden?

Eine generelle Empfehlung, alle Hypertoniker zu screenen gibt es bislang noch nicht, wird aber von einigen Experten bereits praktiziert

„erfolgsversprechende“ Screeningkandidaten sind:

- Hypertoniker die 2 oder mehr Antihypertensiva benötigen
- Therapieversager (hier Prävalenz PHA 20%!)
- Deutliche Verschlechterung der Hypertonie zeigen
- Hypokaliämie (keine Grundbedingung!)

### 4.10.3. Pheochromozytom

#### Fall 2

A 46-year-old female with history of hypertension was hospitalized with nausea, vomiting, and diaphoresis for 2 days. On physical examination, her initial blood pressure was 230/130 mmHg; heart rate, 132 bpm; and her skin was mottled. The rest of the examination was unremarkable. The electrocardiogram showed sinus tachycardia with ST segment elevation and deep, symmetric T wave inversion in leads V2 thru V6.

She was taken to the cardiac catheterization laboratory where a coronary angiogram showed no significant coronary disease. The left ventriculogram showed severe anterolateral and apical hypokinesis. During the procedure, the patient required mechanical ventilation, and the arterial blood pressure became very labile, going from as high as 320/240 mmHg to as low as 70/30 mmHg, warranting the use of vasodilators and, at times, vasopressors. The diagnosis of pheochromocytoma was suspected, and therapy with an alpha-adrenergic blocker was started, which slowly controlled the blood pressure.

Laboratory data included:

- 24-hour urinary vanillylmandelic acid: 313 mg (normal, 2-10),
- Plasma Metanephrine: 76 ng (normal, 0.3-0.9),
- Plasma Epinephrine: 12339 ng (normal, 0-16), and
- Plasma Norepinephrine levels: 28316 ng (normal, 11-86).

The blood urea nitrogen was 26 mg/dL and creatinine was 2.0 mg/dL. The peak CPK level was 951 IU/L with a normal MB fraction. A computed tomography revealed a rounded mass in the left adrenal gland.

Blood pressure returned to normal within 5 days of therapy with an intravenous alpha-adrenergic blocker. The patient was extubated, and renal function normalized. Serial echocardiograms were performed on days 1 and 10 of hospitalization. The first confirmed the findings on the left ventriculogram of severe hypokinesis of the anterior and apical walls, and the second demonstrated complete resolution of those abnormalities. After 10 days of therapy, the patient was sent to surgery where an 11.2 x 11.8 x 7.2 cm pheochromocytoma was removed uneventfully.

Before discharge, the patient admitted that she has had frequent bouts of nausea, vomiting, and severe headaches since she was diagnosed with hypertension 5 years before. She continues to do well 1 year after discharge, with good blood pressure control and no recurrence of symptoms.

#### Klinische Symptomatik bei Phäochromozytom

- Hypertonie >95%
  - konstant 15-25%
  - konstant + Anfälle 50-60%
  - anfallsweise 25%
- Kopfschmerzen 80-95%
- Schwitzen 65-70%
- Tachykardie Palpitationen 60-70%
- Blässe, Zittern, Nervosität, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen, Schwäche

#### Diagnostik des Phäochromozytoms

- **Klinischer Verdacht!** (Falls bei Vorhandensein einer Hypertonie weder Tachykardien, Kopfschmerzen od. Schweißausbrüche vorhanden sind, ist ein Phäo mit hoher Sicherheit auszuschließen)
- Plasma-/Harnkatecholamine
  - Metanephrin, Normetanephrin, Dopamin oder 24h Harnkatecholamine (angesäuerter Harn!)
  - Metanephrin, Normetanephrin, Dopamin, auch
  - „freie“ Katecholamine
- **CT bzw. MRI**
- **MIBG Szinti** (131J-Metajodobenzylguanidin)

### Therapie des Phäochromozytoms

- 7-14 Tage **Alpha-Rezeptorenblocker** (Phenoxybenzamin) = Dibenzylan® 5 und 10mg Tbl.  
2x täglich 10mg erhöhen auf 0.5-1.0 mg/kg/Tag (auf 2-3 Einzelgaben)
- Als zusätzliche Bedarfsmedikation: **Kalziumantagonist**, Beta-Blocker meist nicht zusätzlich erforderlich.
- Meist laparoskopische Adrenalektomie möglich
  - Cave: Anästhesie
  - Cave: Blutvolumen postoperativ
  - Cave: 10% maligne, 10% beidseitig, 10% extraadrenal, 10% erbliche Ursachen



# 5. Pulmonologie

## Inhalt

---

<b>5.1. Einführung zu Lunge und Atmung</b> . . . . .	<b>86</b>
5.1.1. Funktionen . . . . .	86
5.1.2. Regulation . . . . .	86
<b>5.2. Lungenfunktion (SE)</b> . . . . .	<b>87</b>
5.2.1. Messvorrichtungen . . . . .	88
5.2.2. Funktionelle Parameter . . . . .	88
5.2.3. Arterielle Blutgase . . . . .	89
5.2.4. Indikationen zur Spirometrie . . . . .	89
5.2.5. Restriktive Ventilationsstörung . . . . .	90
<b>5.3. COPD</b> . . . . .	<b>90</b>
5.3.1. Definition COPD . . . . .	91
5.3.2. COPD - Symptomatik . . . . .	91
5.3.3. Diagnostik . . . . .	92
5.3.4. Therapie . . . . .	93
<b>5.4. Asthma bronchiale</b> . . . . .	<b>94</b>
5.4.1. Arten . . . . .	94
5.4.2. Atopische Krankheiten . . . . .	94
5.4.3. Asthmaprävalenz und Risikofaktoren . . . . .	95
5.4.4. Ätiologie, Pathogenese . . . . .	95
<b>5.5. Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)</b> . . . . .	<b>95</b>
5.5.1. Einleitung und Pathogenese . . . . .	95
5.5.2. Symptome . . . . .	95
5.5.3. DPLD - Ursachen . . . . .	96
5.5.4. Sarkoidose . . . . .	97
5.5.5. Exogen allergische Alveolitis (EAA, Hypersensitivity Pneumonitis, HP) . . . . .	98
5.5.6. IIP, IPF - idiopathische Lungenfibrose . . . . .	98
<b>5.6. Pulmonale arterielle Hypertonie</b> . . . . .	<b>100</b>
5.6.1. Venedig-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie . . . . .	100
5.6.2. Medikamente . . . . .	102

---

Die Lungeheilkunde gliedert sich in verschiedene Bereiche:

- Lungenfunktionsdiagnostik
- Allergologie
- Bronchologie, Asthmologie
- Thoraxradiologie
- Endoskopie
- pulmonale Onkologie
- pulmonale Notfallmedizin

- Phthisiologie (tuberkulostatische Therapie)
- pulmonale Zytodiagnostik
- Facharzt Ausbildung
- Lehre und Forschung

## 5.1. Einführung zu Lunge und Atmung

- Haut und Lunge regeln gemeinsam Temperatur und Wasserhaushalt
- 300 - 500 Millionen Alveolen
- Durchmesser einer Alveole von 0,2 mm
- Gesamtoberfläche 80 - 120 m<sup>2</sup>
- 95% der Alveolen sind mit Kapillaren bedeckt
- Alveolarfläche = Diffusionsfläche – keine Zunahme durch körperliches Training, keine Abnahme durch Bewegungsmangel
- 23 Teilungsgenerationen im Bronchialsystem
- anatomischer Totraum 100 - 150 ml

### 5.1.1. Funktionen

- **Respiration** (Ventilation, Diffusion, Perfusion)
- **endokrine Funktion** (S-ACE - oft bei Sarkoidose erhöht, Endothelin, Calcitonin)
- **Immunfunktion** (BALT - Bronchus-assoziiertes lymphatisches Gewebe, Infektabwehr, IgA - sekretorisches IgA von Plasmazellen)
- **metabolische Funktion** (SBH - Säure-Basen-Haushalt)
- **resorptive Funktion** (Medikamente)
- **Kreislauffunktion** (hypoxisch Vasokonstriktion / HVR)
- **Flüssigkeitshaushalt** (Perspiratio insensibilis)
- **Clearancefunktion** (mukoziliäre)
- **Stoffwechselfunktion** (Surfactantsynthese, Typ II Zellen)

Auch in der Schleimhaut von Niere, Darm und Urogenitaltrakt findet sich eigenes lymphatisches Gewebe.

### Elastizität

- elastische Retraktionskraft (Totalkollaps / Pneumothorax)
- Ruhezustand Thoraxwand und Zwerchfell bei offenem, leeren Thorax
- endexpiratorischer Ruhezustand bei intaktem Thorax

### 5.1.2. Regulation

Hypoxie → Chemorezeptoren (Carotis / Aorta) → Depolarisationsrate des Atemzentrums steigt → Blutdruck, Atemfrequenz und Atemminutenvolumen steigt → zentrale Atemdepression durch Alkalose → Atemminutenvolumen sinkt

Weitere Einflussfaktoren: Emotionen (Formatio reticularis), zentrale Chemorezeptoren (pCO<sup>2</sup>, pH), Dehnungsrezeptoren der Lunge, Progesteron, Adrenalin, Temperatur, Schmerz

Also: Belüftung/Ventilation/Konvektion → Gasaustausch/Diffusion ← Durchblutung/Perfusion

Inspirationsluft	Expirationsluft
78% N <sub>2</sub>	73,5% N <sub>2</sub>
21% O <sub>2</sub>	15,8% O <sub>2</sub>
Restgase	H <sub>2</sub> O, CO <sub>2</sub>

### Diffusionsstörung

- Problem liegt zwischen Alveolen und Kapillarwand
- O<sub>2</sub>-Aufnahme ins Blut erschwert
- pO<sub>2</sub> sinkt im arteriellen Blut
- Venilation normal

### Shuntbildung

- Vermischung von venösem und arteriellem Blut
- pO<sub>2</sub> sinkt im arteriellen Blut
- z. B. Eisenmenger-Syndrom

### Hauptelemente des O<sub>2</sub>-Transportes / O<sub>2</sub>-Utilisation

- **Lungenfunktion** (Ventilation und Gasaustausch)
- O<sub>2</sub> - **Transportkapazität** des Blutes
- **kardiovaskuläres System** (cardiac output, regionale Verteilung des Blutflusses)
- O<sub>2</sub> - **Transferkapazität** der Muskelkapillaren
- **mitochondriale** oxidative Kapazität (zelluläre O<sub>2</sub> - Utilisation)

## 5.2. Lungenfunktion (SE)

Sie wird mittels *Spirometer* bestimmt. AZV = Atemzugvolumen VC = Vitalkapazität ERV = expiratorisches Reservevolumen, IRV = inspiratorisches Reservevolumen. Residualvolumen nicht messbar.

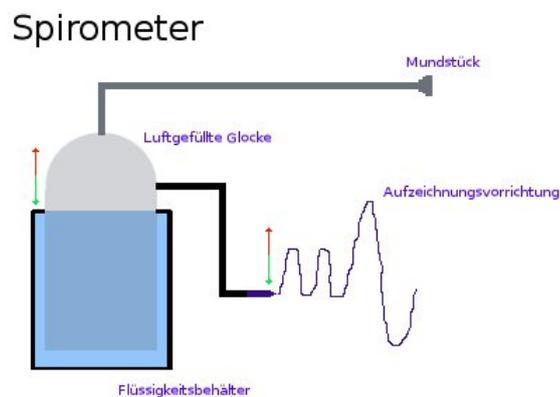


Abbildung 5.1.: Spirometer

### 5.2.1. Messvorrichtungen

#### Pneumotachograph

Messung mittels Druckunterschiede vor und nach dem Widerstand  $v = l/s$ : Strömungsgeschwindigkeit

#### Ganzkörperplethysmographie

- zur Messung des Residualvolumens nach dem *Boyle-Mariotte*'schen Gesetz ( $pV = const$  in geschlossenem System)
- gemessen wird das thorakale Gasvolumen und davon wird das ERV abgezogen - schon hat man das Residualvolumen
- $RV = TGV + ERV$
- $TLC = VC + RV$
- Änderung im Munddruck entspricht der Änderung des Drucks in der Lunge
- Änderung des Kammerdrucks
- Volumen in der Kammer

aus diesen drei Faktoren kann man TGV und anderes berechnen

#### Fremdgasverdünnungsmethode

Meist mit Helium weil es ein inertes Gas ist (diffundiert nicht durch Alveolen). Man kann berechnen, wie viel Gas in der Lunge war.

#### Stickstoffausschwemmungsmethode

Wie lange braucht man, um Stickstoff aus abgeschlossenem System bis zu einem gewissen Grad wegzuzatmen (veraltete Methode).

Alle diese Messungsmethoden befassen sich mit den statischen Parametern der Lunge. Sie geben Auskunft über die Luftmenge in der Lunge. Diese Luftmenge ist bei einem Emphysem erhöht (nur kann der Patient zu wenig abatmen) und bei einer restriktiven Ventilationsstörung vermindert.

### 5.2.2. Funktionelle Parameter

- misst man bei forcierter Ausatmung
- Strömungsverhältnisse und Leitung der Bronchien
- $FEV_1$  – Großteil der Luft sollte schon nach einer Sekunde ausgeatmet sein (ca. 75% des VC)
- $FEV_1$  nimmt mit dem Alter ab, beträgt aber selbst dann noch immer 70%
- die absolute  $FEV_1$  beträgt ca. 3 Liter
- wichtig zur Beurteilung einer Obstruktion
- weiters kann man die Flussgeschwindigkeit bei forcierter Ausatmung messen
- Peak flow ist der Punkt der maximalen Geschwindigkeit – sollte weit vorne im Diagramm liegen, weil die Luft noch aus den oberen Atemwegen mit großem Querschnitt kommen
- MEF 75, 50, 25 - in % wie viel von VC noch da ist – Geschwindigkeit zu diesen Zeitpunkten (maximaler expiratorischer Flow)
- man kann sehen in welchem Bereich die Obstruktion liegt, je nachdem, wo der Einbruch ist – auch der typische Emphysemknick ist sichtbar

- Werte abhängig von Alter, Größe und Geschlecht
- bis +/- 20% ist normal

### Bronchospasmodietest

Bei obstruktiver Störung. Erste Messung und dann zweite Messung nach Gabe eines  $\beta_2$ -Mimetikums und körperlicher Ruhe.

### 5.2.3. Arterielle Blutgase

- $pO_2$  altersabhängig
- $pCO_2$  NICHT altersabhängig – immer  $40 \pm 4$  mmHg

### Respiratorische Insuffizienz

- **Partialinsuffizienz**
  - $pO_2$  niedrig (sollte bei Jungen zwischen 75 und 80 mmHg liegen)
  - $pCO_2$  normal oder auch erniedrigt
- **Globalinsuffizienz**
  - $pO_2$  niedrig
  - $pCO_2$  noch

Ventilation beeinträchtigt – vom Atemzentrum her oder durch eine hochgradige COPD.  $pCO_2$  steigt bei anderen Erkrankungen lange nicht an.  $CO_2$  diffundiert 20 Mal besser als  $O_2$  - es muss eine Störung im Abtransport vorliegen. Bei chronischen COPD Patienten ist die Hypoxie der Hauptatemtrieb, weil sie an den ständigen hohen  $pCO_2$  schon gewöhnt sind – bei zuviel  $O_2$ -Gabe kann eine  $CO_2$ -Narkose eintreten.

### Belastungs-BGA (Blutgasanalyse)

- $pO_2$  niedrig  $\rightarrow$   $pO_2$  hoch = **ventilatorische Verteilungsstörung**: die Lungenanteile werden bei Belastung besser durchlüftet und der  $pO_2$  steigt an
  - $pO_2$  niedrig  $\rightarrow$   $pO_2$  noch niedriger = **Diffusionsstörung** oder **Rechts-Links-Shunt**: bei Belastung wird's nur noch schlimmer
- BGA nach  $O_2$ -Gabe:
- $pO_2$  steigt stark an  $> 400$  mmHg: Diffusionsstörung
  - $pO_2$  steigt nur mäßig an  $< 400$  mmHg: Rechts-Links Shunt

### 5.2.4. Indikationen zur Spirometrie

- Symptome
  - Atemnot
  - Husten mit Auswurf länger als drei Wochen
  - Zyanose
  - Trommelschlägelfinger
- Befunde
  - Perkussion und Auskultation

- Blutgasanalyse
- Blutbild
- andere Indikationen: Risikofaktoren, inhalative Noxen, Verlaufskontrollen, präoperativ, Sportmedizin,...

### 5.2.5. Restriktive Ventilationsstörung

- **Interstitielle Lungenerkrankungen**
  - Idiopathische Lungenfibrose
  - exogen allergische Alveolitis (Typ III)
  - Kollagenosen wie Sklerodermie
  - Pneumokaniosen
  - Sarkoidose
  - Lymphangiosis carcinomatosa
- Verkleinerung des Alveolarraumes
  - Atelektasen
  - Tumoren
  - Z. n. Lungenresektion
  - Lungenödem
- **Extrapulmonale Faktoren**
  - Pleuraerguss, Pleuraschwarte
  - Kyphoskoliose
  - Zwerchfellhochstand (Adipositas, Aszites)

	FEV1/FVC	FEV1 % Soll
COPD I	< 70%	> 80%
COPD II	< 70%	50 - 80%
COPD III	< 70%	30 - 50%
COPD IV	< 70%	< 30%

Tabelle 5.1.: COPD Gradeinteilung

Emphysem: TLC sehr hoch, das RV ist aber stark erhöht und die VC um diesen Faktor vermindert. Überbläht, nur ein Teil kann abgeatmet werden .

## 5.3. COPD

*Chronisch obstruktive Lungenerkrankung*

Das Röhrensystem ist zu eng - Kontraktion, Schleim etc.

### Chronische Bronchitis

- Krankheitsbild ist Folge einer irreversiblen Schädigung des elastischen Fasergerüsts durch proteolytischen Gewebsabbau
- Husten und Auswurf über mindestens drei Monate in zwei aufeinanderfolgenden Jahren

### 5.3.1. Definition COPD

- COPD = progressive Erkrankung mit Einschränkung der Ventilation - Entzündung, Emphysem
- stark im Steigen!
- 700.000 bis 800.000 Patienten in Österreich, wahrscheinlich hohe Dunkelziffer
- COPD, Asthma und Pneumonie zusammen sind die dritthäufigste Todesursache in der EU
- Rauchen ist die häufigste Ursache für COPD
- Leukotrien B4 ist der wichtigste chemotaktische Faktor für die Reaktion – kommt aus Makrophagen und es gibt auch schon Medikamente dagegen
- *Elastase* aus den Neutrophilen und andere *proteolytische Enzyme* sollen Bakterien verdauen. Im Überschuss zerstören sie allerdings die **elastischen Fasern**.
- Alpha-1-Antitrypsin (AAT) aus der Leber neutralisiert die Elastase
- vermehrte Schleimproduktion ist Nährmedium für Bakterien und führt zur Verstopfung der Bronchien
- Entzündung - Verkrampfung der glatten Muskelfasern, Bronchiolarkollaps

### Pathogenese der Bronchitis

- Insuffizienz der mukoziliären Clearance
- Sekret Retention und Mukostase
- Hyperplasie bronchialer Schleimdrüsen
- Verschlechterung der respiratorischen Funktion
- Basalzellhyperplasie
- Plattenepithelmetaplasie – erster Schritt in Richtung Malignität

### Risikofaktoren

- chronischer Nikotinabusus
- homozygoter Alpha-1-Antitrypsinmangel (ZZ-Typ)
- bestimmte berufs- und umweltbedingte Einflüsse, Berufskrankheiten
- Immundefekte (sekretorischer IgA-Mangel) - verschieden starke Ausprägungen
- chronischer Husten kann übrigens differenzialdiagnostisch auch GERD sein!

Asthma ist meist allergenabhängig und tritt je nach Exposition auf.

### 5.3.2. COPD - Symptomatik

- produktiver Husten
- trockene Rasselgeräusche (Giemen, Brummen, Pfeifen)
- tief stehende, schlecht verschiebliche Lungenbasis
- hypersonorer Klopfeschall
- abgeschwächtes Vesikuläratmen
- leise Herztöne
- feuchte, fein mittelblasige Rasselgeräusche als Ausdruck von Sekretion

	ASTHMA BRONCHIALE	COPD
Entzündungseffekte	Vor allem Bronchiolen	Auch Alveolen
Fibrose	Wenig	Stark
Parenchymbeteiligung	Keine	Parenchymzerstörung
Sekretbildung	Gering	Stark
Beginn	Kindesalter	Ab 40
Verlauf	Variable - wird im Alter oft besser, weil Immunsystem schlechter wird, Cortison hilft gut	Progredient, wird im Alter schlechter
Raucher	Selten	Oft
Dyspnoe	Periodisch	Immer
Obstruktion	Intermittierend	Persistierend
Reversibilität	Gut	Variabel
Hyperreagibilität	Oft	Selten
Entzündungszellen	Eosinophile Granulozyten	Leukozyten
Zytokine	Interleukin 4, 5	Interleukin 8
T-Lymphozyten	CD 4	CD 8

Tabelle 5.2.: DD Asthma, COPD

- FEZ > 6 sec. (forcierte Expirationszeit)
- gespaltener 2. Herzton (Pulmonalis Ton)
- Systolikum im 4. oder 5. Intercostalraum parasternal links (TRINS)
- periphere Ödeme, Hepatomegalie

### 5.3.3. Diagnostik

- Risikogruppe Raucher
- FEV1 Abnahme > 50 ml/Jahr, < 75% FVC
- Untersuchungen
  - Routineparameter beim Lungenfunktionstest
  - Blutgasanalyse
  - Blutbild - vor allem Hämoglobin
  - Sputum eitrig
  - Alpha-1-Antitrypsinmangel Test - vor allem bei Jüngeren
  - CT
  - Belastungstest
  - Provokation mit Allergen
  - Schlaf-Apnoe-Screening

Akute Exazerbation der chronischen Bronchitis durch grampositive Keime.

Stadium	Schweregrad	Diagnostik
0	Risikopatient	Leichter Husten
1	Leichte COPD	
2	Mittelschwere COPD	
3	Schwere COPD	
4	Sehr schwere COPD	Inklusive Rechtsherzinsuffizienz

Tabelle 5.3.: Stadieneinteilung COPD

### 5.3.4. Therapie

- Aufhören zu Rauchen! Egal wann, es ist nie zu spät.
- Anticholinergika
- Glukokortikoide
- Mukolytika und Mukoregulatoren
- Impfung (Grippe, Pneumokokken)
- Vakzine
- Antibiotika
- Antitussiva
- Langzeitsauerstofftherapie (LTOT)

#### Effekte der Therapie

- Verlangsamung der Entzündung
- Verhinderung der Alveolardestruktion
- Verlangsamung des Funktionsabfalls
- Bessere Kontrolle der Hypersekretion

Die Therapie ist stadienassoziiert. Bei 0 und 1 geht es nur um die Vermeidung von Risikofaktoren. Bei 2 und 3 Bronchodilatoren bei Bedarf und ab Stadium 4 auch Glukokortikoide, vor allem bei einem akuten Schub.

#### LTOT

- ausbehandelte Patienten mit respiratorischer Insuffizienz
- während Belastung, bei Atemnot einzusetzen
- 12 - 15 Stunden pro Tag - viel weniger hat keinen Sinn
- steigert die Überlebensrate
- verbessert hämodynamische Parameter, Belastbarkeit und Geisteszustand
- hohe Kosten durch Heimbeatmungsgeräte

#### Voraussetzungen

- klinisch stabiler Zustand
- ausgeschöpfte medikamentöse und physiotherapeutische Maßnahmen
- Patientencompliance - nicht mehr rauchen, Mindestzeit soll eingehalten werden, Medikamente sind weiter zu nehmen
- Ziel:  $pO_2 > 55$  mmHg

### **Antibiotika**

- Fieber
- Krankheitsgefühl
- starker Verschlechterung der Lungenfunktion
- verstärkter Husten mit bräunlich-blutigem Auswurf
- Leukozytose, erhöhtes CRP und hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit

### **Chirurgische Optionen**

- Bullektomie: bei Emphysem bei Lufträumen von über einem Zentimeter
- Reduktion des emphysierten Lungengewebes
- Lungentransplantation bei Jüngeren
- Grenzen der Transplantation: Limitierung durch Mangel an Spenderorganen, Abstoßungsreaktionen usw.

### **Allgemeine Maßnahmen bei COPD**

- Impfungen
- Atemmuskeltraining
- rehabilitative Maßnahmen

## **5.4. Asthma bronchiale**

Siehe auch im Internet [http://www.herold-innere.de/pdf/Asthma\\_bronchiale.pdf](http://www.herold-innere.de/pdf/Asthma_bronchiale.pdf)

- variable und reversible Atemwegsobstruktion
- infolge der Entzündung und der Hyperreaktivität der Atemwege
- hohe Prävalenz, steigende Mortalität – trotz immer besserer Medikamente besonders in Industrieländern wegen der übertriebenen Hygiene (Eltern lassen Kinder keinen Dreck mehr fressen, dadurch reicht der Antigenkontakt nicht aus, um das Immunsystem zu modifizieren)

### **5.4.1. Arten**

- extrinsisches allergisches Asthma
- intrinsisches nichtallergisches Asthma
- Mischformen

Berufsasthma, Belastungsasthma, nächtliches Asthma, Analgetikaasthma, infekt-allergisches Asthma, Kinderasthma

### **5.4.2. Atopische Krankheiten**

- auf allergischer Basis – **Typ I** Reaktion
- **IgE**-vermittelt
- Heuschnupfen, allergisches Asthma, Urtikaria, Ekzem, Nahrungsmittelallergie
- **Atopiker** = Patient mit ausgeprägter Neigung zu solchen Erkrankungen

### 5.4.3. Asthmaprävalenz und Risikofaktoren

- Schilangläufer (50 - 70%), Langstreckenläufer (17%), Geländeläufer (14%), Fußballer (12 - 56%) u. s. w. - Ausdauersportler
- regelmäßiger Ausdauersport - abhängig von Intensität und Dauer
- klimatische Faktoren (Luftfeuchtigkeit, Ozon, Hypoxie)

### 5.4.4. Ätiologie, Pathogenese

- viele **eosinophile Granulozyten** und **Mastzellen** (Histamin, Serotonin, Leukotriene)
- **Typ I Allergie**: Sofort und Spätreaktion
- Sofort - **Bronchospasmus**, Lungenfunktion nimmt ab, ohne Medikamente nur langsame Rückbildung
- einige Stunden später kann sich Zustand noch einmal verschlechtern - erst jetzt wirken Entzündungsmediatoren (Ödem) – Verengung des Querschnitts aber kein akuter Spasmus mehr
- auch hier Stufeneinteilung 1 - 4 von intermittierend bis fast ständig persistierend
- Therapie richtet sich nach Stufen

## 5.5. Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Synonym: *Diffuse Parenchymal Lung Disease (DPLD)*

### 5.5.1. Einleitung und Pathogenese

Bei der Lungenfibrose – durch **chronische Entzündungen** – kommt es zu einem Parenchymschwund (sekundäres Emphysem). Weiter zu einer zystischen Lungenfibrose (Wabenlunge). Störung von Diffusion, Ventilation, Perfusion und V/Q-Verteilung. Diese Faktoren führen dazu, dass die Patienten hypoxisch werden, pulmonale Hypertonie, Cor-pulmonale mit kardio-respiratorischer Insuffizienz entwickeln.

