



Thomas Cerny · Kirill Karlin *Hrsg.*

PathoMaps

Klinisch-pathologische Übersichtskarten

2. Auflage

PathoMaps

Thomas Cerny · Kirill Karlin
(Hrsg.)

PathoMaps

Klinisch-pathologische Übersichtskarten

2. Auflage



Springer

Hrsg.

Thomas Cerny
Universitätsklinik für Infektiologie
Inselspital, Universitätsspital Bern
Bern, Schweiz

Kirill Karlin
Harvard Medical School
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston, USA

ISBN 978-3-662-64926-8 ISBN 978-3-662-64927-5 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-64927-5>

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

© Der/die Herausgeber bzw. der/die Autor(en), exklusiv lizenziert an Springer-Verlag GmbH, DE, ein Teil von Springer Nature 2019, 2023

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Einbandabbildung: stockadobe.com/RAWKUS

Planung: Christine Ströhla, Renate Scheddin

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.
Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Erneut all jenen gewidmet, die sich in der heutigen Medizin Zeit nehmen,
zu unterrichten und ihr Wissen weiterzugeben.

Danksagung zur 2. Auflage

Zuallererst gilt unser Dank auch dieses Jahr allen Beitragsautorinnen und Beitragsautoren. Sie haben erneut viel Zeit, Denkarbeit und Geduld aufgebracht, um Synthesen aus fachlicher Korrektheit und didaktischer Vereinfachung mit uns zu diskutieren. Ohne sie könnte PathoMaps nicht mit dem Tempo der neuen Entwicklungen Schritt halten.

Für die stets kompetente Unterstützung bei der Erstellung des Buches möchten wir uns ausserordentlich beim Springer-Verlag bedanken. Insbesondere danken wir Christine Stroehla, Kerstin Barton und Renate Scheddin für die stets professionelle Unterstützung und das geduldige Eingehen auf unsere Gestaltungswünsche. Frau Michaela Baumann von der Grafikagentur L42 sei für die hervorragende Grafikarbeit gedankt.

Zahlreiche Personen haben uns in den vergangenen Jahren mit Ihren Rückmeldungen, Hinweisen und Korrekturvorschlägen unterstützt und inspiriert. Wir danken in alphabetischer Reihenfolge: Mohannad Abou Shoak, Bea Albermann, Sandra Anusic, Alexandra Auf der Maur, Simon Bachmann, Stephan Baumann, Leta Bazzi, Monica Bazzi, Dorothea Birkner, Rémy Bourgois, Laura Böni,

Corina Bräm, Myriam Briner, Gustav Büscher, Samantha Dervichian, Mateusz Dzwiecki, Luise Fleischer, Julian Frey, Duri Gianom, Johanna Gluderer, Carmen Hummel, Jawid Jalal, Emanuela Keller, Werner Kempf, Matthias Kis, Viktor Kölzer, Judith Kurmann, Michael Kurrer, Klara Landau, Isabel Maria, Peggy Mason, Holger Moch, Gian-Marco Monsch, Cathia Moser, Brice Mouttet, Urs Mühlmann, Lara Muralt, AssistenzärztInnen Ospidal Scuol, Pablo Pagliarani, Claudine Peterer, Bettina Pfister, Liliane Raess, Sereina Roffler, Geraldine Rossi, Patrizia Sager, Franca Schaad, Nadja Scheiwiller, Hans Schmid, Alia Schneider, Daphne Schönenegg, Isabella Schwyzler, Moritz Schwyzler, Lea Sieber, Giovanni Simoni, Mathilde Spiess, Roger Staub, Niklas Stauffer, Nicole Strickler, Joachim Tanner, Christian Thüring, Charles Till, Raphael Vaccani, Peter Vogt, Fuat Vojka, Reto Winkler, Helen und Peter Witmer-Höhener, Michael Zbinden.

Wir danken unseren Familien und engsten Freunden, die uns tragen und ertragen: Eva, Marina, Zdenek, Ilya, Caroline, Patrick, Andrin, Tania, Luciane, Alicia und Amos.

Vorwort zur 1. Auflage

Seit Beginn des Projektes PathoMaps leitet uns ein Grundgedanke: Eine Ansammlung von Fakten ohne erkennbare Struktur überfordert und erschwert deren *Begreifen* – und somit die Freude am Lernen. Wenn viele Krankheitsbilder sich auf den ersten Blick ähnlich sehen, dann fällt es schwer, Ihre Eigenheit zu erlernen. Es ist so, als müsste man in der Luft schwebende Bücher auswendig lernen; anstatt zunächst ein Büchergestell zu konstruieren, worin die Bücher eingeordnet werden können.

Während unseren klinischen Studienjahren erging es uns oft so: es gab zwar ausgezeichnete Lehrmittel mit jeweils eigenen Schwerpunkten, aber es fiel uns und unseren Mitstudenten schwer, einen systematischen Grobüberblick über die Pathologien der Humanmedizin zu behalten. Der lineare Aufbau der meisten Lehrmittel erschwerte es, einen solchen zu erarbeiten. Begriffsunterschiede zwischen Lehrbüchern, Vorlesungen und Internetquellen verkomplizierten dies noch zusätzlich.

Was es brauchte, war pro Organsystem eine logisch strukturierte und visuell ansprechende Übersichtskarte, welche alle relevanten Informationen zusammenführt. Eben eine Art orientierende Landkarte der menschlichen Pathologien – daher der Name *PathoMaps*. Die PathoMaps sollen jenes Büchergestell bieten, das Ordnung und Übersicht schafft. Ihre Kategorien sollen die kognitiven Anker sein, an welche die Lernenden weitere Fakten anbinden können. Dadurch – so die Hoffnung – kann Interesse und Freude zur weiteren Vertiefung entstehen.

Weil dies oft zu Verwirrungen führte, schicken wir an dieser Stelle voraus: die PathoMaps sind kein klassisches Lehrbuch für *Pathologie* (im engeren Sinne des medizinischen Fachgebietes, der Analyse von Gewebe), sondern eine Auslegeordnung der menschlichen *Pathologien* (im Sinne einer klassischen Krankheitslehre). Ebensowenig ersetzen die PathoMaps eigentliche Fachlehrbücher für die einzelnen Organsysteme. Vielmehr sind sie ein hilfreicher Begleiter – quasi ein Navigationswerkzeug – für die klinischen Studienjahre.

Dieser Leitgedanke prägte von Anfang an auch ihre Form: um möglichst schnell Orientierung zu bieten, folgen die Pathomaps soweit möglich stets dem gleichen Aufbau; z.B. findet sich die Spalte mit kongenitalen Erkrankungen immer ganz links, die Neoplasien hingegen immer ganz rechts auf der Übersicht; die Textboxen enthalten die erwähnten Fakten (Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese, Klinik etc.) immer in der gleichen Reihenfolge.

Erste inhaltliche Überarbeitung erfuhren die PathoMaps nach Studienabschluss, als wir sie via Internet weiteren Medizinstudenten zur Verfügung stellten. Durch die rege Nutzung bekamen wir zahlreiche Rückmeldungen und Verbesserungsvorschläge. Gleichzeitig kam der wiederholte Wunsch nach einer Buchform auf. Dadurch wurde der Auftakt zu einer zweiten inhaltlichen Überarbeitung eingeläutet: um die Qualität zu steigern, bedurfte es der Unterstützung durch Fachärztinnen und Fachärzte, so dass nun an jedem Kapitel mindestens ein Facharzt aus Klinik und Pathologie mitarbeitet. Dadurch wurden Struktur und Inhalt der PathoMaps erneut weiterentwickelt und verbessert.

Geblieben ist der möglichst einheitliche Aufbau (siehe „Spiegelseite“), als auch der Wunsch nach kontinuierlichem Austausch mit den Lesern. Alle Rückmeldungen zu Form und Inhalt werden wir gerne bei künftigen Versionen der PathoMaps mitberücksichtigen. Wir bitten daher alle Lese- rinnen und Leser, uns ihre Korrekturen, Einwände, Fragen und Verbesserungsvorschläge zukommen zu lassen.

Wir wünschen entspannteres und freudiges Lernen.

Kirill Karlin und Thomas Cerny

Zürich, im Juli 2018

Vorwort zur zweiten Auflage

Seit Beginn des Projektes PathoMaps sind nun sieben Jahre vergangen, seit dem Erscheinen der ersten Auflage bald auf den Tag genau vier Jahre. In all diesen Jahren ist unsere Motivation für PathoMaps immer noch die gleiche: es den nachfolgenden Medizinstudent:Innen etwas einfacher machen, das (stetig anwachsende!) medizinische Wissen in den Grundzügen relativ schnell und ohne Kopfzerbrechen erfassen zu können.

Umso mehr freut es uns, dass das Buch so viel Anklang findet und also seiner Aufgabe offensichtlich gerecht wird.

Geändert haben sich in der Zwischenzeit einige Guidelines – neue Erkrankungen wurden beschrieben, definiert, therapeutische Ansätze haben sich weiterentwickelt. Wir sind sehr dankbar, dass wir weiterhin auf die Unterstützung eines breiten Teams aus Fachärztinnen und Fachärzten aller Disziplinen

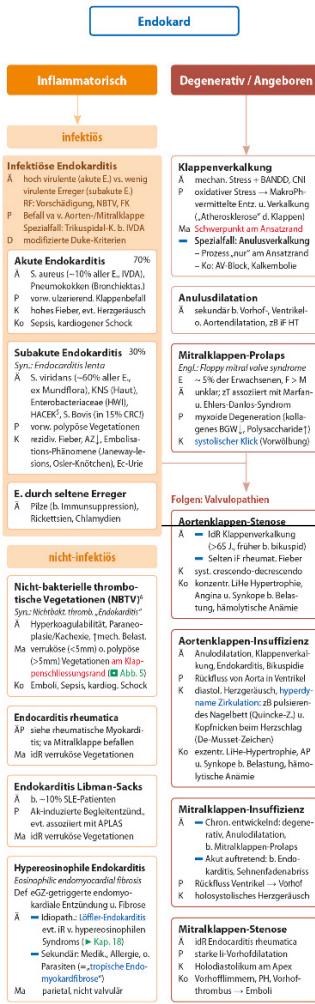
zurückgreifen können, um die Struktur und den Inhalt der PathoMaps an die neuen Erkenntnisse anzupassen und somit stetig zu verbessern.

Geblieben ist natürlich auch der Standard-Aufbau der PathoMaps, als auch der Wunsch nach kontinuierlichem Austausch mit der Leserschaft. In den letzten vier Jahren haben uns zahlreiche Korrekturen erreicht, welche wir in der neuen Auflage berücksichtigt haben. Wir freuen uns weiterhin über alle Korrekturen, Einwände, Fragen und Verbesserungsvorschläge, die uns auf unsere Emailadresse zugesandt werden können (siehe „die Herausgeber“).

Wir wünschen Ihnen auch mit dieser neuen Auflage ein entspannteres und freudigeres Lernen.

Kirill Karlin und Thomas Cerny
Boston und Bern, im Dezember 2022

4.4 • PathoMap Herz



¹ BANDO: Bluthochdruck, Adipositas, Nikotin, Diabetes, Dyslipoproteinämie
² Trotz klinisch transparentem Charakter schlägt AP Myokarditis die relative Koronarinsuffizienz weise nach in den letzten Wiesen Neokson: nur mikroskopisch sichtbare „Wienflecken“ o. aber <1cm (= großflächig), u. klassifizieren daher nicht als Myokardinfarkt

³ Tako-Tudo besonders dann zu vermuten, wenn Ichnäme-Zeichen im EKG überproportional zu moderater Troponin-Erhöhung

Fussnoten
vertiefen wichtige Punkte oder interessante Sachverhalte

Untertitel

Gliedern die Spalten in weitere Subgruppen

25 4

4

Einheitliche ätiopathogenetische Kategorien

Die verwendeten Kategorien wurden jeweils mit den gleichen Farben einheitlich im gesamten Buch kodiert, die wichtigsten sind:

Congenital

Vaskulär

Infektiös / Inflamm.

Degenerativ

Trauma / Degenerativ

Metabolisch / Endokrin

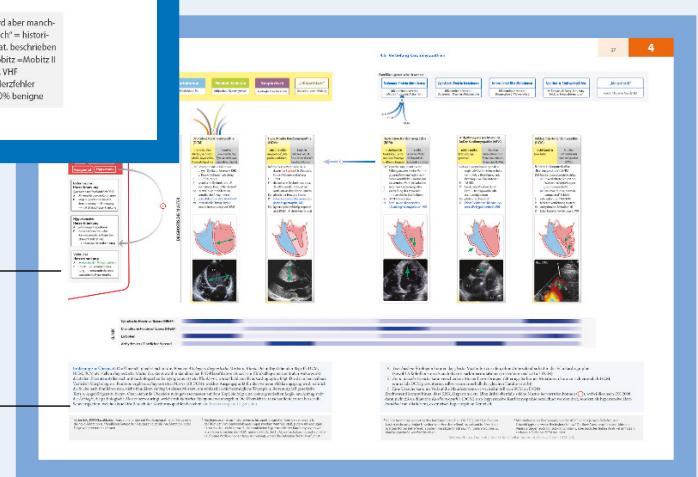
Neoplasie

Gruppierungen

Krankheiten, die klinisch oder pathologisch eine grosse Gemeinsamkeit haben werden durch Hinterlegungen zu Gruppen zusammengefasst. Die Gemeinsamkeit wird in der Farbe des Hintergrund aufgeführt.

Vertiefungsseiten
Einigen Kapiteln sind spezielle Doppelseiten angefügt, welche besonders schwierige Themen nochmals anschaulich und didaktisch ausgeklugelt erklären

Erklärungstext
Damit die Navigation auf der Vertiefungsseite einfach fällt



Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeine Pathologie	1
	<i>Viktor Kölzer, Holger Moch, Peter Vogt, Thomas Cerny, Kirill Karlin</i>	
1.1	PathoMap Allgemeine Pathologie	2
1.2	Knowledge-Bites Allgemeine Pathologie	4
2	Respirationstrakt	7
	<i>Gregory Fretz, Sabina Berezowska, Peter Vogt, Kirill Karlin, Thomas Cerny</i>	
2.1	Aus Sicht der Klinik	8
2.2	Aus Sicht der Pathologie	8
2.3	Knowledge-Bites Respirationstrakt	9
2.4	PathoMap Respirationstrakt	10
2.5	Vertiefung: Interstitielle Lungenerkrankungen	12
3	Gefäße	15
	<i>Axel Haine, Silvan Jungi, Yara Banz, Thomas Cerny, Kirill Karlin</i>	
3.1	Aus Sicht der Klinik	16
3.2	Aus Sicht der Pathologie	16
3.3	Knowledge-Bites Gefäße	17
3.4	PathoMap Gefäße	18
4	Herz	21
	<i>Stefan Christen, Yara Banz, Peter Vogt, Kirill Karlin, Thomas Cerny</i>	
4.1	Aus Sicht der Klinik	22
4.2	Aus Sicht der Pathologie	22
4.3	Knowledge-Bites Herz	23
4.4	PathoMap Herz	24
4.5	Vertiefung Kardiomyopathien	26
5	Hals, Nase und Ohren	29
	<i>Michael Soyka, Kristian Ikenberg, Thomas Cerny, Kirill Karlin</i>	
5.1	Aus Sicht der Klinik	30
5.2	Aus Sicht der Pathologie	30
5.3	Knowledge-Bites	31
5.4	PathoMap Mundhöhle und Hals	32
5.5	PathoMap Nase und Ohren	34
6	Ösophagus und Magen	37
	<i>Monica Rusticeanu, Beat Gloor, Rupert Langer, Kirill Karlin, Thomas Cerny</i>	
6.1	Aus Sicht der Klinik	38
6.2	Aus Sicht der Pathologie	38
6.3	Knowledge-Bites	39
6.4	PathoMap	40
7	Dünnd- und Dickdarm	43
	<i>Lukas Brügger, Andreas Kohler, Peter Studer, Heather Dawson, Alessandro Lugli, Thomas Cerny, Kirill Karlin</i>	
7.1	Aus Sicht der Klinik	44
7.2	Aus Sicht der Pathologie	44
7.3	Knowledge-Bites	45
7.4	PathoMap	46

8	Leber und intrahepatische Gallenwege	49
	<i>Beat Müllhaupt, Achim Weber, Kirill Karlin, Thomas Cerny</i>	
8.1	Aus Sicht der Klinik	50
8.2	Aus Sicht der Pathologie	50
8.3	Knowledge-Bites	51
8.4	PathoMap	52
9	Gallenblase, extrahepatische Gallenwege und Pankreas	55
	<i>Beat Gloor, Eva Diamantis-Karamitopoulou, Thomas Cerny, Kirill Karlin</i>	
9.1	Aus Sicht der Klinik	56
9.2	Aus Sicht der Pathologie	56
9.3	Knowledge-Bites	57
9.4	PathoMap	58
10	Niere	61
	<i>Andreas D. Kistler, Simone Brandt, Ariana Gaspert, Kirill Karlin, Thomas Cerny</i>	
10.1	Aus Sicht der Klinik	62
10.2	Aus Sicht der Pathologie	62
10.3	Knowledge-Bites Niere	63
10.4	PathoMap Niere	64
10.5	Vertiefung: Glomerulopathien	66
11	Männliche Geschlechtsorgane und ableitende Harnwege	69
	<i>Daniel Eberli, Holger Moch, Thomas Cerny, Kirill Karlin</i>	
11.1	Aus Sicht der Klinik	70
11.2	Aus Sicht der Pathologie	70
11.3	Knowledge-Bites	71
11.4	PathoMap Männliche Geschlechtsorgane	72
11.5	Vertiefung: Ableitende Harnwege	74
12	Weibliche Geschlechtsorgane	77
	<i>Robert Lüchinger, Meike Körner, Kirill Karlin, Thomas Cerny</i>	
12.1	Aus Sicht der Klinik	78
12.2	Aus Sicht der Pathologie	78
12.3	Knowledge-Bites	79
12.4	PathoMap Vulva und Vagina	80
12.5	PathoMap Zervix und Uterus	82
12.6	PathoMap Tube und Ovar	84
13	Mamma und Schwangerschaftsassoziierte Erkrankungen	87
	<i>Konstantin Dedes, Robert Lüchinger, Zsuzsanna Varga, Meike Körner, Thomas Cerny, Kirill Karlin</i>	
13.1	Aus Sicht der Klinik	88
13.2	Aus Sicht der Pathologie	88
13.3	Knowledge-Bites	89
13.4	PathoMap	90
14	Weichteile	93
	<i>Bruno Fuchs, Beata Bode-Lesniewska, Kirill Karlin, Thomas Cerny</i>	
14.1	Aus Sicht der Klinik	94
14.2	Aus Sicht der Pathologie	94
14.3	Knowledge-Bites	95
14.4	PathoMap	96
15	Gelenke	99
	<i>Sandra Blumhardt, Florian Winkler, Beata Bode-Lesniewska, Thomas Cerny, Kirill Karlin</i>	
15.1	Aus Sicht der Klinik	100
15.2	Aus Sicht der Pathologie	100

15.3	Knowledge-Bites	101
15.4	PathoMap Gelenke	102
15.5	Vertiefungsseite: Kollagenosen und Spondyloarthritiden	104
16	Knochen	107
	<i>Bruno Fuchs, Beata Bode-Lesniewska, Kirill Karlin, Thomas Cerny</i>	
16.1	Aus Sicht der Klinik	108
16.2	Aus Sicht der Pathologie	108
16.3	Knowledge-Bites	109
16.4	PathoMap	110
17	Haut	113
	<i>Omar Hasan Ali, Lars E. French, Alexander A. Navarini, Katrin Kerl, Thomas Cerny, Kirill Karlin</i>	
17.1	Aus Sicht der Klinik	114
17.2	Aus Sicht der Pathologie	114
17.3	Knowledge-Bites	115
17.4	PathoMap Haut	116
17.5	Vertiefung: Infektionskrankheiten der Haut	118
17.6	Vertiefung: Pigmentsystem-Störungen und Hauttumoren	120
18	Primäre lymphatische Organe (Km, Thymus und peripheres Blut)	123
	<i>Christine Greil, Anna Verena Frey, Maximilian Seidl, Kirill Karlin, Thomas Cerny</i>	
18.1	Aus Sicht der Klinik	124
18.2	Aus Sicht der Pathologie	124
18.3	Knowledge-Bites	125
18.4	PathoMap Knochenmark und Thymus	126
18.5	Vertiefungsseite: Peripheres Blut	128
19	Sekundäre lymphatische Organe	131
	<i>Christine Greil, Anna Verena Frey, Maximilian Seidl, Thomas Cerny, Kirill Karlin</i>	
19.1	Aus Sicht der Klinik	132
19.2	Aus Sicht der Pathologie	132
19.3	Knowledge-Bites	133
19.4	PathoMap	134
20	Hypophyse und Nebenniere	137
	<i>Roman Trepp, Ekkehard Hewer, Aurel Perren, Kirill Karlin, Thomas Cerny</i>	
20.1	Aus Sicht der Klinik	138
20.2	Aus Sicht der Pathologie	138
20.3	Knowledge-Bites	139
20.4	PathoMap	140
21	Schilddrüse und Nebenschilddrüse	143
	<i>Roman Trepp, Aurel Perren, Thomas Cerny, Kirill Karlin</i>	
21.1	Aus Sicht der Klinik	144
21.2	Aus Sicht der Pathologie	144
21.3	Knowledge-Bites	145
21.4	PathoMap	146
22	Zentrales Nervensystem	149
	<i>David Winkler, Luigi Mariani, Dominik Cordier, Raphael Guzman, Gian Marco De Marchis, Jürgen Hench, Stephan Frank, Kirill Karlin, Thomas Cerny</i>	
22.1	Aus Sicht der Klinik	150
22.2	Aus Sicht der Pathologie	150
22.3	Knowledge-Bites ZNS	151
22.4	Übersicht wichtigster ZNS-Syndrome	152
22.5	PathoMap ZNS	154

22.6	Vertiefungsseite Zirkulationsstörungen und Traumata	156
22.7	Vertiefungsseite Hirntumoren	158
23	Peripheres Nervensystem und Muskulatur	161
	<i>Jens Petersen, Hans H. Jung, Juliane Bremer, Elisabeth J. Rushing, Thomas Cerny, Kirill Karlin</i>	
23.1	Aus Sicht der Klinik	162
23.2	Aus Sicht der Pathologie	162
23.3	Knowledge-Bites Peripheres Nervensystem und Muskulatur	163
23.4	PathoMap Peripheres Nervensystem	164
23.5	PathoMap Muskulatur	166
24	Auge	169
	<i>Jens Funk, Peter Meyer, Kirill Karlin, Thomas Cerny</i>	
24.1	Aus Sicht der Klinik	170
24.2	Aus Sicht der Pathologie	170
24.3	Knowledge-Bites Auge	171
24.4	PathoMap Auge	172
24.5	Abbildungen Auge	174
25	Erbliche Tumorerkrankungen und Phakomatosen	177
	<i>Karl Heinemann, Aurel Perren, Thomas Cerny, Kirill Karlin</i>	
25.1	Aus Sicht der Klinik u. Genetik	178
25.2	Aus Sicht der Pathologie	178
25.3	Knowledge-Bites	179
25.4	PathoMap	180
	Serviceteil	183
	Literaturverzeichnis	184
	Sachverzeichnis	186
	Allgemeines Abkürzungsverzeichnis	198

Die Herausgeber



Thomas Cerny

1989 geboren in Schaffhausen, Schweiz. Studium der Humanmedizin in Zürich und Paris. 2017 Promotion. Assistenzarzt in Innerer Medizin und Chirurgie im Ospedal Scuol; Assistenzarzt in Innerer Medizin im Stadtspital Triemli, Zürich; Oberarzt in Innerer Medizin im Stadtspital Waid, Zürich; ab 2019 Dozent an der ETH Zürich (Krankheitslehre) im BSc Medizin; 2021 Facharzttitel Innere Medizin. Gegenwärtig Fremd Jahr in Neurologie am Inselspital Bern. Thomas Cerny beginnt demnächst eine zweite Facharztausbildung zum Infektiologen und interessiert sich besonders für die Schnittstelle Infekt/Immunsystem.
cernyth@gmail.com



Kirill Karlin

1989 geboren in Krasnojarsk, Sibirien. Studium der Humanmedizin in Zürich, Paris, Tel Aviv und Basel. Assistenzarzt in klinischer Toxikologie in Zürich. Mitgründung und Aufbau des medizinischen Softwareunternehmens Asimov Medical. Assistenzarzt in Pathologie am Beth Israel Deaconess Medical Center und Fellowship in Hematopathology am Brigham and Women's Hospital, beides Lehrkrankenhäuser der Harvard Medical School.
kirill.karlin@gmail.com

Mitarbeiterverzeichnis

Holger Moch, Prof. Dr. med.

Institutsdirektor
Facharzt für Pathologie
Institut für Pathologie und Molekularpathologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
holger.moch@usz.ch

Viktor Kölzer, Prof. Dr. med.

Oberarzt, Wissenschaftlicher Abteilungsleiter Digitale Pathologie
Facharzt für Pathologie
Institut für Pathologie und Molekularpathologie
Universität Zürich
Universitätsspital Zürich
Schmelzbergstrasse 12
Viktor.Koelzer@usz.ch

Peter Vogt, KD Dr. med.

Facharzt für Pathologie
Gartenstrasse 18
CH-5032 Aarau Rohr
vogt-p@bluewin.ch

Gregory Fretz, Dr.med.

Leiter Medizinische Poliklinik Departement Medizin
Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie
Kantonsspital Chur
Loestrasse 170
CH-7000 Chur
gregory.fretz@ksgr.ch

Sabina Berezowska, Prof. Dr. med.

Chefarztin Thoraxpathologie
Fachärztin für Pathologie
Institut Universitaire de Pathologie
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
et Université de Lausanne
Rue du Bugnon 25
CH-1011 Lausanne
sabina.berezowska@chuv.ch

Axel Haine, Dr. med.

Facharzt für Angiologie und Innere Medizin
Gefässzentrum Bern
Praxis am Lindenhofspital
Bremgartenstrasse 119
CH-3012 Bern
axel.haine@gefaesszentrum-bern.ch

Silvan Jungi, Dr. med. FEBVS

Oberarzt Gefässchirurgie
Facharzt für Gefässchirurgie
Universitätsklinik für Gefässchirurgie
Inselspital, Universitätsspital Bern
Herz Gefäss Zentrum
Freiburgstrasse 18
CH-3010 Bern
silvan.jungi@insel.ch

Yara Banz, PD Dr. med. et phil. nat.

Leitende Ärztin
Fachärztin für Pathologie, Schwerpunkt Zytopathologie
Institut für Pathologie
Universität Bern
Murtenstrasse 31
CH-3008 Bern
yara.banz@pathology.unibe.ch

Stefan Christen, Dr. med.

Chefarzt-Stellvertreter
Leiter Spezialgebiete Medizin
Facharzt FMH Innere Medizin
Facharzt FMH Kardiologie
Master of Advanced Studies MAS
Medizinische Klinik
Stadtspital Zürich, Standort Waid
Tièchestrasse 99
CH-8037 Zürich
stefan.christen@waid.zuerich.ch

Yara Banz, PD Dr. med. et phil. nat.

Leitende Ärztin
Fachärztin für Pathologie, Schwerpunkt Zytopathologie
Institut für Pathologie
Universität Bern
Murtenstrasse 31
CH-3008 Bern
yara.banz@pathology.unibe.ch

Michael B. Soyka, PD Dr. med.

Leitender Arzt Rhinologie
Facharzt FMH für Otorhinolaryngologie, Spez. Hals- und Gesichtschirurgie
Departement für Otorhinolaryngologie, Hals- und Gesichtschirurgie
UniversitätsSpital und Universität Zürich
Frauenklinikstrasse 24
CH-8091 Zürich
michael.soyka@usz.ch

Kristian, Ikenberg, PD Dr. med.

Oberarzt
Facharzt für Pathologie
Institut für Pathologie und Molekularpathologie
Universitätsspital Zürich
Schmelzbergstrasse 12
CH-8091 Zürich
kristian.ikenberg@usz.ch

Monica Rusticeanu, Dr. med.

Chefarztin
Abteilung für Gastroenterologie
Asklepios Klinikum Schwalmstadt
Krankenhausstrasse 27
D-34613 Schwalmstadt
monicarusticeanu@gmail.com

Rupert Langer, Univ. Prof. Dr. med.

Vorstand
Facharzt für Pathologie
Institut für Klinische Pathologie und Molekularpathologie
Kepler Universitätsklinikum und Johannes Kepler Universität
Krankenhausstr. 9
A-4021 Linz
rupert.langer@kepleruniklinikum.at

Lukas Brügger, PD Dr. med.

Leitender Arzt Viszerale Chirurgie
Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin
Inselspital, Bauchzentrum
Freiburgstrasse 16c
CH-3010 Bern
lukas.bruegger@insel.ch

Andreas Kohler, Dr. med.

Oberarzt Viszeralchirurgie
Facharzt für Chirurgie
Klinik für Viszerale Chirurgie und Medizin
Inselspital, Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse
CH-3010 Bern
Andreas.Kohler@insel.ch

Heather Dawson, Dr. med.

Oberärztin Klinische Pathologie
Institut für Pathologie
Universität Bern
Murtenstrasse 31
CH-3008 Bern
heather.dawson@pathology.unibe.ch

Alessandro Lugli, Prof. Dr. med.

Chefarzt GI Pathologie
Institut für Pathologie
Universität Bern
Murtenstrasse 31
CH-3008 Bern
alessandro.lugli@pathology.unibe.ch

Peter Studer, PD Dr. med. Dr. phil.

Chirurgie spez. Viszeralchirurgie
VISCERA AG
Zentrum für Bauchmedizin
Schänzlihalde 1
CH-3013 Bern
studer.peter@hin.ch

Beat Müllhaupt, Prof. Dr. med.

Stv. Klinikdirektor und Leitender Arzt
Klinik für Gastroenterologie und Hepathologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
beat.muellhaupt@usz.ch

Achim Weber, Prof. Dr. med.

Stv. Institutedirektor
Leitender Arzt Pathologie
Facharzt für Pathologie, FMH
Schwerpunkttitle Molekulare Pathologie
Institut für Pathologie und Molekularpathologie
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
achim.weber@usz.ch

Beat Gloor, Prof. Dr. med.

Chefarzt Bereich Chirurgie
Facharzt für Chirurgie, Schwerpunkt viszerale Chirurgie
Universitätsklinik für Viszerale Chirurgie und Medizin
Inselspital, Universität Bern
Freiburgstr.
CH-3010 Bern
beat.gloor@insel.ch

Eva Diamantis-Karamitopoulou, Prof. Dr. med.

Fachärztin für Pathologie
Leitende Ärztin
Pathologie Institut Enge
Hardturmstrasse 133
CH-8005 Zürich
eva.diamantis@pathology.unibe.ch

Andreas D. Kistler, PD Dr. med.

FMH Nephrologie und FMH Innere Medizin
Chefarzt Innere Medizin
Medizinische Klinik
CH-8501 Frauenfeld
andreas.kistler@stgag.ch

Ariana Gaspert

Oberärztin Institut für Pathologie und Molekularpathologie
Fachärztin Pathologie
UniversitätsSpital Zürich
Institut für Pathologie und Molekularpathologie
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
ariana.gaspert@usz.ch

Simone Brandt, Dr. med.

StV. Leitung Molekularpathologie
Fachärztin Pathologie und Molekularpathologie
FMH Pathologie Zentrum Zürich
Hottingerstrasse 9/11
CH-8032 Zürich
simone.brandt@medica.ch

Daniel Eberli, PD Dr med. Dr. rer. nat.

Leitender Arzt Urologie USZ
Klinik für Urologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
daniel.eberli@usz.ch

Robert Lüchinger, Dr. med.

Facharzt Gynäkologie und Geburtshilfe FMH
Ismattstrasse 3
CH-8908 Hedingen
robertluechinger@bluewin.ch

Meike Körner, PD Dr. med., EMBA

Fachärztin für Pathologie FMH
Pathologie Länggasse
Worblentalstrasse 32
CH-3063 Ittigen BE
meike.koerner@patholaenggasse.ch

PD Dr. med. Konstantin J. Dedes

FMH für Gynäkologie und Geburtshilfe
Schwerpunkt für operative Gynäkologie und
Geburtshilfe
Schwerpunkt für gynäkologische Senologie
GynPraxisThalwil
Alte Landstrasse 160
CH-8800 Thalwil
konstantin.dedes@hin.ch

Zsuzsanna Varga, Prof. Dr. med.

Leitende Ärztin
Koordinatorin Brustzentrum
Institut für Pathologie und Molekularpathologie
Universitätsspital Zürich
Schmelzbergstrasse 12
CH-8091 Zürich, Schweiz
zsuzsanna.varga@usz.ch

Bruno Fuchs, Prof. Dr.med. et Dr.sc.nat.

Chefarzt, Leiter Orthopädische
Tumorchirurgie
Kantonsspital Winterthur
Klinik für Orthopädie und Traumatologie
bruno.fuchs@ksw.ch

Beata, Bode-Lesniewska, Prof. Dr. med.

Leitende Ärztin
Fachärztin für Pathologie
Institut Pathologie Enge
Hardturmstr. 133
CH-8005 Zürich
beata.bode@patho.ch

Florian Winkler, Dr. med.

Arzt in der Praxis
Facharzt für Rheumatologie und Allgemeine Innere
Medizin
Berner Rheumazentrum am Viktoriaplatz
Viktoriastrasse 72
CH-3013 Bern
florian.winkler@hin.ch

Sandra Blumhardt, KD Dr. med.

Fachärztin FMH Rheumatologie
Oberärztin
UniversitätsSpital Zürich
Klinik für Rheumatologie
Gloriastrasse 25
CH-8091 Zürich
Sandra.Blumhardt@usz.ch

Omar Hasan Ali, Dr. med.

Postdoctoral Fellow
Facharzt für Dermatologie (FMH Schweiz)
Dermatologische Klinik Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
omar.rashed@gmail.com

Alexander Navarini, Prof. Dr. med. Dr. sc. nat.

Chefarzt Dermatologie,
Leiter Zentrum für Hauttumore
Klinik für Dermatologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
alexander.navarini@gmail.com
alexander.navarini@usb.ch

Lars E. French, Prof. Dr.

Direktor Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
 Universitätsklinik LMU
 Frauenlobstr. 9–11
 D-80337 München
 Lars.French@med.uni-muenchen.de

K. Kerl-French, PD Dr.

Leitung Histologie
 Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
 Universitätsklinik LMU,
 Frauenlobstr. 9–11
 D-80337 München
 Katrin.KerlFrench@med.uni-muenchen.de

Christine Greil, Dr. med.

Fachärztin für Innere Medizin, Notfallmedizin
 Klinik für Innere Medizin I
 Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation
 Universitätsklinikum Freiburg
 Hugstetter Strasse 55
 D-79106 Freiburg
 christine.greil@uniklinik-freiburg.de

Anna-Verena Frey, Dr. med.

Oberärztin, Department für Pathologie
 Institut für Klinische Pathologie
 Universitätsklinikum Freiburg
 Breisacher Str. 115a
 D-79106 Freiburg
 anna.frey@uniklinik-freiburg.de

Maximilian Seidl, Dr. med.

Oberarzt für Pathologie
 Institut für Pathologie
 Universitätsklinikum Düsseldorf AÖR
 Moorenstr. 5
 D-40225 Düsseldorf
 Maximilian.Seidl@med.uni-duesseldorf.de

Roman Trepp, PD Dr. med.

Leitender Arzt
 Facharzt FMH für Endokrinologie/Diabetologie und Innere Medizin
 Universitätsklinik für Diabetologie, Endokrinologie, Ernährungsmedizin und Metabolismus (UDEM)
 Inselspital, Universitätsspital Bern
 CH-3010 Bern
 roman.trepp@insel.ch

Ekkehard Hewer, Prof. Dr. med.

Leitender Arzt
 Facharzt für Pathologie und Neuropathologie
 Institut Universitaire de Pathologie
 Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) et Université de Lausanne
 Rue du Bugnon 25
 1011 Lausanne
 ekkehard.hewer@chuv.ch

Aurel Perren, Prof. Dr. med.

Direktor
 Facharzt für Pathologie und Molekularpathologie
 Institut für Pathologie
 Universität Bern
 Murtenstrasse 31
 CH-3008 Bern
 aurel.perren@pathology.unibe.ch

David Winkler, PD Dr. med. et phil.

Leiter Neurologie KSB^L
 Facharzt für Neurologie FMH
 Kantonsspital Baselland
 Medizinische Universitätsklinik
 Neurologie
 Rheinstrasse 26
 CH-4410 Liestal
 David.Winkler@usb.ch und david.winkler@ksbl.ch

Luigi Mariani, Prof. Dr. med.

Chefarzt Neurochirurgie,
 Leiter Hirntumorzentrum
 Universitätsspital Basel
 Neurochirurgie
 Klinikum 1
 Spitalstrasse 21
 CH-4031 Basel
 Luigi.Mariani@usb.ch

Dominik Cordier, PD Dr. med.

Leitender Arzt Neurochirurgie
 Leiter Hirntumorzentrum
 Universitätsspital Basel
 Spitalstrasse 21
 CH-4031 Basel
 Dominik.Cordier@usb.ch

Raphael Guzman, Prof. Dr. med.

Chefarzt-Stv., Leitender Arzt Neurochirurgie
 Vaskuläre und Pädiatrische Neurochirurgie
 Universitätsspital Basel
 Neurochirurgie
 Klinikum 1
 Spitalstrasse 21
 CH-4031 Basel
 Raphael.Guzman@usb.ch

Prof. Dr. med. Gian Marco De Marchis, MSc

Stellvertretender Leiter Stroke Unit, Oberarzt Neurologie und Stroke Center
Facharzt für Neurologie FMH
Universitätsspital Basel
Neurologische Klinik und Poliklinik
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
gian.demarchis@usb.ch

Jürgen Hench, Dr. med.

Oberarzt Neuropathologie
Facharzt für Neuropathologie
Institut für Medizinische Genetik und Pathologie
Universitätsspital Basel
Schönbeinstr. 40
CH-4031 Basel
juergen.hench@usb.ch

Stephan Frank, Prof. Dr. med.

Facharzt Neuropathologie FMH
Leitender Arzt
Abteilung für Neuro- und Ophthalmopathologie
Institut für Pathologie USB, Schönbeinstrasse 40
CH-4031 Basel
Stephan.Frank@usb.ch

Jens Petersen, PD Dr. med.

Neurozentrum Bern
Schänzlistrasse 45
CH-3013 Bern
petersen@hin.ch

Hans H. Jung, Prof. Dr. med.

Leitender Arzt
Klinik für Neurologie
Universitätsspital Zürich
Frauenklinikstrasse 26
CH-8091 Zürich
hans.jung@usz.ch

Juliane Bremer, Dr. med Dr. sc. nat.

W1-Professur für Experimentelle Neuropathologie (WISNA)
Institut für Neuropathologie
Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30
D-52074 Aachen
jbremer@ukaachen.de

Elisabeth J. Rushing, Prof. Dr. med.

Oberärztin
Universitätsspital Zürich
Institut für Neuropathologie
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
ElisabethJane.Rushing@usz.ch

Jens Funk, Prof. em. Dr. med. Dr. rer. nat.

Ehemaliger Stv.-Direktor
Klinik für Ophthalmologie
Universitätsspital Zürich
Jägerhäusleweg 39
D-79104 Freiburg i.Br.

Peter Meyer, Prof. Dr. med.

Leitender Arzt Ophthalmopathologie
Universitätsspital Basel
Schönbeinstrasse 40
CH-4031 Basel
peter.meyer@usb.ch

Karl Heinimann, Prof. Dr. med. et phil.

II Stv. Ärztliche Leitung Medizinische Genetik
Facharzt für Medizinische Genetik
FMH Laborleiter medizinisch-genetische Analytik
FAMH Institut für Medizinische Genetik und Pathologie
Universitätsspital Basel
Schönbeinstrasse 40
CH-4031 Basel
karl.heinimann@usz.ch
karl.heinimann@unibas.ch

Aurel Perren, Prof. Dr. med.

Direktor
Facharzt für Pathologie und Molekularpathologie
Institut für Pathologie
Universität Bern
Murtenstrasse 31
CH-3008 Bern
aurel.perren@pathology.unibe.ch

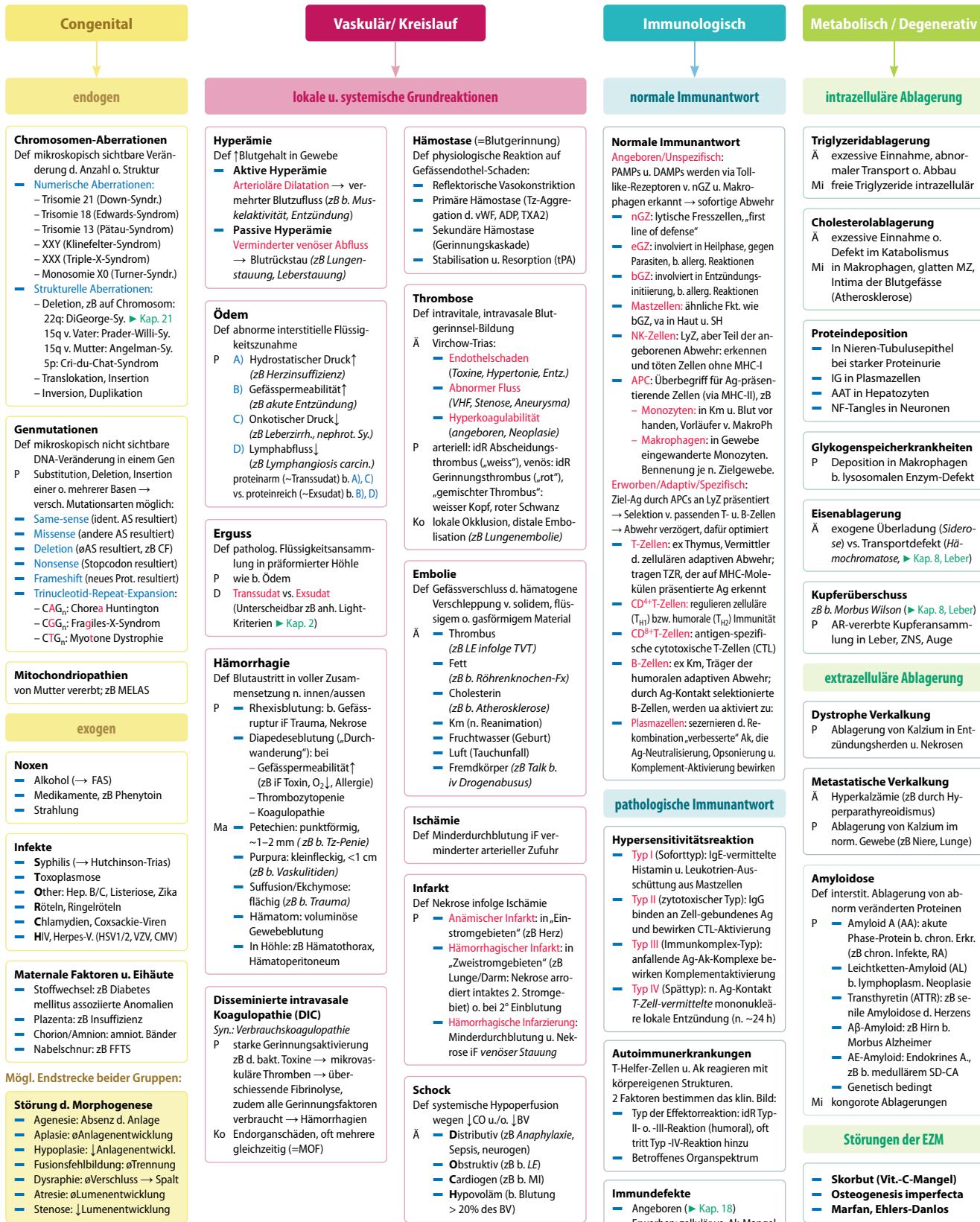
Allgemeine Pathologie

Viktor Kölzer, Holger Moch, Peter Vogt, Thomas Cerny, Kirill Karlin



1.1 PathoMap Allgemeine Pathologie – 2

1.2 Knowledge-Bites Allgemeine Pathologie – 4

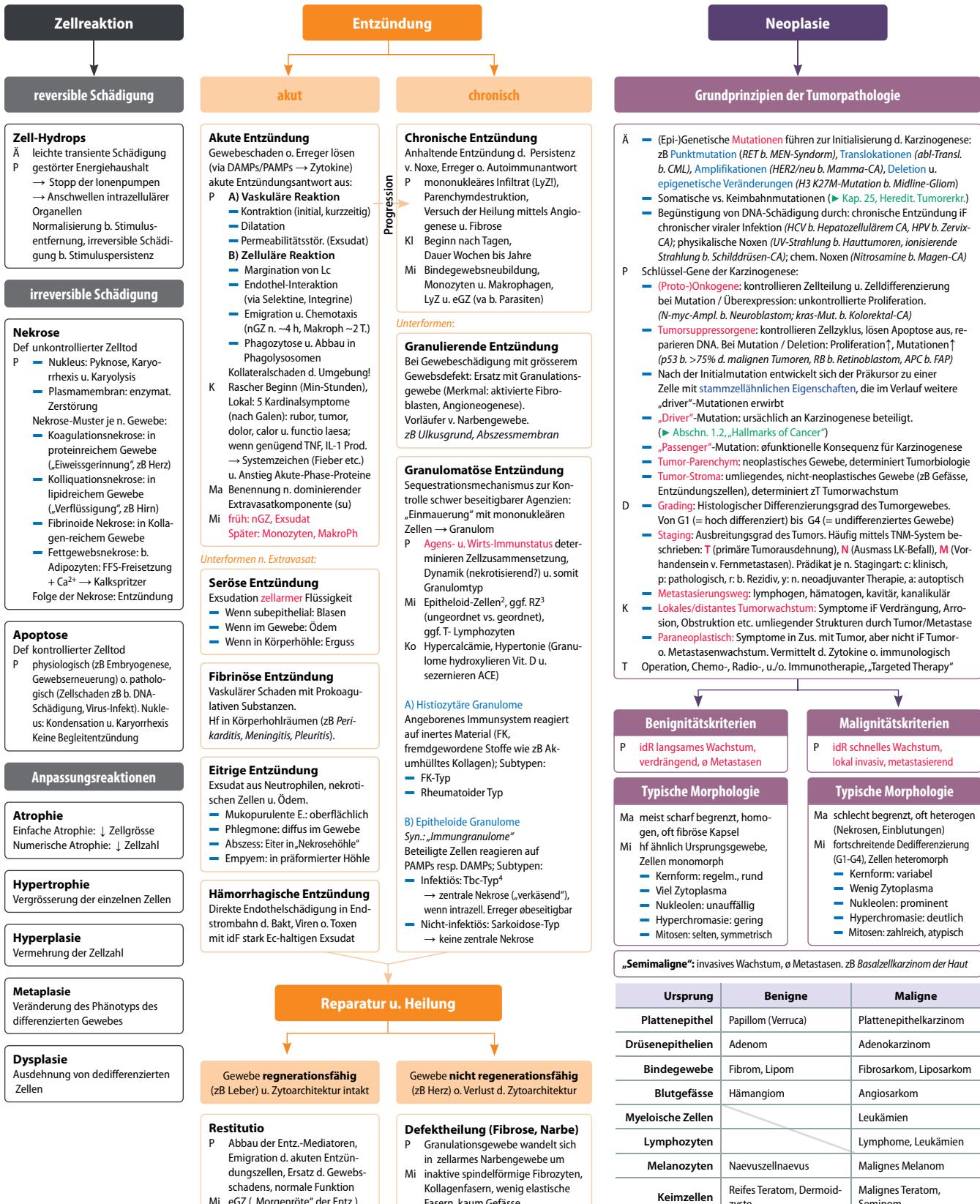


ACE	Angiotensin converting enzyme
ADP	Adenosindiphosphat
AIHA	Autoimmun-hämolytische Anämie
APCs	Antigen-presenting cells
bGZ	Basophile Granulozyten
BV	Blutvolumen
CO	Cardiac output

CTL	Cytotoxische T-Lymphozyten
Ec	Erythrozyten
eGZ	Eosinophile Granulozyten
FAS	Fetales Alkoholsyndrom
FFTS	Feto-fetales Transfusions-Syndrom
DAMPs	Damage-associated molecular patterns
Km	Knochenmark

LyZ	Lymphozyten
MELAS	Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic acidosis and Stroke-like episodes
MZ	Mastzellen
nGZ	Neutrophile Granulozyten
MOF	Multi organ failure
PAMPs	Pathogen-associated molecular patterns

1.1 · PathoMap Allgemeine Pathologie



PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie
RZ	Riesenzelle(n)
SH	Schleimhaut
TLR	Toll-like-Rezeptor
Tz	Thrombozyten
TZR	T-Zell-Rezeptor (engl. TCR)
TXA2	Thromboxan aus Thrombozyten

vWF Von-Willebrand-Faktor

¹ Selten kann durch frame shift ein Stop-Codon resultieren

² Epitheloid-Zellen entstehen aus Makrophagen, die persistierende Antigene phagozytiert haben. Durch dichte Aneinanderlagerung riegeln sie den Entzündungsherd quasi epitheldicht ab, daher der Name „Epitheloid-Zellen“

³ = Fusionierte Makrophagen u. Epitheloid-Zellen

⁴ Vorkommen v. Granulomen vom Tbc-Typ bei: Tbc, Lepra, Syphilis, Leishmaniose, Listeriose, Pest, Histoplasmose

⁵ Die Differenzierung nGZ ↔ eGZ kann schwierig sein, zumal die Granula nicht immer so rot erscheinen. Die Granula der eGZ erscheinen jedoch dichter u. grobkörniger, die Kernform der eGZ ist meist zweigelappt

Neoplasie

Grundprinzipien der Tumorphysiologie

- Ä (Epi-)Genetische Mutationen führen zur Initialisierung d. Karzinogenese: zB **Punktmutation** (RET b. MEN-Syndrom), **Translokationen** (abl-Transl. b. CML), **Amplifikationen** (HER2/neu b. Mamma-CA), **Deletion** u. **epigenetische Veränderungen** (H3 K27M-Mutation b. Midline-Gliom)
- █ Somatische vs. Keimbahnmutationen (► Kap. 25, Heredit. Tumorerkr.)
- █ Begünstigung von DNA-Schädigung durch: chronische Entzündung iF chronischer viraler Infektion (HCV b. Hepatozellulärem CA, HPV b. Zervix-CA); physikalische Noxen (UV-Strahlung b. Hauttumoren, ionisierende Strahlung b. Schilddrüsen-CA); chem. Noxen (Nitrosamine b. Magen-CA)
- P Schlüssel-Gene der Karzinogenese:
 - (Proto-)Onkogene:** kontrollieren Zellteilung u. Zelldifferenzierung bei Mutation / Überexpression: unkontrollierte Proliferation. (N-myc-Ampl. b. Neuroblastom; kras-Mut. b. Kolorektal-CA)
 - Tumorsuppressorgene:** kontrollieren Zellzyklus, lösen Apoptose aus, reparieren DNA. Bei Mutation / Deletion: Proliferation↑, Mutationen↑ ($p53$ b. >75% d. maligner Tumoren, RB b. Retinoblastom, APC b. FAP)
 - █ Nach der Initialmutation entwickelt sich der Präkursor zu einer Zelle mit **stammzellähnlichen Eigenschaften**, die im Verlauf weitere „driver“-Mutationen erwirbt.
 - „Driver“-Mutation:** ursächlich an Karzinogenese beteiligt. (► Abschn. 1.2., Hallmarks of Cancer)
 - „Passenger“-Mutation:** of funktionelle Konsequenz für Karzinogenese
 - Tumor-Parenchym:** neoplastisches Gewebe, determiniert Tumobiologie
 - Tumor-Stroma:** umliegendes, nicht-neoplastisches Gewebe (zB Gefäße, Entzündungszellen), determiniert zT Tumorwachstum
- D **Grading:** Histologischer Differenzierungsgrad des Tumorgewebes. Von G1 (= hoch differenziert) bis G4 (= undifferenziertes Gewebe)
- █ **Staging:** Ausbreitungsgrad des Tumors. Häufig mittels TNM-System beschrieben: **T** (primäre Tumorausdehnung), **N** (Ausmass LK-Befall), **M** (Vorhandensein v. Fernmetastasen). Prädiktat je n. Stagingart: c: klinisch, p: pathologisch, r: Rezidiv, y: n. neoadjuvante Therapie, a: autoptisch
- K **Metastasierungsweg:** lymphogen, hämatogen, kavitär, kanalikular
- K **Lokales/distantes Tumorwachstum:** Symptome if Verdrängung, Arrosion, Obstruktion etc. umliegender Strukturen durch Tumor/Metastase
- █ **Paraneoplastisch:** Symptome in Zus. mit Tumor, aber nicht if Tumor o. Metastasenwachstum. Vermittelt d. Zytokine o. immunologisch
- T Operation, Chemo-, Radio-, u./o. Immunotherapie, „Targeted Therapy“

Benignitätskriterien

- P idR langsames Wachstum, verdrängend, Ø Metastasen

Malignitätskriterien

- P idR schnelles Wachstum, lokal invasiv, metastasierend

Typische Morphologie

- Ma meist scharf begrenzt, homogen, oft fibrose Kapsel
- Mi lf ähnlich Ursprungsgewebe, Zellen monomorph
 - Kernform: regelm., rund
 - Viel Zytoplasma
 - Nukleolen: unauffällig
 - Hyperchromasie: gering
 - Mitosen: selten, symmetrisch

Typische Morphologie

- Ma schlecht begrenzt, oft heterogen (Nekrosen, Einblutungen)
- Mi fortschreitende Dediiffenzierung (G1-G4), Zellen heteromorph
 - Kernform: variabel
 - Wenig Zytoplasma
 - Nukleolen: prominent
 - Hyperchromasie: deutlich
 - Mitosen: zahlreich, atypisch

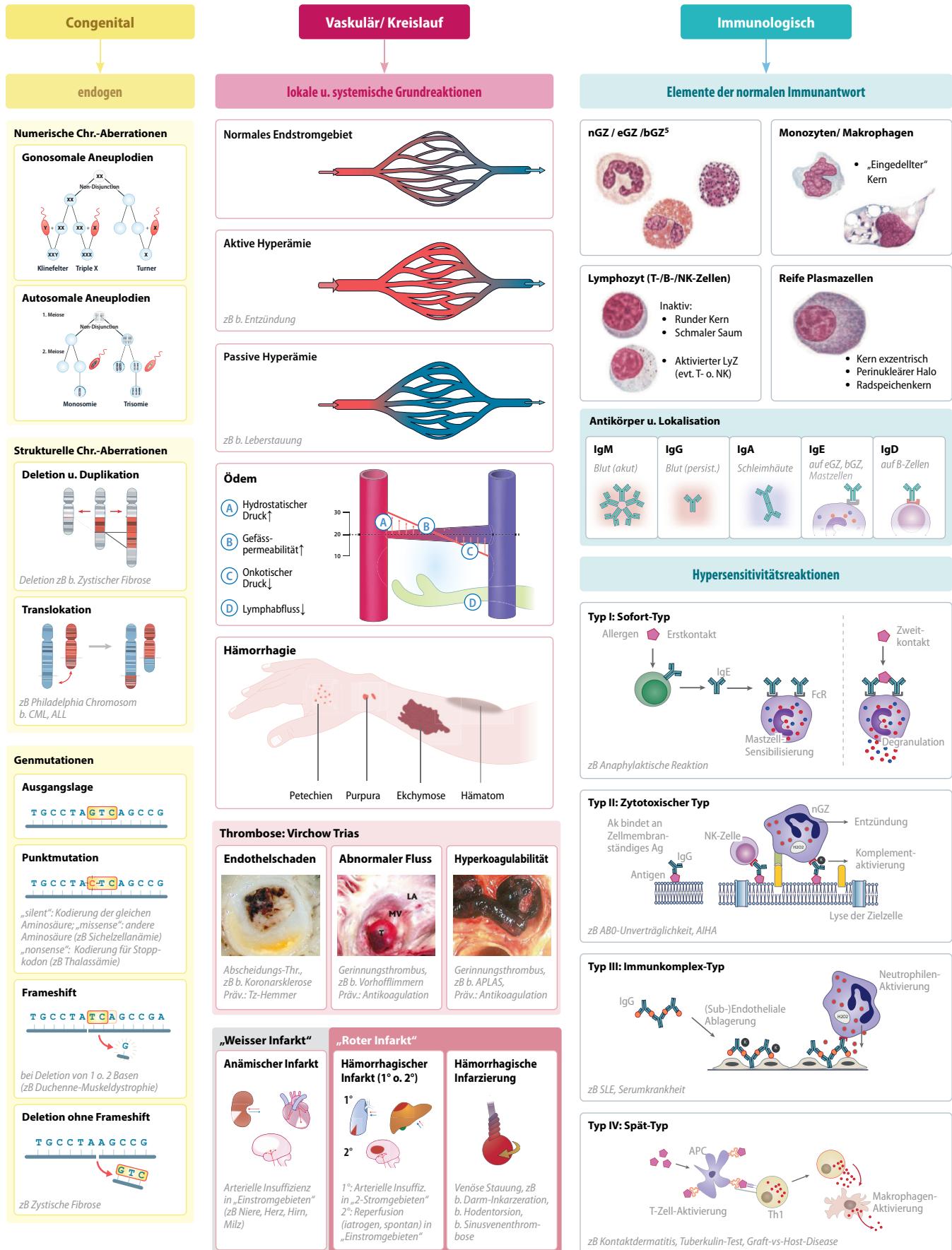
„Semimaligne“: invasives Wachstum, Ø Metastasen. zB *Basalzellkarzinom* der Haut

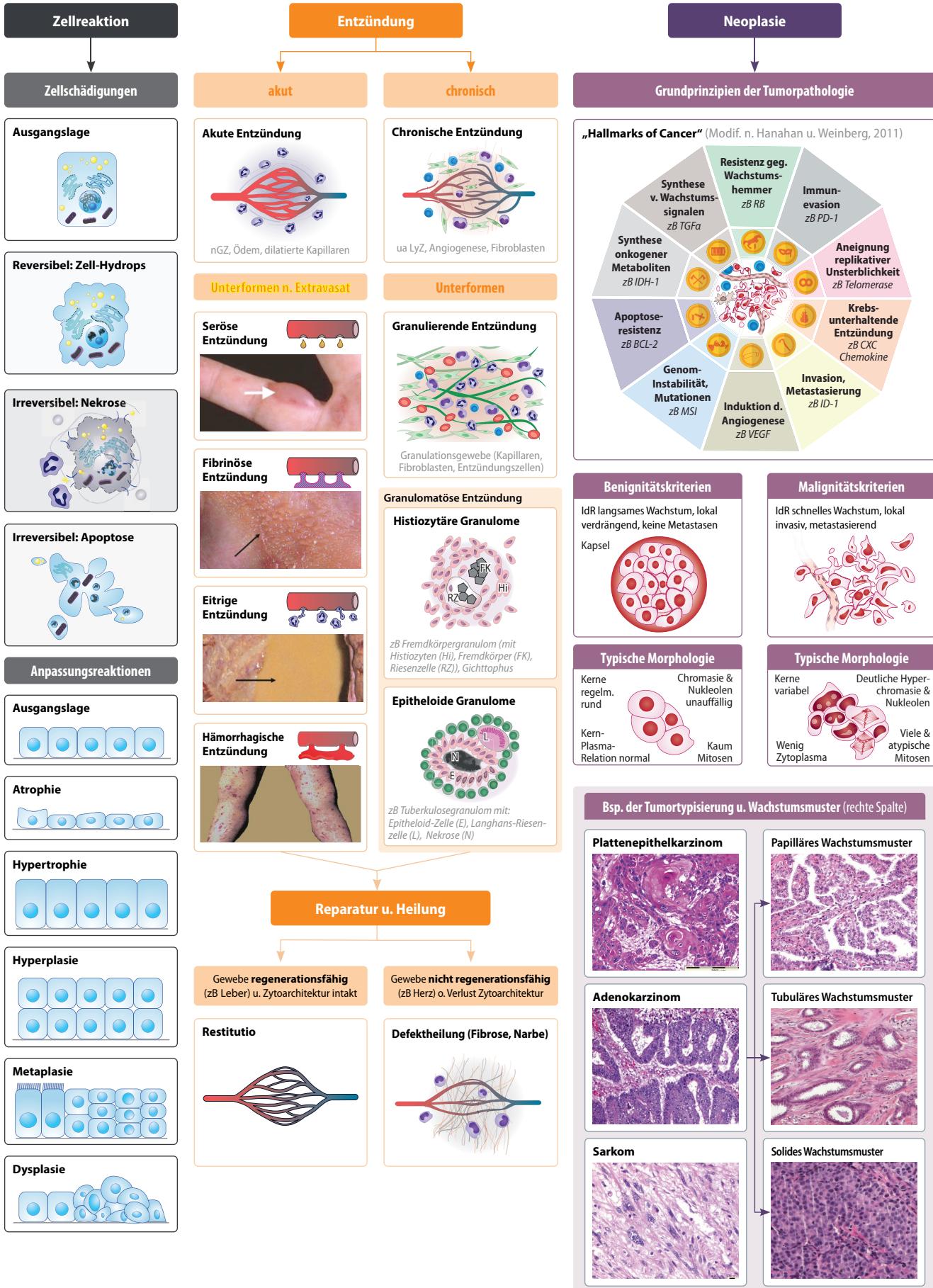
Ursprung	Benigne	Maligne
Plattenepithel	Papillom (Verruca)	Plattenepithelkarzinom
Drüsenepithelien	Adenom	Adenokarzinom
Bindegewebe	Fibrom, Lipom	Fibrosarkom, Liposarkom
Blutgefäße	Hämangioma	Angiosarkom
Myeloische Zellen		Leukämien
Lymphozyten		Lymphome, Leukämien
Melanozyten	Naevuszellnaevus	Malignes Melanom
Keimzellen	Reifes Teratom, Dermoidzyste	Malignes Teratom, Seminom

³ = Fusionierte Makrophagen u. Epitheloid-Zellen

⁴ Vorkommen v. Granulomen vom Tbc-Typ bei: Tbc, Lepra, Syphilis, Leishmaniose, Listeriose, Pest, Histoplasmose

⁵ Die Differenzierung nGZ ↔ eGZ kann schwierig sein, zumal die Granula nicht immer so rot erscheinen. Die Granula der eGZ erscheinen jedoch dichter u. grobkörniger, die Kernform der eGZ ist meist zweigelappt





Respirationstrakt

Gregory Fretz, Sabina Berezowska, Peter Vogt, Kirill Karlin, Thomas Cerny



- 2.1 Aus Sicht der Klinik – 8
- 2.2 Aus Sicht der Pathologie – 8
- 2.3 Knowledge-Bites Respirationstrakt – 9
- 2.4 PathoMap Respirationstrakt – 10
- 2.5 Vertiefung: Interstitielle Lungenerkrankungen – 12

2.1 Aus Sicht der Klinik

Anamnese: wichtigste Fragen

- Akut vs. chronisch? Beschwerden anhaltend vs. intermittierend (*Asthma*)?
- Risikofaktoren: Nikotin (*COPD, Tumor*)? Beruf (*Mesotheliom nach Asbestkontakt, Asthma b. Bäcker*)? Reise (*Tbc, Pilze*)? Adipositas (*OSAS, AHS*)? Medikamente (Amiodaron, Methotrexat)? Immunsuppression (*Legionella, Opportunisten*)?
- Familiäre Belastung (*zystische Fibrose, Tumoren*)?
- Husten: akut (< 2 Mo., hf Infekte) vs. chronisch (> 3 Mo., *Asthma, Reflux, postnasal-drip, chron. Bronchitis, COPD, ILD*), umgebungsabh. (*Asthma, EAA*), nachts (*Asthma*).
- Auswurf: Menge/Tag (*becherweise: zystische Fibrose*), Purulenz/Farbe (*Änderung b. AECOPD, blutig b. Tumor, LE*).
- Atemnot: akut (*LE, Pneumothorax*) vs. chronisch (*COPD, ILD*), stabil vs. progredient, nur b. Anstrengung (*ILD, PAH*), lageabhängig/nachts (*eher kardial*)?
- Heiserkeit: akut (*idR viral*) vs. chronisch (*COPD, Steroid-Inhalation, Recurrensparese b. Tumor*)?

