

E – Intrazelluläre Akkumulation

36. Wonach werden die zellulären Adaptationen eingeteilt, die in intrazellulären Akkumulation (Speicherung) resultieren?

- Nach dem Stoff, der gespeichert wird:
 - Glykogen und komplexe Lipide (s. Kapitel Erbkrankheiten)
 - Lipidspeicherung (Arteriosklerose, cor adiposum, Obesitas)
 - Speicherung von Pigmenten/pigmenthaltigen Stoffen
 - Ca⁺⁺ Ablagerung - Verkalkung – Lithiasis
 - Eiweißspeicherung – Amyloidose

37. Was ist die Definition und welche sind die Hauptrisikofaktoren der Lipidspeicherung bei der Arteriosklerose?

1. Die Arteriosklerose ist die Erkrankung der Aorta sowie der mittelgroßen Arterien.
2. Die Grundveränderung besteht aus einem fibrolipösen Plaque, die in der Intima entsteht und aus extrazellulären und intrazellulären fagozytierten Lipiden (zum größten Teil Cholesterin) und der angrenzenden fibrösen Zone besteht (das nennt man nicht komplizierter Plaque). Da die Mitte der Läsion lipidreich ist und aus einem breiigen Material besteht, kann man auch den Begriff Arteriosklerose als Synonym benutzen (Artera = Haferbrei).
3. Es gibt noch andere degenerative Veränderung der Gefäßwände wie z.B. die Mönckenberg'sche Mediasklerose (wie z.B. die gänsehalsartige Verkalkung der Media der Arteria femoralis welche zu keiner Lumeneinengung führte und daher keine klinische Bedeutung hat oder z.B. die Arteriosklerose, welche wiederum nicht der Arteriosklerose entspricht. Diese beiden Zustände sind keine Varianten der Arteriosklerose.
4. Die Hauptrisikofaktoren der Arteriosklerose sind folgende:
 - *Hypercholesterinämie*: Die Lipide werden durch die Lipoproteine transportiert. Sie verfügen über unterschiedliche Dichten, die von Chylomikronen bis zur großen, mittleren, niedrigen und hohen Dichte reichen (DLDL, IDL, LDL, HDL). Die Größe der Lipoproteine sind von 80-150 µ bis auf 5-12 µ. LDL hat den höchsten Cholesteringehalt (70 %), so ist LDL der wichtigste prädestinierende Faktor zur Entwicklung einer Hypercholesterinämie (normaler Serumgehalt: LDL-Cholesterin < 2.6 mmol/l, Gesamtcholesterin < 5.2 mmol/l; Lipoproteinmetabolismus siehe Tabelle 1). Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine Erkrankung des LDL Rezeptors (LDL-R) (LDL-R-Gen: Chromosom 19, LDL-negativ, LDL-Defekt, defiziente rezeptorvermittelte Endozytose (RNE) ist ebenfalls bekannt). Der nicht aufgenommen LDL oxidiert (oxi-LDL) welche toxisch obdutel wirkt. Mit einer sekundären Hypercholesterinämie gehen das nephrotische Syndrom, die Hypothyriose sowie die übermäßige Zufuhr durch die Nahrungsmittel einher.
 - *Hypertonie*: Über Blutdruckwerte von 160-195 hgmm steigt signifikant sowohl die Inzidenz als auch die Schwere der Ateriosklerose. Der diastolische Wert ist ausschlaggebend.

- *Rauchen*: Durch das Rauchen gelangen kanzerogene und mutagene Stoffe in den Blutkreislauf, welche eine Rolle spielen in der Ausbildung von Plaques und auch in der Proliferation von Myofibroblasten der Media.
- *Diabetes mellitus*: Zum einem spielt Diabetes mellitus eine Rolle wegen der begleitende Hyperlipidämie/Hypercholesterinämie. Darüber hinaus kommt es wegen erhöhten Glukoseblutspiegeln eine erhöhte Proteinglykosylierung (Glykose und Eiweiße verbinden sich ohne Einwirkung von Enzymen (Glykoseabsorption)). Das letztere verändert auch die Proteinfunktion, z.B. die Affinität von LDL zu dem LDL-Rezeptor.
- Als *minore Risikofaktoren* gelten: verminderte körperliche Aktivität, Stress, Adipositas, Hyperurikämie, kohlenhydratreiche Kost.

38. Was sind die Hauptschritte in der Entstehung der Arteriosklerose und deren Mediatoren?

- Das bis heute geltende pathogenetische Modell basiert auf der Imbibition (Virchow) und Inkrustationstheorie (Rokitansky) aus dem 19. Jahrhundert: die Arteriosklerose ist die Antwort des geschädigten Endothels.
- Mikroverletzungen und Fehlfunktionen des Endothels. Folge: 1. erhöhte Permeabilität für die plasmabildenden Elemente, eine höhere Anzahl an Lipoproteinen gelangen in die Intima. 2. Thrombozyten und Monozytenaggregation und Adhäsion im Bereich des geschädigten Endothels. Mediatoren: hämodynamische Faktoren, erhöhte Wandspannung, oxy-LDL, Immunkomplexe, Bestrahlung, chemische Stoffe, lokaler Mangel an Thrombomodulin, Mikroorganismen (Chlamydia pneumonia?).
- Monozytentranszytose
Im Bereich der Intima akkumulieren das extrazelluläre Lipid und Pseudoxanthomzellen. Mediatoren: die chemotaktische Wirkung der Plasmakomponenten, die die Intima umgeben.
- Myoblastenproliferation in der Intima
Die Myofibroblasten der Media fagozytieren zum Teil kollagen, elastische Fasern, bilden Proteoglykane und deponieren diese. Ergebnis: steigende Anzahl an pseudoxanthomatosen Zellen sowie eine kollagene "Kappe" um das arteriomatose Plaque (gelbe Farbe). Insgesamt führt dies zu dem Entstehen des Fibrolipid-Plaques (weißliche Farbe; nicht komplizierter Plaque). Mediatoren: PDGF aus den Monozyten, aus den Thrombozyten und dem verletzten Endothel, des weiteren EGF, TGF-alpha und beta, TNF und Mutagene (monoklonale Myofibroblastenproliferation?).

39. Was sind die Komplikationen des fibrolipoiden Plaques der AS und welche sind die am häufigsten betroffenen Blutgefäße?

- Ulzeration / Usuration
- Parietalthrombose
- Verkalkung

- Intramurale Einblutung
- Das Entstehen von Aneurysmen (Entwicklungsformen des AS-Intimaplaques , Wachstumsmechanismen, Alterverteilung, klinischen Symptome: l. Tabelle)
- Am häufigsten betroffenen Gefäße:
 - Aorta abdominalis
 - Arteriae coronariae
 - Arteria poplitea
 - Pars descendens aortae
 - Ateria carotis internae
 - Arteriae baseos cerebri
 - Die Arterien der oberen Extremitäten (Aa. subclaviae) sowie die A. mesenterica superior und die Aa. renales – abgesehen von der Mündung – sind seltener betroffen.

