

Pathophysiologie, Modul 10, 11, 12

Sattler, Stefan M.

Im Sommersemester 2006,
überarbeitet 5. September 2007, Graz

Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeines zu Modul 10, 11, 12	1
1. Modul 10	3
2. Pathobiologie der Zelle	5
2.1. Zellgrundlagen	5
2.1.1. Chromosomen	6
2.2. Zelltod	6
2.2.1. Nekrotischer Zelltod	6
2.2.2. Apoptose	7
2.3. Proto-Oncogene und Tumor Suppressor Gene	8
3. Pathophysiologie des Immunsystems und der Entzündung	11
3.1. Unspezifisches Immunsystem	12
3.1.1. Inflammation	12
3.1.2. Zytokine	12
3.1.3. Zellen der unspezifischen Abwehr	13
3.1.4. Eigenschaften der Zellen	13
3.1.5. Regulation: Mediatoren	13
3.1.6. Regulation: Inhibitoren	15
3.1.7. Unspezifische Immundeckte	15
3.2. Spezifisches Immunsystem	16
3.2.1. Lymphozyten	16
3.2.2. Lymphatische Organe	17
3.2.3. Antikörper	18
3.2.4. Zelluläre Immunität	19
3.2.5. Natürliche Killerzellen	20
3.2.6. Dendritische Zellen	20
3.2.7. Transplantations Antigene	20
3.2.8. Regulation des spezifischen Immunsystems	21
3.3. Immunpathologie	22
3.3.1. Immundefekte des spezifischen Immunsystems	22
3.3.2. Allergien	23
3.3.3. Autoimmunkrankheit	24
4. Pathophysiologie Genetik und hereditärer Erkrankungen	27
5. Ernährung und Stoffwechsel	29
5.1. Energie	29
5.2. Kohlenhydratstoffwechsel	29
5.2.1. Resorptionsstörungen	30
5.2.2. Glukoneogenese	30
5.2.3. Insulin	30

5.2.4.	Diabetes	31
5.2.5.	Glykogenstoffwechsel	32
5.3.	Fettstoffwechsel	32
5.3.1.	Abbauschwierigkeiten	32
5.3.2.	Ateriosklerose	32
5.3.3.	Adipostias	32
5.4.	Proteinstoffwechsel	32
5.4.1.	Harnstoffzyklus	33
5.4.2.	Störungen des AS Stoffwechsels	33
5.4.3.	AS Transportstörungen	34
5.4.4.	Sekundäre AS Störungen	35
5.4.5.	Proteinstoffwechselstörungen	35
5.4.6.	Gicht	35
5.5.	Abschließende Zusammenfassung	36
6.	Pathophysiologie Herz- Kreislaufsystem	37
6.1.	Physiologische Grundlagen	37
6.1.1.	EKG	37
6.2.	Pathophysiologie des Herzens	37
6.3.	Phatophysiologie	37
6.3.1.	Pathologie des Kreislaufs	39
II.	Modul 11	41
7.	Neoplasien	43
7.1.	Allgemeine Pathophysiologie	43
7.1.1.	Epidemiologie	43
7.1.2.	Ursachen von Krebs	43
7.1.3.	Pathobiologie	44
7.1.4.	Tumormarker	46
7.2.	Spezielle Pathophysiologie	46
7.2.1.	Mutationen, Amplifikationen, Translokationen	46
7.2.2.	Wege der Signaltransduktion und Störungen bei Malignomen	47
7.2.3.	Seven Hallmarks of Cancer	48
7.2.4.	Entwicklung von Tumorzellen	49
7.2.5.	Tumorimmunologie	49
8.	Pathophysiologie der Erythropoese	53
8.1.	Erythropoese	53
8.1.1.	Stadien	53
8.1.2.	Retikulozyt	54
8.1.3.	Erythrozyt	54
8.1.4.	Einteilung der Störungen	55
8.2.	Anämie	55
8.2.1.	Anämie durch Bildungsstörungen	55
8.2.2.	Anämie durch gesteigerten Abbau	57
8.2.3.	Anämie durch Verteilungsstörungen	60
8.2.4.	Anämie durch Erythrozytenverlust	60

9. Pathophysiologie der Blutgerinnung	61
9.1. Hämostase	61
9.1.1. Primäre Blutstillung	61
9.1.2. Sekundäre Blutstillung – Plasmatische Blutgerinnung	62
9.1.3. Gerinnungssystem	62
9.1.4. Aktivierungsmöglichkeiten	63
9.1.5. Gemeinsame Endstrecke	63
9.1.6. Gerinnungstests	63
9.2. Pathophysiologie der Gerinnung	64
9.2.1. Thrombozytär	64
9.2.2. Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom	65
9.2.3. Plasmatisch	65
9.2.4. Thrombophilie	65
10. Pathophysiologie der Atmung	67
10.1. Äußere Atmung	67
10.1.1. Ventilation	68
10.1.2. Diffusion	71
10.1.3. Perfusion	71
10.1.4. Atemregulation	72
10.2. Allgemeine Pathophysiologie der Atmung	72
10.2.1. Hypoxie	72
10.2.2. Hyperoxie	73
10.2.3. Störungen der Ventilation	75
10.2.4. Störungen der Diffusion	76
10.2.5. Störungen der Lungenperfusion	76
10.3. Spezielle Pathophysiologie der Atmung	77
10.3.1. Kyphoskoliose	77
10.3.2. Pleuraraum, Mediastinum, Zwerchfell	78
10.3.3. Atemwegsobstruktion	78
11. Wasser und Elektrolythaushalt	81
11.1. Wasserhaushalt	81
11.1.1. Körpertemperaturregulation	82
11.1.2. Verteilung des Körperwassers	82
11.1.3. Trinkmenge	82
11.2. Elektrolyte	82
11.2.1. Natrium und Chlorid	82
11.2.2. Kalium	83
11.2.3. Magnesium	83
11.2.4. Kalzium	83
11.3. Regulation	83
11.3.1. Elektrolythaushalt	83
11.3.2. Hypovolämie	85
11.3.3. Hypervolämie	85
11.3.4. ICR - ECR Shift	86
11.4. Elektrolytstörungen	86
11.4.1. Natrium	86
11.4.2. Chlorid	88
11.4.3. Kalium	88
11.5. Pathophysiologie der Harnwege	91

11.5.1. Tubuläre Funktionen	91
11.5.2. Proximaler Tubulus	91
11.5.3. Henle'sche Schleife	92
11.5.4. Distaler Tubulus	92
11.5.5. Nierendurchblutung	92
11.5.6. Nephrotisches Syndrom	92
III. Modul 12	95
12. Pathophysiologie des Verdauungstraktes	97
12.1. Einleitung	97
12.1.1. Funktion des Magen-Darm-Trakts	97
12.2. Ösophagus	98
12.2.1. Aufbau	98
12.2.2. Funktion	98
12.2.3. Funktionelle Störungen des Ösophagus	98
12.3. Pankreas	99
12.3.1. Akute Pankreatitis	100
12.3.2. Chronische Pankreatitis	101
12.4. Leber	102
12.4.1. Gallensekretion	102
12.4.2. Cholelithiasis	102
12.4.3. Cholestasesyndrom	103
12.4.4. Ikterus	103
12.4.5. Portale Hypertension	104
12.4.6. Leberzirrhose	104
12.5. Dünndarm	104
12.5.1. Malassimilation	105
12.5.2. Fettverdauung	105
12.5.3. Eiweißverdauung	105
12.5.4. Kohlenhydratverdauung	106
12.6. Colon	106
12.6.1. Obstipation	106
12.6.2. Colitis ulcerosa	106
12.6.3. Morbus Crohn	106
13. Pathophysiologie von Infektionskrankheiten	107
13.1. Infektionskrankheiten	107
13.1.1. Unspezifische Äußere Mechanismen	109
13.1.2. Unspezifisches Immunsystem	109
13.1.3. Spezifische Abwehr	111
13.1.4. Schweregrad	111
13.2. Immunpathologische Folgen von Infektionskrankheiten	112
13.3. Persistierende Infektionskrankheiten	112
13.3.1. Slow Virus	114
13.3.2. Prione	114
13.4. Zusammenhang zwischen Infektionen und Tumoren	114

14. Pathophysiologie des Nervensystems	117
14.1. Eindringung toxischer Substanzen ins Gehirn	117
14.2. Pathophysiologie der Nervenzelle	118
14.2.1. α -Motorneuron	118
14.2.2. Myelinscheide	118
14.2.3. Die Neuromuskuläre Synapse = Motorische Endplatte	118
14.3. Beeinträchtigung supraspinaler motorischer Systeme	119
14.3.1. Morbus Parkinson	120
14.3.2. Hyperkinesien	122
14.3.3. Defizite durch Cerebellare Läsion	122
14.3.4. Sensorik – Nozizeptoren – Schmerz	122
14.4. Störungen Zentraler Funktionen	123
14.4.1. Schlaf	123
14.4.2. Epilepsie	123
14.4.3. Biologische Psychiatrie	124
15. Pathophysiologie endokriner Regulationen	127
15.1. Schilddrüse	127
15.2. Cortisol	128
15.3. Katecholamine	128
15.4. Metabolische Anknüpfungspunkte	129
IV. Anhang	131
A. SE Lipidstoffwechsel und Atherosklerose	133
A.1. Ursachen	133
A.2. Pathogenese	133
A.3. Life-style und Atherosklerose	134
A.3.1. Adipositas	134
A.3.2. Diabetes Mellitus Typ I und II	135
A.3.3. Fettstoffwechsel	135
A.3.4. Dyslipidämie	136
A.3.5. Hyperlipoproteinämien	136
A.3.6. Hyperlipidämie	136
A.3.7. Rauchen	136
A.3.8. Zusammenfassung	136
A.4. Inflammatorische Prozesse	136
B. UE Endokrine Regulation	139
B.1. Hypothalamus - Hypophyse - NNR Achse = HBA-Achse	139
B.1.1. Beispiele	139
C. SE Nierensteine und Nierenversagen	141
C.1. Nephrolithiasis	141
C.1.1. Symptome	141
C.1.2. Therapie	141
C.1.3. Bildung von Steinen	142
C.2. Akutes Nierenversagen	142
C.2.1. Nierenphysiologie	142
C.2.2. Definition	143

C.2.3. Ursachen	143
C.2.4. Symptome	143
C.3. Chronisches Nierenversagen	144
C.3.1. Ursachen	144
C.3.2. Stadien	144
D. SE Multiple Sklerose	145
D.1. Ablauf des Immunprozesses	146
D.1.1. Demyelinisierung	146
D.1.2. Axonpathologie	146
D.2. Diagnose	146
D.2.1. MRT	146
D.2.2. Liquor cerebrospinalis	147
D.2.3. Evozierte Potentiale	147
D.3. Behandlung	147
D.3.1. Schubtherapie	147
D.3.2. Intervalltherapie	147

1. Allgemeines zu Modul 10, 11, 12

- Modul 10 - Krankheitsdynamik (Pathophysiologie, Liebmann)
- Modul 11 - Krankheitslehre (Pathologie, Höfler)
- Modul 12 - Therapeutische Intervention (Pharmakologie, Heinemann)
- Semesterkoordinator: Heinemann

Lehrbücher

- Klinische Pathophysiologie, Walter Siegenthaler.
- Taschenatlas der Pathophysiologie, Stefan Silbernagel
- Taschenatlas der Physiologie, Silbernagel

Prüfung

- Dauer: 120 Minuten
- Multiple Choice (Pharma) und Kurzantwort Fragen (Patho/Pathophysio) Verantwortliche
- Raumzuteilung, Zusammensetzung UeG, H. Haimberger, Vizerektorat für Studium und Lehre
- VMC von M10-12 Liebmann

Teil I.
Modul 10

2. Pathobiologie der Zelle

Contents

2.1. Zellgrundlagen	5
2.1.1. Chromosomen	6
2.2. Zelltod	6
2.2.1. Nekrotischer Zelltod	6
2.2.2. Apoptose	7
2.3. Proto-Oncogene und Tumor Suppressor Gene	8

2.1. Zellgrundlagen

- Die **Zelle**
- **Regelung:** Ist-Wert einem Soll-Wert angleichen. Sensoren, Regler (Sollwertvorgabe), Störgrößen, geregeltes System.
- **Transport:** Durch Membranen: sollen optimale Bedingungen aufrecht erhalten: Homöostase, Mitochondrien als Sitz der Energieproduktion $ADP \rightarrow ATP$. Phospholipide gehören zu den physiologischen wichtigsten Tensiden (Haben eine hydrophile und eine hydrophobe Seite), Bilden Micellen und Vesikel aus.
 - Endocytose durch die Zellmembran
 - Endosom
 - Verschmelzung mit einem Lysosom
 - Endoplasmatisches Reticulum
 - Kern
 - Golgi-Apparat
 - Abschnürung eines Sekretvesikels
 - Exocytose
 - Bsp. Elektrolythaushalt Na^+ , Cl^-
- **Proteinsynthese**
- **Kommunikation:** Extrazelluläre Botenstoffe, Bindung an spez. Rezeptoren, starten intrazelluläre Signalkette (Transduktion) \rightarrow Zellantworten
- **Intrazelluläre Signalübertragung:** Substanz dockt an einen passenden Rezeptor (oder auch nicht!) Rezeptorzahl, Affinität, Koppelung?. Signalkette kann durch Toxine und Medikamente verändert werden. Es kommt zur Aktivierung und Inaktivierung von Proteinen, Transportproteinen oder Transkriptionsfaktoren \rightarrow Effekt.
- **Proliferation und Differenzierung:** Zellkern, Zellzyklus (Pro-, Meta-, Ana-, Telophase), Proliferation, Differenzierung (Ausprägen von zelltypischen Eigenschaften), Adaptation, Migration. Wichtig ist auch: Form, Wachstum, Migration, Differenzierung beeinflusst auch die extrazelluläre Matrix). Was macht die Zelle nach dem Zellzyklus?

- G1 Phase: weiter im Mitosezyklus, S-Phase (Interphase), G2-Phase
- G0 Phase: Zellteilung nur durch Teilungsbedarf
- Zellen gehen nicht mehr in Teilung: Nervenzellen

Differentielle Zellteilung: Eine Tochterzelle undifferenziert = Stammzelle, die andere Tochterzelle differenziert sich z.B. Spermatogenese *Labile Zellen:* Kurze Lebensdauer, Oberflächenepithelien, müssen rasch erneuert werden *Stabile Zellen:* G0-Phase: Parenchymzellen der Leber, Treten in die G1-Phase, wenn größerer Gewebsverlust eintritt.

- Proliferation: Kontakthemmung: Wenn Zellen aneinander stoßen. Wachstums- oder Differenzierungsfaktoren: Bsp. EGF: Wurde in Makrophagen gefunden, wirkt auf epitheliale oder endotheliale Zellen
- Zell-Adaptation: Anpassung an veränderte Bedingungen
 - * Zellzahl: Hyperplasie, Aplasie (Kompensatorische Hyperplasie; Stoffwechselüberlast, Stress, Zytokine Expression von Protoonkogenen (c-fos, c-myc))
 - * Zellgröße: Hypertrophie, Atrophie
 - * Umwandlung in einen anderen Zelltyp: Metaplasie (Reversibel!)
 - * Änderung von Zellpopulation
- Differenzierung
- Absterben
- Zellmotilität: Beweglichkeit durch Filamente(Polymere in Form einer Doppelhelix mit einem Durchmesser von etwa 8nm.), Mikrotubuli und Intermediärfilamente im Cytoskelett
- Extrazelluläre Matrix: Collagen I, II, Elastin, Fibronectin, Laminin, mit Zellen über Integrine verbunden

2.1.1. Chromosomen

Es kann viel schief gehen... Strukturelle Veränderungen, Numerische Veränderungen.

Telomere: DNA-Sequenz an den Chromosomenenden → Stabilität der Chromosomen

Telomerase: kann verkürzte Telomere wieder verlängern. Wichtige Rolle bei:

- Alterung von Zellen
- Immortalisation von Zellen in vitro
- Entstehung von Tumorzellen

2.2. Zelltod

Eine Zellpopulation wird durch Stimulation oder Hemmung größer/kleiner. Ein natürlicher Vorgang ist die Apoptose, die die Zelle sterben lässt. Was macht die Zelle, um am Leben zu bleiben? Sie muss ihr Volumen aufrechterhalten (osmotisches Gleichgewicht). Zelle hat mit ihrer Umgebung Austausch von Wasser. Natrium-Kalium ATPase! Wenn zu viel Natrium/Chlor einströmt und nicht ausgepumpt wird, kann die Zelle anschwellen. Schwellungen können von Oxidantien ausgelöst werden. Wenn die Schwellung zu stark wird, stirbt die Zelle ab → Nekrose, Apoptose

2.2.1. Nekrotischer Zelltod

Ein Unfall, der die Zelle überfällt. Eine normale Zelle, ist differenziert sitzt auf der Basalmembran, alle Organellen sind intakt. Wenn eine Nekrose in gang kommt, dann wird die Zelle schwellen, bleibt

noch im Zellverband und es bilden sich Schäden an der Zellmembran aus und sie beginnt zu zerfallen. Die Zelle löst sich dann von der Unterlage, die Mitochondrien werden geschädigt „blebbing“ (geschwollene Mitochondrien). Schließlich wird die Zelle den Kontakt zu den Nachbarzellen verlieren, Organellen treten aus, der Kern verliert seine Form, alle Membranen zerfallen. Das Immunsystem wird aktiviert, meistens sind ganze Zellareale betroffen, und räumt diese Zellfragmente weg. Es kommt zur Aktivierung der Entzündungsvorgänge. Ursachen für Nekrose (ATP-Mangel):

- Hypoglykämie wirkt sich auf Zellareale aus: Glukosemangel, es kommt zur anaeroben Glykolyse, ATP nimmt ab, die Zelle kann nicht funktionieren
- Hypoxie, Ischämie: Sauerstoffmangel, Mitochondrien funktionieren nicht mehr
- Vergiftung (Oxidantien): Über Ca^{2+} Kanälen. Wirkt sich auf die Mitochondrien aus, ATP wird zum Mangel
- Zellaktivität

Nekrose (Übersicht, wichtig für Prüfung):

- Untergang ganzer Zellgruppen
- Zellschwellung
- Freisetzung lysosomaler Enzym
- Induktion durch unphysiologische Noxen
- Verlust der zellulären Homöostase
- Heftige inflammatorische Reaktion
- Energieunabhängiger Prozess

2.2.2. Apoptose

αποπτωση = das Abfallen, der Niedergang (Blätter im Herbst). Apoptose ist der programmierte nat. Zelltod, der physiologische Mechanismus

- Gewebe werden an wechselnde Belastung angepasst
- Überflüssig gewordene Zellen werden eliminiert
- Entfernung schädlicher Zellen

Ablauf: Epithelzellen auf Membran, alles intakt. Eine einzige Zelle geht in Apoptose über. Sie löst sich von ihrer Umgebung ab, die Membran ist aber völlig intakt. Die Zelle beginnt den Kern abzuschneiden → Fragmente des Kerns. Das Plasma schnürt sich in verschiedene Teile, hängt aber noch zusammen. Schließlich wird die Zelle in kleine Fragmente zerfallen, mit intakter Zellmembran, nichts vom Zellinhalt tritt aus der Zelle aus. Es kommt zu keiner Entzündung. In der **Biologie:** Rückbilden des Schwanzes bei der Kaulquappe zum Frosch, Bildung der Gliedmaßen der Menschen (Finger). **Mediatoren;** z.B. CD95-Ligand und Tumornekrosefaktor aktivieren eine saure Sphingomyelinase die aus Sphingomyelin Ceramid abspaltet. Es kommt zur Aktivierung von kleinen G-Proteinen (z.B. Ras). Ceramid → Signaltransduktion der Apoptose.

Zunehmende Entdifferenzierung der Tumorzellen

- Entweder das Immunsystem eliminiert die Tumorzellen oder
- Die Tumorzellen exprimieren Liganden für den CD95-Rezeptor auf ihrer Zelloberfläche → die Tumorzellen treiben die Lymphozyten in die Apoptose

Auslösung und Ablauf der Apoptose:

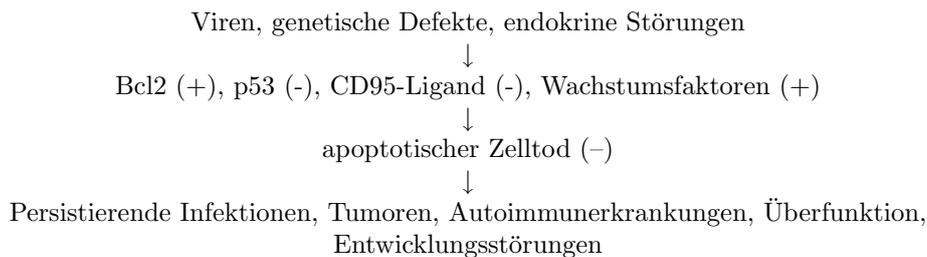
- Ursachen: Ischämie, TNF , fehlende Wachstumsfaktoren, Strahlen, Gifte.
- Ablauf: Immer über Caspasen, Sphingomyelinase, Ceramid, Mitochondrienzerstörung, Ras, p53 (DNA-Reperatur), Bcl2 (Wirkt antiapoptotisch)

Apoptose - Zusammenfassung

- Untergang einzelner Zellen
- Zellschrumpfung „apoptotic bodies“
- Fehlende inflammatorische Reaktion
- Induktion durch physiologische Signale
- Kontrollierte Stoffwechselprozess
- Energieabhängiger Prozess
- <http://www.humphath.com> (Abbildung)

Folgen *gesteigerter Apoptose* (Gift, Strahlung...): Leberinsuffizienz, Immunschwäche, aplastische Anämie, Tansplantatabstoßung, Diabetes mellitus, Neurodegeneration (Mb. Parkinson, Mb. Alzheimer, amyotrophe Lateralsklerose, Querschnittslähmung, multiple Sklerose)

Folgen *verminderter Apoptose*:



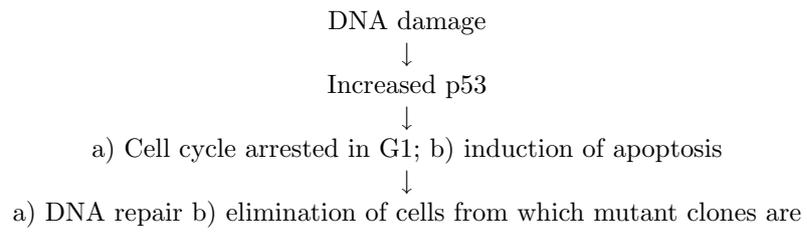
2.3. Proto-Oncogene und Tumor Suppressor Gene

Proto-Oncogene (z.B. auf Chromosom 10, Ras): Wachstumsstimulation → aktivierende Mutation fördern das Tumorwachstum - Oncogene. z.B. *bcl-2*; Dominant: einzelne Mutationen wirken aktivierend.

Tumor-Suppressor-Gen: Wachstumshemmung → Deletion oder Funktionsverlust erlauben Tumorstadium z.B. *p53*; Wirken rezessiv.

Beispiele:

- *bcl-2 Proto-Oncogen*
 - Erhöhte bcl-2 Expression blockiert die Apoptose Ist in einer Familie zu Hause: Bax, Bid, Bik sind Pro-apoptotisch
- *p53* - der Wächter des Genoms (Duale Funktion bei DNA Schäden)
 - Ist der DNA-Schaden reparierbar? Reparatur, Rekombination, Schutz vor Mutationen
 - Ist der DNA-Schaden nicht reparierbar? Wachstumsarrest, Apoptose
 - Lunge mit bis zu 50% Mutationen.



3. Pathophysiologie des Immunsystems und der Entzündung

Contents

3.1. Unspezifisches Immunsystem	12
3.1.1. Inflammation	12
3.1.2. Zytokine	12
3.1.3. Zellen der unspezifischen Abwehr	13
3.1.4. Eigenschaften der Zellen	13
3.1.5. Regulation: Mediatoren	13
3.1.6. Regulation: Inhibitoren	15
3.1.7. Unspezifische Immundefekte	15
3.2. Spezifisches Immunsystem	16
3.2.1. Lymphozyten	16
3.2.2. Lymphatische Organe	17
3.2.3. Antikörper	18
3.2.4. Zelluläre Immunität	19
3.2.5. Natürliche Killerzellen	20
3.2.6. Dendritische Zellen	20
3.2.7. Transplantations Antigene	20
3.2.8. Regulation des spezifischen Immunsystems	21
3.3. Immunpathologie	22
3.3.1. Immundefekte des spezifischen Immunsystems	22
3.3.2. Allergien	23
3.3.3. Autoimmunkrankheit	24

<http://www.meduni-graz.at/pathophysiology/LVunterlagen.html>

Bücher: *Roitt*: Immunologie.

Das Immunsystem gehört zu den kommunikativen Systemen; dient dem Organismus zur Kommunikation mit der Umwelt. Es gibt zwei Anteile, die auch zu unterschiedlichen Zeitpunkten entstanden:

- Die *nicht adaptive-Immunantwort*, unspezifische Abwehr: Dieses System reagiert sofort und hat kein spezifisches Gedächtnis. Dieses System gibt es bereits bei sehr primitiven Tieren. Die Zellen fressen einfach mit Phagozytose die Zellen auf.
- Auf der Ebene von primitiven Wirbeltieren gibt es bereits das *adaptive* bzw. *spezifische Immunsystem*, weil es sich bei Kontakt mit der Umwelt adaptiert. Ein Mehrfachkontakt wird von diesem System völlig anders beantwortet. Diese Antworten sind stärker und das ganze geht viel schneller. Hat spezifisches Gedächtnis. Zellen: *Lymphozyten*, tragen ein spezifisches Antigen-Rezeptormolekül.

Beide Systeme interagieren miteinander. Aus einer unspezifischen Immunantwort wird eine spezifische. Das Immunsystem reagiert gegen *non-self* Antigene, gegen körpereigene Antigene ist es tolerant.

3.1. Unspezifisches Immunsystem

3.1.1. Inflammation

- redness
- heat
- swelling
- pain

Setzt man einen Reiz, der zu einer Entzündung führt, kommt es zu einer vermehrten Durchblutung. Die Gefäße werden nicht nur weiter, sondern auch undicht. Aus den Gefäßen wandern Granulozyten und Monozyten aus. Es kommt zu einer Flüssigkeitsverschiebung und es bildet sich ein *Ödem* aus. Die Zellen geben Signale aus, die *Schmerzrezeptoren* reizen. **Auslöser:** Mechanische Auslöser, Mikrobakterielle Infektion. Alles was eine Zellnekrose auslöst, führt zu einer Entzündungsreaktion. Die Apoptose führt nicht zur Entzündung.

Im Blut finden sich ca. 70% Zellen, die sich an der Entzündung beteiligen. All diese Zellen kommen aus den Stammzellen im Knochenmark. Diese Stammzellen können sich selbst erneuern: Multipotential Stem Cell → Common Progenitors → Specialized Progenitors → Differentiated Progeny. Alle entstandenen Stufen werden durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst: *Koloniespezifizierende Faktoren* oder CSF stimulieren CFU (=Colonie Forming Units, Stammzellen).

3.1.2. Zytokine

- Glykoproteine (15-40kD)
- Gewebshormone (parakrin¹/autokrin²)
- Hochaffine Rezeptoren der Plasmamembran
- Wirkungen an der Zielzelle: Regulieren: Wachstum, Reifung, Funktion

Die wichtigsten Zytokine sollen hier kurz erwähnt werden:

- *Erythropoietin, EPO*: stammt aus der Niere, sinkt bei Nierenerkrankungen ab; die Folge ist eine Anämie.
- *GM-CSF, Granulozyten Monozyten colonie stimulation factor*: Bei einer Chemotherapie ist dieser Faktor gestört.
- *Interleukine*: IL-3, auch Multi CSF

Bis vor 6,7 Jahren glaubte man, dass es Stammzellen nur im Knochenmark gibt, und dass sie nur Blut bilden können. Heute weiß man, dass sie praktisch in allen Organen vorkommen und haben dort eine Regenerationsfunktion. Diese Zellen sind entweder Überreste aus der Organentstehung, oder sie wandern aus dem Knochenmark aus in die einzelnen Organe. Stammzellen gibt es:

- Knochen, Knorpel
- Nabelschnurblut, peripheren Blut
- Gefäßendothelien
- Fettgewebe
- Muskulatur
- Haut
- Leber, Pankreas
- ZNS und PNS

¹werden von verschiedensten Zellen und Geweben produziert

²Die Producer Zelle macht sich ihr eigenes Zytokin

3.1.3. Zellen der unspezifischen Abwehr

Reifung der Effektorzellen dauert im Schnitt 300 (123-624) Stunden. *Granulozyten* haben eine Unmenge an Enzymen und toxischen Bestandteilen. *Monozyten* reifen viel schneller; hat aber noch ein Reifungs/Proliferationspotential. Diese *Makrophagen* entwickeln die Fähigkeit zur *Phagozytose*. Die Monozyten und Makrophagen (Reifung 30h) bilden das **MPS**³; sie besiedeln alle Organe und haben dort unterschiedliche Funktionen: Milz, Lymphknoten, Knochen als Osteoklasten, Niere als Glomeruläre Mesangiale Zellen, Leber als Kupffer'sche Sternzellen und im Gehirn als Mikroglia. Eigenschaften: Das unspezifische System schützt uns vor allem vor bakteriellen Infektionen.

3.1.4. Eigenschaften der Zellen

- **Adherent**, müssen sich an Fremdstoffen anlagern können: Die Adhärenz ist an anderen Körperzellen notwendig für die Durchwanderung. Zellen haften sich gerne an Plastikoberflächen fest. Es gibt Adhäsionsmoleküle welche die Anhaftung auch steuern:
 - *Selektine* vermitteln eine schwache Bindung an das Endothel.
 - Die *Integrine* vermitteln eine sehr feste Bindung: Das sind zweikettige Moleküle mit α und β Ketten. Beziehen auch die Zellmatrix mit in die Bindung ein.
 - Moleküle der *Immunglobulin Supergenfamilie* haben Domänen mit Schlingenstruktur.

Es gibt sog. *Toll-like-Rezeptors* TLR, die wichtig sind für die Aufnahme von körperfremden Stoffen. *NF κ B* führt zur Bildung von proinflammatorischen Genen. TLR erkennen exogene Substanzen, die von Bakterien stammen. (Siehe Roitt: Immunologie Seite 175, 3. Aufl)

- **Beweglich**: (random/Chemotaxis = Gerichtete Wanderung): Die Zellen benötigen zur Bewegung ATP. Mangelzustände an ATP gehen immer mit Störungen der unspezifischen Abwehr einher. Bei Diabetes mellitus fehlt ein Teil der unspezifischen Abwehr. Die Zelle bewegt sich auf die höhere Konzentration eines *Chemotaxins* zu. An der Zelle gibt es Rezeptoren für Chemotaxine. Es kommt zu einer Quervernetzung und die Rezeptoren sammeln sich in der Richtung der stärksten Konzentration. Als Chemotaxin kann wirken:
 - *Exotaxine*: Best. Proteine, Milchcasein.
 - *Endogene Taxine*: Alle Entzündungsmediatoren, Zytokine: Chemokine
- **Phagozytose** und Unschädlich machen: Über TLR gerät die Zelle in einen Alarmzustand (über *NF κ B*). Die Zelle bildet ein *Phagosom* indem die Zellmembran herumgelegt wird. Durch Granulat in der Zelle wird das Phagosom aufgelöst. Diese Zellen bilden Sauerstoffradikale mit NADPH-Oxidase. Die Zelle nimmt ganz viel Sauerstoff (respiratory burst) auf und reduziert zu O_2^- . Danach entsteht Wasserstoffsuperoxid und daraus stellen wir HOCl mit *Myeloperoxidase* her. Es gibt noch ein zweites Radikal (Stickstoffmonoxid).

3.1.5. Regulation: Mediatoren

Lokale zelluläre Mediatoren

- **preformed**
 - *biogenic amines*: **Histamin** besteht aus einem Imidazolring. Es bindet an eigene Rezeptoren H₂-Rezeptor, Histamin wird aus Mastzellen und Eosinophilen Granulozyten ausgeschüttet: Komponenten des Komplementsystems (Anaphylatoxine), Pharmakologische Substanzen. Histamin ist für das *akute entzündliche Ödem* verantwortlich. Es gibt zwei Rezeptoren: *H1*

³Mononucleäres Phagozyten System

Rezeptor: vasodilatation, edema, itches, bronchoconstriction, GIT dyskinesia; *H2 Rezeptor*: tachycardia, cardiac arrest, gastric secretion.

- lysosomal contents (enzymes, basic proteins)
- cytokines: s.u.

• **neusynthetisierte Mediatoren:**

- radicals (ROS, NO),
- *prostaglandins/leukotrienes*: Werden aus *Arachidonsäure* erzeugt. Sie induzieren Schmerz und Fieber. Die Lipooxygenase stellt Leukotriene her. Typische antientzündliche Substanzen (Glukokortikoide, Aspirin) greifen an der COX (=Zyklooxygenase) und an der Phospholipase an. Wichtigste Effekte: *Leukotriene*: Chemotaxis (LTB₄), histamine like (SRSA⁴); *Prostaglandins*: vasodilation/edema, pain, fever. Allg. Funktionen: Gerinnung, Kreislauf, Niere, Magensaftsekretion, Zytoprotektion, Glatte Muskulatur, Immunsuppression, Im ZNS (Fieber), Insulinsekretion
- *cytokines*: Haben systemische Funktion. Zytokine wirken in der Umgebung, aktivieren das Immunsystem. Wenn die Entzündung stärker wird (Sepsis, schwere Virusinfektion), sind die Zytokine im Blut messbar: **IL-1**, **TNF** und **IL-6**.

Sie wirken auf verschiedene Organsysteme: **Knochenmark** (führen zu einer Leukozytose), **Gehirn** (Fieber, Rezeptoren im Bereich des Hypothalamus werden aktiviert → Verstellung der Temperatur), **Gehirn** (Zentrale Aktivierung über HVL. Die CRH-Neurone werden aktiviert, ACTH wird freigesetzt und führt in der Nebennierenrinde zur Freisetzung von *Glukokortikoide* → wirken hemmend auf den den ausgelösten Immunabwehrschub), **Leber** (Hepatozyten haben Rezeptoren und reagieren mit einer Verschiebung der Plasmaproteine sog. *Akute Phase Reaktion* der Entzündung, Globuline steigen an.)

Das *C-Reaktive Protein* (CRP) als Entzündungsmediator: Opsonierung von Bakterien, Komplementaktivierung, Chemotaxis, Makrophagenaktivierung, Verstärkte Killerzellenaktivität; Es blockiert die Freisetzung von Superoxid, hemmt entzündliche Enzyme (Kathepsin, Elastase), es steigert die Synthese von Rezeptorantagonisten.

Serogene Mediatoren, Systemische Mediatoren im Blut

• *Complement system*: Es ergänzt die Antikörperfunktion:

- **Aktivierend** auf Entzündungszellen (Mediatorsystem)
- Führt zur Auflösung von Zielzellen (**Zellytisch**)
- **Obsonisierung** (Schmackhaftmachen): Steigert die Adhäsion von Phagozyten.

Es ist ein sehr komplexes System (Kaskadensystem). Ein- bis dreikettige Moleküle. Ablauf: C3 wird gespalten in C3a und C3b. Das C3a und C5a gehören zu den *Anaphylotoxinen* und das C3b ist die aktive C3 Komponente (Zellysekomplex) und führt zur terminalen Sequenz (C5-C9). Es gibt zwei Aktivierungswege (Pathways):

- **Klassische Aktivierungsweg**: Benötige Immunkomplexe, Komponenten C1 bis C4.
- **Alternativer Aktivierungsweg**: Wird durch Bakterienmembranen und versch. chemische Moleküle wie Textrane aktiviert. Dieser Weg braucht C3b.

Wirkungen: Über die Anaphylotoxine: Mastzelldegeneration, Muskelkontraktion, Chemotaxis von Neutrophilen, Lyse von Bakterien bzw. fremden Zellen.

• Kallikreins/kinines (Kallikrein-Kininsystem)

⁴slow reacting substance of anaphylaxis

- acute phase proteins
- cytokines. s.o.

3.1.6. Regulation: Inhibitoren

- local cellular
 - cytokine suppression
 - * receptor inhibitors: Proteine binden als Antagonisten (IL-1-Rezeptor Antagonist)
 - * receptor shedding (Freisetzung): Rezeptoren werden leicht abgegeben (durch membranständige Proteine)
 - * receptor cytokine suppression: Zytokin kann andocken, Wirkung in der Zelle wird von einem zweiten Zytokin blockiert (IL-10).
 - Abbau von Zytokinen.
- systemic (blood)
 - AP proteins (protease inhibitors, serum amyloid A)
 - antioxidants (vitamins E, C, uric acid, SH carriers)
 - hormones (glucocorticoids und andere)

3.1.7. Unspezifische Immundefekte

Schwere, wiederkehrende, therapieresistente bakterielle Infektionen: Harntrakt, Haut, Ohr-Nasen-Rachen Raum. Wie kann es zu solchen Effekten kommen? *Zelldefekte*: numerisch oder funktionell;

Regulationsmechanismusdefekte – Numerische Defekte

Wenn es weniger als 2000 Granulozyten /ml bis hin zur Agranulocytose:

- Störung im Knochenmark
 - idiopathic
 - hematological malignancies
 - Mangelernährung
 - Arzneimittel (vor allem Zytostatika)
 - Schwere Infektionskrankheiten
- Periphere Zerstörung (Autoimmunerkrankungen, Arzneimittel)

Funktionelle Defekte

- Adherence/Aggregation: Angeborene Defekte, Viele unreife Zellen und Arzneistoffnebenwirkung
- Zellmobilität: Angeborene Defekte, Viele unreife Zellen und Arzneistoffnebenwirkung, in vivo priming (Zellen sind schon mit einer best. Aufgabe geprägt und Antworten nicht auf einen neuen Stimulus, z.B. bei Tumorpatienten, AID, Sepsis, Verbrennungen)
- Phagozytose: Angeborene Defekte, Viele unreife Zellen und Arzneistoffnebenwirkung, in vivo priming (Zellen sind schon mit einer best. Aufgabe geprägt und Antworten nicht auf einen neuen Stimulus, z.B. bei Tumorpatienten, AID, Sepsis, Verbrennungen)

Überprüfung der Funktionen

- Differentialblutbild
- Testen von Phagozytose
- Testen der Chemotaxis
- Testen von Killing
- Testen von Respiratory burst

Überreaktion des Immunsystems (der Entzündung)

Es gibt *Antiinflammatorische Substanzen*: Glukokortikoide, COX Hemmer, Antimetaboliten, Antihistaminika (R1-Antagonisten), Anti-cytokin Therapie.

3.2. Spezifisches Immunsystem

Das spezifische (adaptive) Immunsystem hat ein Gedächtnis. Es orientiert sich an seinem Umfeld und passt sich an. Der Kontakt mit einem AG führt nicht nur zu einer Antwort, sondern auch zu einem *immunologischen Gedächtnis*. Wenn man später mit dem gleichen AG stimuliert kommt es sofort zu einer Immunantwort und diese ist schneller und quantitativ/qualitativ besser. Sie stammen von der Lymphoiden Stammzelle ab. Zwei Besonderheiten: Sie müssen in *primäre Lymphatische Organe* einwandern und werden dort geprägt (Knochenmark/Thymus). Sie erwerben dort den *spezifischen Antigenrezeptor* und werden dann in die Zirkulation abgegeben. Die Lymphozyten können rezirkulieren. Die Chance auf ein AG zu treffen wird dadurch erhöht.

Das *Antigen* ist eine Substanz, die vom Immunsystem erkannt werden kann. Das Antigen trägt *Epitope*, an denen das Immunsystem angreifen kann (=Erkennungsstellen für AG Rezeptoren).

Das Antigen bindet sich an jene Lymphozyten, wo es am besten drauf passt (Affinität):

- Es bildet sich ein Zellklon aus (Proliferation)
- und es kommt zur Reifung zu *Effektorzellen = Plasmazelle* bzw. ein Teil der Zellen werden zu Gedächtniszellen umgewandelt.

Ein Antigen führt zu einer Immunantwort (Immunogenes Antigen). Ein AG muss nicht zur Immunantwort führen, sondern es kann zur *Toleranz* führen (tolerogenes Antigen):

- Es kann zum Zelltod dieser Zelle führen
- oder das AG kann zum Funktionsverlust der Zelle führen.

3.2.1. Lymphozyten

Runde, unspezifische Zellen. Es gibt keine Möglichkeiten zwischen den Lymphozytenpopulationen morphologisch zu unterscheiden. Lediglich an ihren Immunglobulinen an der Oberfläche ist eine Identifizierung möglich.

B-Lymphozyten

B-Lymphozyten haben komplette Immunglobuline als AG-Rezeptoren an ihrer Oberfläche. Sie tragen Klasse II AG des HLA Systems. Eine Reihe an CD (Cluster of Differentiation) Antigenen. Es gibt ca. 300 verschiedene CD AGs. z.B. CD19, CD20, CD22. Sie können mit AK herausgesucht werden. B-Zellen sind relativ Homogen

T-Lymphozyten

Alle T-Zellen haben den TCR (T-Zell-Antigenrezeptor) und das CD3 Antigen. Es gibt **CD4 AG** (auf T-Helfer Zellen) und **CD8 AG** (auf Zytotoxischen Zellen) Nachweis über Membranimmunfluoreszenz.

3.2.2. Lymphatische Organe

Primäre Lymphatische Organe: *Thymus* und *Knochenmark*. Dann gibt es sekundäre Lymphatische Organe, die von den Zellen besiedelt werden (Milz und Lymphknoten und die *schleimhautassoziierte lymphatische Gewebe*).

Thymus

Läppchengliederung durch Septen (Trabekula) mit Rinde. Die Markanteile enthalten reifere Zellen, die dann das Mark in Richtung Peripherie verlassen. Man wusste lange nicht über die Funktion des Thymus bescheid: Heute weiß man, dass hier die T-Lymphozyten heranreifen. Sie Reifen von der Peripherie in Richtung Mark. Der Thymus muss selektionieren und treibt folgende Zellen in die Apoptose:

- Zellen mit nicht funktionierenden Rezeptor - Nonsense-T-Zell-Rezeptor (positive Selektion)
- Zellen die mit hoher Affinität körpereigene AGs binden (negative Selektion)

Ca. 10 bis 20% dürfen sich im Mark weiter differenzieren und bekommen das CD4 und das CD8 Antigen. Diese T-Zell-Reifung geht mit der Veränderung der Oberfläche einher: Das CD3 Antigen und der TCR werden in der Medulla stärker exprimiert. Im Bereich des Kortex sind die T-Zellen doppelt positiv (CD4 und CD8), erst später folgt eine Aufteilung.

Knochenmark

Die Reifung findet von der Peripherie in Richtung Zentrum statt. Verlassen über die Marksinus das Knochenmark. Die B-Lymphozyten reifen weiter zu Plasmazellen (AG-abhängige Reifung).

Milz

Sie besteht aus roter und weißer Pulpa. Sie ist um eine Zentralarterie angeordnet, die von *Lymphfollikel* umgeben ist. Hier können die B-Zellen mit AG in Kontakt treten.

Lymphknoten

Sie filtern die Lymphe. Über den Hilus wird der Lymphknoten mit Blut versorgt. Die Lymphozyten betreten den Lymphknoten über den Hilus.

Keimzentren

In der Peripherie müssen die Lymphozyten ständig aussortiert werden. Sie werden von den sog. Zentroblasten (B-Zellen ohne AG) gebildet, sie proliferieren und bilden Zentrozyten, die einen mutierten AG Rezeptor haben. Der AG der Tochterzellen ist nicht uniform. Auch hier werden die Zellen für die weitere Reifung über Apoptose aussortiert. Keimzellen können z.B. in einer Tonsille gebildet werden. Im Darm finden sich zahlreiche Plasmazellen die **IgA** produzieren: Mukosaimmunität. Man findet sie intrazellulär in der Lamina Propria. *Peyer'sche Plaques* haben definierte T- und B-Zellareale. Diese B-Zellen haben mit AG im Darmtrakt bekommen und wandern in die regionalen Lymphknoten aus und wandern anschließend zurück in die Schleimhaut. IgA wird durch die Epithelzelle hindurch aktiv sezerniert.