Klinische Untersuchung

- Atemfrequenz: unbedingt auszählen, in Akutsituation wichtiger prognostischer Marker (*zB b. Pneumonie*)!
- Perkussion: hypersonor (*Überblähung, Pneumothorax*) vs. gedämpft (*Erguss, Lobiärpneumonie*).
- Auskultation: Rasselgeräusche (*zB b. Ödem*), Giemen/Brummen (*b. Obstruktion*), Knisterrasseln (*b. Fibrose*).
- Peripherie Ödeme, gestaute Halsvenen (*Cor pulmonale infolge pulmonaler Hypertonie*)?
- Uhrglasnägel/Trommelschlägelfinger/Clubbing (*chronische Hypoxämie, paraneoplastisch*)?

Zusatzuntersuchungen

- Spirometrie/Bodyplethysmographie: Obstruktion (*Asthma, COPD*) vs. Restriktion (*ILD, Zwerchfellparese*)?
- Diffusion: DLCO normal (*zB b. extrapulmonaler Restriktion*) vs. erniedrigt (*ILD, Emphysem*)?
- ABGA: primär respiratorische Störung vs. metabolisch? Aa-Gradient erhöht? 3 Ursachengruppen (Abb. 5): Shunt (*zB b. Atelektase*), Diffusionsstörung (*zB b. ILD*) o. V/Q-Mismatch (*zB b. ARDS, Pneumonie*).
- Bildgebung: Thoraxröntgen (*zB für Infiltrat, Erguss, Pneumothorax*), Thoraxsonographie (*zB für Erguss*), CT-Thorax (*für LE, ILD, Bronchiektasen, Tumoren*).

Schwierige Stellen

Oft bereitet das Gebiet der interstitiellen Lungenerkrankungen (*engl. interstitial lung disease, ILD*) den Studenten grosse Mühe. Dies gründet einerseits in unscharf verwendeten Begriffen (Definitionen ► Abschn. 2.5). Andererseits bezeichnen einige Begriffe lediglich histopathologische resp. radiologische Befunde unabhängig ihrer Ätiologie (*Usual interstitial pneumonia, UIP; diffuse alveolar damage, DAD*), während andere Begriffe die klinische Diagnose bezeichnen (*zB ARDS*), zum Teil unter Einbezug der Ätiologie (*Polymyositis-associated ILD; Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF*). Der Schlüssel liegt darin zu begreifen, dass eine bekannte Ätiologie (*zB Polymyositis*) verschiedene pathologische Bilder verursachen kann (*UIP, DAD*), während umgekehrt einer UIP verschiedene Ätiologien zugrunde liegen können (*zB Polymyositis; oder aber idiopathisch, dann IPF genannt*). Die Vertiefung „interstitielle Lungenerkrankungen“ (► Abschn. 2.5) versucht diese Zusammenhänge aufzuzeigen.

2.2 Aus Sicht der Pathologie

Ausgangslage: Noxen, u. wie die Lunge darauf reagiert

- „Innere Schädigung“ durch hämatogen eintretende Noxen (*Sepsiserreger, toxische Metabolite, gewisse Medikamente*), Schockzustände oder immunologische Reaktionen (*zB b. Kollagenosen*).
- „Äussere Schädigung“ durch inhaled Noxen während Gasaustausch (*Infektionserreger, (an-)organische Stäube, Kanzerogene, Reizgase*).
- Reaktionsmöglichkeiten der Lunge sind jedoch begrenzt: reaktive Lungenprozesse münden oft – teils innert Wochen, teils innert Jahren – in Lungenfibrose, die trotz diverser Noxen ähnliche Morphologie aufweisen kann.

Diagnostik

- Histologisches Bild ist zB bei Karzinomen diagnostisch.
- Hingegen sind ILD interdisziplinäre Diagnosen (Klinik, Radiologie, Pathologie). Histopathologie nur einer der Diagnosebausteine, so sind zB auch Angaben bzgl. Medikamenten, Beruf etc. unabdingbar!
- Histologisch auch auf Details wie Viruseinschlusskörper (*CMV*), grosse (*Tbc*) oder auch sehr kleine Granulome (*EAA*), Befall von Bronchiolen (*konstriktive Bronchiolitis*) oder Gefäßen sowie Staubablagerungen (*zB Ferruginous Bodies, hinweisend auf Asbestose*) achten!
- Bei V.a. Infekt (zB *Tbc*, Antibiotikaresistenz) sollte ggf. Frischgewebe an die Mikrobiologie versendet werden

Besonderheit Lungentumoren

- Im Gegensatz zu den ILD ist bei Lungentumoren die Histologie/Zytologie alleine diagnostisch.
- 90-95% der Lungentumoren sind Karzinome.
- Kein Karzinomtyp tritt ausschliesslich in der Lunge auf; immer auch Metastasen bedenken!
- Lungenkarzinome können inhomogen aufgebaut sein (unterschiedliche histologische Subtypen/Wachstumsmuster in gleichem Tumor).
- Während Therapien früher vor allem auf Unterscheidung kleinzelliges vs. nicht-kleinzelliges Karzinom beruhten, sind heutzutage der histologische Typ und evtl. molekulargenetische Charakteristika und Expression prädiktiver Marker (*zB PD-L1*) für Therapieplan wichtig. Hierfür ist Immunhistochemie u. Molekularpathologie notwendig.
- Bisherige Ausschlussdiagnose „grosszelliges Karzinom“ (*b. Fehlen jeglicher Differenzierungsmerkmale*) wird b. ständig neu entdeckten IHC-Markern immer seltener.

2.3 · Knowledge-Bites Respirationstrakt

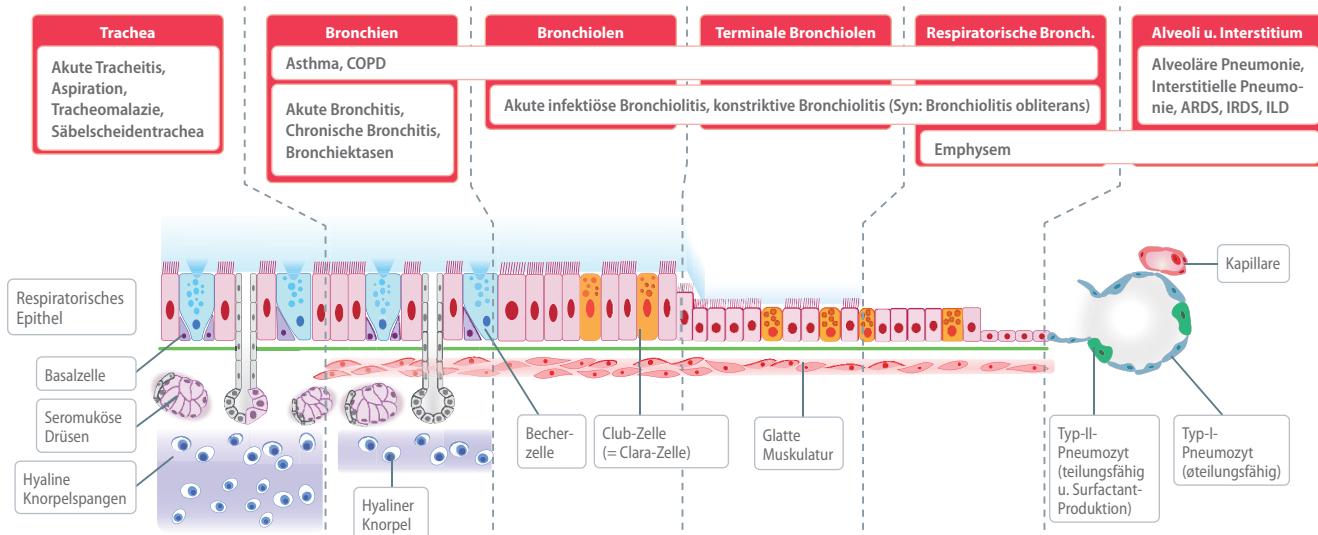


Abb. 1 Histologischer Aufbau des Bronchialbaums und dazugeordnete Pathologien. Beachte: Die Dicke des respiratorischen Epithels nimmt entlang des Bronchialbaums in Richtung Alveolen kontinuierlich ab. (© Cerny, Karlin, 2018 [2.1])

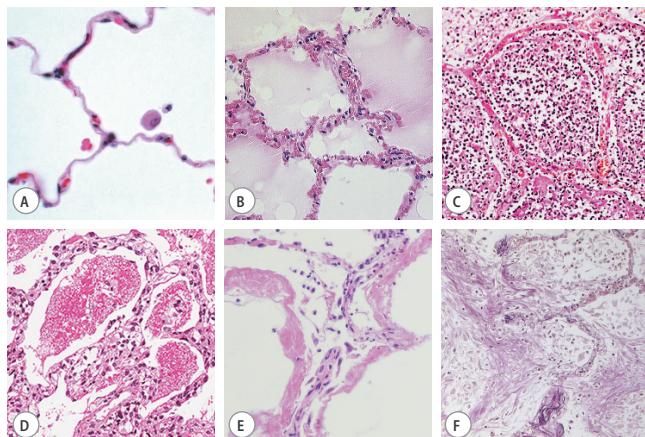


Abb. 2 Engrammatische Veränderungen der Alveolen im Vergleich. (A) Normales Lungenparenchym. (B) Alveoläres Lungenödem. (C) Alveolare Pneumonie. (D) Interstitielle Pneumonie (hier durch Pneumocystis). (E) DAD, akutes Stadium. (F) Fibrose = Endstadium b. irreversibler Lungenschädigung. (Abb. A-B: ©PathoPic; Abb. CDF: ©Dr. med. P. Vogt; Abb. E: ©Prof. S. Berezowska)

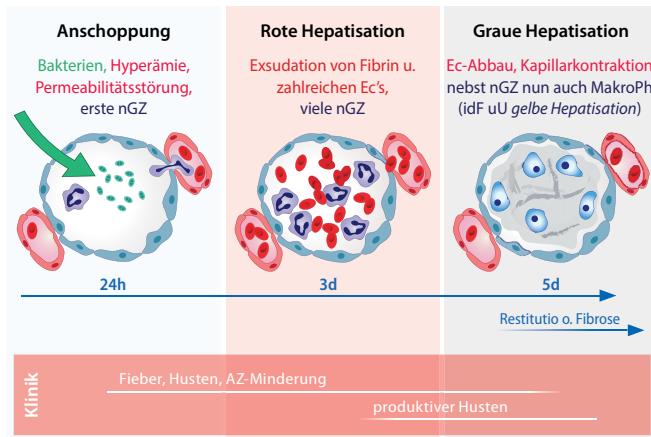


Abb. 3 Stadien der alveolären Pneumonie (gilt va b. Lobärpneumonie, wo Stadien zeitlich uniform in ganzem Lappen). Je nach Literatur zusätzlich *gelbe Hepatisation* infolge starker Eiterbildung oder bei Lyse mit reichlich Makrophagen. „Hepatisation“ verweist auf die feste Konsistenz der Lunge. nGZ: neutrophile Granulozyten; Ec: Erythrozyten; MakroPh: Makrophagen. (©Cerny, Karlin, 2018 [2.2])

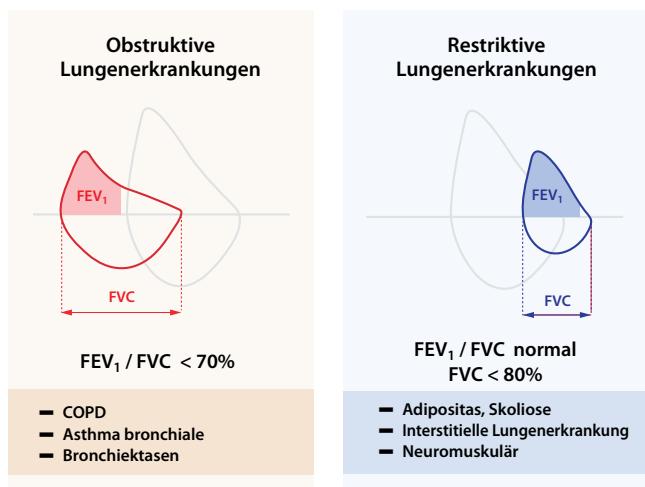


Abb. 4 Spirometrische Definition von obstruktiver vs. restriktiver Lungenerkrankung mit jeweils häufigen Ursachen. FEV1: Einsekundenkapazität; FVC: forcierte expiratorische Vitalkapazität

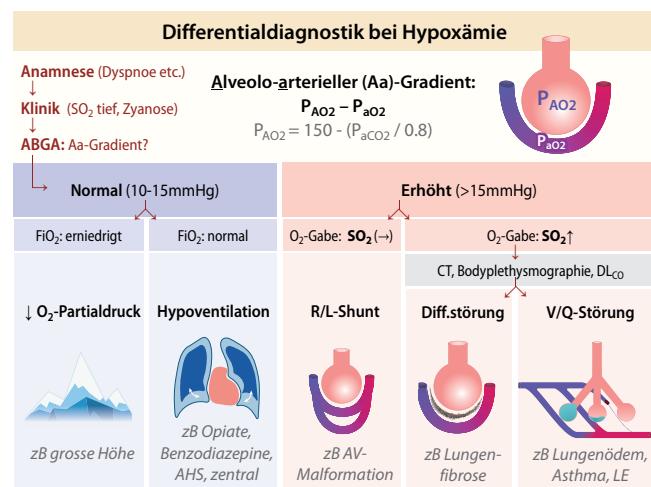
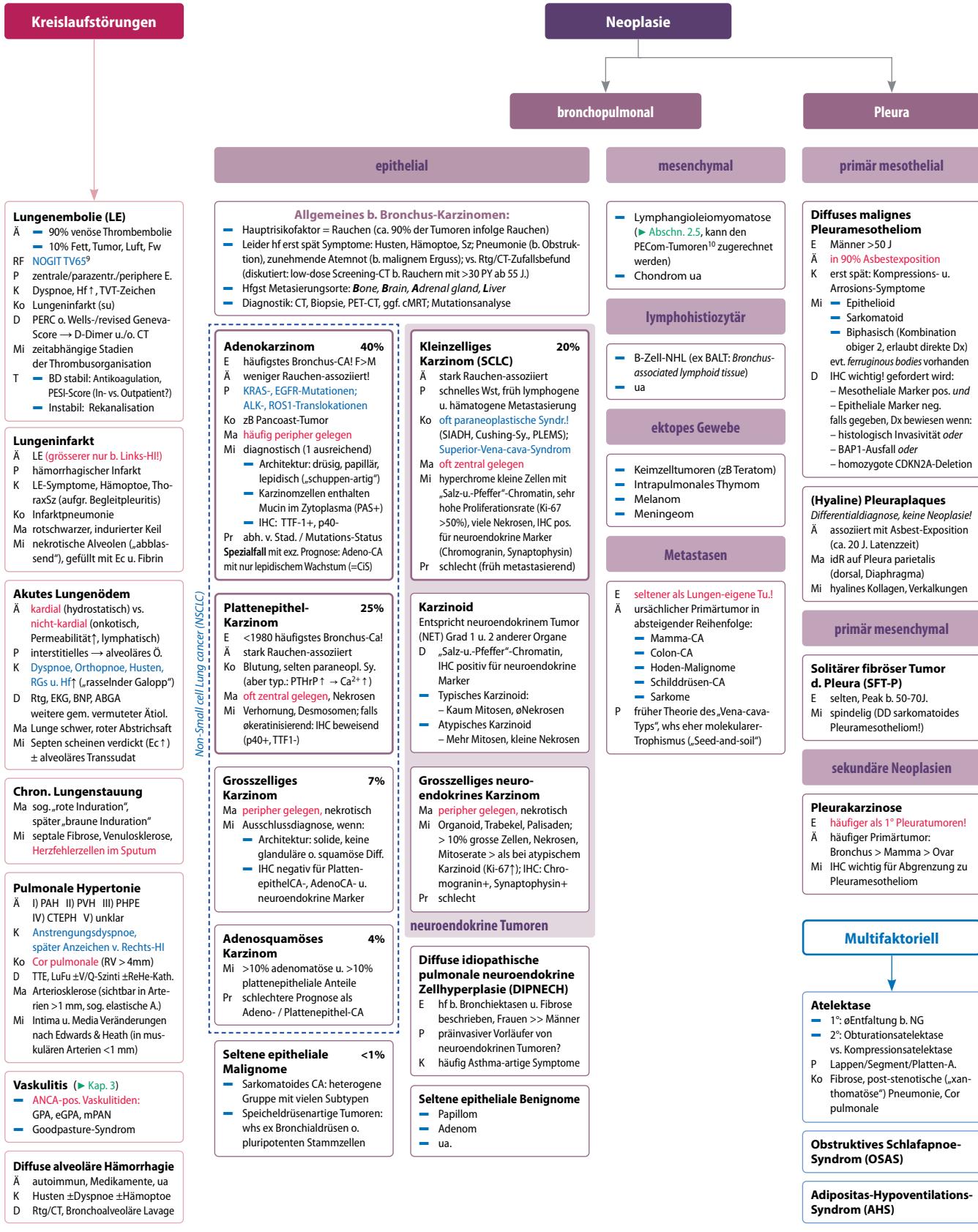


Abb. 5 Aa-Gradient als zentrales Werkzeug b. Hypoxämieabklärung. PaO_2 , PaCO_2 : mittels arterieller Blutgasanalyse (ABGA) bestimmbar. PAO_2 : mittels vereinfachter Gasformel berechenbar (gilt auf Meereshöhe). AHS: Adipositas-Hypoventilationssyndrom; DLco: Diffusionskapazität für CO. (©Cerny, Karlin, 2018 [2.3])

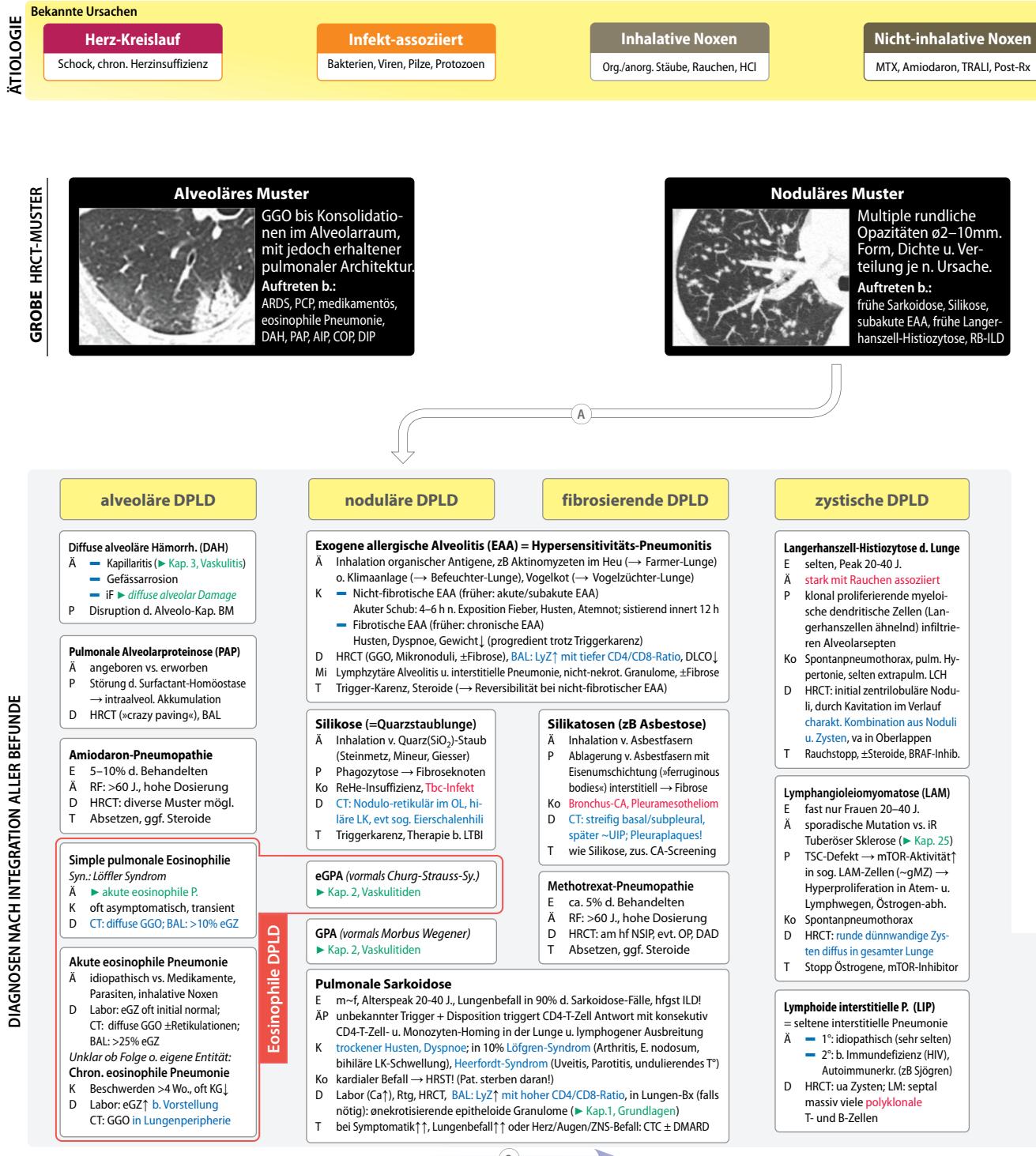


2.4 · PathoMap Respirationstrakt

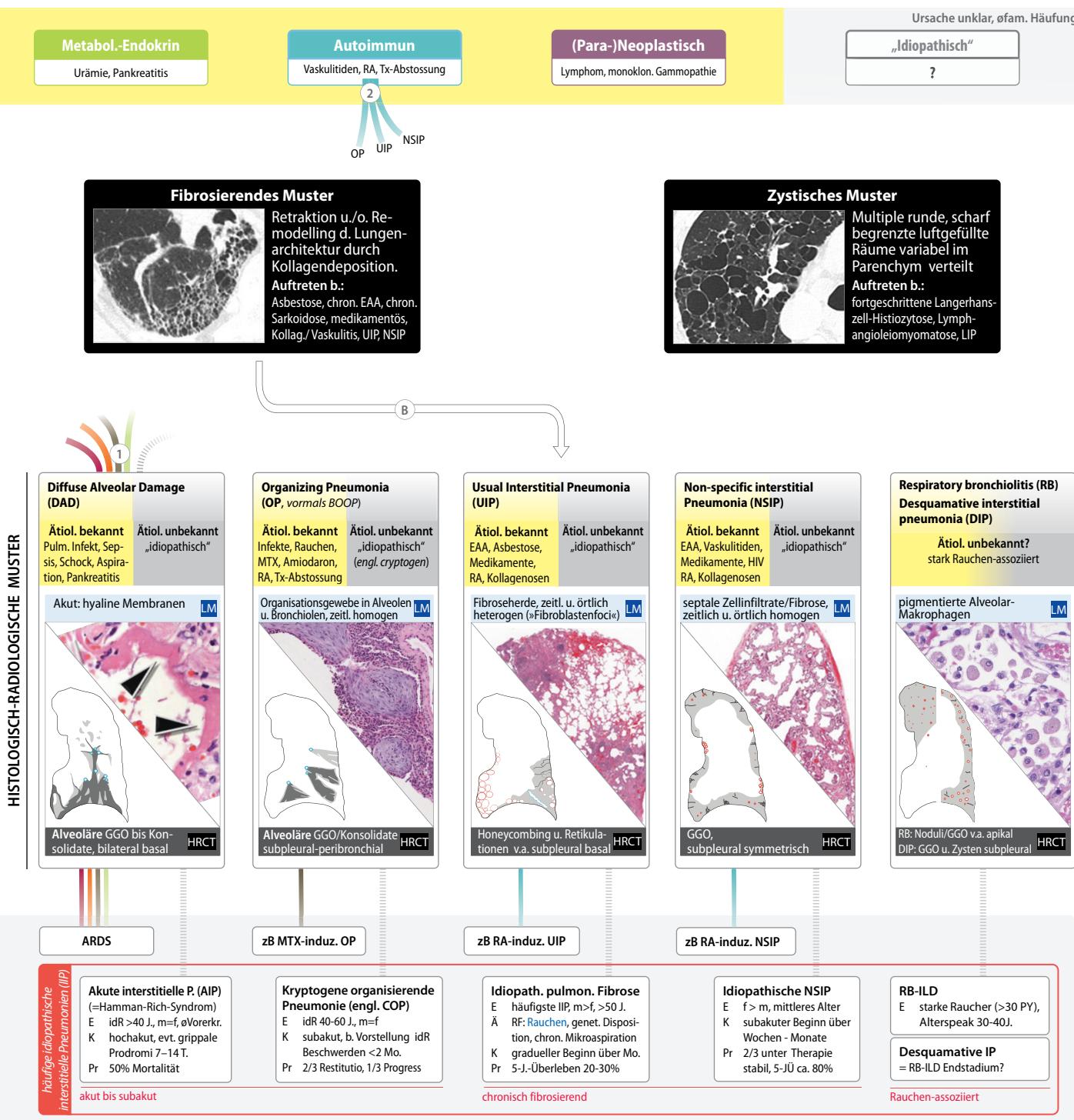


PVH	Pulmonal venöse Hypertonie iF Linksherz-Erkr.
PHPE	Pulmonale Hypertonie b. pulmonaler Erkrankung
PTPhr	PTH-related Peptide, wirkt wie PTH
SCLC	Small Cell Lung Cancer
TRALI	Transfusion-related acute lung injury
UGG	Ungleichgewicht

¹ Coxsackie, RSV, Adeno, Corona, ECHO, Para-/Influenza-Virus	⁷ Bei Hämatothorax gilt $H_k_{\text{Pleura}} > H_k_{\text{Blut}}/2$. Ansonsten handelt es sich um einen sog. hämorrhagischen Erguss → oft bei Tumor oder Urämie
² Pneumokokken, H. Influenzae Typ B, Moraxella catarrhalis, S. aureus	⁸ Exsudat ua fällt LDH (Pleura/Serum) > 0.6 od. Protein (Pleura/Serum) > 0.5
³ ILD ist etwas irreführend, da oft auch Atemwege mitbetroffen → besser: DPLD	⁹ Nikotin, Östrogene/Oesity, Gerinnungsstörung (angeboren od. erworben), Immobilisation, Tumor, Trauma, St.n. Venöser Thrombembolie, Alter >65 J
⁴ Umfassen: Silikosen (zB Quarz), Silikatosen (zB Asbest), Hartmetall-Lunge	¹⁰ Tumoren mit Ursprung aus den sog. Perivascular Epithelioid Cells
⁵ Merke: Mycoplasma oft b. Mid-Teen, Legionellen oft b. Low-Immune system	
⁶ Ghon-Komplex = Tbc-Granulom in Lungenparenchym + in Lymphknoten	



2.5 · Vertiefung: interstitielle Lungenerkrankungen



B Andererseits kann ein relativ unspezifisches radiologisches Muster vorliegen (zB UIP, NSIP etc.), dh eines, das von diversen Ätiologien hervorgebracht werden kann. Ist in Zusammenschau von Anamnese, Klinik u. Zusatzuntersuchungen keine Ursache naheliegend, folgt idR eine Lungenbiopsie. Das darin beurteilbare *histologische Muster* ist ein weiterer Baustein im diagnostischen Prozess. Im Idealfall korrelieren radiologisches u. histologisches Muster wie oben dargestellt – zB zeigt sich beidesmal eine *UIP* (=sowohl histologischer als auch radiologischer Begriff!). Als nächstes wird dann nach **bekannten Ursachen** (gelb hinterlegt) einer *UIP* gesucht. Erst nach deren Ausschluss kann die Diagnose einer *idiopathischen interstitiellen Pneumonie (IIP)* (rote Box) gestellt werden, in diesem Fall einer *idiopathischen pulmonalen Fibrose*. **Beachte:** je nach Ätiologie (bekannt vs. idiopathisch) wechselt der Name der resultierenden *Diagnose!* Drei Beispiele fassen die bestehenden Schwierigkeiten zusammen:

- 1 Verschiedene Ätiologien können das gleiche *diagnostische Muster* hervorrufen.
- 2 Eine Ursache kann verschiedene Muster hervorbringen.
- 3 Eine Ursache kann im Verlauf ihre Manifestationsart wechseln (zB pulmonale Sarkoidose: noduläre → fibrosierende Form).

Gefäße

Axel Haine, Silvan Jungi, Yara Banz, Thomas Cerny, Kirill Karlin



- 3.1 Aus Sicht der Klinik – 16
- 3.2 Aus Sicht der Pathologie – 16
- 3.3 Knowledge-Bites Gefäße – 17
- 3.4 PathoMap Gefäße – 18

3.1 Aus Sicht der Klinik

Anamnese: wichtigste Fragen

- Leitsymptome und Umstände identifizieren idR bereits erkranktes Gefäßsystem (arteriell, venös o. lymphatisch).
- Arterielle Leitsymptome: akute Schmerzen „aus dem nichts“ (*arterieller Verschluss, Dissektion*) vs. chronisch rezidivierende Schmerzen unter typischen Umständen?
 - Lokalisation, Seitendifferenz (*PAVK idR asymmetrisch*)?
 - Zunahme b. Belastung (*PAVK*), postprandial (*Angina abdominalis*)? Besserung durch Stehenbleiben (*PAVK*) vs. Absitzen (*DD: Spinalkanalstenose ▶ Kap. 15*)?
 - Umstände: vorausgehende Koronarangiographie (*Cholesterinembolie*), Punktionskomplikation (*Aneurysma spurium*)?
 - PA: Risikofaktoren für embolische Ereignisse (*VHF? Klappenprothese*)? o. Atherosklerose (*cvRF, ▶ 3.2*)?
 - Falls keines davon: Hinweise auf Vaskulitis? St.n. Radatio (Stenosen nach ca. 10 J. Latenz)? Kokain-Konsum?
 - FA: kardiovaskuläre Ereignisse? Bindegewebsschwäche (Risikofaktor für *Dissektion, Aneurysma*)?
- Venöse Leitsymptome: Beinschwere, Spannungsgefühl, Juckreiz, Krämpfe, Varikosis, Ödemneigung?
 - PA: Anzahl SS? Stehender Beruf? TTV-Risikofaktoren?
- Lymphatische Leitsymptome: einseitiges Extremitätenödem?
 - PA: Tumor, St.n. OP, Radiatio, Erysipel im betroffenen Gebiet (*sek. Lymphödem*)? vs. Ödem < 35. LJ (*prim. L.*)?

Klinische Untersuchung

- Inspektion: Blässe vs. livide Verfärbung? Rhagaden? Fehlende Behaarung? Haut-, Nageldystrophie? Corona phlebectatica? Varikosis? Umfangsdifferenz? Atrophie blanche, Purpura jaune d'ocre? Ulkus? „Kasten-Zehen“?
- Palpation (seitenvergleichend): Temperatur, Pulssstatus (seitendifferent? fehlend?), Rekapillarisationszeit? Palpable Varizen? Ödem? Stemmer-Zeichen positiv?
- Auskultation: Strömungsgeräusche?

Zusatzuntersuchungen

- BD-Messung links/rechts (*Differenz: Stenose? Dissektion?*).
- Ankle-/Toe-Brachial-Index, Pulzoszillographie (*PAVK?*).
- Farbduplexsonographie (*Stenosegrad, Verschluss, Dissektion, Aneurysma? Venöse Insuffizienz, Thrombus/Embolus?*).
- D-Dimere (*TTT, Lungenembolie? Dissektion?*).
- Mikroangiopathie-Screening (*Albuminurie, Polyneuropathie, Retinopathie? → Risiko↑ für Makroangiopathie*).
- CT-Angiographie (*Dissektion, Aneurysma, Plaques, LE?*).
- MR-Angiographie (*Infekt, Vaskulitis, Malformationen?*).
- DSA: sehr sensitiv, Einsatz va wenn gleichzeitig Intervention.
- Lymphszintigraphie, Fluoreszenzmikrolymphographie.

Schwierige Stellen

Genauigkeit ist geboten mit dem Begriff „Arteriosklerose“. Dieser wird häufig synonym zu „Atherosklerose“ (= Plaquebildung b. Dyslipidämie) verwendet. Tatsächlich umfasst „Arteriosklerose“ jedoch eine viel größere Gruppe von degenerativen Gefässveränderungen, die verschiedene Ursachen haben können u. in unterschiedlichen Gefässabschnitten auftreten.

■ Abb. 2 und die Hinterlegung „Arteriosklerose“ in ▶ Abschn. 3.4 veranschaulichen dies weiter. Wichtig zu begreifen ist des Weiteren, dass zB Atherosklerose ein zentrales Erkrankungsmuster ist, das den "Boden" zahlreicher Folgeerkrankungen darstellt (zB *PAVK, Aneurysma verum, Dissektion etc.*). Die Folgeerkrankungen sind wiederum untereinander verbunden u. können ineinander übergehen (■ Abb. 3). Eine Herausforderung sind schliesslich die Vaskulitiden. Es hilft, sich ihre Einteilung nach Gefässgrösse (▶ Abschn. 3.4) u. engrammatisch die betroffenen Patientengruppen u. Organe zu merken.

3.2 Aus Sicht der Pathologie

Ausgangslage

- Gefässschädigung einerseits von endoluminal durch Anreicherung endo- o. exogener Noxen (cvRF: Hypertonie, Adipositas, Rauchen, Diabetes mellitus, Dyslipidämie), andererseits Schädigung von aussen (zB via Vasa vasorum).
- Histologische Reaktionsmuster b. Vaskulitiden zT sehr speziell (zB granulomatös), aber nicht immer spezifisch.
- Vaskuläre Läsionen haben charakteristische „life of lesion“, dh Änderung ihrer histologischen Präsentation im Verlauf. Bewusstsein darüber wichtig für korrekte Diagnosestellung.

Diagnostik

- Bei OP-Präparaten von Aneurysmata/Dissektionen: ursächlich behandelbare (unerwartete) Pathologien erkennen, zB Vaskulitis (infektiös vs. nicht-infektiös) u. mögliche genetisch bedingte Ursachen (zB *Marfan*, cave Konsequenz für Angehörige: Angehörigenscreening!).
- Bei geringstem Vda infektiösen Prozess: Nativmaterial für Mikrobiologie entnehmen! Kulturelles Anzüchten viel sensitiver als lichtmikroskopischer ErregerNachweis, auch ist daraus Resistenzprüfung möglich.
- Subtile histologische Veränderungen beachten: zB Fragmentierung der Lamina elastica interna, angedeutetes Granulom als Indiz einer möglichen Vaskulitis.
- Fehlen von Entzündungszeichen im biopsierten Gefäß schliesst Vaskulitis nicht aus, da sich befallene u. nicht-befallene Abschnitte abwechseln können (sog. „skip lesions“, typisch zB für *Riesenzellarteritis*).

Besonderheit: diagnostische Herausforderungen

- Unterscheidung vaskuläre Neoplasie vs. Malformation histologisch zT nicht möglich; selbst Zusatzuntersuchungen (zB Immunhistochemie) hierbei nur begrenzt hilfreich. Affirmative Diagnose oft nur in Kombination mit Klinik u. Bildgebung möglich.
- Erschwerend treten hinzu: Begriffswirrwarr in der Fachliteratur (zT alte Nomenklaturen verwendet) u. mangelnde Expertise von Pathologen b. seltenen Läsionen.
- Diagnostik der Vaskulitiden herausfordernd aufgrund der zeitlichen Wandelbarkeit („life of lesion“), örtlichen Heterogenität („skip lesions“) und uU niedriger Spezifität des vorliegenden Reaktionsmusters.
- Erschwerend kann zB eine Steroid-Anbehandlung hinzukommen („verwisch“ die Spuren der Erkrankung).
- Auch hier Diagnose oft nur mithilfe von Klinik u. Labor („Vaskulitis-Screening“) möglich.

3.3 · Knowledge-Bites Gefäße

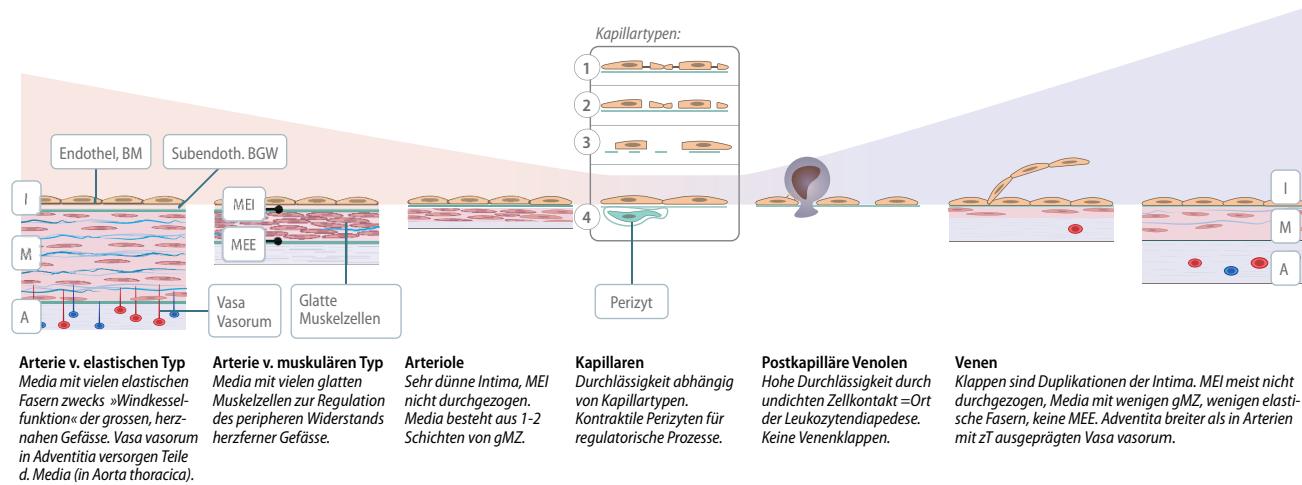


Abb. 1 Histologischer Aufbau der Gefäße. **Tunica Intima (I):** Endothel, Basalmembran (BM), subendothiales BGW und zT Membrana elastica interna (MEI). **Tunica Media (M):** glatte Muskelzellen (gMZ), elastische Fasern und zT Membrana elastica externa (MEE). **Tunica Adventitia (A):** Bindegewebe (BGW), zT Vasa vasorum. **Kapillartypen:** (1) Fenestriert mit Diaphragma (zB in Darmzotten), (2) Fenestriert mit Poren (zB in Nieren-Glomerula), (3) Diskontinuierlich (zB in Leber oder Milz), (4) geschlossen (zB in Muskulatur, BGW). ©Cerny, Karlin, 2018 [3.1]

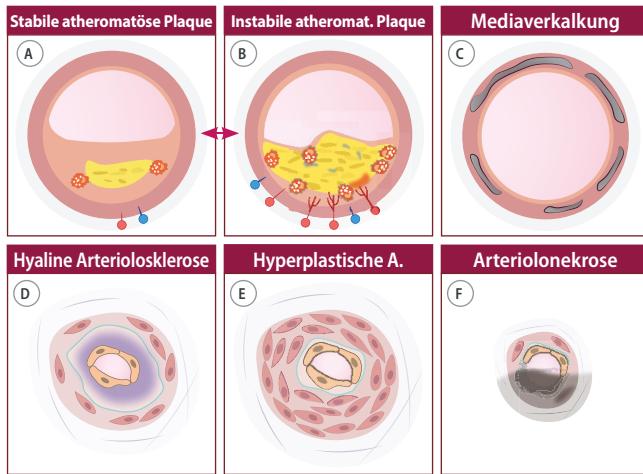


Abb. 2 Makrovaskuläre (oben) vs. mikrovaskuläre (unten) Degenerationsformen:
A+B = Atherosklerose (A) Kleiner Lipidkern, dicke Kappe, wenig Schaumzellen u. Gefäße (B) Grosser Lipidkern, dünne fibrose Kappe, viele Schaumzellen und junge Gefäße (C) Dystrophe Kalzifikationen in Media (Syn.: Mönckeberg-Sklerose); im Ggs. zu A+B keine Lumeneinengung (D) Amorphe Massen in Intima (E) Zwiebelschalenartige Media-Hyperplasie (F) Fibrinoide Nekrose aller Wandschichten ©Cerny, Karlin, 2018 [3.2]

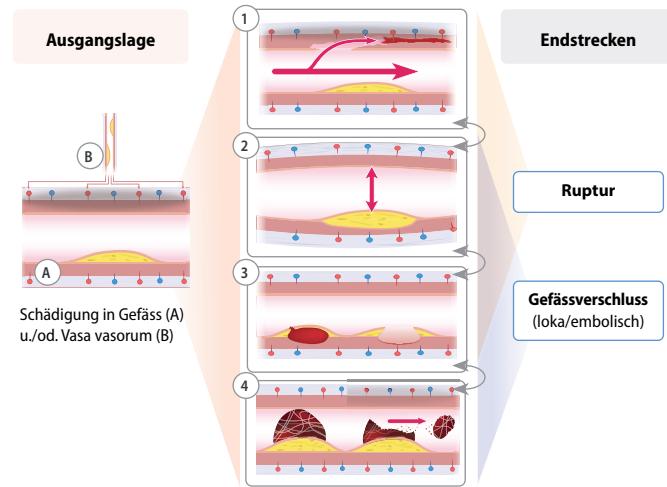


Abb. 3 Wechselwirkung zwischen Gefäßschädigung und ihrer Folgeerkrankungen am Beispiel der Atherosklerose/Arteriolosklerose.
(A) Atheromatöse Plaque (B) Hyaline Arteriolosklerose (1) Dissektion (2) Dilatation=Aneurysma verum (3) Intramurales Hämatom (IMH) und perforierendes Aortenulkus (PAU) (4) Lokaler Thrombus respektive arterioarterielle Thromboembolie. ©Cerny, Karlin, 2018 [3.3]

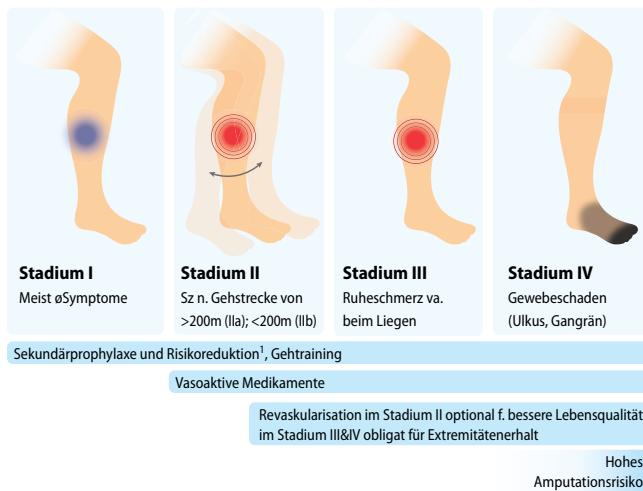


Abb. 4 PAVK-Stadien nach Fontaine und entsprechende Therapieempfehlungen.
¹u.a. BD-Einstellung, kombinierte Antiaggregation, Cholesterinsenkung, Nikotinkarenz.

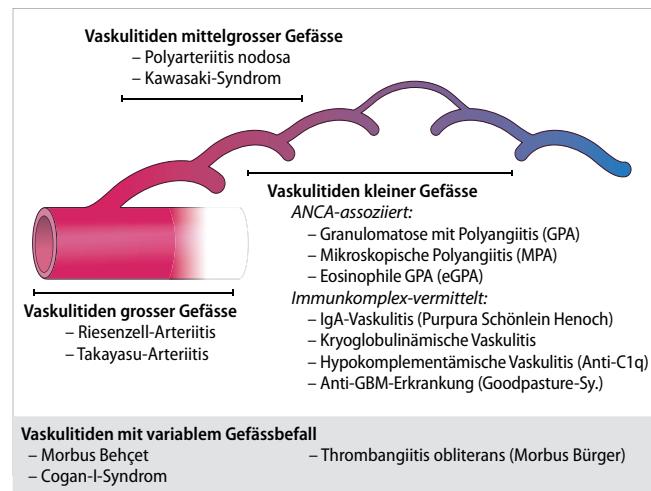


Abb. 5 Einteilung der Vaskulitiden nach Chapel Hill Consensus Conference. (Modifiziert nach Jennette, J. C. et al, 2013)

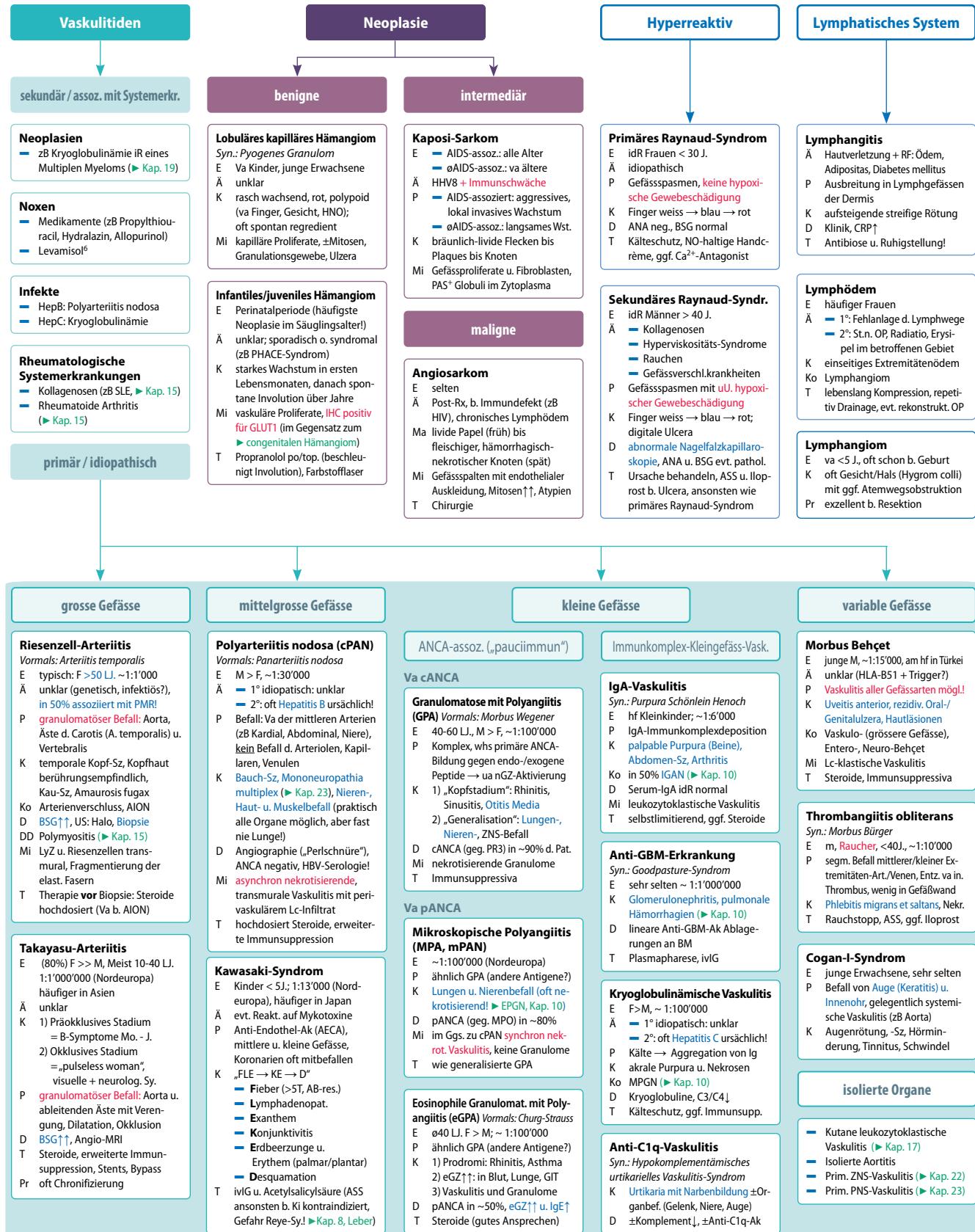


ABI	Ankle-Brachial Index (BD Ankle / BD Brachium = Index)
AGE	Advanced glycation end products
AION	Anteriore ischämische Optikusneuropathie
ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophile cytoplasmatische Antikörper
AZA	Azathioprin

BAA	Bauchaortenaneurysma
CTA	CT-Angiographie
DIC	Disseminated intravascular coagulation
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
GBM	Glomeruläre Basalmembran
HHV8	Humanes Herpesvirus Typ 8

HT	Hypertonie
IGAN	IgA-Nephropathie (► Kap. 10)
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (► Kap. 19)
MPGN	Membranoproliferative Glomerulonephritis (► Kap. 10)
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit

3.4 · PathoMap Gefässe



PFO Persistierendes Foramen ovale

PMR Polymyalgia rheumatica (► Kap. 15, Gelenke)

PTA Perkutane transluminale Angioplastie

Thrombx Thrombektomie

¹ Für ausführliche Auflistung der Gefäß-Malformationen siehe zB ISSVA o. Hamburg-Klassifikation der Malformationen

² Bluthochdruck, Adipositas, Nikotinabusus, Dyslipidämie, DM

³ Amyloid Aβ kommt dort aus Hirn-EZR, nicht Blut! siehe ► Kap 22

⁴ Achtung: **Entzündliches Aneurysma** = Überbegriff, dessen nähere Ursache infektiös o. immunologisch sein kann. Das **infammatorische Aneurysma** ist der Eigenname einer immunologischen Unterform u. daher nicht mit dem **entzündlichen Aneurysma** gleichzusetzen!

⁵ Infektionen verursachen selten Dissektion, eher ein A. verum

⁶ Häufiges Kokain-Streckmittel. Bei IV-Abusus: Vaskulitis möglich!

⁷ Nitron, Oestrogen, Gerinnungsstörung, Immobilisation, Tumorleiden, Trauma, Vaskulitis, Alter >65 J

Bemerkung: „**Mediadegeneration Erdheim-Gsell**“ = veralteter, rein deskriptiver Begriff für morphologisch ähnliche Mediaveränderungen diverser Ursachen!

Herz

Stefan Christen, Yara Banz, Peter Vogt, Kirill Karlin, Thomas Cerny



- 4.1 Aus Sicht der Klinik – 22
- 4.2 Aus Sicht der Pathologie – 22
- 4.3 Knowledge-Bites Herz – 23
- 4.4 PathoMap Herz – 24
- 4.5 Vertiefung Kardiomyopathien – 26

4.1 Aus Sicht der Klinik

Anamnese inklusive Leitsymptome

- Thoraxschmerzen: Lokalisation, Ausstrahlung, Charakter, anstrengungsabhängig (*Angina pectoris*), Dauer?
- Dyspnoe: Schweregrad nach NYHA, Orthopnoe (*Herzinsuffizienz*)?
- Palpitationen: Auftreten, Dauer, Geschwindigkeit, Irregularität, Begleitsymptom (Klopfen im Hals z.B. b. AVNRT)?
- Schwindel, Präsynkopen, Synkopen, Stürze?
- Müdigkeit und allg. Leistungsminderung?
- Ödeme (speziell Knöchelödeme)?
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren: arterielle Hypertonie, Adipositas, Nikotin, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, FA?
- FA: kardiovaskuläre Erkrankungen, plötzlicher Herztod?

