# **Tumorlehre**

# Ätiologie maligner Neoplasmen

- endogene Ursachen
  - genetische Faktoren
    - \* 5%
    - \* Bsp1.: familiäre Dickdarm-Adenomatose = fam. Polyposis
      - · Polypen: gutartige Tumore, aus denen mit d. Zeit bösartige entstehen können, treten im Alter einzeln auf, werden häufig Kontrolliert und ggf. entfernt
      - · bei Polyposis: hunderte mit hohem Entartungsrisiko, in kurzer Zeit, auch in jungen Jahren! Engmaschige Kontrollen, ggf. operative Entfernung der betroffenen Dickdarm-Teile (muss zu viel entfernt werden, kann nicht mehr ausreichend eingedickt werden  $\rightarrow$  künstlicher Ausgang = Stoma)
      - · Fehlen eines Tumor-Suppressor Gens (erstes entdecktes Tumor-Suppressor-Gen: p53Gen)
    - \* Bsp2.: Gendefekt-verursachtes Mamma-Carzinom (sehr selten): sehr hohes Risiko, Angebot der präventiven Brust-Amputation
  - hormonelle Faktoren
    - zB.: Prostata Carcinom (Details folgen)
  - chronische Gewebereizung

Chronisch gereiztes Gewebe hat höheres Karzinom Risiko

zB.: chronische Entzündung, schlecht sitzende Implantate

- exogene Ursachen
  - chemische Faktoren
    - \* häufigste Ursache
    - \* bei geringer Dosis kann es durchaus lange dauern bis Auftreten, aber: Dosisakkumulation!
    - \* Beispiele für chem. Verbindungen:
      - Benzidin, Anilin  $\rightarrow$  Harnblasencarcinom
      - · Benzpyren, polyzyklische Wasserstoffe  $\rightarrow$  Hautcarcinom
      - $\cdot$  versch. Substanzen  $\to$  Lebercarcinom (zB Schimmelpilz im Getreide  $\to$  Aflatoxin)
      - · Arsen/Chrom Verbindungen
      - Asbest, Nickel & Holzstaub  $\rightarrow$  Lungen und Nasennebenhöhlen
      - · Asbest  $\rightarrow$  Pleuramesotheliom
      - · Nitrosamine, in gepökeltem/verbranntem Fleisch  $\to$  Magen (daher in Tirol & Vorarlberg höher wegen Speck, Japan durch geräucherten gepökeltem Fisch)
      - · Tabak → Mundhöhle, Lunge, Kehlkopf, Speiseröhre (meist Alkohol+Nikotin), Harnblase, Lippencarcinom (betrifft auch Zigarrenraucher ohne Inhalation)
      - · Hormone:
        - ' Androgene: doping Leber
        - ' Pille geringe Erhöhung gutartiger Lebertumore, aber deutliche Senkung d. Ovarialencarzinome

#### - physikalische Faktoren

- \* Radioaktive Strahlung
  - → Plattenepidelkarz. an Händen durch ungeschützten, direkten Kontakt (z.B. erste Radiologie-Forscher, Hiroshima, Nagasaki, Tschernobyl: DNA-Schädigung → Leukämien, Schildrüsencarcinom)
- \* UV-Strahlung: DNA-Schädigung
  - $\rightarrow$  Plattenepidelcarzinom, Melanom (maligner Hauttumor), Basaliom (Haut "merkt" sich Schädigung, muss nach UV-Einstrahlung Reparaturmaßnahmen durchführen.  $\rightarrow$  bei zu viel UV-Einwirkung überfordert)
    - · Melanom: genetische Veranlagung, eventuell Viren u.a. unbekannte Einflüsse. Auch bei jungen Erwachsenen möglich

#### - infektiöse Faktoren

onkogene Viren (selten Alleinauslösende Faktoren):

- \* Humanes Papillomavirus: Warzen an Haut u. Genitalien, deutlich erhöhtes
  - · Cervixkarzinomrisiko (Impfung gegen die häufigsten Arten, kostspielig!)
  - · STD! durch oralen Verkehr: Larynxkarzinomrisiko †
- \* Herpes-Simplex-Virus (HSV) Typ2: genitaler Herpes  $\rightarrow$  Cervixkarzinomrisiko †
- \* Epstein-Barr-Virus: Preiffer'sches Drüsenfieber = Mononukleose
  - · engl. umgs. kissing disease
  - · (sichtbare) Schwellung der Hals-Lymphknoten
  - · meist komplikationslose Erkrankung i.d. Pubertät, aber: erhöhtes Risiko für maligne Lymphome

#### - Ernährung

\* Nitrosamine, Ballaststoffe, tierische Fette? ....

# Onkogenese (Karziogenese)

- immunologische Reaktion d. Wirtsorganismus
  - Immun-Überwachungs-Theorie: fehlende immunologische Reaktion d. Wirtsorganismus auf entartete Tumorzellen
- Tumorwachstum: Zellkommunikationsstörung
  - Zellkommunikationsstörung  $\rightarrow$  Tumorwachstum
- Tumor-Angiogenese-Faktor: ausreichende Blutversorgung ist für das Tumorwachstum essentiell
- Invasion und Metastatsierung: verminderter interzellurärer Zusammenhalt zB. Tarnung als Thrombus

# Diagnostik: Tumormarker

- ullet im Blut messbare Substanzen, die mit malignem Tumorgewebe korrelieren  $k\ddot{o}nnen$
- aber: nicht tumorspezifisch, nicht organspezifisch
- Nachweis teilweise bis zu Grenzwert normal
- daher v.a. für postoperative Verlaufskontrolle Vergleich mit pre-OP Wert
- Beispiele:
  - AFP Alpha Feto Protein, CEA Carcino Enbryonales Antigen:
    - \* Bei Embryos vorhanden, gehen m.d.Z. verloren, bilden sich bei Erkrankung neu
    - \* Bsp: Dickdarmcarzinom
  - HCG Humanes Choriongonadotropin (von Tumorzellen erzeugte Hormone)
    - \* wird auch an Beginn d. Schwangerschaft gebildet (Schwangerschaftstest!)
    - $\ast$ gut verwertbar beim Mann  $\rightarrow$  Hodentumor
  - Calcitonin: Kann mit Schilddrüsenkarzinom korrelieren
  - Enzyme: PSA Enzyme: Prostata Spezifisches Antigen, PAP Prostatic Acid Phosphatase (Indikator erst ab physiologischem Schwellwert)

