

Chronische Entzündung - Inflammatio chronica

87. Wie wird die chronische Entzündung definiert?

- Die chronische Entzündung ist charakterisiert durch das gleichzeitige Auftreten folgender Komponenten:
 - langanhaltend (Monate)
 - aktive Entzündung
 - Gewebsdestruktion
 - Sekundärheilung.Daraus folgt, dass die chronische Entzündung ohne Ausnahme per secundam abheilt.

88. Nach welchen klinikopathologischen Eigenschaften werden die chronischen Entzündungen eingeteilt?

- 1. Chr. Entzündung, die auf dem Boden von rezidivierenden akuten Entzündungen entsteht.
- 2. Chr. Entzündung, die auf die Mechanismen der Autoimmunerkrankungen beruht (z.B. SLE).
- 3. Chr. Entzündung auf dem Boden von nicht abbaubaren Fremdkörpern; endogene Stoffe (Uratkristalle/Gichttophus/, Amyloid, Lipide) oder endogene Stoffe, die sich als Fremdkörper benehmen (Hoden, Glaskörper/, Tumorzellen) beziehungsweise exogene Stoffe (echte Fremdkörper: z.B. Talkum, chirurgische Fäden, Implantate /Silikon, Titan/). Die Silikose gehört nicht in diese Gruppe.
- 4. Chr. Entzündung auf dem Boden von Mikroben, die eine niedrig- bis nicht-toxische, aber eine verspätete hypersensitive reaktion (Typ IV) hervorrufen. Die durch die Mycobakterien verursachte Tuberkulose ist der Prototyp.
- Der 3. und der 4. Typ der chr. Entzündung werden granulomatöse Entzündungen genannt. Neben Makrophagen treten bei der gr. Entz. auch Epitheloidzellen auf und sind in Haufen, sog. Granulomen gelagert. Der lichtmikroskopische Nachweis der Epitheloidzellen ist pathognomonisch und charakteristisch für die Typ IV. HRS. Beim 3. Typ der chr. Entzündung wird es Nicht-Immun-Granulom, beim 4. Typ Immungranulom genannt. Die Pathomechanismen zwischen 3. und 4. sind nicht klar voneinander zu unterscheiden, aber die granulomatöse Morphologie ist für beide charakteristisch. Die Makrophagen und die Epitheloidzellen können mehrkernige Riesenzellen bilden: *Touton-* (kranz-/hufenförmige Anordnung der Kerne im Zytoplasma) bzw. *Langhans-Riesenzellen* (willkürliche Anordnung der Zellkerne im Zytoplasma).

- 1. Ismétlődő acut gyulladások talaján kialakuló chr. gyulladás.
- 2. Autoimmun mechanizmusú chr. gyulladás (pl. SLE).
- 3. Nem degradálható, élettelen endogén (urát depozíció /tophus/, amyloid, lipidok) vagy 'idegenként' viselkedő endogén anyagok (kiszabadult kriptikus fehérjék (here,

üvegtest/, tumorsejtek) illetve exogén anyagok (valódi idegen testek: pl. talkum szemcsék, sebészi fonal, implantátum anyagai /szilikon, titán/) által kiváltott gyulladás. A szilícium dioxid és az általa kiváltott silicosis nem tartozik ebbe a csoportba.

- 4. Alacsony toxicitású vagy nem toxikus, de IV. típusú késői HSR-ot kiváltani képes mikrobiális ágensek által előidézett gyulladás. A *Mycobacterium tuberculosis* által kiváltott tuberculosis a prototípus.
- A 3 és a 4. típusú gyulladást *granulomatosus gyulladás*nak nevezzük, mert lymphocyták mellett macrophagok valamint az utóbbiak módosult sejtjei, az *epithelioid sejtek* jelenléte jellemző és ezek gyakran csomókban, halmazokban, granulomokban halmozódnak fel. Az epithelioid sejtek fénymikroszkópos megjelenése pathognomikus, jellemzőek IV. típusú HRS-re. Ennek ellenére a 3. típusú chr.gyulladást *nem-immun granulomának*, a 4. típusút *immun-granulomának* nevezik, feltehetően azért, mert az utóbbiban az immun mechanizmus mindig nyilvánvaló (mikrobák, rejtett endogen antigének), míg az előbbiben nem (vagy az epithelioid sejt képződésnek más útja is van, mint a IV.típusú HRS). A 3. és 4. típusú chr. gyulladás pathomechanizmus szinten nem mindig különül el élesen, de a granulomatosus gyulladás morfológiája mindig jellegzetes Macrophagok /epithelioid sejtek összeolvadva gyakran többmagvú óriássejteket is képeznek. *Touton-típusú* ill. *Langhans-típusú óriássejteket* különböztetünk meg morfológiailag aszerint, hogy random vagy koszorú /lópatkó alakú cytoplasmáris elrendeződést mutatnak a magok.