Klinische Untersuchung

- Vitalparameter (BD bds., n. 5min Sitzen) inkl. Atemfreq.
- Gegebenenfalls BD liegend u. stehend (Orthostase)?
- Inspektion: Thoraxform (Trichterbrust, Skoliose, Narben), Finger anschauen (Clubbing, peripherie Zyanose).
- Palpation: Pulsstatus radial u. an Füßen (PAVK)?
- Herzauskultation: Beschreibung Töne u. Geräusche.
- Lungenauskultation (RGs, Dämpfung, Giemen): gibt Auskunft über Linksherzfunktion.
- Volumenstatus (Halsvenenstauung, hepatojugulärer Reflux, Knöchelödeme?): ebenfalls idR Auskunft über Linksherzfunktion (Hypervolämie via Lungenstauung n. rechts übertragen), DD Stauung b. Rechtsherzdysfkt.
- Treppensteinen: 2 Stockwerke = ausreichende Belastbarkeit.

Zusatzuntersuchungen

- EKG: 12-Kanal-EKG als Basis immer, 24h - 7 T.-EKG (Holter-EKG resp. Event-Recorder) je nach Symptomen, ggf. Belastungs-EKG (Suche nach belastungsabhängigen Symptomen, Ischämie, BD- u. Pulsverhalten).
- Doppler-Echokardiographie (ist heute b. jeder kardiologischen Abklärung als Basisuntersuchung indiziert).
- Orthostase-Test (Schellong-Test), 24h-BD-Messung.
- Basis-Labor je nach Fragestellung.
- Spezialuntersuchungen: Stress-Echokardiographie, transösophageale Echokardiographie, Myokardszintigraphie, Koro-CT, Herz-CT u. -MRI.
- Invasive Abklärungen: Koronarangiographie (b. Vda KHK, oft gleichzeitig PTCA mit Stenting), Links-Rechts-Katheter u. Myokardbiopsie nur in speziellen Fällen.

Schwierige Stellen

Einige Mühe bereitet der Begriff der „Kardiomyopathien“. Ursprünglich für eine Gruppe von idiopathischen – also ursächlich *unklaren* – Herzmuskelerkrankungen gedacht, hat sich die Definition im Lauf der Jahre erweitert. So umfasst der Begriff aktuell alle Störungen mit strukturell u. funktionell abnormem Myokard, *nach Ausschluss von koronarer Herzkrankheit, Hypertension, Valvulopathien u. kongenitalen Herzfehlern als deren Ursache* (ESC 2008).

Einige Definitionen (WHO 1995) schlossen letztere jedoch in die Definition mit ein, so dass sich im klinischen Alltag mancherorts ein entsprechender Gebrauch eingebürgert hat (zB *hypertensive Kardiomyopathie*). Diese Unschärfe gründet darin, dass sowohl die *Kardiomyopathien* (deren Ursachen zunehmend aufgeklärt wurden) als auch zB die *hypertensive Herzkrankheit* klinisch in den gleichen Mustern enden (► Abschn. 4.5).

4.2 Aus Sicht der Pathologie

Ausgangslage:

- Wie bei keinem anderen Organ sind beim Herzen alle Organteile funktionell voneinander abhängig:
zB Klappenvitium → Myokardhypertrophie → vermehrter O₂-Verbrauch → evtl. ischämische Myokardläsionen (auch bei normalen Koronararterien).

„Intravitale“ Untersuchungen

- Endomyokardbiopsie: an transplantierten Herzen standardmäßig durchgeführt, da akute Abstossungsreaktion histologisch oft schon vor klinischen Symptomen erkennbar. Bei Myokarditiden oder Kardiomyopathien nur in bestimmten Fällen notwendig.
- Zytologische Untersuchung: bei Perikarderguss wichtig, da ein Malignombefall des Perikards relativ häufig ist.

Post-mortem-Untersuchung: Makroskopie

- Grösse und Konfiguration, allfällige Fehlbildungen.
- Herzgewicht: beim Erwachsenen abhängig von Körpergrösse und Geschlecht (<https://calc.chuv.ch/heartweight>).
- Myokardhypertrophie: konzentrisch (ohne Dilatation der Herzhöhle, va b. Druckbelastung) versus exzentrisch (mit Dilatation, va b. Volumenbelastung).
- Myokardläsionen: am häufigsten ischämisch bedingt, Alter grob an Farbe ablesbar (► Abb. 3); Grösse und Verteilung; tumoröse Infiltrate sind selten; bei Myokarditis unspezifisches Bild.
- Klappen: Deformierungen, Verkalkungen, Fibrose, Vegetationen, Ulzera, Sehnenfäden → Funktionalität?
- Koronararterien: Sklerose auf Querschnitten beurteilen. Bei sonst normalem Herz Stenosen bis 70% u.U. folgenlos. Kollateralen am besten mittels Angiogramm darstellbar.
- Peri-/Epikard: frische(re) entzündliche Veränderungen, Verwachsungen, Malignominfiltrate, Inhalt des Perikardsacks.

Post-mortem-Untersuchung: Mikroskopie

- Myokard: häufig kleinherdige ischämische Läsionen unterschiedlichen Alters. Seltener, aber bedeutsam: entzündliche o. maligne Infiltrate? Interstitielle (Amyloid) o. intrazelluläre (Eisen, Lipide) Ablagerungen?
- Klappen: b. florider Entzündung nach thrombotischen Auflagerungen, Ulzera, Entzündungszellen u. (wichtig!) Mikroorganismen suchen. Entzündungsresiduen: Fibrose u. eingewachsene dickwandige, kleine Gefäße.

4.3 · Knowledge-Bites Herz

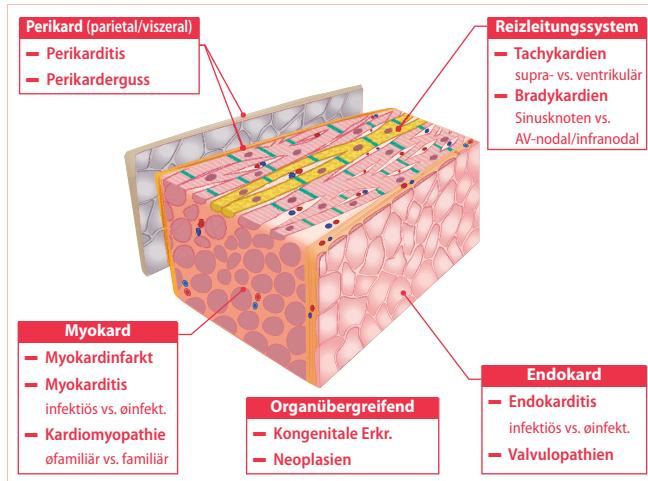


Abb. 1 Aufbau des Herzens u. dazugehörige Erkrankungen.
(Grafik mofiziert nach „Medical gallery of Blausen Medical 2014“)

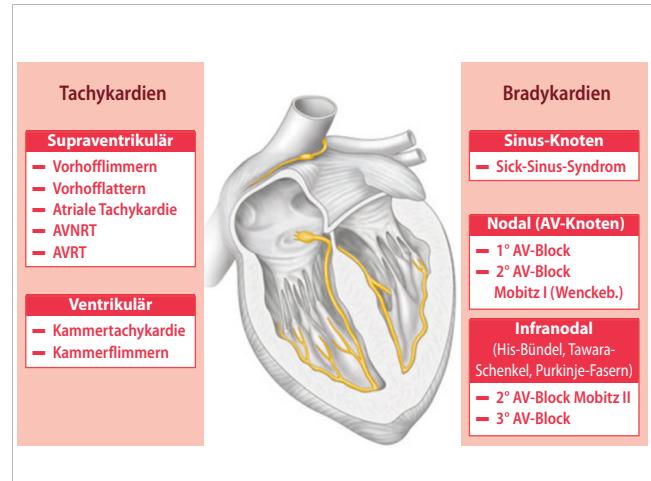


Abb. 2 Übersicht u. Einteilung der Herzrhythmusstörungen

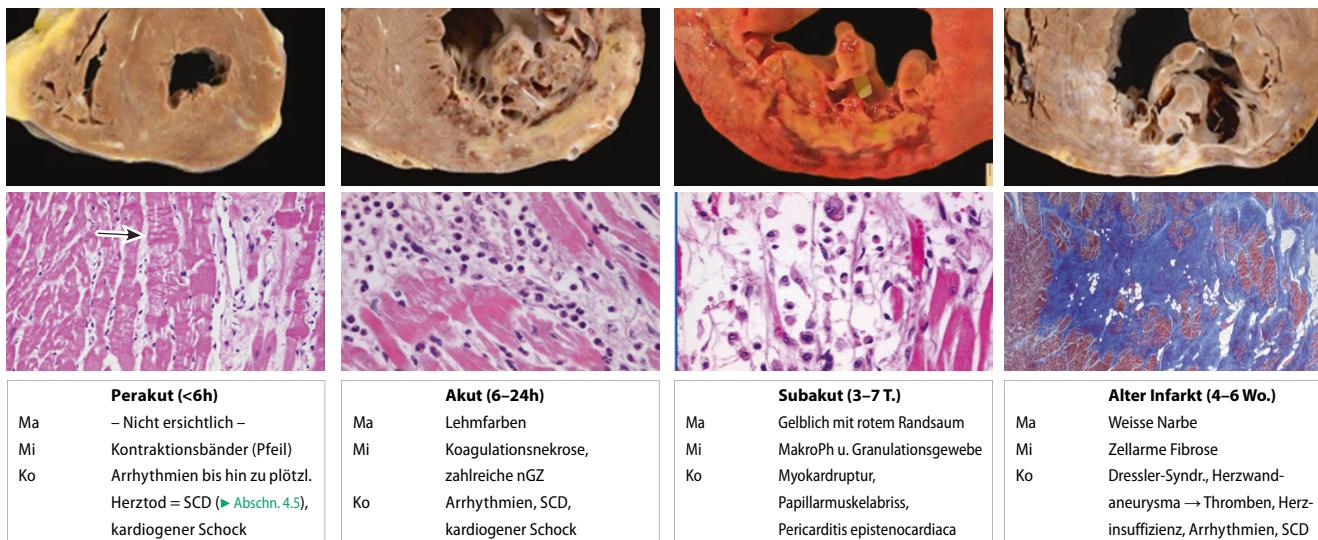


Abb. 3 Phasen des Herzinfarkts.

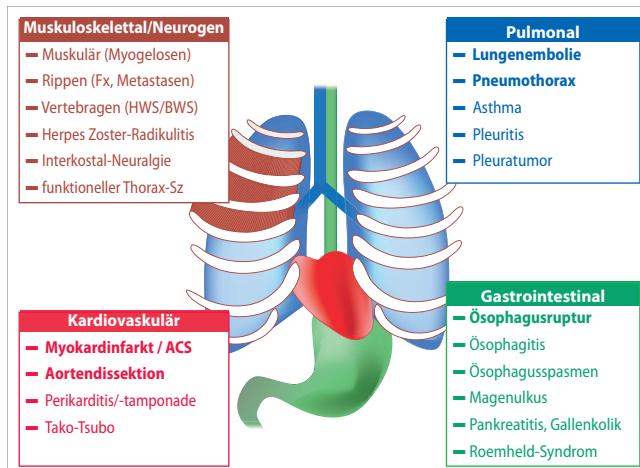


Abb. 4 Die vier wichtigsten differentialdiagnostischen Kategorien b. Thoraxschmerz. In der Akutsituation gilt es zunächst die gefährlichsten Ursachen auszuschliessen (fett markiert, sog. „5 Killers“; siehe entsprechende Kapitel für Beschreibung der aufgelisteten Differentialdiagnosen). (©Cerny, Karlin, 2018 [4.1])

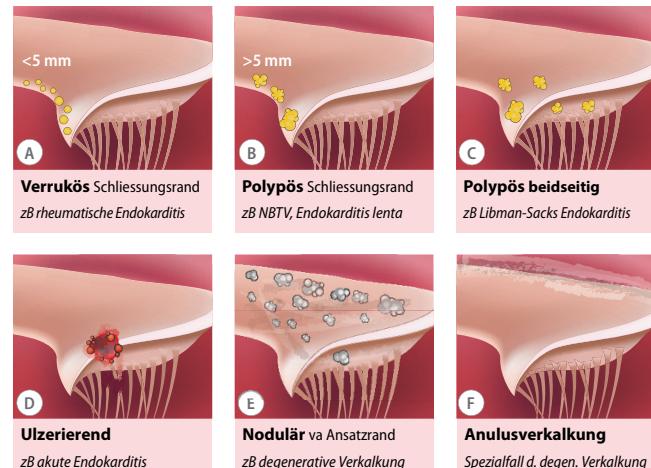


Abb. 5 Wichtige Klappenerkrankungs-Muster: A) Verrukös (< 5mm). B) und C) Polypös (> 5mm). D) Ulzerierend. E) Nodular gesamte Klappe betreffend mit Schwerpunkt am Ansatzrand. F) Anulusverkalkung. Abk.: NBTV= Nicht-bakterielle thrombotische Vegetationen. (©Cerny, Karlin, 2018 [4.2])

Perikard**Myokard**

4

**Endstrecken:****Herzinsuffizienz (Engl.: Heart Failure, HF)**

- Def Unfähigkeit des Herzens, die vom Körper benötigte Blutmenge zu fördern
- E 10% d. > 80 J.
- Ä häufig KHK, HT, HRST, Valvulopathie, seltener div. Kardiomyopathien
- P akut vs. chronisch, Links- vs. Rechtsherz, systolische vs. diastolische Dysfunktion
- K Linksherz bedingt: (Anstrengungs-)Dyspnoe, Orthopnoe, Leistungsintoleranz, Müdigkeit Rechtsherz bedingt: Beinschwellung, Leberstauung, Malabsorption, Lungenvenenstauung
- D EKG, proBNP, Echokardiographie (zeigt ua ob Ejektionsfraktion erhalten (HFpEF) o. reduziert (HFrEF))

Plötzlicher Herztod (Engl.: sudden cardiac death, SCD)

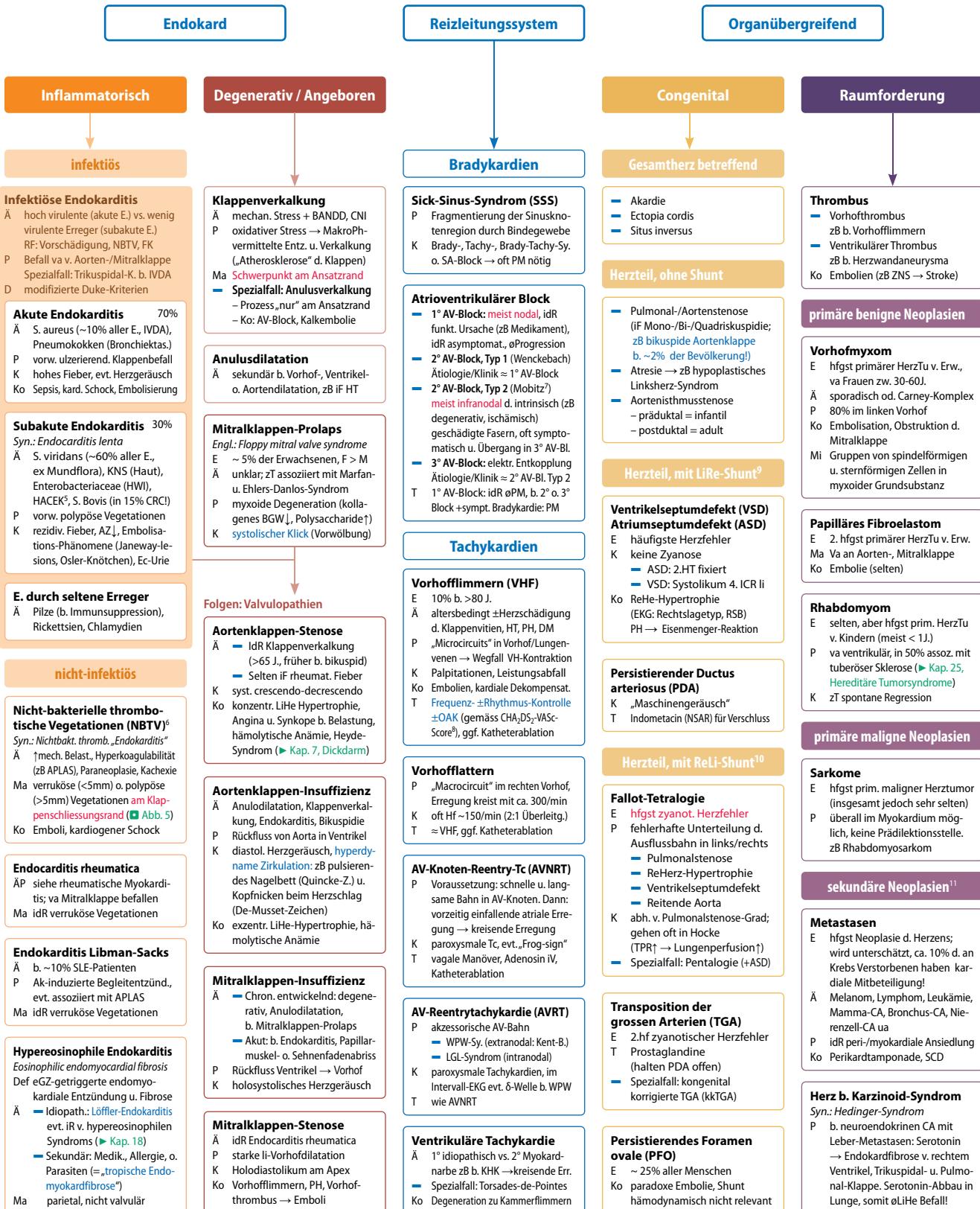
- Def Tod, der sich innerhalb von 24 Stunden nach Einsetzen kardialer Symptome ereignet
- E häufigste Todesursache b. Herzerkrankung
- Ä in 80% KHK, aber jegliche Art von Myokardläsion möglich (Myokarditis, Metastase, KMP)
- P 3 Bedingungen:
 1. Strukturelle Herzerkrankung (zB KHK)
 2. Triggermechanismus (zB Ischämie, ACS, Elektrolytstörung, Kontusio)
 3. Arrhythmiemechanismus (zB Reentry in Narbe, Kanalopathie)
- K meist Kammtachykardie/-flimmern → Tod

AP	Angina pectoris
APLAS	Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom
ASD	Atriumseptum-Defekt
CRC	Colorektales Carcinom
DRESS	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
HRST	Herzrhythmusstörungen
IVDA	Intravenous drug abuse

KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
LiHe	Linksherz
LVOT	Left ventricular outflow tract
LGL	Lown-Ganong-Levine-Syndrom
NBTV	Nicht-bakterielle thrombotische Vegetationen (NSTEMI (Non-)ST elevation myocardial infarction)
PDA	Persistierender Ductus arteriosus

PM	pacemaker (Engl. für Schrittmacher)
PH	Pulmonale Hypertonie
RA	Reumatoide Arthritis
SCD	sudden cardiac death (Engl. für plötzlicher Herztod)
SV	Schlagvolumen
Tc	Tachykardie
WPW	Wolff-Parkinson-White-Syndrom

4.4 · PathoMap Herz



¹ BANDD: Bluthochdruck, Adipositas, Nikotin, Diabetes, Dyslipidämie
² Trotz klinisch transientem Charakter schädigt AP Myokard: die relativ-koronarisuffizienz verursacht in den letzten Wiesen Nekrosen: nur mikroskopisch sichtbare (=feinfleckig) o. aber <1cm (=grobfleckig), u. klassifizieren daher nicht als Myokardinfarkt
³ Tako-Tsubo besonders dann zu vermuten, wenn Ischämie-Zeichen im EKG überproportional zu moderater Troponin-Erhöhung

⁴ Genau genommen darf nur b. PH Typ 1, 3 u. 4 (Kap. 2) von Cor pulmonale gesprochen werden, nicht b. PH if LiHe-Insuffizienz
⁵ Gruppe gram-negativer Erreger aus Mund-Rachen-Raum (Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacter, Eikenella, Kingella)
⁶ Je n. Autor werden versch. Begriffe zT synonym verwendet (zB „verruköse“ o. „marantische“ E.). Der gemeinsame Nenner der NBT ist ihre abakterielle Entstehung, was der Name reflektiert.

„Verrukös“ ist rein deskriptiv (=Knoten <5mm), wird aber manchmal synonym für E. rheumatica benutzt; „marantisch“ = historischer Begriff, da NBTV als erstes b. ausgezehrten Pat. beschrieben
⁷ Alternat. Nomenklatur: Wenckebach = Mobitz I, Mobitz II = Mobitz II
⁸ CHA₂DS₂-VASc-Score: stratifiziert Embolie-Risiko b. VHF
⁹ = Nicht-zyanotische Herzfehler
¹⁰ = Zyanotische Herzfehler
¹¹ Metastasen viel häufiger! 1° Neoplasien rar u. in 80% benign

Reizleitungssystem

Bradykardien

Sick-Sinus-Syndrom (SSS)
 P Fragmentierung der Sinusknotenregion durch Bindegewebe
 K Brady-, Tachy-, Brady-Tachy-Sy. o. SA-Block → oft PM nötig

Atrioventrikulärer Block

- 1° AV-Block: meist nodal, idR funkt, Ursache (zB Medikament), idR asymptomatic, ØProgression
- 2° AV-Block, Typ 1 (Wenckebach)
 - Ätiologie/Klinik ≈ 1° AV-Block
- 2° AV-Block, Typ 2 (Mobitz⁷)
 - meist infranodal d. intrinsisch (zB degenerative, ischämisch)
 - geschädigte Fasern, oft symptomatisch u. Übergang in 3° AV-Bl.
- 3° AV-Block: elektr. Entkopplung
 - Ätiologie/Klinik ≈ 2° AV-Bl. Typ 2
- T 1° AV-Block: idR ØPM, b. 2° o. 3° Block +symp. Bradykarde: PM

Tachykardien

Vorhofflimmern (VHF)
 E 10% b. >80 J.
 Ä altersbedingt ± Herzschädigung d. Klappenvitien, HT, PH, DM
 P „Microcircuits“ in Vorhof/Lungenvenen → Wegfall VH-Kontraktion
 K Palpitationen, Leistungsabfall
 Ko Embolien, kardiale Dekompensat.
 T Frequenz-±Rhythmus-Kontrolle ±OAK (gemäß CHA₂DS₂-VASc-Score⁸), ggf. Katheterablation

Vorhofflimmern

- P „Macrocircuit“ im rechten Vorhof, Erregung kreist mit ca. 300/min
 K oft HF ~150/min (2:1 Überleitung)
 T ≈VHF, ggf. Katheterablation

AV-Knoten-Reentry-Tc (AVNRT)

- P Voraussetzung: schnelle u. langsame Bahn in AV-Knoten. Dann: vorzeitig einfallende atriale Erregung → kreisende Erregung
 K paroxysmale Tc, evtl. „Frog-sign“
 T vagale Manöver, Adenosin iV, Katheterablation

AV-Reentrytachykardie (AVRT)

- P akzessorische AV-Bahn
 - WPW-Sy. (extranodal: Kent-B.)
 - LGL-Syndrom (intranodal)
 K paroxysmale Tachykardien, im Intervall-EKG evtl. δ-Welle b. WPW
 T wie AVNRT

Ventrikuläre Tachykardie

- Ä 1° idiopathisch vs. 2° Myokardnarbe zB b. KHK → kreisende Err.
 — Spezialfall: Torsades-de-Pointes
 Ko Degeneration zu Kammerflimmern

Organübergreifend

Congenital

Gesamtherz betreffend

- Akardie
- Ectopia cordis
- Situs inversus

Herzteil, ohne Shunt

- Pulmonal-/Aortenstenose (if Mono-/Bi-/Quadriskuspide; zB b. Vorhofflimmern b. ~2% der Bevölkerung)
- Atresie → zB hypoplastisches Linksherz-Syndrom
- Aortenisthmusstenose
 - präduktal = infantil
 - postduktal = adult

Herzteil, mit LiRe-Shunt⁹

- Ventrikelseptumdefekt (VSD)**
Atriumseptumdefekt (ASD)
 E häufigste Herzfehler
 K keine Zyanose
 - ASD: 2:HT fixiert
 - VSD: Systolikum 4. ICR II
 Ko ReHe-Hypertonie (EKG: Rechtslagetyp, RSB)
 PH → Eisenmenger-Reaktion

Persistierender Ductus arteriosus (PDA)

- K „Maschinengeräusch“
 T Indometacin (NSAR) für Verschluss

Herzteil, mit ReLi-Shunt¹⁰

- Fallot-Tetralogie**
 E häufig zyanot. Herzfehler
 P fehlende Unterteilung d. Ausflussbahn in links/rechts
 - Pulmonalstenose
 - ReHez-Hypertonie
 - Ventrikelseptumdefekt
 - Reitende Aorta
 K abh. v. Pulmonalstenose-Grad; gehen oft in Hocke (TPR↑ → Lungenperfusion↑)
 - Spezialfall: Pentalogie (+ASD)

Transposition der grossen Arterien (TGA)

- E 2.hf zyanotischer Herzfehler
 T Prostaglandine (halten PDA offen)
 - Spezialfall: kongenital korrigierte TGA (kkTGA)

Persistierendes Foramen ovale (PFO)

- E ~ 25% aller Menschen
 Ko paradoxale Embolie, Shunt häodynamisch nicht relevant

Raumforderung

Thrombus

- Vorhoftrombus
- zB b. Vorhofflimmern
- Ventrikulärer Thrombus
- zB b. Herzwandaneurysma
- Ko Embolien (zB ZNS → Stroke)

primäre benigne Neoplasien

- Vorhofmyom**
 E häufigster primärer HerzTu v. Erw., va Frauen zw. 30-60.
 Ä sporadisch od. Carney-Komplex
 P 80% im linken Vorhof
 Ko Embolisation, Obstruktion d. Mitralklappe
 Mi Gruppen von spindelförmigen u. sternförmigen Zellen in myxoider Grundsubstanz

Papilläres Fibroelastom

- E 2. häufigster primärer HerzTu v. Erw.
 Ma Va an Aorten-, Mitralklappe
 Ko Embolie (selten)

Rhabdomyom

- E selten, aber häufig prim. HerzTu v. Kindern (meist <1J.)
 P va ventrikulär, in 50% assoz. mit tuberöser Sklerose (► Kap. 25, *Hereditäre Tumorsyndrome*)
 K zT spontane Regression

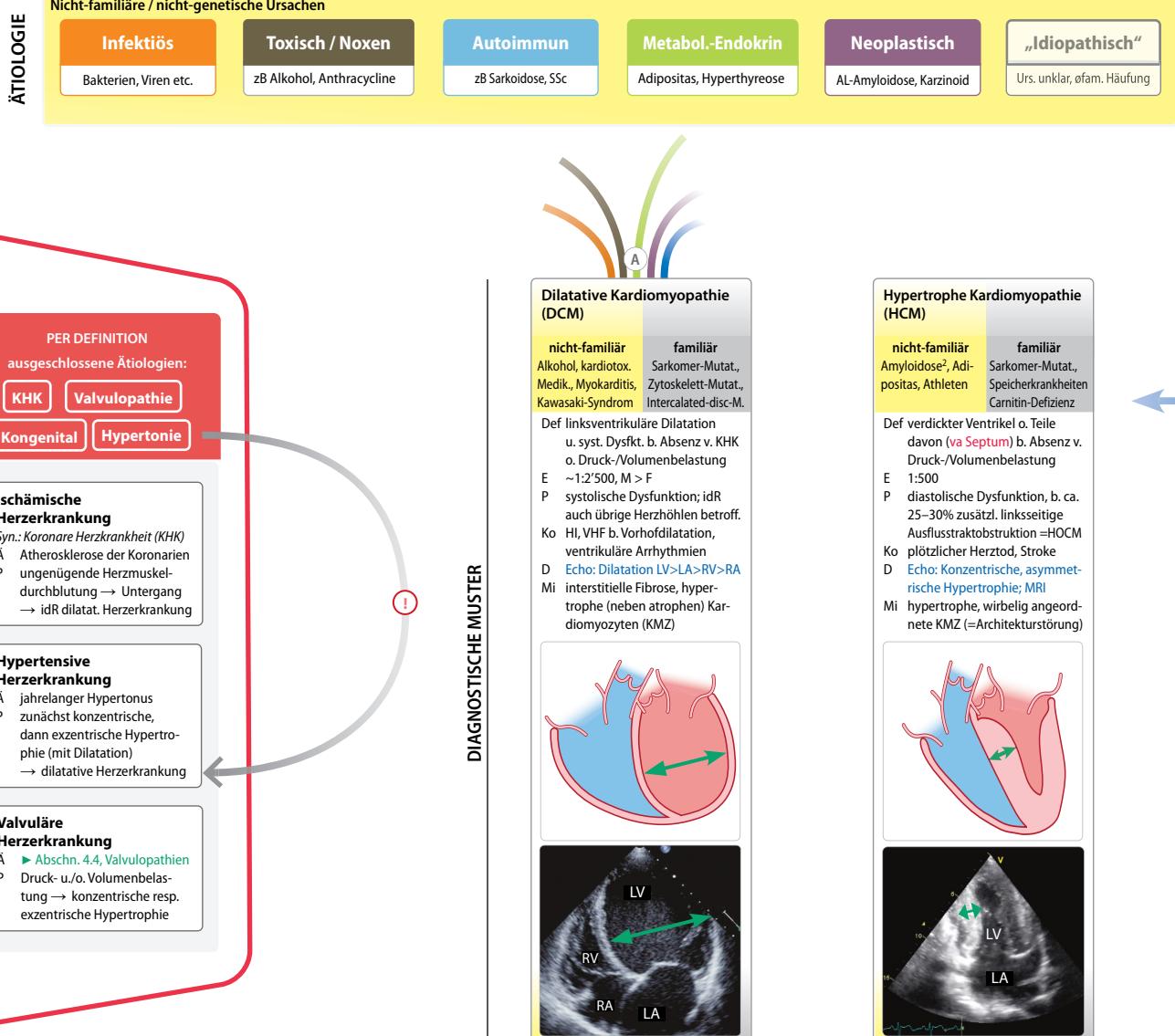
primäre maligne Neoplasien

- Sarkome**
 E häufigster prim. maligner Herzumor (ingesamt jedoch sehr selten)
 P überall im Myokard möglich, keine Prädispositionssstelle. zB Rhabdomyosarkom

sekundäre Neoplasien¹¹

- Metastasen**
 E häufigste Neoplasie d. Herzens; wird unterschätzt, ca. 10% d. an Krebs Verstorbenen haben kardiale Mitbeteiligung!
 Ä Melanom, Lymphom, Leukämie, Mamma-CA, Bronchus-CA, Nierenzell-CA ua
 P idR peri-/myokardiale Ansiedlung
 Ko Perikardtamponade, SCD
- Herz b. Karzinoid-Syndrom**
 Syn.: *Hedinger-Syndrom*
 P b. neuroendokrinen CA mit Leber-Metastasen: Serotonin → Endokardfibrose v. rechtem Ventrikkel, Tricuspidal- u. Pulmonalklappe. Serotonin-Abbau in Lunge, somit öLiHe Befall!

¹ BANDD: Bluthochdruck, Adipositas, Nikotin, Diabetes, Dyslipidämie
² Trotz klinisch transientem Charakter schädigt AP Myokard: die relativ-koronarisuffizienz verursacht in den letzten Wiesen Nekrosen: nur mikroskopisch sichtbare (=feinfleckig) o. aber <1cm (=grobfleckig), u. klassifizieren daher nicht als Myokardinfarkt
³ Tako-Tsubo besonders dann zu vermuten, wenn Ischämie-Zeichen im EKG überproportional zu moderater Troponin-Erhöhung

**KLINIK**

- Systolische Herzinsuffizienz (HFrEF)
- Diastolische Herzinsuffizienz (HFpEF)
- Embolien
- Arrhythmien / Plötzlicher Herztod

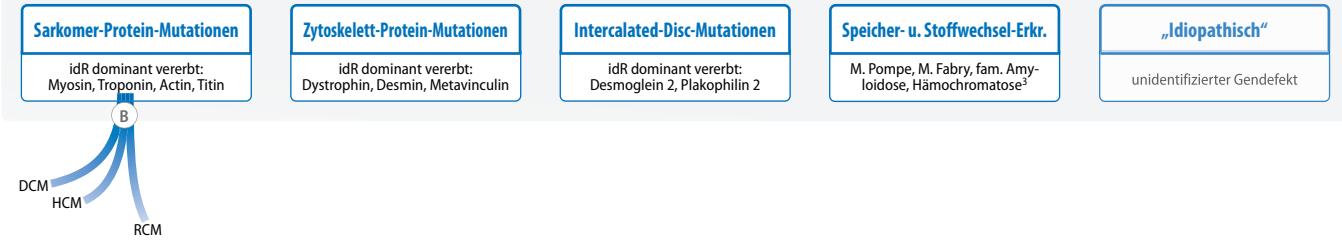
Erklärung zur Übersicht: Die Übersicht gliedert sich in drei Ebenen: *Ätiologien*, *diagnostische Muster* u. *Klinik*. Die mittig stehenden Begriffe DCM, HCM, RCM etc. stellen *diagnostische Muster* dar, die sowohl in der aktuellen ESC-Klassifikation als auch im Klinikalltag einen zentralen Ankerpunkt darstellen: Patienten stellen sich mit kardiologischen Leitsymptomen (siehe *Klinik*) vor, worauf bald eine Echokardiographie folgt. Die darin beurteilbare Ventrikel-Morphologie u. Funktion ergibt ein *diagnostisches Muster* (zB DCM), welches Ausgangspunkt für den weiteren Abklärungsgang wird; nämlich die Suche nach familiären resp. nicht-familiären *Ätiologien* dieses Musters, um schliesslich die bestmögliche Therapie u. Betreuung (zB genetische Tests b. Angehörigen) zu bieten. Oben stehende Übersicht steht gewissermassen auf dem Kopf, sie folgt einer pathogenetischen Logik: am Anfang steht die *Ätiologie*, die pathologische *Muster* hervorbringt, welche mit *klinischen Symptomen* einhergehen. Die Übersicht veranschaulicht jedoch besser die Schwierigkeiten, welche aktuell im Bereich der Kardiomyopathien bestehen: (► Fortsetzung auf Gegenseite)

¹ In der ESC 2008 Klassifikation werden Patienten mit Kardiomyopathien in Folge einer de-novo-Mutation zur familiären Kategorie hinzugezählt, da sie ihre Mutation in der Folge weitervererben können

² Amyloidose wird aus historischen u. histopathologischen Gründen einerseits b. der RCM geführt (Amyloidablagerungen machen Ventrikel steif, zudem Ablagerungen extrazellulär u. nicht intrazellulär, somit keine Hypertrophie der Kardiomyozyten wie b. anderen Ursachen der HCM), andererseits b. der HCM, weil echokardiographisch eben häufig eine Verdickung der Herzwand vorliegt, womit die Definition der HCM erfüllt ist

4.5 · Vertiefung Kardiomyopathien

Familiäre / genetische Ursachen

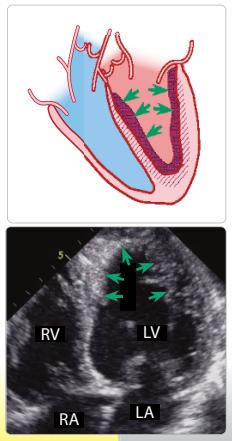


Restriktive Kardiomyopathie (RCM)

nicht-familär	familär
Amyloidose ¹ , Sarkoidose, trop. Endomyokarditis, Karzinoide	Sarkomer-Mutat. (va Troponin I), Speicherkrankheiten

Def Ventrikel mit „restriktivem“ Füllungsmuster (kleine Vol. → grosser Druckanstieg) b. normaler Wanddicke + normalemen bis vermind. Ventrikellvolumen

E seltene Kardiomyopathie
P Versteifung des Myokards → diastolische Dysfunktion
Ko HI, VHF, Embolien
D Echo: so, ev. Binnenechos („Sparkling“ b. Amyloidose); MRI

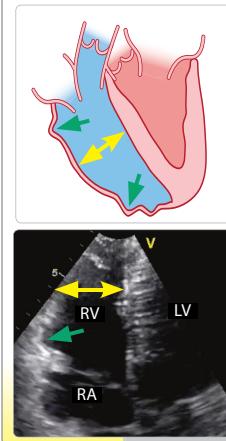


Arrhythmogene (rechts)ventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC)

nicht-familär	familär
Entzündungsprozesse?	Intercalated-disc-Proteinmutationen, Ryanodine-R.-Mut.

Def rechtsventrikuläre globale o. regionale Dysfunktion, ± linksventrikuläre Beteiligung, mit histolog. u./o. EKG-Kriterien

E 1:5'000
P Ersatz von Myokard durch Fett- u. Bindegewebe; idR rechtsseitig betont
Ko plötzlicher Herztod
D Echo: RV dilatiert, RV-Aneurysmen, RV-Hypokinesien⁴; MRI



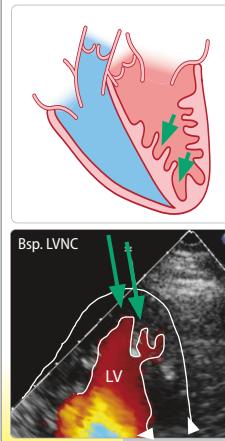
Unklassifizierte Kardiomyopathie (UCM)

nicht-familär	familär
Tako-Tsubo	Left-ventricular non-compaction (LVNC)

Beispiel: Linksventrikuläre „Noncompaction“ (LVNC)
Def Myokardwand zweischichtig:

- Unverdichtete Schicht mit Trabekeln u. Vertiefungen („non-compacted“)
- Darunter: dünne, normale „compacted“ Schicht

E sehr selten, ca. 1:800'000
P fehlende Verdichtung in utero
Ko Arrhythmien, Embolien, HI
D Echo: Trabekel/Vertiefungen; MRI



(A) Verschiedene Ätiologien können das gleiche Muster hervorrufen, ohne Unterscheidbarkeit in der Echokardiographie (sowohl Alkoholkonsum als auch diverse Sarkomermutationen präsentieren sich zB als DCM)

(B) Ein u. dieselbe Ursache kann verschiedene Muster hervorbringen (zB einige Sarkomer-Mutationen können sich einmal als HCM, einmal als DCM präsentieren, selbst wenn innerhalb der gleichen Familie vererbt)

(C) Eine Ursache kann im Verlauf die Manifestationsart wechseln! (zB von RCM zu DCM)

Erschwerend kommt hinzu, dass KHK, Hypertonie etc. (Box links) ebenfalls solche Muster hervorrufen können (❗), wobei dies nach ESC2008 dann nicht zB als dilative Kardiomyopathie (DCM) resp. hypertensive Kardiomyopathie bezeichnet werden darf, sondern als hypertensive Herzkrankheit mit dilatiertem, exzentrisch hypertrophen Ventrikel.

³ Hämochromatose gehört zu den familiären Ursachen. Die ESC2008 Klassifikation basiert nicht auf primäre Ursachen (nur Herz betreffend) vs. sekundäre Ursachen (ganzen Körper betreffend), sondern klassifiziert nach nicht-familiäre, erworbene vs. familiär-genetische, vererbte Ursachen!

⁴ Morphologisches Erscheinungsbild der ARVC variiert je nach Befallsmuster: Obwohl typischerweise Rechtsherz-Inflow/ Outflow/Apex betroffen sind, können Veränderungen auch nur subklinisch sein o. aber auch den linken Ventrikel umfassen, sodass ein Bild einer DCM resultiert

Hals, Nase und Ohren

Michael Soyka, Kristian Ikenberg, Thomas Cerny, Kirill Karlin



- 5.1 Aus Sicht der Klinik – 30
- 5.2 Aus Sicht der Pathologie – 30
- 5.3 Knowledge-Bites – 31
- 5.4 PathoMap Mundhöhle und Hals – 32
- 5.5 PathoMap Nase und Ohren – 34

5.1 Aus Sicht der Klinik

Mundhöhle, Speicheldrüsen u. Pharynx

- Durch hohe Exposition gegenüber äusseren Einflüssen oft von Infektionen u. Tumoren betroffenes Gebiet.
- Leitsymptome: Schmerz, Schluckprobleme (Dysphagie, Odynophagie), Geschmacksstörung, Sprechstörung.
- Untersuchung: direkte Inspektion des Vestibulum oris, Mundhöhle u. Oropharynx mittels Stirnlampe; indirekte Spiegeluntersuchung des Epi- u. Hypopharynx, ggf. mittels Fiberendoskopie. Wichtig: Palpation!
- Zusatzuntersuchungen: Labor, Abstrich, Sonographie mit FNP, CT u. MRI, direkte Endoskopien mit Biopsien.

Larynx

- Rasch symptomatisch, wenn Stimmlippen selbst betroffen. Sub-/supraglottische Prozesse zT erst spät bemerkt.
- Leitsymptome: Heiserkeit, Aspiration mit Husten u. Dyspnoe mit inspiratorischem Stridor.
- Untersuchung: äussere Inspektion u. Palpation. Indirekte Laryngoskopie mit Spiegel u. Stirnlampe. (Luppenlaryngologische/Fiberoptische Untersuchung.)
- Zusatzuntersuchungen: Stroboskopie, direkte Laryngoskopie/Mikrolaryngoskopie.

Nase

- Äussere Veränderungen idR rasch bemerkt, während innere Erkrankungen evtl. lange mit „Schnupfen“ verwechselt.
- Leitsymptome: Nasenatmungsbehinderung, Rhinorrhoe (anterior u. posterior) inklusive Nasenbluten, Geruchssinnstörungen u. Schmerzen.
- Untersuchung: äussere Inspektion u. Palpation. Vordere Rhinoskopie mit Spekulum/Stirnlampe; hintere Rhinoskopie mit Spiegel/Stirnlampe; Nasenendoskopie.
- Zusatzuntersuchungen: CT u. MRI, Rhinometrien, Geruchstest, Allergietest.

Ohr

- Pathologien idR rasch symptomatisch u. zuverlässig durch gute Anamnese u. Untersuchung diagnostizierbar.
- Leitsymptome: sogenannte „5 S“ – Schwerhörigkeit, Sausen (Tinnitus), Sekretion, Schmerz u. Schwindel.
- Untersuchung: Äussere Inspektion u. Palpation. Otoskopie mit Valsalva (evt. mit Mikroskopie). Weber u. Rinne. Kopfimpulstest, Nystagmusprüfung.
- Zusatzuntersuchungen: Tonaudiogramm, Tympanogramm, BERA (*brainstem evoked response audiometry*), CT u. MRI.

Schwierige Stellen

Herausfordernd sind zum einen die HNO-Untersuchungsmethoden. Besonders die indirekte Laryngoskopie u. die Epipharyngoskopie können aufgrund eines Würgereizes schwierig sein u. bedürfen häufigen Übens u. grosser Erfahrung in der Interpretation der teils nur subtilen Veränderungen.

Klinisch bereitet die Unterscheidung der verschiedenen Rhinitis-Formen u. deren Abgrenzung von der chronischen Rhinosinusitis immer wieder Mühe. Ähnlich schwierig ist es, ohne langjährige Erfahrung chronische Mittelohr- u. Gehörgangsprozesse wie Cholesteatome korrekt zu identifizieren. In der Mundhöhle u. dem Pharynx ist die Unterscheidung zwischen Entzündung u. Tumor auch für erfahrene Kliniker nicht immer eindeutig.

5.2 Aus Sicht der Pathologie

Ausgangslage: breites Spektrum auf engem Raum

- Der HNO-Bereich weist auf engstem Raum eine enorme Dichte verschiedener Gewebe auf, welche bei zT gleicher Klinik unterschiedliche Erkrankungen entwickeln können. Dies erfordert grosse Präzision in Diagnose u. Therapie.
- Zusätzlich zum breiten Gewebespektrum wirken je nach Lage eine Vielzahl völlig unterschiedlicher Noxen darauf ein: zB Sonnenexposition der Lippen o. Tabakrauch u. HPV-Exposition des Pharynx. Daraus ergibt sich ein extrem breites Feld möglicher Erkrankungen.

Diagnostik

- Der Pathologe erhält einerseits Material aus Biopsien o. Exzisionen zur morphologischen u. molekularpathologischen Diagnostik: Frage nach Ätiologie, im Falle einer Neoplasie nach Dignität, Grading u. loko-regionalem Staging (= pT, pN in der TNM-Klassifikation) für die weitere Therapieplanung. Typische Probleme sind zu kleine/oberflächliche Präparate u. Entnahme-bedingte, artifizielle Veränderungen.
- Andererseits Material aus Feinnadelpunktionen (von LK, Speichel-, (Neben-)Schilddrüse, Weichteilen) zur zytologischen Diagnostik: auch hier idR klare Aussagen zu Dignität/Ätiologie (reakтив, Infekt, Metastase/Lymphom?) möglich, zT dank neuen molekularpathologischen Zusatzuntersuchungen. Problem b. FNP ist die fehlende Architektur; idF können zB Vorläuferläsionen nur eingeschränkt eingeordnet werden.

Besonderheit: grosse Variabilität in Lokalisation u. Art

- Auch wenn auf den PathoMaps „Hals, Nase u. Ohren“ auf den folgenden Seiten eine anatomische/räumliche Einteilung erfolgt, sollte man im Hinterkopf behalten, dass dies einer Zuordnung nach relativer Häufigkeit entspricht. Das heisst, dass eine Krankheitsentität zB häufig im Pharynx vorkommt u. daher dort geführt wird – sie kann jedoch auch im Larynx vorkommen. Im HNO-Bereich gilt: „Viele Diagnosen können fast überall vorkommen“.
- Bei den Neoplasien der Speicheldrüsen zB kann die formal *selbe Entität* eine enorme morphologische Vielfalt aufweisen. Der Anfänger begnügt sich zunächst mit den häufigen Tumoren u. deren typischen histomorphologischen und molekularpathologischen Mustern.
- Allerdings führt auch im Kopf-Hals-Bereich der vermehrte Einsatz von molekularpathologischen Methoden dazu, dass Entitäten genauer beschrieben u. alte (zu weite) Bezeichnungen aufgehoben/differenziert werden.

5.3 · Knowledge-Bites Hals, Nase und Ohren

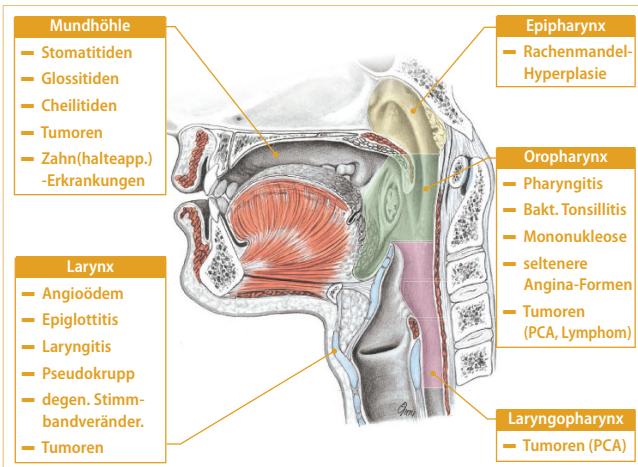


Abb. 1 Anatomie von Mundhöhle, Pharynx u. Larynx u. zugeordnete Pathologien.

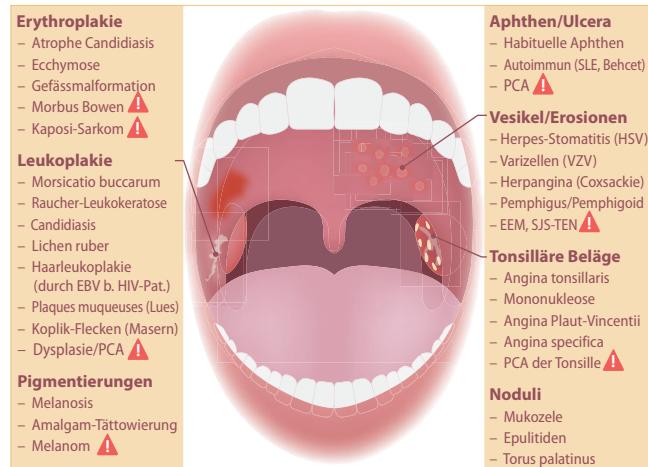


Abb. 2 Differentialdiagnose von oralen Veränderungen, gruppiert nach klinischen Leitbefunden. ©Cerny, Karlin, 2018 [5.1]

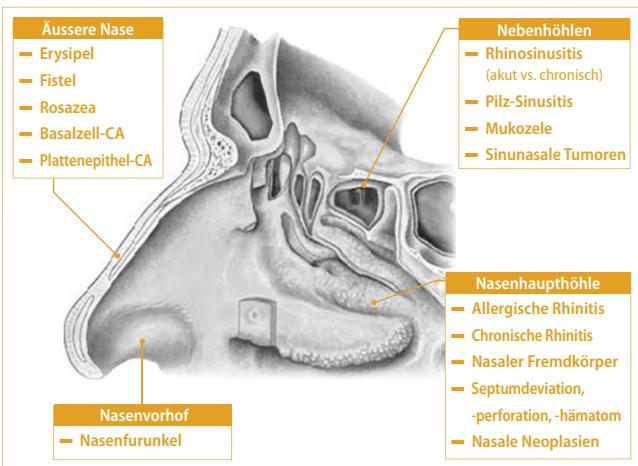


Abb. 3 Anatomie der gesunden Nase u. zugeordnete Pathologien. Nasenvorhof (Vestibulum nasi) und Nasenhaupthöhle (Cavum nasi proprium) bilden zusammen die innere Nase (je n. Lehrbuch werden noch die Nasen-Nebenhöhlen hinzugezählt).

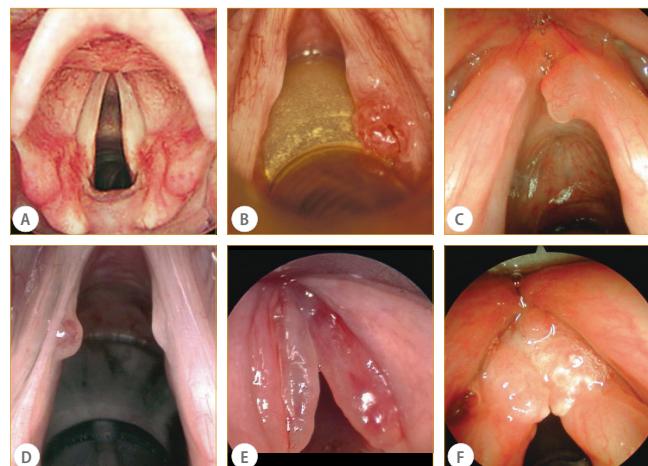


Abb. 4 Laryngoskopische Leitbefunde: A) Normalbefund. B) Kontaktgranulom: idR einseitig, hinteres 1/3. C) Stimmbrandpolyp: 1seit. rötlich-gallertige Wucherung. D) Stimmbrandknötchen: bilateral korrespondierende Knötchen, hf zw. vord./mittl. 1/3. E) Reinke-Ödem: bilaterale „Ödemkissen“. F) Stimmbrand-Karzinom.

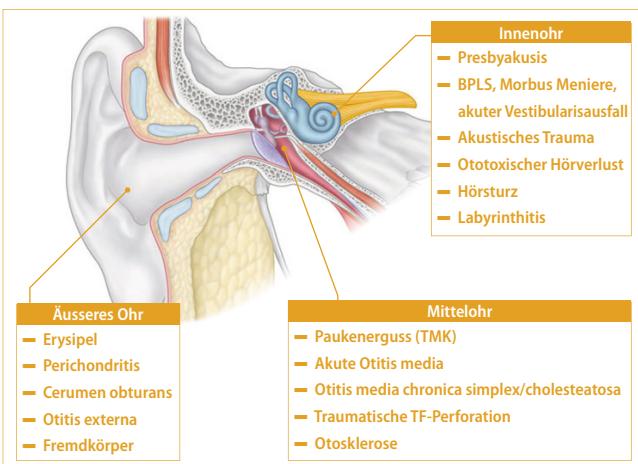


Abb. 5 Anatomie des gesunden Ohres u. zugeordnete Pathologien. Beachte die Nähe des Mittel- u. Innenohres zur mittleren Schädelgrube.