Typischer Kranke mit Lungenfibrose (**Klinik**):

- zyanotische Lippen
- trockener Husten mit wenig oder gar keinem Auswurf
- expiratorisches Knistern
- verkleinerte Lungen, verstärkte Zeichnung
- Uhrglasnägel, Trommelschlägelfinger
- abgehackte Atmung beim Sprechen

Der Patient ist sehr infektanfällig. Schon kleinste Atemwegsinfekte können ihn töten.

### 5.5.2. Symptome

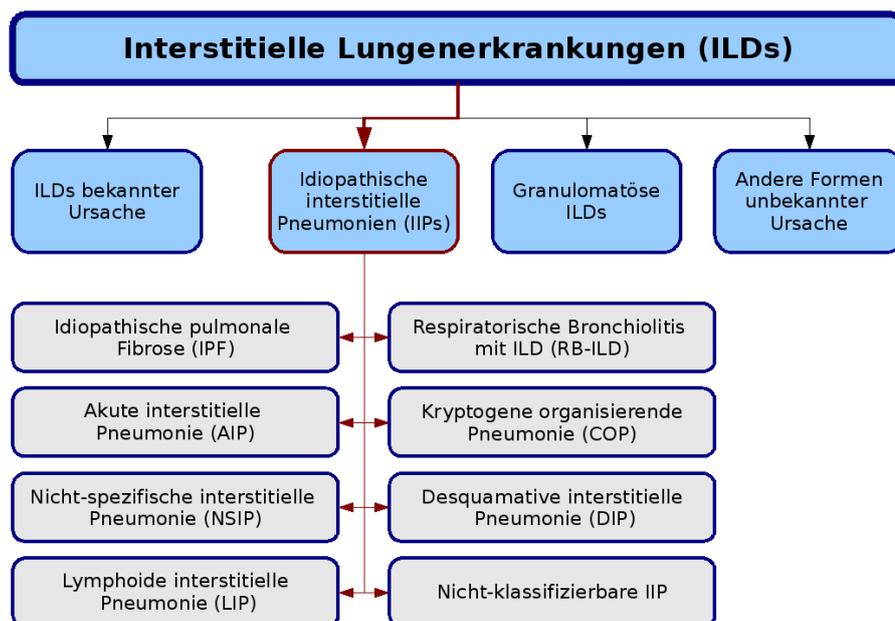
- **Anamnese**
  - Belastungsdyspnoe
  - trockener Husten
  - Leistungsabfall
- **Untersuchung**

- intercostale Einziehungen
- Sklerosiphonie (Hartes, lautes RG über den unteren Lungenarealen, V.a. beim Inspirieren)
- Tachykardie bei Belastung (Ruhe)
- Zyanose (schlimmer bei Belastung → Belastungstest)
- Trommelschlägelfinger bei langsamer Entwicklung über mindestens zwei Jahre

### Was führt zur Differenzialdiagnose?

- *Beschwerden* (progressive Dyspnoe, Husten)
- *Körperliche Untersuchung* (Rasselgeräusche, Einziehungen, Zwerchfellhochstand), wird zu selten durchgeführt
- *Röntgenbild* (zufällig oder bei Risikopatient)
- *Risikopatient* - Sklerodermie, Staubexposition, Vögel (EAA, hyposensitivity pneumonitis), SLE!
- *Erniedrigte DLCO* - sensitivster Marker (Risikopatienten)
- *Komplikationen* - Pneumothorax, Chylothorax, Hämoptysen, Kollaps

Die Prävalenz beträgt 70/100.000, die Inzidenz 30 pro 100.000. Sie ist also nicht so selten. Vergleich: Sklerodermie: 2/100.000 (Inzidenz), 22/100.000 (Prävalenz).



### 5.5.3. DPLD - Ursachen

Ist eine herogene Gruppe von Krankheiten

- **IIP - idiopathisch interstitielle Pneumonie** (Idiopathische ARDS, Lungenfibrose,...)
- **Umwelt / Berufsassoziiert** (Expositionsprophylaxe, Entschädigung)
- **medikamentös** (Sedacoron 1-6%, Methotrexat, Gold,...), durch Strahlentherapie

- **Genetisch** - die Menschen mit dieser vorbestehenden Mutation reagieren besonders empfindlich auf Zigarettenrauch
- **Kollagenosen**, chronische Darmerkrankungen
- **Infektiöse Erkrankungen** (Tbc, Pneumocystis carinii)
- **Sarkoidose, Histiozytose** und ähnliche Erkrankungen
- **Mb. Wegener**

Sarkoidose	35%
IIP	32%
EAA = Exogen allergische Alveolitis	11%
Organisierende Pneumonie	6%
Postinflammatorische Fibrose (z.B. ARDS)	5,1%

Tabelle 5.4.: Ursachen der DPLD

#### 5.5.4. Sarkoidose

*Synonyme:* Morbus Boeck, M. Besnier-Boeck-Schaumann, benigne Lymphogranulomatose

- *Epitheloidzellige Granulome* in der Haut, Milz, Leber, Lunge, Lymphknoten, Herz, Nerven, Augen
- ätiologisch ungeklärte *Systemerkrankung*
- in der Lunge erhält man spezifische Befunde
- die *Lungenbeteiligung* kann tödlich sein
- Epitheloidzellige Granulome mit *Riesenzellen*, *nicht* verkäsend (keine Nekrose!)
- *Lymphozytäre Alveolitis* mit CD4-Dominanz - der Quotient zu CD8 beträgt über 4
- **Stadium 1:** vergrößerte hiläre Lymphknoten, scharf abgegrenzt
- **Stadium 2:** Lymphknoten nicht mehr scharf abgegrenzt, Gewebe verwaschen infiltriert
- **Stadium 3:** narbige, fibrotische Veränderungen, Lunge verzogen
- genetische Prädisposition - in den USA sind Schwarze häufiger betroffen, im Norden Europas sind mehr betroffen als im Süden (in den südlichen Ländern ist die Krankheit fast unbekannt)
- *Inzidenz:* 11/100.000 (weisse, USA), 35/100.000 (schwarze, USA)

#### Therapie

- **Corticosteroide**
  - akute Formen: stets sehr gutes Ansprechen
  - chronische Formen: selten gutes Ansprechen
- **Immunsuppressiva**
- **O<sub>2</sub> - Therapie**
- CAVE: pulmonale Hypertonie!
- **Lungentransplantation**

### 5.5.5. Exogen allergische Alveolitis (EAA, Hypersensitivity Pneumonitis, HP)

- Farmerlunge
- Taubenzüchterlunge etc.

**Definition:** immunologische Reaktion auf inhaliertes organisches Allergen mit diffuser granulomatöser Lungenerkrankung. Meist Pilzallergene

#### Klinisches Bild

- akut/subakut/chronisch (akut ist äußerst selten).
  - **Akut:** Exposition, Stunden später (RGs, Fieber), nächsten Tag alles wieder ok
  - **Subakut:** Wiederholter Kontakt: Leistungsabnahme, Regeneration
- **Inzidenz:** Bis zu 7% der Landwirte, bis zu 20% der Vogelzüchter (Sinnvoll sind regelmäßige Kontrollen)
- Rauchen: seltener als in Kontrolle
- *LUFU* (Lungenfunktionsprüfung): restriktives/obstruktives Muster
- *BAL* (*Bronchio-alveoläre-Lavage*): Neutrophile, CD4/CD8-Verhältnis < 1 (normal 2) ist kleiner als bei der Sarkoidose
- typische Antikörper
- hellgraues/dunkelgraues Muster im Röntgenbild
- narbige, irreversible Veränderungen

#### Differenzialdiagnosen zu EAA

„Hot Tub Lung“, „Whirlpool - Lunge“: Mycobacterium Avium Complex (MAC) siedelt sich im Whirlpool an. Inhalation im Whirlpool; meist häuslich erworben, weil in Thermen stärkere Desinfektionsmittel verwendet werden.

### 5.5.6. IIP, IPF - idiopathische Lungenfibrose

- Diagnosestellung erst relativ spät im Krankheitsverlauf
- Der pCO<sub>2</sub> ist relativ lange normal; CO<sub>2</sub> sinkt erst ab (Patienten beginnen zu Hyperventilieren, weniger pCO<sub>2</sub> lässt mehr Platz für O<sub>2</sub>) und steigt erst kurz vor dem Tod wieder an.
- *Vitalkapazität sinkt*, Abfall von pO<sub>2</sub> während Belastung ist der sensitivste Marker, SaO<sub>2</sub> von 85% auf 65%
- Therapie erfolgversprechend, wenn die VC noch 80% beträgt
- Die DLCO (Diffusionskapazität von CO) ist am sensitivsten
- *Honey Combing* - zu sehen am histologischen Bild
- Abgrenzung von der granulomatösen Fibrose, Histiocytosis X (Pulmonale Langerhanszell Histiocytosis) und anderen, von denen man gewisse Ursachen kennt
- IIP teilt sich in
  - IPF (Idiopathische pulmonale Fibrose)
  - IP other than IPF (DP, RB-ILD, AIP, NSIP)letztere ist schwerer zu behandeln

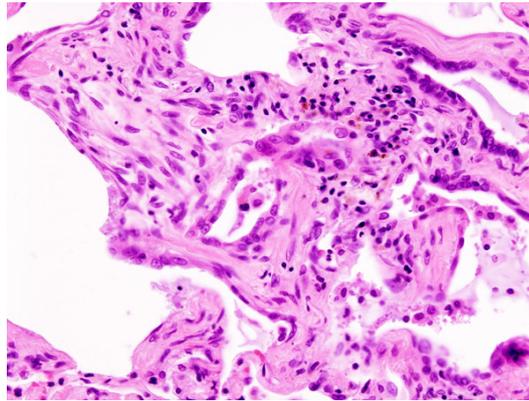


Abbildung 5.2.: Histopathological image of pulmonary fibrosis representing **usual interstitial pneumonia** (UIP). Autopsy specimen. Hematoxylin & eosin stain.

- NSIP, COP, ARDS, DIP, RB-ILD wurden früher extra abgegrenzt, jetzt werden sie zu den IIP gezählt
- Definition (IPF): **histologic UIP** (usual interstitial pneumonia) pattern<sup>1</sup> and **exclusion of other causes** of DPLD
  - drug toxicity etc.
  - environmental exposures
  - collagen vascular disease: sarcoidosis,...
- Definition without Histology: „Meating 4/4 major and 3/4 minor ERS/ATS criteria increases the likelihood of IPF“
- in frühen Stadien ist nur ein kleiner Teil neben dem gesunden Lungengewebe betroffen
- Raucher haben eine bessere Prognose, sie hören bei Diagnosestellung zu rauchen auf. Somit können sie noch einen externen Faktor verändern, Nichtraucher, die schon gleich schwer krank sind, können nichts mehr machen!
- Familiäre IPF

### Therapie

- Rauchverbot, Staub meiden
- keine Therapie bringt Überlebensvorteil
- hochdosiertes **Acetylzystein** (3 mal 600 mg) Abfall von VC und DLCO verbessern sich. Ist auch ein Sauerstoffradikalfänger wenn sie hochdosiert gegeben wird. (Demedts et al. NEJM. 353-2229-2242, 2005)
- **Pineferidon**
- weitere Studien mit **Bosentan** und inhalativem **Heparin** geplant
- Interferon  $\gamma$  (NEJM 2004, 250: 124-133); Es gibt **KEINEN** Effekt.
- Therapie der Sklerodermie-assoziierten LF
- Infliximab (Studie)

<sup>1</sup>Siehe Abbildung 5.2

- Studie: Sildenafil verbessert 6mw bei IPF
- LTOT

## 5.6. Pulmonale arterielle Hypertonie

Internetlinks: <http://www.phev.de/index.php>,

- Pulmonalarterien sind nicht wie Arterien in der Peripherie – sind nicht so widerstandsfähig wie im großen Kreislauf – Widerstand beträgt normalerweise nur 15 mmHg
- Wände sind bei Hypertonie verdickt, Blut kommt schlecht durch
- **Pulmonale Hypertonie:** Mitteldruck in Ruhe > 30 mmHg, bei Belastung > 30 mmHg
- Rechter Ventrikel muss mehr Druck aufbringen → Hypertrophie = **Cor pulmonale**
- Diagnose erst bei 50 mmHg
- Prognose schlecht
- Dyspnoe, bei Risikopatienten (Kollagenosen wie Sklerodermie)
- LUFU + BGA + DLCO, Szinti, CT, PA-Angio zur ersten Diagnose
- **Trias:** Vasokonstriktion, Thrombosen, Remodelling

### 5.6.1. Venedig-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

#### 1. Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)

- Idiopathische PAH
- Familiäre PAH
- PAH assoziiert mit Erkrankungen oder Medikamenteneinnahmen/Drogen (APAH)
  - Kollagenosen/Vaskulitis
  - Arteriovenöse Shunts
  - Portaler Hypertonie
  - HIV-Infektion
  - Amphetamine

#### 2. PH mit Linksherzerkrankung

- Erkrankungen des linken Vorhofs oder der linken Kammer
- Erkrankungen der linken Herzklappen

#### 3. PH bei Lungenkrankheiten und/oder Hypoxie

- COPD
- Interstitielle Lungenerkrankungen
- Schlafbezogene Atmungsstörungen
- Alveoläre Hypoventilation
- Aufenthalt in großer Höhe

#### 4. PH bei chronischer Thrombose und/oder Embolie

- Thromboembolie der proximalen Pulmonalarterien
- Thromboembolie der distalen Pulmonalarterien

- Nicht-thrombotische Lungenembolien
5. Verschiedene Ursachen
- Sarkoidose
  - Histiocytosis X
  - Lymphangioliomyomatose
  - Kompression der Pulmonalgefäße

### **Linksherzerkrankung**

Therapie der Grundkrankheit

- Revaskularisierung
- Klappenersatz
- ACE-Hemmer / AT1-Blocker / Betablocker
- Resynchronisierungstherapie
- Herztransplantation

### **Chronisch hypoxisch pulmonale Hypertonie /Lungenkrankheiten**

Therapie der Grundkrankheit

- Nikotinkarenz
- optimierte Bronchialtherapie
- eventuell systemische Steroide / Immunsuppressiva
- rigorose Therapie gegen noch vorhandene bakterielle Infektion

Vermeidung von Hypoxie

- keine Höhengaufenthalte
- O<sup>2</sup> - Therapie im Flugzeug
- Langzeit - O<sup>2</sup> - Therapie
- CPAP / BiPAP - Heimbeatmung

wenn das nichts hilft, medikamentös

Im HR-CT: **Mosaikfissuren** (wegen unterschiedlich guter Perfusion)

### **Pulmonalis End Arterektomie**

- abgelagertes Material herausschälen
- Blutfluss wieder möglich
- am AKH Wien am besten in Österreich
- Ist der Patient schon schlecht beieinander, beträgt die Mortalität 20%, bei einem anderen 5%.

### **Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)**

- Antikoagulation
- Evaluation für PEA

Kontraindikationen wie nicht korrigierbare Linksherzinsuffizienz checken!

### 5.6.2. Medikamente

- Diuretika
- Digitalis
- Ca - Antagonisten
- Endothelin - Antagonisten
- LTOT

Endothelin wirkt vasokonstriktorisch und wachstumsfördernd auf das Gefäßepithel. Es verschlimmert im Fall einer Hypertonie die Symptomatik.

#### **Bosentan**

- Handelsname Tracber
- kostet 40.000 Euro pro Jahr und Patient
- blockiert den Endothelin Rezeptor
- Hämodynamik und Belastbarkeit verbessern sich
- bei IPAH, Sklerodermie-assoziiertes PAH und beim Eisenmenger-Syndrom verbessert sich die Prognose

#### **Nebenwirkungen**

- Beinödeme
- Hepatotoxizität
- Cytochrom 450 Interaktion (Glibenclamid, Cyclosporin A,...)
- teratogen!

#### **ET(A) spezifische Endothelin Rezeptor Antagonisten**

noch keine prognostischen Daten

#### **Sildenafil**

- Wirkstoff von Viagra
- Versuche sind im Laufen
- Blockade der Phosphodiesterase 3
- cAMP steigt, PKA wird aktiviert – führt zu einer Vasodilatation
- klappt nur unter NO-Anwesenheit, was in der Lunge immer vorhanden ist
- in den Genitalien ist es nur bei sexueller Stimulation vorhanden
- andere glatte Muskelzellen sind weniger betroffen
- Nebenwirkungen sind tolerabel (Sodbrennen, Flush, Diarrhoe, Nasenbluten)
- Dosierung 3 Mal 20 mg – wenig Langzeiterfahrung, die Dosis sollte aber nicht verringert werden

### **Prostasteroide**

- körpereigene Substanz, verwandt mit Prostazyklin
- **Epoprostenol** ist die Muttersubstanz
- Wirkungen im Gefäß: Relaxation, Antiproliferativ, Antiinflammatorisch, Antiaggregatorisch
- verbessern das Überleben bei IPAH
- Verabreichung i. v. über Cava - Katheder
- Kathederkomplikationen
  - septische Komplikationen
  - Therapieunterbrechungen
- systemische Nebenwirkungen
  - Kiefer-, Bein-, Kopfschmerzen
  - Durchfälle
  - systemischer Druckabfall
- Ventilations- / perfusions - Verteilungsstörung
- **Treprostinil** ist so ähnlich und auch subcutan möglich
- **Iloprost** ist zur Inhalation geeignet



# 6. Hämatologie

## Inhalt

---

<b>6.1. Hämatopoiesis</b> . . . . .	<b>106</b>
6.1.1. Was sind Stammzellen . . . . .	106
6.1.2. Wachstumsfaktoren CSF . . . . .	106
6.1.3. Leukozyten . . . . .	107
6.1.4. Thrombopenie . . . . .	108
6.1.5. Zusammenfassung . . . . .	109
<b>6.2. Anämien</b> . . . . .	<b>109</b>
6.2.1. Einteilung . . . . .	109
6.2.2. Hypochrome Anämien . . . . .	109
6.2.3. Megaloblastäre Anämie . . . . .	111
6.2.4. Hämolytische Anämie . . . . .	113
6.2.5. Thalassämie . . . . .	115
6.2.6. Anaplastische Anämie . . . . .	116
6.2.7. Myelodysplastische Syndrome . . . . .	116
<b>6.3. Hodgkin Lymphom</b> . . . . .	<b>117</b>
<b>6.4. Non-Hodgkin Lymphome (NHL)</b> . . . . .	<b>118</b>
6.4.1. Klinik/Diagnostik . . . . .	119
6.4.2. Epidemiologie . . . . .	120
6.4.3. Ätiologie . . . . .	120
6.4.4. NHL-Formen . . . . .	121
6.4.5. NHL – Entitäten . . . . .	121
<b>6.5. Myeloproliferative Erkrankungen</b> . . . . .	<b>124</b>
6.5.1. Übersicht . . . . .	124
6.5.2. Chronische myeloische Leukämie . . . . .	125
6.5.3. Polycythämie vera (PV) . . . . .	127
6.5.4. Osteomyelofibrose (OMF) . . . . .	128
6.5.5. Essentielle Thrombozytämie (ET) . . . . .	129
<b>6.6. Akute Leukämien</b> . . . . .	<b>129</b>
6.6.1. Einführung . . . . .	129
6.6.2. Symptome . . . . .	130
6.6.3. Diagnostik . . . . .	130
6.6.4. Akute myeloische Leukämie . . . . .	131
6.6.5. Therapie . . . . .	131
6.6.6. ALL Risikofaktoren . . . . .	132
<b>6.7. Blutgerinnung</b> . . . . .	<b>132</b>
6.7.1. Das hämostatische System . . . . .	132

---

## 6.1. Hämatopoiesis

Blood cells have very different characteristics and functions; however, they all derive from the same and unique cell, called the **pluripotent haematopoietic stem cell** (HSC). Diese können sich selbst erneuern/differenzieren.

In bone marrow, this cell will differentiate and divide for getting more and more specialised cells under the influence of specific growth factors.

- Stem Cells: have the capacity for both self-renewal and for multilineage differentiation
- Progenitor Cells

### 6.1.1. Was sind Stammzellen

- **Selbsterneuerung und Differenzierung**
- Definiert über Funktion
- **Surrogat-Marker** charakterisieren die Stammzelle (CD34)
- Die Zellen teilen sich **asymmetrisch**
- Passen sich ihrer späteren Funktion an (die sie ausüben müssen)
- Langsame Teilungsgeschwindigkeiten (Tumoren können in Stammzellen „überwintern“)

Will man Stammzellen erhalten, spritzt man vorher einen Wachstumsfaktor. Stammzellen lagern sich im Körper an wo sie:

- Schutz (rotes Mark)
- Nahrung (gute Durchblutung)

vorfinden.

### 6.1.2. Wachstumsfaktoren CSF

- **EPO**: Wachstumsfaktor für die Rote Reihe (BFU-E, CFU-E). Wird für Doping verwendet.
- **M-CSF**: Nicht durchgesetzt
- **G-CSF**: Sehr gut durchgesetzt, wird eingesetzt.

Durch eine Chemotherapie kommt es zu einer Leukopenie. Man kann durch Gabe von G-CSF entgegenwirken. Jeder Patient mit chronischer Urämie, der dialysiert wird, bekommt EPO – man braucht keine Blutkonserven mehr.

### Anwendungen

- Kongenitale Neutropenie
- Neutropenie bei Knochenmarksinfiltration durch neoplastische Zellen
- Neutropenie bei prim. hämatopoetischer Insuff
- AIDS
- Verbrennungen
- Pilzinfektionen
- Dosiserhöhung bei Chemotherapie möglich

Ein Wachstumsfaktor wirkt 24 Stunden. Durch die verabreichten Wachstumsfaktoren geht die Zellsynthese nach oben: Es kommt zu Schmerzen im Knochenmark. LDL geht nach oben. Es kann zu einer Milzvergrößerung kommen.

Wie bekomme ich die beste Ausbeute? **Chemotherapie + G-CSF** (x250), bei 15% funktioniert das nicht. Für diese wird es in Zukunft einen Adhäsionsblocker geben.

Man kann bis 1 Million Zellen hinunter messen, darunter nicht.

Patient bekommt zylophosphamid, dann G-CSF. Nach 10-12 Tagen sind genug Stammzellen vorhanden. Die Stammzellen finden sich in der Leukozyten-Fraktion. Danach werden sie tiefgefroren (mit Frostschutzmittel).

Wenn ein Mensch  $> 700$  rad an **Bestrahlung** erhält, kommt die Erythropoese zum Erliegen. (Beispiel: Feuerwehrleute Tschernobyl).

Man kann auch Stammzellen als Vektor für die **Gentherapie** verwenden.

### 6.1.3. Leukozyten

Je unreifer die Zelle, desto größer der Kern.

- **Neutrophile:** Viele Granula: Killing + Digestion = Eiter
- **Lymphozyten**, können sich in **Plasmazellen** umwandeln und umgekehrt
- **Monozyten**
- **Thrombozyten:** Wenn man einen Megakaryozyten findet, ist man immer im Knochenmark.

#### Normales Blutbild

- 4.000-10.000 Leukozyten
- 59% neutrophile Granulozyten (davon 3% Stabkernige)
- 2,7% eosinophile Granulozyten
- 0,3% basophile Granulozyten
- 34% Lymphozyten
- 4% Monozyten.

Das Blutbild ist oft der erste Hinweis auf eine Krankheit.

Ery: 180 Tage, Leukozyten: 6 Stunden, Thrombozyten: 70-110 Stunden.

#### Produktionsstörungen

- **Angeboren:** Fanconi
- **Medikamente**
- **Infektionen:** Bakterien, Toxine, Virus
- Strahlung
- Knochenmarkkarzinome
- Leukämien (aleukämische Formen)
- Splenogene Markhemmung
- Vitamin B<sub>12</sub> Mangel
- Folsäuremangel
- Hypersplenismus

- Autoimmunerkrankungen
- Bluttransfusionen
- Aplastische Anämie

#### Ursachen einer chronischen reaktiven Neutrophilie

- Hoher Normalwert (2,5% der Normalen liegen über dem definierten Normwert)
- Raucherleukozytose
- Medikamente (Steroide, Lithium)
- Solider Tumor
- Abszess
- Splenektomie
- Familiär (sehr selten)

#### Leukozytose infolge Vermehrung lymphatischer Zellen

Wichtig ist hier das Alter. Alle haben Fieber, bis auf die über 60 Jährigen.

- Beim **Kind**: Infektionen (EBV, CMV, Inf. Lymph. Pertussis) oder häufig ALL
- **Jugend**: EBV, CMV, ALL
- Im **mittleren** Alter: ALL
- bei **älteren**: CML, NHL

#### Vorgehen

- **Lymphozyten**  $> 5000/\mu l$ 
  - **Reif**
    - \* *Aktiviert*: Virusinfekt
    - \* *Nicht Aktiviert*: CLL, NHL
  - **Unreif**: Akute lymphatische Leukämie

#### 6.1.4. Thrombopenie

- Proliferationsstörungen
- Ineffektiv (B12): Hypoplasie des Knochenmarks
- Vorzeitiger Abbau: Auto-AK, Meds, SLE, Allo-AK, Verbrauchsthrombopenie bei DIC, Herzklappen, Vaskulitiden
- Verteilungsstörungen: Leber, Milz
- Verdünnung nach Massentransfusionen

### 6.1.5. Zusammenfassung

Die pluripotente Stammzelle ist die Vorläuferzelle aller Blutzellen und Immunabwehrzellen. Die Stammzellen siedeln sich besonders gerne in geschützten Bereichen an, wie im Hüftknochen oder im Brustbein. Bei einer Transplantation ist jene von pluripotenten Stammzellen und die von Progenitorzellen zu unterscheiden.