3.2.3. Antikörper

Werden von *Plasmazellen* (B-Zellen) produziert (Immunglobuline, Plasmaproteine). Die Plasmazelle hat ein gut ausgeprägtes endoplasmatisches Retikulum. **Ig** besteht aus zwei leichten und zwei schweren Ketten, die über Disulfidbrücken verbunden sind. Es gibt eine variable Region und ein konstantes Fragment (CH1 - CH2). Die *Immunglobulinsuperfamilie*: Es gibt eine große Anzahl an Plasmaproteinen, die einen ähnlichen Aufbau wie Igs haben: Ig, TCR und CD Antigene CD3, CD4, CD8. Vom Aufbau unterscheidet man:

- *Isotypen*: Darunter versteht man die verschiedenen Klassen: Festgelegt in der Sequenz der konstanten Regionen (1 in der leichten, 3-4 in der schweren Kette)
- *Allotypen*: Sequenzunterschiede, die von Individuum zu Individuum unterschiedlich sind.
- *Idiotypen*: Variable Strukturen der Antigenbindungsstelle.

Allotypen: Die Antikörper unterscheiden sich stark von einander.

Das *IgM* ist ein Pentamer: 5 Einzelantikörpermoleküle. *IgA* kommt als Dimer vor (in den Schleimhäuten), ist das IG der lokalen Immunantwort. Immunglobuline liegen im γ Bereich in der Serumelektrophorese.

Alle Isotypen unterscheiden sich im Molekulargewicht, Halbwertszeit und Funktionen. An Fc nur IgG1, IgG2 und IgG4. IgG1, IgG3 und IgM aktivieren den Komplementpathway. Das Fab Fragment trägt die AG Bindungsstellen, das Fc Fragment trägt konst. Verbindung

Bindung von Antikörper/Antigen

Sie ist reversibel: Intermolekulare Bindungskräfte (Van der Waal'sche Kräfte, Ladungen, H-Brücken und hydrophobe Wechselwirkungen). Diese Bindung ist sehr affin und fest. Die Festigkeit hängt von der Passform des Epitops in den Antikörper ab. Die Antikörperbindung ist hochspezifisch. Die Immunantwort ist die Summe der Antikörper gegen alle Epitope der Antigene.

Kreuzreaktion: Man gibt Antikörper A und erhält auf Antikörper B eine Reaktion.

- Es gibt Antigene, die *gemeinsame Epitope* tragen. Bsp. A trägt X,Y und B trägt auch Y.
- Der Antikörper kann an zwei Stellen zwei unterschiedliche Haptene binden.

Die Kreuzreaktion unterstützt das Immunsystem, eine größere Anzahl an AG zu erkennen.

Idiotypen: Typ eines Antikörpers aufgrund seiner AG-Spezifität. Der Idiotyp ist gigantisch divers 10^8 bis 10^{10} .

- Die Chromosomenloci für die Antikörper sind für die schwere Kette am C14 und die leichten Typ κ am C2 und λ auf C22. In den leichten und schweren Ketten laufen die Prozesse (s.u.) ab und werden dann irgendwie über Disulfidbrücken verbunden.
- Die Gene sind nicht kontinuierlich, sondern wie an einer Perlenschnur angeordnet. Es gibt V, D und J Sequenzen. Im Rahmen der Reifung (in den primären lymphatischen Organen), werden zufällig einzelne Gensequenzen aus dem V, D und J Bereichen *rekombiniert* werden. Der entstandene Komplex kodiert schließlich für die RNA. Das heißt, es wird auf der DNA Ebene bereits erstellt. Es bildet sich ein DNA-Loop, ein Teil wird ausgeschnitten und die Enden werden miteinander verbunden.
- Bei dieser Reaktion passieren sehr häufig *Ungenauigkeiten* (Frame shift) - die Diversität nimmt zu
- *Somatische Mutationen*, die bestimmte Punkte in den Genen der V-Region (Hot Spots) betreffen. Die Hot Spots entsprechen den **CDR** (Complementary determining region). Zwischen den CDR liegen die FR (Framework Regions).
- Multiple V-Sequenzen

Immunglobulinklassenswitch

Downstream des V-D-J Komplex liegen perlenschnurartig die Ketten für die Iso-Typen der schweren Ketten zuerst μ und θ , d.h. es entstehen zuerst immer IgM. Werden Teile herausgeschnitten entsteht ein IgG.

Nachweismethoden

- *Präzipitationsmethoden*: In Agar werden Vertiefungen eingestanz, AG und AK werden eingefügt und es bildet sich ein Präzipitationsbogen.
- *Agglutinationsmethoden*: Partikel die AG tragen, wenn der AK andockt, kommt es zur Vernetzung dieser Verbindungen: Titer⁵ eines Antikörper.
- *Maskierte Antikörper*: Markieren mit Radioaktiven Nucleiden (RIS), markieren mit fluoreszierenden Substanzen (Immunfluoreszenz) oder markieren mit Enzymen (ELISA) AK ist mit Enzym markiert, das ein Substrat so umsetzt, dass es die Farbe ändert.
- *kompetitiver Hemmtest*: RIST radioimmunosorbent test: Als Messsystem gibt es eine bestimmte Menge eines AK und ein markiertes Antigen (radioaktiv). Mischt man beide, bekommt man eine Bindungskurve. Gibt man jetzt ein nichtmarkiertes AG zu, verdrängt dieses das markierte AG von seiner Bindungsstelle, somit nimmt die Radioaktivität ab. Sehr sensibel!
- *Western-Plot*: Proteingemische werden auf eine Gelelektrophoreseplatte (Mikrozellulose) aufgetragen und radioaktiver AK dazugegeben.

T-Zellen

Alle B-Zellreaktionen brauchen Zytokine von aktivierten T-Helferzellen. T-Zelldefekte führen immer zu schwersten defekte der AK Antwort, wohingegen B-Zelldefekte nicht so schlimm sind. IL-2, IL-3, IL-4, IL-6. Es gibt wenige T unabhängige Antigene (schwache Antwort): poly Aminosäuren, Textrane.

3.2.4. Zelluläre Immunität

T-Zellen brauchen länger, da sie das Antigen treffen müssen (24 Stunden). T-Lymphozyten haben einen polymorphen AG Rezeptor. Gehört zur IG-Superfamilie und besteht aus einem Heterodimer (α und β). Das CD3 Antigen hat die Funktion als erster Schritt in der Signaltransduktion. Die Genetik des T-Zell-Rezeptors folgt den gleichen Prinzipien, wie die der AK. T-Zellen erkennen unterschiedliche Epitope von B-Zellen.

Antigenpräsentierende Zellen

T-Zellen brauchen für ihre Aktivierung die Präsentation der AG durch AG-Präsentierenden-Zellen (Monozyten/Makrophagen) aber Klasse-II Moleküle des MHC. Auch B-Lymphozyten können als AG-Präsentierende Zellen wirken. Am besten sind die *dendridischen Zellen*. *Immunologische Synapse* B-Zelle + T-Zelle. Das **CD4** Antigen ist wichtig für die T-Zell Aktivierung. Das **CD28** Molekül bindet ein Antigen der B-Zelle namens **B7**. Es gibt zwei wichtige Prinzipien

- MHC-Restriktion der T-Zell-antwort: Die AG Präsentierende Zelle und die T-Zelle müssen vom gleichen MHC Systems sein (gleiche Person oder eineiiger Zwilling)
- Die CD4 Positiven T-Zellen sind restriktiert auf Klasse-II Moleküle. CD8 bindet nur an Klasse-I Moleküle.

Bei der T-Zellaktivierung kommt es über Zytokine zu einem Dialog zwischen T-Zellen und AG Präsentierende Zelle.

⁵jene Menge, bei der gerade noch eine Reaktion möglich ist

Superantigene

Neben dieser klassischen AG Aktivierung gibt es auch bestimmte Antigene, die eine riesige Anzahl an T-Zellen andocken. (10%). Sie sind für schwer verlaufende Krankheiten verantwortlich. Das Toxic shock syndrome war die erste Krankheit durch *Streptokokkenantigene*.

T-Zell Aktivierung

Die T-Zellen machen Veränderungen durch: Änderung ihrer Morphologie: Großer Zytoplasmasaum, die Zellen nehmen viel Wasser auf; häufig Mitosen. Die nichtstimulierte Zelle hat viele AG-Rezeptoren an ihrer Oberfläche, wird sie stimuliert, wird sie nackt im Bezug auf ihre AG-Rezeptoren. Im Gegenzug erwerbe die Zellen den Rezeptor für IL-2 und sie produzieren ihr eigenes autogenes IL-2. IL-2 ist ein obligater Wachstumsfaktor für T-Lymphozyten. Die Zellen werden in die Mitose getrieben. Die Tochterzellen haben wieder hohe Dichten von AG-Rezeptoren.

Auf diese Art können wir sie lange in Kultur halten. Wenn eine Große Anzahl sich in diesem Stadien befinden, bedeutet das einen Immundefekt im Bezug auf andere Antigene.

Es gibt zwei Typen der T-Helfer-Zellen:

- Th1-Zellen: IL-1, IFN γ : Unterstützen NK-Zellen
- Th2-Zellen: IL-4, 5, 6: Steigern humorale Phänomene: Expansion

Die zwei Typen halten sich gegenseitig in Schach. (Siehe Roitt: Immunologie, 3. Aufl (4?) Seite 17)

Tuberkulinreaktion: Injektion mit Tuberkulin - nach 24 Stunden tritt eine Entzündungsreaktion auf. Test.

3.2.5. Natürliche Killerzellen

Große granulierte Zellen. Haben keinen AG-Rezeptor. Sind den T-Lymphozyten ähnlich. Sind T-Zellvorläufer, die nicht durch den Thymus gegangen sind. Sie sind wichtig bei der Bekämpfung der Tumorzellen. Sie enthalten *Perforine* - sie machen Trichter in die Membran der Zielzelle und führen zum Zelltod.

ADCC: *Antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität*. Wenn Zellen mit IgG überzogen sind, dann binden die NK-Zellen diese Komplexe und werden aktiviert.

3.2.6. Dendritische Zellen

Haben enge Beziehung zu den Monozyten. Sind für Interaktion mit T-Lymphozyten gut geeignet. Kommen in der Haut als Langerhans Zellen vor. Man findet sie in den Lymphknoten und im Kortex des Thymus. Diese Zellen können in großen Mengen hergestellt werden und können als Komplex als Impfstoff verwendet werden.

3.2.7. Transplantations Antigene

Sind die MHC, wird am kurzen Arm des C6 codiert. **Klasse-I** (HLA), **Klasse-II** (DP, DQ, DR), Klasse-III (C, HSP, TNF, B/C). Sie gehören zur Immunglobuline Superfamilie. Haben eine β -Faltblattstruktur, die Peptide binden kann und präsentiert sie den T-Lymphozyten. Besteht aus einer α -Kette aus drei Teilen. Die **Klasse-I** Moleküle präsentieren *endogene Antigene*. Die **Klasse-II** Antigen präsentieren Bruchstücke von *exogenen Antigenen*, sie werden auch als IR bezeichnet (legen den Mechanismus der Immunantwort fest).

Transplantation

- *Autograft*: Vom eigenen Körper
- *Isograft*: Transplantate von identischen Individuen
- *Allograft*: Transplantation zwischen Mitgliedern einer Spezies mit (möglichst niedrigen) allelischen Unterschieden.
- *Xenograft*: Fremdtransplantation, zwischen verschiedenen Spezies. Meist starke Immunreaktion.

Die wichtigsten Transplantationen in der Klinik: Niere, Herz, Lunge, Leber, Cornea (auch Xenograft), Pankreas, Knochenmark, Darm, Haut. Transplantationsabstoßung ist eine Manifestation des spezifischen Immunsystems.

Eine Unverträglichkeit im MHC führt zu einer drastischen Verkürzung der Abstoßungszeit. Jedes Individuum erbt den väterlichen und mütterlichen Haplotyp (HLA⁶-A, -C, -D, -B). Daraus ergeben sich einfache Regeln:

- HLA Identische Transplantate heilen ein
- Ein HLA nichtidentisches Transplantat wird abgestoßen
- Ein Mischerbiges HLA Transplantat wird akzeptiert
- Ein Mischerbiges Transplantat einem Reinerbigen transplantieren wird abgestoßen.

Wichtig ist, in wie weit die HLA-Typen des Spenders dem Empfänger bekannt sind. Es kann auch zu einer Graft versus Host Reaktion (Transplantat gegen Wirt). Voraussetzungen dafür: Das Transplantat muss Immunkompetente Zellen enthalten. Es muss ein Missmatch im HLA System vorliegen. Der Empfänger muss stark immunsupprimiert sein. Diese Reaktion tritt vor allem bei der Knochenmarkstransplantation auf.

Effektorzelle der Transplantatabstoßung ist die CD4 positive T-Helfer Zelle. Wir unterscheiden verschiedene Arten der Abstoßungsreaktion:

- Die *hyperakute* Abstoßungsreaktion: Minuten bis Stunden durch HLA nicht passend.
- Die *beschleunigte* Abstoßungsreaktion: Tage durch sensibilisierte T-Zellen.
- Die *akute* Abstoßungsreaktion: Tage- Wochen durch T-Zellen.
- Die *chronische* Abstoßungsreaktion: Therapeutisch kaum beeinflussbar.

Wie unterdrückt man jetzt diese Abstoßungsreaktion?

- Mit **Antikörper** gegen verschiedene Zelloberflächenstrukturen (Adhäsionsmoleküle, CD4,...) kann man die Abstoßung unterdrücken
- Behandlung mit **Medikamenten**: Glukokortikoide, Cyclosporin, FK506, Zytostatika

3.2.8. Regulation des spezifischen Immunsystems

Man kann zwischen *intrinsischer Immunregulation* d.h. das Immunsystem reguliert sich selbst und *extrinsische Immunregulation*, d.h. das Immunsystem wird von außen reguliert

⁶Human leucocytes antigen system

Intrinsische Immunregulation

- **Zelluläre Immunreaktion:** Monozyten, Makrophagen mit Antikörpern, Prostaglandine als Suppressoren. Und die T-Regulator bzw. T-Helfer Zellen. die Stimulieren und Supprimieren. Es gibt aber auch T-Suppressor Zellen, die das Immunsystem auch supprimieren helfen CD4, CD25 Helferzellen. Störungen in der T-Zellimmunität führen zur Störungen des gesamten Immunsystems.
- **Antikörper Immunregulation:** Das Antigen stimuliert das Immunsystem, als Reaktion treten Antikörper auf, die an die Epitope des AG binden, sind blockiert und können von den B-Lymphozyten nicht mehr erkannt werden. Das *Rezeptor Cross linking*: B-Zellen haben γ -Rezeptoren diese können mit AG-Rezeptoren vernetzt werden.
- **Anti idiotyp Netzwer:** Wenn man ein Tier mit einem best. AG immunisieren (Hapten), produziert das Immunsystems eine große Menge an Anti-Idiotypen (Antihapten AK), dieser Anti-Idiotyp führt zur Immunisierung des übrigen Immunsystems und führt zur Bildung von *Antigenantiidiotypen* Antikörper.

Extrinsische Immunregulation

Im wesentlichen die Hormone und die Neurohormone: Glukokortikoide. Alle Hormone, die im Stress ausgeschüttet werden können regulierend auf das Immunsystem eingreifen. Eustress (=Immunsteigernd) und Distress (=Abnahme des Immunsystems). Zwischen dem Gehirn und dem Immunsystem besteht ein geschlossener Zusammenhang.

3.3. Immunpathologie

Sie umfasst drei Bereiche Immundefekte, Allergien, Autoimmunerkrankungen. Das Immunsystem reagiert gegen ein (harmloses) Antigen in Form von Allergien (Quantität). Das Immunsystem reagiert gegen verbotene Zellen (Qualität)

3.3.1. Immundefekte des spezifischen Immunsystems

Man erkennt sie an den opportunistischen Infektionskrankheiten. Das sind Krankheiten gegen deren Erregern das gesunde Immunsystem immun ist: *Pneumocystis carinii* löst Pneumonien aus HIV Patienten sterben daran, *Candida albicans* Pilz, befällt den gesamten Schleimhauttrakt, Mikrobakterielle Infektionen *Tuberkulose*, *Zytomegalievirus*, ...
Status des spezifischen Immunsystems CD analyse, Funktionen der B- und T-Zellfunktionen überprüfen.

Angeborene Immundefekte

Es gibt seltene angeborene *T-Zell* Immundefekte, die meist am X-Chromosom lokalisiert sind: SCID. *B-Zell* Immundefekte haben keine Auswirkungen auf den Immunsystem, T-Zell Immunsystem bleibt intakt: Störungen in der Reifung.

Erworbene Immundefekte

- *Lebensalter*: Es gibt dafür zwei kritische (physiologische Phasen: die *frühkindliche Phase* und bei *älteren Menschen*, da die Thymusfunktion abnimmt (> 80Jahre). Betrifft vor allem Kortex
- *Mangelernährung*: Infektionen tragen zur Mangelernährung bei. Die Anzahl der T-Zellen nimmt ab. Diese Defekte sind kompensierbar.

- Maligne Tumoren
- Iatrogene Immunsuppression
- Infektionen
- AIDS: Ist ein RNA Virus. CD4 kann HIV binden; in der Zelle wird das Virus entkleidet, die Hüllen werden abgebaut und die RNA wird durch RT in DNA umgewandelt und eingebaut; es kommt zur Transkription des Provirus (bei Krankheiten). Man versucht in der Therapie die Reverse Transkription zu hemmen. Hemmung der Bildung von Hüllenproteinen (Proteasen). Durch diese Maßnahmen wird die Lebensdauer erhöht und die diaplazentare Transmission unterdrückt.

3.3.2. Allergien

Sind ein quantitatives Problem. Das Immunsystem reagiert zu stark.

- Typ-I durch Immunglobulin
- Typ-II durch zytotoxische Antikörper: Töten durch Komplementaktivierung bzw. über die AD-CC (Antibodycellularcytotoxicity). Der Antikörper stellt die Verbindung zwischen Ziel- und Killerzelle her
- Typ-III: abnorm hohe Konzentrationen von löslichen Immunkomplexen, die an best. Stellen abgelagert werden. Dort führen sie über Aktivierung von Entzündungszellen zur Gewebszerstörung
- Typ-IV sind Überempfindlichkeitsreaktionen vom T-Zell Typ. CD4-T-Zelle (*DTH = delayed type hypersensitivity*) steht im Zentrum des Geschehens.

Typ I-III sind Antikörperreguliert

Typ I

Nach einem Bienenstich kommt es plötzlich zum Auftreten eines harmlosen Ödems, das danach abschwillt.

Die Zellen in der Haut nehmen Antigen auf und präsentieren es den T-Helferzellen. Diese T-Zellen stimulieren die B-Zellen zur Produktion von *IgE*. IgE wird lokal gebildet und wird von den lokalen Mastzellen über einen ϵ -Rezeptor gebunden. Erst beim Zweitkontakt mit IgE kommt es zur Aktivierung der Mastzellen und deren Ausschüttung. Diese freigesetzte Granula enthalten Mediatoren: Histamin, Leukotriene, Prostaglandine, Zytokine. Die Typ I Allergie (Heuschnupfen, Asthma) ist assoziiert mit hohen IgE Spiegel im Blut. Th2-Zellen kommen vermehrt vor und bilden IL-4, das die IgE Synthese steigert, $IFN\gamma$ hemmt die IgE Sekretion.

Allergien sind multifaktoriell genetisch bedingte Krankheiten. Neben diesen Genetischen Gegebenheiten, spielen Environmentvariablen mit. Der Rezeptor für die hochaffine IgE Bindung ist der FcRI und einen wenig affinen: FcRII.

Diese Reaktion läuft in einer akuten Phase: Minuten (IgE-Bedingte Quaddelbildung) und in einer spät Phase in einigen Stunden durch Zytokine. Das Expiratorische Volumen nimmt in der Akutphase stark ab. In der Spätphase flacht es dann nochmal ab.

Diagnose: RIST, zur Messung der Gesamt IgE Konzentration. RAST (Radio allergosorbant test). Der Breek-Test: Zur Erhebung der Allergenspezifität. Bei Patienten, die auf nur eines oder wenige Allergene reagieren, kann man eine Hyposensibilisierung durchführen. Kleine Mengen des Allergens werden den Patienten unter die Haut injiziert, die IgE Konzentration im Blut nimmt ab. Dieser Effekt hält leider nicht an. Die Dosis ist sehr kritische (wenn man zuviel erwischt, kommt es zum Anaphylaktischen Schock).

Man setzt antientzündliche Medikamente: Glukokortikoidoide, Leukotrienantagonisten, Antihistaminika, Chromoglycinsäure (stellt die Membran der Mastzellen ruhig).

Typ II

Zytotoxische Antikörper können Zellen durch die Komplementlyse zur Strecke bringen. z.B. bei Blutgruppeninkompatibilität. Die einzelnen Antigene unterscheiden sich nur durch den Besatz mit verschiedenen Zuckerresten. Gegen die Antigene des Blutgruppensystems gibt es Antikörper. *Transfusionsreaktion*.

Die Hyperakute Transplantatabstoßungsreaktion. Auch bei Autoimmunkrankheiten treten solche Antikörper auf: Goodpasture Syndrom. Nachweis über Immunfluoreszenz.

Typ III

Wichtig ist die Größe dieser Immunkomplexe: Abhängig vom Antikörper/Antigen Verhältnis. Wenn ein Antigenüberschuss besteht, entstehen kleine Immunkomplexe, diese überleben länger und verteilen sich im System. Die Immunkomplexe werden nicht gleichmäßig abgelagert, sondern in der Niere, im Plexus choroideus, im Auge, in den Arterien mit Turbulenzen. Was gibt es für Kategorien.

Typ IV

T-Zellreaktion. DTH-Zellen geben Zytokine ab, die Makrophagen und anderen Entzündungszellen aktivieren. Manifestationen:

- *Kontaktallergie*: Allergen auf Haut auftragen, nach 48-72 Schwellung in diesem Bereich. Patchtest: Rötung an der Aufbringungsstelle.
- *Tuberkulinallergie*: 48-72 Stunden
- *Infektionsallergien*: Granulomatöse Entzündungen, 3-4 Wochen.

Granulomatöse Entzündungen: Ein fremdes Agens im Organismus. Makrophagen bilden ein Granulom, Wenn DTH-T-Zellen hinzukommen, bilden sich Epitheloidzellen und vielkernige Riesenzellen. Diagnose im Hauttest (Patchtest) und *in vitro Lymphozyten Stimulationstest*.

3.3.3. Autoimmunkrankheit

Immunology: The Science of Self-Nonsel Discrimination. Autoimmunkrankheiten sind ein großes Problem: Sind sehr häufig und die Therapien sind nicht gut. Warum kann es dazu kommen?

- Autoantigen ist in irgendeinerweise verändert.
- Das Immunsystem spielt verrückt und attackiert Autoantigene
- Beide Mechanismus wirken zusammen: Autoantigen verändert und Immunsystem ist dysreguliert (das kommt der Wahrheit am nächsten)

Autoimmunkrankheiten sind familiär bedingt. Autoimmunkrankheiten sind ein komplexes Geschehen: Genetische- und Umweltfaktoren.

Autoantigene

Verändert durch: Bakterien, Viren, Maligne veränderte Zellen, Chemikalien und Medikamente; *Antigen Kreuzreaktion*: Bakterien, Viren haben die selben Epitope wie Autoantigene; *Gesteigerte Präsentation* mit best. Varianten von HLA D Allelen.

Immunsystem

Autotoleranz: Wird im Thymus durch die negative Selektion geprägt. Diese Thymusselektion ist nicht genug, daher gibt es noch *periphere Mechanismen:* intrinsische, humorale und extrinsische Mechanismen.

Die meisten Autoimmunkrankheiten, die im jungen Erwachsenenalter auftreten, treten akut und aus heiterem Himmel auf. All diese Krankheiten haben eine hohe Affinität zu weiblichen Sexualhormone.

Diagnostik und Klinik

Befallen Drüsen. Diagnostik: Nachweis von Autoantikörper: organspezifische: schilddrüsenpezifische und nicht-organspezifische Autoantikörper (gegen DNA). Der Nachweis erfolgt mit Hilfe von indirekter Immunfluoreszenz.

Behandlung: Derzeit: Cyclosporin, Metabolische Kontrolle, Anti-inflammatorische Pharmaka, Chemotherapie. In Zukunft: Verwendung von Antikörper gegen Klasse-II AG oder CD4-T-Zellen, haben geringe Nebenwirkungen, Zytokintherapie

4. Pathophysiologie Genetik und hereditärer Erkrankungen

Da fehlt was... 4VOs vgl. Folien.

5. Ernährung und Stoffwechsel

Contents

5.1. Energie	29
5.2. Kohlenhydratstoffwechsel	29
5.2.1. Resorptionsstörungen	30
5.2.2. Glukoneogenese	30
5.2.3. Insulin	30
5.2.4. Diabetes	31
5.2.5. Glykogenstoffwechsel	32
5.3. Fettstoffwechsel	32
5.3.1. Abbauschwierigkeiten	32
5.3.2. Ateriosklerose	32
5.3.3. Adipositas	32
5.4. Proteinstoffwechsel	32
5.4.1. Harnstoffzyklus	33
5.4.2. Störungen des AS Stoffwechsels	33
5.4.3. AS Transportstörungen	34
5.4.4. Sekundäre AS Störungen	35
5.4.5. Proteinstoffwechselstörungen	35
5.4.6. Gicht	35
5.5. Abschließende Zusammenfassung	36

5.1. Energie

Wir versuchen ATP zu speichern, aber ATP ist ein Überträgersystem und kein Speichersystem. ATP ist wichtiger Geber und Nehmer. Wir haben 40 kg Umsatz ATP pro Tag bzw. 20 mal mehr, wenn wir uns anstrengen. ATP ist eine Art Brandbeschleuniger. Sämtliche Beteiligte am Citratzyklus sind potentielle Substrate für die Glukoneogenese.

Die Energie wird über den Citratcyclus und die Atmungskette dazu benutzt ADP zu ATP zu machen. Über Protonenpumpen werden die Elektronen über Elektronenpumpen gegen ihren Gradienten transportiert.

Wichtig sind die *Entkoppler*: Die Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung, kann physiologisch bzw. pathologisch sein. Wird die Atmungskette entkopplet, kann die dabei freiwerdende Energie zur Erzeugung von Wärme herangezogen werden. Es gibt 3 Stellen an denen die Atmungskette an oxydativer Phosphorylierung gebunden ist.

5.2. Kohlenhydratstoffwechsel

Zucker hat seinen Namen durch seine Anzahl an C-Atomen. Bei Resorptionsstörungen: Hexosen schließen sich zu einem Ring (Stereoisomere). Die β -Isomere können von unserem Körper nicht verwertet

werden. Wenn das α -glykosidische Bindungen sind ist das super, die β -glykosidischen sind mist. Diese „Vielzucker“ sind vor allem *Stärke* = Amylose und Amylopektin (1,4- und 1,6-glykosidische Bindungen, um die Löslichkeit erhöhen). Die tierische Stärke ist das *Glykogen*, es gibt viel mehr Verzweigungen, somit ist das Glykogen viel besser wasserlöslich. Leberglykogen ist wesentlich besser wasserlöslich. Zellulose ist wesentlich, weil sie als Ballaststoff dient.

Aus den Glykoproteinen sind die meisten Rezeptoren gemacht. Erst im Bürstensaum des Darms kann man 1,6-glykosidische Bindungen spalten. Man postulierte einen aktiven Transportmechanismus für Glukose, es gibt auch noch einen erleichterten Transportmechanismus, oder auch nicht, weiß niemand so genau.

Es gibt *symmetrische* und *asymmetrische* (außen und innen gibt es zwei verschiedene Enzyme) *Transportmechnismen*.

5.2.1. Resorptionsstörungen

- Daraus kann eine *Glucose/Galaktose Malabsorptionen* resultieren. Da ist ein aktiver Transportmechanismus kaputt. Dieser ist auch im Tubulusapparat der Niere vorhanden (vgl. Diabetes insibitus).
- Es kann auch zu einer *Laktose Unverträglichkeit* kommen. Das ist eine Enzymstörung. Der *Laktasemangel* ist ein erworbener Laktasemangel. Die Laktaseaktivität geht nach der Stillperiode zurück. Bei östlichen Rassen geht sie auf ein niedriges Niveau zurück zurück. Wenn ein Patient eine Laktasestörung hat, hat er ein hohes Risiko auf Calcium Unterversorgung (Achtung Osteoprosesisrisiko erhöht).

Das Resultat dieser Resorptionsstörungen: Es kommt zum Entstehen von sauren Substanzen und diese binden Elektrolyte → Kaliummangel... Diese sauren Valenzen können durch den Darm durchwandern und im Blut Azidosen (das kann auch weniger Elektrolyte transportieren) auslösen.

Das Glukokinasmolekül hat eine hohe Spezifität, aber eine geringe Affinität. Hexokinase hat eine geringe Spezifität und hohe Affinität. Das Insulin braucht man in der Leber (50 % des sezernierten Insulins) für die Beeinflussung der Zuckerumbauformen, aber nicht damit Glukose die Zellmembran zu durchdringt.

5.2.2. Glukoneogenese

Schritt von Pyruvat und Phosphoenolpyruvat ist nicht reaktiv. Das Pyruvat wird in die Mitochondrien gebracht, dort in Oxalacetat umgebaut, weiter zu Malat und außerhalb zu Oxalacetat zusammgebaut. Der Anfangsweg der Gluconeogenese führt über die Mitochondrien und erfordert *Energie* (2 ATP).

Der *Aldosereduktaseweg* kann eine nicht phosphorylierte Glukose verwerten (kostet weniger Energie). Bei diesem Weg ist ein Hund eingebaut. Es entsteht Sorbit. Sorbit wird sehr langsam abgebaut, staut sich, sammelt sich in den Zellen und es kommt zum Wassereinstrom in die Zellen (Hyperosmolarität der Zelle). Diese Einlagerungen (entstehen vor allem bei Hyperglykämien) können zu Erblindung usw. führen.

Der *Laktatstoffwechsel* ist wesentlich, weil er im schwer arbeitenden Muskel ATP produziert. Der Muskel kann trotz Sauerstoffmangel arbeiten. Plötzlich wird aus Sauerstoffmangel und/oder Elektrolyten (Mg) ein Mangel an ADP/ATP Reaktionen. Wenn dieser Mangel da ist, beginnt man viel Laktat zu produzieren (Laktatazidosen). Exzesslaktatazidose, wenn der Laktatabbau nicht richtig funktioniert.

5.2.3. Insulin

Die Insulinsekretion ist proportional zur Insulinsynthese. Das Insulin ist ein Speicherhormon. Bei üblichen Blutzuckerspiegeln (60 – 110 mg/dl) gibt es überhaupt keine Insulinbeanspruchung, sondern die

Regelung erfolgt durch andere Hormone. Eine Insulinfreisetzung erfolgt erst ab 120 mg/dl. Nicht nur durch Zucker kommt es zur Insulinausschüttung; eine gemischte Mahlzeit (Kohlenhydrate und Aminosäuren) löst eine viel stärkere Insulinausschüttung aus als nur Zucker. Die Insulinanregung durch Hormone (Katecholamine: an α Rezeptoren (80%) Hemmung, an β_2 Rezeptoren (20%) Förderung). Wenn man α -Blocker nimmt, demaskiert man die β -Rezeptoren und es kommt zu einer Insulinsekretionförderung über β Wirkmechanismus.

Wenn man vor dem Essen Alk. trinkt schüttet man Enterohormone aus, die vorher schon Zucker abbauen und es kommt zum Ausprägen eines Hungergefühls. Insulin wird durch Insulin selbst gehemmt!

Das Insulin wird durch Glukose und Metaboliten angeregt. Kalzium und cAMP sind wesentlich. Die Insulinrezeptoren können „down-reguliert“ werden. Die Leber frisst die Hälfte des Insulins beeinflusst den Zuckerumsatz positiv.

Stoffwechselwege

Diabetes ist keine reine Erkrankung des Zuckerstoffwechsels. Insulin braucht man in der Leber für die Regulation des Zuckerstoffwechsels und Enzyminduktion. Die Einflüsse des Insulin auf den Proteinstoffwechsel sind sehr wesentlich. Glukagon ist ein Hormon, das zu den diabetogenen Hormone zählt (fördern den Zuckeranstieg). Glukagon wirkt noch vor Adrenalin.

5.2.4. Diabetes

Diabetes ist die Seuche im Moment. vgl. Mitschrift A.3.2 SE Lipidstoffwechsel und Atherosklerose ! Seite 135

Typ I Diabetes

Oberflächenantigene, genetische Vererbung. Es kommt zur Autoimmunreaktion, wobei es nicht sicher ist, ob auch andere Viren die B-Zellen so schädigen können (Eppstein-Barr-Virus). Zucker kommt nur nach der Nahrungsaufnahme in den Harn (Nierenschwelle¹ ca. 180mg/dl). Der Zucker im Harn reißt Wasser mit und mit dem Wasser auch Elektrolyte (Krämpfe). Es kommt zu enormen Wasserverlust (Polyurie), die Patienten können nachts nicht mehr durchschlafen und kommen daher zum Arzt. Es kommt erst recht spät, zur Entkoppelung der Glykolyse. Die FFS können vom Muskel nicht mehr verwertet werden.

Typ II Diabetes

Meist im mittleren Lebensalter. Hängt vor allem von der Lebenseinstellung ab. Entstehung: Übergewicht, dauernd am Rande von Hyperglykämien, starke Insulinsekretion, Muskel und Fettgewebe vollziehen eine „Downregulation“ ihrer Insulin-Rezeptoren. Diese Erkrankung hat einen milden Verlauf. Orale Antidiabetika werden häufig von Patienten nicht regelmäßig genommen. Es bilden sich Nekrosen aus: Beine, Niere, Auge.

Diabetisches Koma: Wenn das Insulin nicht tief sinkt, kommt es zu keiner entkoppelten Glykolyse, das Blutzuckerniveau steigt langsam und unmerklich bis 2000-5000 mg/dl an.

Störungen

Bei Null-Diäten, kommt es zu Wasser- und Elektrolythaushaltstörungen, wenn man dann nicht mehr normal isst, kommt es zur Hyperglykämie. Diabetes Insibitus hat zwei Formen: Renal und ZNS.

Wenn man viel Kortikoide verabreichen muss (ein Monat), wird der Kortikoidfeedback zerstört (Mb. Cushing).

¹Die Nierenschwelle ist nichts statisches

5.2.5. Glykogenstoffwechsel

Wird aus Uridin-Glukose synthetisiert. Die Glykogensynthetase ist für den Glykogenaufbau zuständig. Die Glykogenphosphorylase wird im Phosphorylierten Zustand aktiv, die Glykogensynthetase verhält sich aber genau umgekehrt.

5.3. Fettstoffwechsel

Sie Kapitel A

5.3.1. Abbauschwierigkeiten

Führen zur Hyperlipidämie. Diese werden eingeteilt: Chylomikronämie, LDL. Sie Kapitel A

5.3.2. Atherosklerose

Ist eine Alterskrankheit. Wenn man andauernd sehr hohe Fettsäurespiegel hat, hat man auch einen sehr hohen Spiegel an VLDL. Sie Kapitel A

5.3.3. Adipositas

Die Adipositas ist eine Volksseuche. Es gibt familiäre Dispositionen. Warum das so ist steht in den Sternen. Störungen des ventromedialen Hypothalamus. Kinder formen Präadipozyten, diese wird vermehrt, wenn Kinder viel zu essen bekommen; wenn sie Erwachsene werden, kommt es zur Hypertrophie, weil diese Zellen mit Fett gefüllt werden. Es gibt die Ansicht, man möge Kinder nicht so stark füttern. (Der Vortragende traut sich dazu nichts sagen). Zwischen 1860 -90 waren alle ausgesprochen dick, haben viel gegessen und sind auch früh gestorben.

Es spielt auch der Kumperspeck eine Rolle. Die Adipositas hat unangenehme Auswirkungen: Auf das Skelett, eine Hyperlipidämie, Hyperglykämie, Diabetes Typ II.

5.4. Proteinstoffwechsel

AS sind ampholyte, haben Carboxyl- und Aminogruppe. Wenn diese beiden Gruppen mit benachbarten AS eine Verbindung eingehen (Peptidbindung) bildet sich ein Polypeptid bzw. ein *Protein*. Das sind die sog. Primärstrukturen. Die sek. Strukturen ist die Verbindung durch Disulfidbrücken (β Faltblatt). Die Tertiärstrukturen entstehen durch Ionenverbindungen usw. Diese Strukturen sind Verbindungen, die man eigentlich wenig durchschaut; einzelne AS können, aber müssen nicht das Protein zerstören.

Sie wirken auf den osmotischen Druck, es werden Strukturen aufrechterhalten; innerhalb der Zelle die beweglichen Zellorganellen (Mikrotubuli). Diese Mikrotubuli sind in engen Zusammenhang mit Calcium und cAMP. Proteine haben Reservefunktion, können abgebaut werden. Den Proteinen kann daher nicht die Rolle als Speicher zugewiesen werden. Wesentlich ist das Vorkommen dieser Proteine gelöst in Plasma (Albumin, Globulin (von der Leber)). Die γ -Globuline stammen aus den Lymphozyten. Der Albuminumsatz ist durch den onkotischen Druck des Serums geregelt, weiters durch den Auf- und Abbau des Albumins und durch die interstitielle Menge des Albumins (schnell verfügbare Reserve). Präalbumin ist ein wichtiger *Hormoncarrier* für T3, T4.

Wichtig ist der Elektrolyttransport. Die Beurteilungen der Elektrolyte ist ohne Osmolarität des Blutes nonsense (Elektrolyte erhöht, wenn das Blut eingedickt ist z.B. nach Laufen). Der Umsatz von solchen Proteinen ist durch die Halbwertszeit gekennzeichnet (ca. 80 Jahre).

Stickstoffbilanz: Sie wird durch die Ernährung und vor allem durch Hormone beeinflusst. Man teilt in *anabole* (aufbauend, neg. Stickstoffbilanz) und *katabole* (abbauend, pos. Stickstoffbilanz) Hormone.

Bsp. Anaboles Hormon baut auf, z.B. Adrenalin: Fördert Gluconeogenese (aufbauend). Man sagt aber Adrenalin ist ein kataboles Hormon, wenn man die Stickstoffbilanz beachtet (richtiger Weg!).

Die Aminosäure ist energetisch recht günstig. Sie werden Umgebaut und es entstehen viele wichtige Produkte. Durch:

- *Transaminierung*: Ketosäurenabbau, wichtig für Aktivierung bestimmter AS (Intermediärstoffwechsel)
- *Oxidative Desaminierung*: vor allem zur Energiegewinnung, die entstehende Ketosäure geht in den Citratzyklus. Ammoniak muss rausgeschmissen werden. Durch den Anstieg der Ammoniakkonzentration wird das Gehirn angegriffen.
- *Dekarboxilierung*: Wichtig für aktive Substanzen: Biogene Amine, sehr wirkungsvoll, Vorstufen von Hormonen

5.4.1. Harnstoffzyklus

Zentral ist das *Ornithin*. Zuerst braucht man Ammoniak. Ammoniak kondensiert mit CO₂ und ATP zum Carbamylphosphat. Dieses reagiert mit Ornithin zum Citrullin. Citrullin reagiert zu Argininsuccinat. Dieser Komplex wird wieder aufgeschnitten und es entsteht Arginin und Fumarat. Arginin wird in Harnstoff und Ornithin aufgespalten.

Wesentlich ist das Ausscheiden des Ammoniaks als ungiftige Form.

5.4.2. Störungen des AS Stoffwechsels

Wenn etwas gestört ist, gibt es ernste Konsequenzen. Alle haben gemeinsame Symptome:

- Störungen des ZNS, EEG-Störungen
- Störungen bei Haut und Haaren
- Hepatosplenomegalie, Organvergrößerung
- Erbrechen
- Wachstumsstörungen
- EKG-Veränderungen

Sind sehr ernst, aber durch rechtzeitige Diagnose und richtige Diät, können diese Symptome unterbunden werden können. Der sog.

Guthrie-Test: Blutropfen mit Bakterium und Wachstumshemmer; liegen Stoffwechselstörungen vor, dann liegt irgend eine AS im Überfluss vor. Es kann jetzt das Bakterium wachsen, weil best. AS im Blut sind.

Heute kann vieles über pränatale Diagnostik ausgesagt werden.

Phenylketonurie

Mäuseartiger Geruch des Urins. Sehr viel Phenylalanin wird produziert und Nebenwege müssen beschränkt werden. Symp.: Krämpfe,..., lösbar durch Phenylalanin arme Ernährung. Patienten sind meist blond und blauäugig.

Alkaptonurie

Geistige Retardierung, leichter zu erkennen, weil der dabei entstehende Farbstoff (braun) im Urin erkannt werden kann. Es kommt zu Ablagerungen in Geweben.

Alkaptonurie ist eine seltene, meist autosomal-rezessiv vererbte krankhafte Veränderung des Tyrosin-Stoffwechsels durch Defekt oder Mangel des Enzyms Homogentisat-Dioxygenase.

Durch aufstauen von Vorprodukten im Tyrosin-Stoffwechsel kommt es zu Kristallablagerung in den Gelenken mit gichtähnlichen Gelenkentzündungen und Schwarzfärbung des Knorpels (Ochronose). In der Lederhaut des Auges kommt es zu dunklen Flecken. Weiters kann die Erkrankung zu Nierensteinen und zu einer Verkalkung der Aortenklappen führen.

Albinismus

Melaninsynthesestörung. Bleiche Haut, farblose Haare, rote Augen. Haben ein sehr schweres Leben; Risiko für Melanome stark erhöht.

Homocystinurie

Homocystein kann nicht abgebaut werden. Melatoninspiegel ebenfalls tangiert. Symp.: Krämpfe, Schwachsinn, Wachstumsstörungen.

Cystinose

Es gibt die infantile und die erwachsenen Form. Ist bei Erwachsenen leichter ausgeprägt. Im Kindesalter: Acidose,... führt schnell zum Tod.

Defekt im intralysosomalen Cystintransport und damit Blockierung des Cystinabbaus führt zu intrazellulärer Anreicherung des Cystins v.a. in Knochenmark, Leber, Nieren, Konjunktiven, Cornea u. Mastzellen.

Klassifik. u. Klinik: infantile (nephropathische) Form (maligner Typ): gekoppelt mit abnormer Ferritin-Speicherung in den Lysosomen. Beginnt in der 2. Hälfte des ersten Lj. mit Polydipsie u. Polyurie, metabolischer Azidose, Dehydratation, hypophosphatämischer Rachitis u. führt im frühen Schulalter zu fortschreitender tubulärer, später glomerulärer Nierenschädigung (mit der Symptomatik des Debré-de-Toni-Fanconi-Syndroms, also Aminoazidurie, Vitamin-D-resistente Rachitis u. Minderwuchs).

Juvenile Form (intermediäre Form): ebenfalls nephropathisch, u. zwar mit glomerulärem Schaden u. mit Proteinurie (Niereninsuffizienz im 2. – 3. Ljz.), jedoch ohne Aminoazidurie u. ohne Wachstumsstörung. Ferner Photophobie, später Entwicklung einer Retinopathia pigmentosa, chronische Kopfschmerzen.

Benigne Form (Erwachsenenform): ohne Nierenfunktionsstörung u. ohne Pigmentanomalie der Retina. Normale Lebenserwartung.

Ahornsirupkrankheit

Verzweigte AS. Leucin, Isoleucin. Urin riecht nach verbranntem Zucker. Durch Diät einzugreifen.

