

Pathophysiologie

Begriffsdefinitionen

$$\text{Mortalität} = \frac{\text{Sterbefälle einer Erkrankung}}{\text{Bevölkerung} \cdot \text{Zeitraum}}$$

$$\text{Letalität} = \frac{\text{Sterbefälle}}{\text{Erkrankungsfälle}}$$

$$\text{Inzidenz} = \frac{\text{Neue Fälle einer Erkrankung}}{\text{Bevölkerung} \cdot \text{Zeitraum}}$$

$$\text{Prävalenz} = \frac{\text{Erkrankungsfälle}}{\text{Bevölkerung} \cdot \text{Zeitpunkt}}$$

$$\text{Morbidity} = \frac{\text{Erkrankungsfälle}}{\text{Bevölkerung} \cdot \text{Zeitraum}}$$

Atropie

- einfache Atropie Die Zellen eines Gewebes werden kleiner.
- numerische Atropie Die Anzahl der Zellen eines Gewebes nimmt ab.

Hypertrophie

- Die Zellen eines Gewebes werden größer.

Hyperplasie

- Die Zellen eines Gewebes nehmen zahlenmäßig zu.

Neoplasie

- Es handelt sich um Neubildung von Gewebe.
 - *Benigne Tumore*
 - *Maligne Tumore*

Dysplasie

- Eine Dysplasie beschreibt die Fehlbildung von Gewebe.

Metaplasie

- Hierbei kommt es zu einer Umbildung von vorhandenem Gewebe

Pathophysiologie der Entzündung

- Entzündungszeichen

- *Rubor* Rötung
- *Calor* Erwärmung infolge einer stärkeren Durchblutung
- *Tumor* Schwellung durch Transudat- bzw. Exsudatbildung, Ödembildung
- *Dolor* Schmerz
- *Functio laesa* Funktionseinschränkung

- Vasculäre Reaktion

- 1. Phase Vasokonstriktion

- nicht obligat
- tritt wenn dann sofort auf

- 2. Phase Vasodilatation

- tritt innerhalb weniger Minuten auf
- Es kommt zu einer Permeabilitätssteigerung der Gefäßwand durch Kontraktion der Endothelzellen. Das vermehrte Auftreten von Zwischenräumen kann bis zu einer Schädigung der Basalmembran gehen.
- Je nach Permeabilität der Gefäßwand kommt es zur Absonderung eines Transudates (enthält keine Eiweißbestandteile) respektive Exsudates (enthält auch Eiweiße).

- 3. Phase Abwanderung von Blutzellen aus dem Gefäßsystem

- Margination

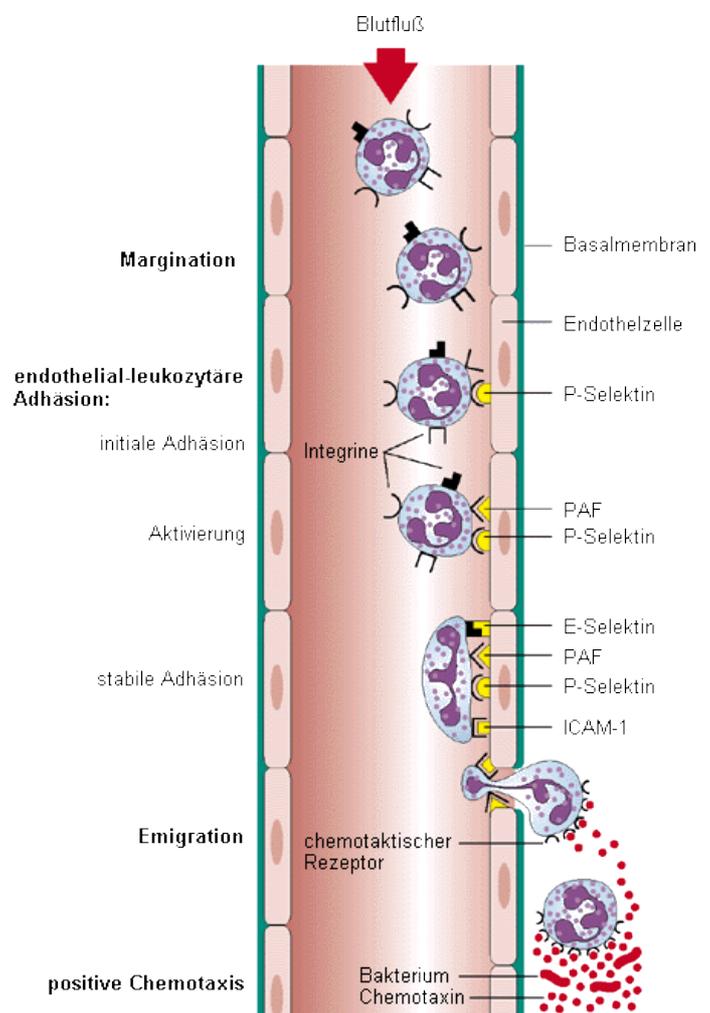
Durch den infolge der erhöhten Permeabilität der Gefäßwand verlangsamten Blutfluß können Blutzellen an die Gefäßwand gelangen.

- Leukocytenrollen

Durch Kontakt zwischen Adhäsionsmolekülen (Selektine, Integrine, Immunglobulinähnliche) auf den Endothelzellen und der Oberfläche der Leukocyten werden diese sukzessive abgebremst. Durch den Kontakt der Endothelzellen mit einem Leukocyten werden vermehrt Adhesine auf der Endothelzelloberfläche exprimiert um die Leukocyten besonders effektiv abzufangen.

- Emigration (Diapedese)

Durch kontraktile Proteine im Inneren neutrophiler Granulocy-



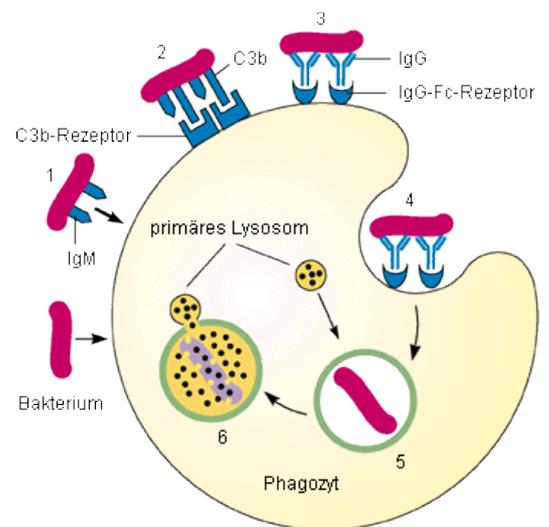
ten können sich diese stark verformen und zwischen zwei oder mehr Endothelzellen hindurchzwängen. Anschließend lösen spezielle Enzyme aus den Granula der neutrophilen Granulocyten die Basalmembran lokal auf, sodass die Zellen diese passieren können.

- Chemotaxis

Entzündungsmediatoren lenken die Granulocyten zum Ort der Entzündung entlang ansteigender Konzentrationen. Man spricht von *positiver Chemotaxis*.

- Opsonisierung und Phagozytose

Die Bakterien respektive Entzündungsverursacher werden mit spezifischen Antikörpern, für die die Leukocyten entsprechende Rezeptoren besitzen, markiert. Die Antikörper binden mit ihrem Fab-Anteil an Oberflächenstrukturen der Bakterien während der Fc-Anteil von den Rezeptoren der Leukocyten erkannt wird. Hinzu kommen sogenannte Komplementfaktoren, die den Leukocyten ebenfalls eine Bindungsmöglichkeit signalisieren. Nachdem nun eine Bakterienzelle an einen Leukocyten gebunden worden ist stülpt sich die Zellmembran des Leukocyten über das Bakterium und umschließt es. Die von Teilen der Leukocyten umschlossene Bakterienzelle bezeichnet man nun als *Phagosom*. Nach Fusion des Phagosoms mit Lysosomen zum Phagolysosom können lysosomale Enzyme aus den Lysosomen das Bakterium zerstören. Hierbei werden unter anderem Sauerstoffradikale genutzt, die der Leukocyt produzieren kann.



- Das Abwandern von neutrophilen Granulocyten stellt die erste Welle der Abwehr dar. (Circa 15min – 24h nach Infektion).
- Die zweite Welle besteht aus Makrophagen. Diese können nicht nur die Entzündungsverursacher vernichten, sondern auch die phagozytierten Antigene auf ihrer Oberfläche präsentieren und so zur Immunabwehr beitragen. (Circa 24h – 48h nach Infektion).