# Tumor-Therapie

- 3 Säulen der Schulmedizin
  - Operation
  - Radiotherapie:
    - \* Zelltod duch ionisierende Stahlung, präoperative und/oder postoperative Bestrahlung
    - \* auch pre-OP, verkleinert den Tumor, zerstört besonders aktive Zellen, verringert OP-bedingtes Streuungsrisiko
  - Chemotherapie mit Zytostatika

## • Nebenwirkung

- auch gesunde Zellen in Teilung werden vorübergehend zerstört. v.a.
- Haut- und Schleimhautzellen, Haar<br/>e $\rightarrow$  Haarausfall
- Blutzellen:
  - $\rightarrow$ Erythrozyten<br/>mangel $\rightarrow$ Anämie (Schwäche, depressive Verstimmung, . . . )
  - $\rightarrow$  Leukozytenmangel  $\rightarrow$  Schwächung d. Immunsystems  $\rightarrow$  mangelnde Abwehr, Infektanfälligkeit
- Strahlentherapie bzw. Chemotherapie ist je nach Dosis kanzerogen  $\to$  Risisko Zweittumor?

#### • neuere Methoden

- monoklonale Antikörper weist d. Tumor Antigenkörper auf, kann man Antikörper geben, die Tumorzellen zerstören sollen
- dendritische Zelltherapie
- Hyperthermie,...

# einzelne Tumorbeispiele

#### • Malignes Melanom

Abgrenzung zum benignen Naevus (Muttermal) ABCD(E)-Regel:

- Asymmetrie
- Begrenzung
- Colour
- Durchmesser
- (Erhaben)

#### • Basaliom

"semimaligne" = borderline, lokal malignes Wachstum aber keine Metastasierung!

# • Leukämien

Einteilung:

- akute Leukämie
  - \* 90% Leukämien im Kindesalter
  - \* myeloische (→ akute meloische Leukämie)
  - \* lymphatische (→ akute lymphatische Leukämie
- chronische Leukämie
  - $\ast\,$ myeloische ( $\rightarrow$ chronische myeloische Leukämie)
  - \* lymphatische (→ chronische lymphatische Leukämie)
- $\rightarrow$  Mangel an Erythrozyten = Anämie
- $\rightarrow$  Mangel an Trombozyten  $\rightarrow$  Blutgerinnungsproblem, Spontanblutungen
- $\rightarrow$  Mangel an Leukozyten  $\rightarrow$  Abwehrschwäche, Infektanfälligkeit

#### • maligne Lymphome

- M(orbus)-Hodgkin-Lymphom
  - \* geht von B-Lympozyten aus
  - \* Symptome
    - · Nachtschweiß, Gewichtsverlust, evtl. Fieber
    - · erhöhte BSG, Blutsenkungsgeschwindigkeit (später mehr)
    - $\cdot$ manchmal Schmerzen/Juckreiz nach Alkoholkonsum
  - \* Staging:
    - · Eine, zwei, mehrere Knoten befallen
    - · Behandlung: Strahlen & Chemo
  - \* Prognose:
    - · bei Früherkennung 70% Überlebensrate
- Non-Hodgkin-Lymphom

#### • Hodencarcinom

- Altersgipfel: 20-30
- -überwiegend v. Keimzellen ausgehend  $\to$  Keimzellentumore (häufigster maligner Tumor bei jungen Männern)
- Ätiologie: risikoerhöhend: Hoden zum Zeitpunkt der Geburt nicht im Skrotum (noch in Bauchhöhle)

# • Prostatacarcinom

- überwiegend ältere ältere Männer
- durch Abfall v. Testosteron relativer Anstieg von Östrogen  $\rightarrow$  Wachstumsstimulus für Prostata
- Therapie:
  - \* OP (möglichst Nerven-schonend! aber: höheres Risiko, nicht alle Carcinom-Anteile zu entfernen!)
  - \* Hormontherapie: anti-androgen (Nebenwirkung: "Verweiblichung"  $\rightarrow$  z.B. Brustdrüsenwachstum)

#### • Mammacarcinom

- Insidenz nimmt stetig zu, zzT. jede 8. Frau
- Lymphknoten in der Achsel wird kaum noch durchgeführt
- Lokalisation meist obere Hälfte
- Risikofaktoren
  - \* genetische Veranlagung
  - \* Östrogene
    - · frühe Menarche (erste Regelblutung)
    - · späte Monopause
    - · Östrogentherapie i.d. Menopause
    - $\cdot$ Keine Schwangerschaften (Schwangerschaft+Stillzeit unterbricht Zyklus)
    - · Adipositas
- mit dem Alter deutlich Ansteigend nach 50
- gute Prognose
- Behandlung
  - \* Operation
  - \* kosmetische Restauration

#### • Cervixcarcinom

\_

#### • Coloncarcinom

- Insidenz nimmt stetig zu, vermutlich auf Grund von Lebensweise
- möglicherweise Ernärung und Genetik Ursachen (cancerogene Lebensmittel bleiben länger im Colon durch balaststoffarme Ernärung)
- 90% entwickeln sich aus malignen Polypen
  (Vorsorgliche Spiegelung im höheren Alter, Entfernung und Analyse der Polypen)
- Therapie
  - \* Chemo Therapie mit Operation
- Metastasen  $\rightarrow$  Leber  $\rightarrow$  Lunge
- 90% Überlebensrate bei rechtzeitiger Behandlung

## Einschub: Erethrozyten

#### Blut

- Flüssigkeit = Plasma (Serum: ohne Gerinnung)
- Zellen
  - Erythrozyten (Hämoglobin, O2-Transport, ABO-System, Rh-System
  - Thrombozyten: Gerinnselbildung (Thrombus) zur Gefäßwandabdichtung
  - Leukozyten
    - \* Granulozyten
    - \* Monozyten
    - \* Lymphozyten
      - · T(hymus)-Lymphozyten
      - · B(one marrow)-Lymphozyten
      - · NK-Zellen