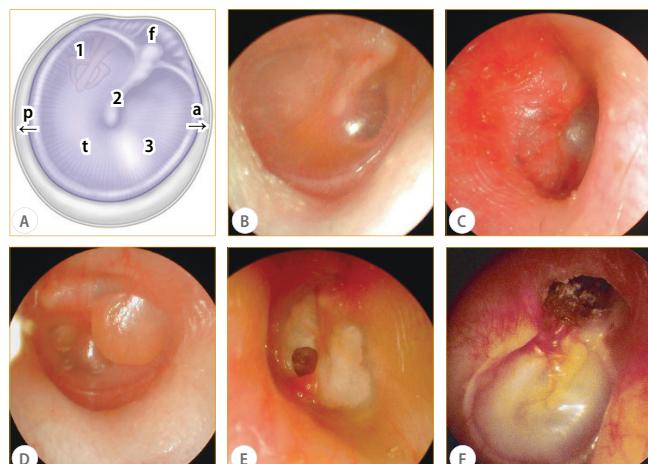
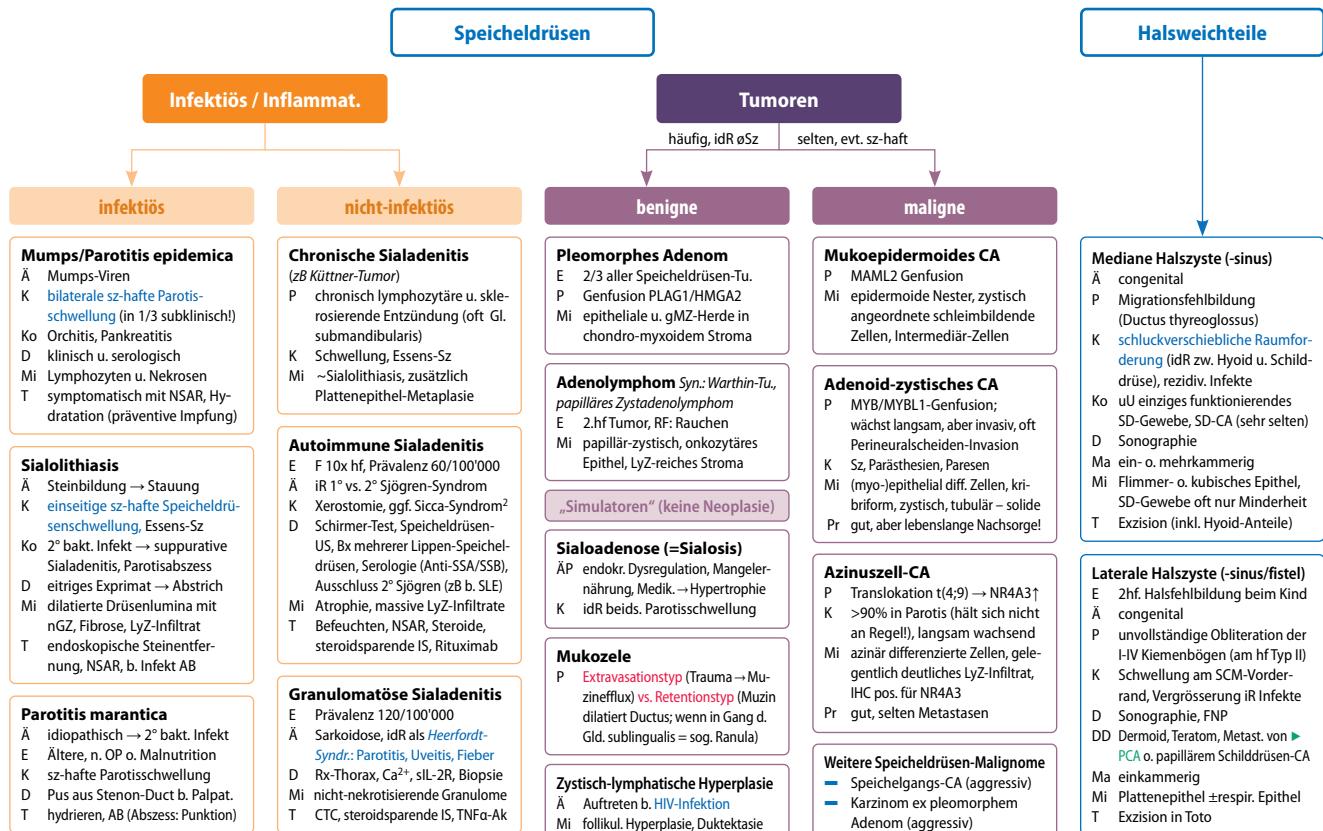
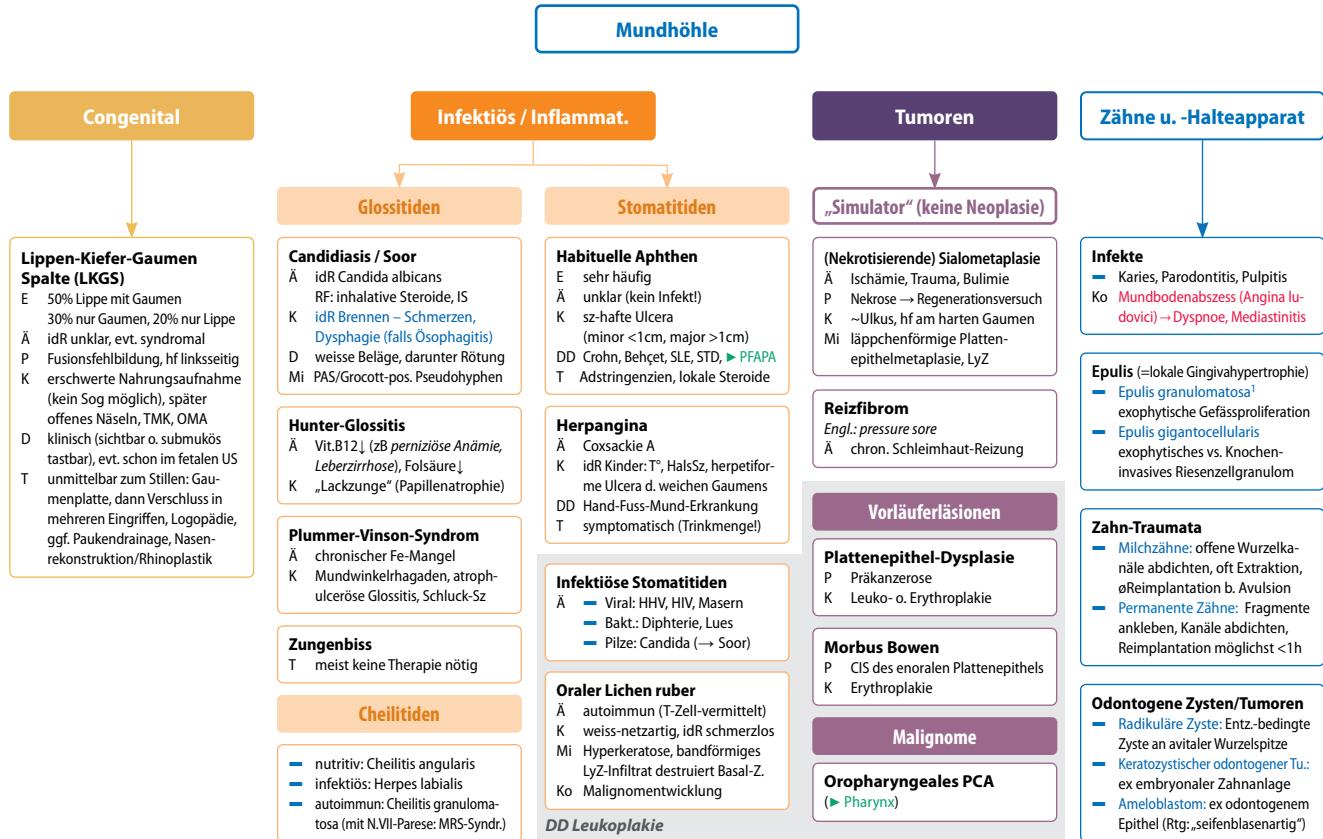


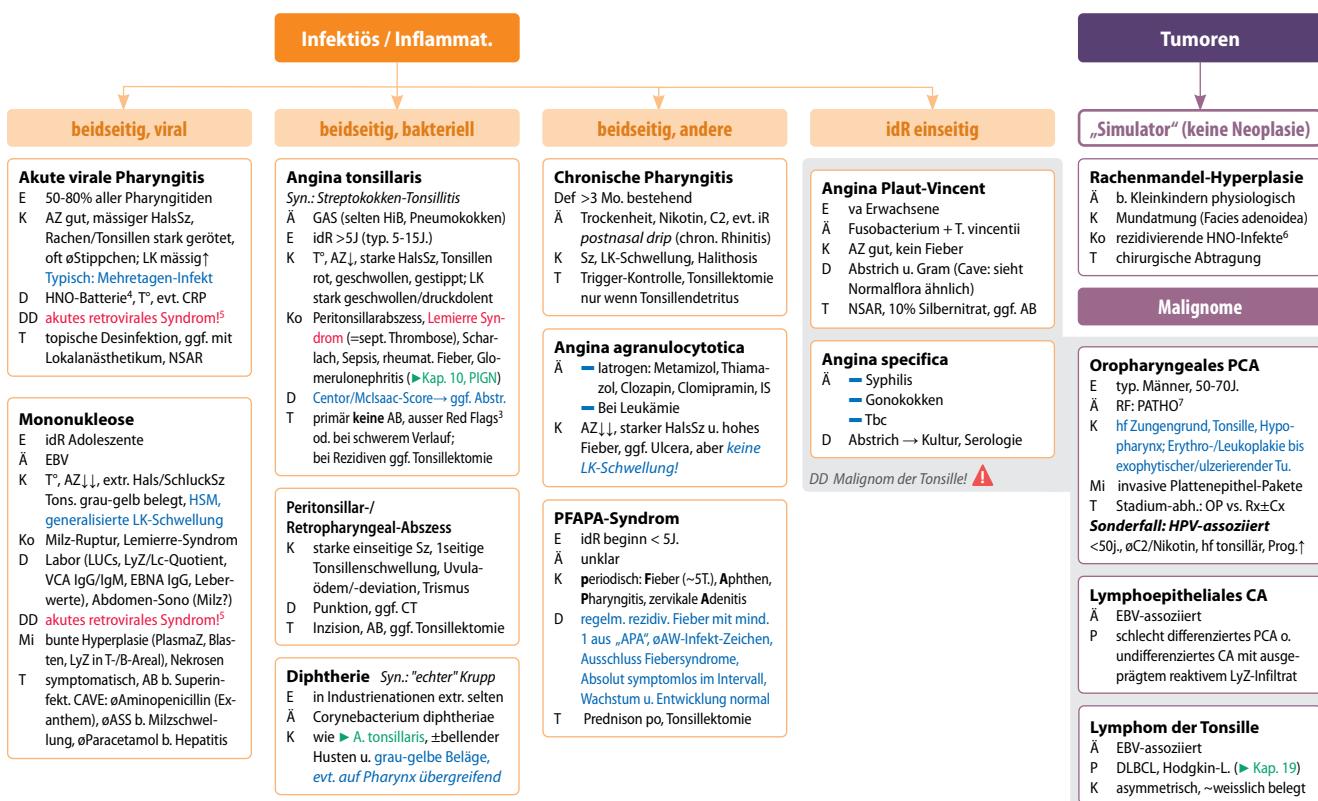
Abb. 6 Otoskopische Leitbefunde: A) TF-Normalbefund. 1: Incus u. Stapes, 2: Manubrium mallei (Hammergriff), 3: Lichtreflex, t: pars tensa, f: pars flaccida, a: anterior (nasal), p: posterior (occipital). B) Sero(muko)-tympanon. C) Otitis media acuta. D) Akute Myringitis. E) Otitis media chronica simplex. F) Erworbenes Cholesteatom.



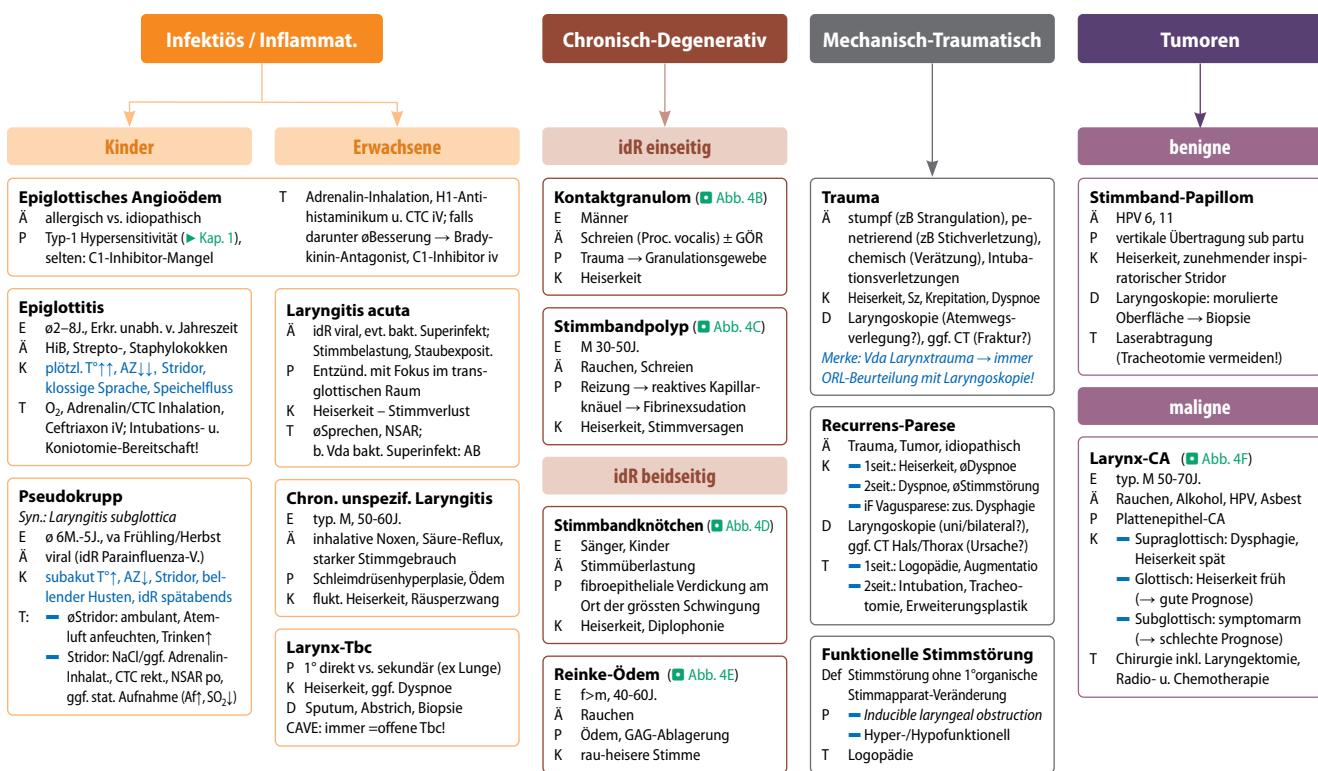
CF	Cystische Fibrose	GAS	Gruppe A Streptokokken	NNH	Nasennebenhöhlen
CIS	Carcinoma in situ	GÖR	Gastroösophagealer Reflux	NOS	not otherwise specified, Bezeichnung f. unklassifizierbare Muster
CTC	Corticosteroids	GPA	Granulomatose mit Polyangiitis (vormals M. Wegener)	ÖGD	Ösophago-Gastroduodenoskopie
Cx	Chemotherapie	HSM	Hepatosplenomegalie	OMA	Otitis media acuta ▶ Abschn. 5.5
DVT	Digitale Volumenkomografie	LUCs	Large unstained cells	PCA	Plattenepithel-Karzinom
GAG	Glykosaminoglykanen	MRS	Melkerson-Rosenthal-Syndrom	PCD	Primäre Ziliendyskinesie

5.4 · PathoMap Mundhöhle und Hals

Pharynx



Larynx



PFAPA Period. Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, zervikale Adenitis

RTX Rituximab

SCM M. sternocleidomastoideus

SD Schilddrüse

STD Sexually transmitted disease

sIL-2R Löslicher Interleukin-2-Rezeptor (b.T-Zell-vermittelt. Erkr.)

TMK Tuben-Mittelohr-Katarrh ► Abschn. 5.5, Seröse Otitis media

¹ Synonym: Pyogenes Granulom

² Xerostomie u. Xerophthalmie histor. als Sicca-Syndrom bezeichnet

³ u.a. AZ↓, IS, Trismus (siehe zB Swiss Medical Forum 19(293):481-8)

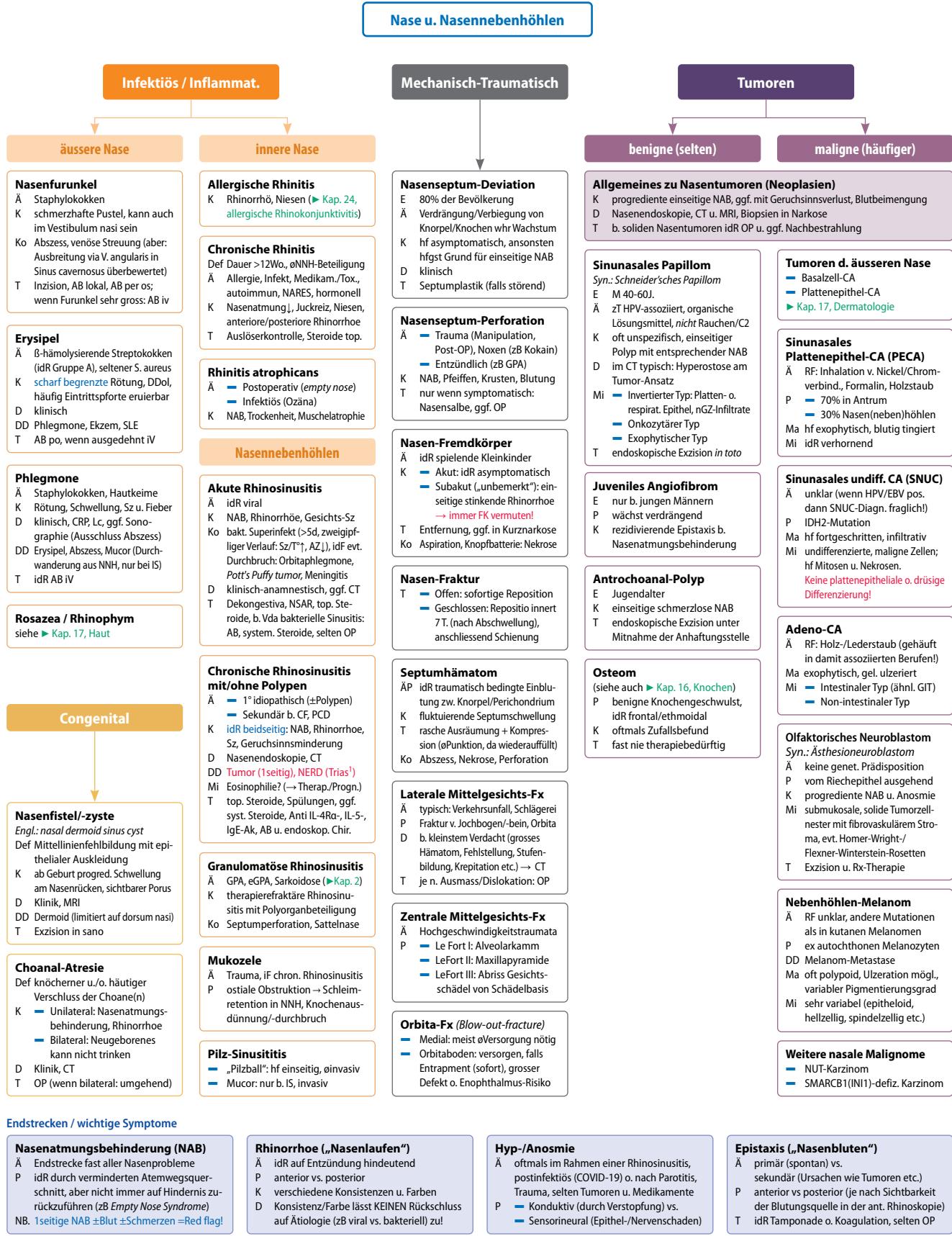
⁴ Otoinspektion, nasale Inspektion, Racheninspektion. Bei viralen

Infecten der Atemwege oft Entzündung aller drei "Etagen"

⁵ bei 50-90% der HIV-Primoinfektionen 1-5 Wochen nach Übertragung auftretend. Kann sich ähnlich Mononukleose präsentieren, evtl. aber auch nur gerötete Rachenhinterwand, enrale Ulzera

⁶ va b. rezidivierenden Otitiden in Kleinkindalter besteht die Gefahr einer Hypakusis-Entwicklung!

⁷ Plummer-Vinson-Sy., Alkohol, Tabak, HPV, Orale Irritation (zB Karies)



(e)GPA (Eosinophile) Granulomatose mit Polyangiitis (▶ Kap. 3)

HN Hirnnerven

NAB Nasenatmungsbehinderung

NARES Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome

NERD NSAID-Exacerbated respiratory disease (Syn.: M. Widal, M. Samter)

RTA Reintonaudiogramm

TF Trommelfell

SESH resp. SLSH: Schallempfindungs-/leistungsschwerhörigkeit

1 NSAR-Intoleranz, öallerg. Asthma, chron. polyposie Rhinosinusitis

2 BIOFE: Beidseitig, Immunsuppression/Implantat, Otitis prone child, Fehlbildung, Einzig hörendes Ohr, Eitriger Ausfluss (=perforiert)

3 Head impulse test, Nystagmus, Test of Skew, acute hearing loss

5.5 • PathoMap Nase und Ohren



Ösophagus und Magen

Monica Rusticeanu, Beat Gloor, Rupert Langer, Kirill Karlin, Thomas Cerny



- 6.1 Aus Sicht der Klinik – 38
- 6.2 Aus Sicht der Pathologie – 38
- 6.3 Knowledge-Bites – 39
- 6.4 PathoMap – 40

6.1 Aus Sicht der Klinik

Anamnese u. Leitsymptome

- Dysphagie: oropharyngeal (neurologisch, muskulär, strukturell) vs. ösophageal (► Abb. 3)?
- Sodbrennen/retrosternaler Sz (GERD, eosinophile Ösophagitis)? Odynophagie (Refluxösophagitis)?
- Halitosis (Divertikel, Achalasie, Tumoren)?
- Übelkeit/Erbrechen (Ulkus, Gastritis, Stenose)?
- Hämatemesis ± Teerstuhl (obere GI Blutung)?
- Schmerzen nach Lokalisation, Intensität, Qualität, zeitlicher Korrelation zur Nahrungsaufnahme, Dauer, Verlauf, Ansprechen auf Protonenpumpenhemmer?
- Vorzeitige Sättigung, Völlegefühl, Meteorismus (Magenmotilitätsstörungen)?
- Ungewollter Gewichtsverlust (Tumorstenose)?

Klinische Untersuchung

- Inspektion: Ernährungsstatus, Begleiterkrankungen, Voroperationen, umschriebene Vorwölbungen (Tumoren)?
- Auskultation: Schluckakt-Spritzgeräusch? Darmperistaltik? Gefässtenosen?
- Perkussion: Aszites, Meteorismus?
- Palpation: Differenzierung oberflächlicher/tiefer Schmerz (DD Bauchdeckenschmerz); Lokalisation/Organzugehörigkeit; Druckpunkte (Boas, McBurney, Lanz), digital-rektal (Teerstuhl).

Zusatzuntersuchungen

- Endoskopie hat einen hohen diagnostischen u. therapeutischen Wert: Biopsie aller verdächtigen Läsionen (► Abb. 2).
- Endo-Sonographie (Staging b. Tumoren), ggf. Bronchoskopie bei Tumoren in den oberen 2/3 des Ösophagus.
- Konfokale Laser-Endomikroskopie (Dysplasie?)
- Abdomensonographie (Modalität d. Wahl bei OberbauchSz)
- Radiologie: (Angio-)CT (Tumor, paraösophageale u. axiale Hernien)? PET-CT: Staging von Ösophagustumoren, Breischluck, Magen-Darm-Passage: b. fkt. Fragestellungen.
- Mano-, Impedanz-pH-Metrie (Motilitätsstörungen, Reflux).
- Atemtests: C13-Atemtest für Helicobacter pylori.
- Stuhluntersuchungen: Fäkaler okkulter Bluttest (FOBT), H. pylori-Antigen, Calprotectin.
- Labor: Albumin (Mangelernährung), Anämie (Blutung), Dysselektrolytämie (Erbrechen).
- Diagnostische Laparoskopie (Staging b. Magenkarzinomen).

Schwierige Stellen

Den Studenten Mühe bereiten kann die Unterscheidung zwischen gastrointestinalem Stromatumor (GIST) u. den gastrointestinalen neuroendokrinen Tumoren (GI-NETs) – beide können im gesamten GI-Trakt vorkommen u. weisen eine vermeintliche semantische Nähe zu „neuro-“ auf. GISTs entwickeln sich aus in der Muscularis gelegenen Cajal-Zellen, die zwischen enterischen Neuronen u. glatten Muskelzellen vermitteln; sie können nach innen o. aussen wachsen u. sind seltene GIT-Tumoren (~1%). GI-NETs hingegen entwickeln sich aus den epithelial gelegenen Zellen des *gastrointestinalen diffusen neuroendokrinen Systems*, wachsen idR nach intraluminal u. sind relativ häufige Tumoren. Beide Tumoren verursachen idR erst spät Symptome (mechanisch bedingt), NETs können durch Hormonproduktion zusätzlich zur sog. Flush-Symptomatik führen. GISTs kommen am häufigsten im Magen vor, während die GI-NETs va im Dünndarm vorkommen. Das biologische Verhalten sowohl von GISTs als auch von GI-NETs ist variabel u. hängt von der Grösse u. der Mitoserate ab.

6.2 Aus Sicht der Pathologie

Ausgangslage

- Schädigung des Ösophagus erfolgt durch exogene (Alkohol, Tabak, Erreger) o. endogene (Reflux) Noxen.
- Magenerkrankungen sind einer Störung im Gleichgewicht zwischen schleimhautprotektiven u. -aggressiven Faktoren geschuldet, nebst exogenen (karzinogenen) Noxen.
- Gewebediagnostik idR im Rahmen der Abklärung einer gastrointestinale Symptomatik o. Tumorverdacht (→ Biopsat) respektive Tumorresektion (→ Resektat).
- Wichtig bei Befundung eines Biopsats: Hinweise auf Entzündung (Subtyp, Ursache), Dysplasie (inkl. Grading) bzw. Neoplasie (Typisierung?).
- Wichtig bei Befundung eines Resektats: Tumortyp, TNM-relevante Faktoren (Tiefeninfiltration der Organwand ergibt pT, LK-Befall ergibt pN).

Diagnostik

im Bereich des Ösophagus:

- Bei Entzündung: Zeichen für spezifische Infektion (Candida, HSV, CMV) o. spezifische Entzündung (zB eosinophile Ösophagitis)? Hinweise auf Reflux?
- Intestinale Metaplasie (Barrett-Mucosa) vorhanden? Falls bereits mit Dysplasie: low grade vs. high grade?
- Karzinom vorhanden? (Plattenepithel-CA weltweit häufigster Typ; Adeno-CA in westlichen Ländern steigende Inzidenz; andere Malignome selten).

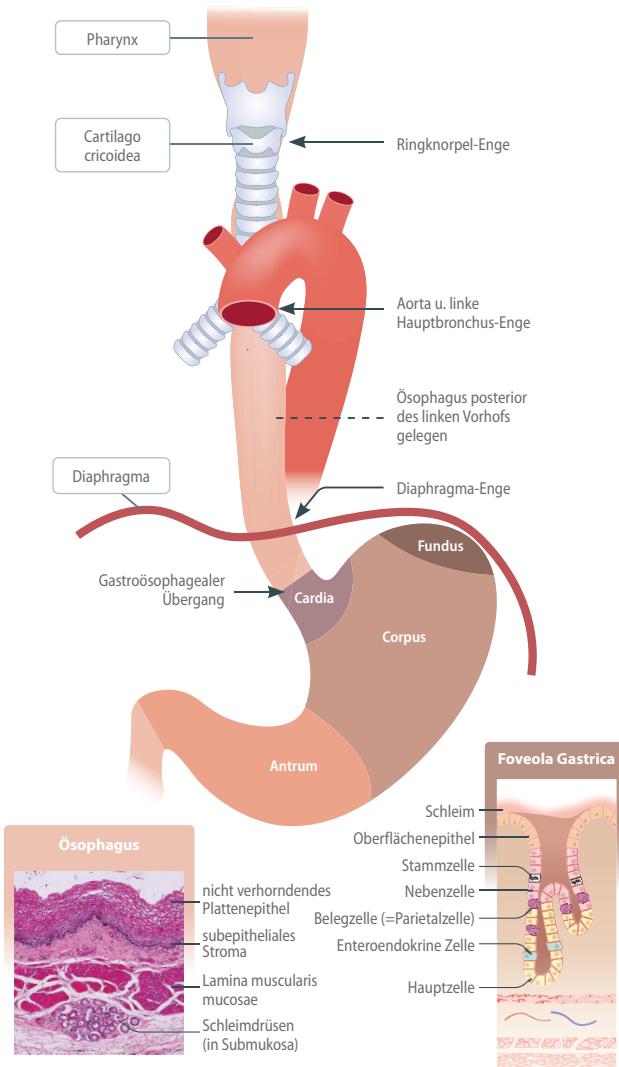
im Bereich des gastro-ösophagealen Übergangs:

- Entzündung (oft infolge Reflux)? Intestinale Metaplasie?
- Karzinom? (eher Adenokarzinome, ► Abb. 4).

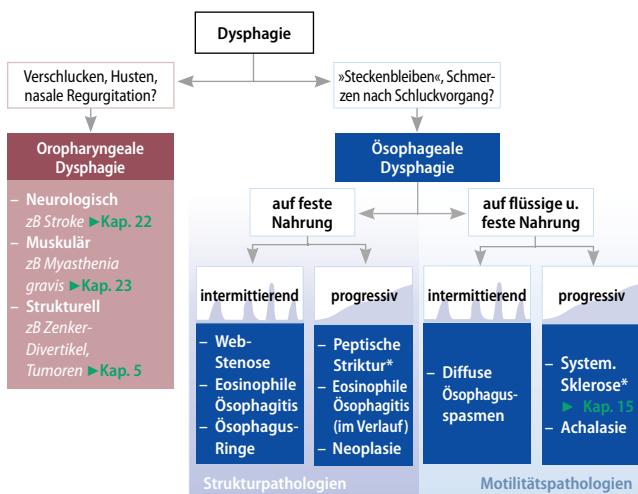
im Bereich des Magens:

- Entzündung oft infolge H. pylori (=Typ B-Gastritis, Erregernachweis anstreben!), Typ A-Gastritis u. Typ C-Gastritis zeigen anderes Entzündungsmuster.
- Bei intestinaler Metaplasie: Lokalisation wichtig! (antral assoziiert mit H. pylori, im Corpus mit Typ A-Gastritis).
- Cave: intestinale Metaplasie = Präkanzerose, auf Dysplasien achten (Correa-Kaskade)!
- Adeno-CA: histologische Einteilung nach Laurén o. nach WHO (► Abschn. 6.4); Molekulare Klassifikation aktuell mit wenig klinischer Konsequenz.
- Potenziell für Therapie relevante Biomarker: Her2, PD-L1, Mismatch-Repair Gene.
- Hereditäres Magen-CA: E-Cadherin-Keimbahnmutation.
- Andere Tumoren selten (MALT-Lymphome, NET, GIST).

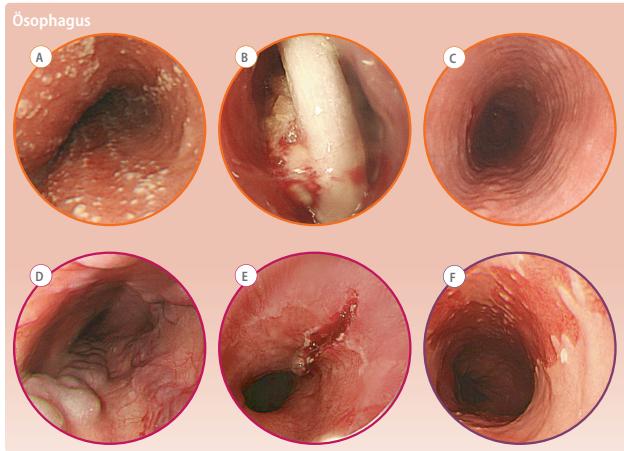
6.3 · Knowledge-Bites Ösophagus und Magen



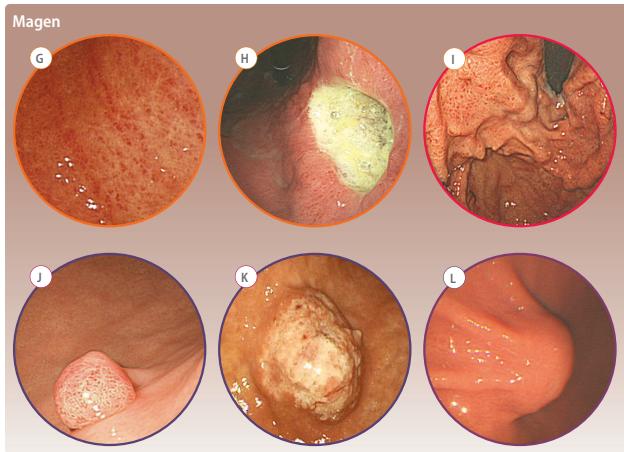
■ Abb. 1 Schematische Darstellung der anatomischen Verhältnisse u. dazugehörige Pathologien. (©Cerny, Karlin, 2018 [6.1], Histologie-Bild ©PathoPic)



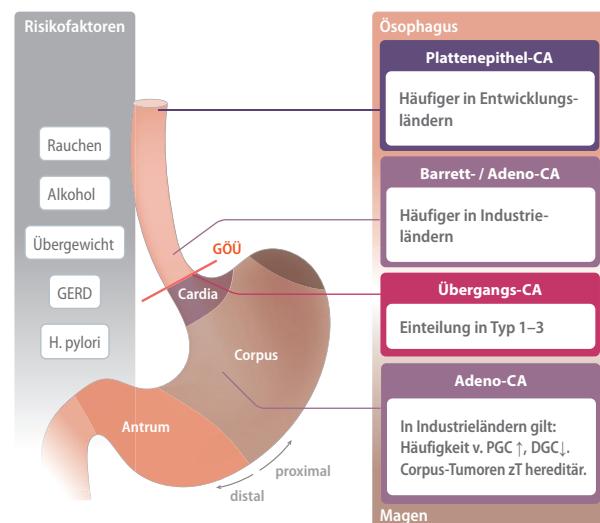
■ Abb. 3 Vereinfachter Abklärungsgang b. Patienten mit Dysphagie.
*Peptische Strukturen u. systemische Sklerose zeigen sich klassisch zusätzlich mit Sodbrennen.



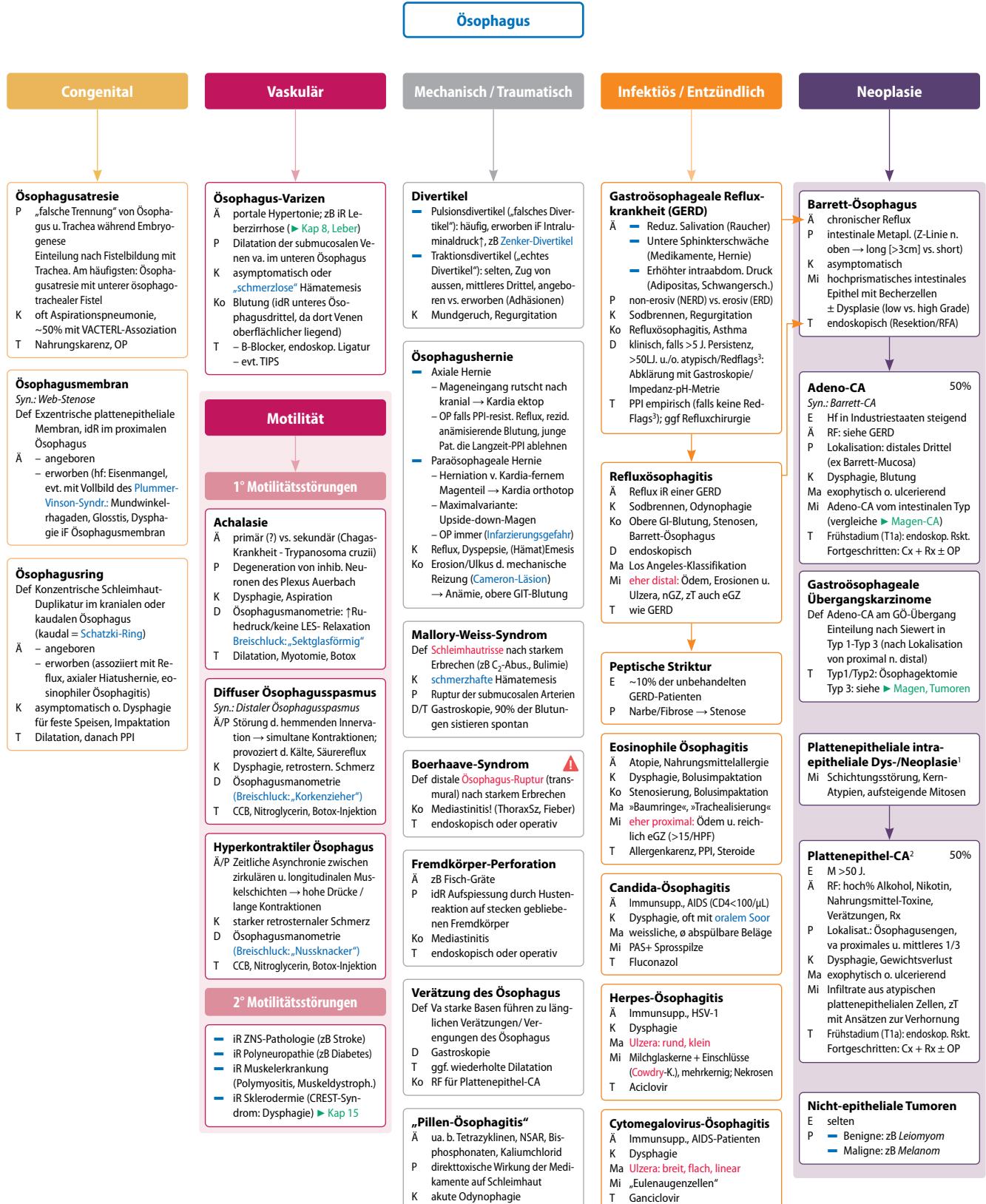
■ Abb. 2a Charakteristischer Endoskopie-Befunde des Ösophagus:
(A) Candida-Ösophagitis. (B) Fremdkörper (hier Fischgräte). (C) Eosinophile Ösophagitis. (D) Ösophagusvarizen. (E) Mallory-Weiss-Syndrom. (F) Barrett-Ösophagus.



■ Abb. 2b Charakteristischer Endoskopie-Befunde des Magens:
(G) Akute Gastritis. (H) Magen-Ulkus. (I) Hypertensive Gastropathie.
(J) Hyperplastischer Polyp. (K) Karzinom. (L) Gastrointestinaler Stromatumor (Beachte: submucosal!).



■ Abb. 4 Darstellung wichtiger Neoplasien des Ösophagus u. Magens.
Beachte die assoziierten Risikofaktoren. GÖU = Gastroösophagealer Übergang.
PGC/DGC: proximal / distal gastric cancer (Modifiziert nach Hayakawa, 2016).

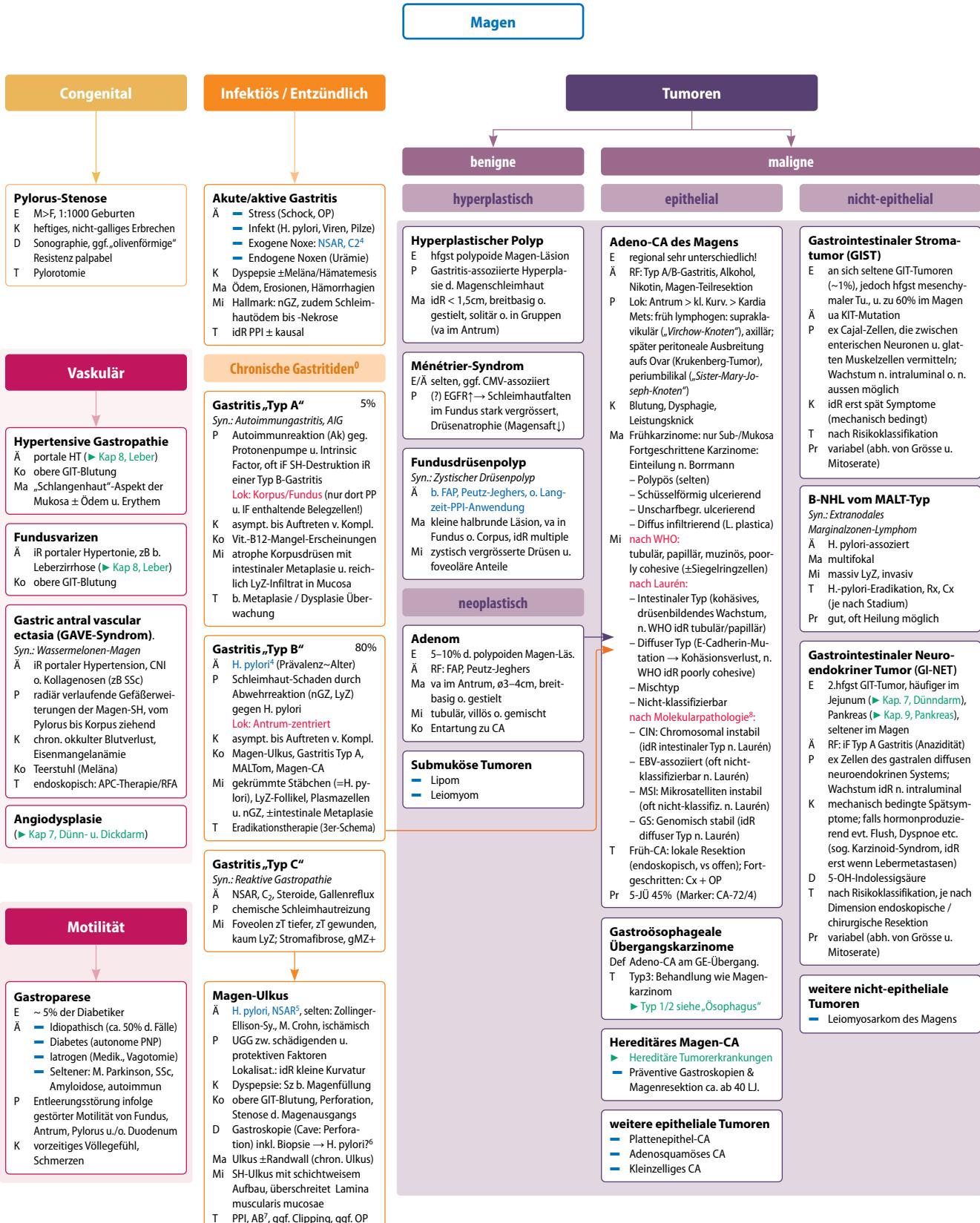


APC	Argon-Plasma-Coagulation
AW	Atemwege
CCB	Calciumkanalblocker
CNI	Chronisches Nierenversagen
FAP	Familiäre adenomatöse Polypose
GERD	Gastro-esophageal reflux disease

HPF	high-power field; Hauptgesichtsfeld
NET	Neuroendokriner Tumor
PNP	Polyneuropathie
PPI	Protonenpumpeninhibitor
RFA	Radiofrequenzablation
SSc	Systemische Sklerose

TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
UGG	Ungleichgewicht
LES	Lower Esophageal Sphincter (=unterer Ösophagussphinkter)
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
VACTERL	Vertebrale, Anale, Cardiale Anomalien; Tracheo-Ösophageale Fistel; Ösophagusatresie; Renale u. „Limb“ (Extremitäten)-Anomalie

6.4 · PathoMap Ösophagus und Magen



⁰ N.B.: histologisch definierte Bilder mit chron. entzündl. Infiltrat

¹ Bisher keine Einigkeit bezüglich Nomenklatur in den entsprechenden Fachgesellschaften

² Die Häufigkeit des Plattenepithel-CA u. Barrett-CA liegt in westlichen Ländern b. ca. 50:50%. Weltweit betrachtet ist jedoch das Plattenepithel-CA insgesamt sehr viel häufiger!

³ Redflags/atypisch = Dysphagie, Odynophagie, Gewichtsverlust, Anämie, Meläna, wiederholtes Erbrechen, Hämatemesis

⁴ NSAR u. C₂ = 2 häufigsten Ursachen der akuten Gastritis.

H. pylori = häufigste Ursache der chronischen Gastritis

⁵ H. pylori: Duodenal-Ulkus > Magen-Ulkus;

NSAR: Magen-Ulkus > Duodenal-Ulkus

⁶ Aktiver Infekt nachweis von H. pylori in Magen-Biopsien, Stuhl-Antigen o. ¹³C-Atmetest eher für Nachweis Eradikationserfolg

⁷ Klassische 3er-Therapie für H. pylori mittels PPI, Amoxicillin, Clarithromycin (CAVE: Clarithromycin-R. → Bismuth 4er-Therapie)

⁸ Auch hier gibt es verschiedene Einteilungen. Die hier abgebildete folgt den Arbeiten von »The Cancer Genome Atlas« (TCGA)

Dünn- und Dickdarm

Lukas Brügger, Andreas Kohler, Peter Studer, Heather Dawson, Alessandro Lugli,
Thomas Cerny, Kirill Karlin



7.1 Aus Sicht der Klinik – 44

7.2 Aus Sicht der Pathologie – 44

7.3 Knowledge-Bites – 45

7.4 PathoMap – 46

7.1 Aus Sicht der Klinik

Anamnese inklusive Leitsymptome

- Durchfall (Reizdarm, SIBO, Nahrungsmittelunverträglichkeit -allergie, Zöliakie, Infekt, IBD, Ischämie, paradox b. Tumor)?
- Obstipation (Opioide, Hypothyreose, Hypokaliämie, Hypomotilität, Outletobstruction, Pseudoobstruction)?
- Erbrechen (Obstruktion Dünndarm/Dickdarm b. Neoplasien/Adhäsionen, , paralytischer Ileus)?
- Bei Schmerzen: Lokalisation? Cave: oft ungenaue Angaben; Möglichkeit d. Schmerzausstrahlung (*referred pain*).
- Schmerzart? Viszeral: dumpf, schlecht lokalisierbar, unruhiger Patient (zB bei *Obstruktion eines Hohlorgans*); Somatisch: lokalisierbar, bewegungsabhängig, Reizung Peritoneum parietale (zB bei *Appendizitis, Divertikulitis, Perforation*).
- Inkontinenz (Post-OP/Geburt, Tumor, degenerativ, neurogen)
- Bei Patientinnen: Pathologien d. Geschlechtsorgane?
- Risikofaktoren für kolorektales Karzinom (Alter, positive FA, persönl. Anamnese für Polypen, faserarme Diät, IBD, Übergewicht, wenig körperliche Aktivität, Nikotin)?
- Red Flags für kolorektales Karzinom (Änderung der Stuhlgewohnheit, Blut ab ano/im Stuhl, Gewichtsverlust, palpabler Tumor rektal o. abdominal, Eisenmangelanämie)?

Klinische Untersuchung

- Inspektion: Abdomen (Narben?), perianal (Fissur, Fistel, Abszess?)
- Auskultation: „stilles Abdomen“ (*paralytischer Ileus*) vs. hochgestellte Darmgeräusche (*mechanischer Ileus*).
- Palpation: Druckdolenz, Resistenz, Peritonismus? Hernie?
- Digital-rektale Untersuchung (Tonus, Tumor, Hämorrhoiden)?

Zusatzuntersuchungen

- Serum-Untersuchungen: Lc, CRP, Hb, Ferritin (Eisenmangelanämie b. *kolorektalem Karzinom*, Hb-Abfall b. *Blutung*), Laktat (*mesenteriale Ischämie*), Albumin, Elektrolyte, Gerinnungsstatus, Vitamine (*Malnutrition/-digestion/-absorption?*), Präalbumin (*hepatische Synthesestörung?*).
- Stuhl-Untersuchungen auf Bakterien (\pm C. diff.-Toxin), Viren, Parasiten, Calprotectin (*IBD, infektiöse Enteritis/Kolitis*), Elastase (*Maldigestion*), 24h-Stuhlvolumen/-fett (*Diarröh, Steatorrhöh*), α 1-Antitrypsin-Clearance (*Exsudative Enteropathie*)
- Koloskopie inkl. Biopsie, \pm Endosonogr.: *Polypen, CRC, IBD?*
- Basisbildung: CT Abdomen-Becken mit iv Kontrast.
- Zusatzbildgebungen: CT-Angiographie/konventionelle Angiographie (*Blutung, Perfusionsausfälle, Thrombosen*), MRI-Becken (Rektum-CA), (MR)-Defäkographie (Kontinenz).

Schwierige Stellen

Insbesondere bei nicht-neoplastischen Erkrankungen ist die Korrelation von Pathologischem Befund mit klinischen, laborchemischen und endoskopischen Angaben von grösster Bedeutung. Zwei Beispiele:

(1) **Kolitis:** Die histomorphologische Unterscheidung (im Biopsat) zwischen Erstmanifestation einer *chronisch-entzündlichen Darmerkrankung* (zB *Colitis ulcerosa*) u. einer *infektiösen Kolitis/Enteritis* (zB *Campylobacter-Kolitis* o. *Amöbenkolitis*) kann schwierig sein. Klinische Konsequenz dieser Differenzierung: Immunsuppression vs. Antibiotika-Gabe.

(2) **Zöliakie:** Zu den typischen histologischen Merkmalen einer Zöliakie zählen die intraepitheliale Lymphozytose und die Zottenatrophie. Da jedoch beide Parameter bei diversen Differenzialdiagnosen ebenfalls vorkommen, sind weitere Tests (Serologiemarker, Ansprechen auf glutenfreie Diät) von wichtiger diagnostischer Bedeutung.

7.2 Aus Sicht der Pathologie

Ausgangslage

- Der Darm ist Schauplatz einer Vielzahl an Erkrankungen, welche grob in nicht-neoplastische u. neoplastische Pathologien unterteilt werden können. Bei den nicht-neoplastischen Pathologien gilt zu beachten, dass der Darm eine relevante Kontaktfläche zwischen dem Immunsystem u. einer Vielzahl an Antigenen bildet. Dies erklärt auch, weshalb viele infektiöse u. inflammatorische Prozesse sich hier abspielen.
- Bei den Neoplasien sind Kolonkarzinome die häufigsten GI-Tumoren. Tumoren des Dünndarms sind viel seltener.
- Alle Pathologien des Darms können die physiologischen Prozesse der Nährstoff- u. Wasseraufnahme beeinträchtigen. Von grossem Forschungsinteresse für die Pathogenese bzw. Krankheitsassoziation ist das sehr empfindliche Darmmikrobiom.

Diagnostik

- Das für eine adäquate histologische Diagnostik erforderliche Material ist von der klinischen Fragestellung abhängig. Bei der Beurteilung von Kolitiden u. der Frage nach chronisch-entzündlicher Darmerkrankung empfehlen sich beispielsweise getrennte Einsendungen, zumindest aus dem terminalen Ileum, rechts-/linksseitigen Kolon u. Rektum.
- Bei der Kolonkarzinomvorsorge ist zu beachten, dass das Endoskopieintervall durch die Art, Anzahl u. Grösse der (bei Erstkoloskopie) vorgefundenen Polypen bestimmt wird. Bei positiver Familienanamnese wird die erste Vorsorgeuntersuchung viel früher angesetzt (ca. 40. LJ).
- Bei den epithelialen Tumoren (häufig) kommen nebst den üblichen TNM-relevanten Parametern u. IHC-Markern molekulare Methoden zur Anwendung: zB RAS- u. BRAF-Mutationsanalysen, Mikrosatellitenstatus (sporadische Mikrosatelliteninstabilität vs. hereditär b. *Lynch-Syndrom*).

Besonderheit Polyposen

- Bei der Erkennung von Polyposis-Syndromen spielt die Pathologie eine wichtige Rolle. Beispiel: Die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) zeichnet sich bei der klassischen Form durch hunderte von Adenomen im Dünnd- u. Dickdarm aus, bei der attenuierten Variante kann der Phänotyp aber wesentlich diskreter sein. So kann zB die Diagnose eines Adenoms im Dünndarm (zB iR einer ÖGD) als indirekter FAP-Hinweis die Indikation zur Koloskopie stellen.

7.3 · Knowledge-Bites Dünn- und Dickdarm

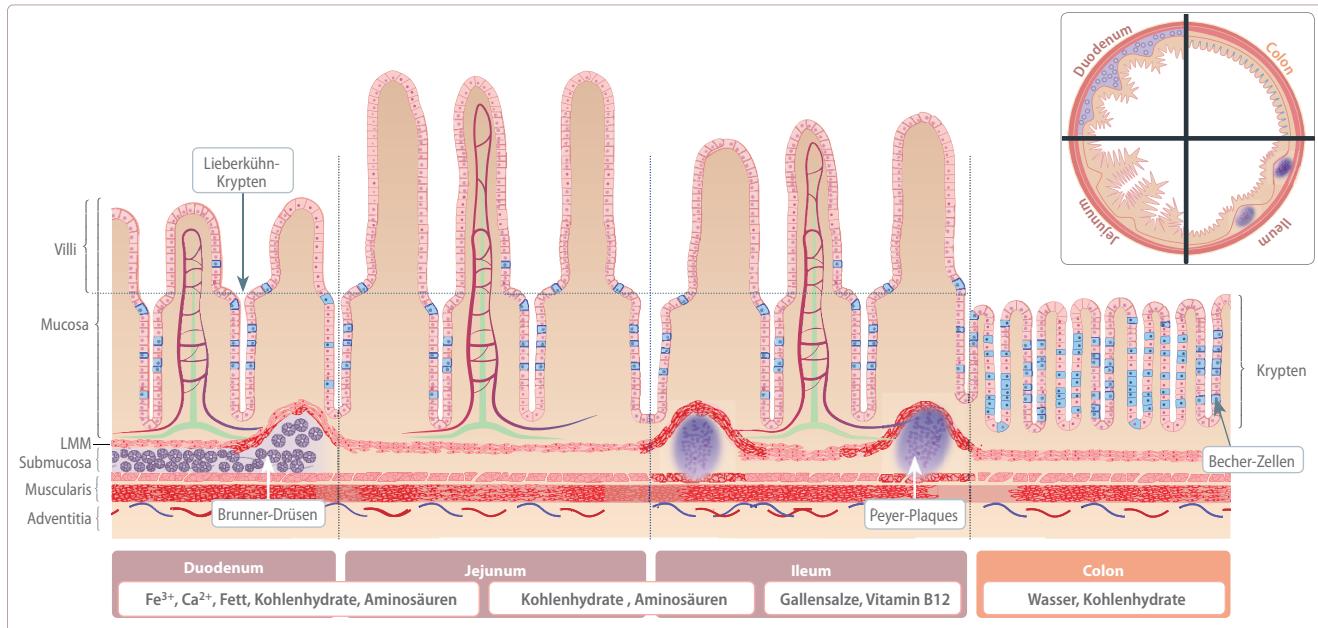


Abb. 1 Histologischer Aufbau des Dünn- u. Dickdarms nach anatomischem Abschnitt. Dazugeordnet untenstehend Orte der Nährstoffresorption. Beachte: die anatomischen Abschnitte unterscheiden sich sowohl mikroskopisch (Plumpe Zotten vs. langgezogene Zotten etc.) als auch makroskopisch (siehe Inlay oben rechts, zB prominente, engstehende Kerckring-Falten in Duodenum u. Jejunum, abflachend im Verlauf des Ileums). LMM: Lamina muscularis mucosae (©Cerny, Karlin, 2018 [7.1])

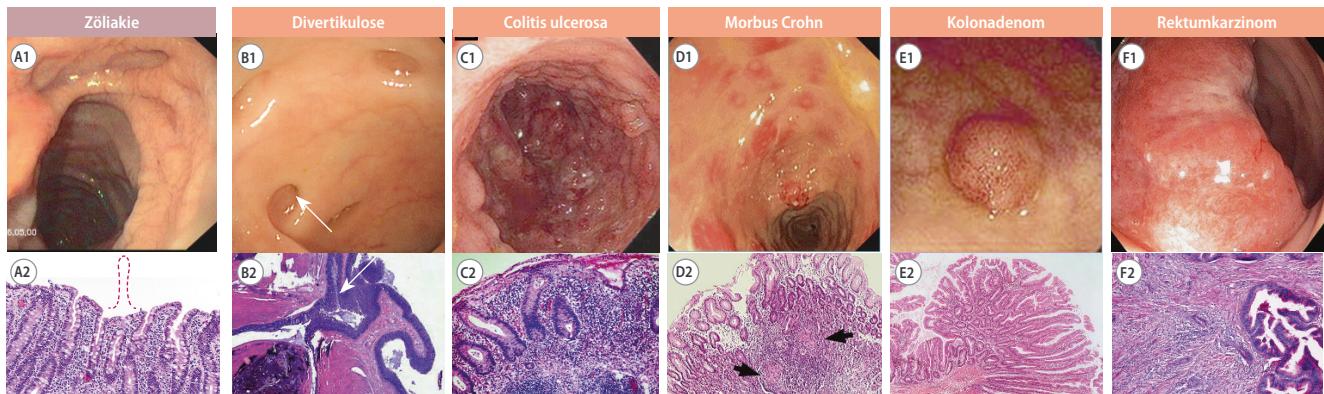


Abb. 2 Makro- u. mikroskopische Präsentation von häufigen Pathologien: (A1) Abgeflachtes Schleimhaut-Relief. (A2) Zottenatrophie, Kryptenhyperplasie, intraepitheliale Lymphozytose. (B1) Divertikel verschiedener Form u. Grösse. (B2) Intakte Schleimhaut, Invagination der Mucosa in die Muscularis propria. (C1) Kontinuierlicher Befall u. Pseudopolypen. (C2) Architektur-gestörte u. verkürzte Krypten, ausgeprägtes lymphozytäres Infiltrat basal. (D1) Diskontinuierliche, segmentale Entzündung der Darm-schleimhaut. (D2) Transmurale Entzündung, mehrere Granulome, Fissuren. (E1) Sessiler Polyp. (E2) Traditionell serriertes Adenom bestehend aus serrativen Drüsen und Dysplasie. (F1) Typische Morphologie eines kolorektalen Karzinoms. (F2) Karzinomatöse Drüsen, desmoplastisches Stroma. (Abbildungen A2, D2, E2, F2: ©PathoPic)

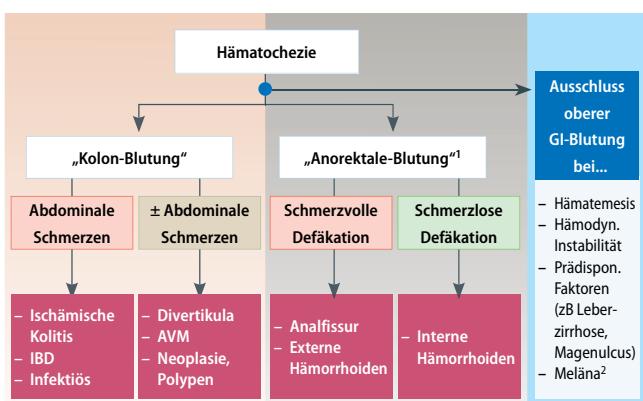


Abb. 3 Vereinfachte Darstellung möglicher Differentialdiagnosen unterer GI-Blutungen. ¹Oft sichtbar auf dem Toilettenpapier nach Abwischen. ²Meläna kann auch b. unterer GI-Blutung vorkommen (zB rechtssseitige Kolonblutung → genügend Transitzeit für bakterielle Verdauung). AVM: arterio-venöse Malformation.