Formen der exsudativen Entzündung

- seröse Entzündung
- serös-katarrhalische Entzündung
- fibrinöse Entzündung
- eitrige Entzündung
 - Abszeß
 - Furunkel
 - Karbunkel
 - Phlegmone, Erysipel
 - Empyem
- hämorrhagische Entzündung
- gangränisierende Entzündung
- ulcerierende Entzündung

Cholera
Husten
Diphtherie

Abszeß an einem Haarfollikel
Fusion mehrerer Furunkel
Sich ausbreitende, eitrige Wundinfektion

Blutiges Exsudat
Nekrotisch bedingte Fäulnis des Gewebes

Phasen der Entzündungsreaktion

- exsudative Phase
- resorptive Phase
 - Zelltrümmer und Reste von verstorbenen Makrophagen respektive neutrophilen Granulocyten werden von Makrophagen aufgenommen.
- proliferative Phase
 - Zerstörte oder geschädigte Zellen des betroffenen Gewebes werden ersetzt bzw. repariert. Hierbei unterscheidet man zwischen:
 - Regeneration *Vollständige Heilung*
 - Reparation *Narbenbildung*
 - Es kommt zunächst zu einer Bildung von Granulationsgewebe, das neben Fibroblasten und Makrophagen noch durch Angiogenese entstandene Kapillaren enthält. Später entwickelt sich dieses Granulationsgewebe zu kollagenhaltigem Bindegewebe zurück, der Narbe. Das Narbengewebe zeichnet sich durch die Abwesenheit von Melanocyten und Hautanhangsgebilden (Haare, Schweißdrüsen) aus.

Komplikationen der Wundheilung

lokale Faktoren

Instabilität
Kontraktur durch Narbenzug (Myofibroblasten)
Mikroorganismen
Fremdkörper
Keloidbildung (Wucherung der Narbe)

systemische Faktoren

Durchblutungsstörungen bei Atherosklerose
Diabetes mellitus (Angiopathie, erhöhte Infektionsneigung)
Glucocorticoide
Ernährung (Mangel an Vitamin C und infolgedessen minderwertiges Kollagen)

Monokine

- Monokine sind Botenstoffe der Monocyten:
 - *PDGF* **platlet derived growth factor**
Der PDGF stimuliert das Wachstum von Fibroblasten.
 - *FGF* **fibroblast growth factor**
Der FGF stimuliert sowohl das Wachstum von Fibroblasten, als auch die Angiogenese.
 - *TNF- α* **tumor necrosis factor α**
Der TNF- α dient hauptsächlich zur gezielten Zerstörung einzelner Zellen. Er stimuliert jedoch ebenfalls die Angiogenese.

Formen der chronischen Entzündung

- chronisch granulierende Entzündung
z.B. Magen-Ulcus
- chronisch lymphocytäre Entzündung
Autoimmunerkrankungen, z.B. rheumatoide Arthritis oder chronische Polyarthritis
- chronisch granulomatöse Entzündung

Fremdkörpergranulom

Durch Fusion von Makrophagen um den Fremdkörper kommt es zur Bildung von mehrkernigen Fremdkörper-Riesenzellen.

Tuberkulose

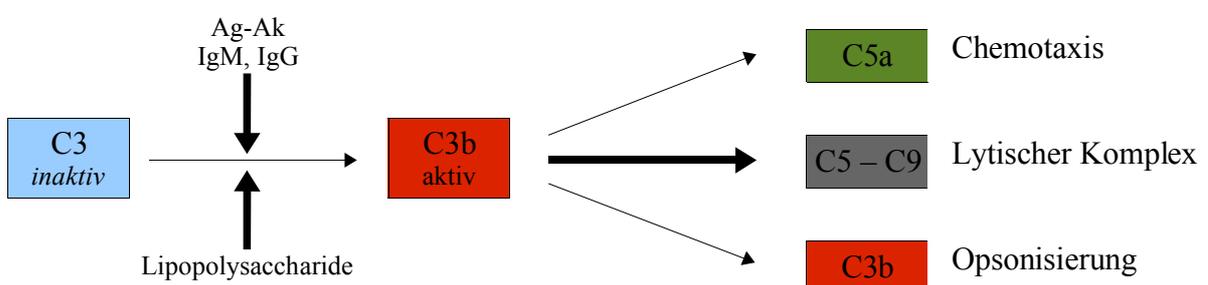
- Kommt es zu einer Infektion des Organismus mit *Mycobacterium tuberculosis* so ist der Erreger gut gegen die Abwehrmaßnahmen des Körpers geschützt. Die Zellwand der Mycobakterien ist durch Glykolipide, Wachse und spezielle Tuberculoproteine vor Makrophagen gesichert und die Mycobakterien hemmen die Fusion des Phagosoms mit Lysosomen. Durch eine zusätzliche Aktivierung des Immunsystems durch Lymphokine von T-Lymphocyten werden Makrophagen in der Umgebung des Entzündungsherdes dazu angeregt sich in Epitheloidzellen umzuwandeln und anschließend zu sogenannten Langhans-Riesenzellen zu verschmelzen.

Übersicht über mögliche Wege der Immunabwehr

	unspezifisch	spezifisch
Zellulär	Granulocyten Monocyten (Makrophagen) NK-Zellen	T-Lymphocyten B-Lymphocyten Plasmazellen
Humoral	Komplementsystem Lysozym Interferone Akute-Phase-Proteine	Antikörper

Die unspezifische Immunabwehr – Das Komplementsystem

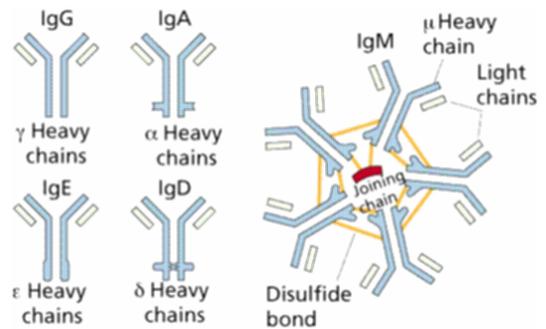
- Die unspezifische Immunabwehr kann auf zwei Wegen aktiviert werden. Der klassische Weg beschreibt die Aktivierung durch Antigen-Antikörper-Komplexe, der alternative Weg die Aktivierung durch Lipopolysaccharide. Der alternative Weg kann also bereits vor einer Aktivierung der spezifischen Immunabwehr begangen werden.



Die spezifische Immunabwehr

Antikörper

- Die Immunglobuline werden anhand ihrer schweren Ketten in Klassen unterteilt. Sie sind nachfolgend in abnehmender Häufigkeit aufgelistet.



- IgG
 - 70 – 85%
 - IgG können die Plazentaschranke passieren und dem heranwachsenden Embryo Immunschutz geben.
- IgA
 - 5 – 20%
 - IgA liegen als Dimere in Körpersekreten wie zum Beispiel der Tränenflüssigkeit vor. Man nennt sie auch sekretorische Antikörper.
- IgM
 - 5 – 10%
 - IgM werden auch als frühe Antikörper bezeichnet, da sie zuerst von Plasmazellen synthetisiert werden, die später auf die IgG-Produktion umstellen.
- IgE
 - < 1%
 - IgE sitzen auf Mastzellen und vermitteln allergische Reaktionen. Omalizumab ist ein Wirkstoff, der hier eingreift. Es handelt sich um einen monoklonalen Antikörper, der an den Fc-Teil der mastzellaufsitzenden IgE bindet und so die Bindung von Allergen-Antikörper-Komplexen verhindert.
- IgD
 - < 1%
 - IgD sind Bestandteil der Zellmembran von B-Lymphocyten. Sie dienen den B-Lymphocyten zur Erkennung von Antigenen, die sich anschließend in Plasmazellen umwandeln und mit der Produktion entsprechender Antikörper beginnen.