EPO stimuliert die rote Reihe. G-CSF ist ebenfalls wichtig für die Therapie zur Stimulation der weißen Reihe. CSFs benutzt man bei verschiedenen Anwendungen: Chemotherapien, Verbrennungspatienten, nach Stammzelltransplantationen – auch vorher für den Spender, kann können die Stammzellen peripher entnommen werden, idiopathische Neuropathien und so weiter. Nebenwirkungen: alkalische Phosphatase und LDH steigen an, Milz wird größer,...

Ein Gesunder kann die Erythropoese um das 5fache steigern. Das sieht man dann an der Vermehrung der Retikulozyten im Blut. Ein Megakaryozyt ist die Vorstufe eines Thrombozyten. Er wird NIE im peripheren Blut gesehen, sondern nur im Knochenmark.

## 6.2. Anämien

Definition: Verminderung der **Hb-Konzentration**

- < 12 g/dl (Kinder bis 14a)
- < 12 g/dl Frauen
- < 13 g/dl Männer

- 

$$MCH = \frac{Hb \times 10}{Ery} = 29(+/- 3pg)$$

- 

$$MCV = \frac{Hkt \times 10}{Ery} = 84(+/- 7fl)$$

- 

$$MCHC = \frac{Hb \times 100}{Hkt} = 34(+/- 2g/dl)$$

Das MCV nimmt im Alter ab, das MCH bleibt gleich, das MCHC wird größer.

### 6.2.1. Einteilung

- **Mikrozytär (hypochrom)**: Eisenmangel
- **Normozytär (normochrom)**: hämolytische Anämie
- **Makrozytär (hyperchrom)**: megaloblastäre Anämie

### 6.2.2. Hypochrome Anämien

(MCH + MCV erniedrigt)

- **Eisenmangelanämie**
- Sideroachretische Anämie
- Thalassämie
- Bleianämie

Anisozytose, Poikilozytose, Anulozytose (Ringförmig), Targetzellen (Zielscheibe).

### Eisenstoffwechsel

Eisen wird aufgenommen und an Transferrin gebunden. Es wird von dort ins Knochenmark aufgenommen und in das **Erythron** eingebaut (nur 26 mg/d kann eingebaut werden). Es wird auch Eisen frei (Milz). Eisen kann auch gespeichert werden. 1 mg wird resorbiert.

Eisen kommt in den meisten **Nahrungsmitteln** vor: in Obst, Gemüse; etwas mehr in Fleisch, sehr viel in Leber, nur sehr wenig in Milch. Spinat enthält nicht mehr als anderes Gemüse. Bioverfügbarkeit von **Eisenpräparaten** maximal 25%

### Laborparameter

- Serumkonzentration niedrig – schlechter Parameter, nur in 50% der Fälle richtig
- **Serum-Ferritin** niedrig – zeigt Füllungszustand der Eisenspeicher an. Es gibt nur einen *verlässlichen* Parameter  
 Ferritin (lat. ferrum, Eisen) ist ein Speicherprotein des menschlichen Körpers, das in der Lage ist, eine große Zahl von Eisenionen zu binden. Die Ferritinkonzentration im menschlichen Blutserum ist ein sehr aussagekräftiges Maß für den gesamten Eisenspeicher des Organismus.<sup>1</sup>
- Transferrin hoch – zweitbesten Parameter
- Transferrinsättigung niedrig

Bei **Infekten** regelt der Organismus das Eisen nach unten, weil Bakterien es zur Teilung brauchen – daher keine Eisengabe (Sideropenische Anämien). Aber: Rheumakranker nimmt über Jahre NSAR und es entstehen Blutungen im Darm. Gibt man ihm Eisen kann man sein Hb anheben, aber nur soweit es von der Blutung verursacht wird – der Rest wird von der Grundkrankheit bestimmt. **Geburt** = Verlust von 2000 mg Eisen – während der Schwangerschaft Eisenpräparate

Eisen ist wichtig für die Bildung von Häm. Ist wenig Eisen vorhanden sammelt sich **Protoporphyrin IX** an (guter Marker).

Oxidiertes Eisen ist für alles Leben tödlich. Wenn man Eisen einnimmt bildet der Körper Apoferritin.

HYPOFERRÄMIE	HYPERFERRÄMIE
Eisenmangel	Hepatitis, Leberzirrhose
Entzündung	Hämochromatose
Malignome	Transfusions siderose
Crohn, Polyarthritis	Anaplastische Anämie
Transferrinkonzentration erniedrigt wie z. B. beim nephrotischen Syndrom	

Tabelle 6.1.: Veränderungen des Serumeisens

### Transferrin

Transferrin ist ein Protein, das im Blut vorkommt und hauptsächlich für die Eisenversorgung der Körperzellen verantwortlich ist. Es ist also ein Transportprotein, das zwei Bindungsstellen für dreifach positiv geladene Eisenionen, Fe<sup>3+</sup>, besitzt. Es wird von den Zellen über Transferrinrezeptoren aufgenommen, die über einen Lipidanker in der Plasmamembran verankert sind. Die normale Eisen-Transferrin-Sättigung des Erwachsenen liegt bei etwa 25-30%.<sup>2</sup>

<sup>1</sup><http://de.wikipedia.org/wiki/Ferritin>

<sup>2</sup><http://de.wikipedia.org/wiki/Transferrin>

- Vermindert bei Hypalbuminämie, nephrotisches Syndrom, Thalassämie, megaloblastäre Anämie, hämolytische Anämie, Entzündung, Leberzirrhose,...
- Vermehrung bei Schwangerschaft, Eisenmangel, Östrogentherapie, nach Thyroxingabe
- **Hyperferritinämie**
  - Transfusions siderose (da IMMER)
  - Hämochromatose (da IMMER)
  - Leberparenchymschaden
  - Eisentherapie
- **Hypoferritinämie**
  - Infekt (Sepsis)
  - chronische Polyarthrit
  - Malignom

#### **Eisenmangelursachen**

- einseitige Ernährung
- Magensäuremangel, nach Magenresektion
- nach Menses oder Gravidität
- GIT - Erkrankungen, Lebererkrankungen, Infekte

#### **Symptome**

- rissige Haut, Störungen des Haar- und Nagelwachstums
- Rhagadenbildung
- Glossitis
- Schleimhautveränderungen des Ösophagus (nur noch selten zu sehen)

#### **Therapie**

- oral eine halbe Stunde vor Frühstück + Fruchtsaft 125 mg Präparat, eventuell mit Vitamin C
- andere Präparate 3 Mal täglich
- bei strenger Indikationsstellung (wenn oral aus irgendeinem Grund nicht möglich oder nicht ausreichend) i. v.
- Ursache bekämpfen!!

#### **Blutungsanämien**

- GIT - Blutungen
- Urogenitale Blutungen
- Iatrogene Blutungen: häufige Blutabnahmen, Steroide, NSARs, Dialyse etc.

#### **6.2.3. Megaloblastäre Anämie**

- makrozytär, hyperchrom
- Thrombopenie, Leukopenie (unter 4000, über 10.000 ist Leukozytose)

### Ursache

- Vitamin B12 Mangel (perniziöse Anämie, Mangelernährung, Malabsorption, Darmparasiten, Schwangerschaft, Lebererkrankungen)
- Folsäuremangel (Mangelernährung, Alkoholiker – wegen Gastritis schlechte Resorption)
- Medikamente (Zytostatika, Kontrazeptiva,...)
- hereditäre DNA-Synthesestörung

Einige erworbene Anämieformen entstehend durch **Aufnahme-** oder **Stoffwechselstörungen** von **Folat** oder **Cobalamin** (Vitamin B<sub>12</sub>). diese haben zur Folge, dass die DNA-Synthese behindert und damit der Zellzyklus während der Erythropoese verzögert wird. Die *Hämoglobinsynthese* im Zytoplasma läuft währenddessen weiter, so dass sich die Erythroblasten vergrößern (Megaloblasten) und ins Blut übergroße, ovale Erythrozyten übertreten.<sup>3</sup>

### Labor der hyperchromen Anämie

- Differentialblutbild (Auszählung der weißen Blutzellen)
- LDH und Bilirubin erhöht
- Vitamin B12, Folsäure
- Coombs-Test, Haptoglobin (sensibelster Test), Plasmahämoglobin
- Knochenmarkspunktion (Megaloblasten im Knochenmark! normal nicht bei Vitamin B12 Mangel)

### Ursachen einer Makrozytose

- **Hämatologische Ursachen**
  - megaloblastäre Anämie
  - gesteigerte Erythropoese nach Blutverlusten
  - hämolytische Anämie
- **nicht hämatologische Ursachen**
  - Lebererkrankungen
  - Hypothyreose
  - Alkoholismus
  - Schwangerschaft
  - nach Splenektomie

### Perniziöse Anämie

- Typ A Gastritis
- hyperchrome Anämie + Hämolysezeichen
- megaloblastäre Erythropoese im Knochenmark
- Glossitis, neurologische Störungen
- **Diagnostik**
  - Gastroskopie

---

<sup>3</sup>Silbernagel, S.: Taschenatlas der Pathophysiologie. 2. Auflage (2005). S.34. Thieme Verlag Stuttgart

- Schilling-Test (Ausschluss von Malabsorption)
- Vit. B12 Serumspiegel
- Therapie: parenterale Vit. B12 Gabe

### Schilling-Test

- Vit. B12 Gabe – Wieviel nimmt der Körper auf?
- Vit. B12 + Intrinsic Faktor – Nimmt er jetzt mehr auf? Dann Typ A Gastritis, sonst Malabsorption
- im Harn gemessen

### Coombs-Test

Der Coombs-Test (selten auch Race-Coombs-Test) ist ein nach dem Cambridger Pathologen Sir Robin R. Coombs benannter Antiglobulintest. Mit ihm werden inkomplette Antikörper (IgG) gegen rote Blutkörperchen (Erythrozyten) nachgewiesen.

- Der **direkte Coombs-Test** dient dem Nachweis inkompletter Antikörper, die an Erythrozyten gebunden sind.
- Der **indirekte Coombs-Test** weist nicht-gebundene, im Serum zirkulierende, inkomplette Antikörper nach. Der Test hat Bedeutung für den Nachweis inkompletter Antikörper im Serum der Mutter bei Rhesusinkompatibilität.

Ein positiver Coombs-Test kann z. B. bei folgenden Erkrankungen auftreten: Autoimmunerkrankungen (rheumatische Erkrankungen), Infektionen, lymphatischen Leukämien, Medikamentennebenwirkung. Der Coombs-Test kann allerdings auch ohne erkennbare Ursache (idiopathisch) positiv sein. Ist der Coombs-Test negativ kann es sich um hereditäre Anämien wie die Thalassämie handeln.<sup>4</sup>

### Haptoglobin

**Haptoglobin** (Hp) ist ein im Blutplasma vertretenes **Transport- und Akute-Phase-Protein**, das zur Gruppe der  $\alpha_2$ -Globuline gehört. Seine Aufgabe ist die Bindung und der Transport von Hämoglobin, um es dem Abbau im Retikuloendothelialen System (RES) zuzuführen.<sup>5</sup>

#### 6.2.4. Hämolytische Anämie

- Leukozytose
- Hämoglobin erniedrigt
- LDH, Bilirubin erhöht
- Retikulozyten erhöht - Kompensationszeichen

**Retikulozyten** sind jugendliche rote Blutkörperchen und entstehen 1 bis 2 Tage nach der Entkernung aus den Normoblasten im Knochenmark. Im Gegensatz zu Erythrozyten enthalten sie noch RNA und Zellorganellenreste und sind noch etwas größer als diese. Diese RNA-Reste nennt man auch Substantia granulofilamentosa.<sup>6</sup>

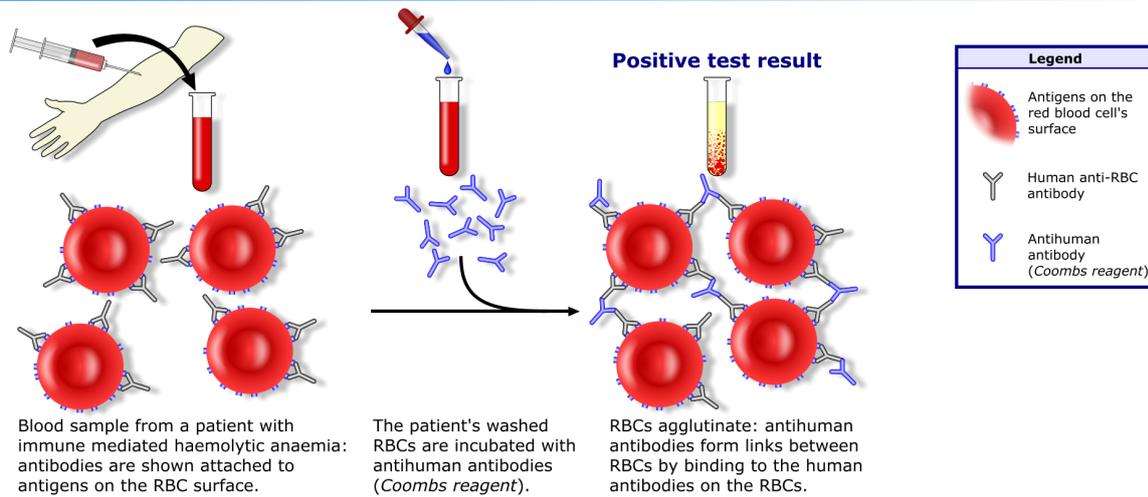
- diskrete Splenomegalie

<sup>4</sup><http://de.wikipedia.org/wiki/Coombs-Test>

<sup>5</sup><http://de.wikipedia.org/wiki/Haptoglobin>

<sup>6</sup><http://de.wikipedia.org/wiki/Retikulozyt#Retikulozyt>

**Direct Coombs test / Direct antiglobulin test**



**Indirect Coombs test / Indirect antiglobulin test**

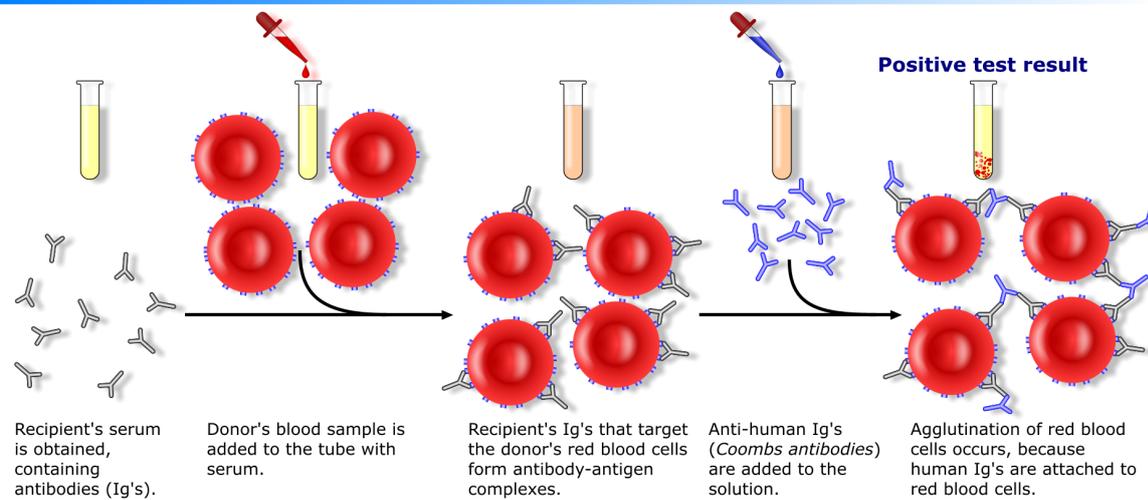


Abbildung 6.1.: Coombs-Test

**Diagnostik**

- Labor: Blutbild, LDH, Bilirubin, Retikulozyten, Haptoglobin, Plasmahämoglobin
- Vitamin B12, Folsäure
- Coombs-Test
- Knochenmarkpunktion – nicht sehr ergiebig
- Oberbauchsonographie
- **Allgemeine Hämolysezeichen:** indirektes Bilirubin erhöht (unkonjugiertes Bilirubin), LDH erhöht, Haptoglobin erniedrigt, freies Plasmahämoglobin, Hämoglobinurie („Schwarzwasserfieber“)
- **Kompensationszeichen:** Retikulozytose, Hyperplasie der Erythropose im Knochenmark, Normoblasten im peripheren Blut, eventuell erythropoetischen Hyperplasie in der Leber und der Milz

**Einteilung****1. Korpuskuläre hämolytische Anämie**

- a) Hereditär
  - Defekt an Stroma
  - Defekt an Inhalt
  - Enzymopathie

- b) Erworben

**2. Extrakorpuläre hämolytische Anämie**

- a) Erworben
- b) als Folge physikalischer oder chemischer Noxen (Verbrennung, Herzklappen zerstören Erys, Marschhämoglobinurie – Erys in Fußsohle zerquetscht, Schwermetalle, Industriegifte, burländischer Uhdler usw.)
- c) als Folge infektiöser Noxen z. B. Morbus Weil

**Serogene hämolytische Anämie**

Inkomplette Wärmeagglutinine

- Idiopathisch
- Sekundär (CLL, Hodgkin, Karzinome, Kollagenosen, Leberzirrhose, Medikamente,...)

**6.2.5. Thalassämie**

- Fehlbildung und gesteigerter Abbau von Erythrozyten
- autosomal dominant vererbt
- Mittelmeerraum, vorderer Orient
- Verminderte  $\alpha$ -Kettenproduktion durch Zerstörung von  $\alpha$ -Globulin-Genen.
- Homozygoten – Heterozygoten, verschiedene Schweregrade
- verschiedene Punktmutationen im Globulin
- abnormes Globulin → weniger Harn, O<sub>2</sub>-Transport gestört

### Klinik

- hypochrome Anämie (Eisen und Ferritin hoch) Targetzellen, hämolytische Komponente, sekundäre Hämochromatose
- Knochenmarksveränderungen
- Diagnostik: Eisen und Ferritin bestimmen, Hämoglobin, Elektrophorese, eventuell PCR

1 Hospitalisierung pro 100.000 Einwohner im Jahr – Knochenmarksschäden wegen ungeeigneter Medikamente! Und das sind nur die schweren Fälle, einige werden auch noch ambulant behandelt. Das sind in Österreich schon 80 schwere Fälle pro Jahr!

### 6.2.6. Anaplastische Anämie

Die **Aplastische Anämie** ist eine Sonderform der Anämie. Man versteht darunter Knochenmarkversagen mit Panzytopenie, das heißt eine Verringerung der Anzahl aller Zellen des Blutes (Anämie + Leukopenie + Thrombozytopenie) aufgrund von erworbener (häufig) oder angeborener (selten) Knochenmarkaplasie. Zu den angeborenen Formen gehören die **Fanconi-Anämie** sowie das **Diamond-Blackfan-Syndrom**. Mit einer Häufigkeit von 0,2 – 0,3 Erkrankungen auf 100.000 Personen ist die Aplastische Anämie in Europa so selten, dass die meisten Mediziner mit dieser Erkrankung während ihrer gesamten Arbeitszeit nie konfrontiert werden.<sup>7</sup>

- kein Symptom, sondern allein schon eine eigenständige Krankheit!
- < 500 Neutrophile
- < 20.000 Thrombozyten
- < 10.000 Retikulozyten
- Knochenmark hypozellulär (< 20 % hämatopoetische Zellen)

### 6.2.7. Myelodysplastische Syndrome

#### Einteilung

- refraktäre Anämie (RA)
- refraktäre Anämie mit Ringsderoblasten
- refraktäre Anämie mit Blastenexzess (RAEB)

#### Allgemeines

- hohe Inzidenz, steigt mit Alter an
- Dysplasiezeichen im peripheren Blut und Knochenmark
- Übergang in akute (myeloische) Leukämie
- oft hyperchrome Anämie, LDH
- sonst unspezifisches Labor
- Therapie: Stammzelltransplantation bei Jungen, sonst symptomatisch

---

<sup>7</sup>[http://de.wikipedia.org/wiki/Aplastische\\_An%C3%A4mie](http://de.wikipedia.org/wiki/Aplastische_An%C3%A4mie)

## 6.3. Hodgkin Lymphom

Syn.: *Mb. Hodgkin, Lymphogranulomatose*. Vgl. Herold 2008, Seite 61.

Siehe auch Hodgkin T.: On some morbid appearances of the absorbent glands and spleen. (1832) Medico-Chirurgical Transactions, London, 17:68-114 PMID 4630498: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=4630498](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=4630498)

- monoklonale B-Zell Erkrankung
- Reed-Sternberg Zellen
- aus Keimzentren der Lymphknoten
- CD30 positiv
- **Hodgkin-Reed-Sternber-(HRS)-Zellen** = 0,1 – 1% des Tumors
- Rest = *Bystander*-Zellen: Lymphozyten, Monozyten, Eosinophile, Fibroblasten
- bunte Zytologie
- **Frühstadium**: lokalisierte Lymphknotenerkrankung
- **Spätstadium**: Systemerkrankung, Knochenmarksmetastasen
- Inzidenz 3/100.000
- M:W = 3:2
- Häufigkeitsgipfel einmal mit 30 und noch einmal mit 60
- Ätiologie unbekannt
  - Co Faktoren: EBV, HIV
  - Holzschutzmittel, Haarfärbemittel

grobe **WHO-Klassifikation**:

1. **Klassische Hodgkin-Lymphome** (95%)
2. **Noduläre lymphozytenprädominante Hodgkin-Lymphome** (5%)

### Symptome

- **Lymphknotenschwellung** (Cervikal 60%)
- **B-Symptomatik**: Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust
- Allgemeinsymptome (Pruritus, Pel-Ebsteinfieber, Alkoholschmerz)
- Hepatosplenomegalie
- Labor: BSG↑, Lymphopenie

Jede Lymphknotenschwellung, die länger als 4 - 6 Wochen dauert, muss abgeklärt werden.

### Staging

- Anamnese
- körperliche Untersuchung
- Labor: BSG, BB, Serumprofil, Virologie (EBV, CMV, HIV)
- CT
- Knochenmarksbiopsie

- Skelettszintigraphie
- EKG, USKG, Lungenfunktionsprüfung
- PET ?, Gallium scan ?

#### **Ann Arbor Klassifikation**

- **Stadium I:** ein Lymphknoten-Regionen ist betroffen
- **Stadium II:** zwei Lymphknoten-Regionen sind betroffen
- **Stadium III:** an beiden Zwerchfelseiten sind Lymphknoten betroffen
- **Stadium IV:** Infiltration ins Knochenmark oder anderen Organe
- Zusatz
  - **A:** ohne Allgemeinsymptome
  - **B:** mit B-Symptomatik
  - **E:** extranodaler Befall (außerhalb von Lymphknoten)
  - **S:** Milzbefall (Spleen)
  - **X:** größere Tumor-Masse (Bulk oder bulky disease: Tumor  $\geq 10$  cm maximaler Durchmesser bei Erwachsenen)

#### **Differentialdiagnosen**

- NHL
- Metastasen
- Sarkoidose

#### **Heilungsraten**

Nach Risikogruppen werden *lokalisierte*, *intermediäre* oder *fortgeschrittene* Stadien eingeteilt.