40. Welche lokale Lipidspeicherung (Fettspeicherung) ist außerhalb der Atherosklerose bekannt?

- "Myomherz". Insbesondere bei adipösen Personen, häufiger bei Frauen, kommt es zu Anreicherung von Fettgewebe im Bereich des Epikards der rechten Kammer, welches zwischen den Muskelzellen der rechten Kammer infiltriert. Dies kann die Pumpleistung des rechten Herzens vermindern und zur akuten Herzinsuffizienz führen.
- Bei Hyperlipidämie können sich Lipide in den pseudoxanthomatösen Zellen anreichern. Betroffen sind subkutan Lipidgebiete um die Augenlider und pertendinös an den Fingern: Xanthoma/ Xanthelasma.
- Im Rahmen einer chronischen Entzündung bei erhöhtem Zellabbau kann es zu Lipidspeicherung in den pseudoxanthomatösen Zellen überall im Körper kommen.
- Übergewicht: Die pathophysiologische Erklärung siehe im entsprechenden Kapitel

41. Wie teilen wir die pigmentspeichernde Krankheiten ein?

- *Speicherung vom exogene Pigment*
 - Staub / Rauch / Kohlestaub – *Anthraxose*
 - Siliciumdioxid – *Silicose*
 - Hautfarbe – *Tätowierung – Henna*
 - Silber (-staub, -salze, kolloidales S. etc) - *Argyrose*
- *Speicherung von endogenen haemoglobin-assoziiertem Pigment*
 - Porphyrin – *Porphyrien*
 - Haemosiderin – *Haemosiderose*
 - Bilirubin – *Bilirubinaemie / Cholestase*
 - Haematoidin
- *Speicherung vom endogenen, nicht haemoglobi-assoziiertem Pigment*
 - Lipofuscin
 - Melanin – pigmentierte Hautläsionen
 - Homogentizinsäure – *Ochronose / Alkaptonurie*

42. Was ist die Definition von Pneumokoniose und welche Formen sind bekannt?

- Als Pneumokoniose werden die Lungenerkrankungen bezeichnet, die durch Staubeinatmung verursacht werden. Partikel, die größer sind als 10 µm werden in der Nase filtriert, Partikel zwischen 3 und 10 µm werden von den mukoziliären Reinigungsmechanismen entfernt, alle Partikel, die kleiner als 3 µm sind gelangen in die Alveolen, werden von den Alveolarmakrophagen phagozytiert und verursachen die Pneumokoniosen..
- Unter den Pneumokoniosen unterscheiden wir die nicht-progressiven und progressiven Pneumokoniosen. Die erstere verursacht keine Destruktion des Lungenparanchyms/Plumonalfibrose oder Verschlechterung der Atemfunktion, während die letzteren zu Lungenfibrose führen, die mit Einschränkung der Atemfunktion einhergeht, welche auch nach der Exposition progredient ist (progressive Fibrose).
- Der Prototyp einer *nicht-progressiven Pneumokoniose* ist das Einatmen von gewöhnlichem Straßenstaub, dem praktisch jeder erwachsene Mensch seit der Geburt ausgesetzt ist und welche wir Anthrakose nennen. Die Alveolarmakrophagen phagozytieren den Staub und wandern dann ins Interstium und von dort in die azinären bzw. subpleuralen Lymphbahnen um danach zu den Hiluslymphknoten zu gelangen. Aufgrund der hohen Anzahl der staubhaltigen Alveolarmakrophagen kommen zu einer Verfärbung der o.g. Strukturen grauschwarze, spinnwebartige Zeichnungen an der Oberfläche der Lungen und auf den Schnittfläche (schwarze Hiluslymphknoten). Bei Rauchern ist dieses Phänomen ausgeprägter (Teerstaub) und es kommt zu konfluierenden schwärzlichen Verfärbung der Lungenoberfläche. Eine seltene aber schwere Komplikation der Anthrakose ist die Erweichungsnekrose der anthrakotischen hilären Lymphknoten (Adenomalacie). In der akuten Phase kann es zum Einbruch in den Ösophagus und/oder in die Trachea kommen mit konsekutiver Ausbildung einer ösophagotrachealen Fistel (Aspirationsgefahr). In der chronischen Phase kann es zur Vernarbung führen mit konsekutiver Entstehung eines Traktionsdivertikels des Ösophagus.
- *Pneumokoniose der Bergbauarbeiter - coal worker pneumoconiosis (CWP)*: obwohl es durch Einatmung von Kohlestaub verursacht wird, erfolgt dies im enormen Ausmaß. Des weiteren gibt es keinen Bergbaustaub, in welchem Siliciumdioxid fehlen würde, was wiederum der Grund ist, dass diese Art der Pneumokoniose den Übergang zu den progressiven Pneumokoniosen darstellt; es kann zu Einschränkung der Atemfunktion und zu Fibrose kommen..
- Der Prototyp einer *progressiven Pneumokoniose* ist die *Silikose*. Die Erkrankung wird durch Siliziumdioxid verursacht, was die häufigste chemische Verbindung der Erdkruste darstellt. Bergbauer in einer Uranmine, Steinmetzen und Steinhauer sind am häufigsten erkrankt, aber die Gefahr der Erkrankung besteht auch bei Töpfern und auch bei Herstellern von Grabsteinen. Siliziumdioxid bildet Kristalle, die kleiner sind als 3 µm. Diese Kristalle sind an für sich nicht toxisch, aber die die

Oberfläche ist elektronegativ. Wahrscheinlich führt diese physikalische Eigenschaft zu einer massiven und chronischen Stimulation der Makrophagen, die zwar die Siliziumdioxidkristalle phagozytieren, aber nicht abbauen können. Es führt zu einer Sekretion von IL-8, was die Granulozyten anlockt (Folge: Bildung von freien Radikalen, Sekretion von lytischen Enzymen, Mikronekrosen, Fibrose). TGF-beta führt zur Proliferation von Fibroblasten und Bildung von Kollagen (weitere Fibrose), IL-1 stimuliert die T-Helferzellen, die wiederum die Makrophagen-Migrations-Inhibition-Faktor (MMIF) bilden, was wiederum die Immigration der Makrophagen verhindert (Circulus vitiosus). Die Aktivierung der T-Helferzellen führt zu einer polyklonalen B-Zell-Stimulation, zu Bildung des Rheumafaktors (RF) und kann zur Entstehung der rheumatoiden Arthritis (RA) führen.

- Die Silikose zeigt sich mikroskopisch als ein stielblattartiges fibrotisches Knötchen (das Zentrum besteht aus azellulären Kollagen, in Randbereichen sieht man eine konzentrische fibroblastäre Proliferation). In der Regel sieht man in dem Areal schwarzes Pigment, was der Anthrakose und nicht dem Siliziumdioxid entspricht. Siliziumdioxid ist farblos, aber polarisationsoptisch **doppelbrechend** (streng genommen ist die Einteilung der Silikose unter den Pigmentspeicherkrankheiten nicht ganz richtig, aber aus didaktischen Gründen begründet). Makroskopisch unterscheiden wir die *milliäre*, *die noduläre und tumoröse* Form der Silikose. Die Silikose führt zu einer progressiven Lungenfibrose und zur restriktiven Lungenerkrankung. Treten eine Silikose und eine rheumatoide Arthritis gemeinsam auf, nennt man das *Caplansyndrom*..

43. Was ist die Argyrose und welche medizinischen Folgen hat die Tätowierung?

- Bei dauerhafter Anwendung von Quecksilber, kolloidalem **Silber** oder goldhaltigen Mitteln (z.B. in der Rheumatologie) kann es zu Speicherung dieser Stoffe in der Haut kommen, was zu einer grau-braunen Hautverfärbung führt. Dies nennt man Argilose.
- Die Tätowierung gehört an für sich in die Hautdekoration und damit in die Kosmetik, aber im Gegensatz zu anderen Hautfärbemitteln (wie z.B. Henna) wird die Farbe bei der Tätowierung in die Haut injiziert. Selbst hoch qualifizierte Farbstoffe können zu Allergien oder zu granulomatösen Entzündungen führen. Es gibt auch Farbstoffe, die Ruß und Schwermetalle beinhalten und aus einigen Farben (wie z.B. Pigment red 9 und 22) können nach Laserentfernung kanzerogene Stoffe entstehen. Darüber hinaus besteht bei jeder Tätowierung ein Infektionsrisiko (z.B. HCV!). Darüber hinaus kann das Erkennen der von pathologischen Veränderungen in den gefärbten Hautarealen erschwert sein.