Lymphocyten

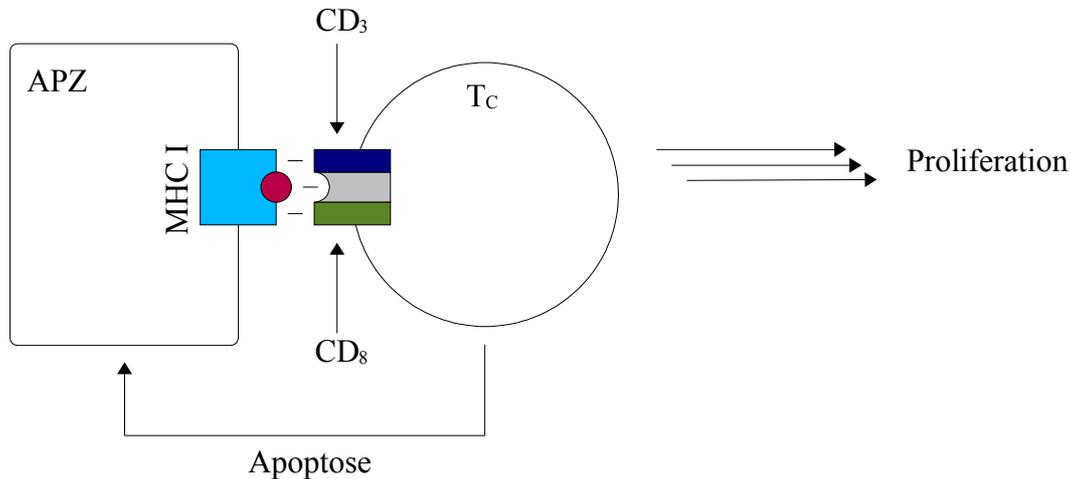
- T_H-Lymphocyten
- T_C-Lymphocyten
- B-Lymphocyten
- NK-Zellen

Aktivierung der spezifischen Immunabwehr

- Körperfremde Moleküle, sogenannte Haptene, werden durch Fusion mit bestimmten Proteinen zu Antigenen, die in diesem Fall auch als Immunogene bezeichnet werden.
- Zur Erkennung der Antigene durch die spezifische Immunabwehr nutzt der Körper sogenannte MHC's, *major histocompatibility complexes*, die anhand ihrer Funktion und ihres Vorkommens unterschieden werden.

- MHC I

- Grundsätzlich werden Teile der am ER synthetisierten Proteine mit speziellen MHC-Proteinen gekoppelt und zur Zellmembran transportiert, wo sie T_C-Lymphocyten präsentiert werden.
- Sowohl die T_C- als auch die T_H-Lymphocyten exprimieren spezifische Antigenrezeptoren auf ihrer Oberfläche, die von zwei CD's, *clusters of determination*, umgeben sind. Beim Kontakt eines T-Lymphocyten mit einer durch MHC antigenpräsentierenden Zelle erfolgt die Identifikation daher auf drei Wegen.
- Nach erfolgreicher Identifikation des Antigens proliferiert der kontaktierte T_C-Lymphocyt und löst anschließend die Apoptose der antigenpräsentierenden Zelle aus.

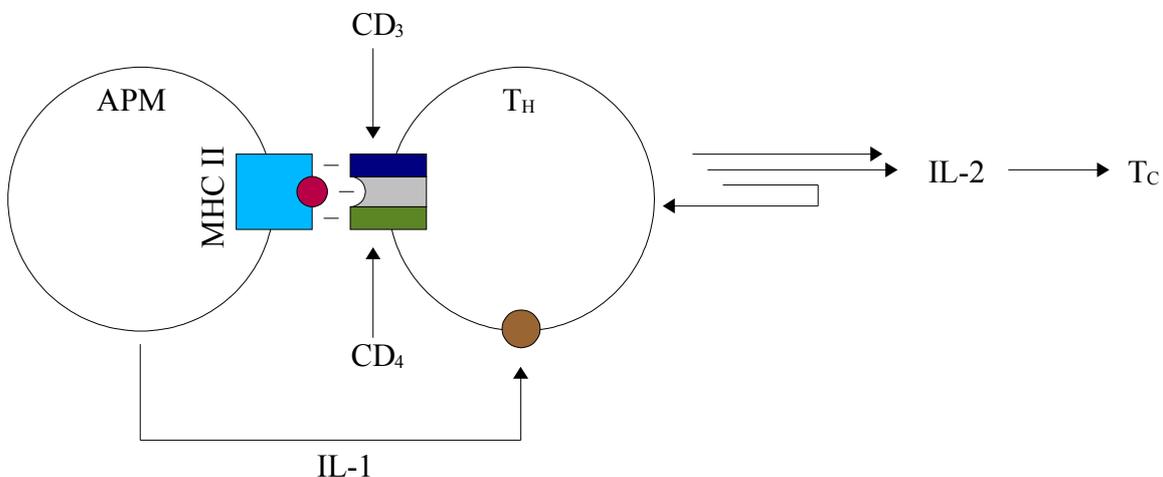


- MHC II

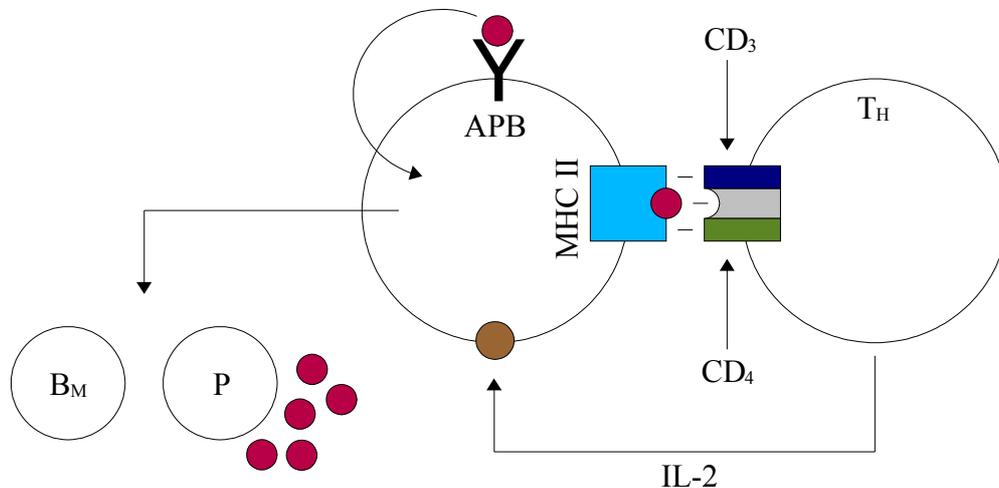
- Makrophagen präsentieren phagozytierte Fremdkörper als MHC II auf ihrer Oberfläche.
- Kommt es zu einem Kontakt zwischen einem antigenpräsentierenden Makrophagen und einem T_H-Lymphocyt, so schütten der T_H-Lymphocyt und der Makrophage nach positiver Erkennung des Antigens Zytokine aus.

- Interleukin 1 *Makrophage*
- Interleukin 2 *T_H-Lymphocyt*

Interleukin 1 vermittelt eine Proliferation des sezernierenden T_H-Lymphocyten.
 Interleukin 2 vermittelt die Proliferation weiterer T_H- und T_C-Lymphocyten.



- Auch B-Lymphocyten nutzen den MHC II um die korrekte Interpretation eines Antikörpers zu verifizieren. Er inkorporiert den Antikörper und präsentiert ihn auf einem MHC II einem T_H-Lymphocyten.
- Dieser sorgt im Fall einer positiven Erkennung durch Sekretion von Interleukin 2 für eine Proliferation des B-Lymphocyten zu B-Gedächtniszellen und Plasmazellen, die anschließend die Antikörperproduktion übernehmen.



- Mögliche Angriffspunkte für Pharmaka sind der IL-2 und der CD3 Rezeptor.

Typen der allergischen Reaktion

- Typ 1 *Die allergische Sofortreaktion* *min.*
 - Zu einer allergischen Sofortreaktion kommt es wenn benachbarte IgE-Rezeptoren auf der Oberfläche von Mastzellen durch **ein** Antigen aktiviert, also überbrückt, werden. Als Folge der Aktivierung werden Mediatoren, insbesondere Histamin, aus Vesikeln innerhalb der Mastzellen freigesetzt. Diese Mediatoren verursachen eine Vasodilatation, eine Permeabilitätssteigerung der Gefäßwände und eventuell Bronchospasmen.
- Typ 2 *Die zytotoxische Frühreaktion* *h*
 - Nach Aktivierung des Komplementsystems durch Antigen-Antikörper-Komplexe werden Poren in die Membranen der Blutzellen eingebaut, die daraufhin versterben.
 - Erythrocyten Intravasale Hämolyse und eventuelle Nierenschädigung durch freigesetztes Hämoglobin, wenn die Erythrocyten vor Erreichen der Milz hämolysieren.
 - Granulocyten Agranulocytose und Neutropenie mit einhergehender Schwächung des unspezifischen Immunsystems.
 - Thrombocyten Thrombocytopenie und die damit verbundene Blutungsgefahr.
- Typ 3 *Die Immun-Komplex-Vaskulitis* *h*
 - Kommt es zu einer Anlagerung von Antigen-Antikörper-Komplexen an die Endothelzellen des Gefäßsystems, so werden diese von vorbeitreibenden Granulocyten attackiert. Die die Endothelzellen aufgrund ihres Zellverbandes nicht phagozytiert werden können, sezernieren die

Granulocyten ihre Lysozyme in die Blutbahn und es kommt zu einer großflächigen Schädigung und Entzündung des Endothels.