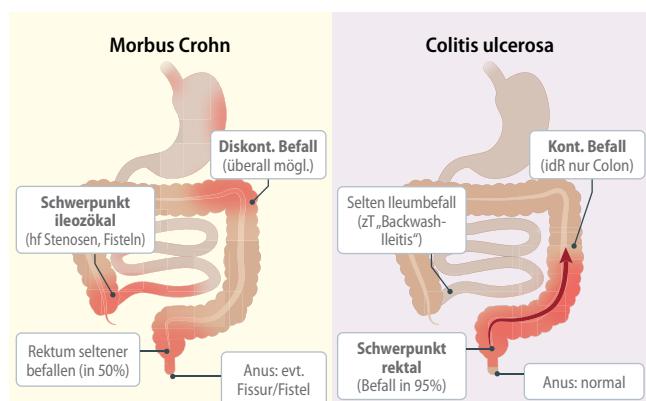
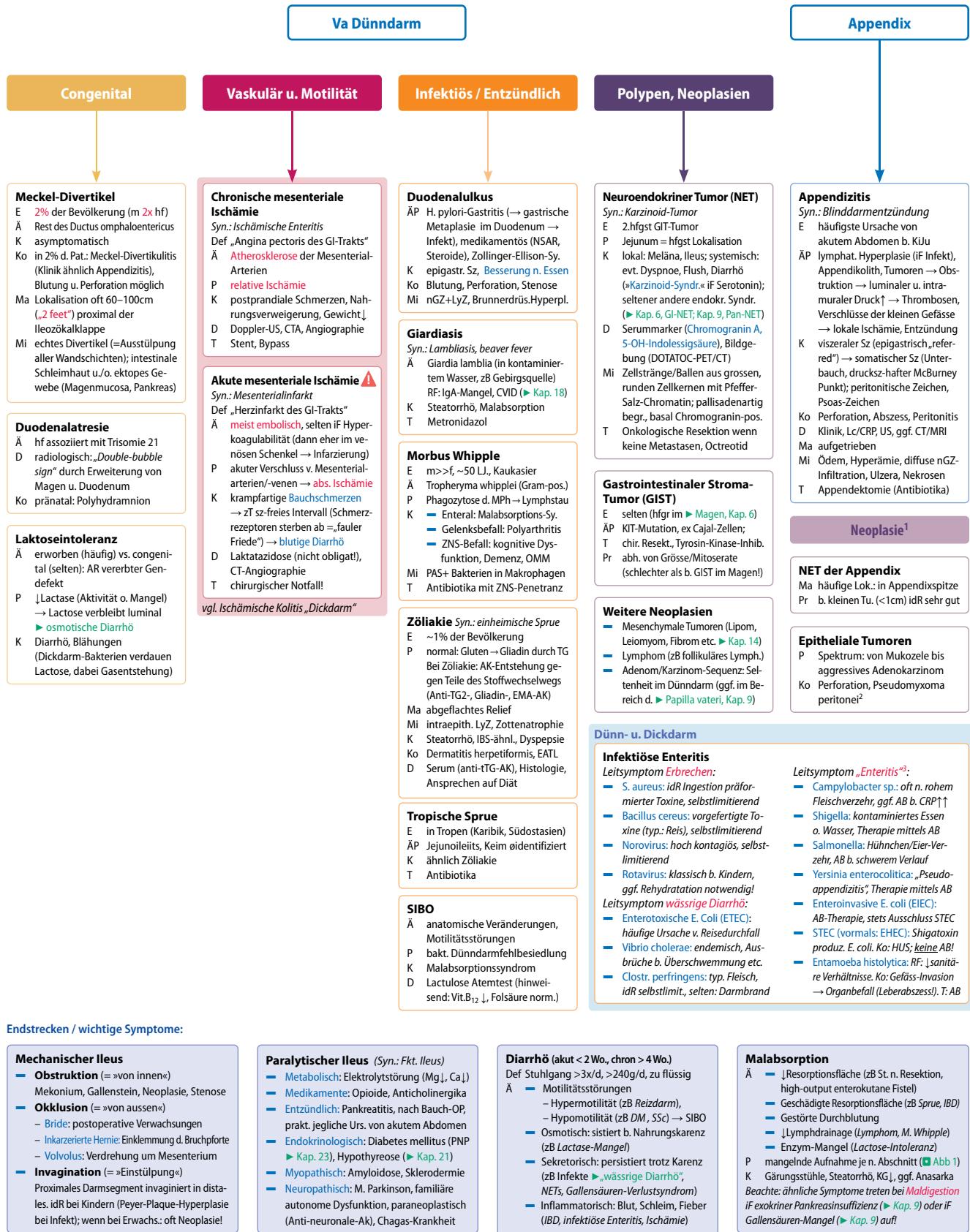
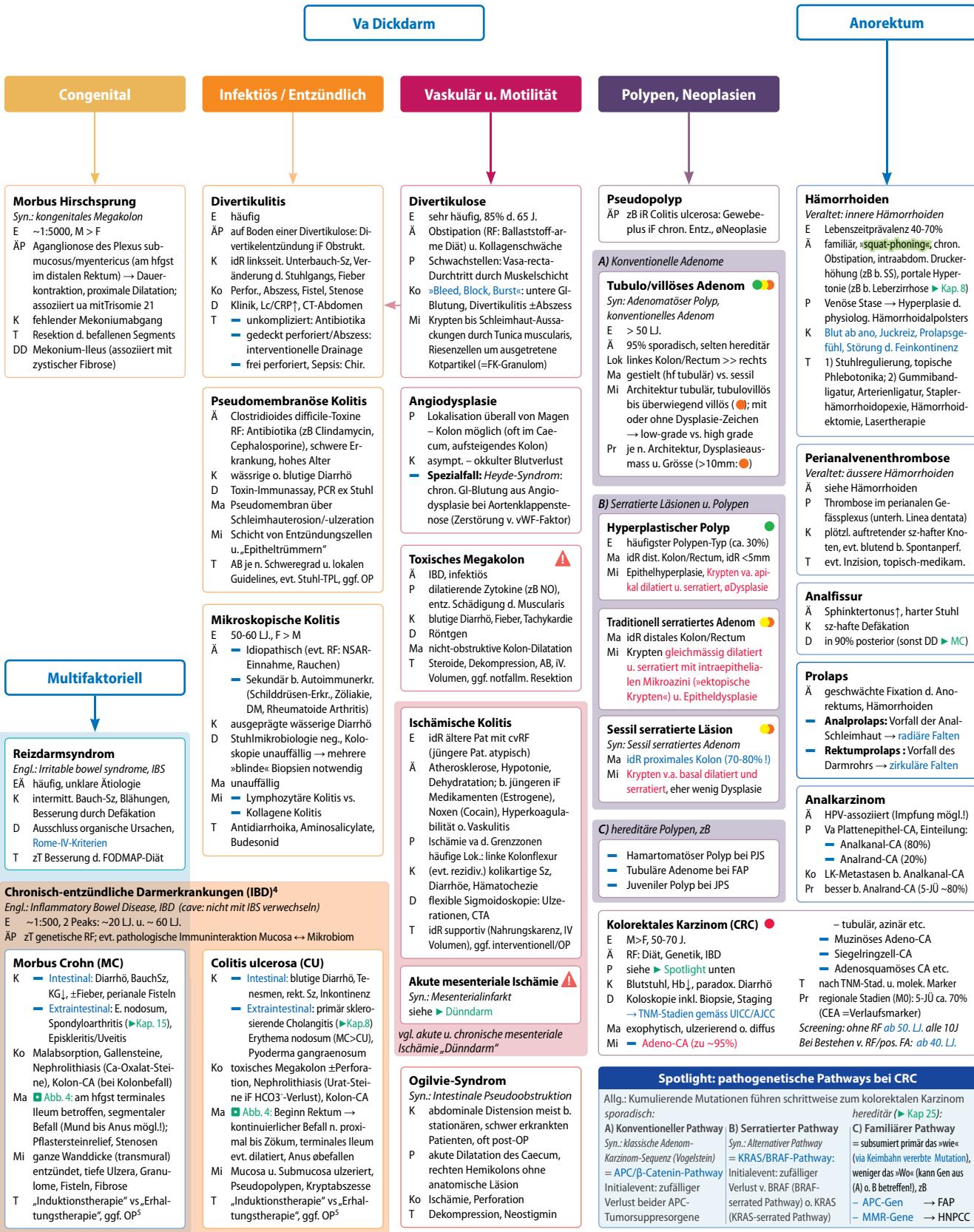


Abb. 4 Gegenüberstellung typischer Entzündungsmerkmale bei zwei häufigen chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (IBD): Morbus Crohn (Merk-spruch: „segmental, transmural, überall“) vs. Colitis ulcerosa (kontinuierlich, nur Mucosa/Submucosa befallen, idR auf Kolon beschränkt).



7.4 · PathoMap Dünn- und Dickdarm



TG, TG2 TG: Transglutaminase, TG2: Transglutamin 2
vWF Von-Willebrand-Faktor

* Appendix-Neoplasien = insgesamt selten; am häufigsten inzentuell iR von Appendektomien gefunden

2 Beschreibt die diffuse Ansammlung von gelatinösem Material im Intraperitonealraum. Kann ua im Rahmen von muzinösen Tumoren der Appendix oder des Ovars entstehen

3 Diarröh mit Blut od. Schleim, Bauchschmerzen, Fieber

4 Bleibt die Einteilung n. vollständiger Beurteilung unsicher, wird der Begriff „Indeterminate Colitis“ verwendet (bei ~15% der IBD-Patienten)

5 Die Therapie von IBD ist komplex u. hängt stark von Entzündungsaktivität ab. Mögliche Modalitäten sind ua Aminosalicylate, Kortikosteroide, Immunsuppressiva, sowie Biologicals (versch. immunmodulierende monoklonale AK, z.B. TNF-alpha Blockade). CUK kann operativ (Proktokolektomie) geheilt werden Entartungspotenzial vereinfacht farbkodiert: ● niedrig ○ mittel ■ gross → ● maligne

Leber und intrahepatische Gallenwege

Beat Müllhaupt, Achim Weber, Kirill Karlin, Thomas Cerny



8.1 Aus Sicht der Klinik – 50

8.2 Aus Sicht der Pathologie – 50

8.3 Knowledge-Bites – 51

8.4 PathoMap – 52

8.1 Aus Sicht der Klinik

Anamnese inklusive Leitsymptome

- Beschwerden akut (Krankheitsdauer < 6 Monate) vs. chronisch? Beschwerden dauernd vs. intermittierend?
- Müdigkeit: unspezif. Symptom vieler Lebererkrankungen.
- Ikterus: tritt b. akuten u. chronischen Lebererkrankungen auf. Zeichen für schwer verlaufende Erkrankung.
- Juckreiz: typisch nachts, oft Frühsymptom von cholestatischer Lebererkrankung (va b. *Primär biliärer Cholangitis*).
- Risikofaktoren: Bluttransfusion, iv Drogenkonsum (*Hepatitis B, Hepatitis C*)? Alkoholüberkonsum, dh Frau $\geq 20\text{g}/\text{T}$; Männer $\geq 30\text{g}/\text{T}$. (*alkoholische Lebererkrankung, ALD*)? Übergewicht, Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom (*nicht alkoholische Fettlebererkrankung, NAFLD*)? Medikamente (*medikamentös-toxische Lebererkrankung*)?
- Familienanamnese (*Hämochromatose, M. Wilson, α1-Antitrypsinmangel, familiäre cholestatische Lebererkrankungen*)?

Klinische Untersuchung

- Hautzeichen: Spider naevi, Palmarerythem, Weissnägel.
- Haut- u. Sklerenikterus.
- Abdominelle Untersuchung (Lebergrösse, Leberkonsistenz, Milzgrösse, Nachweis von Aszites).

Zusatzuntersuchungen

- Laboruntersuchung: Screening-Tests für Lebererkrankungen (AST, ALT, Alkalische Phosphatase, gamma-GT), Funktionstests (Albumin, INR, Bilirubin), diagnostische Tests (zB Hepatitis-Serologie), Scores (Child-Pugh-Score, MELD-Score).
- Abdominelle Sonographie (Leber- u. Milzgrösse, fokale Leberläsionen, Anzeichen portaler Hypertonie, Aszites).
- Messung der Lebersteifigkeit zB mit Fibroscan (nicht-invasive Methode zur Abschätzung der Leberfibrose).
- CT u. MRT: Charakterisierung fokaler Leberläsionen.
- MRCP: Darstellung der Gallenwege, Nachweis einer sklerosierenden Cholangitis (*PSC u. sek. Formen*).
- ERCP: Darstellung der Gallenwege, besonders wenn gleichzeitig Intervention an den Gallenwegen.
- Leberbiopsie (Charakterisierung von diffusen u. fokalen Lebererkrankungen, Bestimmung der Aktivität u. des Stadiums von chronischen Lebererkrankungen).

Schwierige Stellen

Schwierigkeiten kann die Trennung zwischen Ikterus u. Cholestase bereiten. Hierbei hilft, sich zunächst die Definitionen zu ver-gegenwärtigen: Ikterus meint die *Gelbfärbung von Haut u. Skleren durch Bilirubinablagerung im Gewebe*. Dies ist eine klinische Endstrecke (idR ab Serum-Bilirubin $> 35\mu\text{mol}/\text{L}$). Cholestase hingegen bezeichnet den *Rückstau gallepflichtiger Substanzen ins Blut aufgrund eingeschränktem Galleabfluss*. Dies ist primär ein laboranalytischer Zustand (idR anhand AP/GGT gemessen). Da Bilirubin eine gallenpflichtige Substanz ist, kann es b. Cholestase zum Ikterus kommen; umgekehrt muss nicht jeder Ikterus durch Cholestase bedingt sein! Es hilft, in Kompartimenten zu denken (Abb. 5): Ein Ikterus kann *prä-, intra- o. posthepatisch* verursacht sein, während Cholestase *intra- o. posthepatisch* entsteht. Eine „Knacknuss“ ist hierbei das intrahepatische Kompartiment: Die Leber kann grob gesagt mit einem *hepatitischen Muster* (Entzündung u. Nekrosen) o. *cholestaticischen Muster* (Galle-Sekretionsstörung → Apoptosen) reagieren. Bei beiden sind idR sowohl Transaminasen als auch Cholestase-Marker erhöht (hepatitisches Entzündungsfiltrat komprimiert Gallengänge → Anstieg auch von AP, GGT; Galle-induzierte Apoptosen können auch mal schief gehen → Anstieg auch von AST/ALT). Das Verhältnis von AST/ALT- zu AP/GGT-Anstieg ist ausschlaggebend.

8.2 Aus Sicht der Pathologie

Ausgangslage

- Besonderheiten, welche die Funktion u. Pathologie der Leber bestimmen, sind: 1) Das Leberläppchen (Abb. 1) mit Portalfeldern, Sinusoïden u. Zentralvenen als anatomische u. funktionelle Einheit. 2) Die Hepatozyten als hauptsächliche Träger der Leberfunktion. 3) Eine aussergewöhnliche Fähigkeit zur Regeneration.
- Die Leber wird durch endogene (zB Eisenüberladung, fehlerhaftes α1-Antitrypsin) u. exogene (hepatotrope Viren, Alkohol, Hyperalimentation) Faktoren geschädigt.
- Die Leber verfügt über ein beschränktes Repertoire an Reaktionsmustern auf verschiedene Schädigungen. In Folge einer Leberschädigung können sich eine verminderte Funktion (durch Absterben von Leberzellen), eine Leberfibrose/-zirrhose u. ein hepatzelluläres Karzinom (HCC) entwickeln.

Diagnostik

- Die Pathologie spielt eine Rolle in der Diagnostik (zB AIH u. Verlaufsbeurteilung (zB Grading u. Staging bei *viraler Hepatitis*) von Lebererkrankungen.
- Wegen der überlappenden histopathologischen Reaktionsmuster ist oft eine Integration klinischer u. labormedizinischer Parameter nötig, um zu einer spezifischen Diagnose zu gelangen.
- Die H&E-Färbung wird durch histochemische Färbungen (zB Bindegewebsfärbungen zur Darstellung der Fibrose, Berliner-Blau-Färbung für Eisen) u. immunhistochemische Färbungen (zB Zytokeratine für Tumoren) ergänzt.
- Typische histopathologische Reaktionsmuster u. häufige zugrunde liegende Ursachen sind: 1) Leberzell-tod: (virale) Hepatitis, medikamentös-toxische Schäden, Ischämie; 2) Entzündung: (virale) Hepatitis; 3) Leberzellschädigung wie Ballonierung, Mallory-Denk-Hyalin (nutritiv-toxisch o. Milchglashepatozyten (Hepatitis B); 4) tumoröse Infiltration: primäre Lebertumoren, hepatische Metastasen.

Besonderheiten von Lebertumoren

- Die Leber ist ein bevorzugtes Zielorgan der Metastasierung va. aus dem Gastrointestinaltrakt (Pfortadertyp).
- Primäre Lebermalignome (HCC u. CCC) entstehen meist auf dem Boden einer chronischen Erkrankung der Leber – (virale) Hepatitis, nutritiv-toxische Schäden, Stoffwechsel-erkrankungen – bzw. der Gallenwege (PSC, PBC).

8.3 · Knowledge-Bites Leber

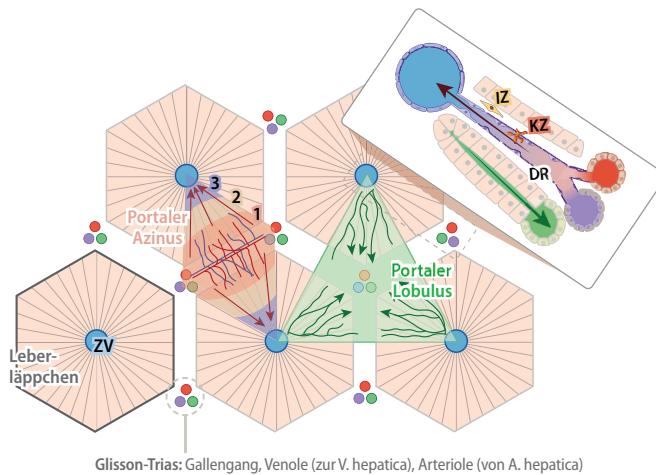


Abb. 1 Histologie der gesunden Leber nach Abschnitten. Glisson-Trias bestehend aus: 1-3: Zonen des Azinus; DR: Disse'scher Raum; I: Ito-Zelle; KZ: Kupffer-Sternzellen; ZV: Zentralvene (©Cerny, Karlin, 2018 [8.1])

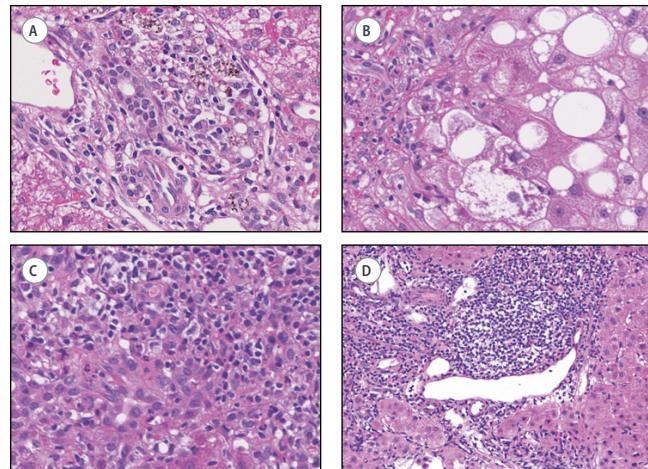


Abb. 2 Typische entzündliche Leberveränderungen. (A) Chronische Hepatitis. (B) Steatohepatitis (ASH). (C) Autoimmunhepatitis (AIH). (D) Primär Biliäre Cholangitis (PBC). (Abb. 3A-D mit freundlicher Genehmigung von Prof. A. Weber)

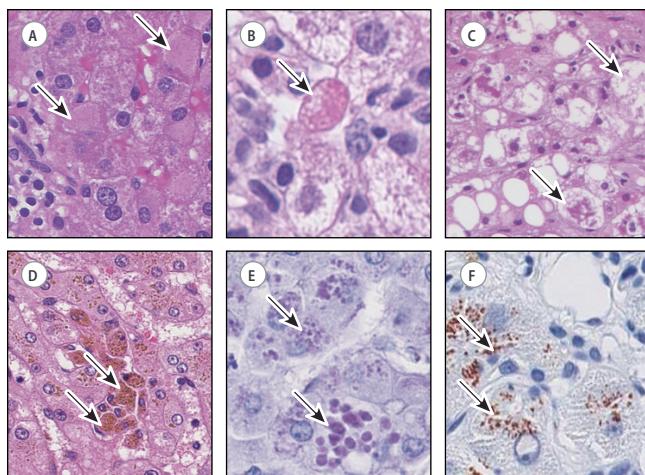


Abb. 3 Wichtige Leitbefunde. (A) Milchglashepatozyten, Hepatitis B. (B) Leberzellapoptose („Councilman body“), Hepatitis C. (C) Makrovesikuläre Steatose sowie Mallory-Denk-Hyalin u. Ballonierung, nutritiv-toxische Schädigung. (D) Eisen, Hämochromatose. (E) α1-Antitrypsin, α1-AT-Mangel (PAS-D-Färbung). (F) Kupfer / Kupfer-speicherndes Protein u. Glykogenlocherne, Wilson-Erkrankung (Rhodanin-Färbung). (Abb. 3A-F mit freundlicher Genehmigung von Prof. A. Weber)

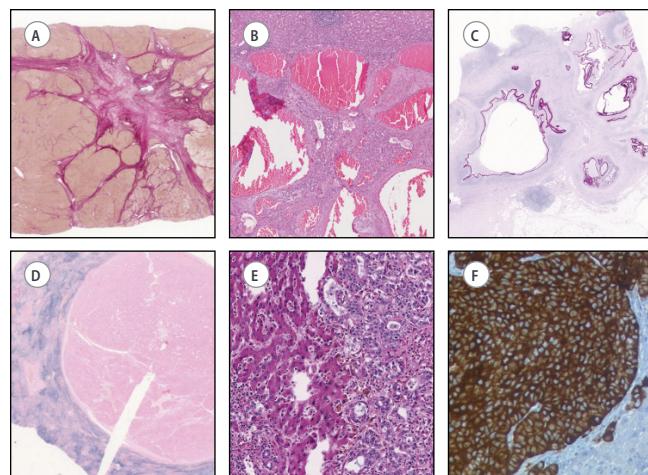


Abb. 4 Tumoren u. tumorartige Läsionen der Leber. (A) Fokal noduläre Hyperplasie, FNH (EvG Färbung). (B) Hämangiom. (C) Echinococcus-mutiloclauris-Zysten (PAS-D Färbung). (D) HCC b. Hämochromatose (eisenfreies Areal, Berliner Blau Färbung). (E) Intrahepatische cholangiozelluläres Karzinom (ICCC). (F) Metastase eines neuroendokrinen Tumors, NET (Synaptophysin Immunhistochemie). (Abb. 3A-F mit freundlicher Genehmigung von Prof. A. Weber)

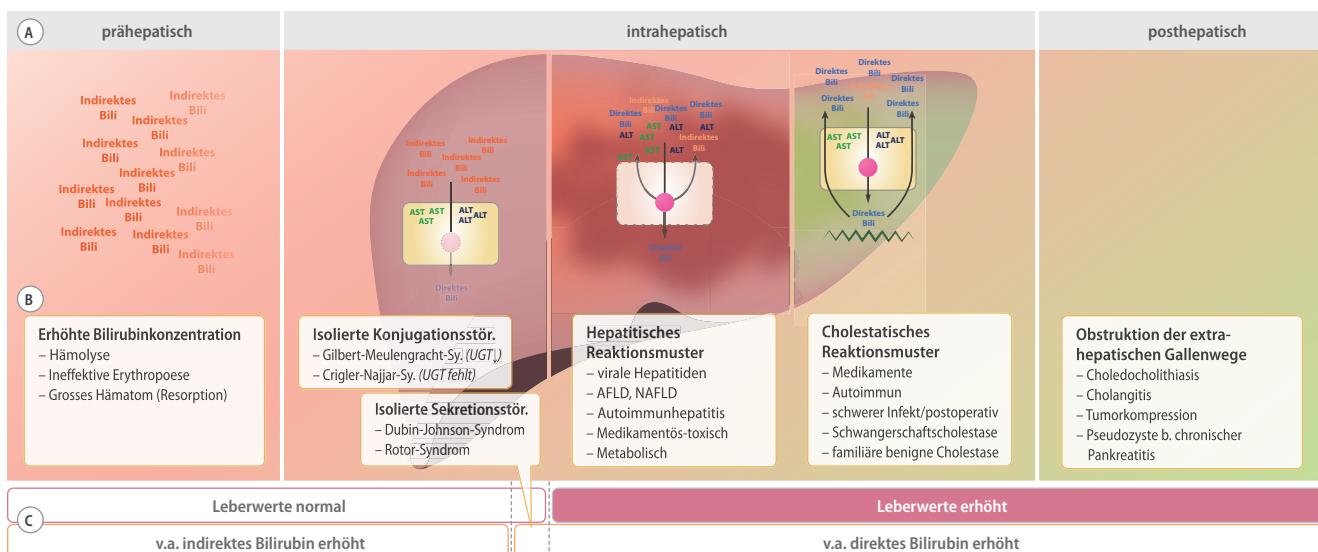
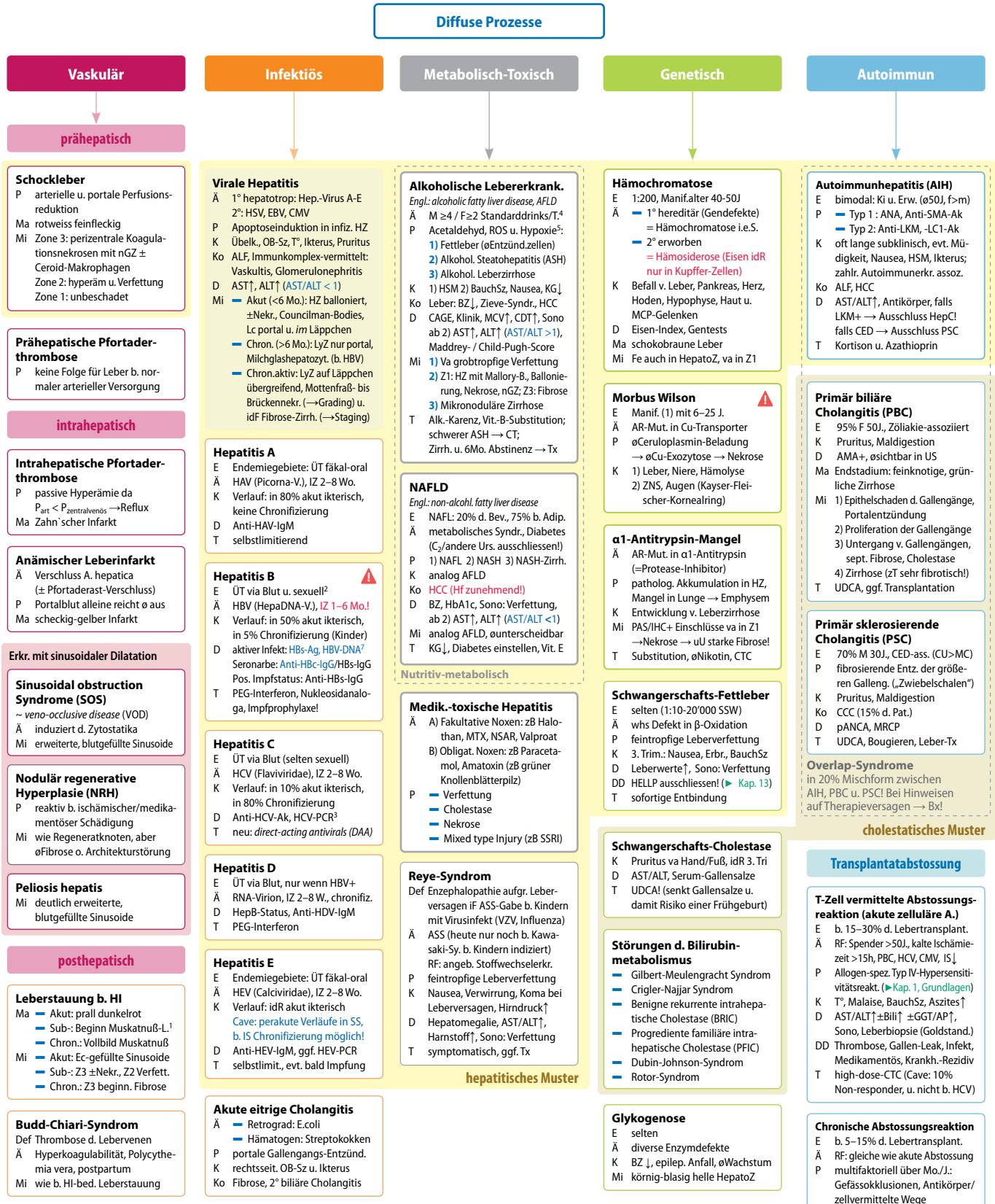
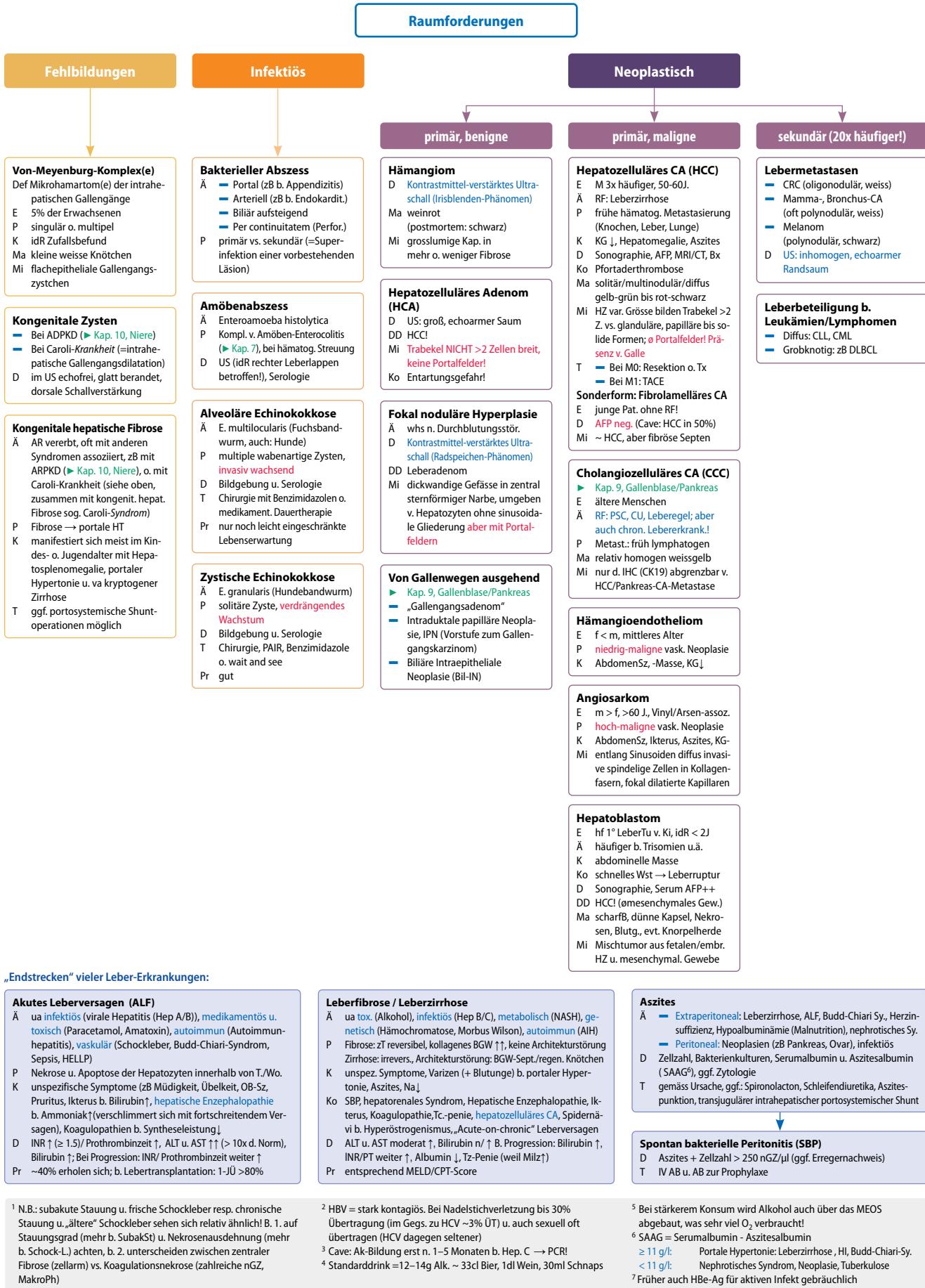


Abb. 5 Differentialdiagnose des Ikterus nach (A) ursächlichem Kompartiment, (B) Pathomechanismus u. (C) Laborwerten. (©Cerny, Karlin, 2018 [8.2])



AFP	Alpha-Fetoprotein	HZ	Hepatozyten	OB	Oberbauch
ALF	Acute Liver Failure	I ² Z	Inkubationszeit	ROS	Reactive oxygen species (~freie Radikale)
CRC	Colorectales Carcinom	MDT	Magen-Darm-Trakt	TACE	Transarterielle Chemoembolisation
CU	Colitis ulcerosa	MRCP	Magnetresonanz-Cholangio-Pankreatikographie	UDCA	Ursodeoxycholsäure
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie	NAFL	Nicht-alkoholische Fettleber	ÜT	Übertragung
HSM	Hepatosplenomegalie	NASH	Nicht-alkoholische Steatohepatitis	Z1,2,3	Funktionelle Zonen des Leberazinus (siehe Abb. 1)

8.4 · PathoMap



Gallenblase, extrahepatische Gallenwege und Pankreas

Beat Gloor, Eva Diamantis-Karamitopoulou, Thomas Cerny, Kirill Karlin



- 9.1 Aus Sicht der Klinik – 56
- 9.2 Aus Sicht der Pathologie – 56
- 9.3 Knowledge-Bites – 57
- 9.4 PathoMap – 58

9.1 Aus Sicht der Klinik

Gallenblase u. Gallenwege

Anamnese u. Leitsymptome:

- Leitsymptom sind epigastrische Beschwerden, die von uncharakteristischem Druckgefühl bis zu akuten kolikartigen Schmerzen reichen, evtl. in rechte Schulter ausstrahlend.

Klinische Untersuchung:

- Abdomenpalpation: Gallenblasenfundus druckdolent (Murphy-Z.) o. indolent geschwollen (Courvoisier-Z.).

Zusatzuntersuchungen:

- Labor: Blutbild, CRP, Cholestaseparameter (*Choledocholithiasis?*) u. Pankreas-Lipase (*biliäre Pankreatitis?*).
- Sonographie: beste Untersuchung zur Suche nach Gallenblasensteinen.
- MRCP: Choledocholithiasis?
- ERCP: b. Hinweisen auf Gallenwegsobstruktion u. Cholangitis, diagnostisch u. gleichzeitig therapeutisch.

Pankreas

Anamnese u. Leitsymptome:

- Leitsymptom der akuten u. chronischen Pankreatitis sind heftige, meist akut auftretende Bauchschmerzen.
- Immer erfragen: Alkoholkonsum u. Medikamente?
- Beim Pankreaskarzinom leider selten Frühsymptome (ausser b. Tumoren, die aufgrund Lokalisation früh zu einem Verschlussikterus führen).
- Spätsymptome sind (oft gürtelförmige) Oberbauch-Sz, Appetitverlust u. Zeichen exokriner (*Diarröh, Gewichtsverlust*) u. endokriner (*Diabetes mellitus*) Pankreasinsuffizienz.

Klinische Untersuchung:

- Palpation: Resistenz? Pralle Spannung (*Pankreatitis?*)
- Auskultation: Darmparalyse (*typisch b. Pankreatitis?*)

Zusatzuntersuchungen:

- Labor: Pankreas-Lipase im Serum, Blutbild, CRP, Nieren- u. Leberwerte. Bei Vda Pankreas-CA: CA19-9.
- Sonographie: Flüssigkeitskollektionen/Pseudozysten nach akuter Pankreatitis? Biliäre Ursache der Pankreatitis?
- Kontrast-CT: bei milder Pankreatitis nicht notwendig, bei schwerer nicht in den ersten 48h. Bei Pankreas-CA erfolgt Dünnschicht-Mehrphasenkontrast-CT: Beziehung des Tumors zu Arterien (A. mesenterica superior, Truncus coeliacus) u. Venen (V. mesenterica superior, V. portae)?
- MRI: bei Pankreas-CA zur Suche n. Lebermetastasen.
- PET-CT: nach CT-Diagnose eines Pankreas-CA als Alternative (zu MR Oberbauch + CT-Thorax) zwecks Staging.

Schwierige Stellen

Herausfordernd sowohl b. den Gallenwegen als auch beim Pankreas ist, dass pathologische Befunde immer nur Momentaufnahmen sind u. erst im zeitlichen Verlauf klar zugeordnet werden können. Dies gilt auch für zystische Pankreasläsionen; diese werden mit zunehmendem Einsatz von CT u. MRI häufig als Zufallsbefund entdeckt. Dabei kann es sich um benigne, prämaligine o. maligne Veränderungen handeln. Anhand von Grösse, Bezug zum Pankreashauptgang u. Aspekt der Zyste findet eine erste Einteilung statt. Oft hilft eine endosonographische Punktion, um weiter zwischen muzinösen u. serösen Zysten zu unterscheiden. Abklärungsalgorithmen werden laufend überprüft u. angepasst. Ein systematisches Vorgehen (wie zB in Abb. 3) hilft, die Zahl an unnötigen o. verpassten Resektionen tief zu halten. Pankreasresektionen sollten nur an erfahrenen Zentren durchgeführt werden.

9.2 Aus Sicht der Pathologie

Gallenblase u. Gallenwege

Ausgangslage:

- Sowohl die akute als auch chronische Gallenblasenschädigung erfolgt überwiegend (95%) durch in situ gebildete u. idF obstruierende Gallensteine.
- Seltene Ursachen (führen zu *akalkulärer Cholezystitis*) sind OP, Schock, Trauma, Medikamente o. Infekte (zB Parasiten).
- Reaktionsmöglichkeiten des Gewebes sind: Entzündung (akut/chron.), Wandverdickung (Fibrose) u. Metaplasie.

Diagnostik:

- Veränderungen sind abhängig von der Erkrankungsdauer.
- Histologisch auf besondere Entzündungsformen achten (eosinophil, xanthogranulomatös).

Besonderheit: Gallenblasen-/Gallengangustumoren

- Bei den präinvasiven Läsionen wird neu zw. Intracholezystischer papillärer Neoplasie (ICPN) und Intraduktaler papillärer Neoplasie (*of the bile duct*, IPNB) unterschieden.
- Gallenblasen-Karzinome sind meistens Adenokarzinome; grosses Spektrum von histologischen Bildern möglich, gelegentlich jedoch sehr blande u. hochdifferenziert.

Pankreas

Ausgangslage:

- Schädigung erfolgt mechanisch (obstruierende Cholelithiasis mit konsekutiver „Selbstverdauung“), toxisch (Alkohol) o. selten durch Trauma, infektiös, genetische Faktoren, metabolisch o. medikamentös.
- Reaktionsmöglichkeiten des Gewebes sind: Ödem u. Nekrosen (Fettgewebe o. parenchymatos), später Fibrose u. Atrophie.

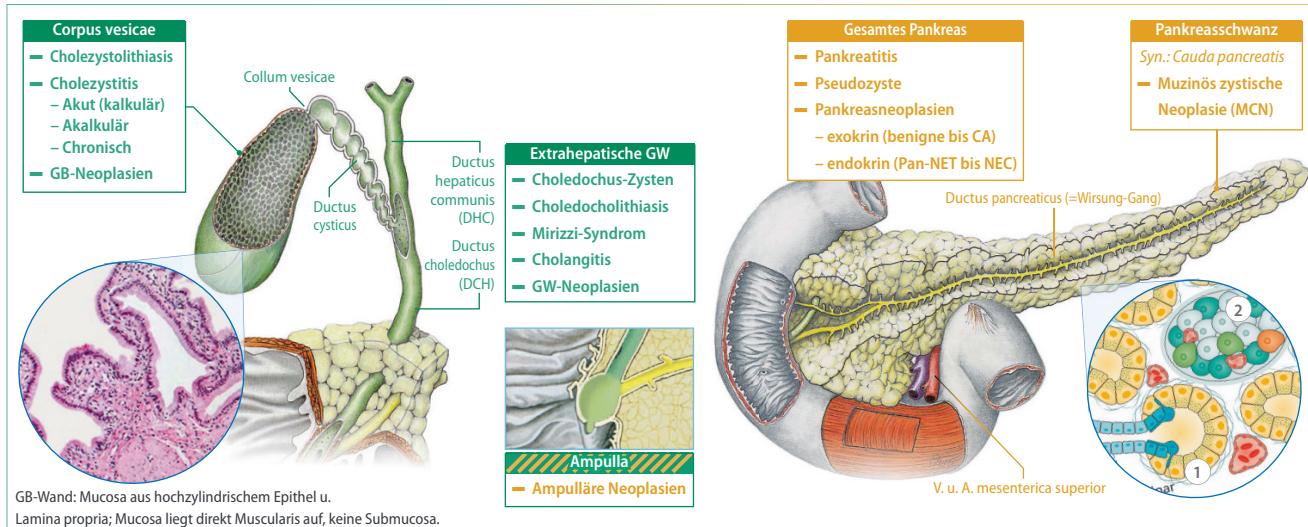
Diagnostik:

- Histologisch praktisch unmöglich, die Ursache einer Pankreatitis herauszufinden.
- Ausnahme: Autoimmunpankreatitis Typ 1 oder 2.

Besonderheit: Pankreaskarzinom

- Gilt als eines der aggressivsten Karzinome (5-JÜ <5%).
- Gut differenziertes Pankreaskarzinom uU schwer abgrenzbar von atrophisierender chronischer Pankreatitis. Hilfreiche Befunde die auf CA (Abb. 2-D2) hinweisen: unregelmässig geformte atypische Drüsen, Nähe zu muskulären Arterien, Nervenscheiden- o. Gefässinfiltration.
- Transkriptionsanalysen können neu molekulargenetische Subtypen identifizieren („basal-like“ vs. „klassisch“), welche eine bessere Einteilung bezgl. Prognose erlauben.

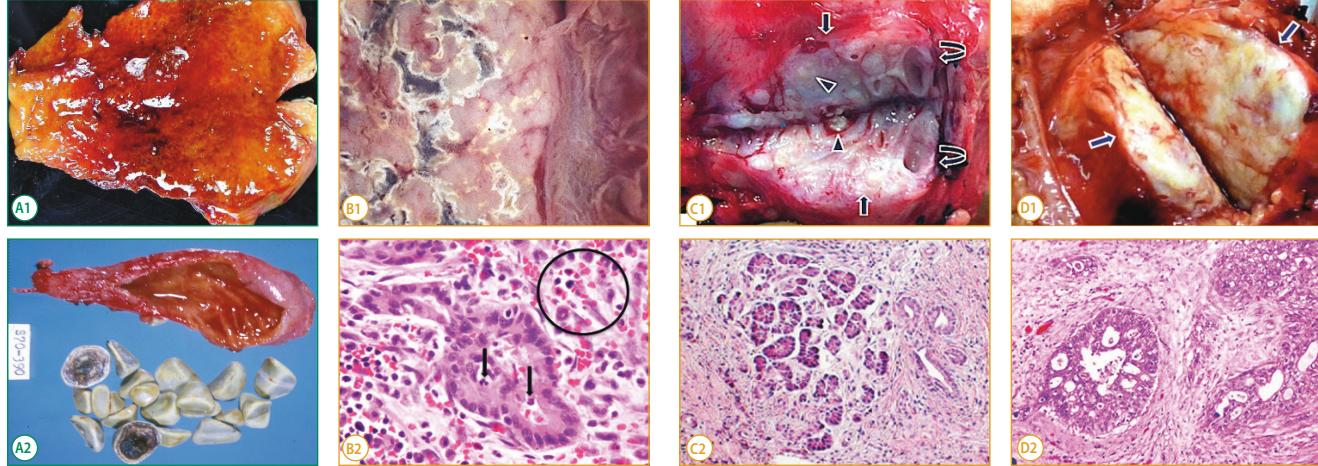
9.3 · Knowledge-Bites Gallenblase, extrahepatische Gallenwege und Pankreas



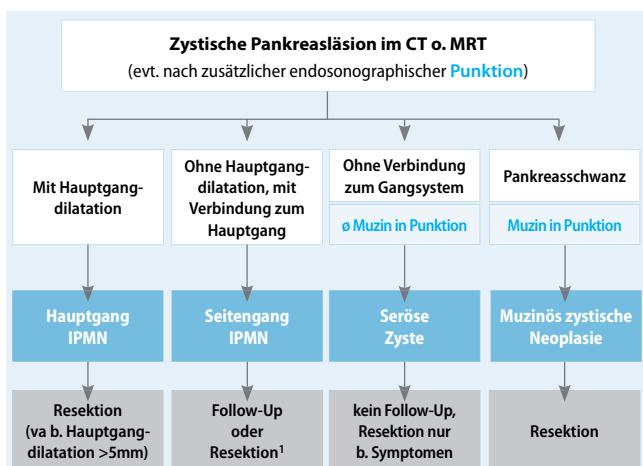
GB-Wand: Mucosa aus hochzylindrischem Epithel u.

Lamina propria; Mucosa liegt direkt Muscularis auf, keine Submucosa.

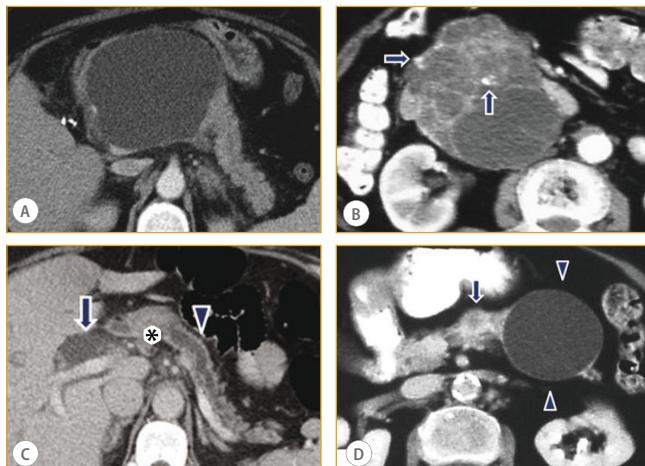
■ Abb. 1 Anatomie u. Histologie der gesunden Gallenblase u. des gesunden Pankreas, mit jeweils zugeordneten Pathologien. (1) Exokrines Pankreas: Azini aus Azinuszellen (gelb) u. zentroazinären Zellen (petrolblau) → Schaltstück u. Ausführgänge (hellerer Blauton) → Ductus pancreaticus, der sich in Ampulla mit DCH vereint. (2) Endokrines Pankreas: Langerhans-Insel mit α - (Glucagon), β - (Insulin), γ - (pankreatisches Polypeptid) u. δ -Zellen (Somatostatin). (Schematische Histologie-Abb. ©Ellis et al. 2017).



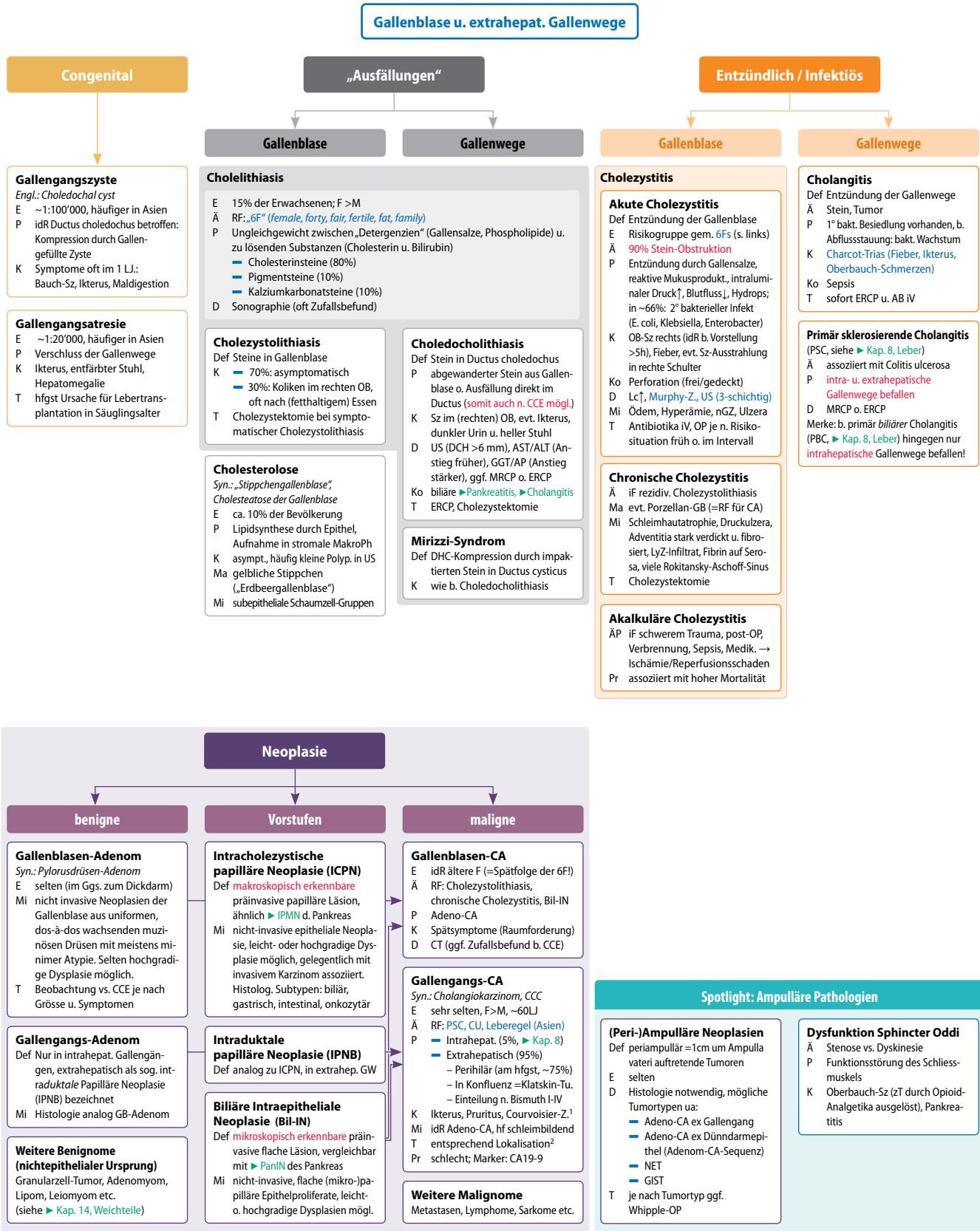
■ Abb. 2 (A1) Akute Cholezystitis mit ödematoser, hyperämer u. zT erodierter Schleimhaut. (A2) Chronische Cholezystitis mit fibrös verdickter Wand. (B1) Akute Pankreatitis mit autodigestiven Nekrosen u. interstitiellem Ödem, mikroskopisch (B2) imponieren Entzündungsinfiltrat (Pfeile) u. diffuse Hämorrhagie (Kreis). (C1) Chronische Pankreatitis mit Fibrose, dilatierten Gängen u. Kalzifikationen, mikroskopisch (C2) finden sich Inseln aus Rest-Azini umgeben von Fibrose. (D1) Intermediär differenziertes Adeno-CA des Pankreas mit grau-weißlicher Schnittfläche, mikroskopisch (D2) findet sich deutlicher Zellpolymorphismus begleitet von desmoplastischer Stroma-Reaktion.



■ Abb. 3 Vorgehen b. zystischer Pankreasläsion ohne Vorgeschichte einer akuten Pankreatitis, ausgehend von CT/MRT-Befund u./o. endosonographischer Diagnostik. ¹ Vorgehen je nach Zystencharakteristika.



■ Abb. 4 Ausgewählte CT-Bilder illustrieren variierende Dignität von zystischen vs. soliden Pankreas-Raumforderungen. (A) Pseudozyste. (B) Seröses Zystadenom. (C) Karzinom (Stern) mit Dilatation von Ductus choledochus (Pfeil) u. Ductus pancreaticus (Pfeilspitze). (D) Pseudozyste (Pfeilspitzen) infolge Karzinom (Pfeil).

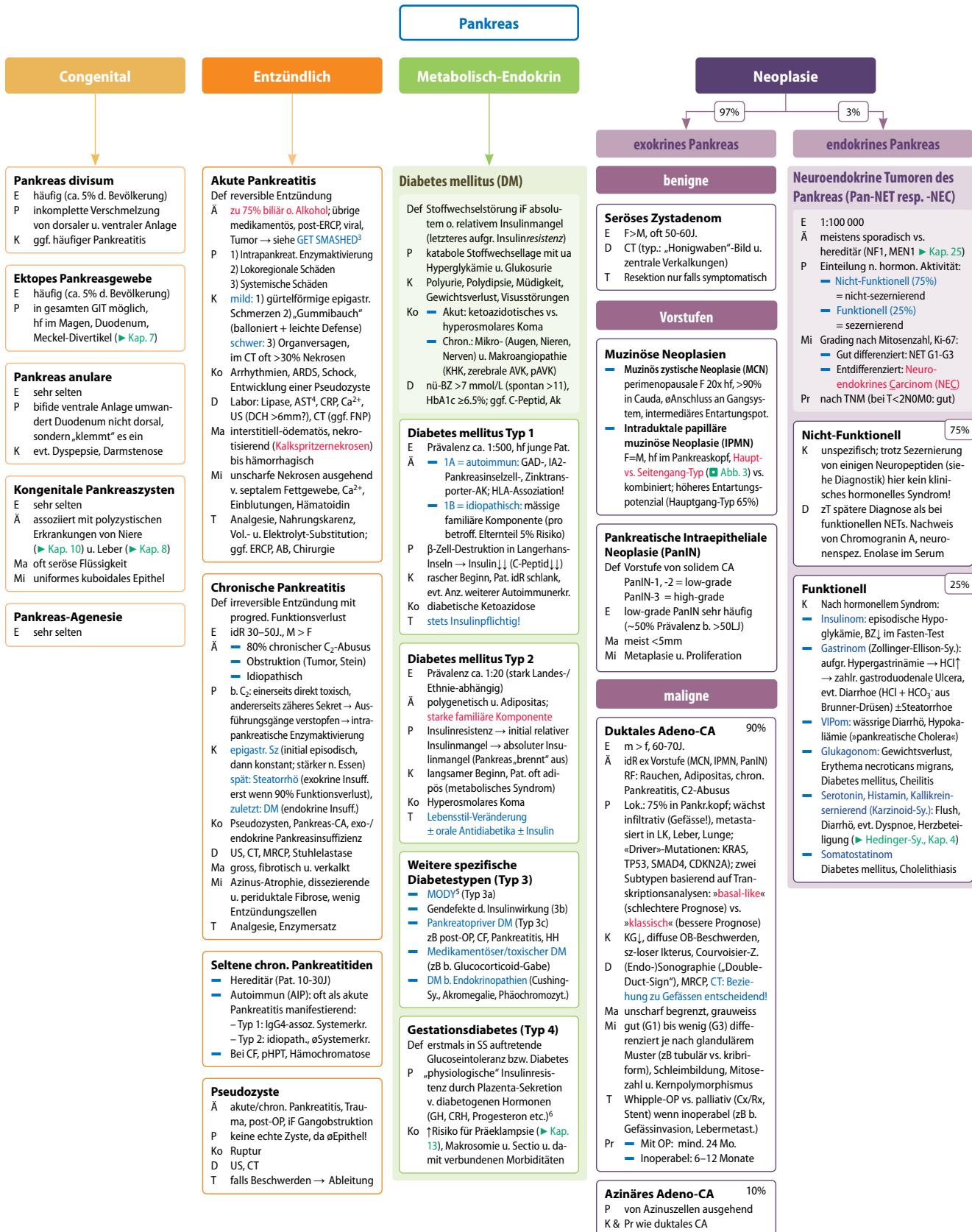


AB	Antibiotika
CA	Carcinom
CCE	Cholezystektomie
CF	Cystische Fibrose
CU	Colitis ulcerosa
DCH	Ductus choledochus

DHC	Ductus hepaticus communis
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
GB	Gallenblase
GIT	Gastrointestinaltrakt
HH	Hereditäre Hämochromatose
MODY	Maturity onset diabetes of the young

OB	Oberbauch
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
pPHT	Prämerer Parathyroidismus
PSC	Primäre sklerosierende Cholangitis
SS	Schwangerschaft
US	Ultraschall

9.4 · PathoMap Gallenblase, extrahepatische Gallenwege und Pankreas



¹ Das Courvoisier-Zeichen ähnelt dem Murphy-Zeichen, indem im rechten Oberbauch eine Resistenz getastet werden kann, beim Murphy-Zeichen steht jedoch deren Druckdolenz im Vordergrund, beim Courvoisier-Zeichen die *indolente Schwellung*

² Intrahepatisch: Hepatotomie; Perihilär: Gallenwegs-Resektion Distal/Papillär: Whipple-OP

³ Akronym für Pankreatitis-Ursachen: **G**allstones, **E**thanol, **T**rauma, **S**teroids, **M**umps/Malignancy, **A**utoimmune, **S**corpion stings/spider bites, **H**yperlipidaemia/calcaemia/-parathyroidism, **E**RCP, **D**rugs

⁴ Die AST/ALT sind nicht die „klassischen“ Cholestaseparameter (AP, GGT etc.), sie steigen jedoch b. Cholestase ebenfalls an und dies früher als AP und GGT → Hinweis auf biläre Pankreatitis

⁵ Klinisch heterogene Erkrankung; monogene Insulin-Sekretionsstörung iF AD-mutierten Glukosestoffwechsel-Genen (ua HNF, Glukokinase, IPF, NEUROD); Patienten <25 J.; meist oönsulin-pfl.

⁶ „Physiologische“ Insulinresistenz sichert Nährstoffversorgung des Fötus. Wenn Pankreasfunktion nicht ausreicht, um SS-Insulinresistenz zu kompensieren → Gestations-DM

Niere

Andreas D. Kistler, Simone Brandt, Ariana Gaspert, Kirill Karlin, Thomas Cerny



- 10.1 Aus Sicht der Klinik – 62
- 10.2 Aus Sicht der Pathologie – 62
- 10.3 Knowledge-Bites Niere – 63
- 10.4 PathoMap Niere – 64
- 10.5 Vertiefung: Glomerulopathien – 66

10.1 Aus Sicht der Klinik

Anamnese: wichtigste Fragen

- Die meisten chronischen Nierenerkrankungen verursachen lange keine Symptome u. werden daher oft aufgrund eines abnormen Laborbefundes entdeckt.
- Frühe Symptome u. Befunde können sein:
 - Ödeme (zB b. nephrotischem Syndrom), Hypertonie, Mikro-/Makrohämaturie (zB b. nephritischem Syndrom).
 - Im Spätstadium urämische Symptome möglich: Inappetenz (Dysgeusie), Nausea, Adynamie, Pruritus.
 - Flankenschmerzen nur b. wenigen Nierenerkrankungen.
- Anamnese wichtig für Ursachenfindung: Gründe für Dehydratation (*prärenale Niereninsuffizienz*)? Noxen, Medikamente? Hypertonie, Diabetes mellitus (*hypertensive / diabetische Nephropathie*)? Obstruktive Miktionsstörung (*postrenale Niereninsuffizienz*)? Familienanamnese (ADPKD)? Hinweise auf Systemerkrankung (zB *Lupusnephritis*)?
- Cave b. Hypertonie: Differenzialdiagnose hypertensive Nephropathie vs. renale Hypertonie nicht immer einfach!

Klinische Untersuchung (oft wenig ergiebig)

- Ödeme, Volumenstatus? Blutdruck?
- Hinweise auf Systemerkrankung?