- bei Limitierte Stadien 90%
- bei Intermediäre Stadien 70%
- bei Fortgeschrittene Stadien 50%

**Problem:** bei jüngeren Patienten die **Langzeittoxizität der Chemotherapie** – sekundäre Malignome durch genetische Schäden, endokrine Störungen, Unfruchtbarkeit etc.

bei **Rezidiv:** Hochdosischemotherapie, Stammzellentransplantation

### **6.4. Non-Hodgkin Lymphome (NHL)**

- LDH indirekter Aktivitätsfaktor
- Lymphknotenentfernung zur Diagnostik am wichtigsten!
- CT + PET für Staging bzw. Prognoseabschätzung
- Diagnose allein durch die Histologie
- viele Subtypen laut WHO-Klassifikation

### 6.4.1. Klinik/Diagnostik

- Derbe Lymphknotenvergrößerung (indolent)
- Allgemeinsymptome (Leistungsminderung, Müdigkeit)
- Blutbildveränderungen
- Infektanfälligkeit
- gleiche Stadieneinteilung wie beim Hodgkin
- Röntgenthorax
- Sonographie
- CT
- Knochenmarksszintigraphie
- Palpation der Lymphknotenstationen
- B-Symptomatik
  - Fieber  $>38^{\circ}\text{C}$
  - Nachtschweiß
  - ungewollter Gewichtsverlust  $> 10\%$  in 6 Monaten

B-ZELL TYP	T-ZELL TYP
80 - 90%	10%
Indolent oder aggressiv	Hautinfiltrationen
1. Diffus großzelliges NHL 31%	
2. follikuläres NHL 22%	
3. MALT-Lymphom 7%	

Tabelle 6.2.: B- und T-Zell Typ NHL

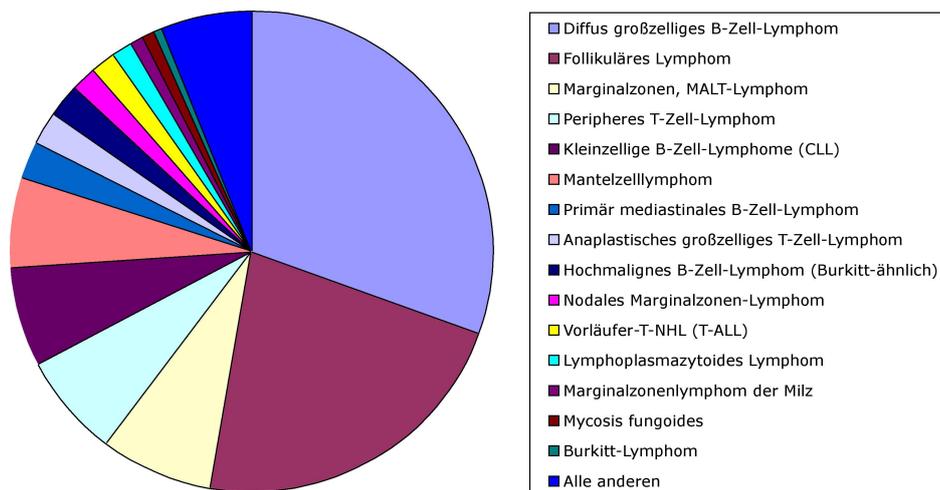


Abbildung 6.2.: Relative Häufigkeit der NHL nach den Ergebnissen der *International Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Study*

## Bildgebung

- **Sonographie:** Anfangsuntersuchung zur Unterscheidung maligner und benigner LK
- **CT:** V.a. im Staging (Hals, Th, Abd., Becken), Größe und Lokalisation, extranodale Manifestationen. **Nachteil:** Funktionell aktives Tumorgewebe wird schlecht erkannt
- **FDG-PET:** PET kann bei einem, durch die Chemotherapie geschrumpften, Lymphknoten zeigen, ob noch Tumorzellen drin sind oder nicht. (Höchster Prognostischer Wert bei hochmalignen Lymphomen unter Therapie)

## 6.4.2. Epidemiologie

- Häufigste hämatologische Neoplasie
- Inzidenz steigend
- Inzidenz mit dem Alter steigend
- 85% aller NHL sind B-Zell Lymphome

## 6.4.3. Ätiologie

### 1. Immundefekte

- Erworben: Spätkomplikationen einer Therapie mit *Immunsuppressiva*, Zytostatika; *HIV-Infektion*, Autoimmunerkrankungen (Sjögren-Syndrom)
- Angeboren: Wiskott-Aldrich-Syndrom

### 2. Spätkomplikation nach **Bestrahlung**/Radioaktiver Kontamination

### 3. Infektionen

- **Viren**
  - *HTLV-1* (oder -2)
  - *EBV*
  - *SV 40-Virus*
- **Helicobacter:** langjährige Infektion mit *HP* → niedrig maligne MALT-Lymphome

- Ätiologie meist **unbekannt**, Summe erworbener somatischer Aberrationen in B-Zellen (Mutation,...)
- Assoziation mit langfristiger **immunsuppressiver Behandlung**
- **Pathogene:** EBV, HIV, Hepatitis C, H. p. für MALT-Lymphom, HHV-8 (multiple myeloma), HTLV-1 (Adult T-cell leukemia, lymphoma), Chlamydie psitacci (ocular adnexal lymphoma). *Keine Assoziation* mit CMV
- Ursprung meist im Lymphknoten
- BCL-2 bei follikulärem Lymphom in 90%!
- BCL-10 bei MALT-Lymphom

## Lymphom-Klassifikation

- WHO-Klassifikation (2000, derzeit gültig)
- R.E.A.L. Klassifikation
- Kiel Klassifikation

#### 6.4.4. NHL-Formen

##### Aggressive NHL

- **Diffus großzelliges B-Zell Lymphom** (häufigstes), B-Lymphoblastische Lymphome, Follikuläres Lymphom
- unbehandelt überlebt man nur wenige Wochen
- aber bis Stadium IV heilbar!
- Chemotherapie

##### Indolente NHL

- **Formen**
  - **Follikuläre Keimzentrums-Lymphome Grad 1 und 2** (zweit häufigstes)
  - Myelom
  - Plasmazytom
  - Lymphoplasmacytoides Lymphom (Waldenström's macroglobulinemia, Immunozytom)
  - MALT-Lymphom
  - Haarzellenleukämie
  - CLL
  - Mantelzelllymphom
- **Risikoeinteilung** nach *Karnofsky-Index*
- oft langsame Progredienz
- man überlebt auch unbehandelt oft noch Jahre
- Chemo-Immuntherapie kann das Leben signifikant verlängern (**Prüfung**)
- meist erst bei Generalisierung diagnostiziert (IV)
- nur durch Ration in Stadium I und II heilbar
- ansonsten zu behandeln bei B-Symptomatik, hämatopoetischen Insuffizienz, rascher Progredienz, großen störenden Lymphknoten oder Autoimmunphänomenen

#### 6.4.5. NHL – Entitäten

##### Diffus großzelliges B-Zell Lymphom

- mit 31% das Häufigste
- aggressiver Verlauf
- Histologisch: Viele Blasten
- CD19, 20, 22 positiv
- im Keimzentrum entstehend
- Risikofaktoren bei Erkrankung: Alter (> 60), LDH erhöht, Performance, Status, Stadium III und IV, mehr als 1 LK Befall: schlechte Überlebensrate
- **CHOP**: Chemotherapie für Lymphom, auch Prednisolon ist ein Bestandteil: Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, Prednisone
- **Immunotherapie** (neuer, ca. 5 Jahre)

- **Rituximab** (Anti-CD20)
- Für CD 20 positive Epitope
- Lysiert diese – Apoptose, obsoniert
- gut verträglich
- Als Monotherapie oder Kombination mit CHOP-Schema
- **Radio-immunotherapie**
  - Ibizitumomab Tiuxetan<sup>8</sup> (*Zevalin<sup>R</sup>*)
  - Wirkt als Antikörper + lokale, gezielte Bestrahlung (im restlichen Körper keine hohen Dosen)
  - kurativ
- autologe Stammzelltransplantation bei Jüngeren, bei hochmaligner Form in jedem Stadium Immunchemotherapie

#### **Folikuläres Keimzentrumlymphom**

- Inzidenz 10 - 17/100.000
- Häufigkeitsgipfel zwischen 50 und 60
- meist in Stadium III oder IV diagnostiziert
- inkurabel, man lebt aber noch 8 bis 10 Jahre
- manchmal Übergänge in aggressives Lymphom
- bei Jungen mit Stadium IV experimentelle Therapie und Stammzelltransplantation

#### **CLL - chronische lymphatische Leukämie**

- wächst immer im Knochenmark - somit automatisch IMMER Stadium IV!
- auch immer Lymphomzellen im Blut
- Lymphozytose im peripheren Blut
- selten als lokalisierte Lymphom (< 1%)
- > 95% B-Zell Phänotyp
- inkurabel
- man wartet oft einfach ab, wenn der Patient keine Beschwerden hat und für eine Stammzellengewinnung zu alt ist (watch and wait)
- selbst durch Transplantation nicht kurativ
- Gumprechtsche Kernschatten sind typisch im Ausstrich, außerdem erhöhte Lymphozyten und kaum Granulozyten
- Diagnose kann aus dem peripheren Blut gestellt werden
- Hepatosplenomegalie, B-Symptomatik, Infektanfälligkeit in fortgeschrittenen Stadien
- **Risikofaktoren:** zytogenetische Faktoren, Stadium, Immunglobulin VH-Mutationsstatus, CD 38 Expression, Laborparameter etc.
- **Therapie**

---

<sup>8</sup>Yttrium 90

- **Mono-** und **Kombinationstherapie** (Fludarabin oder Chlorambucil, Fludarabin + Cyclophosphamid (FC-Schema))
- mononukleäre **Antikörper** (Alemtuzumab, Rituximab (*Mabthera<sup>R</sup>*))
- Intensivierte **Polychemotherapie** (DexaBEAM)
- **Stammzellentransplantation** (autolog, allogene)
- **Befunde**
  - absolute Lymphozytose
  - B-Symptome
  - Lymphadenopathie, Splenomegalie
  - erhöhte Infektanfälligkeit
  - Anämie (Autoimmun)
  - Thrombopenie
- **Prognose** schlechter bei:
  - Ungünstig (del17p), (del11q)
  - Günstig (del 13q)
  - IgV<sub>H</sub>-Mutationsstatus
  - CD38/ZAP-70 Expression
  - Lymphozytenverdoppelungszeit < 12 Monate

#### MALT-Lymphom

- wächst extranodal – nicht im Lymphknoten
- **extranodales marginalzonen B-Zell Lymphom**
- Magen ist der häufigste Entstehungsort
- CD 20
- indolent
- Homing-Rezeptoren – metastasiert meist innerhalb eines Systems – im Falle des Magens im GIT
- **Pathogenese:** H. p. Chlamydien
- durch H. p. Eradikation oft Heilung und Remission
- normal im Magen kein lymphatisches Gewebe - durch H. p. induziert (chronischer Entzündungsstimulus durch chronische aktive Gastritis)
- Antibiotika zur Therapie! Einziges!

#### Multiples Myelom (Plasmozytom, M. Kahler)

- **Osteolyse**
- von entarteten Plasmazellen ausgehend
- Überlebenszeit unter 6 Monate
- **aggressives B-Zell NHL**
- Infiltration ins Knochenmark
- Inzidenz 4/100.000, im Alter mehr

- Zunahme der Inzidenz, Männer mehr betroffen
- **Ätiologie** unklar
- Sekretion eines monoklonalen Immunglobulins (= Paraprotein)
- Entsprechend dem gebildeten Antikörper werden folgende Typen unterschieden:
  - IgG-Plasmozytom (> 50 Prozent)
  - IgA-Plasmozytom (25 Prozent)
  - IgD-Plasmozytom (selten)
  - Leichtkettenplasmozytom (**Bence-Jones-Plasmozytom**)
    - \*  $\kappa$ -Ketten-Plasmozytom
    - \*  $\lambda$ -Ketten-Plasmozytom
- 10% Plasmazellen im Knochenmark
- Nachweis von Plasmaproteinen in Plasma oder Urin
- Osteolyse wegen IL 6 von Tumor, der Osteoklasten induziert
- Verminderung der Knochenmarksfunktion (Knochenmarkinsuffizienz) mit Blutarmut (Anämie), Verminderung der weißen Blutkörperchen (Leukopenie) und/oder Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- BSG hoch, Serumelektrophorese, Immunelektrophorese, Röntgen des ganzen Skelettes, MR
- **Biphosphonate** hemmen als Therapie die Osteoklasten – man dämmt es ein, weg geht's aber nicht mehr
- das erhöhte Eiweiß kann im Spätstadium die Viskosität des Blutes erhöhen
- Thrombopenie, Anämie, sekundärer Antikörpermangel – **Infektneigung**
- Einteilung nach *Durie* und *Salmon* unterscheidet 3 Stadien

Findet man zusätzlich zu einem Paraprotein und zur Plasmazell-Vermehrung im Knochenmark noch typische Komplikationen wie eingeschränkte Nierenfunktion, Hyperkalziämie, Anämie oder typische Knochenveränderungen, kann die Diagnose des Plasmozytoms als gesichert gelten.

## 6.5. Myeloproliferative Erkrankungen

leitet sich von der **pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle** ab

- Differenzierung
- Teilung

Es gibt 2 **Progenitorzellen**

- **myeloische** Progenitorzelle: Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten
- **lymphatische** Progenitorzelle: Lymphozyten, Plasmazellen

### 6.5.1. Übersicht

Von jeder Reihe kann sich eine hämatopoetische Neoplasie bilden. Wir kennen 4 Vertreter

- **CML** (Chronische myeloische Leukämie mit t(9;22))
- **PRV** (Polycythämie rubra vera)

- **ET** (Essentielle Thrombozytämie)
- **OMF** (Osteomyofibroose)

alle haben ihren Ursprung in der hämatopoetischen Stammzelle! Heute zählt die CML als eigene Entität gesehen.

### Gemeinsamkeiten

- **monoklonale** Erkrankungen – von einer Zelle ausgehend. Mutation der Januskinase 2 (**JAK2-Mutation**): 90% der Patienten mit PV und bei 50% der Patienten mit ET und OMF.
- „**Zytose**“ – zellreich in der Peripherie - Proliferation und Differenzierung. Wir haben im peripheren Blut zu viele Zellen.
- **Splenomegalie** – obligates Kriterium! *Extramedulläre Blutbildung* in embryonalen Bildungsstellen (Milz, Leber), die wieder proliferieren aber die nötige Leistung nicht mehr bringen können. Das Knochenmark ist erst nach der Geburt der Ort der Hämatopoese. Im CT: Hypertrophierte Milz und Vena Lienalis mit anschließender PHT.
- **chronischer Verlauf** – differenzierte Zellen, lange normale Funktion, nach Jahren entwickelt sich die akute Leukämie. Auch mit normaler Lebenserwartung: Langsame Proliferation und starke Differenzierung. Erkrankungen zeigen eine starke Differenzierung
- Transformation in eine **terminale Blastenkrise** (therapieresistent) – sekundäre akute Leukämie
- **begrenzte Heilungschancen**: Mit konventioneller Therapie so gut wie unmöglich. Problem: Sind von der Genese her Stammzellerkrankungen.
- unspezifische Beschwerden

## 6.5.2. Chronische myeloische Leukämie

### Symptome

- Leistungsminderung
- Müdigkeit
- „Bauchbeschwerden“
- Gewichtsverlust
- Fieber

Die Symptome sind auf die erhöhte Proliferationsrate einer chronischen Neoplasie zurückzuführen. Die Symptome sind sehr unspezifisch und die Diagnose wird daher sehr erschwert.

### Blutbild

- Leukozyten und Thrombozyten hoch
- leichte Anämie
- gesamtes Spektrum der Hämatopoese im peripheren Blut nach (kontinuierlich) links verschoben: man findet alle Reifungsstufen

### Verlauf

- Diagnose wird meist in der chronischen Phase gestellt
- reife Zellen sind neoplastisch und proliferieren
- chronische Phase kann 10 Jahre dauern, bis es zur Diagnose kommt
- 3 – 5 Jahre nach Diagnose sekundäre akute Leukämie
- Chronische Phase dauert ca. 3-5 Jahre
- Transformationsfrequenz 99% (Von AP = akzelerierte Phase zur BP = Blastenphase = akute Leukämie)

### Philadelphia Chromosom

Es wurde das Philadelphia-Chromosom, BCR-ABL identifiziert.

- Chromosom 22 ist abnorm klein
- Chromosom 9 ist abnorm groß
- **balancierte Translokation**
- **pathologische Transfusionsgene** (BCR von 22, ABL von 9) signalisieren in der Stammzelle die **Proliferation**, es kommt zu keinem Differenzierungsverlust.
- **BCR-ABL** kodiert ein pathologisches Protein, je nach Molekulargewicht wird unterschieden:
  - p190 ALL (akute lymphatische Leukämie)
  - p210 CML, ALL
  - p230 CNL (chronisch neutrophile Leukämie)

Mutation liegt NUR in den hämatopoetischen Stammzellen vor, nicht in der Leber, der Haut oder sonst irgendwo! Humane Metaplasien sind erworbene genetische Defekte in den entsprechenden Geweben. Man findet sie nur in den Entsprechenden Geweben. Dieses Konzept trifft für 96% der Tumoren zu (monoklonal).

4% basieren auf familiären Krebserkrankungen (HNPCC, Brustkrebs). Bei diesen ist die Mutation auf allen Körperzellen vorhanden.

### Therapie

- **Glivec** (Imatinib)
  - Litalir (Hydroxyurea)
  - Interferon  $\alpha$
- Stammzell-Transplantation (allogen, Geschwister oder Fremdspender)

### Imatinib

- **Kinasen** sind Enzyme, die phosphorylieren
- **BCR-ABL = Tyrosinkinase**, macht pathologische Phosphorylierungen
- Diese Phosphorylierung ist der Trigger für Zellproliferation
- **Imatinib** bindet sich an BCR-ABL und unterbindet die Phosphorylierung
- Tumorzellen gehen in die **Apoptose** → **targeted therapy** – selektiver Mechanismus, Durchbruch!
- Blutbild, Milz und Wohlbefinden normalisiert sich bei vielen Patienten

- Komplette Hämatologische Remission in 95%
- zytogenetische Remission bei 73,8%: Bei einer Knochenmarkpunktion kann das Philadelphia Chromosom nicht mehr nachgewiesen werden.
- Glivec hat sehr wenig Nebenwirkungen
- Wahrscheinlichkeit einer Blastenkrise sinkt auf 5%
- Zum Zeitpunkt der Diagnose gibt  $10^{12}$  maligne Zellen → Therapie → zytogenetische Remission (z.B.  $10^{10}$  Zellen, per nur bis  $10^6$  Zellen)
- Man kann nie sagen wie viele Tumorzellen noch vorhanden sind. Wenn das Immunsystem gestärkt ist, kann es mit den wenigen Zellen fertig werden.
- aber keine Heilung – Philadelphia-Chromosom ist weg, aber BCR-ABL noch da
- Übergang in lang dauernde chronische Erkrankung, Therapie eventuell lebenslang

### Stammzelltransplantation

- Patient bekommt zuerst sehr aggressive Chemo- und Strahlentherapie
- hat dann keine Leukämie mehr, aber leider auch keine normale Hämatopoese mehr
- braucht Stammzellspende (allogene Transmission vom Spender) – physiologische Hämatopoese
- GVL-Effekt: Graft versus Leukine Effekt. Daher reicht auch wenig Chemotherapie aus, da das Transplantat die Tumorzellen zerstören.
- Abstoßungsrate 5%
- 5-Jahres-Überleben 57%
- Letalität während des Verfahrens 20 - 30%

### 6.5.3. Polycythämie vera (PV)

Das JAK2-Protein spielt eine wichtige Rolle bei der Signaltransduktion in der Zelle. Durch die Mutation wird es aktiviert, so dass betroffene Zellen dauerhaft eine gesteigerte Zellteilungsrate haben. Die V617F-Mutation findet man bei verschiedenen hämatologischen Erkrankungen, aber besonders häufig (in mehr als 50%) bei der Polycythaemia vera. Die betroffenen blutbildenden Stammzellen sind von der Stimulation durch Erythropoetin (Epo) unabhängig, und zeigen eine hundertfach erhöhte Sensitivität auf Wachstumsfaktoren wie IGF-1 (Insulinlike-Growth-Factor-1) und IL-3 (Interleukin-3).

Durch die erhöhte Anzahl der Thrombozyten, Granulozyten und Erythrozyten wird das Blut dickflüssiger. Es kann zu Durchblutungsstörungen kommen. Es besteht die Gefahr einer Thrombose und in der Folge Embolie, gleichzeitig aber auch Blutungsgefahr, weil die Thrombozyten funktionsgestört sind.<sup>9</sup>

#### Symptome

- wesentlich benigner
- nur bei 2% Blastenkrise
- Kopfschmerzen, Pruritus
- Plethora (Gesichtsröte, Röte der Schleimhäute)
- „Bauchbeschwerden“
- Thrombosen, Blutungen

<sup>9</sup>[http://de.wikipedia.org/wiki/Polycythaemia\\_vera](http://de.wikipedia.org/wiki/Polycythaemia_vera)

- Hypertonus (sekundäre Hypertonie, vermehrtes Blutvolumen)
- je höher Thrombozyten werden, desto schlechter wird ihre Funktion, daher Blutungen
- meisten Patienten über 60

#### Differentialdiagnose der Erythrozytenvermehrung

- **Polyzythämie** (prim. Erythrozytose) 10%
- **Polyglobulie** (sek. Erythrozytose) 90%
  - Hypoxie, V.a. bei COPD
  - paraneoplastisch
  - Hämoglobinsynthesestörungen
  - exogene EPO Zufuhr
- **Pseudopolyglobulie** (Exsikkose)

#### Genetik

- **JAK 2 V617F** – Mutation, auch eine Kinase (im hämatopoetischen Gewebe nachweisbar)
- PRV, ET, OMF → NUR hier gibt es diese Mutation
- Ein Marker, der Polyzythämie von einer Polyglobulie unterscheidet!
- NIE bei einem Gesunden oder einer reaktiven Polyglobulie zu finden!

#### Therapie

Entartung nur in 3-4%

- **Aderlässe** (300-350 ml), danach 500ml Elektrolytlöse, limitierender Faktor: *Eisenmangel*. (auch Hämochromatose)
- Interferon  $\alpha$
- Zytostatika
- Acetylsalicylsäure

Diese Patienten haben eigentlich keine reduzierte Lebenserwartung, wenn man die Komplikationen verhindert. Das abgelassene Blut darf übrigens NICHT zur Transfusion verwendet werden, weil es sich um eine neoplastische Erkrankung handelt. Limitierend für den Aderlass ist lediglich der Eisenmangel.

#### 6.5.4. Osteomyelofibrose (OMF)

- **Aszites** wegen riesigem Blutfluss zur Leber wegen der **Splenomegalie**
- keine Zirrhose, aber Leber packt es nicht
- **Stammzelle** produziert Zytokine (PDGF, TGF,...) → Fibroblastenstimulation → Fibrogenproduktion
- Fasern werden vermehrt produziert – **keine Hämatopoese** mehr im Knochenmark, Fasern verdrängen alles andere
- **Knochenmark verödet**
- **extramedulläre Blutbildung** in Milz und Leber – die ist aber nicht ausreichend
- Panzytopenie, Knochenmarkinsuffizienz

**Therapie**

- **Palliation:** Zytostatika, Splenektomie, Bestrahlung
- **Kurativ** (?): allogene Stammzelltransplantation: relativ schlecht, wirkt nur in Einzelfällen

Patienten sterben daran, man kann es nicht aufhalten. Sie sterben an der Knochenmarkinsuffizienz.

**6.5.5. Essentielle Thrombozytämie (ET)**

- neoplastische Bildung von Thrombozyten
- relativ harmlos, transformiert kaum
- Reifzellige Leukozytose
- Massive Thrombozytenvermehrung
- Vermehrung von Megakaryozyten

**Differenzialdiagnosen**

- **Thrombozytose:** reaktiv durch Infektionen, Blutung, Eisenmangel, Tumore etc., **Klinik:** jene der Grundkrankheit
- **Thrombozytämie:** myeloproliferativ, **Klinik:** Thrombose, Hämorrhagien

**Therapie**

- Hydroxyurea
- Anagrelide
- Interferon  $\uparrow$
- Acetylsalicylsäure (Sowohl bei PCV als auch bei ET muss man sehr vorsichtig sein)

**6.6. Akute Leukämien****6.6.1. Einführung**

Eine **Leukämie** ist eine Erkrankung die vom **Knochenmark** aus geht. Ein **Lymphom** ist eine Erkrankung, die vom **lymphatischen System** ausgeht. Die **CLL** nimmt eine Zwischenstellung ein, ist aber sehr klar determiniert (= häufigste NHL, Ursprung im lymphatischen System, ist aber in 98% der Fälle knochenmarkinfiltrierend und leukämisch).

Beide sind **Systemkrankheiten**. Eine Krankheit die den gesamten Körper befällt/betrifft. Eine Systemkrankheit kann maligne sein (Lymphom, Leukämie) oder immunologisch/entzündlich sein (SLE).

Bei beiden Erkrankungen (Leukämie und Lymphom) spricht man *nicht* von Metaplasie, da sie keine soliden Erkrankungen sind. Ein Lymphom kann zwar lokalisiert entstehen, breitet sich aber sofort aus. Systemkrankheiten brauchen eine **systemische Therapie**. Ausnahme Magenlymphom wird operiert.

**Einteilung**

- **Chronisch** (myeloisch, lymphatisch)
- **Akut** (myeloisch, lymphatisch)

Die akuten Leukämien haben ihre Ursprungszelle auf der Höhe der **Progenitorzellen**; die Stammzelle ist frei. Die Progenitorzellen weisen eine Mutation aus. Das Kardinalsymptom ist die **Knochenmarkinsuffizienz**:

- Anämie
- Thrombopenie
- Neutropenie
- Klinische Folgen

### 6.6.2. Symptome

Es zeigt sich ein **septischer Fiebertyp** bzw. **grippeähnliche Symptome**. Nach 2-3 Wochen Fieber sollte ein Blutbild veranlasst werden.

Wenn sie weiter fortschreitet tritt das **Vollbild** zutage.

- Negativierung der T-Welle (Spitz-negatives T), Herzfermente aufgrund einer **ausgeprägten Anämie**.
- Es kann auch zu einer Soorinfektion kommen, da die Leukozyten stark abnehmen.  
**Opportunistische Infektion:** Pilze (Soor, Aspergillus), CMV, EBV, Pneumocystis carinii, Toxoplasmose.
- **Blutungen**, z.B. Intracerebrale Blutungen

### Blutbild

Es finden sich viele Blasten. Verschobene Kern-Plasma-Relation zu gunsten des Kerns.

### Verlauf

- **aleukämisch:** keine Blasten
- **leukämisch:** 50% der Erwachsenen, fast 100% der Kinder
- **subleukämisch:** wenige Blasten

### 6.6.3. Diagnostik

obligate Diagnostik

- Zytologie PB/KM
- Zytochemie
- FACS
- Zytogenetik, FISH
- (Histologie, IHC)

Wichtig sind Blut und Knochenmarkuntersuchungen. V.a. um zu differenzieren.

- **CML:** kontinuierliche Linksverschiebung
- **ALL:** viele Blasten, wenig Reife - dazwischen nichts - Hiatus leukämicus
- **AML: Hiatus leukaemicus** (völlig unreife Zellen (groß mit Nukleolen) und wenige reife Zellen, keine Zwischenstufen).

### Zytochemie

Die Blasten exprimieren physiologisch bestimmte Stoffe. Z.B. Peroxidase, PAS (Lymphatisch), ESTERASE,...

**Marker**

- **Stammzelle**
  - CD 34 positiv
  - HLA DR
  - TdT
- **myeloische Zelle, AML (Granulozyten)**
  - CD 13
  - CD 33
- **ALL B-Zell Typ**
  - CD 19
  - CD 22
- **ALL T-Zell Typ**
  - CD 7
  - CD 3

Gezählt werden sie mit dem FACS-Gerät.

**Genetik**

- Wichtiges prognostisches Element
- Bei AML werden **3 Risikogruppen** unterschieden (**niedrig, intermediär, hoch**)
- Veränderungen in **Progenitorzelle** nachgewiesen
- Keine Stammzellerkrankung, Nachweis nur in den **Blasten**, nicht in den Lymphozyten
- Erworbene genetische Erkrankung

**6.6.4. Akute myeloische Leukämie**

WHO-Klassifikation

- AML mit rekur. zytogen. Aberrationen
- AML mit multilinearer Dysplasie
- Therapie-assoz. MDS und AML
- AML nicht anders klassifiziert
- bilineare AML

**6.6.5. Therapie**

Früher wurden Patienten mit akuter Leukämie gar nicht ins KH aufgenommen (1960). Die Prognose war infaust.

- **Polychemotherapie:** Induktion, Konsolidierung (Festigung)
- **Stammzellentherapie:** autolog (Stammzellen sind nicht betroffen), allogene (related – unrelated)

- **Targeted Therapy:** Bei weitem nicht so effektiv wie bei der CML.

**Gemtuzumab** (Antikörper gegen CD 22 Antigen) + **Ozogamicin** (Zytostatikum) = *Myelotarg<sup>R</sup>*.  
Es kommt zu keiner Ausrottung des Knochenmarks, weil CD 33 ein Differenzierungsantigen ist und nicht in Stammzellen (CD34) vorkommt

- **Supportive Therapie:** Sehr wesentlich. Blut (EK, TK), Wachstumsfaktoren, Parenterale Ernährung.

Nach 2-3 Jahren stellt sich in den Überlebenskurven ein Plateau ein. Diese Menschen sind von dieser Krankheit „geheilt“.

