

Das ERSTE

mit 287 Abbildungen und 189 Tabellen
inklusive Lernplan

3., überarbeitete Auflage

Homepage-Kapitel

M. Buchta/D. W. Höper/A. Sönnichsen

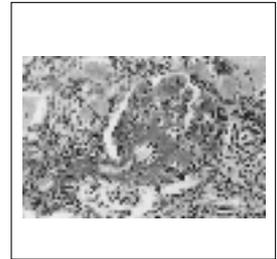


URBAN & FISCHER München · Jena

Inhaltsverzeichnis der Homepage-Kapitel

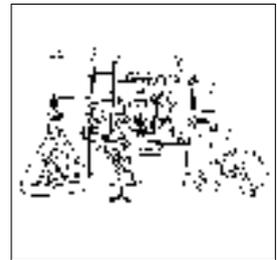
Pathologie **1**

A. Sönnichsen



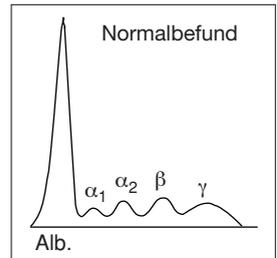
Pathophysiologie/Pathobiochemie **7**

D. W. Höper (Kapitel 8, 11, 12, 17–20)
A. Wolff (Kapitel 1–7, 9, 10, 13–16, 21, 22)



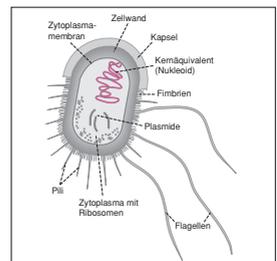
Klinische Chemie **21**

A. Sönnichsen



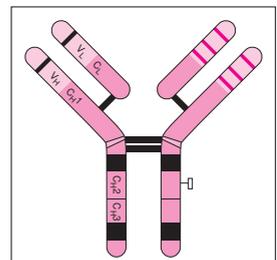
Medizinische Mikrobiologie **29**

M. Buchta (Kapitel 1–4)
K. Glassen (Kapitel 5.1–5.3)
Ch. Hosius (Kapitel 5.4–14)



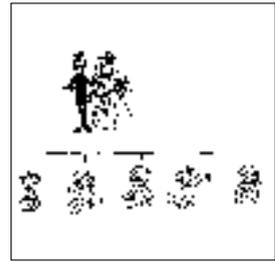
Grundlagen der Immunologie und Immunpathologie **45**

M. Trendelenburg



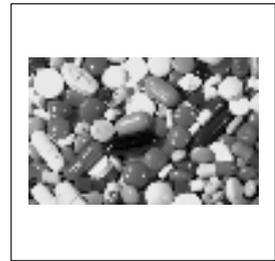
Humangenetik 79

M. Buchta (Kapitel 1–5)
D. W. Höper (Kapitel 6–13)



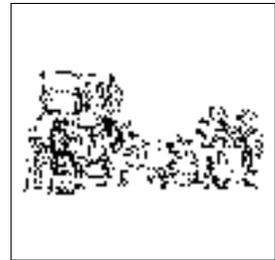
Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie 89

M. Buchta (Kapitel 27)
A. Hoffmann (Kapitel 1–4, 28–30)
A. Sönnichsen, T. Hummel (Kapitel 6, 17.1, 17.2, 17.6–19.1, 20)
A. Sönnichsen (Kapitel 5, 7–16, 17.3–17.5, 19.2, 21–26)

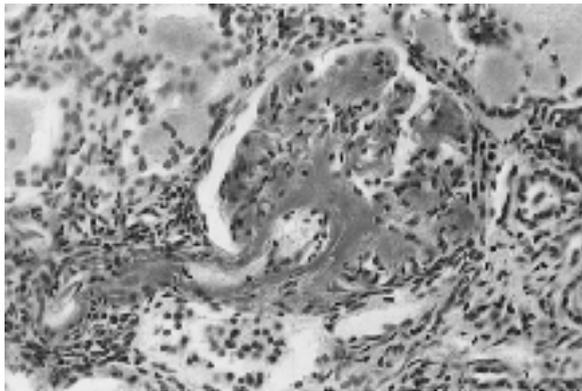


Akute Notfälle 99

A. Sönnichsen



Pathologie



1 Allgemeines	3	9 Grundlagen zur Pathologie des Kreislaufs	5
1.1 Pathologie als Fach	3	9.12 Arterielle Durchblutungsstörungen und Hypoxie	5
1.1.1 Aufgaben	3	9.12.4 Relative, temporär akute Ischämie	5
1.1.2 Bedeutung für die Krankenversorgung	3	9.12.6 Hirinfarkte	5
1.1.3 Forschung und Lehre	3	10 Blutungen	6
1.1.4 Geschichte	3	10.1 Blutungstypen	6
1.2 Grundbegriffe	3	10.1.5 Organisation von Hämatomen	6
1.3 Strategien der Diagnostik	3	11 Grundlagen zur Pathologie des Endokriniums	6
1.4 Postmortale Diagnostik	4	12 Pathologie wichtiger Stoffwechselkrankheiten	6
1.5 Sterben	4	13 Grundlagen zur Pathologie der Atmung	6
2 Anpassungsreaktionen	4	14 Grundlagen der Pathologie der Leber	6
3 Zell- und Gewebsschäden	4	15 Grundlagen zur Pathologie der Verdauung	6
4 Exogene Noxen	4	16 Grundlagen zur Pathologie der Ausscheidung	6
5 Störungen der Individualitätswahrung, Immunpathologie	4	17 Grundlagen und Besonderheiten der Pathologie des Nervensystems	6
5.3 Immundefekte	4		
5.3.2 Erworbene Defekte des Immunsystems	4		
6 Entzündung	5		
7 Zellersatz	5		
8 Tumoren	5		

1 Allgemeines

1.1 Pathologie als Fach

1.1.1 Aufgaben

Die Pathologie (griechisch: Lehre vom Leiden) beschäftigt sich mit makroskopisch oder/und mikroskopisch erkennbaren krankhaften Veränderungen an Organen und Geweben. Sie ergründet Ursachen (Ätiologie), Entstehung (Pathogenese) und faßbare Auswirkungen (Morphologie) von Erkrankungen und hilft, diese zu klassifizieren. Sie schafft dadurch die Voraussetzung für die Stellung der Diagnose und legt die Basis für die Therapie.

Neben der Diagnostik gehören auch die Forschung und die Ausbildung von Medizinstudenten und Ärzten zu den Hauptaufgaben der Pathologie.

1.1.2 Bedeutung für die Krankenversorgung

In der Krankenversorgung ist es Aufgabe der Pathologie, durch die Untersuchung von Gewebeproben eine Diagnose zu stellen (intravitale Diagnostik). Zusammen mit dem klinischen Bild einer Erkrankung ist die diagnostische Pathologie eine der Hauptsäulen der klinischen und therapeutischen Medizin.

1.1.3 Forschung und Lehre

Die postmortale pathologische Untersuchung trägt wesentlich zur Erforschung von Erkrankungen bei, indem sie im Nachhinein die Zusammenhänge zwischen dem klinischen Erscheinungsbild und den morphologischen Organveränderungen darstellt. Zudem dient die Pathologie dem Kliniker zur Verifizierung und Spezifizierung klinisch gestellter Diagnosen. Sie ist damit auch ein wichtiger Bestandteil der Lehre.

1.1.4 Geschichte

Das Bemühen, Krankheiten zu identifizieren und zu klassifizieren, reicht bis zu den Wurzeln der abendländischen Medizin zurück. Hippokrates (460–375 v. Chr.) entwickelte die sogenannte „Humoralpathologie“, die von der Vorstellung ausgeht, daß Krankheit durch ein Ungleichgewicht der Körpersäfte (Blut, Schleim, gelbe und schwarze Galle) bedingt ist.

Die Ursprünge der wissenschaftlich-analytischen Erforschung der Anatomie und Morphologie des menschlichen Körpers gehen auf die alexandrinische Schule des 3.–1. Jahrhunderts v. Chr. zurück. Erasistratos von Alexandrien, der bekannteste Vertreter dieser Schule, wird als Begründer der pathologischen Anatomie angesehen. Die anatomischen Kenntnisse wurden von Galen aus Pergamon im 2. Jahrhundert n. Chr. weiter ausgebaut.

Während des gesamten Mittelalters hat sich die Medizin eher von wissenschaftlichen Grundlagen entfernt. Erst Vesal aus Padua beschäftigte sich im 16. Jahrhundert wieder intensiv mit anatomisch-pathologischen Zusammenhängen. Er gilt als Begründer der modernen Anatomie.

1791 entwickelte Morgagni die Hypothese, daß eine Krankheit ihre Ursache in den Organen hat, und begründete damit die „Solidarpathologie“. Virchow baute diese Theorie 1833, nach der Entdeckung der Zelle, zur „Zellularpathologie“ aus und begründete damit das noch heute gültige Konzept der pathologischen Anatomie.

Bis Mitte des 19. Jahrhunderts beschränkte sich die Pathologie auf die Beschreibung makroskopisch faßbarer Krankheitserscheinungen. Erst die Einbettung von Gewebe in Parafin und die Herstellung histologischer Schnitte mit Hilfe des Mikrotoms eröffneten zusammen mit dem 200 Jahre zuvor erfundenen Mikroskop den Weg zur mikroskopischen Anatomie und Pathomorphologie. In den letzten 150 Jahren wurden die mikroanatomischen Techniken und Färbemethoden kontinuierlich verbessert. Die Entwicklung des Elektronenmikroskops ermöglichte eine noch detailliertere und exaktere Darstellung feinsten Zell- und Gewebestrukturen. In den letzten Jahrzehnten haben enzymhistochemische, immunhistochemische, biochemische und molekularbiologische Techniken zu einer weiteren Perfektionierung der pathologischen und pathophysiologischen Diagnostik beigetragen.

1.2 Grundbegriffe

(☞ Buchkap. 1.1)

1.3 Strategien der Diagnostik

(☞ Buchkap. 1.2)

1.4 Postmortale Diagnostik

(☞ Buchkap. 1.3)

1.5 Sterben

(☞ Buchkap. 1.41)

2 Anpassungsreaktionen

(☞ Buchkap. 2)

3 Zell- und Gewebsschäden

(☞ Buchkap. 3)

4 Exogene Noxen

(☞ Buchkap. 4)

5 Störungen der Individualitätswahrung, Immunpathologie

(☞ Buchkap. 5)

5.3 Immundefekte

5.3.2 Erworbene Defekte des Immunsystems

Das Immunsystem kann durch verschiedenste exogene Noxen geschädigt und beeinträchtigt werden:

- Noxen, welche die Proliferationsfähigkeit immunkompetenter Zellen beeinträchtigen
 - Zytostatika
 - Immunsuppressiva
 - ionisierende Strahlen
- Noxen, welche zum verstärkten Verbrauch von Immunzellen führen
 - schwere bakterielle Infektionen
 - Sepsis
- Streß (unbekannter Mechanismus)

Auch endogene Ursachen erworbener Immunstörungen kommen vor:

- Malignome, v.a. maligne Lymphome, Leukämien, Tumoren, die primär oder durch Metastasierung das Knochenmark zerstören

- Gammopathien (vermehrte Bildung immuninkompetenter Immunglobuline)
 - polyklonale Gammopathie (bei Lebererkrankungen und chronischen entzündlichen oder malignen Prozessen)
 - benigne monoklonale Gammopathie
 - maligne monoklonale Gammopathie (Plasmozytom, M. Waldenström)

- multiples Organversagen
- allergisch oder autoimmunologisch bedingte Zerstörung von Immun- und Immunvorläuferzellen (z.B. Knochenmarksaplasie)

Das B-Zellsystem wird auch durch Proteinmangel beeinträchtigt, da dieser zur verminderten Bildung von Immunglobulinen führt. Wichtige Ursachen sind:

- Eiweißmangelernährung
- Kachexie (z.B. durch Tumorerkrankung)
- Eiweißverlustsyndrome (enteraler Eiweißverlust, nephrotisches Syndrom).

6 Entzündung

(☞ Buchkap. 6)

7 Zellersatz

(☞ Buchkap. 7)

8 Tumoren

(☞ Buchkap. 8)

9 Grundlagen zur Pathologie des Kreislaufs

(☞ Buchkap. 9)

9.12 Arterielle Durchblutungsstörungen und Hypoxie

9.12.4 Relative, temporär akute Ischämie

Diese Ischämieform entsteht in der Regel auf dem Boden einer **Arteriosklerose**. Durch die atherosklerotische Verminderung des Gefäßquerschnitts (**Stenose**) und die Wandstarre ist die Anpassungsfähigkeit des Gefäßes an einen erhöhten Durchblutungsbedarf vermindert. Bei regulärem Bedarf ist die Durchblutung noch ausreichend, bei einer Bedarfssteigerung kommt es zu einer relativen Ischämie. Wichtige Beispiele sind:

- **Angina pectoris** (relative Koronarischämie bei gesteigerter Herzleistung): Der Patient verspürt ischämisch bedingte Brustschmerzen, retrosternales Druckgefühl und Dyspnoe bei körperlicher Belastung.

- **Angina abdominalis** (relative Darmischämie): Der Patient leidet v.a. postprandial (erhöhter Sauerstoffbedarf des Darms!) unter ischämisch bedingten Bauchschmerzen.
- **Claudicatio intermittens** („Schaufensterkrankheit“, periphere arterielle Verschlusskrankheit, relative Ischämie in der Muskulatur der unteren Extremität): Der Patient klagt über Schmerzen in Waden und/oder Oberschenkeln nach längerer Gehstrecke. Bleibt er dann stehen, verschwindet der Schmerz.

Jede relative, temporär akute Ischämie kann durch Ruptur eines atherosklerotischen Plaques oder Verschleppung thrombotischen Materials in einen Infarkt übergehen. Die morphologisch faßbaren Veränderungen variieren je nach Häufigkeit, Ausmaß und Dauer der Ischämie (☞ Buchkap. 9.4.3).

9.12.6 Hirninfarkte

(☞ Buchkap. 9.12.2)

10 Blutungen

(☞ Buchkap. 10)

10.1 Blutungstypen

10.1.5 Organisation von Hämatomen

(☞ Buchkap. 10.1.7)

11 Grundlagen zur Pathologie des Endokriniums

(☞ Buchkap. 11)

12 Pathologie wichtiger Stoffwechselkrankheiten

(☞ Buchkap. 12)

13 Grundlagen zur Pathologie der Atmung

(☞ Buchkap. 13)

14 Grundlagen der Pathologie der Leber

(☞ Buchkap. 14)

15 Grundlagen zur Pathologie der Verdauung

(☞ Buchkap. 15)

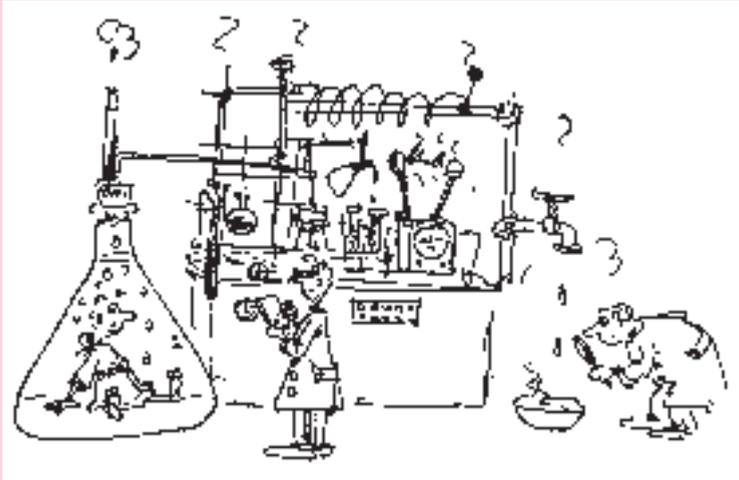
16 Grundlagen zur Pathologie der Ausscheidung

(☞ Buchkap. 16)

17 Grundlagen und Besonderheiten der Pathologie des Nervensystems

(☞ Buchkap. 17)

Pathophysiologie/Pathobiochemie



1 Allgemeine Pathobiochemie und Pathophysiologie	9	9.1.1 Hämopoese	15
		9.1.2 Erythrozyten	15
		9.1.3 Polyzythämie, Polyglobulie, Erythrozetose	16
2 Allgemeine klinische Chemie	9		
3 Nukleinsäuren, Nukleotide und Metabolite	9		
4 Aminosäuren, Proteine und Enzyme	9		
4.1 Angeborene und erworbene Störungen des Aminosäure-, Protein- und Enzymstoffwechsels	9		
4.1.4 Pathoproteinämien	9		
4.1.5 Pathobiochemische Grundlagen von Enzymveränderungen	10		
5 Kohlenhydrate	11		
5.1 Pathobiochemie des Kohlenhydratstoffwechsels	11		
5.1.4 Diabetes mellitus	11		
6 Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel	11		
6.1 Pathobiochemie des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels	11		
6.1.3 Primäre Hyper- und Dyslipoproteinämie	11		
7 Salz-, Wasser- und Säure-Basen-Haushalt	11		
7.1 Pathophysiologie und Pathobiochemie	11		
7.1.3 Störungen des Magnesium-, Calcium- und Phosphathaushalts	11		
8 Innere Sekretion	13		
8.1 Pathobiochemie und Pathophysiologie der Inneren Sekretion	13		
8.1.1 Mechanismen von Endokrinopathien	13		
8.1.2 Hypothalamus- und Hypophysenvorderlappen-(HVL-)Hormone	13		
8.1.4 Schilddrüsenhormone	13		
8.1.5 Parathormon, Calcitonin, D-Hormon	14		
8.1.6 Nebennierenrindenhormone	14		
8.1.9 Plazentahormone	14		
8.1.10 Pankreatische Inselzellhormone (Pankreashormone)	15		
8.1.11 Katecholamine (Biogene Amine)	15		
9 Blut und blutbildende Organe	15		
9.1 Pathobiochemie des Blutes und der blutbildenden Organe	15		
		10 Hämostase	16
		11 Entzündung	16
		12 Malignes Wachstum	16
		13 Gastrointestinaltrakt	16
		13.1 Pathobiochemie und Pathophysiologie	16
		13.1.4 Darm	16
		14 Leber	17
		14.1 Pathobiochemie und Pathophysiologie	17
		14.1.3 Alkohol	17
		14.1.6 Porphyrin-, Eisen- und Kupferstoffwechselstörungen	17
		14.1.7 Fibrose und Zirrhose	17
		15 Herz	18
		15.1 Erregungsbildungsstörungen	18
		15.1.1 Zelluläre Mechanismen	18
		15.2 Störungen der mechanischen Herzfähigkeit	18
		15.2.2 Herzgeräusche	18
		16 Kreislauf	18
		17 Niere	18
		18 Atmung	18
		19 Knorpel und Knochen	18
		20 Skelettmuskel	19
		21 Nervensystem und Sinnesorgane	19
		21.1 Pathophysiologie und Pathobiochemie	19
		21.1.11 Demyelinisierung	19
		21.1.14 Störungen von Muskelinnervation und neuromuskulärer Übertragung	19
		21.1.15 Gedächtnisstörungen	19
		21.1.16 Morbus Alzheimer	20
		21.1.17 Blut-Hirn-Schranke und Liquor cerebrospinalis	20

1 Allgemeine Pathobiochemie und Pathophysiologie

(☞ Buchkap. 1)

2 Allgemeine klinische Chemie

(☞ Buchkap. 2)

3 Nukleinsäuren, Nukleotide und Metabolite

(☞ Buchkap. 3)

4 Aminosäuren, Proteine und Enzyme

4.1 Angeborene und erworbene Störungen des Aminosäure-, Protein- und Enzymstoffwechsels

- bei einer auf eine Erkrankung zurückzuführende Verschiebung des Plasmaproteinprofils.

Proteinablagerungen aufgrund gestörter Proteinfaltung

Amyloidosen

Proteine mit einer β -Faltblattstruktur, die sich extrazellulär zu unlöslichen Fibrillen zusammenlagern, nennt man Amyloid. Die Zusammenlagerung findet in Organen statt und kann deren Funktion stark einschränken. Eine genetische Disposition scheint auch bei den nicht-hereditären Formen vorhanden zu sein.

4.1.4 Pathoproteinämien

Definition

Von einer Pathoproteinämie spricht man

- beim Vorkommen krankhaft veränderter Proteine (Veränderung der molekularen Zusammensetzung),
- bei Konzentrationsveränderungen einzelner Plasmaproteine (Dysproteinämie) und/oder

Es werden abhängig von der Art des abgelagerten Amyloids drei Formen unterschieden:

Amyloid-Art	hervorgerufen durch	ausgehend von	Einlagerung in
AA-Amyloid	idiopathisch Plasmozytom	Akute-Phase-Protein	Niere, Leber, Milz
AL-Amyloid	chronisch entzündliche Prozesse	Immunglobulinen	GI-Trakt, peripheres Nervensystem, Myokard, Haut, Gelenke
AH-Amyloid	autosomal-dominant weitere hereditäre Formen	Transthyretinvarianten (Präalbumin) Apolipoprotein A1 Fibrinogen	Niere, peripheres Nervensystem, Myokard

Prionenerkrankungen

Hierbei handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen, die durch Prionen hervorgerufen werden. Diese kleinen Eiweißpartikel mit einem MG von lediglich 28 000 bewirken eine Konformationsänderung eines physiologischen Membranproteins (Prion-Protein (PrP) codiert auf Chromosom 20), welches auf bisher nicht geklärte Weise zu einer langsam progredienten schwammigen Degeneration des Hirngewebes führt. Klassische Entzündungszeichen finden sich nicht! Die Erkrankung verläuft immer unaufhaltsam und letztlich tödlich. Eine Übertragung ist durch die veränderten Eigenschaften des PrP möglich. Auch die Möglichkeit zum Artensprung ist wahrscheinlich. Zu den Prionenerkrankungen zählen beim Menschen das Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom, Kuru, die Creutzfeld-Jakob-Erkrankung (CJD) und die neue Variante der CJD, die in Zusammenhang mit der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) des Rindes gebracht wird.

Hereditäre Dysproteinämien

Genetisch bedingte Dysproteinämien kommen als Varianten von Plasmaproteinen (Proteinpolymorphismen, ☞ GK Humangenetik, Kap. 9.1) oder Defektdysproteinämien vor.

Defektdysproteinämien

- **Immunglobulinmangel:** Eine Verminderung der Konzentration einzelner oder aller Klassen der Immunglobuline geht mit einer Störung der humoralen Immunität einher, v.a. als IgA-Mangel, Hyper-IgM-Syndrom, Hypo- und Agammaglobulinämie. Erworbene Formen eines Immunglobulinmangels v.a. durch Proteinverlust sind häufiger (☞ Buchkap. 4.1.3).
- **α 1-Antitrypsin-Mangel:** Ein erblicher α 1-Proteinase-Inhibitor-Mangel (Laurell-Eriksson-Syndrom, Prävalenz ca. 1 : 2000) führt bei Homozygoten teilweise zu einer frühkindlichen progressiven Hepatitis, die zur Leberzirrhose führen kann oder aber abheilt. Bei Erwachsenen ist eine chronisch-obstruktive pulmonale Erkrankung (COPD) häufig, die zum Cor pulmonale führt.

Erworbene Dysproteinämien

Ursachen für reaktive Veränderungen des Plasmaproteinmusters (z.B. Proteinverlust, geänderte

Syntheserate, vermehrter Abbau bei akuten und chronischen Erkrankungen) wurden im Buchkap. 4.1.3 bereits ausführlich besprochen. Im weiteren noch einige Paraproteinämien:

- **Kälteagglutinine:** Kälteantikörper (komplette IgM-Antikörper) die in vitro bei 0–5 °C, in vivo bei < 20 °C zu einer reversiblen Kältehämagglutination führen. Sie kommen vermehrt bei der chronischen Kältehämagglutinationskrankheit, bei Virusinfektion, hämolytischer Anämie, Trypanosomiasis und systemischem Lupus erythematoses (SLE) vor.
- **Kryoglobuline:** Proteine, die unterhalb der normalen Körpertemperatur gelartig werden und dadurch zu erhöhter Blutviskosität mit Störungen der Mikrozirkulation und Gefäßwandirritationen führen. Bei längerer Abkühlung präzipitieren sie vollständig. Sie kommen u.a. beim M. Waldenström (Makroglobulinämie) und bei Virus-Hepatitis vor.
- **Rheumafaktoren:** Autoantikörper (meist IgM-Antikörper, gelegentlich auch IgG oder IgA) gegen den Fc-Teil des IgG. Ein positiver Titer findet sich bei etwa 50% der Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis sowie bei Kollagenosen, Sicca-Syndrom, chronischen Infekten, Neoplasien, nach Bestrahlung, Chemotherapie und bei ca. 5% der gesunden Personen in der Bevölkerung unter 50 Jahren.
- **Poly-, oligo- und monoklonale Gammopathien** (☞ Buchkap. 4.1.3).

4.1.5 Pathobiochemische Grundlagen von Enzymveränderungen

Veränderungen der Enzym- und Isoenzymmuster bei Gewebsreparation und -regeneration

☞ Klinische Chemie, Buchkap. 4.2.3

Die typischerweise im Plasma gemessenen Enzymaktivitäten geben Auskunft über den Zustand bestimmter Organsysteme. Viele Enzyme kommen zwar in unterschiedlichen Organsystemen vor, jedoch lässt sich anhand von Isoenzymen sowie durch die Bestimmung weiterer Enzyme die Herkunft bestimmen. Hier ist auch relevant, ob ein Enzym im Zytosol (z.B. GPT) oder mitochondrial (z.B. GOT 70% mitochondrial) lokalisiert ist. Es kann so eine Aussage über das Ausmaß einer Gewebsdestruktion gemacht werden.

5 Kohlenhydrate

5.1 Pathobiochemie des Kohlenhydratstoffwechsels

5.1.4 Diabetes mellitus

Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)

Hierbei handelt es sich um eine autosomal-dominant vererbte eigenständige Form des Diabetes mellitus des Jugendlichen (Manifestation meist vor dem 25. Lebensjahr). Der Verlauf ist meist mild und ohne Spätkomplikationen. Die

Erkrankung geht teilweise mit einer erhöhten Insulinsekretion, peripherer Insulinresistenz und vor allem Fettsucht einher. Bei einigen Familien ist eine Mutation des Glukokinasegens zu beobachten. In den letzten Jahren tritt diese Form häufiger auf, was auf die zunehmende Neigung zur Adipositas mit Bewegungsmangel bei Kindern zurückzuführen ist.

Die Therapie erfolgt üblicherweise diätetisch. Insulin oder orale Antidiabetika sind meist nicht erforderlich, jedoch eine lebenslange Stoffwechsellkontrolle.

6 Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel

6.1 Pathobiochemie des Lipid- und Lipoprotein-stoffwechsels

6.1.3 Primäre Hyper- und Dyslipoproteinämie

Hyperlipoproteinämie (HLP) Typ I

Apoprotein-E-Polymorphismen

Es werden sechs verschiedene Genotypen unterschieden. Beispielhaft für pathologische Polymorphismen sei der Phänotyp E2/E3 genannt, der durch eingeschränkte Bindungsfähigkeit am Rezeptor zu einer Triglyceridämie führt. Beim Phänotyp E4/E4 bzw. E4/E3 wird eine übermäßige Cholesterinresorption aus dem Darm postuliert.

7 Salz-, Wasser- und Säure-Basen-Haushalt

7.1 Pathophysiologie und Pathobiochemie

7.1.3 Störungen des Magnesium-, Calcium- und Phosphathaushalts

Magnesiumhaushalt

Hypomagnesiämie

Bei einer Verminderung des Blutserums an Magnesium unter 0,66 mmol/l spricht man von einer Hypomagnesiämie.

Ursächlich können schweres Erbrechen oder Durchfälle, ein Hyperaldosteronismus (Parathormon beeinflusst den Mg^{2+} -Stoffwechsel ähnlich wie Kalzium), akuter und chronischer Alkoholismus, fast ausschließliche Milchernährung (Milch ist Mg^{2+} -arm) oder eine Nierenerkrankung mit Polyurie sein.

Beschwerden äußern sich im Rahmen des sog. Magnesiummangelsyndroms mit normokalzämischer Tetanie (Wadenkrämpfe), Tremor, Muskelzuckungen. Seltener sind choreiforme und athetoide Bewegungen, Krämpfe und delirante Zustände.

Hypermagnesiämie

Eine Hypermagnesiämie liegt bei einem Magnesiumblutspiegel über 2,5mg/dl vor. Ursächlich kann Nierenversagen mit Urämie oder eine erhöhte Magnesiumzufuhr sein.

Kalziumhaushalt

☞ Buchkap. 8.1.5

Hypokalzämie

Von einer Hypokalzämie spricht man bei einer Blutserumkonzentration von unter 2,25mmol/l.

Dies kann durch Massivtransfusionen, Operation mit Herz-Lungen-Maschine oder hormonell (Hypoparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel (Nierenerkrankung)) bedingt sein. Im weiteren kommen Absorptionsstörungen (Pankreasinsuffizienz) oder eine Alkalose (Hyperventilation) in Frage.

Klinisch zeigen sich Kribbeln in Fingern und Mundregion, Hyperreflexie (Chvostek-Zeichen), Muskelkrämpfe, Pfötchenstellung, Laryngospasmus sowie Schwindel und Ohnmacht. Es kann zu Angina-pectoris-Anfällen und paroxysmaler Tachykardie kommen. Im EKG finden sich ST- und QT-Strecken-Verlängerungen.

In Abhängigkeit von der Ursache und der Klinik muß Kalzium (oral oder i.v.), Vitamin D und Parathormon substituiert werden. Bei einer Hyperventilationstetanie hilft die kurzfristige Rückatmung von CO₂.

Hyperkalzämie

Eine Hyperkalzämie besteht ab einer Blutserumkonzentration von über 2,7 mmol/l.

Ursächlich hierfür kann ein Hyperparathyreoidismus, z.B. durch einen Parathormon produzierenden Tumor oder eine Vitamin-D-Intoxikation, sein. Im weiteren kommt eine Azidose (Ver-

minderte Bindung freien Kalziums an Plasmaproteine) sowie die Gabe eines kalziumhaltigen Ionentauschers (+ Hyperkaliämie) in Betracht.

Klinisch finden sich Erbrechen, Übelkeit, Durst, Polydipsie, Antriebsarmut, Gedächtnisstörungen, psychische Verstimmtheit und Somnolenz bis hin zum Koma. Die neuromuskuläre Erregbarkeit ist vermindert, die Wirkung von herzwirksamen Glykosiden verstärkt. Im EKG zeigen sich ST- und QT-Strecken-Verkürzungen. Entsprechend können Rhythmusstörungen auftreten. Eine chronische Hyperkalzämie führt zu Nierensteinbildung bzw. Nephrokalzinose, unter Umständen mit folgendem Nierenversagen.

Neben der Behandlung einer evtl. Grundkrankheit kommen zur schnellen Senkung die Infusion von Glukoselösung und die Gabe von Schleifendiuretika in Frage. Bei schweren Rhythmusstörungen muß eine Dialyse durchgeführt werden.

Phosphathaushalt

☞ Buchkap. 8.1.5

Hypophosphatämie

Ein verminderter Phosphatgehalt im Serum unter 0,57 mmol/l entsteht durch renaltubulären Phosphatverlust. Ein solcher Verlust entspringt einer Überfunktion der Nebenschilddrüsen oder in seltenen Fällen der X-chromosomal-dominant vererbten familiären hypophosphatämischen Rachitis (FHR), welche sich Vitamin-D-resistent zeigt.

Hyperphosphatämie

Eine Vermehrung des Phosphats auf über 1,5 mmol/l im Blutserum kommt vor allem bei Hypoparathyreoidismus vor und ist auch bei Akromegalie zu beobachten.

8 Innere Sekretion

8.1 Pathobiochemie und Pathophysiologie der Inneren Sekretion

8.1.1 Mechanismen von Endokrinopathien

8.1.2 Hypothalamus- und Hypophysenvorderlappen (HVL)-Hormone

Ursachen einer Hyperprolaktinämie:

- Hypophysenadenome (Prolaktinome),
- hypothalamische oder hypophysäre Erkrankungen (Hypophysenstielschädigung oder supraselläre Kompression des Hypophysenstiels) durch Wegfall der inhibitorischen Wirkung des Dopamins,
- mechanische Brustwarzenreizung,
- medikamentöse Therapie mit Neuroleptika (z.B. Chlorpromazin) oder Dopaminantagonisten (z.B. Alizaprid),
- erhöhte PRH- (Prolactin Releasing Hormone) und TRH-Spiegel (z.B. Hypothyreose),
- Niereninsuffizienz, chronische Dialyse,
- Bronchial-Ca, Nierenzell-Ca.

8.1.4 Schilddrüsenhormone

Morbus Basedow (Graves Disease)

Die erhöhten SD-Hormonkonzentrationen verursachen eine verstärkte β -adrenerge Wirksamkeit der Katecholamine am Herzen. Dies führt zu Tachykardien und Tachyarrhythmien. Häufig kommt es zum Vorhofflimmern mit absoluter Arrhythmie. Dadurch wird der myokardiale O_2 -

Verbrauch erhöht und kann so eine vorbestehende KHK (Koronare Herzkrankheit) verschlechtern.

Hyperthyreose

Symptome der Hyperthyreose

- Struma,
- psychische und neuromuskuläre gesteigerte Erregbarkeit (feinschlägiger Tremor),
- EKG-Veränderungen (Sinustachykardie, absolute Arrhythmie, Extrasystolie),
- Gewichtsabnahme (trotz Appetitsteigerung),
- Wärmeintoleranz mit Hyperhidrosis,
- gesteigerte Stuhlfrequenz,
- Myopathie (Adynamie, Schwäche der Oberschenkelmuskulatur),
- Hyperglykämie (Mobilisierung der Fett- und Glykogendepots),
- verminderte Cholesterinspiegel im Serum.

Hypothyreose

Klinische Symptome der Hypothyreose

- Leistungsabfall, rasche Ermüdbarkeit (mit Antriebsschwäche [Lethargie]) und Stoffwechselfähigkeit,
- gesteigerte Kälteempfindlichkeit,
- trockene, spröde und rissige Haut mit Mucopolysaccharid-Einlagerung (= Myxödem) sowie brüchiges Haar,
- Reflexabschwächung,
- Obstipation,
- Früharteriosklerose infolge der Hypercholesterinämie,
- rauhe, heisere Stimme,
- Menstruationsstörungen (Meno- und Metrorrhagie).

Tab. 8.1 Symptome der Hyperprolaktinämie	
Frauen	Männer
<ul style="list-style-type: none"> ● Amenorrhoe ● Corpus-luteum-Insuffizienz ● Galaktorrhoe ● Hirsutismus ● Libidostörungen ● verminderte LH-Freisetzung ● Zyklusstörungen 	<ul style="list-style-type: none"> ● Libido- und Potenzstörungen ● Gynäkomastie ● Hypogonadismus ● Galaktorrhoe

Hypothyreose im Kindesalter

- **intrauterin:** verzögerte Hirnentwicklung
- **Säuglingsalter:** irreversible Hirnfunktionsstörungen
- **Kindes-/Jugendalter:** verzögerte Knochenentwicklung.

8.1.5 Parathormon, Calcitonin, D-Hormon

Parathormon (PTH) besitzt ein Geschwisterhormon **PTHrP** (Parathormon-bezogenes Protein) mit wechselnden Aminosäurelängen. Die biologische Wirksamkeit ähnelt der des PTH. Es bindet an den PTH-Rezeptor und löst eine PTH-ähnliche Wirkung (Anstieg der **Kalziumkonzentration**) im Serum aus. Die Funktion des **PTHrP** ist bisher noch unklar, stark erhöhte Werte wurden bisher bei **Tumorerkrankungen** nachgewiesen (Tumorhyperkalzämie).

C-Zell-Karzinom

In der Nachsorge des relativ seltenen medullären Schilddrüsenkarzinoms (C-Zell-Karzinom) ist zur Erkennung eines Rezidivs die Bestimmung der Calcitoninkonzentration und der CEA-Werte (Carcinoembryonales Antigen) im Serum sinnvoll.

Hyperparathyreoidismus

Der **primäre Hyperparathyreoidismus** wird durch **Adenome** oder **Hyperplasien der Nebenschilddrüsen** verursacht. Neben der **Hyperkalzämie** leiden Patienten häufig an Nierensteinen (Nephrolithiasis), gesteigertem Knochenabbau (Osteopenie bis Osteoporose), gastrointestinalen (Ulcera, Pancreatitis) und neuromuskulären Symptomen (Muskelschwäche, EKG-Veränderungen).

Führt die Erkrankung zum Absinken des Serumkalziums, wird aus den Nebenschilddrüsen vermehrt Parathormon sezerniert. Man spricht von einem **sekundären Hyperparathyreoidismus**. Ursachen können u.a. eine chronische Niereninsuffizienz, Malabsorptionssyndrome oder eine fehlende UV-Lichtexposition (gestörte Vitamin-D₃-Synthese) sein.

Hypoparathyreoidismus

Die Unterfunktion der Nebenschilddrüsen tritt am häufigsten postoperativ (z.B. Strumektomie) auf. Die **hypokalzämische Tetanie** als Leitsym-

ptom kann sich in Parästhesien, Pfötchenstellung bis hin zum Krampfanfall äußern.

Beim seltenen, familiär gehäuften **Pseudohypoparathyreoidismus** sind im Serum Kalzium erniedrigt und Phosphat erhöht. Das Parathormon ist im Gegensatz zum echten Hypoparathyreoidismus allerdings erhöht (Rezeptordefekt).

8.1.6 Nebennierenrindenhormone

Symptome des primären Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom)

- Leitsymptom: hypokaliämische Hypertonie
- Hypervolämie
- hypokaliämische Muskelschwäche
- Metabolische Alkalose (durch tubulären Austausch von Kalium- und Wasserstoffionen gegen Natriumionen)
- EKG-Veränderungen (prominente U-Wellen bzw. TU-Verschmelzungswellen)
- verminderter Plasmareninspiegel (durch Zunahme des Intravasalvolumens).

8.1.9 Plazentahormone

Plazentahormone werden hauptsächlich an den mütterlichen Kreislauf abgegeben und haben eine schwangerschaftserhaltende Funktion. Zu den Plazentahormonen zählen:

1. Proteohormone:

- **Choriongonadotropin** (HCG, Human Chorionic Gonadotropine): wird in den Langhans-Zellen der Plazenta mit einem Maximum im 2.–3. Schwangerschaftsmonat gebildet. HCG regt die Steroidhormonproduktion an und unterhält das Corpus luteum in der Schwangerschaft. Der Nachweis im Harn und im Serum dient als Schwangerschaftstest.
- **Plazentalaktogen** (HPL, Human Placental Lactogen): wird in den Chorionzellen des Synzyotrophoblasten der Plazenta gebildet. Es wird scheinbar vollständig an den mütterlichen Kreislauf abgegeben. Der Abbau des HPL erfolgt in der Leber. Die HPL-Serumkonzentration korreliert mit der Masse des Synzyotrophoblasten.