89. Welche Zellen sind für die chronische Entzündung charakteristisch?

Makrophagen, T- und B-Lymphozyten und Plasmazellen. Aus diesem Grund nennt man das Entzündungsinfiltrat der chr. Entzündung auch rundzellig. Die makrophagen bilden faktoren, die zur Gewebsdestruktion (Proteasen, IL-8, AA-Metaboliten, Stickstoffmonoxid/NO) und zur Fibrose (PDGF,FGF, TGFβ) führen. Als Folge der Interaktion der Antigen-präsentierenden Zelle (APC) mit der naiven T-Zelle entstehen TH1 Zellen mit nachfolgender Produktion von IFN γ und IL-12 und die B-Zellen werden aktiviert, was zur IgG-Produktion führt (charakteristisch bei der granulomatösen Entzündung); TH2 Zellen können entstehen mit IL-4, IL-5, IL-13 Produktion und der Aktivierung von B-Zellen, die IgE produzieren oder TH17 Zellen entstehen. Dieses Repertoire wird bei der granulomatösen Entzündung noch mit den Epitheloidzellen und Riesenzellen ergänzt.

90. Welche sind die Beispiele für die 1. Gruppe einer chronische Entzündung?

- *Chronische Pyelonephritis (Pyelonephritis chronica)*. Die häufigsten prädisponierenden Faktoren sind Zustände, die zum chronischen Harnverhalt führen, Urolithiasis und Diabetes mellitus. Im Kindesalter ist ein vesikouretraler Reflux im Erwachsenenalter die BPH bei Männer die häufigste Ursache. Makroskopisch ist sie gut von einer chronischen Glomerulonephritis, von einer benignen und malignen Nephrosklerose und auch vom alten Niereninfarkt gut zu unterscheiden.

- *Chronische Cholezystitis (Cholecystitis chronica)*. Der wichtigste prädisponierende Faktor ist die Steinkrankheit (Cholezystolithiasis). Wegen der charakteristischen Makroskopie wird sie auch 'Porzellangallenblase' genannt. Stellt eine Präkanzerose dar.
- *Chronische Osteomyelitis (Osteomyelitis chronica)*. Kann bei offenen Knochenbrüchen oder bei hämatogenen Steruung der Erreger entstehen. Bei der letzteren kommt es zur bakteriellen Kolonisation der Metaphyse, die die geringste Blutversorgung aufweist. Um die akute Entzündung entsteht eine reaktive Verknöcherung und die so abgegrenzte/sequestrierte Entzündung persistiert. Komplikation: Fistelbildung (Dermatitis, Celsus-Krebs), AA-Amyloidose, Sepsis.

91. Was sind die klinikopathologische Charakteristika der rheumatoiden Arthritis, dem Prototyp der autoimmunen Entzündung?