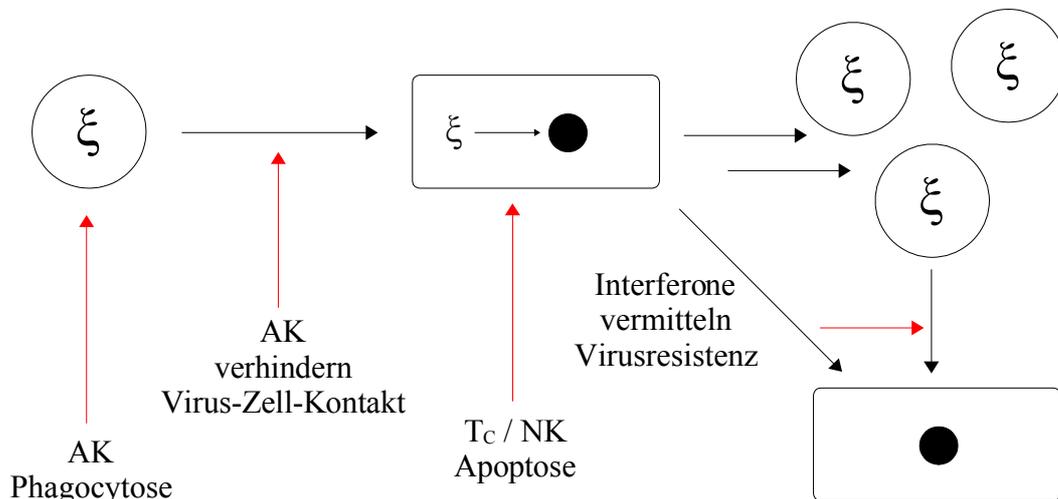
- Symptome der Immun-Komplex-Vaskulitis sind:
 - Fieber
 - Exantheme
 - Lymphknotenschwellung
 - Arthritis
 - Nephritis
- Die sogenannte Serumkrankheit stellt ebenfalls eine Immun-Komplex-Vaskulitis, bei der die Antikörper in Form des Serums gespritzt wurden.
- Typ 4 *Die allergische Spätreaktion* *d*
 - Die oft auch als Kontaktdermatitis bezeichnete Symptomatik wird auf ein Eindringen von Antigenen in die Haut zurückgeführt. In tieferen Hautschichten kommt es zu einer Aktivierung von T_H-Lymphocyten, die durch Ausschüttung von Interleukin 2 eine Entzündungssymptomatik hervorrufen.

Der grippale Infekt

- Ausgelöst durch Viren, die die Epithelzellen des Respirationstraktes befallen, zeigt sich ein grippaler Infekt durch eine Kombination aus folgenden Entzündungen: Rhinitis, Sinusitis, Pharyngitis, Laryngitis und Bronchitis, wobei bisweilen noch eine Otitis media hinzukommt.
- Symptome

Lokalsymptome	Allgemeinsymptome
Schnupfen Halsschmerzen, Schluckbeschwerden Heiserkeit Husten	Fieber Kopfschmerzen, Gliederschmerzen Abgeschlagenheit

- Entstehung der Lokalsymptome
 - Die auftretenden Entzündungssymptome sind Folge der Virusabwehr und der Geweberegeneration.



Pathogenese des Fiebers

- Zytokine, insbesondere Interleukin 1 und Interferone, gelangen mit dem Blut zum Hypothalamus und regen dort die Prostaglandinsynthese an.
- Die Prostaglandine regeln dann den Körpertemperatur-Sollwert im Hypothalamus hoch, woraufhin die Körpertemperatur durch Vasokonstriktion in der Haut und Wärmeproduktion – Muskelzittern, Schüttelfrost – erhöht wird.
- Die spätere Abkühlung auf Normalwerte erfolgt durch Schwitzen, Vasodilatation in der Haut und typische Maßnahmen der Abkühlung.
- Das Fieber erfüllt somit eine gewisse Warnfunktion, die zur Verhaltensänderung veranlassen soll!

Ursachen der Ödembildung

- *Hungerödeme* durch Abfall des intravasalen onkotischen Drucks.
- *Venöse Störungen* führen zu einem Abfall des hydrostatischen Drucks auf venöser Seite des Kapillarnetzes und sind oft von einer Herzinsuffizienz, Varikosen (Kramfadern) und Venenthrombosen begleitet.
- *Lymphabflußstörungen*
- *Entzündungen* führen zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität und ein Austritt von Plasmaproteinen senkt den intravasalen onkotischen Druck. Die ausgelöste Vasodilatation führt zu einem erhöhten Volumeneinstrom in das Kapillarnetz und einem höheren hydrostatischen Druck auf dessen arterieller Seite.

Einfache und obstruktive Bronchialerkrankungen

- *Bronchitis*
 - Eine Bronchitis äußert sich symptomatisch durch Husten, der infolge einer erhöhten Bronchialsekretion auftritt und mit Auswurf von Sputum verbunden ist.
 - Ausgelöst wird der Hustenreiz durch Hustenrezeptoren, die im Kehlkopf, der Trachea und den Bronchien, aber auch im Lungenparenchym und im äußeren Gehörgang lokalisiert sind.
- *Pneumonie*
 - Die Pneumonie, also die Lungenentzündung, stellt eine mögliche Komplikation der Bronchitis dar. Sie wird durch Bakterien und Viren hervorgerufen, wobei die Therapie viraler Infekte nur bei Influenza-Viren gelingt.
- *Chronische Bronchitis*
 - Eine chronische Bronchitis liegt dann vor, wenn der Patient im Zeitraum von zwei Jahren für mindestens drei Monate pro Jahr über Husten mit Auswurf klagt.

- Ursachen einer chronischen Bronchitis sind neben dem inhalativen Rauchen zu einem geringen Teil auch Luftverschmutzung, Infektionen und genetische Prädisposition.
- Ja nach Erscheinungsbild unterscheidet man folgende Formen einer chronischen Bronchitis:
 - Die einfache, chronische Bronchitis
 - Die mucopurulente Bronchitis, bei der das Sputum eitrig ist.
 - Die obstruktive, chronische Bronchitis, die durch eine dauerhafte Engstellung der Bronchiolen durch die glatte Muskulatur gekennzeichnet ist. Eine mögliche Komplikation ist das Lungenemphysem, ein Verlust an Lungenparenchym durch ein irreversibles Auflösen der Alveolarsepten. Der infolgedessen beobachtete, erhöhte Luftanteil in der Lunge hat zu dem irreführenden Begriff der Blählung geführt. Da sich hierdurch der Blutströmungswiderstand im Lungenkreislauf signifikant erhöht, kann es infolge der damit verbundenen erhöhten Rechtsherzbelastung zum sogenannten *Cor pulmonale* kommen, einer Form der Rechtsherzinsuffizienz.
 - Die asthmoide Bronchitis, die im Gegensatz zur obstruktiven, chronischen Bronchitis nur anfallsweise auftritt.
- *Asthma bronchiale*
 - Das Asthma bronchiale ist eine anfallsweise auftretende Atemnot, die infolge einer Bronchienverengung bei bronchialer Hyperreaktivität auftritt.
 - Pathophysiologisch betrachtet ist das Asthma bronchiale eine atopische Erkrankung, d.h. eine allergische Sofortreaktion, infolgeder es zu einer Ausschüttung von Mediatoren kommt, die die Symptome des Asthma bronchiale erklären.

Mediatoren	
Vasodilatation	Bronchospasmen
Gefäßpermeabilität ↑	Ödem der Bronchialschleimhaut
Schleimproduktion ↑	„Schleimpfröpfe“
Chemotaxis eosinophiler Granulocyten	
Allergische Entzündung	Bronchiallumen ↓

- Infolge der allergischen Entzündung kommt es zu einer Überempfindlichkeit gegenüber Histamin und weiteren Mediatoren. Asthmapatienten reagieren daher bereits bei geringeren Mediatorkonzentrationen und zeigen daher stärker ausgeprägte Symptome, wie zum Beispiel den verstärkten Luftströmungswiderstand.
- Hinzukommt, dass Asthmapatienten auch auf Reize reagieren, die bei gesunden Menschen keinerlei Reaktion hervorrufen. Als Beispiel sei der adrenerge Rezeptoragonist Methoxamin genannt, der bei Asthmapatienten einen Anfall auslösen kann.
- Das sogenannte Belastungsasthma wurde bislang durch eine quantitative Hyperreaktivität gegenüber den natürlichen Mediatoren erklärt. Es handelt sich allerdings um eine qualitative Hyperreaktivität, die sowohl chemische, als auch physikalische Reize wie kalte Luft zuläßt.
- Die allergische Entzündung ist in beiden Fällen der Auslöser der Hyperreaktivität, die es einem weiteren Stimulus erlaubt eine Bronchienverengung auszulösen.