Zusatzuntersuchungen

- Serumkreatinin für eGFR-Schätzformeln; die GFR gilt als bester globaler Parameter der Nierenfunktion (Cave Nierenerkrankungen mit normaler GFR, zB *nephrotisches Sy.*).
- Urinbefunde: Proteinurie (Menge in 24h-Sammelurin o. abgeschätzt anhand Protein-Kreatinin-Quotient; Albumin vs. andere Proteine zur Unterscheidung glomeruläre vs. tubuläre vs. Überlaufproteinurie); Urinsediment (Ec, Lc, Zylinder, Kristalle); ggf. Urin-Osmolarität, -Na (► Abb. 4). Cave: die oft beschriebenen „glomerulären Ec“ zwecks Differenzierung glomeruläre/postrenale Blutung wenig sensitiv!
- Serumelektrolyte; Bicarbonat (*renale Azidose?*); Hb (*renale Anämie?*); PTH (2° *Hyperparathyreoidismus?*).
- Sonographie: postrenale Stauung? Nierengröße, Parenchymbreite (*akute vs. chronische Niereninsuffizienz*) u. -echogenität? Zysten? Raumforderungen?
- Ggf. Virusserologien, Komplement, Auto-Ak, Serum-elektrophorese u. freie Leichtketten (*AL-Amyloidose*).
- Bei Hinweisen auf relevante glomeruläre Nierenerkrankung o. unklarer rasch progredienter GFR-Abnahme: Biopsie.
- Seltene: genetische Analyse (zB b. V.a. Alport-Syndrom).

Schwierige Stellen

Im Studium fällt es oft schwer, Themen wie die Glomerulonephritiden o. akute u. chronische TIN zu begreifen. Das liegt z.T. daran, dass Nierenerkrankungen auf drei verschiedenen Ebenen eingeteilt werden können: *Ätio-Pathogenese, anatomisch-histologische Veränderungen u. Klinik*. Zwischen den Ebenen bestehen Korrelationen, aber oft kann eine Ätiologie (zB HepB, multiples Myelom) zu *verschiedenen histologischen Mustern* führen (=Schwierigkeit Nr. 1). Die anatomisch-histologische Sicht unterteilt Nierenerkrankungen weiter in vaskulär, glomerulär, tubulointerstitiell sowie zystisch bzw. neoplastisch (► Abb. 1); dabei kann eine Nierenerkrankung aber auch *mehrere* Strukturen betreffen (=Schwierigkeit Nr. 2). Schliesslich sind viele Diagnosen auf der anatomisch-histologischen Ebene definiert (zB *membranöse GN*, ► Abschn. 10.5, *akute TIN*, ► Abb. 3), ohne per se eine Aussage über deren Ätiologie zu machen, gewisse Diagnosen hingegen auf der ätio-pathogenetischen (zB *Lupusnephritis*), ohne Nennung der dabei möglichen Muster. Dieses Wechselspiel zwischen Ätiologie, Histologie u. Klinik ist für die Glomerulonephritiden in ► Abschn. 10.5 dargestellt.

10.2 Aus Sicht der Pathologie

Ausgangslage

- Die Nierenschädigung erfolgt va über die zuführenden Gefäße durch endo- o. exogene Noxen; b. glomerulärer Filtration können diese von endotubular einwirken. Seltener wird die Niere aufsteigend über die ableitenden Harnwege geschädigt.
- Die Niere reagiert auf diese Stimuli spezifisch nach betroffenem Abschnitt (s. unten). Reaktion kann hochakut (zB ATN) vs. chronisch über Jahre (zB *diabetische Glomerulopathie*) erfolgen.
- Nierenerkrankungen können demnach zunächst in akut u. chronisch unterteilt werden: Akute Nierenerkrankungen werden weiter in prärenal, intrinsisch renal o. postrenal eingeteilt (► Abb. 4 u. 5), chronische Nierenerkrankungen sind dagegen praktisch immer intrinsisch renal (► Abb. 5). Ausnahmen: kardio-/hepatorenales Syndrom (=Sonderform der prärenalen Niereninsuffizienz). Eine chronische postrenale Obstruktion führt sekundär immer auch zu einer intrinsisch renalen, tubulointerstitiellen Schädigung und ist dann irreversibel.
- Intrinsisch renale Nierenerkrankungen können anatomisch-histologisch nach primär betroffener Struktur weiter unterteilt werden in: vaskuläre, glomeruläre o. tubulo-interstitielle Erkrankungen, sowie (organübergreifende) Fehlbildungen, zystische Nephropathien u. Neoplasien (► Abb. 1).

Diagnostik

- Die Pathologie erhält va Nierenbiopsien. Deren aufwändige Aufarbeitung liefert die drei „Bausteine“ der Diagnostik:
 - 1.) Konventionelle Lichtmikroskopie mit zahlreichen immunhistochemischen Spezialfärbungen
 - 2.) Immunfluoreszenz (IgM, IgA, IgG, Leichtketten, C3, C1q)
 - 3.) Elektronenmikroskopie
- Eine histologische Diagnose besteht immer aus der Integration all dieser Befunde. Um definitive, auch Ätiologie umfassende Diagnosen stellen zu können, müssen anamnestische u. klinische Angaben mitberücksichtigt werden.

Besonderheit: „Erkrankungsmanifestation nach Abschnitt“

- Während eine anatomisch-pathologische Einteilung intrinsisch renaler Nierenerkrankungen (s. oben) hilfreich ist, betreffen viele Nierenerkrankungen mehrere anatomische Abschnitte (zB. hypertensive Nephropathie mit Manifestationen an den zuführenden Gefäßen u. an den Glomerula sowie sekundär später auch tubulointerstitiell, siehe ► Abb. 2).
- Umgekehrt können verschiedene Ursachen (zB Hypertonie u. Diabetes mellitus) isoliert für einen Abschnitt betrachtet ähnliche Veränderungen hervorrufen (siehe ebenfalls ► Abb. 2); dort gelingt die histologische Diagnose nur in Zusammen schau mit den Befallsmustern an den übrigen Abschnitten.

10.3 · Knowledge-Bites Niere

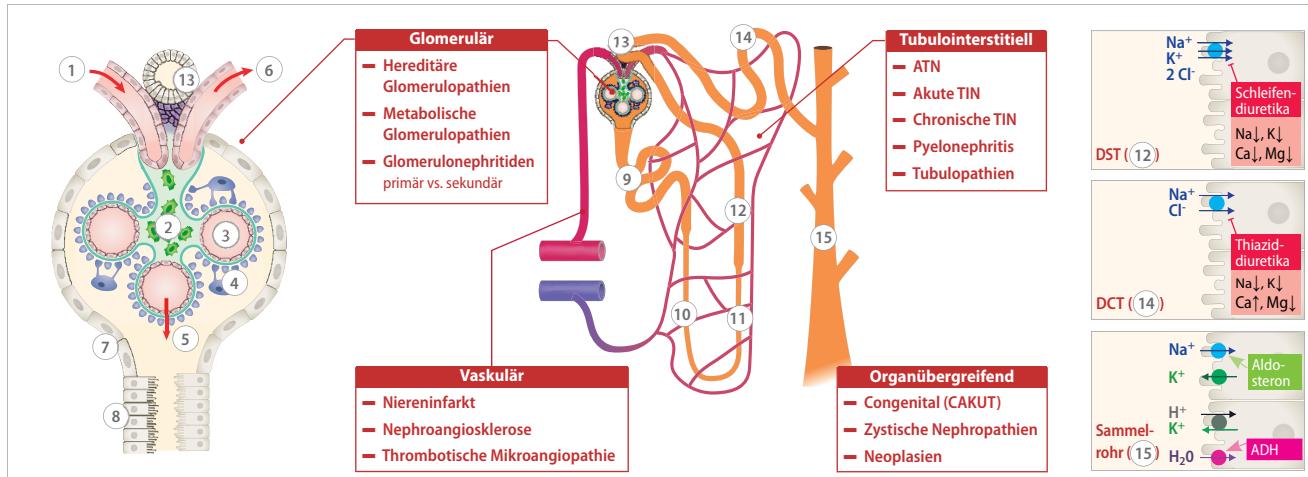


Abb. 1 Aufbau u. Funktion des gesunden Nephrons (=Glomerulum + Tubulusapparat) sowie zugeordnete *intrinsisch renale* Erkrankungen. (1) Vas afferens. (2) Mesangialzellen. (3) Glomeruläre Kapillare mit Endothel in rot. (4) Podozytenfortsätze in blau; dazwischen GBM in grün. (5) Filtration von Primärharn in Bowman-Raum. (6) Vas efferens. (7) Bowman-Kapsel. (8) Beginn Tubulusapparat. (9) Proximaler Tubulus. (10) Dünner absteigender Teil der Henle-Schleife. (11) Dünner aufsteigender Teil der Henle-Schleife. (12) *distal straight tubule* (DST) (= dicker aufsteigender Teil der Henle-Schleife). (13) Macula densa. (14) *distal convoluted tubule* (DCT). (15) Sammelrohr. Transporter u. wichtigste Medikamente mit Effekt auf Serumelektrolyte farbig hinterlegt. (©Cerny, Karlin, 2018 [10.1])

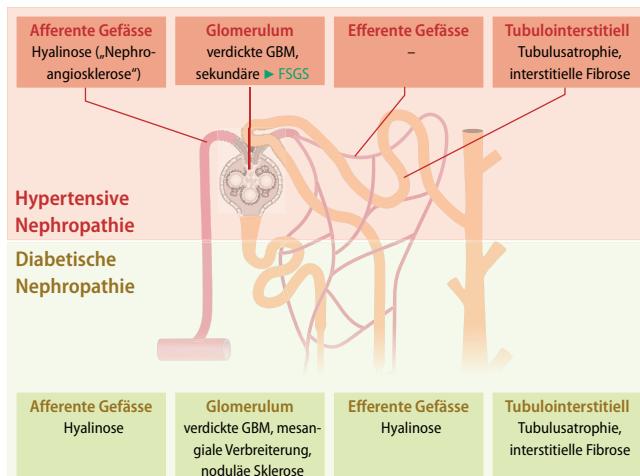


Abb. 2 Die abschnittsübergreifende Natur von Nierenerkrankungen am Beispiel von HT u. DM: Eine Ätiologie kann mehrere Abschnitte betreffen, umgekehrt kann ein Abschnitt das „Ziel“ verschiedener Ursachen werden. (©Cerny, Karlin, 2018 [10.2])

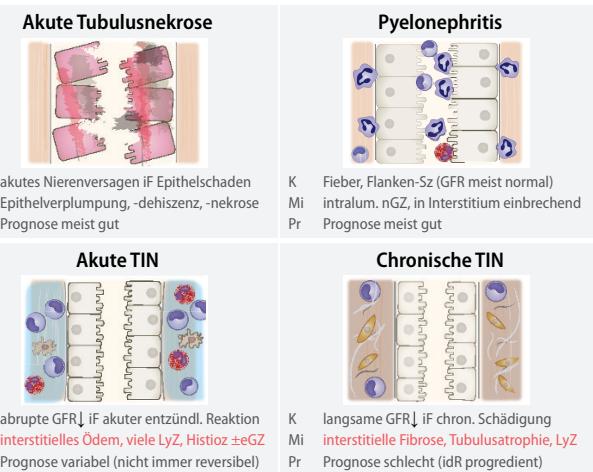


Abb. 3 Gegenüberstellung tubulointerstitieller Reaktionsmuster. Beachte: Bei der akuten u. chronischen tubulointerstitiellen Nephritis (TIN) ist das Interstitium stark verbreitert (durch Ödem u. Entzündungszellen respektive Fibrose). (©Cerny, Karlin, 2018 [10.3])

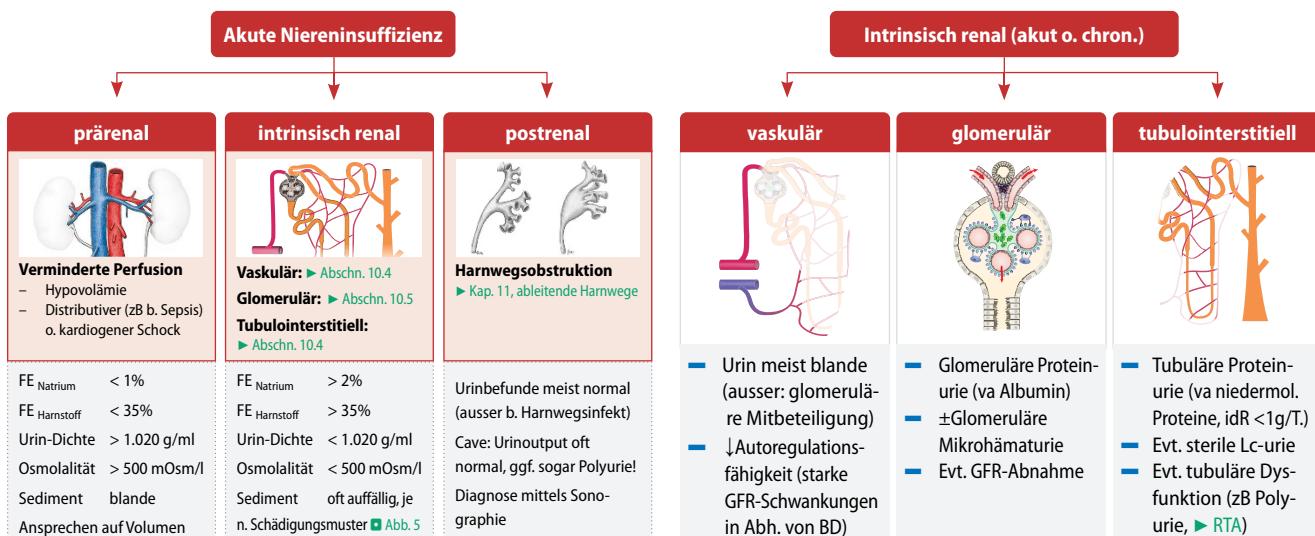
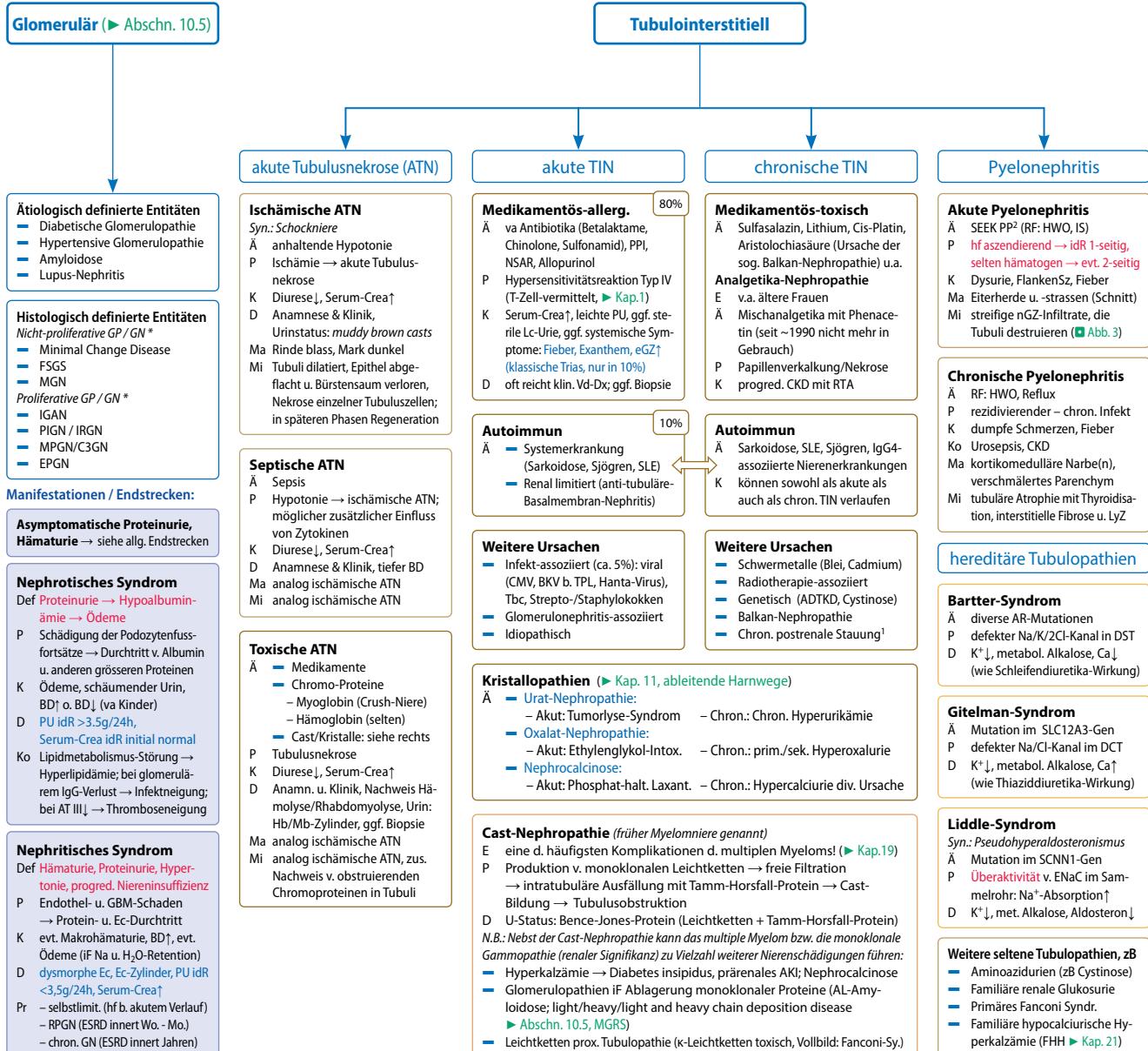


Abb. 4 Differentialdiagnose der akuten Niereninsuffizienz anhand Urinstatus u. Serumwerten. Postrenale Ursachen müssen mittels Abdomensonographie gesucht u. ausgeschlossen werden.

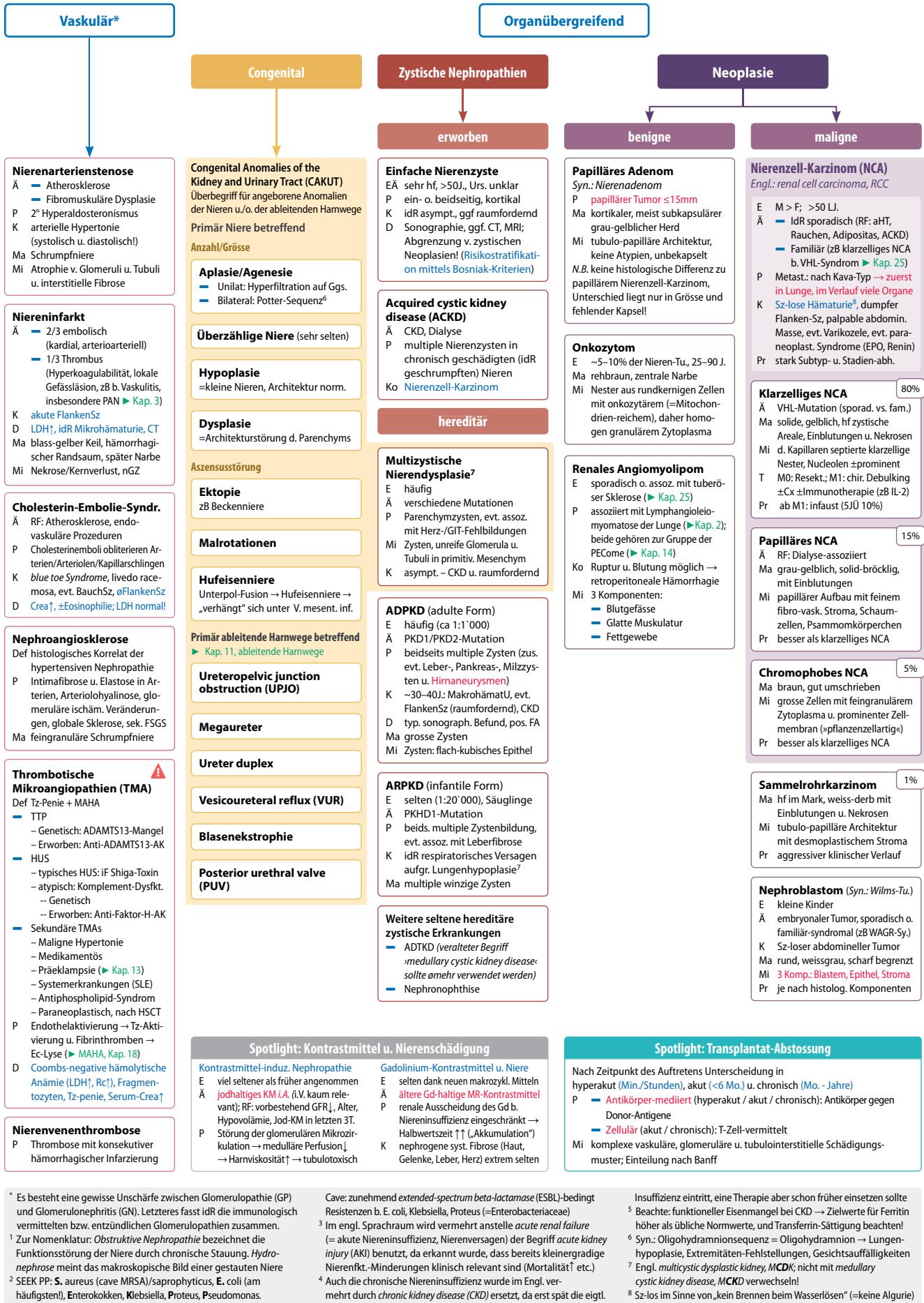
Abb. 5 Die drei Schädigungsmuster von intrinsischen Nierenerkrankungen. Alle drei können sowohl im Rahmen akuter als auch chronischer Nierenerkrankungen auftreten.



Allgemeine Manifestationen / Endstrecken:

Proteinurie (PU)	AKute Niereninsuffizienz (Engl. acute kidney injury, AKI)	Fanconi-Syndrom angeboren (primäres Fanconi-Sy.) vs erworben PCT-Defekt → AS/Gluc/Phosphat/HCO ₃ -Verlust
Def übermäßige Proteinmenge im Endharn. Einteilung nach — Quantität: nephrotische PU: >3.5g/T. (weniger: subnephrotische PU) — Urspr.: Überlaufproteinurie („prärenal“), glomeruläre, tubuläre, postrenale (zB b. Entzündung ableitender Harnwege) — Qualität: kleinmolekular (Überlauf-, tubuläre PU), Albumin (Hinw. auf glomeruläre PU), hochmolekular (postrenale, glomeruläre PU)	Def akute (inner h - t) Abnahme d. exkretorischen Nierenfkt. K asympt. bis Uröhlein, ggf. Oligurie, Symptome der Ko. (su) Ko Hypervolämie, Hyperkalämie, Azidose, Urämie D Eint. n. AKIN/KDIGO anh. Serum-Crea↑/Urinoutput↓ (Gr. 1-3); Differenzierung in prä-, intrinsisch vs. postrenal (Abb.4) T Ursachenbehebung, supportiv, ggf. Dialyse	
Hämaturie (HU)	Chron. Niereninsuffizienz (Engl. chronic kidney disease, CKD^d)	CKD-Komplikationen / Renale Folgeerkrankungen
Def MakroHÜ =v., Auge sichtbar, MikroHÜ =nur mikroskopisch (≥3 Ec/HPF) P glomerulär (GN) vs. postglomerulär (HWI, Urolithiasis, Tumor) D Albuminurie u. dysmorphie Ec als Hinweis auf glomerulär	Def abnorme Nierenstruktur o. -Fkt. (GFR<60, Albuminurie; patholog. Sediment, Biopsie o. Bildgebung; Elektrolyte↑) für>3 Mo. K idR asymptotisch bis Auftreten von Komplikationen D Einteilung nach KDIGO anh. GFR (G1-5) u. Albuminurie (A1-3) T 1) Kausaltherapie, falls mögl. 2) Progressionsminderung unabh. von Grunderkrankung: Noxenkarzen, ACE/ARB, SGLT2-Hemmer, Therapie d. Azidose 3) Therapie der Komplikationen (s. rechts) 4) Nierenersatzverfahren (Dialyse, Transplantation) Dialyseindikationen: Urämie, therapierefraktäre Azidose / BvOl↑ / K+↑	<ul style="list-style-type: none"> Renale Hypertonie (häufig) <ul style="list-style-type: none"> P: GFR↓ → Volumenretention; intrarenale Ischämie → Renin↑ T: Antihypertensiva inkl. Diuretika Renale Anämie (ab GFR <30-45 häufig): <ul style="list-style-type: none"> P: EPO-Produktion↓, Ec-Lebensdauer↑, aufgr. Urämie T: Eisen⁵, rekombinantes EPO, HIF-stabilizers CKD-MBD (chronic kidney disease - mineral bone disorder) <ul style="list-style-type: none"> P: Knochen-Entmineralisation, gleichz. vask. Kalzifikation T: Phosphatbinder, Vit D, aktives Vit D, Calcimimetica Renale Azidose <ul style="list-style-type: none"> P: H⁺-Retention; Serum-Anionen-Gap initial normal, später↑ T: orale Bicarbonatsubstitution, wenn schwer: Dialyse Hyperkalämie <ul style="list-style-type: none"> P: renale K⁺-Retention IF GFR↓; agraviert durch ACEI/ARB T: K⁺-Karens, Schleifendiurektika, K⁺-Binder, ACEI/ARB↓, Dialyse
Renal-tubuläre Azidose (RTA)		
Ä angeboren vs. erworben, je n. Mechanismus Einteilung in Typ I, II, IV P I) distale H ⁺ -Sekretion↓, II) prox. HCO ₃ -Resorpt.↓ (zB b. Fanconi-Sy.) IV) Na-Resorpt.↓ in Sammelrohr (Aldosteronmangel o. -resistenz) D metabol. Azidose mit normaler Serum-Anionen-Gap (AG), aber Urin AG↑		

10.4 · PathoMap Niere



* Es besteht eine gewisse Unschärfe zwischen Glomerulopathie (GP) und Glomerulonephritis (GN). Letzteres fasst idR die immunologisch vermittelten bzw. entzündlichen Glomerulopathien zusammen.

1 Zur Nomenklatur: *Obstruktive Nephropathie* bezeichnet die Funktionsstörung der Niere durch chronische Stauung. *Hydro-nephrose* meint das makroskopische Bild einer gestauten Niere

2 SEEK PP: S. aureus (cave MRSA)/saprophyticus, E. coli (am häufigsten!), Enterokokken, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas.

Cave: zunehmend extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-bedingte Resistenzen b. E. coli, Klebsiella, Proteus (=Enterobacteriaceae)

3 Im engl. Sprachraum wird vermehrt anstelle acute renal failure (= akute Niereninsuffizienz, Nierenversagen) der Begriff acute kidney injury (AKI) benutzt, der erkannt wurde, dass bereits kleinergradige Nierenfkt.-Minderungen klinisch relevant sind (Mortalität↑ etc.)

4 Auch die chronische Niereninsuffizienz wurde im Engl. vermehrt durch chronic kidney disease (CKD) ersetzt, da erst spät die eigtl.

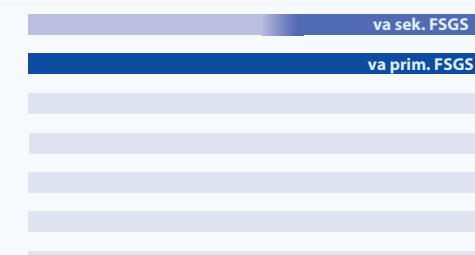
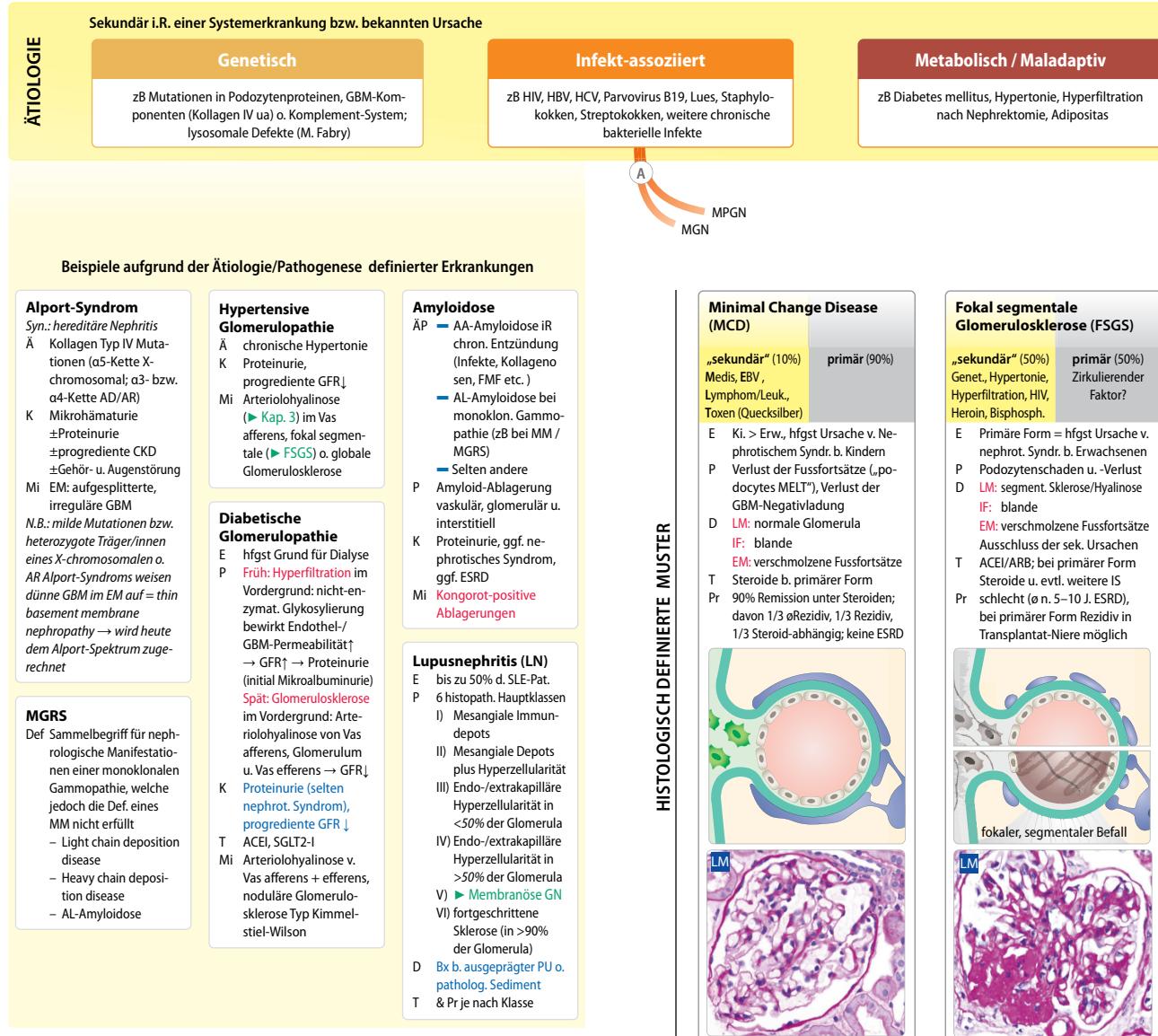
Insuffizienz eintritt, eine Therapie aber schon früher einsetzen sollte

5 Beachte: funktioneller Eisenmangel bei CKD → Zielwerte für Ferritin höher als übliche Normwerte, und Transferrin-Sättigung beachten!

6 Syn.: Oligohydramnionsequenz = Oligohydramnion → Lungenhypoplasie, Extremitäten-Fehlstellungen, Gesichtsauffälligkeiten

7 Engl. multicystic dysplastic kidney, MCCK; nicht mit medullary cystic kidney disease, MCCK verwechseln!

8 Sz-los im Sinne von „kein Brennen beim Wasserlösen“ (=keine Algorie)



Erklärung zur Übersicht: Jeder Glomerulopathie liegt eine Ätiologie bzw. ein Pathomechanismus zugrunde. Hierbei kann es sich um eine Systemerkrankung handeln („sekundäre Glomerulopathie“), der Prozess kann sich aber auch auf die Nieren beschränken („primär“) – im letzteren Fall ist die Ursache oft unklar („idiopathisch“). Diese Ätiologien führen zu einem *histomorphologischen Schädigungsmuster*, das sich mikroskopisch anhand Lichtmikroskopie (LM), Immunfluoreszenz (IF) u. Elektronenmikroskopie (EM) beschreiben lässt. Diese Schädigungsmuster schliesslich führen zu einer *klinischen Manifestation*. Glomerulopathien lassen sich also auf jeder dieser drei Ebenen klassifizieren, so wie in der vorliegenden Abbildung separat dargestellt.

Die Komplexität der Glomerulopathien ergibt sich nun aus folgenden Tatsachen:

- (A) Eine einzelne Ätiologie kann zu verschiedenen histologischen Schädigungsmustern führen (zB eine Hepatitis B-Infektion zu einer MGN o. einer MPGN).
- (B) Ein bestimmtes histologisches Muster kann durch verschiedene Ätiologien hervorgerufen werden (zB MGN: infektiassoziiert, paraneoplastisch, medikamentös, o. von autoimmunen Systemerkrankungen etc. oder primär) – oft ist die Ätiologie noch unklar (idiopathisch).
- Die meisten Erkrankungen werden auf der histologisch-morphologischen Ebene definiert (zB MGN, IgAN); gewisse Erkrankungen aber auch anhand der zugrunde liegenden Ätiologie (zB Lupusnephritis), siehe gelb hinterlegter Kasten.

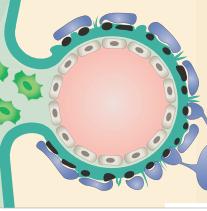
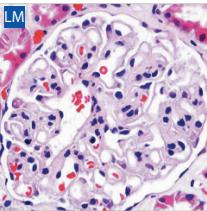
10.5 · Vertiefung Glomerulopathien

Medikamentös-Toxisch	Autoimmune Systemerkrankungen	Paraneoplastisch	Primär / idiopathisch
zB Bisphosphonate, NSAR, Heroin	zB ANCA-Vaskulitis (GPA, MPA), anti-GBM, Kollagenosen (SLE, Sjögren), IgA-Vaskulitis (PSH), Amyloidose b. div. chron. Entzündungen	Hämatologische (inkl. monoklonale Gammapathie) u. solide Tumoren	ohne zugrunde liegende Systemerkrankung; teils autoimmun, teils Ätiologie unbekannt („idiopathisch“)

Membranöse Glomerulonephritis (MGN)

„sekundär“ (25%) primär (75%)
HBV, HCV, Lues, NSAR, SLE, Sjögren, paraneoplastisch
Oft PLA2R-Auto-AK gegen Podozytenmembran

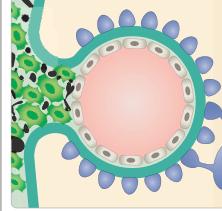
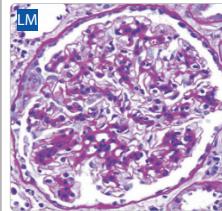
E 2. hf Ursache von nephrotischem Syndr. b. Erwachsenen
P subepitheliales IK-Ablagerung
D LM: Kapillarschlingen verdickt, Löcher u. Spikes
IF: granular positiv für IgG, C3
EM: subepitheliales IK-Depots
2° Urs.? Serum AntiPLA₂-R-AK?
T ACEI/ARB, bei primärer Form:
Steroide ± weitere Immunsuppr.
Pr n. 10 J.: 1/4 VR, 1/4 PR, 1/4 pers. nephrot. Syndrom, 1/4 ESRD

IgA-Nephropathie (IGAN) veraltet: Berger-Nephritis

„sekundär“ primär
evt. Zusammenhang mit Zöliakie, PSH, M. Crohn, Lebererkr.
vorausgehender ORL-/GIT-Infekt als Trigger vermutet

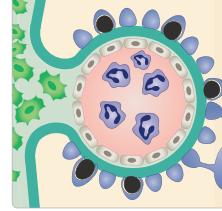
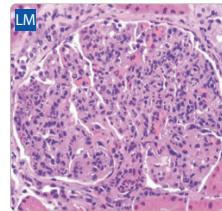
E häufig; o20-30 J., M > F (2:1)
P mesangiale IgA-Ablagerung, idF Mesangialzell-Reaktion
D LM: mesangiale Hyperzellulärität
IF: dominante mesangiale Positivität für IgA
EM: mesangiale IK-Depots
Serum: IgA evtl. ↑, C3/C4 normal
T ACEI/ARB, evtl. Steroide
Pr n. 20 J.: 1/2 asymptomatisch, 1/4 progrediente CKD, 1/4 ESRD

Post-Infektiöse GN (PIGN) Infekt-assoziierte GN (IRGN)

„sekundär“ (100%)
2-4 Wochen n. Gr. A-Strept.-Infekt o. chronischer Infektherd (zB Endokarditis, Osteomyelitis, tief sitzender Abszess)

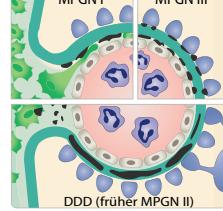
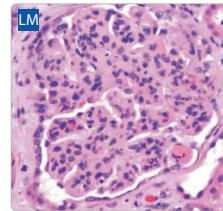
Syn.: Poststreptokokken-GN
E oft 5-12 J. u. >60 J.
P AK gegen Gr. A-Streptokokken
D LM: mesang. + endokap. Zellen↑
IF: granular positiv für IgG, IgM u. C3 an GBM u. Mesangium
EM: subepitheliales IK-, Humps"
Serum: ASL-Titer ↑, C3↓ / C4 norm.
T supportive
Pr bei Kf folgenlose Abheilung, bei Erw. CKD möglich

Membranoprolif. GN (MPGN) / C3-Glomerulopathien

Immunkomplex-vermittelt (A): idiotypisch
Komplement-Dysfunktion (B): AK gegen Faktor-H, C3
Genetisch, monoklonale Gammopathie

D Einteilung früher anhand EM:
Typ I, II (neu = DDD) u. III (su.), Neu nach Pathogenese:
P (A) Immunkomplex-vermittelt
(B) Störung alternatives Komplementsystems
D LM: mesang.-endokap. Zellen↑, „tram-tracks“/Doppelkontur.
IF: (A) C3, IgG, IgM (B): nur C3
EM: Depots je nach Typ
T & Pr: je nach Grunderkrankung

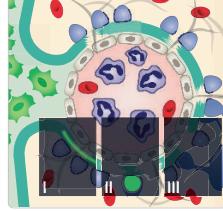
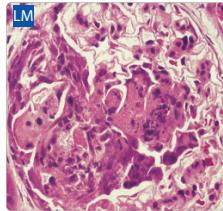




Extrakapillär-proliferative Glomerulonephritis (EPGN) Engl.: Crescentic GN

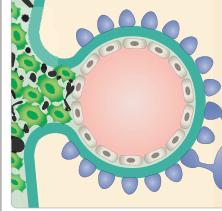
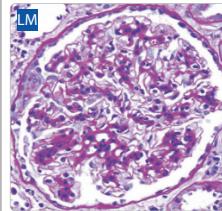
Destruktivste GN-Form diverser Ursache. Nach IF in 3 Typen eingeteilt:

- I) lineares IF Muster
 - Goodpasture Sy. (Niere + Lunge)
 - Anti-GBM Nephritis (nur Niere)
- II) variables IF-Muster
 - Maximalvarianten von IGAN, PIGN etc.
 - Lupus-Nephritis
- III) IF-negativ (pauci-immun)
 - ANCA-assoziierte-Vaskulitis³

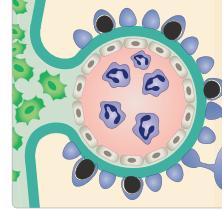
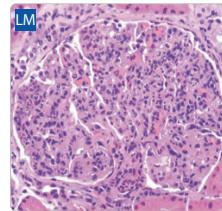
D LM: alle Typen: extrakapilläre Proliferate (>Halbmonde)
EM: Depots je nach Typ
T & Pr: je nach Grunderkrankung

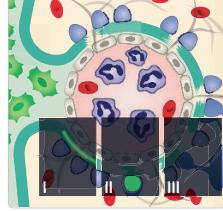
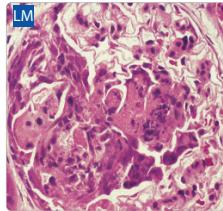
Mesangial proliferative GN

Mesangial u. diffus endokapillär proliferative GN

Extrakapillär proliferative GN

- Während gewisse histologisch definierte Erkrankungen praktisch immer zur selben klinischen Manifestation führen (zB MCD zu nephrotischem Syndrom), können andere Erkrankungen eine Vielzahl unterschiedlicher klinischer Manifestationen hervorrufen (zB IgAN). Die möglichen klinischen Manifestationen jeder histologisch definierten Erkrankung u. ihre Häufigkeiten sind oben anhand der blauen Balken dargestellt.

N.B.: Das vorliegende Schema folgt einer „pathogenetischen Logik“ (Ätiologie → pathologisches Muster → Klinik). Im Klinikalltag hingegen stellt die untere, klinische Ebene den Ausgangspunkt für weitere Abklärungen dar (Klinik → Serologien, ggf. Biopsie mit Morphologie → Ätiologie).

Abk.: ASL=Anti-Streptolysin; CKD = Chronic kidney disease; CTC=Corticoide; CYC=Cyclophosphamid; DDD=Dense deposit disease; ESRD=End-stage renal disease (=Dialysepflichtigkeit/Transplantation); FMF=Familäres Mittelmeereiher; IF=Immunofluoreszenz; IK=Immunkomplexe; LM=Lichtmikroskopie; MM=Multiples Myelom; PR, VR=Partial- resp. Vollremission.

¹ In ~50% der Fälle ist Serum-IgA normwertig, da alles IgA am Endothel abgebunden

² Klassisch n. Streptokokken-Tonsillitis; PIGN aber auch durch andere Erreger möglich.

IRGN kann während Infekten wie Endokarditis, Abszess, Osteomyelitis vorkommen

³ Bei ~10% keine Serum-ANCA nachweisbar, dennoch hier subsummiert

Männliche Geschlechtsorgane und ableitende Harnwege

Daniel Eberli, Holger Moch, Thomas Cerny, Kirill Karlin



- 11.1 Aus Sicht der Klinik – 70
- 11.2 Aus Sicht der Pathologie – 70
- 11.3 Knowledge-Bites – 71
- 11.4 PathoMap Männliche Geschlechtsorgane – 72
- 11.5 Vertiefung: Ableitende Harnwege – 74

11.1 Aus Sicht der Klinik

Hoden u. Nebenhoden

- Infektionen u. Tumoren stellen die häufigsten Pathologien dar. Durch Schamgefühl kann es zu signifikanter Verzögerung auf Seiten der Patienten bis zur ersten Abklärung kommen.
- Leitsymptome: Schmerz, Verhärtung, Schwellung, Rötung, Infertilität.
- Untersuchung: Palpation, Urinuntersuchung, Duplexsonographie, Spermogramm, Tumormarker (LDH, β -HCG, AFP, Testosteron), CT/MRI.

Prostata

- Benigne Prostatahyperplasie gilt als Volkskrankheit. Häufigster Tumor beim Mann ist das Prostata-CA. Aktuelle Problematik ist es, klinisch signifikante Tumoren zu definieren. Verschiedene kurative Optionen sind vorhanden (OP, Radiotherapie) u. müssen diskutiert werden.
- Leitsymptome: obstruktiv vs. irritativ (► Abschn. 11.5).
- Untersuchungen: PSA, multiparametrisches MRI, Prostatabiopsie, Uroflow, Restharnbestimmung, Urinsediment, Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA)-PET (bei fortgeschrittenem Tumorleiden zur Lokalisation der Metastasen).

Ableitende Harnwege

Ureter

- Häufigste Lokalisation des Steines b. Nierenkoliken. 20% der Patienten mit Harnblasentumoren zeigen im Verlauf einen Zweittumor der ableitenden Harnwege. Diagnostik der Tumoren aufgrund der Lage oft erschwert.
- Leitsymptome: Kolik, Hämaturie, wurmförmige Koagel im Urin.
- Untersuchungen: Sonographie, Ureterorenoskopie, Zytologie, CT o. retrograde Kontrastmitteldarstellung, Steinanalyse.

Harnblase

- B. jungen Frauen häufig entzündliche Erkrankungen, b. älteren Patienten mit RF (zB Rauchen) häufig Blasentumoren.
- Leitsymptome: Dysurie, Miktionssymptome, Hämaturie.
- Untersuchungen: Sonographie, Zystoskopie, Sediment / Kultur, Urodynamik, TUR-B zur histologischen Sicherung, CT / MRI, Urin-Zytologie.

Schwierige Stellen

Prostatakarzinom: Eine Herausforderung ist die Bewertung der Prostatakarzinome nach dem Gleason-System, welches die *Gleason pattern*, den *Gleason score* u. die *Gleason grading group* beinhaltet. Es gibt 5 verschiedene architektonische *Gleason pattern*. Beachte: Die Kernmorphologie spielt hierbei keine Rolle. *Gleason pattern 3* zeigt sich gut differenziert u. *Gleason pattern 5* ist schlecht differenziert. Die zwei am häufigsten vorkommenden *Gleason patterns* werden zu einem *Gleason score* aufaddiert. Der *Gleason score* wird dann einer der fünf *Gleason grading group* zugewiesen. (Siehe □ Abb. 4)

Akutes Skrotum: Eine klinische Herausforderung im Gebiet der Urologie ist die Differentialdiagnose des „akuten Skrotums“: Klinische Zeichen der infektiösen Orchitis / Epididymitis vs. Hodentorsion sind sehr unspezifisch. Kann die Hodentorsion nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, so ist die operative Exploration als diagnostisches Mittel indiziert. Zudem muss beachtet werden, dass sich auch Tumoren (bei Einblutungen etc.) als akutes Skrotum präsentieren können.

11.2 Aus Sicht der Pathologie

Hoden u. Nebenhoden

- Hodentumoren sind die häufigsten malignen Tumoren b. Männern zwischen 15 u. 35 Jahren. In den westlichen Ländern ist die Inzidenz der Hodentumoren in den letzten 50 Jahren um das Zehnfache gestiegen. Gesicherte Risikofaktoren sind Kryptorchismus u. dysgenetische Gonaden.
- Man unterscheidet histogenetisch die Keimzelltumoren (*Seminome* u. *nicht-seminomatöse Keimzelltumoren*) von den Tumoren des gonadalen Stromas (Leydig- u. Sertoli-Zellen).
- Keimzelltumoren entstehen aus atypischen Keimzellen (*Keimzellneoplasie in situ*, *GCNIS*). Ausnahmen sind Keimzelltumoren des Kindesalters u. der spermatozytische Tumor.

Prostata

- Das Risiko für das Prostatakarzinom steigt mit dem Alter. Eine Herausforderung ist die Unterscheidung zwischen aggressiven u. wenig aggressiven Tumoren („Raubtierkrebs versus Haustierkrebs“).
- Die Prostatabiopsie ist das wichtigste Mittel zur Diagnose.
- Prostata-CA zeigen unterschiedliche Wachstumsmuster (Gleason pattern), die die Grundlage der Graduierung darstellen (siehe Gleason-System, ► schwierige Stellen; □ Abb. 4).
- Histologische Gleason-Graduierung dient als Entscheidungsgrundlage für Therapie u. Vorhersage der Prognose.

Äusseres Genital

- Das Peniskarzinom ist ein seltenes Malignom des alten Mannes. In Lateinamerika ist es ein häufiger Tumor.
- Man unterscheidet HPV-assoziierte Peniskarzinome von nicht-HPV-assoziierten Karzinomen.
- Condyloma acuminatum ist eine gutartige HPV-6- u. 11-assoz. Neoplasie, die multipel am Penis auftreten kann.

Ableitende Harnwege

- Urothelkarzinome sind am häufigsten in der Harnblase, aber auch im Nierenbecken u. Ureter.
- Risikofaktoren sind Nikotinabusus, Substanzen aus der Farbstoffindustrie u. die Bilharziose.
- Bei Urothelkarzinomen werden papilläre von soliden Karzinomen unterschieden (auch genetische Unterschiede).
- Eine grosse diagnostische Rolle spielt die Urinzytologie.

11.3 · Knowledge-Bites Männliche Geschlechtsorgane und ableitende Harnwege

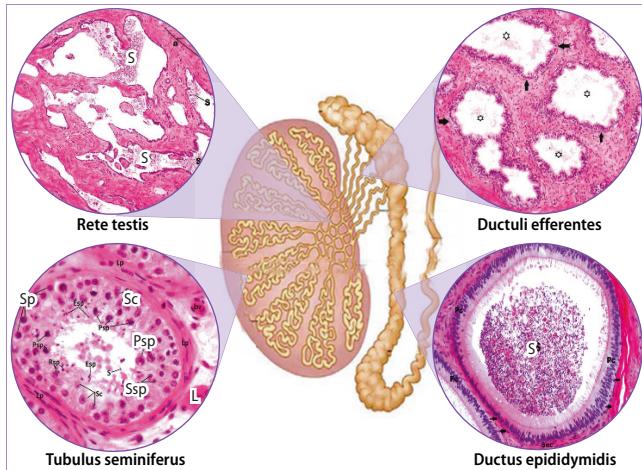


Abb. 1 Anatomie u. Histologie des gesunden Hodens u. Nebenhodens. (Sc) Sertoli-Zellen, (Sp) Spermatogonien, (Psp) primäre Spermatozyten, (Ssp) sekundäre Spermatozyten, (Rsp) runde, unreife Spermatiden, (S) reife Spermatozoen, (L) Leydig-Zellen.

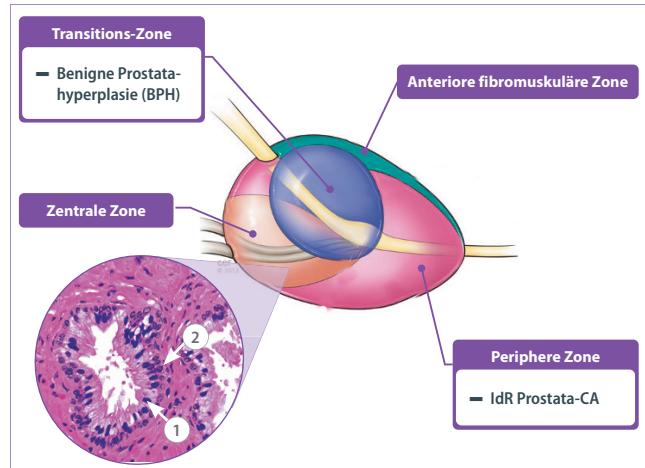


Abb. 2 Anatomie u. Histologie der gesunden Prostata mit zugeordneten Pathologien. Normale Prostataadrüsen bestehen aus zwei Zelltypen: (1) kuboidale Sekretionszellen mit klarem Zytoplasma u. (2) Basalzellen.

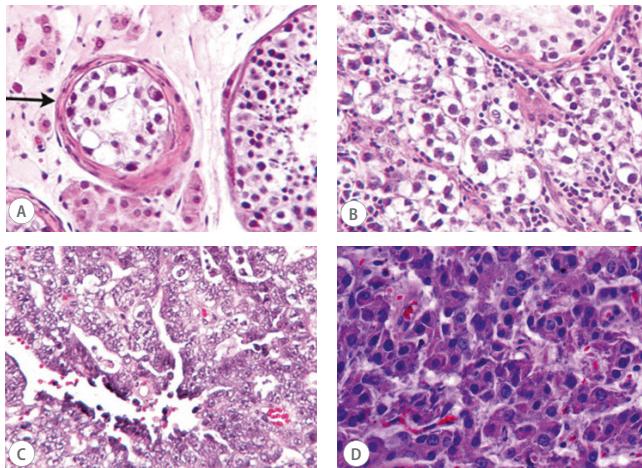


Abb. 3 Hoden: Gegenüberstellung wichtiger Pathologien. (A) Germ cell neoplasia in situ (GCNIS, Pfeil zeigt auf patholog. Tubulus). (B) Seminom mit typischen rundkernigen, klarzelligen Tumorzellen, umgeben von fibrosen Septen mit lymphozytärem Begleitinfiltrat. (C) Embryonales CA mit eng liegenden Zellkernen u. wenig Zytoplasma. (D) Leydig-Zell-Tumor mit diffusem Wachstumsmuster, polygonale Zellen mit reichlich eosinophilem Zytoplasma.

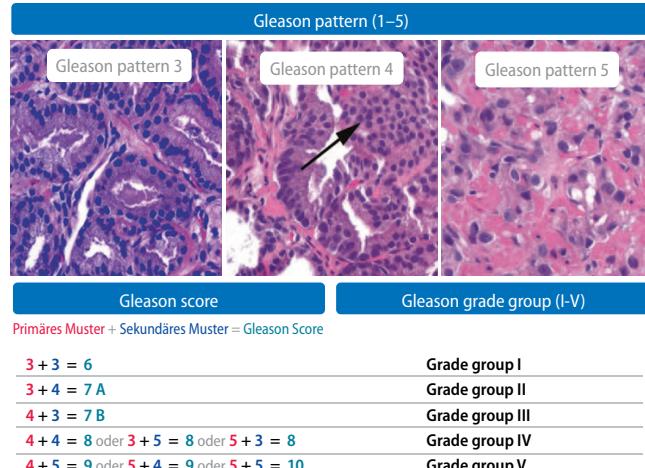


Abb. 4 Prostata-CA-Grading: bei Stanzbiopsien werden das häufigste u. das schlimmste Muster zum Gleason-Score aufaddiert, bei Prostatektomien das häufigste und das zweithäufigste Muster (das „worst pattern“ wird tertiär angeführt). Die seit 2016 neu bestehenden Grade-Groups bauen auf dem Gleason-Score auf; sie bieten eine genauere Risikostratifizierung als der Gleason-Score, da sie den oft vorliegenden „Gleason-Score 7“ besser diskriminieren.

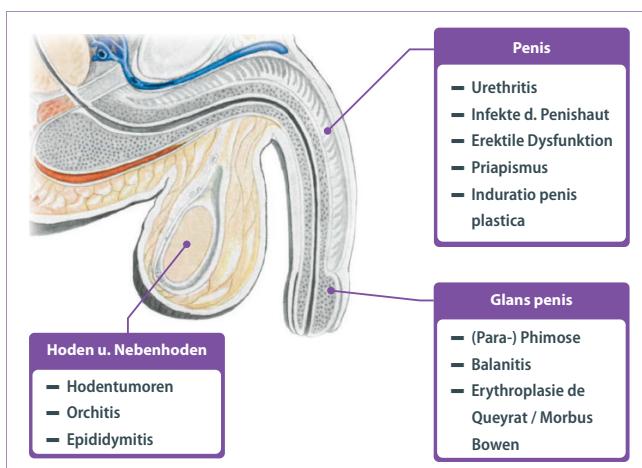


Abb. 5 Anatomie des äusseren Genitals mit zugeordneten Pathologien.