- Es ist eine chronische, systemische, entzündliche Erkrankung, welche zur schweren chronischen Synovialitis in erster Linie der kleinen Hand- und Fußgelenke (interphalangeal und metacarpophalangeal) führt. Desweiteren sind die handgelenke, die Sprunggelenke, die Kniegelenke und die Ellenbogengelenke betroffen. Eine Ankylose kann entstehen. Selten können die Gefäßwände, die Haut, das herz, die Lungen, die Skelettmuskeln, die Nerven des Vasa vasorum und die Augen betroffen sein. Sind die digitalen Arterien betroffen können Hautulzera oder Nagelnekrosen entstehen. Eine Glomerulonephritis entsteht nicht.
- 1% der Population ist betroffen Die Manifestation der Krankheit ist sehr vielfältig. Das Verhältnis Frau: Mann beträgt 3-5:1. Es gibt eine kleinere Häufung der Inzidenz bei 20 und eine größere bei 40 Jahren. Von den Klasse II. Hisztoinompatibilitäts-Antigenen sind der HLA-DRB1*0401 bzw. *0404 Haplotyp prädisponierend für die RA.
- In der Pathogenese spielt ein nicht genau identifizierter *arthritogener Faktor* eine Rolle. Es handelt sich wahrscheinlich um einen mikrobiellen Faktor (EBV, Parvoviren, Borrelien, Mycoplasmen und Mycobakterien stehen im Verdacht), dessen Antigene eine Homologie zu dem Kollagen II. und dem GP-39 Molekül des Knorpels aufweisen und die gegenseitig mit dem antigenbindenden Teil o.g. HLA-DRβ-Kette engehen. Die anfängliche Antigenstimulation führt zur Reaktiveringung von CD4+ Klonen, zur Entwicklung einer autoimmunen Entzündungsreaktion, wo die aus den aktivierten Helfrzellen stammenden IL-1 és TNFα zur Destruktion des Knorpels und des Bindegewebes führen.
- In den gelenken kann sich eine *villonoduläre Tenosynovitis* mit exophytischer Synovia (Pannus). Nachfolgend kommt es zur Knorpeldestruktion, durch die Aktivierung von Osteoblasten zur Bildung von Osteophyten mit nachfolgender Gelenkkapselvernarbung und Gelenkversteifung (Anklyose).
- Die reaktivierung der T4 Zelen führt zur autoreaktiven Bildung von B-Zellen und nachfolgender Produktion von Anti-IgG-Autoantikörpern (IgM). Es entstehen IgG-IgM-Komplexe, der sog. *Rheumafaktor*. So nimmt auch die humorale Zellantwort Teil an der Pathogenese der RA.

- Die pathognomischen Immunkomplexe bilden in der Synovia und auch in jedem anderen betroffenen Organ sog. Rheumaknoten (= fibrinoide Nekrosen, die von histiozytären Pallsaden umgeben werden) und in den Gefäßen führen sie zu einer Vaskulitis, die ebenfalls durch fibrinoide Nekrosen gekennzeichnet ist.
- Der klinische Verlauf kann ein breites Spektrum haben. 10% der Patienten zeigen einen schweren Verlauf. Die langanhaltende Medikation (Aspirin, Steroide) kann zu GI-Blutungen, zu Infektionen, langfristig zu AA-Amyloidose führen. Eine Anti-TNF α -Therapie (Biotherapie) kann erfolgreich sein. Das *Felty-Syndrom* ist eine klinische Variante: RA + Splenomegalie + Neutropenie.

92. Welche sind die Organbeispiele der chronisch-granulomatösen (Typ 3.) Entzündung?

- Bei Punkt 88/3 aufgezähltes echtes *Fremdkörpergranulom*.
- Lipogranulom der Brust (*Lipogranuloma mammae*). Aus traumatisch rupturierten Fettzellen werden Lipotide freigesetzt, die eine granulomatöse Entzündungsreaktion hervorrufen. Es ist als Knoten tastbar. Es kann mit der Haut narbig verwachsen und durch die narbige Schrumpfung zur sog. Orangerhaut (*Janisevsky Symptom*), und Mamillenretraktion sowie Desmoplasie (Aktivierung von Bindegewebsproliferation) führen, was nicht selten zur Verwechslung mit einem szirrhösen Karzinom (*carcinoma scirrhosum*) führt.
- *Spermagranulom (Orchitis granulomatosa)*. Entsteht posttraumatisch als Reaktion auf die aus den rupturierten kanalikuli freigesetzten Spermien.
- *Uveitis granulomatosa*. Entsteht nach Verletzung des Glaskörpers oder bei Sarkoidose.
- *Sarkoidose*. Lokale oder generalisierte granulomatöse Entzündung.
 - Ätiologie: unbekannt.
 - Histologie: nicht verkäsende (nicht nekrotisierende) epithelioidzellige Granulome ('hard'-Granulome) sind anwesend, in denen mehrkernige Riesenzellen (vom Langhans o. Touton-Typ) vorkommen können. Bei den Riesenzellen von Touton-Typ können manchmal intrazellulär Ca-haltige Körperchen oder sternförmige Ablagerungen beinhaltende Vakuolen vorkommen. Zu der Diagnose der Sarkoidose gehört der Ausschluss aller anderen Erkrankungen, die eine granulomatöse Entzündung hervorrufen können. In Tumornähe bzw. in den regionalen Lymphknoten kann eine granulomatöse sarkomatide Entzündung entstehen.
 - Klinikopathologische Manifestation: beidseitige hiläre Lymphknotenvergrößerung (bilaterale hiläre Lymphadenopathie – BHL) und (peribronchiale) Lungenbeteiligung ist in 90% der Fälle präsent. Bei der generalisierten Form können die Leber, die Milz, das Knochenmark, die Haut, die oberen Atemwege sowie gemeinsam die Iris/Uvea-Tränendrüse-Parotis (Heerfordt-Syndrom – *Febris uveoparotidica*) betroffen sein.
 - Laborbefunde: T4 Akkumulation in den Granulomen, T4 Depletion im Blut, Hyperkalzämie, erhöhtes Serumspiegel vom Angiotensin-konvertierendes