- Therapiemöglichkeiten des Asthma bronchiale sind Bronchospasmolytika bei akuten Asthmaanfällen, Glucocorticoide zur Unterdrückung der allergischen Entzündung und wenn möglich eine Expositionsprophylaxe.

Koronare Herzerkrankungen – KHK

- *Angina pectoris*
- Die Angina pectoris beschreibt einen anfallsweise auftretenden Schmerz ischämisch-hypoxischer Pathogenese, der im Falle einer Belastungsangina durch eine Koronarsklerose, im Falle einer Ruheangina durch einen Koronarspasmus ausgelöst wird.
- Die Koronarsklerose, die für ein Mißverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot verantwortlich ist, liegt meist epikardial, d.h. auf der Oberfläche des Herzens, im arteriellen Bereich.

Sauerstoffangebot	<	Sauerstoffbedarf
<ul style="list-style-type: none"> • Druckdifferenz zwischen linker Herzkammer und rechtem Vorhof • Strömungswiderstand <ul style="list-style-type: none"> • epikardial Arterien (normalerweise unbedeutend) • Arteriolen • Wandspannung <ul style="list-style-type: none"> • systolisch: Durchblutungsstop • diastolisch: entscheidender Einfluß auf die Sauerstoffversorgung 		<ul style="list-style-type: none"> • Frequenz • Kontraktilität • Systolische Wandspannung

- Die Kontrolle und Regulation der Durchblutung des Myokards unterliegt der sogenannten *metabolischen Autoregulation*. Je geringer der Sauerstoffgehalt des Myokards ist, desto geringer ist auch der Tonus der Arteriolen, die das Myokard durchziehen. Infolgedessen erschlaffen die Koronargefäße bei einem erhöhten Sauerstoffbedarf des Herzmuskels und es strömt vermehrt Blut in das Myokard. Diese Reserve an Blutvolumen, das das Herz bei Belastung zusätzlich erreichen kann, wird auch als *Koronarreserve* bezeichnet.

Atherosklerose, Arteriosklerose

- Die Risikofaktoren für eine Atherosklerose werden je nach Schwere in zwei Ordnungen unterteilt:

1. Ordnung	2. Ordnung
<ul style="list-style-type: none"> • Hypertonie • Hypercholesterinämie • Nikotin • Diabetes mellitus 	<ul style="list-style-type: none"> • Adipositas • Erhöhte Harnsäurekonzentration im Blut (Gicht) • Stress • Bewegungsmangel

- Die Pathogenese der Atherosklerose gliedert sich in fünf markante Phasen:
 1. Infolge von Bluthochdruck oder anderer Risikofaktoren kommt es zu einer Läsion der Endothelzellschicht.
 2. Durch die entstandenen Lücken im Endothel können Monozyten und LDL-Partikel in die Intima einwandern.
 3. Eine Oxidation der LDL-Partikel führt dazu, dass sie von eingewanderten Makrophagen über den sogenannten *scavenger-receptor* phagozytiert werden.
 4. Die Makrophagen sind nicht immer in der Lage die phagozytierten LDL-Partikel in Form von HDL-Partikeln wieder an das Blut abzugeben und speichern sie in Ihrem Inneren. Histologisch erscheinen sie durch das Herauslösen der Cholesterinester durch die Fixierflüssigkeit als sogenannte „Schaumzellen“.
 5. Aufgrund der Akkumulation der LDL-Partikel sezernieren die betroffenen Makrophagen Interleukin 1 und Tumornekrosefaktor- α . Diese Zytokine veranlassen Muskelzellen der Media dazu sich in Bindegewebszellen umzuwandeln, die zusammen mit weiterem LDL die Plaquebildung vorantreiben.

- Morphologisch äußert sich eine Atherosklerose durch folgende Symptome:
 - Reversible Lipidflecken in der Intima
 - Fibröse Plaques
 - Atheromatöse Nekrosen aus Zelldetritus, Lipiden, Cholesterinkristallen, „Kalksalzen“ mit einer fibrösen Kappe aus Kollagengewebe

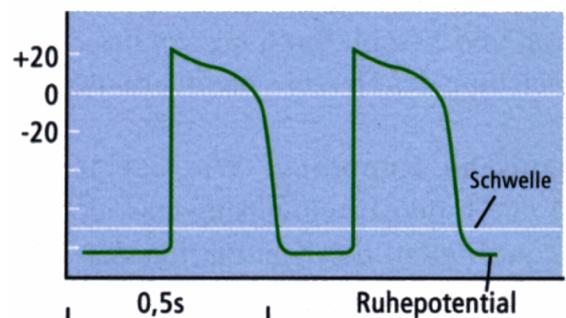
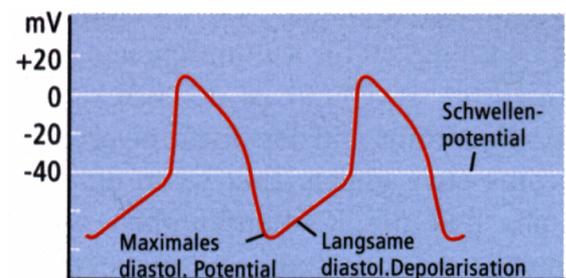
- Je nach Lokalisation unterscheidet man den zentralen Typ, der die Bauchaorta betrifft, vom peripheren Typ, der Koronar-, Hirn- und Nierengefäße schädigt.

- Komplikationen der Atherosklerose je nach betroffenem Gefäß
 - *Bauchaorta*
 - Die zentrale Form der Atherosklerose geht mit einem Verlust von elastischen Fasern der *T. media* einher. Bei 2% der über 60jährigen kommt es infolgedessen zu einer Aussackung, einem sogenannten Bauchaortenaneurysma, das meist unterhalb der Nierenabzweige auftritt. Neben lokalen Verdrängungsschmerzen, z.B. chronischen Unterbauchbeschwerden, kommt es nicht selten zu einer Ruptur des Aneurysma, die in den meisten Fällen zum Tod führt.
 - Der mit der Bildung des Bauchaortenaneurysma einhergehende Strömungsabriss innerhalb des Gefäßes führt häufig zur Bildung eines Thrombus durch Aggregation von Thrombocyten, der, abgelöst als sogenannter Embolus, Embolien der Beinarterien auslösen kann.
 - *Beinarterien*
 - Der embolische Verschluss peripherer Arterien, der zu der Bezeichnung „*periphere arterielle Verschlusskrankheit*“ geführt hat, wird in seiner durch die Einengung hervorgerufenen Schmerzsymptomatik in vier Stadien unterteilt.
 - Stadium 1 Keine Schmerzen bei manifester Atherosklerose.
 - Stadium 2 Belastungsschmerz („*Schaufensterkrankheit*“, *Claudio intermittens*)
 - Stadium 3 Ruheschmerz
 - Stadium 4 Nekrosen, die meist Amputationen nach sich ziehen.

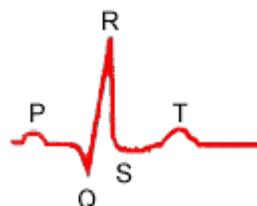
- Vasodilatoren können bei der peripheren, arteriellen Verschlusskrankheit aufgrund ihres sogenannten „steal effects“ nicht eingesetzt werden. Da die minderdurchbluteten Gefäße bereits aufgrund der metabolischen Autoregulation weitgestellt sind, sorgt eine Vasodilatation der restlichen Gefäße nur dafür, dass den betroffenen Gefäßen „das Wasser abgegraben wird“ und erneut weniger Blut die eingengten Gefäße durchströmt.
- *Koronargefäße*
 - Infolge einer Angina pectoris kommt es häufig zu einem Herzinfarkt, der mit einem Untergang des betroffenen Myokards und dauerhaften Schmerzen, die mit Medikamenten zur Behandlung der Angina pectoris nicht gestillt werden können, einhergeht. Ein Erkennen des Herzinfarktes gelingt primär durch ein EKG; desweiteren ist ein Nachweis spezifischer Eiweiße, die bei einem Herzinfarkt freigesetzt werden, im Blut möglich. Meist tödliche Komplikationen eines Herzinfarktes sind Herzrhythmusstörungen (*Kammerflimmern*), während bei Überlebenden eine Herzinsuffizienz die Regel ist.
- *Hirnversorgende Arterien*
 - Dem eigentlichen Apoplex, der auch durch eine Hirnblutung hervorgerufen werden kann, gehen meist sogenannte transitorische, ischämische Attacken (*TIA*) voraus. Durch eine vorübergehende Hypoxie einzelner Gehirnareale kommt es zu einem zeitweiligen Ausfallen bestimmter Funktionen (*Sprechen, Hören, etc.*). Da der Schlaganfall wie bereits erwähnt auch durch eine Einblutung in das Gehirn verursacht werden kann, muß eine eingehende Differenzialdiagnose erfolgen um ein fälschliches Anwenden von *Thrombolytika* auszuschließen.