2. Steroidhormone (☞ Buchkap. 8.1.8):

- **Östrogene:** werden hauptsächlich in den Ovarien und während der Schwangerschaft auch in der Plazenta gebildet.
- **Progesteron:** wird vorwiegend im Corpus luteum und in der Plazenta gebildet. Es hat eine schwangerschaftserhaltende Wirkung.

Klinik

Bei gestörter Schwangerschaft:

- HCG:
 - verminderte HCG-Werte können hinweisen auf: Abortus imminens, drohende Frühgeburt, Extrauterin gravidität, Gestose, intrauteriner Fruchttod, Missed abortion
 - erhöhte HCG-Werte können hinweisen auf: Mehrlingsschwangerschaft, Trophoblasttumor.

8.1.10 Pankreatische Inselzellhormone (Pankreashormone)

☞ Buchkap. 5.1.4

8.1.11 Katecholamine (Biogene Amine)

Systemische Wirkung der Katecholamine

- Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg,
- Bronchodilatation,
- Grundumsatzsteigerung,
- Mydriasis,
- Stimulation von Lipolyse und Glykogenolyse (Anstieg der freien Fettsäuren und der Glukosekonzentration im Blut),
- Vasokonstriktion im Bereich der Nieren,
- Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet (Magen-Darm-Trakt),
- Vasokonstriktion in der Skelettmuskulatur und der Peripherie (Haut).

9 Blut und blutbildende Organe

9.1 Pathobiochemie des Blutes und der blutbildenden Organe

9.1.1 Hämpoese

Hämpoese-steigernde Faktoren

- **Interleukin 4 (IL 4)**
 - **Bildungsort:** T-Lymphozyten, aktivierte Mastzellen, Basophile
 - **Ausschüttungsreiz:** (allergische) Immunreaktion
 - **Wirkung:** B-Zell-Reifung; IgG- und IgE-Synthese; IgE-vermittelte allergische Immunreaktion; Wachstums- und Differenzierungsfaktor für T-Zellen, Mastzellen und basophile Leukozyten; hemmt die Makrophagenaktivierung
- **Interleukin 5 (IL 5)**
 - **Bildungsort:** T-Lymphozyten, Mastzellen, Eosinophile
 - **Ausschüttungsreiz:** (allergische) Immunreaktion
 - **Wirkung:** Reifungs- und Differenzierungsfaktor für Eosinophile; aktiviert ruhende Eosinophile; Co-Stimulation der B-Zell-Reifung.

Adhäsionsmoleküle

Adhäsionsproteine dienen der Zell-Zell-Interaktion bei der Zellerkennung und Anhaftung über Liganden bzw. Rezeptoren auf Zelloberflächen. Sie sind Träger ortsspezifischer Informationen bei der Entwicklung. Des weiteren tragen sie eine wichtige Aufgabe im Rahmen von Entzündungsreaktionen für Leukozyten, Neutrophilen und Thrombozyten (Integrine, Selektine). Sie dienen außerdem zur Verankerung von Zellen untereinander und mit der extrazellulären Matrix (Fibronektine, Laminin, Thrombospondin und andere, Glykoproteine und Proteoglykane).

9.1.2 Erythrozyten

Störungen der Hämoglobinsynthese

Störung der Hämsynthese

Klinik

Eine Eisenmangelanämie läßt sich durch die Bestimmung von Serumeisen, Ferritin und Blutbild diagnostizieren. Es findet sich eine **mikrozytäre, hypochrome Anämie**, Serumeisen und Speichereisen (**Ferritin**) sind vermindert. Differentialdiagnostisch ist Ferritin bei der Infekt- oder Tumoranämie normal bis erhöht. Die zusätzliche Bestimmung der freien Eisenbindungskapazität (**Transferrin**) ist im allgemeinen nicht not-

wendig. Sie ist entsprechend bei einem Eisenmangel erhöht und bei Infekt oder Tumor vermindert. Im Blutausstrich der Eisenmangelanämie finden sich Anulozyten (nur für das IMPP relevant). Bei einer adäquaten **Eisentherapie** steigen im Verlauf die Retikulozyten an.

Störungen der Zellteilung und Zellreifung

Klinik

Meist findet man eine hyperchrome makrozytäre Anämie bei Patienten mit langandauerndem Alkoholmißbrauch. Ursächlich ist hier die in diesem Kollektiv häufig mangelhafte Ernährung.

9.1.3 Polyzythämie, Polyglobulie, Erythrozetose

Granulozyten

Funktionelle Störungen

Relativ gut untersucht sind die Störungen an Makrophagen und Granulozyten bezüglich der Urämie von Dialysepatienten. Es hat sich gezeigt, daß ein Hyperparathyreoidismus, Eisenüberladung, β_2 -Mikroglobulinämie und anderes die Phagozytose und Antigenpräsentation behindern. Zudem werden durch Granulozyten vermehrt Proteasen synthetisiert und Sauerstoffradikale freigesetzt. Bei Makrophagen kommt es zu einer vermehrten Synthese von IL-1-Rezeptor-Antagonisten und Freisetzung von IL-1 β sowie Tumornekrosefaktor 1 α . Zusammen wird dies für das vermehrte Auftreten von Infekten und Tumoren bei urämischen Patienten verantwortlich gemacht.

10 Hämostase

(☞ Buchkap. 10)

11 Entzündung

(☞ Buchkap. 11)

12 Malignes Wachstum

(☞ Buchkap. 12)

13 Gastrointestinaltrakt

13.1 Pathobiochemie und Pathophysiologie

13.1.4 Darm

Exsudative Enteropathie

Beim Gordon-Syndrom (Eiweißverlustsyndrom) ist der physiologische Proteinverlust (ca. 10% des Proteinkatabolismus) soweit erhöht, daß es zu

entsprechenden Mangelerscheinungen (hypalbuminämische Ödeme, Hypokalziämie) kommt. Ursächlich sind pathologische Lymphgefäße aufgrund einer angeborenen Lymphangiektasie sowie Tumoren oder kardiale Erkrankungen, die eine untere Einflußstauung oder eine infektiöse Enteritis nach sich ziehen. Morbus Crohn, Morbus Whipple oder Zöliakie (s.o.) können ebenfalls zu einer entsprechenden Symptomatik führen.

14 Leber

14.1 Pathobiochemie und Pathophysiologie

14.1.3 Alkohol

Folgen übermäßigen Alkoholkonsums können sein:

- Hyperurikämie durch katabolen Proteinstoffwechsel
- Leberzirrhose infolge der
 - Verfettung
 - toxischen Wirkung des Alkohols auf das Leberparenchym
- Gefahr des akuten Leberversagens.

Klinik

Bei der akuten Alkoholintoxikation sind mehrere potentiell lebensgefährliche Punkte zu beachten:

- Aspirationsgefahr durch Erbrechen,
- Unterkühlung bei weitgestellten Gefäßen und fehlendem Kälteempfinden,
- Hypoglykämie, bei chronisch-exzessivem Mißbrauch zusätzlich Gefahr der Ketoazidose,
- Exsikkose.

14.1.6 Porphyrin-, Eisen- und Kupferstoffwechselstörungen

Hämochromatose

Die Siderophilie (Ätiologie unbekannt) entsteht durch eine erhöhte Eisenresorption mit nachfolgender Eisenablagerung in Organen. Folge ist ein zirrhotischer Umbau der Leber, braun-graue Hautpigmentierung, Pankreas-Fibrose mit Diabetes mellitus (Bronze-Diabetes), Myokardschädigung (Herzinsuffizienz) sowie Hypophysenschädigung mit nachfolgender Hodenatrophie. Therapiert wird mit regelmäßigen Aderlässen und evtl. Deferoxamin.

Morbus Wilson

Durch Störung der **Caeruloplasminsynthese** (autosomal-rezessiv vererbt) kommt es bei reduzierter billärer und vermehrter renaler Ausscheidung von Kupfer zu einem Anstieg des zytotoxischen freien Kupfers. Der zentralen Schädigung der Basalganglien mit Parkinson-ähnlichen Sym-

ptomen (Rigor, Tremor, Akinese) und Dystonie sowie psychiatrischen Auffälligkeiten geht häufig die hepatische Manifestation mit einer meist chronischen, selten fulminanten Hepatitis voraus. Neben der Labordiagnostik (Bestimmung von Kupfer in Serum und Urin, Caeruloplasminspiegel) findet sich bei Patienten mit einer neurologischen Symptomatik meist auch der **Kayser-Fleischer-Ring** (Kupfereinlagerung in der Kornea, Spaltlampenuntersuchung).

Klinik

Therapeutisch wird zur Entkupferung und Dauertherapie klassischerweise D-Penicillamin (fördert die Kupferausscheidung) verwendet. Desweiteren ist auch das in Deutschland nicht zugelassene und deutlich kostenintensivere Trientine geeignet. Bei Unverträglichkeit von Penicillamin kann in der Dauertherapie Kaliumsulfid oder Zink eingesetzt werden (hemmt die Kupferaufnahme).

14.1.7 Fibrose und Zirrhose

Infolge einer chronischen Entzündung kommt es durch Sternzellaktivierung zunächst zu einer vermehrten Verfettung der Leber mit nachfolgendem bindegewebigem, knotigem Umbau (Fibrose) und im zirrhotischen Endstadium zur Schrumpfung. Diese hat zur Folge, daß die physiologische Durchblutung über das Portalvenensystem nicht mehr in ausreichendem Maße funktioniert. Hierdurch kommt es einerseits zum Druckanstieg (portale Hypertension) mit einer weiteren Funktionseinbuße der Leber und andererseits zur Ausbildung von venösen Umgehungskreisläufen. Wichtigster sind Ösophagusvarizen, welche zu fulminanten und häufig letalen Blutungen führen können.

Ursachen für den zirrhotischen Umbau sind:

- Alkoholismus,
- posthepatische Abflußstörung mit Einflußstauung (kardialbedingt bei Rechtsherzinsuffizienz, Budd-Chiari-Syndrom, ¹³⁵ Buchkap. 14.1.11),
- chronische biläre Abflußstörung,
- chronische Hepatitis,
- Stoffwechselstörungen (Hämochromatose, M. Wilson etc.),
- idiopathisch (sog. kryptogene Zirrhose).

15 Herz

15.1 Erregungsbildungsstörungen

15.1.1 Zelluläre Mechanismen

Die Erregungsbildung entsteht durch ein komplexes Zusammenspiel von Öffnung und Verschluss unterschiedlicher Natrium-, Kalium- und Calcium-Ionenkanäle. Störungen auf dieser zellulären Ebene können erworben (letztlich fast alle kardial wirksamen Medikamente, z.B. Calciumantagonisten) oder angeboren (Long-QT-Syndrom) sein.

Long-QT-Syndrom

Das LQT-Syndrom ist gekennzeichnet durch eine Verlängerung der QT-Zeit im EKG, hervorgerufen durch Störungen mehrerer Ionenkanäle. Es ist prädisponierend für maligne Rhythmusstörungen, die sich mit Synkopen und plötzlichem Herztod schon bei Kindern oder jungen Erwachsenen manifestieren. Unterschieden werden eine autosomal-dominante (Romano-Ward-

Syndrom) und eine autosomal-rezessive Form (Jervell- und Lang-Nielsen-Syndrom).

15.2 Störungen der mechanischen Herztätigkeit

15.2.2 Herzgeräusche

Herzgeräusche werden von den physiologischen Herztönen abgegrenzt. Sie entstehen durch pathologische Verwirbelungen. Geräusche in der Auswurfphase (Systolikum) werden von denen in der Enstspannungsphase abgegrenzt. Zur Differenzierung empfiehlt es sich, bei der Auskultation gleichzeitig den Puls (z.B. an der A. radialis) zu tasten. Zur weiteren Charakterisierung werden Begriffe wie crescendo (lauter werdend), decrescendo (leiser werdend), holosystolisch (gleichbleibend während der gesamten Systole) oder spindelförmig (erst lauter, dann wieder leiser) verwendet. Der Ort, an dem das Geräusch am lautesten ist, wird als Punctum maximum bezeichnet.

16 Kreislauf

(☞ Buchkap. 16)

17 Niere

(☞ Buchkap. 17)

18 Atmung

(☞ Buchkap. 18)

19 Knorpel und Knochen

(☞ Buchkap. 19, Binde- und Stützgewebe)

20 Skelettmuskel

(☞ Buchkap. 20)

21 Nervensystem und Sinnesorgane

21.1 Pathophysiologie und Pathobiochemie

21.1.11 Demyelinisierung

Nerven sind sowohl zentral als auch peripher zur Beschleunigung der Leitungsgeschwindigkeit mit einer „Isolation“ aus Myelin umhüllt. Diese Myelin- oder Markscheide kann Angriffspunkt für Erkrankungen sein.

Mögliche Ursachen:

- autoimmunologisch (wahrscheinlich bei Multipler Sklerose),
- erblich (Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, Leukodystrophie [erbliche Enzymopathie])
- toxisch
- Slow-Virus-Infektion (subakute sklerosierende Panenzephalitis)
- Vitamin-B₁₂-Mangel
- mechanisch (chronische Druckwirkung, z.B. bei Polyneuropathien)
- primäre Schädigung von Neuronen (an Zellkörper oder Axon, z.B. Waller-Degeneration).

Folge ist eine Verminderung der Nervenleitungsgeschwindigkeit, die sich in unspezifischen neurologischen Symptomen, angefangen von Sensibilitäts-, Blasen- u. Mastdarmstörungen über Lähmungen und Hirnnervenausfälle bis hin zu Kleinhirnsymptomen und psychischen Auffälligkeiten (Euphorie, Demenz) äußert.

21.1.14 Störungen von Muskelinnervation und neuromuskulärer Übertragung

Der Nervenreiz wird mit Hilfe des Transmitters Acetylcholin (ACh) auf die motorische Endplatte der quergestreiften Skelettmuskulatur übertragen. Dieser Übertragungsweg kann reversibel gehemmt werden (kompetitiver Antagonismus) durch

- Autoantikörper (Myasthenia gravis pseudo-paralytica),
- Medikamente (periphere Muskelrelaxantien),

- Gifte:
 - das indianisches Pfeilgift Curare,
 - Botulinustoxin (Gift von Clostridium botulinum, irreversible Blockade).

Hierdurch kommt es zu einer Lähmung des Muskels. Das einzige noch verwendete depolarisierende Muskelrelaxanz Suxamethoniumchlorid führt allerdings vor der schlaffen Lähmung zu Faszikulationen der Muskulatur, da es sich um einen Agonisten handelt.

Eine weitere Störung der neuromuskulären Übertragung bewirken Cholinesterasehemmer durch Anhebung des ACh-Spiegels. Als Insektizide finden Stoffe Verwendung, die das Enzym irreversibel blockieren. Therapeutisch werden reversible Cholinesterasehemmer bei Myasthenia gravis und zur Antagonisierung von Muskelrelaxantien eingesetzt.

21.1.15 Gedächtnisstörungen

Störungen der Gedächtnisleistung können

- **qualitativ** sein als Erinnerungsverfälschung oder
- **quantitativ** im Sinne einer
 - **Hypermnésie:** Erinnerungen erscheinen besonders lebhaft bei Traum, Hypnose, Trance, Fieber, organischer Psychose,
 - **Amnesie:** zeitlich oder inhaltlich definierte Erinnerungsstörung,
 - **Hypomnesie:** zeitlich nicht beschränkte Gedächtnisschwäche. Im Allgemeinen ist das Neugedächtnis stärker betroffen als das Altgedächtnis.

Ursachen sind:

- organisches Psychosyndrom,
- Schädel-Hirn-Trauma,
- epileptische Anfälle,
- Intoxikationen oder
- Demenz.

Die Fähigkeit, Erinnerungen zu speichern, ist eine kortikale Funktion und wahrscheinlich nicht an eine bestimmte Gehirnstruktur gebunden. Vermutlich ist das limbische System an der Engramm-Bildung beteiligt.

21.1.16 Morbus Alzheimer

Die Demenz vom Alzheimer-Typ ist eine der häufigsten Demenzformen. Pathologisches Kennzeichen ist eine progrediente parietotemporale Hirnatrophie. Histologisch finden sich eine granulovakuoläre Degeneration, senile Plaques (sog. Drusen), Alzheimer-Degenerationsfibrillen und evtl. auch Amyloidablagerungen. Bei der Symptomatik steht die progrediente Intelligenzminderung im Vordergrund. Im weiteren kommt es zu Unruhe, Orientierungsstörungen, Aphasie, Agnosie, Apraxie und neuropsychologischen Symptomen (Euphorie oder Depression). Neben genetischen Ursachen (Mutationen verschiedener Gene auf den Chromosomen 1, 14, 19 u. 21) werden metabolische Störungen sowie Slow-Virus-Infektionen diskutiert.

21.1.17 Blut-Hirn-Schranke und Liquor cerebrospinalis

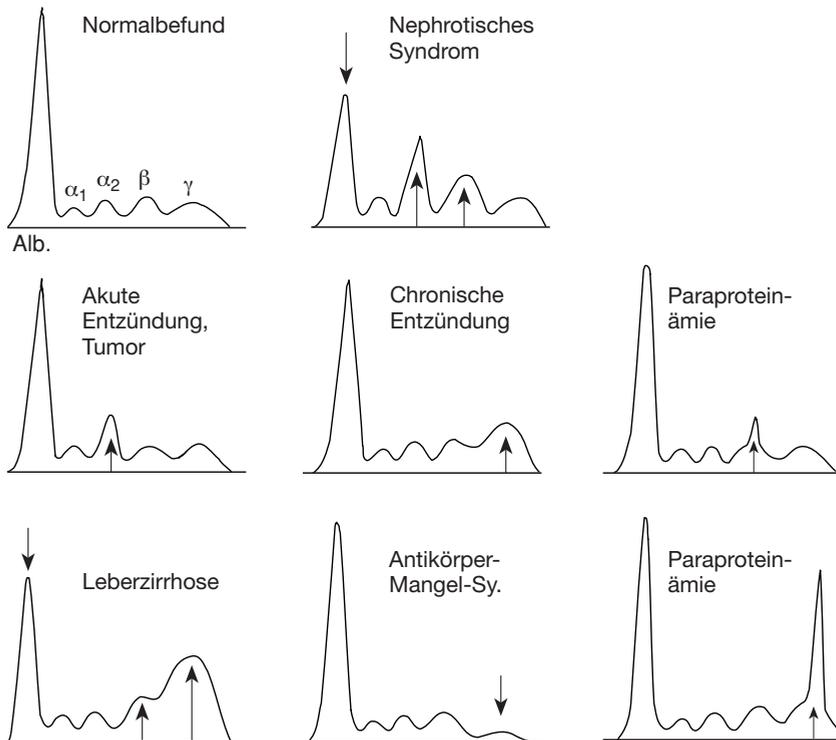
Stofftransport durch die Blut-Hirn- und Blut-Liquor-Schranke

Die Blut-Hirn- und die Blut-Liquor-Schranke stellen einen Schutzmechanismus vor Infektionen und toxischen Substanzen dar. Ein **ungehinderter Durchtritt ist nur für fettlösliche Substanzen** möglich. Stoffe wie die wasserlösliche Glukose oder Aminosäuren können nur mittels Carrier diese Schranken überschreiten.

Liquor cerebrospinalis

Der Liquor wird von den Plexus choroidei gebildet, durchfließt das Ventrikelsystem und den Subarachnoidalraum, um v.a. in den Foveolae granulares und wahrscheinlich an den perineuralen lymphatischen Abgängen der Spinalnerven resorbiert zu werden. Er dient dem mechanischen Schutz vor Erschütterungen und Abtransport von Stoffwechselprodukten. Er ist normalerweise klar und zellfrei.

Klinische Chemie



1 Allgemeine Pathobiochemie und Pathophysiologie	23	14 Leber	24
2 Allgemeine Klinische Chemie	23	15 Herz	24
3 Nukleinsäuren, Nukleotide und Metabolite	23	16 Kreislauf	24
4 Aminosäuren, Proteine und Enzyme	23	17 Niere	24
5 Kohlenhydrate	23	18 Atmung	25
6 Lipide und Lipoproteine	23	18.8 Laboruntersuchungen	25
7 Salz-, Wasser und Säure-Basen-Haushalt	23	18.8.1 Blutgasanalyse	25
8 Innere Sekretion	23	18.8.2 Weiterführende Diagnostik	25
9 Blut und blutbildende Organe	23	19 Knorpel und Knochen	26
10 Hämostase	24	19.2 Laboruntersuchungen	26
11 Entzündung	24	19.2.1 Marker des Knochenumbaus	26
12 Malignes Wachstum	24	20 Skelettmuskel	27
13 Gastrointestinaltrakt	24	21 Nervensystem und Sinnesorgane	27
		22 Bestimmung von Pharmakakonzentrationen im Blut	27
		22.2 Laboruntersuchungen	27
		22.2.1 Therapeutisches Drug-Monitoring	27
		22.2.2 Klinisch-toxikologische Analytik	28

1 Allgemeine Pathobiochemie und Pathophysiologie

(☞ Buchkap. 1)

2 Allgemeine Klinische Chemie

(☞ Buchkap. 2)

3 Nukleinsäuren, Nukleotide und Metabolite

(☞ Buchkap. 3)

4 Aminosäuren, Proteine und Enzyme

(☞ Buchkap. 4)

5 Kohlenhydrate

(☞ Buchkap. 5)

6 Lipide und Lipoproteine

(☞ Buchkap. 6)

7 Salz-, Wasser und Säure-Basen-Haushalt

(☞ Buchkap. 7)

8 Innere Sekretion

(☞ Buchkap. 8)

9 Blut und blutbildende Organe

(☞ Buchkap. 9)

10 Hämostase

(☞ Buchkap. 10)

11 Entzündung

(☞ Buchkap. 11)

3

12 Malignes Wachstum

(☞ Buchkap. 12)

13 Gastrointestinaltrakt

(☞ Buchkap. 13)

14 Leber

(☞ Buchkap. 14)

15 Herz

(☞ Buchkap. 15)

16 Kreislauf

(☞ Buchkap. 16)

17 Niere

(☞ Buchkap. 17)

18 Atmung

18.8 Laboruntersuchungen

18.8.1 Blutgasanalyse

Indikation: Die Blutgasanalyse dient der Quantifizierung des Sauerstoffgehalts im Blut und der Beurteilung des Säure-Basen-Status.

Durchführung: Für die Blutgasanalyse muß unter anaeroben Bedingungen möglichst arterielles Vollblut entnommen und zur Antikoagulation sofort mit Heparin versetzt werden. Ersatzweise kommt arterialisiertes Kapillarblut in Betracht. Die Blutgasanalyse in venösem Blut ist meist wenig aussagekräftig. Allerdings ist auch die Bestimmung der arteriovenösen pO_2 -Differenz von klinischer Bedeutung.

Beim Transport der Blutprobe ist strikt darauf zu achten, daß diese nicht mit Luft in Kontakt kommt (Röhrchen sofort nach der Abnahme verschließen!).

Der pO_2 wird polarographisch mit Hilfe einer Platinelektrode gemessen, die mit einer für Sauerstoffmoleküle durchlässigen Membran überzogen ist. O_2 aus der Probe diffundiert proportional zum pO_2 durch die Membran zur Oberfläche der Elektrode und wird dort durch die angelegte Reduktionsspannung reduziert. Die Größe des hierbei entstehenden Reduktionsstroms ist der Sauerstoffkonzentration in der Probe proportional.

Aus pO_2 und pH kann man näherungsweise die Sauerstoffsättigung abschätzen. Genauer läßt sich die Sauerstoffsättigung aber durch photometrische Bestimmung von Oxyhämoglobin und Gesamthämoglobin nach Hämolyse berechnen.

Der pCO_2 wird mittels einer Glaselektrode gemessen, die in Natriumbicarbonat eingetaucht ist. Durch die für CO_2 permeable Membran diffundieren CO_2 -Moleküle proportional zum pCO_2 in die Bikarbonatlösung und bewirken dort eine Änderung des pH-Wertes. Diese pH-Änderung ist dem pCO_2 der Probe proportional.

Interpretation: Einen erniedrigten pO_2 (NW 71–104 mmHg im arteriellen Blut) und eine verminderte Sauerstoffsättigung (NW 94–98% im arteriellen Blut) findet man bei pulmonalen und kardialen Erkrankungen, die mit einer verminderten Oxygenierung des Blutes in der Lunge oder mit einer erhöhten Sauerstoffausschöpfung in der Peripherie einhergehen. Man unterscheidet:

- Störungen der Arterialisierung ($pO_2 \downarrow$), z.B. durch
 - restriktive oder obstruktive Lungenerkrankung,
 - verminderten O_2 -Gehalt der Einatemluft,
 - niedrigen Luftdruck (Höhe).
- Störung der Sauerstoffversorgung der Organe (pO_2 normal, arteriovenöse O_2 -Differenz \uparrow), z.B. bei Anämie.

Die Interpretation von pCO_2 ist in Kapitel 7.2.3 im Buch dargestellt.

18.8.2 Weiterführende Diagnostik

α_1 -Antitrypsin

Indikation: Das α_1 -Antitrypsin oder auch α_1 -Protease-Inhibitor genannt, ist ein Akute-Phase-Protein, das körpereigene Strukturen vor proteolytischen Enzymen schützt. Ein Mangel an α_1 -Antitrypsin führt zu einer chronischen Gewebeschädigung durch proteolytische Enzyme. Dies betrifft vor allem die Leber und die Lunge. In der Leber kommt es langfristig zur Ausbildung einer Zirrhose. In der Lunge kommt es zur Destruktion von Alveolen mit Bildung eines Emphysems. Bei jeder unklaren chronischen Leber- oder Lungenerkrankung sollte ein hereditärer α_1 -Antitrypsin-Mangel als Ursache ausgeschlossen werden.

Durchführung: Die α_1 -Antitrypsin-Konzentration kann im Serum mittels radialer Immundiffusion oder mittels Laser-Nephelometrie bestimmt werden. Auch die funktionelle Trypsin-Inhibitor-Kapazität läßt sich durch Zugabe von Patienten-Serum zu einer Trypsin-katalysierten Reaktion messen.

Interpretation: Bei einer erniedrigten α_1 -Antitrypsin-Konzentration oder bei einer verminderten Inhibitor-Kapazität besteht der Verdacht auf einen hereditären α_1 -Antitrypsin-Mangel. Bei dieser Konstellation sollte anschließend durch Elektrophorese der α_1 -Antitrypsin-Phänotyp bestimmt werden. Die Häufigkeit der vorkommenden Phänotypen und ihre zugehörige α_1 -Antitrypsin-Konzentration in % des Normwertes sind in Tabelle 18.1 dargestellt.

Tabelle 18.1 α_1 -Antitrypsin-Phänotyp-Frequenz und prozentuale Konzentration bezogen auf den Normwert (deutsche Bevölkerung)

Phänotyp	Häufigkeit in %	% des Normwertes der Konzentration
PiMM (Normalbefund)	92,6	100
PiMZ	2,2	61
PiZZ	0,06	15
PiMS	3,9	83
PiSS	0,4	63

Die Phänotypen MZ und SS tragen ein erhöhtes Risiko für eine Lungen- und/oder Lebererkrankung. Der Phänotyp ZZ ist fast obligat mit einer

progredienten Lungen- und/oder Lebererkrankung verbunden.

19 Knorpel und Knochen

(☞ Buchkap. 19, Binde- und Stützgewebe)

19.2 Laboruntersuchungen

19.2.1 Marker des Knochenbaus

Calcium

(☞ Buchkap. 19.2.1)

Phosphat

(☞ Buchkap. 19.2.1)

Phosphatasen

(☞ Buchkap. 19.2.1)

Osteocalcin

Indikation: Das Osteocalcin ist ein von Osteoblasten gebildetes Knochenmatrix-Protein. Es besteht aus 49 Aminosäuren. 80% des gebildeten Proteins werden in die Knochenmatrix eingebaut und etwa 20 % gelangen ins Plasma. Der Plasmaspiegel korreliert mit der Osteoblastenaktivität. Die Osteocalcinbestimmung ist daher zur Abklärung und Verlaufsbeurteilung/Therapiekontrolle von Erkrankungen indiziert, die mit einer erhöhten oder verminderten Osteoblastenaktivität einhergehen:

- Osteoporose,
- osteoplastische Metastasierung,
- Wachstumshormonmangel.

Durchführung: Osteocalcin wird mittels Elisa oder RIA im Serum oder Heparinplasma

bestimmt. Die Probe sollte morgens nüchtern gewonnen werden, da der Spiegel einer circadianen Rhythmik unterliegt.

Interpretation: Der Normwert (5.–95. Perzentile) liegt – laborabhängig – zwischen 5 und 25 ng/ml. Erhöhte Werte sprechen für eine gesteigerte Osteoblastenaktivität (osteoplastische Metastasierung, M. Paget). Verminderte Werte findet man bei einer reduzierten Osteoblastenaktivität (Osteoporose, Wachstumshormonmangel).

Kollagenabbauprodukte

Das wichtigste Kollagenabbauprodukt, das in der Diagnostik des Knochenmetabolismus Verwendung findet, ist das Hydroxyprolin.

Indikation: Hydroxyprolin ist eine Aminosäure, die während der Kollagensynthese durch Ascorbinsäure-abhängige Hydroxylierung entsteht. Durch den Abbau von Kollagen gelangt es ins Plasma. Es wird renal eliminiert und kann daher sowohl im Plasma als auch im Urin gemessen werden. Seine Bestimmung dient der Abklärung und Verlaufsbeurteilung von Knochenerkrankungen.

Durchführung: Die zuverlässigsten Ergebnisse liefert die Bestimmung im 24-h-Sammelurin, da sie tageszeitliche und aktivitätsbedingte Schwankungen des Plasmaspiegels ausschaltet. Oligopeptid-gebundenes Hydroxyprolin wird zunächst durch Hydrolyse in freies Hydroxyprolin überführt. Dieses wird durch Zugabe von Ehrlich-Reagens in einen Farbstoff überführt, der sich bei 560 nm quantitativ photometrisch messen läßt.

Interpretation: Der Normbereich liegt zwischen 4,8 und 24,9 mg/(24 h × m² Körperoberfläche). Erhöhte Werte findet man bei

- primärem Hyperparathyreoidismus,
- sekundärem Hyperparathyreoidismus (renale Osteopathie),

- M. Paget,
- Osteomalazie,
- Knochenmetastasierung,
- Akromegalie.

20 Skelettmuskel

(☞ Buchkap. 20)

21 Nervensystem und Sinnesorgane

(☞ Buchkap. 21)

22 Bestimmung von Pharmakakonzentrationen im Blut

22.2 Laboruntersuchungen

22.2.1 Therapeutisches Drug-Monitoring

Indikation: In vielen Fällen ist es erforderlich, die korrekte Dosierung von Medikamenten durch Kontrolle der Plasmaspiegel sicherzustellen. Dies gilt vor allem,

- wenn der Medikamentenspiegel größeren Schwankungen unterliegt, die durch äußere, nicht vorhersehbare und nicht korrigierbare Einflüsse bedingt sind,
- wenn der Medikamentenspiegel Schwankungen unterliegt, die auf individuelle (z.B. genetisch bedingte) Stoffwechselleistungen des Patienten zurückzuführen sind.
- wenn die therapeutische Breite des Medikaments gering ist,
- wenn die Compliance des Patienten fraglich ist.

Durchführung: Viele Medikamentenspiegel lassen sich durch photometrische Tests bestimmen. In manchen Fällen sind immunologische Verfahren erforderlich. Wichtige Medikamente, deren Spiegel durch regelmäßige Kontrollen überwacht werden, sind:

- Aminoglykosidantibiotika (Gentamycin, Tobramycin, Amicacin u.a.). Hier ist die Spiegel-

bestimmung wegen der geringen therapeutischen Breite erforderlich. In der Regel wird nur der „Talspiegel“ (Minimum unmittelbar vor der Gabe der nächsten Dosis) bestimmt, da er eine toxische Kumulation aufdeckt. In manchen Fällen ist auch die Bestimmung des „Spitzenpiegels“ (unmittelbar nach der Medikamentengabe) erforderlich, um das Erreichen der therapeutisch erforderlichen Konzentration zu dokumentieren.

- Cyclosporin A (Immunsuppressivum, das v.a. in der Transplantationsmedizin verwendet wird),
- Digoxin, Digitoxin,
- Antiepileptika (Valproat, Phenytoin).

Weiterführende Diagnostik (Pharmakogenetik): In manchen Fällen ist es über die Medikamentenspiegelbestimmung hinaus erforderlich, pharmakogenetische Untersuchungen durchzuführen, um eine individuelle Medikamentenunverträglichkeit zu erfassen. So liegt beispielsweise bei etwa 0,3–1% der Bevölkerung ein Thiopurin-Methyltransferase-Polymorphismus mit fehlender Enzymaktivität (TPMT-Mangel) vor. Dieses Enzym ist für den Abbau von Azathioprin erforderlich. Bei Patienten mit TPMT-Mangel kommt es im Fall einer Azathioprintherapie zu einer Akkumulation des aktiven Metaboliten 6-Mer-

captopurin und dadurch zu einer schweren Knochenmarkssuppression mit Panzytopenie.

22.2.2 Klinisch-toxikologische Analytik

☞ Buchkap. 22.2

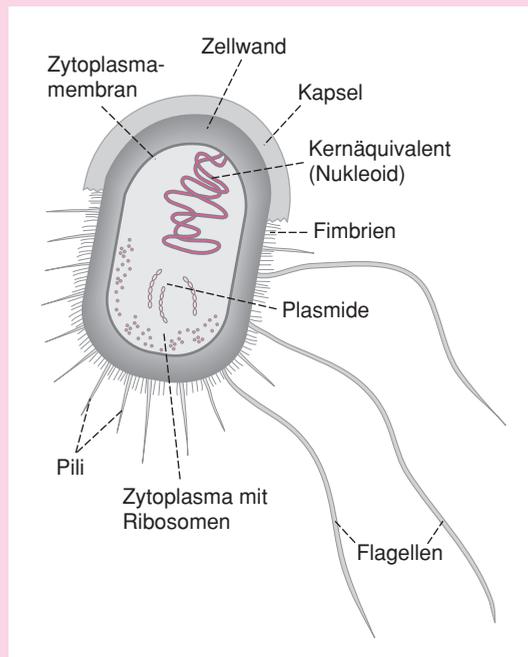
Paracetamol

Indikation: V.a. Paracetamol-Intoxikation.

Durchführung: Spiegelbestimmung im Plasma durch photometrisches Verfahren.

Befundinterpretation: Plasmaspiegel über 200 mg/l können für den gesunden Erwachsenen letal sein. Bei Leberinsuffizienten sowie bei Kindern liegt der letal toxische Spiegel niedriger. Bei toxischen Paracetamolkonzentrationen wird die Konjugationsleistung der Leber überschritten, wodurch es zur Akkumulation des toxischen Metaboliten N-Acetyl-4-Benzochinonimin kommt. Dieses bindet an Proteine der Leberzelle und führt so zu Leberzellnekrosen. Im schlimmsten Fall kommt es zu einem fulminanten Leberversagen.

Medizinische Mikrobiologie



1 Allgemeine Infektionslehre und Epidemiologie der Infektionskrankheiten	31	14.2.3 Zeckenezephalitis (FSME)	36
2 Allgemeine Bakteriologie	31	14.2.4 Borreliose	36
3 Diagnose bakterieller Infektionen	31	14.2.5 Malaria	36
4 Normale Bakterienflora des Menschen (Standortflora)	31	14.2.6 Hirnabszesse	37
5 Spezielle Bakteriologie	31	14.2.7 Neuroleues	37
5.1 Grampositive Kokken	31	14.2.8 Myelitis	37
5.1.4 Anaerobe Kokken	31	14.2.9 Poliomyelitis	37
5.3.7 Burkholderia	32	14.2.10 Tetanus	38
6 Pilze	33	14.3 Enteritische Erkrankungen	38
7 Grundlagen der antimikrobiellen Therapie	33	14.4 Infektionen der oberen und unteren Atemwege	38
8 Antibakterielle Substanzen	33	14.4.1 Bronchitis und Tracheitis	38
9 Parasitologie	33	14.4.2 Pneumonie	38
10 Antiprotozoenmittel und Anthelmintika	34	14.5 Hepatitis	38
11 Allgemeine Virologie	34	14.6 Endokarditis und Endomyokarditis	39
12 Spezielle Virologie	34	14.7 Augeninfektionen	39
13 Schutzimpfungen	34	14.7.1 Lidherpes	39
14 Klinische Infektiologie nach Organgebieten	34	14.7.2 Zoster ophthalmicus	39
14.1 Infektionen der Harnwegs- und Geschlechtskrankheiten	34	14.7.3 Erysipel	39
14.1.1 Akute Pyelonephritis	34	14.7.4 Gerstenkorn (Hordeolum)	40
14.1.2 Chronische Pyelonephritis	34	14.7.5 Dakryoadenitis	40
14.1.3 Akute Zystitis	34	14.7.6 Canaliculitis	40
14.1.4 Urethritis	35	14.7.7 Konjunktivitis	40
14.1.5 Orchitis	35	14.7.8 Virale Keratitiden	40
14.1.6 Epididymitis	35	14.7.9 Zosterkeratitis	40
14.1.7 Sexuell übertragbare Krankheiten	35	14.7.10 Bakterielle Keratitiden	40
14.2 ZNS-Infektionen	36	14.7.11 Mykotische Keratitiden	40
14.2.1 Eitrige Meningitis/Enzephalitis	36	14.7.12 Chorioiditis (Chorioretinitis)	41
14.2.2 Virale Meningitiden/Enzephalitiden	36	14.7.13 Bakterielle Keratitiden	41
		14.8 Sepsis	41
		14.8.1 Urosepsis	41
		14.8.2 Neugeborenssepsis	41
		14.9 Infektion bei Immunsupprimierten und Immundefekten	41
		14.9.1 Erkrankungen bei HIV-Infektionen	41
		14.10 Konnatale und perinatale Infektionen	42
		14.10.1 Konnataler Lues	42
		14.10.2 Konnatale Zytomegalie	42
		14.10.3 Rötelnembryopathie	43
		14.10.4 Nabelinfektion	43
		14.10.5 Listeriose	43
		14.11 Haut-, Bindegewebs-, Knocheninfektionen	43
		14.11.1 Viruserkrankungen der Haut	43
		14.11.2 Bakterielle Hauterkrankungen	43

1 Allgemeine Infektionslehre und Epidemiologie der Infektionskrankheiten

(☞ Buchkap. 1)

2 Allgemeine Bakteriologie

(☞ Buchkap. 2)

3 Diagnose bakterieller Infektionen

(☞ Buchkap. 3)

4 Normale Bakterienflora des Menschen (Standortflora)

(☞ Buchkap. 4)

5 Spezielle Bakteriologie

5.1 Grampositive Kokken

5.1.4 Anaerobe Kokken

Einteilung

Zu den anaeroben Kokken zählt man die Gattung der grampositiven strikt anaeroben Peptococcus und die der Peptostreptococcus sowie die Gattung der gramnegativen anaeroben Veillonella.