### 6.6.6. ALL Risikofaktoren

- Leukozyten > 30.000/ $\mu$ l
- Alter > 50
- Zytogenetik t(9,22) oder t(4,11)
- Subtyp: proB-ALL
- Zeit zur Remission > 4 Wochen
- nur im Kindesalter gut zu behandeln – 90% Heilung
- von 12 - 14 kommt die Erwachsenen ALL mit schlechterem Ausgang

## 6.7. Blutgerinnung

### 6.7.1. Das hämostatische System

**Ziel:** Blutungen nach Gefäßverletzungen zu stoppen (spezifisch, lokalisiert, begrenzt). **Komponenten:**

- **Lösliche** und **zellgebundene Faktoren** der Gerinnung, Gerinnungshemmung und Fibrinolyse
- **Blutzellen** (Thrombozyten, weiße und rote Blutkörperchen)
- **Endothelzellen** (Bildung zahlreicher Substanzen, die auch zum Abbau führen)

Normal sind alle Komponenten im Gleichgewicht.

### 4 Phasen der Gerinnung

- Aktivierung
- Gerinselbildung
- Regulation
- Fibrinolyse und Thrombusregulation

### Thrombozytenaggregation

- Anhaftung
- **vWF** notwendig
- beeinflusst durch die Strömungsgeschwindigkeit
- Aktivierung der Thrombozyten
- Aggregation wird induziert durch Thrombin, Thromboxan ATP/ADP
- Dadurch erfolgt Gestaltveränderung (*Shape Change*)

- Gestaltwandel führt zur Freisetzung von **Granula** (alpha: Gerinnungsfaktoren, delta: Thromboxan). Gegen Thromboxan kann man ASS geben: Hemmt die COX. Gegenspieler: Thrombozyklin, wird in den Gefäßzellen gebildet (kann auch nachgebildet werden).
- Gestaltwandel bringt negative Phospholipidflächen an die Oberfläche (Anlagerung von Multienzymkomplexe der plasmatischen Gerinnung)
- Transmembranäre **GP IIb/IIIa-Rezeptor** (=Fibrinrezeptor) an die Oberfläche. Dagegen gibt es Antagonisten
- Thrombin aktiviert den **GP IIa/IIIb-Rezeptor** und macht ihn so zugänglich für Fibrin

### Plasmatische Gerinnungskaskade

- Multienzymssystem
- Besteht einer Reihe von Proenzymen, die sequenziell zu Enzymen aktiviert werden
- Wird durch den F VIIa-TF-Komplex aktiviert (TF: Tissue-factor, Gewebsthromboplastin: Kommt in jeder Zelle vor)
- TF ist eine geschwindigkeitsbeschleunigender Faktor
- TF+VIIa aktivieren den Faktor Xa
- Xa setzt die Gerinnung als Multienzymkomplex fort = Prothrombinkomplex: Aktivierung von II in IIa (=Thrombin) mit Kofaktor (Beschleuniger) Va. Vorgang kann nur auf neg. geladenen Phosphorlipidoberflächen (auf aktivierten Thrombozyten = bei Gefäßverletzung) ablaufen und ist Ca-abhängig.
- **Thrombin** ist zentrale Enzym der Blutgerinnung: **Fibrinogen** → **Fibrin**
- Faktor IIa aktiviert auch XIa (Aktiviert IX)
- IXa + VIIIa (Tenase-Komplex) aktiviert X zu Xa

### Fibrinbildung

- **Polymerisationsreaktion**
  - Fibrinogen wird in der Leber gebildet als Monomer (alle bis auf vWF)
  - 3 Polypeptidketten
  - Fibrinogen ist ein hantelförmiges Molekül mit 2 D-Domänen und dazwischengelagerter E-Domäne
  - Thrombin spaltet die Fibrinopeptide a und B ab → desAABB-Fibrinogen
  - desAABB Fibrinogen erfährt gegenüber Fibrinogen eine intramolekulare Konformationsänderung, die die Ausbildung von Fibrinpolymerisation gestattet
  - **Faktor XIIIa** stabilisiert die Fibrinpolymerisation durch Ausbildung kovalenter Bindungen (**stabiles Fibrinmultimere-Netzwerk**)
  - Die Aktivierung von F XIII zu F XIIIa erfolgt durch Thrombin

NUMMER	NAME(N)	FUNKTION
I	Fibrinogen	Bildet das Fibrinnetz.
II	Prothrombin	Die aktive Form Thrombin (IIa) aktiviert die Faktoren I, V, VII und XIII.
III	(Gewebe-)Thromboplastin, Tissue factor (TF)	Im subendothelialen Gewebe, Kofaktor von VIIa.
IV	Calcium	Viele Faktoren benötigen das Calcium-Kation $Ca^{2+}$ , um an die negativ geladenen Phospholipide der Plasmamembranen zu binden.
V	Proaccelerin	Kofaktor von X, mit dem es einen Komplex bildet.
VII	Proconvertin	Aktiviert IX und X, wird durch Kontakt mit TF aktiviert.
VIII	Antihämophiles Globulin A	Kofaktor von IX, mit dem es einen Komplex bildet.
IX	Christmas-Faktor, Antihämophiles Globulin B	Aktiviert X, bildet einen Komplex mit VIII.
X	Stuart-Prower-Faktor	Aktiviert Prothrombin, bildet einen Komplex mit VII.
XI	Rosenthal-Faktor, Plasma Thromboplasmin Antecedent (PTA)	Aktiviert XII und IX.
XII	Hageman-Faktor	Aktiviert die Fibrinolyse.
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor	Stabilisiert Fibrin durch Bildung von Quervernetzungen.

Tabelle 6.3.: Übersicht der Gerinnungsfaktoren

# 7. Onkologie

## Inhalt

---

<b>7.1. Einleitung</b> . . . . .	<b>135</b>
7.1.1. Erste Schiene . . . . .	136
7.1.2. Zweite Schiene . . . . .	136
<b>7.2. Symptomatik und Diagnostik von Tumorerkrankungen</b> . . . . .	<b>136</b>
7.2.1. Diagnostik maligner Erkrankungen . . . . .	136
7.2.2. Spezifische Symptorme . . . . .	138
<b>7.3. Symptomatische Therapie in der Onkologie</b> . . . . .	<b>138</b>
<b>7.4. Das kolorektale Karzinom – Tumorspezifische Therapieformen</b> . . . . .	<b>140</b>
7.4.1. Epidemiologie . . . . .	140
7.4.2. Screening . . . . .	140
7.4.3. Diagnostik . . . . .	141
7.4.4. Adjuvante Therapie . . . . .	141
7.4.5. „Molecular targeted therapies“ . . . . .	142
<b>7.5. Indikationsstellung der tumorspezifischen Therapie</b> . . . . .	<b>142</b>
7.5.1. Diagnose . . . . .	142
7.5.2. Allgemeinzustand des Patienten . . . . .	142
7.5.3. Ko-Morbiditäten/persönliche Situation des Patienten . . . . .	142
7.5.4. Tumorstadium/Tumorbiologie . . . . .	143
7.5.5. Behandlungsmethoden . . . . .	144
7.5.6. Therapieziele . . . . .	144
7.5.7. Knochenmetastasen . . . . .	144
<b>7.6. SE Onkologie III; Kurative Therapie (Osteosarkom, Keimzelltumor)</b> .	<b>145</b>
7.6.1. Osteosarkom . . . . .	145
7.6.2. Hodentumoren . . . . .	147

---

## 7.1. Einleitung

Man unterscheidet zwischen *kurativen Therapie* und *palliativen Therapie*. Fernmetastasierte Karzino-  
me sind nicht heilbar (in der Regel): Palliatives therapeutisches Ziel.

**Ausnahmen:** *Colorektal-Ca* mit isolierten Lebermetastasen. Patienten haben kurative Chance, *SD-Ca* und *Osteosarkome*. Auch der *Hodentumor* kann in einem metastaiserten Stadium medikamentös geheilt werden (Lungen und Hirnmetastasen).

Bei kurativer Zielsetzung:

- **Primär**
- **adjuvant:** im Rahmen der OP; Brust-Ca, Osteosarkom, Lunge,...; Prophylaktisch um Mikrometas-  
tasen zu behandeln. Ziel: Rezidivfreiheit.
- **Neoadjuvant:** Vor eine Operation wird eine medikamentöse Therapie vorangestellt.

### 7.1.1. Erste Schiene

- postoperative adjuvante Maßnahmen um operativen Erfolg zu erhalten
- das Rezidivrisiko gering zu halten
- manchmal beginnen diese Maßnahmen schon vor der OP (Medikamente, Bestrahlung)
- eventuell kurative Therapie ohne Fernmetastasierung

### 7.1.2. Zweite Schiene

- palliative Therapie – Ziel ist nicht mehr die Heilung
- Erhaltung der **Lebensqualität** nicht das Überleben
- Tumorgeschehen so lange wie möglich zurückdrängen
- ab dem Zeitpunkt der Metastasierung z. B. beim inflammatorischen Mammakarzinom

Endstadium der Palliativtherapie: reine Symptombehandlung, keine Behandlung der Grundkrankheit, keine Lebenszeitverlängerung – nur Lebensqualitätserhaltung. Lungenmetastasen sind klassisch beim Hodenkarzinom – meist asymptomatisch, auch Skelett und Gehirn kommen häufig vor

Treten nach der kurativen Behandlung Metastasen auf bzw. ein Rezidiv – ab hier palliative Therapie. Beim Beratungsgespräch nicht ungefragt genaue Zeitspanne des Überlebens nennen: „Man muss nicht alles sagen, was wahr ist, aber alles was man sagt, muss wahr sein.“. Patient muss schon erfahren, dass es sich um ein unheilbares Geschehen handelt. Bei schnell wachsenden Tumor greift die Chemo besser ein!

## 7.2. Symptomatik und Diagnostik von Tumorerkrankungen

*Eigenschaften* von Tumoren: Wachstum, Verdrängung, Infiltration anderer Organe, Obstruktionen. Es kommt zu Schwellungen, zu Schmerzen (V.a. Nervenstrukturen), Blutungen, Hämaturie, Melena, Anämie, Darmverschluss, Harnsperre, Ikterus, Pleuraerguss, Perikarderguss.

### 7.2.1. Diagnostik maligner Erkrankungen

Anforderungen an die *Diagnostik*:

- Zielgerichtet
- schonend, wenig invasiv
- rasch, zeitsparend
- Ressourcen sparend
- kostengünstig

Mit der Diagnose werden 2 Zeile verfolgt: **Diagnosestellung** und **Staging** (Erfassung des Krankheitsstadium). Wichtig um Patienten vergleichen zu können.

#### Vorgehen Diagnosestellung

##### 1. Anamnese

- *Familienanamnese* (familiär gehäufte Malignome), Beispiele: Li-Fraumeni Syndrom, FAP, NHPCC, BRCA 1 und 2 (bis zu 85%)
- *Prädisponierende Erkrankungen*, Beispiele: CU, Mb. Crohn, CHB, CHC, Barret-Ösophagitis, Chronisch atrophe Gastritis, Hodenhochstand

- *Risikofaktoren*: Alter, Rauchen, Alkoholabusus, Sonnenbestrahlung, Hormonersatztherapie, Pökelsalze, Geräuchertes
- *Subjektive Beschwerden*: Allgemeinsymptome (MMA → Anämie, Leistungslosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Kachexie, FÜO, B-Symptomatik (=Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme), Paraneoplastische Syndrome = Ektope Hormonproduktion bzw. unbekannte Pg)
  - Endokrinologische paraneoplastische Syndrome
  - Hämatologische paraneoplastische Syndrome
  - Neurologische paraneoplastische Syndrome
  - Paraneoplastische Hautphänomene
  - Epiphänomene (z.B. Ekel vor Fleisch)

### 2. Physikalische Krankenuntersuchung

- Allgemein und Ernährungszustand
- Haut
- Palpable Tumoren
- LK-Schwellungen
- Mammalpalpation
- Leber- oder Milzvergrößerung
- Pleuraergüsse
- Aszites
- Rektale Untersuchung: **RDU**: 40% der unteren, 20% aller, **HCC**: 90% der Ca sind nachweisbar (Beruht auf Pseudoperoxidaseaktivität des Hämoglobins → HCC kann auch bei Eisengabe gemacht werden)

### 3. Laboruntersuchungen

- Geben erste Hinweise auf Bestehen einer malignen Erkrankung: BSG, Anämie, LDL, AP
- Erleichtern gezielte Tumorsuche
- Tumormarker
  - Tumorassoziierte Antigene
  - Können im Serum erhöht sein (müssen nicht)
  - Viele Tumoren führen nicht zu Tumormarkererhöhung
  - Tumormarkererhöhung auch bei benignen Erkrankungen
  - Sensitivität/Spezifität:
    - Bei Keimzelltumor:  $\beta$ -HCG, CEA reicht für eine Therapie aus
    - PSA
    - Eigenen sich i.d.R. nicht zum Screening (außer bei Risikogruppen (z.B. AFP bei HCC))
    - Große Bedeutung für Verlaufskontrolle/Therapiekontrolle

### 4. Bildgebende Verfahren

Gezielt auf Verdachtsdiagnostik, Entsprechend den Anforderungen; CAVE: Strahlenbelastung

- Primärdiagnostik

- Staging
- Verlaufskontrolle
- Konventionelles RÖ
- *CT, MRT, Spiral-CT*: Kontrastauflösung hoch, Multiplanare + 3D Rekonstruktion, Kontrastanhebung durch Ko-Mittel, Kontrastmitteldynamik (Hämangiom vs. Metastase).
- *Sonographie*
- *Irrigoskopie*: Doppelkontrastuntersuchung
- *ERCP*: Diagnostik/Biopsie, Therapie (Stent)

5. Endoskopie

6. **Histologische Diagnosesicherung**: Maligne Erkrankung muss histologisch (zytologisch) gesichert werden

7. Stadieneinteilung

Nach Diagnosestellung erfolgt Staging zur genaueren Bestimmung der Krankheitsausbreitung und Stadieneinteilung.

- Prognose
- Therapieauswahl
- Beurteilung und Vergleich der Therapieergebnisse
- Informationsaustausch

### 7.2.2. Spezifische Symptome

- **Husten**: Bronchus-Ca
- **Heiserkeit**: Larynx- Bronchus-Ca
- **Schluckstörung**: Ösophagus-Ca
- **Obstipation**, Stuhlverhaltensänderung: Colon-Ca
- **Ikterus**: Gallenwegsverschluss: Pankreas-Ca, Leber-Ca
- **Hämaturie**: Blasen-Ca

## 7.3. Symptomatische Therapie in der Onkologie

- Schmerztherapie
- Tumoranämie
- Nausea und Emesis

### Schmerztherapie

- Schmerz = unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, mit tatsächlicher oder potentieller Schädigung von Gewebe
- Schmerzanamnese = Wo, Wie, Wann, Wordurch
- **Verbale Rating Skala (VRS)** ist ein Assessmentinstrument zur Selbsteinschätzung.

Sie wird u.a. bei der Schmerzerfassung verwendet. Hierbei wird die Stärke des Schmerzes in Begriffe gefasst: *keine - leicht - mäßig - stark - sehr stark - unerträglich*

- numerische und visuelle Ratingskala (VAS)
- WHO - Stufenschema
  - Stufe 1: Nichtopioidanalgetika wie NSARs
  - Stufe 2: schwache Opioide wie Tramadol, Codein... + Stufe 1!
  - Stufe 3: starke Opioide wie Morphin, Fentanyl... + Stufe 1!
  - Kombination von schwachen und starken Opioiden nur in ganz seltenen Ausnahmefällen
- regelmäßige Einnahme nach fixem Zeitplan – „bei Bedarf“ bei chronischen Schmerzzuständen sinnlos
- Dosierungsintervall durch Wirkdauer bestimmt
- Nebenwirkungsprophylaxe
- Aufklärung des Patienten verbessert die Compliance
- nicht-medikamentöse Möglichkeiten
  - Lagerung, Physiotherapie
  - Ablenkung, Zuwendung
  - Akupunktur, Akupressur
  - Entspannungsübungen

#### **Tumoranämie**

- niedriges Hämoglobin (sensitivster Parameter), Hämatokrit und Erythrozyten unter der Norm = Anämie
- Tumoranämie ist eine milde bis moderate Anämie, schwer wird sie erst nach langem Verlauf Balance zwischen Bildung und Zerstörung von Erys ist gestört multifaktorielles Geschehen
- Ausschluss anderer Ursachen wie Eisenmangel, Vitaminmangel oder innere Blutungen
- Labor: Serum-Eisen, Transferrin, Transferrin-Sättigung
- Verschlechterung der Lebensqualität
- Reduzierte Wirkung von Therapien wie Strahlen oder Chemo
- ungünstige Prognose
- Schwindel, Depressionen, GIT-Störungen, Gefäßsystem, Immunsystem, Herz-Kreislauf etc.
- Therapie: rekombinantes Erythropoetin (4 Wochen bis Wirkung eintritt), Erythrozyten-Transfusion (zwischen 6 und 7 Hb, außer er hat eine KHK!), (Eisen, Vit.-B12, Folsäure)

#### **Nausea und Emesis**

- **Akut** (innerhalb von 24 Stunden), **Verzögert** (nach 1 bis 4 Tagen), **Antizipatorisch** (konditioniert, tritt bereits vor der Therapie auf)
- **Risikofaktoren:** emetogene Potenz, Dosierung, Applikationsart, Dauer der Chemotherapie
- **Emetogene Potenz:**
  - *intravenöse Präparate*
    - \* Cisplatin am höchsten
    - \* Idinotecan moderat
    - \* Methotrexat niedrig, minimal die ganzen mabs (AK) - die haben dann aber anderen NW

- *orale Präparate*
  - \* Hexamethylmelanin, Procarbazine (hoch)
  - \* Etoposid, temozolamid (moderat)
  - \* Capecitabine (niedrig)
- **Risikofaktoren:** vorausgegangene Chemo, Alter unter 35, Alkoholkonsum (weniger Übelkeit!), weibliches Geschlecht, frühere Erfahrungen, psychische Verfassung
- **Folgen:** Verlust von Selbständigkeit, Reduzierung von Sozialkontakten, Verminderung der Befindlichkeit, Verweigerung von Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, Therapieaufschub bzw. Abbruch
- **Emetogenität:** Beginn und Dauer je nach Präparat unterschiedlich
- additiver Effekt bei Polychemotherapie - richtet sich nach der am stärksten emetogenen Substanz
- bei hohem Risiko > 90% akut, > 90% chronisch bei moderatem Risiko 30 - 90% akut, 10 - 30% chronisch sonst nur akut bis zu 30%
- **Antiemetika:**
  - beste: 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten (+Laxans!), substituierte Benzamide, NK1-Antagonisten
  - mittel: Kortikosteroide (latenter DM wird manifest), Neuroleptika
  - leicht: Antihistaminika, Anticholinergika, Benzodiazepine
- Ziele: Prävention, Prophylaxe, Symptomfreiheit im 1. Zyklus
- Kombinierte Einzelsubstanzen: optimale Dosierung, zeitgerecht, adäquate Verabreichungsform
- antiemetische Therapie muss auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden!

## 7.4. Das kolorektale Karzinom – Tumorspezifische Therapieformen

Siehe ausgeteilte Folien

### 7.4.1. Epidemiologie

Sehr häufig, steigende Inzidenz (25-50/100.000), in Österreich ca. 40-60/100.000, zweithäufigstes Karzinom. Die Mortalität nimmt ab (Früherkennung). Lebenszeitrisiko: 6% zu erkranken, zu versterben 3%.

#### Risikofaktoren

- *Generell:* Alter, Familiäre Belastung
- *Genetisch:* FAP: etwa 1% der Karzinome, HNPCC: 10-15% der Karzinome
- *Prädisponierend:* IBD (insb. Colitis ulcerosa), Irradiatio kleines Becken, Neoplastische Polypen

### 7.4.2. Screening

- *Normales Risiko:* HCC jährlich ab 40. LJ, Colonoskopie ab 50, WH alle 5-10 Jahre
- *Mittleres Risiko:* Erstgrad. Verwandeter mit Colorektalen Ca. Colonoskopie ab dem 40 LJ
- *Hohes Risiko*
  - **FAP:** Genetik und Beratung, Colono 1x/Jahr ab Pubertät
  - **HNPCC:** Genetik und Beratung, 1-2x jährlich Colono ab dem 26. LJ; Auch andere Organsysteme sind betroffen

- **IBO:** Pancolitis >8 Jahre 1x/Jahr, Colitis links >15 Jahre 1x/Jahr

Adenom-Karzinom-Sequenz. Lange Zeit bis von Adenom zum Karzinom (5 Jahre bis zur nächsten KO sind daher oft ausreichend). Liegen bereits Polypen vor, dann muss eine frühere Kontrolle vereinbart werden.

### 7.4.3. Diagnostik

Symptomatik ist äußerst vielfältig: Änderungen der Stuhlgewohnheiten, Blut im Stuhl,

Für die Planung ist wichtig die **Lokalisation:** *Rektum* (komb. Radio-Chemotherapie) und *Kolon* (primär Operation) und **Fernmetastasen**.

- Anamnese
- Begleiterkrankungen
- Digital Rektal
- Abdomen
- Bildgebung: CT, Thorax Rö, Rektum (MR)

### 7.4.4. Adjuvante Therapie

Eradikation von Mikrometastasen

- Senkung Mortalität um ca. 30%, Rezidivrisiko 40%
- Ablauf: Postoperativ, Standard 6 Monate, Infusionregime, Orale Zytostatika
- Standard bei UICC III

### Prognose

Vorteil nach 5 Jahren geschätzt 2-5% bei UICC-II

- Adjuvante Therapie **kein** Standard
- 5 Jahre Überlebenszeit 40 bis 80%
- Patientenselektion
- Individuelle Indikation
  
- **Klinische Marker:** Geschlecht, Alter, Perforation, Obstruktion
- **Histopathologie:** T-Stadium, LK-Zahl, Grading, Mikrometastasen
- **Molekulare Marker:** p53 Mutation, TS-Expression, DCC-Expression, LOH q18, MSI,...

### Metastasierung

- *Potentiell kurativer Ansatz:* Operabilität, präoperative Chemotherapie (erhöht Resektiabilität), 40% 5a ÜLZ nach Metastasektomie (Selektion)
- *Palliation:* Verbesserung des Überlebens, Rückbildung des Überlebens, Rückbildung/Verkleinerung der Metastasen, Symptomlinderung, Erhaltung/Verbesserung der LQ

## Zytostatika

(Wichtig auch UAW)

- **Fluorouracil:** Mukositis, Diarrhoe, hämatolog. Tox.
- **Irinotecan:** verzögerte Diarrhoe, cholinerges Frühsyndrom, hämatolog. Tox.
- **Oxaliplatin:** periphere Neuropathie
- **Capecitabine:** Hand-Foot-Syndrom

### 7.4.5. „Molecular targeted therapies“

„Zielgerichtete“ Therapeutika

- **Anti-VEGF**
- **Anti-EGFR**

Antikörper machen Akne-ähnliche Hautveränderungen.

## 7.5. Indikationsstellung der tumorspezifischen Therapie

### 7.5.1. Diagnose

- Keine Therapie ohne Diagnose
- Ausnahme: Tumoren mit unklarer Primärlokalisierung (CUP)
- Diagnosestellung histologisch absichern/bestätigen

### 7.5.2. Allgemeinzustand des Patienten

Der *Karnofsky-Index* (eigentlich Karnofsky performance status scale) ist eine Skala, mit der symptombezogene Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Patienten mit bösartigen Tumoren bewertet werden können. Sie reicht von maximal 100 Punkten (keinerlei Einschränkungen) bis zu 0 Punkten (Tod). Die Abstufung erfolgt in der Regel in 10-Punkt-Schritten. Somit kann letztlich der abstrakte und schwer fassbare Begriff der Lebensqualität mit einer gewissen Annäherung operationalisiert und standardisiert werden. Zweck des Index ist es, die Prognose einzuschätzen, Therapieziele zu definieren und Therapiepläne zu erstellen. Die Bewertung des Ausgangszustandes des Patienten ist nötig, da sich bei Krebserkrankungen in verschiedenen Stadien unterschiedliche Ziele stellen (Heilung, Lebensverlängerung, funktionelle Restitution, Palliation) und auch ganz unterschiedlich behandelt werden sollte. Der Karnofsky-Index wurde 1949 von David A. Karnofsky vorgeschlagen.<sup>1</sup>

### 7.5.3. Ko-Morbiditäten/persönliche Situation des Patienten

- Leber-, Nierenfunktion
- Myokardiale Funktion
- Psychische Situation
- Compliance
- Alter
- Einverständnis

---

<sup>1</sup><http://de.wikipedia.org/wiki/Karnofsky-Index>

100 %	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
90 %	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
80 %	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
70 %	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
60 %	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
50 %	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
40 %	Behindert. Qualifizierte Hilfe benötigt.
30 %	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
20 %	Schwerkranke. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
10 %	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0 %	Tod.