Herzrhythmusstörungen, Herzarrhythmien

- Das gesamte Reizleitungssystem des Herzens besteht aus spezialisiertem Myokard, das periodisch elektrische Impulse ausstrahlt.
- Die Reizleitung geht vom Sinusknoten, über den AV-Knoten, der den Impuls verzögert um den Vorhöfen genug Zeit zur Kontraktion einzuräumen, über die His-Bündel, die Tawara-Schenkel zu den Purkinje-Fasern, die das kontraktile Myokard erreichen.
- Die elektrische Isolation der Vorhöfe von den Herzkammern wird durch das bindegewebeartige Herzskelett gewährleistet, das nur vom His-Bündel durchzogen wird.
- Im EKG entspricht die p-Welle der Vorhoferregung, der qrs-Komplex der Ausbreitung und Kammererregung und die t-Welle der Repolarisation des Herzens.



Membranpotentiale des Sinusknoten und des Myokards



- Systematik

Störung der Erregungsbildung	Störung der Erregungsleitung
<ul style="list-style-type: none"> • Nomotrope Störungen <ul style="list-style-type: none"> • Sinusbrachykardie (HF < 60bpm) • Sinustachykardie (HF > 100bpm) • Sinusarrhythmie 	<ul style="list-style-type: none"> • Blockaden <ul style="list-style-type: none"> • sinuatrialer Block • atrioventrikulärer Block • Schenkelblock
<ul style="list-style-type: none"> • Ektope Störungen <ul style="list-style-type: none"> • supraventrikulär (oberhalb des His-Bündels) <ul style="list-style-type: none"> • Extrasystole • Vorhofflattern (VF: 200 – 350bpm) • Vorhofflimmern (VF: 350 – 600bpm) • ventrikulär (unterhalb des His-Bündels) <ul style="list-style-type: none"> • Extrasystole • Kammerflattern (VF: 200 – 350bpm) • Kammerflimmern (VF: 350 – 600bpm) 	

- Extrasystolen

	supraventrikulär	ventrikulär
Vorhof	⚡ ⚡ ⚡ ⚡ ⚡ ⚡	⚡ ⚡ ⚡ ⚡ ⚡ ⚡
Kammer	⚡ ⚡ ⚡ ⚡ ⚡ ⚡	⚡ ⚡ ⚡ ⚡ ⚡ ⚡
	• Verschiebung des Schlagintervalls	• Kompensatorische Pause

- Vorhofflimmern führt durch unregelmäßig über den AV-Knoten weitergeleitete Signale zur sogenannten „Absoluten Arrhythmie“ der Herzkammern, die infolgedessen ebenso unregelmäßig schlagen. Daher kann keine Belastungsanpassung erfolgen und der Patient lebt mit der Basalfunktion seines Herzens ohne größere Anstrengungen bewältigen zu können.
- Ein Kammerflimmern hingegen führt in kürzester Zeit zum Tod, wenn nicht durch rechtzeitige Defibrillation der normale Herzrhythmus wieder hergestellt werden kann.
- Der atrioventrikuläre Block, kurz AV-Block, wird je nach Schweregrad in drei Stufen unterteilt:
 1. Grad: Verzögerung der Überleitung
 2. Grad: Einzelne Impulse gehen verloren.
 3. Grad: Totale Blockade → Kammereigenrhythmus

Herzinsuffizienz

- Kommt es infolge einer Muskelschwäche des linken Ventrikels zu einem verminderten Schlagvolumen, so hat dies einen Blutdruckabfall zur Folge, der von Barorezeptoren im Aortenbogen registriert wird.
- Infolge dieses Blutdruckabfalls reagiert der Körper auf unterschiedlichen Wegen, die sich in der Quintessenz als kontraproduktiv herausstellen. (*Circulus vitiosus*)
 - Eine Aktivierung des Sympathikus durch das Kreislaufzentrum erhöht die Herzfrequenz und damit den Blutdruck, wobei der bereits geschwächte linke Ventrikel stärker belastet wird.
 - Durch Kontraktion der peripheren Gefäßmuskulatur wird der periphere Strömungswiderstand und damit der Blutdruck erhöht. Neben der auftretenden Blässe ist eine mangelnde Durchblutung der Nieren die Folge dieser Reaktion. Die Niere aktiviert daher ihrerseits das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, kurz RAAS, das durch die Ausschüttung von Renin die Konzentration an Angiotensin II und Aldosteron erhöht und damit ebenfalls durch Vasokonstriktion und vermehrte Wasser- und Elektrolytrückresorption den Blutdruck erhöht.
- Durch die Erhöhung des Blutdrucks kommt es zu einem erhöhten Auswurf Widerstand für den linken Ventrikel, der gemäß dem Frank-Starling-Mechanismus nicht kompensiert werden kann.

- Der Frank-Starling-Mechanismus besagt, dass eine erhöhte Ventrikelfüllung in der Diastole die Kontraktilität des Myokards erhöht. Diese Zunahme der Kontraktilität des Myokards ist jedoch nur bei gesunden Patienten ausgeprägt, mit zunehmender Herzinsuffizienz geht sie verloren. Kommt es daher aufgrund des erhöhten Blutdrucks in der Aorta zu einer unvollständigen Entleerung des linken Ventrikels, so erhöht sich beim Gesunden die Kontraktilität und wirft beim nächsten Schlag wieder das gesamte Volumen aus.

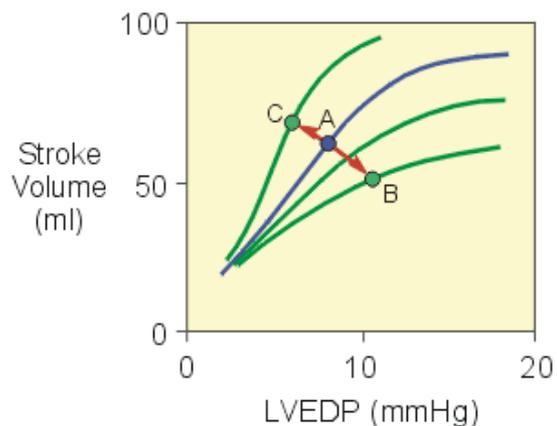


Figure 1. Effects of changes in inotropy on Frank-Starling curves. A shift from A to B occurs with decreased inotropy, and from A to C with increased inotropy.

- Da sich das insuffiziente Herz nicht dem erhöhten Blutdruck anpassen kann, kommt es zu einem Rückstau von Blut in der Lunge, deren Wassergehalt infolgedessen zunimmt und die Gassediffusion zunehmend behindert. Eine weitere Komplikation dieser Dyspnoe kann eine eventuell infolge auftretende Rechtsherzinsuffizienz sein, die von einem venösen Rückstau begleitet wird. Symptome einer derartigen Rechtsherzinsuffizienz sind:
 - Knöchelödeme
 - Lebervergrößerung bis hin zum Ascites durch Flüssigkeitsaustritt aus der Leber in die Bauchhöhle.
 - Mangelnde Leistungsfähigkeit infolge einer minderdurchbluteten Skelettmuskulatur.
 - Tachykardie
- Ursachen der chronischen Herzinsuffizienz sind Herzklappenfehler und eine Herzmuskelschwäche, während die akute Herzinsuffizienz auf einen Herzbeutelerguß verursacht durch eine Entzündung oder ein Einbluten infolge einer Verletzung zurückgeführt wird.

- Eine *chronische* Herzinsuffizienz liegt vor bei...
 - 50 – 70% der Patienten infolge einer koronaren Herzkrankheit, von denen 30 – 50% eine zusätzliche arterielle Hypertonie aufweisen.
 - 10 – 20% der Patienten in alleiniger Folge einer arteriellen Hypertonie.
 - 20 – 30% der Patienten mit einer sogenannten idiopathischen Kardiomyopathie, d.h. einer Herzinsuffizienz ungeklärter Ursache.
- Der therapeutische Ansatz liegt in der Dämpfung des RAAS, das aufgrund der ventrikulären FunktionseinbuÙe wie bereit beschrieben aktiviert wird und eine Hypertrophie, Fibrose und Apoptose des Herzmuskelgewebes mit sich bringt.
- Eine Erklärung für die kontraproduktiven Reaktionen des Körpers auf eine Herzinsuffizienz und den sich entwickelnden Teufelskreis liegt in der Evolutionsbiologie. Wie wir wissen tritt eine Herzinsuffizienz typischerweise erst im Alter auf. Da zu diesem Zeitpunkt die reproduktive Phase abgeschlossen ist werden genetische Weiterentwicklungen, die in dieser Situation von Nutzen wären nicht mehr weitergegeben und als „fitter“ selektiert. Die kompensatorischen Reaktionen des RAAS und Sympathikus hingegen richten sich auf einen Blutdruckabfall bei gesundem Myokard und sind in der ersten Hälfte des Lebens als sicherlich sinnvoll zu erachten.