5.4.3. AS Transportstörungen

Cystinurie

Es kommt zu wenig Cystein ins Blut, im Darm bleibt viel zurück; Die Niere kann nicht genug rückresorbieren. Es ist viel Cystein im Harn, die Leute sterben an Nierenversagen.

Hartmutkrankheit

Neutrale AS, die Symptomatik hängt sich an Tryptophan auf. Wenn von diesem CoEnzym (NADH) zu wenig da ist, ist der Energiestoffwechsel gestört: Müdigkeit, schwere psychische Störungen.

5.4.4. Sekundäre AS Störungen

Andere Grundkrankheiten vorhanden. AS alleine sind nicht speicherbar. Aus AS muss ein Protein gemacht werden, damit sie gespeichert werden kann. Eine freie AS wird meist ein Zucker.

Leberparenchymschäden

Leberparenchymschäden führen zu einer AS Freisetzung im Blut. Im Fortgeschrittenem Stadium der Leberzirrhose können die Leberenzyme im Blut super ausschauen.

Maligne Melanome

Es gibt einen Haufen Vorstufen.

Karzinoidsyndrom

Ist ein Tumor der enterochromaffinen Zellen (Lunge, Darm, Pankreas). Asthma, Durchfall, Pankreatitis. Sind in den seltensten Fällen malign. Es kommt zu einer starken Serotonin Produktion, Bronchospasmen (ähnlich COPD).

Vitamin C Mangel, Skorbut

Es kommt zum büchigen Bindegewebe (kleine Gefäße: Zahnfleisch, Retina).

5.4.5. Proteinstoffwechselstörungen

Werden sehr oft durch mangelnde Proteinaufnahme ausgelöst. Veganer sind sehr gefährdet, wenn sie keine Ahnung über die Wertigkeit von Proteinen haben. Erdäpfel haben eine biologische Wertigkeit von 90%. Kleine Kinder und Stillende sollten sich ganz genau beraten lassen.

Anorexia nervosa

Wird geleugnet. Psychische Störung. Mutter-Kind Beziehung gestört.

Proteinämie

Sind immer ein Verdünnungseffekt. Abs. Hypoproteinämien sind durch nephrotische Symptome erklärbar. Dysproteinämien beschränken sich meist auf Metalltransportsysteme.

Paraproteinämien

Quelle der meisten Hyperproteinämien. Eigenartige Proteine, die monoklonal erzeugt wurden (Tumore, Karzinome). Paraproteine sind auf Immunglobuline zurückzuführen. Es kommt zu den light-chains-proteins, weil sie nicht fertiggebaut sind. Diese fallen bei 55-60° aus und gehen nachher wieder in Lösung. Diese können zu Amyloidosen führen. Wenn sie in die Niere kommen, richten sie dort Schaden an (Mb. Kahler).

Amyloide: Stammen von α -Globulinen ab und lagern sich ab (vor allem in den endokrinen Organen).

5.4.6. Gicht

Entsteht zu 80% renal. Siehe Skriptum Seite 115...

5.5. Abschließende Zusammenfassung

Hexokinasen im Muskel und in der Leber sind Insulinunabhängig. Insulin beeinflusst Glykolyse und Glykoneogenese. Glukosedurchtritt im Muskel nur durch Insulin. Die Schlüsselenzyme der Glykolyse sind eigentlich die ganze Zeit inert. Wenn sie nicht mehr gehemmt (durch ATP, Sauerstoff, Elektrolyte) werden, dann kommt der Pasteureffekt zum Tragen. Wenn wenig ATP da ist, dann muss die Glykolyse schneller ablaufen (weil ja zu wenig ATP da ist). Es kommt zu einem gigantischen Glukoseverbrauch. Dieser Pasteureffekt funktioniert im malignen Gewebe nicht.

Es gibt einen engen Zusammenhang zwischen den 3 Stoffwechselwegen. Wenn zu wenig Zucker da ist, wird die Glykolyse schlecht laufen, es kommt zu wenig Oxalacet raus, der Citronensäurezyklus läuft nicht gut und der Ketonkörperspiegel erhöht sich.

Spätfolgen von Diabetes. Bei Typ II sind sie so ernst, weil der Verlauf der Krankheit mild ist. Die Spätfolgen sind ausnahmslos durch starke Hyperglykämien bedingt.

6. Pathophysiologie Herz- Kreislaufsystem

Contents

6.1. Physiologische Grundlagen	37
6.1.1. EKG	37
6.2. Pathophysiologie des Herzens	37
6.3. Pathophysiologie	37
6.3.1. Pathologie des Kreislaufs	39

6.1. Physiologische Grundlagen

Kreislauf ist die Verknüpfung von Zellsystemen: O₂ Versorgung und Ernährung von Geweben, Abtransport von CO₂ und SW-Produkten, konstante Verteilung von Wasser und Elektrolyten, Wärmetransport und -regulation, Transport von Wirkstoffen und Medatoren, Transport von Zellen der Immunabwehr.

Der Druck im kleinen Kreislauf ist 25/10 mmHg. Das Ruhepotential im Reizleitungssystem zeigt einen spontanen Anstieg, die Ruhepotentiale der Myokardzellen sind konstant.

Das lange Aktionspotential trägt zur Konstanten Erregungsausbreitung bei (absoluter Refraktärzeit). Zu kreisenden Erregung kann es auch bei kardialer Hypertrophie kommen. Eine Hypokalämie führt zum Intrazellulären Kaliumverlust und zum Auftreten von Erregungen außerhalb des Sinusrythmus. Kalzium beeinflusst den raschen Natriumkanal (es dichtet sie ab), daher kommt es zu einer Verschiebung der Reizschwelle (Abnahme der Spontanfrequenz).

6.1.1. EKG

Potentialdifferenzen. Aus dem EKG kann man ablesen: Herzlage, Rhythmusstörungen, Erregungsleitungsstörungen, Elektrolytstörungen, O₂ Mangel (Angina Pectoris), Myokardinfarkt (Nekrose).

Herzqualitäten: Chronotropie (Frequenz), Inotropie (Herzkraft), Dromotropie (V Erregungsleitung), Bathmotropie (Erregungsschwelle)

6.2. Pathophysiologie des Herzens

Störungen der Erregung, der Herzmechanik, der Herzdurchblutung. Herzfehler durch: *Rheumatisches Fieber*: 2-3 Wochen kommt es zum Auftreten von kreuzreagierenden AK.

6.3. Pathophysiologie

Myokardischämie

=häufigste Erkrankung des Herzens: Koronarsklerose und Thrombose, Spasmen der Koronararterien, Gestörte O₂-Bilanz (Angebot/Bedarf) Hypoxie, Anämie, gesteigerte Hb Affinität für O₂ HbA1C,

Hypothermie, Alkalose, Hypokapnie Blutdruckabfall Druck- und Volumensbelastung des Herzens Hypertonie, Herzvitien Tachykardie (210/min - Lebensalter) Hypertrophie.

Angina Pectoris

Die Koronarreserve (5-6 fache Durchblutung des Herzens) nimmt mit der Verengung des Gefäßes ab. subsubsection Angina pectoris Kurzzeitige Schmerzanfälle (Stenokardien), sie bewirken eine Sympathische Stimulation, der O₂ Verbrauch steigt; Kompensation der Kontraktilitätsstörung

Formen: stumme AP, stabil, spastisch (Prinsmetal), instabil (deutliches Vorzeichen eines Myokardinfarktes, nicht an Auslösende Vorfälle gebunden, gerne in den frühen Morgenstunden)

Therapie: Senkung des Sauerstoffbedarfs und des peripheren Widerstands. Desweiteren existiert die Möglichkeit eines Bypasses. Dabei wird eine Vene in die Koronararterie eingeschaltet.

Myokardinfarkt

Klinik: massiver Schmerz, Angst, Schweißausbruch, Schockzustand

Diagnose: EKG, ischämiezone, Verletzungszone, Nekrotische Zone: Typisch *negatives T* und die *Anhebung der ST-Strecke*.

Labor: Troponin T und I, hFABP¹, *Entzündungszeichen:* CRP, Fieber, Leukozytose

Therapie des Myokardinfarktes O₂ Verbrauch senken, bei Bedarf Antiarrhythmika, Schmerz- bekämpfung und Sedierung, Fibrinolyse, PCTA, Bypass

Folgen des Myokardinfarktes

- *Akuter KL Stillstand* (20% Mortalität) Asystolie oder Kammerflimmern, Herzwandruptur + Perikardtamponade
- *Chronische Herzinsuffizienz* bgw. Ersatz von Myokard, Ventrikelseptumdefekt, Abriss von Papillarmuskeln,

Chronische Herzinsuffizienz

- Grad I: objektive Zeichen, subjektiv beschwerdefrei
- Grad II: Beschwerden bei körperlicher Belastung
- Grad III: - bei geringer körperlicher Belastung
- Grad IV: - in Ruhe

Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz

- Kardial, Myokardinsuffizienz, (postischämisch oder entzündlich) Erregungsstörungen (Bradykardie, paroxysmale Tachykardie) gestörte Mechanik (Klappenfehler, Pericarditis constrictiva)
- Extrakardial Hypertonie (KKL oder LKL) Hypovolämie Elektrolytstörungen (Hypokalzämie)

Gemeinsame Symptome: HMV und RR erniedrigt, Hypervolämie, Herzvergrößerung, Nykturie, Zyanose

Therapie der chronischen Herzinsuffizienz

- Medikamentös: positiv inotrope Medikamente, Diuretika, Vasodilatation
- Operativ: Beseitigung von Ursachen (z.B. Klappenfehlern), Herztransplantation

¹human Fatty Acid Binding Protein

6.3.1. Pathologie des Kreislaufs

Versorgungskreislauf

Venen müssen das Herz mit Blut versorgen, die Quergestreifte Muskulatur und die Venenklappen tragen zur Aufrechterhaltung des Blutstroms bei.

$$Flow = \frac{\Delta P}{R}$$

$$R = \frac{8l\eta}{\pi r^4}$$

η nimmt zu bei Steigerung des Hämatokrits, bei sinkender $v_{Stroemung}$, bei Paraproteinämie. Abnahme von r um 50% $\rightarrow R$ nimmt um das 16 fache ab.

$$P = \text{mittlerer}RR$$

RR_{syst} (Herztätigkeit + Elastizität der Arterien), RR_{diast} (Abflussgeschwindigkeit + peripherer R)

Blutdruckregulation

Symph./parasympath. KL Zentren in med. obl. und pons, Renin-Angiotensin-Aldosteron System, Elektrolyte (Na^+/K^+) ANH², Hypothalamus-Hypophyse-NNR, Lokale/endotheliale Regulation von R.

Arterielle Hypertonie (>160/95)

Pathogenetische Mechanismen

- Erhöhtes HMV: Frequenz mehr als das Schlagvolumen, Anfangsstadien von primärer HT und bestimmten sekundären HT
- Erhöhter peripherer Widerstand $R = 1/r^4$, HT - Atherosklerose
- Windkessel- oder Elastizitätshochdruck, hohe RR Amplitude
- Viskositätshochdruck bei Zuständen mit erhöhter η

Ätiologien

- Essentielle (primäre) HT (90%)
- Sekundäre (symptomatische) HT (10%): renal (6-8%), endokrin (<1%), kardiovaskulär (<1%), neurogen (<1%), medikamentös (<1%)

Arterielle Hypotonie (RRsystol. <100 mmHg)

- Chronisch (klin. gutartig): essentiell bei Jugendlichen, sekundär, endokrin, kardiovaskulär, neurogen, infektiös-toxisch, medikamentös,
- Akut - Kreislaufchock = akutes Missverhältnis aus Blutvolumen und Gefäßkapazität: Generalisiertes Kreislaufversagen, Kompensationsmechanismen: Zentralisation (a/β adrenerge Rezeptoren), Schädigung der „Schockorgane“, Aktivierung der Volumens- und Osmoregulation, RAAS, ADH.
Sinn der Schockreaktion = Überbrückung eines lebensbedrohlichen RR

Pathogenese

²atrialess natriuretisches Hormon

- Volumensverlust (hypovolämischer Schock) >20% akut
- Kardiogener Schock: Herzinfarkt, Kammerflimmern, AV Block III
- Vasodilatation (Verteilungsschock): septisch anaphylaktisch neurogen endokrin toxisch

Allgemeine Schockwirkungen

- Zirkulatorische Hypoxie: zellulärer Energiemangel, Lactatanstieg, diabetische SW Lage, unspezif. Immundefekt
- Aktivierung des Gerinnungssystems: Mikrothromben, Infarkte
- Aktivierung von Entzündungsmediatoren: Zytokine, ROS, Kinine u.a.
- Schockorgane: Niere, Leber, Lunge (ev. ARDS³)
- Gastrointestinaltrakt: gestörte Barriere, Bakterientranslokation, Flkt.-Verluste

Ödeme

- Lokalisierte oder generalisierte Ansammlungen von extravasaler und extrazellulärer Flüssigkeit in Gewebsspalten oder Körperhöhlen
- Bedingt durch Störungen des Flüssigkeitsaustausches an der Kapillare

³adult respiratory deficit syndrom

Teil II.

Modul 11

7. Neoplasien

Contents

7.1. Allgemeine Pathophysiologie	43
7.1.1. Epidemiologie	43
7.1.2. Ursachen von Krebs	43
7.1.3. Pathobiologie	44
7.1.4. Tumormarker	46
7.2. Spezielle Pathophysiologie	46
7.2.1. Mutationen, Amplifikationen, Translokationen	46
7.2.2. Wege der Signaltransduktion und Störungen bei Malignomen	47
7.2.3. Seven Hallmarks of Cancer	48
7.2.4. Entwicklung von Tumorzellen	49
7.2.5. Tumormimmunologie	49

Dieses Kapitel ist eine Zusammenfassung der Vorlesung im SS06 von Prof. Pfragner und dem Buch „Klinische Pathophysiologie: Siegenthaler W. (Hrsg.), 9. überarb. Aufl., Thieme: Stuttgart (S. 1101 – 1115)“

7.1. Allgemeine Pathophysiologie

7.1.1. Epidemiologie

abb 38.1

Nach den Herz-Kreislaufkrankungen die zweit häufigste Todesursache in der westlichen Welt. Das Risiko an einem Malignom zu erkranken beträgt für M: 46,1% und für F: 39,5%. Die weltweite Inzidenz liegt bei 10 Mio. Menschen, die Mortalität bei 6 Mio. Menschen.

7.1.2. Ursachen von Krebs

Kanzerogene sind Substanzen oder Faktoren, die die Inzidenz maligner Tumoren erhöhen, die Latenzzeiten der Tumorgenese verkürzen. (Bsp. Benzpyren in Teer → Hautkarzinom, Skrotumkarzinom; Nitrosamine im Tabakrauch → Bronchialkarzinom).

- Chemische Kanzerogene (ca. 30%): Tabakrauch, Aflatoxine (Leberkarzinom), Asbest, Hormone
- Fehlernährung (ca. 30%): verminderte Bewegung, Übergewicht, Alkohol
- Physikalische Noxen: ionisierende oder ultraviolette Strahlen („Strahlenkrebs“)
- Viren, Bakterien, Würmer
 - Papillomaviren: Zervix Ca.
 - EBV: Nasopharynx Ca., Mb. Hodgkin, Burkitt-Lymphom
 - Hepatitis-B/C-Virus: Hepatozelluläres Ca.
 - Hepatitis-C-Virus: Lymphoplasmozytoides Lymphom

- Entzündungen, Läsionen (viele Mitosen)
- Vererbung (ca. 10%)

Rauchen. Tumorinduktion durch mehr als 50 Kanzerogene. Führt nicht nur zu Lungenkrebs, sondern auch zu Kehlkopf- (80%), Ösophagus-, Nieren-, Blasenkarzinome und Leukämien (30%)

Fehlernährung. Wichtig für die Prävention ist eine faserreiche Kost, sowie Nahrungen mit „antikarzinogenen“ Substanzen wie *Flavone* (Obst, Gemüse).

7.1.3. Pathobiologie

Krebs ist eine Erkrankung der DNA. Über eine Akkumulation von Genveränderungen kommt es in der Krebszelle zum Verlust des physiologischen Proliferationsgleichgewichts.

- Akkumulation von Genveränderungen
 - Gewebemöostase geht verloren
 - spontan entstandene humane Tumorzellen zeigen ca. 10000 genetische Alterationen
- Genetische Instabilität

Präneoplastische Zellen werden genetisch Instabil und können erst dadurch den malignen Status erreichen.

Die klassischen Mechanismen, die zu Malignom induzierenden Genveränderungen führen, sind Mutation, Amplifikation oder Translokation. Gene, die solche Unfälle erleiden und somit zum malignen Geschehen beitragen sind Teil spezifischer Signalwege. Zu diesen gehören u.a. die *Protoonkogene*, *Tumorsuppressorgene* und „*DNA-Damage-Response*“-Gene

Protoonkogene

Sind von herausragender Bedeutung für das normale Zellwachstum. Sie kodieren Proteine mit der Funktion von

- stimulierenden Wachstumsfaktoren
- zellulären Rezeptoren
- intrazellulären Signaltransduktoren
- sowie von nuklären Transkriptionsfaktoren, die die Expression von Genen steuern, welche in das Zellwachstum eingreifen.

Kommt es zur Aktivierung durch Mutation usw. wird aus dem Protoonkogen ein *Onkogen*. Es reicht aus, wenn 1 Allel betroffen ist.

- **Gene für Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren**
 - PDGF: Gliom
 - erb-B: codiert für den Rezeptor des EGF, Gioblastom, Mamma
 - erb-B2 (Her-2 neu), Brust, Speicheldrüsen, Ovarien
 - RET: codiert für einen Wachstumsfaktor-Rezeptor. Medulläres Schilddrüsenkarzinom
- **Gene für cytoplasmatische Übermittlerproteine innerhalb stimulatorischer Signalwege**

- Ki-ras: Lunge, Ovar, Dickdarm, Pancreas
- N-ras: Leukämien
- **Gene für Transkriptionsfaktoren, die wachstumsfördernde Gene aktivieren**
 - c-myc: Leukämien, Brust, Magen, Lunge
 - N-myc: Neuroblastom
 - L-myc: Lunge
- **Gene für andere Proteine**
 - Bcl-2
Erhöhte bcl-2-Expression; B-cell lymphoma, t[14,18] führt zur Überexpression von bcl-2, Erhöhte bcl-2-Expression blockiert die Apoptose. Es kommt zu einer Überexpression bei einer Vielzahl von Tumoren. Das Wachstum und Dissemination von Tumorzellen ist erhöht.
 - Bcl-1
 - MDM 2

Tumorsuppressorgene

Ihre Genprodukte nehmen die Rolle physiologischer Inhibitoren des Zellwachstums ein. Ein Verlust dieser Funktion – beide Allele müssen betroffen sein – stört das normale Proliferationsverhalten einer Zelle.

- **Gene für cytoplasmatische Proteine**
- **Gene für Proteine im Zellkern**
 - RB: Retinoblastom
 - p53
- **Gene für Proteine mit noch unklarer Lokalisation in der Zelle**
 - BRCA1: Brust und Ovar

Alfred G. Knudson, 1971 erkannte, dass Tumorentstehung ein Mehrschritt-Prozess ist.

„DNA-Damage-Response“-Gene

Fehlt diese Funktion in einer Zelle, akkumulieren Mutationen mehrerer kritischer Gene, was schließlich zu Krebs führen kann.

- **Excisionsreparatur:** Entfernung von falschen Nucleotiden mittels DNA-Glykosilasen, Ergänzung mittels DNA Polymerasen
- **Wiederherstellung von Guanin durch Demethylierung:** mit Hilfe von O6-Methyl-GuaninDNA-Transferasen
- **Reparatur von UV-bedingten Mutationen:** Enzym UVR-Endonuklease erkennt Pyrimidin-dimere und schneidet sie heraus. DNA-Polymerasen und -Ligasen stellen den status quo wieder her.
- **ADP Ribosylierung:** Untersuchungen an Bakterien und Säugerzellen (Also ich glaube, das weiß keiner...)

7.1.4. Tumormarker

Bei Diagnosestellung für Tumorpatienten möchte man wissen, ob Tumorzellen im Körper vorhanden sind. Tumormarker sind Substanzen oder zelluläre Veränderungen, der qualitative oder quantitative Analyse eine Aussage über das Vorliegen eines Tumors, Verlauf oder Prognose ermöglichen.

- **Zelluläre Tumormarker**
 - Philadelphia Chromosom (chronisch myeloische Leukämie)
 - Hormonrezeptoren (Mamma Karzinom)
- **Humorale Tumormarker (vom Tumor produziert)**
 - Tumor-assoziierte Antigene
 - * carcinoembryonales Antigen
 - * Alpha-1-Fetoprotein
 - * Prostata spezifisches Antigen (PSA)
 - Hormone: Insulin, Adrenalin, Calcitonin
 - Enzyme: Prostata spezifische saure Phosphatase
- **Humorale Tumormarker (vom Tumor induziert)**
 - alkalische Phosphatase
 - LDH (Laktatdehydrogenase)

Oncofetale Antigene, tumorspezifische Antigene

- **α -Fetoprotein** (Serumprotein): hepatozelluläres Carcinom (aber auch bei Leberregeneration)
- **CEA, Carcinoembryonales Antigen**: Oberflächenglycoprotein: Magen, Lungen, Pankreas-, Colon-, Mamma Carcinom (aber auch bei Rauchern, bei Pankreas-, Lungen- oder Darmentzündungen)
CEA-Marker (Carcinoembryonales Antigen) kommen bunt gemischt in versch. Tumoren vor. Es gibt nur wenige ganz spezielle Tumormarker.
- **Malignes Melanom**: Melanin, DOPA, Dopachinon
- **Carcinoid¹-Syndrom** (enterochromaffine Zellen, „APUD“ System): in Bronchien, Darm, Pankreas, *Serotonin* (Hydroxytryptamin) ist erhöht im Plasma; 5-HT (Hydroxy-Indolessigsäure) findet sich im Urin.
- **Medulläres Schilddrüsenkarzinom**: CT (Calcitonin) ist erhöht

7.2. Spezielle Pathophysiologie

7.2.1. Mutationen, Amplifikationen, Translokationen

p53-Mutationen

- In Malignomen am häufigsten (ca. 50%) mutierte Gen
- Liegt auf Chromosom 17p
- Funktion als „Wächter des Genoms“
 - Aktiviert durch DNA Schäden

¹benigne Tumoren

- Reagiert als Inhibitor des Zellwachstums durch
 - * Induktion eine Zellzyklusarrests (Reparatur)
 - * Physiologischen Zelltod (Apoptose)
- Funktionen werden über Regulation der Transkription zahlreicher Gene (Bax, Fas,...) mediiert.

Es kommt meist zu „Missense-Mutationen“, die im p53 zum Ersatz einer einzigen AS führen.

pRb, Retinoblastom-Protein

- Zentrale Rolle in der Entscheidung, ob eine Zelle in G1-Phase des Zellzyklus übergeht
- Kann durch viele Mechanismen zerstört werden

Retinoblastom. Seltener, im Säuglings- oder Kleinkindalter auftretender maligner Tumor aus embryonalen Netzhautelementen (z.B. rosettenförmig); dominant erblich bzw. durch Neumutation bedingt, der Tumor leuchtet in der Pupille gelblich auf. Entstehung:

- Rb bindet un inaktiviert die Transskriptionsfaktoren E3F und DP1.
- E-CDK² und D-CDK³ fördern Zellteilung
- p21 Protein blockiert über p53 die Zellteilung
- Ein Ausfall von Rb oder p53 führt zur unkontrollierten Teilung

Translokationen

- *Philadelphia-Translokation bei der CML:* Reziproke Translokation t[9,22], bei der chronischen granulozytären Leukämie und akuten myeloischen Leukämie. Es kommt zu einer Verlagerung des abl-Protoonkogens von Chromosom 9 auf Chromosom 22 und des bcr-Gens von Chromosom 22 auf Chromosom 9. Das Hybridgen (bcr-abl) auf Chromosom 22 codiert für ein Fusionsprotein (p210), das zu einem Rezeptorunabhängigen Wachstumssignal führt.
- *Chromosom 8:* 8;14 akute lymphatische Leukämien, Burkitt Lymphom. Bei 8,2, 8,22 u.a. bei malignen Lymphomen oder Leukämien.

Telomer=DNA-Sequenz an den Chromosomenenden: wichtig für die Stabilität des Chromosoms; die Telomerase kann verkürzte Telomere wieder verlängern. Sie ist wichtig bei der Alterung der Zellen, Immortalisation von Zellen in vitro und der Entstehung von Tumorzellen.

7.2.2. Wege der Signaltransduktion und Störungen bei Malignomen

abb. 38.12

Signaltransduktion via Rezeptor-Tyrosinkinasen

abb. 38.13

Rezeptor-Tyrosinkinasen vermitteln zahlreiche Wachstumssignale von extrazellulär nach intrazellulär, indem sie die Bindung eines Liganden an den extrazellulären Teil des Rezeptors über die Tyrosinkinase-Aktivität des intrazellulären Anteils des Rezeptormoleküls nachgeschaltete Proteine phosphorylieren und so eine Signaltransduktionskette initiieren.

Ras. ist eines der zentralen Moleküle für die Signaltransduktion und wird durch Tyrosinkinasen aktiviert.

²Cyclin E + Kinase E-CDK

³Cyclin D + Kinase D-CDK

- Durch Genveränderungen kommt es zur rezeptorunabhängigen Aktivierung von Ras und somit zu einem dauerhaften Wachstumssignal
- Zeigt sich in der Pathogenese der CML: p210 hat hohe Tyrosinkinaseaktivität

7.2.3. Seven Hallmarks of Cancer

abb. 38.14

Immunologisches Escape

Warum versagt die lymphozytäre Abwehr? Zunehmende Entdifferenzierung der Tumorzellen, entweder das Immunsystem eliminiert die Tumorzellen oder die Tumorzellen exprimieren Liganden für den CD95-Rezeptor⁴ auf ihrer Zelloberfläche, die Tumorzellen treiben die Lymphozyten in die Apoptose.

Es kann auch zur Unkontrollierte Zellteilung durch Versagen der lymphozyteren Abwehr kommen: HIV-Infektion, Immunschwäche, Zahl der Tumorzellen nimmt zu es gibt zu wenig Lymphozyten.

- **Problem der Zeit:** rasches Tumorwachstum: Primärantwort kommt zu spät. Langsames Tumorwachstum: Toleranz bildet sich aus.
- **Fehlende Expression von MHC Klasse I-Antigen:** Für Präsentation von Tumorantigenen werden normale MHC Klasse I AG benötigt. Wird dieses Molekül nicht oder verändert exprimiert, entkommen.....
- **Relation zwischen Tumorzellen und Lymphozyten:** 10^{12} Lymphozyten im Organismus. Tumor von 1cm Durchmesser hat zwischen 10^9 und 10^{10} Tumorzellen.
- **Antigene Modulation:** Hohe Mutationsrate, Veränderungen and Membranoberfläche.
- **Bestehen einer allgemeinen oder lokalisierten Immunsuppression**
- **Enhancement durch Antikörper:** AK können Tumorantigene erkennen, aber oft maskieren sich die Tumorzellen mit Antikörpern
- **Tumorprodukte:** Tumorzellen können immunsuppressive Mediatoren produzieren, z.B. Prostaglandine: systemische Immunsuppression

Metastasierung

- Die Zellen lösen sich aus dem Zellverband
- Migration
- Abbau von Gewebsschranken (Proteolytische Enzyme, Unterdrückung von Proteinasehemmern)
- Eindringen in den Blutkreislauf
- Hängenbleiben in Kapillaren
- Verlassen der Blutbahn durch Andocken an spezifische Adhäsionsmoleküle des Endothels.

Der Zustand des Zusammenhaltens im normalen Zellverband muss gestört sein (E-cadherin wird down-reguliert).

Tumorfolgen

Das Volumen der Tumorzellen nimmt zu. Es werden durch Hormonausschüttungen Körperfunktionen beeinträchtigt. Es kommt zur Angiogenese.

⁴CD95 Ligand = Apoptose induzierter Todes-Rezeptor

7.2.4. Entwicklung von Tumorzellen

Malignes Wachstum entsteht, wenn normale Gene fälschlich Exprimiert werden. Die klass. Onkogene führen bei gesteigerte Expression zum Tumorwachstum.

- Autonomes Wachstum, unabhängig von Wachstumsfaktoren
- Reagieren nicht auf Regulatorische Signale
- Invasives Wachstum: Mechanismus, der den Tumorzellen erlaubt Metastasen zu bilden
- meist Monoklonaler Herkunft, wenn die Tumoren größer werden, werden sie heterogen
- Unterschiede im Erscheinungsbild und ihrer Antigenität im Vergleich zu nichttransformierten Zellen des gleichen Gewebes

Die veränderten Zellen können vom Immunsystem erkannt werden und dieses Überwacht den Organismus auf solche Veränderungen. Es gibt zwei Beobachtungen:

- Ein zunehmendes Risiko bei immunsuppremierten Personen
- Wenn man ein Versuchstier mit Tumorzellen immunisiert, kann man in diesen Tieren eine wirksame Immunität gegen diesen Tumor erwirken bzw. einen therapeutischen Effekt erzielen.

7.2.5. Tumorimmunologie

- Immunantwort gegen Tumorzellen
- Escape-Mechanismen der Immunschwächung
- Folgen maligner Erkrankungen auf das Immunsystem
- Konzepte der Immuntherapie von Tumoren

Immundefekte

- Primäre Effekte: MHL, HD, ALL, AML, OvarialCA, Haut, Magen Ca
- Medizinische Immunsuppression: NHL, Kaposi (Tumor der kleinen Gefäße), Haut, anogenital
- AIDS: Kaposi, NHL, T-Zell-Lymphome.

Das Mamma-Ca hat keinen direkten Zusammenhang mit dem Immunsystem.

Viren und Tumor

- Hepatitis B: Leberkrebs
- HPV 16, 18: Zervix-CA
- EBV: lymphatische Erkrankungen, Nasopharyngeal-CA (Süd-Ost-Asien)
- HTLV I: T-Zell-Leukämie

Mechanismen der Immunabwehr

Unspezifische Abwehr Neutrophile Granulozyten, aktivierte Makrophagen - diese bewirken eine Zytolyse, oder setzen zytolytische Mediatoren frei. Weiters noch NK-Zellen.

Spezifisches Immunsystem T-Lymphozyten! Hauptsächlich T-Helfer-Zellen - sie infiltrieren den Tumor. T-Helfer werden über Tumor-AG stimuliert und setzen Zytokine frei. Daraufhin geben Makrophagen zytotoxische Faktoren ab (TNF), NK-Zellen werden stimuliert. Die T-Helfer Zellen regulieren das Immunsystem. Die wichtigsten AG-präsentierenden Zellen sind die Dendritischen Zellen.

Escape-Mechanismen

- **Antigenmodulation** (verlust, maskierung, freisetzung): Nichterkennung, Blockade
- **Tumormasse/Immunkapazität**: ungenügende Immunabwehr
- Konkurrenz für Wachstumsfaktoren
- genetische Tumortoleranz: fehlende tumorspezifische Abwehr
- Abgabe immunsuppressiver Mediatoren: allg. Immunsuppression

Mechanismen tumorbedingter Immundefekte

Zytokine (TGF β , IL-10), Immunkomplexe, Prostaglandine, virale Komponenten und lösliche Adhäsionsmoleküle.

Immunsuppression

- primär bahnender Immundefekt
- sekundäre Immunsuppression durch Tumorprodukte
- Kachexie, Malabsorption
- karzinostatische Therapie
- Virusinfektionen
- Raucher
- Stress
- gesteigerte in vivo Aktivierung z.B: Autoimmunkrankheiten.

Tumorsteigernde Wirkungen Immunsuppression kann ein Risiko für bestimmte Krebsarten auch steigern (zB Sjögren-Syndrom - Versiegen der Sekretion von Speichel-, Tränen- und Talgdrüsen, Hypoazidität des Magens, exokrine Pankreasinsuffizienz, Parotitis, Pankreatitis). Ebenso kann das Immunsystem tumorfördernde Effekte haben! Evidenz: Lymphome und maligne Erkrankungen entwickeln sich auf der Basis von Autoimmun-erkrankungen, zB Hashimoto-Thyreoiditis und Schilddrüsenkrebs. Mechanismen:

- AK, die die Tumorantigene maskieren
- Wachstumsfaktoren
- Tumorwachstumsfördernde AK, usw.

Genetische Faktoren, natürliche und auch adaptive Immunität helfen auf der anderen Seite wieder bei der Tumorzerstörung. Es gibt aber mehr Mechanismen, die Tumoren zum Wachstum verhelfen: Tumorprodukte, Genetik, AG-Masking, AG-Shedding, AG-Modulation, ...

Immuntherapie

- **Zytokintherapie** - gut belegt ist nur IFN γ bei Haarzelleukämie (B-Zell-Leukämie); ev. IL2 bei Nieren-CA und Melanom.
- **AK-Therapie** - Modifikation von monoklonalen AK (mit oder ohne Medikamente), zB anti-CD20 bei B-Zell-Lymphom.
- **Patienteneigene Tumorzellen** können bestrahlt, mit DNP (Dinitrophenyl) oder einem Virus behandelt werden und als Vakzin wieder verabreicht werden. Die Tumorzellen können auch mit Zytokinen transfiziert werden (zB IL). Nach Bestrahlung werden sie dann wieder geimpft \rightarrow massive, lokale T-Zell-Antwort im Tierversuch!

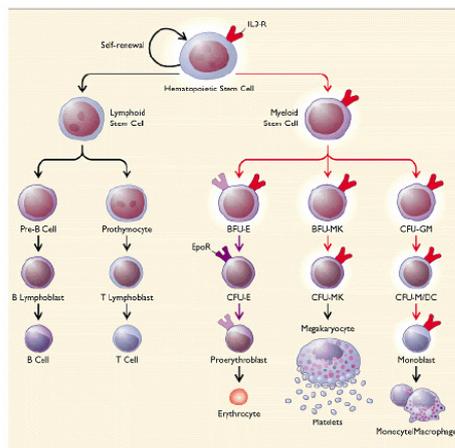
- **Knochenmarktransplantation** - KM-Krisen überwinden, Tumorzellen entfernen. Das Immunsystem muss dann wieder aufgebaut werden!
- **Immunogene Tumorzelllinien** werden transfiziert mit GM-CSF Gen.

8. Pathophysiologie der Erythropoese

Contents

8.1. Erythropoese	53
8.1.1. Stadien	53
8.1.2. Retikulozyt	54
8.1.3. Erythrozyt	54
8.1.4. Einteilung der Störungen	55
8.2. Anämie	55
8.2.1. Anämie durch Bildungsstörungen	55
8.2.2. Anämie durch gesteigerten Abbau	57
8.2.3. Anämie durch Verteilungsstörungen	60
8.2.4. Anämie durch Erythrozytenverlust	60

8.1. Erythropoese



- Geht von der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle aus, die sich selbst reproduzieren kann „Self-renewal“
 - Findet unter Wirkung von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren und Zytokinen statt, u.a.:
- SCF: Stammzellfaktor
 IL-3: Interleukin 3
 EPO: Erythropoetin (Niere)

Unreife Zellen erkennt man daran, dass sie Unterschiede im Zellkern und Zytoplasma aufweisen. Die Entwicklung dauert:

- Proerythroblast bis zum Retikulozyt: 5 Tage
- Retikulozyt bis zum Erythrozyt: 1 – 2 Tage

8.1.1. Stadien

Der Zellkern verdichtet sich zunehmend bis zur Kernpyknose (Kern wird vom Erythrozyten ausgestoßen). Im Zytoplasma zeigt sich die beginnende Hämoglobinisierung beim Polychromatischen Erythroblasten. Es finden sich folgende Entwicklungsstufen:

- Proerythroblast
- Basophiler Erythroblast
- Polychromatischer Erythroblast
- Orthochromatischer Erythroblast

8.1.2. Retikulozyt

Ist ein etwas größer, als der normale Erythrozyt ($8 \mu m$). Normalerweise kommen 3-18 Promill im Blut vor. Gefärbt werden diese mit Supravitalfärbung mit Brillantkresylblau (Reste der Organellen).

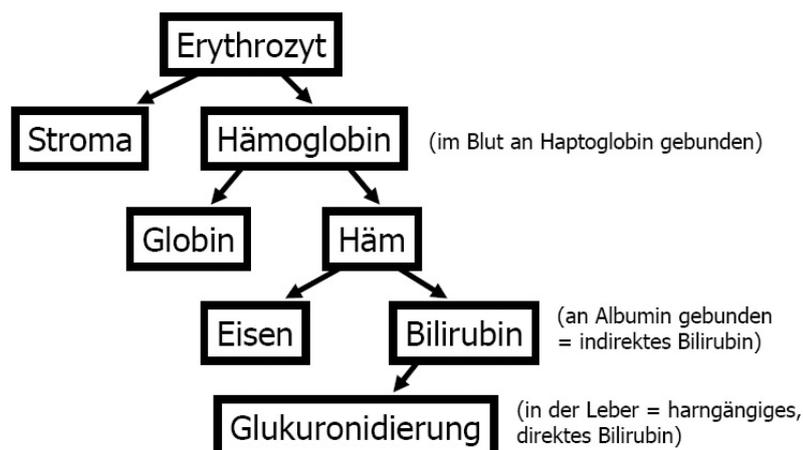
8.1.3. Erythrozyt

Hat einen Durchmesser von $7 \mu m$. Ähneln einer bikonkaven Scheibe mit zentraler Delle. Die Lebensdauer beträgt 120 Tage.

- **Hämoglobin:** m: 13 g/dl - 17 g/dl; f: 12 g/dl - 16 g/dl
- **Erythrozytenzahl:** m: 4,3 - 5,7 Mill/ μl ; f: 3,9 - 5,3 Mill/ μl
- **Hämatokrit:** m: 40-52%; f: 37 - 48 %; Abhängig von Zellzahl, Zellvolumen, Exsikkose/Hyperhydratation
- **MCV** (Mittleres Zell Volumen): 85 - 98 fl
 - normozytär ($7 \mu m$)
 - mikrozytär ($< 6 \mu m$)
 - makrozytär ($> 8 \mu m$)
- **MCH** (Mittlere Korpuskuläres Hämoglobin): 28 - 34 pg
 - Hypochrom: MCH erniedrigt
 - Normochrom: MCH normal
 - Hyperchrom: MCH erhöht

Erythrozytenabbau

(findet im Mononukleären phagozytotischen System (MPS) der Milz statt)



8.1.4. Einteilung der Störungen

Wir können zu viel (polyzytämie) oder zu wenig (Anämien) haben.

Polyzythämie vera

- Myeloproliferative Erkrankung
- Steigerung der Erythropoese, Granulopoese und Thrombopoese
- Thrombembolische Komplikationen durch gesteigerte Viskosität.

Polyglobulie

Erythropoese durch vermehrte Erythropoetinausschüttung gesteigert bei:

- Sauerstoffmangel (chronische Lungenerkrankung, Höhenadaptation)
- Nierenerkrankungen (Nierenarterienstenose)
- Paraneoplastische Syndrome (Nieren- und Ovarialkarzinome)

8.2. Anämie

- Verminderung der Hämoglobinkonzentration: f < 12 g/dl und m < 13 g/dl.
- Verminderung der Erythrozytenzahl: f < 3.9 Mill./ μ l und m < 4.3 Mill./ μ l
- Verminderung des Hämatokrits: f Hkt < 37% und m Hkt < 40%

Einteilung der Anämien:

- Anämie durch Bildungsstörung
- Anämie durch gesteigerten Abbau
- Anämie durch Verteilungsstörung
- Anämie durch Erythrozytenverlust

8.2.1. Anämie durch Bildungsstörungen

Bildungsstörungen: Stammzellerkrankung mit Hypo- oder Aplasie des Knochenmarks und Panzytopenie. blutbildendes Mark durch Fettzellen ersetzt.

Aplastische Anämie

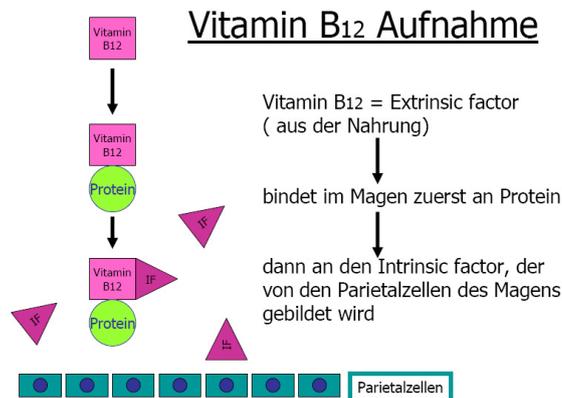
- Angeborene aplastische Anämie: *Fanconi-Anämie* (DNA- Brüchigkeit).
- Oder erworben: Idiopathisch (70% der Fälle), Ionisierende Strahlung, Toxine (Benzol), Medikamente (Zytostatika, Chloramphenicol), Virusinfekte (Parovirus).

Renale Anämie

- Ursache: EPO Mangel, der sich im Verlauf einer chron. NINS entwickelt
- Normochrome, normozytäre Anämie mit Retikulozytenverminderung
- Therapie: Bei Hb < 10 g/dl, Gabe von r-huEPO

Mangel an Vitamin B12 und Folsäure

- Vitamin B12 und Folsäure spielen bei der Bildung von Desoxythymidin-Monophosphat (DNA-Synthese) als Coenzyme eine wichtige Rolle
- Mangel: Kernreifungsstörungen vor allem der Erythropoetischen Vorstufen und der Myelopoese



Ursachen

- Mangel an Vitamin B12: Zustand nach Magneresektion oder Perniziöse Anämie: Autoimmunerkrankung mit Ak gegen Parietalzellen und intrinsic factor.
- Malabsorptionssyndrom
- Fischbandwurm (Vitamin B12 Räuber)
- selten durch streng vegetarische Kost.

Diagnose: Megaloblastäre Anämie MCV = 98 - 150 fl. Es kommt zur Hypersegmentierung der Neutrophilen Granulozyten

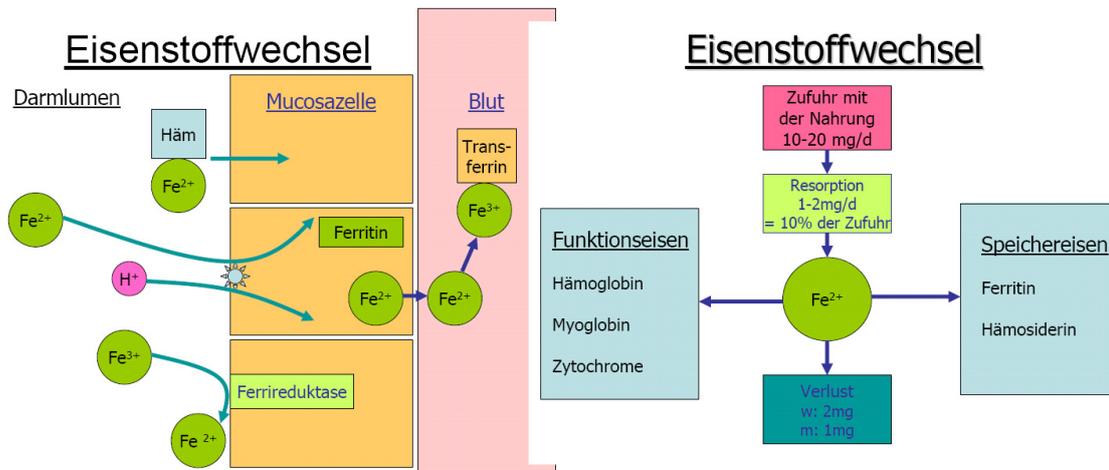
Megaloblastäre Anämie Ist eine Kernreifungsstörung. Es kommt Ausbildung von Riesenformen, durch unterschiedlich schnelle Reifung von Kern und Zytoplasma. Megaloblasten gehen vorzeitig im Knochenmark zugrunde (ineffektive Erythropoese). Vorzeitiger Abbau der Erythrozyten in der Milz. Klinische Trias des Vitamin B12-Mangels:

- Hämatologische Störung: Megaloblastäre Anämie
- Gastrointestinale Störung: Ak-Bildung gegen Parietalzellen
- Neurologische Störungen: Durch Coenzym-Mangel (Bildung von unphysiologischen Fettsäuren und deren Einlagerung in Markscheiden?)