44. Was sind die Hauptcharakteristika der Porphyrine und welche Formen kennen der Porphyrien?

- Die Porphyrine sind chemische Verbindungen, Tretapyrrole, die im Hämoglobin, Myoglobin und den Zytochromenzymen vorkommen. Sie werden in der Leber und im Knochenmark produziert. In jedem nekrotischen Gewebe gibt es Porphyrin.

Mit UV-Licht beleuchtet bei einer Wellenlänge von 620 bis 630 nm zeigen sie eine rötliche Fluoreszenz. Sie sind Elektronenempfänger, so dass insbesondere UV-Bestrahlung bzw. Sonnenlicht es zur Bildung von freien Radikalen kommt. Als Folge entsteht eine Entzündung (fotodynamische Wirkung, wie z.B. bei der Porphyrie in der Haut (bullöse Dermatitis)). Therapeutisch wird es in der Dermatologie benutzt: PUVA (Porphyringabe + UV-A-Bestrahlung), die bei der Behandlung bestimmte malignen Hauttumoren angewendet wird.

- Der aus Glycin und Succinyl-CoA entstehende delta-Aminolävulinsäure (ALA) kann durch Einwirkung von Dehydratasen, Desaminasen und Decarboxylasen kann Porphobilnorgan, Uroporphyrin, Coproporphyrin und Protoporphyrin-Metaboliten entstehen und durch die Ferrochelatase Häm entstehen.
- Kongenitale Porphyrien: *i.) erythropoetische (erythrohepatische) Porphyrie* (Günther Krankheit): Wird autosomal dominant vererbt, beruht auf einem Ferrochelatase-Defekt, führt zu einer büllose Dermatitis, charakteristisch sind Fluoreszyten, Erythrodontie und rötlich gefärbter Urin. *ii.) Porphyria acuta intermittens*: beruht auf einem Deaminase-Defekt, kann durch Barbiturate, Psychopharmaka (ALA Synthetase-Induktion) getriggert werden. Kann zu Symptomen eines akuten Abdomens führen und verursacht Neuropathien. *iii.) Porphyria cutanea tarda*: beruht auf einem Mangel der Decarboxylase. Charakteristisch ist eine chronische büllose Dermatitis
- Eine erworbene Porphyrie kann durch Alkohol, Östrogene, erhöhten Eisenspiegel, chorhaltige zyklische Kohlenwasserstoffe oder Louis im 3. Stadium hervorgerufen werden. In der Routine kann eine bullöse Dermatitis oder ein durchscheinender rötlicher Urin auf eine Porphyrie hindeuten.

45. Wie wird der Eisentransport und der Eisenhaushalt geregelt, was sind die Charakteristika der pathologischen Eisenablagerung (Hämosiderin) und hiermit verbundene Erkrankungen (Hämosiderosen)?

- Ein erwachsener menschlicher Körper beinhaltet 5 g Eisen. Bei einer allgemeinen Ernährung gelangt etwa 10 µg Eisen am Tage in den Körper, aber lediglich 10 % (1 µg/Tag) wird absorbiert im Duodenum (Mukosablock). Das Eisen, welches durch die Zellen des Duodenums aufgenommen wird (Fe³⁺) bildet intrazellulär mit Apoferritin die physiologische Speicherform des Eisens das Ferritin. Vom Ferritin der Dammzelle wird das Eisen auf das Serum transferiert (Tr) übertragen, wobei ein Transferrin vier Fe²⁺ Moleküle zu den peripheren Zellen trägt. Hier erfolgt eine rezeptorvermittelte (Transferrinrezeptor) Endozytose. Das überschüssige Eisen wird intrazellulär wieder als Ferritin gespeichert. Der *Mukosablock* funktioniert über einen negativen Feedback des HFE-Proteins, welches sich auf der basolateralen Seite der Schleimhautzellen der Duodenalwand befindet und der auf Chromosom 6p21.3 kodiert wird und HLA-A3-Assoziation zeigt. Der Mukosablock beruht auf dem Prinzip wenn die Transferrin-Rezeptoren voll belegt, wird das HFE-Protein aktiviert. Das heißt die Eisenaufnahme hängt von dem Serumeisenspiegel ab. (Tabelle 1.....).

- Als Hämosiderin bezeichnen wir die pathologische Speicherung von Proteineisenkomplexen. Das physiologische Ferritin hat einen mizellären/kristallinen Aufbau in Form eines Oktaeders. Es ist ein 450 kD-Protein, welches etwa 4500 Fe⁺⁺⁺ beinhaltet und es ist eine reversible Form der Eisenspeicherung. Das Hämosiderin beinhaltet zwar auch Eisenionen, aber es zeigt einen komplexen amorphen Aufbau und ist die irreversible Form der Speicherung. Aus Ferritin kann Hämosiderin bei lysosomale Degradation (Nekrose, Entzündung) und massiver Eisenüberladung entstehen. Makro- und mikroskopisch kann man Hämosiderin mit der Berlinerblaufärbung nachweisen (10 %iger HCl führte zur Befreiung der Eisenionen aus dem Komplexen und durch nachfolgende Gabe von gelbem Blutlaugensalz [K₄[Fe(CN)₆] entsteht der Ferri-Ferrocyanit welcher eine blaue Farbe hat.
- Eine pathologische Eisenspeicherung nennen wir Hämosiderose. Es gibt lokale und generalisierte Formen. Der erstere ist immer eine erworbene Erkrankung, das letztere kann erworben, aber auch kongenital sein..
- *Lokale Hämosiderosen* entstehen bei Hautabschürfungen, Weichteiltraumata und in Arealen mit Einblutungen, es kann auch bei chronischen Rechtsherzinsuffizienz und dadurch entstandene Venostase auch im Bereich der unteren Extremitäten bei Ulcus cruris entstehen. In diese Gruppe gehört auch die Induratio brunea pulmonis (chronische gestaute Lunge, bräunliche Verfärbung des Lungenparenchyms), die bei einer chronischen Linksherzinsuffizienz entsteht. Dadurch kommt es zu einer Druckerhöhung in der Vena pulmonalis, was zu kleineren Blutungen in den Kapillaren, Erythrozyten Extravasation, Hämolyse, Phagozytose und schließlich zu hämosiderinspeichernden Makrophagen in den Alveolen, im Interstitium und in den Lymphbahnen führt. Die hämosiderinspeichernden Makrophagen können durch die mukozelluläre Reinigungsmechanismen auch in das Sputum gelangen (so genannte Herzfehlerzellen) (Bild 1.....). Für eine chronische Lungenstauung ist auch noch eine apikobasale und ferri--ferrozentrale Kaliberdiskrepanz sowie die so genannten Kerley-Zeichen (erweiterte Lymphbahnen in den basalen Abschnitten der Unterlappen) charakteristisch. Eine lokale Lungenhämosiderose kann auch beim Goodpasture Syndrom entstehen. Bei Goodpasture-Syndrom werden Autoantikörper gegen das Kollagen IV (α 3-Kette) gebildet, welcher in der Niere zu einer rapidprogressiven Glomerulonephritis (RPGN) und in der Lunge zu einer hypersensitiven Reaktion (HSR) vermittelte Entzündung der antibasalen Membran und eine chronische diffuse Einblutung verursacht. Das Knochenmark zeigt eine spezielle lokale Hämosiderose, die der Sideroblasten deren Blutbildung entspricht (sideroblastäre oder sideroachrestische Anämie), welche im Rahmen eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) entstehen kann. Dabei führt die gestörte Reifung der Erythrozyten (Dyserythropoese) zur Bildung von Erythroblasten, die das Eisen in das Hämoglobin nicht einbauen können, wodurch ein großer Hämosiderinklumpen entsteht auch in den Erythroblasten nachweisbar sind, physiologisch kann dies ebenfalls vorkommen, aber nur bis zu 15 %. Eine

Hämosiderose der großen Gelenke entstehen bei Koagulopathien, wie z.B. Hämophilie A und B.