Morphologie

Peptokokken sind obligat anaerobe, grampositive, unbewegliche Staphylokokken, die einzeln, paarweise oder in Massen auftreten und organische Substanzen fermentieren können.

Peptostreptokokken sind obligat anaerobe, grampositive, unbewegliche Streptokokken, die paarweise oder in Ketten auftreten und Kohlenhydrate, Peptide und organische Säuren verdauen können.

Pathogenese

Die anaeroben Kokken gehören zur Normalflora des Menschen und haben, zusammen mit anderen anaeroben und fakultativ anaeroben Erregern (Mischflora), ihren natürlichen Standort hauptsächlich auf den Schleimhäuten der Mundhöhle, im Intestinaltrakt und im Genitaltrakt.

Krankheitsbilder

Kommt es zu Verletzungen der Haut oder der Schleimhäute, können die Erreger ins Gewebe eindringen und zu subakuten, eitrigen endogenen Infekten führen:

- Infektionen im Kopfbereich wie Hirnabszeß, Otitis media, Mastoiditis und Sinusitis.
- Infektionen im Bereich des Respirationstraktes wie nekrotisierende Pneumonie, Lungenabszeß und Lungenempyem.
- Infektionen im Bereich des Genitaltraktes wie Salpingitis, Ovarialabszeß, Tubarabszeß, sowie Weichteilinfektionen und postoperative Wundinfektionen.

Diagnose

Der Erregernachweis ist zwar schwierig, aber kulturell möglich.

Therapie

Die Infektionen werden antibiotisch mit Penicillinen oder Cephalosporinen behandelt.

5.3.7 Burkholderia

Einteilung

Die medizinisch wichtigsten Gattungen, die zu der Familie der **Pseudomonaden** zählen, sind *Pseudomonas* und *Burkholderia*. Weitere Gattungen sind *Zymomonas*, *Commamonas*, *Ralstonia* und *Xanthomonas*. Sie sind alle aerobe, gramnegative, gerade oder gekrümmte Stäbchen mit polaren Geißeln. Im folgenden wird auf die wichtigsten Vertreter der *Burkholderia* näher eingegangen.

Burkholderia cepacia

Pathogenese

B. cepacia (ehemals *Pseudomonas cepacia*) ist ein **ubiquitär vorkommender Umweltkeim** und wurde erstmals an verrottenden Zwiebeln entdeckt. Die Infektion erfolgt vermutlich über Nahrungsmittel, verrottende Pflanzen und Erde, bzw. aerogen über Tröpfcheninfektion oder Schmierinfektion.

Krankheitsbild

B. cepacia ist, wie *Pseudomonas aeruginosa*, ein Problemkeim, der z.B. bei beatmeten Patienten oder bei Mukoviszidosepatienten zu teilweise schweren und chronischen Atemwegsinfekten führen kann.

Diagnose

Der Erregernachweis aus Rachenabstrich oder Sputum ist schwierig und erfordert spezielle Nährböden.

Therapie

Da *B. cepacia* eine natürliche Resistenz gegen eine Vielzahl von Antibiotika aufweist, ist die Therapie schwierig und muß immer nach Antibiogramm erfolgen.

Burkholderia mallei

Pathogenese

B. mallei (ehemals *Pseudomonas mallei*) ist der Erreger des Malleus (Rotz) und ist im Gegensatz zu den anderen Pseudomonaden ein Parasit, dessen Hauptwirt v.a. Einhufer (Esel, Pferde etc.) sind. Der Mensch kann sich über die Haut oder Schleimhaut durch direkten Kontakt mit dem erkrankten Tier oder indirekt über kontaminierte Lebensmittel infizieren. Virulenzfaktoren sind ein hitzelabiles Toxin und ein Endotoxin.

Krankheitsbild

Man unterscheidet die akute Form des Malleus von der chronischen.

Bei der **akuten Form** treten nach einer Inkubationszeit von 3–7 Tagen schmerzhafte Geschwüre an der Eintrittspforte des Erregers mit einer regionären Lymphknotenschwellung auf. Hämatogene und lymphogene Streuung führt zur Bildung von Abszessen an inneren Organen und kann schließlich in eine Sepsis übergehen, die tödlich verlaufen kann. Die **chronische Form** betrifft v.a. die Gelenke und ist durch Weichteilabszesse gekennzeichnet.

Diagnose

Der Erregernachweis erfolgt meist kulturell durch Isolation aus Blut, Abszeßseiter, Nasensekret, Sputum oder Wundsekret, serologisch durch Komplementbindungsreaktion (KBR) oder im Tierversuch.

Therapie

Eine antibiotische Therapie erfolgt mit Ciprofloxacin, Chloramphenicol und Doxycyclin.

Epidemiologie und Prophylaxe

Der Malleus ist eine Erkrankung, die heute praktisch nur noch in Asien und Nordafrika vorkommt. Gefährdet sind v.a. beruflich exponierte Menschen. Die Prophylaxe besteht in der Überwachung der Tierbestände durch Veterinäre und Beseitigung erkrankter Tiere.

Burkholderia pseudomallei

Pathogenese

B. pseudomallei (ehemals *Pseudomonas pseudomallei*) ist der Erreger der Melioidose (Pseudorotz, Whitemore-Krankheit), die v.a. bei Scha-

fen, Ziegen und Schweinen auftritt, aber auch den Mensch befallen kann. Der Erreger ist ein ubiquitär in Boden und Wasser vorkommender Keim, der ein hitzelabiles Toxin und ein Endotoxin bildet. Die Infektion erfolgt aerogen oder durch Wund- und Schmierinfektion über erregerhaltigen Staub, Erde oder Wasser.

Krankheitsbild

An der Eintrittspforte des Erregers bilden sich multiple Geschwüre mit zentraler Nekrose oder Granulome. Die **akute** Verlaufsform, bei der es von den Primärherden aus durch hämatogene und lymphogene Streuung zur Abszeßbildung in inneren Organen und zur Entwicklung einer Sepsis kommt, hat eine hohe Letalität von etwa 95%. Die subakut **chronisch** verlaufende Melioidose manifestiert sich häufig als Pneumonie oder geht mit Bildung multipler Hautabszesse und Lymphadenopathien einher und hat eine günstigere Prognose.

Diagnose

Der Erregernachweis ist zwar kulturell aus Blut, Sputum oder Abszeßseiter möglich, meist erfolgt die Diagnosesicherung jedoch durch den Tierversuch. Der serologische Nachweis ist schwierig und Speziallabors vorenthalten.

Therapie

Die antibiotische Therapie mit Ciprofloxacin, Chloramphenicol oder Doxycyclin muß über mehrere Wochen in hohen Dosen erfolgen, kann jedoch nicht vor Rezidiven schützen und im akuten Stadium nicht den Tod verhindern.

Epidemiologie

Die Melioidose ist eine dem Malleus ähnliche Tropenkrankheit, die Mensch und Tier befallen kann, und hauptsächlich in Südostasien vorkommt.

Quellen

Michael T. Madigan/John M. Marinko/Jack Parker: Brock, Mikrobiologie: Hrsg. Werner Goebel. Spektrum Akademischer Verlag, Gustav Fischer 2000.

Herbert Hof/Rüdiger Dörries: Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie, 2. Auflage. Stuttgart, Thieme 2002.

Veterinär-medizinische Fakultät Universität Bern: www.vetmed.unibe.ch/vbi/downloads/Kompend05BurkholderiaPseudomonas23-04-02.pdf

6 Pilze

(☞ Buchkap. 6)

7 Grundlagen der antimikrobiellen Therapie

(☞ Buchkap. 7)

8 Antibakterielle Substanzen

(☞ Buchkap. 8)

9 Parasitologie

(☞ Buchkap. 9)

10 Antiprotozoenmittel und Anthelmintika

(☞ Buchkap. 10)

11 Allgemeine Virologie

(☞ Buchkap. 11)

12 Spezielle Virologie

(☞ Buchkap. 12)

4

13 Schutzimpfungen

(☞ Buchkap. 13)

14 Klinische Infektiologie nach Organgebieten

14.1 Infektionen der Harnwegs- und Geschlechtskrankheiten

14.1.1 Akute Pyelonephritis

Ätiologie/Pathogenese

Hämato gene Formen der akuten Pyelonephritis werden oft von *Staphylococcus aureus* übertragen, die ascendierenden Formen hingegen durch *E. coli*.

Diagnose

Der Erregernachweis erfolgt in der **Urinkultur**.

Therapie

Antibiotisch wird meist mit einem **Breitspektrumantibiotikum** behandelt.

14.1.2 Chronische Pyelonephritis

Ätiologie/Pathogenese

Die chronische Form der Pyelonephritis entwickelt sich **aus der akuten Form** bei Nichtansprechen der Therapie oder unzulänglichen

Therapiemaßnahmen. Chronisch interstitielle Nephritiden können ursächlich ebenfalls beteiligt sein.

14.1.3 Akute Zystitis

Zusammenfassung

Häufigste urologische Erkrankung bei Frauen. Chronifizierungen sind möglich.

Ätiologie/Pathogenese

Meist handelt es sich um gramnegative Erreger. Hefepilze und Mykoplasmen kommen ebenfalls in Frage.

Diagnose

Der Erregernachweis erfolgt in der **Urinkultur**.

Therapie

Die medikamentöse Therapie erfolgt **antibiotisch** (in der Regel mit Cotrimoxazol), **analgetisch** und **spasmolytisch**. Die Flüssigkeitszufuhr sollte während der Therapie erhöht werden.

14.1.4 Urethritis

Ätiologie/Pathogenese

Gonokokken, Chlamydien, Mykoplasmen, Trichomonaden und verschiedene Viren zählen zu den häufigsten Erregern der Harnröhrenentzündung.

Diagnose

Der Erregernachweis erfolgt in der **Urinkultur** bzw. **zytologisch** und **bakteriologisch**.

Therapie

Die Therapie sollte gezielt **antibiotisch** nach Erregernachweis erfolgen.

14.1.5 Orchitis

Ätiologie/Pathogenese

Die Orchitis entsteht meist infolge einer hämatogenen Streuung bei generalisierten Infekten. Zu den häufigsten Erregern zählen die Pneumokokken, das Varicella-Zoster-Virus (VZV) und die Mumpsviren.

14.1.6 Epididymitis

Ätiologie/Pathogenese

Typische Erreger der Nebenhodenentzündung sind bei jungen Männern Chlamydien und Gonokokken. Gramnegative Erreger kommen ebenfalls in Frage.

Diagnose

Die Erreger werden im **Urin** nachgewiesen.

Therapie

Die **antibiotische** Therapie erfolgt erregerspezifisch.

14.1.7 Sexuell übertragbare Krankheiten

Syphilis

Ätiologie/Pathogenese

Der Erreger der Lues ist das Bakterium *Treponema pallidum*.

Diagnose

Der Nachweis richtet sich nach dem **Stadium**: Dunkelfeldmikroskopie aus exprimiertem Reizsekret (St. I) und TPHA-Test bzw. FTA-ABS-Test (St. II + III).

Therapie

Mittel der ersten Wahl ist nach wie vor **Penicillin G1**. Erythromycin oder Tetracycline können bei Penicillinallergie eingesetzt werden.

Gonorrhoe

Ätiologie/Pathogenese

Die Übertragung der Gonorrhoe („Tripper“) erfolgt durch Schmierinfektion mit *Neisseria gonorrhoeae*.

Diagnose

Der Nachweis erfolgt **mikroskopisch** oder in der **Kultur**.

Therapie

Zur Therapie werden in der Regel **Penicilline**, **Cephalosporine** oder **Chinolone** eingesetzt.

Ulcus molle

Ätiologie/Pathogenese

Der weiche Schanker wird durch *Haemophilus ducrei* ausgelöst.

Diagnose

Durch Kultur nach **Abstrich**.

Therapie

Die Therapie erfolgt mit **Sulfonamiden** oder alternativ mit **Cotrimoxazol**.

Merke!

Bei sexuell übertragbaren Erkrankungen sollten immer beide Partner behandelt werden, um eine Reinfektion zu vermeiden.

14.2 ZNS-Infektionen

14.2.1 Eitrige Meningitis/Enzephalitis

Ätiologie/Pathogenese

Eine Meningitis entsteht durch **hämato- oder lymphogene Streuung** der Erreger. Die Ausbreitung erfolgt per continuitatem oder auf direktem Weg nach einem Schädel-Hirn-Trauma.

Diagnose

Die Diagnose stützt sich neben **bildgebenden Verfahren auf Liquor- und Serumuntersuchungen**: Aussehen, Zellzahl, Eiweißerhöhung, Immunglobuline, oligoklonale Banden, erregerspezifische Antikörper und Polymerase-Kettenreaktion werden untersucht.

Therapie

Die Behandlung erfolgt **antibiotisch** in Abhängigkeit vom Erreger und Alter des Patienten:

- Haemophilus influenzae – Cefotaxim, Ceftriaxon oder Ampicillin
- Meningokokken – Penicillin G, Cefotaxim oder Ceftriaxon
- Pneumokokken – Penicillin G, Cefotaxim oder Ceftriaxon.

14.2.2 Virale Meningitiden/Enzephalitiden

Ätiologie/Pathogenese

Typische Erreger sind Herpes-simplex-Virus, Cocksackie-, ECHO-, Arbo-, Entero- und Myxoviren.

Diagnose

Die Diagnose kann über **Serum** und **Liquor** gestellt werden. (Liquor: lymphozytäre Pleozytose, intrathekale IgG-Synthese und geringe Gesamteiweißerhöhung. Mikrobiologische Untersuchung des Liquors.)

Therapie

Die Therapie beschränkt sich auf supportive Allgemeinmaßnahmen.

14.2.3 Zeckenzephalitis (FSME)

Zusammenfassung

Durch Zecken übertragene Meningoenzephalitis.

Ätiologie/Pathogenese

Erreger sind Flavoviren.

Diagnose

Im **Serum** können Antikörper nachgewiesen werden; im **Liquor** zeigt sich eine lymphozytäre Pleozytose, intrathekale Immunglobulinsynthese und leichte Eiweißerhöhung.

Therapie

Die Therapie bestand in der **passiven Immunisierung** nach einem Zeckenbiß innerhalb von 96 h. Dies ist heute umstritten. Prophylaktisch wird die aktive Immunisierung in Risikogebieten empfohlen. Hierbei ist das Impfrisiko zu beachten.

14.2.4 Borreliose

Ätiologie/Pathogenese

Die Neuroborreliose oder Lyme-Borreliose wird durch Zecken übertragen. Als Zwischenwirt werden die Spirochäten Borrelia burgdorferi von der Zecke auf den Menschen übertragen.

Diagnose

Im **Liquor** lassen sich spezifische IgG-Antikörper nachweisen. Weitere Befunde sind intrathekale IgG- und IgM-Produktion, oligoklonale Banden, lymphozytäre Pleozytose und Eiweißerhöhung.

Therapie

Die **antibiotische** Therapie ist abhängig vom Stadium und von der Symptomatik. Bei vorhandenen neurologischen Symptomen wird Ceftriaxon oder Cefotaxim eingesetzt. Bei rein dermatologischer Manifestation (Acrodermatitis ahr.) kommen Doxycyclin bzw. Amoxicillin zum Einsatz.

14.2.5 Malaria

Ätiologie/Pathogenese

Plasmodien, die von der Anopheles-Mücke übertragen werden, lösen eine „vaskuläre Enzephalopathie“ aus.

Diagnose

Die Diagnose erfolgt durch Parasitennachweis („dicker Tropfen“), CCT (Computertomogramm) und MRT (manchmal Nachweis von Blutungen und Infarkten).

Therapie

Neben der intensivmedizinischen Betreuung wird medikamentös mit Chinin, Chloroquin, Pyrimethamin-Sulfadoxin oder Mefloquin behandelt.

14.2.6 Hirnabszesse

Zusammenfassung

Hirnabszesse sind umschriebene abgekapselte Eiteransammlungen, die fortgeleitet, nach hämatogener Streuung oder posttraumatisch entstehen.

Ätiologie/Pathogenese

Häufige Erreger sind Streptokokken, Staphylokokken und Pneumokokken. Oft werden die Erreger bei chronischer Otitis media oder Sinusitiden fortgeleitet; eine hämatogene Streuung bei Bronchiektasien, Lungenabszeß oder Endokarditis wird ebenfalls beobachtet. Seltener ist die traumatische Genese nach offenen Schädel-Hirn-Traumen.

Diagnose

Neben den bildgebenden Verfahren und dem EEG, ist die **Liquoruntersuchung** für die Diagnostik von großer Bedeutung (intrathekale IgA-Produktion, Pleozytose).

Therapie

Operative Entfernung des Abszeß mit Kapsel oder Saugdrainage. Behandlung der Grunderkrankung. Die **antibiotische** Therapie erfolgt mit Penicillin, Fosfomycin, Metronidazol und Cefotaxim.

14.2.7 Neurolyues

Zusammenfassung

Stadium III und IV der venerischen Infektion mit *Treponema pallidum*.

Ätiologie/Pathogenese

Eine Übertragung erfolgt zumeist beim Geschlechtsverkehr, seltener durch Transfusionen oder diaplazentar.

Diagnose

Im **Liquor** zeigt sich: lymphozytäre Pleozytose, Eiweißerhöhung, intrathekale Immunglobulinsynthese (IgM, IgG) und oligoklonale Banden. Serologie – TPHA-Test (Suchreaktion), FTA-ABS-Test (Bestätigungsreaktion) und IgM-AK-Nachweis. Bildgebende Verfahren.

Therapie

Zur Therapie wird stationär Penicillin (i.v.) oder bei Unverträglichkeit Erythromycin oder Tetrazyklin eingesetzt.

14.2.8 Myelitis

Zusammenfassung

Entzündung des Rückenmarks, die meist nach **vira-lem Erregerbefall** auftritt.

Ätiologie/Pathogenese

Mögliche Auslöser sind Viren (Coxsackie, FSME, HIV, Zytomegalie, Masern, Mumps u.a.), Schutzimpfungen (Pocken) und Bakterien (Leptospiren).

Diagnose

Im **Liquor** wird oft eine Pleozytose, Eiweißerhöhung und ein AK-Titer festgestellt.

Therapie

Die Therapie erfolgt bei Viren mit **Virustatika**. Bei nichtbakterieller Genese werden außerdem hoch dosiert **Kortikosteroide** eingesetzt.

14.2.9 Poliomyelitis

Ätiologie/Pathogenese

Polioviren (selten Echo-, Coxsackie- oder Arboviren). Schmutz- und Schmierinfektion.

Diagnose

Im **Liquor** zeigt sich eine Pleozytose.

Therapie

Eine **kausale Therapie** ist bisher nicht möglich. Bettruhe, Isolierung, Immunglobuline, Physiotherapie und Thromboseprophylaxe. Schutzimpfung.

14.2.10 Tetanus**Ätiologie/Pathogenese**

Infektion mit **Clostridium tetani** nach Gewebekontamination häufig durch Bagateltraumen, Verbrennungen oder Bisse.

Diagnose

Die Diagnose erfolgt **anamnestisch und mit EMG** – Daueraktivität, verkürzte „silent period“ nach Stimulation, normaler Liquorbefund und veränderte Reflexe (inhibitorischer Kieferöffnungsreflex des M. masseter fällt aus).

Therapie

Die Therapie beinhaltet eine **symptomorientierte intensivmedizinische Betreuung** mit Antitoxin (Tetagam), Antibiotika (Penicillin G oder Doxycyclin), Spasmolyse und Sedation.

14.3 Enteritische Erkrankungen**Ätiologie/Pathogenese**

Die akute infektiöse Enteritis kann durch viele verschiedene Erreger ausgelöst werden:

- Bakterien (Staphylokokken, Salmonellen, Shigellen, Clostridium difficile u.a.),
- Viren (Rotavirus, Adenoviren, Caliciviren, Norwalk-Viren),
- Protozoen (Entamoeba histolytica).

Diagnose

Neben dem klinischen Befund wird die Diagnose durch **bakteriologischen Nachweis der Erreger im Stuhl und Blut** und **serologisch** gestellt.

Therapie

Die Therapie ist meist nur **symptomatisch**. Eine antibiotische Behandlung mit Metronidazol oder Cotrimoxazol ist nur selten bei schweren bakteriellen Infektionen notwendig.

14.4 Infektionen der oberen und unteren Atemwege**14.4.1 Bronchitis und Tracheitis****Ätiologie/Pathogenese**

Meist handelt es sich bei Bronchitis und Tracheitis um virale Infekte. Hier sind vor allen Influenza- und Parainfluenzaviren zu nennen. Adeno-, Coxsackie- und ECHO-Viren gehören ebenfalls zu den typischen Erregern. Bakterielle Infekte werden oft durch Pneumokokken und Bordetella pertussis ausgelöst.

Therapie

Symptomatisch. Meist ist eine antibiotische Therapie nicht notwendig.

14.4.2 Pneumonie**Ätiologie/Pathogenese**

Primäre Pneumonien werden meist durch Infektionen ausgelöst. Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten können Pneumonien verursachen.

Die **bakteriellen Pneumonien** werden meist durch Pneumokokken, Haemophilus influenzae und gramnegative Bakterien hervorgerufen. Das Spektrum der Erreger wechselt in den unterschiedlichen Lebensabschnitten.

Virale Erreger der Pneumonie sind Adeno-, Influenza- und Parainfluenzaviren.

Therapie

Die **antibiotische** Therapie ist möglichst frühzeitig zu beginnen. Das Mittel richtet sich nach dem Erreger bzw. auch nach der Form der Pneumonie. Eine typische Pneumonie wird z.B. mit Penicillin oder bei entsprechender Allergie mit Makroliden behandelt. Atypische Formen können mit Doxycyclin, Gyrasehemmern oder Makrolidantibiotika behandelt werden.

14.5 Hepatitis**Ätiologie/Pathogenese**

Die akute Virushepatitis ist eine nichteitrige Leberentzündung, die durch verschiedene Viren hervorgerufen wird.

Diagnose

Die Diagnose wird serologisch bzw. mittels Antigennachweis (B, C, D) gestellt.

Therapie

Eine kausale Therapie ist nicht bekannt. Vorbeugende Maßnahmen sind die Expositionsprophylaxe und Impfungen (möglich bei Typ A, B).

Typ A ☞ auch Buchkap. 12.16.4

Typ B ☞ auch Buchkap. 12.3.1

Typ C ☞ auch Buchkap. 12.9

Typ D ☞ auch Buchkap. 12.3.2

Typ E ☞ auch Buchkap. 12.17.1.

14.6 Endokarditis und Endomyokarditis

Ätiologie/Pathogenese

Die Endokarditis kann durch eine Vielzahl von Erregern verursacht werden. Meistens sind Bakterien die Auslöser der infektiösen Form der Erkrankung: Staphylokokken lösen oft die akute Form aus, während α -hämolisierende Streptokokken die subakute Endokarditis auslösen. Weitere bakterielle Erreger sind Enterokokken und *Borrelia burgdorferi*.

Viren (Adenoviren, Influenzaviren, Coxsackieviren), Protozoen, Pilze und Parasiten sind ebenfalls in der Lage, eine Myokarditis auszulösen.

Diagnose

Der Erregernachweis erfolgt über **Blutkulturen** und **serologisch**. Virale Myokarditiden können auch mit **Autoantikörpern** nachgewiesen werden.

Therapie

Die **bakteriellen Formen** werden antibiotisch behandelt: **Staphylokokken** mit Penicillin, Cephalosporin und Aminoglykosid (Dreifachkombination). **Streptokokken** können mit Penicillin G und Gentamycin behandelt werden.

Prophylaktisch sollte **bei Personen mit Herzfehlern** vor medizinischen und zahnmedizinischen Eingriffen, aus denen Bakteriämien resultieren können, eine Antibiotikagabe erfolgen.

14.7 Augeninfektionen

14.7.1 Lidherpes

Zusammenfassung

Der Lidherpes ist eine Virusinfektion der Augenlider mit **Herpes-simplex-Viren**, für die kleine **schmerzende** Blasen mit Rötung und Schwellung charakteristisch sind. Aciclovir-haltige (Zovirax)-Augensalbe unterstützt die Abheilung.

14.7.2 Zoster ophthalmicus

Ätiologie/Pathogenese

Beim Zoster ophthalmicus handelt es sich um eine Infektion mit dem **Varicella-Zoster-Virus**, im Bereich des **1. Trigeminasastes** (Ganglion semilunare Gasserii).

Ätiologie/Pathogenese

Die Klinik ist geprägt von starken Schmerzen im Bereich des befallenen Trigeminasastes. Im betroffenen Segment finden sich Bläschen mit Krusten.

Zosterkeratitis mit Hornhautgeschwür, Iritis, Konjunktivitis, Skleritis, Sekundärglaukom, Augenmuskellähmungen, Neuritis optica und selten Lidgangrän.

Therapie

Neben der lokalen und systemischen **virostatischen** Behandlung kommen auch **Kortikosteroide** zum Einsatz.

14.7.3 Erysipel

Ätiologie/Pathogenese

Das Erysipel ist eine Wundinfektion der Lidhaut, die durch β -hämolisierende Streptokokken ausgelöst wird.

Krankheitsbilder

Neben lokalen Entzündungszeichen und erhöhter Schmerzempfindung zeigen sich Allgemeinsymptome wie Fieber und Schüttelfrost.

Therapie

Die **systemische Therapie** erfolgt mit hochdosierten Antibiotika. **Lokal** sollte der Befund mit sulfonamidhaltigen Lösungen bestrichen werden.

14.7.4 Gerstenkorn (Hordeolum)

Zusammenfassung

Akute schmerzhafte Infektion der Liddrüsen durch Staphylokokken oder seltener durch Streptokokken, die mit trockener Wärme und antibiotischer Salbe behandelt werden sollte.

14.7.5 Dakryoadenitis

Zusammenfassung

Die akute und chronische Infektion der Tränendrüse wird oft im Rahmen von generalisierten Entzündungen fortgeleitet. Ein Übergang aus lokalen bakteriellen Herden in der Umgebung ist ebenfalls möglich. Therapeutisch steht die **Behandlung der Grunderkrankung** im Vordergrund.

14.7.6 Canaliculitis

Zusammenfassung

Aktinomyceten und Chlamydien lösen häufig eine Entzündung des Tränenkanälchens aus. Die Behandlung erfolgt **antibiotisch** nach vorheriger Reinigung.

14.7.7 Konjunktivitis

Zusammenfassung

Typische Erreger der bakteriellen Konjunktivitis sind Chlamydien, Staphylo-, Strepto-, Gono- und Pneumokokken. Viren, Pilze und Parasiten kommen als Auslöser ebenfalls in Frage. Die Therapie richtet sich nach dem **Erreger** (antibiotisch, antimykotisch).

14.7.8 Virale Keratiden

Keratitis dendrica

Ätiologie/Pathogenese

Keratitis dendrica wird durch Herpes-simplex-Viren ausgelöst und befällt die oberflächlichen Hornhautnerven. Oft als Folge unkontrollierter, lokaler Kortisonbehandlung.

Therapie

Die Behandlung erfolgt mit virostativen Augentropfen.

Keratitis epidermica

Ätiologie/Pathogenese

Keratitis epidermica wird durch Adenoviren ausgelöst. Ganz besonders wichtig ist hier die Prophylaxe der Ausbreitung.

Therapie

Therapeutisch werden **Antibiotika** eingesetzt, um Mischinfektionen zu vermeiden. Hornhautinfiltrationen werden mit Kortikosteroid-Antibiotika-Mischpräparaten behandelt.

14.7.9 Zosterkeratitis

Zusammenfassung

Zosterkeratitis wird durch das Zoster-Varizellen-Virus hervorgerufen. Beteiligung der Hornhaut bei **Zoster ophthalmicus**, wobei das Ganglion Gasseri und das Versorgungsgebiet des N. trigeminus mit dem **Zoster-Varizellen-Virus** infiziert sind. Die Therapie erfolgt mit Zorivax-Augensalbe.

14.7.10 Bakterielle Keratiden

Ätiologie/Pathogenese

Bakterielle Keratiden folgen meist bakteriellen Konjunktivitiden. Sie treten aber auch nach Hornhautverletzungen, gestörter Tränenproduktion, **unkontrollierter Kortikosteroidbehandlung** u.a. auf.

Ausgelöst werden sie meist durch **Staphylokokken**, sonst auch Pseudomonas aeruginosa, Pneumokokken, Streptokokken u.a. Oft stammen die Keime aus den ableitenden Tränenwegen.

Therapie

Die Therapie erfolgt **antibiotisch** nach Nachweis des Erregers. Die Behandlung sollte **stationär** erfolgen.

14.7.11 Mykotische Keratiden

Ätiologie/Pathogenese

Durch unkritischen Einsatz von Antibiotika und Steroiden können mykotische Keratiden begünstigt werden. Oft handelt es sich um Schimmel-, Hefepilze und Aktinomyzeten.

Krankheitsbilder

Typisch sind tiefe, sternförmige **Hornhautparenchyminfiltrate** mit Hypopyon (Eiter in der Vorderkammer).

Therapie

Die Therapie besteht in einer **Abrasio** mit folgender antimykotischer Behandlung.

14.7.12 Chorioiditis (Chorioretinitis)**Zusammenfassung**

Schmerzlose Entzündung der Aderhaut, bei der normalerweise die Retina mitbeteiligt ist (Chorioretinitis).

Ätiologie/Pathogenese

Die Infektionsursache kann bakteriell, viral, parasitär oder mykotisch sein, z.B. bei Tuberkulose, Lues, Zytomegalie, Toxoplasmose oder auch bei Systemerkrankungen (Vaskulitiden) und granulomatösen Erkrankungen (Sarkoidose).

Therapie

Die Therapie orientiert sich an der Grunderkrankung.

14.7.13 Bakterielle Keratitiden**Ätiologie/Pathogenese**

Bakterielle Keratitiden werden meist durch Staphylokokken, Pseudomonas aeruginosa, Pneumokokken oder Streptokokken ausgelöst.

Therapie

Nach Erregernachweis erfolgt die gezielte **antibiotische** Behandlung.

14.8 Sepsis**14.8.1 Urosepsis****Ätiologie/Pathogenese**

Enterotoxinbildende gramnegative Bakterien wie z.B. E. coli und Pseudomonas aeruginosa lösen die Urosepsis aus. Ursächlich kommen entzündliche Erkrankungen (z.B. Pyelonephritis) und obstruktive Harnwegserkrankungen (Urolithiasis) in Frage.

Therapie

Die Therapie erfolgt **intensivmedizinisch**. Infektionsherde werden soweit notwendig **operativ** saniert.

14.8.2 Neugeborenensepsis**Ätiologie/Pathogenese**

Erreger der Neugeborenensepsis sind meist β -hämolyisierende Streptokokken, gramnegative Stäbchen (E. coli) und Staphylokokken.

Therapie

Die Therapie beginnt **ohne Erregernachweis** mit Penicillin und Aminoglykosid. Anschließend spezifische antibiotische Therapie **nach Erregernachweis**.

14.9 Infektion bei Immunsupprimierten und Immundefekten**14.9.1 Erkrankungen bei HIV-Infektionen****Ätiologie/Pathogenese**

Retroviren (Human Immunodeficiency Virus) sind Auslöser der HIV-Infektionen. Die Übertragung erfolgt durch Geschlechtsverkehr, über Bluttransfusionen, infizierte Kanülen und diaplazentar.

Krankheitsbilder

Nach der Infektion kommt es zunächst zu einer grippeähnlichen Symptomatik und anschließend zu einem freien Intervall, was Monate bis Jahre andauern kann. Insgesamt verläuft die Erkrankung in vier Stadien:

- Asymptomatisches Stadium (HIV- Positiv),
- Lymphadenopathie-Syndrom,
- AIDS-Related-Complex,
- manifestes AIDS.

Opportunistische Infektionen und Immunregulationsstörungen prägen das Krankheitsbild.

Diagnose

Die Diagnose wird durch serologischen Nachweis der Antikörper mit dem **ELISA-Test gestellt**. Positive Testergebnisse werden mit dem **Immunfluoreszenztest** bestätigt. Antikörper treten erst 1

Tabelle 14.1 Opportunistische Infektionen, die im Zusammenhang mit AIDS beobachtet werden

virale Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ● Herpes-simplex-Virus Typ I und II ● Varizella-Zoster-Virus ● Zytomegalieviren
Bakterielle Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ● Mycobacterium tuberculosis ● atypische Mycobakterien ● Salmonellen
Protozoenerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ● Kryptosporidien ● Toxoplasmose
Pilzkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ● Candida albicans ● Pneumocystis carinii ● Cryptococcus neoformans

Tabelle 14.2 Neurologische Manifestationen bei HIV-Infektion

Primärinfektion durch HIV	<ul style="list-style-type: none"> ● HIV-Meningoenzephalitis ● chronische AIDS-Enzephalopathie ● vakuoläre Myopathie ● Polyneuropathie und Polyradikulitis
opportunistische Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> ● virale Infektionen <ul style="list-style-type: none"> – Zytomegalie-Enzephalitis – Zytomegalie-Polyneuritis – Herpes-simplex-Enzephalitis ● nicht virale Infektionen <ul style="list-style-type: none"> – ZNS-Toxoplasmose – Cryptococcus-neoformans-Meningoenzephalitis – Candida-albicans-Hirnabszess – ZNS-Aspergillose ● bakterielle Infektionen <ul style="list-style-type: none"> – Lues cerebrospinalis – tuberkulöse Meningitis
ZNS-Malignome	<ul style="list-style-type: none"> ● primäres ZNS-Lymphom <ul style="list-style-type: none"> – systemische Lymphome mit ZNS-Beteiligung – zerebrales Karposi-Sarkom

bis 3 Monate nach Infektion auf. Vorher kann das P24-Antigen in der PCR (Polymerasekettenreaktion) nachgewiesen werden. Liquordiagnostik ist erst im Stadium IVb möglich.

Therapie

Es gibt **bisher keine Heilung**; der Prävention kommt daher eine besondere Bedeutung zu. Zur Therapie werden verschiedene Substanzgruppen eingesetzt (☞ auch Pharmakologie, Buchkap. 27):

- nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (Nukleosidanaloga)
- nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
- Proteaseinhibitoren.

14.10 Konnatale und perinatale Infektionen

14.10.1 Konnataler Lues

Infektion der Mutter mit Treponema pallidum.

Ätiologie/Pathogenese

Eine Infektion des Fötus geschieht intauterin in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft.

Diagnose

Im Fruchtwasser erfolgt der Erregernachweis. Neugeborene können mit dem **VDLR-Test** untersucht werden. Weitere Nachweismöglichkeiten sind der **TPHA-Test** und der **FTA-ABS-Test**.

14.10.2 Konnatale Zytomegalie

Das Zytomegalievirus ist plazentagängig.

Diagnose

Der Erregernachweis erfolgt im **Liquor, Blut oder Urin**. CMV-Early-Antigen oder IgM-Antikörper können ebenfalls nachgewiesen werden.

Therapie

Die Therapie erfolgt neben der symptomatischen Behandlung mit Ganciclovir.

14.10.3 Rötelnembryopathie

Ätiologie/Pathogenese

Rötelnviren können im ersten, seltener im zweiten Drittel der Schwangerschaft übertragen werden.

Krankheitsbilder

Die Infektion zeigt sich beim Neugeborenen klinisch (Gregg-Syndrom mit Herzmißbildung, Innenohrschwerhörigkeit und Glaukom).

Diagnose

Der **Erregernachweis** erfolgt bei der Mutter mittels IgM-Antikörperrnachweis und **Virusnachweis** im Rachenspülwasser bzw. Hämagglutinationshemmtest (HAH).

Prophylaxe

Durch konsequente prophylaktische Impfung kann die Verbreitung der Viren verhindert werden.

Therapie

Bei Verdacht der Infektion einer Schwangeren sollte der **Antikörpertiter** bestimmt werden. Ist der Antikörpertiter negativ, sollte unbedingt Röteln-Immunglobulin gegeben werden.

14.10.4 Nabelinfektion

Zusammenfassung

Die Ophalitis wird meistens durch Staphylococcus aureus ausgelöst. Um eine systemische Ausbreitung zu verhindern, soll neben lokalen Maßnahmen auch systemisch mit Antibiotikum behandelt werden.

14.10.5 Listeriose

Zusammenfassung

Die Infektion mit Listeria monocytogenes erfolgt diaplazentar im letzten Trimenon. Die Behandlung besteht aus einer Kombination von Ampicillin mit einem Aminoglykosid.

14.11 Haut-, Bindegewebs-, Knocheninfektionen

14.11.1 Viruserkrankungen der Haut

Exanthemische Viruserkrankungen

Ätiologie/Pathogenese

Exanthemische Viruserkrankungen werden durch das Masern- und das Rötelnvirus ausgelöst.

Diagnose

Die **Diagnose** wird klinisch gestellt. Ein Erregernachweis ist beim Masernvirus mit KBR möglich. Bei Röteln können IgM-Antikörper nachgewiesen werden.

Herpesviren

Zu den häufigsten **Herpesviren** werden das Herpes-simplex-Virus und Varizellen-Zoster-Virus gezählt. Das Epstein-Barr-Virus ist ebenfalls ein Herpes-Virus.

Diagnose

Die Diagnose wird auch mit dem Paul-Bunnell-Schnelltest gestellt.

Therapie

Therapeutisch steht **Aciclovir** zur Verfügung.

14.11.2 Bakterielle Hauterkrankungen

Impetigo contagiosa

Ätiologie/Pathogenese

Impetigo contagiosa ist eine durch Streptokokken und Staphylokokken ausgelöste Schmierinfektion der Haut.

Diagnose

Die Diagnose wird klinisch gestellt (honiggelbe Krusten).

Therapie

Die Therapie erfolgt mit **Amoxicillin** und lokal austrocknend. Streptokokken verursachen das **Erysipel**. Die antibiotische Therapie erfolgt mit Penicillin oder Erythromycin.