Therapie: Parenterale Gabe von Vitamin B12.

Zum Folsäuremangel kommt es:

- Mangelernährung (langes Kochen zerstört Folat)
- Malabsorption
- Erhöhter Bedarf in der Schwangerschaft (Folsäuremangel führt zu Neuralrohrdefekte)
- Methotreat (hemmt die Bildung von Tetrahydrofolsäure)
- Megalozytäre Anämie
- Keine neurologischen Störungen bei ausschließlichem Folsäuremangel



Eisenmangelanämie

Ursachen der Eisenmangelanämie

- Verlust von Eisen durch Blutungen: übermäßig starke Menstruationsblutung, Magen-Darm-Blutung
- Eisenzufuhr verringert: Mangelernährung, streng vegetarische Ernährung (Häm-Fe²⁺ ist besser resorbierbar)
- Eisenaufnahme vermindert: Achlorhydrie (H⁺ ist wichtig zur Aufnahme von Fe²⁺) Malabsorption bei Dünndarmerkrankungen
- Erhöhter Eisenbedarf: Schwangerschaft, Stillen, Wachstum

Es handelt sich um eine mikrozytäre und hypochrome Anämie. MCV < 80 fl und MCH < 28 pg. Diese Zellen (große weiße Delle) nennt man *Anulozyten*. Es kommt zur Poikilozytose (verschiedene abartige Form). Das Hämoglobin, das Serumeisen und das Serumferritin (wichtig für den Eisenvorrat, wenn erniedrigt Eisenmangel im Körper) sind erniedrigt. Transferrin ist kompensatorisch erhöht.

Therapie: Orale Eisengabe.

8.2.2. Anämie durch gesteigerten Abbau

Sie werden hämolytische Anämien genannt:

- (A) Korpuskuläre hämolytische Anämien
- (B) Extrakorpuskuläre hämolytische Anämien

(A) Korpuskuläre hämolytische Anämien

- **Angeborene Membrandefekte: Hereditäre Sphärozytose**
 - Membrandefekt: Spektrin oder Ankyrin
 - Störung der Interaktion des Membranskeletts mit der Membran und den Membranproteinen, wodurch die Zelloberfläche abnimmt: Es kommt zur Kugelform der Erythrozyten.
 - Es kommt zum vorzeitigen Abbau in der Milz durch verminderte osmotische Resistenz.
 - Sphärozytose: Kugelform, Fehlen der zentralen Delle, Mikrozytose: 6 µm

• **Angeborene Membrandefekte: Elliptozytose**

- ellipitische Form
- wird Autosomal dominant vererbt
- Das Zytoskelettprotein 4.1 fehlt ganz oder teilweise
- Ev. hämolytische Krisen bei Infekten.

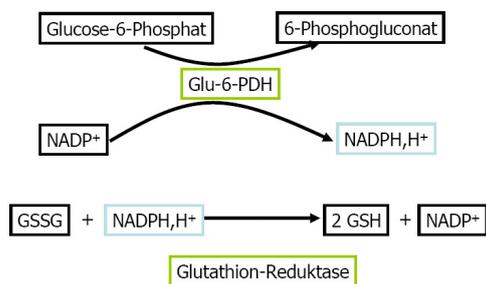
• **Erworbene Membrandefekte: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie**

- Erworbene klonale Erkrankung der myeloischen Stammzelle,
- Störung des Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol-Ankers in der Zellmembran
- Dadurch defekte Bindung komplementinhibitorischer Proteine (Decay Accelerating Factor, DAF)
- Verstärkte komplementvermittelte Hämolyse.

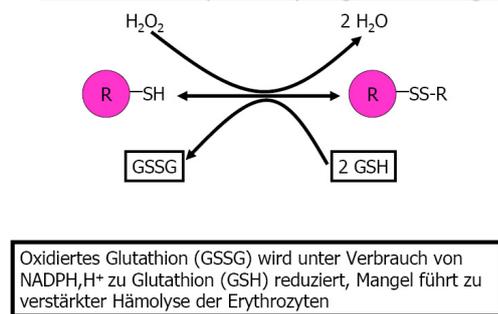
• **Angeborene Enzymdefekte: Glucose-6-Phosphat Dehydrogenasemangel**

- X-chromosomal rezessiv, Männer und homozygote Frauen betroffen
- Anlageträger sind resistenter gegenüber Malariaplasmodien als die übrige Bevölkerung
- Nachweis über Bestimmung der Enzymaktivität
- Glucose-6-PHD ist ein Enzym des Pentosephosphatzyklus → dieser dient zur Gewinnung von NADPH,H⁺

Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel



Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel



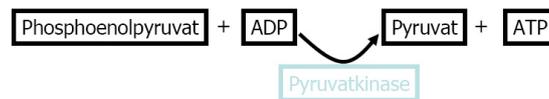
Hämolytische Krisen durch oxidativen Stress: Favabohnen, Arzneimittel (z.B. Primaquin, Azetylsalizylsäure) da durch sie Peroxide (H₂O₂) entstehen. *Heinz Innenkörperchen*: Denaturierungsprodukte des Hämoglobins, Im hämolysefreien Intervall keine Heinz Innenkörperchen.

• **Angeborene Enzymdefekte: Pyruvatkinasemangel** Autosomal rezessiv; Hämolytische Anämie nur bei Homozygoten. Diagnose: Nachweis einer verminderten Enzymaktivität der PK in den Erythrozyten.

• **Hämoglobinopathien: Sichelzellanämie**

- Autosomal rezessiv, Punktmutation im β-Globinlokus.
- Beim Hb-S ist auf Position 6 der β-Kette des Globins Glutaminsäure durch Valin ersetzt. Heterozygote Anlageträger meist asymptomatisch
- 20-40% der Bevölkerung im tropischen Afrika sind Träger dieses Gens. Gegenüber Malariaplasmodien resistenter als die übrige Bevölkerung (wie bei G-6-PD-Mangel).
- Im deoxygenierten Zustand präzipitiert das Hb-S Meidung von O₂-Mangel (Höhen ab 2000m, Exsikkose, Narkose). Die Erythrozyten nehmen Sichelzellform an, verlieren ihre Verformbarkeit und verstopfen die Mikrozirkulation. Es kommt zu Mikroinfarkte.

Pyruvatkinasemangel



- Für reife Erythrozyten ist die anaerobe Glykolyse die einzige Möglichkeit zur ATP-Gewinnung, da sie keine Mitochondrien mehr besitzen
- Mittels des ATP wird der Na⁺/K⁺-Gradient an der Membran aufrecht erhalten
- ATP-Mangel → Hämolyse

• Hämoglobinopathien: Thalassämien

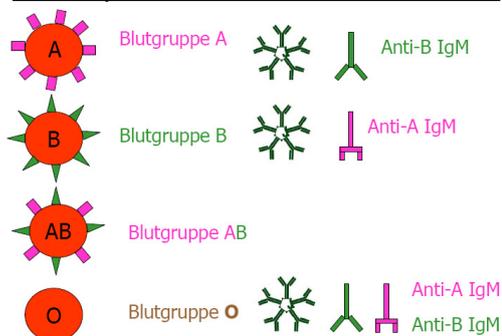
- Kommen in einer Zone vom Mittelmeer über den vorderen Orient und Indien nach Südostasien vor.
- Genetisch fixierte Fehlregulation der Synthese der β -Kette des Globins (β -Thalassämie) oder Deletion des α -Globin-Gens (α -Thalassämie).
- Ineffektive Erythropoese mit intra- und extramedullärer Hämolyse.
- Hypochrome, mikrozytäre Anämie: Targetzellen, basophile Tüpfelung der Erythrozyten.
Die α -Thalassämie: Südostasien, Vorkommen von HbH ($\beta\beta/\beta\beta$) oder Hb Bart's ($\gamma\gamma/\gamma\gamma$)
Schweregrad hängt davon ab, wieviele der 4 α -Globin Gene ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$) fehlen

Therapie der Thalassämie: Gabe von Erythrozytenkonzentraten, wenn Hb < 10 g/dl: Eisenüberladung (Deferoxamin) oder Knochenmarkstransplantation

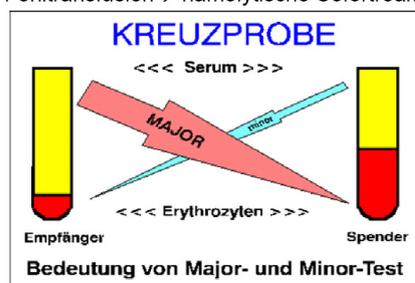
(B) Extrakorpuläre Anämien

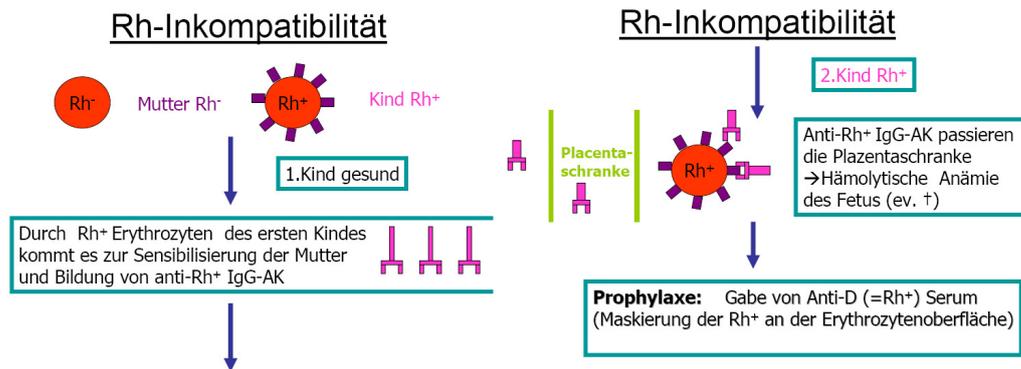
- **Kälteautoantikörper** Kälte-AK sind IgM-AK. Bei Absinken der intravasalen Temperatur < 30°C kann es zur Agglutination der Erythrozyten kommen. Bei Kälteexposition kommt es zur Akrozyanose und Komplementvermittelter: Hämolyse.
- **Wärmeautoantikörper** Wärmeautoantikörper vom Typ IgG binden bei Körpertemperatur an die Erythrozyten, ohne eine Hämolyse auszulösen. Die Ak-beladenen Erythrozyten werden durch Phagozytose in Milz und (Leber) zerstört
- **Hämolytische Transfusionsreaktion / Rh-Inkompatibilität**

Hämolytische Transfusionsreaktion Hämolytische Transfusionsreaktion



- Fehltransfusion → hämolytische Sofortreaktion





8.2.3. Anämie durch Verteilungsstörungen

Stauung im Portalkreislauf: Hyperspleniesyndrom. Es kommt zum „Pooling“ der Blutzellen in einer vergrößerten Milz.

8.2.4. Anämie durch Erythrozytenverlust

Chronische Blutung

- Mit chronischem Blutverlust geht auch Eisen verloren → Hypochrome mikrozytäre Anämie.
- Bei hypochromer mikrozytärer Anämie immer an mögliche chronische Blutung denken.

Akute Blutung

- Verminderung des Blutvolumens → Hypovolämischer Schock mit klinischen Schockzeichen.
- Plasma und zelluläre Bestandteile gehen im gleichen Ausmaß verloren → Hb und Hkt ändern sich erst nach Stunden, wenn es zu einem Volumenausgleich zwischen interstitieller Flüssigkeit und Blut kommt.
- Therapie primär Volumensubstitution. Massiver Blutverlust erfordert Transfusion von Erythrozytenkonzentrat

9. Pathophysiologie der Blutgerinnung

Contents

9.1. Hämostase	61
9.1.1. Primäre Blutstillung	61
9.1.2. Sekundäre Blutstillung – Plasmatische Blutgerinnung	62
9.1.3. Gerinnungssystem	62
9.1.4. Aktivierungsmöglichkeiten	63
9.1.5. Gemeinsame Endstrecke	63
9.1.6. Gerinnungstests	63
9.2. Pathophysiologie der Gerinnung	64
9.2.1. Thrombozytär	64
9.2.2. Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom	65
9.2.3. Plasmatisch	65
9.2.4. Thrombophilie	65

9.1. Hämostase

Die Hämostase (Blutgerinnung) wird in 2 Phasen unterteilt:

- **Primäre Blutstillung** (Gefäßkonstriktion, Thrombozytenadhäsion, Thrombozytenaggregation)
Bildung des Plättchenthrombus („weißer Thrombus“) nach 2-5 Minuten
- **Sekundäre Blutstillung** (Plasmatische Gerinnung, Bildung des Fibrinnetzes)
Bildung des „roten Fibrinthrombus“ nach 10-30 Minuten

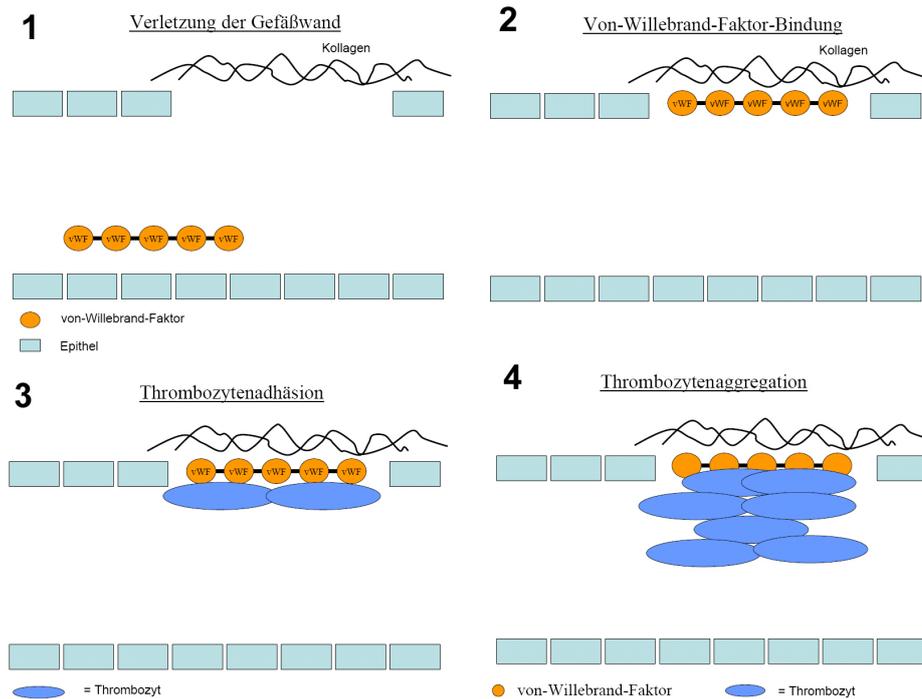
9.1.1. Primäre Blutstillung

Bei einer Gefäßverletzung kommt es zur Kollagenfreilegung. Diese ist von einer von Willebrand-Faktor-Bindung begleitet. Der vWF bewirkt eine Plättchenadhäsion mit anschließender Plättchenaggregation.

Von-Willebrand-Faktor

Der vWF ist ein Glykoprotein das in Endothelzellen und Megakaryozyten gebildet und von Endothelzellen und Thrombozyten freigesetzt wird. Der vWF dient als Carrier-Protein (Trägerprotein) für und den Faktor VIII_C und schützt ihn vor proteolytischem Abbau.

Der vWF kann Thrombozyten über Glykoproteine (GP Ib/IX) an das Kollagen binden. Über Glykoproteine (GP IIb/IIIa) der Thrombozytenoberfläche und Fibrinogen werden die Thrombozyten untereinander verbunden.



Thrombozytenaktivierung

Kollagen und Thrombin aktivieren die Thrombozyten. Es kommt zu einer Formveränderung und der Freisetzung der Inhaltsstoffe:

- **Vasokonstriktion** (Serotonin, Thromboxan A_2)
- **Aggregation** (ADP, Thromboxan A_2 , vWF und Fibrinogen)
- **Plasmatische Gerinnung** (Phospholipide, Ca^{++} und Faktor V)

9.1.2. Sekundäre Blutstillung – Plasmatische Blutgerinnung

- Gerinnungsfaktoren liegen als inaktive Vorstufen (Proenzyme) im Plasma vor.
- Das Proenzym wird durch Spaltung zum aktiven Enzym (z.B. Faktor II zu Faktor IIa).
- Dieses Enzym spaltet wiederum ein Proenzym u.s.w. → Gerinnungskaskade.
- Die meisten plasmatischen Gerinnungsfaktoren werden in der Leber gebildet.
- Leberschaden bedingt Gerinnungsstörung.
- Für die Bildung von den Faktoren (II, VII, IX, X) ist Vitamin K notwendig.

9.1.3. Gerinnungssystem

Es wird von zahlreichen Faktoren gebildet. Dazu gehören:

- F. I (Fibrinogen)
- F. II (Prothrombin)
- F. III (Gewebsthromboplastin)

- F. IV (Kalzium)
- F. VII-XIII
- Präkallikrein

Hemmfaktoren

- Antithrombin II
- α_2 -Makroglobulin
- α_1 -Antitrypsin
- Protein C^K
- Protein S^K

9.1.4. Aktivierungsmöglichkeiten

Aus didaktischen Gründen kann man sich auf 2 unterschiedliche experimentelle Aktivierungsmöglichkeiten beziehen.

- *Kontaktsystem* (früher: intrinsisches oder endogenes System): Dieser Anteil der Gerinnungskaskade wird durch Kontakt mit Endothelläsionen bzw. unphysiologischen Oberflächen aktiviert.
- *Gewebefaktorsystem* (früher: extrinsisches oder exogenes System): Alternativ kann die Gerinnungskaskade über das aus zerstörtem Gewebe freigesetzte Gewebsthromboplastin (tissue factor) und Faktor VII ausgelöst werden.

9.1.5. Gemeinsame Endstrecke

Beide Systeme kommen bei Faktor X zusammen und weisen eine gemeinsame Endstrecke auf:

- In Anwesenheit von Faktor V, Ca und Phospholipid (PL) wird Prothrombin zu Thrombin aktiviert.
- Thrombin besitzt mehrere Funktionen bei der Gerinnung. Neben der Hauptfunktion, der Konversion von Fibrinogen zu Fibrin, aktiviert Thrombin auch die Gerinnungsfaktoren V, VIII und XIII und stimuliert die Thrombozytenaggregation und -sekretion.
- Fibrin wandelt sich durch Abspaltung von Fibrinopeptiden in Fibrinmonomere um, welche zu einem unlöslichen Gel polymerisieren.
- Unter dem Einfluss von Faktor XIII findet die Quervernetzung zwischen den Fibrinmonomeren statt, womit sich der Thrombus stabilisiert.

9.1.6. Gerinnungstests

Mit einfachen Tests kann bereits die wahrscheinlichste Ursache für eine ausgeprägtere hämorrhagische Diathese ermittelt werden.

- **Quick-Test:** Blut wird mit Ca-Komplexbildnern ungerinnbar gemacht (Citrat oder EDTA); Ca⁺⁺ und Gewebsthromboplastin werden im Überschuss dazu gegeben. Die resultierende Gerinnungszeit wird mit Verdünnungsreihen normaler Plasmen verglichen.

Gerinnt z.B. das Probandenplasma nach der gleichen Zeit wie ein 1:1 verdünntes Normalplasma, ist der Quick-Wert 50% (normal: 70 – 125%). Erniedrigte Werte bei F. VII oder ab F. X Störung, bzw. Vitamin-K-Antagonisten.

- **partielle Thromboplastinzeit (PTT oder aPTT):** Dem Citratplasma werden neben Ca^{++} auch Kephalin und Kaolin (Ersatz für Kontaktaktivierung) zugesetzt und die anschließende Gerinnungszeit (PTT) gemessen (normal: 25 – 38 s).
Eine Verlängerung weist auf eine Störung der endogenen Aktivierung oder der gemeinsamen Endstrecke.
- **(Plasma-)Thrombinzeit:** Dem Citratplasma wird Thrombin zugegeben und die Gerinnungszeit gemessen (normal: 18 – 22 s).
Hier kann ein Fibrinogenmangel aufgedeckt oder eine Therapie mit Heparin überwacht werden.
- **Blutungszeit:** Die Blutungszeit sagt etwas über die primäre Gerinnung (Thrombozytäre Störungen) aus. Pathologisch > 5 min (Störung der primären Blutstillung).

9.2. Pathophysiologie der Gerinnung

9.2.1. Thrombozytär

Thrombozytopenie

- Thrombozytenzahl < 150.000/ μl
- Thrombozytenzahl < 60.000/ μl führt erst zu verlängerter Blutungszeit > 5 Min.
- Wesentlich erhöhte Blutungsneigung, wenn Thrombozytenzahl < 20.000/ μl .
- Blutungstyp: *Petechiale Blutung* (punktförmige Blutung, Primäre Blutstillung betroffen, Blutungszeit > 5 Min)
- Ursachen
 - verminderte Bildung
 - * Knochenmarkhypoplasie/aplasie: idiopathisch, Chemotherapie, Strahlung
 - * Knochenmarkinfiltration: Leukämien, Metastasen
 - * Vitamin B12 und Folsäuremangel
 - vermehrter Abbau
 - * Immunthrombozytopenien: Medikamenteninduziert, durch Autoimmunerkrankungen oder idiopathisch bilden sich Autoantikörper gegen Thrombozyten
 - * Thrombozytopenien anderer Genese: Verbrauchskoagulopathie = DIC (Disseminierte intravasale Gerinnung)
- **Verbrauchskoagulopathie**
 - Einschwemmung großer Mengen an Gewebsthromboplastin durch schwere Grunderkrankungen wie: Sepsis, Schock, Hämolyse, Polytrauma, Fruchtwasserembolie, metastasierende Tumoren u.s.w.
 - Aktivierung von Thrombin → Gerinnselbildung
 - Thrombozytenaggregation → Thrombozytenverbrauch
 - Reaktive Fibrinolyse → Abbau von Fibrin
 - Erschöpfung der Fibrinolyse → Gerinnsel in Mikrozirkulation
 - Multiorganversagen

Thrombozytopathien

- Glykoprotein Ib/IX-Defekt: *Bernard-Soulier-Syndrom*
- Glykoprotein IIb/IIIa-Defekt: *Thrombasthenie Naegeli-Glanzmann*

9.2.2. Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom

- Angeborener Mangel oder funktioneller Defekt des vWF
- durch Mangel an vWF Thrombozytenadhäsionsfähigkeit gestört
- Es resultiert eine verlängerte Blutungszeit (primäre Blutstillung).

vWF ist das Trägerprotein für F. VIII_C kommt es zur Verminderung seiner Aktivität und zusätzlich zur gestörten primären Blutstillung → gestörte plasmatische Gerinnung. Häufigkeit: ca.1% der Bevölkerung

Je nach Untertyp unterschiedliches Ausmaß der Blutungsneigung. Typisch sind Schleimhautblutungen (Epistaxis).

Therapieansätze: Vasopressinanalogen (setzt kurzzeitig vWF aus Endothel frei) und F.VIII/vWF-Konzentrat (bei schwerer Blutung).

9.2.3. Plasmatisch

Hämophilie A

- x-chromosomal-rezessiv vererbt
- Fehlen oder Aktivitätsverminderung von F. VIII_C
- Die primäre Blutstillung ist normal, typisch ist die Nachblutung (verlängerte sekundäre Blutstillung)
- Schwere Hämophilie: F. VIII_C < 1%. Es kommt zu spontanen Blutungen (Kniegelenk, Muskel)
- PTT (partielle Thromboplastinzeit) = verlängert

Hämophilie B

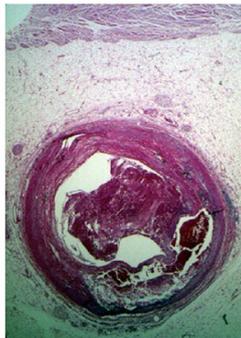
- x-chromosomal rezessiv
- Fehlen oder abnorme Bildung von F. IX
- Klinisches Bild vergleichbar mit Hämophilie A: PTT = verlängert
- Differenzierung von Hämophilie A und B: Bestimmung der F. VIII und IX.

9.2.4. Thrombophilie

Faktor V Leiden-Mutation

- Inhibitoren der Gerinnung.
 - Protein C: Protein C wird durch Thrombin aktiviert zerstört die Faktoren Va und VIIIa
 - Protein S: Wirkung von Protein C wird durch Protein S verstärkt
- Faktor V Leiden-Mutante lässt sich von Protein C nicht mehr spalten = APC-Resistenz
- Jeder 20. Europäer betroffen
- Heterozygot: Thromboseneigung = 5-10 fach erhöht
- Homozygot: Thromboseneigung = 80 fach erhöht

Erhöhtes Thromboserisiko



- Venöse Stase
Postoperativ,
Langstreckenflüge
- Orale Kontrazeptiva
Erhöht bestimmte Gerinnungs-
faktoren um 10-20%
- Rauchen
Erhöht den Fibrinogenspiegel
- Faktor V Leiden Mutation
APC- Resistenz

10. Pathophysiologie der Atmung

Contents

10.1. Äußere Atmung	67
10.1.1. Ventilation	68
10.1.2. Diffusion	71
10.1.3. Perfusion	71
10.1.4. Atemregulation	72
10.2. Allgemeine Pathophysiologie der Atmung	72
10.2.1. Hypoxie	72
10.2.2. Hyperoxie	73
10.2.3. Störungen der Ventilation	75
10.2.4. Störungen der Diffusion	76
10.2.5. Störungen der Lungenperfusion	76
10.3. Spezielle Pathophysiologie der Atmung	77
10.3.1. Kyphoskoliose	77
10.3.2. Pleuraraum, Mediastinum, Zwerchfell	78
10.3.3. Atemwegsobstruktion	78

Die Atmung dient der Aufnahme von Sauerstoff, zur Oxidation von Nahrungsmitteln. Andererseits die Abgabe von CO₂ - wichtig für den Säure-Basen-Haushalt. Der *Respiratorische Quotient* = O₂ Abgabe / O₂ Aufnahme = 0,8.

Man kann zwischen innerer und äußerer Atmung unterscheiden. Was das ist siehe Modul 6.

10.1. Äußere Atmung

Sie umfasst die Oberen Luftwege: Mund-, Nasenhöhle, Larynx. Trachea und die unteren Luftwege: Bronchien und Bronchiolen (Leitungszone), die Übergangszone: Ductus alveolares und die Alveolen (Gasaustauschzone).

Nicht respiratorische Funktionen der Lunge:

- Atemmechanik Herz-Kreislauf
- Säure-Basenhaushalt
- Wärmeabgabe
- Wasserabgabe
- Exkretion von im Blut gelösten Gasen
- Eintrittspforte für Gase und Partikel - Gase gehen zB direkt ins Gehirn und nicht über den Portalkreislauf (keine Entgiftung). Außerdem: Riesensfläche!
- Mukosa-assoziiertes Immunsystem

10.1.1. Ventilation

Veränderungen des Lungenvolumens; extra- und intrapulmonaler Druckunterschied werden verändert!
Druckverhältnis: Druck in den Alveolen entspricht bei Atemstillstand und geöffneter Glottis 760 mmHg (Atmosphärendruck). Der Interpleuraldruck ist im Vergleich zur Atmosphäre immer negativ (messbar mit Ösophagussonde)

Die entscheidende Druckdifferenz ist der transpulmonale Druck (Unterschied zwischen Alveolar- und Pleuraldruck).

Inspiration: Lumenvolumen erweitert - erhöhter negativer Druck in den Alveolen, die Lunge wird belüftet

Expiration: Atemmuskulatur der Lunge erschlafft - Elastizitätskompression, die Luft wird ausgedrückt
Die Ventilation ist definiert durch

- Atemtätigkeit (Verschiebung von Atemluft pro Zeiteinheit - Atemminuten-volumen); normal sind 6 - 8 l/min
- Funktionszustand der Lunge: respiratorischer Totraum.
 - *totale Lungkapazität* (Vitalkapazität, Residualvolumen)
 - *dynamische Lumina* (Verschiebung von statischen Volumina pro Zeiteinheit)

Respiratorischer Totraum

anatomisch (physiologisch) - obere Luftwege und Leitungszone (Inspirationsluft), funktionell - anatomischer Totraum und Alveolen ohne Gasaustausch (Verschluss oder Diffusionsstörung: Lungenödem, Lungenektasien, Lungenemphyseme, fehlende Perfusion)

Der respiratorische Totraum macht etwa 1/3 des AZV aus. Der alveoläre Anteil kann durch erhöhte Atemtiefe gesteigert werden. Wenn der Totraum sehr groß ist - gleich oder mehr als das AZV - dann findet kein alveolärer Gasaustausch statt (extreme Hyperventilation zum Ausgleich). Das AZV kann aber auch unter das Totraumvolumen sinken.

Totalkapazität - 5,5 l

- Vitalkapazität - AZV (0,5 l) plus inspiratorische und expiratorische Reserve
- Residualvolumen - 25 - 30% der Totalkapazität; steigt im Alter, bei Adipositas, im Liegen und bei Gravidität
- funktionelle Residualkapazität - Expiratorische Reserve und Residualvolumen

Spirometrie

Mittels Spirometrie können AZV, VK, IR und ER gemessen werden, nicht aber das Residualvolumen. Die Resträume können mit

- Heliumverdünnungsmethode (geschlossenes System), oder Ganzkörper Plethysmographie (luftdichte Kammer)

gemessen werden. Bei der GK Plethysmographie werden jeweils der Druck in der Kammer und im Körper bestimmt. Grundlage ist das Hagen-Poiseuill'sche Gesetz - Das Produkt aus Druck und Volumen ist gleich dem Produkt aus verändertem Druck und verändertem Volumen.

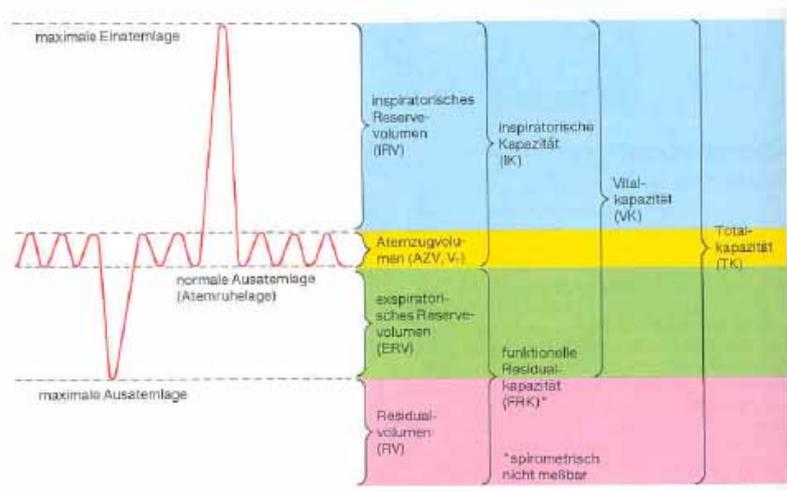


Abbildung 10.1.: Statische Lungenvolumina

Dynamische Lungenvolumina

- forciertes Expirationsvolumen (Sekundenvolumen) - Tiffeneau-Test; normal: 75 - 80% der Vitalkapazität/Sekunde Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen: gesenktes inspiratorisches Volumen, Expiration dauert länger
- Atemgrenzwert - AMV bei 30 Sekunden maximaler Atmung; normal: 150 l/min

Atemmechanik

- Transpulmonaler Druck (PA - PPl) ist die treibende Kraft
- Widerstand gegen Aufbau des transpulmonalen Drucks
 - elastischer Widerstand von Lunge und Thoraxwand (Gewebselastizität und Oberflächenspannung der Alveolen)
 - Strömungswiderstand in den Luftwegen
 - Trägheitswiderstand der Luftsäule - vernachlässigbar, nur bei künstlicher Beatmung wichtig!

Compliance (Dehnbarkeit) - 1/Elastance

Bestimmung in GK-Plethysmographie, $CL_{\text{Lunge}} = \Delta V / \Delta P = 270 \text{ ml/mmHg}$ (statische Compliance), Dynamische Compliance ist nicht linear (Vordehnung!)

Atemschleife: Die Neigung gibt die Arbeit an, die notwendig ist um den elastischen Widerstand zu überwinden. Die Breite zeigt die Strömungswiderstände an: bei obstruktiven Störungen bleibt die Neigung gleich, aber die Schleife wird breiter, bei restriktiven Störungen wird die Neigung flacher, aber die Breite bleibt gleich. **Surfactant - Oberflächenspannung:** Verminderte Elastance durch gesenkte Oberflächenspannung. Betrifft vor allem kleine Alveolen (Druck zum Offenhalten ist negativ proportional zum Radius - kleine Alveolen haben das Bestreben zu kollabieren). Surfactant besteht aus Phospholipiden und Proteinen - er setzt die Oberflächenspannung herab. Bei Neugeborenen ermöglicht der Surfactant erst die Lungenatmung (Lungenreife).

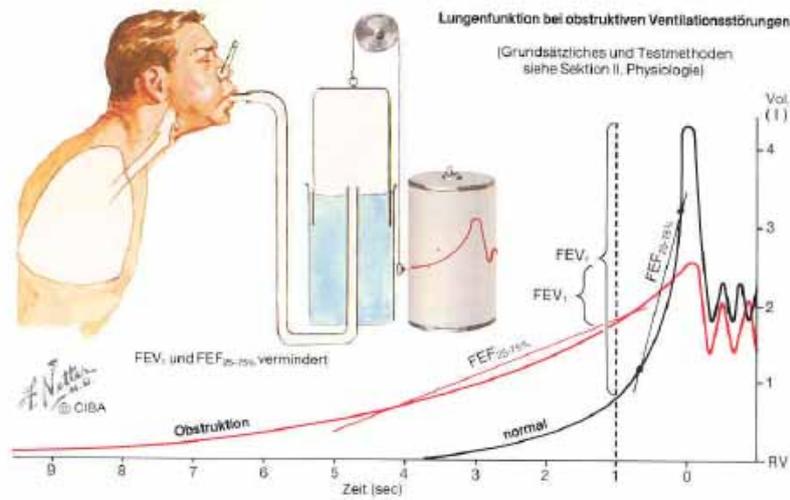


Abbildung 10.2.: Dynamische Lungenwiderstände

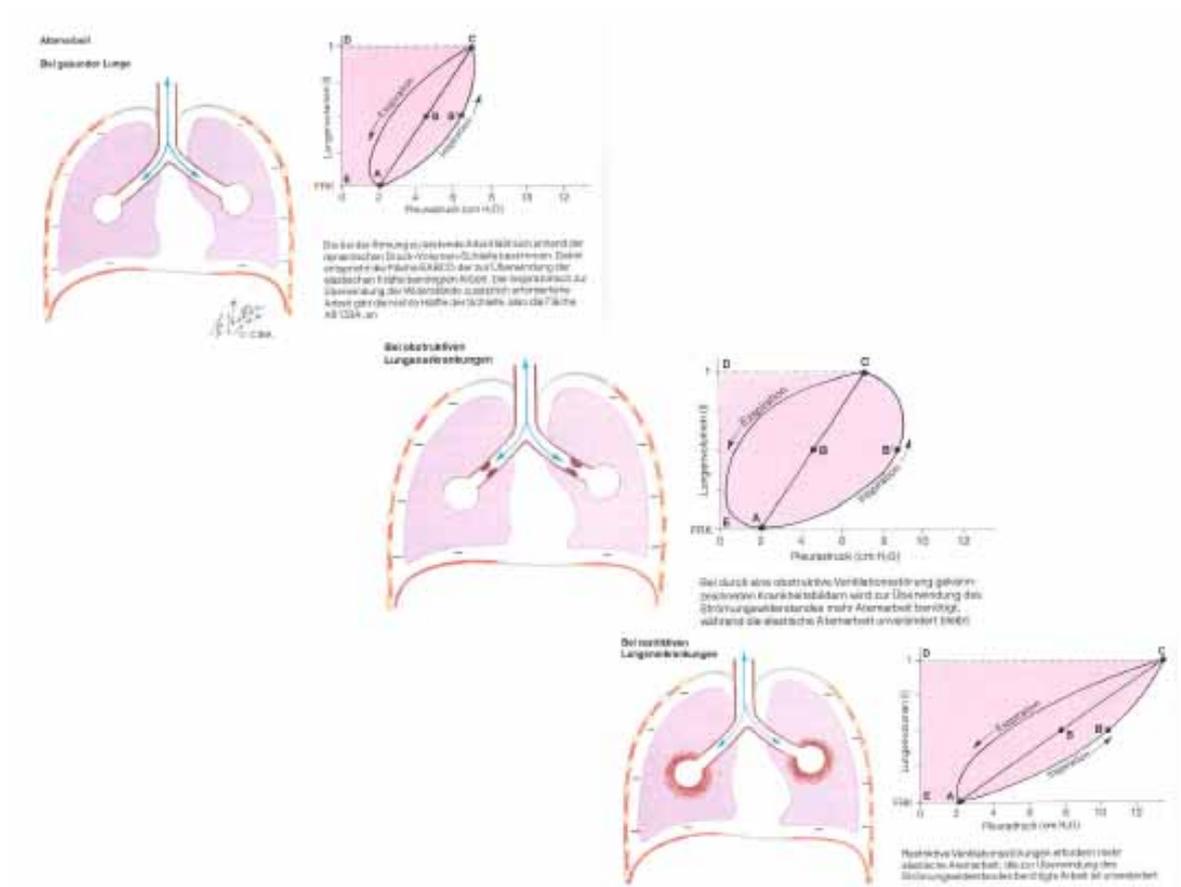


Abbildung 10.3.: Atemschleifen

Atemwegswiderstand - Strömungswiderstand

Normal sind 90% in den großen Luftwegen (bis große Bronchien) und nur 10% Widerstand in den kleinen Luftwegen (weil der gesamte Querschnitt riesig ist!). Eine Änderung ist aber schnell möglich. In den kleinen Luftwegen herrscht eine laminare Strömung vor (Hagen-Poiseuill'sches Gesetz gilt). Wird der Radius aber aufgrund einer Erkrankung oder Konstriktion verkleinert, so steigt der Widerstand auf ein 16faches an!

10.1.2. Diffusion

- Austausch von Blut/Atemgasen
- primär abhängig vom Druckunterschied
- Diffusionskapazität $V/(p_{alv} - p_{kap})$
- transportierte Gasmenge

$$M = \frac{KF(p_{Alv} - p_{Kap})}{d}$$

K ... membranabhängige Diffusionskonstante

F ... Diffusionsfläche

d ... Diffusionsstrecke

Für bestimmtes Gas:

$$D = \frac{KF\alpha}{dMW}$$

α ... Löslichkeitskoeffizient

MW ... Molekulargewicht des Gases

Die Diffusion ist beim Menschen ein sehr schneller Vorgang: Die Fläche ist 100 m^2 und die Diffusionsstrecke ist nur $1 \mu\text{m}$! Innerhalb einer Viertel Sekunde ist das venöse Mischblut mit Sauerstoff gesättigt und CO₂ abgegeben! Verschiedene Faktoren können den Gasaustausch beeinflussen:

- kleinere Fläche (Resektion, TBC, andere Lungenerkrankungen)
- längere Diffusionsstrecke (Lungenödem, Entzündung, Gefäßdilatation)
- geringere Diffusionskonstante (zB Alveolen mit hyalinen Membranen)
- höheres HZV - erhöhter Durchsatz, Kontaktzeit des Blutes mit den Alveolen auf kritischem Wert (problematisch, wenn das zugleich mit einer anderen Störung auftritt)

Messung der Diffusionskapazität mittels Einatemzugmethode mit CO: CO-Aufnahme = $[\text{CO}]_{\text{insp}} - [\text{CO}]_{\text{exp}}$, Steady state Methode (1,5 min)

Beladung des Hämoglobins mit Sauerstoff wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, zB pH (Alkalose - höhere Affinität des Hämoglobins) oder Temperatur (Fieber - niedrigere Affinität). CO₂ kommt physiologisch im Plasma und in den Erythrozyten vor. Über die Carboanhydrase entsteht H₂CO₃ aus CO₂ und Wasser. Für den Transport im Erythrozyten: $\text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$.

- Hypoventilation → Hyperkapnie und Azidose
- Hyperventilation → Hypokapnie und Alkalose

10.1.3. Perfusion

Die Lunge wird vom Hochdrucksystem (arterielle Blutversorgung) und vom Niederdrucksystem (O₂-CO₂-Austausch) versorgt. Der Organismus (Kreislaufsystem) wird von der Atmung mitbeeinflusst:

- Atemmechanik Expiration - Druck auf Lungenvenen Inspiration - Entlastung und dadurch bessere Durchblutung

- Schwerkraft - beide Systeme betroffen: in den apikalen Bezirken wird der alveoläre Druck höher als der Perfusionsdruck (hauptsächlich Ventilation), basal ist das Verhältnis umgekehrt, dort ist hauptsächlich Perfusion.

Beeinflussung des peripheren Widerstandes in der Lunge: wenn der Sauerstoffgehalt in den Alveolen sinkt, kontrahiert der alveoläre Sphinkter über den alveolar-kapillären Reflex (AKR), was zu einer Erhöhung des Lungenwiderstandes führt. Die Perfusion wird dann in die gut ventilerten Bezirke umgeleitet.

Venöse Beimischung - der pO_2 alv = 100 mmHg, der pO_2 art = 90 mmHg. Die Bronchial-venen ergießen sich in die Vena pulmonalis. Eine zweite Anastomose befindet sich im Bereich des Herzens - Vv. cordis minimae (in linken Ventrikel).

Die Perfusion und die Ventilation (und deren Verhältnis) können mittels **Szintigraphie mit Xe¹³³** dargestellt werden. Wird das Gas-Luft-Gemisch eingeatmet, so kann die Ventilation dargestellt werden, wird Xe133 gelöst und injiziert wird die Perfusion sichtbar.

10.1.4. Atemregulation

Willkürlich, aber auch unwillkürlich über den Cortex und den Hirnstamm: Pons - Taktgeber, Medulla oblongata - inspiratorische und expiratorische Neurone, Formatio reticularis - Wachheit und Atemtiefe. Affarente Impulse kommen von der Lunge, Trachea (hauptsächlich über N. vagus). Innerviert wird die quergestreifte Atemmuskulatur. Hauptregulator ist der pH-Wert: im Bereich des Atemzentrums gibt es dafür extra Rezeptoren. Sinkt der pH-Wert (pCO_2 steigt), so nimmt die Atmung zu. Erst in der 2. Instanz spielt die Sauerstoff-spannung eine Rolle als Reiz für die Atemkontrolle: Impulse kommen über das Glomus caroticum und die Glomera aortica.

Unmittelbar nach Beginn einer Anstrengung steigt die Atmung (ausgehend vom Atemzentrum) - das geschieht trotz noch nicht veränderter Blutgase. Grund könnte die motorische Muskelkontraktion sein.

- Die Atmung steigt bei: Azidose, Fieber, Angst, Hormone, Hypoxie, Schmerz, Blutdruckabfall, Neurotransmitter, Gravidität
- Atmung sinkt bei: Alkalose, zentrale Hypoxie, Schlaf, Hypokapnie, Blutdruckanstieg, Transmitter

10.2. Allgemeine Pathophysiologie der Atmung

Einflüsse atmosphärischer Veränderungen (Hypoxie/Hyperoxie, CO_2 Erhöhung, allg. Druckschwankungen) und Respiratorische Insuffizienzen.

10.2.1. Hypoxie

Normalwerte: pO_2 atm 150 mmHg pO_2 alv 100 mmHg, kritische Grenze: pO_2 alv 30 mmHg. *Luftatmung*: pO_2 alv < 380 mmHg, Sauerstoffatmung: pO_2 alv < 100 mmHg

Die **Zyanose** beginnt bei > 5g/100 ml Desoxy-Hb! Höhengaufstieg (bei untrainierten Personen) hat auch Auswirkungen auf den Kreislauf: 2000 m eventuell euphorische Stimmung, 4000 m Müdigkeit, Benommenheit, 7500 m Bewusstlosigkeit.