# Entzündung

- Definition
  - Entzündung ist Reaktion des Gewebes auf einen schädigenden Reiz
- Bezeichnung
  - "-itis" (mit Ausnahme)
- Zweck der Entzündung
  - Ausschalten des ursprünglichen Entzündungsreizes)
  - Reparation, d.h. Ersatz des zugrundegegangenen Gewebes
- Ursachen (=Entzündungsreize)
  - lebende Organismen
  - mechanische, chemische, physikalische Einwirkung, u.a.
- Faktoren, die Art und Ablauf einer Entzündung beeinflussen
  - Beschaffenheit des Gewebes
  - Durchblutung
  - Alter, Ernärungszustand, konsumierende Erkrankungen
  - Störung der Imunabwehr
  - bei Infektion: Virulenz des Erregers
- an einer Entzündung sind beteiligt
  - Abwehrzellen (Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten
  - Thrombozyten, Erythrozyten
- Entzündungsmediatoren
  - chemische Faktoren, die den Entzündungsprozess...
- Wirkung
  - Vasodilitation  $\rightarrow$  Permeabilitätssteigerung  $\rightarrow$  Schwellung
  - Erregung der Schmerzrezeptoren
  - Aktivierung der Phagozyten
  - Fieber, ...
- lokales Entzündungsgeschehen
  - Stärung der Miktozirkulation  $\rightarrow$  Rötung und Erwärmung
  - Steigerung der Gefäßpermeabilität  $\rightarrow$  Schwellung, Schmerz, eingeschränkte Funktion
  - Reparation  $\to$  Deckung des entstandenen Gewebsdefektes mit Granulationsgewebe anschließend Umwandlung in Narbengewebe
- lokale Entzündungszeichen = "Kardinalsymptome"
  - Rötung
  - Schwellung
  - Überwärmung
  - Schmerz
  - eingeschränkte Funktion
- allgemeine Entzündungszeichen
  - erhöhte Temperatur
  - Leukozytose (Welche sind erhöht? Hilft bei Diagnose)

- erhöhte BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) und CRP (C-Reaktives Protein), erhöhte Immuglobuline (wieder Eintelung in Klassen zur Diagnose)
- (Krankheitsgefühl)
- Ausbreitungsmöglichkeiten einer Entzündung
  - hämatogene Streuung
  - lymphogene Streuung
  - kontinuierliche Ausbreitung
  - kanalikuläre Ausbreitung (in Organen mit Gangsystem)
- Eintelung nach Dauer und Verlauf
  - perakut (unmittelbar Lebensbedrohlich), akut, subakut, chronisch, rezidivierend
- Einteilung nach der Art des vorherrschenden Entzündungsgeschehens
  - exsudativ
    - \* Austreten von flüssigen und zellulären Blutbestandteilen in das umliegende Gewebe (serös, fibrinös, eitrig, hämorrhagisch,...)
  - alterierend/nekrotisierend
    - \* Schädigung des betroffenen Gewebes von Dystrophie bis...
  - proliferativ
    - \* entzündungsbedingte, lokale Vermehrung von Granulationsgewebe (Narben)

## Entzündungsbeispiele

- Rhinitis, Sinuitis, Otitis media, Pharyngitis, Laryngitis, Tracheitis
  - Rhinitis  $\rightarrow$  Sinuitis
    - \* kann Eitrig werden
    - \* bei komplexen Verlauf operative Entleerung
    - \* bei bakteriellem Verlauf Antibiotika
  - Ausbreitung ins Mittelohr  $\rightarrow$  Otitis media

Wölbung des Trommelfells, starker Schmerz, oft eitrig, kann Trommelfell aufreisen  $\to$  Vernarbung, Einschränkung des Hören

- absteigen der Viren  $\rightarrow$  Pharyngitis

Meist nur Behandlung der Symptome nötig, bakteriell können sich Streptokokken ansammeln die mit Antibiotika zu therapieren sind, ansonsten Wochen später irrtümliche Auto-immun Reaktion, nach Streptokokken erkrankung an Herz und Nieren

- Laryngitis  $\rightarrow$  Heiserkeit
- Tracheitis (selten allein)  $\rightarrow$  Broncheitis
- Bronchitis
- Pneumonie
  - Pleuritis
- Endocarditis, Myocarditis, Pericarditis
- Appendicitis

(nicht der gesamte Blinddarm, nur Wrumvortsatz)

- Symptome:
  - \* Schmerz meist im rechten Unterbauch
  - \* aber auch hinten oder links unten
  - \* Spannungsschmerz  $\rightarrow$  verkrümmte Haltung
- Diagnose
  - \* Loslasschmerz and Druckschmerzpunkte

- $\ast$ Blutanalyse  $\rightarrow$ sämtliche oben genannte Indikatoren
- \* Bildgeben: Ultraschall
- Operation = Appendectomie
- Komplikationen
  - $\ast\,$  Druchbruch  $\rightarrow$  Ausweitung auf Bauchfell (Peritonitis)  $\rightarrow$  Bauchhöle
  - \* Schockgeschehen, wird Lebensbedrohlich
  - \* Sepsis, Streuung über Blutweg in den ganzen Körper ("Blutvergiftung")

#### • Gastritis

- Ursachen
  - \* Autoimmun
  - \* Bakteriell: Helicobacter pylori, hohe Druchseuchtungsfaktor, nur selten Komplikationen
  - \* Chemisch, aggresive Nahrungsinhaltsstoff: Nikotin, Alkohol, zu heiß/kalt, zu scharf
- Symptome
  - \* Rötung
  - \* Schwellung
  - \* kein Fieber, Blutwerte
- Behandlung
  - \* diät Nahrung
- chronische Gastritis
- Helicobacter pylori  $\rightarrow$  Ulcus im Magen, Antibiotische Therapie
- Diagnose
  - \* Endoskopie

#### • Enterocolitis

- Dünn/Dickdarm Entzündung
- Vieren, Häufung bei heißen, unhygienischer Umgebung
- Durchfall, Erbrechen
- Flüssigkeitsersatz (v.a. junge u. alte Menschen)
- Salmonellen
- Entzünungszeichen im Stul, Antigene im Blut

## • Cholecystitis

- Entzündung + Steinleiden meist kombiniert
- Risikofaktoren
  - \* 5 F 'Female '40 'fertile 'fat 'fair haired '(family)

#### • Pankreatitis

- Blutzuckerregulierende Hormone
- chronisch und akut
- Auslöser
  - \* Alkoholexcess, auch in jungen Jahren
- Mitbeteiligung mit Gallenerkrankung

#### • Hepatitis

- Hep. A: komplikationsfreies Erbrechen/Durchfall ,fäkal-oral Übertragen
- Hep. B: kann in Leberzerose enden, relativ komplikationslos ,STD
- Hep. C: komplikationsreich  $\rightarrow$  Leberzerose