Tabelle 7.1.: Karnofsky-Index

#### 7.5.4. Tumorstadium/Tumorbiologie

- *Tumorgröße*: **Tx**, **T0** (kein Primärtumor), **Tis** (in situ), **T1-4**
- *LK-Befall*: **Nx**, **N0**, **N1-3**
- *Fernmetastasierung*: **Mx**, **M0**, **M1**
- *Differenzierungsgrad*: **Gx**, **G1-4**
- *Zuverlässigkeit*
  - **C1**: Allgemeine Untersuchungsmethoden, wie klinischer Untersuchungsbefund, Standard-Röntgenaufnahme etc.
  - **C2**: Spezielle Untersuchungsmethoden, wie ERCP, Computertomografie etc.
  - **C3**: Ergebnisse der chirurgischen Exploration, Zytologien oder Biopsien.
  - **C4**: Erkenntnisse nach chirurgischem Eingriff und histopathologischer Untersuchung. Gleichbedeutend mit der pTNM-Klassifikation.
  - **C5**: Erkenntnisse nach Autopsie einschließlich histopathologischer Untersuchung.
- *Präfixe*: **a** (autoptisch), **c** (klinisch), **m** (multipel), **p**, **r** (Rezidivtumor), **y** (Neoadjuvante Therapie vor Operation)
- *Resektionsstadium*: **Rx**, **R0**, **R1-2**
- *Venöse Invasion*: **Vx**, **V0**, **V1-2**
- *Lymphatische Invasion*: **Lx**, **L0**, **L1-2**
- **Klinische Klassifikation**: Nach **UICC** Stadium 0 – 4  
Zusammenfassung therapeutisch und prognostisch ähnlicher TNM-Stadien.
- **Tumorsituation**: Risikoprofil:
  - Tumorbiologie (Rezeptoren): Her-2-neu
  - Metastasierungstyp: Absiedelung von Zellen eines malignen Primärtumors
    - \* Mikro-, Makrometasen
    - \* Solitär (Singular) Metastasen
    - \* Anachrone (Metastasen vor Primärtumor), synchrone, metachrone (Zuerst Primärtumor und später Metastase) Metastasierung
    - \* Hämatogen, lymphogen, per continuitatem

- Krankheitsdynamik
- Symptomatik

### 7.5.5. Behandlungsmethoden

- Operativ
- Medikamentös:
  - *Hormontherapie*: Mamma-Ca, Prostata-Ca, Plasmazytom, Karzinoide, (Nicht primär hormonsensitive Neoplasien: Nierenzell-Ca, Ovarialkarzinom, Bronchial-Ca, Colorektalkarzinome)
  - *Cheomotherapie*
  - *Immuntherapie*: Mamma-Ca, Colorektal-Ca, Nierzellkarzinom, Bronchialkarzinom, Pankreaskarzinom
- Radiotherapeutisch

### 7.5.6. Therapieziele

- **Adjuvant**: *Postoperativ* nach vollständiger *Tumorresektion*, **Ziel**: Elimination okkultes Mikrometastasen, Verbesserung der Heilungschancen.  
**Gesicherte Indikation**: Mamma-Ca, Colo-rektal, Weichteilsarkom, Bronchial-Ca, Hoden-Tu, Osteosarkome, Pankreaskarzinom
- **Neoadjuvant**: Einsatz *präoperativ*. **Ziel**: Reduktion der Tumorgröße (Erreichen eines operablen Zustandes), Elimination disseminierter Tumorzellen, Verbesserung der Heilungsrate.
- **Kurativ**: Intensive Behandlungsverfahren (z.B. Hoden-Tu) → Erhöhte Belastung für den Patienten, **Ziel**: Heilung des Patienten.
- **Palliativ**: keine intensiven oder belastenden Therapieverfahren, Berücksichtigung der individuellen Situation des Patienten. **Ziel**: Kontrolle von Erkrankungssymptomen und Schmerzen, Verbesserung/Erhaltung der Lebensqualität, Lebensverlängerung, Verlangsamung des Tumorwachstums.
- (Supportiv): unterstützende Behandlungsverfahren, keine antineoplastische Wirkung. Schmerztherapie, Bisphosphonate, Zytokine, Antiemetische Therapie, Psychologische Betreuung, Anxiolytische Therapie

Das Ziel einer Behandlung kann sich bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen ändern. Bei Versagen einer Behandlung mit primär kurativer Intention ergibt sich in der Regel ein palliatives Ziel, das weitere invasive Maßnahmen limitiert.

### 7.5.7. Knochenmetastasen

- Multiples Auftreten
- Postata, Mamma-, Bronchial-, Nierenzellkarzinomen, Plasmazytom
- Osteolytische, osteoblastische Metastasen
- Symptome: Schmerzen, Bewegungseinschränkung, Frakturneigung
- Diagnostik: Szintigraphie, Nativ Rö, CT, MRT, Histologie
- Komplikationen: Pathologische Frakturen, Hyperkalzämie

## 7.6. SE Onkologie III; Kurative Therapie (Osteosarkom, Keimzelltumor)

### 7.6.1. Osteosarkom

#### Epidemiologie

- 0,1% aller Krebserkrankungen
- Häufigster Primärtumor des Knochens
- Inzidenz: 2-3 pro Mio/a
- Altersmedian: 18 Jahre
- **Genetische Prädisposition** (hereditäres bilaterales Retinoblastom, Li-Fraumeni-Syndrom, Rothmund-Thomson-Syndrom)

#### Ätiologie

- Hereditäre Faktoren
  - Mutation des Rb-Gen
  - Mutation p53
  - Punktmutation: RECQL4-Gen
- Ionisierende Strahlung
- Virus Infektionen

#### Molekulare Ätiologie

Hanahan und Weinberg Prinzip der Karzinogenese

- Self-sufficiency in growth signals (Hormonproduktion oder Rezeptoren): PDGF: TGF-alpha, Her-2/erbB2, C-Fos
- Insensitivity to growth inhibitory signals: pRb, TGF-beta
- Evasion of programmed cell death (apoptosis): p53
- Limitless replicative potential (Telomerase)
- Sustained angiogenesis: VEGF165
- Tissue invasion and metastasis: Catherin, c-Fos

#### Klinik

- Schmerzen und Schwellung
- Im Kniegelenksbereich
- „Bagatel-Tauma“

Bis zur Diagnose braucht man im Schnitt 1 Jahr.

### **Diagnostik**

- Konventionelles Röntgen: Sun burst Phänomen.
- MRT/CT
- 99m-Tc-Sequenzszintigraphie
- Labor (Alk-Phosphatase)
- Biopsie des Tumors in einem spezialisierten Zentrum (Sehr wichtig)
- CT-Thorax (Häufigste Metastasen in der Lunge)
- Abdomensonographie

### **Histologie**

- **Klassisches Osteosarkom** (osteoplastisch, chondroplastisch,...)
- **Juxtacortikales Osteosarkom**

### **Prognose**

5JÜR: 5-20%. Sinnvoll ist es gemeinsam zu arbeiten. **Multimodales Therapiekonzept.**

- Radiologe
- Tumorchirurge
- Pathologe
- Internistischer Onkologe
- Labor
- Prothetik
- Rehabilitation
- Klinischer Psychologe

### **Medikamentöse Therapie**

- Optimale Primärtumorkontrolle
  - Keine Behinderung der Chemo durch Wundheilungsstörungen postoperativ
  - OP-Planung: Prothesenanpassung
  - Bessere Operabilität
- Prävention einer Fernmetastasierung

Auch wenn Metastasen schon vorhanden sind: Chemotherapie vor der Operation.

### **Zusammenfassung**

- Zuweisung an Zentrum
- Planung und Durchführung eines Multimodalen Therapiekonzepts
- Risikoadaptierte individuelle Therapie

## 7.6.2. Hodentumoren

### Epidemiologie

- Inz: 7-10/100.000
- 20-35 LJ
- Seminom: 40%

### Ätiologie

- Maligne Transformation von Spermatogonien oder deren Vorläufern den Gonozyten
- Vorläuferläsion: testikuläre intraepitheliale Neoplasie (TINM)
- Charakteristische zytogenetische Aberration: ein oder mehrere überzählige Kurze Arme des Chromosom 12.

### Risiko

- Kontralateraler Hodentumor: RR 12,5
- Kryptorchismus, Maldeszensus: RR 8,8
- Erstgradige Verwandte: RR 2-10
- HIV-Infektion

### Diagnose

- Palpation
- Sonographie
- Tumormarker: AFP,  $\beta$ -HCG, HPLAP, LDH
- CT Thorax, Abdomen, Becken
- Alternativen: MR (Hoden), PET ??
- Bei Klinik bzw. poor risk: Skelettszintigraphie, CT Schädel

### Stadien

- UICC-Klassifikation: TNMS
- IGCCCG Prognose Score

### Behandlung

- Operation: Semikastration; Ausnahme bei Metastasen neoadjuvante Chemotherapie
- Kontralaterale Hodenbiopsie? TIN 5% im kontralateralen Hoden, aber TIN >34% bei alter unter 30a und Hodenvol < 12 ml dann Biopsie.
- TIN: Risiko für Hodentumor nach 7a 70%; RTX mit 20Gy, Heilung durch Chemotherapie 75%, Ablatio testis
- Seminom im CSI: Tumorgröße > 4cm
- Nichtseminom: Vaskuläre Invasion
- Histologie: Seminom vs. Nichtseminom
- Metastasenlokalisierung

- Tumormarkerhöhe

...

# A. Ärztliche Fertigkeiten

## Inhalt

---

<b>A.1. Blutabnahme und Leitungen – Tipps</b> . . . . .	<b>149</b>
<b>A.2. Physikalischer Status</b> . . . . .	<b>150</b>
A.2.1. Extremitäten . . . . .	150
A.2.2. Lunge . . . . .	151
A.2.3. Leber . . . . .	151
A.2.4. Blut . . . . .	153
A.2.5. Herz . . . . .	153
A.2.6. Allgemein . . . . .	154
<b>A.3. Herzauskultation</b> . . . . .	<b>154</b>
A.3.1. Aortenstenose (AST) . . . . .	155
A.3.2. Aorteninsuffizienz (AINS) . . . . .	156
A.3.3. Mitralstenose (MST) . . . . .	156
A.3.4. Mitralinsuffizienz (MINS) . . . . .	157
A.3.5. Tricuspidalstenose (TRST) . . . . .	157
A.3.6. Tricuspidalinsuffizienz (TRINS) . . . . .	157
A.3.7. Pulmonalstenose (PUST) . . . . .	157
A.3.8. Pulmonalinsuffizienz (PINS) . . . . .	157
A.3.9. Vorhofseptumdefekt (ASD) . . . . .	158
A.3.10. Ventrikelseptumdefekt (VSD) . . . . .	158
A.3.11. Aortenisthmusstenose (AOIST) . . . . .	158
A.3.12. Pericarditis sicca . . . . .	158
A.3.13. Pericarditis exsudativa . . . . .	158
A.3.14. Künstliche Herzklappen . . . . .	159
<b>A.4. LungenauskuItation</b> . . . . .	<b>159</b>
A.4.1. Perkussion . . . . .	159
A.4.2. Auskultation . . . . .	159
<b>A.5. Blickdiagnose</b> . . . . .	<b>159</b>

---

## A.1. Blutabnahme und Leitungen – Tipps

- wenn man viel Alkohol auf den Tupfer tut, kommen die Venen besser raus
- Nadeln nur für die Ellenbeuge verwenden, nicht für den Handrücken
- Nadel in Schliffrichtung biegen
- kleines violettes Röhrchen = Blutbild
- kleines türkises Röhrchen = Gerinnung - muss immer ganz voll sein, sonst stimmt das Verhältnis Blut zu Citrat nicht mehr, nicht als 1. stechen, aber auch nicht zu spät - idealerweise als 2.

- blaue Leitungen bei sehr Alten oder Kindern (ganz dünn, kriegt man durch die Dicke Haut junger Männer gar nicht durch)
- rosa Leitungen für eher schlechte Venen bei älteren Patienten
- grüne Leitungen sind hingegen nur etwas dicker, haben aber einen besseren Schliff - sie sind das Mittel 1. Wahl!
- graue Leitungen sind sehr dick, zu verwenden bei hämodynamisch instabilen Patienten, die viel Flüssigkeit in kurzer Zeit brauchen
- bei dicken Venen junger Männer kann man mit der Nadel in der Venenwand stecken bleiben und es kommt nichts raus, einfach noch ein bisschen tiefer stechen!
- vor dem Leitung legen nicht zu lange stauen (vor allem bei älteren Menschen), sonst kann die Vene im Moment des Einstichs platzen

## A.2. Physikalischer Status

„Ein Patient kommt zur Tür herein und Sie stellen Ihre erste Diagnose.“ Der physikalische Status ist die erste körperliche Untersuchung. Wichtig ist das Einsetzen (beinahe) aller Sinne.

wichtige Utensilien:

- Stethoskop
- Reflexhammer (nicht auf jeder Station notwendig)
- Spatel (bekommt man auf der Station)
- Augenlampe
- Uhr mit Sekundenzeiger
- Handschuhe, Fingerling, Gleitsalbe (bekommt man, falls überhaupt nötig, auf der Station)
- Statusblatt (liegt ebenfalls auf der Station aus)

Erster Eindruck vom Patienten - Wie ist der Allgemeinzustand? Besteht ein lokales Problem, wie eine offensichtliche Verletzung?

Wenn der Patient steht kann man schon vieles sehen - Körpertyp, Haltung, Motorik, Gelenke, Beweglichkeit, Koordination und so weiter.

### A.2.1. Extremitäten

- Endokrinologische Erkrankungen wie z. B. Addison oder auch Leberzirrhose (wegen der vermehrten Östrogenproduktion), führen zu einem Verlust der Körperbehaarung bei Männern!
- Gichttophi können auch an den Ohrknorpeln auftreten!
- Chronische Polyarthritis befällt NIE ein Endgelenk!
- Heberden Arthrose befällt Finger der Leute, die viel mit Händen gearbeitet haben - KEINE rheumatische Erkrankung!
- Bei chronischer Polyarthritis dauert die Morgensteifigkeit bis zu einer Stunde, bei Arthrose nur 10 - 15 Minuten!
- Einseitige Unterschenkelschwellung kann auf eine Thrombose hinweisen - eine Lymphabflussstörung (z. B. durch Lymphknotenmetastasen bei Prostatakrebs) ist vorher auszuschließen!
- **TVT**: Schwere- Spannungsgefühl, Ziehen, Schmerzen, Schwellung, Überwärmung, Druckempfindlichkeit
  - Wadenschmerz bei Ballotement der Wade

- Mayr Zeichen: Wadenkompressionsschmerz
- Homans Zeichen: Wadenschmerz bei Dorsalflexion des Fußes
- Payr Zeichen: medialer Fußsohlendruckschmerz
- Pratt - Warnvenen an der vorderen Schienbeinkante (bitte ausschließen, ob die nicht von einer alten Thrombose sind)
- **Erysipel:** relativ scharf begrenzte Rötung der Haut, Infektion mit Streptokokken - allgemeines Krankheitsgefühl, Fieber, Schüttelfrost
- **Ödeme:** einseitig, lokales Problem - bei Druck gegen die vordere Schienbeinkante bleibt eine Druckstelle sichtbar
- **Postthrombotisches Syndrom:** entsteht nach TVT, Venen weiten sich aus und treten an die Oberfläche, passiert vor allem, wenn Stützstrümpfe nicht konsequent getragen wurden

Bei einem akuten arteriellen Verschluss ist eine Embolie die häufigste Ursache, ansonsten handelt es sich eher um eine PAVK, dann sind die Beschwerden aber nicht plötzlich aufgetreten. Vorhofflimmern, meistens links, ist die häufigste Ursache für periphere Embolien. Die PAVK ist ein chronischer Verschluss - Ulzera, Blässe, fehlende Fußpulse etc. Der diabetische Ulcus ist die Folge einer Neuropathie und kann schon länger bestehen, weil das Schmerzempfinden gestört ist. Die typische Lokalisation ist die Fußsohle an Druckstellen, der Fuß ist rosig, warm und die Pulse sind vorhanden. Die Angiopathie bei einer PAVK äußert sich anders. Der Fuß ist blass, kühl, Pulse fehlen, eine Claudicatio (Schaufensterkrankheit) und Schmerzen, sowie Nekrosen / Gangrän an den Akren sind vorhanden. "Diabetiker reagieren fast gar nicht, wenn man im Ulcus rumwühlt, während PAVK Patienten fast sterben vor Schmerz. Ein Ganaschenulkus tritt bei der chronischen venösen Insuffizienz auf.

### A.2.2. Lunge

**COPD** = chronic obstructive pulmonary disease. Man unterscheidet zwei COPD Typen, den Blue Bloader und den Pink Puffer. Der Pink Puffer ist achektisch, blass, hat zyanotische Lippen, atmet massiv mit Lippenbremse. Der Blue Bloader ist dick, am ganzen Körper zyanotisch. Beide Typen bekommen durch das Emphysem mit der Zeit einen Fassthorax. Übrigens hört man bei einem ausgeprägten Emphysem oft gar keine Atemgeräusche!

Raucher mit 15 pack years sind die klassischen COPD Patienten. Glauben Sie dem Patienten nichts! Er hat sicher mehr und länger geraucht, als er sagt. Auch wenn er sagt, er hätte vor zehn Jahren aufgehört - Finger anschauen! Sie sind sicher noch gelb.

**Cor pulmonale** - hierbei beobachtet man eine Hepatomegalie und Beinödeme - diese sollten aber beidseitig sein, sonst könnten sie auf ein anderes, eventuell malignes, Geschehen hinweisen.

**Bronchialkarzinom** - im Frühstadium unbemerkt, daher ist es immer schon zu spät, wenn Symptome auftreten

Ältere Patienten mit COPD behaupten oft, sie hätten Asthma. Echtes Asthma beginnt in der Jugendzeit im Zusammenhang mit körperlicher Belastung bzw. dem Kontakt mit dem auslösenden Allergen. Bei Asthma hat man ein Ausatemgeräusch, bei einem, die Trachea verlegenden Fremdkörper ein Einatemgeräusch. So kann man das bei Kindern unterscheiden.

### A.2.3. Leber

Ursachen für Leberzirrhose:

- Alkohol zu 40 - 60%
- Viral zu 25 - 30%
- metabolisch-hereditär

- biliär
- NASH
- Autoimmunhepatitis
- medikamentös
- kryptogen (meist auch Alkohol nur der Patient lügt)
- Kombination aus mehreren Ursachen
  
- Sklerenikterus ab 2 mg/dl
- 5% der Bevölkerung - Morbus Meulengracht (kann bis zu 5 steigen)
- ganzer Körper gelb bei 20 - 30 mg/dl
- Eine Hämolyse steigert das Bilirubin nur bis 5 mg.
- Xanthelasma (Xanthon) - Cholesterinablagerungen auf der Haut, hellgelb-orange, pan-tuberöse Platten - muss sich über Jahre entwickeln - primäre biliäre Zirrhose (Müdigkeit, Ikterus)
- extrem rote Zunge, lackartig glänzend bei Leberzirrhose möglich, Lacklippen
- Spider nävi im Dekolteebereich
- Gynäkomastie
- Spinerolacton wird oft gegen den Aszites gegeben und das verschlechtert die Gynäkomastie noch
- Fingernägel weiß (Weißnägel) nur bei Leberzirrhose
- Handflächen rötlich-violetter Farbton (Palmarerythem)
- Aszites, ausladende Flanken, Bauchdecke weit über Thoraxniveau, Bauchglatze - bei Männern geht sekundäre Körperbehaarung verloren, Bauchnabel verstrichen - auch Nabelhernie möglich
- Muskelatrophie

Differentialdiagnosen bei Aszites:

- portale Hypertension
- Rechtsherzinsuffizienz
- maligner Aszites
- entzündlicher Aszites
- pankreatogener Aszites
- hypalbuminämischer Aszites

Transsudat / Exsudat - Unterscheidung durch Punktion hell, bernsteinfarben, eiweißreich = Exsudat

**Caput medusae** = Pfortaderhochdruck bildet Umgehungskreisläufe, gibt's auch um den Ösophagus

**Hepatische Enzephalopathie** = Verlangsamung, Konzentrationsschwäche, Wesensveränderungen, Flapping tremor (grobschlägig, bei aufgestellten Handflächen), Koma und der Patient riecht nach roher Leber

### A.2.4. Blut

**Anämie** = Blässe, Konjunktiven blaß

- Eisenmangel
- Blutungsanämie
- megaloblastäre Anämie
- renale Anämie
- hämolytische Anämie

brüchige Nägel, Längsrillen, flach, brüchiges Haar → **Eisenmangel Ragaden**: Rötung an Mundwinkeln, kann auch beim Eisenmangel auftreten

**Miläna** = Teerstuhl, Blutung aus dem oberen GIT **Hämademesis** = Blut erbrechen

Sklerenikterus + blasse Konjunktiven = könnte hämolytische Anämie sein gerötete Zungenspitze, Gangunsicherheit, Parästhesien, gestörter Tiefensensibilität und Störung des Lagesinns = Vit. B12-Mangel, perniziöse Anämie (strenge Vegetarier, Alkoholiker...)

**Petechien**: flobissartige Läsionen, bei Sepsis, Thrombozytenfunktionsstörung, bei Hämophilie großflächig

### A.2.5. Herz

- Blässe, zyanotische Lippen und Akren (macht die chronischen Trommelschlägelfinger)
- zentrale Zyanose: verminderte Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes (Ohrläppchen bleibt blau, wenn man es zusammendrückt)
- periphere Zyanose: vermehrte Sauerstoffausschöpfung in der Peripherie, bei vermindertem Blutfluss wie Schock (Ohrläppchen wird nach Druck wieder rosa)
- Uhrglasnägel
- gestaute Halsvenen
- Ödeme der unteren Extremitäten, im ganzen Körper - bei bettlägerigen Patienten vor allem am Rücken - erkennt man, wenn nach Druck eine Delle bleibt
- bei einem nichtkardialen Lymphödem bilden sich Kastenzehen
- venöse Stauung - Dermatose (bläulich)
- Ödeme bei vermindertem onkotischen Druck - Eiweißmangel bei Leberschaden, dem nephrotischen Syndrom und bei mangelnder Zufuhr

**Rechtsherzinsuffizienz** - Ursachen:

- Volumenbelastung
- Druckbelastung
- mechanische Belastung
- gesteigerte Herzdynamik

**Linksherzinsuffizienz**:

- **Rückwärtsversagen**
  - Dyspnoe
  - Orthopnoe
  - feuchte Rasselgeräusche über Lungen

- Lungenödem, schaumiger Auswurf
- Asthma cardiale - nächtlicher Husten
- Zyanose
- Pleuraergüsse
- **Vorwärtsversagen**
  - mangelnde Auswurfrate
  - Schwäche
  - Unterversorgung

Die Ursachen sind die gleichen wie bei der Rechtsherzinsuffizienz!

### A.2.6. Allgemein

- Buckelbildung + Schrumpfen bei Osteoporose
- Dermatomyositis: trauriger Blick, ödematöses Gesicht, bläulich verfärbt, Muskelschwäche und Schmerzen
- Arcus senilis = Lipidablagerungen um die Iris herum
- Spider nävi können NIE am Bauch sein, nur vom Dekoltee aufwärts
- Läsionen am Bauch bei Leberzirrhosepatienten mit Aszites sind meist deshalb, weil die eingelagerten Gallensäuren und Cholesterin in der Haut juckt und sie der Patient aufkratzt

## A.3. Herzauskultation

Erste **Fragen**, was die Herzuntersuchung betrifft:

- Wie geht es mit der Luft bei Belastung - Stiegensteigen, Bergaufgehen?
- Haben Sie Schmerzen bei Belastung? Ein Beklemmungsgefühl oder Druckschmerz retrosternal?
- Leiden Sie unter orthostatischem Schwindel?
- Haben Sie geschwollene Füße?
- Leiden Sie an Nykturie?

Dann geht's in folgender Reihenfolge weiter:

1. **Inspektion**
2. **Palpation**
3. **Perkussion**
4. **Auskultation**

Den **Herzspitzenstoß** spürt man leicht lateral und kaudal der linken Mamille im 5. ICR. Bei ganz massiver Linksherzdilatation sieht man ihn sogar.

Ob ein **Puls** vorhanden ist misst man an der Carotis, nicht an der Radialis. An der Radialis misst man zum Beispiel Differenzen zwischen links und recht, das kann auf eine arterielle Stenose hinweisen.

- **Typanitischer Klopfeschall** - darunter freie Luft
- **sonorer Klopfeschall** - gekammerte Luft, wie in der Lunge

- **Dämpfung** - freie Flüssigkeit, Organ, Muskel etc.

Auskultation in folgender Reihenfolge beurteilen:

1. **Frequenz:** Normocard ist zwischen 60 und 80, unter 50 bradycard, über 100 tachycard.
2. **Rhythmus:** Sinusrhythmus, absolute Arrhythmie, ventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Extrasystolen
3. **Herztöne:** Klappenschlusstöne mit Beginn und Ende der Systole - I. Herzton ist lauter, dumpfer Ton - während dem gehen Mitral und Tricuspidalklappe zu. II. Herzton ist leiser und heller, hierbei gehen Aorten und Pulmonalklappe zu.
4. **Herzgeräusche:** Wirbelbildungen

Punkte zum Abhören:

- **Erb'scher Punkt** - hiermit beginnt man, weil man alles hören kann. Er liegt im 4. ICR links zwischen Mamille und Sternum. Das gesamte Herz ist hier gut hörbar. Wenn man woanders etwas hört, das man hier nicht hört, sollte man genau überprüfen, ob dieses Geräusch überhaupt vom Herz kommt!
- Unter der linken Mamille - Punktum maximum der Mitralklappe, Herzspitze.
- **2. ICR** recht neben dem Sternum - Aortenklappe
- **2. ICR** links neben Sternum - Pulmonalklappe
- **4. ICR** rechts zwischen Mamille und Sternum - Tricuspidalklappe
- Ein **Lungengeräusch** verschwindet beim Atemanhalten.
- Bei Dialysepatienten mit **Shunt** hört man ein systolisches Geräusch.
- **Flussgeräusche** und Wirbelbildungen bei Klappenstenose, Insuffizienz etc.
- **Funktionelle Geräusche** – Ursache meist im Blut!
- **Sklerosegeräusche** – unter anderem bei Aortenklappeninsuffizienz
- **Reibegeräusche** – rau zwischen Epikard und Perikard, Entzündungsprozess

### A.3.1. Aortenstenose (AST)

- meist rheumatisch oder sklerotisch bedingt, kann aber auch angeboren sein
- Druckgradient zwischen linkem Ventrikel und Aorta
- anfangs konzentrische Linksherzhypertrophie (Herz noch nicht verbreitert)
- bei beginnender Insuffizienz Übergang in Dilatation des linken Ventrikels
- Rückstau, relative Mitralklappeninsuffizienz
- bei 40 mmHg leichte AST, Mittlere bei 80, darüber Grad III - Druckgradient
- in gedehntem linken Vorhof kommt es zum Vorhofflimmern
- absolute Arrhythmie - Tachykardie - bemerkt man am Beginn bei ersten Stauungszeichen
- Ödeme in Lungenstrombahn - Diffusion erschwert, Lungenkapillaren reagieren sehr empfindlich auf Mehrarbeit gegen gestauten linken Vorhof
- Atemnot bei Belastung oft erstes Anzeichen
- rechter Ventrikel muss erhöhten Druck gegen Lungenstrombahn aufbringen - Dilatation des rechten Ventrikels

- rechter Vorhof dilatiert → Druckstauung
- stauungsbedingte periphere Ödeme
- abdominelle Organe gestaut - Leber, Milz
- Ödeme können auch in abdominelle Räume ausstrahlen - Aszites
- Nykturie durch nächtliche Rückresorption der Ödeme der unteren Extremitäten
- kann zu solcher Atemnot im Liegen führen, dass die Patienten nur noch sitzen können
- Anfangs oft Synkopen mit starkem Blutdruckabfall
- systolischer Blutdruck wird generell niedriger, diastolischer höher
- EKG - Kammerkomplex wird höher, ST-Strecke sinkt
- oft Blässe
- nach lateral und kaudal verschobener Herzspitzenstoß
- erhöhte Frequenz
- Verbreiterung nach links
- leiser II. Herzton durch niedrigen arteriellen Druck
- raues, lautes, spindelförmiges systolisches Austreibungsgeräusch (vom I. Herzton abgegrenzt)
- zusätzliche Mitralinsuffizienz möglich

### **A.3.2. Aorteninsuffizienz (AINS)**

- zu 80% rheumatisch oder bakteriell erworbenes Vitium, auch bei Marfan-Syndrom und Lues
- diastolischer Rückstrom auf Aorta während der Diastole
- Rückstau in den linken Ventrikel und gleicher Verlauf wie vorhin
- klinisch lange gut kompensiert
- hohe Blutdruckamplitude - systolischer hoch, diastolischer niedrig
- Lungenödeme nicht so ausgeprägt
- eventuell sieht man Carotiden und den Herzspitzenstoß
- Spitzenstoß ist lateral und kaudal verlagert
- Puls ist erhöht und kräftiger
- Herz anfangs linksverbreitert bei erhaltener Herztaille, später gesamt verbreitert
- II. Herzton leise, weiches hochfrequentes diastolisches Geräusch direkt aus dem II. Herzton
- Aortengeräusche werden beim Aufsetzen besser hörbar!!!