Phlegmone

Ätiologie/Pathogenese

Phlegmone werden durch Eintreten von Streptokokken und Staphylokokken in Wundkanäle verursacht.

Therapie

Neben der unspezifischen antibiotischen Behandlung mit einem Breibandantibiotikum sollte eine chirurgische Sanierung der Wunde erfolgen.

Lyme-Borreliose

Ätiologie/Pathogenese

Die **Lyme-Borreliose** manifestiert sich auch an der Haut und wird durch *Borrelia burgdorferi* ausgelöst.

Diagnose

Die Diagnose kann neben dem klinischen Bild über **IgM-Antikörper** gesichert werden.

Therapie

Die Therapie richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung. **Doxycyclin**, **Amoxicillin** und **Ceftriaxon** kommen hier zur Anwendung.

Akute hämatogene Osteomyelitis

Ätiologie/Pathogenese

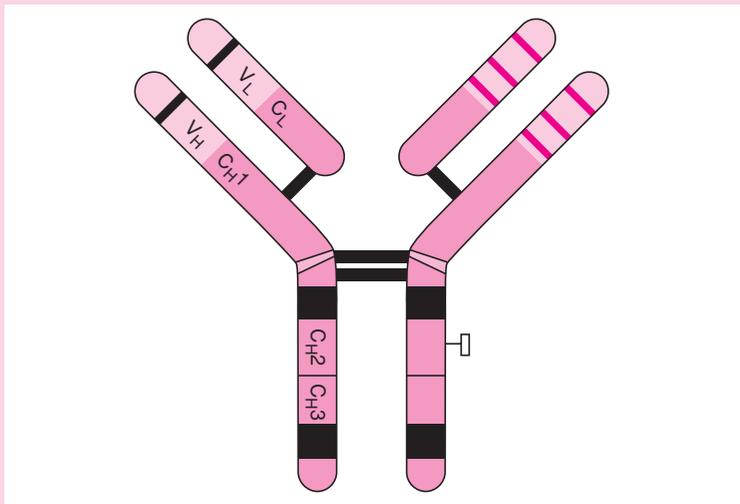
Bei **Säuglingen und Jugendlichen** meist infolge einer Bakteriämie oder Sepsis mit Streptokokken oder Pneumokokken. Bei **Erwachsenen** ist meist *Staphylococcus aureus* beteiligt. Ossäre Beteiligungen sind auch bei Tuberkulose oder Syphilis möglich.

Die **chronischen Formen** entstehen infolge einer nicht abgeheilten akuten Osteomyelitis nach Traumen oder Infektionen.

Therapie

Bei der **antibiotischen** Behandlung der Osteomyelitis ist wichtig, daß der Wirkstoff knochen-gängig ist. Im allgemeinen werden Penicilline, Aminoglykoside oder Cephalosporine gegeben.

Grundlagen der Immunologie und Immunpathologie



1	Das lymphatische System	48	3.4.2	Idiotypische Regulation	62
1.1	Zellen des Immunsystems	48	3.4.3	Immuntoleranz	62
1.1.1	Bildung und Klassifizierung der Zellen des Immunsystems	48	4	Abwehr von Infektionen (Infektionsimmunologie)	63
1.1.2	Morphologie und Funktion der Zellen des Immunsystems	48	4.1	Nichtadaptive Abwehr	63
1.2	Lymphatische Gewebe (lymphatische Organe)	50	4.1.1	Schutzwirkung der natürlichen Resistenz in Organen und ihre Störung	63
1.2.1	Primäre lymphatische Organe	50	4.1.2	Lysozym, Peroxidasen und Laktoferrin	63
1.2.2	Sekundäre lymphatische Organe	50	4.1.3	Opsonisierende Faktoren	64
1.3	Zirkulation von Leukozyten	51	4.1.4	Neutrophile Granulozyten	64
1.3.1	Zirkulationswege der Lymphozyten	51	4.1.5	Makrophagensystem	64
1.3.2	Steuerung der Rezirkulation von Leukozyten	51	4.2	Spezifisch-adaptive Infektabwehr	64
2	Molekulare Grundlagen	52	4.2.1	Abwehr von Bakterien	64
2.1	Antigene	52	4.2.2	Abwehr von Viren	65
2.2	Spezifische Erkennungsmoleküle für Antigene (Antigenrezeptoren)	53	4.2.3	Abwehr von Parasiten und Pilzen	65
2.2.1	Antikörper (Immunglobuline, Ig) und Antigenrezeptoren auf B-Lymphozyten	53	4.2.4	Impfung	65
2.2.2	Antigenrezeptoren auf T-Lymphozyten	54	5	Pathologie der Immunantwort	66
2.2.3	Molekulare Grundlagen der Antikörper- und T-Zell-Rezeptor-Diversität	55	5.1	Angeborene Immundefekte	66
2.2.4	MHC-Antigene	56	5.1.1	Defekte der B-Lymphozyten	66
2.3	Ko-Rezeptoren und kostimulatorische Moleküle	57	5.1.2	Defekte der T-Lymphozyten	66
2.4	Fc-Rezeptoren	57	5.1.3	Schwere kombinierte Immundefizienz (SCID)	66
2.5	Zytokine und ihre Rezeptoren	57	5.1.4	Komplementdefekte	66
2.6	Komplement und Komplement-rezeptoren	57	5.1.5	Granulozytendefekte	66
3	Physiologie der Immunantwort	59	5.2	Erworbene Immundefekte	66
3.1	Formen der Immunantwort	59	5.2.1	Erworbenes Immundefizienz-Syndrom (AIDS)	66
3.2	Induktion der adaptiven Immunantwort	59	5.2.2	Immundefekte durch andere Erkrankungen	66
3.2.1	Präsentation des Antigens	59	5.2.3	Iatrogene Immundefizienz	67
3.2.2	Antigenerkennung durch und Aktivierung von T-Lymphozyten	59	5.3	Überempfindlichkeitsreaktionen	67
3.2.3	Antigenerkennung durch und Aktivierung von B-Lymphozyten	60	5.4	Immunpathologie der Infektabwehr	67
3.3	Effektormechanismen	60	5.4.1	Akute Entzündungsreaktionen	67
3.3.1	Durch Antikörper vermittelte Effektor-mechanismen	60	5.4.2	Chronische Entzündungsreaktionen	67
3.3.2	Durch Komplement vermittelte Effektor-mechanismen	61	5.5	Pathogenetische Faktoren bei Auto-immunopathien	67
3.3.3	Durch T-Lymphozyten vermittelte Effektormechanismen	61	5.6	Maligne Erkrankungen des Immun-systems	67
3.3.4	Durch natürliche Killerzellen vermittelte Effektormechanismen	61	6	Tumorimmunologie	68
3.3.5	Makrophagen als Effektorzellen	61	6.1	Tumorantigene	68
3.3.6	Apoptose	62	6.2	Imunescape-Mechanismen	68
3.4	Regulation der Immunantwort	62	7	Transplantationsimmunologie	68
3.4.1	Regulatorische T-Lymphozyten	62	7.1	Terminologie	68
			7.2	Transplantations-(Histokompatibilitäts-)Antigene	69
			7.2.1	MHC-Antigene	69
			7.2.2	Nicht-MHC-Antigene	69
			7.3	Transplantatabstoßungsreaktionen	70
			7.4	Beeinflussung der Transplantat-Empfänger-Interaktion	70

7.4.1	Beeinflussung der Transplantat- Immunogenität	70
7.4.2	Beeinflussung des Empfängers	70
7.5	Klinische Transplantationen	71
7.5.1	Nierentransplantation	71
7.5.2	Herztransplantation	71
7.5.3	Lebertransplantation	71
7.5.4	Knochenmarkstransplantation	71
7.6	Bluttransfusionen	71
7.6.1	Blutgruppenserologische Grundbegriffe	71
7.6.2	AB0-System	72
7.6.3	Rhesus-System	72
7.6.4	Bedeutung und Immunogenität der verschiedenen Blutkomponenten	72
7.6.5	Prinzipien der praktischen Durchführung von Transfusionen	73
7.6.6	Transfusionsreaktionen	73

8	Immunologische Methoden	74
8.1	Nachweismethoden, die auf Antigen-Antikörper-Reaktionen basieren	75
8.1.1	Nachweis von Antigenen und Antikörpern im Plasma/Serum und in anderen Körperflüssigkeiten	75
8.1.2	Nachweis von Antigenen und Anti- körpern auf Zellen und im Gewebe	76
8.2	Analysen zellulärer Funktionen	77
8.2.1	Lymphozytenfunktion	77
8.2.2	Funktion phagozytierender Zellen	77
8.3	Zytokinnachweise	78
8.4	Klinische Testverfahren	78
8.5	Differentialdiagnostik	78

1 Das lymphatische System

Zusammenfassung

Das Immunsystem besteht aus Zellen (Lymphozyten, akzessorische Zellen) und lymphatischen Geweben. Bei den Lymphozyten unterscheidet man B- und T-Lymphozyten sowie die NK-Zellen. B-Lymphozyten differenzieren bei einer Immunantwort zu Plasmazellen, die Antikörper produzieren, und zu Gedächtniszellen. Aus T-Lymphozyten gehen Effektorzellen (zytotoxische T-Zellen und T-Helferzellen) sowie Gedächtniszellen hervor. Die NK-Zellen können ohne vorherige spezifische Immunisierung virusinfizierte Zellen oder Tumorzellen erkennen und abtöten. Zu den akzessorischen Zellen gehören:

- **Monozyten und Gewebsmakrophagen:** Sie phagozytieren und beseitigen bestimmte Antigene (z.B. Mikroorganismen und Tumorzellen). Anschließend präsentieren sie die Antigenbruchstücke auf ihrer Oberfläche, wo sie von den T-Lymphozyten erkannt werden können.

- **Granulozyten:** Ihre Hauptaufgabe ist die Phagozytose von Antigenen.
- **Mastzellen:** setzen Entzündungsmediatoren frei.
- **Thrombozyten:** sind an der Blutgerinnung und Entzündungsprozessen beteiligt.

Als **lymphatisches Gewebe (lymphatische Organe)** faßt man Knochenmark und Thymus (Bildungs- bzw. Reifungsort der B- bzw. T-Lymphozyten, daher auch als **primäre lymphatische Organe** bezeichnet), Lymphknoten, Milz, Tonsillen sowie darm- und mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe (**sekundäre lymphatische Organe**) zusammen.

Lymphozyten rezirkulieren über das Lymphgefäßsystem zwischen primären und sekundären lymphatischen Organen, Blut und nichtlymphatischem Gewebe.

5

1.1 Zellen des Immunsystems

1.1.1 Bildung und Klassifizierung der Zellen des Immunsystems

Alle Zellen des Immunsystems (Lymphozyten und akzessorische Zellen) stammen von den **pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen** im Knochenmark ab. Durch Teilung dieser Stammzellen entstehen die **Vorläuferzellen der lymphatischen und myeloischen Reihe** (☞ GK Pathophysiologie, Buchkap. 9, Abb. 9.1):

- Aus den **lymphatischen Vorläuferzellen** entwickeln sich die **Lymphozyten**. Man unterscheidet B- und T-Lymphozyten (syn.: B- und T-Zellen). Während die B-Lymphozyten im Knochenmark heranreifen (bei Vögeln in der Bursa Fabricii, woraus sich der Name der B-Lymphozyten ableitet), differenzieren sich die T-Lymphozyten im Thymus. Die Herkunft einer dritten Gruppe von Lymphozyten, der sog. natürlichen Killer-(NK-)Zellen, ist ungeklärt.
- Aus den **myeloischen Vorläuferzellen** gehen die **Phagozyten** hervor. Man unterscheidet dabei die **Monozyten** und die **Granulozyten**. Monozyten zirkulieren im Blut oder entwickeln sich in Geweben zu **Makrophagen** (Monozyten-Makrophagen-System, syn.: mononukleäres Phagozytensystem).

Aus der myeloischen Reihe entstehen außerdem **Thrombozyten** und **Mastzellen**.

Die immunologisch aktiven Zellen sind die B- und T-Lymphozyten. Sie werden bei ihrer Arbeit durch die NK- sowie die Zellen aus der myeloischen Reihe unterstützt, weswegen letztere auch als **akzessorische** (= zusätzliche) **Zellen** bezeichnet werden.

1.1.2 Morphologie und Funktion der Zellen des Immunsystems

B- und T-Lymphozyten

B- und T-Lymphozyten sind **morphologisch identisch** (klein, hohes Kern-Plasma-Verhältnis, keine Granula), lassen sich jedoch aufgrund **unterschiedlicher Oberflächenstrukturen** (☞ GK Pathologie, Buchkap. 5, Tab. 5.2, zu ihrer Funktion ☞ Kap. 1.3ff.) voneinander unterscheiden.

Während ihrer Entwicklung erwerben beide Lymphozytenarten **spezifische Rezeptoren für ihr Antigen** (= Immunantwort auslösende Substanz, ☞ Kap. 2.1) und sind deshalb Zeit ihres Lebens für eine einzige Antigenspezifität zuständig. Nach Kontakt mit dem Antigen (Aktivierung) gehen aus den T-Zellen **Effektorzellen** (zytotoxische T-Zellen, T-Helferzellen), aus den B-Zellen antikörpersezernierende **Plasmazellen**

(reife B-Zellen) hervor. Daneben bilden beide Lymphozytenarten **Gedächtniszellen**, die sich bei erneutem Antigenkontakt vermehren und z.T. zu Effektorzellen bzw. Plasmazellen reifen (Abb. 1.1).

Während B-Lymphozyten mit Oberflächenstrukturen der nativen Antigene reagieren, erkennen T-Lymphozyten innerhalb der Antigene liegende Strukturen. Für die T-Zell-Erkennung müssen die Antigene deshalb zunächst durch bestimmte akzessorische Zellen phagozytiert und anschließend auf deren Oberfläche präsentiert werden (Ausnahme: Superantigene, Kap. 3.2.2).

Akzessorische Zellen

NK-Zellen

NK-Zellen sind größer als B- und T-Lymphozyten, haben Granula im Zytoplasma und ein kleines Kern-Plasma-Verhältnis. Sie können ohne vorherige spezifische Immunisierung virusinfizierte Zellen oder Tumorzellen erkennen und abtöten.

Monozyten-Makrophagen-System (= mononukleäres Phagozytensystem, MPS)

Monozyten und Gewebsmakrophagen dienen der **Phagozytose und Beseitigung bestimmter Antigene** (z.B. Mikroorganismen und Tumorzellen). Sie finden sich in verschiedenen Organen und bilden dort ein Netzwerk, das sog. **retikuloendotheliale System (RES)**. Beispiele sind die Kupffer-Sternzellen in der Leber, das intraglomeruläre Mesangium in der Niere, Alveolarmakrophagen in der Lunge, Milz-Sinus-Makrophagen und Lymphknotenmakrophagen. Makrophagen besitzen Hydrolasen und Peroxidasen, mit denen sie phagozytierte Fremdzellen abtöten und abbauen. Anschließend **präsentieren** sie die **Antigenbruchstücke auf ihrer Oberfläche**, so daß das Antigen von den T-Lymphozyten erkannt werden kann.

Nicht zum MPS gehörende **antigenpräsentierende Zellen (APZ)** sind die Langerhans-Zellen (Haut), die follikulären dendritischen (Retikulum-)Zellen (B-Zell-Areale von Lymphknoten und Milz) und die interdigitierenden dendritischen (Retikulum-)Zellen (T-Zell-Areale von Lymphknoten und Milz; Thymus).

Granulozyten

Die Hauptaufgabe der Granulozyten ist die **Phagozytose von Antigenen**. Nach der Anfärbbarkeit ihrer Granula unterscheidet man zwischen Neutrophilen, Eosinophilen und Basophilen:

- **Neutrophile** phagozytieren und verdauen Mikroorganismen. Ihre Granula enthalten zu diesem Zweck Säurehydrolasen, Muraminidasen (Lysozym), Elastase u.a. abbauende Enzyme.
- **Eosinophile** spielen bei der Abwehr von Wurmerkrankungen eine Rolle. Die Würmer werden aufgrund ihrer Größe extrazellulär verdaut. Dabei verschmelzen die intrazellulären Granula der Eosinophilen mit der Plasmamembran (**Degranulation**), so daß der Granulinhalt (z.B. eosinophile Peroxidase) nach außen abgegeben werden kann. Als Nebenfunktion können auch die Eosinophilen Mikroorganismen phagozytieren und abbauen.
- **Basophile** degranulieren bei der Reaktion mit Antigen (über auf ihrer Oberfläche sitzende Antikörper) und setzen Mediatoren frei (u.a. Histamin). Die Freisetzung von Histamin führt zu einer stärkeren Durchblutung und damit zur besseren Bereitstellung von Effektorzellen, Antikörpern und Komplement (Kap. 2.4), andererseits aber auch zu anaphy-

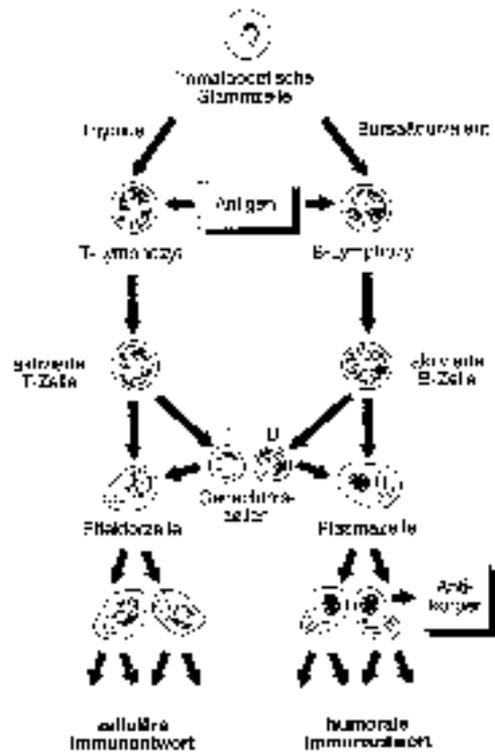


Abb. 1.1 Entwicklung der T- und B-Lymphozyten (verändert nach Krück: Pathophysiologie und Pathobiochemie, Urban & Schwarzenberg, 2. Aufl. 1994)

laktischen Reaktionen (☞ GK Pathologie, Buchkap. 5.2).

Mastzellen

Mastzellen ähneln in ihrer Struktur und Funktion den basophilen Granulozyten. Auch sie können degranulieren.

Thrombozyten

Thrombozyten sind an Blutgerinnung und Entzündungsprozessen beteiligt.

1.2 Lymphatische Gewebe (lymphatische Organe)

Man unterscheidet primäre und sekundäre lymphatische Organe.

1.2.1 Primäre lymphatische Organe

Zu den primären lymphatischen Organen zählt man das **Knochenmark** und die **Thymusdrüse**. Man nennt sie primär, weil in ihnen die Lymphozyten aus Stammzellen gebildet (Lymphopoese im Knochenmark) bzw. zu immunkompetenten Zellen werden (B-Lymphozyten im Knochenmark, T-Lymphozyten im Thymus).

Knochenmark

Man unterscheidet rotes Knochenmark und Fettmark. Im **roten Knochenmark** findet die Blutbildung und damit auch die Bildung der Zellen des Immunsystems statt.

Da B-Lymphozyten nach Antigenstimulation ins Knochenmark zurückkehren und dort Antikörper produzieren können, kann das Knochenmark auch als sekundäres lymphatisches Organ fungieren.

Thymus

Die Thymusdrüse liegt im vorderen Mediastinum hinter dem Manubrium sterni. Sie wächst bis zum Beginn der Pubertät und wird dann bis auf einen Rest in Fettgewebe umgewandelt (Involution). Sie ist von einer **bindegewebigen Kapsel** umgeben und läßt sich in **Rinde** und **Mark** unterteilen. In der Rinde ist die T-Lymphozytendichte höher als im Mark.

Nachdem die unreifen T-Lymphozyten aus dem Knochenmark in den Thymus gewandert sind, beginnt hier die Proliferation und Differenzierung zu reifen T-Lymphozyten. Dabei durch-

laufen sie mehrere Reifungsstadien, die man durch die Expression unterschiedlicher Oberflächenantigene unterscheiden kann. Bei der Reifung spielen **positive und negative Selektion** eine Rolle: T-Lymphozyten, die in der Lage sind, Antigene auf der Oberfläche antigenpräsentierender Zellen zu erkennen, empfangen Überlebenssignale, dagegen wird in T-Lymphozyten, die dies nicht können oder mit körpereigenen (Selbst-)Antigenen reagieren, Apoptose induziert. Die Reifung im Thymus dauert 2–3 Tage. Die reifen T-Lymphozyten gelangen über die Blutbahn in die sekundären lymphatischen Organe.

1.2.2 Sekundäre lymphatische Organe

In den sekundären lymphatischen Organen treffen Antigene und Lymphozyten aufeinander, es kommt zur **antigenabhängigen Immunreaktion**.

Zu den sekundären lymphatischen Organen zählt man:

- Lymphknoten
- Milz
- mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe (MALT).

Lymphknoten

Lymphknoten befinden sich an den Stellen, an denen Lymphgefäße zusammenfließen. Sie sind von einer **bindegewebigen Kapsel** umgeben und setzen sich aus **Rinde** (follikelreich), Parakortikalregion (**Parakortex**, follikelfrei) und **Mark** (follikelfrei) zusammen (☞ GK Pathologie, Buchkap. 5, Abb. 5.1). Die Rinde besteht überwiegend aus **B-Lymphozyten** (sie befinden sich vor allem im Randwall der Follikel) und Makrophagen, die Parakortikalregion überwiegend aus **T-Lymphozyten**. Im **Mark** finden sich **B-Lymphozyten** in den sog. Marksträngen.

Bei ihrer Passage durch den Lymphknoten wird die **Lympe gefiltert** und mit Lymphozyten angereichert. Im Lymphknoten kommt es zum Kontakt zwischen den aus der Lympe herausgefilterten Antigenen und den Lymphozyten.

Milz

Die Milz gehört zum **RES** und ist das größte lymphoretikuläre Organ. Sie ist von einer **Kapsel** umgeben und besteht aus einem Gerüst aus kollagenem Bindegewebe (**Milztrabekel**) und dem Mark (**Milzpulpa**). Bei der Pulpa unterscheidet man **rote** und **weiße Pulpa** (☞ GK Pathologie, Buchkap. 5, Abb. 5.2).

Während die rote Pulpa vor allem der Aussonderung von überalterten Blutzellen und Antigenen aus dem Blut sowie der unspezifischen Infektabwehr dient, spielt die weiße Pulpa eine Rolle bei der spezifischen Immunantwort.

Mukosaassoziiertes lymphatisches Gewebe (MALT)

Als MALT (Mucous Membrane Associated Lymphoid Tissue) fasst man in der Lamina propria der inneren Organe lokalisierte Lymphozyten zusammen. Die Lymphozyten können diffus verteilt oder in Lymphfollikeln zusammengefasst sein. Zum MALT zählen z.B. die Tonsillen, Lymphfollikel im Respirationstrakt (BALT = bronchusassoziiertes lymphatisches Gewebe) und das darmassoziierte lymphatische Gewebe (GALT = Gut Associated Lymphoid Tissue).

Tonsillen

Tonsillen sind in der Rachenschleimhaut lokalisierte Gruppen von primären und sekundären Lymphfollikeln (☞ GK Pathologie, Buchkap. 5.1). Sie dienen der ersten Kontaktaufnahme mit Mikroorganismen und anderen Antigenen, die über Luft oder Nahrung in den Körper gelangen.

Darmassoziiertes lymphatisches Gewebe (GALT)

Zum GALT zählen u.a. die Peyer-Plaques (Lymphfollikel in der Wand des Dünndarms) und Lymphfollikel in der Wand der Appendix und des Kolons. Im Darmepithel im Bereich der Peyer-Plaques finden sich Zellen, deren Oberfläche Mikrofaltens aufweist und die mit den Epithelzellen durch mechanische Zellkontakte verbunden sind (**M-Zellen**). Sie dienen dem Antigentransport vom Darmlumen zu den Peyer-Plaques.

1.3 Zirkulation von Leukozyten

Lymphozyten zirkulieren über das Lymphgefäßsystem zwischen primären und sekundären lymphatischen Organen, Blut und nichtlymphatischem Gewebe. Die Umverteilung der Lymphozyten zwischen diesen Aufenthaltsorten bezeichnet man als **Rezirkulation**.

Das Lymphgefäßsystem besteht aus **Lymphkapillaren**, **Lymphgefäßen** und **Lymphstämmen**. Die Lymphkapillaren beginnen blind im Interstitium (Gewebspalten). Von dort aus wird die Lymphe über die Lymphgefäße und Lymphstäm-

me in den Ductus thoracicus (untere Extremitäten, Becken, Bauch, Teil der Brusteingeweide, linke Brustwand, linke obere Extremität, linke Hälfte des Kopfes und Halses) bzw. den Ductus lymphaticus dexter (restlicher Körper) geleitet. Der Ductus thoracicus mündet in die V. subclavia sinistra, der Ductus lymphaticus dexter in die V. subclavia dextra.

Die **Lymphe** dient der Zell- und Gewebsernährung sowie dem Transport der Lymphozyten.

1.3.1 Zirkulationswege der Lymphozyten

Rezirkulation der B-Lymphozyten

Knochenmark (Bildung und Differenzierung zu immunkompetenten Zellen) → Venolen

Rezirkulation der T-Lymphozyten

Knochenmark (Bildung) → Blutgefäßsystem: venöse Sinus des Knochenmarks → Thymus (Differenzierung zu immunkompetenten Zellen) → Venolen

Aus den Venolen (Blutgefäßsystem) wandern die reifen B- und T-Lymphozyten in die sekundären lymphatischen Organe oder in nichtlymphatische Gewebe, wo sie durch Antigene aktiviert werden können.

Die Rezirkulationszyklen können mehrfach durchlaufen werden.

1.3.2 Steuerung der Rezirkulation von Leukozyten

Der Austritt der Leukozyten (Lymphozyten, Monozyten, Granulozyten) aus den Venolen (**Diapedese**) wird über **Adhäsionsmoleküle** gesteuert, die auf der Oberfläche der Leukozyten und dem Endothel der Venolen sitzen:

- **Selektine** – Glykoproteine – werden u.a. von Endothelzellen exprimiert, die durch Entzündungsmediatoren aktiviert wurden, und binden an Kohlenhydratanteile von Glykoproteinen bzw. Proteoglykanen vorbeischwimmender Leukozyten. So bindet P-Selektin auf aktivierten Endothelzellen an die sulfatierte Oligosaccharideinheit Sialyl-Lewis^x auf Glykoproteinen der Neutrophilenoberfläche. Selektine lösen folglich die Wechselwirkung zwischen Endothelzelle und Leukozyt aus, die schließlich zur Diapedese führt.

- **Integrine** sind Proteine aus zwei Polypeptidketten, die von Leukozyten exprimiert werden und mit von Endothelzellen exprimierten **interzellulären Adhäsionsmolekülen (ICAM)** interagieren. So binden die Integrine LFA-1 und Mac-1 (= CR3) das von aktiviertem Endothel exprimierte ICAM-1 und verstärken so die Adhäsion zwischen Leukozyt und Endothel. Die Leukozyten heften sich fest an das Endothel und durchqueren es zwischen Endothelzellen.

Adhäsionsmoleküle steuern als **Homing-Rezeptoren** auch die Migration von Leukozyten zu anderen Bestimmungsorten, indem sie an

gewebsspezifische Liganden, die sog. **Adressine**, binden: So bindet L-Selektin auf naiven T-Lymphozyten, d.h. immunkompetenten T-Lymphozyten, die noch nicht mit Antigen in Berührung gekommen sind, an Kohlenhydratanteile des vasculären Adressins CD34 auf den Endothelzellen der Venolen sekundärer lymphatischer Organe (Ausnahme: Milz) und ermöglicht den Lymphozyten den Übertritt in diese Organe. L-Selektin bindet auch an Kohlenhydratanteile des Schleimhautadressins MAdCAM-1, das von Endothelzellen der Schleimhäute exprimiert wird, so daß naive T-Lymphozyten in das GALT gelangen können.

2 Molekulare Grundlagen

Zusammenfassung

Antigene sind Substanzen, die durch sterisch passende Rezeptoren – z.B. auf Zellen des Immunsystems – erkannt werden, nämlich durch

- Antikörper,
- den T-Zell-Rezeptor und
- MHC-Moleküle.

Lösen sie eine Immunantwort aus, werden sie als Immunogene bezeichnet.

Antikörper (Immunglobuline) stellen die humorale Komponente der Immunität dar, da sie von reifen B-Zellen an die umgebende Körperflüssigkeit abgegeben werden. Die fünf Immunglobulinklassen IgA, IgD, IgE, IgG und IgM unterscheiden sich in ihrer Struktur, z.T. auch in ihrer Funktion.

Der T-Zell-Rezeptor dient der Erkennung von Antigenen. Diese ist i.d.R. nur möglich, wenn die Antigene

präsentiert werden. Bei der Präsentation sind Antigene an MHC-Moleküle gebunden.

Die Immunantwort wird wesentlich durch Zytokine beeinflusst. Diese werden hauptsächlich von Makrophagen und T-Lymphozyten gebildet und induzieren u.a. die Proliferation von Zellen des Immunsystems.

Das Komplementsystem spielt eine wichtige Rolle bei der natürlichen und immunologischen Abwehr. Es kann auf zweierlei Arten aktiviert werden. Komplementkomponenten lagern sich an Antigene an und erleichtern deren Phagozytose (Opsonisierung). Bestimmte Komponenten lagern sich an Zielzellen an und führen zu ihrer Lyse, andere locken Entzündungszellen an und bewirken eine Freisetzung von Mediatoren aus diesen Zellen.

2.1 Antigene

Antigene sind Substanzen (z.B. Erregerbestandteile, Toxine), die von antigenspezifischen Rezeptoren (☞ unten) – z.B. auf Zellen des Immunsystems – erkannt werden.

Merke!

Der Teil des Antigen-Moleküls, der mit dem spezifischen Rezeptor reagiert, heißt antigene Determinante oder Epitop.

Löst das Antigen im Zuge dieser Reaktion eine Immunantwort aus, bezeichnet man es als **Immunogen**.

Die Fähigkeit eines Antigens, eine Immunantwort zu induzieren, wird als **Immunogenität** bezeichnet. Diese hängt u.a. von folgenden Faktoren ab:

- **Molekülmasse:** Beträgt die Molekülmasse eines Antigens weniger als 1000, löst es i.d.R. keine Immunantwort aus. Ein solches niedermolekulare Antigen, das erst nach Bindung an einen Träger zum Immunogen wird, bezeichnet man als **Hapten**. Beträgt die Molekülmasse eines Antigens weniger als 10000, ist es ein schwaches, beträgt die Molekülmasse mehr als 100000, meist ein starkes Immunogen. Kohlenhydrate, Proteine und Nukleinsäuren – allesamt große

Moleküle – sind daher Immunogene, Fette jedoch nicht.

- **Molekülstruktur:** Je komplexer diese ist, desto ausgeprägter die Immunogenität des Antigens.
- **Verweildauer im Organismus:** Antigene müssen mindestens 3 Tage in den lymphatischen Organen präsent sein, bevor eine Immunantwort ausgelöst wird.

Ein **Adjuvans** ist eine Substanz, die die Immunogenität des Antigens erhöht. Beispiele für Adjuvantien sind Aluminiumsalze und hitzeinaktivierte Mykobakterien.

2.2 Spezifische Erkennungsmoleküle für Antigene (Antigenrezeptoren)

Antigene werden durch sterisch passende Rezeptoren erkannt. Diese Rezeptoren können in Lösung oder an Membranen von B-Lymphozyten, T-Lymphozyten, akzessorischen Zellen und sonstigen Körperzellen gebunden sein. Als **Rezeptoren für Antigene** fungieren

- Antikörper
- T-Zell-Rezeptoren
- MHC-Moleküle.

2.2.1 Antikörper (Immunglobuline, Ig) und Antigenrezeptoren auf B-Lymphozyten

Antikörper werden von den reifen B-Lymphozyten (Plasmazellen) gebildet. Chemisch handelt es sich um Glykoproteine mit globulärer (kugelförmiger) Struktur, weswegen sie auch als **Immunglobuline** bezeichnet werden. Sie stellen die **humorale Komponente der Immunität** dar, da sie von den B-Zellen an die umgebende Körperflüssigkeit („humores“) abgegeben werden.

Ein Antikörpermonomer (Abb. 2.1) ist aus zwei identischen leichten (**L-Ketten**) und zwei identischen schweren Ketten (**H-Ketten**) aufgebaut, die durch Disulfidbrücken verbunden sind. Die leichten Ketten existieren in zwei Varianten (λ oder κ), die schweren in fünf (α , δ , ϵ , γ , μ). Abhängig von der Variante der schweren Kette heißen die Immunglobulinklassen (= **Isotypen**) **IgA**, **IgD**, **IgE**, **IgG** oder **IgM**. Die verschiedenen Klassen haben unterschiedliche elektrophoretische und serologische Eigenschaften. Ihre Funktion ist in Tabelle 2.1 dargestellt (s. auch GK Pathologie, Buchkap. 5.1, Tab. 5.3).

Tabelle 2.1 Aufbau und Funktion der 5 Immunglobulinklassen

Ig-Klasse	Aufbau	Zellbindung	Funktion	Anteil am Serum-Ig
IgG	Monomer 4 Subklassen (IgG ₁₋₄)	Makrophagen, neutrophile Granulozyten	Aktiviert Komplement (Kap. 2.6); erleichtert die Phagozytose von Antigenen, indem es an Fc-Rezeptoren von Phagozyten bindet und diese somit aktiviert; neutralisiert Toxine; löst bei Primärantwort (unten) nach einigen Tagen IgM ab; einziges plazentagängiges Ig!	70–75%
IgM	Pentamer	B-Lymphozyten	Antigenrezeptor reifer B-Lymphozyten; erstes Ig bei der Primärantwort (unten)	10%
IgA	Monomer (Blut) Dimer und Polymer (Körpersekrete)		Vermittelt die Schleimhautimmunität (Neutralisation von Bakterien, Viren, Toxinen)	15–20%
IgD	Monomer	B-Lymphozyten	Unklar	1%
IgE	Monomer	Mastzellen, basophile Granulozyten	Nach Bindung des spezifischen Antigens kommt es zur Degranulation der Mastzellen, wobei hochaktive Stoffe freigesetzt werden (Histamin und Kinine)	Spuren

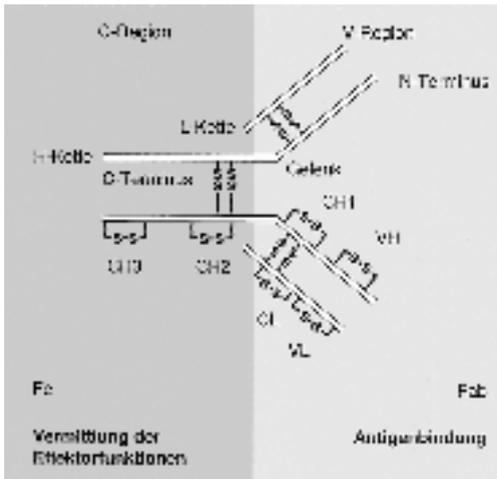


Abb. 2.1 Grundstruktur eines Immunglobulinmonomers (aus: Peter, Pichler: Klinische Immunologie, Urban & Schwarzenberg, 2. Aufl. 1996)

Merke!

IgA kommt im Blut als Monomer und in Körpersekreten vor allem als Dimer (sIgA), selten als Polymer vor. Beim sIgA sind die beiden Monomere durch eine J-Polypeptidkette verbunden. Außerdem besitzt es eine sekretorische Komponente, die von Mukosa-Epithelzellen gebildet wird (Bestandteil des IgA-transportierenden Poly-Ig-Rezeptors, ⁸⁸ GK Pathologie, Kap. 5.1, Tab. 5.3) und sIgA vor Proteolyse schützt.

IgE binden über Fc-Rezeptoren an basophile Granulozyten und Mastzellen. Nach Bindung von Antigen kommt es zu deren Degranulation (allergische Sofortreaktion Typ I).

Jedes Immunglobulinmonomer setzt sich aus verschiedenen Domänen zusammen: Jede leichte Kette bildet zwei, jede schwere Kette vier Domänen. Die Aminosäuresequenz an den N-terminalen Enden der leichten und schweren Ketten ist sehr variabel; die variablen Domänen V_L und V_H bilden zusammen die variable (V-)Region. Die Antigenmerkmale der V-Region bezeichnet man als den Idiotyp dieses Antikörpers. Die C-terminalen Enden sind dagegen weitgehend konstant zusammengesetzt (konstante Domänen C_L bzw. C_{H1} , C_{H2} , C_{H3}).

In ihrer Gestalt ähneln die Immunglobuline dem Buchstaben Y. Die von den leichten und schweren Ketten gebildeten Arme (Fab) haben einen variablen und einen konstanten Anteil. Am Stiel (Fc) sind nur die konstanten Anteile der schweren Ketten beteiligt.

Die Antigene werden am variablen Teil (Fab = „antigen binding fragment“), nämlich im Bereich der V-Region, gebunden. Der variable Teil heißt aus diesem Grund auch **Paratop**. Der Fc-Teil (Fc = „Fragment crystallizable“) bestimmt dagegen die biologischen Eigenschaften des Antikörpers (Komplementaktivierung, Bindung an zelluläre Fc-Rezeptoren, Plazentagängigkeit).

Zur **Strukturanalyse** spaltet man Immunglobuline durch proteolytische Enzyme in Fragmente: Werden die Antikörper mit **Papain** verdaut, entstehen drei Fragmente, nämlich zwei Fab und ein Fc-Fragment. Bei der Verdauung mit **Pepsin** entstehen ein $F(ab)_2$ -Fragment und mehrere Fc-Fragmente.

B-Lymphozyten setzen Antikörper nicht nur frei, sondern tragen sie auch als Rezeptoren auf ihrer Oberfläche. Naive B-Lymphozyten tragen IgM und IgD, aktivierte B-Lymphozyten dasjenige Immunglobulin, das die reife B-Zelle (Plasmazelle) sezerniert. Der **B-Zell-Rezeptor** ist ein Multiproteinkomplex aus dem Immunglobulin, dessen schwere Ketten mit ihrer C-terminalen Region in der Zellmembran verankert sind, sowie einer $Ig\alpha$ - und einer $Ig\beta$ -Polypeptidkette. $Ig\alpha$ und $Ig\beta$ sind für die Signaltransduktion nach Bindung eines Antigens an den B-Zell-Rezeptor verantwortlich.