### • Urocystitis

- überwiegend bakteriell (warm, feucht, dunkel)
  - $\rightarrow$ hauptsächlich Frauen betroffen
- häufig rezidivierende Harnwegsinfekte
- Symptome
  - \* Schmerzen
  - \* blutiger Harn
- Ursachen
  - st gehäuftes Auftreten bei jungen Frauen, bei häufigem Auftreten Ursachenforschung
  - \* Geschlechtsverkehr (urinieren nach Geschlechtsverkehr)
  - \* im Alter ist Restharn Auslöser
  - \* Belastung bei Schwangerschaft
  - \* Verengung d. Prostata
- Komplikationen
  - $\ast$  Aufsteigen über Harnleiter  $\rightarrow$  Pyelonepthritis
  - \* Glomerulonephritis
- Arthritis
- Neuritis
- Meningitis, Encephalitis
- Salpingitis, Orchitis
- ...

# Erkrankungen des Atmungssystems

## Atemwegserkrankungen

# Lungendiagnostik

- klinische Diagnostik
  - Inspektion, Anamnese, klinische Untersuchung
  - Perkussion
  - Auskulation
- bildgebende Diagnostik
  - Thorax-Röntgen, Durchleuchtung
  - Sonographie
  - CT, MRT
  - nuklearmedizinische Untersuchungen (Szintigraphie)
  - Kontrastmitteluntersuchungen
- Labor-Diagnostik
  - Blutgasanalyse, pH-Wert
- Lungenfunktionsuntersuchung
  - Spirometrie
  - Peak-flow-Meter
  - Ganzkörperplethysmographie
- endoskopische Untersuchungen
  - Bronchoskopie
  - Mediastinoskopie
- Pleurapunktion

## Therapie

- Ausschalten von schädigenden Einflüssen
- medikamentös
  - Antibiotikla bei bakteriell-infektiöse Erkrankungen
  - Entzündungshemmung (Cortison-Inhalation)
  - bronchialerweiternde Med. (Bronchodilatantien), Bronchospasmolytika
  - schleimlösende Med. (Mukolytika
  - hustenreizdämpfende Med. (Antitussiva)
- Sauerstoffgabe bei Mangel
- ev. Entwässerung
- atemstimulierende Maßnahmen
- atemunterstützende Lagerungen
- Lockern, Lösen und Absaugen von Sekret
- Inhalationen

# Erkrankungen des Atmungssystems

### Übersicht:

- Bronchitis
  - akute Bronchitis
- COPD
  - chronische Bronchitis
  - Lungenemphysem
- Asthma bronchiale
- Pneumonie
- Lungenembolie
- Lungenödem

#### akute Bronchitis

- Definition
  - akute Entzündung der Schleimhaut der Atemwege
- Ätiologie
  - meist viral
- Symptome
  - Husten, lokale und ev. allg. Entzündungszeichen
- Komplikationen
  - Pneumonie, Übergang in chron. Bronchitis
- Diagnostik
  - klinischer Verlauf; ev. Erregerdiagnostik, ev. Thorax-Röntgen
- Therapie
  - symptomatische Th; ev. AB

## COPD

- "chronic obstructive pulmonary disease"
- chronische Lungenerkrankung, die mit Einengung der Atemwege einhergeht (Obstruktion):
  - chronische Bronchitis
    - \* Definition
      - · Husten in 2 aufeinanderfolgenden Jahren mind. 3 Monate
      - · bei zusätzlicher Obstruktion = COPD
    - \* Ätiologie
      - Rauchen
      - · andere inhalative Belastungen
      - · akute Bronchitis
    - \* Symptome
      - · Husten, ev. anfallsartig
      - · Auswurf (bes. morgens)
      - · vermehrte Schleimabsonderung
      - · Umwandlung es Flimmerepithels in Plattenepithel

· später wird die Bronchiolenwand dünner und erschlafft  $\rightarrow$  bei verstärkter Ausatmung kommt es zum Kollaps des Bronchus  $\rightarrow$  Lungenemphysem

#### - Lungenemphysem

- \* Vergrößerung / Erweiterung der Bronchiolen und Alve<br/>olen, Überblähung, Elastizitätsverlust $\to$ irreversibler Zerstörung der Alve<br/>olen
- \*  $\rightarrow$  Vergrößerung des Totraumes und Verkleinerung der Gasaustauschfläche
- \* Symptome:
  - · Dyspnoe, ev. Zyanose, Husten ohne Auswurf
  - · ev. Bronchospasmen mit erschwerter Exspiration (Atemgeräusche!)
  - · "Fassthorax"

#### • Risikofaktoren

- Rauchen!
- inhalative Belastungen (beruflich, Luft, Ozon, Autoabgase!)
- rezidivierende Atemwegsinfekte
- genetische Disposition

#### • Komplikationen

- zunehmende Ateminsuffizienz
- Druckerhöhung im Lungenkreislauf Rechtsherzbelastung, Rechtsherzinsuffizienz ("Corpulmonale")
- Pneumonien (resistente Problemkeime!)
- Pneumothorax (durch Platzen einer großen Emphysemblase)

#### Asthma bronchiale

### • Definition

- chronische, nicht erregerbedingte Entzündung der Atemwege mit Atemwegsobstruktion

#### • Atiologie

- allergisch
- nicht allergisch (Infekte, Luftverschmutzung, Kälte, Belastungen, Medikamente)

#### • Symptome

- Atemnot (bes. Exspiration!) und Hustenattacken (bes. morgens) durch
  - \* Bronchospasmus
  - $* \ddot{\mathbf{O}}\mathbf{dem} \rightarrow \mathbf{Schwellung}$
  - \* zähes Sekret

# • Komplikationen

- Atemwegsinfekte, Pneumonien
- Lungenemphysem und COPD
- "Status asthmaticus" mit Atemstillstand und/oder Rechtsherzversagen
- Cor pulmonale