Enzym (ACE), kutane Anergie auf Antigene, die normalerweise eine allergische Reaktion (Typ-IV.) hervorrufen, poliklonale Hypergammaglobulinämie und B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme).

- Prognose: 70% reagiert gut auf Steroide, in 20% ist die Erkrankung permanent, in 10% der Fälle kann die Prognose (generalisierte Form o. Wegen restriktiven Lungenerkrankung) fatal sein.

93. Welche Erreger können zur Entstehung des 4. Typs der chr. Entzündung (des Immungranuloms) führen?

- Mycobacterium tuberculosis (*Tuberculose*)
- Mycobacterium leprae (*Lepra*)
- Treponema pallidum (*Syphilis*)
- Afipia felis (Bartonella henselae) (*Katzenkratzkrankheit*) – bakterielle Infektionen
- Shistosoma (*Shistosomiasis*)
- Tenia solium / saginata (*Zystizerkose*)
- Dirofilaria repens (*Filariasis*) - protozoonale Infektionen
- Cryptococcus (*Kryptokokose*) - Pilzinfektionen
- Die Aufzählung ist nicht vollständig.

94. Welche sind die epidemiologischen und ätiologischen Faktoren der Tuberkulose (TBC)?

- Epidemiologie:
 - 1/3 der Weltbevölkerung ist mit dem Erreger infiziert fertözödik (bedeutet keine aktive Erkrankung).
 - Jährlich sterben 3 Millionen Menschen an Tuberkulose – es ist die Infektionskrankheit mit höchster Mortalität (wenn man die TBC dazu zählt, die häufig in AIDS-Patienten entsteht).
 - Obwohl bei gesunden Menschen eine erworbene bzw. eine induzierte (BCG-Impfung) Immunität bestehen kann, so kann dennoch - bei schlechten sozialen und wirtschaftlichen Bedingungen - bei schlechtem Immunstatus (Armut, Unterernährung, konsumierende Krankheiten) eine aktive Tuberkulose entstehen. Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Impfung und der Inzidenz in bestimmten geografischen Regionen. In der USA gibt es keine BCG-Impfung, in England werden ab dem 14 Lebensjahr diejenigen geimpft, die keine natürliche Immunität erworben haben. In Ungarn und vielen anderen Ländern, wird in der 1. Woche nach der Geburt geimpft.
 - Die Inzidenz betrug im Jahr 2000 in USA 8, in England 9, in Hongkong 103 ‰. In Ungarn sank die Inzidenz von 96 (1970), 34 (1990), 42 (1996) auf 18 ‰ (2010). Seit 1980 steigt die globale Inzidenz der Tuberkulose, was sowohl mit dem Auftreten von AIDS als auch mit der Entstehung multiresistenten Mykobakterien-Stämme zusammenhängt.
- Ätiologie: Wird durch Mykobakterien-Stämme verursacht.

- *Mycobacterium tuberculosis* (am häufigsten, führt zur Infektion der oberen Atemwege)
- *Mycobacterium bovis* führt zur Infektion der Mundhöhle und des Verdauungstraktes. Screening in der Milchindustrie und Pasteurisierung der Milch eliminieren diese Infektionsquelle.
- *Mycobacterium avium* és *Mycobacterium intracellulare* führen zur Infektionen bei Immunsupprimierten.
- XDR („extrem Drog resistente“) Stämme (mehr als 1 Chemotherapeutikum), führen zurzeit zu den größten Problemen. Im mittel- und binnenasiatischen Raum verursachen solche Stämme 80% der Infektionen, in Ungarn sind es 5%.