### **A.3.3. Mitralstenose (MST)**

- meist entzündungsbedingt erworben (Endokarditis)
- lange Latenz
- Dyspnoe bei Belastung, nächtliche Orthopnoe, Lungenödem, Stauungshusten, häufig Vorhofflimmern mit Thrombosegefahr
- Facies mitralis - rötlich-livide Wangen, Dyspnoe, Zyanose
- Herzspitzenstoß meist nicht tastbar, indirekte Zeichen bei sekundärer Rechtsherzinsuffizienz
- linkes Herz eher verschmälert, Herztaille verstrichen

- Vorhofflimmern, normo- oder tachykard, I. Herzton betont, II. Herzton gespalten (Mitralföffnungston) und verstärkt über dem Pulmonalareal bei pulmonalem Hypertonus
- raues, rumpelndes protodiastolisches Decrescendogeräusch

#### **A.3.4. Mitralsuffizienz (MINS)**

- primär oder sekundär durch Dilatation des linken Ventrikels und die nachfolgende Erweiterung des Mitralklappenrings
- relative Schlussunfähigkeit der an sich intakten Klappe
- klinisch ähnlich der Mitralklappenstenose aber weniger typisch
- Herzspitzenstoß sichtbar und deutlich nach lateral und kaudal verschoben
- Herz nach links verbreitert mit verstrichener Herztaile (mitralkonfiguriertes Herz)
- oft I. Herzton leise, II. Herzton teils gespalten
- hochfrequentes Systolikum aus dem I. Herzton hervorgehend

#### **A.3.5. Tricuspidalstenose (TRST)**

- extrem selten, rheumatisch mit Kombination mit anderen Vitien
- Stauung im großen Kreislauf
- klingt ähnlich wie Mitralklappenstenose

#### **A.3.6. Tricuspidalsuffizienz (TRINS)**

- primär extrem selten - höchstens bei einem Carcinoid als Metastase!
- fast immer durch die Dilatation des rechten Vorhofs
- Stauungszeichen im großen Kreislauf und Folgen der rechtsventrikulären Dilatation
- Herzspitzenstoß eher schwach, Hepatomegalie, Splenomegalie etc.
- Verbreiterung nach rechts
- manchmal III. Herzton, holosystolisches bandförmiges hochfrequentes Systolikum direkt aus dem I. Herzton
- alle Geräusche bei Inspiration deutlicher hörbar

#### **A.3.7. Pulmonalstenose (PUST)**

- primär angeboren, sekundär bei Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekt
- Stauungszeichen im großen Kreislauf
- vermindertes Herzminutenvolumen, Schwäche, verminderte Belastbarkeit

#### **A.3.8. Pulmonalsuffizienz (PINS)**

- reaktiv auf Dilatation des rechten Ventrikels
- Klinik wie bei der Pulmonalstenose
- Verbreiterung des rechten Ventrikels
- weiches hochfrequentes diastolisches Geräusch direkt aus dem II. Herzton
- eventuell gemeinsam mit einer Tricuspidalsuffizienz

### **A.3.9. Vorhofseptumdefekt (ASD)**

- meist angeboren
- links-rechts Shunt
- Volumbelastung von rechtem Ventrikel und kleinem Kreislauf
- pulmonaler Hypertonus
- Rechtsherzdekompensation
- Druckerhöhung im rechten Herzen (häufig auch TRINS)
- Shuntumkehr nach rechts-links = Eisenmenger-Syndrom
- fördert Pulmonalarteriosklerose!
- Zyanose, wenig belastbar, periphere Ödeme
- in schlimmen Fällen „Herzbuckel“ bei Kindern durch Hypertonie im kleinen Kreislauf
- Trommelschlägelfinger, Uhrglasnägel
- Dilatation von rechtem Ventrikel und Vorhof
- Pulmonal betonter gespaltener II. Herzton
- raues systolisches Ausströmungsgeräusch
- relative PUST durch Volumbelastung

### **A.3.10. Ventrikelseptumdefekt (VSD)**

- meist angeboren, kann nach einem Myokardinfarkt erworben sein
- links-rechts Shunt, ähnlich bei ASD
- gleiche Folgen, nur schneller und stärker ausgeprägt

### **A.3.11. Aortenisthmusstenose (AOIST)**

- Verengung der Aorta
- Druckgradient oberhalb (Carotiden, obere Extremitäten) - oberentwickeltes Hochdruckgebiet
- vom Zwerchfell abwärts hypoton - unterentwickelt
- Niere reguliert immer mehr rauf, weil sie an einen Unterdruck glaubt - das Hochdruckgebiet wird immer stärkerem Druck ausgesetzt
- verlagertes, verbreitertes, schleuderndes Herzspitzenstoß

### **A.3.12. Pericarditis sicca**

- retrosternale Schmerzen
- perikardes Reibegeräusch - schabte dampflockartig

### **A.3.13. Pericarditis exsudativa**

- Perikarderguss im Vordergrund
- dreiecksförmig verbreitert
- Herztöne abgeschwächt

### A.3.14. Künstliche Herzklappen

- fast nur Aorten- oder Mitralposition
- praktisch nur links
- kleine Thorakotomienarbe
- auskultatorisch hörbar
- Schweineklappe klingt so ähnlich wie eine Aortenstenose - immer anwesendes Systolikum

## A.4. Lungenauskultation

Kyphose: wenn sich der Patient von der Seite her gesehen nicht gerade aufsetzen kann Faßthorax: erhöhter Luftgehalt in Lunge, Rippen stellen sich horizontal Trommelschlägelfinger auch bei gewissen chronischen Lungenerkrankungen.

normale Atemfrequenz 15 - 20 = Eupnoe Apnoe - (zeitweiser) Atemstillstand Bradypnoe, Hypopnoe (oberflächlich) Dyspnoe - Atemnot, subjektiver Eindruck

Wie anstrengend ist das Atmen? bei Asthmaanfall, COPD obstruktive Störung - Ausatmen erschwert

Atemgeräusche sind schon ohne Stethoskop hörbar, wenn sie stark ausgeprägt sind. Trachealstenose - bei HNO Patienten häufig, auch sehr laut extrathorakale Atemflussbehinderung weit stärkere Auswirkung als in den Bronchien

Periodische Atemmuster sind ein schlechtes Zeichen. Es bedeutet Unterschiede in Frequenz und Tiefe. Physiologisch sind sie bei Höhengaufenthalt.

Haut: bei schweren Lungenfunktionsstörungen schlechte Blutoxygenierung - bläuliche Färbung periphere Zyanose voralem bei kardiogenem Schock Palpation der Schalleitfähigkeit nur passiv möglich

### A.4.1. Perkussion

tympanischer Schall - Luft sonorer Schall - normale Lunge Schenkelschall - Dämpfung Hypersonorer Klopfeschall - Emphysem Schachtelton - Pneumothorax Finger intercostal aufsetzen, auf Gelenk des Mittelfingers klopfen - schwungvoll aus dem Handgelenk, Ellbogen nicht bewegen Lungengrenze in 6. - 9. Rippe (medioclavicular 6., hintere Axillarlinie 8., scapular 9., vordere Axillarlinie 7.)

### A.4.2. Auskultation

Vesikuläratmung: normal, wie ein rauschender Nadelwald Bronchialatmen: lautes scharfes Atemgeräusch Röhrenatmen ist in der Trachea normal Pueriles Atmen: verschärfte Vesikuläratmung bei Kindern normal Kompressionsat.: Erguss, luftlose Alveolen, verbesserte Luftleitung Amphorisches At.: wenn Kavernen kommunizieren, musikalisches Geräusch, wie beim Klagen in eine Flasche z. B. bei Abszessen Sakkadiertes At.: durch Verschlechterung der Verschieblichkeit der Pleurablätter abgehackte Geräusche mit pleuralem Reibegeräusch z. B. Pleuritis sicca Sklerosiderophonie: inspiratorisches basales Knistern fortgeschrittene Fibræ Rasselgeräusche: feucht oder trocken, fein-, mittel- oder grobblasi feucht - Ödem feucht und nah klingend - kann Pneumonie sein trocken - Pfeifen, Brummen etc. manchmal nur im letzten Abschnitt des Expiriums

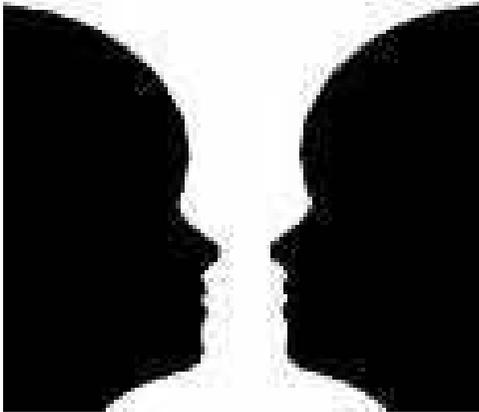
## A.5. Blickdiagnose

## Blickdiagnose



Ass. Dr. Florentine Fürst  
Klinische Abteilung für Rheumatologie

- Differentialdiagnosen
- Krankheitsbilder der Rheumatologie
- Krankheitsbilder der Endokrinologie
- Fallbeispiel aus dem klinischen Alltag

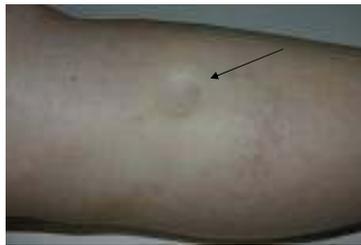


Oft sieht man mehr ,als man sich denkt

## Schwellung/Ödeme

## Ursachen Ödeme

- Erhöhter hydrostatischer Druck in den Kapillaren: generalisiert (NIRS, Rechtsherzinsuffizienz) oder lokalisiert (venöse Abflussstörungen)
  - Verminderter onkotischer Druck infolge Hypalbuminämie (< 2,5 g/l) z.B. Eiweißverlust, verminderte Eiweißzufuhr, verminderte Albuminsynthese
  - Gesteigerte Permeabilität der Kapillaren
  - Verminderte Lymphdrainage
  - Ödeme durch Arzneimittel z.B. Kalziumantagonisten, Diuretika
  - Zyklische Ödeme
  - Idiopathische Ödeme
  - Artificielle Ödeme
- DD: Myxödem bei Hypothyreose, Lipödem Auftreibung der Beine durch Fettpolster und Lymphödem

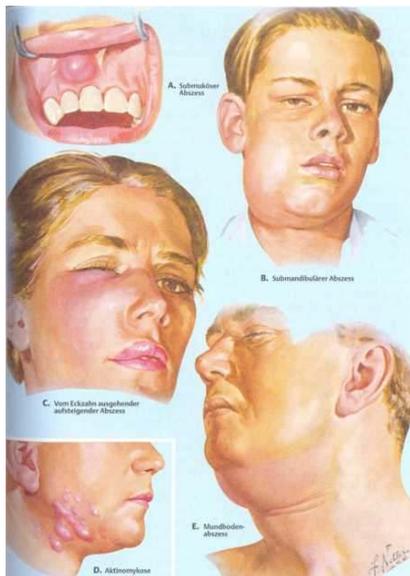


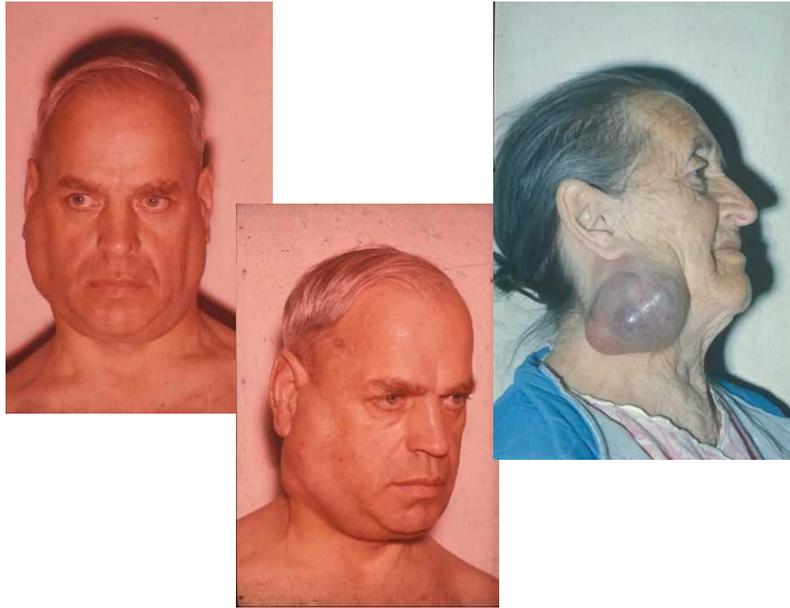
## Quinke Ödem/Angioödem

Akutes Ödem des tieferen Bindegewebes, meist an Lippen, Augenlidern, Zunge und Rachen  
Glottisödem hohe Rezidivgefahr

Ursachen:

- Histamin vermittelte Angioödeme und Angioödeme bei Urtikaria: Acetylsalicylsäure, ACE-Hemmer, physikalische Reize
- Angioödeme durch C1 Esterase Inhibitor Mangel: autosomal dominant vererbt oder erworben z.B. Malignome, Auto-AK





## Gelenke



Daktylitis

Gonarthritits



Podagra



Puffy hands



Polyarthritits

## Haut



Schmetterlingserythem



Allergisches Hautexanthem



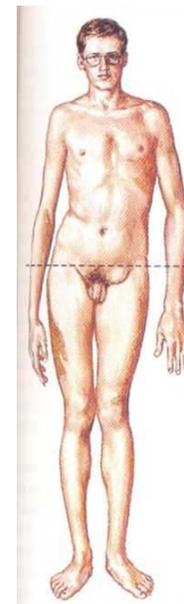
Hypertonus



Borreliose



Überlange Gliedmassen und Körperlänge



Linsenluxation, Netzhautablösung, Kurzsichtigkeit

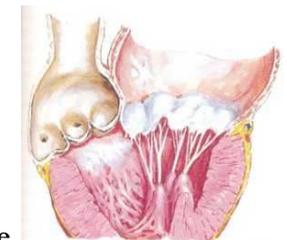


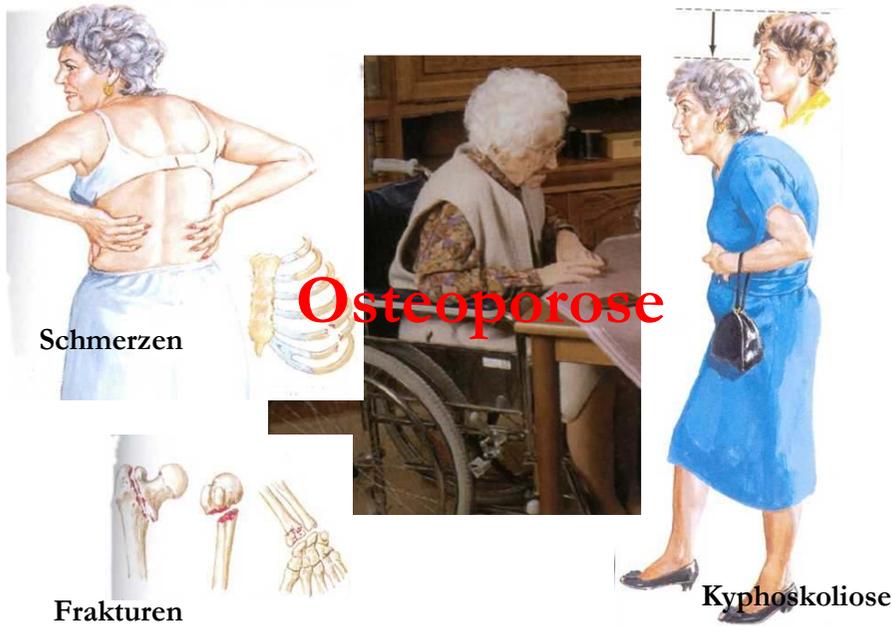
Marfan Syndrom

Aortenaneurysmen, Aortenklappenregurgitation, „floppy“ Mitral,- und Trikuspidalklappe



Überdehbare Gelenke





## Morbus Cushing/Hyperkortisolismus

- Exogen: Langzeitbehandlung mit Glukokortikosteroiden oder ACTH
- Endogen: durch erhöhte Sekretion von Kortisol oder ACTH

## Endogenes Cushing Syndrom

- ACTH abhängige Form mit sekundärer NNR Hypoplasie
  - Zentrales
  - Ektope/Paraneoplastische ACTH Sekretion
  - Ektope CRH Produktion
  - Alkoholinduziert
- ACTH unabhängige primäre Form: adrenal

- Fettstoffwechsel
- Eiweißstoffwechsel
- Kohlenhydratstoffwechsel
- Hämatopoese
- Hypertonie
- Haut
- Virilismus, Hirsutismus, Zyklusstörungen
- Wachstumsstillstand
- Psychosen
- Hypokaliämie (NNR Tumoren)



Cushing



Adipositas per magna



Lipodystrophie

Lividrote, ödematöse Erytheme periorbital



## Dermatomyositis



Keinig Zeichen=  
Druckschmerzhafte  
Nagelfalzhyperkeratosen



Gottron papel=lichenoid Papeln  
an Fingerstreckseiten



Erythema nodosum



Schmetterlingserythem

## Systemischer Lupus Erythematoses



Ulzerationen



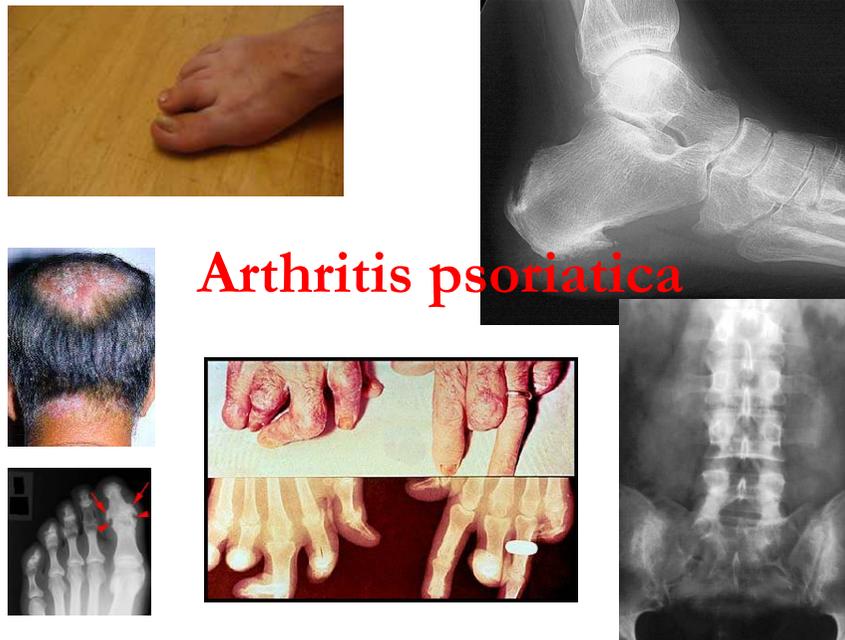
Polyserositis

# Systemischer Lupus erythematodes

- Allgemeinbeschwerden: Fieber, MMA
- Muskel,-Gelenksbeschwerden
- Hautveränderungen: oronasale Ulzerationen, Schmetterlingserythem, Raynaudphänomen, Alopezie
- Organmanifestationen: Pleuritis, Myokarditis, Lupusnephritis, Neurologische Veränderungen



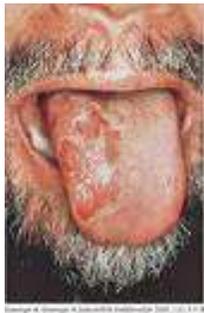
**CREST Syndrom**



**Arthritis psoriatica**



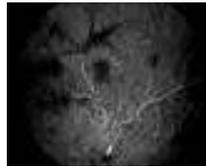
**Chronische Polyarthritis**



Ulzerationen



Blutungen



## Morbus Behcet

Erythema nodosum



Uveitis

Granulome

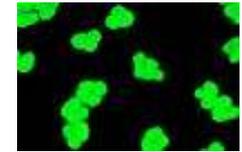
Arthritis



Polyneuropathie



Vaskulitis



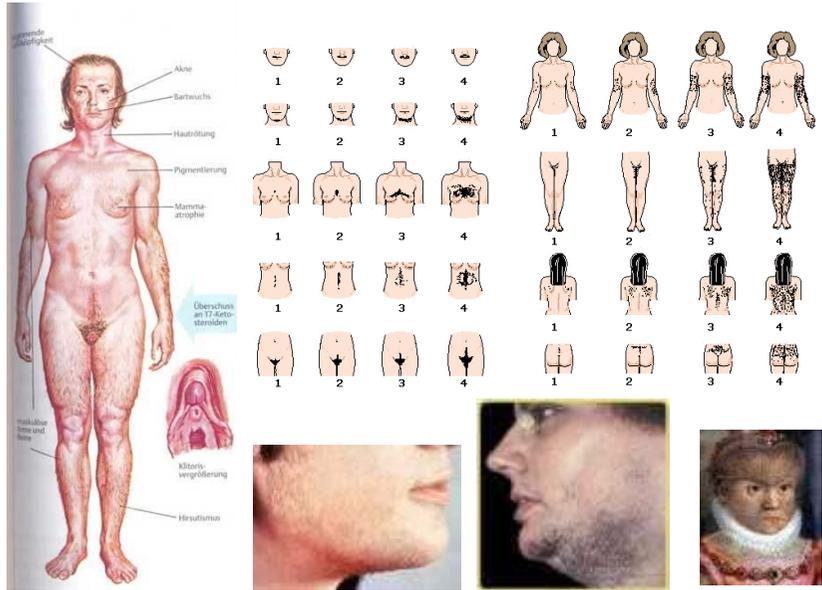
Anca Antikörper Nachweis

## Wegener Granulomatose

- Hypertrichose: vermehrte Behaarung ohne Prädilektionsstellen
- Hirsutismus: Abnorme Vermehrung der androgenabhängigen Behaarung vom männlichen Typ (Kinn, Oberlippe, Brust, Oberschenkelinnenseiten, Schamregion) bei Frauen ohne Virilisierungszeichen
- Virilismus: Hirsutismus plus Vermännlichung der Stimme, Kehlkopfes, der Körperproportionen, Klitorishypertrophie und Amenorrhöe infolge Überproduktion von Androgenen

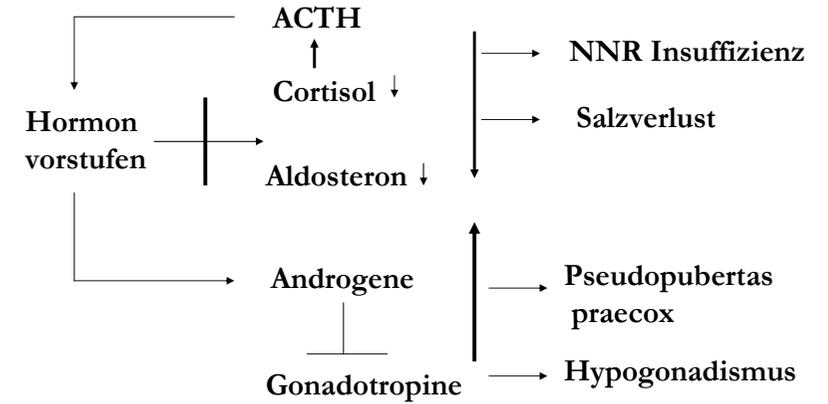
## Hirsutismus

- Idiopathisch:
- Sekundär: ovariell z.B. androgenproduzierende Ovarialtumore, Stein Leventhal Syndrom oder adrenal androgenproduzierende NNR Tumore, AGS, Adipositas (NNR Hyperplasie)



# Adrenogenitales Syndrom

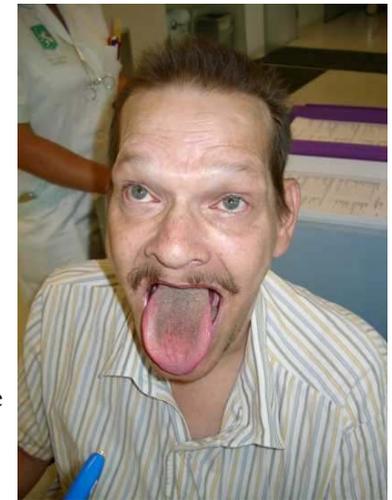
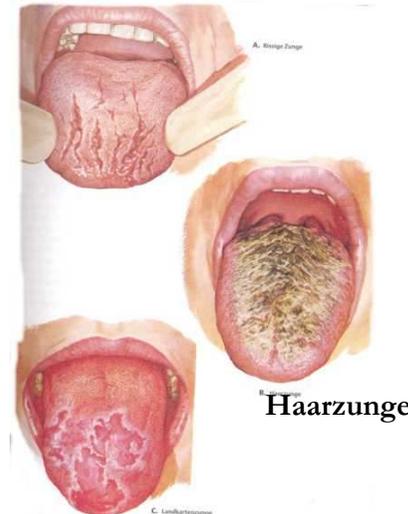
- 21-Hydroxylasedefekt (90%)



Alopezia areata

Alopezia diffusa

Rissige Zunge



Haarzunge

Landkartenzunge

## Fallbesprechung

- 65 Jährige Patientin
- Guter EZ, reduzierter AZ
- Dyspnoe und Myalgien
- Temperaturanstieg bis 38 Grad Celsius

## Status

- Pulmo: feinblasige Rgs beidseits ,AF 14/min, keine Dämpfung
- Cor: nc, rhythmisch,keine Geräusche
- Gelenke: Auftreibungen an den DIP, keine Schwellungen
- Untere Extremität: Kraftgrad 4 bds
- Obere Extremität: Kraftgrad 5