#### Pneumonie

- Definition
  - Entzündungen des Lungengewebes
- Einteilung
  - nach Verlauf bzw. Erreger in typische / atypische Pneumonie
    - \* typisch: akuter Beginn, hohes Fieber, Tachykardie, Husten mit Auswurf, Schmerzen beim Atmen, Dyspnoe, ev. Zyanose
    - \* atypisch: Symptomatik wenig ausgeprägt; oft bei zuvor gesunden, jüngeren Patienten, meist nach grippaler Vorerkrankung
  - nach Lokalisation in Lobärpneumonie / Bronchopneumonie
- Komplikatinoen
  - respiratorische Insuffizienz
  - Ausbreitung innerhalb der Lunge (Lungenabszess) und in den Pleuraspalt (Pleuritis)
  - Sepsis, Schock mit Herz-Kreislauf-Versagen
  - bei Bettruhe und Exsikkose: cave Thromboembolie!
- Diagnostik
  - Thoraxröntgen
  - -BB
    - \* Leukozytose mit Linksverschiebung (typisch bei bakterieller Pneumonie)
    - \* erhöhtes CRP und erhöhte BSG
    - \* BGA zur Einschätzung der Atemsituation
  - ev. Erregernachweis
- Therapie
  - symptomatisch
  - Erregerbekämpfung (AB, antiviral, antimykotisch)
  - Inhalationen, Atemgymnastik
  - ausreichende Flüssigkeitszufuhr

## Lungenembolie

- Definition
  - Verschluss einer Lungenarterie durch venösen Thrombo-Embolus
  - Folge: belüftetes, aber nicht durchblutetes Areal  $\to$  Druckerhöhung  $\to$  Rechtsherzbelastung
- Ätiologie
  - Thromben aus den tiefen Bein- und Beckenvenen
  - -selten: anderes Embolie<br/>material (Fettembolie bei Polytrauma, Trümmerfrakturen; Luftembolie <br/>  $\dots)$
- Risikofaktoren (siehe Thrombose / Embolie)
  - vorübergehende
    - \* eingeschränkte Mobilität und Immobilität
    - \* postoperativ (cave: Hüft-oder Bein-OP!), posttraumatisch
    - $* \ Schwangerschaft, \ Wochenbett$
    - \* Rauchen
    - \* Pille plus Rauchen
  - permanente Risikofaktoren

- \* Alter
- \* maligne Erkrankungen (paraneoplastische Syndrome)
- \* Übergewicht

#### • Symptome

- unspezifisch und abhängig vom Schweregrad
  - \* von symptomlos (stumm) bis akutes Rechtsherzversagen (Cor pulmonale) mit akutem Herz-Kreislauf-Stillstand
- Dyspnoe (Atemnot), Tachypnoe, Tachykardie
- Brustbeklemmung (Patient will aufrecht sitzen!), atemabhängiger Thoraxschmerz
- Bluthusten (Hämoptysen)
- Unruhe, Angst

## • Komplikationen

- akutes Cor pulmonale mit Abfall des HMV
- Schock
- Lungeninfarkt

### • Diagnostik

- EKG
- Röntgen-Thorax
- CT
- Lungenszintigramm, Pulmonalisangiographie, Venensonographie

#### • Therapie

- Lungenembolie ist ein akuter Notfall!
- Sofortmaßnahmen
  - \* absolute Bettruhe, Oberkörper hochlagern, Atemfunktion sichern, Schmerztherapie
- medikamentös
  - \* Blutverdünnung ("Antikoagulation")
  - \* Thrombus-Auflösung ("Lysetherapie")
- operativ
  - \* Entfernung des Thromboembolus ("Thrombektomie")
  - \* IVC Filter

#### Lungenödem

- Definition
  - durch starken Rückstau von Blut in den Lungenkreislauf tritt Flüssigkeit in die Alveolen über

## • Ursache

- Links-Herz-Insuffizienz ("Rückwärtsversagen")
- Folge: Behinderung des Gasaustausches

#### • Symptome

- Dyspnoe, Zyanose, "Blubbern"
- Husten mit schaumig / blutigem Auswurf
- ev. Brustschmerz
- Tachykardie

# • Therapie

- Lagerung, O<sub>2</sub>-Gabe, Schmerz- und Herz-Medikamente
- Entwässern
- ev. Beatmen

# Kreislauf- und Gefäßerkrankungen

# Kreislauf- und Gefäßerkrankungen

#### Übersicht

- Ödem
- Thrombose
- Embolie
- Pahtologie der Arterien
  - Arteriosklerose
  - Aneurysma
  - pAVK
  - akuter Arterienverschluss
- Pahtologie der Venen
  - Varizen
  - Thrombophlebitis, Phlebothrombose/TVT
- arterielle Hypertonie
- Schock

# $\ddot{\mathrm{O}}\mathrm{dem}$

- Definition
  - Flüssigkeitsansammlung in einem Gewebe
- Einteilung (Übersicht)
  - Lymphstauungsödem
  - Blutstauungsödem
  - Proteinmangelödem (=onkotische Ödeme)
  - renale Ödeme
  - kapillartoxische Ödeme
- Lymphstauungsödem
  - Blockade größerer Lymphgefäße bzw. Lymphknoten
  - Ursachen: Tumorerkrankungen und –behandlung, Infektionen, Entzündung (durch Filarien  $\rightarrow$  Elephantiasis)
  - früher radikale Lyhmphknotenentfernen zB. bei Mammacarzinom
- Blutstauungsödem
  - Ursachen
    - \* örtliche Behinderung des Blutabflusses
      - ' venös (Beinvenen)
    - \* kardial bedingte Abflussbehinderung: Herzinsuffizienz (siehe Herzerkrankungen)
- Eiweißmangelödeme
  - Ursachen
    - \* Proteinmangel  $\rightarrow$  Aszites (Abgemagert, aber dicker Bauch)
    - \* Hunger, Fehlernährung, Eiweißverlust (renal), Eiweißsynthesestörung
- ullet renale  $\ddot{\mathbf{O}}$ deme ightarrow Augenliedödem
- Ödeme durch Schädigung der Kapillarwand zB.: Insektengift

#### Thrombose

- Definition
  - Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombus) in einer Vene oder Arterie, Gerinnungskaskade
  - solten sich nach Heilung wieder auflösen
  - intravitale, intravasale Blutgerinnung
  - Folge: teilweise oder vollständige Unterbrechung des Blutflusses

# • Entstehung

- Virchow'sche Trias
  - \* Gefäßwandfaktor, Form der Gefäßwand
  - \* Zirkulationsfaktor, zu langsame Zirkulation
  - \* veränderte Blutzusammensetzung, Humoralfaktor, zu viel Zellen, od. Flüssigkeit