95. Welche pathogenetischen Faktoren führen zu der für die Tuberkulose charakteristischen Entzündung?

- Die Mycobakterien besitzen kein Exo- oder Endotoxin und auch keine hystolytischen Enzyme, dafür aber mehrere Moleküle, die in der Pathogenese eine entscheidende Rolle spielen.
 - Cord-Faktor (cord= Seil, Schnur). Ein glykolipid, welches nur bei den virulenten Stämmen vorkommt und dafür sorgt, dass die Erreger in vitro in charakteristischen serpentartigen Linien wächst. Wird er in eine gesunde Person injiziert, kann die Entstehung von Granulomen verursachen..
 - Mycosid. Sulfatiertes Oberflächenglykolipid, welches die Phagosomen – Lysosomen Fusion verhindert.
 - Lipoarabinomannan – LAM (major Heteropolisaccharid – MHP), welches
 - Die Aktivierung von Makrophagen durch IFN- γ steigert,
 - Eine ähnliche Wirkung wie die Endotoxine der Gram⁻ Bakterien besitzt,
 - In den Makrophagen die Bildung von TNF- α induziert, was zu Fieber, zu Gewebsschäden und zu Gewichtsabnahme führt.
 - Ein 65 kD schweres Hitzeschockprotein des Mycobacteriums, welcher außerordentlich immunogen wirkt, zeigt eine Homologie zu dem humanen Äquivalent und kann durch eine Typ III. Überempfindlichkeitsreaktion über autoimmune Mechanismen zur Gewebsdestruktion führen.
- Die pathogenetische Fähigkeit der Mycobakterien beruht auf der Tatsache, dass sie – obwohl sie über den opsonierten LAM-Rezeptor in die Phagozyten aufgenommen werden, entgehen sie durch die Hemmung der Phagosomen-Lysosomen-Fusion dennoch dem Tod durch die Makrophagen oder Granulozyten. Durch die Aktivität der endogenen Urease des Mycobacteriums entsteht kein saures Milieu.
- In der frühesten Infektionsphase sieht man eine Einwanderung von Granulozyten (*exsudative Phase*), aber die Granulozyten sterben ab. In der zweiten Reihe wandern die Makrophagen ein und können den Erreger auch nur phagozytieren, aber nicht zerstören. Nichtsdestotrotz sind sie erfolgreicher: über die intrazelluläre Proliferation der Bakterien kommt es auch zur Degradation, wodurch Mycobakterien-spezifische Antigene über die MHC-II-Moleküle präsentiert werden und es kommt zur Aktivierung der T_H Zellen. Die Makrophagen bilden auch IL-12 was zur Differenzierung der T_{H0} Zellen zu T_{H1} Zellen führt.

- Als Ergebnis der kontinuierlichen MHC-II – TCR Stimulation kommt es zu IL-2 / IL-2R gesteuerten autokrin T_{H1} Stimulation, zur IFN- γ Sekretion, zur Stimulierung von Makrophagen, zur Transformation in epitheloide Zellen, die zu einer effektiveren NO⁻ Bildung fähig sind, und durch Fusion dieser zu der Bildung von mehrkernigen Riesenzellen (Langhans-Zellen). Diese multifokale Ansammlung bestehend aus Makrophagen, Epitheloidzellen, Langhans-Zellen und Lymphozyten, welche 2-3 Woche nach Exposition entsteht und noch keine Nekrosen beinhaltet nennen wir *proliferative (Schüpfel) Granulom*. Die zentrale Nekrose (Veräsung, caseatio) entsteht 3.-4. Nachdem die T8 Zellen die antigenpräsentierenden Makrophagen, die Mycobakterien enthalten, abtöten. Es entsteht ein saures pH, in welchem sich die Mycobakterien nicht teilen, aber am Leben bleiben können. So entsteht das klassische verkäsende Granulom, welches aus einer zentralen nekrotischen Masse besteht, welcher kranzförmig von Epitheloidzellen, wenigen Makrophagen und Lymphozyten umgeben wird. Die kleineren mikroskopischen Granulome können zu größeren gebildet sog. Tuberkeln verschmelzen, woher auch der name der Krankheit stammt.