- *Eine erworbene systemische Hämosiderose* kann bei einer autoimmunen hämolytischen Anämie (AIHA), bei chronischer Hämolyse bei Polytransfusion oder bei Erkrankungen, die mit ineffektiver Erythropoese einhergehen, bei kongenitalen diserythropoetischen Anämie, bei erworbenem myelodysplastischen Syndrom (MDS) entstehen.
- *Die hereditäre Hämosiderose* und nur diese, wird *Hämochromatose* genannt. Dies ist immer ein generalisierter Prozess. 5-10 % der Betroffenen sind heterozygot und die Inzidenz der Homozygotie beträgt 5 pro 1000. Die Geschlechterverteilung in der weißen kaukasischen Population beträgt 6:1 Männer zu Frauen und in dieser Population ist das einer der häufigsten autosomal rezessiver vererbaren Krankheiten. Die Krankheit beruht auf einer Mutation des HFE-Eiweißes (6p21.3-Locus), wobei die häufigste Punktmutation die G845A, was zum C282Y-Aminosäureaustausch führt. Dies führt zu einer Defizienz des Mukosablocks und es kommt zur unkontrollierten Eisenaufnahme. Das überschüssige Eisen, welches durch das Ferritin nicht aufgenommen werden kann, reduziert sich zum bivalenten Fe^{++} was zur Bildung von freien Radikalen führt. Dies führt wiederum zur Schädigung der lysosomalen Membran, Freisetzung von Enzymen und Schädigung der Zellorganellen/Zellen/parenchymatösen Organen, dem Verdau von Ferritin und Bildung von Hämosiderin. Der Eisengehalt steigt jährlich zwischen 0,5 und 1 g und über einem Gehalt von 20 g Eisen (etwa 15 bis 30 Jahre später) entstehen klinische Symptome: bronzefarbene Haut, Schädigung des Pankreas, Malabsorption, Diabetes mellitus ("Bronze Diabetes") restriktive Kaliummyopathie, Endokrinopathie (Nebenniere, Hypophyse), Atherosklerosen, Leberzirrhose. Die Prognose ist schlecht bis fatal.

46. Welche Ursachen und Formen der Bilirubinspeicherung sind bekannt und was sind die Charakteristika der Cholestase?

- Physiologisch stammen 80- 85 % des Bilirubins aus veralteten Erythrozyten, 5-10 % aus dem Abbau des Enzyms Zytocrom und etwa 10 % sind Nebenprodukte der Hämoglobinsynthese. Das entstehende nicht-konjugierte Bilirubin ist hydrophob und kann nur durch Bindung an das Albumin in den Kreislauf gelangen (2 Bilirubin/Albumin), welches sich in den Glomeruli nicht filtrierte. Normwerte: 0-17 μ M/l (Gesamtbilirubin), 0 bis 7 μ M/l konjugiertes Bilirubin). Eine Erhöhung des Serumspiegels des Bilirubins nennt Bilirubinämie und sie verursacht die Gelbsucht (Ikterus). Der Ikterus ist am frühestens an den Skleren erkennbar und entsteht bei Spiegeln von 30-35 μ M/l Bilirubin. Eine Bilirubinurie entsteht, wenn eine der fünf Hauptschritte des Bilirubinmetabolismus überlastet oder beschädigt sind.
- 1. vermehrte Bildung: hämolytische Anämie, Transfusionsunverträglichkeit, *Rh-Inkompatibilität (fetale Erythroblastose, Hydrops fetus universalis)*, großflächige Einblutung in die Weichteile (transienter Ikterus z.B. als Folge eines großen Hämatoms), physiologischer Ikterus des Neugeborenen (bei Neugeborenen mit

Atemschwierigkeiten kann sie gefährlich werden, weil die Hypoxie zu einer Dissoziation der Bilirubin-Albumin-Bindung führt. Das Bilirubin kann die unterentwickelte Blut-Hirn-Schranke passieren und es kann zu einem fatalen Kernikterus kommen).

- 2. Verminderte Aufnahme in der Leber z.B. wegen Sepsis, wegen Hunger oder als Folge von autosomal dominanten Erkrankungen. Das letztere basiert auf der Tatsache, dass die Leberzellen das Albumin aus dem Blut durch *Bilirubin/Ligandin-Bindung* aufnehmen und transportieren. Die Erbkrankheit, die dieses System betrifft nennt nicht *Morbus Gilbert* (bei mäßiger Überbelastung entsteht ein schwacher Ikterus).
- 3. Verminderte Konjugation: Durch das *Uridin-Diphosphat-Glucuronosyl-Transferase* (UDPGT) stellt sicher, dass aus ein Bilirubin und zwei Glukoronsäuren (85 % Bi-Diglucuronat, 15 % Bi-Monoglucuronat) wird hydrophil gemacht. Diese Konjugation kann bei diffusen Lebererkrankungen (Hepatitis, Zirrhose) auftreten, des weiteren tritt der Übergangweise bei unterentwickelten Frühgeborenen auf und kann auch bei ferroditierenden Erkrankungen auftreten. Das letzterwähnte ist das *Crigler-Najjar-Syndrom*, dessen rezessive Form eine fatale Erkrankung und die dominante Form eine leichte Erkrankung ist.
- 4. Verminderte Sekretion: Das konjugierte Bilirubin wird durch einen aktiven Transport aus den Hepatozyten in die Gallekanälchen transportiert. Die hereditäre Erkrankung dieses Systems nennt man *Dubin-Johnson-Syndrom* (+SOD-Defizienz; schwarze Leber, *sekundäre biliäre Zirrhose*) oder auch das *Rotor-Syndrom* (ohne SOD-Insuffizienz).
- 5. Störung der Galleabflusswege-*Cholestase*:
 - a) *Intrahepatische Cholestase*. Die negativ geladenen Gallensäuren werden in die Kanalikuli sezerniert. Der entstandene ionische und osmotische Gradient führt zu einem Einstrom von Natrium und Wasser, wodurch wiederum der *intrakanalikuläre Druck* (30 mmHg) den sinusoidalen Perfusionsdruck (5 bis 10 mmHg) deutlich übersteigt. Hierdurch und durch die rhythmische Kontraktion des kontraktiven Zytoskeletons um die Kanalikuli wird der kanalikuläre Abfluss gesichert. Eine Störung dieses feinen Mechanismus oder eine Kompression der Kanalikuli bzw. der Gallengänge führt zu einer intrahepatischen Cholestase. Beispiele: virale Hepatitis, Steatosis-Hepatitis, drogeninduzierte Hepatopathie, primäre biliäre Zirrhose (frühe Phase), Atresie der intrahepatischen Gallengänge, Caroli-Syndrom, Geschlechtshormone/Kontrazeptiva/Anabolika, rezidivierender benigner familiärer Ikterus.
 - b) *Extrahepatische Cholestase*: kann durch Choledocholithiasis, durch Pankreaskopfkarzinom, durch eine akute oder chronische Pankreatitis, durch ein Papillenadenom/-karzinom, durch eine Strangulation des Ligamentum hepatoduodenale, durch eine Kompression des Ductus choledochus oder einer Atresie der extrahepatischen Gallenwege entstehen.
- *Mikroskopische Zeichen der Choletase*: in den Hepatozyten sieht man eine staubartige gelblich-braune Pigmentierung, ektatische Kanalikuli, die Ruptur

dieser führt zu kleinen Gallenseen sowie konsekutiv zu einer interlobulären und portalen Proliferation der Gallengänge. Klinische Symptome: Pruritus, Hyperlipidämie, erhöhte alkalische Phosphatase, höhere Spiegel des unkonjugierten Bilirubins im Urin, D-E-K-A-Vitaminmangel, *Steatorrhoe*, *hämorrhagische Diathese*.