Akuter Sauerstoffmangel

Akuter **Sauerstoffmangel** hat demnach auch diese Folgen: *Euphorie, Müdigkeit, Benommenheit, Bewusstlosigkeit, Hyperventilation* (vermittelt über Glomera caroticum und aortica) und *respiratorische Alkalose* (respiratorisch bedingte Hypoxie führt zu Azidose!!!)

Chronischer Sauerstoffmangel

Chronischer Sauerstoffmangel hat eine *Höhenanpassung* zur Folge: *Polyglobulie*, *Hämoglobinaffinität* für O₂ sinkt, HCO₃⁻- Ausscheidung steigt. Es kommt zum Wasserverlust und zur Dehydratation. Eine chronische Hypoxie löst über den AKR eine pulmonale Hypertonie aus.

Diese Veränderungen bleiben nach Normalisierung der Sauerstoffzufuhr für ca. 3 - 4 Wochen erhalten. Sie sind auch bei Kindern mit angeborenen Herzerkrankungen zu finden.

Höhenkrankheit

Die Höhenkrankheit ist eine Kombination aus Sauerstoffmangel und gleichzeitig erhöhtem Sauerstoffbedarf (durch körperliche Arbeit). Die **akute Höhenkrankheit** nicht dramatisch: Übelkeit, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit. Die Symptome verschwinden nach etwa 48 Stunden wieder. Die **chronische Höhenkrankheit** ist wesentlich gefährlicher: Lungenödem (Spasmus der perialveolären Kapillaren), Hirnödem. Die Pathogenese ist großteils unbekannt, trifft eher Jugendliche.

Hypoxidose an der Zelle

Gründe für den Sauerstoffmangel: **Sauerstoffmangel** in der Atmosphäre, Ventilation, Anämie, Zirkulation, histotoxische Faktoren.

Es kommt zum Verlust der Zellatmung, ATP-Mangel und relativ schnell Verlust von Na/K-ATPase, Natrium und Wasserinflux, Laktatanstieg, zelluläre Azidose und Hemmung der Glycolyse.

10.2.2. Hyperoxie

- Überdruckbelastung: Intensivpflege, Therapie der CO-Vergiftung, Taucherkrankheit, Raumfahrt
- Kritische Grenze: pO₂-Verdopplung! pO₂ atm 300 mmHg, pO₂ alv 200 mmHg

Zelluläre Effekte

- Oxidation von Enzym-SH: Hemmung der Glycolyse → ZNS-Symptome,
- Bildung von Sauerstoffradikalen: Lipidoxidation → Membranschäden, DNA-Schäden, Induktion von Heat Shock Proteinen.

Besondere **Auswirkungen in der Lunge**: Ödem, Diffusionsstörung, Husten (durch Membranschäden), Surfactant betroffen - respiratorische Verteilungsstörungen, ZNS - Schwindel, Krämpfe, Bewusstlosigkeit.

Radikale ($\cdot R$)

Freie Radikale sind Atome, Moleküle oder Ionen, die in der äußeren Hülle ein unpaares Elektron oder mehrere unpaare Elektronen tragen, wodurch sie entweder als Elektronenakzeptoren (Oxidanzien) oder -donoren (Reduktanzien) meist sehr reaktiv sind, und rasch mit Molekülen der unmittelbaren Umgebung reagieren.

Die Bildung von Sauerstoffradikalen findet vor allem in den Mitochondrien aber auch im endoplasmatischen Retikulum statt. Sie erfolgt kontrolliert durch enzymatische Prozesse oder unkontrolliert durch Umwelteinflüsse (Tabakrauch, Medikamente, Gifte, UV, Röntgenstrahlen usw.)

Radikale haben eine sehr kurze Lebensdauer (von 10⁻⁹ bis 10 Sekunden)

Sie kommen auch **Physiologisch** vor: Entzündungsmediatoren in MPO¹ positiven Zellen Regulation von Zellproliferation und Apoptose über MAP Kinase-Kaskade.

Pathophysiologie von ROS: Atherosklerose, Karzinogenese, Altern, Progerie, Mb. Alzheimer, Ischämie/Reperfusionssyndrom

¹Myeloperoxidase

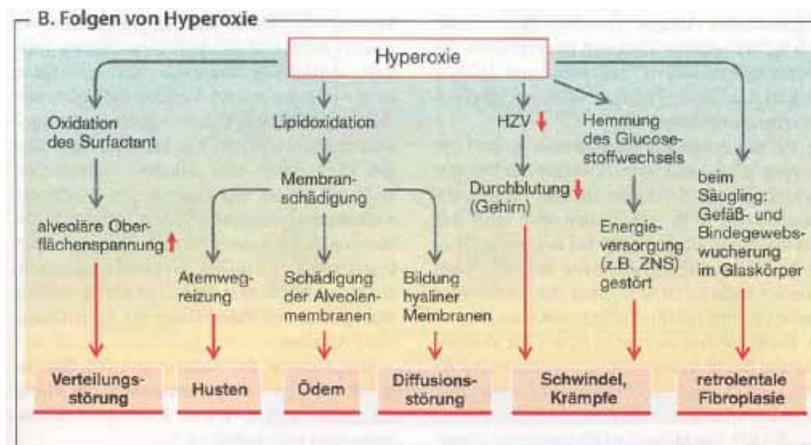
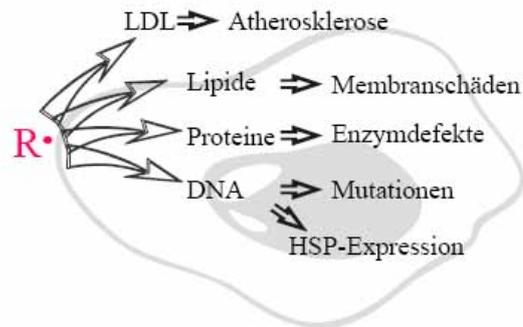


Abbildung 10.4.: Folgen von Hyperoxie

Antioxidative Schutzsysteme

- Enzyme: Superoxiddismutase (SOD), Mn^{++} SOD (Mitochondrium), $Cu^{++}Zn^{++}$ SOD (Zytosol), Katalase
- Freie Thiolgruppen: an Proteinen (z.B. Albumin), an niedermolekularen Peptiden z.B. Glutathion, Cystein, N-acetyl Cystein
- Niedermolekulare Antioxidantien: Vitamine A, C, E, Urat, Bioflavonoide, Selen, Komplexbildner (z.B. EDTA), Indole (Melatonin, N-acetyl serotonin)

Effekte von erhöhtem CO_2

Norm 0.03%, 1 - 1.5% leichte Atemsteigerung, bei längerer Dauer Kompensation durch die Niere: HCO_3

Überdruck von Atemluft

- Keine Obergrenze bekannt (300 m = 31 ATA)
- Überdruckbeatmung: Hyperoxie (Verdünnung von O_2 mit He oder N_2), Atemgerät = respirator
Totraum nehmen zu, Turbulenzen im Atemgerät erhöhen den respirator R

- Rasche Druckänderungen: Lungenzerreißungen + Pneumothorax, Luftembolien, Barotitis, -sinusitis, Dekompressionskrankheit (Mb Caisson)

10.2.3. Störungen der Ventilation

- Ätiologisch primär zentral/pulmonal bedingte Ventilationsstörungen
- Störungen der Atemregulation: Atemrhythmusstörungen
- Missverhältnis von Gaswechsel und Atmung: **Hyperventilation** und **Hypoventilation**

Die Störung der Ventilation können zentral - Störung der Atemregulation, und pulmonal - Missverhältnis von Gaswechsel und Atmung, sein. Die Folge sind periodische Atemtypen. Der Fehler kann irgendwo im Regelkreis auftreten.

Verspätete Reaktion des Atmungszentrums auf Gasveränderungen - Sauerstoffmangel, pharmakologische Ursachen, Störungen im ZNS. Beispiel für entgleiste Atmung: *Cheyne-Stokes-Atmung*: Impulse ans Atemzentrum zu spät, (cardiologisches Problem - verzögerte Kreislaufzeit), neurologische Genese. **Folge**: Hyperventilation, Hypokapnie, Alkalose; leichte Formen gibt es auch im Schlaf, durch den erhöhten parasympathikus Tonus (physiologisch) - dort entsteht aber eine Hypoventilation!

Hyperventilation

Totraum (Hecheln) → gesteigerte Wasserabgabe

Alveolär → pCO₂ art sinkt

Ursachen sind *Gewebshypoxie* (durch Sauerstoffmangel, Ventilation, Zirkulation, Anämie), *metabolische Azidose* (Kussmaul-Atmung) und/oder *zentrale Auswirkungen* (psychologisch, neurologisch) → respiratorische Alkalose, Bindung von freiem Ca⁺⁺, dadurch kommt es zur *Tetanie*.

Hypoventilation

- extrapulmonal - Dämpfung des Atemzentrums, Hypothyreose, Zwerchfell-dämpfung. AZ Dämpfung (Trauma, Koma, pharmakol., Myasthenia gravis) Zwerchfellparese, -hochstand bei Adipositas Hypothyreose
- pulmonal - restriktive und obstruktive Lungenerkrankungen

Respiratorische Azidose mit Vasodilatation, Gehirnödem, pCO₂ alv steigt, Sauerstoff-spannung sinkt, dadurch pulmonale Hypertonie. Ventilation betrifft CO₂ stärker als Sauerstoff, daher nimmt der respiratorische Quotient (RQ) bei Hyperventilation ab:

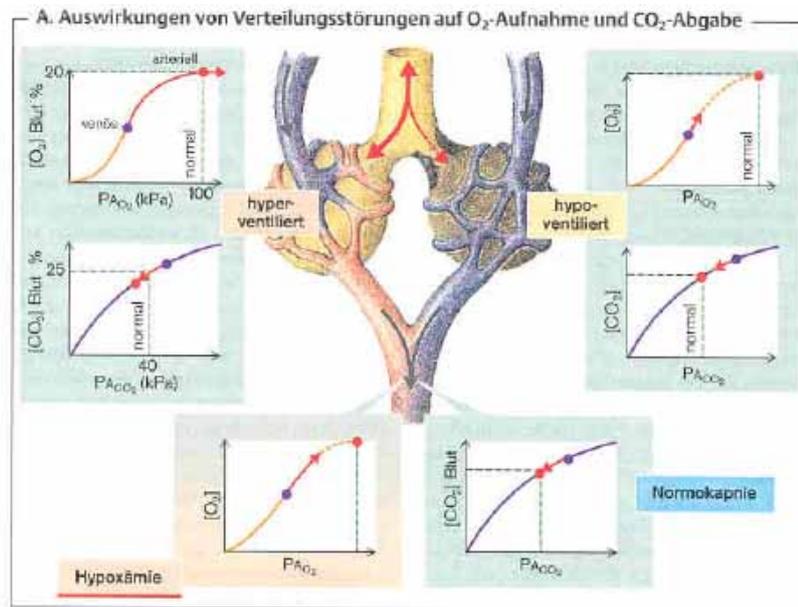
$$RQ = \frac{CO_2 - Abgabe}{O_2 - Aufnahme} \approx 0,82$$

Kann bei massiver Fettsucht interessant sein: Hypoventilation führt zu plötzlichen Einschlafen.

- Globalinsuffizienz = Gesamte Lunge
- Partialinsuffizienz = Verteilungsstörung: Bronchitis, Asthma, Narben, Tb, CA, Zwerchfelllähmung u.a
- Folgen der Partialinsuffizienz: arterielle Hypoxämie bei Normo- oder Hypokapnie, bei Überwiegen der nicht ventilierten Bereiche zunehmend Hyperkapnie

Therapie der respiratorischen Verteilungsstörung

Beseitigung der Ursachen, O₂ Atmung → Aufhebung des AVR, Mäßige körperliche Arbeit → Perfusion
↑



10.2.4. Störungen der Diffusion

- durch geringere Fläche
- längere Diffusionsstrecke
- geringere Permeabilität der Membranen
- abhängig auch vom Herz-Zeit-Volumen

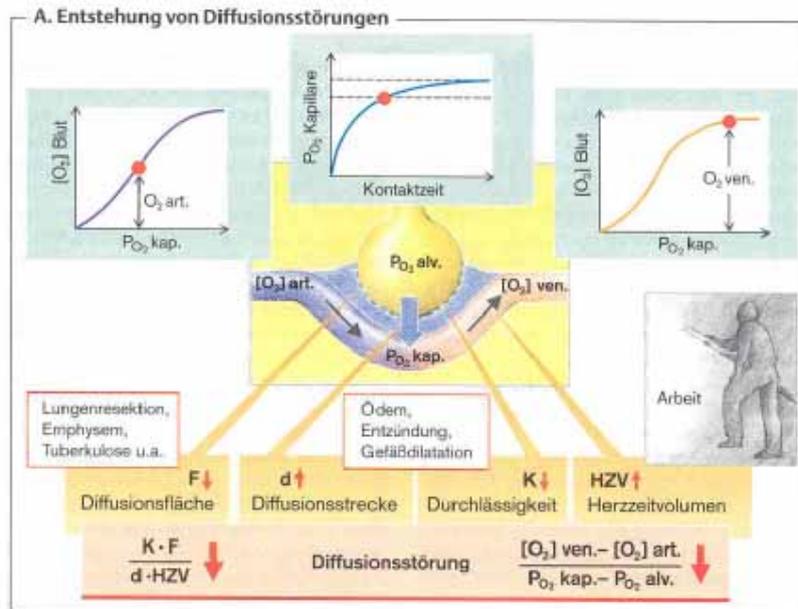
Folgen:

- pathologischer Druckgradient zwischen Alveolen und Arterien - CO₂ diffundiert besser (Lunge nicht betroffen)
- RQ nimmt zu (weil mehr CO₂ abgegeben wird)
- Arbeitshypoxämie
- Anstieg der venösen Zumischung (Zyanose), diese ist aber mit Sauerstoffgabe nicht behandelbar

10.2.5. Störungen der Lungenperfusion

Störungen in Pulmonalis und den Seitenästen:

- **Embolie, Arteritis, Störungen** von außen. Dadurch ist das Ventilations/Perfusions Verhältnis gestört; die Folge ist ein Cor pulmonale (Rechtsherzinsuffizienz) und der pulmonale Druck steigt an
- **Thromboembolie:** massive Vasokonstriktion und Freisetzung von Mediatoren zur Vasokonstriktion, der Blutdruck steigt, es kommt zum Bronchospasmus. Trias: Hypoxämie, Zyanose, Hyperventilation
- Lungeninfarkt: gleichzeitige Linksherzinsuffizienz!



Lungenstauung, Lungenödem

Lungenvenendruck > 25 mmHg, steigt durch Linksherzinsuffizienz an (Infarkt), erhöhte Kapillarpermeabilität (Entzündung!), Kompression der Lumina, verminderten kolloidosmotischen Druck; Folgen: Lungenvolumen sinkt, Compliance sinkt, Orthopnoe (Aufrechte Haltung), Atemwegswiderstand nimmt auf Grund der gestaute Bronchialvenen zu. Es kommt zur art. Hypoxämie auf Grund der Diffusionsstörung und venöse Beimischung. Die Clearance ist gestört (Pneumonie).

ARDS

- Therapie: assistierte Beatmung mit niedrigem pO₂ Glukokortikoide, Antikoagulantien, Diuretika, Antibiotika
- Komplikationen: Li Herzversagen, bakt Infektionen, diss intravaskuläre Koagulation
- Prognose: insgesamt 50-60% Mortalität, Unterschiede nach Ätiologie, Überlebende haben gute Langzeitprognose.

10.3. Spezielle Pathophysiologie der Atmung

- Thoraxdeformitäten: Kyphoskoliose
- Veränderungen im Pleuraraum, Mediastinum, Zwerchfell: Pneumothorax, Pleuraergüsse, Mediastinaltumore, Phrenicusparese
- Atemwegsobstruktion: chronische Bronchitis, CF, Asthma, Emphysem
- Restriktive Lungenkrankheiten: diffuse interstitielle Pneumopathien, Pneumokoniosen

10.3.1. Kyphoskoliose

- Kompressionsatelektasen, Gasaustausch nimmt ab
- Pulmonale Hypertonie, cor pulmonale



Abbildung 10.5.: Kyphoskoliose

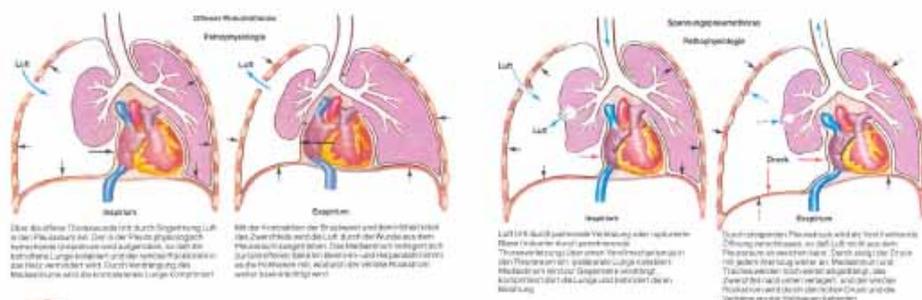


Abbildung 10.6.: Pneumothorax

- Bronchitis, Pneumonie
- Lungenvolumina und Atemreserven nehmen ab

10.3.2. Pleuraraum, Mediastinum, Zwerchfell

- **Pneumothorax:** traumatisch, spontan bei Emphysem; offen, geschlossen, Ventilpneumothorax
- **Pleuraergüsse:** Hämato-, Pyo-, Hydro, Chylothorax
- **Mediastinaltumore und -erkrankungen:** Mediastinitis, Thymome, Lymphome, Zysten u.a.
- **Zwerchfelllähmung:** Phrenicusparese

Wirkungen auf Atmung wie bei Kyphoskoliose.

10.3.3. Atemwegsobstruktion

- *Obere große Atemwege:* **extrathorakal** - Larynx, Trachea; Ursachen: Struma, Glottisödem, Adenoide bei Kindern. **intrathorakal** - Haupt- und Segmentbronchien; Ursachen: Kompression durch Tumore, Thymus, Emphysem
 - Fixierte Erhöhung des AW Widerstandes Behinderung der In- und Expiration
 - Instabilität der Tracheal- bzw. Bronchialwand: extrathorakal: behinderte Inspiration, intrathorakal: behinderte Expiration

- *Untere kleine Luftwege* - Bronchiolen: Bronchospasmus, entzündliches Ödem, Störung der mukoziliären Clearance Zusätzlich kommt es zum Verlust der elastischen Retraktionskraft des Lungparenchyms (Alter, Emphysem). Das führt zum Expiratorischer Bronchiolarkollaps. Extrem bei Emphysemen. Die Patienten schützen sich durch die Atmung mit geschürzten Lippen

Obstruktive Lungenerkrankungen

- Chronische Bronchitis
- Cystische Fibrose
- Asthma bronchiale
- Emphysem

Chronische Bronchitis

- Chronischer Husten und Schleimbildung durch mindestens 2 aufeinander folgende Jahre und mindestens 3 Monate/Jahr
- Häufigste zur Invalidität führende Lungenerkrankung
- Vorwiegend Männer betroffen
- Formen: Chronisch katarrhalisch (Schleimdykrie), Chronisch asthmoid (spastisch), Eitrig (Schleim + Leukozyten)

Ätiologie der chronischen Bronchitis

- | | |
|---|---|
| • Bakt. oder virale Infektion | ← Antibiotika |
| • Allergie | ← Antihistaminika
Immunsuppression
Allergenkarenz |
| • Gestörte clearance | ← Sekretolyse
Spasmolyse |
| • Umweltseinflüsse (Rauchen, atmosphärisch) | |
| • Stauungsbronchitis | ← med. Herzstützung |
| • Genetische Disposition | |

11. Wasser und Elektrolythaushalt

Contents

11.1. Wasserhaushalt	81
11.1.1. Körpertemperaturregulation	82
11.1.2. Verteilung des Körperwassers	82
11.1.3. Trinkmenge	82
11.2. Elektrolyte	82
11.2.1. Natrium und Chlorid	82
11.2.2. Kalium	83
11.2.3. Magnesium	83
11.2.4. Kalzium	83
11.3. Regulation	83
11.3.1. Elektrolythaushalt	83
11.3.2. Hypovolämie	85
11.3.3. Hypervolämie	85
11.3.4. ICR - ECR Shift	86
11.4. Elektrolytstörungen	86
11.4.1. Natrium	86
11.4.2. Chlorid	88
11.4.3. Kalium	88
11.5. Pathophysiologie der Harnwege	91
11.5.1. Tubuläre Funktionen	91
11.5.2. Proximaler Tubulus	91
11.5.3. Henle'sche Schleife	92
11.5.4. Distaler Tubulus	92
11.5.5. Nierendurchblutung	92
11.5.6. Nephrotisches Syndrom	92

11.1. Wasserhaushalt

Beim Neugeborenen 75%, beim Erwachsenen bis zu 55%. Dieser Mechanismus ist bedingt durch die Zunahme von Fettzellen.

Aufgaben von Wasser

- Lösungs- und Transportmittel
- Temperaturkontrolle des Körpers (Schwitzen)

Man muss ständig darauf achten, genug Wasser zuzuführen.

11.1.1. Körpertemperaturregulation

Haut dient als Klimaanlage, KKT auf 37°C konstant zu halten. Über die Haut bildet sich gleichmäßig ein Flüssigkeitsfilm, der verdunstet (Verdunstungskälte). Beim hoher Luftfeuchtigkeit ist die Verdunstung herabgesetzt. Wir haben über die HAUT verteilt 2 Mio Schweißdrüsen. Im Gehirn wird dann das Durstzentrum aktiviert und mehr Wasser aufnehmen. Beim einem 70kg schweren Menschen, kann pro Stunde 1,8 Liter über die Körperoberfläche abgegeben werden.

11.1.2. Verteilung des Körperwassers

Die Körperflüssigkeit wird in verschiedene Kompartimente unterteilt.

- EZR: Interstitial Raum (15%), Intravasal (5%)
- IZR (40%)

11.1.3. Trinkmenge

1,5 - 2 Liter müssen täglich getrunken werden (in Ruhe). Bei Steinleidenden soll die Menge auf 3 Liter erhöht werden. Das Durstsystem ist sehr stark verzögert und kommt oft einige Stunden zu spät (delay-Problematik). Es gibt untypische Symptome: Kopfschmerz, Müdigkeit, Kreislaufprobleme. Wenn das Durstgefühl sich eingestellt haben wir bereits 0,5% verloren.

Bei alten Menschen verschwindet das Durstgefühl. CAVE: Pflege.

11.2. Elektrolyte

Wichtig für die Vorbereitung von Infusionen. Es kommt bei Störungen zu einer uncharakteristischen Symptomatik. Serumosmolarität: niedermolekulare Substanzen (Na, Cl, Bikarbonat) und andere (Harnstoff, Glucose) sind beteiligt. Urämie oder Hyperglycämie, Alkoholintoxikation führen zu einer Zunahme der osmotisch wirksamen Moleküle, die Osmolarität steigt, und Wasser wird von intrazellulär nach extrazellulär verschoben. Ein wichtiger Faktor ist Albumin (kolloidosmotischer Druck - kann direkt gemessen werden).

Klinische Symptome bei Verschiebung des Elektrolythaushaltes treten oft erst ein, wenn die Situation bereits lebensbedrohend ist! Bei längeren Klinikaufenthalten müssen Patienten daher regelmäßig überwacht werden!

Extracellulär-Raum				Intracellulär-Raum			
Na ⁺ 140		Cl ⁻ 100		K ⁺ 160		HPO ₄ ²⁻ 50	
K ⁺	4	HPO ₄ ²⁻	1	Na ⁺	10	Cl ⁻	3
Ca ²⁺	2,5	HCO ₃ ⁻	27	Ca ²⁺	1	HCO ₃ ⁻	10
Mg ²⁺	1	SO ₄ ²⁻	0,5	Mg ²⁺	13	SO ₄ ²⁻	10

Abbildung 11.1.: Konzentrationen der Anionen und Kationen

11.2.1. Natrium und Chlorid

Ist das quantitativ bedeutsamste Kation. Spielt eine entscheidende Rolle beim Flüssigkeitshaushalt. Cl und Na sind eng miteinander in Verbindung.

11.2.2. Kalium

Kalium bestimmt als quantitativ Bedeudendes Kation die osmotische Kraft zwischen IZR und EZR. Ein geringer Kaliumverlust aus dem IZR, lassen die Konzentration im EZR rasch ansteigen. Klinisch: Elektrisches Potential, Leitfähigkeit, Kontraktivität werden Beeinflusst. Kaliumkonzentration und Säure-Basen-Haushalt sind in enger Beziehung. Bei einer Azidose strömen K Ionen vom IZR in den EZR. Bei einer Alkalose ist es umgekehrt.

11.2.3. Magnesium

Nach K das bedeudenste Kation. Gesamtbevölkerung leidet an Mg Mangel. Konsum von eigenartigen Getränken und Junk-Food. Mg ist ein wichtiger Co-Faktor. Herzinfarkt Patienten bekommen hohe Mg Konzentrationen.

11.2.4. Kalzium

Wirken auf den Kontraktionsapparat und sind für die Nervenzellen wichtig. Sie spielen eine Rolle bei der Blutgerinnung und machen einen Großteil des Knochens aus. 40% sind an Eiweiß gebunden (pH-Abhängig), 50% sind frei (Ionisierten Kalziumanteile), 10% sind anorganische Komplexe.

11.3. Regulation

RAAS: Volumenregulation über die Macula densa: Volumenmangel - NaCl-Rückresorption im proximalen Tubulus, dadurch Na⁺-Angebot im distalen Tubulus vermindert, folglich Stimulation der Reninsekretion. Gesteigertes Renin bedeutet mehr AT I und II und mehr Aldosteron. Durch das Aldosteron wird im distalen Tubulus mehr Na⁺ rückresorbiert.

ADH. Über Volumen- und Barorezeptoren im Atrium wird bei Hypovolämie die ADH-Sekretion im Hypothalamus stimuliert. (ADH wird auch bei Zunahme des osmotischen Drucks vermehrt ausgeschüttet - häufiger!).

ANP. Bei Dehnung der Zellen ausgeschüttet. Durch vermehrte Nierenmarksdurchblutung wird die natriuretische Wirkung ausgelöst (verminderte Konzentrierung in der Henle Schleife). Eventuell auch direkte Wirkung auf Tubuli.

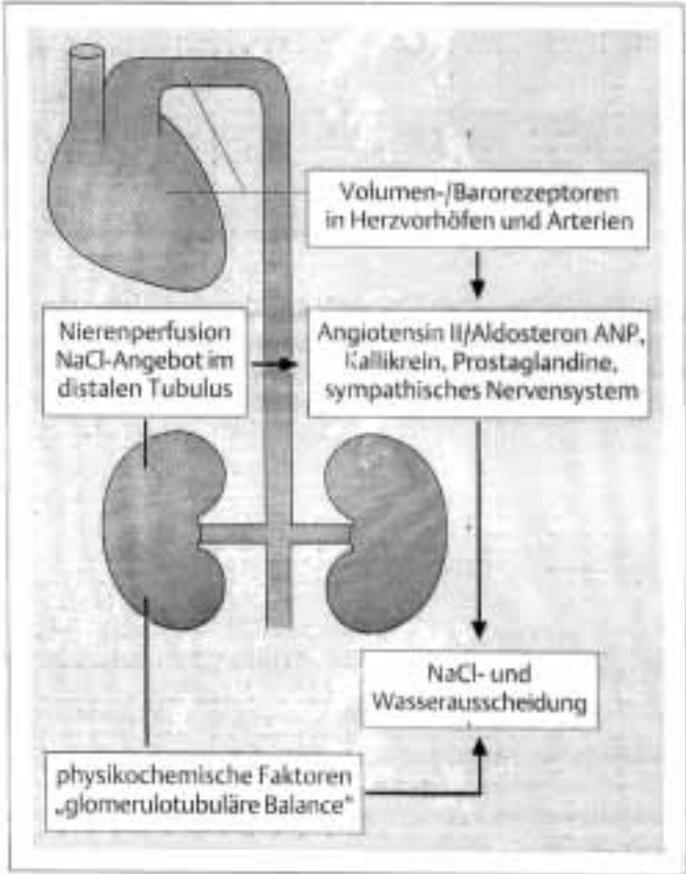
PG, Kallikrein, Insulin. Renale PG; Kallikrein wirkt über Bradykininfreisetzung natriuretisch; Insulin stimuliert die tubulären β -Rezeptoren und steigert so die Na⁺-Rückresorption im proximalen Tubulus.

11.3.1. Elektrolythaushalt

Veränderungen des Elektrolythaushaltes der versch. Körperkompartiment sind eng mit denen von Wasser verknüpft und umgekehrt. Die Natriumkonzentration im Blut wird primär von der Wassermenge bestimmt.

Der Gesamtgehalt an **Natrium** ist 58 mval/kg Körpergewicht - vorwiegend extrazellulär und im Knochen (40%). Knochen beteiligen sich aber kaum am Austausch.

Chlorid-Gehalt 33 mval/kg (88% extrazellulär) und Kalium-Gehalt 54 mval/kg (98% intra-zellulär!). Pro Tag findet ein Austausch von ca. 8 g Kochsalz (wir konsumieren mind. 15g Tag) und 4 g Kalium statt! Konsumiert wird meist mehr, der Überschuss wird dann renal oder im Fall von Kalium zu 10 - 20% auch im Stuhl ausgeschieden. Wenn die Flüssigkeit zu gering wird, kann die Konzentrierungsleistung der Niere an das Limit gelangen! Werden zu wenig Elektrolyte aufgenommen, können bis zu 99% des NaCl tubulär rückresorbiert werden!



Bei übermäßigem Schwitzen verliert man kaum Elektrolyte (10-15 mval/L Kochsalz). Schwitzen bedeutet in erster Linie immer Wasserverlust. Wenn es im GI Trakt zu Störungen kommt sind Mengen (4-10 Liter Verdauungssäfte) betroffen.

11.3.2. Hypovolämie

Kann sowohl mit einer Hyperosmolarität (Hypernatriämie) als auch mit einer Hypoosmolarität oder normalen Osmolarität einhergehen.

- Situationen**
- rezidivierendes Erbrechen, meist normale Serumosmolarität (und Serum-Na⁺-Konzentration)
 - Ausscheidung großer Mengen stark verdünnten Urins (Diabetes insipidus)
 - Verlust von freiem Wasser (mit osmotischen Substanzen über Harn - Glucosurie) ' Hyperosmolarität und Hypernatriämie.
 - ketoazidotisch bei Typ I oder hyperosmolar bei Typ II Diabetes; Exsikkose ' bis Coma diabeticum (bei Typ II Diabetes fast sicher tödlich)
 - Diuretika-Abusus, Laxantien (Na⁺-Verluste höher als Wasserverluste)
 - Mb. Addison (Nebennierenrindeninsuffizienz)
 - andere Volumenmangelzustände mit Aktivierung der ADH-Sekretion
 - Flüssigkeitsverschiebungen zwischen Intra- und Extrazellulärraum
 - Hirnödem einerseits und
 - wenn Volumen intrazellulär ' Hypovolämie extrazellulär mit klinischen Konsequenzen!
 - Flüssigkeitsverschiebungen in den transzellulären Raum (Verbrennungen, im Darmlumen bei Verschluss, ...)

Symptome Durstgefühl, Tachycardie, Blutdruckabfall (teilweise kritisch), cerebrale Symptome durch Minderdurchblutung - Somnolenz, Bewusstseinsintrübung, epileptiforme Krämpfe; weitere Symptome abhängig vom Verlust (Blut, Wasser).

Aktivierete Regelsysteme RAAS, Sympathisches NS (bei Aktivitätssteigerung durch RAAS wird direkt über sympathisch vermittelte Aktivierung die GFR gesenkt (bis totales Nierenversagen durch Ischämie!)), proximal tubuläre Na-Resorption, ADH. Therapie: Zufuhr von osmotisch freiem Wasser (5%ige Glucose- oder Levuloselösung).

11.3.3. Hypervolämie

- unterschiedliche Verschiebungen der Serumosmolarität
- Serumosmolarität und Na-Konzentration können normal, erniedrigt oder erhöht sein
- ursächliche Krankheitsbilder: (Serum-Na⁺ normal/erniedrigt): fortgeschrittene Herz- oder Niereninsuffizienz, dekompensierte Leberzirrhose, Störungen im renalen Geschehen (akute Nephritis, nephrotisches Syndrom) mit mehr oder weniger Proteinämie

Für die **Therapie** muss der Wasserüberschuss berechnet werden. Bei leichten Formen genügt Flüssigkeitsrestriktion (bei guter Diurese). Schwere Formen müssen mit Diuretika behandelt werden - bevorzugt Furosemid, weil dabei mehr freies Wasser als Na ausgeschieden wird. *Furosemid* kann auch mit hypotoner NaCl-Lösung kombiniert werden. Wenn das nicht hilft, können osmotische Diuretika eingesetzt werden (Mannitol, Sorbit), oder auch Schleifendiuretika und kaliumsparende Diuretika.

Die Klinik ist durch eine Gewichtszunahme charakterisiert. Optisch fallen die peripheren und zentralen Ödeme auf. Blutdruck, Herzfrequenz und zentralvenöser Druck sind eher weniger verlässliche Zeichen. Bei ausgeprägtem Volumenanstieg treten besonders zentralnervöse Symptome auf und zT. fokale Ausfälle.

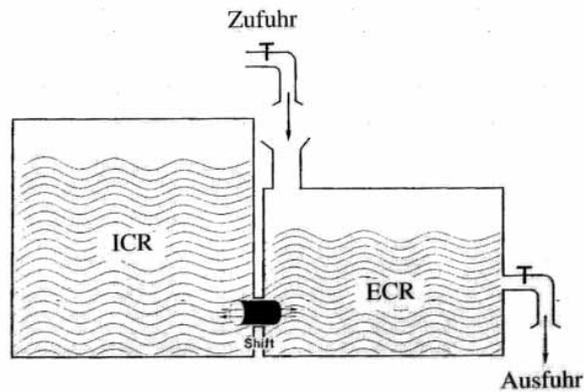


Abbildung 11.2.: Das Tankmodell der Flüssigkeitsräume

11.3.4. ICR - ECR Shift

11.4. Elektrolytstörungen

11.4.1. Natrium

- EZR 98 %, IZR rund 2 %
- Aufnahme über den GI-Trakt
- Abgabe renal und geringfügig fäkal
- Referenzintervall im Urin: 30 - 300 mmol/d
- 70% des Na werden im proximalen Tubulus rückresorbiert
- Feinregulation mit Aldosteron - nur ca. 1% der filtrierten Na-Ionen werden im Endharn ausgeschieden
- K-Austausch gegen Na!

Störungen

Alle Kombinationen sind möglich zwischen verändertem und normalem Na-Bestand und der Natriumkonzentration - differenzialdiagnostisch getrennt betrachten: Hypovolämie, Hyponatriämie, Normovolämie, Normonatriämie, Hypervolämie, Hypernatriämie.

Konsequenzen des erniedrigten Natriumbestandes

- Druck (arteriell, venös, zentralvenös, pulmonal-arteriell, pulmonal-kapillär)
- Diurese sinkt
- Körpergewicht sinkt
- intravasales Volumen nimmt ab bei gleichzeitigem Anstieg der Erythrozyten (mehrheitlich)
- Anstieg des Hkt
- Anstieg der Proteinkonzentration im Serum

Konsequenzen des erhöhten Bestandes

- Lungenödem, periphere Ödeme
- Druckanstieg intravasal
- Gewichtszunahme
- intravasales Volumen steigt, Erythrozyten (Hkt) und Proteinkonzentration sinken

Hyponatriämie - Hypervolämie/Normo

Ursachen SI-ADH (Syndrom der inadäquaten ADH Sekretion). Tumore, Lymphome. Pulmonale Erkrankungen. Neben zerebralen Erkrankungen. Endokrine Ursachen: NNS Insuffizienz. Interaktionen von Medikamenten (NSAR).

Therapie Abbau von überschüssigen Wasser, keine Wasseraufnahme (p.o. und i.v.) Diuretikagabe. Ausgleich durch Isotone Kochsalzlösung. Eine zu rasche Therapie ist nicht gut. 5% Kochsalzlösung i.v. bei einer Infusionsrate von 100 ml/h. Laufende Kontrollen sind durchzuführen. Serumspiegelanstieg 1 mmol/l.

In Folge soll nun das Grundleiden behandelt werden. Wenn die ADH Wirkung im Vordergrund steht, gibt es eine Möglichkeit diese zu blocken. Ein Renaler führt zur Veränderung des zirkulierenden Volumens. ADH ist signifikant für renale Ausscheidung.

Hyponatriämie - Hypovolämie

Ursache Renale und Extrarenale Natriumverluste. Nephropathien, die mit einem Salzverlust einhergehen. Diuretika Missbrauch, Erbrechen Diarrhöe, Dyspnoe, Verbrennungen. Starkes Schitzen, Ileus.

Therapie Erfolgt mittels physiol. Kochsalzlösung oder Ri-LAC. Wenn es zusätzlich eine Azidose gibt, wird ein Natriumbicarbonat verabreicht. Tritt bei einem EZV Verlust von 3-6 Litern auf.

Hyponatriämie - Hypervolämie

Ursachen Ödeme, Kardiale Erkrankungen, Renale Erkrankungen, Renale Erkrankungen. Es kommt zu einer Verminderung des effektiven Blutvolumens. Der Mangel führt zur ADH Ausschüttung.

Therapie Entfernung der Überschüsse: Na und Wasser. Die Hyponatriämie bei HI entwickelt sich sehr langsam und kann in Kombination mit der Hyperosmolarität auftreten, Na Gabe ist gefährlich.

Hypernaträmie

Der Körper wird vor einem Mangel an freiem Wasser vor zwei Mechanismen geschützt: Durst und ADH Wirkung. Entsteht wenn Wasserverluste über den Durstmechanismus nicht ersetzt werden kann. Es kommt zu einer intrazellulären Dehydratation: Unruhe, Verwirrtheit, Zerebrale Krämpfe, Koma.

Hypernaträmie - Normovolämie

Ursache EZR weniger betroffen, wenig Wasserverlust. Renale Situation: Verlust von elektrolytfreiem Wasser (Diabetes insipidus), Vermehrtes Schwitzen. Erhöhte Außentemperatur
Zufuhr von elektrolytfreiem Wasser: Patient kann nicht trinken, Patient darf nicht trinken.

Therapie Bei ADH Mangel ADH Gabe. Ausreichende Wasserzufuhr: trinken, Isotone 5% Glucose Lsg.
CAVE: Kinetik: 1 Liter in 4 Stunden. Volumenstabilisierung,

Pro Anstieg von 100mg/dl Glucose fällt das Serum Na um 1,6 mmol/l. Hypotone NaCl Lösung (0,45%) zur Senkung der Osmolarität

Hypernatriämie - Hypervolämie

Ursache Auf einen Unfall zurückzuführen: Meerwasser trinken (450 mmol/l). Es entsteht eine Hyperosmolarität, Die Niere kann pro Tag 1200 mmol ausgeschieden. Es gibt auch einen therapeutischen Schiffbruch: Hypotone Kochsalzlösung; Kinder, NINS.

Therapie Gabe von Natriumarmen Wasser, Entfernung von Überschüssigen Kochsalzmengen mittels Diuretika. Besteht auch eine NINS, muss die Extracorporale Entfernung angewandt werden.

Normonatriämie - Hypovolämie

Ursachen GI Störungen, Fisteln, Erbrechen, Renale Störungen (Polyurischen Nephropathie = iatrogene Erkrankung, wenn eine Aszites Punktion durchgeführt wird.

Therapie Isotone Ri-LAC.

Normonatriämie - Hypervolämie

Ursache Ödementstehung, Kombination mit NINS

Therapie Einschränkung von Wasser und Kochsalzzufuhr, Diuretikagabe (CAVE: NINS).

11.4.2. Chlorid

80g (2260 mmol) Cl⁻ Ionen. Rasch austauschbar sind nur 60g. Täglicher Bedarf ca. 5g (150 mmol). Resorption erfolgt im Dünndarm, die Cl⁻ Ionen werden zu 99% im proximalen Tubus rückresorbiert Eine 10% Verminderung der Na Konzentration sollte von einer 10% Cl Konzentration begleitet werden.

Hypochlorämie

< 98 mmol/l

Hyperchlorämie

Renale Ursache

11.4.3. Kalium

- Aufnahme: 80 - 120 mmol/Tag
- IZR 160 mmol/l EZR 4 mmol/l - Na/K-ATPase zum Erhalt des elektrischen Potential an der Zellmembran
- rund 140 g K⁺-Ionen pro 70 kgKG
- Ausscheidung 90% über Urin (größtenteils Sekretion im distalen Tubulus), 10% fäkal
- neuromuskuläre Erregbarkeit
- Hypokaliämie: 1 mmol/l im Plasma entspricht Gesamtdefizit von 200 - 400 mmol/l
- Hyperkaliämie: 1 mmol/l im Plasma entspricht einem Überschuss von 100 - 200 mmol/l
- Für Kaliumbestand und -konzentration herrschen Unterschiede, abhängig von Säure-Basen-Haushalt - je höher pH, desto weniger K! Eine pH-Verschiebung um 0,1 entspricht einer Verschiebung der Plasmakonzentration um 0,5 mmol/l

K⁺-Sekretion im distalen Tubulus - bis 400 mmol/Tag: a) kompetitiv mit H⁺-Ionen - Azidose reduziert K⁺-Sekretion b) beeinflusst durch Aldosteron - erhöhte Dosen bewirken eine erhöhte Ausscheidung c) Tubuluslumen ist negativ - Abhängigkeit vom Ausmaß des negativen Potentials d) Menge der K⁺-Ionen im Blut ist ein weiterer Faktor

K⁺ wird auch zwischen IZR und EZR ausgetauscht - 98% IZR! Verhältnis von K⁺ im IZR und EZR ist abhängig von

- extrazellulärem pH
- Insulin - Anstieg der intrazellulären Na-Konzentration, was die Na/K-ATPase-Aktivität steigert; Insulinmangel: intrazelluläre K-Verarmung (gleichzeitig Hyperkaliämie möglich)
- β 2-Sympathomimetika (K⁺ in die Zelle)
- Catecholamine - stimulieren Reninsekretion über β -Rezeptoren → Aldosteron-Sekretion

Hypokaliämie

Externe Ursachen:

- K-arme Ernährung, Diarrhoe, Laxantienabusus, Polyurie, Diuretika
- Hypermineralocorticoidzustände: erhöhte Reninspiegel
- sekundärer Hyperaldosteronismus (Barter-Syndrom)
- Pseudohyperaldosteronismus (Abusus von Laxantien und Diuretika gemeinsam mit chronischem Erbrechen)
- Nierenarterienstenose: verminderter Reninspiegel
- primärer Hyperaldosteronismus
- Enzymdefekte der Nebenniere
- erhöhte Zufuhr von Substanzen mit Mineralcorticoidaktivität (Lakritze!)
- Diarrhoe, GI-Verluste

Verluste sind gastrointestinal oder renal möglich. **Ursachen:**

- Verschiebung von K⁺ in den IZR
 - Insulin - stimuliert die K⁺-Aufnahme in die Zellen
 - Adrenalin, β 2-SM - verlagern K⁺ in die Zelle
 - Zellteilung - erhöhte Zellteilung verlagert K⁺ (Therapien!)
 - familiäre episodische hypokaliämische Paralyse - plötzliche K⁺-Verschiebungen in der Skelettmuskulatur (Auslöser unbekannt); Darmatonie und Ileus, Herztachycardie, Rhythmusstörungen, EKG-U-Welle verlängert, QT-Verlängerung
 - HERZGLYCOSIDE hemmen die Na/K-ATPase!
- K⁺-Verluste: enterale Verluste
- Darm- und Pankreassekrete (besonders Dünndarmsekrete)
- Volumenmangel (gleichzeitig) stimuliert Renin - Aldosteron
- Malabsorptionssyndrome: renale Verluste
- Hypokaliämie mit Hypertonie: meist hormonal (Glucocorticoide, Mineralcorticoide (Cortisol und Aldosteron)). Primärer und sekundärer Aldosteronismus, andere Substanzen (Glyzyrrhizinsäure, Glucocorticoide, Enzymdefekte der Steroidbiosynthese)

- Hypokaliämie mit normalem/niedrigem Blutdruck: Tubuläre Störungen der Rückresorption (Diuretika, nicht resorbierbare Anionen, renal-tubuläre Azidose, metabolische Alkalose), sekundärer Hyperaldosteronismus

Symptome

- besonders Herz-, Skelett- und glatte Muskulatur und Niere; Tonusverlust, schlaffe Lähmung, Atemlähmung!
- EKG typisch verändert: verlängerte QT-Dauer, T-Abflachungen, T-Negativierungen, ST-Senkungen, U-Welle
- Herzrhythmusstörungen (ventrikuläre, supraventrikuläre Extrasystolen)
- Digitalisoxizität vermehrt, weil Digitalisglykoside und K⁺ um die gleiche Bindungsstelle der Na/K-ATPase konkurrieren

Therapie

- K⁺ oral (wenn nicht lebensbedrohlich und keine kardialen Symptome - kein Digitalis)
- K-sparende Diuretika (Spironolacton, Amilorid)

Kaliumkonzentration der Substitutionslösung: 40 mmol/l; Infusionsgeschwindigkeit: 40 mmol/h (= 240 mmol/Tag) - Die 40er-Regel darf nicht überschritten werden!