### **Embolie**

- Definition
  - Verschleppung von geformten Elementen (= Embolus, zB (Thrombus, selten Luft) auf dem Blut - oder Lymphweg
- Folge
  - Steckenbleiben in einem Gefäß mit engerer Gefäßlichtung
  - Gefäßverschluss
- Einteilung
  - nach der Wegrichtung des Embolus in der Strombahn
  - nach der benützten Gefäßstrecke (arteriell, venös)
  - nach der Art des verschleppten Materials
- Einteilung nach der benützten Gefäßstrecke
  - arterielle Embolie in den Körperkreislauf:
    - \* Quellen der Embolie: Lungenvenen, linker Vorhof, Mitralklappe, linker Ventrikel, Aortenklappe, Aorta
    - $\ast\,$ häufigste Zielorgane der Embolie: Gehirnarterien, Bauchraumarterien, Arterien der unteren Extremität
  - venöse Embolie in den Lungenkreislauf:
    - \* Quellen der Embolie: tiefe Venen der unteren Extremität, Venen des kleinen Beckens, Vena cava inferior, rechter Vorhof
    - \* Zielorgan: Lunge

#### Arterioskelrose

- WHO-Definition
  - chronisch fortschreitende Arterienerkrankung mit Wandverhärtung ("Sklerose") und Einengung der Arterienlichtung durch herdförmige Anhäufung von Fettsubstanzen, Kohlehydraten, Blutbestandteilen, Bindegewebe und Calcium (Plaque)
- Ursachen
  - Cholesterin
    - 'High Density Liporotein, schützender Effekt
    - 'Low Density Lipoprotein, schlechte Cholesterin
- keine Rückbildung, Beginn oft schon in früher Jugend
- Lokalisation

- größere elastische und muskuläre Arterien (Aorta, A.carotis, A.iliaca, Hirnarterien, Koronararterien)
- ightarrow Beurteilung der Koronaraterien durch Karotis Ultraschall gibt gute Auskunft über Wandzustand

#### • Folgen der Atherosklerose

- chron. Lichtungseinengung = chron. Stenose  $\rightarrow$  Thrombosbildung
  - \* Ruhedurchblutung ausreichend, bei Mehrforderung  $\rightarrow$  Mangeldurchblutung
- $\ akute \ Lichtungseinengung = akute \ Stenose \rightarrow Infarkt$
- Lichtungsverschluss durch Thrombose oder Embolie o Infarkt
- Wandschwäche  $\rightarrow$  Ausweitung = "Aneurysma"

#### • häufige Lokalisation

- Aorta (v.a. Bauchaorta)
- Gehirn
  - \* Einengung  $\rightarrow$  Durchblutungsstörung = "vaskuläre Demenz"
  - \* Verschluss = Infarkt = Apoplex = ...
- Herz: KHK
  - \* Einengung = Angina pectoris
  - \* Verschluss = Myokardinfarkt
- Niere
  - \* Einengung = Durchblutungsstörung  $\rightarrow$  Schrumpfniere
  - \* Verschluss = Niereninfarkt
- Beine
  - $* \ Einengung = Durchblutungsst\"{o}rung \rightarrow "Schaufensterkrankheit" = pAVK$
  - \* Verschluss = Infarkt

## • Risikofaktoren

- Klasse 1
  - \* Hyperlipidämie (Cholesterin LDL, Triglyceride)
  - \* **Hypertonie** schädigt Gefäße ⇔ steigert Hypertonie
  - \* Diabetes mellitus
  - \* Zigarettenkonsum
- Klasse 2
  - \* Adipositas
  - \* Bewegungsmangel
  - \* Stress
    - ' Eustress, befähigender Stress
    - ' Dysstress, schädigender Dauerstress
- unbeeinflussbare Faktoren
  - \* Lebensalter, erste Welt immer jünger
  - \* Geschlecht (Östrogenschutz!)
  - \* familiäre Häufung, genetische Faktoren

# Aneurysma

- Definition
  - lokalisierte Ausweitung einer Arterie durch
    - \* angeborene Wandschwäche Gefäß hält dem RR nicht Stand  $\to$  Aussackung (z.B. Hirnbasisgefäße)  $\to$  Ruptur, letale Blutung
    - \* erworbene (atheriosklerotische) Wandschwäche durch schwere arteriosklerotische Wandschädigung, meist in der Bauchaorta

- Folgen eines Aneurysmas
  - Thrombose
    - \* Durchblutungsstörung
    - \* Emboliegefahr
  - Kompression
    - \* Druckatrophie von Nachbarorganen
  - Perforation = Ruptur
    - \* ev. tödliche Blutung

# pAVK (periphäre arterielle Verschlusskrankheit

- Definition
  - Einengung der Extremitätenarterien (meist Beine)
- Ätiologie
  - Arteriosklerose (Risikofaktoren!)
- Folge
  - Durchblutungsstörung der Extremitäten
- Einteilung in Schweregrade
  - zunehmend kürzer werdende schmerzfreie Gehstrecke
- Schaufensterkrankheit: Schmerz zwingt zu Pausen
- Raucherbein
- ultimativ: Amputation

## akuter Arterienverschluss

- Definition
  - plötzlich auftretender arterieller Durchbltgs.-Stop
  - 80% Beine betroffen
- Ätiologie
  - 80% Thrombo-Embolien, davon 90% kardial
  - lokale Thrombose (pAVK)
- Symptome
  - Schmerz, Blässe, Pulslosigkeit, Lähmung, Schwäche, Kältegefühl, ev. Schock
- Diagnostik
  - klinisches Bild
  - Gefäßdarstellung
  - Ultraschall, Dopplerschall
  - kontrastmittel
  - (Fuß-) Pulse
- Therapie
  - Thrombolyse

Blutgerinnungsmittel bei frischen Thromben

- Rekanalisation
  - \* Thrombo-/Embolektomie
- ultima ratio: Amputation
- Rezidiv-Prophylaxe durch Antikoagulation

# Pathologie der Venen Varizen

- Varicosis
  - Ausbuchtungen einer geschädigten Venenwand
- Ursache
  - Missverhältnis zwischen Wandstärke und intravenösem Druck
  - Wandschwäche
    - \* angeboren-konstitutionell
    - \* erworben
  - Blutstauung und Druckerhöhung
    - \* kardial bedingte venöse Stauung
    - \* langes Stitzen btw. Stehen
    - \* Adipositas
    - \* Abflussbehinderungen