Bindet Antigen an den B-Zell-Rezeptor, kommt es unter dem Einfluß von T-Lymphozyten und akzessorischen Zellen zur Differenzierung und Proliferation (Klonierung) der B-Lymphozyten. Dabei entstehen Plasmazellen und Gedächtniszellen:

- Die **Plasmazellen** bilden und sezernieren zunächst lösliche IgM, die etwa zwei Tage nach Antigenkontakt im Serum nachweisbar sind. Nach vier Tagen werden verstärkt IgG-Antikörper gebildet (**Immunglobulin-Switch, Klassenwechsel**), während die Konzentration der IgM-Antikörper wieder abfällt (**Primärantwort**, ⁸⁸ Abb. 2.2).
- **Gedächtniszellen** führen bei erneutem Kontakt mit diesem Antigen zu einer schnelleren, stärkeren und länger anhaltenden Bildung von vor allem IgG-Antikörpern, deren Affinität zum Antigen zudem noch höher ist (**Sekundärantwort**).

2.2.2 Antigenrezeptoren auf T-Lymphozyten

Die auf der Oberfläche von T-Lymphozyten sitzenden Antigenrezeptoren nennt man **T-Zell-Rezeptoren**. Die Struktur des T-Zell-Rezeptors

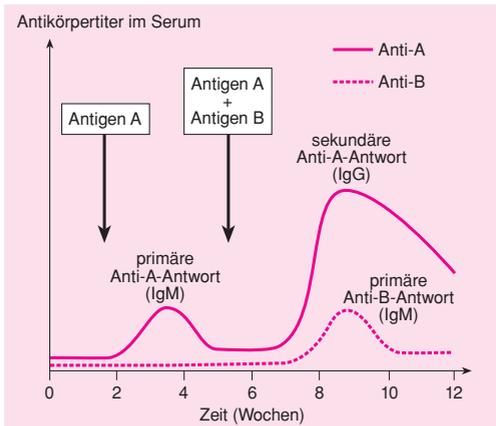


Abb. 2.2 Primär- und Sekundärantwort (aus: Peter, Pichler: Klinische Immunologie, Urban & Schwarzenberg, 2. Aufl. 1996)

ist der der Immunglobuline sehr ähnlich. Jeder T-Zell-Rezeptor besteht aus zwei über eine Disulfidbrücke verbundenen Ketten (Heterodimer: α und β bzw. γ und δ). Beide Ketten setzen sich aus einem variablen, antigenbindenden und einem konstanten Anteil zusammen. Der konstante Teil ist in der Membran des T-Lymphozyten verankert (Kap. 2.3).

In der Membran des T-Lymphozyten bilden die Ketten des T-Zell-Rezeptors eine funktionelle Einheit mit weiteren Polypeptiden: dem **CD3-Komplex**, der für die Signalübermittlung ins Innere der T-Zelle verantwortlich ist, und je nach Differenzierung des T-Lymphozyten dem **CD4-** bzw. **CD8-Komplex**. Diese Komplexe fungieren

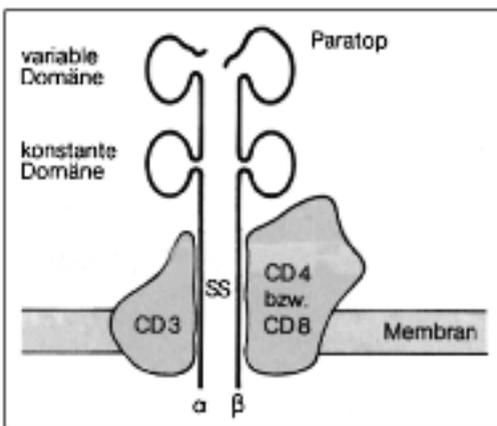


Abb. 2.3 Der T-Zell-Rezeptor (aus: Kayser u.a.: Medizinische Mikrobiologie, Thieme, 8. Aufl. 1993)

als Ko-Rezeptoren (Kap. 2.3). Die CD4-positiven Zellen entwickeln sich nach Antigenkontakt meist zu T-Helferzellen, die CD8-positiven meist zu zytotoxischen T-Zellen.

2.2.3 Molekulare Grundlagen der Antikörper- und T-Zell-Rezeptor-Diversität

Die genetische Information für die Ketten der Immunglobuline und der T-Zell-Rezeptoren ist auf mehrere, weit auseinanderliegende Genabschnitte verteilt. So liegen die Genabschnitte für die leichten Ketten auf Chromosom 2 (κ) bzw. 22 (λ), die für die schweren Ketten auf Chromosom 14. Diese Genabschnitte liegen in unterschiedlichen Varianten vor. Im Laufe der Entwicklung der T- und B-Zellen werden die Gene für die Immunglobuline bzw. T-Zell-Rezeptoren aus je einer Variante jedes Genabschnittes zusammengefügt (**Rearrangement**).

In Abbildung 2.4 ist das Prinzip des Rearrangements am Beispiel einer schweren Kette eines Immunglobulins erklärt. Die Genabschnitte für den variablen Teil der Kette heißen V („Variable“), D („Diversity“) und J („Joining“), die für den konstanten Teil C-Gene. Die unreife B-Zelle enthält die Information für alle möglichen V-, D- und J-Abschnitte sowie für verschiedene Typen der schweren Ketten (μ für IgM, γ für IgG usw.). Die reife B-Zelle enthält nur noch die Information für eine V-, eine D- und eine J-Region, aber für alle Typen der schweren Ketten. Die unerwünschten Genabschnitte für die schweren Ketten werden erst bei der Antikörpersynthese herausgeschnitten.

Zur **Antikörper-Diversität** tragen darüber hinaus bei:

- die freie Kombinierbarkeit schwerer und leichter Ketten
- Ungenauigkeiten beim Rearrangement, die zur Insertion oder Deletion von Nukleotiden zwischen Gensegmenten führen (**N-Diversifikation, junktionale Diversität**)
- somatische (meist Punkt-)Mutationen in der V-Region bei reifen B-Lymphozyten (**somatische Hypermutation**). Diese Mutationen führen zu Affinitätsunterschieden zwischen Antikörpern. Die B-Lymphozyten, die hochaffine Antikörper exprimieren, werden selektiert und reifen zu Plasmazellen (sog. **Affinitätsreifung** der Antikörper).

Auch der **Immunglobulin-Switch (Klassenwechsel)** von aktivierten B-Lymphozyten, also

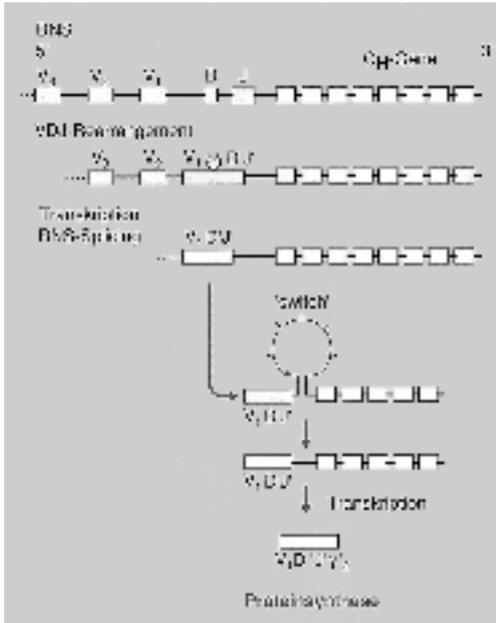


Abb. 2.4 Rearrangement der Antikörper-Schwerketten-Gene (aus: Peter, Pichler: Klinische Immunologie, Urban & Schwarzenberg, 2. Aufl. 1996)

die Produktionsumstellung von einer Immunglobulinklasse hin zu einer anderen (insbesondere der Wechsel von IgM zu IgG), beruht auf Gen-Rearrangement: Der Genabschnitt für die V-, D- und J-Region (s.o.) wird an das C-Gen eines anderen Schwerketten-Typs gekoppelt (z.B. an $C_{\gamma 2}$ statt C_{μ}).

Zur **T-Zell-Rezeptor-Diversität** tragen bei:

- das oben erwähnte **Gen-Rearrangement** zwischen V-, D- und J-Regionen
- die freie Kombinierbarkeit von α - und β -Ketten
- Ungenauigkeiten beim Rearrangement, die zur Insertion oder Deletion von Nukleotiden zwischen Gensegmenten führen (**N-Diversifikation, junktionale Diversität**).

Eine somatische Hypermutation findet jedoch nicht statt.

2.2.4 MHC-Antigene

Syn.: MHC-Moleküle, Haupthistokompatibilitätsantigene; beim Menschen: Human Leucocyte Antigen = **HLA**, Haupttransplantationsantigene.

MHC-Antigene sind membrangebundene Moleküle, an denen **Peptid-Antigene gebunden** und so den **T-Lymphozyten präsentiert** werden.

T-Lymphozyten erkennen Antigene nur, wenn sie ihnen als Komplex aus Antigen und MHC-Molekül dargeboten werden (Ausnahme: Superantigene, [☞] Kap. 3.2.2).

Man unterscheidet **zwei Klassen** von MHC-Antigenen:

- **MHC-Klasse-I-Antigene** werden von allen kernhaltigen Zellen exprimiert. Sie bestehen aus einer schweren (α -) und einer leichten (β_2 -Mikroglobulin) Kette, die nichtkovalent miteinander verbunden sind. Die grubenförmige, nach beiden Seiten geschlossene Antigen-Bindungsstelle wird von zwei Domänen der α -Kette gebildet; sie nimmt Peptide mit ca. 8–10 Aminosäuren auf. Die α -Kette enthält eine Bindungsstelle für CD8. Die Information für die α -Kette liegt auf den Genorten HLA-A, HLA-B und HLA-C (Chromosom 6). MHC-Klasse-I-Antigene **binden nur Antigene, die im Innern der Zelle synthetisiert wurden** (z.B. Virusproteine). Diese Antigene werden durch **CD8-positive T-Zellen** erkannt.

Merke!

Erythrozyten (kernlos) und Trophoblasten exprimieren keine MHC-Klasse-I-Antigene.

- **MHC-Klasse-II-Antigene** werden vor allem von B-Lymphozyten, Phagozyten und Endothelzellen exprimiert, unter bestimmten Bedingungen (z.B. Entzündung) jedoch auch von anderen Zellen. Sie bestehen ebenfalls aus zwei unterschiedlichen Polypeptidketten (α - und β -Kette), deren endständige Domänen zusammen die grubenförmige, nach beiden Seiten offene Antigen-Bindungsstelle bilden. In diese passen Peptide mit 10–30 Aminosäuren. Die β -Kette enthält eine Bindungsstelle für CD4. Die genetische Information für die α - bzw. β -Kette liegt auf der HLA-D-Region von Chromosom 6, die selbst aus mindestens drei Subregionen besteht.

MHC-Klasse-II-Antigene präsentieren **von außen** (durch Phagozytose) **aufgenommene Antigene**, die durch die CD4-positiven T-Zellen erkannt werden.

Antigene werden von der antigenpräsentierenden Zelle in kurze Stücke zerlegt (**Antigenprozessierung**), die im endoplasmatischen Retikulum an MHC-Antigene gebunden und mit diesen an die Oberfläche transportiert werden.

Zur Assoziation von MHC-Antigenen und Erkrankungen [☞] GK Pathologie, Buchkap. 5.1.

2.3 Ko-Rezeptoren und kostimulatorische Moleküle

Die Zelloberflächenproteine CD4 und CD8 (-Komplex,  Kap. 2.2.2) sind für die Antigen-erkennung des T-Lymphozyten essentiell und werden daher als **Ko-Rezeptoren** bezeichnet. CD4 bindet an die β -Kette von MHC-II-Antigenen, CD8 an die α -Kette von MHC-I-Antigenen. Diese Bindung verstärkt das Signal, das entsteht, wenn der T-Zell-Rezeptor das Peptid-Antigen bindet, um ein Vielfaches. Dadurch nimmt die Antigenmenge, die zur Aktivierung des T-Lymphozyten ( Kap. 3.2.2) erforderlich ist, stark ab. Zur Aktivierung des T-Lymphozyten ist jedoch außer der Bindung von CD4 bzw. CD8 an MHC-Antigene ein **kostimulierendes Signal** anderer – z.B. der antigenpräsentierenden – Zellen notwendig. Dieses geht z.B. von den Glykoproteinen **B7.1** (CD80) und **B7.2** (CD 86) aus, die von Untergruppen der B-Zellen bzw. dendritischen Zellen exprimiert werden. Diese Glykoproteine binden an ihren Rezeptor, das Oberflächenmolekül CD28 auf dem T-Lymphozyten, und lösen dessen Aktivierung aus. Der aktivierte T-Lymphozyt exprimiert Moleküle, die das kostimulierende Signal aufrechterhalten, wie den CD40-Liganden, der mit dem Oberflächenmolekül CD40 auf antigenpräsentierenden Zellen reagiert und diese dadurch zur Expression von B7-Glykoproteinen anregt.

2.4 Fc-Rezeptoren

Fc-Rezeptoren sind Membranrezeptoren, die den Fc-Teil der Immunglobuline ( Kap. 2.2.1) binden, und zwar isotypenspezifisch. Fc-Rezeptoren für IgG sind besonders verbreitet: Sie finden sich auf Makrophagen, Granulozyten, Mastzellen, B-Lymphozyten und vielen T-Lymphozyten sowie auf NK-Zellen. Durch die Bindung werden wichtige zelluläre Funktionen eingeleitet, z.B. die Immunphagozytose (z.T. unter Mitwirkung von Komplement), die Freisetzung von Mediatoren, die verstärkte Antigenpräsentation, die Antikörper-vermittelte zelluläre Zytotoxizität (ADCC,  Kap. 3.3.1) u.a.

2.5 Zytokine und ihre Rezeptoren

Immunmodulatoren sind Substanzen, die die Migration, Proliferation und Differenzierung der Zellen des Immunsystems beeinflussen. Dabei

unterscheidet man **Zytokine**, **mikrobielle Produkte** (z.B. bakterielle Lipopolysaccharide wie die Corynebacterium-parvum-Vakzine, BCG) und **synthetische Produkte** (z.B. Levamisol, OKM-432).

Zytokine werden hauptsächlich von Makrophagen und T-Lymphozyten, aber auch von Fibroblasten, Endothelzellen und NK-Zellen gebildet – ein bestimmtes Zytokin oft von mehreren Zelltypen (**Redundanz**). Ihre Wirkung wird durch Rezeptoren vermittelt, deren Expression u.a. von den Zytokinen reguliert wird. Von Lymphozyten gebildete Zytokine heißen **Lymphokine**, von Monozyten bzw. Makrophagen gebildete **Monokine**. Zu den Zytokinen gehören verschiedene Interleukine (IL), Typ-I-Interferone (IFN- α und IFN- β), Typ-II-Interferon (IFN- γ), der Tumornekrosefaktor (TNF) und Kolonie-stimulierende Faktoren (CSF). Einen Überblick über ihre Bildungsorte sowie die von ihnen induzierten Aktivitäten gibt Tabelle 2.2. Sie zeigt auch, dass Zytokine auf unterschiedliche Zellen wirken, was als Pleiotropismus bezeichnet wird.

2.6 Komplement und Komplementrezeptoren

Das Komplementsystem spielt eine wichtige Rolle bei der angeborenen, unspezifischen und erworbenen, spezifischen Abwehr. Es besteht aus 20 Proteinen (u.a. C1–C9).

Die **Aktivierung** des Komplementsystems ist über den klassischen und den alternativen Weg (Properdinweg) möglich:

- Der **klassische Weg** wird durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion eingeleitet: Ein Komplex aus IgM oder IgG und Antigen bindet an die Komponente C1, die dadurch aktiviert wird. Es beginnt eine Kaskade proteolytischer Reaktionen. Dabei werden die Komponenten in folgender Reihenfolge aktiviert: C1, 4, 2, 3, 5, 6, 7, 8 und 9.
- Der **alternative Weg** umgeht die ersten Schritte des klassischen Weges, ist also unabhängig von Antikörpern und somit wichtig für die unspezifische Abwehr von Infektionen. Er setzt mit der Aktivierung von C3 ein, die durch Inkubation frischen Serums mit Bakterien, Hefen, Parasiten, unlöslichen Immunkomplexen oder infizierten Zellen erfolgt.

Das System wird durch mehrere Mechanismen kontrolliert: Zum einen sind die Enzyme, die C3

Tabelle 2.2 Wichtige Zytokine

Name	Bildungsort	Induzierte Aktivitäten
IL-1	Monozyten/Makrophagen u.a. Zellen	Stimuliert T-Lymphozyten zur Lymphokin- und B-Lymphozyten zur Antikörperproduktion; induziert Fieber
IL-2	Aktiviert T-Lymphozyten (v.a. T-Helferzellen)	Steigert Synthese anderer Zytokine (z. B. IFN- γ); stimuliert Wachstum der NK-Zellen und steigert deren zytolytische Aktivität; steigert Proliferation von B-Lymphozyten und Antikörperproduktion
IL-3	T-Lymphozyten	Fördert Wachstum und Differenzierung unreifer Vorläufer-Zellen
IL-4	T-Helferzellen Eosinophile, Basophile	hemmt Aktivierung von Monozyten und Makrophagen; induziert IgE-Bildung in B-Lymphozyten; Wachstum und Differenzierung von T-Lymphozyten
IL-5	T-Lymphozyten	Wachstum und Aktivierung von B-Lymphozyten; Aktivierung von Eosinophilen
IL-6	T-Lymphozyten Monozyten/Makrophagen	Wachstum von B-Lymphozyten; Produktion von Akute-Phase-Proteinen
IL-7	Fibroblasten, Knochenmarksstromazellen	Wachstum und Differenzierung von T-Lymphozyten
IL-8	Granulozyten	Aktivierung von Granulozyten und Chemotaxis
IFN- α	Leukozyten (v.a. Monozyten)	Hemmt die virale Replikation in den Nachbarzellen und die Zellproliferation; aktiviert NK-Zellen; steigert die Expression von MHC-Klasse-I-Antigenen, unterdrückt die Expression von MHC-Klasse-II-Antigenen
IFN- β	Fibroblasten	IFN- α
IFN- γ	T-Lymphozyten NK-Zellen	Hemmt die Synthese von Virusmaterial; aktiviert Makrophagen, Granulozyten und NK-Zellen; steigert die Expression von MHC-Klasse-I- und -II-Antigenen (\Rightarrow verbesserte Antigenpräsentation)
CSF	T-Helferzellen	Differenzierung der pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen
TNF	Monozyten/Makrophagen	Führt selektiv zur Auflösung maligner Zellen; wesentlicher Mediator bei der Immunabwehr gramnegativer Bakterien; induziert Fieber und Katabolie

und C5 aktivieren (Konvertasen) relativ kurzlebig, zum anderen gibt es zahlreiche Inhibitoren.

Klinik

Menschen mit genetischen Defekten im klassischen Weg erkranken gehäuft an Immunkomplexerkrankungen, während Menschen mit Defekten im alternativen Weg zu bakteriellen Erkrankungen neigen.

Funktionen des Komplementsystems im einzelnen:

- **Opsonisierung:** Unter Opsonisierung versteht man die erleichterte Phagozytose von Antigenen (Mikroorganismen) nach Anlagerung von Opsoninen. Als Opsonin fungiert z.B. das Spaltprodukt C3b. Monozyten bzw. Makrophagen können sich über ihre C3b-Rezeptoren an den opsonisierten Infektionserreger anlagern.
- **Zytolyse:** Der terminale Komplementkomplex (C5b-9-Komplex) führt nach Anlagerung an

Zellen zur Bildung transmembranaler Poren und somit zur Lyse der Zellen. Der terminale Komplementkomplex heißt deshalb auch „Membrane Attack Complex“ (MAC).

- **Bildung von Entzündungsmediatoren:** Die Spaltprodukte C5a, C3a und C4a induzieren die Freisetzung von Mediatoren (Histamin) aus Mastzellen und basophilen Granulozyten. Histamin führt zu einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität, Kontraktion der glatten Muskulatur in Bronchien und Darm, erhöhten Salzsäureproduktion im Magen und chemotaktischen Anziehung von Granulozyten, Monozyten und anderen Lymphozyten.
- **Neutralisation von Viren:** Während IgG die Hüllen der Viren schädigt, führt C3a durch zusätzliches Anhaften zu deren Verklumpung.
- **Einfluß auf B-Lymphozyten:** Nach Bindung an spezifische Rezeptoren induziert C3b die Differenzierung der B-Lymphozyten und C3d beeinflusst ihre Proliferation.

3 Physiologie der Immunantwort

Zusammenfassung

Die Induktion der Immunantwort beginnt mit der Erkennung des Antigens durch für dieses Antigen spezifische Lymphozyten. Dabei können B-Lymphozyten freies Antigen direkt über ihre Antigenrezeptoren (Immunglobuline) auf der Oberfläche erkennen, T-Lymphozyten können Antigen i.d.R. nur erkennen, wenn es ihnen als Antigen-MHC-Molekül-Komplex durch eine antigenpräsentierende Zelle (z.B. interdigitierende dendritische Zelle) oder durch einen B-Lymphozyten präsentiert wird.

Auf die Antigenerkennung folgt die Proliferation und Differenzierung der Lymphozyten: Es entstehen Klone antigenspezifischer T- und B-Zellen. Aus den aktivierten T-Lymphozyten entwickeln sich Effektorzellen und Gedächtniszellen. Effektorzellen sind zytotoxische (Syn.: zytolytische) T-Zellen und T-Helferzellen. Zytotoxische T-Zellen sind zunächst noch inaktiv. Nach Bindung an ihr Antigen bilden sie Rezeptoren für Zytokine aus, die von T-Helferzellen freigesetzt wer-

den. Durch Bindung von Zytokinen wird die Bildung zytolytischer Stoffe induziert. Gedächtniszellen führen bei erneutem Antigenkontakt zu einer schnelleren und stärkeren Immunreaktion.

Ein B-Lymphozyt kann T-Zell-unabhängig oder T-Zell-abhängig (unterstützt durch von T-Helferzellen sezernierte Zytokine) aktiviert werden. Es folgt die Proliferation und Differenzierung zu Plasmazellen, die Antigen-spezifische Antikörper produzieren.

Zu den Effektormechanismen des Immunsystems zählen:

- Agglutination und Präzipitation von Antigenen
- Blockierung von Bindungsstellen an Erregern
- Bindung von NK-Zellen, Phagozyten, Basophilen und Mastzellen
- Bindung von Komplement

Die Immunantwort wird durch T-Helfer- und T-Suppressorzellen, durch die Bildung von Antikörpern gegen antigenspezifische Antikörper und durch Induktion von Toleranz reguliert.

3.1 Formen der Immunantwort

Man unterscheidet (☞ Kap. 4)

- die **nicht-adaptive, angeborene Immunantwort (natürliche Resistenz)**, die auf den Eigenschaften der Grenzflächen des Körpers zur Außenwelt (u.a. Haut, Gastrointestinaltrakt) und dem unspezifischen Abwehrsystem aus Makrophagen, Granulozyten, NK-Zellen, Komplement u.a. Komponenten beruht
- die **adaptive, erworbene (spezifische) Immunantwort**, die auf den B- und T-Lymphozyten beruht.

3.2 Induktion der adaptiven Immunantwort

3.2.1 Präsentation des Antigens

B-Lymphozyten können freies Antigen direkt über ihre Antigenrezeptoren (Immunglobuline) auf der Oberfläche erkennen.

T-Lymphozyten können Antigen nur dann erkennen, wenn es ihnen durch eine **antigenpräsentierende Zelle (APZ)**, bei der Primärantwort i.d.R. eine interdigitierende dendritische Zelle im Lymphknoten) oder durch einen **B-Lymphozyten** präsentiert wird (**Ausnahme: Superanti-**

gene, ☞ Kap. 3.2.2). Hierzu ist die Prozessierung des Antigens (☞ Kap. 2.2.4) erforderlich. Bei Haptenen ist eine Antigenprozessierung nicht möglich, erst die Bindung an ein Trägerprotein ermöglicht die Prozessierung des Trägerproteins, die Erkennung von Epitopen des Trägerproteins durch T-Lymphozyten und somit die Induktion einer Immunantwort.

3.2.2 Antigenerkennung durch und Aktivierung von T-Lymphozyten

Die T-Lymphozyten binden das präsentierte Antigen mit dem **T-Zell-Rezeptor** sowie mit CD4(-Komplex) die β -Kette von MHC-II-Antigenen bzw. mit CD8 die α -Kette von MHC-I-Antigenen. CD4-positive T-Zellen erkennen nur an MHC-Klasse-II-Moleküle gebundenes Antigen, CD8-positive T-Zellen nur an MHC-Klasse-I-Moleküle gebundenes Antigen (sog. **MHC-Restriktion**, Mechanismus ☞ Kap. 2.3).

T-Lymphozyten besitzen nur eine Antigen-spezifität. Die Bindung dieses Antigens an den T-Zell-Rezeptor und das kostimulierende Signal anderer Zellen (☞ Kap. 2.3) führen zur **Aktivierung des T-Lymphozyten (klonale Selektion)**: Er setzt Interleukin frei, das seine Teilung in zahl-

reiche identische Tochterzellen anregt, es entsteht ein Klon antigenspezifischer T-Lymphozyten (**klonale Expansion**). Diese Selbststimulation einer Zelle durch ein Sekretionsprodukt (hier Interleukin) bezeichnet man als autokrine Stimulation oder Autokrinie. Interleukin induziert auch die **Differenzierung** der Tochterzellen: Ein Teil entwickelt sich zu **Effektorzellen**, d.h. den Zellen, die die eigentlichen Endeffekte der Immunantwort ausüben. Man unterscheidet dabei

- zytotoxische (Syn.: zytolytische) T-Zellen, die meist aus CD8-positiven T-Zellen hervorgegangen sind, und
- T-Helferzellen, die vor allem aus CD4-positiven T-Zellen entstanden sind.

Andere Tochterzellen des aktivierten T-Lymphozyten entwickeln sich zu **Gedächtniszellen**, die bei erneutem Antigenkontakt zu einer schnelleren und stärkeren Immunreaktion führen.

Superantigene sind Antigene, die von T-Lymphozyten direkt, d.h. ohne Antigenprozessierung und MHC-Präsentation, erkannt werden. Dies ist möglich, weil Superantigene sich gleichzeitig an MHC-Klasse-II-Antigene und an den T-Zell-Rezeptor binden. Die Bindung erfolgt in dem Bereich des MHC-Klasse-II-Moleküls, der kein Antigen bindet, bzw. im variablen Teil der β -Kette des T-Zell-Rezeptors. Die Antigenerkennung führt jedoch nicht zu einer klonalen Selektion, d.h. Superantigene induzieren keine adaptive Immunantwort. Vielmehr aktivieren sie T-Zellen mit unterschiedlichen Peptid-Bindungsstellen (polyklonale Aktivierung), was zu einer massiven T-Zell-Proliferation und Zytokinausschüttung aus T-Helferzellen (☞ Kap. 3.3.3) führt. Die Zytokine induzieren Fieber und einen Blutdruckabfall bis hin zum Schock. Zu den Superantigenen zählen das Toxic-Shock-Syndrom-Toxin-1 (TSST-1) und Staphylokokkenenterotoxine.

3.2.3 Antigenerkennung durch und Aktivierung von B-Lymphozyten

Die Bindung des Antigens an den spezifischen Antigenrezeptor eines B-Lymphozyten induziert, vermittelt durch $Ig\alpha$ und $Ig\beta$ (☞ Kap. 2.2.1), dessen Aktivierung. Diese kann T-Zell-unabhängig oder T-Zell-abhängig erfolgen:

- Die **T-Zell-unabhängige Aktivierung** erfolgt i.d.R. durch Antigene mit sich wiederholenden (repetitiven) Epitopen, wie z.B. Polysaccharide. Diese Art von Antigenen kreuzvernetzt die membrangebundenen Immunglobuline des B-

Lymphozyten und aktiviert ihn dadurch. Er proliferiert und die Tochterzellen differenzieren zu Plasmazellen. I.d.R. kommt es bei dieser Art der Aktivierung nur zu einer Primärantwort.

- Die **T-Zell-abhängige Aktivierung** wird durch Proteinantigene ausgelöst. Nach Erkennung des B-Zell-Epitops des Antigens nimmt der B-Lymphozyt das Antigen auf, prozessiert es und präsentiert die Bruchstücke an MHC-Klasse-II-Antigenen. Die Bruchstücke werden von T-Helferzellen erkannt, die dann durch direkten Zell-Zell-Kontakt und durch sezernierte Zytokine die B-Zell-Aktivierung unterstützen (**T-B-Kooperation**). Der B-Lymphozyt proliferiert und die Tochterzellen differenzieren zu Plasma- und Gedächtniszellen, d.h. bei dieser Art der Aktivierung kommt es zu Primär- und Sekundärantwort.

Während der Differenzierung der B-Lymphozyten kommt es zur **Affinitätsreifung** (☞ Kap. 2.2.3). In aktivierten B-Lymphozyten findet, ausgelöst durch von T-Helferzellen sezernierte Zytokine (IFN- γ , IL-4), der **Immunglobulin-Switch** statt (☞ Kap. 2.2.3).

3.3 Effektormechanismen

Als Effektormechanismen werden die Folgemechanismen der Immunreaktion nach der Erkennung des Antigens durch Antikörper oder spezifische T-Lymphozyten bezeichnet.

3.3.1 Durch Antikörper vermittelte Effektormechanismen

Neutralisation

Bakterientoxine oder Viren müssen, um ihre Wirkung im menschlichen Körper zu entfalten bzw. in die Zellen aufgenommen zu werden, mit spezifischen Zelloberflächenmolekülen („Rezeptoren“) reagieren. Bindet ein Antikörper an die Region des Toxins bzw. Virus, die für die Rezeptorbindung zuständig ist, neutralisiert er das Toxin bzw. Virus.

Agglutination und Präzipitation

Befinden sich auf einem Antigen mehrere Bindungsstellen für Antikörper und liegen Antigen und Antikörper in einem bestimmten Mengenverhältnis vor, können große, gitterartige Anti-

gen-Antikörper-Komplexe entstehen, die unlöslich sind und ausfallen (**Präzipitation**). Liegt einer der Partner im Überschuß vor, bleiben die Antigen-Antikörper-Komplexe in Lösung, es kommt nicht zur Präzipitation.

Ist das Antigen auf einer Zelloberfläche fixiert, kann ein Antikörper Zellen quervernetzen und zu ihrer Verklumpung (**Agglutination**) führen (**Immobilisation** von Bakterien!). Da die Agglutination mit bloßem Auge sichtbar ist, eignet sie sich zum Nachweis von Antigen-Antikörper-Reaktionen (☞ Kap. 8).

Die Antikörper-Antigen-Komplexe werden durch Makrophagen phagozytiert (Immunclearance).

Blockierung von Bindungsstellen

Antikörper binden Strukturen an Bakterien oder Viren, die diese für die Bindung an die Wirtszelle benötigen. Dadurch wird die Vermehrung der Erreger gestoppt.

Bindung von NK-Zellen

NK-Zellen werden i.d.R. nicht durch vorausgehende Immunreaktionen aktiviert, sondern erkennen und töten virusinfizierte Zellen oder Tumorzellen unspezifisch.

Daneben lassen sich NK-Zellen aber auch über das Immunsystem aktivieren, indem sie mit ihren Fc-Rezeptoren an Antikörper-Antigen-Komplexe binden und anschließend die Antigene lysieren. Diesen Vorgang bezeichnet man als **Antikörper-vermittelte zelluläre Zytotoxizität (ADCC)**. Das zytolytische Potential der NK-Zellen wird durch Zytokine erhöht (z.B. IFN- γ , IL-2 und TNF).

Bindung von Phagozyten

Antigen-Antikörper-Komplexe können über Fc-Rezeptoren von Phagozyten gebunden werden. Durch diese Fixierung wird die Phagozytose des Antigens erleichtert (Opsonisierung). Außerdem beschleunigt die Bindung die Partikelaufnahme und induziert die Bildung von Sauerstoffradikalen zum Abbau der Erreger.

Wie die NK-Zellen sind auch die Phagozyten zur ADCC fähig.

Bindung von Basophilen und Mastzellen

Mastzellen und basophile Granulozyten setzen nach Bindung von Antikörper-Antigen-Komplexen **Mediatoren** frei, die eine **entzündliche Reaktion** verursachen.

Bindung von Komplement

Antikörper-Antigen-Komplexe aktivieren Komplement über den klassischen Weg (☞ Kap. 2.6).

3.3.2 Durch Komplement vermittelte Effektormechanismen

Die Folgen der Komplementaktivierung durch Antikörper-Antigen-Komplexe sind (☞ Kap. 2.6):

- erleichterte Phagozytose des Antigens (mittels C3b)
- die Anlockung weiterer Phagozyten durch Chemotaxine (C5a, C3a und C4a)
- die Lyse von Bakterienzellen durch die Bildung transmembranaler Poren (C5b-9-Komplex = „Membrane Attack Complex“).

3.3.3 Durch T-Lymphozyten vermittelte Effektormechanismen

Aktivierte T-Helferzellen differenzieren in zwei T-Helferzellspopulationen, die Zytokine produzieren (T_H1 z.B. IFN- γ , T_H2 z.B. IL-4). Durch die Zytokine werden verschiedene Reaktionen ausgelöst, z.B. die **Lyse von virusinfizierten Zellen oder Tumorzellen durch zytotoxische T-Zellen (T-T-Kooperation)**. Zytotoxische T-Zellen sind nach ihrer Differenzierung im Thymus noch funktionell inaktiv. Nach Bindung an ihr Antigen bilden sie Rezeptoren für die von T-Helferzellen produzierten Zytokine aus (insbesondere für IL-2). Durch die Zytokinbindung wird die zytotoxische Zelle zur Bildung von Perforin angeregt, das Membranporen bildet und somit für die lytische Aktivität verantwortlich ist.

T_H1 lösen vornehmlich zelluläre, T_H2 vornehmlich humorale Immunreaktionen aus.

3.3.4 Durch natürliche Killerzellen vermittelte Effektor-mechanismen

☞ Kap. 3.3.1

3.3.5 Makrophagen als Effektorzellen

Makrophagen phagozytieren und verdauen unterschiedliche Mikroorganismen. Die an ihren MHC-II-Molekülen präsentierten Bruchstücke aktivieren T-Helferzellen, die dann chemotaktische und makrophagenaktivierende Faktoren

(Interferon, IL-3, BSF-1) freisetzen und damit weitere Makrophagen anlocken und aktivieren.

3.3.6 Apoptose

☞ GK Pathologie, Buchkap. 3.4

3.4 Regulation der Immunantwort

Das Immunsystem kann reguliert werden durch

- regulatorische T-Lymphozyten (T-Helfer- und T-Suppressorzellen),
- anti-idiotypische Antikörper,
- Induktion einer Immuntoleranz,
- Feedback-Hemmung durch die sezernierten Produkte aktivierter Lymphozyten (z.B. Antikörper).

3.4.1 Regulatorische T-Lymphozyten

Bei den regulatorischen T-Lymphozyten unterscheidet man T-Helfer- und T-Suppressor-Zellen:

T-Helfer-Zellen (CD4-positiv) verstärken die zelluläre und humorale Immunantwort durch die Bildung von Zytokinen. Daneben aktivieren sie **T-Suppressor-Zellen** (CD8-positiv), durch die sie supprimiert werden können (**negative Rückkopplung**). T-Suppressor-Zellen hemmen die Aktivierung immunkompetenter B- und T-Zellen.

3.4.2 Idiotypische Regulation

Die **variablen Regionen eines Antikörpers** können selbst als **antigene Determinanten** fungieren. Die antigene Konstitution der V-Region eines Immunglobulins bezeichnet man als seinen **Idiotyp**. Die antigenen Determinanten, aus denen der Idiotyp besteht, heißen **Idiotope**.

Gegen einen bestimmten Idiotyp gebildete Antikörper nennt man **anti-idiotypische Antikörper**.

Bindet ein anti-idiotypischer Antikörper an die V-Region eines Antikörpers, kann die V-Region dieses Antikörpers blockiert werden, so daß er nicht mehr an das Epitop seines Antigens binden kann. Es ist denkbar, daß auf diese Weise z. B. überschießende Immunreaktionen verhindert werden.

3.4.3 Immuntoleranz

Definition

Von Immuntoleranz spricht man, wenn der Kontakt mit einem bestimmten Antigen nicht zu einer Immunantwort führt, während die Fähigkeit zur Immunantwort gegen andere Antigene erhalten bleibt.

Hierin unterscheidet sich die Immuntoleranz von der Immunsuppression, die zu einer unspezifischen Unterdrückung der gesamten Immunabwehr führt.

Induktion der Immuntoleranz

Das Immunsystem toleriert i.d.R. körpereigene sowie unter besonderen Bedingungen auch körperfremde Strukturen. Erworben wird die Toleranz in der Fetalzeit (**natürliche Toleranz**) oder im frühen Lebensalter (**erworbene Toleranz**). Im Erwachsenenalter ist die Induktion einer Immuntoleranz schwieriger, sie läßt sich jedoch durch immunsuppressive Maßnahmen erleichtern.

Mechanismen der B-Zell-Toleranz:

- Die unreife B-Zelle bricht beim ersten Antigenkontakt ihre Entwicklung ab (**klonaler Entwicklungsabbruch**), so daß sie auf eine spätere Antigenbelastung nicht mehr normal reagieren kann. Dies passiert besonders bei niedrigen Antigen-Konzentrationen.
- Die unreife B-Zelle wird durch den Kontakt mit dem Antigen zerstört (**klonale Deletion**).
- Die unreife B-Zelle bildet nach Antigenkontakt Immunglobulinrezeptoren auf der Membran, reagiert nach Rekontakt aber nicht mehr mit dem Antigen (**klonale Anergie**).
- Die Aktivität der reifen B-Zelle wird – i.d.R. mit Hilfe von T-Helferzellen – durch **T-Suppressor-Zellen** unterdrückt (**funktionelle Deletion**).

Mechanismen der T-Zell-Toleranz: Bei der T-Zell-Toleranz wirken ähnliche Mechanismen wie bei der B-Zell-Toleranz: klonaler Entwicklungsabbruch, klonale Deletion, klonale Anergie und T-Suppression (T-Suppressorzellen unterdrücken die Aktivität anderer T-Zell-Untergruppen). Die **klonale Deletion** ist der Mechanismus der intrathymischen (**zentralen**) **T-Zell-Toleranz**, die **klonale Anergie** der **peripheren T-Zell-Toleranz**: T-Lymphozyten, deren Rezeptor im Thymus an Selbst-Antigenen bindet, werden im Thymus eliminiert, T-Lymphozyten,

deren Rezeptor ein Antigen gebunden hat, die jedoch kein kostimulierendes Signal erhalten, werden anerg.