47. Was ist Hämatoidin und was sind die Charakteristika?

Das Hämatoidin ist ein endogenes Hämoglobinpigment, welches in Bereichen von Einblutungen und Nekrosen entsteht. Es entsteht extrazellulär, es ist gelblich-bräunlich und von kristalliner Struktur etwa 5-20 µm groß. Es ist anisotrop, im Polarisationslicht ist er doppelbrechend. Man kann es versilbern und ist mit der Berliner-Blau-Reaktion negativ (ohne Eisen) und es hat die chemische Struktur des Bilirubins. Es ist nicht toxisch, er versucht keine Erkrankungen. Eine generalisierte Speicherung ist nicht bekannt.

48. Was nennen wir Alterspigment und welche pathologischen Speicherungsformen sind bekannt?

Als Alterspigment nennt sich Liposfuszin und man findet es in der Regel in atrophischen Organen als gelblich-bräunlichen feingranulierten intrazellulären Pigmenten (Lipos/griechisch: Fett, Fuscus/lateinisch: schwarz, dunkel; es darf nicht mit dem braunen Fettgewebe verwechselt werden. Liposfuszin entsteht als nicht weiterverwertbares und abbaubares Abfallprodukt durch oxidativen Stress an Proteinen und an Lipiden. Es findet sich primär in den Telolysosomen (residual bodies), Vakuolen aus der Fusion von Lysosomen mit Organellen oder Fagosomen. Physiologisch kommt das Liposfuszin in den Neuronen, Ganglienzellen sowie in den Epithelzellen der Samenblase vor.

Eine pathologische Akkumulation können wir in jedem atrophischem Organ erkennen. Als Paradebeispiel gilt die braune Herzathrophie (Athrophie brune cordis), welche bei Hunger, konsumierenden Krankheiten, Tumorpacienten im Endstadium und einer generalisierten Krachexie erkennbar ist. Das Herz in dem Fall wiegt 220-250 g, ist tropfenförmig mit spitzer Apex cordis, die epikardialen Äste der Koronarien verlaufen geschlängelt und das Herzparenchym ist bräunlich verfärbt. Kann auch bei einer Myokardfibrose auftreten.

49. Was sind die Charakteristika des Melaninpigments und welche krankhafte Pigmentation ist bekannt?

Das *Melanin* ist ein endogenes nicht-hämoglobinogenes Pigment, welches von den Melanozyten und den dritischen Zellen in der Haut, welche vom Neuralrohr abstammen, gebildet wird. Das Melanin wird in Melanosomen gespeichert, welche modifizierte Lysosome darstellen und etwa 10 nm groß mit lamellärem Aufbau. Melanozyten können noch in der

Leptomeninges, in der Uvea (Corpus ciliare), im Plexus choroidium, im Innenohr und in den Haarwurzeln vorkommen. Die Langerhanszellen, die Merkelzellen und die epidermalen Zellen bilden zwar kein Melamin, aber sie können Melanin speichern

(Aufnahme durch *Zytokrinie*). Das Melanin ist ein Homopolymer, besteht aus Indolmelanogen, die aus Phenylalanin, Thyrosin und DOPA gebildet wird. Das *Eumelanin* ist braun, das *Pheomelanin*, welches auch Zystein enthält, hat eine rötliche Farbe.

Die pathologische Pigmentation hat zwei große Gruppen: 1. Veränderungen, die mit einem veränderten Melaningehalt verbunden sind: *Ephelis* (Sommersprossen). Sie entstehen durch vermehrte Melaninaufnahme der basalen Plattenepithelien, die die Melanozyten umgeben, sie liegt im Hautniveau und ist 1 bis 3 mm groß. *Melasma*: nicht erhabener etwa handtellergrößer milchkaffee-farbener Fleck, es entsteht durch Progesteronwirkung (z.B. Schwangerschaftsleberfleck). *Vitiligo*: entsteht durch einen umschriebenen Mangel an Melanozyten, was den weißen/hellen Fleck der behaarten Haut verursacht. *Albinismus*: wird durch einen Mangel/Defekt des kupferhaltigen Thyrosinase verursacht. Neben eines okulokutanen Albinismus (OCA, autosomal rezessiv) kann auch ein isolierter okulärer Albinismus (x-Chromosom-gebunden rezessiv) vorkommen. Im Falle eines OCA ist sowohl die Pupille als auch die Iris rot, die Haut ist sehr blass und knochenweiß und extrem UV-sensitiv. Die Haare gelb, rot, platinblond, braun oder auch schwarz sein, abhängig von der Mutation der Thyrosinase. Kann auch mit anderen Krankheiten wie z.B. Thrombozytendysfunktion, *Chediak-Higashi-Syndrom*, mit immunologischen Defiziten und Taubheit verbunden sein. 2. Vermehrung der Anzahl der Melanozyten. Da diese Veränderungen häufig seit der Geburt vorhanden sein können (Muttermal) und eine gewisse Entwicklung zeigen, nennen wir sie *Naevi* und die zugehörigen Zellen statt Melanozyten, Naevozyten. *Lentigo*: In der basalen Schicht der Epidermis kommt zu einer geordneten Erhöhung der Melanozytenzahl. *Naevus junctionalis*: Erhöhung der Anzahl der Naevozyten in den epidermalen Papillen in der Junctionszone. *Gemischer Nävus (Compound Naevus)*: eine Naevozyten-Population sowohl in den epidermalen Papillen (junktionale Komponente) als auch in der Dermis. *Naevus (intra) dermalis (dermaler Naevus)*: Eine Proliferation der Naevozyten in der Dermis (Bild 1.....). Die Naevozyten zeigen pränatal eine Migration vom Neuralrohr in die Epidermis und postnatal über die oben genannten Formen einer Epidermis-Dermis gerichtete Wanderung. Diese Wanderung sollte bis zum Ende der Pubertät abgeschlossen sein und postpubertäre junktionale (compound) Naevi gelten als präkanzerös. Die malignen Tumoren der Melanozyten nennt *Melanoma malignum*, wobei auch ein amelanotisches Melanom bekannt ist. Das Melaninpigment wird nach Zugabe von H₂O₂ (Wasserstoffperoxid) farblos. Die imm histochemischen Marker der Melanozyten und deren Tumoren sind S100, HNB45 und Melan-A.

50. Was ist die Ochronose??

Die Ochronose, welche auch Alkaptonurie genannt wird, ist eine seltene, meist eine autosomal rezessiv vererbte krankhafte Veränderung des Thyrosinstoffwechsels durch Defekt oder Mangel des Enzyms Homogenisatdioxygenase. Dies führt zu einem vermehrten Anfall des Abbauproduktes Homogenisat (Dioxy-phenol-Essigsäure). Alkapton bezeichnet die oxidierte, schwarz-braune Form des Homogenisats, u.a. im Urin, daher Alkaptonurie. Durch Aufstauen von Abbauprodukten des Thyrosinstoffwechsels kommt es zu Kristallablagerungen in den Gelenken mit Gicht ähnlichen

Gelenkentzündungen und Schwarzfärbung des Knorpels (Ochronose). Das kann auch einer diffusen Verfärbung des Ohrenknorpels kommen, Nierensteine oder eine Verkalkung der Aortenklappe kann ebenfalls entstehen. Das Pigment ist nicht toxisch, kann zu einer frühen Arthropathie führen, aber die Lebenserwartung wird nicht signifikant geändert.

51. Mit welchen histochemischen Methoden kann man die braun-schwarzen Pigmente voneinander unterscheiden?

	PAS	BerlinerBlau	H₂O₂	Doppelbrechung
Haemosiderin	+	+	-	-
Bilirubin	+	-	-	-
Haematoidin	-	-	-	+
Lipofuscin	+	-	-	-
Melanin	+	-	+	-
Homogentizinsäure	-	-	+	-

52. Welche Formen der Verkalkung kennen wir, was sind die Pathomechanismen und auf welche Art und Weise können wir Kalkablagerungen mikroskopisch nachweisen?