Hyperkaliämie

Ab einer Serumkonzentration von mehr als 5 mmol/l., bedrohlich ab 7 mmol/l (mit dem Leben nicht vereinbar: 10 mmol/l). Zu hohe Zufuhr oder verminderte renale Ausscheidung (krankheitsbedingt oder Medikamente), Ausstrom von K⁺ aus den Zellen, oder Kombination.

Ursachen:

- Verminderung der renalen K⁺-Ausscheidung
 - Nierenerkrankungen - Filtrationsleistung eingeschränkt
 - Störungen im RAAS
 - Hypoaldosteronismus - zB NNR-insuffizienz
 - Pseudohypoaldosteronismus - angeboren: Typ I mit Mutation des Aldosteronrezeptors, Typ II (Gordon-Syndrom)
- K⁺-Ausstrom aus dem Intrazellulärraum
 - Diabetes mellitus - Insulinwirkung auf die Na/K-ATPase
 - Azidose
 - Zerfall von Tumorzellen, Zellyse
 - familiäre hyperkaliämische Paralyse
 - maligne Hyperthermie

Symptome

Ähnlich wie bei Hypokaliämie! Depolarisierung erregbarer Zellen

- neuromuskuläre und kardiale Symptome
- schlaffe Lähmung der Extremitäten, Parästhesien, Sehnenreflexe nehmen ab, Atemlähmung
- kardiales AP und Leitungsgeschwindigkeit nehmen ab - verkürzte Refraktärzeit (QT-Dauer nimmt ab, Breite des QRS-Komplexes nimmt zu), bradycarde Rhythmusstörungen bis Asystolie, Kammerflimmern

- Wirkung der HERZGLYCOSIDE: vermindert!

Therapie

- Kaliumzufuhr stoppen (Obst - Bananen, Medikamente mit K oder auch β -Blocker, ACE-Hemmer, Aldosteron-Antagonisten, K-sparende Diuretika absetzen)
- Ionenaustauscher (binden K im GI)
- Bicarbonattherapie oder Insulin-Glucosetherapie oder β -SM ' Verschiebung von K⁺ nach intrazellulär
- Diuretika (Furosemid)
- Hämodialyse bei fehlender renaler Leistung
- Ca oder Na i.v.
- ab > 7 mmol: 3-Stufen Notfalltherapie: Antagonisierung der Hyperkaliämie auf das Membranpotential (Ca-Gluconikum), Verschiebung der K-Ionen in den IZR (Insulin-Glucose, Na-Bicarbonat, β -SM), Dialyse

VO vom 9. Mai Vormittag fehlt

11.5. Pathophysiologie der Harnwege

11.5.1. Tubuläre Funktionen

Tubuluszellen können inadequat sein. Gründe:

- Genetische Defekte: Transporter fehlt, oder Affinitätsproblematik
- Entzündliche Prozesse
- Schädigung von Epithelzellen (Transportleistungen eingeschränkt, z.B. Toxine)
- Elektrolytstörungen (pathologisch erhöhte Serumkonzentrationen)
- Extrarenale Störung kann den renalen Transport in Mitleidenschaft ziehen (Parathormon erniedrigt, Ödeme bei HI über PLasmavolumenmangel (Aldosteronausschüttung)).

Die Erkrankungen müssen getrennt betrachtet werden. Eine Vielzahl von Substanzen (Glu, AS, Lac, Sulfat - im Primärharn). Für das Verständnis ist wichtig: Schlussleisten. *Solute drag* Im Flüssigkeitstrom werden Substanzen angezogen und mittransportiert.

Die Transporter sind alles eigene Ionenkanäle.

11.5.2. Proximaler Tubulus

Für jede Substanz ein eigener Kanal.

Natriumkotransporter

Alle wichtigen Substanzen werden nach diesem System transportiert. Es ist auch noch die Na-K-Pumpe (ATP) wichtig, um das Membranpotential aufrecht zu halten. Das steile E-Chem Gefälle wird ständig als Motor gebraucht. Na wird im Austausch gegen K transportiert. Das Kalium diffundiert wieder aus der Zelle und erzeugt eine außenpositive Zellmembran.

Pathophysiologie

Beim **renalen Diabetes mellitus** gibt es zwei Typen:

- **Typ A:** herabgesetzte max. Transportrate für Glu, Glucosurie trotz norm. Blutzucker
- **Typ B:** herabgesetzte Affinität.

Beim Hartnup Syndrom ist der Na-K-Transporter gestört: Neutrale AS gestört. *Aminoglycinurie, Isolierte Cystinurie*, (Autosomal Rezessiv), defekte Resorption. Häufigkeit der Steinbildung nimmt zu.

Beim **Phosphat Diabetes** ist die PO Rückresorption eingeschränkt. Phosphatverluste, unadequate Mineralisierung des Knochen (Vitamin D abhängige Rachitis). Beim Hyperparathyreoidismus ist PTH vermehrt kommt es zur Hyperphosphatämie.

Harnstofftransport

Die Rückresorptionsleistung hängt von der Luminale Konzentration ab. Wenn ein Volumenmangel vorliegt ist davon auszugehen, kommt es zu einer erhöhten Rückresorption von Wasser und Harnsäure: Hyperurikämie (Gicht). Saure Metabolite im dist. Abschnitt: Lactat, Ketonkörper, Fettsäuren

Proximale Bicarbonatresorption

Wenn die Carboanhydrase gehemmt wird es zur Bica. Urie. Beim *van Kohni Syndrom* funktioniert kein Transporter suffizient.

11.5.3. Henle'sche Schleife

Dominierender Transportprozess im aufsteigenden Teil ist der Na-K-Cl-Transport

Na-K-Cl-Transport

Wird durch den E-Gradienten betrieben. Defekt:**Barter Syndrom**

11.5.4. Distaler Tubulus

Störung: Gesteigerte Kalium Sekretion. Diese Störung tritt auf, wenn das distale Nephron ein gesteigertes Na absorbieren muss.

11.5.5. Nierendurchblutung

Es gibt 2 Kapillarnetze, die hintereinandergeschaltet sind. Die gesamte Markversorgung hängt von diesem System ab. Die Versorgung der Niere reicht bei physiol. Bed. gerade aus. Jedes Analgetikum vom ASS Typ hemmt PG-E2.

11.5.6. Nephrotisches Syndrom

Definition

Breitefächerter Symptomenkomplex und resultiert aus einer Makroproteinurie (in 24 h mehr als $3,5g/1,75m^2$ Körperoberfläche). Aufgrund der Proteinverluste kommt es zu einer Hypoproteinämie (Dysproteinämie). Hyperlipidämie, eine Ödembildung und Gerinnungsstörungen

Ätiologie

- **Glomerulonephritis:** Minimal change Nephritis, Membranöse Glomerulonephritis, Extra- Intrakapsuläre, Mesangiale Glomerulonephritis
- **Stoffwechselerkrankungen:** Diabetes, Glomerulonephrose, Amyloidose, Plasmazytom
- **Systemerkrankungen:** Lupus erythematosus, Good pasture Syndrom (Autoimmun), Panarteritis, Maligne Erkrankungen, Lymphatische Leukämie, Lymphogranulomatose, Tumoren, Tumor AG, Wegener'sche Granulomatose
- **Vaskuläre Ursachen:** Nierenvenenthrombose, Pericarditis constrictiva, Rechts HI, Sichelzellanämie, Arterienstenose (äußerst selten)
- Allergien
- **Toxische Einflüsse (Medikamente):** Quecksilberverbindungen, Bismuth, Gold, Schlangengifte, Penicilamin, Heroin, EDTA
- **Infektionen und Mikroorganismen:** Malaria, Lepra, Syphilis, Schistos Miasis, Hep. B, Tuberkulose, HIV
- Kongenitale nephrotische Syndrom
- Hereditäre Nephritiden
- Schwangerschafts Nephropathie
- Chronische Transplantatabstoßungsreaktion:

Das Nephrotische Syndrom: Proteinurie von 3,5 g/Tag, Hypoproteinämie und Dysproteinämie, Ödeme, Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie, Gerinnungsstörungen.

Proteinurie

Wenn der Harn schäumt - Proteinurie!

- **Physiologische Proteinurie:** Niereneigene Eiweiße wie Mukoied, Eiweißhaltige Substanzen aus ableitenden Harnwegen, Albumin 8 mg/Tag, Kettbruchstücke von Ig.
- Glomeruläre Proteinurie
- Tubuläre Proteinurie

Hypo- und Dysproteinämie: Verlust kleinmolekularer Substanzen, Großmolekuläre Anteile erhöht

Ödeme

- ↑ des hydrostatische Drucks in der Kapillare
- ↓ des kolloidosmotischen Drucks in der Kapillare
- ↑ des osmotischen Drucks im Interstitium
- Abflussbehinderung im Lymphsystem
- ↑ der Gefäßpermeabilität bei Entzündungen

Teil III.

Modul 12

12. Pathophysiologie des Verdauungstraktes

Contents

12.1. Einleitung	97
12.1.1. Funktion des Magen-Darm-Trakts	97
12.2. Ösophagus	98
12.2.1. Aufbau	98
12.2.2. Funktion	98
12.2.3. Funktionelle Störungen des Ösophagus	98
12.3. Pankreas	99
12.3.1. Akute Pankreatitis	100
12.3.2. Chronische Pankreatitis	101
12.4. Leber	102
12.4.1. Gallensekretion	102
12.4.2. Cholelithiasis	102
12.4.3. Cholestasesyndrom	103
12.4.4. Ikterus	103
12.4.5. Portale Hypertension	104
12.4.6. Leberzirrhose	104
12.5. Dünndarm	104
12.5.1. Malassimilation	105
12.5.2. Fettverdauung	105
12.5.3. Eiweißverdauung	105
12.5.4. Kohlenhydratverdauung	106
12.6. Colon	106
12.6.1. Obstipation	106
12.6.2. Colitis ulcerosa	106
12.6.3. Morbus Crohn	106

12.1. Einleitung

12.1.1. Funktion des Magen-Darm-Trakts

- Speichel - Muzingehalt - Schmierfilm
- Abwehrstoffe
- Alpha-Amylase zur Polysaccharidverdauung
- Ösophagus - Transport
- proximaler Magen - Speicherung
- Tonus bestimmt Nachschub für distalen Magen

Verdauung (Digestion) Abbau der Nahrungsbestandteile in resorptionsfähige Verbindungen zur Aufnahme in Blut bzw. Lymphe.

Speichel (Saliva) .

- 1 – 2 Liter am Tag
- Schutz der Mundschleimhaut und Schmelz
- IgA enthalten
- Lösungsmittel für Geschmackstoffe
- Zahnreinigung
- α -Amylase beginnt mit Aufspaltung der Stärke Hydrogencarbonat – pH 7

12.2. Ösophagus

12.2.1. Aufbau

- Wandmuskulatur im oberen Drittel quergestreift
- beim Schlucken öffnet sich reflektorisch oberer Sphinkter
- peristaltische Reflexwelle befördert Bissen
- Dehnung löst sekundäre Peristaltikwelle aus
- dauert so lange, bis Bissen Magen erreicht hat
- unterer Ösophagussphinkter durch vagovagalen Reflex geöffnet
- inhibitorische nicht-cholinerge-nicht-adrenerge (NCNA) Neurone des Plexus myentericus

12.2.2. Funktion

Reflux–Schutzmechanismus

Beide Sphinkter meist geschlossen und bilden eine Barriere gegen Reflux.

- *Refluxhemmend*: Barriere verstärkt wenn Sphinkterdruck erhöht wird, durch Acetylcholin, alpha-adrenerge Agonisten, Gastrin, Motilin, Somatostatin, Substanz P, parakrine Einflüsse (Histamin, PGF₂alpha), durch proteinreiche Kost und einen hohen Intraabdominaldruck
- *Refluxfördernd* sind Einflüsse die Sphinkterdruck senken - VIP, ATP, Transmitter der inhibitorischen NCNA Neurone, beta-adrenerge Agonisten, Sekretin, CCK, GIP, parakrine Einflüsse (Dopamin), Schwangerschaft und fettreiche Kost

Ein sporadischer Reflux in distalen Ösophagus ist physiologisch: *transiente Sphinkteröffnungen* bis zu einer halben Minute durch zu starke Dehnung der Magenwand – Teil des Aufstoßreflexes um mitverschluckte Luft und CO₂ aus Magen zu entfernen.

3 Mechanismen für Schutz der Ösophagusschleimhaut nach Reflux

- Volumenclearance - rasche Wiederentleerung des Refluxvolumens
- pH Clearance - verschluckter Speichel zur Pufferung
- Epithel mit Barriereeigenschaften, Eindringen aggressiver Magensaftbestandteile verhindert, Wasserstoffionen effektiv nach außen geschafft, ein wenig Bicarbonat sezerniert

12.2.3. Funktionelle Störungen des Ösophagus

- abnorme Ösophagusmotorik (Hyper- oder Hypomotilität, gestörte Koordination)
- Schutzmechanismen werden mit Reflux nicht fertig (gastroösophageale Refluxkrankheit)

Hypermotilität

- verdickte Muskelschicht
- erhöhte Empfindlichkeit des Muskels gegenüber exzitatorischen Transmittern und Hormonen
- verminderte Empfindlichkeit gegenüber inhibitorischen Einflüssen
- vermehrte neuronale Aktivität cholinergischer Neurone und verminderte Aktivität von hemmenden NCNA-Neuronen

Achalasie

- verminderte Anzahl an intramuralen NCNA-Neuronen, herabgesetztes Reaktionsvermögen auf präganglionär freigesetztes Acetylcholin
- Folge - Ruhedruck im unteren Ösophagussphinkter stark erhöht, rezeptive Relaxation setzt spät oder schwach ein
- im Ösophagus sammelt sich Nahrung an - Druck steigt überall an
- Ausweitung des Ösophagus
- Peristaltikwelle bleibt aus
- Symptome der Achalasie - Dysphagie aufgrund der Schluckbeschwerden, Wiederhochkommen der Nahrung - aber kein Erbrechen!, Schmerzen hinter dem Brustbein, Gewichtsverlust
- Komplikationen - Ösophagitis, Pneumonie

Hypomotilität

umgekehrte Ursachen

- Sklerodermie - Autoimmunerkrankung, im frühen Stadium neuronaler Defekt, später Atrophie der glatten Ösophagmuskulatur - Peristaltik erlischt
- Sphinkterdruck vermindert, sodass sich eine gastroösophageale Refluxkrankheit entwickelt

gastroösophageale Refluxkrankheit

Ausgelöst wird sie durch Einflüsse, die Druck im unteren Ösophagussphinkter vermindern; erhöhte Frequenz von transienten Sphinkteröffnungen; herabgesetzte Volumenclearance; verkürzte oder verlangsamte pH-Clearance (verminderter Speichelfluss - Xerostomie, herabgesetzte Pufferkapazität des Speichels wie durch Zigarettenrauch)

Hiatushernie

- direkte Irritation und Schädigung der Ösophagusschleimhaut (Zitrusfrüchte, Speisen auf Tomatenbasis, scharfe Gewürze, hochprozentiger Alkohol, NSARs)
- Folge - Metaplasie des Epithels, Erhöhung des Risikos eines Karzinoms

VO vom 23.5. fehlt: Magen

Magensaftsekretion, Mukosenschutz, Erbrechen, Gastritis, Ulkus, Helicobacter pylori, Magenkarzinom

12.3. Pankreas

Exokriner Teil: Pankreassaft, hormonell reguliert (Cholecystokin, Sekretin), durch Erscheinen von Nahrung im Duodenum.

12.3.1. Akute Pankreatitis

- Pankreasenzyme normal im Darmlumen durch Enteropeptidase aktiviert
- Schritt von Trypsinogen zu Trypsin Schlüsselschritt, weil Trypsin weitere Enzyme aktiviert
- wenn in Azinustumen aktiviert – Trypsin-Inhibitor Protein als Schutzmechanismus
- funktioniert der nicht oder Trypsin im Pankreasgang aktiv - Selbstverdauung des Pankreas – akute Pankreatitis
- chronisch hoher Alkoholkonsum, Gallensteine meist die Ursache

pathogenetische Mechanismen

- erhöhter Druck im Pankreasgang
Verschluss des Ausführungsganges nach Einmündung des Gallenganges Reflux von Galle ins Pankreas schädigt Gangepithel, Fettandauung beschleunigt
- duodenopankreatischer Reflux
Enzyme zurück ins Pankreas gedrückt
- Alkohol, Acetylsalicylsäure Histamin erhöhen Permeabilität des Pankreasgangepithels
Enzyme diffundieren ins periduktuläre Interstitium Proteine fallen aus - stromaufwärts Druckerhöhung
- Enzyme intrazellulär aktiviert
Sortierung in lysosomale Enzyme, H⁺-ATPasen und Pankreasenzyme gestört Exportproteine mit lysosomalen Proteasen in dieselben Vesikel gepackt Trypsin dort aktiviert
- Trypsin aktiviert weitere Enzyme, Gerinnungsfaktoren, Gewebshormone, zytotoxische Proteine
- am Pankreas allgemeine Zellschwellung (Pankreasödem)
- aktivierte Elastase - Gefäßarrosionen mit Blutungen (hämorrhagische Pankreatitis) und ischämische Organbezirken - Nekrosen
- endokrine Langerhans-Inseln zerstört - Insulinmangel - Hyperglykämie
- peripankreatisch Fettnekrosen mit Seifenbildung
- Hypokalzämie
- Hypomagnesiämie
- all diese Schäden können auf benachbarte Organe übergreifen - Milz, Mesenterium, Omentum, Duodenum u.s.w.

Folgen:

- Hypalbuminämie
- Hypokalzämie
- systemische Vasodilatation, Plasmaexsudation (durch Bradykinin, Ballidin)
- Kreislaufchock
- Phospholipase A2 und freie Fettsäuren im Plasma zerstören Surfactant am Alveolarepithel
- arterielle Hypoxie
- Nieren geschädigt (Anurie)

12.3.2. Chronische Pankreatitis

Entzündlicher Prozess des exokrinen und endokrinen Teils – Organ fibrosiert.

- chronisch-kalzifizierende Pankreatitis
 - 70 - 80% der Fälle
 - durch chronischen Alkoholabusus
 - unregelmäßig verteilte Gewebläsionen mit intraduktalen Proteinpfropfen und Steinen
 - Atrophie und Stenose des Gangsystems
 - Mechanismen der Pathogenese:
 - normalerweise Stimulation der Azini - erhöhte Sekretion der Ausführungsgänge (Bicarbonat und Wasser) gleich bei Pankreatitis vermindert Eiweißausfällung in Ganglumina dadurch Proteinpfropfe und Ablagerungen
 - in ausgefälltes Eiweiß lagern sich Calciumsalze ein Bildung von Steinen im Lumen kleiner Gänge und konzentrische Kalkablagerungen an der Wand großer Gänge zwei Bestandteile des Pankreassaftes vermindert, die normalerweise Ausfällung von Kalksalzen verhindern das sind Citrat, das Calcium komplex bindet und Lithostatin, das Calciumsalze bei Übersättigung in Lösung hält
 - intraduktale Aktivierung von Trypsin, das weitere aggressive Enzyme aktiviert Ursache für vorzeitige Enzymaktivierung durch erhöhten intraduktalen Druck Epithelläsionen mit erhöhten Proenzymgehalt
- chronisch-obstruktive Pankreatitis
 - Verschluss des Hauptausführungsgangs
 - Tumor, Narbenstriktur, Papillenstenose
 - hier keine Verkalkungen
 - starke Erweiterung des Gangsystems stromaufwärts der Stenose
 - Obstruktion rechtzeitig beseitigt - reversibel
- weitere Formen
 - idiopathische, nichtalkoholbedingte Pankreatitis bei mangelernährten Jugendlichen
 - chronische Pankreatitis bei Hyperkalzämie wegen Überaktivität der Nebenschilddrüse
- akute Exazerbation einer chronischen von akuten schwer zu unterscheiden
 - in beiden Fällen vorzeitige Aktivierung der Pankreasenzyme
 - Pankrasödem, Hämorrhagie, Nekrose, akute Pseudozysten, Pankreasabszess, Beeinträchtigung benachbarter Organe wie Duodenum, Antrum, Ductus choledochus, Kolon u.s.w.

Folgen

- Gewebeatrophien, Duktusstenosen, periduktale Fibrose mit Vernarbungen
- Parenchymverlust
- exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz
- Schmerzen, Malabsorption, Durchfälle, Gewichtsverlust, Diabetes mellitus, Schädigung der Nachbarorgane

12.4. Leber

Die Leber ist ein zentrales Organ. Sie hat drei wesentliche Funktionen

- Zentrales *Stoffwechselorgan*: Verarbeitung der vom Darm aufgenommenen Nahrungsstoffe, Bildung von Gerinnungsfaktoren und Albumin, Bildung von Glykogen als Energiereserve.
- zentrales *Entgiftungs- und Ausscheidungsorgan* (Abbau von toxischen Substanzen, Konjugierung hydrophober Verbindungen, die damit für die Nieren ausscheidungsfähig werden, Harnstoffzyklus)
- bildet *Galle* (für die Fettverdauung und die Resorption der fettlöslichen Vitamine A,D,E, K notwendig; enthält Gallensäuren, Phospholipide, Cholesterin, Bilirubin und andere Ausscheidungsprodukte)

12.4.1. Gallensekretion

Sie enthält: Lecithin, anorganische Elektrolyte, H₂O. Die Gallensalze werden nicht zur Gänze täglich neu produziert. Sie unterliegen einem Enterohepatischen Gallenkreislauf. Ein Großteil wird im Duodenum zurückresorbiert. Der Gallensalzpool beträgt 2-4 g und zirkuliert 6-10 mal am Tag. 0,6 g werden pro Tag ausgeschieden. Die Fähigkeit zur Rückresorption liegt im Terminalen Ileum. Eine Störung dieses Abschnitts (Mb. Chron) führt zu einer Reduktion der Galle.

12.4.2. Cholelithiasis

Vorallem bei Frauen, mit steigendem Alter zunehmend häufig, aber auch im Kindesalter möglich (z.B. bei hämolytischer Anämie, angeborenen Anomalien der Gallenwege. In 75% Cholesterinsteine, 25% Pigmentsteine. Gallensteine sind häufig symptomlose Zufallsbefunde in ca. 30-50% der Fälle treten dyspeptische Störungen oder Choliken auf.

Cholesterinsteine

Cholesterin ist nicht wasserlöslich und muss durch Gallensalze und Phosphatidylcholin in Lösung gehalten werden. Es entsteht ein unilaminäres Vesikel. Wenn dieses Gleichgewicht gestört ist, kommt es zur Cholesterinkristallbildung. Diese sind Kristallisationspartikel für die Gallensteine.

Wenn es im Enterohepatischen Kreislauf zu Störungen kommt, sinkt die Gallensalzkonzentration und es kommt zur erleichterten Ausfällung des Cholesterins. Eine erhöhte Ausscheidung kann durch HMG-CoA-Reduktase Überaktivität oder der Umbau von Cholesterin geschwächt ist (ACAT). Dieses Enzym kann durch Progesteron gehemmt werden (Schwangerschaft).

Auch durch eine Verminderte Motilität der Gallenblase (Fasten, Parenterale Ernährung). Die Gallensalze bleiben in der Galle und werden gebunden. Eine Verminderung des Phosphatidylcholins kommt durch einseitige Ernährung (Mais) zu stande.

Pigmentsteine

Pigmentsteine sind Folge eines Überangebots an Bilirubin. Bilirubin ist Resultat des Hämoglobinabbau. 230 mg werden pro Tag gebildet. Bilirubin ist nur in geringsten Mengen wasserlöslich und muss daher glucuroniert werden. 15% des Bilirubin durchläuft den Enterohepatischen Kreislauf. Aus Bilirubin entsteht im Dickdarm ein Farbstoff. 1% wird über den Harn ausgeschieden.

Kommt durch ein Überangebot an Unkonjugiertem Bilirubin zustande, z.B. durch Entzündung. Diese Bakterien können Bilirubinglucuronid deglucurinieren. Es kommt zur Bildung von Freien Fettsäuren. In seltenen Fällen kommt es bei der Hämolytischen Anämie zu Pigmentsteinen und die Leberzirrhose mit der folgenden Leberinsuffizienz.

Das Unkonjugierte Bilirubin fällt in Form von Calciumbilirubin aus.

Motilität der Gallenblase

Die Kontraktion wird durch Hormone und durch den N. vagus und das Cholezystokinin reguliert. Cholezystokinin wird im Duodenum als Resultat einer Stimulation durch FFS gebildet. Cholezystokinin führt zur Kontraktion der Gallenblase.

Diese Kontraktion kann durch Hemmung des N. vagus gestört sein. Bei Schwangerschaft ist die Kontraktionsfähigkeit reduziert. Bei einer Pankreasinsuffizienz ist die FFS Konzentration erniedrigt und der Cholezystokininspiegel sinkt ab. Eine lange Verweildauer von Galle begünstigt die Ausfällung.

Folgen der Gallensteine

- Pankreatitis
- Lokale Effekte: Ausführungsgangverlegung; Spasmus, Cholik
- Carcinomrisiko ist erhöht
- Cholezystitis, Ulceration, Perforation
- Cholangitis, Stauungsikterus, Pankreatitis

12.4.3. Cholestasesyndrom

Retention von Bilirubin, Gallensäuren und anderen Gallenbestandteilen (Cholesterin, alkal. Phosphatase) durch zu geringe oder fehlenden Abfluss von Galle in den Darm

- *Extrahepatische Cholestase*: Ursachen: mechanisches Abflusshindernis in den großen ableitenden Gallenwegen (durch Gallensteine, Tumore der Gallenwege, Papillenstenose)
- *Intrahepatische Cholestase*: Ursachen: Störung der hep. Gallenausscheidung, die zum Einfluss von Gallenbestandteilen ins Blut führt (Virushepatitis, Zystische Fibrose, Arzneimittelschädigungen).

Ursachen: Verminderung der Fluidität der Zellmembran (wird durch Gallenbestandteile selbst reduziert). Carriereinbau an der falschen Seite der Hepatozyten. Gallensalze erhöhen die Durchlässigkeit der tight-junctions. Sie können direkt in das Blut diffundieren: Ikterus. Bei Cholestase kommt es häufig zu Juckreiz (Endorphin und Gallensalzspiegel erhöht), schließlich steigt der Cholesteringehalt des Blutes: Cholesterinablagerungen.

Vor allem bei extrahepatischer Cholestase kommt es zur Druckerhöhung in den Gallenkanälchen und anschließender Schädigung: Cholangitis. Die Fettverdauung ist eingeschränkt, es entstehen Fettstühle. Es kommt zum Vitaminmangel

12.4.4. Ikterus

Übertritt von Gallenbestandteilen (Bilirubin und Gallensäuren) ins Blut (Cholämie, Hyperbilirubinämie) und durch das Gefäßendothel in die Haut, die Conjunctiva bulbi und das übrige Körpergewebe. Es kommt zu einer hell- bis dunkelgelben Hautfarbe (wird sichtbar, wenn Serum-Bilirubin > 30-40 mM) Symptom bei verschiedenen Grundkrankheiten.

Ikterus kann die Folge von verschiedenen Störungen sein: Verstärkte Hämolyse, ein verminderter Bilirubintransport, eine verminderte Konjugierung, eine verminderte Sekretion, eine Störung des Gallenabflusses (intra- und extrahepatisch)

Die Gelbsucht wird in verschiedene Typen eingeteilt

- *Produktionsikterus*: bei erhöhter Bilirubinproduktion (gestiegener Häm-Abbau) → Glukuronyltransferasesystem überfordert → Vermehrung des unkonjugierten (indirkten) Bilirubins.
- *Transportikterus* (Absorptionsikterus): Störungen des Bilirubintransports von den Lebersinusoïden zu den Mitochondrien der Leberzellen

- *Konjugationsikterus*: Störung der Konjugation von Bilirubin in den Mikrosomen der Leberzellen (Mangel an Glukuronyltransferase): Das wasserlösliche konjugierte Bilirubin kann nicht gebildet werden
- *Exkretionsikterus*: Störung der Ausscheidung des konjugierten Bilirubins in die Gallengänge; z.B.: bei Hepatitis, Leberzirrhose, Alkoholhepatitis, Schwangerschaftsikterus.
- *Verschlussikterus* mechanisch bedingter (post- bzw. extrahepatischer Ikterus): Störung der Gallenausscheidung durch partielle oder totale Verlegung des Ductus choledochus z.B: bei Gallengangkarzinom, Cholelithiasis

12.4.5. Portale Hypertension

Erhöhter Druck in der Pfortader oder ihren Ästen (normal 0,5-1,2 kPa, pathologisch Werte bis 4,9 kPa durch mechn. Strömungshindernisse im Pfortadersystem

- prähepatischer Block 10-15%: Pfortaderthrombose
- intrahepatischer Block 70-80%: Alkoholismus, Leberzirrhose, Granulome, Hepatitis, Fettleber,
- posthepatischer Block (ca. 1%): Rechtsherzinsuffizienz

Folgen der portalen Hypertension sind vielfältig. Sie unterscheiden sich nach Lage der Obstruktion. Aszites, Malabsorption, Blutungsneigung steigt.

12.4.6. Leberzirrhose

Progrediente narbig-bindegewebige Umwandlung der Leber infolge Parenchymuntergangs, irreversible Umgestaltung des Gefäßapparates und Parenchymbau; makroskop. gehöckerte Oberfläche.

Durch die Noxe kommt es zum Untergang einzelner Hepatozyten. Es kommt zur lokalen Entzündung und zur Aktivierung der Kupffer'schen Sternzellen. Es entsteht ein Milieu, das chemotaktisch auf die Monozyten wirkt. Es kommt zur Proliferation von Myofibroblasten, die ebenfalls wieder chemotaktische Substanzen produzieren. Daraus entsteht eine Fibrose.

Es kommt zur *Leberinsuffizienz*, portale Hypertension und Cholestase. Das Ganze ist ein irreversibler Prozess.

- Alkoholismus
- Hepatitis
- Cholangitis
- Lösungsmittel
- Phalloidin, Amanitin (Stinkmorchel, Knollenblätterpilz)
- venöser Rückstau

Es kommt zu einer Reihe an Folgeerscheinungen. Verminderte Fettabsorption, Vitamin K Mangel, Gerinnungsfaktoren nehmen ab, Die portale Hypertension führt zu Ösophagusvarizen und durch die erniedrigten Gerinnungsfaktoren kommt es zu starken Blutungen. Es kommt zur Hypoalbuminämie. Es kommt zu einer Verminderung des Onkotischen Gefäßdrucks. Die Harnstoffbildung ist vermindert und somit der Ammoniakabbau. Es entsteht eine Alkalose.

12.5. Dünndarm

Der Dünndarm ist der Ort der Nährstoffresorption.

12.5.1. Malassimilation

Verminderte Nährstoffaussnutzung.

- *Maldigestion*: Störung der Verdauung; Ursache: Mangel an Verdauungsenzymen und Galle, Nahrungsmittelallergie; Symptome: Voluminöse Stühle, Steatorrhoe.
- *Malabsorption*: Störung der Nährstoffresorption aus dem Darmlumen. Ursachen können Angeboren sein, Kohlenhydratmalabsorption, diffuse chron. Dünndarmerkrankung, schwere Darminfektionen

Die Digestion der Kohlenhydrate beginnt in der Mundhöhle. Im proximalen Duodenum gibt es bereits einige Monosaccharide. Im distalen Duodenum findet man Disaccharide, fettlösliche Vitamine. Im Jejunum: Proteine (als AS), Stärke (als Glucose), wasserlösliche Vitamine. Im Ileum: Fette, Im terminalen Ileum werden die Gallensalze rückresorbiert.

Die Aufbereitung der Komponenten, luminale Verdauung, mukosale Verdauung, Absorption, mukosale Verarbeitung, Abtransport.

12.5.2. Fettverdauung

Nahrungsfette werden im Magen teilweise abgebaut (Lipase). Es kommt im Magen durch die Motorik zur Emulgierung. Im Duodenum kommt es durch die Gallensalze zur Mizelenbildung und durch die Pankreaslipase zum Abbau. Für die Fettverdauung ist es notwendig, dass die Fette in kleine Fetttröpfchen geteilt werden. Mizelen haben einen Durchmesser von 20-50 nm.

Die Mukosazellen bauen TAGs auf, diese werden zu Chylomikronen aufgebaut. Die Gallensalze werden erst im terminalen Ileum rückresorbiert. Wir brauchen eine ausreichende Konzentration an Gallensalzen und an Lipasen.

Ein Gallensalz-mangel kann verschiedene Ursachen haben. Bei einer Ileumresektion kommt zur Rückresorptionsstörung, ein Leberschaden vermindert die Bildung. Ursache einer Bakteriellen Besiedelung ist ein Ileus bzw. eine Acholrhodie.

Folgen der Fettmalabsorption

Mangel an fettlöslichen Vitaminen (A,D,E,K), Mangel an Gerinnungsfaktoren, verminderte Kalzifizierung der Knochen, Blutungen, Osteomalazie, Gewichtsverlust, Fettstühle (Steatorrhö).

12.5.3. Eiweißverdauung

Eiweiße werden in Form von AS und Di und Tripeptiden resorbiert. Es gibt Natrium Symport Carrier. Eine Unzureichende Aufnahme resultiert aus einem Carrierdefekt. Das sind relativ seltenen Erkrankungen. z.B.

Hartnujg Erkrankung

Ursachen: Autosomal rezessiv erbliche Stoffwechselstörung mit Defekt der intestinalen und Rückresorption von neutralen Aminosäuren gestört. Häufigkeit 1:100.000, *Diagnose*: Im Harn gesteigerte Mengen neutraler AS, nicht resorbiertes Tryptophan von Darmflora zur Indolderivaten abgebaut, resorbiert und im Harn nachweisbar. *Klinische Symptome*: pellagraähnliche Lichtdermatose in Folge Tryptophanmangels (Verminderung der Nicotinamidsynthese), zerebellare Symptome.

12.5.4. Kohlenhydratverdauung

Schlechte Absorption führt zur Vermehrten Wasserabgabe und es kommt zum Osmotischen Durchfall. Der Sekretorische ist eine Diarrhoe als Folge einer verstärkten Ionen Ausscheidung bzw. verminderte Ionenaufnahme. Es kommt zum verstärkten Auftreten von Monosacchariden im Colon. Sie werden von Bakterien abgebaut, es entstehen kurze Fettsäuren. Es entsteht eine große Menge an CO₂.

Zöliakie, einheimische Sprue

gluteninduzierte Enteropathie mit genetischer Disposition

Es kommt zu einer Antikörperbildung gegen *Glutein*. Es kommt zu schweren Veränderungen der Dünndarmschleimhaut, Mangel an Bürstensaumenzymen, Reduktion der Dünndarmoberfläche und zum Verlust der digestiven und absorptiven Funktionen des Dünndarms. Bei langjährigem Verlauf erhöhtes Karzinomrisiko, gehäuftes Auftreten mit Diabetes mellitus Typ 1.

Sie kann gut therapiert werden.

12.6. Colon

12.6.1. Obstipation

Sammelbegriff für heterogene Störungen, die durch erniedrigte Stuhlfrequenzen (weniger 3x Woche) gekennzeichnet sind.

Verlangsamer Kolontransit oder rektoanale Obstruktion.

Diese Erkrankung kommt vor allem bei Frauen vor. In Wahrheit ist sie sehr subjektiv. Ursachen: Reale Obstruktion und Pseudobstruktion. Der funktionelle Ileus wird in paralytischer Ileus (Darmlähmung) und spastischer Ileus unterteilt.

Folgen der Obstipation: Schmerzen, Bakterienaszension, Endotoxine werden produziert, es kommt zur Freisetzung von vasoaktiven Fragmenten, Die Absorption nimmt ab, die Sekretion wird verstärkt und es kommt zur Hypovolämie. Es kommt zu Entzündungen und Ödemen. Durch die Dehnung kommt es zur Ischämie. Es kommt zum Erbrechen z.T. auch von Darminhalt.

12.6.2. Colitis ulcerosa

Chronische, meist in Schüben verlaufende Entzündung der Dickdarmschleimhaut, die sich vom Rektum ausgehend kontinuierlich nach proximal ausdehnt; bei ca. 40-50% ist nur das Rektum und Sigmoid betroffen, bei 30-40% als linksseitige verlaufend und bei 20% als Pancolitis.

Vermutlich Autoimmunkrankheit, familiär gehäuft auftretend.

12.6.3. Morbus Crohn

Entzündliche, meist in Schüben verlaufende Erkrankung die alle Abschnitte des Verdauungstraktes erfassen kann, Iliokolitis in ca. 50% der Fälle isolierte Dün- und Dickdarmbefall in jeweils ca. 35% Ösophagus und Magen ca. 1-4%.

Ätiologie: multifaktoriell: immunologisch (dysregulierte Antwort des MALT auf mit der Nahrung aufgenommen Antigene), genetisch, nahrungsbedingt (raffinierter Zucker), keine psychosomatische Erkrankung, nicht Psychosomatisch.

13. Pathophysiologie von Infektionskrankheiten

Contents

13.1. Infektionskrankheiten	107
13.1.1. Unspezifische Äußere Mechanismen	109
13.1.2. Unspezifisches Immunsystem	109
13.1.3. Spezifische Abwehr	111
13.1.4. Schweregrad	111
13.2. Immunpathologische Folgen von Infektionskrankheiten	112
13.3. Persistierende Infektionskrankheiten	112
13.3.1. Slow Virus	114
13.3.2. Prione	114
13.4. Zusammenhang zwischen Infektionen und Tumoren	114

Der Organismus ist einer Vielzahl von Mikrobiellen Lebewesen ausgesetzt. Der Organismus ist dauernd mit einer Bakterienflora zusammenlebt. Im Darm: Positive Effekte für den Wirt: Verdauung, Kontrolle über andere ev. pathogene Keime, Ausbildung des MALT – Wenn man Versuchstiere steril aufzieht entwickeln diese kein MALT., Induktion von ABO Isoagglutininen, u.a.

13.1. Infektionskrankheiten

Postulat nach Robert Koch. Spezifischer Erreger muss in jedem Krankheitsfall nachweisbar sein. Erreger muss isolierbar und in vitro züchtbar sein. Die Krankheit muss durch Infektion mit dem gezüchteten Erreger auf ein gesundes Versuchstier übertragbar sein. Der Erreger muss vom experimentell infizierten Versuchstier isolierbar sein.

Das Spektrum ist sehr groß: Von Viren über Bakterien, Protozoen bis zum Bandwurm. Diese Krankheitserreger können über versch. Eintrittspforten eintreten:

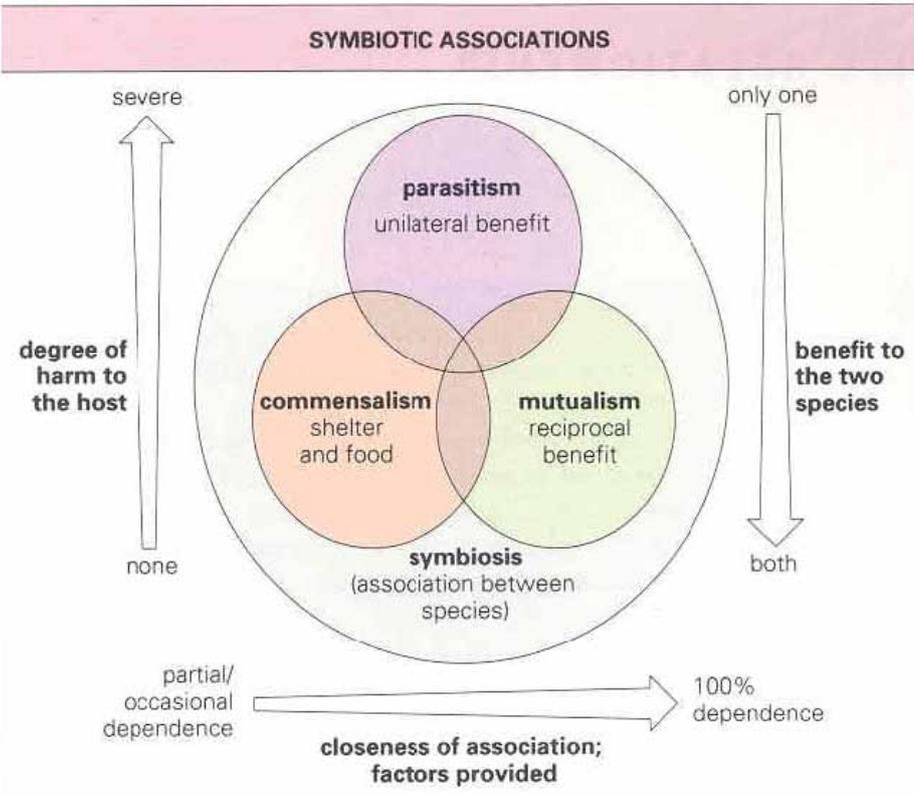
- *Haut*: nur bei Wunden, Verbrennungen, Bisse
- *Schleimhäute*: Attachment ist besser (Adenoviren)
- *Respirationstrakt*: Pertussis, Influenza
- *Darmbereich*: Anheften, Penetration (Salmonellen, Polio), Cholera und Würmer penetrieren nicht

Die Organismen machen sich viele Rezeptoren zu nutze. Vor allem Rezeptoren des Immunsystems werden dazu benutzt (CD4 bei HIV, ICAM). Bakterien mögen den CR3¹ (E. coli).

Infektionskrankheiten verlaufen unterschiedlich, je nach dem Schicksal des Erregers im Organismus:

- *Intrazelluläre Erreger*: alle Viren, best. Bakterien (Tbc, Lepra), Protozoen
Sie sind geschützt vor der Immunabwehr; erst während der hämotogenen Ausbreitung führen sie

¹Complement Rezeptor



zu einer starken Immunantwort. Das Immunsystem zerstört Pathogen mit der Wirtszelle. Manche Erreger benützen Immunzellen als Wirtszellen – Immunsuppression. Eine allgemeine Infektion führt zu den Systemischen zyklischen Infektionskrankheiten: Es gibt typische:

- Inkubation
- Generalisation: hämatogene Ausbreitung
- Organmanifestation
- Bleibende Immunität

Ein Beispiel ist die Tuberkulose. Das Tuberkelbakterium wird von den Zytotoxischen Mechanismen der Makrophagen nicht angegriffen und bilden dann ein Granulum. Dann nehmen spez. T-Zellen teil, die durch Zytokine und Interferon die Bildung des Granuloms verstärken. Es kommt schließlich zur Ausbreitung und es kommt zum Austritt der Tuberkelbazillen in das System. In den allermeisten Fällen 95% kommt es zu einem „steady state“ (Abwehr reicht aus, um die Krankheit in Schach zu halten); es kann durch versch. Umstände zur Manifestation zur Krankheit kommen.