96. Welche sind die klinikopathologischen Formen der Tuberkulose?

- *I. Primäre Tuberkulose*. Entsteht in Personen beim Erstkontakt mit den Mycobakterien, die noch keine Immunität entwickelt haben.
 - *I.A. Primärkomplex* (complexus primarius). Die Veränderung die in der Eintrittspforte des Erregers entsteht. Es ist das Komplex bestehend aus dem histologischen Tuberkel und den betroffenen regionalen Lymphknoten.
 - *Ranke-Ghon Komplex*. Bei weitem der häufigste Komplex. Nach Atemwegsinfektion entsteht subpleural meist in den unteren o. mittleren Lungenlappen der tuberkulotische Herd und ein hilärer LK (lymphadenitis caseosa) ist betroffen.
Kann folgende Verläufe haben:
 - ❖ Sekundärheilung – Narbenbildung – dystrophische Verkalkung. In einer nicht-geimpften Population kann das zur einer natürlichen erworbenen Immunität führen. Die fibrotische, verkaltete Narbe kann noch lebende Mykobakterien beinhalten.
 - ❖ Epituberculose. Eine hiläre Lymphadenomegalie kann zur Kompression der Bronchien und dadurch zur Atelektase führen.
 - ❖ Primäre Kaverne. Größerer subpleuraler Herd mit nekrotisch-verkäsendem Zentrum.
 - ❖ Es kann früh zu einem generalisiertem Krankheitsbild kommen.
 - *Tabes mesaraica*. Bei gastrointestinalen Infektion (*M. bovis*) entsteht der Primärkomplex in den Peyer'schen Plaques des Ileum Peyer und in den mesenterialen LK.
 - *Skrophulose*. Der primärkomplex entsteht im Rachen/waldayer-Ring und in einem cervikalen LK.

- *Früh generalisierte Krankheitsbilder*: Sie entstehen bei einem noch aktiven Primärkomplex durch endogene Reinfektion. Sie haben meist einen fatalen Ausgang.
 - *Miliäre Lungentuberkulose (Tuberculosis miliaris pulmonum)*. Entsteht aus der Ausbreitung der Erreger aus dem Primärkomplex in der Lunge durch die Lymphbahnen und führt über die Kolonisierung des Ductus thoracicus über das rechte Herz und die Aa. Pulmonales zur beidseitigen dissemierten Lungentuberkulose.
 - *Meningitis basilaris tuberculosa*. Aus dem Primärkomplex gelangen die Erreger über die Vv. Pulmonales und dem linken Herz in den großen Kreislauf. Typisch ist die Kolonisation der Fossa interpeduncularis und der Subarachnoidea, was zur Arrosionsblutungen führt. Wird häufig von *T. miliaris lienis, hepatis, renis et medullae rubrae ossium* begleitet.
 - *Pneumonia alba*. Die Erreger breiten sich aus dem Primärkomplex über die bronchoalveolären Räume.
 - *Typhobacillosis Landouzy*. Entsteht bei immunsupprimierten Personen, bei denen die spätere Immunantwort (Typ 4.) ausbleibt, wodurch sich im Primärherd keine Granulome bilden können: es kommt zur lymphohaematogenen Streuung und es kommt zu einer Mycobakterien-Sepsis – mit Nekrosen und ohne Granulome.
- *Spät generalisierte Krankheitsbilder*. Entstehen bei einem 'abgeheilten' Primärkomplex, meist Jahre nach der Erstinfektion und treten meist als isolierte Organtuberkulosen auf. Sie stellen die späte Organmanifestation dar, wenn es bei einem noch aktiven Primärkomplex zur Streuung von geringer Erregerzahl und Organkolonisation kommt oder durch Streuung der noch potentiell lebenden Mycobakterien aus einem 'abgeheilten' Primärkomplex. Sie sind lymphohaematogene Reinfektionen.
 - Tuberculosis fibrosa densa pulmonis (Krönig'sche Schallfelder!)
 - Tuberculosis fibrosa diffusa pulmonis
 - Peritonitis tuberculosa
 - Tuberculosis peritonei
 - Pericarditis tuberculosa
 - Salpingoophoritis tuberculosa
 - Orchidoepididymitis tuberculosa
 - Tuberculosis renis / suprarenalis
 - Spondylitis tuberculosa – abscessus frigidus
 - ❖ Aus jeder isolierten Organtuberkulose kann das früh generalisierte Krankheitsbild mit fatalem Ausgang entstehen!
- *Sekundäre Tuberculose*. Entsteht bei Personen die eine Mycobakterienexposition schon hinter sich haben, bei sich verschlechterndem Immunstatus und erneuter Exposition mit virulenten Mycobakterien; es ist eine exogene Reinfektion. Es entsteht eine isolierte Lungentuberkulose, die mit einem infraclaviculären Infiltrat (*Asman-Redecker*) beginnt, sich apiko-kaudal fortsetzt und über einen ulzerokavernösen Prozess (Tertiärkaverne) zur vollständigen Destruktion des

Lungenparenchyms führt (*Phthisis pulmonis* - *Lungenphthise*). Eine fatale Folge ist die Arrosionsblutung der Brückengefäße zwischen den Kavernen. Die Sekundärtuberkulose sowie die Spätformen der Primärtuberkulose schließen sich aus.