- Die Verkalkung (Kalzifizierung oder auch Petrifikation) entsteht durch Niederschlag und Deposition von unterschiedlichen Verbindungen des Kalzium und der Phosphationen (Kalziumphosphat, Hydroxyapatid). Es gibt zwei Formen:
 - i. Dystrophische Verkalkung*, welche neben einer Normokalzämie überwiegend bei Nekrosen in Geweben mit schlechter Durchblutung bei lokal erhöhten pH-Werten zustande kommt. Auf subzellulärer Ebene entsteht bei der Mitochondrienschwellung in den inneren Kompartimenten Kalziumphosphat-Präzipitation. Darauf folgend kommt es zu Deposition von sauren kalziumbindenden Lipoiden und zur Bildung der etwa 200 µ großen Matrix vesiculae. Ein weiteres Wachstum erfolgt durch Bindung von Hydroxiapatid.
 - ii. Metastatische Verkalkung*, welche bei einer Hyperkalziämie entsteht und überall, häufige in der Magenwand, in der Lunge, in den Tubulusepithelien der Niere oder im Intestitium (Nephrokalzinose) entsteht. Es kommt zur Bildung von Kalziumphosphationenreihen bei lokal erhöhten pH-Werten. In der HE-Färbung sind die Kalkablagerungen basophil am entkalkten Material eosinophil. Zum Nachweis von Kalk nutzen wir die Kossa-Färbung. Silbernitrat plus Licht plus UV-Beleuchtung führte zur Entstehung des schwarzen unlöslichen Silberphosphats.
- Beispiele für eine dystrophische Verkalkung:
 - *Stenosis nodularis pietrificata aortae*: Es ist eine anatomische Malformation der Aortenklappe. Die Klappen zeigen auf beiden Seiten Kalkknötchen, warum es auch neben einer Aortenstenose auch eine Aorteninsuffizienz entstehen kann. Am häufigsten im 4. und 5. Lebensjahrzehnt und kann zu einer plötzlichen

Linkskammerinsuffizienz führen. Bei alten Menschen kann es auch zu einer Aortenklappenverkalkung bei normaler Anatomie kommen.

- *Verkalktes Uterusmyom (Myoma pietrificatum uteri)* in den Leiomyomen, den gutartigen Tumoren ausgehend von der glatten Muskulatur des Uterus können in den Gebieten mit schlechter Blutversorgung zum Teil ausgedehnte Verkalkungen entstehen.

- *Lymphknotenverkalkung (Calcificatio glandulae lymphatic)* entsteht im Rahmen einer subklinischen Tuberkulose im Rahmen der verkäsigen Nekrose subpleural und in den regionalen hilären Lymphknoten. War häufig in der Ära bevor die BCG-Impfung eingeführt wurde bzw. bis heute noch in Ländern, die eine BCG-Impfung nicht haben. Die Verkalkung entsteht im primären Komplex (Complex primarius) und kann noch jahrzehntelang radiologisch nachgewiesen werden.

- *Myositis ossificans*: Entsteht in Folge von ausgedehnten Traumata der Weichteile als Folge der Nekrose. Wird häufig von Metaplasie begleitet: Aus dem pluripotenten mesenchymalen Zellen entstehen knorpelbildende Chondroplasten, wonach im Bereich des neu entstandenen Knorpels eine reguläre enchondrale Knochenbildung erfolgt, die durch den charakteristischen zonalen Aufbau sowohl makroskopisch als auch radiologisch gekennzeichnet ist. Es stellt ein erhebliches Problem dar in der Differentialdiagnose zu einem Osteogen-Sarkom.

- *Mikrokalkbildung in der Mamma (Microcalcificatio mammae)*: Es ist die dystrophische Verkalkung mit größter klinischer Relevanz. Bei dem intraduktalen Carcinom in situ (DCIS) kommt es intraduktal zu einer erhöhten Proliferation der Ductusepithelien, die den Ductuslumen zunächst ausdehnen und ausfüllen wiederum zu schlechter Blutversorgung führt. Im Zentrum entstehen Nekrosen, die verkalken können. Der Mikrokalk ist in der Mammographie nachweisbar. In der Regel werden positive Mammographiebefunde durch Vakuumsaugbiopsien oder durch Ultraschall gesteuerte Stanzbiopsien diagnostisch abgeklärt.

- *Michaelis-Gutmann-Körperchen*: Entsteht bei der Malocoplakui, in den Nieren, Harnleitern oder in der Harnblase. Das histologische Korrelat sind große polygonal geformte Makrophagen mit schaumigem eosinophilem Plasma. Pathonomisch sind passpositive körnchenförmige Granula, die als Michaelis-Gutmann-Körperchen bezeichnet werden. Diese sind Reste von Phagosomen, die unvollständig verdaute Bakterien sowie Ablagerungen von Kalzium und Eisen enthalten.

- Eine metastatische Verkalkung kann bei folgenden Erkrankungen entstehen:
 - *Primärer Hyperparathyreoidismus*. Die Ursache ist ein gutartiger Tumor der Nebenschilddrüse, die eine Hyperfunktion und damit eine Überproduktion vom Parathormon verursacht (Adenoma glandulae paratiroidae). Als Folge entsteht ein vermehrter Knochenabbau, multifokale zystische Skelettveränderungen (Ostitis fibrosa cystica generalisata von-Recklinghausen). Die Differentialdiagnose besteht hier zu multiplen osteolitischen Knochenmetastasen zum multiplen Myelom.
 - *Sekundärer Hyperparathyreoidismus*. Entsteht häufig im Endstadium einer bilateralen Niereninsuffizienz (typisch bei chronischer Glomerulonephriti). Die Niereninsuffizienz führt zu verminderter Vitamin-D-Bildung, was zu vermindert Kalziumabsorption und niedrigen Serumkalziumwerten führt. Als Folge entsteht

eine Hyperplasie der Nebenschilddrüsen sowie eine erhöhte Parathormon (PTH)-Produktion und -Sekretion verursacht. Dies führt wiederum zum erhöhten Knochenabbau (Osteodystrophie) sowie als Überkompensation zu erhöhten Serumkalziumwerten. Es führt zu Osteoporose, die neben einer terminalen Niereninsuffizienz auch durch eine metabolische Azidose begünstigt wird. Darüber hinaus entsteht bei der terminalen Niereninsuffizienz auch eine Phosphatretenion, was bei oben genannten erhöhten Serumkalziumspiegel zu einer Präzipitation von Kalziumphosphat und zur Verkalkung führt. Wegen diesen komplexen Zusammenhängen wird es auch als renale Osteodystrophie genannt.

- *Ektopie PTH-Produktion* (z.B. bei den Tumoren der APUD-Zellen)

- Eine metastatische Verkalkung kann auch wegen einer Hyperkalzämie bei systemischer Sarkosidose, D-Vitamin-Intoxikation und Milch-Alkali-Syndrom (Burnett-Syndrom) sowie bei multiplen osteolytischen Knochenläsionen (multiples Myelom oder Metastasen) entstehen.

53. Welche sind die allgemeinen Mechanismen der Steinbildung, welche anatomische Lokalisation und welche Steintypen sind bekannt?