## Laborwerte

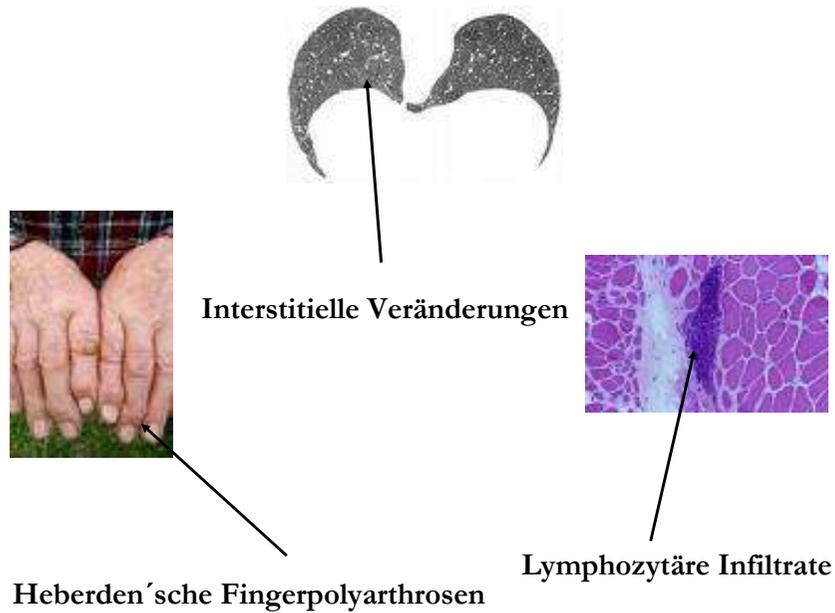
- BSG 30 CRP 46
- BB: Leukozytose
- Kreatinin 1,3
- CK 200
- Myoglobin 52
- Immunologische Labor: Anti-Jo 1 AK

## Diagnostik

- CT Thorax: interstitielle Pneumonie, hiliäre Lnn grenzwertig vergrößert
- Bronchoskopie
- BAL: unspezifische Entzündung
- Muskelbiopsie: nicht interpretierbar

## Anti-Jo 1 Syndrom

Polymyositis mit Lungenbeteiligung



- Immunsuppressive Therapie wurde begonnen
- Initial leichte Besserung der Dyspnoe
- Fortbestehen der subfebrilen Temperaturen und nach 3 Monaten Verschlechterung der Lungenfunktion
- CRP weiterhin erhöht

- Erweiterte Anamnese
- Bäuerin
- Hat 40 Hühner zu versorgen

- Virologisch Serologischer Test positiv für *Rickettsia psittaci*= Psittakose
- Nach Einleiten der Antibiose deutliche Verbesserung der Beschwerdesymptomatik

**ANAMNESE = 60% der Diagnose**



# „Blickdiagnose“

Modul 16

OA Dr. Gernot Zollner

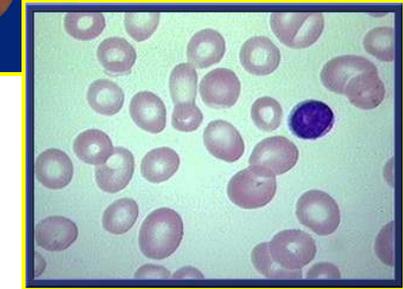
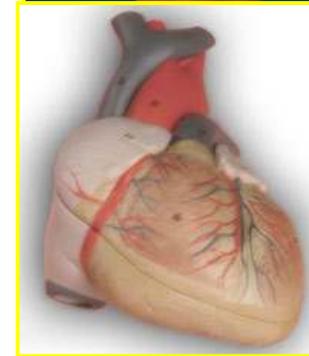
Klin. Abt. f. Gastroenterologie und Hepatologie

SS 08

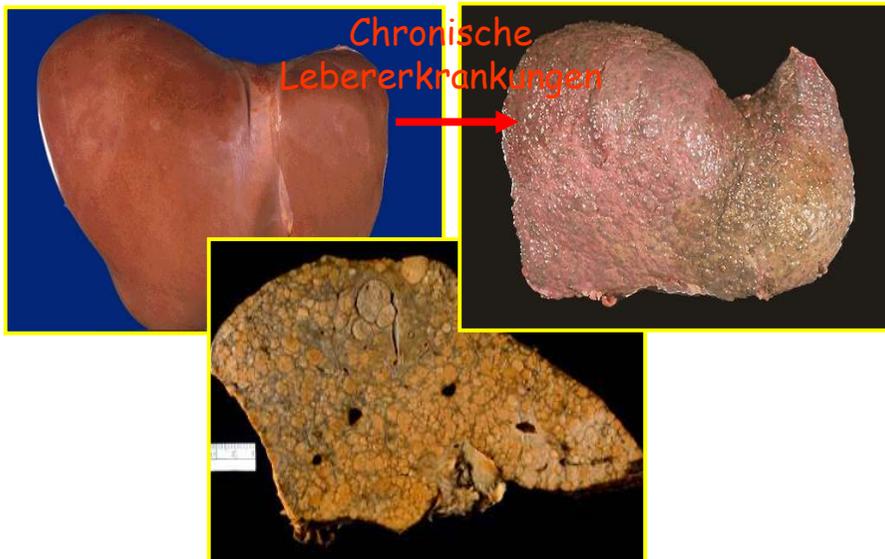
## Blickdiagnose



1. Leber  
2. Blut  
3. Herz



## Leberzirrhose



## Ursachen der Leberzirrhose

- **Alkoholisch** (ASH): 40-60%
- **Viral**: 25-30%
  - Hepatitis C, B
- **Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH)**
- **Metabolisch-hereditär**:
  - Hämochromatose, Mb. Wilson, Alpha<sub>1</sub>-Antitrypsin-Mangel
- **Biliär**
  - Primär biliäre Zirrhose (PBC), Primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Sekundär-biliär (Strikturen)
- **Autoimmunhepatitis**
- **Medikamentös**
- **Kryptogen**
- **Kombination** mehrerer Ursachen



**Sklerenikterus**  
sichtbar ab Serumbilirubin >2mg/dL  
häufig: Morbus Meulengracht



**Ikterus**

**Leptospirose - Mb. Weil**

### Differenzialdiagnose des Ikterus

„Prähepatisch“:

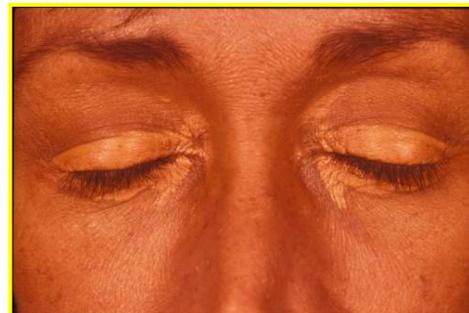
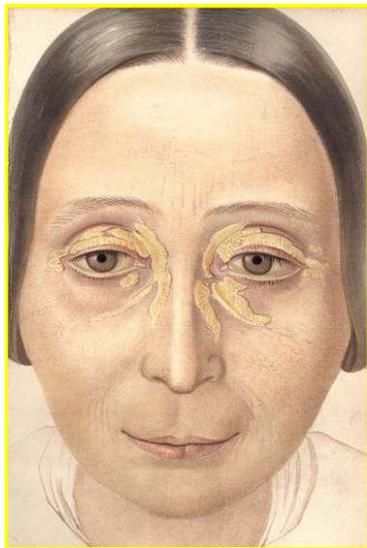
- Hämolyse

„Hepatozellulär“:

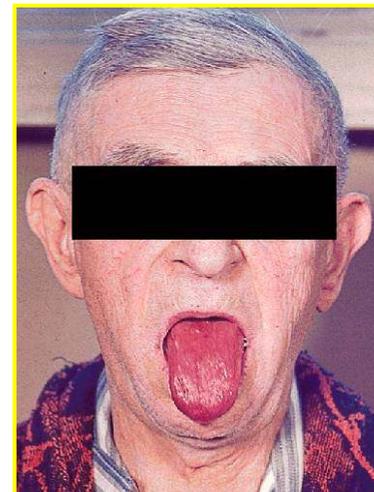
- akute Hepatitis
- dekomp. Leberzirrhose
- primär cholestatische Lebererkrankungen (PBC, PSC)

„Posthepatisch“:

- Verschluss der ableitenden Gallenwege (Stein, Tumor)

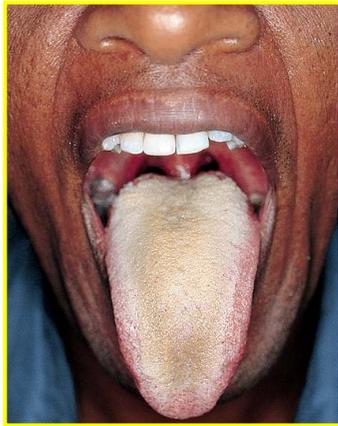


**Xanthelasmen:**  
Hellgelb-orange, plane-tuberöse Platten  
Augenwinkel, Ober- und Unterlid  
Vorkommen:  
Hyperlipoproteinämien,  
Primär biliäre Zirrhose (PBC)



**Lackzunge, Lacklippen:**  
Leuchtend rote, lackartig glänzende Zunge / Lippen





Belegte Zunge



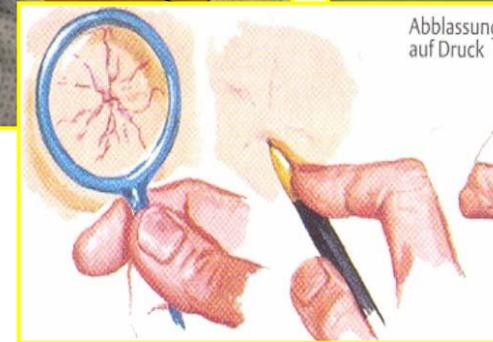
Landkartenzunge



Haarzunge  
Lingua villosa  
Lingua pilosa nigra



Abblassung  
auf Druck



Spider naevi



Gynäkomastie

Ursachen der Gynäkomastie beim  
Leberzirrhotiker:

- Relativer/absoluter Östrogenüberschuss
- Iatrogen: Therapie mit Spironolacton (kaliumsparendes Diuretikum)





Weissnägel

Palmarerythem



Dupuytrensche Kontraktur



Aszites



Aszites, verstrichener Bauchnabel

Aszites, Nabelhernie „Bauchglatze“





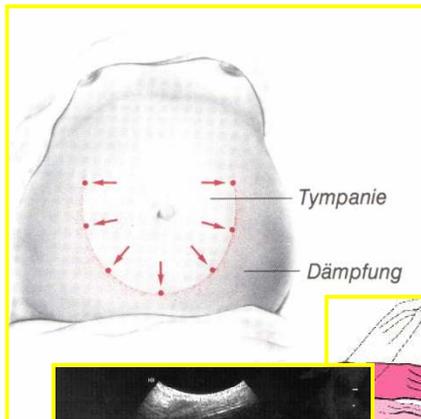
Narbenhernie  
+/- Aszites



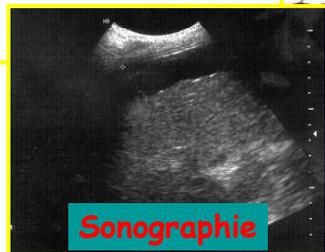
Aszites  
Gynäkomastie



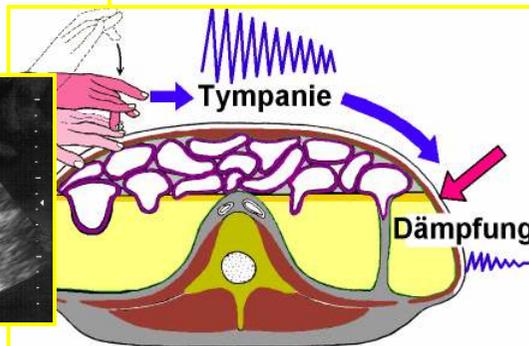
(Maligner) Aszites  
Lymphknotenschwellung  
axillar  
inguinal  
V.a. chronisch lymphatische  
Leukämie (CLL)



Asites - klinische Diagnostik

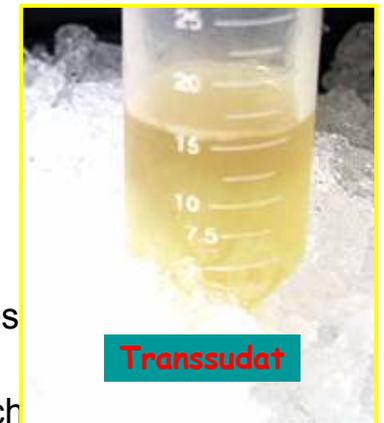


Sonographie



## Differenzialdiagnose Aszites

- Portale Hypertension
- Rechtsherzinsuffizienz
- Maligner Aszites
- Entzündlicher Aszites
- Pankreatogener Aszites
- Hypalbuminämischer Aszites



Transsudat

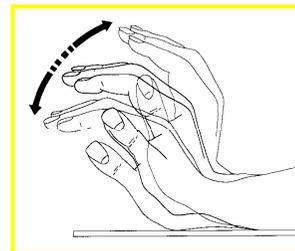
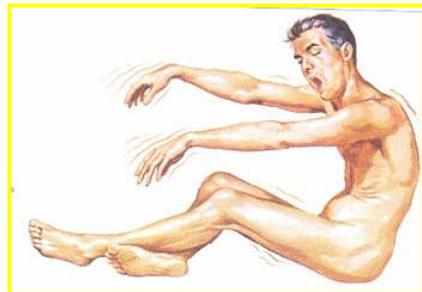
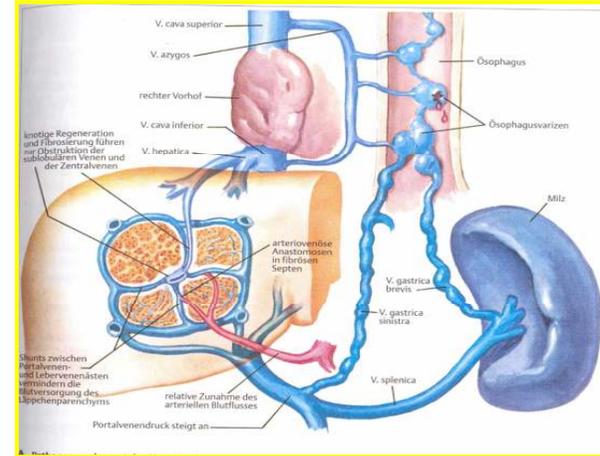
DD Transsudat / Exsudat durch  
Bestimmung Gesamteiweiss, Albumin, LDH,  
Zellzahl



**Caput Medusae**  
 Pfortaderhochdruck →  
 Umgehungskreisläufe  
 über Vv. iliacaе, Vv.  
 epigastricae, Vv.  
 mammaeiae zur V. cava  
 sup.

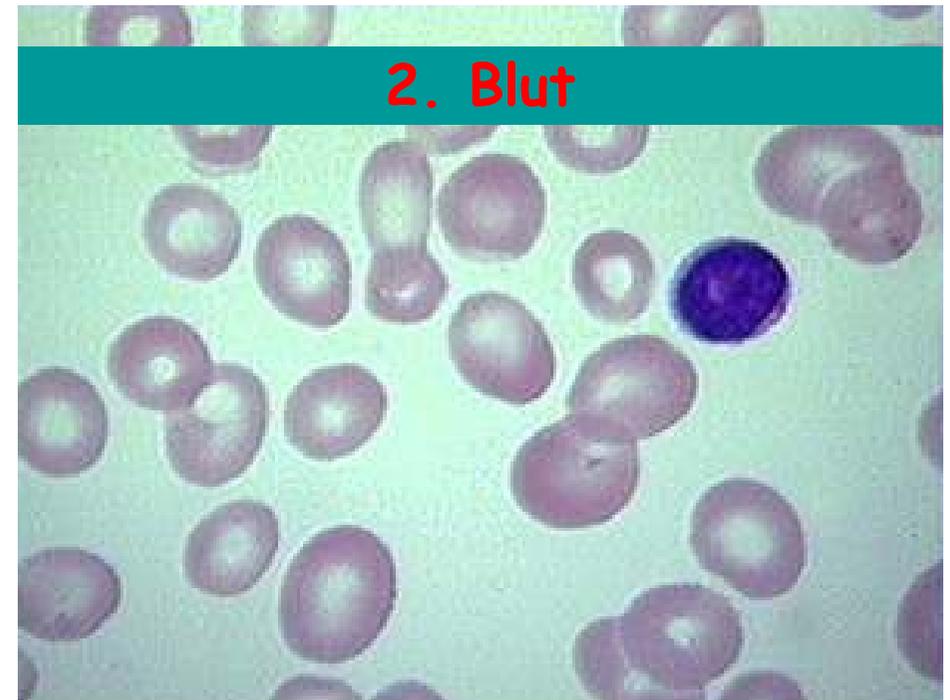


**Portale Hypertension**  
 Aszites  
 Ösophagusvarizen  
 Caput medusae



**Hepatische Enzephalopathie**

Flapping Tremor  
 Verlangsamung,  
 Konzentrationschwäche,  
 Wesensveränderungen,  
 Müdigkeit, Lethargie, Koma





Anämie



Anämie  
Blasse Konjunktiven

## Häufige Anämien

- Eisenmangelanämie
- Blutungsanämie (akut/chronisch)
- Megaloblastäre Anämie (Vit. B12, Folsäuremangel)
- Renale Anämie
- Hämolytische Anämie
- ....



Nagelveränderungen  
Rillenbildung der Nägel  
Hohnägel  
Brüchigkeit der Nägel  
Brüchiges Haar  
Eisenmangel





**Mundwinkelrhagaden**  
• Streptokokkeninfektion  
• Atopisches Exanthem  
• Candidainfektion  
• Eisenmangel

## Ursache des Eisenmangels

- Vermehrter Verlust:
  - Blutung (gastrointestinal, gynäkolog.)
- Vermehrter Verbrauch:
  - Schwangerschaft, Wachstum
- Verminderte Zufuhr
  - Vegetarier



**Akute Blutungsanämie**

Melana bei oberer  
Gastrointestinalblutung

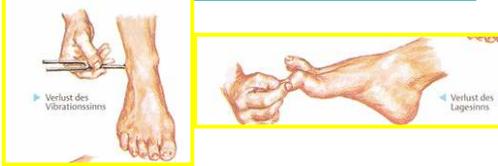


**Blasse Konjunktiven**  
**Ikterische Skleren**

Hämolyse ?  
Weitere Untersuchung...



Weitere Untersuchung ergibt:  
• Rötung der Zungenspitze  
• Gangunsicherheit  
• Parästhesien  
• Störung der Tiefensensibilität und des Lagesinnes



Möller Hunter Glossitis -  
Glossitis atrophicans  
Atrophe Zungenschleimhaut

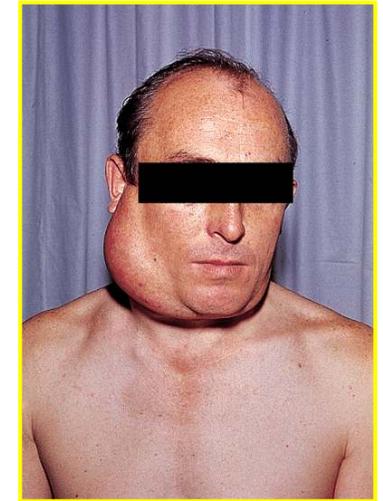
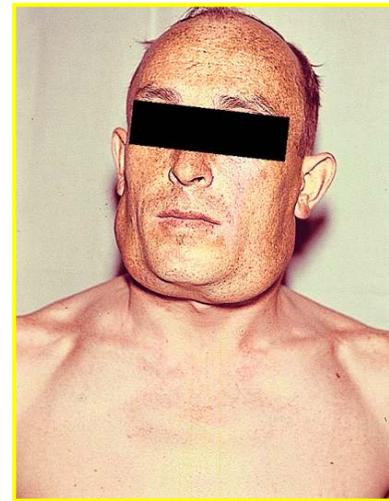
Perniziöse Anämie  
Vit. B12 Mangelanämie  
Makrozytäre Anämie

## Ursachen d. Vitamin B12 Mangels

- Verminderte Zufuhr:
  - Streng vegetarische Kost (selten)
- Mangel an Intrinsic Factor
  - St.p. Magenresektion
  - Atrophe Corpusgastritis
- Malabsorptionssyndrom
- Fischbandwurm
- Alkoholiker



Polycythaemia vera rubra



Uni-/bilaterale Schwellung der Halslymphknoten  
Lymphom: Hodgkin, Non-Hodgkin Lymphom; Leukämie  
Infektion: Toxoplasmose, EBV



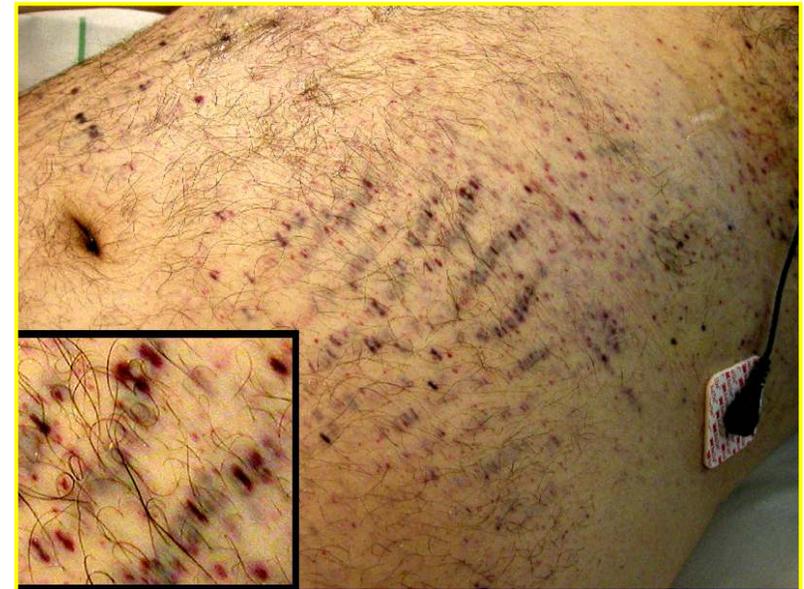
**Petechien:**

Disseminierte  
Stecknadelkopf-grosse  
Hauteinblutungen  
Nicht wegdrückbar  
**Purpura:** Exanthem aus  
Petechien



**Ursache:**

Thrombocytopenie,  
Thrombocyten-  
Funktionsstörung



**Hämatom:**

Koagulopathie  
z.B. Hämophilie

**3. Herz**





Zyanose



Zyanose



## Zyanose

- Zentrale Zyanose:
  - **Verminderte O<sub>2</sub>-Sättigung** des art. Blutes:  
Herzfehler mit rechts-links Shunt,  
Lungenerkrankungen (COPD)
  - Haut, Zunge + Mundschleimhaut
  - Haut d. Ohrläppchens bleibt nach Massage blau gefärbt
- Periphere Zyanose
  - **Vermehrte O<sub>2</sub> Ausschöpfung** in Peripherie durch verminderten Blutfluss u./o. Vasokonstriktion:  
Schock, Herzinsuffizienz, Kälteexposition
  - Akrozyanose



### Folge der Zyanose:

**Polyglobulie**  
**Trommelschlegelfinger**  
**Trommelschlegelzehen**  
**Uhrglasnägel**





Gestaute Halsvenen



Beinödem



Lymphödem





### Chronisch venöse Insuffizienz:

Ödeme,  
Hyperpigmentierung,  
zyanot. Hautfarbe,  
Stauungsekzem, Ulcera



Skrotalödem

## Ödeme

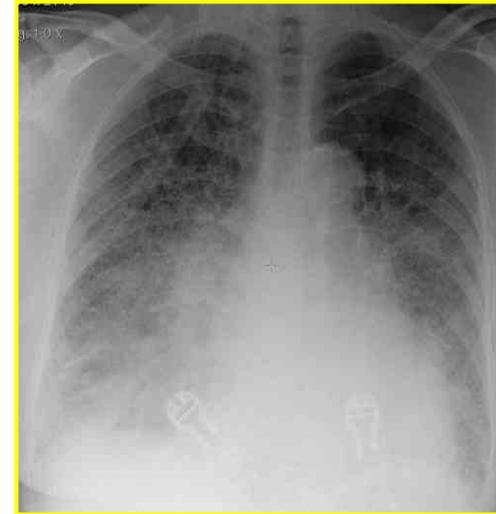
- Erhöhter hydrostatischer Druck:
  - NINS, Re-Herzinsuffizienz
  - Venöse Abflussstörungen: Thrombose, postthrombot. Syndrom, chron. venöse Insuffizienz
- Verminderter onkotischer Druck
  - Eiweißverlust, verminderte EW Zufuhr od. Synthese
- Gesteigerte Kapillarpermeabilität:
  - Allergisch, Angioödem
- Myxödem, Lymphödem, Lipödem

## Rechtsherzinsuffizienz - *Klinik*

- Ödeme: Beine, präsakral; Anasarka: Ödeme des Stamms
- Gestaute Halsvenen, Venen am Zungengrund
- Stauungsleber (ev. mit Ikterus), Aszites
- Periphere Zyanose
- Pleuraergüsse
- Nykturie

## Rechtsherzinsuffizienz - Ursachen

- Volumenbelastung: Shunts, Trikuspidalklappen-Insuffizienz
- Druckbelastung: Lungenembolie, Pulmonalklappen-Stenose, Mitralklappenstenose
- Mechanische Behinderung: Perikarderguss/Tamponade, Peri-/Myokarditis, Amyloidose



Lungenödem

## Linksherzinsuffizienz - Klinik

### Rückwärtsversagen

- Dyspnoe
- Orthopnoe: Dyspnoe im Liegen mit Besserung durch Aufsitzen
- Feuchte RGs über der Lunge
- Lungenödem, schaumiger Auswurf
- Asthma cardiale: nächtlicher Husten
- Zyanose
- Pleuraergüsse

### Vorwärtsversagen

- Leistungsminderung, Schwächegefühl
- Oligurie, (Nykturie)
- RR-Abfall, Schock



### Facies mitralis:

Periphere Zyanose  
Rötlich-zyanotische  
Wangen  
Mitralklappenstenose

# Linksherzinsuffizienz -

## *Ursachen*

- Volumenbelastung: Aorten-, Mitral-, Trikuspidalklappeninsuffizienz, Shuntvitien
- Druckbelastung: arterieller Hypertonus, Aortenklappenstenose
- Mechanische Behinderung: Perikarderguss/Tamponade, Peri-/Myokarditis, Amyloidose