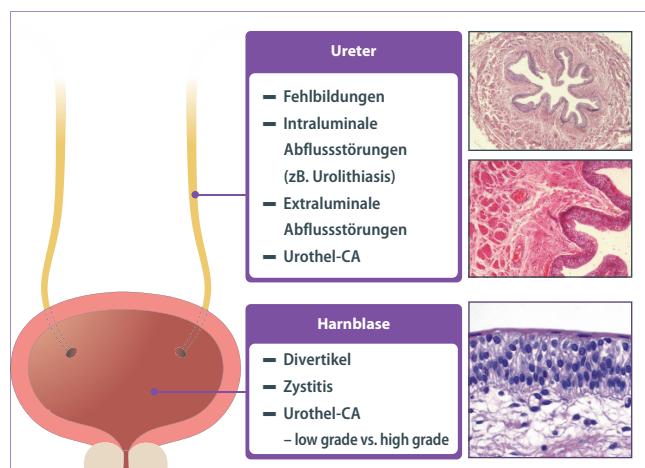
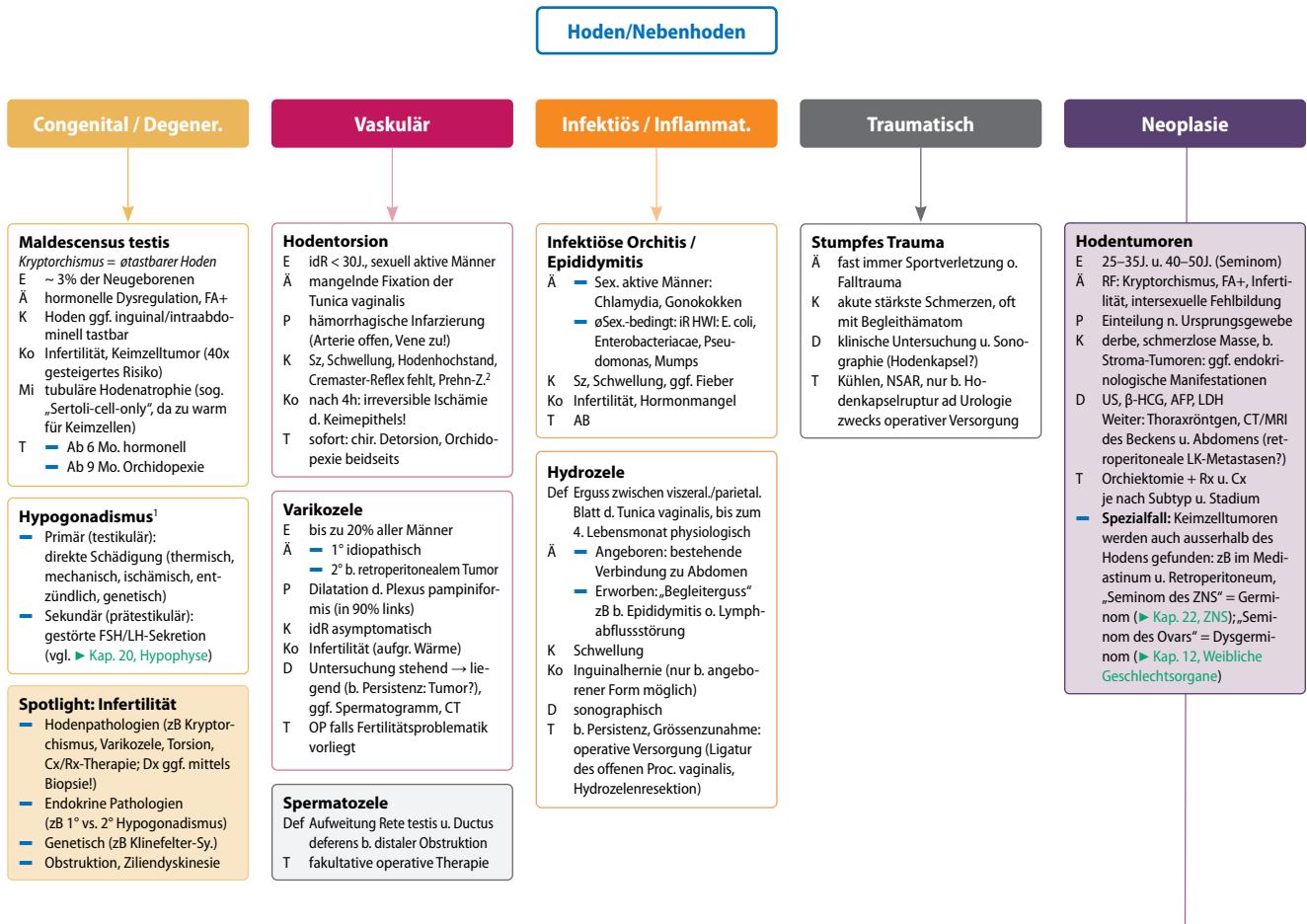
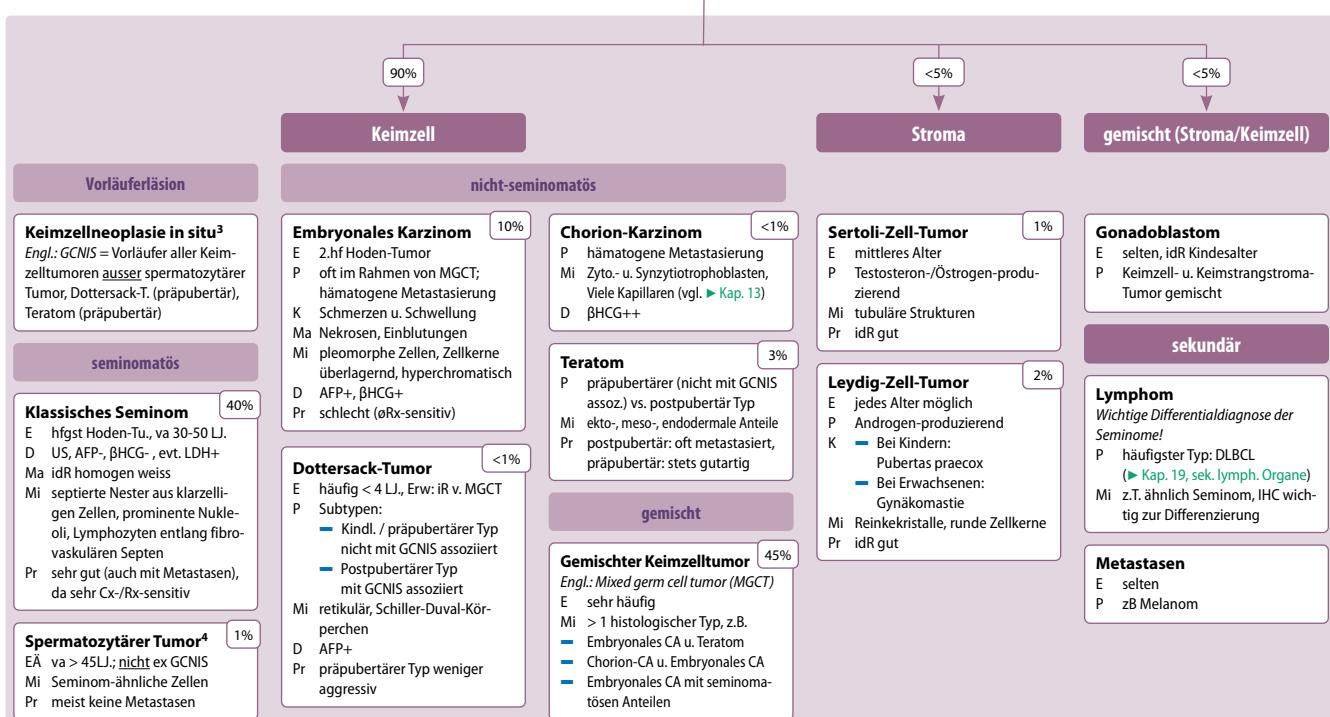


Abb. 6 Anatomie u. Histologie der ableitenden Harnwege u. zugehörige Pathologien.

**11**

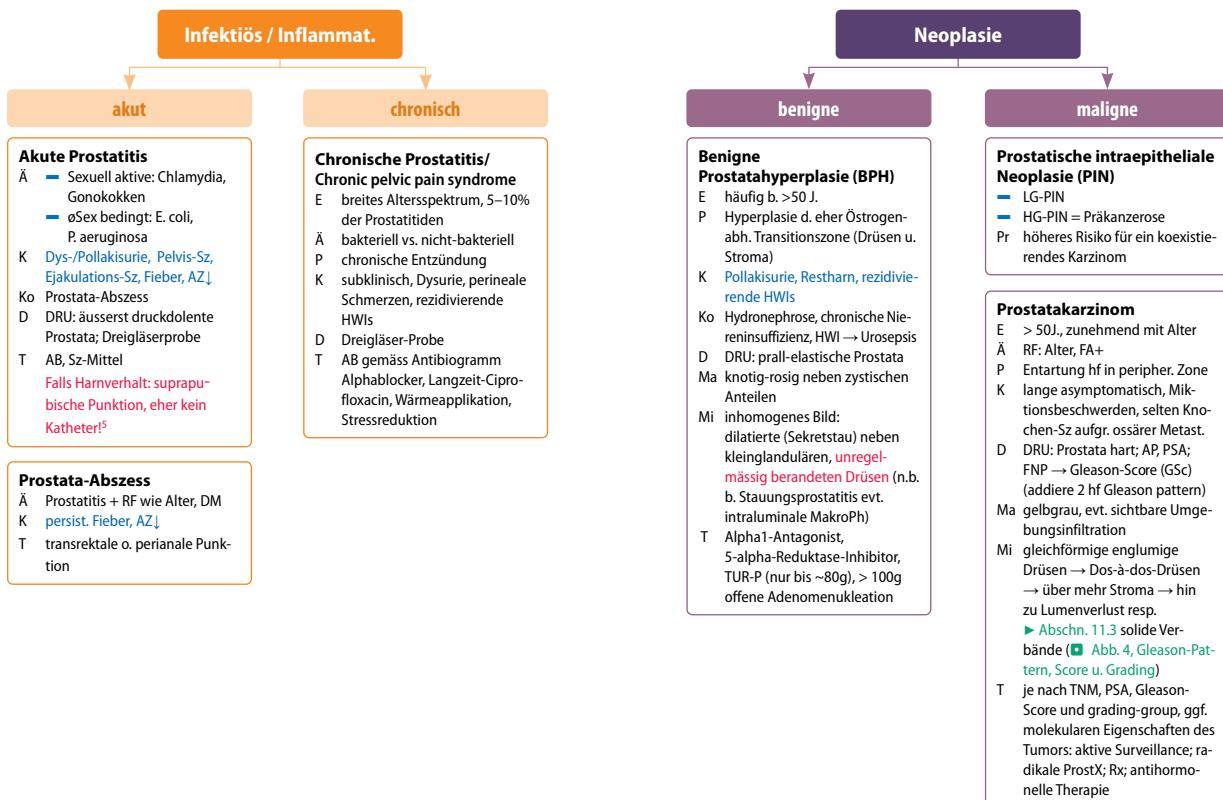
AFP	Alpha Fetoprotein („Baby-Albumin“)
AP	Alkalische Phosphatase
bHCG	Beta-Humane Choriongonadotropin
Cx	Chemotherapie
DRU	Digital-rektale Untersuchung
ED	Erektile Dysfunktion

ESWL	Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy
GCNI	Germ Cell Neoplasia in Situ
HGPUC	High-grade Papillary Urothelial Carcinoma
HWI	Harnwegsinfekt
HWO	Harnwegsobstruktion
KZ	Keimzellen

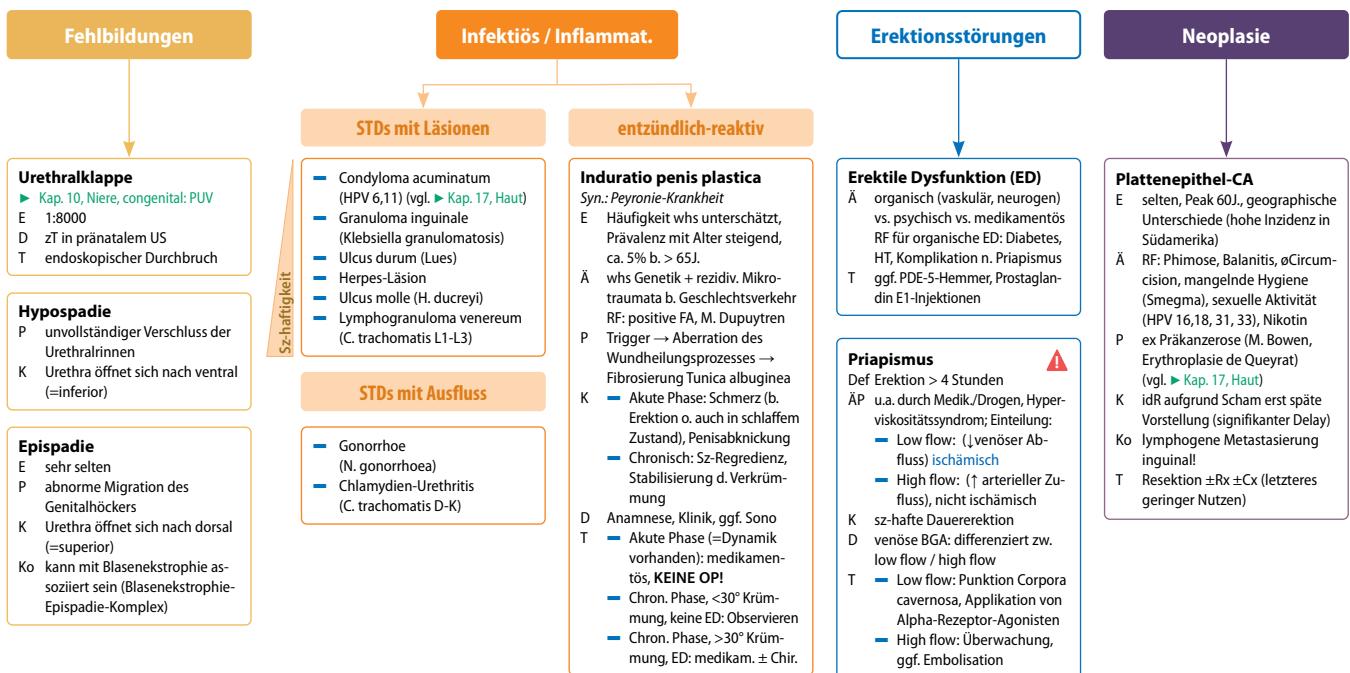
LGPUC	Low-grade Papillary Urothelial Carcinoma
ProstX	Prostatektomie
PUNLMP	Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential
Rx	Radiotherapie
STD	Engl. Sexually transmitted diseases
TUR-P	Transurethrale Prostatektomie

11.4 · PathoMap Männliche Geschlechtsorgane

Prostata



Penis



¹ Grundsätzlich ist damit die verminderte hormonelle Aktivität (Testosteron₁) und verminderte Spermatozytogenese des Hodens gemeint.

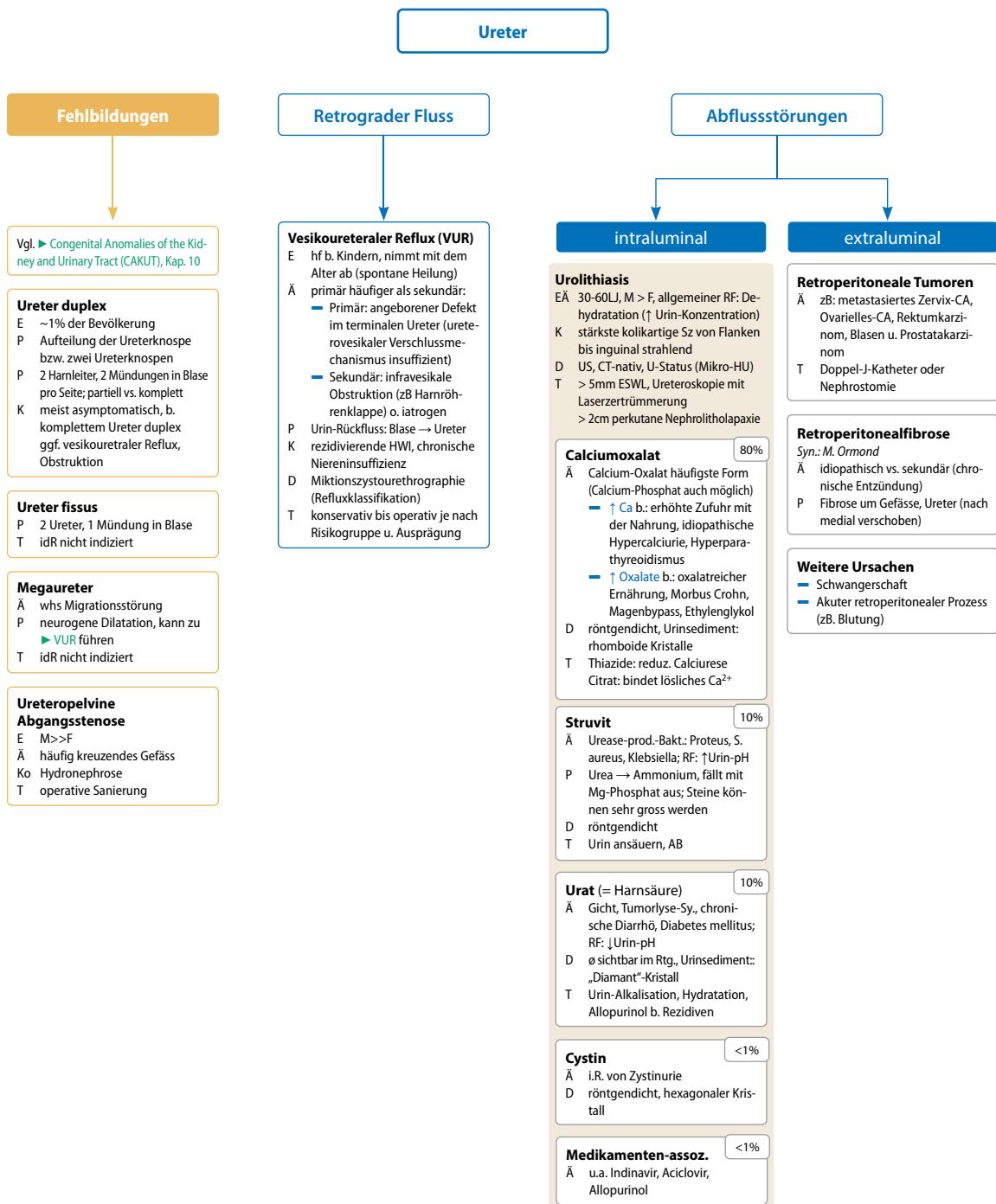
² Prehn-Zeichen: Schmerzabnahme durch Anheben des Hodens = Prehn positiv, was für Epididymitis spricht.

Keine Schmerzabnahme = Prehn negativ → Hodentorsion.

³ Veraltete Bezeichnung: ICGNU („intratubular germ cell neoplasia of unclassified type“)

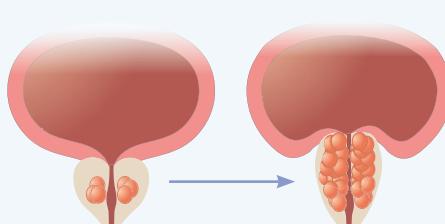
⁴ Veraltete Bezeichnung: spermatozytäres Seminom

⁵ Kein Blasenkatheter durch Uretha b. akuter Prostatitis. Risiko eines septischen Schocks o. der Ruptur eines möglichen Abszesses. Suprapubische Blasenkatheter bevorzugt.



Schematische Darstellung: Benigne Prostatahyperplasie

Zur Nomenklatur: Benigne Prostatahyperplasie (BPH) beschreibt das histologische Bild. Benignes Prostatasyndrom (BPS) beschreibt die klinische Manifestation der BPH



Symptome des Benignen Prostatasyndroms

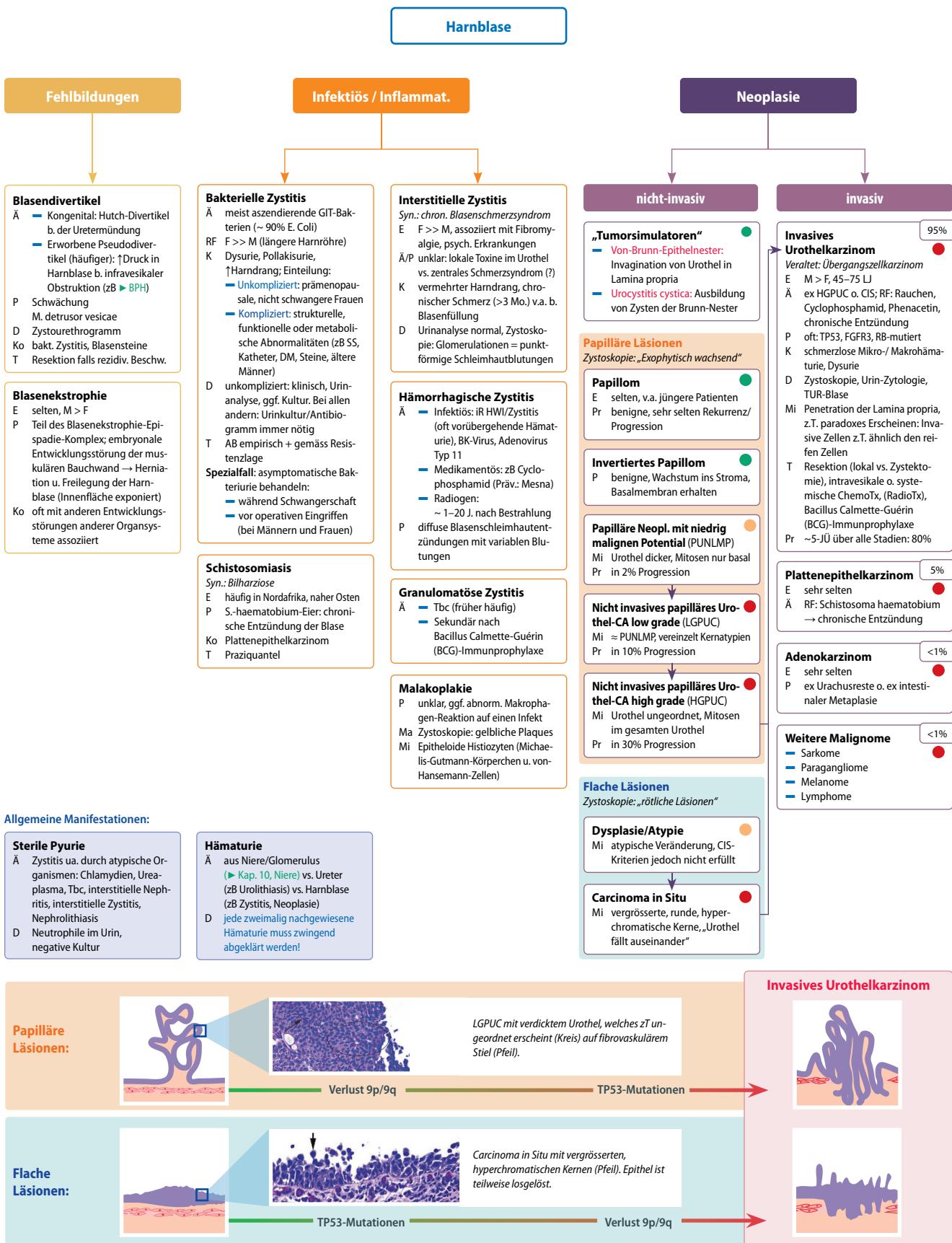
Obstruktiv

- Verzögter Miktionsbeginn
- Verlängerung der Miktionszeit
- Abschwächung des Harnstrahls
- Nachträufeln
- Restharn
- Flankenschmerzen b. Hydronephrose

Irritativ

- Pollakisurie
- Nykturie
- Dysurie
- Imperativer Harndrang
- Dranginkontinenz

11.5 · Vertiefung Ableitende Harnwege



Weibliche Geschlechtsorgane

Robert Lüchinger, Meike Körner, Kirill Karlin, Thomas Cerny



- 12.1 Aus Sicht der Klinik – 78
- 12.2 Aus Sicht der Pathologie – 78
- 12.3 Knowledge-Bites – 79
- 12.4 PathoMap Vulva und Vagina – 80
- 12.5 PathoMap Zervix und Uterus – 82
- 12.6 PathoMap Tube und Ovar – 84

12.1 Aus Sicht der Klinik

Anamnese: wichtigste Themenkreise

- Beschwerden: lokal vs. diffus? Zyklusabhängig (*Endometriose*)? Genital o. extragenital (*Dermatosen*)? Schmerz wellenartig, persistierend, akut (*EUG*)? Ausstrahlung? Stimmungslage?
- Sekretion: Farbe, Geruch, Juckreiz (*infektiöse Vaginitis*)?
- Miktion- o. Defäkationsbeschwerden (*Endometriose*)?
- Blutungsmuster: Menarche? Menopause? Zyklusdauer? Regelmäßigkeit? (Abb. 5)
- Fertilität: Schwangerschaften? Verlauf? Kontrazeption?
- Sexualverhalten: Partnerschaft? Dyspareunie? Frühere sexuell übertragbare Erkrankungen (*PID*)?
- Impfstatus HPV und Pap-Abstrich-Screening (*Zervixkarzinom*)?
- Medikamente/Hormone: Ovulationshemmer, Hormonersatztherapie (*endometrialer Polyp*), Cortison, Neuroleptika, Antidepressiva (*Prolaktin-Anstieg b. Dopaminantagonisten*)?
- PA/RF: Adipositas, Diabetes (*PCOS*), Nikotin (*Karzinome*), Thrombophilie, kardiovaskulär, Drogen, Sozialstatus.
- FA: Mamma-, Ovar-, Colon-CA, Thrombophilie, cvRF?

Klinische Untersuchung

- Gesamteindruck? BMI-Extreme? Behaarung?
- Inspektion: lokal / diffus? Exophytisch? Ulkus? Entzündlich ± ekzematös? Schuppend? Leukoplakien? Vaginalseptum?
- Palpation: Schmerzen? Bewegungsschmerzen (Portio, Bauchdecke)? Überwärm't? Masse: beweglich, fix, weich, fluktuerend?

Zusatzuntersuchungen

- Kolposkopie: Pubes, Vulva, Vagina, Ektozervix.
- Ultraschall: Organlage, Organstruktur, Architekturstörung, Masse, Flüssigkeit, Durchblutung?
- MRI : Lage, Struktur, Ausdehnung, Umgebung, susceptibility weighted (*Endometriose*)
- Labor:
 - *Hormone*: Hypophysär: FSH, LH, TSH, PRL
Organlevel: E2, Progest., Androgene, βHCG
 - *Infekt*: Nativ, Kultur, PCR, Bakt/Myco/Virologie
 - *Biochemische Marker*: CA-125, CEA, AFP
 - *Genetik*: Karyotyp, BRCA
- Endoskopie: Kolposkopie, Hysteroskopie, Laparoskopie, (Zystoskopie, Koloskopie).

Schwierige Stellen

Die häufigsten malignen Neoplasien der weiblichen Geschlechtsorgane sind *epithelialen Ursprungs* u. lassen sich entsprechend dem Ursprungsepithels u. assoziierten Risikofaktoren in drei „Gebiete“ einteilen (Abb. 4). Die HPV-assoziierten Tumoren des „Zervix-, Vagina- u. (Vulva)-Gebiets“ werden jeweils in *LSIL*, *HSIL* (früher *CIN*) u. *invasives Karzinom* eingeteilt. Bei den Östrogen-assoziierten Tumoren des „Endometrium-Gebiets“ verläuft die Karzinogenese über die *endometriale Hyperplasie mit Atypie*. Bei den epithelialen Tumoren der Adnexe sind die häufigsten drei Formen: seröse, muzinöse u. endometrioide Tumoren. Neben den epithelialen Tumoren sind beim Endometrium ferner die mesenchymalen Tumoren (*Leiomyom*) sehr häufig. Beim Ovar sind zudem die Tumore der Keimzellen/Keimstrang-Stroma zu erwähnen, welche – entsprechend der Funktion der Ursprungszellen – eine heterogene Gruppe darstellen.

12.2 Aus Sicht der Pathologie

Ausgangslage: Zahlreiche endo- u. exogene Einflüsse

- Diese beinhalten das spezielle Hautmilieu, die Besiedlung mit einem breiten Erregerspektrum u. die wechselnden Hormonkonzentrationen.
- Diese Einflüsse wirken auf verschiedenste Gewebskompartimente ein, vom banalen Plattenepithel bis zu den pluripotenten Keimzellen, welche im Laufe des Lebens u. des hormonellen Zyklus einer dauernden Proliferation u. wechselnden Differenzierung unterworfen sind.
- Durch diese endo- u. exogene Einflüsse werden Dermatosen, Infekte u. Neoplasien begünstigt.

Diagnostik

- Die Zytologie („PAP-Abstrich“) ist eine weit verbreitete, wichtige u. günstige Methode zur Erkennung von Präkanzerosen va. der Portio.
- Die Histopathologie ist zentral für die Diagnostik der Neoplasien. Insbesondere b. den Neoplasien des Ovars besteht die Herausforderung in der korrekten Klassifizierung der vielen verschiedenen, morphologisch oft variablen u. nicht immer eindeutigen sowie teils seltenen malignen Tumortypen aufgrund klassischer histologischer Kriterien.
- Die Immunhistochemie und zunehmend die Molekularpathologie sind in ausgewählten Situationen hilfreich, zB b. der Typisierung von Endometrium- und Ovarialkarzinomen (insbesondere auch zur Abgrenzung von Metastasen) und zur Prädiktion.
- Die BRCA1/2-Mutationsanalyse bzw. die HRD-Testung ist eine wichtige Bestimmung, mit prädiktivem Aussagewert beim metastasierten high-grade serösen tubo-ovariellen Karzinom.

Besonderheit der gynäkologischen Neoplasien

- Es besteht ein Zusammenhang zwischen manchen Tumoren des weiblichen Genitaltraktes u. dem endokrinen System: einerseits Östrogenabhängigkeit, andererseits Steroidhormonproduktion u. Manifestation mit endokrinen Symptomen.
- Bei der Tumor-Diagnostik im weiblichen Genitaltrakt sollte immer an die Möglichkeit einer Metastase gedacht werden.

12.3 · Knowledge-Bites Weibliche Geschlechtsorgane

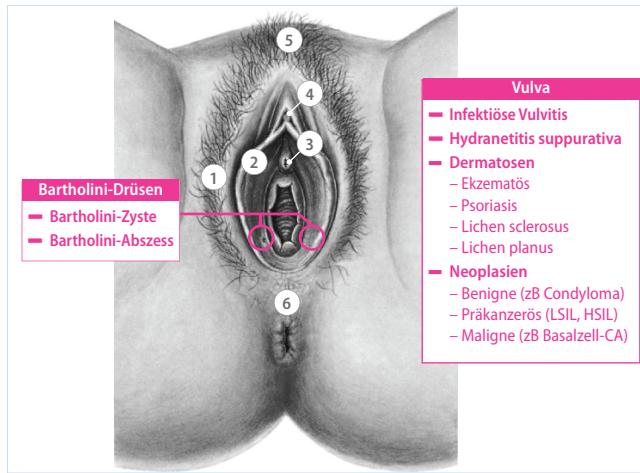


Abb. 1 Vulva u. angrenzende Strukturen: (1) Labium majus pudendi. (2) Labium minus pudendi. (3) Ostium urethrae externum. (4) Klitoris (5) Mons pubis. (6) Perineum.

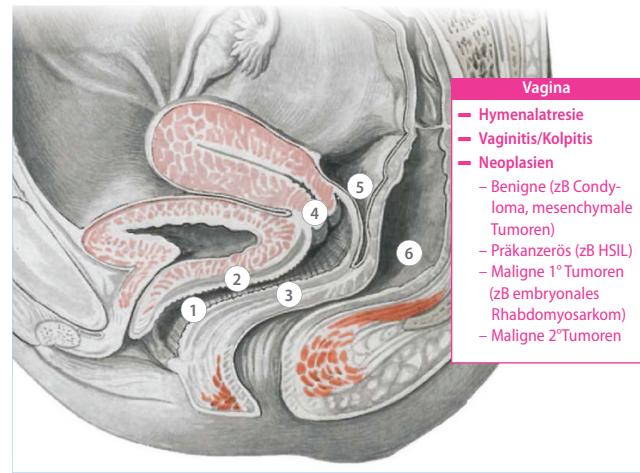


Abb. 2 Vagina u. angrenzende Strukturen: (1) Vagina. (2) Septum vesicovaginale. (3) Septum rectovaginale. (4) Cervix uteri. (5) Douglas-Raum. (6) Ampulla recti.

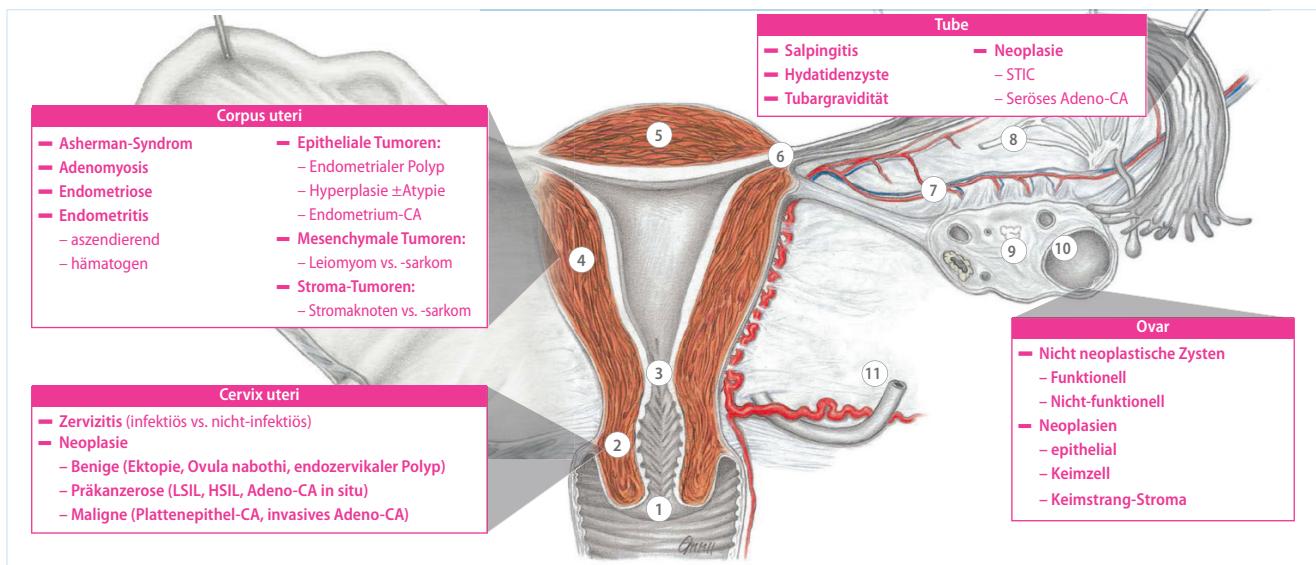


Abb. 3 Aufbau von Uterus und Adnexen u. dazugehörige Pathologien. (1) Äußerer Muttermund. (2) Cervix uteri. (3) Isthmus uteri (=innerer Muttermund). (4) Corpus uteri. (5) Fundus uteri. (6) Pars uterina tubae. (7) Ramus ovaricus u. tubarius. (8) Hilus ovarii. (9) Ovar. (10) Sprungreifer Follikel. (11) Ureter.

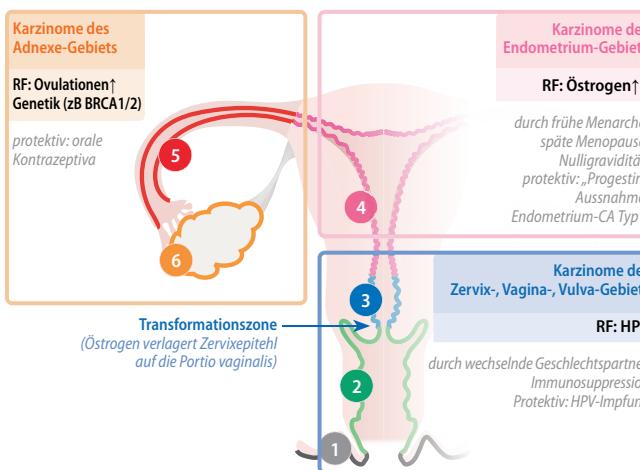


Abb. 4 „Tumorgebiete“ nach Ursprungsepithel mit dazugehörigen Risikofaktoren. (1) Verhorntes Plattenepithel. (2) Unverhorntes Plattenepithel bis zur Portio der Zervix. (3) Einschichtiges, hochprismatisches Epithel. (4) Einschichtiges, hochprismatisches Epithel mit Stratum basale u. Stratum funktionale. (5) Isoprismatisches Epithel mit Flimmerzellen u. Drüsenzellen. (6) Einschichtiges, flaches Mesothel. (©Cerny, Karlin, 2018 [12.1])

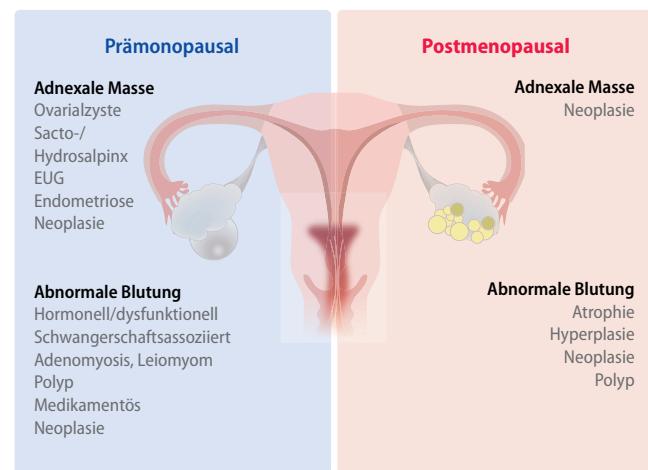
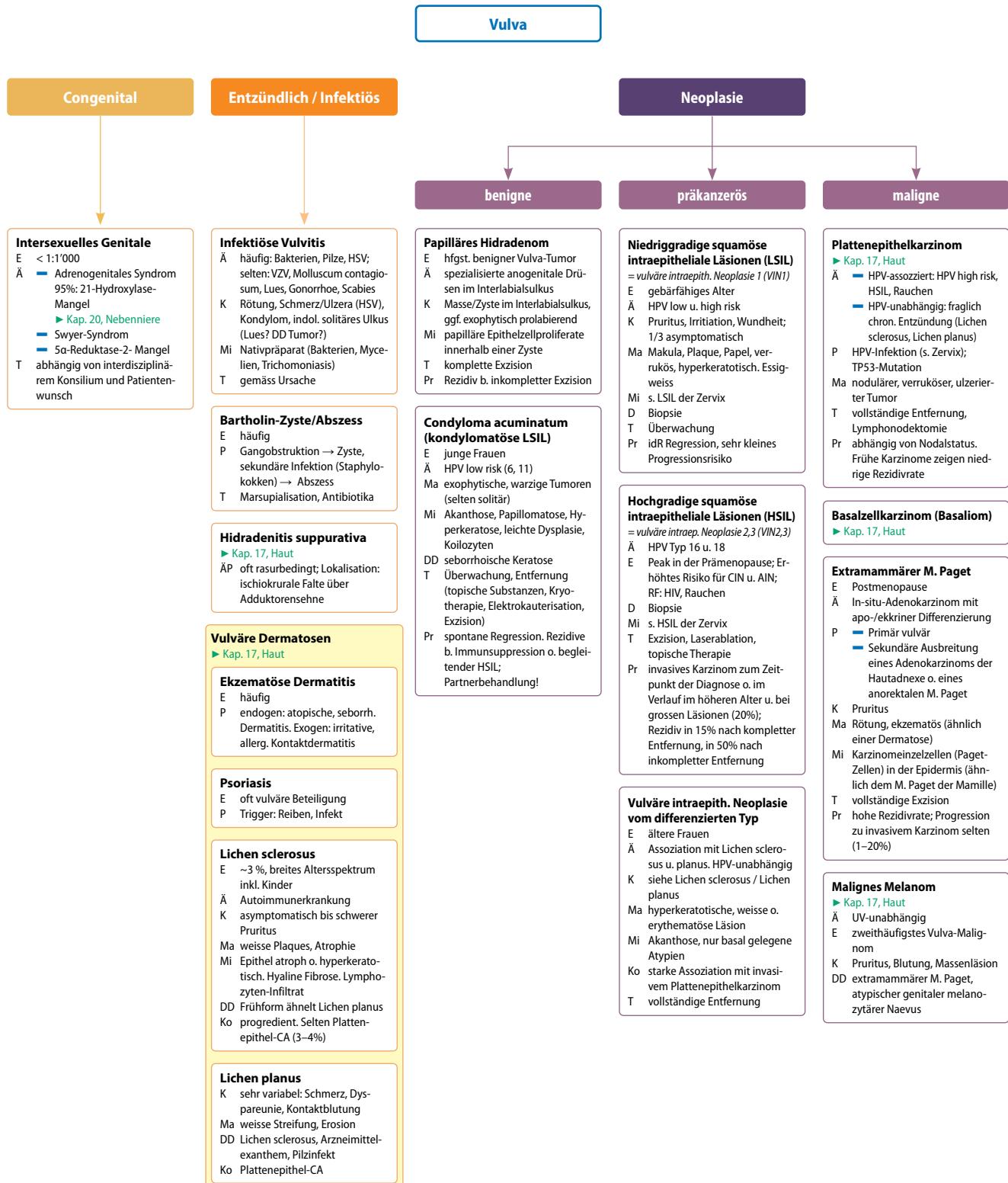
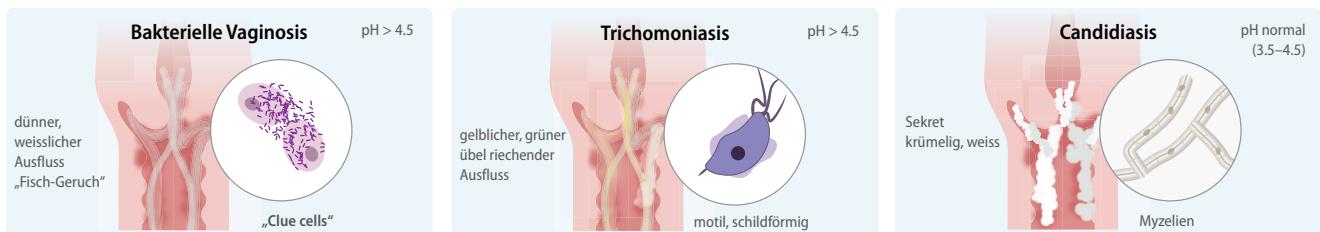
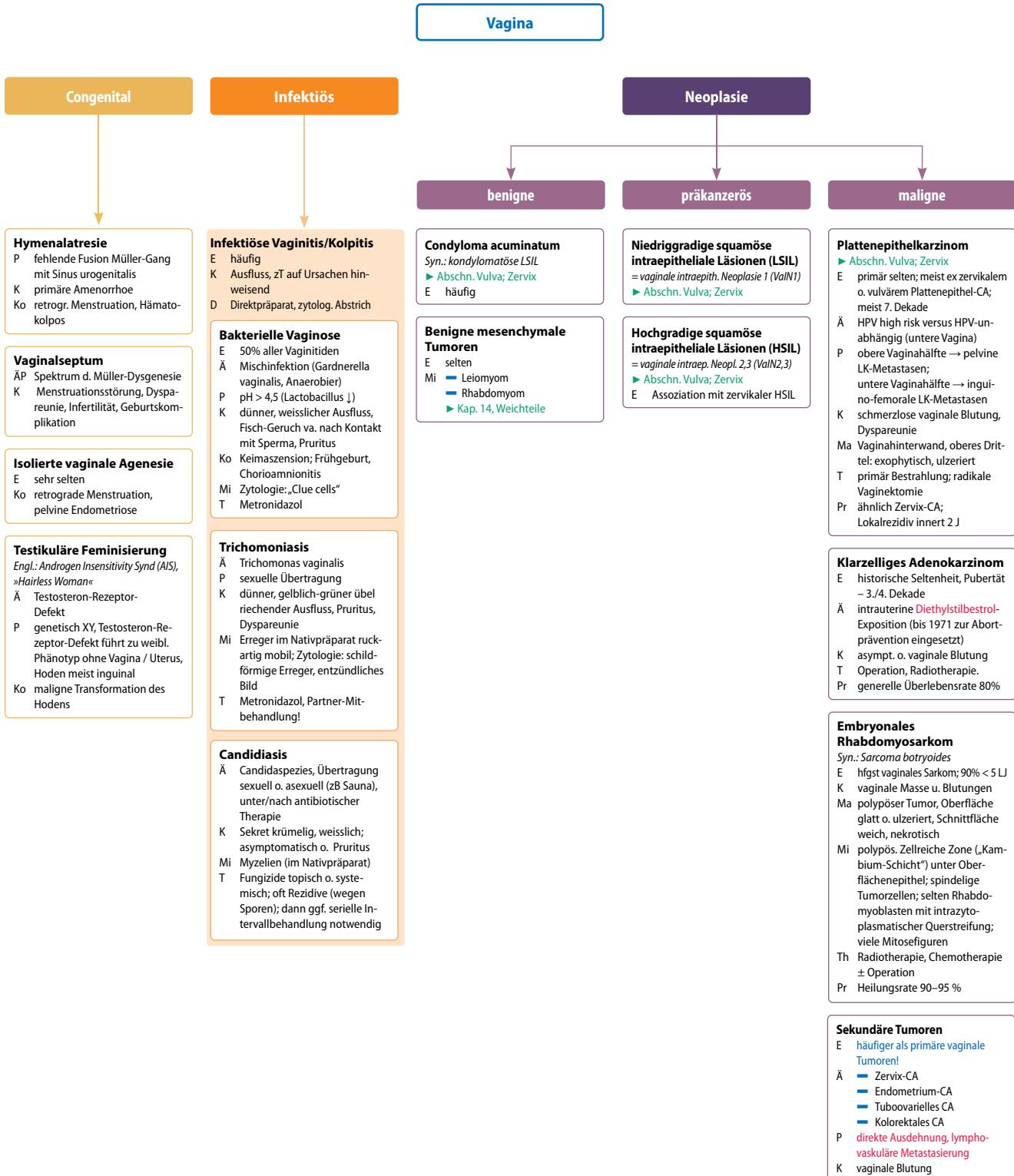
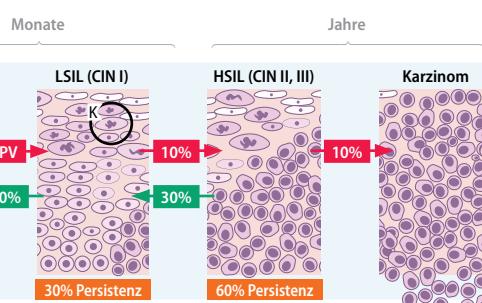
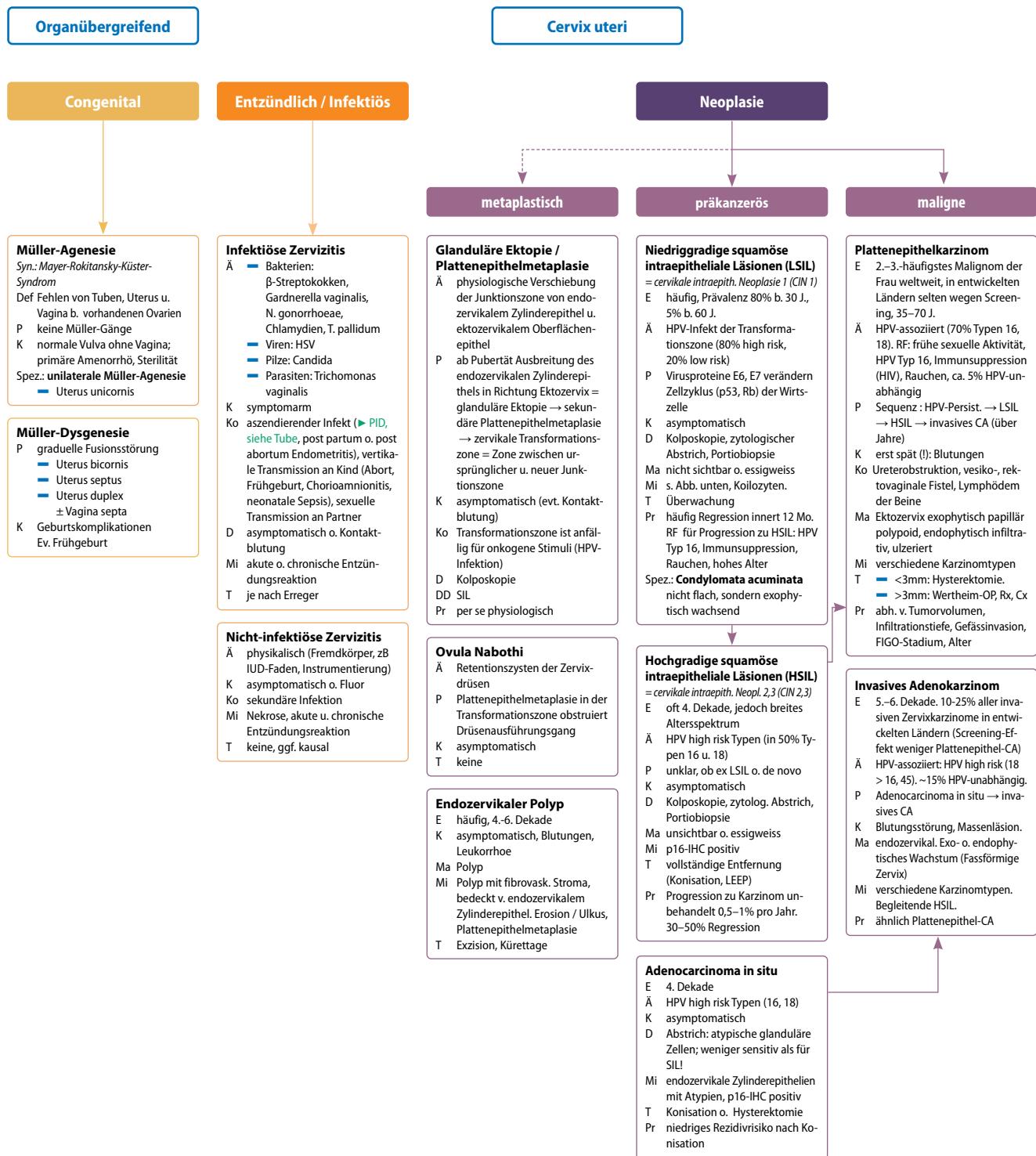


Abb. 5 Stark vereinfachte Gegenüberstellung zweier Leitsymptome und deren Differentialdiagnosen (adnexe Masse und abnormale Blutung) bei prä- vs. postmenopausalen Frauen. (©Cerny, Karlin, 2018 [12.2])



12.4 · PathoMap Vulva und Vagina



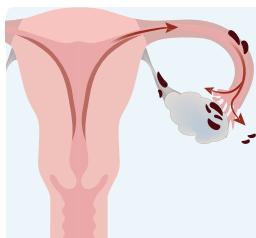
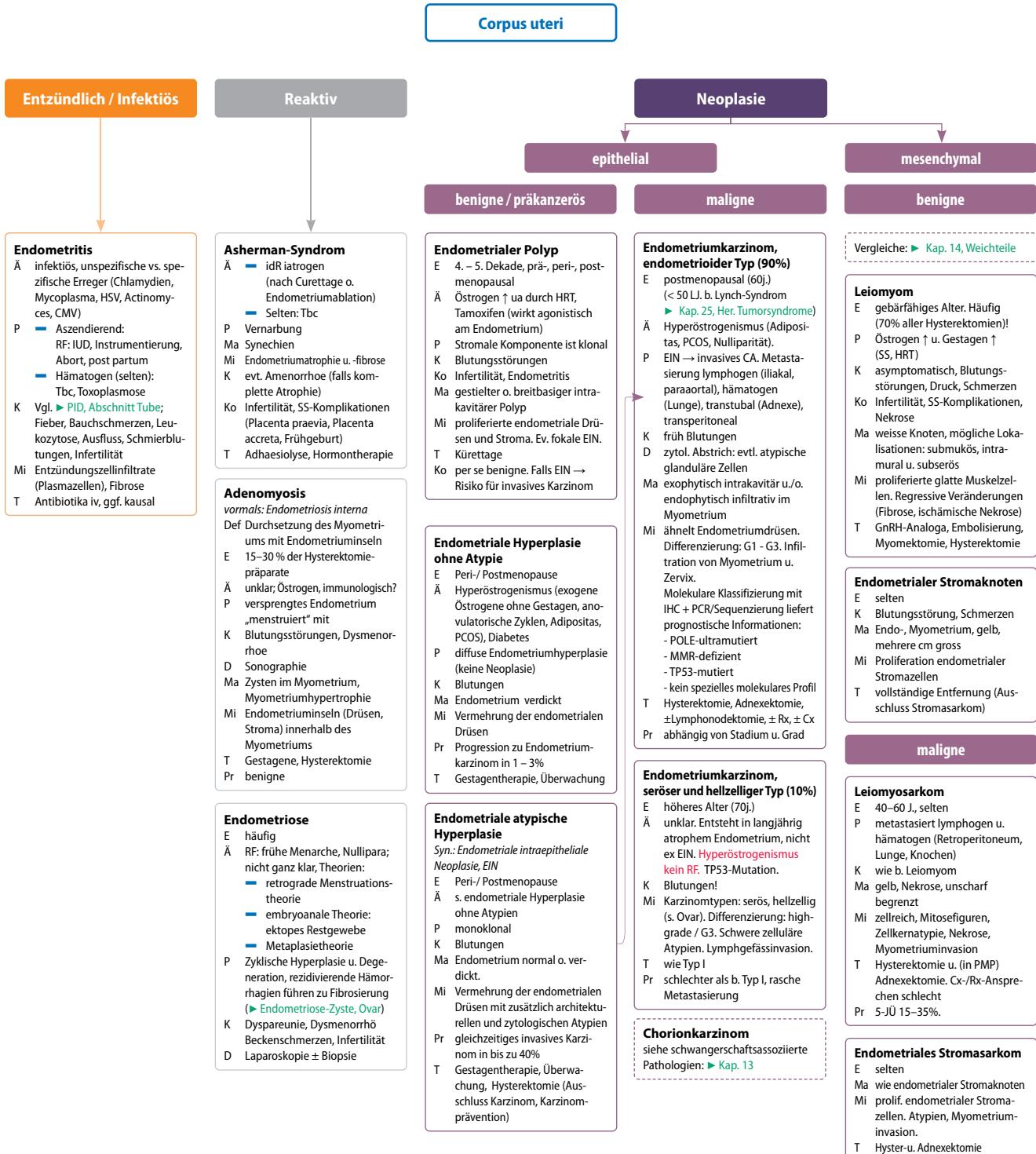


Progression der zervikalen intraepithelialen Neoplasie

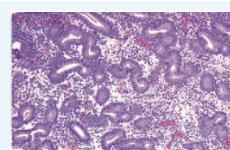
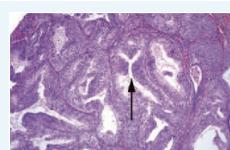
Eine Zervixbiopsie wird oft nach einem abnormalen zytologischen Abstrich (Pap-Abstrich) durchgeführt. Histologisch charakteristisch sind für den HPV-Infekt die Koilozyten („K“ im Bild), die HPV-befallene Plattenepithelzellen sind. Die CIN (SIL) ist histologisch gekennzeichnet durch eine proliferative Aktivität (Mitosefiguren), Zellvermehrung, Architekturstörung u. Zellatypien. Diese Veränderungen liegen b. der CIN I in untersten, b. der CIN II im untersten u. mittleren Plattenepitheldritteln u. b. der CIN III in allen Plattenepithelschichten.

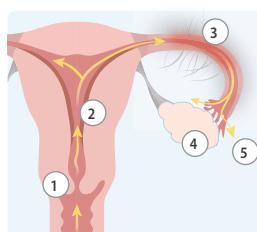
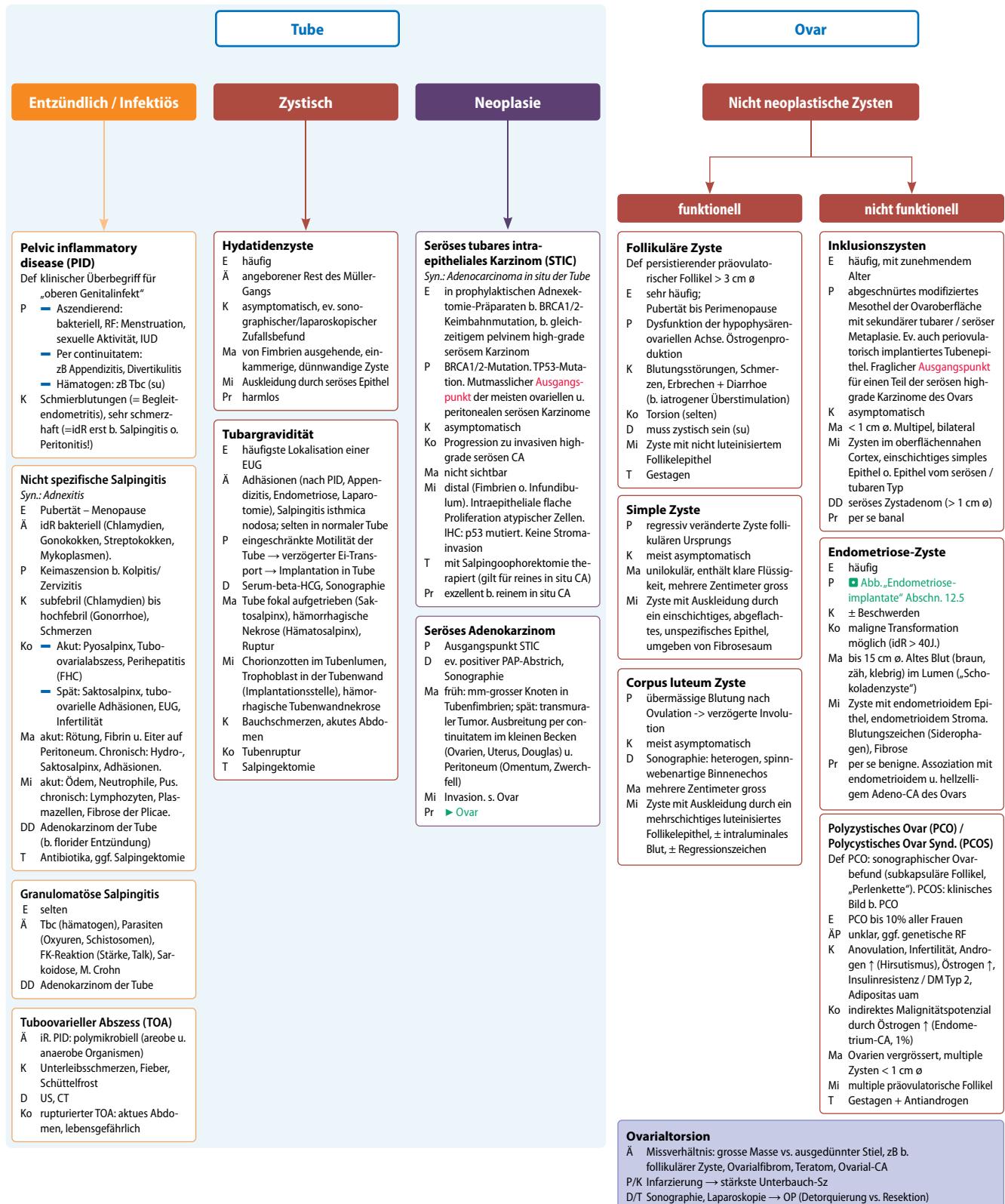
In den vergangenen Jahren gab es bezüglich der Nomenklatur einige Änderungen: So hat man zum Beispiel - wegen der Schwierigkeit der Unterscheidung von CIN II u. III - diese nun in HSIL zusammengegruppiert (histologische Nomenklatur nun ähnlich zur zytologischen Nomenklatur).