- Steinleiden (*Lithiasis*) bedeutet Steinbildung in Hohlorganen durch Ausfällung zuvor in Körperflüssigkeiten gelöster Stoffe. Das erfolgt in drei Schritten:
 - Übersättigung (Saturation)
 - Initialisation (Nukleation): die ausgefällten Stoffe haften an festen Partikeln (z.B. abgelöste Epitelzellen, bakterielle Konglomerate, eingedickte Speicheltropfen, etc.). Hierdurch wird der Kern des Steines gebildet.
 - Anhaftung (Accretion): bedeutet das Wachstum des Steines von der mikroskopischen bis zur makroskopischen Größe
- Entsprechend der anatomischen Lokalisation sind folgende Formen der Lithiasis bekannt:
 - Gallenblasensteine (*Cholelithiasis*). Ist eine der häufigsten Formen. Entsteht häufiger bei jungen leicht übergewichtigen erwachsenen Frauen (Vollteil, Fetti, Forti, Female: 4F). Entstehen Cholesterinsteine beruht es auf einer Übersättigung durch Nahrungszufuhr. In der Gallenflüssigkeit wird die Lösbarkeit des Cholesterins neben der eigenen Konzentration auch durch die Konzentration der Phospholipiden und der Gallensäuren bestimmt. Bei einem Spiegel über 15 % kann Cholesterin nicht in gelöster Form gehalten werden. Cholesterinsteine sind meistens solitär, 1 bis 3 cm groß, weißlich, auf der Schnittfläche kristallin mit radiärer Anordnung. Bilirubinsteine entstehen bei erhöhter Produktion vom konjugierten Bilirubin (z.B. *autoimmune hämolytische Anämie, kongenitale diserythroetische Anämie*). Wegen Übersättigung oder wegen Unlösbarkeit aufgrund der Bilirubine Deglucuronidierung (z.B. bei einer Cholestyztis, die durch Bakterien verursacht wird, die einer β -Glukoronidase-Aktivität aufweisen). Bilirubinsteine entstehen multiple, haben eine tiefgrüne bis schwarze Farbe und eine facettenartige Oberfläche. Die **gemischten Gallensteine** haben in der

Regel einen Cholesterinkern und eine Schale aus Bilirubin und entstehen durch Entzündungen. Komplikationen der Cholelithiasis: *chronische Cholezytitis, Gallenblasenkarzinom, Choledocholithiasis, ascendierende Cholangitis, cholangiogener Leberabszess, chronische und akute Pankreatitis.*

- Nierensteine/Steine der ableitenden Nierenwege (*Urolithiasis*). Eine Urolithiasis tritt bei 5 bis 10 % der jungen Männer, die übergewichtig sind auf. Die Inzidenz steigt mit steigendem Alter. Typen: *Kalziumoxalatstein (70 %)*; Magnesiumammoniumphosphatsteine (*Struvit-Steine*) (15 bis 20 %) können bei alkalischem Urin entstehen und zum Teil das gesamte Hyalon gussartig ausfüllen; Uratsteine (5 bis 10 %), Zysteinesteine (2 %). Die prädisponierenden kongenitalen Faktoren: Gicht (**HGPRT-Defizienz**), Hyerzystenoid, Hyperoxalurie; erworbene Faktoren: Hyperkalziämie/Kalziurie, Hyperurikämie/Urikosurie (häufig in der Induktionsphase der zytostatischen Behandlung von malignen Tumoren), eine Hemmung der Xanthinoxidase ist nötig (*Allopurinol/Milurit*). Komplikationen der Urolithiasis: *akute und chronische Pyelonephritis, Pyonephrose, Hydrourether, akute Zystitis*
- Steine können auch in den Ausführungsgängen der großen Speicheldrüsen, insbesondere der Glandula submandibularis (Wharton Stenson) entstehen (*Sialolythiasis*). Als Folge entstehen eine chronische Sialoandentitis, eine Xerostomie. Bei einer chronischen Obstipation und zuvor von nicht verdaulichen Stoffen (Haare bei psychiatrischen Patienten) können auch im Darmlumen Steine entstehen (*Fäkolithiasis*). Darüber hinaus auch bei einer Prostatahyperplasie können auch mikroskopisch kleine Steine entstehen (**Corpora amylacea**).

54. Was ist Amyloid und was sind die physikochemischen bzw. histochemischen Charakteristika?

- Das Amyloid besteht aus physiologischen Eiweißen bzw. deren Fragmenten, aber der Aufbau und daraus folgenden physiochemischen und histochemischen Charakteristika gehört es zu den Stoffen, die ausschließlich unter pathologischen Umständen entstehen. Es ist wachsartig, bernsteinartig und opak sprich ähnlich wie Stärke und es gibt auch die histochemische Reaktion der Stärke (Lugolsche Reaktion: in der gesättigten Kaliumjodidlösung bei der Anwesenheit von Schwefelsäure zeigt sich eine mahagoni-braune Verfärbung). Deswegen nennt man diesen Stoff Amyloid (amylon/griech. und amyllum/lat.: Stärke). Das Amyloid lagert sich im extrazellulären Raum, in der HE-Färbung lichtmikroskopisch erscheint das Amyloid als eine homogene strukturlose eosinophile Masse, die an und für nicht toxisch ist, aber weder in Wasser noch in organischen Lösungsmitteln nicht lösbar ist. Dies führt in dem betroffenen Gewebe zu Druckatrophie und zu Insuffizienz des betreffenden Organs. Die generalisierte Form ist fatal. Die unterschiedlichen Formen des Amyloids sind physikalisch zwar einheitlich, aber die chemische Zusammensetzung ist heterogen:
- Ultrastrukturell bestehen alle Arten des Amyloids aus einem lockeren Maschenwerk etwa 7,5 bis 10 nm dünnen und bis zu 1000 nm langen Fibrillen.

Die Amyloid-Fibrillen sind aus helikal umeinander gebundenen Doppelfilamenten mit tubulärem Proteinkern aufgebaut, wobei die Polypeptikketten quer zur Filamentlängsachse und mit einer Periodizität von 0,475 nm gefaltet angeordnet sind (antiparallele, gestreckte Betafaltblattstruktur). Die Amyloidfibrillen werden deshalb auch als Betafibrillen bezeichnet und finden sich in der Natur nur in den wirbellosen Tieren, nie in Menschen/Säugetieren. (Bild 1.....). Die Fibrillen sind anisotrop, sprich doppelbrechend. Diese Doppelbrechung kann polarisationsoptisch lediglich in der Kongorotfärbung nachgewiesen werden. Das Amyloid leuchtet in dieser Färbung gelb-grünlich.

- Für jede Peptidkette des Amyloids ist charakteristisch das Fehlen von Hydroxidprolin, Hydroxylisin und Desmosin sowie der polianionischen Dekarbonsäuren (Asparaginsäure und Lutaminsäure), was zu einer erhöhten negativen Ladung führt. Aus diesem Grund weist jedes Amyloid auch eine so genannte P-Komponente auf. Sie entsteht aus einer physiologischerweise im Blut zirkulierenden Serumprotein (Alphaeinzelglykoprotein) mit positiver Ladung. Die P-Komponente ist zwar eine nicht-spezifische Komponente des Amyloids, bietet aber eine hervorragende klinische-diagnostische Möglichkeit für die Beurteilung der Ausdehnung mittels radiopharmakologische Bestimmung.

55. Was sind die Pathomechanismen der Amyloidentstehung?

Die allgemeine Amyloidgenese basiert auf einer fehlerhaften Synthese von Vorstufen des fibrillieren Proteins und/oder auf dem unzulänglichen Abbau dessen. Für alle Amyloidtypen ist die Fibrillierer, eigene dreidimensionelle Tertiärstruktur die meriduale beta Helix charakteristisch. Die Tertiärstruktur wird durch die sekundäre, die wiederum durch die Primärstruktur, sprich durch die Aminosäuresequenz bestimmt. Entstehen im Rahmen des Proteinabbaus von den Normalen abweichende Fragmente z.B. bei der massiven Überproduktion von Proteinen (z.B. IG-Leichtketten, Kalzitinin, SAA, beta2 Mikroglobuli) führte zu einer Übersättigung des Abbaumechnismus. Des weiteren können auch wegen Diffizenzen der lysosomalen Enzyme oder wegen katabolischen Error wegen eine Proteinproliformismus (z.B. IG-Leichtketten, APP, Transtyretin), dann per Zufall Amyloidfragmente entstehen bzw. wegen der Primärsequenz können die Peptidketten deterministisch nur solche Tertiärstrukturen hervorbringen, welche der medidonalen Betahelix bzw. dem Amyloid entsprechen. Deswegen kann im Hintergrund eine Amyloidose ein breites Spektrum von kliniko-pathologischen prädisponierenden Zuständen sein.