Bei der Toleranzentwicklung spielen die Eigenschaften und die Dosis des Antigens sowie der Zustand des Immunsystems (Immunsuppression) eine wichtige Rolle: Zu einer Toleranzinduktion kommt es eher bei löslichen Antigenen als bei partikulären und eher nach i.v.-Gabe

als nach intrakutaner Applikation. Die orale Aufnahme eines Fremdantigens löst keine Immunantwort aus (**orale Toleranz**).

Klinik

Mehrfache Applikation von großen Antigenmengen führt zur „High Zone Tolerance“, von kleinen Antigenmengen zur „Low Zone Tolerance“

4 Abwehr von Infektionen (Infektionsimmunologie)

Zusammenfassung

Man unterscheidet beim Menschen zwei Abwehrmechanismen:

1. Die **nichtadaptive (angeborene) Abwehr (natürliche Resistenz)** beruht auf den biologischen, chemischen und physikalischen Eigenschaften der Grenzflächenorgane wie Haut, Respirations-, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt sowie auf dem **unspezifischen Abwehrsystem**. Dabei unterscheidet man die **unspezifische zelluläre Abwehr** (Monozyten/Makrophagen, Granulozyten, NK-Zellen) und die **unspezifische**

sche humorale Abwehr (Akute-Phase-Proteine, Komplement-/Properdin-System, Gerinnung).

Diese Form der Infektionsresistenz bleibt auch nach wiederholten Infektionen unverändert.

2. Die **adaptive (erworbene, spezifische) Abwehr**. Dabei unterscheidet man zwischen der **spezifischen zellulären Abwehr** (T-Lymphozyten) und der **spezifischen humoralen Abwehr** (Immunglobuline). Die Infektionsresistenz verbessert sich nach wiederholten Infektionen.

4.1 Nichtadaptive Abwehr

(☞ GK Pathologie, Buchkap. 5.1.1 und 5.1.2 sowie GK Mikrobiologie, Buchkap.1.2)

4.1.1 Schutzwirkung der natürlichen Resistenz in Organen und ihre Störung

Die intakte **Haut** ist für die meisten Erreger nicht durchlässig und stellt so eine natürliche Barriere dar. Zudem hemmen der Fett- und Milchsäuregehalt der Schweiß- und Talgdrüsensekrete sowie der saure pH-Wert der Haut das Wachstum von Bakterien. Bei größeren Verletzungen hingegen (z.B. Verbrennung) bricht diese Barriere zusammen und bietet Erregern eine große Angriffsfläche.

Im **Respirationstrakt** sorgen die Zilien des Flimmerepithels, unterstützt durch Husten, Niesen und Sekretproduktion, dafür, daß Fremdkörper wieder nach außen befördert werden (Defekt: Syndrom der immotilen Zilien).

Die **physiologische Flora im Darm und in der Vagina** hemmt das Wachstum anderer Erreger durch Produktion wachstumshemmender Substanzen und Konkurrenz um die Wirkstoffe. Erst wenn die physiologische Flora zerstört wird, können sich andere Erreger vermehren und zu Erkrankungen führen.

4.1.2 Lysozym, Peroxidasen und Laktoferrin

Ein weiterer Schutz vor Infektionen besteht durch die mechanische Spülfunktion der **Körpersekrete** (z.B. Speichel, Tränenflüssigkeit, Urin), die zusätzlich bakterizide Substanzen enthalten:

- **Lysozym:** Dieses Enzym ist eine Hydrolase, die in Geweben, Körperflüssigkeiten und neutrophilen Granulozyten vorkommt und durch die Spaltung von Mucopolysacchariden und Mucoproteinen der bakteriellen Zellwände bakterizid wirkt. Es wirkt vor allem gegen grampositive Bakterien, deren Zellwand vorwiegend aus Murein besteht.

4 Abwehr von Infektionen (Infektionsimmunologie)

- **Peroxidasen:** Beim Abtöten von Bakterien durch Phagozyten entstehen freie Radikale und Wasserstoffperoxid (H_2O_2), die die Membranen der Bakterien, aber auch den Zellapparat schädigen können. Wasserstoffperoxid wird durch Peroxidasen wieder abgebaut. Dabei entstehen Sauerstoff und Wasser.
- **Laktoferrin** ist ein Protein, das durch die Bindung freien Eisens das Bakterienwachstum hemmt.
- **C-reaktives Protein (CRP):** fällt als Akute-Phase-Protein bei der Bindung an die C-Substanz der Pneumokokken aus.

4.1.3 Opsonisierende Faktoren

Opsonisierende Faktoren (Opsonine) sind körpereigene Stoffe, die an Fremdkörper (z.B. Bakterien, Pilze, Immunkomplexe) angelagert werden können. Da die Phagozyten Rezeptoren für Opsonine auf ihrer Oberfläche tragen, wird durch die Opsonisierung die Phagozytose und damit die Infektabwehr erleichtert. Zu den Opsoninen zählt man **Antikörper** (IgG, IgM) und Faktoren des Komplementsystems (vor allem C3b, C5 und Faktor B).

4.1.4 Neutrophile Granulozyten

Hauptaufgabe der neutrophilen Granulozyten ist die **Phagozytose von Mikroorganismen**. Ca. 90% der Neutrophilen liegen im Knochenmark vor, 10% zirkulieren im Blut. Bei einer Infektion wandern die Zellen aus dem Knochenmark ins Blut (Leukozytose). Sie stellen den Hauptanteil der Infiltratzellen bei einer akuten entzündlichen Reaktion. Zu den Entzündungsherden gelangen sie über chemotaktische Signale (z.B. bakterielle Peptide). An Ort und Stelle werden sie durch Zytokine aus Makrophagen oder Endothelzellen aktiviert. Sie besitzen IgG- und Komplementrezeptoren, so daß sie opsonisierte Mikroorganismen besonders effizient phagozytieren können. In den Neutrophilen werden die Mikroorganismen durch reaktive Sauerstoffprodukte (Sauerstoffradikale, H_2O_2) abgetötet.

Klinik

Infantile septische Granulomatose (CGD = „Chronic Granulomatous Disorder“):
Ist die Bildung von reaktiven Sauerstoffprodukten aufgrund eines Defektes verschiedener Enzyme (z.B. Cytochrom B, NADPH-Oxidase) gestört, können die neutrophilen Granulozyten die Mikroorganismen nicht abtöten.

Die Folgen sind:

- eine erhöhte Infektanfälligkeit gegenüber Keimen mit niedriger Virulenz,
- die Entstehung sog. Granulome durch die Zusammenlagerung der Bakterien-beladenen Granulozyten (Chronic Granulomatous Disorder).

Kinder erkranken schon in den ersten Lebensmonaten an schweren Pyodermien, Dermatitisen, Lymphknotenvereiterungen und Sepsis. Die häufigsten Erreger sind katalasepositive Bakterien wie Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens und Aspergillus-Arten. Die Krankheit wird X-chromosomal vererbt.

4.1.5 Makrophagensystem

Monozyten und Makrophagen haben vielfältige **Funktionen:**

- Sie phagozytieren Fremdkörper, Mikroorganismen, Tumorzellen und Immunkomplexe (**Immunclearance**),
- sie präsentieren Antigen für die T-Lymphozyten,
- sie produzieren z.B. bei Entzündungen Mediatoren (u.a. IL-1 und TNF).

Klinik

M. Whipple (intestinale Lipodystrophie): Beim M. Whipple scheint ein Defekt der Abwehrleistung der Makrophagen gegen gramnegative Bakterien vorzuliegen. Diese fieberhafte Erkrankung betrifft vor allem Männer im mittleren Lebensalter und wird durch die Infektion mit Tropheryma whippelii hervorgerufen. Sie ist geprägt durch Sprue-ähnliche Symptome (Diarrhoe/Steatorrhoe, Abdominalschmerzen, Malabsorption) und wird oft von extraintestinalen Symptomen (Polyarthrit, Lymphknotenschwellung, braune Hautpigmentierung) begleitet. Die Diagnose erfolgt anhand einer Dünndarmbiopsie, die eine Infiltration der Lamina propria mit Makrophagen zeigt. In den Makrophagen sind elektronenoptisch stäbchenförmige Bakterien (Tropheryma whippelii) zu sehen.

4.2 Spezifisch-adaptive Infektabwehr

Charakteristisch für die spezifisch-adaptive Infektabwehr ist, daß Strukturen des Infektionserregers (Antigene) als fremd erkannt und bei wiederholter Exposition wiedererkannt werden.

4.2.1 Abwehr von Bakterien

Die Mechanismen zur spezifischen Abwehr von Bakterien umfassen:

- bei **extrazellulären Bakterien** (z.B. Streptokokken) eine **spezifische humorale**, d.h. Antikörper-vermittelte **Immunantwort**: Antikörper machen Bakterien unschädlich durch **Komplementaktivierung**, die zur Lyse unbekapselter Bakterien führt, durch **Neutralisation von Bakterientoxinen**, **Agglutination** und **Immobilisation** von Bakterien, **Bindung an Bakterien**, welche zum Vermehrungsstopp führt, und durch **Opsonisierung**. Letztere ist essentiell zur Bekämpfung bekapselter Bakterien wie Haemophilus influenzae oder Pneumokokken, da diese erst nach Opsonisierung phagozytiert werden können. Bekapselte Bakterien induzieren darüber hinaus aufgrund repetitiver Kohlenhydrat-Kapselantigene eine T-Zell-unabhängige Aktivierung von B-Lymphozyten (☞ Kap. 3.2.3).
- bei **intrazellulären Bakterien** (z.B. Chlamydien, Mykoplasmen, Mykobakterien, Salmonellen, Brucella) eine **spezifische zelluläre Immunantwort**: Die von intrazellulären Bakterien befallenen Zellen werden von Makrophagen phagozytiert, die die Bakterienantigene prozessieren und an MHC-Klasse-II-Antigenen T-Lymphozyten präsentieren. Dadurch werden T-Lymphozyten aktiviert. In der Folge zerstören zytotoxische T-Zellen die von intrazellulären Bakterien befallenen Zellen, und die von antigenspezifischen T-Helferzellen sezernierten Zytokine fördern die Phagozytose derartigen Zellen. Die säurefesten **Tuberkulosebakterien** verhindern die Verschmelzung von Phagosom und Lysosom im Makrophagen, so daß Makrophagen sie – im Gegensatz zu anderen intrazellulären Bakterien – nicht zerstören können. Teile der Bakterien werden prozessiert und an MHC-Klasse-II-Antigenen T-Lymphozyten präsentiert. Die von aktivierten T-Helferzellen sezernierten Zytokine (insbesondere IFN- γ) ermöglichen es Makrophagen, Tuberkulosebakterien zu zerstören.

4.2.2 Abwehr von Viren

Die Mechanismen zur spezifischen Abwehr von Viren umfassen:

- eine **spezifische humorale Immunantwort**: Antikörper neutralisieren Viren und verhindern so deren Eintritt in Körperzellen.

- eine **spezifische zelluläre Immunantwort** mit Zerstörung virusinfizierter Zellen durch zytotoxische T-Zellen und Sekretion von IFN- γ (Wirkung ☞ **Tab. 2.2**) durch T-Helferzellen. Viren verfügen über zahlreiche **Mechanismen der Immunevasion**, z.B. Antigen shift (Influenzaviren), Immunsuppression (☞ Kap. 5.2) oder Herunterregulation der Expression von MHC-Antigenen auf virusinfizierten Zellen (Adenoviren).

4.2.3 Abwehr von Parasiten und Pilzen

Die Mechanismen zur spezifischen Abwehr von Parasiten umfassen:

- eine **spezifische humorale Immunantwort**: IgA-Antikörper neutralisieren Parasiten und verhindern so deren Eintritt in Körperzellen. IgE, die sich an Parasiten (z.B. Würmer) anlagern, ermöglichen es Eosinophilen, sich mit Hilfe ihrer Fc-Rezeptoren für IgE an die Parasiten zu binden und sie durch Sekretion ihrer Enzyme (z.B. eosinophile Peroxidase) zu zerstören (ADCC).
- eine **spezifische zelluläre Immunantwort** mit Zerstörung parasiteninfizierter Zellen durch zytotoxische T-Zellen und Sekretion von IFN- γ durch T-Helferzellen.

Für die Abwehr von **Pilzen** sind die Phagozytose und die spezifische zelluläre Immunität von Bedeutung, die spezifische humorale Immunität spielt eine untergeordnete Rolle.

Merke!

unspezifische humorale Abwehr: Komplementsystem, Interferon, Lysozym, Akute-Phase-Proteine, hydro- und proteolytische Enzyme

unspezifische zelluläre Abwehr: Phagozyten (Monozyten, Makrophagen, neutrophile Granulozyten), NK-Zellen

spezifische humorale Abwehr: Immunglobuline
spezifische zelluläre Abwehr: T-Lymphozyten

4.2.4 Impfung

☞ GK Mikrobiologie, Buchkap. 13

5 Pathologie der Immunantwort

Zusammenfassung

Eine Störung der Immunantwort findet sich bei angeborenen und erworbenen Immundefizienzen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Autoimmunerkrankungen und Tumoren (Lymphome, Leukämien, Plasmozytom, Gammopathien). Verallgemeinernd gilt, daß Immun-

defizienzen und Tumoren durch Beeinträchtigung der humoralen oder zellulären Komponenten des Immunsystems zum vermehrten Auftreten von Infekten führen.

5.1 Angeborene Immundefekte

5.1.1 Defekte der B-Lymphozyten

Agammaglobulinämie (Bruton)

☞ GK Pathologie, Buchkap. 5.3.1

Selektiver IgA-Mangel

☞ GK Pathologie, Buchkap. 5.3.1

Neonatale Hypogammaglobulinämie

Dieser vorübergehende Immunglobulinmangel des Säuglings ist **physiologisch**. Er entsteht aufgrund des Abbaus der von der Mutter übernommenen Immunglobuline bei noch unzureichender Eigenproduktion. Die Folge ist eine erhöhte Infektanfälligkeit im 2.–6. Lebensmonat.

5.1.2 Defekte der T-Lymphozyten

Di-George-Syndrom ☞ GK Pathologie, Buchkap. 5.3.1

5.1.3 Schwere kombinierte Immundefizienz (SCID)

☞ GK Pathologie, Buchkap. 5.3.1

5.1.4 Komplementdefekte

Hereditäres angioneurotisches Ödem (hereditäres Quincke-Ödem)

Bei dieser wahrscheinlich autosomal-dominant vererbten Störung des Komplementsystems liegt ein **Mangel an C1-Inhibitor** vor, der eine **Erhöhung der Gefäßpermeabilität** zur Folge hat. Es kommt zu akut auftretenden, rezidivierenden Schwellungen von Haut (tiefe Koriumschichten, Subkutis) und Schleimhäuten (Submukosa), die meistens im Gesicht auftreten. Im Darm äußert sich das Quincke-Ödem in Darmkrämpfen und

Diarrhoeen, im Larynx in einem Ödem (u.U. lebensbedrohlich).

Weitere Komplementdefizienzen

- C3- oder C3b-Inhibitor-Mangel: vermehrtes Auftreten eitriger Infektionen
- Mangel an Properdin, C5, C6, C7 oder C8: erhöhte Anfälligkeit für Gonokokken- und Meningokokken-Infektionen
- Defekte im klassischen Weg der Komplementaktivierung: vermehrt rheumatische Erkrankungen.

5.1.5 Granulozytendefekte

☞ Kap. 4.1.4

5.2 Erworbene Immundefekte

5.2.1 Erworbenes Immundefizienz-Syndrom (AIDS)

☞ GK Pathologie, Buchkap. 5.3.3

5.2.2 Immundefekte durch andere Erkrankungen

Zu einer erworbenen Immunsuppression können führen:

- **Infektionen** durch
 - Lymphozyten befallende (lymphotrope) Viren, z.B. EBV, HIV sowie das **Masernvirus**: Bei einer akuten Masernvirusinfektion kommt es durch **Reduktion der T-Helferzellen** (Anzahl der Suppressor- und der zytotoxischen Zellen weitgehend normal) zu einer **Abnahme der peripheren Lymphozyten**. Die Folgen sind teilweise schwer verlaufende bakterielle und virale Begleitinfektionen. So ist z.B. die zelluläre Immunantwort auf Mykobakterien beeinträchtigt; es kommt zu einem Verlust der Tuberkulin-

reaktivität im Hauttest und evtl. zur Reaktivierung einer Tuberkulose

- Bakterien
- Parasiten
- Pilze
- **Stoffwechselstörungen**, z.B. Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz. Bei letzterer ist die Expression von B7-Molekülen gestört, so daß das kostimulierende Signal an T-Lymphozyten ausbleibt und diese nur sehr eingeschränkt aktiviert werden.
- **Erkrankungen des hämatopoetischen Systems:**
 - **M. Hodgkin:** Diese Erkrankung geht oft mit einer Verminderung und Funktionseinschränkung der T-Lymphozyten einher.
 - Bei der **chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)** liegt aufgrund der Verdrängung der normalen Myelopoese u.a. eine Insuffizienz des B- und T-Zellsystems vor.
- **Mangelernährung.**

5.2.3 Iatrogene Immundefizienz

Iatrogen wird eine Immunsuppression durch Langzeittherapie mit Kortikosteroiden oder Zytostatika, oder durch Röntgenbestrahlung bei **Transplantationen, Autoimmunerkrankungen** oder **Tumortherapie** hervorgerufen.

Das Hauptproblem sind auch hier neben den spezifischen Nebenwirkungen des eingesetzten Immunsuppressivums die **Infektionen durch opportunistische Erreger.**

5.3 Überempfindlichkeitsreaktionen

☞ GK Pathologie, Buchkap. 5.2

Bei Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ I kann durch wiederholte Applikation steigender Allergendosen (Hypo- oder Desensibilisierung) die Synthese allergenspezifischer IgA oder IgG induziert werden. Diese binden bei Allergenexposition das Allergen und verhindern so dessen Bindung an membranständige IgE auf Mastzellen. Dadurch hat der Betroffene bei Allergenexposition geringe oder gar keine Beschwerden.

5.4 Immunpathologie der Infektabwehr

5.4.1 Akute Entzündungsreaktionen

Akute Entzündungsreaktionen können den Organismus systemisch oder lokal schädigen.

Eine **systemische Schädigung** induziert

- die Reaktion auf den **Lipopolysaccharidkomplex** in der Zellwand gramnegativer Bakterien, der auch als **Endotoxin** bezeichnet wird: Aus gramnegativen Bakterien freigesetztes Endotoxin regt Makrophagen zur Sekretion von IL-1 und TNF an und aktiviert Komplement auf dem alternativen Weg. Die Folgen sind Fieber und Blutdruckabfall bis hin zum Schock (sog. Endotoxinschock), u.U. auch disseminierte intravasale Gerinnung mit Bildung von Mikrothromben. Schock und disseminierte intravasale Gerinnung führen ohne Therapie zu Multiorganversagen.
- die Reaktion auf **Toxic-Shock-Syndrom-Toxin-1 (TSST-1)**, ein Exotoxin von Staph. aureus, das als Superantigen (☞ Kap. 3.2.2) wirkt.

Eine **lokale Schädigung** induziert z.B. die zelluläre Immunreaktion auf das Hepatitis-B-Virus: Eine späte T-Zell-Antwort führt zur Lyse von Leberzellen durch antigenspezifische zytotoxische T-Zellen und löst so eine akute bis chronisch-aggressive Hepatitis aus.

5.4.2 Chronische Entzündungsreaktionen

Beispiele für eine chronische Entzündungsreaktion, bei der die Immunantwort zur Schädigung des Organismus führt, sind die **chronische Hepatitis B** (☞ Kap. 5.4.1) und die **chronische Helicobacter-Gastritis**. Bei letzterer wird das Magenepithel vornehmlich durch die chemotaktisch angelockten Granulozyten zerstört.

5.5 Pathogenetische Faktoren bei Autoimmunopathien

☞ GK Pathologie, Buchkap. 5.2.4

5.6 Maligne Erkrankungen des Immunsystems

Lymphome, Leukämien und Plasmozytom ☞ GK Pathologie, Buchkap. 8.7.1, Gammopathien ☞ GK Pathophysiologie, Buchkap. 4.1.3 und 4.1.4

6 Tumorimmunologie

Zusammenfassung

Tumorzellen exprimieren Antigene auf ihrer Oberfläche oder sezernieren sie. Dies kann zu einer Immunantwort führen. Häufig entziehen sich Tumorzellen

jedoch der Immunabwehr, indem sie ihre Immunogenität verringern oder Substanzen sezernieren, die die Immunantwort hemmen.

6.1 Tumorantigene

☞ GK Pathologie, Buchkap. 5.5

6.2 Immunescape-Mechanismen

Tumorzellen können sich der Immunabwehr durch folgende Mechanismen entziehen:

- fehlende oder verminderte Expression des Tumorantigens

- Maskierung des Tumorantigens durch Antikörper
- fehlende Expression kostimulierender Moleküle → keine T-Zell-Aktivierung
- verminderte Expression von MHC-Klasse-I-Antigenen
- Sekretion von Substanzen, die die Immunantwort hemmen, z.B. TGF- β , der T-Zellen hemmt, oder IL-10, das die Funktion von Makrophagen hemmt

5

7 Transplantationsimmunologie

Zusammenfassung

Die **Transplantation** eines Organs kann innerhalb eines Organismus erfolgen (**autolog**, z.B. Knochenmarkstransplantation), von einem Organismus auf einen anderen derselben Spezies (**allogen**, Sonderform: Transplantation eines Organs eines eineiigen Zwilling: genetisch identisch, **syngen**) oder vom Tier auf den Menschen (**xenogen**).

Bei nicht-autologen Transplantationen sind die Antigene des „Major Histocompatibility Complex“ (MHC) und bestimmte Blutgruppenantigene für das Überleben des Transplantats von größter Bedeutung: Stimmen diese Antigene bei Organspender und -empfänger nicht weitestgehend überein, kommt es infolge einer Immunreaktion zur **Transplantatabstoßung**. Dabei unterscheidet man

- **hyperakute Abstoßung**, bedingt durch präformierte Antikörper des Empfängers,

- **akute Abstoßung**, bedingt durch gegen MHC-Antigene gerichtete zytotoxische T-Zellen,
- **chronische Abstoßung**, bedingt durch eine protrahierte zelluläre Immunantwort.

Um dem entgegenzuwirken, wird der Empfänger immunsupprimiert.

Bei der **Transfusion** hängt das Auftreten von Transfusionschäden wesentlich von der Kompatibilität der ABO- und der Rhesus-Blutgruppenantigene von Spender und Empfänger ab. Daher muß vor jeder Transfusion geprüft werden, ob Empfängerplasma mit Spendererythrozyten reagiert (Major-Test). Transfusionschäden können immunologisch (zelluläre oder humorale Immunreaktion, Folge z.B. Hämolyse, Fieber) oder nicht-immunologisch bedingt sein (z.B. Hypervolämie, Siderose).

7.1 Terminologie

Unter **Transplantation** versteht man die operative Einpflanzung von lebenden Zellen (also auch Bluttransfusionen), Geweben oder Organen entweder innerhalb des gleichen Organismus (= **autogene/autologe Transplantation**) oder in einen anderen Organismus:

- **syngene** (= **isogene/isologe**) Transplantation:

bei genetisch identischen Organismen (eineiige Zwillinge)

- **allogene** (= **homogene/homologe**) Transplantation: bei artgleichen Organismen (vor allem Organtransplantationen)
- **xenogene** (= **heterogene/heterologe**) Transplantation: bei artfremden Organismen (von Tier auf Mensch).

Im Gegensatz zum Transplantat ist ein **Implantat** „totes“ Material, das operativ als plastischer Ersatz oder zur mechanischen Unterstützung in den Organismus eingesetzt wird.

7.2 Transplantations-(Histokompatibilitäts-)Antigene

7.2.1 MHC-Antigene

(☞ Kap.2.2.4)

Im Rahmen einer Transplantation gelangen MHC-Antigen-tragende Zellen in den Organismus des Organempfängers. T-Lymphozyten des Empfängers erkennen diese Zellen als fremd, da die MHC-Antigene der Spenderzellen anders als die der körpereigenen Zellen aufgebaut sind: **T-Helferzellen des Empfängers interagieren** mit Hilfe des CD4-Komplexes **mit MHC-Klasse-II-Antigenen (HLA-D) des Spenders, Vorläuferzellen der zytotoxischen T-Zellen des Empfängers interagieren** mit Hilfe des CD8-Komplexes **mit MHC-Klasse-I-Antigenen (HLA-A, -B, -C) des Empfängers**. T-Helferzellen aktivieren antigen-spezifische B-Lymphozyten, die daraufhin zu Plasmazellen differenzieren (Antikörperproduktion), und CD8-positive Vorläuferzellen, die so die Fähigkeit erlangen, Zellen zu lysieren. Die Immunreaktion führt zur Abstoßung des Transplantats (Frühphase der akuten Transplantatabstoßung).

Da die MHC-Antigene eine so große Rolle bei der Transplantatabstoßung spielen, werden vor der Organtransplantation (z.B. einer Niere oder des Pankreas) die **MHC-Antigene** des Organ-spenders **typisiert**. U.a. gibt es die Möglichkeit, Lymphozyten des Spenders jeweils mit einem spezifischen Antiserum (z.B. Anti-HLA-B8), Komplement und einem Farbstoff zu inkubieren. Tragen die Lymphozyten das MHC-Antigen, gegen das das Antiserum gerichtet ist, kommt es zur Zell-Lyse, wodurch der Farbstoff in die Zellen eindringen kann und sie anfärbt.

Je größer die Übereinstimmung der MHC-Antigene (und hier insbesondere der Klasse-II-Antigene) von Organspender und -empfänger ist, desto größer ist die Überlebenschance des Transplantats.

7.2.2 Nicht-MHC-Antigene

Für das Überleben des Transplantats spielen neben MHC-Antigenen die Antigene auf der Oberfläche von Blutzellen, insbesondere von

Erythrozyten (Blutgruppenantigene), eine Rolle. Ist die Blutgruppe des Organspenders nicht mit der des -empfängers kompatibel, führen die Blutgruppenantigen-Antikörper-Reaktionen zur Schädigung des Gefäßendothels im Transplantat.

Ausschlaggebend für solche Transplantatschäden ist das **AB0-System**. Die **Antigene des AB0-Systems** sind Glykoproteine und -lipide, die auf der Oberfläche von Erythro-, Leuko- und Thrombozyten, aber auch von Endothelzellen (z.B. in Niere und Knochenmark) vorkommen. Ihre gemeinsame Grundstruktur ist eine Oligosaccharidkette, die H-Substanz. H-Substanz entsteht, indem das Genprodukt des Gens H auf Chromosom 19, eine Transferase, das Monosaccharid Fukose an eine Oligosaccharidkette anhängt.

Im AB0-System gibt es **4 Allele: A₁, A₂, B und 0**. Die Genprodukte der ersten drei Allele sind Glykosyltransferasen, die bestimmte Zucker an die H-Substanz anhängen. Allel 0 ist stumm (es gibt kein Genprodukt). Auf der Zelloberfläche von Trägern der Blutgruppe 0 findet sich lediglich die H-Substanz.

Der Genlocus dieser Allele befindet sich auf Chromosom 9.

Klinik

Das Allel zu H ist h, ein stummes Gen. Menschen mit dem Genotyp hh (Phänotyp h, Oh, sog. Bombay-Phänotyp) besitzen folglich keine H-Substanz und somit auch keine Antigene A oder B auf ihren Erythrozyten. Im Serum sind Antikörper gegen Antigen A, B und H zu finden.

Bei Menschen mit dem Bombay-Phänotyp ist eine Transfusion ohne Risiko eines Transfusionschadens nur möglich, wenn Blut desselben Typs verwendet wird. Da der Phänotyp sehr selten ist, ist eine Transfusion bei diesen Personen ein Problem.

Aufgrund des diploiden Chromosomensatzes gibt es 10 Genotypen (A₁A₁, A₁A₂, A₂A₂, A₁0, A₂0, A₁B, A₂B, B0, BB, 00). Die Vererbung erfolgt nach den Mendel-Regeln: A₁ ist dominant über A₂; A₁ und A₂ sind kodominant zu B; A₁, A₂ und B sind dominant gegenüber H. Klinisch wichtig sind die 4 Blutgruppenphänotypen A, B, AB, 0.

Im Serum jedes Menschen finden sich Antikörper mit Spezifität gegen diejenigen Blutgruppenantigene, die dieser Mensch nicht besitzt, ohne daß eine erkennbare frühere Sensibilisierung vorliegt. Da diese Antikörper gegen Organismen derselben Spezies gerichtet sind, bezeichnet man sie als **Alloantikörper** oder **Isoaggluti-**

nine, aufgrund ihres Vorkommens ohne erkennbare Sensibilisierung als „reguläre“ oder „**Normalantikörper**“. Ihre Bildung wird wahrscheinlich durch Bakterien der Darmflora induziert, die die körperfremden Blutgruppenantigene tragen. Bei Neugeborenen fehlen Alloantikörper im

Serum. Träger der Blutgruppe AB produzieren keine Alloantikörper. Anti-A und Anti-B sind i.d.R. **komplette Antikörper**, d.h. sie können Erythrozyten agglutinieren (Nachweis durch Agglutinationstest, ☞ Kap. 8). Komplette Antikörper sind meistens IgM, seltener IgA oder IgG.

Merke!				
Blutgruppe	Genotyp	Häufigkeit	Antigen auf Erythrozyten	Antikörper im Serum
A	AA oder AO	44%	A	Anti-B
B	BB oder BO	12%	B	Anti-A
AB	AB	6%	A und B	keine
O	OO	38%	H	Anti-A und -B

7.3 Transplantatabstoßungsreaktionen

☞ Kap. 7.2.1 und GK Pathologie, Buchkap. 5.4.2 und 5.4.3

7.4 Beeinflussung der Transplantat-Empfänger-Interaktion

7.4.1 Beeinflussung der Transplantat-Immunität

Durch **Perfusion** (künstliche Durchblutung) des zu transplantierenden Organs nach der Entnahme kann die Zahl der Erythrozyten und der immunkompetenten Zellen, die im Organ verbleiben, minimiert werden. Die Immunität des Transplantats wird somit vermindert.

Durch Perfusion mit kalter, hyperoxygenierter Nährlösung kann das Organ nach der Entnahme für einen gewissen Zeitraum konserviert werden, bevor es transplantiert wird (z.B. Leber- und Nierentransplantation). Eine Perfusion des ganzen Körpers ist mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine während der Operation möglich (z.B. Herztransplantation).

7.4.2 Beeinflussung des Empfängers

Je größer die Übereinstimmung der MHC-Antigene von Spender und Empfänger ist, desto höher ist die Überlebenszeit des Transplantats. Daher werden vor einer Transplantation eine **Blutgruppenbestimmung** und eine **Gewebe-typisierung** (☞ Kap. 7.2.1) durchgeführt. Unmittelbar vor der Transplantation erfolgt eine **Kreuzprobe** (☞ Kap. 7.6.5), um auszuschließen,

daß der Empfänger zytotoxische Anti-Erythrozyten-Antikörper gebildet hat.

Eine vollständige Übereinstimmung der MHC-Antigene ist jedoch aufgrund des ausgeprägten Antigen-Polymorphismus (☞ Kap. 7.6.1) nicht möglich. Damit die Überlebenschance des Transplantats so groß wie möglich ist, wird das Immunsystem des Empfängers künstlich unterdrückt (**Immunsuppression**). Dies ist z.B. möglich durch:

- **Röntgenbestrahlung** (Ganzkörper, lokal, Blut): bewirkt eine Hemmung der Proliferation und ein Absterben von Lymphozyten
- **Immunsuppressiva**:
 - **Zytostatika**, z.B. Azathioprin: Der Purin-Antagonist verhindert die Synthese von DNA und RNA
 - **Hormone** (z.B. Glukokortikoide): Hemmung der Phagozytose, antiproliferative, antiinflammatorische Wirkung
 - **Ciclosporin**: wirkt selektiv auf T-Lymphozyten, wobei die Bildung und Freisetzung verschiedener Lymphokine vermindert wird
 - **Antilymphozytenserum**: Serum von Tieren, die mit Lymphozyten des Organempfängers immunisiert wurden. Die darin enthaltenen (polyklonalen) Antikörper zerstören Lymphozyten.
 - **monoklonale Antikörper**: Zerstörung von T-Lymphozyten.

Eine Immunsuppression bringt zahlreiche, z.T. schwerwiegende **unerwünschte Wirkungen** mit sich. Hierzu zählen:

- eingeschränkte Funktion des Immunsystems mit den Folgen einer
 - verminderten bzw. fehlenden Abwehrkraft gegen Infektionen (Anfälligkeit für Infekte) und
 - Begünstigung der Entstehung von Tumoren

- die Nebenwirkungen des Immunsuppressivums, z.B. Knochenmarkstoxizität bei Azathioprin.

7.5 Klinische Transplantationen

Bei **vaskularisierten Organen** ist für das Überleben eines Transplantats eine weitgehende Übereinstimmung der MHC-Antigene entscheidend. Bei der Transplantation von **nicht vaskularisierten Organen** (z.B. Kornea, Herzklappen) ist dies nicht nötig.

7.5.1 Nierentransplantation

Die **Indikation** für eine Transplantation ist die irreversible Niereninsuffizienz (ohne Komplikationen durch Systemerkrankungen) bzw. der Verlust beider Nieren. Dabei ist die **syngene Transplantation** die erfolgreichste. Bei einer allogenen Transplantation müssen die MHC-Antigene und die Hauptblutgruppen so weit wie möglich übereinstimmen.

7.5.2 Herztransplantation

Indikationen sind die therapierefraktäre Herzinsuffizienz und die primäre Kardiomyopathie. I.d.R. handelt es sich hier um eine **allogene Transplantation**.

7.5.3 Lebertransplantation

Unumstrittene Indikation ist die irreversible Leberinsuffizienz. Transplantationen bei primären Lebertumoren oder Leberzirrhose bei Hepatitis B werden kontrovers diskutiert. Die Leber wird, da ihre Überlebenszeit außerhalb des Körpers kurz ist, durch Perfusion bis zur Transplantation konserviert. Wegen des Zeitmangels wird bei Lebertransplantationen lediglich eine Blutgruppenbestimmung durchgeführt, HLA-Typisierung und Kreuzprobe müssen entfallen.

7.5.4 Knochenmarkstransplantation

Indikationen sind akute Leukämien, chronische myeloische Leukämie, aplastische Anämie, Knochenmarksaplasie und seltene Blutbildungsstörungen.

Knochenmarkstransplantationen können autolog oder allogon durchgeführt werden. Bei der **autologen Knochenmarkstransplantation** (z.B. bei akuten Leukämien) wird dem Patienten in der Remission Knochenmark entnommen. Evtl. vorhandene maligne Zellen werden entfernt,

gesunde Knochenmarkszellen in Kultur vermehrt. Der Patient erhält hochdosiert Zytostatika und eine Ganzkörperbestrahlung (sog. Konditionierung). Anschließend werden die kultivierten Knochenmarkszellen infundiert. Bei dieser Art der Knochenmarkstransplantation treten keine immunologischen Probleme auf.

Bei der **allogenen Knochenmarkstransplantation** werden dem konditionierten Empfänger Knochenmarksstammzellen MHC-kompatibler Spender infundiert. Bei dieser Transplantation können, wie bei anderen Organtransplantationen auch, immunkompetente Zellen des Empfängers das Transplantat abstoßen. Zusätzlich können jedoch, im Unterschied zu allen anderen Organtransplantationen, immunkompetente Zellen des Spenders Gewebe des Empfängers schädigen (**Graft-versus-Host-Reaktion**). Um dieses Risiko zu minimieren, sollte die Übereinstimmung der MHC-Antigene von Spender und Empfänger so groß wie irgend möglich sein.

7.6 Bluttransfusionen

7.6.1 Blutgruppenserologische Grundbegriffe

Unter „**Blutgruppe**“ im weiteren Sinne werden alle Strukturen verstanden, für die mehrere Allele kodieren, die also einen genetischen Polymorphismus zeigen. Hierzu gehören:

- Oberflächenstrukturen von Erythro-, Leuko- und Thrombozyten (z.B. MHC-Antigene),
- intrazelluläre Enzyme,
- Enzyme im Serum,
- sonstige Serumkomponenten, z.B. Proteaseinhibitoren, Komplementfaktoren.

Im engeren Sinne bezeichnet „Blutgruppe“ genetisch verankerte Unterschiede der Oberflächenstruktur von Blutzellen, insbesondere von Erythrozyten. Diese Strukturunterschiede lassen sich in Systemen zusammenfassen. Beim Menschen kennt man ca. 150 Blutgruppensysteme, von denen jedoch nur einige für die Durchführung von Transfusionen relevant sind. Am wichtigsten sind das **ABO-System** und das **Rhesus-System**. Beide können nach einer Transfusion eine Sensibilisierung des Empfängers der Bluttransfusion bewirken, so daß es bei erneutem Kontakt mit Blut dieser Blutgruppe zu einer immunologisch bedingten Transfusionsreaktion, z.B. einer Hämolyse, kommen kann. Um dies zu vermeiden, werden Spender und Empfänger auf

die für die Transfusion relevanten Blutgruppen hin untersucht und der Spender so ausgewählt, daß diese Blutgruppen kompatibel sind.

Weitere für die Transfusionsmedizin bedeutungsvolle Blutgruppen sind das Lewis-System, das Duffy-, Kell- und das Kidd-System.

7.6.2 ABO-System

☞ Kap.7.2.2

7.6.3 Rhesus-System

Die **Rhesus-(Rh)-Antigene** sind Proteine auf der Erythrozytenoberfläche, die mit Membranlipiden interagieren. Sie kommen nur auf Erythrozyten vor. Von den über 40 Rh-Blutgruppen sind C, c, D, d, E und e klinisch relevant. Die Gene für ihre Antigene liegen auf Chromosom 1 (die Bezeichnung der Allele ist identisch mit der der Blutgruppen) und werden gekoppelt als Triplet vererbt. Solche Komplexe gekoppelter Allele, die (von Mutter oder Vater) weitervererbt werden, bezeichnet man als **Haplotypen**. C, c, D, E und e sind kodominant, d ist ein stummes Gen (es gibt kein Genprodukt).

Ist **Rh-Antigen D** auf der Erythrozytenoberfläche vorhanden, ist man **Rh-positiv** (ca. 85% der Europäer), fehlt Antigen D, Rh-negativ. 1–2% Rh-positiver Personen sind Träger des Allels D^u, bei ihnen ist D unvollständig ausgeprägt (Blutgruppe D^u).