## Varizen

- allgemeine Folgen der Varizen
  - Durchblutungsstörung infolge langsamer Blutströmung
  - Thrombose und Embolie
  - Thrombophlebitis / Phlebothrombose
  - Ruptur mit Blutung (Ösophagus!)
- mögliche Spätfolgen an den Beinen
  - Ulcus cruris
  - postthrombotisches Syndrom (chronisch-venöse Insuffizienz)

## entzündliche venöse Gefäßerkrankungen

- Thrombophlebitis / Phlebothrombose (TVT)
  - Thromben  $\rightarrow$  Entzündung der Venenwand
  - Venenwandentzündung  $\rightarrow$  Thrombusbildung
  - Lokalisation. v.a. untere Extremität
  - hohes Embolierisiko bei TVT!!
  - Risikofaktoren Phlebothrombose
    - \* Strömungsverlangsamung
    - \* Endothelschäden
    - \* Hyperkoagulobilität
- Thrombophlebitis
  - oberflächliche Venen betroffen
  - Therapie: lokale Maßnahmen, Bewegung
- Phlebothrombose
  - tiefe Venen betroffen
  - Therapie: Bettruhe, Antikoagulation, Thrombolyse oder Thrombektomie
- Diagnostik
  - $\ Druck schmerz punkte$
  - Gefäßdarstellung
    - \* Doppler-Sonographie
    - \* Phlebographie

# Hypertonie

- RR-Erhöhung über den Normwert im
  - großen Kreislauf (Körperkreislauf) = arterielle Hypertonie
  - kleinen Kreislauf (Lungenkreislauf) = pulmonale Hypertonie
- arterielle Hypertonie Epidemiologie
  - gehört zu den häufigsten Erkrankungen
  - Risikofaktor erster Ordnung für Atherosklerose und ihre Folgeschäden (Gehirn, Herz, Nieren)

# arterielle Hypertonie

- physiologische / pathologische Werte
  - WHO: über 140/90mmHg...
  - Klassifikation nach dt. Hochdruckliga
    - \* optimal
    - \* normal
    - \* hochnormal (Grenzwerthypertonie)
  - pathologische Werte (Hypertonie) ab
    - \* Stufe 1 (leicht)
    - \* Stufe 2 (mittelschwer)
    - \* Stufe 3 (schwer)
  - Einteilung nach der Ätiologie in
    - \* prümare (="essentielle") Hypertonie
      - 90%-95%
      - 'Enstehung weitgehend ungelärt
      - ' multifaktoriell, "Wohlstandserkrankung"

erhöhter peripherer Gefäßwiderstand, erhöhtes HMV, Kochsalzkonsum, Sympathikus, RAAS, renale Faktoren, vaskuläre Faktoren, Umweltfaktoren, Adipositas,...

- \* sekundäre (= organgebundene) Hypertonie
  - ' renale Hypertonie, endokrine Hypertonie, kardiovaskuläre Hypertonie,...
- Folgen der chronischen Hypertonie
  - \* kardiale Schäden
    - · Linksherzhypertrophie, LinksherzinsuffizienzLinksherzhypertrophie, Linksherzinsuffizienz
  - \* frühzeitige Arteriosklerose
    - · Koronargefäße: KHK
    - · Arterien: Elastizitätsverlust, pAVK, Aortenaneurysma
    - · Gehirn: zerebrale Ischämie, Infarkt, Gefäßruptur, SAB
    - · Nieren: Nephrosklerose, Niereninsuffizienz, Urämie
- Symptome
  - \* wenig
  - \* Kopfschmerz, Kopfdruck, Ohrensausen, Schwindel, ev. Nasenbluten
- Therapie
  - \* Antihypertonika, Ziel: RR < 140/90 mm Hg, altersangepasst

# Hypertonie-TH

- Diuretika
- β-Blocker
- Kalzium-Antagonisten
- ACE-Hemmer
- Sympathikolytika
- Angiotensin II-Rezeptorantagonisten
- arterioläre Vasodilatatoren

#### Schock

- Definition
  - akute Minderdurchblutung lebenswichtiger Organe (O<sub>2</sub>-Mangel)
- Ursachen
  - peripher: ungenügender venöser Rückstrom zum Herzen
    - \* Blutverlust: nach außen oder nach innen
    - \* Blut versackt in erweiterten Kapillaren und Venolen
    - \* Flüssigkeitsverlust nach außen oder nach innen (Plasma)
  - kardial: ungenügendes Auswurfvolumen des Herzens
- Stadium 1: Zentralisation
  - Kontraktion der peripheren Arteriolen (zB. Haut) als Reaktion auf das verminderte zirkulierende Blutvolumen  $\rightarrow$  Blutdruck wird aufrechterhalten  $\rightarrow$  Versorgung lebenswichtiger Organe
- Stadium 2: Dezentralisation
  - Weitstellen der Gefäße in der Peripherie, Blutdruckabfall mit Mangelversorgung lebenswichtiger Organe, zunehmende Sauerstoffnot
- Stadium 3: irreversibler Schock
  - schwere Organschäden an Gehirn, Herz, Lungen, Leber, Niere
- Schockformen nach klinischen Ursachen:
  - kardiogener Schock
  - Blutungsschock (hypovolämischer Schock)
  - allergischer (anaphylaktischer) Schock
  - traumatischer Schock
  - Verbrennungsschock
  - septischer Schock
  - . . .

# Herzerkrankungen

# Übersicht

- kardiale Überlastung: Herzhypertrophie
- Herzinsuffizienz
- Erkrankungen des Reizleitungssystems: Rhythmusstörungen
- entzündliche Herzerkrankungen: Endokarditis, Myokarditis, Perikarditis
- koronare Herzkrankheiten: KHK
  - Angina pectoris
  - Myokardinfarkt
- Klappenvitien

# Herzerkrankungen

Grundformen der kardialen Überlastung

- chronische Druckbelastung
- chronische Volumenbelastung
- Folge: Adaptation der Ventrikel  $\rightarrow$  Hypertrophie, ab kritischem Herzgewicht: Hyperplasie  $\rightarrow$  Ventrikeldilatation  $\rightarrow$  enddiastolisches Volumen  $\uparrow$   $\rightarrow$  zunehmende Herzinsuffizienz und Koronarinsuffizienz (durch Missverhältnis  $O_2$ -Bedarf und  $O_2$ -Angebot)

## Herzinsuffizienz

#### Def

- ullet durch unzureichendes syst. Auswurfvolumen oder mangelhafte ventrikuläre Füllung ightarrow
- Missverhältnis zwischen Pumpleistung (geförderter Auswurfmenge) des Herzens und Blutbedarf der Körpergewebe

#### Einteilung

- akut oder chronisch
- den li, den re, oder beide Ventrikel betreffend
- in klinische Schweregrade nach der NYHA

#### Ätiologie

- Hypertonie
- Herzerkrankungen
  - KHK, Klappenfehler, Rhythmusstörungen, ...