97. Welche diagnostischen Methoden können wir zum nachweis von Mycobakterien nutzen, wie kann Immunität entstehen, wie kann man diese nachweisen und welche Bedeutung hat sie für eine spätere exposition mit Mycobakterien?

- In der Zytologie und nach formalinfixierung und paraffineinbettung können die *Mycobakterien* mit der *Ziehl-Neelsen-Färbung* nachgewiesen werden. Die Präparate werden mit wässrig-alkoholischer, basischer Karbolfuchsinlösung (Phenolfuchsin) überschichtet. Nach der Differenzierung in 10% salzsäurehaltigem Ethanol behalten nur die Mycobakterien die Farbe (rote gebogene Stäbchen) – daher auch der Name 'säurefeste Stäbchen'. Die methode hat eine hohe Spezifität aber eine geringe Sensitivität (sicherer Nachweis bei $10^4 - 10^6$ Keimzahl / ml). Eine sensitivere Methode ist die *Auramin Färbung*.
- Die Kultivierung ist cshwierig und kann über Wochen dauern, aber die Sensitivität ist höher (10^2 Keime/ml), der Nachweis in lebenden Tieren (10 Keime/ml - Meerschweinchen) wird heute nicht mehr benutzt.
- Der moderne Nachweis von Mycobakterien erfolgt PCR basiert mit einer Sensitivität von 1Keim/ml.
- Eine Immunität kann auf natürlichem Wege bei subklinischen Infektion (durch Bildung des Primärkomplexes) oder durch Impfung mit attenuierten Mycobakterien (*Bacillus Calmette-Guerin*) erlangt werden (Historisch: Lübecker Impfunglünck–1931). Beim *Mendel-Mantoux-Test* handelt es sich um einen intrakutanen Tuberkulintest, der dazu dient, eine durchgemachte Tuberkulose-Erstinfektion oder eine Tuberkulose-Impfung zu beweisen. Es wird eine genau bemessene Menge an Tuberkulin (aufgereinigtes Protein– PPD /purified protein derivate/ in die Haut injiziert und nach 72h die Reaktion des Immunsystems (Bildung einer Schwellung) gemessen. Besteht eine Immunreaktion gegen Tuberkulose, kommt es innerhalb dieser Zeit zu einer verzögerten Immunreaktion (Typ-IV-Reaktion), bei der T-Zellen auf das Antigen reagieren und eine lokale Reaktion hervorrufen. Mantoux + heißt immun und nicht erkrankt. Ist man Mantoux- bedeutet es Anergie, kann eine Revkzinierung indizieren bzw. zeigt die Disposition zu einer Infektion mit Mycobakterien an. Eine BCG-Impfung wird weltweit kontrovers diskutiert (s. Punkt 94.).

98. Was bedeutet eine Behandlung 'ex juvantibus'?

Diagnosis ex juvantibus bedeutet ins Deutsche übersetzt "Diagnose über das, was geholfen hat", sinngemäß übersetzt "Diagnose über den Heilerfolg". Damit ist gemeint, dass durch eine bestimmte Therapie und den durch sie erzielten Heilerfolg manchmal auf die Ursache der Erkrankung geschlossen werden kann. Wie man an den o.g. Beispielen sieht können die Symptome der Tuberkulose sehr vielfältig sein, warum die klinische Diagnose äußerst schwierig sein kann. Aus diesen Gründen, wenn der verdacht auf Tuberkulose besteht und

TÁMOP-4.1.1.C-13/1/KONV-2014-0001

andere Krankheiten ausgeschlossen sind, ist die ex juvantibus-Therapie mit Antituberkulotika angezeigt und sollte bei Symptomverbesserung fortgeführt werden. (*juvare* (1) = helfen, *juvans* = helfend).