Die **Rh-Antigene sind immunogen (Alloantigene)**, am stärksten Antigen D. Ca. 80% Rh-negativer Personen bilden nach Erhalt einer Transfusion Rh-positiven Blutes Anti-D-Alloantikörper. Werden die anderen Rh-Blutgruppen nicht kompatibel transfundiert, bildet dagegen nur ca. 1% der Empfänger Antikörper gegen das ihnen fehlende Antigen. Daher achtet man bei Transfusionen lediglich auf die Kompatibilität der Rh-Blutgruppe D.

Klinik

Träger der Blutgruppe D^u gelten als Spender als Rh-positiv, ebenso Rh-(D)-negative Träger der Rh-Antigene C und/oder E, da Empfänger mit Genotyp ccddee Antikörper gegen die transfundierte Blutgruppe bilden können. Als Empfänger werden Personen mit Blutgruppe D^u als Rh-negativ eingestuft, da sie Anti-D-Alloantikörper bilden können. Um eine Sensibilisierung zu verhindern, wird Trägern der Blutgruppe D^u sowie Personen, die D-negativ und zugleich C- und/oder E-positiv sind, Rh-negatives Blut transfundiert.

Alloantikörper gegen Rh-Antigene werden mit Ausnahme von Anti-E erst nach Sensibilisierung gebildet: Während der Schwangerschaft oder der Geburt können kindliche Erythrozyten in den mütterlichen Kreislauf gelangen. Ist die Mutter Rh-negativ, das Kind Rh-positiv (Vater Rh-positiv), so kann die Mutter Anti-D-Alloantikörper bilden. Die Rh-Alloantikörper sind IgG und somit plazentagängig, sind allerdings nicht in der Lage, Komplement zu aktivieren. Demnach werden Rh-Antikörper-beladene Zellen nicht lysiert, sondern in Milz und Leber abgebaut. Bei einer weiteren Schwangerschaft mit einem Rh-positiven Kind können Rh-Alloantikörper so zum Abbau der Erythrozyten des Kindes führen (**Rh-Inkompatibilität, Rh-Erythroblastose**). Um einer Sensibilisierung vorzubeugen, verabreicht man Rh-negativen Frauen nach Amniozentese, Schwangerschaftsabbruch, Fehlgeburt, Blutungen in der Schwangerschaft oder nach Geburt eines Rh-positiven Kindes innerhalb von 72 Stunden nach dem Ereignis Anti-D-Immunglobulin i.m. (**Rhesus-Prophylaxe**).

Am häufigsten entstehen Rh-Alloantikörper nach Transfusion.

7.6.4 Bedeutung und Immunogenität der verschiedenen Blutkomponenten

Erythrozyten

Schwere Transfusionszwischenfälle sind **am häufigsten durch Inkompatibilität im ABO-System** bedingt (durch „reguläre“, d.h. ohne vorausgehende Sensibilisierung im Serum vorliegende Alloantikörper gegen Antigen A und/oder B, ☞ Kap. 7.2.2). Bei Unverträglichkeiten im ABO-System in der Schwangerschaft (Mutter: Blutgruppe 0, Kind: Blutgruppe A oder B) kann eine gering ausgeprägte Hämolyse kindlicher Erythrozyten auftreten (**M. haemolyticus neonatorum**). Die meisten „regulären“ Alloantikörper sind IgM und nicht plazentagängig, manche Träger der Blutgruppe 0 bilden jedoch Anti-A- und Anti-B-IgG, die die Plazenta passieren, an kindliche Erythrozyten binden und diese durch Aktivierung von Effektormechanismen zerstören können.

Als Ursache von Transfusionszwischenfällen steht das **Rh-System** an 2. Stelle. Rh-Alloantikörper werden, im Gegensatz zu den „regulären“ Antikörpern des ABO-Systems, als „irregulär“ bezeichnet, da sie erst nach Sensibilisierung gebildet werden.

Ist eine Rh-negative Frau zum zweiten Mal mit einem Rh-positiven Kind schwanger, kommt es zur **Rh-Inkompatibilität** (☞ Kap. 7.6.3), bei der die kindliche Anämie wesentlich stärker ausgeprägt ist als beim *M. haemolyticus neonatorum*.

Die übrigen Blutgruppen sind weniger immunogen und daher für die Transfusionsmedizin und Neonatologie von geringerer Bedeutung.

Thrombozyten

Auf Thrombozyten finden sich wie auf anderen (Blut-)Zellen **ABO- und MHC-Antigene (Klasse I)**. Daher werden Thrombozyten **ABO-kompatibel transfundiert**. Besitzt ein Spender Antikörper gegen MHC-Klasse-I-Antigene, verkürzt dies die Lebenszeit transfundierter Thrombozyten.

Außerdem kommen **Thrombozyten-spezifische Antigene** auf ihrer Oberfläche vor: Antikörper gegen diese Antigene sind die häufigste Ursache der **Immunthrombozytopenien bei Neugeborenen** und der (seltenen) **hämorrhagischen Diathese** (Purpura) nach Transfusion. Sie sind vermutlich auch an der Entstehung fieberhafter, nichthämolytischer Transfusionsreaktionen (☞ Kap. 7.6.6) beteiligt.

Leukozyten

Bei der Transfusion von Vollblut werden Leukozyten des Spenders auf den Empfänger übertragen. Letzterer bildet Antikörper gegen die MHC-Antigene der Spenderleukozyten. Daher sind **Anti-MHC-Antikörper** relativ häufig anzutreffen, wesentlich häufiger als Antikörper gegen andere Leukozyten-Antigene. Sie rufen die febrile, nichthämolytische Transfusionsreaktion (☞ Kap. 7.6.6) hervor.

Granulozyten des Spenders können **schwerwiegende Gewebsschäden** beim Empfänger verursachen (Graft-versus-Host-Reaktion u.a.). Die einzige Indikation für eine Transfusion von Granulozyten ist die therapierefraktäre Sepsis.

Serum

Plasmaproteine und evtl. im Serum vorhandene **Medikamente** können beim Empfänger einer Transfusion zu einer Sensibilisierung führen (z.B. IgA bei IgA-Defizienz des Empfängers).

7.6.5 Prinzipien der praktischen Durchführung von Transfusionen

Vor einer Transfusion muß die Identität des Patienten und der für ihn bestimmten Blutkonserve eindeutig feststehen. Im **Major-Test** der **Kreuzprobe** muß geprüft werden, ob das Plasma des Empfängers mit Spendererythrozyten reagiert (gesetzlich vorgeschrieben). Im **Minor-Test** der Kreuzprobe wird ermittelt, ob der Spender Alloantikörper gegen Erythrozyten besitzt. Dies wird bei jeder Blutspende überprüft und kann vor der Transfusion entfallen.

Während der Transfusion wird das Blut gefiltert, um Zelldetritus und Thromben zu beseitigen, die während der Lagerung entstanden sind. Durch geringe Transfusionsgeschwindigkeit in den ersten 15 Minuten können Transfusionszwischenfälle sofort erkannt und der Schaden (durch geringe transfundierte Blutmenge) minimiert werden. Bei guter Verträglichkeit sollte das restliche Blut innerhalb von 4 Stunden transfundiert werden. Besitzt der Patient Kälteagglutinine (bei geringer Temperatur mit Erythrozyten reagierende Antikörper), muß das Blut erwärmt werden (Blutwärmer!), ebenso bei Austausch- oder sehr schnellen Transfusionen. Mit der Blutkonserve dürfen keine Medikamente, sondern nur isotone Kochsalzlösung in Kombination verabreicht werden.

7.6.6 Transfusionsreaktionen

Transfusionsreaktionen können nichtimmunologisch oder immunologisch bedingt sein:

- **Nichtimmunologisch** bedingte Transfusionsreaktionen sind:
 - **bakterielle Kontamination** des Blutprodukts: Die Kontamination mit gramnegativen Bakterien ist wegen des möglichen Auftretens eines Endotoxinschocks besonders gefürchtet.
 - **Hypervolämie**: Ältere Patienten, Säuglinge, Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz oder chronischer Anämie (erhöhtes intravasales Volumen bei reduzierter Erythrozytenzahl) sind besonders gefährdet; ein Lungenödem kann auftreten.
 - **Hämosiderose** bei wiederholten Transfusionen, z.B. bei Thalassaemia major: Abbau der Erythrozyten nach Transfusion führt zu Eisenablagerung in Leber, Milz, Herz u.a. Organen, die deren Funktion beeinträchtigen kann.

- **Embolie** (Luft oder Mikroaggregate im transfundierten Blut)
- **Hämolyse** durch falsche Behandlung der Konserve, gleichzeitige Infusion von hypo- oder hypertonen Lösungen
- **Citrat- und Natriumintoxikation** (eine Vollblutkonserve enthält durchschnittlich 60 mEq Natrium).
- **Immunologisch** bedingte Transfusionsreaktionen sind:
 - **Hämolyse:** Erythrozyten-Alloantikörper können zur Zell-Lyse führen (Komplementaktivierung!) oder durch Bindung an Antigene auf der Zelloberfläche den Abbau dieser Zellen durch das RES beschleunigen. Meistens liegt eine Inkompatibilität im ABO-System vor (fehlerhafte Identifizierung des Patienten oder der Konserve). Folgen der Hämolyse sind Schock und Nierenversagen.
 - **febrile, nichthämolytische Reaktion:** Ursache ist die Zerstörung von Leukozyten oder Thrombozyten durch gegen sie gerichtete Alloantikörper.
 - **allergische Reaktion** (z.B. Urtikaria, anaphylaktischer Schock)
 - **Graft-versus-Host-Reaktion:** Immunkompetente Spenderleukozyten greifen Gewebe des Empfängers an.
 - **Lungeninfiltrate:** Leukozyten, die mit Antikörpern gegen Leukozyten-Antigene beladen sind, lagern sich in Lungenkapillaren ab und führen über eine Immunreaktion vom Typ III zum Lungenödem.
 - **Posttransfusions-Purpura:** Antikörper gegen Thrombozyten-Antigene führen ca. 1 Woche nach Transfusion zu einer hämorrhagischen Diathese, die lebensbedrohlich sein kann.

8 Immunologische Methoden

5

Zusammenfassung

Zum **Nachweis von Antigenen und Antikörpern** im Plasma/Serum und anderen Körperflüssigkeiten werden eingesetzt:

- **Neutralisationsmethoden**, bei denen spezifische Antikörper an ihre Antigene binden und so deren Bindung an Zellen und Folgereaktionen verhindern
- **Agglutinations- und Präzipitationsmethoden**, bei denen fixierte bzw. lösliche Antigene durch spezifische Antikörper vernetzt (agglutiniert) bzw. ausgefällt (präzipitiert) werden
- **Immunelektrophorese und Blot-Verfahren:** elektrophoretische Auftrennung der Serumproteine mit anschließendem Nachweis von darin enthaltenen Antigenen durch spezifische, radioaktiv oder enzymatisch markierte Antikörper

- **RIA- und ELISA-Verfahren:** Nachweis von an einen unlöslichen Träger gebundenen Antigenen oder Antikörpern durch Reaktion mit radioaktiv oder durch ein Enzym markierten spezifischen Antikörpern
- **Fluoreszenzmethoden:** Nachweis von Antigenen oder Antikörpern durch fluoreszierende spezifische Antikörper
- **Komplementbindungsreaktion:** Nachweis einer Antikörper-Antigen-Reaktion über die Aktivierung und den anschließenden „Verbrauch“ von Komplement.

(☞ GK Klinische Chemie, Buchkap. 11.2)

Immunologische Methoden haben folgende **Funktionen:**

- Nachweis einer ablaufenden bzw. abgelaufenen Immunisierung
- Nachweis eines Krankheitserregers bzw. Gifts im Organismus
- Identifikation unbekannter Antigene
- Identifikation bestimmter Zellen in histologischen Präparaten anhand ihrer Antigene (Immunzytochemie)

- Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Immunsystems (Analyse der Funktionen von Lymphozyten und Phagozyten).

Die den ersten vier Punkten zugrundeliegenden Methoden basieren auf Antigen-Antikörper-Reaktionen und werden in Kapitel 8.1 abgehandelt. Kapitel 8.2 beschäftigt sich mit Methoden zur Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Immunsystems.

8.1 Nachweismethoden, die auf Antigen-Antikörper-Reaktionen basieren

8.1.1 Nachweis von Antigenen und Antikörpern im Plasma/Serum und in anderen Körperflüssigkeiten

Zum Nachweis von Antigenen und Antikörpern im Plasma/Serum und anderen Körperflüssigkeiten werden folgende Methoden eingesetzt:

- Neutralisationsmethoden
- Agglutinationsmethoden
- Präzipitationsmethoden
- Immunelektrophorese und Blot-Verfahren
- RIA- und ELISA-Verfahren
- Fluoreszenzmethoden
- Komplementbindungsreaktion.

Neutralisationsmethoden

Als **Neutralisation** bezeichnet man die Fähigkeit von Antikörpern, durch Bindung an ein Antigen (z.B. Toxin, Virus) dessen Bindung an Zellen zu verhindern und es so unschädlich zu machen.

Ein **Beispiel** für einen Neutralisationstest ist der **Antistreptolysin-Test**. Das Streptokokken-Toxin Streptolysin O bindet an und zerstört die Membran von Erythrozyten und führt so zu Hämolyse. Diese Eigenschaft wird im Test genutzt: Patientenserum wird mit Testerythrozyten und Streptolysin O inkubiert. Enthält das Patientenserum Antikörper gegen Streptolysin O, binden diese das Toxin und verhindern so eine Hämolyse.

Agglutinationsmethoden

Als **Agglutination** bezeichnet man die **Verklumpung antigentragender Teilchen** (Erythrozyten, Bakterien, Latex- oder Polystyrolpartikel) durch die entsprechenden Antikörper. Die Antikörper bilden dabei Brücken zwischen benachbarten Partikeln.

Beispiele für den Einsatz von Agglutinationsmethoden sind die Bestimmung von Blutgruppen und der Nachweis des klassischen Rheumafaktors:

- **Blutgruppen** lassen sich mit der **Hämagglutinationsmethode** bestimmen. Dabei kommt es zur Agglutination der Erythrozyten durch Reaktion der Blutgruppenantigene mit dem inkubierten Antiserum (☞ Kap. 7.2.2).

- **Rheumafaktoren** sind Autoantikörper, vor allem vom IgM-Typ (aber auch IgG und IgA), gegen das Fc-Fragment von IgG. Sie lassen sich über die Agglutination von IgG-beladenen Latexpartikeln nachweisen.

Präzipitationsmethoden

Bei der Präzipitationsreaktion verbinden sich Antigene und Antikörper zu unlöslichen Netzwerken, die dann ausfallen (präzipitieren).

Zur Präzipitation kommt es nur dann, wenn die Antikörperkonzentration ungefähr der Antigenkonzentration entspricht (**Äquivalenzzone**). Antikörper- bzw. Antigenüberschuß führen dagegen nur zur Bildung von kleinen, löslichen Komplexen.

Ein Beispiel für die Präzipitationsmethoden ist die **Immendiffusion** in einem Agarigel. Antikörper und Antigene werden an verschiedenen Stellen auf das Gel gegeben, diffundieren anschließend aufeinander zu und präzipitieren dort, wo sie in äquivalenten Konzentrationen vorliegen (Präzipitationslinien).

Immunelektrophorese

Die **Immunelektrophorese** dient zum Nachweis von Antigenen aus Antigenmischungen, wie sie im Serum vorkommen. Die Methode ist eine Kombination aus **Eiweißelektrophorese** und **Immendiffusion**: Zunächst werden die Antigenproteine in einem Trägermedium durch Anlegen einer elektrischen Spannung getrennt (positiv geladene Proteine wandern zur negativen Elektrode und umgekehrt). Anschließend läßt man eine Antikörperlösung (Immunsorum) diffundieren, wobei charakteristische Präzipitationslinien entstehen.

Blot-Verfahren

Der sog. **Western-Blot** ähnelt der Immunelektrophorese. Der Unterschied besteht darin, daß die Antigene nach der elektrophoretischen Trennung im Gel auf einen Nitrozellulosefilter übertragen werden, auf den dann die Antikörper einwirken. Der Nitrozellulosefilter wird anschließend gewaschen. Dabei werden die nicht-gebundenen Antikörper eliminiert. Die gebundenen Antikörper können anschließend durch Bindung eines zweiten, radioaktiv oder enzymatisch markierten Antikörpers (sog. **Anti-Immunglobulin**) sichtbar gemacht werden.

RIA- und ELISA-Verfahren

Bei diesen Verfahren werden die **Antigene oder Antikörper an einen unlöslichen Träger gebunden** (Mikrotiterplatten oder Plastikkügelchen). Wird z.B. Antigen am Träger gebunden, kann es anschließend mit Antikörpern (Patientenserum) beschichtet werden. Nach dem Waschen des Trägers werden gebundene Antikörper mit einem zweiten Antikörper, der entweder radioaktiv (**Radioimmunoassay, RIA**) oder mit einem Enzym markiert ist („**Enzyme Linked Immunosorbent Assay**“, **ELISA**), sichtbar gemacht.

Fluoreszenzmethoden

Fluoreszenzmethoden beruhen auf dem Sichtbarmachen von Substraten durch primäre oder sekundäre Fluoreszenz bei Be- oder Durchstrahlung mit ultraviolettem oder kurzwelligem Licht. Teilweise müssen die Substrate zunächst mit Fluoreszenzfarbstoffen angefärbt werden (Kap. 8.1.2: direkte und indirekte Immunfluoreszenz).

Komplementbindungsreaktion (KBR)

Bei der KBR wird die Antikörper-Antigen-Reaktion über die Aktivierung und den anschließenden „Verbrauch“ von Komplement nachgewiesen.

Vorgehensweise:

Eine bestimmte Menge an Komplement (Meerschweinchen Serum) wird zu einem Gemisch aus bekanntem löslichen Antigen und unbekanntem Antikörper (Patientenserum) gegeben. Nun gibt es zwei Möglichkeiten:

- 1. Das Patientenserum enthält zum Antigen passende Antikörper. Es kommt zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion und somit zur Komplementaktivierung bzw. zur Bindung (Verbrauch) des Komplements.
- 2. Es findet keine Antigen-Antikörper-Reaktion statt. Das Komplement aus dem Meerschweinchen Serum kann deshalb in einer anderen Antigen-Antikörper-Reaktion verbraucht werden.

Um festzustellen, ob Komplement verbraucht wurde oder nicht, werden Hammelerythrozyten und Kaninchenantikörper gegen Hammelerythrozyten (hämolytisches System) zugegeben. Der entstehende Antigen-Antikörper-Komplex kann evtl. noch vorhandenes Komplement aktivieren, was zur Lyse der Hammelerythrozyten führt (Hämolyse durch den „Membrane Attack

Complex“, Kap. 2.6). Wurde das Komplement jedoch bereits verbraucht, kommt es nach Zugabe des hämolytischen Systems nicht zur Hämolyse.

Merke!

KBR positiv: Es kommt nicht zur Hämolyse, da kein freies Komplement da ist – der Patient hat die gesuchten Antikörper.

KBR negativ: Es kommt zur Hämolyse, da freies Komplement da ist – der gesuchte Antikörper wurde nicht gefunden.

Um die Funktion des Komplementsystems zu überprüfen, verwendet man häufig den sog. CH50-Test. Dabei wird das zu testende komplementhaltige Serum in ein hämolytisches System (meist Schafserythrozyten und Kaninchenantikörper gegen Schafserythrozyten) titriert. Es wird die Serummenge bestimmt, die zu einer 50%igen Lyse der Erythrozyten führt. Das Ausmaß der Hämolyse läßt sich durch die spektrometrische Messung des freigesetzten Hämoglobins bestimmen.

8.1.2 Nachweis von Antigenen und Antikörpern auf Zellen und im Gewebe

Antigene und Antikörper auf Zellen und Geweben lassen sich mit folgenden Methoden nachweisen:

- Antiglobulin-(Coombs-)Test
- direkte und indirekte Immunfluoreszenz; Fluoreszenz-aktivierte Durchflußzytometrie (FACS-Verfahren)
- serologische HLA-Typisierung.

Antiglobulin-(Coombs-)Test

Ein Antiglobulin-Test (Coombs-Test) ist ein indirekter Agglutinationstest, d.h. die Agglutination erfolgt erst nach Zusatz eines zweiten Antikörpers (Antiglobulin).

Einen indirekten Agglutinationstest braucht man zum Nachweis **inkompletter Antikörper**, die zwar an Erythrozyten binden, sie im Gegensatz zu kompletten Antikörpern aber nicht agglutinieren. Man unterscheidet den direkten und den indirekten Coombs-Test:

- Der **direkte Coombs-Test** ermöglicht den Nachweis von Antikörpern (Autoantikörper: z.B. bei hämolytischen Anämien), die bereits an die Erythrozytenoberfläche gebunden sind.

Gibt man zu den gewaschenen Patienten-Erythrozyten Antiglobulin (sog. Coombs-Serum) hinzu, reagiert dieses mit den inkompletten Antikörpern auf den Erythrozyten, bindet sie und führt so zur Agglutination.

- Der **indirekte Coombs-Test** ermöglicht den Nachweis freier Antikörper im Patientenserum. Zuerst gibt man Testerythrozyten mit spezifischem Antigen zum Patientenserum, an die sich die inkompletten Antikörper dann anlagern. Die Zugabe von Antiglobulin führt zur Bindung der nun Antikörper-beladenen Testerythrozyten und damit zur Agglutination.

Merke!

Bei Verdacht auf Rh-Inkompatibilität:

- direkter Coombs-Test beim Säugling
- indirekter Coombs-Test bei der Mutter.

Direkte und indirekte Immunfluoreszenz

Die Immunfluoreszenz ist eine Methode zum Nachweis von Zell- und Gewebsantigenen durch fluoreszierende Farbstoffe (z.B. quantitative Bestimmung der CD4-T-Lymphozyten im Blut). Dabei werden meist monoklonale Antikörper benutzt.

- **1. direkte Immunfluoreszenz:** Antikörper, die mit Fluorochrom markiert werden, binden direkt an das Antigen, so daß der markierte Immunkomplex unter UV-Licht sichtbar wird.
- **2. indirekte Immunfluoreszenz:** Das Antigen wird mit Antiserum inkubiert, wobei sich Immunkomplexe bilden. Anschließend gibt man mit fluoreszierendem Farbstoff markiertes Antihumanglobulin hinzu. Dieses bindet an die Immunkomplexe und macht sie unter UV-Licht sichtbar.

Die **Fluoreszenz-aktivierte Durchflußzytometrie (FACS-Verfahren)** ermöglicht den Nachweis von Zellantigenen auf der Zelloberfläche und im Zellinnern. Mit dieser Methode wird die sog. CD4/CD8-Ratio (Verhältnis der T-Helfer- zu den zytotoxischen T-Zellen) bei HIV-Infizierten bestimmt. Bei diesen kommt es durch krankheitsbedingte Zerstörung der T-Helferzellen zu einer Abnahme der CD4/CD8-Ratio.

Serologische HLA-Typisierung

Unter HLA-Typisierung versteht man die Bestimmung der MHC-Antigene mit serologischen Methoden. Dabei werden Blutzellen des

Patienten mit Seren inkubiert, die für bestimmte MHC-Antigene spezifische Antikörper enthalten. Nach Zugabe von Komplement wirken diese Antikörper zytotoxisch. Die abgetöteten Zellen lassen sich anschließend mit dem Farbstoff Eosin anfärben.

8.2 Analysen zellulärer Funktionen

8.2.1 Lymphozytenfunktion

Die Funktionstestung der Lymphozyten bezieht sich auf folgende Parameter:

- Proliferation
- Effektorfunktionen (insbesondere die Abtötung von Zielzellen durch zytotoxische T-Zellen).

Proliferationstest

Die Proliferationsfähigkeit von Lymphozyten wird mit Hilfe von **Mitogenen** getestet. Dies sind Substanzen, die die Proliferation von Lymphozyten in unspezifischer Weise stimulieren. Als Maß für die Teilungsaktivität (Proliferation) der Zellen dient die Neusyntheserate der DNA, die über den Einbau von radioaktiv markiertem Thymidin erfaßt wird.

Funktionstest bei zytotoxischen T-Zellen

Zytotoxische T-Zellen werden mit Zielzellen zusammengegeben, die mit radioaktivem Chrom markiert sind. Bei der Lyse der Zielzellen wird das radioaktive Chrom freigesetzt und kann im Überstand nachgewiesen werden.

8.2.2 Funktion phagozytierender Zellen

Die Funktionstestung der Phagozyten bezieht sich auf folgende Parameter:

- Chemotaxis
- Phagozytose
- Abtötung aufgenommener Mikroorganismen durch die Synthese mikrobizider Substanzen (Bakterizidie).

Chemotaxis

Die Chemotaxis wird mit einer **Migrationskammer** (sog. Boyden-Kammer) bestimmt. Diese Kammer ist durch einen porösen Filter geteilt,

wobei sich die Phagozyten in einen Teil und die chemotaktische Substanz im anderen Teil der Kammer befinden. Ermittelt werden

- der chemotaktische Index = Wanderungstrecke geteilt durch Zellzahl sowie
- die sog. „leading front“ = Wanderungstrecke der am weitesten gewanderten Leukozyten.

Die chemotaktische Aktivität ist gestört, wenn der chemotaktische Index und die „leading front“ im Vergleich zur mitlaufenden Kontrolle (Normwert) vermindert sind.

Phagozytose

Bei Inkubation der Phagozyten mit radioaktiv markierten Bakterien ist die Menge an aufgenommener Radioaktivität proportional zur Phagozytoseaktivität.

Bakterizidie

Die Phagozyten werden mit lebensfähigen Infektionserregern inkubiert. Nach der Inkubation wird die Zahl der verbliebenen vermehrungsfähigen Erreger bestimmt (erneute Anzucht). Die Reduktion der Zahl vermehrungsfähiger Erreger ist ein Maß für die Bakterizidie.

Die Bakterizidie durch bei der Phagozytose freigesetzte Sauerstoffradikale läßt sich mit Hilfe von Cytochrom c sowie des NBT-Tests bestimmen:

- **Cytochrom c** wird durch Sauerstoffradikale reduziert, was sich in einer Änderung des

Extinktionskoeffizienten äußert. Dieser Test wird vor allem zur Diagnostik einer infantilen septischen Granulomatose (☞ Kap. 4.1.4) eingesetzt.

- Ein Test zur Erfassung der Phagozytose und der Bakterizidie durch Sauerstoffradikale ist der sog. **NBT-Test**. Dabei werden die Phagozyten mit Hefezellen inkubiert, die mit dem Farbstoff NBT (Nitro-Blau-Tetrazolium) markiert sind. Dieser Farbstoff wird durch die bei der Phagozytose freigesetzten Sauerstoffradikale reduziert und fällt als unlöslicher Farbstoff aus. Sowohl die Phagozytose als auch die Farbstoffreduktion lassen sich mikroskopisch beurteilen.

8.3 Zytokinnachweise

Nach Meinung von Autor und Herausgebern zählt dieses Thema nicht zu dem für das 1. Staatsexamen essentiellen Prüfungswissen und sprengt darüber hinaus den Rahmen dieses Kurzlehrbuchs. Es wird daher auf Fachjournale verwiesen.

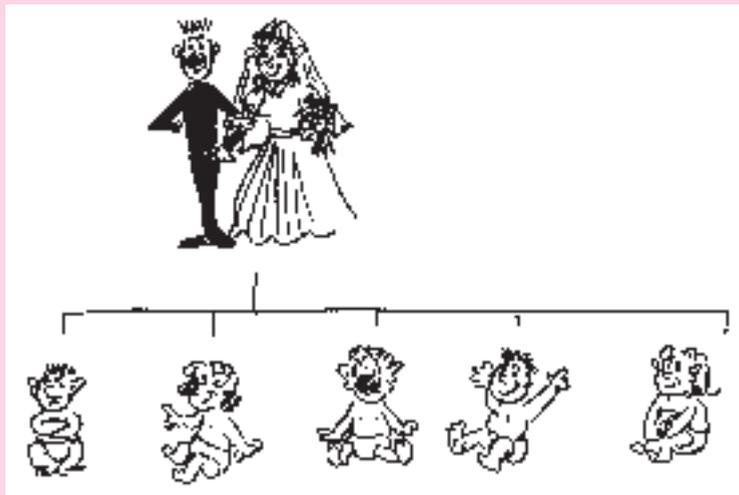
8.4 Klinische Testverfahren

☞ Kap. 8.3

8.5 Differentialdiagnostik

☞ Kap. 8.3

Humangenetik



1 Molekulare Grundlagen der Humangenetik	81	10.7 Klinische Dysmorphologie	82
2 Mutationen beim Menschen und ihre Folgen für die Gesundheit	81	10.10 Prädiktive genetische Beratung	83
3 Chromosomen des Menschen	81	11 Möglichkeiten des genetischen Abstammungsnachweises	83
4 Chromosomenaberrationen	81	11.1 Genetische Polymorphismen	83
5 Formale Genetik (Mendelsche Erbgänge)	81	12 Grundzüge präventiver Maßnahmen	83
6 Multifaktorielle (polygene) Vererbung	81	12.1 Grundzüge präventiver Maßnahmen	83
6.3 Multifaktorielle Vererbung mit Schwellenwerteffekt	81	12.2 Prinzip der Gentherapie	85
6.4 Assoziation	81	13 Grundlagen der Therapie genetisch (mit)bedingter Erkrankungen	86
7 Zwillinge	82	13.1 Möglichkeiten der Therapie und Prävention genetisch bedingter und genetisch mitbedingter Krankheiten	86
8 Populationsgenetik	82	13.2 Chirurgische und orthopädische Maßnahmen; Organtransplantation; Knochenmarkstransplantation	87
9 Phänotypische Auswirkungen von Stoffwechselerkrankungen	82	13.3 Pharmakologische Beeinflussung des Stoffwechsels; Substitution des fehlenden oder defekten Genproduktes	87
10 Genetische Diagnostik und Beratung	82	13.4 Somatische Gentherapie	87
10.1 Allgemeines	82		
10.1.3 Datenbanken	82		

1 Molekulare Grundlagen der Humangenetik

(☞ Buchkap. 1)

2 Mutationen beim Menschen und ihre Folgen für die Gesundheit

(☞ Buchkap. 2)

3 Chromosomen des Menschen

(☞ Buchkap. 3)

4 Chromosomenaberrationen

(☞ Buchkap. 4)

5 Formale Genetik (Mendelsche Erbgänge)

(☞ Buchkap. 5)

6 Multifaktorielle (polygene) Vererbung

6.3 Multifaktorielle Vererbung mit Schwellenwerteffekt

Zur Abschätzung des **Wiederholungsrisikos** multifaktoriell vererbbarer Erkrankungen müssen berücksichtigt werden:

- Erkrankungsschwere der nahen Verwandten,
- Geschlecht des Kindes,
- Häufigkeit in der Bevölkerung,
- Verwandtschaftsgrad der Kranken,
- Zahl der erkrankten Verwandten.

Die Mendel-Regeln können bei der genetischen Beratung multifaktoriell vererbbarer Erkrankungen zur Risikoabschätzung aufgrund der Vielzahl dieser Faktoren **nicht** angewandt werden.

Wenn ein betroffener Elternteil dem weniger häufig betroffenen Geschlecht angehört, erhöht sich das Risiko und die Zahl der betroffenen Verwandten. Die Söhne von Müttern mit angebore-

ner Pylorusstenose haben die höchste Wiederholungs-Wahrscheinlichkeit.

Das Wiederholungsrisiko (von etwa 4%) für die Lippen-Kiefer-Gaumenspalte liegt deutlich unter dem Risiko autosomal-rezessiver und -dominanter Erkrankungen.

Neuralrohrdefekte sind u.a. von der Ernährung, der geographischen Region und der ethnischen Zugehörigkeit abhängig.

6.4 Assoziation

Der Begriff Assoziation beschreibt das gemeinsame Auftreten von bestimmten Allelen mit einem bestimmten Merkmal, d.h. die Beziehung zwischen Allelen. Im Gruppenvergleich von Kranken und Gesunden findet man ein spezifisches Allel häufiger bei Kranken.

7 Zwillinge

(☞ Buchkap. 7)

8 Populationsgenetik

(☞ Buchkap. 8)

9 Phänotypische Auswirkungen von Stoffwechselerkrankungen

(☞ Buchkap. 9)

10 Genetische Diagnostik und Beratung

10.1 Allgemeines

10.1.3 Datenbanken

Bedeutung von Datenbanken

Das medizinische Wissen wächst schnell. Ebenso nimmt auch die Vielzahl an genetischen Informationen stetig zu. Man findet dieses Wissen nicht nur in Form von Publikationsnachweisen in **Literaturdatenbanken**, sondern auch direkt (als Gen, Gen-Krankheit-Beziehung, Protein, räumliche Struktur, Sequenz) in **Wissensdatenbanken** („Knowledge databases“). Diese Informationen findet man in Nukleotidsequenz-Datenbanken und Aminosäuresequenz-Datenbanken (Protein Information Resource [PIR] und SWISS-Prot), sowie in zahlreichen weiteren via Internet recherchierbaren genetischen Datenbanken.

Genetische Informationen werden ebenfalls in Datenbanken der Polizei für erkennungsdienstliche Zwecke („**Genetischer Fingerabdruck**“) gespeichert. Die DNA-Analyse ist zur Standardmethode der Polizei geworden, um die Herkunft von Spurenmaterial von bestimmten bekannten Personen (Verdächtigen, Opfern, unbeteiligten Dritten) oder die Identität mit anderem Spurenmaterial unbekannter Personen feststellen zu können.

Datenschutz

Streng genommen versteht man unter Datenschutz das aus den Grundrechten auf Menschenwürde und Freiheit der Person (Art. 1 und 2 Grundgesetzes) abgeleitete Recht auf Persönlichkeitsschutz bei der Datenverarbeitung. Der Sicherung des Datenschutzes dienen die Gesetze des Bundes und der Länder. Hier ist festgelegt, wer welche personenbezogenen Daten zu welchem Zweck und unter welchen Bedingungen verarbeiten darf. Die Einhaltung des Datenschutzes wird durch **Datenschutzbeauftragte** des Bundes und der Länder sowie durch Datenschutzbeauftragte der Betriebe kontrolliert.

10.7 Klinische Dysmorphologie

(☞ Buchkap. 10.1)

Die klinische Dysmorphologie (Lehre von den Abweichungen von den normalen Körperformen) beschäftigt sich mit spezifischen Fehlbildungen bestimmter Organsysteme bei seltenen Krankheitsbildern. Abklärungsbedürftig sind u.a. größere Fehlbildungen wie z.B. Herzfehler, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten oder Gliedmaßenveränderungen sowie kleine Anomalien z.B. der Ohr- oder Augenform. Charakteristische Kombinationen bestimmter Fehlbildungen oder Anomalien können Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Entwicklungsstörung bieten.

10.10 Prädiktive genetische Beratung

(☞ Buchkap. 10.1, 10.2, 10.3)

Tumorerkrankungen können erblich bedingt sein, dies bedeutet aber nicht, daß die Erkrankung vererbt ist. Wenn bei mehreren Angehörigen in einer Familie die Diagnose Krebs gesichert ist, wird die Durchführung einer genetischen Untersuchung empfohlen.

Folgende Tumorerkrankungen können erblich bedingt auftreten:

- Ataxia telangiectasia (Louis-Bar-Syndrom),
- Endometrium-Karzinom zusammen mit erblichem Dickdarmkrebs (HNPCC),
- familiäre adenomatöse Polyposis (FAP),
- Gorlin-Goltz-Syndrom (Basalzellnävussyndrom),

- Hippel-Lindau-Syndrom (Angiomasia cerebelli et retinae, Netzhautangiomasia),
- Li-Fraumeni-Syndrom,
- Mamma- und Ovarialkarzinom,
- Melanom,
- Multiple Endokrine Neoplasien (MEN I),
- Multiple Endokrine Neoplasien II (MEN IIA und IIB),
- Neurofibromatosis generalisata (Recklinghausen-Krankheit; Fibroma molluscum multiplex),
- Nicht-polypöser Dickdarmkrebs (HNPCC),
- Retinoblastom (Glioma retinae, Neuroblastoma retinae),
- Wilms-Tumor (Nephroblastom, embryonales Adenomyosarkom).

11 Möglichkeiten des genetischen Abstammungsnachweises

11.1 Genetische Polymorphismen

Unter Polymorphismus (Vielgestaltigkeit) versteht man im genetischen Sinne das gleichzeitige Vorkommen von unterschiedlichen Phänotypen in einer Population. Dabei gibt es für ein Gen mehrere Zustandsformen (Allele). Je höher der Polymorphismus-Grad ist, desto besser ist die Populationsanpassung an wechselnde Umweltbedingungen.

Die genetischen Veränderungen in der DNA treten mit einer bestimmten signifikanten Wahr-

scheinlichkeit in der Bevölkerung auf. Diese kleinsten Unterschiede müssen nicht notwendigerweise mit der Entstehung eines bestimmten Phänotyps (bestimmte Enzymaktivität, Erkrankung, menschliches Merkmal etc.) in direktem Zusammenhang stehen, können dies aber.

Ein **genetischer Polymorphismus** liegt vor, wenn an einem Genort in einer Bevölkerung zwei (oder mehrere) Allele vorhanden sind, deren selteneres mit einer Häufigkeit von mindestens 1% auftritt.

12 Grundzüge präventiver Maßnahmen

12.1 Grundzüge präventiver Maßnahmen

Neugeborenen-Screening auf Stoffwechseldefekte

Angeborene Stoffwechselerkrankungen bleiben oft unerkannt, je nach Art der Störung machen

sie sich oft erst lange nach der Geburt bemerkbar. Aus diesem Grund wird routinemäßig bei der U2-Untersuchung am dritten bis fünften Lebensstag ein Neugeborenen-Screening auf Stoffwechseldefekte durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgen neben den konventionellen Testverfahren mit dem Verfahren der Tandem-Massenspektrometrie (TMS). Dazu wird eine

kleine Trockenblutprobe auf einem Test-Filterpapier, gewonnen aus der Ferse des Neugeborenen, untersucht. Mit dieser Methode können Aminosäuren (einschließlich Phenylalanin, freies Carnitin und Acylcarnitine) aus der Screeningkarte nachgewiesen werden.

Konventionelle Testverfahren geben Aufschluß über folgende Erkrankungen:

- Hypothyreose,
- Adrenogenitales Syndrom (AGS),
- Biotinidase-Mangel,
- Klassische Galaktosämie (Gal-Uridyltransferase-Mangel).