Arterielle Hypertonie

- Man unterteilt die Hypertonie je nach Ausprägung in eine Prähypertonie und die Hypertonie.

	RR systolisch [mmHg]	RR diastolisch [mmHg]
Normotonie	< 120	< 80
Prähypertonie	120 – 139	80 – 89
Hypertonie	≥ 140	≥ 90

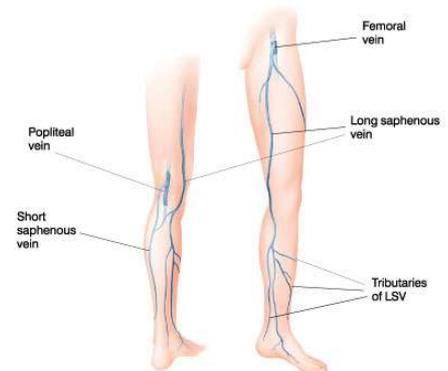
- Je nach Kenntniss der Ursache unterscheidet man die *essentielle (unbekannt)* und die *sekundäre (bekannt)* Hypertonie. Mögliche Ursachen einer sekundären Hypertonie sind eine
 - Aldosteron-Überproduktion *Neoplasie der Nebennierenrinde*
 - Cortisol-Überproduktion *Morbus Cushing*
 - Störung des RAAS auf renaler Ebene
- Mögliche Folgen einer arteriellen Hypertonie sind
 - Herzinsuffizienz
 - Atherosklerose
 - Apoplex, Hirnblutung
 - KHK, Myokardinfarkt
 - Netzhautschäden
 - Nierenschäden

Hypotonie

- Ab einem systolischen Blutdruck unter 90 – 100 mmHg spricht man von einer Hypotonie, wobei man zwischen einer chronischen und einer akuten Hypotonie unterscheidet.
- Eine akute Hypotonie tritt meist infolge orthostatischer Beschwerden auf. Seltener führt ein starker Wasserverlust bei Durchfall oder Sonnenstich zu einem erheblichen Abfall des Blutdrucks.
- Bei der chronischen Hypotonie unterteilt man analog zur arteriellen Hypertonie zwischen einer *primären* und einer *sekundären* Hypertonie.
 - Eine *primäre Hypertonie* sollte man wenn möglich nicht therapieren, da ein niedriger Blutdruck die Gefahr einer Atherosklerose herabsetzt. Eine häufige Form dieser Erkrankung sind *orthostatische Regulationsstörungen*.
 - Bei einem schnellen Aufrichten des Körpers „versackt“ das Blut aufgrund des hydrostatischen Drucks in den Venen, die 85% des gesamten Blutvolumens beinhalten und infolge des geringen Blutdrucks weniger muskulös, dafür umso elastischer sind.
 - Die Folge sind ein vermindertes venöses Blutangebot an das Herz, das dies normalerweise durch die Aktivierung des Sympathikus, eine dadurch erhöhte Herzfrequenz und durch einen erhöhten, peripheren Gefäßwiderstand kompensiert. Patienten mit *orthostatischen Regulationsstörungen* vermögen ebendiese Kompensation nicht durchzuführen und es kommt zu einem Sauerstoffmangel im Gehirn, der mit den typischen Symptomen verbunden ist – Schwindel, „Schwarz vor Augen“, Ohnmacht.
 - Jenachdem ob der Sympathikus beteiligt ist oder nicht, werden noch *sympathikotone* und *asympathikotone* Formen orthostatischer Regulationsstörungen unterschieden. Während die *sympathikotone* Form relativ einfach mit dem sogenannten Shellong-Test – RR liegend und nach Aufrichten – nachgewiesen werden kann, zeigen sich die *asympathikotonen* Formen durch keinerlei sympathische Symptome wie Blässe und Herzklopfen. Die *asympathikotone* Form *orthostatischer Regulationsstörungen* tritt infolge einer Schädigung sympathischer Nervenfasern auf.
 - Eine sekundäre Hypotonie ist oft die Folge einer Herzinsuffizienz bei mangelnder kompensatorischer Reaktion. Endokrine Erkrankungen wie eine Nebenniereninsuffizienz mit Mangel an Aldosteron und Cortisol können ebenfalls Auslöser einer Hypotonie sein.

Varikosis, Krampfaderleiden

- Betrachtet man das venöse System der Beine etwas eingehender, so unterscheidet man zwischen den *epifascialen* und *tiefen Beinvenen*. Die epifascialen Venen der *Vena saphena* nehmen 10% des gesamten venösen Blutes der Beine auf und geben es über sogenannte *Venae perforantes* an die *Vena femoralis*, die 90% des Blutes beinhaltet.
- Um einen Rückstrom des Blutes zu vermeiden sind in regelmäßigen Abständen Venenklappen in die Venen eingebaut.
- Die Blutflußregulation innerhalb der Venen erfolgt durch den Druckgradienten zwischen Arterien und Venen, den Sog des rechten Atriums und Muskelkontraktionen, die durch eine Kompression der Gefäße das Blut vorantreiben.



- Auch bei Krampfadernleiden wird je nach Ursachenkenntnis zwischen *primären* und *sekundären* Varikosen unterschieden.

- Pathophysiologie

Primäre Varikosis

- Infolge einer Wandschwäche unbekannter Ursache kommt es zu einer Wandüberdehnung und damit einhergehend zu einer Insuffizienz der Venenklappen.
- Weder Schwangerschaft noch vieles Stehen haben sich als Risikofaktoren erwiesen.
- Die Folge der Venenklappeninsuffizienz ist ein Blutreflux oder schlimmstenfalls eine Stase des venösen Blutstroms.

Sekundäre Varikosis

- Sekundäre Varikosen treten meist postthrombotisch auf, da die Rekanalisation nach einem Thrombus meist eine Venenklappeninsuffizienz zur Folge hat.
- Epifasciale Stauungen sind oft die Folge insuffizienter Venenklappen in den tiefen Beinvenen.

- Morphologie

- Besenreiser-Varizen
- Seitenast-Varikosis
- Stamm-Varikosis, die mit einer deutlichen Beeinträchtigung der Hämodynamik einhergeht und oft in Begleitung insuffizienter Perforansvenen auftritt.

- Komplikationen

- Varikophlebitis
- Ruptur
- Stauungsdermatitis infolge mangelnder Nährstoffversorgung des betroffenen Gewebes.
- Kontaktdermatitis gegenüber jeglichen Externa durch jahrelange symptomatische Therapie der Stauungsdermatitis.
- *Ulcus cruris venosum* durch Nekrose des betroffenen Gewebes bei chronischer Unterversorgung.

- Therapie

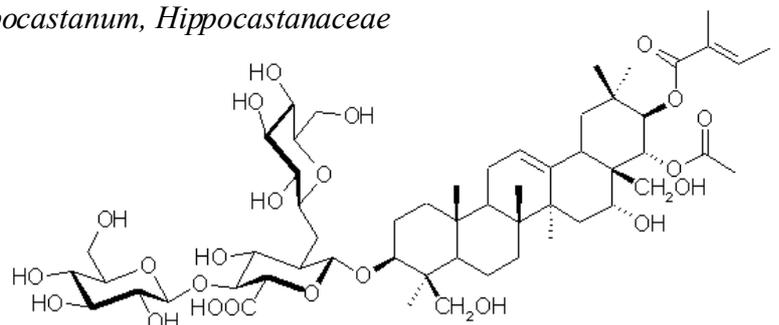
- *operativ*



- Sklerosierung durch Injektion von Polidocanol
- „Venenstripping“, d.h. Herausziehen der *Vena saphena*, deren Blut dann ebenfalls von der *Vena femoralis* abgeführt wird.