- *Extrazelluläre Erreger*: Das sind vor allem Würmer, Protozoen, Bakterien (Kokken) und Pilze. Diese Erreger stehen dauernd unter Immunkontrolle, jedoch besser Wachstumsbedingungen auf Oberflächen bzw. im Interstitium.
 - Allgemeingektion immer ausgehend von lokalem Entzündungsherd
 - Keine standardisierten Stadien
 - Verbreitung kontinuierlich. Einziges Stadium ist die Organmanifestation
 - Pathogenese ist das Resultat aus lokaler Erkrankung und systemische Toxinwirkung
 - Keine bleibende Immunität
 - Sonderform: SEPSIS = periodische Ausschüttung von Keimen aus Infektionsherd mit ausgeprägten Allgemeinsymptomen. Komplikation: Septischer Schock.

13.1.1. Unspezifische Äußere Mechanismen

- Die Schleimhäute sind mit Lysozym überzogen
- Wir haben Produkte in den Schweißdrüsen
- Die Magensäure macht viele Bakterien hin
- Im Darm

13.1.2. Unspezifisches Immunsystem

Fähigkeit zur Adhärenz von Makrophagen und Monozyten. Diese Bindung läuft über TLR (Toll-Like-Rezeptor). Diese Rezeptoren wurden in ganz primitiven Organismen nachgewiesen. Sie binden an bakterielle Produkte. Diese Bindung führt Mechanismen zur Aktivierung von proinflammatorischen Genen — Die Zelle wird in einen Alarmzustand versetzt. Wichtig ist $\text{NF}\kappa\text{B}$. Sehr wichtig ist die *Phagozytose*. Vgl. Kapitel Immunsystem. Das Unspezifische System hat auch zytotoxische lösliche Komponenten zur Verfügung: Komplementsystem, Akute Phase Protein (CRP), Sauerstoffradikale, Enzyme (Monozyten, Makrophagen), Zytokinen (spez. Immunsystems).

Das Komplementsystem hat eine ganz wichtige Rolle.

1. C3b wirkt als Opsonin von Bakterien und Viren an der Oberfläche von Phagozyten
2. Der lytische Komplex kann zusammen mit AK Zielzellen abtöten
3. C3a und C5a führen zur Mastzellaktivierung und zur Aktivierung von Makrophagen

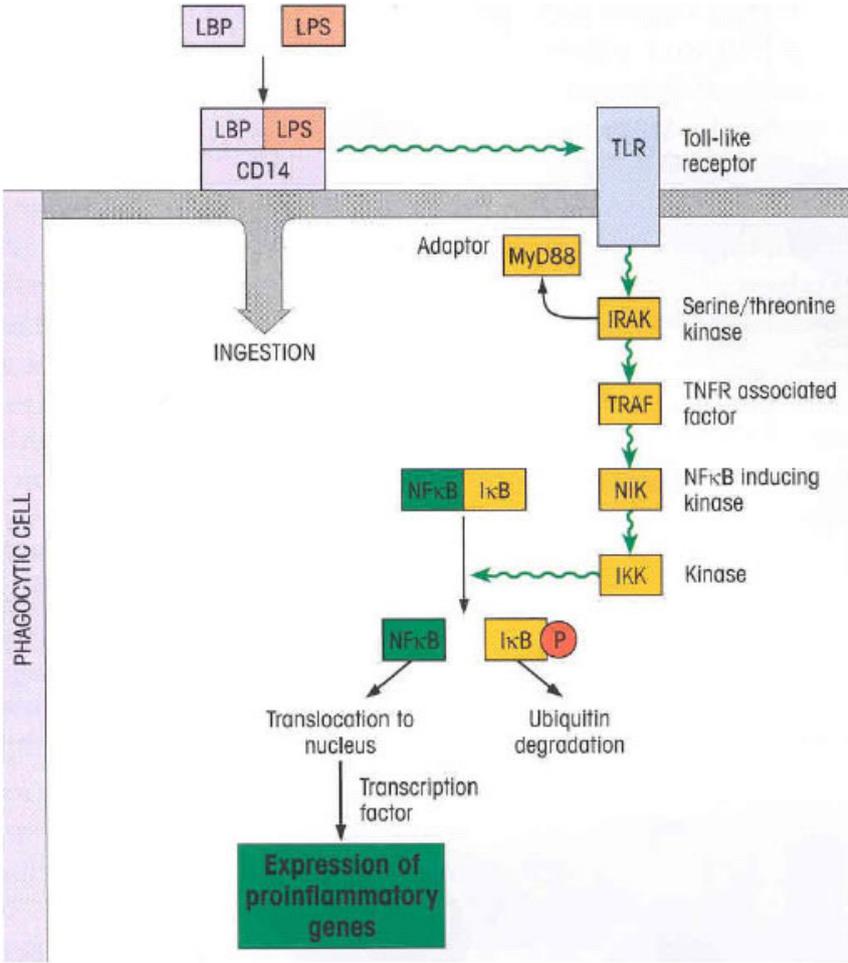
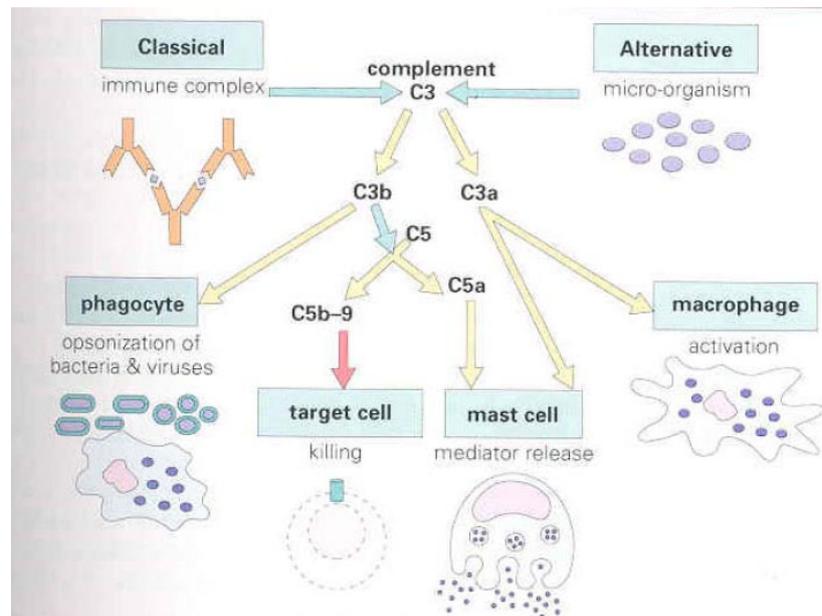


Abbildung 13.1.: TLR



13.1.3. Spezifische Abwehr

Die T-Helfer Zelle ist sehr wichtig: Th1 und Th2 Zytokine, Sie gibt versch. Zytokine ab: IL-2 und $\text{IFN}\gamma$. Die Th2-Zellen geben Zytokine zu B-Lymphozytenaktiv. ab. Die Antikörper sind wichtig für die Infektionsabwehr. Sämtliche Impfungen entfalten ihre Wirkung über AK-Wirkung. AK kann die Bindung von Mikroben an den versch. Schleimhäuten verhindern, indem sie entsprechende Rezeptoren maskieren. Antikörper können in Lösung bakterielle Toxine neutralisieren. Sie führen an Mastzellen zur Degranulation (IgE) und lösen eine starke Inflammation aus. Sie können verschiedene Klassen Komplement fixieren und aktivieren. Sie sind wichtige Opsonine und nehmen an Zytotoxischen Reaktion teil: ADCC (von AK gebunden und T-Zellen werden über AK an das Bakterium drangeklebt) oder Komplement.

13.1.4. Schweregrad

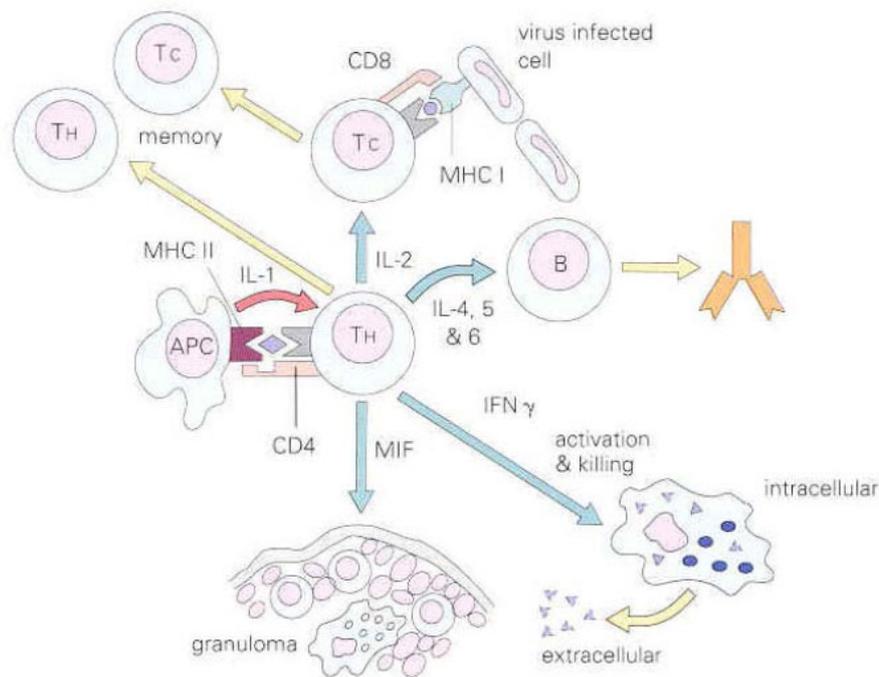
Der Schweregrad ist einerseits von der Pathogenität des Erregers abhängig — *Virulenzfaktoren* Vermehrungsgeschwindigkeit, Adhärenz und Penetration, Toxinbildung, Umgehung der Immunabwehr und auf der anderen Seite von der Infektionsbereitschaft des Wirtes: *Empfänglichkeit*: Immunsystem, Alter, Geschlecht, Ernährung, Stress, Gewebsschäden, Immunitätslage.

Wie kann sich ein Mikrobe vor dem Immunsystem verstecken:

- *Abschottung*: Intrazellulär, Zysten, Kapseln, Privilegierte Stellen, Wirtsantigene imitieren (Autoantigen)
- *Variation*: Vor allem Viren neigen zu hohen Mutationen, aber auch Bakterien.
- *Toleranzinduktion*: Nicht-spezifische Immunsuppression oder spezifische Immunsuppression.

Wenn das Immunsystem versagt, kommt es zu den Opportunistischen Infektionen, für den Gesunden keine Bedeutung: *Pneumocystis carinii*, *Candida albicans*, Cytomegalie Virus.

Es gibt Hinweise das Katecholamine das Wachstum von Bakterien steigern können; zusätzlich hemmen sie das Immunsystem.



Das Immunsystem nimmt auch wesentlich an Pathologischen Infekten der Infektion teil: Gewebeschaden. Das Klassische Beispiel hierfür ist die Sepsis: Sie ist eine inadäquate (Überempfindlichkeit) Reaktion als Folge einer Infektion.

- Es kommt zu Temperaturstörungen
- Die Herzfrequenz steigt an > 90 min
- Die Atemfrequenz steigt an
- Das Knochenmark reagiert mit einer Lykozytose, oder einer Leukopenie, ein hoher Prozentsatz an unreifen Zellformen

Aus diesen Erkenntnissen entwickelte man folgende Therapie: Monoklonale AK, Antikörperfragmente gegen TNF, Lösliche TNF Rezeptoren, Prostaglandinantagonisten, IL-1-Rezeptorantagonisten.

13.2. Immunpathologische Folgen von Infektionskrankheiten

Die 4 Typen von Überempfindlichkeitsreaktionen siehe Abbildung

13.3. Persistierende Infektionskrankheiten

Fehlende Keimelimination – Dauerausscheidung. Bei systemischer oder lokaler Immunschwäche.

- *Pränatal*: chronische Infektionen (Rubeolen, Hepatitis B)
- *Stauungen in Harn- und Gallenwegen*: persistierende Infektionen (Typhus)
- *Herpesviren*: Simplex, Varizella-Zoster

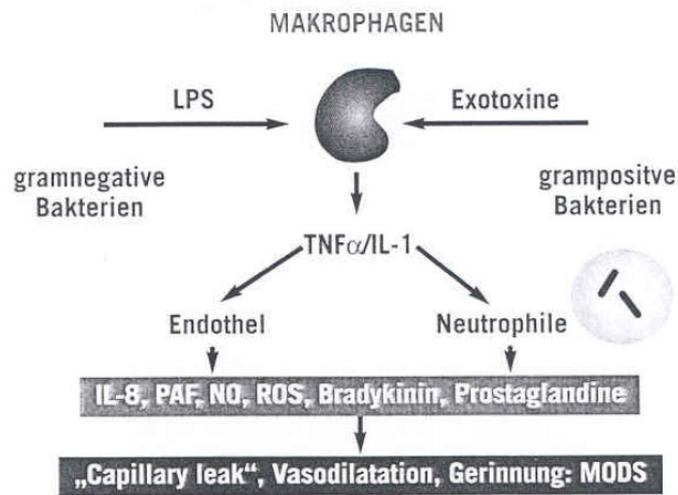
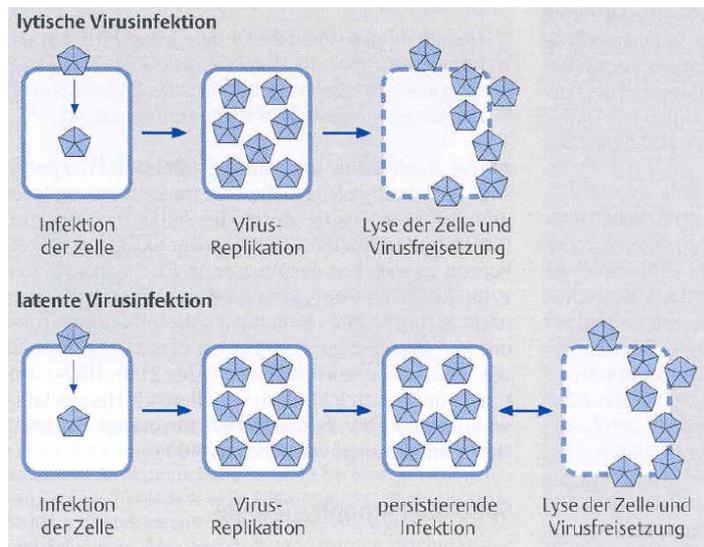


Abbildung 13.2.: Pathogenese der Sepsis

Hypersensitivity reactions in infectious disease		
Type I	IgE + mast cells	<i>Ascaris</i> (lung), hydatid cyst fluid
Type II	autoantibodies	<i>Mycoplasma</i> streptococcal myocarditis <i>T. cruzi</i>
Type III	immune complexes PMNs, complement	streptococcus erythema nodosum glomerulonephritis meningococcus hepatitis B quartan malaria fungal allergic alveolitis
	disseminated intravascular coagulation (DIC)	septicaemia
Type IV	T cells & macrophages	TB granuloma tuberculoid leprosy schistosome egg granuloma ? <i>T. cruzi</i>
cytokine over-production	TNF, IL-1	Gram -ve bacteria (LPS) staphylococci (TSST1) mycobacteria (LAM) yeast malaria (exoantigens)



13.3.1. Slow Virus

Bei den Slow Virus Infektionen kommt es durch lange Inkubation und zunehmender organspezifischer Symptomatik zum Exitus. Das sind Virusmutanten (z.B. Masern) mit veränderter Antigenität.

13.3.2. Prione

- Normales Membranprotein PrP^c im ZNS u.a. Organen.
- Vom Prn-P Gen auf Chromosom 20 kodiert.
- PrP^{CJD} ist die infektiöse Variante, hat Amyloidstruktur.
- PrP^{CJD} kann PrP^c in pathogene Amyloidform umwandeln.
- Neben Infektion kann CJD auch durch erbliche Mutation. des Prn-P Gens ausgelöst werden
- Transmission peroral, nach Cornea-Transplantaten, nach Behandlung mit HVL Extrakten
- Transport vom Darm ins Gehirn an B Zellen (?)

Subakute spongiöse Erkrankungen

- Creutzfeld-Jacob KH
- Gerstmann-Sträussler-Scheinker KH
- Familiäre tödliche Insomnie
- BSE - neue CJD Variante

13.4. Zusammenhang zwischen Infektionen und Tumoren

- Virusbedingte maligne Erkrankungen
- Transformierende / nicht transformierende Viren
- Immunsuppression prädisponiert zu maligner Entartung (Beispiel EBV)

Tumor	Virus
Leber Krebs	Hep. B
Cervix Ca	HPV 16 und 18
Burkitt Lymphom	Eppstein Bar Virus EBV

14. Pathophysiologie des Nervensystems

Contents

14.1. Eindringung toxischer Substanzen ins Gehirn	117
14.2. Pathophysiologie der Nervenzelle	118
14.2.1. α -Motorneuron	118
14.2.2. Myelinscheide	118
14.2.3. Die Neuromuskuläre Synapse = Motorische Endplatte	118
14.3. Beeinträchtigung supraspinaler motorischer Systeme	119
14.3.1. Morbus Parkinson	120
14.3.2. Hyperkinesien	122
14.3.3. Defizite durch Cerebellare Läsion	122
14.3.4. Sensorik – Nozizeptoren – Schmerz	122
14.4. Störungen Zentraler Funktionen	123
14.4.1. Schlaf	123
14.4.2. Epilepsie	123
14.4.3. Biologische Psychiatrie	124

Das Nervensystem ist mehr als nur Neuronen und Glia. Unterschied zwischen Gehirn (Oligodendrozyten) und Peripherie (Schwann'sche Zellen, nur ein Neuron) in der Glia.

14.1. Eindringung toxischer Substanzen ins Gehirn

Bei Tierexperimenten wird in die Ventrikel injiziert. Die Blut-Hirn-Schranke – BBB ist die Gesamtheit der Endothelien. Ins Hirn kommen somit liquidlösliche Substanzen. Es gibt selektive Carrier.

Im Falle pathologischer Veränderungen (Tumor, bakterielle Meningitis, Infusionen), kann es zu Veränderungen in der BBB kommen; es können sich dann auch Blutzellen zwischen den Nervenzellen finden.

Auswachsende Neurone bekommen von der Peripherie Wachstumsfaktoren und über second messenger retrograd zum Zellkern wandern; auf diese Art und Weise können aber auch alle möglichen andere Substanzen transportiert werden: Viren - Tollwut, Bakterientoxine.

Welche Folgen resultieren aus der Beeinträchtigung neuronaler Strukturen?

- Schädigung der peripheren Effektoren: Sinneszellen, Muskeln (freie Nervenendigungen, Tastkörperchen,...)
- Unterbrechung der peripheren Leitung: Lähmungen, Ausfall der Sensorik (LA, Lokale Verletzungen)
- Läsionen des Rückenmarkes (fast alles fällt aus, was distal davon ist)
- Läsionen supraspinaler Strukturen

14.2. Pathophysiologie der Nervenzelle

Sie hat Rezeptoren für Transmitter, Secund messenger, Kanäle (Na, Ca, Cl), NaK-Pumpe, usw.; im *Axon* und in der *Myelinscheiden* kann es ebenfalls zur Läsion kommen.

Man muss zwischen Nekrose und Apoptose unterscheiden.

14.2.1. α -Motorneuron

- *Axon-Durchtrennung* und dessen Folgen; der Kernlose Anteil wird degenerieren, auch der proximale Anteil kann untergehen, muss aber nicht sein, solange das Perikarion vorhanden sein. Es kann auch zur retrograden Absterben kommen.
- AUSNAHME: Sind dem Immunsystem zugänglich; es können sich Makrophagen ansammeln und IL-1 ausschütten und Schwann'sche Zellen werden stimuliert und diese steigern die NGF-Synthese (Nerval growth factor). Der Abgetrennte Distale Anteil wird schnell abgebaut und es kommt vermittelt durch NGF zum auswachsen zum Neuronalen Stumpf – Daraus entsteht ein funktionstüchtiges Axon.

Im Gehirn haben wir keine Makrophagen, keine Oligodendrozytenproffleration, Astrozyten füllen Lücken (Glianarben).

14.2.2. Myelinscheide

Es kommt durch die *Myelinscheide* zu praktisch keinen Stromflüssen (Verlustströme). Durch die Demyelinisierung kommt es zum Entstehen von Verlustströmen; das Aktionspotential kann dadurch ihre Zielzelle nicht erreichen oder verzögert ankommt. Es kann aber zu spontanen AP kommen. Das AP kann bei vielen Defekten Zellen von einer zur nächsten springen (Ephaptische Übertragung). Ein spontan entstandenes AP kann auch retrograd weitergeleitet werden - die Zelle ist dann verwirrt!

- *Charcot-Mari-Tooth*: Hereditäre Motorsich-Sensorische Neuropathi (HMSN): Es kommt zu Ausfällen versch. Myelinproteinen.
- *Multiple Sklerose*: Wird als Autoimmunerkrankung eingestuft, es schein eine genetische Disposition zu geben. Es kommt zu Entzündungsherd innerhalb des Gehirns; aus post mortem Untersuchungen weiß man, dass bei gesunden auch solche Herde gefunden werden können. Es kommt zu Zerstörung der Myelinscheide (Entmarkungsherde) und anschließend der Nervenzelle, diese muss aber nicht untergehen, wenn die Myelinscheide wieder repariert werden kann. Es kommt zu Schubweisen Krankheitssymptomen; oft mit den Augenmuskelnkernen, Trigemimus, Cerebellum verbunden.

Nachweis über MRT (MS-Plaques). (Demographie siehe <http://www.themcfox.com>), Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer.

Immunkompetente Zellen (T-Zellen, Monozyten) greifen über TNF- α , γ -INF die Myelinscheiden an. Man bringt zur Therapie ein weiteres Chemokin ein: Interferon- β -1b. Diese Betaferon hat gravierende Nebenwirkungen. Dient der Regeneration und der Verzögerung neuer Schübe.

14.2.3. Die Neuromuskuläre Synapse = Motorische Endplatte

Myopathien kommen nicht zur Prüfung!

= Nicotinartige Acetylcholin Rezeptoren. ACh diffundiert über den Spalt zu den Rezeptoren zur Postsynaptischen Membran.

Natriumkanäle – Calciumkanäle – ACh wird frei – Na dringt in die Muskelzelle ein – ACh-Esterase baut ACh ab – Metaboliten werden in die Präsynapse aufgenommen.

- LA blockieren in den Natriumkanälen
- Antikörper blockieren Rezeptoren an der Muskelzellen und Präsynaptische Kalziumrezeptor
- Botulinustoxin hemmt die ACh Freisetzung (Zwerchfell!)
- Mg, Hemicholin: Hemmen die Wiederaufnahme der Metaboliten
- Physostigmin: (Organphosphate E605): Hemmen die ACh-Esterase und die Wiederaufnahme der Metaboliten
- Curare: Hemmt Nictinerge ACh Synapsen.
- Succinylcholin: Überstimuliert die Rezeptoren, Sehr viel Na-Kanäle in der Postsynaptischen Membran gehen auf, es kommt somit zur Hemmung der Synapse.

Myasthenia gravis

Es kommt zur AK Bildung, Aggieren aber an der Motorischen Endplatte: Genetische Disposition (MHC-Klasse II) + Virusinfektion. Das Virus befällt seine Zielzelle, Virusprotein wird exprimiert und hat eine ähnliche Struktur, wie der ACh Rezeptor. Auch Oberflächenmarker von Thymustumoren sind ACh-Rezeptorähnlich.

Myasthenisches Syndrom

Es liegt ein kleinzelliges Lungen-Ca zu Grunde. Immunsystem bildet AK gegen das Karzinom, es kommt zur Sensibilisierung gegen Kalziumkanäle. Je länger man reizt, desto mehr Kalzium wird freigesetzt: Summenpotential.

Amyotrophe laterale Sklerose

Absterben von α -Motoneuronen im lateralen Projektionsgebiet des Tractus corticospinalis, Hohlräume von sklerotisierten Glianarben Gefüllt. Auch Stephen Hawking hat diese Erkrankung. Das Neuron stirbt ab und die Muskelfaser beginnt zu degenerieren. Es gibt eine genetische Komponente auf Chromosom 21: Superoxiddismutase hat Mutationen (muss aber nicht sein).

Motorische Einheit

Motorische Einheit: alpha Motoneuron – Axon – motorische Endplatte – Muskel (Siehe Bild auf der Folie!! (Prof. Kresse))

14.3. Beeinträchtigung supraspinaler motorischer Systeme

- **Pyramidales System:** Willkürmotorik. Pyramidenzellen des Gyrus präzentralis laufen ungeschaltet und zu 80% gekreuzt im Tractus corticospinalis lateralis. Meist gibt es ein Zwischenneuron, dass dann auf ein α -Motoneuron umgeschaltet wird.

Schädigung durch Blutung, Ischämie, Trauma: Motorische Ausfälle vor allem auf der kontralateralen Seite

- Spinaler Schock = Areflexie durch Wegfall supraspin. Innervation der Motoneurone
- kompensatorische Hypersensibilisierung: Hyperreflexie
- Spastik: zunehmender Einfluss der Muskelspindel = monosynaptischer Reflexbogen führt zu massiver Kontraktion

- **Extrapyramidales System:** Es wird das meiste im Stammhirn gekreuzt, allerdings wird im Striatum umgeschaltet. Die Basalganglien haben noch ein Rückkoppelungssystem eingebaut, auch der Thalamus ist daran beteiligt. Dann wird im Stammhirn noch einmal umgeschaltet.

motorische Ausfälle sind möglich z.B. nach cerebellaren Insult, Erkrankungen der *Basalganglien*.

Die *Basalganglien*: N. caudatus, Putamen (= Corpus Striatum), Globus Pallidus, extern, Globus pallidus, inter, N. subthalamicus, Substantia nigra compacta und reticulata. **Nicht** dazu gehören: Corpus callosum, Lateralventrikel, Thalamus, Capsula interna.

Die Verschaltung der Basalganglien ist im Silbernegel a bisserl falsch drinen. GABA (inhibitorisch), Glutamat (exzitatorisch), Dopamin (je nach dem): Am besten selbst aufzeichnen!

- Wir starten vom Kortex: Pyramdidenzellen projizieren auf das Striatum
- Das Striatum enthält zwei Dopaminrezeptoren (D1 oder D2) und projiziert multipel: Globus Pallidus, Substantia nigra compacta.
- Globus pallidus projiziert auf den Nuclius subthalamicus

14.3.1. Morbus Parkinson

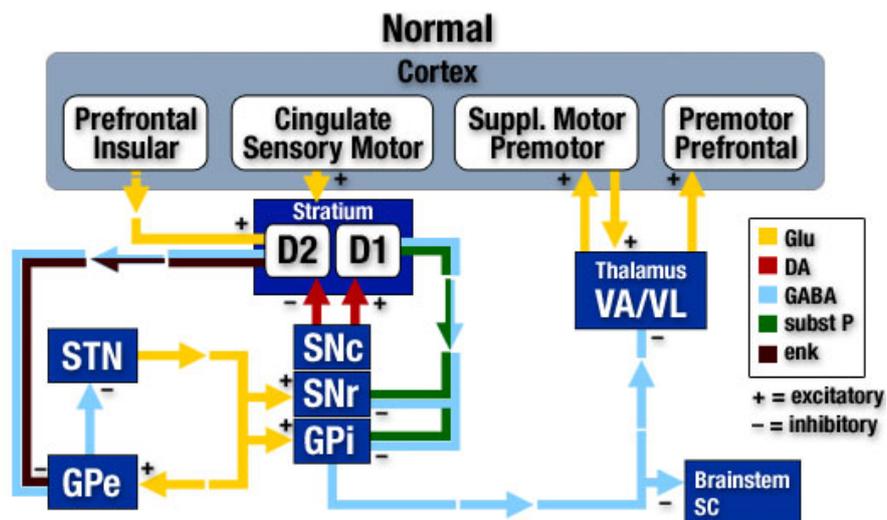


Abbildung 14.1.: This first diagram outlines the complex circuitry between the cortex, striatum, subthalamic nucleus and thalamus. The arrows point in the direction of different tracts and the colors indicated on the right show the neurotransmitters involved at each level. The positive sign near the end of the tract indicates that the impulses are excitatory, while the negative sign indicates inhibitory impulses. For reference, keep in mind the width of these tracks is proportional to the strength of the signal. Of special interest are the dopaminergic pathways and the excitatory glutamatergic pathways.

Genetische Ursachen, Traumata, Entzündungen; Es kommt zum Zelluntergang in der Substantia nigra compacta. Dieser Vorgang scheint irreversibel zu sein; es kommt zum Dopaminmangel (im Striatum). Es kommt dadurch zu einer Hemmung des Thalamus: Hypokinesie.

Therapie:

- Systemische Verabreichung von BBB-gängigen Dopaminvorstufen

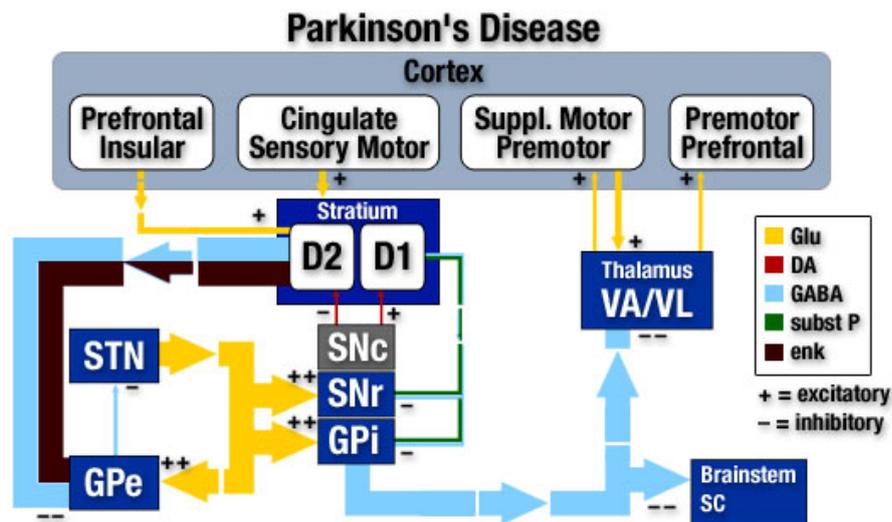


Abbildung 14.2.: This second diagram shows the changes in the basal ganglia cortical circuitry after substantia nigra compacta damage. The main features are the reduced dopaminergic impulses from substantia nigra to the striatum, enhanced excitation of the subthalamic nucleus and the globus pallidus internus, and increased inhibition of the thalamus. Although an oversimplification, these dynamic changes are thought to underlie the motor impairments of PD. It is also possible to see in this diagram the theoretical basis for neurosurgery: Surgical lesion or electrode implantation to functionally block the abnormal activity in the subthalamic nucleus and globus pallidus internus could produce symptomatic benefit in Parkinson's disease. http://www.mdvu.org/library/disease/pd/par_path.html

- Stimulation der striatalen DA-Freisetzung bzw. Hemmung der Wiederaufnahme in die Präsynapse (Amphetamin)
- Hemmung des DA-Abbaus durch MAO (MAO-Hemmer)
- Verabreichung von DA-Rezeptor-Agonisten
- Hemmung cholinergischer striataler Inter-Neurone
- Systemische Gabe von Antioxidantien und Wachstumsfaktoren zur Verhinderung des Absterbens nigraler Neuronen.
- Enthemmung des Thalamus durch Gabe von Glutamatantagonisten oder Elektrische Stimulation des N. Subthalamicus
- Transplantation DA produzierender Zellen in das Striatum oder SNc

14.3.2. Hyperkinesien

Folgen einer Enthemmung des Thalamus

- Chorea¹: Huntington, Sydenham: Dem liegt eine Schädigung striataler Neurone zugrunde (Genetisch, Immunreaktion)
- Hemiballismus: Degeneration des N. subthalamicus
- Tardive Dyskinesie: Zunahme striataler Dopaminrezeptoren (iatrogen, durch Neuroleptika)
- Athetose: Läsion in Striatum und Pallidum.
- Dystonie: Läsion im Pallidum und Thalamus

14.3.3. Defizite durch cerebellare Läsion

Hemisphäre: Willkürmotorik, Pars intermedia: Bewegungskontrolle, Nodus, Flocculus, Vermis: Gleichgewichtskontrolle, Augenmotorik.

Ursachen: Alkohol, Tumore, Hypothyreose, Multiple Sklerose; Folgen: Je nach Funktion des betroffenen Areals; Verzögerung der Initiierung und Planung von Bewegungen, Intentionstremor, fehlende Bewegungskoordination; Hypotonie, Nystagmus, Sprachstörung, Gleichgewichtsstörung.

14.3.4. Sensorik – Nozizeptoren – Schmerz

unmyelinisierte C-Fasern = Schmerzfasern. Sie sind hochsensitiv für Capsaicin (Chili).

- Erste Schaltstelle der afferenten Bahn: Substantia gelatinosa = Laminae I und II des Rückenmarks-Hinterhorns.
- Rezeptorebene: An-, Hyp-, Hyper-, Paraesthetie
- Peripherer Nerv: alle Modalitäten
- Aufsteigende Bahnen: Ausfall oder pathologische Erregung, Modalität je nach betroffener Bahn
- Läsion im somatosensorischen Cortex, Läsion im assoziativen Cortex: Diskriminierung der Modalitäten und Verarbeitung von Sinneswahrnehmung.

Scherzentstehung: Jede Art von Verletzung setzt alle möglichen Stoffe frei, es kommt zu einer Sensibilisierung der Nozizeptoren. Substanz P. Normalerweise unterschwellige Reize: nicht-noxische Reize (Allodynie), noxische Reize (Hyperalgesie).

Endogene Beeinflussung der Schmerztransmission auf Rezeptor-Ebene

¹Veitstanz

- Sensibilisierung: Bradykinin (Gewebehormon, Bienengift), Prostaglandin E2 (Gewebehormon, Mastzellen), Serotonin
- Desensibilisierung/Hemmung: Galanin (C-Faser Neuropeptid), Somatostatin, Endogene Opiode

Nozizeptiver vs. Neuropathischer Schmerz

- Nozizeptiver Schmerz: Adäquate Stimulation von Nozizeptoren führen zu einer adäquaten physiologischen Reaktion, die klingt nach kurzer Zeit ab.
- Neuropathischer Schmerz: Aberrante neuronale Funktion durch Ektopie Entstehung von Impulsaktivität, Schädigung des Schmerz leitenden und verarbeitenden Systems. Lang andauernd bis chronisch.

Projiziere Schmerzempfindung

- Übertragung: Nozizeptoreinzugsgebiete, die auf eine nachgeschaltete Projektionsbahn im RM konvergieren.
- Projektive ieS (Quetschung eines Nervs): Reizung des Axons einer C-Faser.
- Phantomschmerz: Lokales sprouting beschädigter Axone nach Amputation (Autosensibilisierung- und Erregung)
- Neuralgie: Chronischer Schmerz dank pathologischer Reizung von Axon oder Hinterwurzel

Verschaltungen bewirken: Schutzreflexe, Muskeltonus, Mimik, Blutdruckveränderung, Tachykardie, Schweißausbruch, Übelkeit.

Mechanismen der Schmerzdämpfung: Haupttransmitter sind endogen: Endorphine, Serotonin. Es kann aber auch die Reizung des Nerven geschwächt werden (Aspirin) werden. Lokalanästhetika wirken (Xylocain) über Na-Kanäle. Morphine funktionieren an allen endogenen Rezeptoren. Es können aber auch durch Elektroakupunktur die absteigenden Bahnen stimuliert werden. Zentral: Alkohol.

14.4. Störungen Zentraler Funktionen

EEG: Hirnstrommessung: Membranpotentialänderungen Corticaler Pyramidenzellen erzeugen wesentliche elektrische Felder an der Schädeloberfläche. Diese sind mit geeigneten Elektroden abgreifbar: Postsynaptische Potentiale an den Pyramidenzellen.

14.4.1. Schlaf

Wach: lebhaft, extern generierte Erinnerung, *NonREM* keine Wahrnehmung keine Erinnerung (Neuroendokrine Aktivität erhöht, Herzfrequenz, Blutdruck und Atemfrequenz sinken), *REM:* lebhaft intern generierte Erinnerung (Traum) (Reaktivierung des ZNS, Atonie der Skelettmuskeln, Lebhaftige Augenbewegung).

Störungen der Schlafsteuerung: 2 Kerne sind wesentlich beteiligt: Endogener Zeitgeber: NSC (Nucleus suprachiasmaticus) projiziert Hirnstamm-Schlafzentrum: Locus coeruleus (LC).

14.4.2. Epilepsie

- häufigste chronische Krankheit des zentralen Nervensystems
- etwa 5% der Bevölkerung erkranken an epileptischen Anfällen
- meistens nur vorübergehend
- eine aktive Epilepsie entwickeln etwa 0,6% in Europa

- höchstes Risiko, an Epilepsie zu erkranken in den ersten Lebensjahren und ab dem 60. Lebensjahr

„*Fallsucht*“; morbus sacer = die heilige Krankheit; Aura = tranceähnlicher Zustand vor einem Anfall mit irrealen Sinneswahrnehmungen.

Idiopathisch: ohne erkennbare neurologisch erkennbare Ursache genetische Prädisposition

Symptomatisch: Begeleit/Folge Erscheinung von Diabetes, Infektionen, Alkohol- und Drogenentzug, SHT, Ischämie, Tumor, Neurodegenerative Erkrankungen, Glianarben; Schwangerschaft, Schlafanzug, repetitive visuelle Reize (flackerndes Licht).

Wie kommt es dazu? Synchronisierte, massive Erregung größerer Neuronenpopulationen: Lokalisierte oder generalisierte, synchrone Aktivierung zT. antagonistischer Motorik → Krampf, Sensorik, Vegetativum.

Primär generalisierte Anfälle

- *Grand Mal (GM)*: Muskelkrämpfe den ganzen Körper erfassend; Speichelfluss, Bewusstlosigkeit
- *Petit Mal (PM)*: nur wenige Muskelgruppen erfassend, v.a. bei Kindern
- *Absenzen*: Bewusstseinspausen von 5 - 20 s Dauer „Geistesabwesenheit“

Anfälle mit fokaler Genese: Symptome je nach der Lokalisation in einem bestimmten Hirnbezirk (Gyrus praecentralis, Temporallappen, Hippocampus). Mögliche Ausbreitung über das gesamte Gehirn (sekundär generalisiert)

Epileptiforme Neurone durchlaufen synchrone Depolarisationsschübe (PDS), kommt es zu Synchronen Impulsfreisetzung.

Kalzium-Einstrom begünstigt durch

- Spannungsabhängige Ca-Kanäle an den Dendriten von Pyramidenzellen - werden nach Läsionen vermehrt gebildet
- Kalium-Überschuss
- Magnesium-Mangel
- Aufhebung
-

<http://webvision.med.utah.edu/GLU.html>

Behandlung: Corpus callosum Durchtrennung (wird heute nicht mehr durchgeführt). Exzision des Geneseortes einer fokalen Region.

14.4.3. Biologische Psychiatrie

Somatische Entstehungsbedingungen psychischer Störungen. ZNS-Veränderungen aufgrund genetischer, biochemischer, hormoneller und vegetativer Störungen.

Mb. Alzheimer

Erstbeschreibung: vermehrtes Auftreten abnormer Ansammlungen von entarteten Neurofibrillen in bestimmten Hirnarealen dementer Personen.

- degenerative Hirnerkrankung mit fortschreitender Demenz
- häufigste Ursache von Demenz (70%)
- Beginn in der 2. Lebenshälfte
- Bei Frauen doppelt so häufig wie bei Männern
- teilweise genetisch bedingt

- zu Beginn vor allem Gedächtnisstörungen
- Rastlosigkeit
- Orientierungsstörungen
- Sprachstörungen, Reizbarkeit, Wahn, Halluzinationen
- Depression kann begleitend auftreten

genetisch: Defekte an Chromosom 19 (ApoE), Chromosom 21 (β -Amyloid precursor).

Neurofibrillary Tangles: Pathogene Ansammlung von Neurofibrillenbündeln bestehend aus Tau-Protein in bestimmten neuronalen Populationen. *Alzheimer Plaques*: entartetes APP (amyloid precursor protein) wird an der falschen Stelle gespalten, seine Bruchstücke lagern sich extrazellulär zu unlöslichen Komplexen zusammen.

Neuroen verschwinden nicht gleichmäßig. Es kommt zuerst zur Abnahme des ACh. Vorallem im Nucleus basalis Meynert

Depression

- Störung der Affektivität mit depressiven Episoden (Melancholie)
- kann mit manischen Phasen abwechseln (bipolare Störung)
- nicht durch äußere Ursachen begründbar
- teilweise familiär gehäuftes Auftreten - genetische Praedispositon?

2 Neurotransmitter werden manipuliert. *Noradrenalin* (ist erniedrigt); Tyrosin wird gehemmt,...

- Depression auslösend: Hemmung der Synthese aus Tyrosin, Hemmung der praesynaptischen Speicherung, Verdrängung von postsynaptischen Rezeptoren
- Depression vermindernd - Antidepressiva

Serotonin: fördern die Depression bei 5-HT abnahme.

Schizophrenie

Störung der Persönlichkeit, ohne Beeinträchtigung der Klarheit des Bewusstseins

- ca. 1% der Bevölkerung
- familiär gehäuft
- Manifestation in der 1. Lebenshälfte
- 1/3 der Ersterkrankung heilt aus
- 1/3 der Patienten kann eigenständig mit Beeinträchtigungen im privaten und beruflichen Bereich leben
- 1/3 benötigt langfristige Betreuung

Ursachen/Befunde:

- Herabgesetzte Durchblutung und Glucoseaufnahme im präfrontalen Cortex
- Abnahme der Neuronenmasse im präfrontalen Cortex
- Gestörte Migration der Cortex-Neuronen während der Embryonalentwicklung
- Atrophie der apikalen Dendriten von Pyramidenzellen (präfrontal und Gyrus cinguli)
- Herabsetzung der glutamatergen wie auch GABA-ergen Transmission an diesen Pyramidenzellen

- Überschießende Verfügbarkeit von Dopamin an cortikalen D2-Synapsen – mesocortikale DA-system
- Abnahme der D1-Rezeptoren im präfrontalen Cortex: Ursache oder Konsequenz des DA-Überschusses?

15. Pathophysiologie endokriner Regulationen

Contents

15.1. Schilddrüse	127
15.2. Cortisol	128
15.3. Katecholamine	128
15.4. Metabolische Anknüpfungspunkte	129

Mein Mineralwasser schmeckt so grauenhaft! (9.6.)

Diese Pathophysiologischen Mechanismen; alleine beim Lesen zerreißen einen irgendwie den Mund. Ihm kommt vor, dass es nicht zielführend ist die gesamte Pathophysiologie durchzumachen. Daher machen wir heute einmal den Hormonstatus durch, vor allem weil die jungen Ärzte nicht wissen wie das geht.

Die Endokrinen Regelkreise sind nicht nur innerhalb der Hormone tätig. Man muss sich auch mit den Metabolischen Auswirkungen auseinander setzen, weil dazu sind die Hormone ja da. Hormone wirken auf den Stoffwechsel und können daher auch als Stoffwechseleffekte dargestellt werden.