56. Basierend auf den Charakteristika des Amyloidpolypeptids sind welche Amyloidketten bekannt?

- AL-Amyloid (Immunamyloid): es leitet sich hauptsächlich von variablen Teil der Leichtketten der Immoglobuline her (Lambdaketten häufiger als Kappaketten). In der Regel ist es eine 5 bis 23 kD große Proteinkette. Eine generalisierte Überproduktion entsteht bei B-zelligen malignen Lymphomen. eine lokale Überproduktion kann bei plasmazellulären Tumoren (Plasmazytom) entstehen.

- AA-Amyloid (klassisches Amyloid): 8,5 kD groß. Es leitet sich von einem Serumvorläufermolekül her (SAA), welcher 160 bis 200 kD schwer ist. SAA zählt zu den akute-Phase-Proteinen, wird in der Leber synthetisiert und zirkuliert in Assoziation mit der HDL-3 Subklasse der Lipoproteine. Durch Vermittlung des Zytokins Interleukin 1 wird es vor allen im Rahmen einer Entzündung vermehrt gebildet. Die Zellen des Makrophagensystems nehmen es auf und spalten vom ihm den C-terminalen Peptidteil ab. Danach setzen sie diese myoelogene Fragmente frei, die zusammen mit der Amyloid B-Komponente und Heparansulfat-Proteoglykanen zu Betafibrillen aggregieren.
- ATTR-Amyloid: 14 kD groß, der Vorläufer ist das Transthyretin (mit anderem Namen Präalbumin), welche das Transportprotein Phytyroxin und Retinol im Serum darstellt. Das Transthyretin wird durch eine punktmutationsbedingten Austausch einer einzelnen Aminosäure amyloidogen. Es ist typisch für die familiäre amyloide Polyneuropathie. Die Mutantenformen zeigen eine geographische Häufung, so sind z.B. eine portugiesische, schwedische, japanische, polnische und auch ungarische Variante bekannt.
- $A\beta_2M$ -Amyloid: in diesem Fall besteht das Amyloidprotein aus beta2-mikroglobulin, eine Komponente der MHC-Klasse I-Moleküle. Diese Amyloidoseform kann bei Patienten auftreten, die sich eine lange Zeit einer Hämodialyse unterziehen müssen.
- $A\beta_4$ -Amyloid: es leitet sich von einem größeren transmembranösen Glykoprotein her, das Amyloidvorläuferprotein genannt wird. Diese Amyloid ist für die Hirnveränderung bei Morbus Alzheimer typisch, wird aber auch in den senilen Plaques der Cortex nachgewiesen.
- AE-Amyloid (endokrine Amyloidose): entsteht durch Überproduktion von Peptiden bei multiplen endokrinen/neoendokrinen/APUD-Zelltumoren. Das charakteristische Beispiel ist das meduläre Schilddrüsenkarzinom ausgehend von den C-Zellen, bei dem eine lokale Amyloiddeposition entsteht, die aus Kalzitonin besteht (ACal).

57. Wie ist die klinische Einteilung der Amyloidose?

- Die Ablagerung von Amyloid nennen wir Amyloidose. Es gibt systemische und lokalisierte Amyloidosen
- Die systemischen Amyloidosen können bei folgenden Erkrankungen entstehen:
 - monoklonale Immunozytenproliferation mit Amyloidose (B-Zell-Dyscrasien). *Generalisierte (primäre) AL-Amyloidose*, welche in erster Linie bei B-zelligen malignen Lymphomen (am häufigsten bei multiplen Myelom bzw. Marginalzellenlymphom entsteht. Es ist häufig im Serum als *M-Komponente* und auch im Urin als *Bence-Jones-Protein* nachweisbar ist Folge einer Ig-Überproduktion. Wenn man nur die monokonale Ig-Komponente (M-Komponente) ohne den Nachweis eines Primärtumors nachweisen kann, heißt es eine *monoklonale Gammopathie von unbekannter Signifikanz* (MGUS). Bei diesen Erkrankungen wird eine Assoziation mit einer latenten HHV-8-Infektion diskutiert, da das humane Interleukin 6 analog zu den viralen Interleukin 6 ist

und welche zu einer plasmazellulären Differenzierung der B-Zellen führt. Eine kardio vaskuläre Prädilektion ist charakteristisch mit restriktiver Kardiomyopathie und Makroglossie. Häufig sind die Glattmuskeln des Gastrointestinaltrakts, die Haut sowie die peripheren Nerven betroffen. In den übrigen parenchymatösen Organen (Niere, Leber, Milz) sehen wir in den Wänden der Arteriolen Amyloidablagerungen..

- *Sekundäre/reaktive AA-Amyloidose* ist häufig mit chronischen Entzündungen (*rheumatoide Arthritis, Morbus Bechterew, Psoriasis, Sklerodermie, Dermatomyositis, Tuberkulose, Bronchiectasie, Osteomyelitis, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Malaria*) sowie mit einzelnen Tumoren (*Hodgkin-Lymphom, Hypernephrom*) vergesellschaftet. Charakteristisch sind die Betroffenheit mehrerer Organe. Die Milz ist häufig betroffen mit einer nodulären Ablagerung in der roten Pulpa (*Sago-Milz*) oder in der diffusen Form (*Schinken-Milz*) Des weiteren sind die Nierenglomeroli (Mesangium, subendothelialer Raum: nephrotisches Syndrom) massig betroffen.
- *Hämodialyse-assoziiertes β_2 M-Amyloidose*: 60 bis 80 % der Langzeithämodialyse-Patienten entwickeln eine solche Amyloidose. In erster Linie sind die Gelenke, die Synovia und die Venenscheiden betroffen. Durch die Dialysemembran wird das β_2 -Mikroglobulin nicht filtriert und im Körper angehäuft.
- *Familiäre systemische Amyloidose*: In diese Gruppe gehört die unter den Juden, Armeniern und der Arabern verbreitete mit *Polyserositis* einhergehende familiäre nephropathische Nephroamyloidose (*mediteranes Fieber*), die mit AA-Amyloidose assoziiert ist. Darüber hinaus die *Polyneuropathische Amyloidose (ATTR-Amyloidose)* sowie die *senile ATTR-Amyloidose*.
- Zu den *lokalisierten Amyloidosen* gehören die senile Amyloidosen, zerebrale Amyloidosen, endokrine Amyloidosen (meduläres Schilddrüsenkarzinom: Acal, Typ2-Diabetes (Pankreasinseln: *Insulinom*), Hypophysenvorderlappen-Adenom, Nebenschilddrüsenadenom), Hämodialyse Amyloidose, respiratorisches Amyloidose, urogenitale Amyloidose, okkuläre Amyloidose etc (s.. ... táblázat)
- Die Diagnostik einer systemischen Amyloidose erfolgt in erster Linie an einer Fettgewebsbiopsie der Bauchwand, des Gastrointestinalums/Rektums, der Haut, des Nerven, der Niere oder Leber.

58. Was nennen wir Russel- oder Dutcher-Körperchen?

Sie entstehen bei der Einlagerung von atypischem Immunglobulin in funktionell beanspruchten (wie bei einer chronischen Entzündung) oder in neoplastisch veränderten Plasmazellen (z.B. Plasmozytom) als Ausdruck einer gesteigerten Sekretionsleistung. Beim *Russel-Körperchen* erfolgt die Anhäufung intrazytoplasmatisch. Beim *Dutcher-Körperchen* vermeintlich intranukleär. In der Wahrheit lagern sich die Immunglobuline an die Oberflächen des rauen endoplasmatischen Retikulums, die sich durch die Kernporen einstülpen.