Zu den angeborenen Stoffwechselstörungen, die mit der **Tandem-Massenspektrometrie** erfasst werden, gehören:

- **Aminoazidopathien**
 - Ahornsiruperkrankung (MSUD): Störung des Leucin-Stoffwechsels, Häufigkeit 1:100 000
 - Hyperphenylalaninämie (HPA)
 - Phenylketonurie (PKU): Störung des Phenylalanin-Stoffwechsels, Häufigkeit 1:10 000
- **Carnitinzyklus-Defekte**
 - Carnitin-Acylcarnitin-Translocase-Mangel
 - Carnitin-Palmitoyl-Transferase(CPT)-I-Mangel
 - Carnitin-Palmitoyl-Transferase(CPT)-II-Mangel
- **Fettsäureoxidations-Defekte**
 - Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase-(LCHAD)-Mangel
 - Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-(MCAD)-Mangel: Anstau von Oktanoylcarnitin (c8-Fettsäuren), Häufigkeit 1:10 000
 - Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase(VLCAD)-Mangel
- **Organoazidurien**
 - Glutarazidurie Typ I (GA I): Anstau von Glutarylarnitin, Häufigkeit 1:30 000
 - Isovalerialacidämie (IVA)

Behandlung bei Retinoblastom

Das Retinoblastom ist ein bösartiger Tumor der Netzhaut. Es tritt gehäuft bei jungen Kindern auf, meist im Alter unter fünf Jahren. Der Tumor ist normalerweise auf das Auge beschränkt und breitet sich nur selten auf umliegendes Gewebe aus. Das Retinoblastom kann erblich oder nicht-erblich sein. Bei der erblichen Form tritt das Retinoblastom meist an beiden Augen auf, bei der nicht-erblichen Form meist nur an einem Auge. Aufgrund der Vererbbarkeit sollten die Geschwister eines erkrankten Kindes ebenfalls

untersucht werden. Wenn ein Kind an einem (insbesondere erblichen) Retinoblastom leidet, besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit an einem zusätzlichen (anderen) Krebs zu erkranken.

Die **Behandlung** des Retinoblastoms ist abhängig

- von der Größe des Tumors im Auge,
- davon, ob beide Augen befallen sind oder nur ein Auge,
- von der Ausbreitung des Tumors auf weiteres Gewebe.

Zur **Therapie** stehen folgende Verfahren zur Verfügung:

- Chemotherapie („systemische Therapie“),
- Enukleation (Entfernung des Augapfels),
- Kryotherapie (Tumorzerstörung durch extreme Kälte),
- Photokoagulation (Zerstörung der den Tumor mit Blut versorgenden Gefäße mittels Laser),
- Strahlentherapie,
- Thermotherapie (Tumorzerstörung durch Hitze).

Vermeidung von Zivilisationskrankheiten

Zivilisationskrankheiten sind Krankheiten, an deren Entstehen die Lebensweise in den „zivilisierten“ Ländern eine entscheidende Rolle spielt. Das Entstehen von Zivilisationskrankheiten ist sehr stark verhaltensabhängig. Durch einen entsprechenden Lebensstil können Risikofaktoren von Zivilisationskrankheiten gemindert werden. Zu den **häufigsten Zivilisationserkrankungen** gehören:

- Allergien,
- Erkrankungen des Bewegungsapparates (Wirbelsäule, Gelenke, etc.),
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Bluthochdruck, Herzinfarkt, Arteriosklerose),
- Krebs,
- Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus, Gicht, erhöhter Cholesterinspiegel, etc.),
- Übergewicht, Fettsucht, Magersucht.

Ursachen für Zivilisationskrankheiten:

- Bewegungsmangel (Hauptursache),
- Fehl- und Überernährung,
- Mangel an Wechselreizen (Kälte, Wärme usw.),
- Rauchen,
- Alkoholkonsum,
- Streß,
- Umweltbelastungen.

Prävention durch Änderung von Ernährung und Lebensstil

Grundsätzlich können Zivilisationskrankheiten nicht nur auf eine einzelne Ursache zurückgeführt werden. Vielmehr tragen eine Vielzahl von Risikofaktoren zu den Zivilisationskrankheiten bei. Die Änderung des Lebensstiles und der Ernährung können langfristig der Entstehung von Zivilisationskrankheiten vorbeugen.

Zu den **Präventionsmaßnahmen** zählen u.a.:

- ballaststoffreiche Ernährung,
- kleine Mahlzeiten,
- salzarme Ernährung,
- Vermeidung von Zuckern und ähnlichen Geschmacksstoffen,
- Sport,
- Vermeidung von Streß,
- Reduzierung des Alkoholkonsums,
- Rauchentwöhnung.

Frühkindliche Fördermaßnahmen

Studien belegen, daß das Immunsystem des Babys im ersten Lebensjahr noch nicht voll entwickelt ist. Mit der Nahrung gelangen Antigene über die Darmschleimhaut in den Organismus. Dies kann zu einer Nahrungsmittelallergie führen. Muttermilch deckt den Nährstoffbedarf des Babys und ist der beste Schutz vor Allergien für das Baby.

Forschungsberichte zeigen auch, daß Stillen vor Diabetes schützt, während dagegen die frühkindliche Ernährung mit Kuhmilchprodukten das Auftreten des Typ-1-Diabetes eher begünstigt. Bisher hat man jedoch noch keine Erklärung für diese Beobachtung.

Häufige **Allergieauslöser** sind:

- Fisch,
- Getreide,
- Hühnerei,
- Kuhmilch,
- Nüsse,
- Soja,
- Zitrusfrüchte.

Diese Lebensmittel sollte ein allergiegefährdetes Kind im ersten Lebensjahr nicht erhalten.

Empfehlungen zur Ernährung in den ersten Lebensjahren:

- 4.–6. Monat: ausschließlich Stillen,
- 6.–24. Monat: schrittweise andere Lebensmittel (Beikost ab 5.–7. Monat, Brot und Milch ab dem 10. Monat),
- ab dem 2. Lebensjahr: Mischkost.

Empfehlungen zur Lebensmittelauswahl im Kindes- und Jugendalter:

- möglichst pflanzliche Lebensmittel,
- mäßig tierische Lebensmittel,
- wenig fettreiche Lebensmittel.

12.2 Prinzip der Genterapie

Grundlagen und Anwendung in der Krebstherapie

Viele Krankheiten können z. Zt. nur unzureichend oder gar nicht geheilt werden. Daher sind insbesondere mit der Genterapie große Hoffnungen verbunden.

Bei der Genterapie soll Erbsubstanz künstlich in die genetische Information einer Körperzelle eingeschleust werden. Dafür benötigt man einen geeigneten Transporter, den Vektor. Häufig werden als Vektoren „leere“ (gefahrlose) Viren eingesetzt, die gezielt an spezifische Zellen des Körpers binden und die genetische Information in diese Zellen einschleusen. Die neue Erbinformation soll

- den Bauplan der Krebszellen so verändern, daß sie absterben bzw. durch Medikamente oder das Immunsystem erkannt und bekämpft werden können,
- Zellen des Immunsystems gezielt auf Krebszellen richten (indirekter Ansatz der Genterapie).

Bei diesem Verfahren bleibt das veränderte Erbmaterial auf das Gewebe oder den Körper des behandelten Menschen beschränkt (somatische Genterapie).

Man unterscheidet:

- **In-vivo-Genterapie:** Hier wird dem Patienten das intakte Gen (im Vehikel) direkt in den erkrankten Bereich gegeben.
- **Ex-vivo-Genterapie:** Hier werden dem Patienten zunächst spezifische Zellen entnommen. Diese Zellen werden anschließend im Labortechnisch modifiziert und vermehrt. Danach injiziert man sie wieder in den Körper des Patienten.

Heutige Studien zur Genterapie befassen sich hauptsächlich mit den unterschiedlichen Krebsformen. Bei diesen Erkrankungen liegen oft mehrere defekte Gene vor. Man erhofft sich für die Zukunft eine größere Heilungschance maligner Erkrankungen.

13 Grundlagen der Therapie genetisch (mit)bedingter Erkrankungen

Kreberkrankungen resultieren aus der Akkumulation von Läsionen in sogenannten Tumorgenen. Tumorgene werden unterteilt in:

- **Onkogene:** Gene mit onkogener Potenz. Mutationen können zur Synthese strukturell veränderter oder fehlerregulierter Proteine führen (meist ist nur eines der beiden Allele einer Zelle verändert).
- **Tumorsuppressorgene (Antionkogene):** Gene, die an der Übermittlung von wachstumsinhibierenden Signalen beteiligt sind. Die Störung beider Genkopien einer Zelle führt zum Verlust eines Proteins und dadurch zum Kontrollverlust über andere Gene.

Die für die prädiagnostische Tumordiagnostik derzeit wichtigsten Gene und Krankheiten sind in der **Tabelle 13.1** aufgeführt.

13.1 Möglichkeiten der Therapie und Prävention genetisch bedingter und genetisch mitbedingter Krankheiten

Im Rahmen der Prävention von genetisch bedingten Krankheiten ist eine genetische Beratung bei Nachkommen erkrankter Personen dringend

anzuraten. Je nach genetischer Disposition sollte eine genetische Analyse durchgeführt werden. Im Folgenden sollen einige wichtige Erkrankungen exemplarisch beschrieben werden:

- **Retinoblastom:** Der RB1-Status eines Kindes ist beim familiärem Retinoblastom sehr wichtig. Bei RB1-Keimbahnmutationen besteht das Hauptrisiko zur Entwicklung eines Retinoblastoms in den ersten Lebensjahren. Die Erkrankung sollte möglichst postnatal diagnostiziert werden. Anlageträger können dann engmaschig kontrolliert werden, so daß ein Tumor rechtzeitig erkannt wird. Hierdurch wird eine Therapie meist unter Erhalt des Sehvermögens möglich (☞ Kap. 12.1).
- **Erblicher Dickdarmkrebs ohne Polyposis (HNPCC, hereditary nonpolyposis colorectal cancer):** häufigste Erkrankungsform der erblichen kolorektalen Karzinome. HNPCC ist durch eine relativ frühe Erstmanifestation von Tumoren charakterisiert. Zwei Drittel der Erkrankungen sind proximal der linken Flexur lokalisiert. In ca. 70% der Fälle liegt eine Mutation in den Genen MSH2 oder MLH1 vor. Keine prophylaktische Operation, nur Früherkennung.
- **Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP):** basiert auf Mutationen im APC-Gen. Eine mole-

Tabelle 13.1 Beispiele für Erkrankungen als Folge einer genetischen Krebsdisposition

Erkrankung	Gen	Chromosom
Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)	APC	5q21
Familiärer Brust-/Ovarialkrebs	BRCA1	17q21
Familiärer Brustkrebs	BRCA2	13q12
Familiärer Wilms-Tumor	WT1	11p13
Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom, MEN Typ 2A und 2B	RET	10q11
Familiäres Melanom	CDKN2A (P16)	9p21
Familiäres Retinoblastom	RB1	13q14
Gorlin-Syndrom, Basalzellkarzinom	PTCH	9q22
Hereditäre Form kolorektaler Karzinome ohne Polyposis (HNPCC, Lynch-Syndrom)	MLH1	3p21-23
Hereditäre Form kolorektaler Karzinome ohne Polyposis (HNPCC, Lynch-Syndrom)	MSH2	2p16
Li-Fraumeni-Syndrom	TP53	17p13
Multiple endokrine Neoplasie (MEN) Typ 1	MEN1	11q13
Neurofibromatose Typ 1	NF1	17q11
Neurofibromatose Typ 2	NF2	22q12
von-Hippel-Lindau-Syndrom	VHL	3p26

kulargenetische Analyse des APC-Gens kann Anlageträger frühzeitig erkennen und einem gezielten Vorsorgeprogramm zuführen. Durch eine rechtzeitige chirurgische Entfernung des Dickdarms im Adoleszenten- bzw. jungen Erwachsenenalter kann der Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms vorgebeugt werden.

- **Erbliches Mammakarzinom:** Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung und Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland. Für das erbliche Mammakarzinom sind zwei disponierende Gene, BRCA (Breast Carcinoma) 1 und 2, bekannt. Als Therapiemöglichkeiten stehen die regelmäßige Führerkennungsuntersuchung oder die prophylaktische Entfernung beider Mammae zur Verfügung. Für die präventiven, diagnostischen und therapeutischen Optionen bei den familiären Formen des Brustkrebses müssen jedoch noch weitere Studienkonzepte entwickelt werden.
- **Familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinome (FMTC) und multiple endokrine Neoplasie (MEN) Typ 2:** Mutationen im RET-Gen sind charakteristisch für die hereditäre Formen des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Eine prädiktive RET-Analyse ermöglicht dem Anlageträger eine prophylaktische Thyreoidektomie im 3. bis 6. Lebensjahr.
- **Von-Hippel-Lindau-Syndrom:** geht typischerweise mit retinalen Angiomen, zentralnervösen Hämangioblastomen, Nierenzellkarzinomen und Phäochromozytomen einher. Mit der Isolierung des VHL-Gens steht durch die Möglichkeit des Mutationsnachweises in diesem Gen eine direkte DNA-Diagnostik zur Verfügung. Neben der chirurgischen Behandlung der zentralnervösen Tumoren ist die frühzeitige Erkennung eines Nierenzellkarzinoms und dessen operative Behandlung von entscheidender prognostischer Bedeutung.
- **Li-Fraumeni-Syndrom:** Dies ist ein sehr seltenes Krankheitsbild. Die Erkrankung basiert überwiegend auf Defekten des TP53-Tumorsuppressor-Gens. Anlageträger können an ver-

schiedenen Neoplasien wie Weichteilsarkomen, Hirntumoren, Brustkrebs, Osteosarkomen oder Leukämien erkranken. Der Zeitpunkt des Krankheitsausbruches innerhalb einer Familie variiert stark. Die Entwicklung von Vorsorgeprogrammen für Anlageträger ist in diesem Fall sehr schwierig.

13.2 Chirurgische und orthopädische Maßnahmen; Organtransplantation; Knochenmarkstransplantation

☞ Kap. 13.1

Ein Beispiel für eine mögliche Knochenmarkstransplantation ist der **ADA-Mangel** (Adenosin-desaminase-Mangel). Dabei handelt es sich um eine schwere, sehr seltene Immunkrankheit (1:100 000), die durch ein einziges in seiner Funktion gestörtes Gen verursacht ist. Der Stoffwechsel der T-Lymphozyten ist gestört. Kinder mit dieser Erkrankung müssen in einer keimfreien Umgebung leben, da sie über keinerlei Abwehrstoffe verfügen. Ohne Behandlung sterben betroffenen Säuglinge sehr früh. Einige wenige Patienten können durch eine Knochenmarkstransplantation geheilt werden (wenn ein passender Spender zur Verfügung steht).

13.3 Pharmakologische Beeinflussung des Stoffwechsels; Substitution des fehlenden oder defekten Genproduktes

☞ Kap. 12.2

13.4 Somatische Gentherapie

☞ Kap. 12.2

Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie



1 Allgemeine Prinzipien der Pharmakodynamik	91	14 Eingriffe in das Gerinnungssystem	94
2 Allgemeine Prinzipien der Pharmakokinetik	91	15 Gewebshormone und ihre Antagonisten	94
3 Eingriffe in das sympathische Nervensystem	91	15.2 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin)	94
4 Eingriffe in das parasympathische Nervensystem	91	15.2.1 5-HT-Rezeptorantagonisten	94
5 Periphere Muskelrelaxantien	91	15.2.2 5-HT-Rezeptoragonisten	94
5.1 Präsynaptisch wirkende Muskelrelaxantien	91	16 Eingriffe in die Magen-Darm-Funktion	95
5.1.1 Botulinustoxin	91	16.8 Aminosalicylate	95
5.1.2 Wirkungsmechanismus	91	16.8.1 Typische Wirkstoffe	95
5.1.3 Indikation und Pharmakokinetik	91	16.8.2 Wirkungsmechanismus und Wirkungen	95
5.1.4 Unerwünschte Wirkungen	92	16.8.3 Pharmakokinetik	95
5.2 Postsynaptisch wirkende Muskelrelaxantien	92	17 Eingriffe in das zentrale Nervensystem	95
6 Eingriffe in das sensible Nervensystem	92	18 Agonisten und Antagonisten an Opioidrezeptoren	95
7 Antiarrhythmika	92	19 Nicht-Opioid-Analgetika und Antirheumatika	96
8 Positiv inotrope Substanzen	92	20 Eingriffe in den Harnsäurestoffwechsel, Gichttherapeutika	96
9 Relaxantien glatter Muskulatur	92	21 Eingriffe in den Fettstoffwechsel	96
9.1 Organische Nitroverbindungen, Molsidomin	92	22 Eingriffe in Sekretion und Wirkung von Schilddrüsenhormonen	96
9.2 Nitroprussidnatrium	92	23 Kortikosteroide	96
9.3 Dihydralazin	92	24 Insulin und orale Antidiabetika	96
9.4 Kalziumkanalblocker	92	24.2 Stimulatoren der Insulin-freisetzung	96
9.5 Kaliumkanalöffner	92	24.2.1 Typische Wirkstoffe	96
9.6 Bronchodilatoren	92	24.2.2 Wirkungsmechanismus	96
9.7 Phosphodiesterasehemmstoffe	92	24.2.3 Wirkungen	96
9.7.1 Typische Wirkstoffe	92	24.2.4 Pharmakokinetik	96
9.7.2 Wirkung und Pharmakokinetik	93	24.2.5 Unerwünschte Wirkungen	96
9.7.3 Unerwünschte Wirkungen	93	24.2.6 Interaktionen	96
10 ACE-Hemmstoffe und AT1-Rezeptorantagonisten	93	24.3 Biguanide	96
11 Diuretika und Antidiuretika	93	25 Eingriffe in Sekretion und Wirkung von Sexualhormonen	97
12 Volumensubstitution und Elektrolytkorrektur	93	26 Eingriffe in den Kalziumhaushalt und Knochenstoffwechsel	97
13 Eingriffe in das blutbildende System	94	27 Antimikrobiell wirksame Substanzen	97
13.5 Andere hämatopoetische Wachstumsfaktoren	94	28 Eingriffe in das Tumorwachstum	97
13.5.1 Typische Wirkstoffe	94	29 Eingriffe in das Immunsystem	97
13.5.2 Wirkungen	94	30 Toxikologie	97

1 Allgemeine Prinzipien der Pharmakodynamik

(☞ Buchkap. 1)

2 Allgemeine Prinzipien der Pharmakokinetik

(☞ Buchkap. 2)

3 Eingriffe in das sympathische Nervensystem

(☞ Buchkap. 3)

4 Eingriffe in das parasympathische Nervensystem

(☞ Buchkap. 4)

5 Periphere Muskelrelaxantien

5.1 Präsynaptisch wirkende Muskelrelaxantien

5.1.1 Botulinustoxin

Botulinustoxine sind Ektotoxine, die von *Clostridium botulinum* unter anaeroben Bedingungen gebildet werden. Sie entstehen typischerweise in unzureichend sterilisierten Konserven (Fleisch, Fisch, Gemüse). Sie wirken in extrem niedrigen Dosen letal (0,01 mg bei oraler Aufnahme, 0,003 µg bei intravenöser Applikation), werden jedoch durch 5–10-minütiges Kochen zerstört. Man unterscheidet mindestens 7 verschiedene Typen (Botulinustoxin A–G).

5.1.2 Wirkungsmechanismus

Botulinustoxin ist eine Zink-Endopeptidase, die spezifische Exozytose-Proteine spaltet, die für die Ausschüttung des Transmitters Acetylcholin verantwortlich sind. Hierdurch wird die Acetylcholinfreisetzung an den cholinergen Synapsen der motorischen Endplatte blockiert, woraus eine schlaffe Muskellähmung resultiert. Ein einziges Botulinustoxin-Molekül in einer Axonendigung

ist in der Lage, alle Exozytoseproteinmoleküle zu zerstören! Nach systemischer Applikation (oral oder parenteral) kommt es zunächst zur Akkommodationslähmung, Mydriasis und Ptosis. Darauf folgt eine Parese der Schlundmuskulatur mit Schluck- und Sprachstörungen. Die Lähmung der Atemmuskulatur führt zum Tode. Die Extremitätenmuskulatur ist als letzte betroffen.

5.1.3 Indikation und Pharmakokinetik

Die extreme Toxizität in niedrigster Dosierung verbietet eine systemische Anwendung von Botulinustoxin. Es wird ausschließlich lokal appliziert. Als einziges Präparat ist Botulinustoxin Typ A (Botox®) zugelassen. Wichtige Indikationen sind:

- Dystonien einzelner Muskeln (Syndrome unwillkürlicher Aktivität quergestreifter Muskulatur)
 - Blepharospasmus (Lidkrampf)
 - Spasmus hemifacialis
 - Torticollis spasticus
 - spastische Equinovaglus-Deformität (spastischer Spitzfuß)
- kosmetische Korrektur von Gesichtsfalten

Nach lokaler Injektion in den betroffenen Muskel kommt es innerhalb von etwa 3 Tagen zu einer progredienten Parese. Diese hält etwa 3 Monate an. Dann ist unter Umständen eine Wiederholungsinjektion erforderlich.

5.1.4 Unerwünschte Wirkungen

Eine versehentliche systemische Applikation (intravenöse Injektion) führt zu den systemi-

schen Symptomen des Botulismus. Nach lokaler Applikation kann es durch Diffusion in das angrenzende Gewebe zur Paralyse benachbarter Muskeln kommen.

5.2 Postsynaptisch wirkende Muskelrelaxantien

(☞ Buchkap. 5.1 und 5.2)

6 Eingriffe in das sensible Nervensystem

(☞ Buchkap. 6)

7 Antiarrhythmika

(☞ Buchkap. 7)

8 Positiv inotrope Substanzen

(☞ Buchkap. 8)

9 Relaxantien glatter Muskulatur

9.1 Organische Nitroverbindungen, Molsidomin

(☞ Buchkap. 10.1)

9.2 Nitroprussidnatrium

(☞ Buchkap. 10.1)

9.3 Dihydralazin

(☞ Buchkap. 10.2)

9.4 Kalziumkanalblocker

(☞ Buchkap. 10.3)

9.5 Kaliumkanalöffner

(☞ Buchkap. 10.5)

9.6 Bronchodilatoren

(☞ Buchkap. 9)

9.7 Phosphodiesterasehemstoffe

9.7.1 Typische Wirkstoffe

Bei den Phosphodiesterasehemstoffen lassen sich zwei Gruppen unterscheiden:

- **Phosphodiesterase-III-Hemmstoffe:** Diese Substanzen verlangsamen den Abbau von cAMP im Kardiomyozyten und wirken dadurch positiv inotrop (☞ Buchkap. 8.3).
- **Phosphodiesterase-V-Hemmstoffe:** Diese Substanzen verlangsamen den cGMP-Abbau in den glatten Muskelzellen der Arteriolen und bewirken dadurch eine Gefäßerweiterung. Wichtige Wirkstoffe sind:

- Sildenafil (Viagra®),
- Vardenafil (Levitra®),
- Tadalafil (Cialis®).

9.7.2 Wirkung und Pharmakokinetik

Die Phosphodiesterase V (PDE5) spaltet selektiv die Ringesterbindung von cGMP in glatten Muskelzellen. Eine Abnahme von cGMP führt in der glatten Muskelzelle zur Kontraktion. Die selektive Hemmung der PDE5 führt zu einem vermehrten Angebot an cGMP in der glatten Muskelzelle und damit zu deren Relaxation. Da die PDE5 vor allem in den glatten Muskelzellen der kleinen Arteriolen im Schwellkörper vorkommt, ist ihre Hemmung mit einer Vasodilatation verbunden. Dies bewirkt vor allem in den Corpora cavernosa des Penis eine Steigerung der Blutfülle und dadurch eine Erektion.

PDE5-Hemmstoffe werden ausschließlich zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingesetzt. Sie werden oral gut resorbiert. Ihre Wirkung setzt nur bei gleichzeitiger sexueller Stimulation nach etwa 30 Minuten ein und dauert im Falle von Sildenafil und Vardenafil etwa 4 Stunden an (entsprechend der Halbwertszeit von

etwa 4 Std.). Tadalafil weist eine deutlich längere Halbwertszeit und damit eine längere Wirkung auf.

Der Abbau der PDE5-Hemmer erfolgt über das Cytochrom-P₄₅₀-3A4-System. Dies muss bei gleichzeitiger Einnahme von Medikamenten mit dem gleichen Abbauweg berücksichtigt werden.

9.7.3 Unerwünschte Wirkungen

Durch die Vasodilatation auch in anderen Körperregionen kommt es häufig zu

- Kopfschmerzen,
- Flush,
- Blutdruckabfall.

Wegen des möglichen gravierenden Blutdruckabfalls ist die gleichzeitige Gabe von PDE5-Hemmern und Nitraten oder anderen NO-Donatoren kontraindiziert.

Weitere mögliche Nebenwirkungen sind:

- Unverträglichkeitsreaktionen (Hautausschläge),
- Dyspepsie,
- Sehstörungen (gestörtes Farbsehen),
- Schwindel,
- Priapismus.

10 ACE-Hemmstoffe und AT₁-Rezeptorantagonisten

(☞ Buchkap. 10.4 und 10.6)

11 Diuretika und Antidiuretika

(☞ Buchkap. 11)

12 Volumensubstitution und Elektrolytkorrektur

(☞ Buchkap. 12)

13 Eingriffe in das blutbildende System

13.5 Andere hämatopoetische Wachstumsfaktoren

13.5.1 Typische Wirkstoffe

Wichtige hämatopoetische Wachstumsfaktoren sind neben Erythropoetin (☞ Buchkap. 13.4) die Granulozyten- und Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF oder GM-CSF). Es stehen drei gentechnologisch hergestellte rekombinante Substanzen zur Verfügung:

- Lenograstim (r-hu-G-CSF [rekombinanter, humaner G-CSF], Granozyte 13/-34®),
- Molgramostim (r-hu-GM-CSF [rekombinanter, humaner GM-CSF], Leucomax®),
- Filgrastim (r-met-hu-G-CSF [rekombinanter Methionin-human-G-CSF], Neupogen®).

Alle drei Wirkstoffe werden zur Beschleunigung der Bildung neutrophiler Granulozyten nach einer knochenmarkstoxischen zytostatischen Therapie eingesetzt, um die Phase der Immunsuppression nach einer Chemotherapie zu verkürzen.

13.5.2 Wirkungen

Der Wirkungsmechanismus von GM-CSF oder G-CSF beruht auf dem gleichen Prinzip wie die Wirkung von Erythropoetin. Sie führen über Rezeptoren der Zytokin-Familie über die Aktivierung von Regulationsgenen zu einer Steigerung der Transkriptionsrate. Hierdurch wird die Neubildung und die Ausreifung neutrophiler Granulozyten beschleunigt.

14 Eingriffe in das Gerinnungssystem

(☞ Buchkap. 14)

15 Gewebshormone und ihre Antagonisten

15.2 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin)

15.2.1 5-HT-Rezeptorantagonisten

(☞ Buchkap. 15.2)

15.2.2 5-HT-Rezeptoragonisten

Wirkstoffe

Zu den 5-HT-Rezeptoragonisten zählen mehrere Substanzen bzw. Substanzklassen:

- Buspiron (Anxiolytikum, aktiviert 5-HT_{1A}-Rezeptoren)
- Urapidil (Antihypertensivum, aktiviert zentralnervöse 5-HT_{1A}-Rezeptoren und blockiert α_1 -Adrenozeptoren)
- Triptane
 - Sumatriptan (Imigran®)
 - Zolmitriptan (Ascotop®)

- Rizatriptan (Maxalt®)
- Naratriptan (Naramig®)
- Frovatriptan (Allegro®)
- Almotriptan (Almogran®)

In diesem Abschnitt sollen ausführlich nur die Triptane besprochen werden. Sie dienen alle der Behandlung von Migräneattacken.

Wirkungsmechanismus und Pharmakokinetik

Die Triptane wirken agonistisch an 5-HT_{1B}- und an 5-HT_{1D}-Rezeptoren. Die Aktivierung der 5-HT_{1B}-Rezeptoren führt zu einer Vasokonstriktion meningealer Blutgefäße und wirkt dadurch dem Migränekopfschmerz, der auf einer Vasodilatation dieser Gefäße beruht, entgegen. Über die 5-HT_{1D}-Rezeptoren soll die für die Pathogenese der Migräne mitverantwortliche neurogene vaskuläre Entzündungsreaktion in den meningealen Gefäßen unterdrückt werden.

Bezüglich der Pharmakokinetik unterscheiden sich die Triptane beträchtlich. Während der Wirkungseintritt nach der Gabe von Rizatriptan schon innerhalb von 30 Minuten zu beobachten ist, vergehen bei Frovatriptan und Naratriptan Stunden bis zur Wirkungsentfaltung. Dafür ist allerdings bei diesen Substanzen aufgrund der langen Halbwertszeit am seltensten mit Rezidivkopfschmerzen durch nachlassende Wirkung zu rechnen.

Unerwünschte Wirkungen

Da 5-HT_{1B}-Rezeptoren nicht nur in meningealen Blutgefäßen vorkommen, kann auch in anderen

Organen eine Vasokonstriktion auftreten. Durch die Kontraktion von Koronargefäßen können Angina-pectoris-Anfälle ausgelöst werden. Aus diesem Grund ist die Gabe von Triptanen bei Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit kontraindiziert.

Weitere mögliche Nebenwirkungen sind:

- Schwindel,
- Parästhesien,
- Somnolenz,
- gastrointestinale Nebenwirkungen,
- Blutdruckanstieg,
- Herzklopfen, kardiale Arrhythmien.

16 Eingriffe in die Magen-Darm-Funktion

16.8 Aminosalicylate

16.8.1 Typische Wirkstoffe

Die Aminosalicylate gehören zur großen Gruppe der Sulfonamide. Sie werden in der Behandlung der entzündlichen Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa) und zur Basistherapie der rheumatischen Polyarthritiden (☞ Buchkap. 19.2) eingesetzt. Wichtige Substanzen sind:

- Sulfasalazin (Azulfidine®),
- Mesalazin (Salofalk®),
- Olsalazin (Dipentum®).

16.8.2 Wirkungsmechanismus und Wirkungen

Die eigentliche Wirkungskomponente aller Substanzen ist die 5-Aminosalicylsäure (Mesalazin), der entzündungshemmende Eigenschaften zugeschrieben werden. Die Sulfonamidkompo-

nente von Sulfasalazin wird entgegen früherer Auffassungen lediglich als Träger für Mesalazin gesehen.

16.8.3 Pharmakokinetik

Sulfasalazin wird oral verabreicht. Da es als Ganzes kaum resorbiert wird, gelangt es unverändert in die tieferen Darmabschnitte. Dort wird es bakteriell in Mesalazin und Sulfapyridin gespalten. Sulfapyridin wird rasch resorbiert und nach Acetylierung bzw. Hydroxylierung und Glukuronidierung mit dem Urin ausgeschieden. Auch Mesalazin wird resorbiert, jedoch sehr viel langsamer, und nach Acetylierung renal eliminiert.

Mesalazin kann oral oder rektal als Suppositorium oder Klysma gegeben werden. Letztere Applikationsform hat sich vor allem bei einem isolierten Rektum- oder Sigmabefall durch Colitis ulcerosa oder M. Crohn bewährt.

17 Eingriffe in das zentrale Nervensystem

(☞ Buchkap. 17)

18 Agonisten und Antagonisten an Opioidrezeptoren

(☞ Buchkap. 18)

19 Nicht-Opioid-Analgetika und Antirheumatika

(☞ Buchkap. 19)

20 Eingriffe in den Harnsäurestoffwechsel, Gichttherapeutika

(☞ Buchkap. 20)

21 Eingriffe in den Fettstoffwechsel

(☞ Buchkap. 21)

22 Eingriffe in Sekretion und Wirkung von Schilddrüsenhormonen

(☞ Buchkap. 22)

23 Kortikosteroide

(☞ Buchkap. 23)

24 Insulin und orale Antidiabetika

24.2 Stimulatoren der Insulin-freisetzung

24.2.1 Typische Wirkstoffe

Zu den Stimulatoren der Insulinfreisetzung zählen:

- Sulfonylharnstoffe (☞ Buchkap. 24.2)
- Glinide
 - Repaglinid (Novonorm[®], ☞ Buchkap. 24.5)
 - Nateglinid (Starlix[®])

Nateglinid zeichnet sich gegenüber Repaglinid und den herkömmlichen Sulfonylharnstoffen vor allem durch ein geringeres Hypoglykämierisiko aus.

24.2.2 Wirkungsmechanismus

24.2.3 Wirkungen

24.2.4 Pharmakokinetik

24.2.5 Unerwünschte Wirkungen

24.2.6 Interaktionen

Kap. 24.2.2–24.2.6 ☞ Buchkap. 24.2 u. 24.5

24.3 Biguanide

Die Pharmakologie der Biguanide ist im Buchkapitel 24.3 ausführlich dargestellt. Geändert hat sich gegenüber dem Buchtext lediglich ihr Stellenwert in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2.

Aufgrund der gravierenden Nebenwirkungen der ursprünglich zugelassenen Biguanide (letale Laktatazidose!) wurden zunächst alle Präparate bis auf Metformin vom Markt genommen. Auch Metformin wurde nur noch mit großer Zurückhaltung eingesetzt. Mittlerweile hat Metformin eine außerordentliche Renaissance erlebt und gehört zu den Mitteln der ersten Wahl in der Therapie des Typ-2-Diabetes, vor allem bei der Behandlung übergewichtiger Diabetiker, bei denen die Insulinresistenz pathogenetisch im Vordergrund steht. Durch die Hemmung der hepatischen Glukoneogenese wird nach abendli-

cher Gabe vor allem der morgendliche Nüchternblutzucker gesenkt. Neuere Studien konnten zeigen, dass die Morbidität an diabetischen Folgekrankheiten (Mikro- und Makroangiopathie) durch die Behandlung mit Metformin deutlich gesenkt werden kann.

Die gefürchtete Laktatazidose kommt bei korrektem Einsatz von Metformin nicht vor. Zu beachten ist lediglich die Kontraindikation Niereninsuffizienz (Kumulationsgefahr!). Auch vor operativen Eingriffen muss Metformin abgesetzt werden.

25 Eingriffe in Sekretion und Wirkung von Sexualhormonen

(☞ Buchkap. 25)

26 Eingriffe in den Kalziumhaushalt und Knochenstoffwechsel

(☞ Buchkap. 26)

27 Antimikrobiell wirksame Substanzen

(☞ Buchkap. 27)

28 Eingriffe in das Tumorwachstum

(☞ Buchkap. 28)

29 Eingriffe in das Immunsystem

(☞ Buchkap. 29)

30 Toxikologie

(☞ Buchkap. 30)

Akute Notfälle



1	Vitalfunktionen und Tod	101	6	Akute Funktionsstörungen des Zentralnervensystems	101
2	Sicherung und Wiederherstellung der Vitalfunktionen	101	7	Akute Störungen des Glukosestoffwechsels	101
3	Retten, Lagerung, Transport	101	8	Spezielle Notfälle	102
4	Akute Störungen der Atmung	101	8.8	Polytrauma	102
5	Akute Kreislaufstörungen	101	8.8.1	Definition	102
			8.8.2	Basisdiagnostik	102
			8.8.3	Sofortmaßnahmen	102

1 Vitalfunktionen und Tod

(☞ Buchkap. 1)

2 Sicherung und Wiederherstellung der Vitalfunktionen

(☞ Buchkap. 2)

3 Retten, Lagerung, Transport

(☞ Buchkap. 3)

4 Akute Störungen der Atmung

(☞ Buchkap. 4)

5 Akute Kreislaufstörungen

(☞ Buchkap. 5)

6 Akute Funktionsstörungen des Zentralnervensystems

(☞ Buchkap. 6)

7 Akute Störungen des Glukosestoffwechsels

(☞ Buchkap. 7)

8 Spezielle Notfälle

8.8 Polytrauma

8.8.1 Definition

Unter einem Polytrauma versteht man eine lebensbedrohliche, gleichzeitige Verletzung mehrerer Körperregionen. Die vitale Bedrohung geht hierbei aus von

- **Verletzungsfolgen**
 - Blut- und Flüssigkeitsverlust, hämorrhagischer Schock
 - Sauerstoffmangel, verletzungsbedingte Störungen der Atmung (z.B. offenes Thoraxtrauma, Pneu, Rippenserienfraktur)
 - Kontamination von Wunden, Infektion, septischer Schock
- **Anpassungsreaktionen**
 - massive Katecholaminausschüttung (→ Herzrhythmusstörungen)
 - Gerinnungsaktivierung (→ DIC, Verbrauchs-koagulopathie)
- **Weiteren Folgen**
 - akutes Nierenversagen
 - ARDS
 - Multiorganversagen.

8.8.2 Basisdiagnostik

Die Basisdiagnostik am Unfallort befasst sich in erster Linie mit den Vitalfunktionen. Sodann soll das Ausmaß der erkennbaren Verletzungen dokumentiert werden. Aufgrund des äußeren Aspekts und auf der Basis von Zeugenberichten kann auf eventuell vorhandene innere Verletzungen geschlossen werden. Dies ist bei der Lagerung und beim Transport des Polytraumatisierten zu berücksichtigen.

Besonders bei Verdacht auf Schädel-Hirn-Trauma wird die Vigilanz nach der Glasgow-Coma-Scale (☞ Buchkap. 6.1) beurteilt. Eine orientierende neurologische Untersuchung erfasst zentrale und periphere neurologische Ausfälle.

8.8.3 Sofortmaßnahmen

Im Vordergrund steht die Sicherung bzw. Wiederherstellung der Vitalfunktionen. Auch wenn keine größere Blutung erkennbar ist, sollte sofort ein großlumiger venöser Zugang gelegt und Volumen substituiert werden. Die Indikation zur Intubation wird vor allem beim Bewußtlosen großzügig gestellt. Der Verletzte sollte dann so schnell wie möglich in eine Klinik transportiert werden.

Wichtige spezielle Maßnahmen sind:

- verletzungsadäquate Lagerung (Vakuummatratze),
- Stillung schwerer Blutungen,
- steriles Abdecken von Wunden, v.a. offener Schädel-Hirn-Verletzungen,
- Sofortentlastung bei Pneu- und Spannungspneumothorax,
- Asservierung amputierter Gliedmaßen für eine eventuelle Replantation (möglichst sterile Verpackung und Kühlung).

Merke!

Die Prognose des Polytraumatisierten ist nicht nur vom Ausmaß der Verletzungen, sondern vor allem von der adäquaten Versorgung während der ersten Stunde abhängig!