15.1. Schilddrüse

Beim T₃, T₄; in der Hypophyse geht das TSH raus... Das Wirkungsvollste Schilddrüsenhormon kommt gar nicht aus der Schilddrüse: T₄ wirkt schon, ist aber nur die Vorstufe vom T₃ (durch Dejodinase umgebaut) und die ist halt besser. Auf Grund der Veranlassung von TSH sezerniert die Schilddrüse T₄ und das geht dann zur Leber und zum Muskel und wird zu T₃ Umgebaut. Es kann auch rT₃ (50%) herauskommen. Das rT₃ ist überhaupt nicht wirksam – hat aber eine Funktion: Koppelt zurück und ist damit verantwortlich, damit immer eine bestimmte Menge an T₃ hergestellt wird.

Wenn sie eine Funktionsfähige Leber haben, (Peripher Konversion = Umwandlung im Muskel) und sie müssen T₄ substituieren, dann heißt das, dass der Körper immer die richtige Menge T₃ herstellen kann. Es ist zwar wichtig genau zu dosieren, aber nur weil sie die Persönlichkeit verändern (Frau wird von einer ruhigen Person zu einer Hyperaktiven¹ und die armen Männer...). Der Umsatz von T₄ zu T₃ wird von der Leber gesteuert.

Target tissue (=Zielorgan), das ist der blödeste Ausdruck überhaupt. Die Rolle der Leber als Zielorgan für T₄; ohne Leber haben wir einen völlig gestörten Schilddrüsenhormonhaushalt.

Das TSH ist natürlich etwas was die Schilddrüsenhormonproduktion stimuliert. Die endokrinen Drüsen widersprechen der Vorstellung einer Hormonfabrik. Wenn der Umsatz gering ist, wird die Fabrik eingeschmolzen. Alle diese tropischen Hormone (gehen zur Zieldrüse, um dort das Zieldrüsenhormon zu initiieren), haben auch die Rolle das Organ wachsen zu lassen.

(Porta redet jetzt über das Adrenalin...). Bei der Hypothyreose gehen mit supprimierten Metabolismus einher. Der Stoffwechsel lebt davon, dass verschiedene Schritte unterschiedlich schnell ablaufen. Es hat den Eindruck, dass bei supprimierten Metabolismus die Karotinoidproduktion verstärkt ist. Der Umbau würde aber mehr Energie brauchen, daher ist der Umbau und nicht die Produktion betroffen. Soetwas sollte man sich immer durch den Kopf gehen lassen.

Diese Hormone im großen und ganzen sollten Feedback unterliegen. Diese Regulationssysteme sind deswegen da, um eine Hormonproduktion anpassen zu können. Uns als Arzt sollte es vollkommen

¹Eine ist mitten in der Nacht aufgestanden und hat die Wohnung gestrichen

<i>Zielhormon</i>				
HOCH	Prim. Überfunktion		Sek. Überfunktion	
NORM		Norm		
NIEDRIG	Sek. Unterfunktion		Prim. Unterfunkt	
	NIEDRIG	NORMAL	HOCH	<i>Trop. Hormon</i>

Tabelle 15.1.: Beurteilungstabelle Drüsenfunktion

wurscht sein, wie hoch der abs. Hormonspiegel ist. Bsp. Cortisol kann erhöht sein, wenn jemand gerade in einer Situation ist, wo das notwendig ist – viel wichtiger ist es das Feedbacksystem zu überprüfen.

Primäre Funktionsstörungen liegen im Zielorgan. Sekundäre Funktionsstörungen werden vom Übergeordneten Organ ausgelöst.

15.2. Cortisol

ACTH; funktioniert genauso über das Schema wie auch T4, T3. Cortisol beeinflusst die Adrenalinproduktion nicht direkt. Aber der Permissive Effekt von Cortisol ist wichtig: Wenn eine adäquate Menge von Cortisol zirkuliert kann erst Adrenalin in Wirkung treten.

Sowohl bei Schilddrüsen, Sexualhormone als auch Cortisol gilt die Frage, warum haben wir den Hypothalamus? Wenn wir ein zweistufiges Feedbacksystem haben wird das ganze System binär (Rascher Auf- und Abstieg); bei drei Stufen gleicht dieses Regelsystem einer Kurve.

Wir wollen jetzt wissen wie wir den Hormongehalt von Cortison feststellen. Uns interessieren nur die Reserven. Beim *Mb. Addison* (Cortisolmangel) ist der Cortisolspiegel in 90% der Fälle völlig normal, weil der Produktionsmechanismus zu schwach ist; unter Anstrengung der gesamten Maschinerie können wir den Normalspiegel herstellen. Wenn so jemand 3x ums Haus läuft steht er kurz vor dem Kollaps.

Die Reserven können wir nur über Provokation oder Suppression messen. Das sind Werte, die der Arzt brauchen kann. Provokation von Cortisol (Normalwerte 30 - 120 $\mu\text{g}/\text{dl}$). Eine gelungene Provokation ist dann erreicht, wenn der Spiegel um 70 μg steigt und dabei über 200 geht.

EXPERIMENT: Cortisol braucht mind. 20 - 30 Minuten, um bei Belastung anzusteigen. Die selben Leute lässt man nun 2 Stunden auf einer Bergwand herumklettern, dann wartet man eine Stunde und misst das Cortison: Das Cortisol war während der Klettertour sehr hoch; es fällt dann sehr schnell bis an die untere Grenze ab (Rebound-Effekt). Nun werden diese Leute wieder provoziert und man bekommt viel zu schnell eine viel zu deutliche Reaktion.

Das *Adreno-genitale Syndrom* wird hier nicht ausführlich besprochen. Aufgrund einer falschen Hormonproduktion, werden Geschlechtsmerkmale des anderen Geschlechts umgewandelt. Jede Störung betrifft das Cortisol – zu wenig Cortisol, die Hypophyse schüttet ACTH aus. Es kommt zu chronisch stark erhöhte ACTH-Spiegel und einem normalen Cortisolspiegel. Das ganze macht auch eine Hypertrophie der Nebennierenrinde, das wiederum bewirkt, dass viele andere Wege (z.B. Sexualhormone, Mineralkortikoide) stärker beschritten werden. Je nach dem wo jetzt diese Sperre sitzt, haben wir entweder hohes Aldosteron oder männliche Sexualhormone.

15.3. Katecholamine

Sie sind eine Ausnahmeerscheinung, weil ihr Feedbackmechanismus ganz anders funktioniert. Die WHO sagt, der Stress ist eine der ärgsten Herausforderung des 21. Jahrhunderts. Es gibt kaum eine gute Medizinische Stressdiagnose, weil:

- Die offizielle Definition ein ausgesprochener Blödsinn

- Die Katecholamine so eigenartig reagieren. Nahezu alle Hormone haben einen beträchtigen Proteingebundenen Anteil. Katecholamine sind meistens frei. Katecholamine werden völlig anders geregelt

Wenn z.B. in einem Organismus über lange Zeit Adrenalin über langen Zeitraum ansteigt, fällt es nach ein paar Stunden ab. Nach einer stundenlangen Beeinflussung bekommen wir plötzlich einen starken Abfall von Glucose. Bei einer Hypoglykämie kommt es zu einer endogenen Adrenalinproduktion. Wird jetzt nach der Stimulation trotzdem Adrenalin ausgeschüttet? Ja, weil wir kein Rückmeldesystem haben. Wir haben also ein Hormon, das keinerlei endokrinen Regulation zu unterliegen scheint. Bei ununterbrochener Adrenalingabe werden die Spiegel steigen, bis er irgendwann wieder fällt, weil die Abbauenzyme stärker induziert werden.

Die Halbwertszeit vom Adrenalin ist abhängig von seiner eigenen Konzentration. Wenn man nach einem stressigen Tag Tennisspielen geht, produziert man in kurzer Zeit viel Adrenalin und die Abbauenzyme werden ganz stark induziert!

15.4. Metabolische Anknüpfungspunkte

Bevor man noch verlässliche Methoden zur Hormonbestimmung hatte, versuchte man über Metabolische Effekte den Spiegel zu bestimmen.

Man versucht viele Hormone über Effekte zu bestimmen (z.B. bei Adrenalin). Stress ist *immer* die Antwort. Unter Stress kann man auch die äußeren Einwirkungen selbst verstehen. Diese Definitionen widersprechen sich gegenseitig, der zweite Satz ist ein Blödsinn.

Teil IV.

Anhang

A. SE Lipidstoffwechsel und Atherosklerose

Contents

A.1. Ursachen	133
A.2. Pathogenese	133
A.3. Life-style und Atherosklerose	134
A.3.1. Adipositas	134
A.3.2. Diabetes Mellitus Typ I und II	135
A.3.3. Fettstoffwechsel	135
A.3.4. Dyslipidämie	136
A.3.5. Hyperlipoproteinämien	136
A.3.6. Hyperlipidämie	136
A.3.7. Rauchen	136
A.3.8. Zusammenfassung	136
A.4. Inflammatorische Prozesse	136

Ist eine häufige Erkrankung

A.1. Ursachen

- Übergewicht, Falsche Ernährung (fettreich, kalorienreich → Hyperlipidämien), das Blutcholesterin wird erhöht.
- Hoher Blutdruck durch hohen Kochsalzanteil in unserer Nahrung
- Homocystein
- Diabetes mellitus
- Vererbung (genetische Faktoren)
- Arteriosklerose betrifft nicht nur alte Menschen; heute tritt sie bereits im Jugendalter auf
- Stress bedeutet eine Challenge an den Organismus, die bewältigt werden muss. Dies Anforderungen müssen nicht nur negativ sein. Er ist lebensnotwendig. *Eustress*: Gesunder Stress, Prüfungsstress, Aufgabe die bewältigbar ist und bewältigt wird. *Distress*: Wenn die Aufgabe nicht bewältigbar ist. Physiologisch ist er nicht unterscheidbar.

A.2. Pathogenese

Es gibt versch. Hypothesen, am besten ist aber im Moment die *Response to injury* Hypothese (=Reaktion auf eine Schädigung): Man meint damit die Schädigung eines Endothels. Diese Schädigung kann durch verschiedene Ursachen bedingt sein: *Diabetes mellitus*, *Hypertonie*,.... Diese Schädigung führt dazu, dass best. Blutbestandteile in die Intima einwandern können: *LDL* kann in die Intima einwandern, wird dort oxidiert. Es entsteht oxidiertes LDL, das dann nicht mehr an den LDL Rezeptor binden kann und häuft sich an. Aber es gibt Monozyten, die den über den *Scavenger Rezeptor* das LDL binden können. Das Problem dieser Aufnahme ist, dass der Scavenger Rezeptor keine Down Regulation

kennt. Die Makrophagen „überfressen“ sich praktisch, sie werden überlastet, Fett und Cholesterin sammeln sich an: Es entstehen die *Schaumzellen*.

Die Makrophagen produzieren die Zytokine und Mediatoren für Entzündung. Es kommt als zu einer Entzündung. Es wandern weitere Zellen ein (durch Zytokinfreisetzung) und es können sich Thromben bilden. Es wandern auch Muskelzellen ein, die sich auch kontrahieren können, da die Makrophagen freie Radikale bilden und die Radikale reagieren mit NO (Radikal, Gas). NO reagiert sehr gut mit dem Superoxidanion. NO ist eine wesentliche Komponenten bei der Blutdruckregulation. Es kommt zu einer verstärkten Radikalfreisetzung und weiteren Einwanderung von Makrophagen.

Dieses Erscheinungsbild nennt man *Fettstreifen* und ist die 1. Stufe. Nehmen die Noxen nicht ab, bildet sich der *Sklerotische Plaque*.

Man unterscheidet

- Stadium 0: Normale Arterie
- Stadium 1: Fettstreifen, ist reversibel
- Stadium 2: Fibröser Plaque
- Stadium 3: Klinisch manifeste Folgeerkrankung

Ab Stufe 2 ist die Erkrankung irreversibel. Die Folge dieser Veränderung ist eine Lumeneinengung und ein Verlust der Elastizität der Arterie. Es kommt zusätzlich zu Spasmen und es besteht die Gefahr einer Ischämie (Infarkt). Der *Infarkt* tritt auf, weil das Restlumen verlegt wird. Im Bereich des Plaques ist die Thromboseneigung stark erhöht. Der Druck vor der Läsion nimmt zu, es kommt zur Ausweitung der Arterie. Es entsteht ein *Aneurisma*. Diese können auch angeboren sein. Es kann zur Lösung der Intima von der Externa kommen *Aneurisma disectans*. Es kann zu Blutungen kommen und zur *Embolie*.

A.3. Life-style und Atherosklerose

Wir sind in unserer Physiologie optimal an die Umwelt angepasst worden. Das Genom bestimmt einen Teil unserer Vorlieben. Die Umwelt hat sich aber viel zu schnell entwickelt und unser Genom ist praktisch „Steinzeitmensch“, ergo passt unser Verhalten überhaupt nicht. Die Menschen, die ein Mammut erlegten, schnitten vor allem die fetten Teile heraus und ließen Muskeln liegen, daher essen wir heute noch Fett, obwohl es für uns heute praktisch Gift ist. Früher musste man sich Fett anessen, um in Notzeiten überleben zu können. Der Steinzeitmensch wurde gerade 30 Jahre alt. Die Physiologie ist auf das hohe Alter nicht vorbereitet. Die Schokolade, ein Lebensmittel, das mehrere Sinne anspricht: Süß (reife Frucht), Fett (Super! Fettspeicher).

Wesentliche Rolle des Lebensstils auf die Arteriosklerose:

A.3.1. Adipositas

Ist nicht mehr nur ein Problem der Erwachsenen, sondern auch von Kindern. Gesteigerte Lipolyse, es kommt zum *Typ-II Diabetes*. Im Zuge des Typ II Diabetes kommt es zur Gluconeogenese aus nicht Kohlenhydratvorstufen. Glukose wird im wesentlichen aus glukoplastischen Aminosäuren und aus Lipid (hohe Lipolyse, um Pyruvat zu erhalten) hergestellt. Es kommt zur Hyperglykämie und zum Ansteigen von LDL, Folge: Insulinresistenz.

Es kommt zur Hyerglykämie, diese induziert eine Hyperinsulinämie. Diese Hyperinsulinämie hat auch Nachteile:

- Insulin fördert Natriumresorption in der Niere, Blutvolumen nimmt daher zu.
- Der Sympathikotonus nimmt zu, Vasokonstriktion.
- Fetteinlagerung in den Gefäßen.

Es kommt zur Drucksteigerung und zur Hypertonie. Es kommt zur *KHK*. Durch das erhöhte Blutvolumen und den erhöhten Gefäßwiderstand. Es kommt zur *Linksherzhypertrophie* und damit zum *Herzinfarkt*.

A.3.2. Diabetes Mellitus Typ I und II

Der *Typ I* ist eine Autoimmunerkrankung (10%). Es gibt für Typ I Diabetes eindeutig eine genetische Disposition. Auslöser ist zumeist eine Virusinfektion. Der Körper produziert AK, aber diese sind nicht spezifisch genug und binden an B-Zellen des Pankreas, bis alle B-Zellen vernichtet sind. Die Folge ist ein absoluter Insulinmangel, Hyperglykämie. Es kommt zur gesteigerten Glukoneogenese und Lipolyse.

Der *Typ II-Diabetes* ist der sog. Altersdiabetes. Tritt auch bei Jugendlichen auf. Folge ist eine Erhöhung des Fettmetabolismus, es entstehen Ketonkörper. Es kommt infolge der Adipositas zur *Insulinresistenz*. Daraus resultiert eine Hyperglykämie, aufgrund der hohen Insulinspiegel. sog. *Relativer Insulinmangel*. Es kommt zu Absinken der Lipolyse, was die Adipositas unterstützt.

Zuckerkrankheit wird in der Gesellschaft völlig falsch eingeschätzt. Man nimmt sie auf die leichte Schulter, weil ja jeder Zuckerkrank ist.

Schäden: Die Lebensqualität wird massiv eingeschränkt. Sie führt zum Tod. Es kommt zum Schrumpfen der Zellen. Nierenerkrankungen. Niereninsuffizienz. Die Flüssigkeitsausscheidung sinkt. Der hydrostatische Druck steigt, es kommt zur Hypertonie. Der anhaltende Glukoseüberschuss sorgt für Zellprodukte, die sich anhäufen: *Sorbit*, es sorgt für Schwellung der Zellen: in der Augenlinse, Schwann'sche Zellen, Endothelzellen → Mikro⁻¹ und Markoangiopathie. Folgen davon: Retinopathie (Erblinden), es kommt zu peripheren Durchblutungsstörungen, Nekrose peripherer Gewebe. Es wird notwendig ganze Extremitäten zu amputieren. Das Hirninfarkt und Herzinfarkttrisiko steigt an. Dieses Risiko steigt durch die Bildung von *AGES*, die Osmotisch wirksam sind. Fibrinogen wird verstärkt gebildet, es steigt die Thromboseneigung.

A.3.3. Fettstoffwechsel

Fett wird im Ileum aufgenommen und in den Mukosazellen in Chylomikronen in den Körper transportiert. Chylomikronen enthalten im wesentlichen Triglyceride. Sie exponieren ApoC2. ApoC2 hat eine zentrale Funktion: Es stimuliert LPL. LPL findet sich in den Gefäßen und spaltet aus den Chylomikronen FFS ab. Unter der LPL Wirkung, werden sie abgebaut, und es bilden sich Chylomikronen Reste, und exprimieren ApoE, das die Aufnahme von Chylomikronenresten in die Leber ermöglicht.

Die Hepatozyten können TAG und Cholesterin in VLDL verpacken. Die Leber versorgt damit das extrahepatische Gewebe. Auch VLDL exponiert ApoC2, LPL wird aktiviert. VLDL wird abgebaut (TAGs). Es bildet sich das IDL. IDL verliert ApoC2, exponiert ApoE (für Aufnahme in die Leber). Die Leber verpackt neu und setzt VLDL wieder frei. Die andere Hälfte der IDL verlieren Apo C2 und exprimieren ApoB100 (enthält vor allem Cholesterin) und bildet LDL. ApoB100 können die Zielzellen LDL binden und aufnehmen.

Cholesterin ist wichtig für die normalen Lebensfunktionen. LDL versorgt mit Cholesterin und 2/3 werden wieder zur Leber transportiert. Der LDL Rezeptor unterliegt einer Regulation. Wenn ein Zielzelle viel Cholesterin enthält, sinkt die Expression von LDL-Rezeptor. Viel tierisches Fett in der Nahrung, sorgt für vermehrte Cholesterinbildung in der Leber. Es kommt zum Anstieg von Cholesterin

HDL transportiert jetzt Cholesterin wieder aus extrahepatischen Geweben zur Leber. Es trägt ApoE1. Transport von Cholesterin in die Nebenniere (exprimiert HDL-R).

Es gibt auch genetisch bedingte Krankheiten. Fam. Hypercholesterinämie. Das LDL wird unzureichend in Zellen aufgenommen wird (Zu wenig LDL-R, kaputter LDL-R, Transportmechanismusdefekt). Diese genetischen Krankheiten sind aber viel seltener als der ernährungsbedingte Anstieg.

¹Schädigung von kleinen Gefäßen

A.3.4. Dyslipidämie

Darunter versteht man eine Verschiebung der Lipide im Plasma. Ursache: Insulinresistenz. Oxidierte Lipide können in der Intima die Expression von Haftmolekülen, Chemokinen, proinflammatorischen Cytokinen hervorrufen. HDL ist atheroprotektiv durch:

- Transport von Cholesterin von extra-hepatischen Geweben zur Leber
- am Endothel: Aktivierung der eNOS, vermindert Expression von VCAM-1, ICAM-1, E-Selectin und Cytokinen wie IL-8, das die Extravasation von Leukozyten verstärkt
- antioxidative Wirkung, durch hohe Anteile an Antioxidantien, Potential von Apo A1, vorhandene Paraoxonase (PON) und Glutathionperoxidase.

A.3.5. Hyperlipoproteinämien

Fettstoffwechselstörungen mit erhöhter Konzentration best. Lipoproteine im Serum und Verschiebung der Lipoproteinanteile. Es gibt zwei Formen:

- primäre H.: autosomal vererbete Erkrankung
- sekundäre H.

A.3.6. Hyperlipidämie

Erhöhung von Serumlipiden, Oberbegriff für Hypercholesterolämie, Hypertriglyceridämie. Serumcholesterinwerte bei 35-40 Jährigen über 265 mg/dl. 70% davon werden in LDL transportiert, A. korreliert eng mit erhöhten LDL-Werten. LDL-Rezeptor-Defekt führt frühzeitig zu Arteriosklerose. Lipoprotein(a) (= LDL, das das Apolipoprotein Apo(a) enthält) gilt als besonderer Risikofaktor: Apo(a) ähnelt dem Plasminogen und bindet an Fibrin, so dass Apo(a) evt. antifibrinolytisch und daher thrombogen wirkt.

A.3.7. Rauchen

Erhöht das Risiko, an den Folgen einer Koronarsklerose zu sterben auf das 1,4 bis 3,5 fache. Zigaretten mit niedrigem Teer- und Nikotingehalt senken dieses Risiko nicht, wohl aber erreichte Nikotinabstinienz. Dahinter stehen folgende Mechanismen:

- Sympathikusstimulation durch Nikotin
- erhöhte Thrombozytenaggregation
- vermehrte Endotheldurchlässigkeit verursacht durch Rauchbestandteile

A.3.8. Zusammenfassung

Falsche Ernährung (Fett, Zucker) → Adipositas ↔ Bewegungsmangel. Daraus resultiert: TG-Anstieg, LDL-Anstieg, HDL-Rückgang, FFS-Anstieg, Proinsulin-Anstieg, Insulinresistenz, Diabetes mellitus, Fibrinogen-Anstieg, CRP-Anstieg (Entzündungsmediator), Endotheldysfunktion. *Proinflammatorische Cytokine*

A.4. Inflammatorische Prozesse

Die Monozyten nehmen einen besonderen Status ein. Sie werden durch Chemotaxis in die Intima getrieben. Diese Monozyten exprimieren den Scavenger-Rezeptor und nehmen LDL auf. MCF stimuliert die Umbildung zu *Makrophagen*. Die Makrophagen produzieren Cytokine, ROS (freie Radikale).

Auch Lymphozyten nehmen an diesem Geschehen teil. Die T-Zellen können an den LDL binden und bilden sich zu Th1 und Th2 Zellen um und produzieren Zytokine (IL-1, und $\text{TNF}\gamma$). T-Zellen binden an die Makrophagen und aktivieren diese. Damit wird der Entzündungsprozess angekurbelt.

Mastzellen:

- Das Leukozyten-Infiltrat im atherosklerotischen Plaque beinhaltet eine kleine aber wirkungsvolle Mastzellenpopulation.
- Eotaxin bindet als Chemokin an den CCR3-Rezeptor \rightarrow transendotheliale Migration des spezialisierten Leukozyten.
- In der Intima kann die Mastzelle degranulieren und $\text{TNF-}\alpha$, Heparin und die Serin-Proteinasen Trypsinase und Chymase ausschütten.
- Diese können die inaktiven MMPs zu proteolytischen Formen führen. Chymase

kann auch aus Angiotensin I die aktive Form Angiotensin II bilden.

Neben den Immunzellen gibt es noch die humorlane Faktoren: CRP wird in der Leber produziert.

Wirkungsweise von **CRP**:

- CRP tritt in die Endothelzellen (Diffusion oder CRP-Rezeptor)
- aktiviert die Expression von Adhäsionsmolekülen (intercellular adhesion molecule-1 = ICAM-1) und Gewebefaktoren,
- hemmt die eNOS
- induziert die Synthese von Cytokinen und Chemokinen mit Verstärkung der Aktivierung des Endothels und Monozytenrekrutierung
- in der Intima fördert es die Schaumzellbildung durch verbesserte Aufnahme von LDL (nativ und oxidiert) durch Makrophagen
- CRP führt zur Komplementaktivierung, wodurch ein proinflammatorisches Milieu erhalten bleibt.

Diese Mechanismen sind für die normale Entzündung super, aber nicht bei der Arteriosklerose. Arteriosklerose ist **nicht heilbar**.

B. UE Endokrine Regulation

Contents

B.1. Hypothalamus - Hypophyse - NNR Achse = HBA-Achse	139
B.1.1. Beispiele	139

Glandotropeshormon:

- Produktion von Hormonen
- Wachstum von Drüsen
- Freisetzung von Hormonen

Dieses Hormon wirkt auf die Freisetzung des glandotropen Hormon zurück (Long-Loop-Feedback). Der *short Loop Feedback* ist ein Rückkoppelungsmechanismus der Hypophyse auf den Hypothalamus. Der *ultrashort Loop Feedback*: endokriner Feedback (Hypothalamus, Hypophyse, Peripher). Vorteile: Sicherung des Systems, es wird zwar träge aber es kippt nicht wenn Teile ausfallen. Die Hypophysenhormone gehören zu den Glykoproteinen (größte Hormone des Körpers).

B.1. Hypothalamus - Hypophyse - NNR Achse = HBA-Achse

Releasing Hormon ist CRH Corticotropin Releasing Hormon. Stimuliert die Freisetzung ACTH (Corticotropin). ACTH stimuliert die versch. Zonen der NNR. Am stärksten wird die Zona fasciculata (Glucocorticoide) stimuliert. Die Hormone sind Steroid-Hormone.

Das Nebennierenmark ist ein sympathisch ass. Ganglion. Die HBA Achse ist teil der Stressreaktion des Körpers (Glukokortikoide) und wird über die Glukokortikoide stimuliert. Die Mineralkortikoide werden über das RAS geregelt.

Die Verschiedenen Achsen des Endokrinen Systems interagieren miteinander.

B.1.1. Beispiele

- **Primäre Dysfunktion:** Ausfall von best. Organen. Es kommt zum Ausfall ganzer Hormongruppen. bis auf Bsp 8 ist nur ein Hormon ausgefallen
- Wie kommt es zum **Hormonprofil**
- Wie nennt sich die **Erkrankung**
- Welche **Symptome** hat der Patient

C. SE Nierensteine und Nierenversagen

Contents

C.1. Nephrolithiasis	141
C.1.1. Symptome	141
C.1.2. Therapie	141
C.1.3. Bildung von Steinen	142
C.2. Akutes Nierenversagen	142
C.2.1. Nierenphysiologie	142
C.2.2. Definition	143
C.2.3. Ursachen	143
C.2.4. Symptome	143
C.3. Chronisches Nierenversagen	144
C.3.1. Ursachen	144
C.3.2. Stadien	144

C.1. Nephrolithiasis

Urolithiasis, Steine können auf Grund ihrer Größe im Harnleiter zu liegen kommen.

C.1.1. Symptome

Abflüsshindernis: Niere wird schnell massive Schäden erleiden. Breitgefächerte Symptomatik. Es kommt zu *Flankenschmerzen*. Diese Symptome müssen nicht auf einen Nierenstein alleine hinweisen. Cholik- und Verbrennungsschmerzen sind die stärksten Schmerzen.

C.1.2. Therapie

- Schmerztherapie
- Spasmolytika: Buscopan
- Diagnsoestellung: Ultraschall US, Radiologische Untersuchung (Röntgenaufnahme CAVE: Es gibt zwei nicht Röntgendichte Steine: *Harnsäurestein* und *Xanthinstein* 0,8-1%. Kontrastmitteluntersuchung, um einen Rückstau zu finden)
- Steinertrümmerung. (Lithotropsie)
- Bei sog. Ausgusssteinen (Nierenbecken zur Gänze damit verschlossen), muss konservativ operiert werden.
- Steine können bis zur Harnblase kommen, kann die Blase reizen; wenn der Stein rel. groß ist, muss der Stein zuerst zerkleinert werden. Entfernung mit *transuretrale Schlingenextraktionstechnik*¹.
- Sehr oft liegt Sand vor und die Betroffenen bermerken das gar nicht. Man versucht diesen Sand in einem Sieb aufzufangen um Rückschlüsse auf die Zusammensetzung des Steines zu erhalten: Prophylaxe! Es gibt auch Mehrkomponentensteine

¹Fangkorb

C.1.3. Bildung von Steinen

Steine weißen Schichten (Zwiebelschalenartig) auf. Sie entstehen, wenn zu viele Harnsteinbildende Stoffe im Harn gelöst sind und diese Ausfallen. Daher ist es sehr wichtig viel zu trinken. Wenn es zu einer Kristallisation kommt, muss immer ein *Urkern* da sein. Bis heute weiß man nicht, ob ein Urkern auch beim Menschen vorhanden sein muss.

Der *Infektstein* muss schnell gefunden und entfernt werden, da er zur Sepsis führen kann. Diese sind eher weich, da sie auch Mukoproteinen und Aminoglykanen bestehen. Es geht immer mit Bakterien einher, diese Vermehren sich Explosionsartig. Eine Raschen Antibiotische Behandlung ist Notwendig. Steinbildende Ursachen

- **Dehydratation:** Wassermangel, Darmerkrankungen, Durchfall, Kaffee wirkt stark diuretisch
- einseitige **Ernährung** (Milch und Milchprodukte führen zu Kalziumsteinen). *Oxalat:* Spagel, Spinat, Rote Rüben, Rabarber. Grüner Tee enthält ebenfalls viel Oxalat.
- **Pathologische Umstände:** Akutverunfallte, alte Menschen: Immobilisation: Calcium wird vermehrt aus dem Knochen abgebaut. Stoffwechselerkrankungen wie Hyperparathyreotismus. Primäre Hyperoxalämie ist eine angeborene Krankheit. Die sekundäre Hyperoxalämie spielt häufig bei Darmerkrankung (Mb. Chron, Cholitis ulcerosa, St.p. Darmentfernung) eine Rolle.

Es gibt sog. Steinfamilien, die immer wieder Steine haben, obwohl sie sich an die Therapieempfehlungen halten. Diese Menschen haben einen Mangel an *Antilithogenen Substanzen:* Magnesium, Citrat, Glykosaminoglykane, Glykoproteine.

Am häufigsten kommen Oxalat, Citrat, Harnsäure, Calcium und Cystin vor. Es gibt auch iatrogene Ursachen (Medikamente).

Steinzusammensetzung

- Kalziumoxalat 65%
- Kalziumphosphat 9%
- Magnesiumammoniumphosphat
- Harnsäure 15%, Alkalizufuhr (Harn pH zwischen 6 und 7), 3 Liter Trinkmenge, diätische Maßnahme: Reduktion von Purinhaltigen Nahrungsmitteln
- Mehrkomponentensteine (Mg-Ammonium-Phosphatstein) 10% = *Struvitstein*
- Zystin 1%, Alkalisierung des Harn kann Zystinsteine auflösen.
- Kolloidmatrix bzw. Infektstein: Mukoproteine und Mukopolysaccharide; sehr weiche Steine
- Medikamente bei längerer hoher Dosierung (Sulfonamidstein, Indinavir)
- Xanthinsteine 0,8%

Ca. 5% leiden daran, jährlich erkranken 500 pro 100.000 neu. Verteilung Männer:Frauen=2:1; Häufigkeitsgipfel zwischen 20-40 Jahren)

C.2. Akutes Nierenversagen

C.2.1. Nierenphysiologie

Die Niere kann über das Serum und den Harn beurteilt werden. Die Niere ist eine Art Molekularfilter. Keinesfalls dürfen Proteine durch die Niere ausgeschieden werden. In 24 Stunden werden 180 Liter Primärharn gebildet. Als Endharn werden 1,5-2 Liter ausgeschieden. Dazwischen liegt lediglich der Tubulusapparat. In der Zusammensetzung des Ultrafiltrats finden wir eine Menge wichtige Stoffe, die wir nicht ausscheiden dürfen (Zucker, Aminosäuren, Elektrolyte, Wasser).

Proximaler Tubulus

Der proximale Tubulus muss alle diese Stoffe wieder Rückresorption. Bei einer Normoglukämie werden wir keine Glukose im Harn finden. Wenn die Nierenschwelle überschritten wird (Glukose 140-160 mg/dl). Wenn die Konzentration der Harnpflichtigen Substanzen zu stark zunimmt wird die Nierenschwelle überschritten. Für die NaCl Rückresorption braucht die Niere sehr viel Energie.

Henel'sche Schleife

Konzentrationsleistung. Juxtamedulläre. 5 Parameter müssen zusammenwirken:

- Hohe Konzentrationsgradient: Harnstoff.
- ADH Wirkung
- Prostaglandine
- Nähe des Schleifenapparates
- Der Aufsteigende Teil ist nicht wasserdurchlässig

Distaler Tubulus

Sekretion. Im distalen Tubulus kann höchstens 1% rückresorpiert werden.

Autoregulationsmechanismen, Juxtaglomeruläre Apparat, RAAS

Juxtaglomeruläre Apparat: Maculosa (Chemosensitives Feld: Misst Na und Cl), Renin wird im Vas afferens gebildet (Polkissenzellen). Unter der Autoregulation der Niere versteht man, dass die Na Konzentration unabhängig (Filtrationsdruck) vom Blutdruck in der Niere konstant gehalten wird. Eine Langandauernde Hypertonie tötet die Niere.

C.2.2. Definition

Temporäre exkretorische Funktionsminderung, Oligurie: <500ml/Tag, Anurie <200ml/Tag, Kreatinin und Harnstoff im Serum steigen an.

C.2.3. Ursachen

- **Prärenal:** Hypovolämie, Herzinsuff, Nierenarterienverschluss; Zentralisation: Sympathikusaktivität nimmt zu, Katecholamine werden erhöht freigesetzt, Aktivierung des RAAS
- **Postrenal:** Steinleiden, Obstruktive Tumore
- **Renal:** 20-40%, häufig in Folge von Prärenalere Geschehen: Schock, Nephrotoxische Substanzen, Nephropathien.
- Zelluläre Mechanismen: Parenchymschädigungen

C.2.4. Symptome

Stadien:

1. Schädigung: Stunden bis Tage; Diurese: > 500 ml/Tag
2. Oligurie/Anurie: 9-11 Tage; Diurese: < 500 ml/Tag
3. Polyurie 2-3 Wochen; Diurese > 2500 ml/Tag
4. Restitution: bis Monate; Diurese: normal

C.3. Chronisches Nierenversagen

Nieren haben gute Kompensationsfähigkeit. Allerdings kommen die Patienten zum Arzt, wenn es bereits zu spät ist.

C.3.1. Ursachen

- Diabetische Nephropathie
- Chronische Glomerulonephritis
- Interstitielle Nephritis und chronische Pyelonephritis
- Hypertone vaskuläre Nephropathie
- Polyzystische Nephropathie
- Analgetikanephropathie
- Systemerkrankungen
- nicht klassifizierte Ursachen

C.3.2. Stadien

1. Kompensierte Dauerstadium
2. Stadium der kompensierten Retention
3. Präterminale Niereninsuffizienz
4. Terminale Niereninsuffizienz

D. SE Multiple Sklerose

Contents

D.1. Ablauf des Immunprozesses	146
D.1.1. Demyelinisierung	146
D.1.2. Axonpathologie	146
D.2. Diagnose	146
D.2.1. MRT	146
D.2.2. Liquor cerebrospinalis	147
D.2.3. Evozierte Potentiale	147
D.3. Behandlung	147
D.3.1. Schubtherapie	147
D.3.2. Intervalltherapie	147

Erkrankung des RM und Gehirn. Mechanismen: Entzündlich, Degenerativ, Neoplastisch, Metabolisch.... MS wird durch Genetik, Umweltfaktoren, Fehlgeleitete Abwehr. Ist eine chronisch entzündliche Erkrankung, es kommt zur Entmarkung, ist die häufigste Erkrankung im Jugendalter (Nervensystem), ist B-Zell mediiert, es kommt zum Verlust der Myelinscheiden.

Der Verlauf ist chronisch und schubartig. Die Ätiologie ist ungeklärt. Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer, Beginnt zwischen 20. und 40. LJ. Prävalenz 10-300 pro 100.000 (Zahl der Betroffenen). In Österreich ca. 8.000; Prävalenz 100/100.000, Inzidenz 4-6 (pro 100.000 EW), daraus ist ersichtlich, dass die Lebenserwartung nicht wirklich eingeschränkt ist. Die Häufigkeit nimmt von Norden nach Süden ab (gilt für Europa, USA und Asien). In gewissen Regionen, gibt es eine sehr hohe Prävalenz, man glaubt, dass hier während des zweiten WK Britische Soldaten diese Erkrankung mitgebracht haben. Ein Schwede erkrankt z.B. am Äquator gleich oft, wie in Schweden, es sei denn er wandert mit 15 aus. Sie kommt bei Eskimos und bei ungarischen Zigeunern nicht vor.

Ätiologie: Autoimmun, versch. Faktoren spielen eine Rolle: Umweltfaktoren, Virusinfektion (?), Virus triggert Schübe! Auch genetische Faktoren spielen eine Rolle (HLA DR2) 4-fach höher, es gibt aber kein MS-Gen. Es ist eine Polygenetische Erkrankung (Myelinzusammensetzung). Zwillingstudien zeigen 30%, dass auch der zweite erkrankt. Bei zweieigenen Zwillingen beträgt die Wahrscheinlichkeit für den anderen 3%. Das Immunsystem bildet Brücke zwischen Umwelt und Genom.

T-Zellmedierte Entzündungsreaktion — Demyelinisierung und Plaquettenstehung

Erstsymptome: Sehstörungen (Schleiersehen, meist nur auf einem Auge – Ursache ist Optikusneuritis), Gefühlsstörungen, Gleichgewichts und Gangstörungen; Schwäche von Armen und Beinen oder einer Körperhälfte. Beschwerden entwickeln sich allmählich, dauern mind 2 Tage.

Ein *Schub* ist ein neuer oder deutlich verschlechterter neurologischer Ausfall für die Dauer von mind. 48 Stunden ohne Vorliegen anderer Ursachen. Bei 85% beginnt sie Schubförmig, je öfter man Schübe bekommt, desto weniger gut bildet sich die Symptomatik zurück.

Sie verläuft über viele Jahrzehnte und schränkt die Lebenserwartung kaum ein. Man kann kaum Prognosen stellen! Es gibt benigne Verläufe (20% – nach 10 Jahren EDSS-2¹), maligne Fälle können innerhalb der ersten 5 Jahre zum Tod führen.

Läsionen: Tagesmüdigkeit, Visuseinschränkung, Hirnnervenausfällen, Doppelbilder, Sensibilitätsstörungen, Spastik, Miktionsstörung, Gangunsicherheit (Ataxie), Tremor, Schwindel, verwaschene Sprache.

¹können gehen und arbeiten

EDSS (Expanded Disability Status Scale): Score, um den Patienten einschätzen zu können; von 0 bis 10; ab EDSS von 4 besteht eine Abhängigkeit ab einer Wegstrecke von 500 m. Wird über Untersuchung der Hirnnerven durchgeführt. Die Prognose ist schwierig, ungünstig: häufige Schübe, ausgeprägte motorische Störung, cerebelläre Symptome, hohes Erkrankungsalter

D.1. Ablauf des Immunprozesses

Blut-Hirnschranke; Autoreaktive T-Zellen können die BBB nicht durchdringen, es sei denn, sie sind aktiviert (Oberflächenadhäsionsmoleküle). Im ZNS müssen sie auf eine AGP-Zelle treffen. Siehe Roitt.

Vor allem T-Zellen, wenig B-Zellen und ganz wenig Makrophagen. Adhäsionsmoleküle: z.B. ICAM, E-Selektin sind wichtig, damit die Immunzellen ins Gehirn kommen können – Therapieansatz. Die Chemokine/Zytokine können direkt zytotoxisch wirken, IL hingegen hemmen die Entzündungsreaktion!

D.1.1. Demyelinisierung

Myelinschicht: Schnellere Leitung (120 m/s); Bei der Demyelinisierung entsteht eine Verlangsamung der Übertragung bis zur Blockade. Die Refraktärzeit nimmt zu, bei Erregungssalven (motorische Funktionen) kommt es zu schweren Beeinträchtigung – auch Vibrationsempfinden ist gestört. Nervenfasern sind für erhöhte Temperatur anfälliger (AK werden immer kürzer); ein MS Patient, der in die Sauna geht, bekommt ähnliche Symptome wie bei einem Schub.

Es gibt 4 Hauptmuster

- Toxische Mediatoren aus T-Zellen zerstören Markscheiden
- Entmarkende Antikörper werden von Plasmazellen abgelagert (häufigste Ursache – wichtig!), das Komplementsystem wird aktiviert...
- Hypoxische Gewebsschädigung
- Ausgeprägte Zerstörung (?Genetische Defekte?), anderes Myelin

D.1.2. Axonpathologie

Es kommt zur Schädigung von Axonen (Irreversibel). Wenn die Axone verloren gehen, sind die Ausfälle größer; die Anzahl der Plaques ist nicht gleichzusetzen mit der Axonschädigung. Auch in Entmarkungsherden, wo keine Entzündung mehr abläuft, kommt es zum Axonuntergang.

Neben der Entzündung läuft noch ein degenerativer Prozess ab: Ventrikelerweiterung, Degeneration, Atrophie. Histologie findet sich ein Mark-Schatten-Herd: wenig Myelinscheiden vorhanden (wahrscheinlich eine Myelinisierung). Kommt nur bei 2/3 der Patienten vor; Zytokine in den Plaques sind ausschlaggebend.

D.2. Diagnose

Ist rel. kompliziert. Ein Plaque macht noch keine MS: Aus der Anamnese und MRT; Liquoranalyse und Elektrophysiologische Untersuchungen.

D.2.1. MRT

Andere morphologische Störungen ausschließen, MS typische Läsionen können ausgeschlossen werden; nicht jeder Plaque muss klinische Symptome machen. Akute Veränderungen durch Kontrastmittel erkennbar.

Die Läsionen sind typisch Verteilt: Seitenventrikel (Entzündungszellen kommen aus den vielen kleinen Venen), Optisches System, Rinden-Mark-Grenz, Balken, RM: Cervical

Kriterien

Objektiver Hinweis auf zeitliche und örtliche Verteilung von Läsionen typisch für MS unter Ausschluss besserer Erklärungen für die klinische Symptome: MS, mögliche MS, keine MS.

Örtliche Dissemination: Gd²-Anreicherung, Juxtacortikale Läsion, Periventrikuläre Läsion (3), Infratentorielle Läsion.

Zeitliche Dissemination: 2 Schübe.

Bei vielen Patienten kommt nur ein einzelner Schub vor. Ein solcher Patient wird nicht über MS aufgeklärt!

D.2.2. Liquor cerebrospinalis

Entzündliche Veränderungen (vermehrt Zellen und Eiweiß), Spezielle Immunologische Antwort (Oligoklonale³ Banden); Erregerausschluss/Antikörper

D.2.3. Evozierte Potentiale

Beurteilung der Reizleitung zum Nachweis von Sötrungen bestimmter Bahnsysteme (Sehbahn, sensible und motorische Bahnen). Patient schaut auf ein Schachbrett, und das Muster wechselt (in einem Rythmus), man misst, wie lange es bis zur Reizantwort dauert.

D.3. Behandlung

- Schubbehandlung: kurz, 3-5 Tage: Glucocortikoide
- Intervallbehandlung: ständig, soll die Schubfrequenz senken. Beta-Interferone
- Symptomatische Behandlung
- Immunmodulation: Beta Interferone: , Glatirameeracetat,
- Immunsuppression: Mitoxantron

D.3.1. Schubtherapie

- Solu-Medrol Methylprednisolon
- in der Früh, für 3-5 Tage
- Psychische Veränderungen, Aufgedreht, nicht schlafen können
- Plasmapherese: bei schweren Schüben; Zirkulierende AK

D.3.2. Intervalltherapie

- **Interferone** (Reduktion der Schübe um 1/3, Intervalle werden größer, Stärke nimmt auf 50% ab)
- Betaferon, Avonex
- Wirkt spezifisch (MHC-II auf Makrophagen wird reduziert); Adhäsionsmoleküle werden reduziert, TNF α und γ IFN

²Kontrastmittelanreicherung

³Ig aus Liquor und Serum werden miteinander verglichen

- Nebenwirkungen: Grippeartige Symptome; Am Abend spritzen (NW werden verschlafen), und zusätzlich NSAR schlucken (Mexalen). Symptomatik nimmt ab.
- Depressive Symptome.
- **Copaxone-Therapie:** AK Präsentation wird verhindert
- **Eskalationstherapie**