## Klinik

- "Rückwertsversagen": Blutstauung vor der infuffizienten Herzhälfte
- $\bullet$  "Vorwärtsversagen": Ö<br/> nachlassende Pumpfunktion  $\to$  Unterversorgung der Organe mit O<br/> und Nährstoffen

### Leitsymptome Linksherzinsuffizienz

- Rückwärtsversagen
  - Lungenstauung, Dyspnoe, Stauungsbronchitis, Lungenödem, feuchte Rasselgeräusche über der Lunge, Zyanose
  - chronisch: Rechtsherzüberlastung mit Hypertrophie, "Corpulmonale"
- akutes Vorwärtsversagen: kardiogener Schock
- morphologisch: Linksherdilitation mit runbogiger Herzspitze

## Leitsymptome Rechtsherzinsuffizienz

- ightarrow Rückstau des Blutes im gesamten Venensystem des großen Kreislaufs:
  - gestaute Halvene
  - Stauung im Bauchraum, Aszites, Hepatomegalie
  - Knöchelödeme
  - Gewichtszunahme

#### Begleitsymptome

- Schwäche, Müdigkeit, Leistungsabfall
- Nykturie
- tachykarde Herztythmusstörungen (Vorhofflimmern)

#### "Globalinsuffizienz"

#### Diagnostik

- Anamnese
- EKG, Herz-Ultraschall (Echokardiographie)
- bildgebende Diagnostik: MRT, CT, Thorax-Röntgen

# pharmakologische Therapie

- Herz-Belastung senken: z.B. RR-Senkung
- Steigerung der Herzkraft und Auswurfleistung

## Herzrhythmusstörungen

#### **Definition**

• Störung der Herzfrequenz/der Rhythmik

# Einteilung

- Reizbildungsstörung
- ullet Reizleitungsstörung
- nach der Frequenz
  - bradykarde Rhythmusstörungen (¡60/min)
  - -tachykarde Rhythmusstörungen (¿100/min)
    - \* SA-Block
    - \* AV-Block (I. III.Grades
    - \* Extrasystolen
    - \* Vorhofflattern, Vorhofflimmern
    - \* Kammerflattern, Kammerflimmern

# Ätiologie

- kardial
- extrakardial

## Symptome

- Beeinträchtigung der Auswufleistung
- Herzklopfen, Herzstolpern
- RR-Abfall, Schwindel
- Kurzatmigkeit, Schweißausbruch, Beklemmungsgefühle, Angst

## Diagnostik

• EKG

## Therapie

• medik.: Antiarrhythmika, Schrittmacher

# entzündliche Herzerkrankungen

Einteilung nach der Ursache

- Endokarditis
- Myokarditis
- Perikarditis

#### **Endokarditis**

- Entzündung der Klappen
- Störung der hämodynamischen Klappenfunktion
- bevorzugt li-Herz Klappen
- nicht infektiös
  - Endocarditis verrucosa rheumatica
- infektiös
  - akute infektiöse Endokarditis
  - subakute infektiöse Endokarditis
- Komplikationen
  - Klappeninsuffizienz
  - septischer Schock

#### **KHK**

# Definition

- Verengung der Koronararterien (Stenose)
- $\bullet$ dadurch: Missverhältnis zwischen O $_2\text{-Bedarf}$ des Myokards und O $_2\text{-Angebot}$
- vier Koronaraterienäste
  - RCA
  - LCA
  - RIVA
  - RCX

# Ätiologie

- Arteriensklerose der Koronaraterien
  - Risikofaktoren:...

# Angina pectoris

## Letisymtom

- retrosternaler oder linksthorakaler Schmerz/Druckgefühl
- Ausstrahlung in ...

## Einteilung

- stabile A.p.
- instabile A.p.

# Diagnostik

- Anamnese
- Labor: herzspezifische Enzyme
- EKG
- Bildgebung
- Herzkatheteruntersuchung

#### Therapie

- medikamentös
- PTCA

# Myokardinfarkt

## Definition

- akuter Koronararterienast-Verschluss
- Folge: Nekrose

#### Einteilung

- fast immer linke Herzhälfte betroffen
- nach Lokalisation
  - Vorderwand, Seitenwand, Hinterwand
- nach Infarkttiefe in der Kammerwand
  - Innenschichtinfrarkt, transmuraler Infarkt
- ullet kaum Regeneration o Belastung des restlichen Gewebes o kompensatorische Hypertrophie

# Symptome

- Leitsymptome (pektaginöser Schmerz)
- vegetative Begleitsymptome
- RR  $\downarrow$ , Herzfrequenz  $\uparrow$ ( $\rightarrow$  kardiogener Schock!)

## Diagnostik

- Anamnese
- Diagnosekriterien (WHO)
  - akuter Brustschmerz ; 20 min
  - typische EKG-Veränderungen (STEMI, NON-STEMI)
  - erhöhte Serumwerte der Herzmarker-Enzyme
- Echokardiographie
- Koronarangiographie

## Therapie

- MONA: Morphium, O<sub>2</sub> Nitrate, ASS
- Blutverdünnung
- frühestmögliche Reperfusion = Blutfluss wiederherstellen
  - Auflösen des Gerinnsels mittels (Thrombolyse)
  - PTCA
  - Bypass-OP

# mögliche Komplikationen

- kardiogener Schock
- Papillarmuskelabriss
- $\bullet \ Herzwand an eurysma, \ Herzwand ruptur$
- Reinfarkt, ...

# Klappenventitien

## Einteilung

- angeboren oder erworben (Endokarditis!)
- Klaüüenstenose oder Klappeninsuffizienz
  - Mitralklappenstenose
  - Mitralklappeninsuffizienz
  - Aortenklappenstenose
  - Aortenklappeninsuffizienz