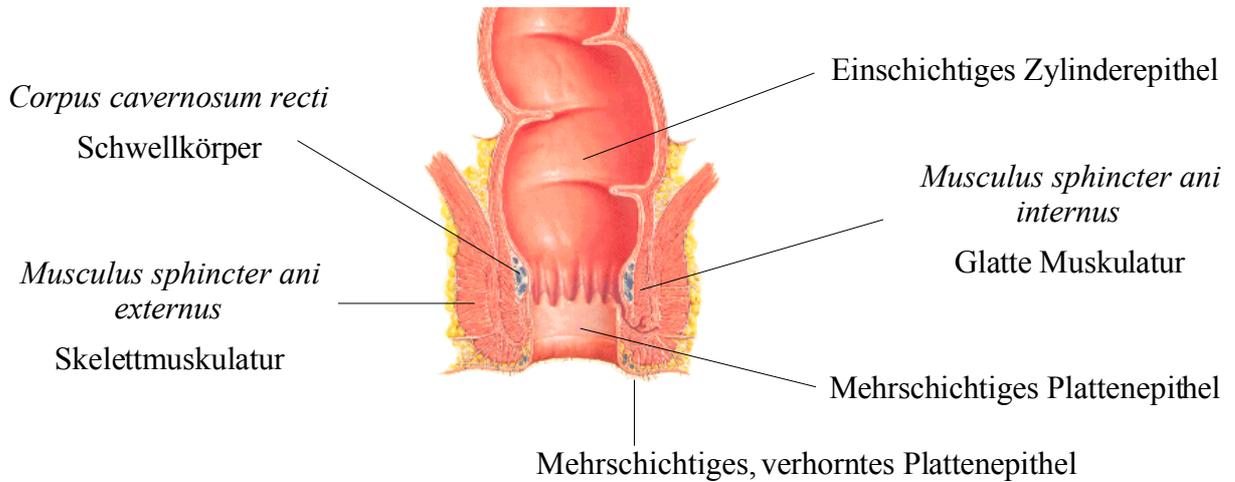
- *konservativ*

- Kompressionsstrümpfe
- Medikamente
 - Aescin aus *Aesculus hippocastanum*, *Hippocastanaceae*

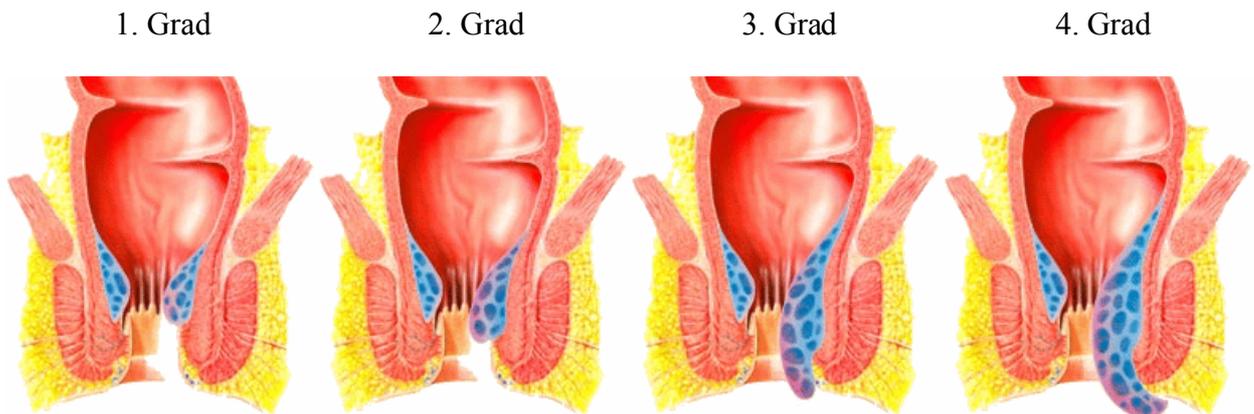


Hämorrhoiden

- Anatomie des Rektums



- Morphologie



- Hämorrhoiden 1. Grades
 - Die Hypertrophie des *Corpus cavernosum recti* ist in diesem Stadium noch nicht sichtbar, da sie noch nicht aus dem Anus herausragt. Sie tritt häufig an den Eintrittsstellen der schwellkörperversorgenden Arterien auf.
 - Bei auftretenden Beschwerden oder Symptomen wie Blut am Stuhl muss ein mögliches Rektalkarzinom abgeklärt werden.
- Hämorrhoiden 2. Grades
 - Der Hämorrhoidalknoten kommt nur unter Druck aus dem Anus heraus.
- Hämorrhoiden 3. Grades
 - Der Hämorrhoidalknoten befindet sich dauerhaft außerhalb des Anus.
- Hämorrhoiden 4. Grades
 - Der Hämorrhoidalknoten ist außerhalb des Anus mit der Haut verwachsen und kann nicht mehr reponiert werden.

- Ursachen von Hämorrhoiden
 - Konstitution, d.h. Genetische Veranlagung.
 - Ein „Pressen“ bei der Defäkation führt zu einer stärkeren Durchblutung und Dehnung des Corpus cavernosum recti. Insbesondere in Verbindung mit Laxansmißbrauch.
 - Verhärteter Stuhl
- Komplikationen
 - Eine ständige Reizung der Anahaut durch austretendes Sekret führt zu einem Analekzem mit den typischen Beschwerden wie Brennen oder Jucken.
- Therapie
 - Stuhlregulation ohne den Einsatz von Laxantien.
 - Ballaststoffreiche Ernährung.
 - Sklerosierung, Verödung, durch Injektion von Chininsalzen.
 - Gummiligaturen, d.h. das Abklemmen des Hämorrhoidalknotens.
 - Zäpfchen und Salben dienen nur der Linderung von Beschwerden, nicht der Therapie.

Entzündungen des Magen-Darm-Traktes

- **Oesophagus-Erkrankungen**
 - *Entzündungen der oesophagalen Schleimhaut*
 - Ursachen
 - Inkorporation von Säuren oder Laugen
 - Arzneistoffe
 - Doxycyclin-Kapseln werden mit zu wenig Wasser im Liegen eingenommen.
 - Bisphosphonate müssen mit 30 minütigem Abstand zur nächsten Mahlzeit und aufrechter Körperhaltung währenddessen eingenommen werden.
 - Folgen
 - Narbenstrikturen des Oesophagus, die mit einer Einengung des oesophagalen Lumens und entsprechenden Schluckbeschwerden einhergehen.
 - *Reflux-Oesophagitis (GERD: gastroesophageal reflux disease)*
 - Ursachen
 - Eine funktionelle Störung des Sphinkter führt zu unzeitiger Sphinkteröffnung und dem Aufsteigen saurer Mageninhalt.
 - Fettiges Essen
 - Hochprozentige Alkoholika
 - Arzneistoffe, insbesondere Antimuskarinika, die den Tonus der Magenmuskulatur, hier vor allem des Hiatus herabsetzen.
 - Hernie des Hiatus
 - axiale Hernie
 - Die Cardia durchbricht das Zwerchfell nach oben, sodass der Verschlussmechanismus durch den Hiatus nicht mehr richtig funktionieren kann.

- paraaxiale Hernie
 - Die Cardia „quetscht“ sich neben dem Oesophagus durch den Hiatus. Es kommt zu lebensbedrohlichen Inkarzerationen, die operative Maßnahmen erfordern.
- Folgen
 - Infolge des chronischen Kontaktes zwischen der oesophagalen Schleimhaut und saurem Mageninhalt kommt es zu einer Epithelmetaplasie; d.h. das zunächst mehrschichtige, unverhornte Plattenepithel des Oesophagus wird zu einem einschichtigen, zylindrischen Epithel wie man es im Magen findet.
 - Eine mögliche Komplikation der Reflux-Oesophagitis ist infolge der Metaplasie das Oesophaguskarzinom. Die sogenannte *Zehner-Regel* besagt, dass etwa jeder Zehnte mit Sodbrennen eine Reflux-Oesophagitis entwickelt. Wiederum jeder Zehnte dieser Patienten entwickelt eine Epithelmetaplasie und jeder Zehnte hiervon bekommt ein Oesophaguskarzinom.
- Therapie
 - Die Therapie der Reflux-Oesophagitis ist rein symptomatisch mit entsprechend säure-dämpfenden Medikamenten.

- **Magen-Entzündungen**

- *Gastritis*

- Ursachen

akut	chronisch
<ul style="list-style-type: none"> • Hochprozentige Alkoholika • Arzneistoffe <ul style="list-style-type: none"> • Acetylsalicylsäure • Infektionen • Stress 	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmun: (5%) Schädigung der Magenschleimhaut durch Antikörperbildung <ul style="list-style-type: none"> • Belegzellen • intrinsic factor (<i>perniziöse Anämie</i>) • Bakteriell: (85%) Infektionen mit <i>Helicobacter pylori</i> • Chronisch-toxisch: (10%) Gallenreflux