12.5 · PathoMap Zervix und Uterus

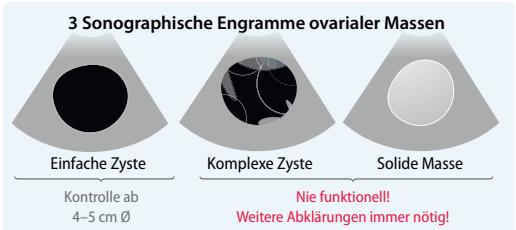
**Endometrioseimplante**

Endometrioseimplante können an vielen Stellen gefunden werden, ua an Ovarien, Peritoneum u. Ligamenten. Die klinische Manifestation ist variabel u. reicht von asymptomatisch bis zu Dysmenorrhö, Dyspareunie u. chronischen Beckenschmerzen. Schmerzen können sich vor Beginn der Menstruation verschlimmern, was mit dem zyklusabhängigen Wachstum der Implantate zusammenhängt. Bis zu 50% der Frauen mit Endometriose sind unfruchtbar. Die Infertilität kommt durch die entstandene Entzündung u. Verwachsungen im Becken zustande.

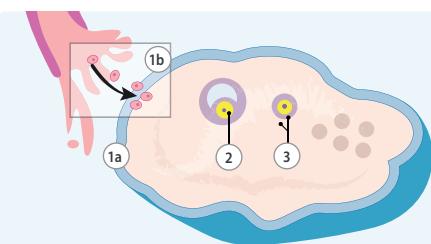
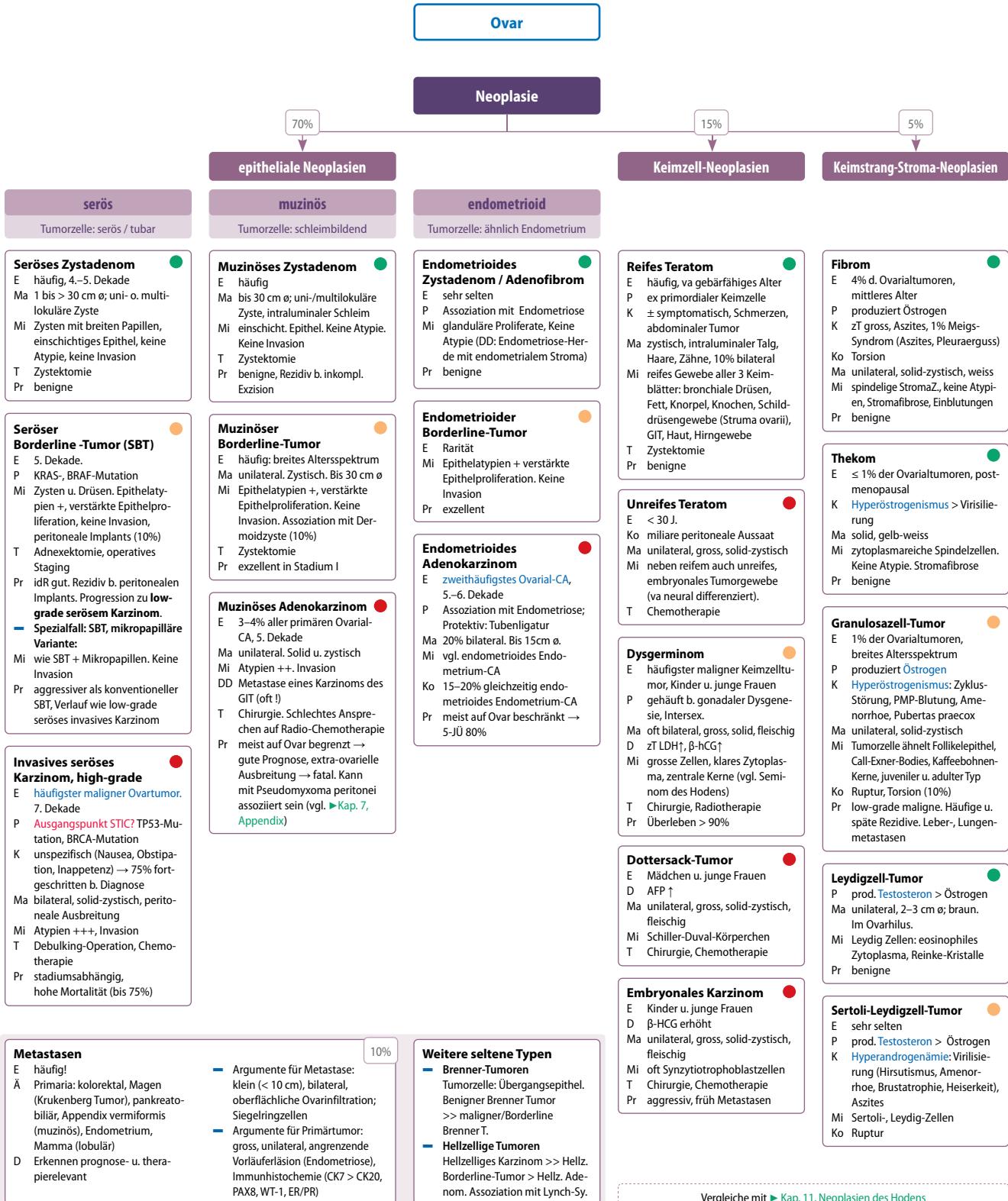
**Endometriale Hyperplasie ohne Atypie****Endometriale atypische Hyperplasie**

**Sammelbegriff: Pelvic inflammatory disease (PID)**

Anatomisch bezieht sich PID auf einen akuten Infekt der oberen Genitalstrukturen b. Frauen. Unerkannte u. unbehandelte Zervizitiden (1) können „aufsteigen“ u. zur PID führen. PID umfasst ua die (2) Endometritis, (3) Salpingitis, (4) Oophoritis. Ferner kann es zum tuboovariellen Abszess u. zur (5) Peritonitis kommen. Die am häufigsten identifizierten Erreger b. der PID sind sexuell übertragbare Pathogene wie zB N. gonorrhoeae, C. trachomatis. Jedoch sollte PID als eine gemischte (fakultativ anaerobe u. anaerobe) polymikrobielle Infektion angesehen u. behandelt werden.



12.6 · PathoMap Tube und Ovar

**Ovarialtumoren**

Histologisch sind Ovarialtumoren sehr vielfältig, da sie von einem der drei Zelltypen des Ovars ausgehen können:

- (1a) Oberflächenepithel, (2) Keimzellen u. (3) Keimstrang/Stroma. Die häufigsten Tumoren sind epithelialen Ursprungs u. machen insgesamt ca. 70% aller Neoplasien der Ovarien u. etwa 90% der malignen Tumoren aus.
- Ein mutmaschiger Augpunkt für seröse high-grade Karzinome sind STIC (▶ Tube) (1b) u. ggf. Inklusionszysten.
- Symptome der Ovarialtumoren treten oft erst spät auf. Die Diagnose wird in vielen Fällen in einem fortgeschrittenen Stadium gestellt. Dies geht in der Regel mit einer schlechten Gesamtprognose einher. Klinische Symptome sind u.a. Bauchschmerzen, Blähungen, Gewichtsverlust u. Pleuraerguss. Es existiert zur Zeit kein Screening-Verfahren u. der mit epithelialen Tumoren assoziierte Serummarker CA-125 eignet sich v.a. für Therapiemonitoring. Tumoren des Keimstrangs/Stromas (3) können Hormone sezernieren u. entsprechende endokrinologische Veränderungen verursachen. Dignität farbkodiert: ● benigne ○ Borderline/semimaligine ● maligne

Mamma und Schwangerschafts- assoziierte Erkrankungen

Konstantin Dedes, Robert Lüchinger, Zsuzsanna Varga, Meike Körner, Thomas Cerny,
Kirill Karlin



13.1 Aus Sicht der Klinik – 88

13.2 Aus Sicht der Pathologie – 88

13.3 Knowledge-Bites – 89

13.4 PathoMap – 90

13.1 Aus Sicht der Klinik

Mamma

Anamnese u. Leitsymptome:

- Schmerzen? Knoten? Lokalisation? Zyklusabhängig?
- Sekretion: uni- vs. bilateral? Blutig, serös, milchig?
- Begleitsymptome: Fieber (*Mastitis*)? Diplopie (*Prolaktinom*)?
- Medikamente (va Hormone)? Noxen?
- Risikofaktoren für Mamma-CA? Familiäre Häufung? (20% aller Mamma-CA!) Hereditäres Syndrom (*erbliche Genmutation zB BRCA1/2, TP53*)?

Klinische Untersuchung:

- Inspektion: Mamillenretraktion, Hautödem (peau d'orange), Rötung, Dermatose?
- Palpation: lokal, diffus, dolent, überwärmst? Axilla!

Zusatzuntersuchungen:

- Mammasonographie: erste Wahl zur Abklärung.
- Mammographie: Rtg, MRI (auch als Screening).
- Histologische Abklärung: Stanzbiopsie.
- Blutuntersuchung (zB Prolaktin).
- Abklatschzytologie b. Mamillensekretion.
- Mikrobiologie b. Mastitis.
- BRCA1/2-Mutationsanalyse bei Vd.a. hereditäres Sy.

Schwangerschafts-assoziierte Erkrankungen

Anamnese u. Leitsymptome:

- Frühere SS, Risikofaktoren für komplizierte SS?
- Uterus: Grösse korreliert mit SSW? Weich? Kontraktionen? Hart (*Abruptio placenta*)?
- Abgänge wässrig (Urin, Fruchtwasser), putrid (*Infekt*), blutig (*Abortus imminens, Placenta praevia, Abruptio placenta*)?
- Kindslage: Beckenendlage, Querlage, unklare Lage?
- BMI; Blutdruck, Reflexe (↑ bei *Präeklampsie*)
- Hautverhältnisse, Ödeme, Varikosis.

Klinische Untersuchung:

- Labor: β-hCG, Blutgruppe, Blutbild, CRP, Leber-/Nierenwerte, TSH, Infektserologie, oGTT (24.SSW), vag. Abstrich (Chlamyd., Pilze), B-Streptokokken (36. SSW)
- US: Frucht intra-/extrauterin, Embryo/Fetus: ±vital, Grösse≈SSW, Morphologie? Gemini (mono-/di-)? Fruchtwassermenge, Cervixlänge? Chorion/Plazenta: Lokalisation, Struktur, Dicke, Hämatom? Art der Nabelschnur-Insertion, drei Gefäße vorhanden?

Schwierige Stellen

Eine Herausforderung bei der Mamma ist die Nomenklatur der benignen epithelialen Proliferationen. Einfacher fällt es, wenn man bewusst zwischen *klinischen, radiologischen u. pathologischen* Diagnosen unterscheidet. „Brustzysten“ sind zunächst mal *radiologische* Diagnosen (☞ Abb. 4). Die „*Mastopathie*“ ist eine *klinische* Diagnose (=Areal palpatorisch diffus vermehrter Dichte). Wird daraufhin eine Biopsie entnommen, kann von der Pathologie dann zB die Diagnose einer „gewöhnlichen duktalen Hyperplasie, engl. *UDH*“ o. einer „*sklerosierenden Adenose*“ gestellt werden. An dieser Stelle sei erwähnt, dass neoplastische Veränderungen der Mamma letztlich *pathologische* Diagnosen sind. Diese werden gegenwärtig anhand von Morphologie, IHC-Muster sowie molekular-genetischen Untersuchungen eingeteilt. Erkenntnisse der letzten Jahre lassen sich in einer möglichen Kaskade der Tumorgenese zusammenführen (☞ Abb. 3).

13.2 Aus Sicht der Pathologie

Mamma

Ausgangslage: starke Abhängigkeit von Lebensabschnitt

- Wie b. anderen Geschlechtsorganen variiert das Krankheitsspektrum der Mamma je nach biologischem Kontext: ist Patientin prämenopausal, schwanger, postmenopausal?
- Die Mamma ist einerseits exogenen Noxen (zB Infekt), andererseits endogenen Einflüssen (zB Hormonen) ausgesetzt. Die wiederkehrende, zyklusabhängige Proliferation ist ein wichtiger Faktor für die Entstehung von Neoplasien.

Diagnostik:

- Die Lichtmikroskopie ist zentral: Nachweis von Basalmembran (BM) u. einer Myoepithelschicht in den terminalen duktulo-lobulären Einheiten (TDLE) ist Ausgangspunkt für Einteilung von Mamma-Läsionen. Ein *DCIS* zB ist durch atypische intraduktale Proliferate b. erhaltener Myoepithelschicht/BM gekennzeichnet, beim invasiven duktalen Mamma-CA hingegen fehlen beide.
- Die Immunhistochemie (IHC) ist eine wichtige Stütze, zB beim Nachweis der BM/Myoepithelschicht, o. für die Unterscheidung zwischen benigner epithelialer Proliferation u. Präkanzerose: b. der *UDH* sind zB Marker für Östrogenrezeptor (engl. ER) u. basale Zytokeratine (CK5/6) heterogen mosaikartig positiv, während zB b. *ADH* o. *DCIS* ER hochreguliert u. CK5/6 verloren gegangen ist.
- Bei jedem neu diagnostizierten Mammakarzinom (o. Rezidiv) sind mittels IHC u./o. In-situ-Hybridisierung obligat zu bestimmen: Östrogen-/Progesteronrezeptor(PR)-u. Her2-Status sowie die Proliferationsfraktion (Ki-67).

Besonderheit: Heterogenität der Mammakarzinome

- „Mammakarzinom“ ist eine heterogene Erkrankung, deren Prognose von der Summe folgender Faktoren abhängt:
- Konventionelle Faktoren (am Lichtmikroskop): Tumortyp, Tumogröße, Gefäßeinbrüche, Grading, Nodalstatus.
- Prädiktive Faktoren: ER-, PR-, Her2-Status, Ki-67. Aus diesen können biologische Subtypen (Luminal A/B, Her2 positiv, *triple negativ*, ☞ Abb. 3) abgeleitet werden. Alle diese Faktoren werden für die Therapie-Entscheidung an der interdisziplinären Tumorkonferenz berücksichtigt.

Schwangerschafts-assoziierte Erkrankungen

- Pathologien in Früh-SS infolge zytogenetischer Anomalien o. Implantationsstörung. Klinische Endstrecke: Abort.
- Mittlere u. Spät-SS: Ursachen vielfältig (maternale, kindliche u. plazentäre Faktoren (☞ Abb. 2).

13.3 · Knowledge-Bites Mamma u. Schwangerschafts-assoziierte Erkrankungen

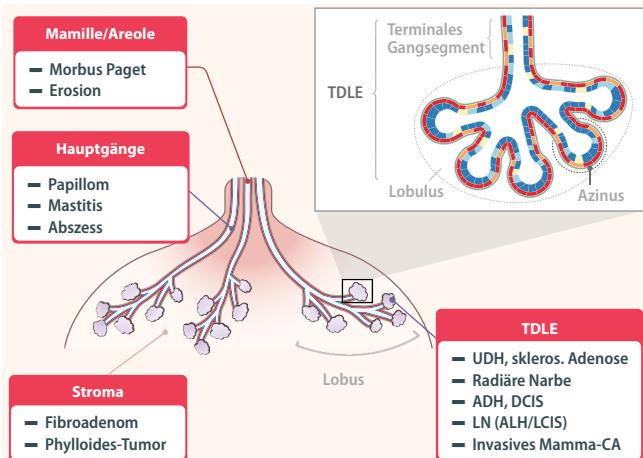


Abb. 1 Aufbau der gesunden Mamma u. eine Auswahl der assoziierten Pathologien. TDLE: Terminale duktulo-lobuläre Einheit. (©Cerny, Karlin, 2018 [13.1])

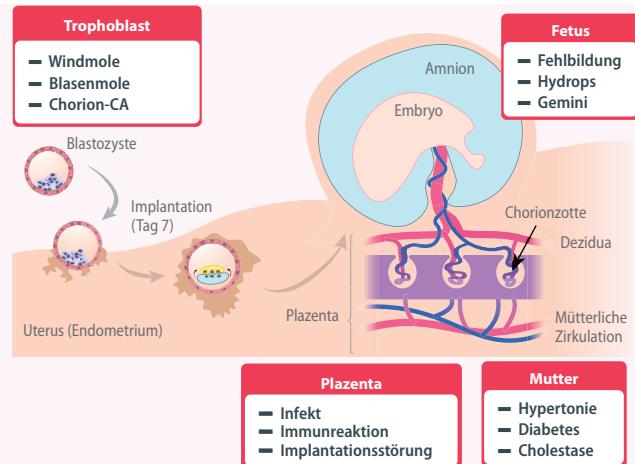


Abb. 2 Entwicklung der Frucht resp. der Plazenta im Laufe der Schwangerschaft u. damit verbundene Erkrankungen. (©Cerny, Karlin, 2018 [13.2])

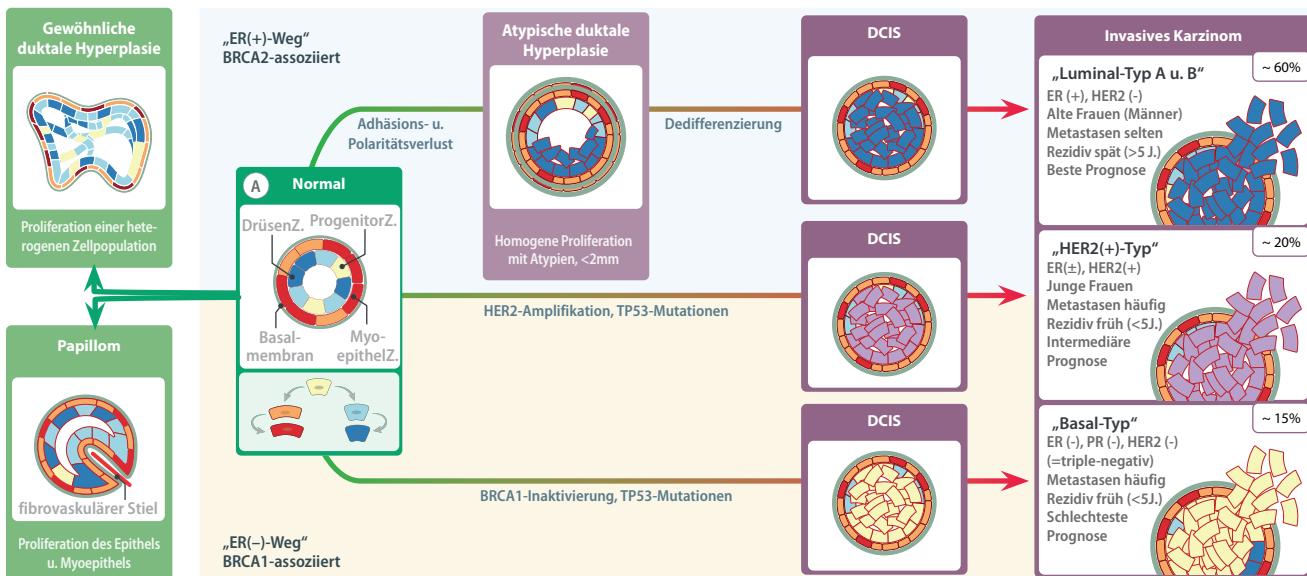


Abb. 3 Vereinfachtes Modell der benignen epithelialen Proliferationen u. Mamma-Neoplasien mit resultierenden molekularen Subtypen. Aus den Progenitorzellen (blassgelb) entstehen in der gesunden Mamma via Zwischenstufen (orange, hellblau) die Gang-/Drüsenzellen (blau) u. Myoepithelzellen (rot). (©Cerny, Karlin, 2018 [13.3])

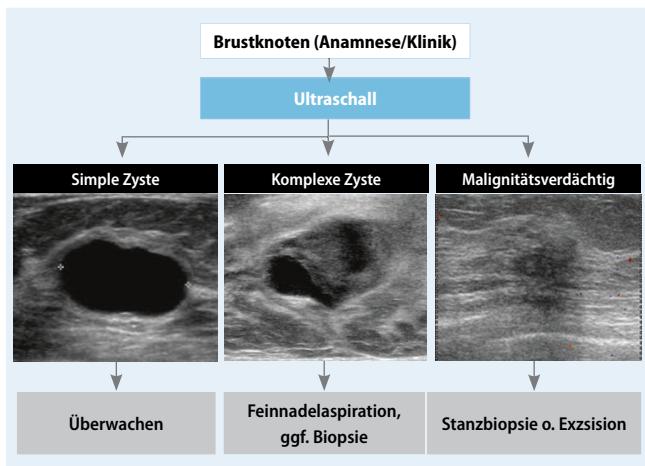


Abb. 4 Vereinfachte Darstellung der Ultraschallabklärung von Brustknoten. Malignitätsverdächtige Massen zeigen ua Infiltration des angrenzenden Gewebes. Eine weitere wichtige Modalität ist die Mammographie (hier nicht dargestellt), welche zusätzliche Hinweise auf Malignität geben kann (zB Mikrokalkifikationen).

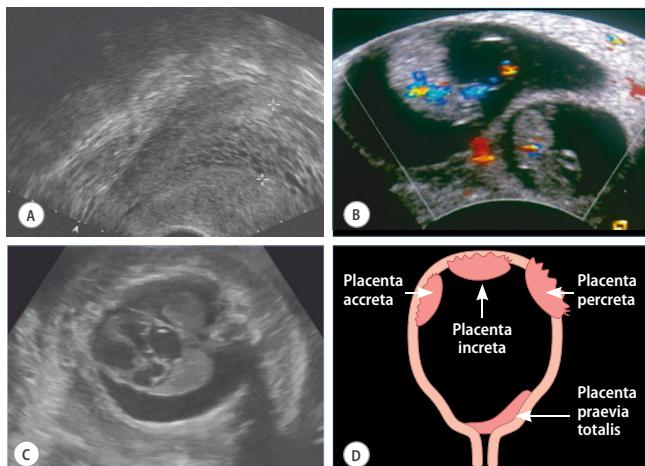
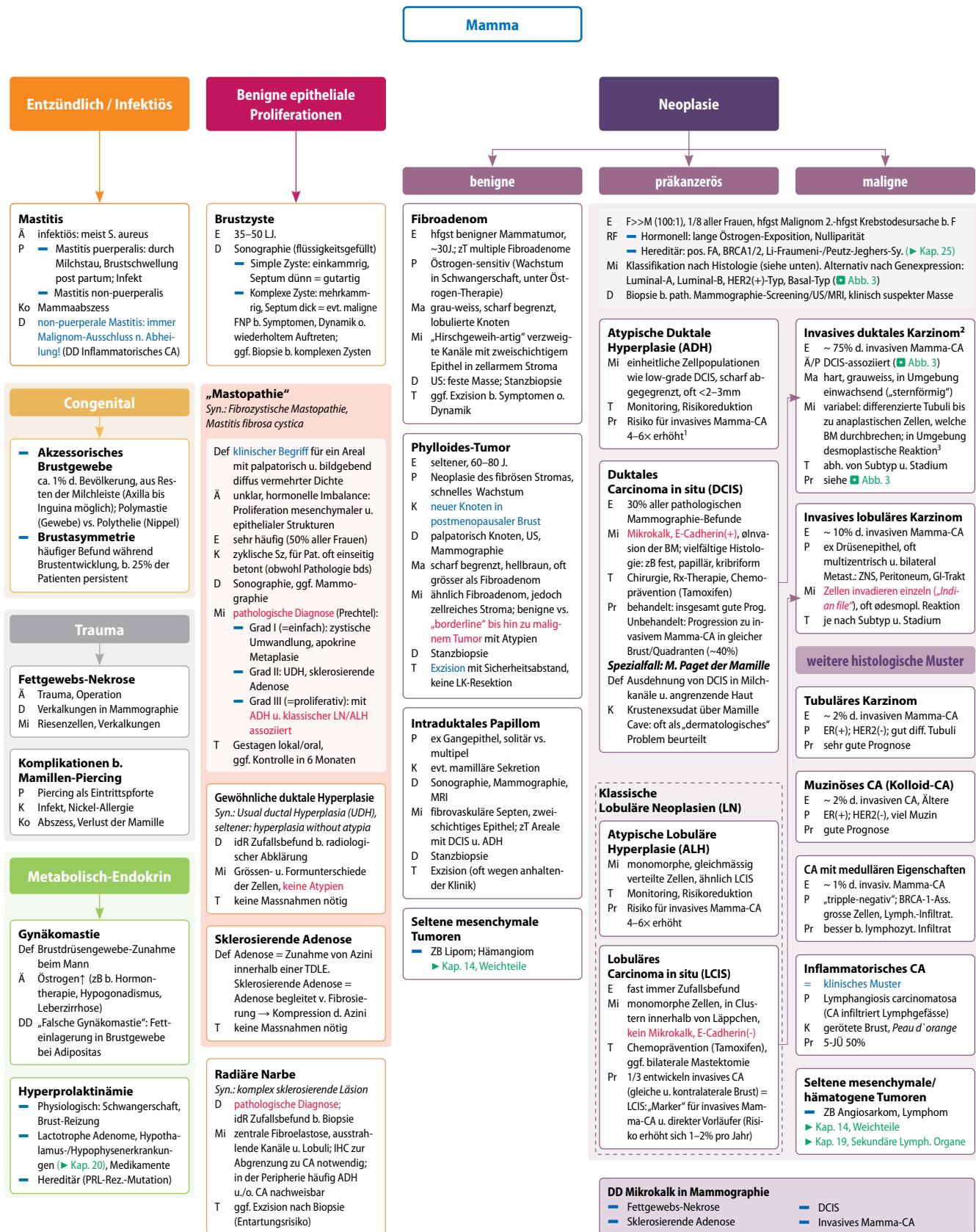
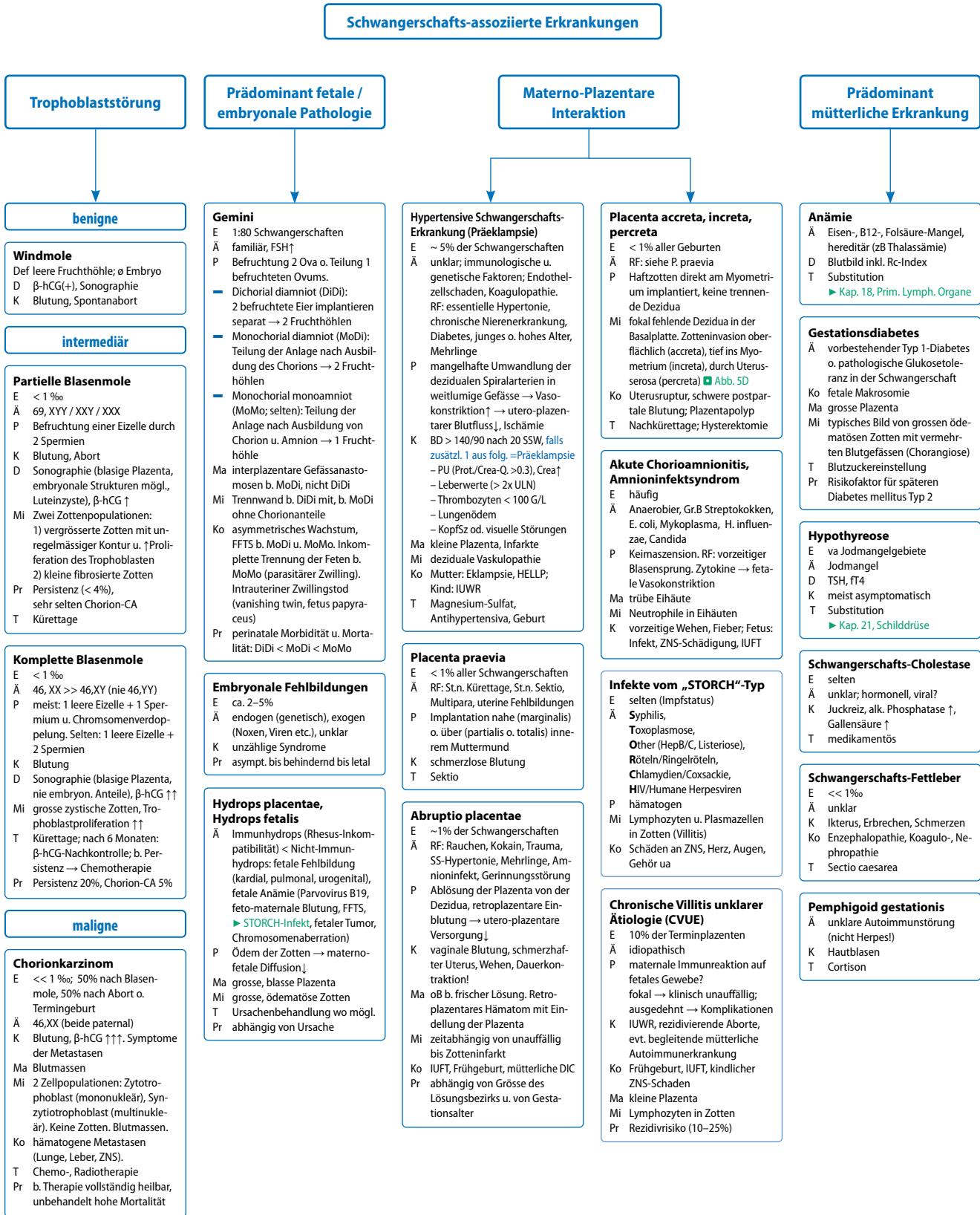


Abb. 5 (A) „Schneegestöber“ b. kompletter Blasenmole. (B) Geminigravidität (dichorial-/amnial). (C) Hydrops Fetalis: Pleuraergüsse, ausgeprägtes Hautödem. (D) P. accreta: am Myometrium verwachsen; P. increta: ins Myometrium eindringend; P. percreta: Myometrium perforierend. P. praevia totalis: Muttermund überwachsend.



ADH	Atypische duktale Hyperplasie	FNP	Feinnadelpunktion	IUWR	Intrauterine Wachstumsrestriktion
BM	Basalmembran	HELLP	Hemolysis, Elevated Liver enzymes (erhöhte Leberwerte), Low Platelet count (Thrombozytopenie)	PRL	Prolactin
DIC	Disseminierte intravasale Coagulopathie	IUFT	Intrauteriner Fruchttod	PU	Proteinurie (messbar zB anh. Prot./Crea-Quotient im Spoturin)
FFTS	Fetofetales Transfusionssyndrom			SS	Schwangerschaft

13.4 · PathoMap Mamma und Schwangerschafts-assoziierte Erkrankungen



Weichteile

Bruno Fuchs, Beata Bode-Lesniewska, Kirill Karlin, Thomas Cerny



14.1 Aus Sicht der Klinik – 94

14.2 Aus Sicht der Pathologie – 94

14.3 Knowledge-Bites – 95

14.4 PathoMap – 96

14.1 Aus Sicht der Klinik

Anamnese inklusive Leitsymptome

- Grundsätzlich sind die Symptome der Weichteilpathologien meistens unspezifisch, in Form von mehr o. weniger schmerzhaften Gewebebeschwellungen.
- Lokale Überwärmung u. Fieber (*Abszess, Phlegmone, nekrotisierende Fasziitis*)?
- Neu entstandene, wachsende, schmerzlose Schwellung (*Neoplasie*)?
- Schmerzhafte, schnell wachsende Tumormasse (bei ca 20% d. Patienten mit *hochgradig malignen Tumoren*)?
- Je nach betroffener Körperregion werden Neoplasien b. unterschiedlicher Grösse entdeckt (zB schneller/kleiner am Vorderarm, als am Oberschenkel o. im Retroperitoneum).
- Neurologische bzw. Gefäss-bezogene Symptome können in Abhängigkeit von der Lagebeziehung des Tumors auftreten (Kompression / Infiltration der Nerven u. Gefässe).

Klinische Untersuchung

- Grösse, Lage u. topographische Beziehungen?
- Bestehen oberflächliche Hautveränderungen: Induration, Rötung, Ulzeration?
- Begleitende neurologische o. vaskulär bedingte Symptome (*neurologische Ausfälle, Thrombose, Ischämie*)?

Zusatzuntersuchungen

- Labor: Leukozytose, CRP (*Weichteilinfektion*)?
- Konventionelle Röntgenbilder: Verkalkungen in Weichteilmassen? Erosionen der benachbarten Knochen?
- MRI zur Darstellung der Weichteilmassen: anatomische Lokalisation? Beziehung zur Umgebung? Kontrastmittelgabe iv zur Darstellung der Gefässe in/um die Raumforderung.
- MRI zur diagnostischen Eingrenzung einiger Weichteiltumoren: zB Lipome u. Liposarkome, synoviale Zysten, pigmentierte villonoduläre Synovialitis, Hämangiome u. Fibromaten.
- Bildgebung kann nicht immer zwischen nicht-neoplastischen Massen (*Fettgewebsnekrose, Entzündungen*) u. Neoplasien unterscheiden.
- Definitive histopathologische Diagnose muss in unklaren u. malignitätssuspekten Fällen mit einer Gewebeprobe (Biopsie) gestellt werden. Oft als Stanzbiopsie mit US-Führung o. CT-geführt (bei zB tiefen Lokalisationen).

14

14.2 Aus Sicht der Pathologie

Ausgangslage: Rätselhafte Tumoren

- Abgesehen von Lipomen o. Hämangiomen sind die meisten Weichteiltumoren selten, besonders die malignen Subtypen (Sarkome). Diese stellen weniger als 1% aller malignen Tumoren dar, gleichwohl unterscheidet die geltende WHO-Klassifikation (2020) >50 verschiedene Subtypen.
- Dies hat zT auch historische Hintergründe; die auf der morphologischen Ähnlichkeit zu normalen Gewebetypen basierende Nomenklatur stammt vom Anfang des 20. Jh. u. spiegelt nicht unser modernes Verständnis der Entstehung von Weichteiltumoren wider (siehe unten).
- Bei einer wachsenden Anzahl von Weichteiltumoren konnten die an der Pathogenese beteiligten genetischen Aberrationen beschrieben werden, was ein neues Verständnis der Tumorentstehung ermöglicht.

Diagnostik

- Die sich klinisch u. bildgebend als unspezifische Raumforderungen präsentierenden Weichteiltumoren können nur histologisch eindeutig diagnostiziert werden.
- Bildgebend (US-, CT-) gesteuerte Stanzbiopsien (Nadel-durchmesser >1mm) stellen die Standardmethode zur Gewinnung von präoperativem Probematerial dar.
- Mikroskopische diagnostische Kriterien beziehen sich auf den Zelltyp (spindelig, epithelioid, rundzellig, pleomorph, riesenzellig, Fettzellen) u. die Art der extrazellulären Grundsubstanz (myxoid, faserreich).
- Die konventionelle Histologie ist entscheidend für die Auswahl weiterer Zusatzuntersuchungen (Immunhistochemie, molekulare Analysen mittels FISH, PCR, NGS etc.).
- Die histologische Graduierung der Tumor-Malignität erlaubt eine Prognose bzgl. des erwarteten Metastasierungsrisikos u. der Überlebenschancen. Sie wird ausschliesslich am Gewebe des unbehandelten Primär-Tumors durchgeführt unter Berücksichtigung des Zelltyps, der Tumornekrosen u. der Anzahl der Mitosen.

Besonderheit Weichteiltumoren

- Weichteiltumoren stellen eine sehr heterogene Gruppe von zahlreichen, aber jeweils seltenen Entitäten dar, mit einem breitem Spektrum an mikroskopischen Bildern.
- Histopathologische Diagnostik benötigt umfassende Erfahrung u. die Verfügbarkeit moderner molekularbiologischer Methoden.

Schwierige Stellen

Die Nomenklatur im Bereich der Weichteiltumoren ist zT sehr verwirrend, was darauf zurückzuführen ist, dass sie stark historisch geprägt ist. So nahm man früher zB bei der *nodulären Fasziitis* oder der *pigmentierten villonodulären Synovialitis* an, dass es sich um entzündliche Prozesse handelt, statt um Neoplasien. Ebenso verdankt das *Synovialsarkom* seinen Namen der klinisch oft imponierenden Gelenksnähe. Moderne Methoden haben jedoch gezeigt, dass der Tumor nichts mit der Tunica synovialis der Gelenke zu tun hat, sondern auf einer Translokation beruht, die zB auch in Mesenchymzellen der Lunge auftreten kann. Dann entsteht – verwirrenderweise – ein primäres *Synovialsarkom* der Lunge. Änderungen der Nomenklatur setzen sich jedoch nur schwer in der klinischen Routine durch, wie Erfahrungen zB mit der Eradikation der veralteten – aktuell nach Jahren praktisch nicht mehr verwendeten – Bezeichnung *malignes fibröses Histiozytom* zeigen (heute korrekterweise als *undifferenziertes pleomorphes Sarkom* bezeichnet).

14.3 · Knowledge-Bites Weichteile

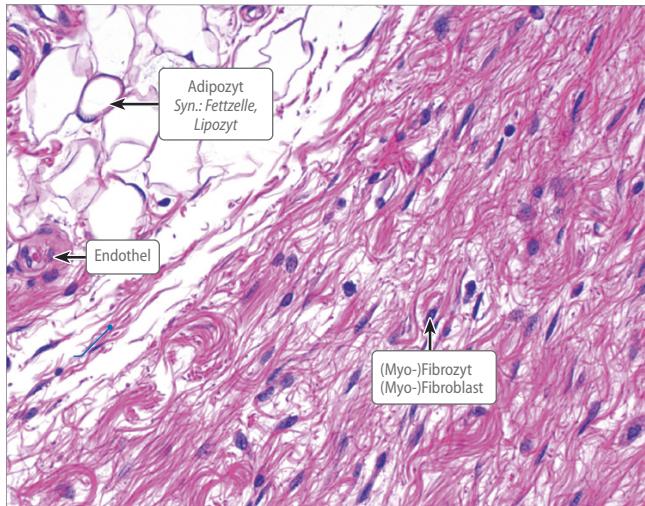


Abb. 1 Kurze Zellkunde der der Weichteile: Ihre Bestandteile gehen allsamt aus dem embryonalen Mesenchym hervor (griech. " das Mittenhineingegossene"). Mesenchymale Zellen entstammen dem Mesoderm, welches sich unter anderem zu den gezeigten Strukturen differenziert.

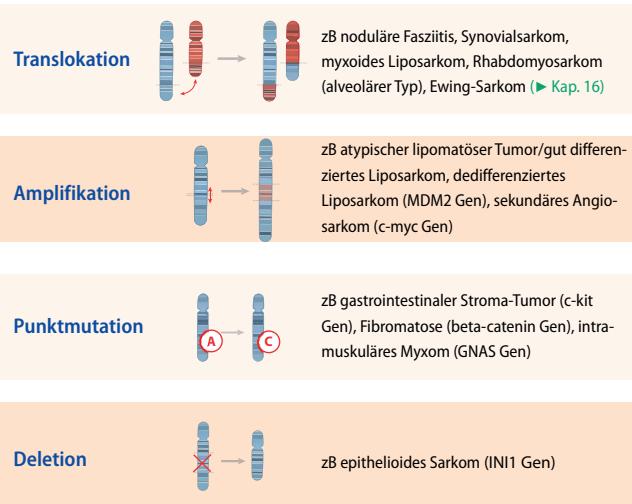


Abb. 2 Dargestellt sind einige unterschiedliche Mutationsformen. Ein genetischer „Unfall“ in einer mesenchymalen Stammzelle o. Prädursorzelle führt zur Entstehung mesenchymaler Neoplasien.

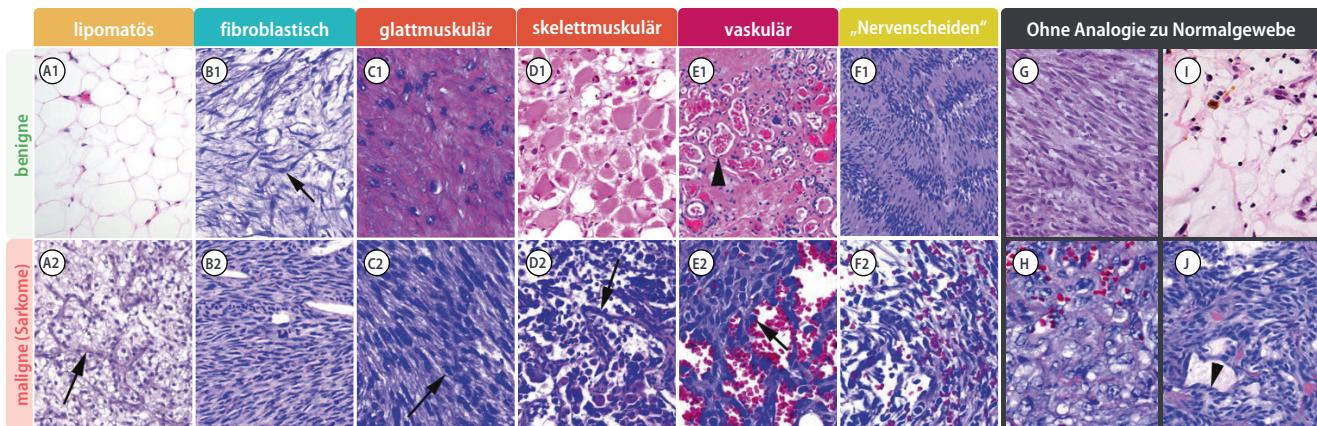


Abb. 3 (A1) Lipom mit reifem Fettgewebe. (A2) Myxoides Liposarkom mit „Hühnerfuss“-Kapillaren (Pfeil). (B1) Noduläre Fasziitis mit Fibroblasten auf myxoidem Hintergrund. (B2) Fibrosarkom. (C1) Leiomyom. (C2) Leiomyosarkom mit Hyperzellularität u. Mitosen (Pfeil). (D1) Adultes Rhabdomyom. (D2) Alveoläres Rhabdomyosarkom umgeben von Septen (Pfeil). (E1) Kapilläres Hämangiom mit gut geformten Kapillaren (Pfeil). (E2) Angiosarkom mit zT solidem Wachstum u. blutgefüllten Räumen (Pfeil). (F1) Schwannom mit hyperzellulären (Antoni A) Anteilen. (F2) Maligner peripherer Nervenscheidetumor. (G) Gastrointestinaler Stromatumor (GIST). (I) Intramusculäres Myxom. (H) Epithelioides Sarkom bestehend aus an Epithelien erinnernden, malignen mesenchymalen Zellen. (J) Biphasisches Synovialsarkom: Drüsen-ähnliche Strukturen (Pfeil), umgeben von Spindelzellen. (Abb. A1 ©PathoPic)

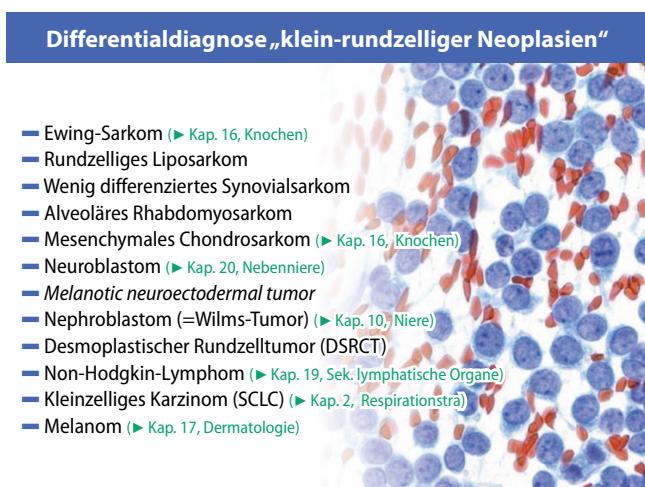


Abb. 4 Auswahl an möglichen Differentialdiagnosen von „rundzelligen Neoplasien“ (Engl.: Small-blue-round-cell tumor). Immunhistochemische u. molekulargenetische Analytik ist für die korrekte Diagnosestellung unabdingbar.

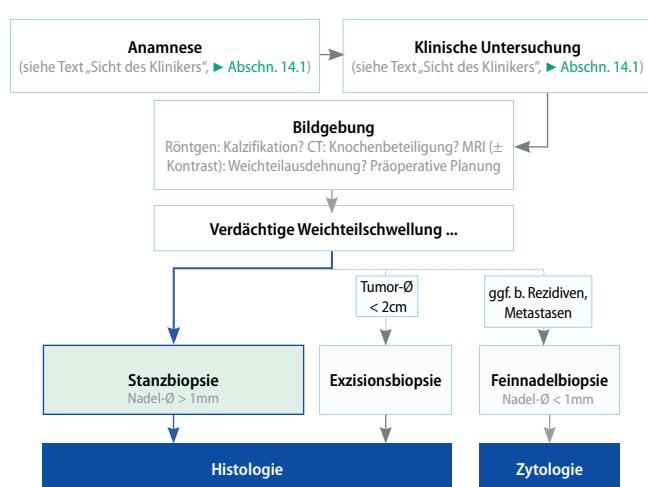
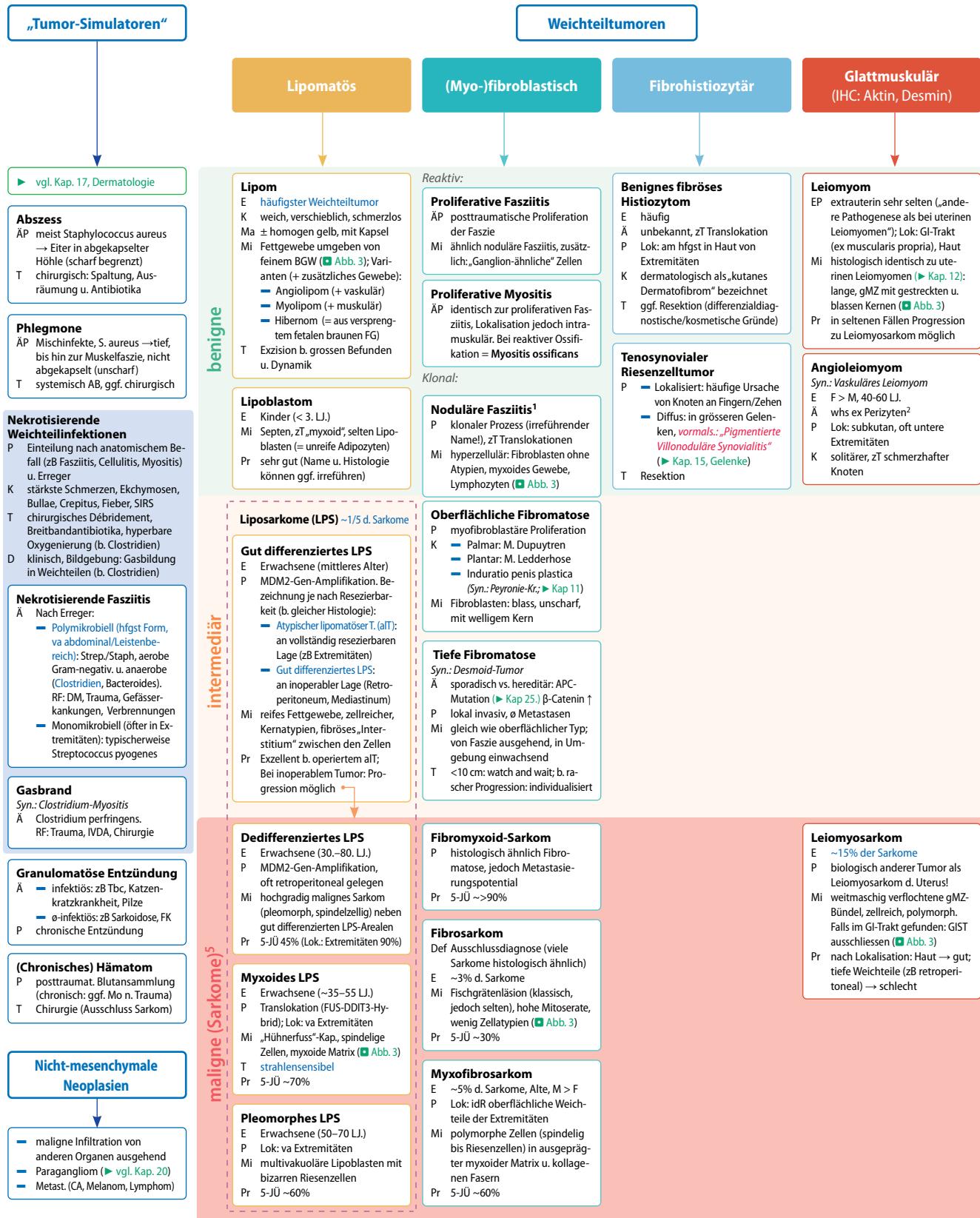


Abb. 5 Vereinfachter Abklärungsgang b. Patienten mit verdächtigen Weichteilschwellungen. Cave: Inzisionsbiopsie (hier nicht dargestellt), soll nur in Ausnahmefällen durchgeführt werden (wenn zB Stanzbiopsie nicht konklusiv).

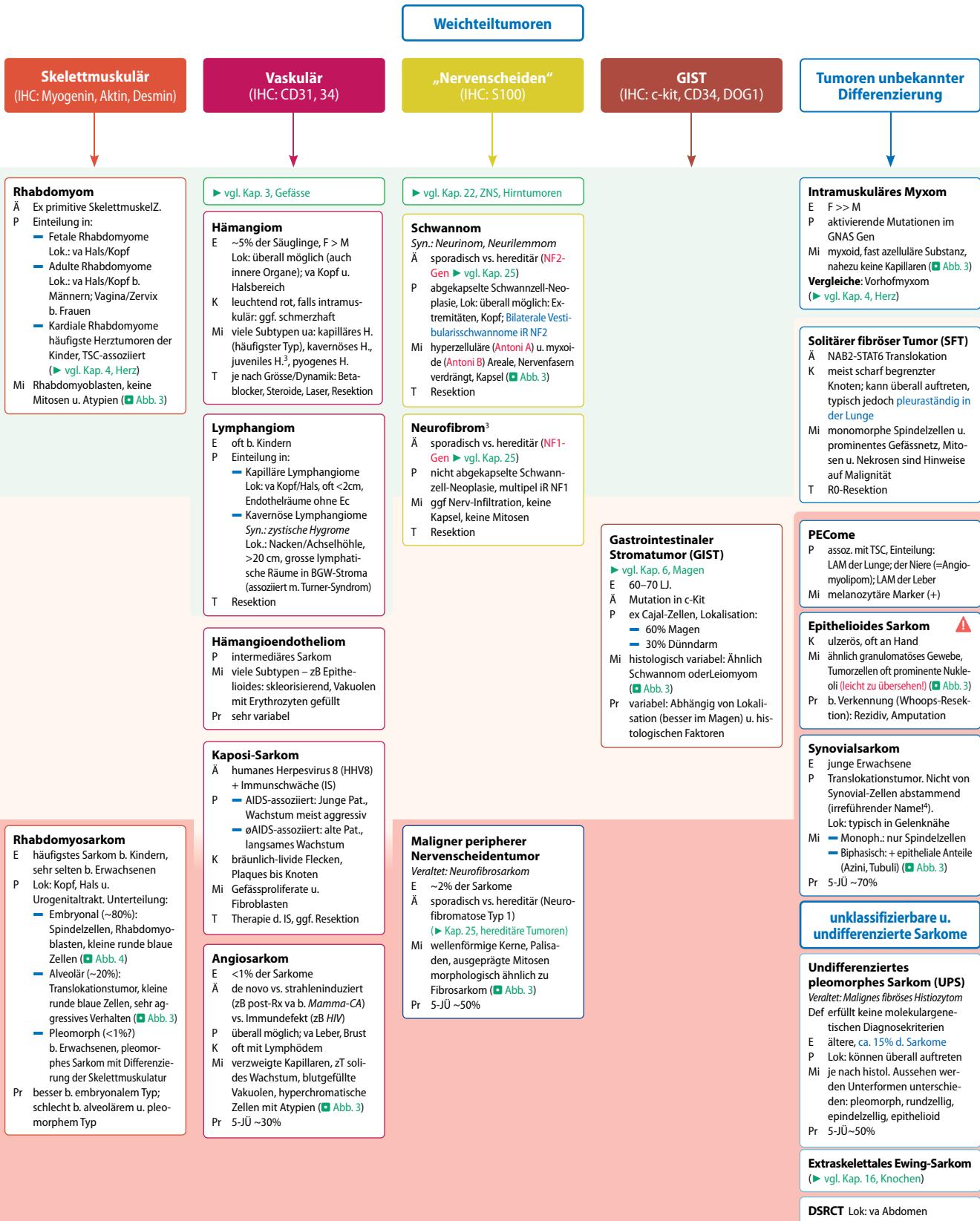


APC	Antigen-presenting cell
aIT	Atypischer lipomatöser Tumor, ein gut differenziertes LPS
BGW	Bindegewebe
DSRCT	Desmoplastischer Rundzelltumor
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FG	Fettgewebe
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor

IHC	Immunhistochemie
IVDA	Intraveneröse Drogenabusus
LAM	Lymphangioleiomyomatose
Lok	Lokalisation
LPS	Liposarkom
NF1/2	Neurofibromatose Typ 1/Typ 2
PECom	Perivaskulärer epithelioider Zelltumor

PVNS	Pigmentierte villonoduläre Synovialitis
RZ	Riesenzellen
SIRS	Engl. Systemic Inflammatory Response Syndrome
TSC	Tuberöse-Sklerose-Komplex
WT	Weichteile

14.4 · PathoMap Weichteile



¹ Historisch geprägter Name („-itis“), da man früher von einer reaktiven Läsion/Entzündung ausging
² Perizyten = perivaskuläre glatte Muskelzellen, die den Kapillaren aufsitzen u. deren Tonus, Permeabilität u. Proliferation regulieren
³ Bei Neugeborenen, schnelles Wachstum, dann Rückbildung bis zum 5. JU.

⁴ Historisch geprägt: Oft in Gelenknähe lokalisiert, weswegen als solches benannt. Entsteht jedoch nicht aus Synovialzellen!
⁵ Therapie d. Sarkome ist komplex. 0-Resektion angestrebt, Chemo-, Radiotherapie (prä-/postoperativ) müssen diskutiert werden. Prognosenangaben beziehen sich auf behandelte Patienten.

Die Endung „-oid“ meint: Der Tumor hat Strukturen, die dem „-oiden“-Gewebe ähneln, ist jedoch nicht die Hauptdifferenzierung des Tumors. Zum Beispiel „myxoid“. Damit ist pathophysiologisch die Anreicherung von Hyaluronsäure gemeint. Dies kann histologisch in vielen benignen u. malignen Weichteiltumoren vorkommen (zB myxoides Liposarkom, noduläre Fasziit, Fibromyxoid-Sarkom). Bei zwei Tumoren dominiert das „Myxoid“ besonders, was zur Hauptdifferenzierung beiträgt: intramuskuläres Myxom u. Myxofibrosarkom.

Gelenke

Sandra Blumhardt, Florian Winkler, Beata Bode-Lesniewska, Thomas Cerny,
Kirill Karlin



- 15.1 Aus Sicht der Klinik – 100
- 15.2 Aus Sicht der Pathologie – 100
- 15.3 Knowledge-Bites – 101
- 15.4 PathoMap Gelenke – 102
- 15.5 Vertiefungsseite: Kollagenosen und Spondyloarthritiden – 104

15.1 Aus Sicht der Klinik

Anamnese: wichtigste Fragen

- Problemerfassung: Gelenkschmerzen, -schwellung, Bewegungseinschränkung, Muskelschwäche?
- Entzündlicher vs. mechanischer Schmerz? (► Endstrecken).
- Lokalisation, Ausstrahlung, Befallsmuster (► Abb. 5) (Beachte: evtl. wechselndes Befallsmuster im Verlauf!).
- Auslösende Faktoren (Trauma, bestimmte Bewegung), bessernde Faktoren (Ruhe, bestimmte Position).
- Begleitsymptomatik (Systemanamnese inkl. Raynaud-Syndr., Photosensitivität etc.), Begleitumstände (Auslandsaufenthalt, vorangegangene Infekte, sexuelles Risikoverhalten, Noxen, Medikamente).
- Familienanamnese (insbes. Arthritis, metabolische u. degenerative Erkrankungen).
- Sozialanamnese (insbes. körperliche Belastung).

Klinische Untersuchung

- Sz-hafte Bewegung, Sz-Lokalisation demonstrieren lassen!
- Globalbewegungen u. -statik aller Gelenke, dann Fokussierung gemäss Symptomprovokation u. Anamnese: Inspektion, Palpation (Druckdolenz, Erguss), Gelenkbeweglichkeit, Stabilität (seitenvergleichend), Reproduzierbarkeit (aktiv vs. passiv), Kraft.
- Global internistisch (insbesondere kardiopulmonale Auskultation, Haut, Nägel, neurologischer Status, Gefäßstatus, Augen, enoral).

Zusatzuntersuchungen

- Labor: Blutbild, BSG, CRP (entzündliche Erkrankung), Anti-CCP (Rheumatoide Arthritis), RF (Rheumatoide Arthritis, unspezifischer als Anti-CCP), ANA (Kollagenosen), HLA-B27 (Spondyloarthritis), Harnsäure, ggf. Infektserologie (Hep B/C, HIV, ParvoB19), Quantiferon (Tbc), Urinstatus (Nierenbeteiligung?), ggf. Chlamydien/Gonokokken-PCR im Morgenurin.
- Gelenkpunktion: bei Vda septische Arthritis erzwingen, bei jeder Arthritis anzustreben (► Abb. 2).
- Röntgen: degenerative, entzündliche Veränderungen, Verkalkungen (Kristallarthropathien, Systemische Sklerose), Fraktur, Neoplasie.
- Sonographie: aktive Entzündung, punktierbarer Erguss, Weichteilläsion, Erosionen, degenerative Veränderungen.
- MRI: wie Sonographie, Metastasen, Fraktur, Knochenödem, Abszess, neurale Einengung.
- CT: ossäre Pathologie, Neoplasie, Abszess.
- Diagnosesicherung mittels Histologie/Kultur.

Schwierige Stellen

Ein herausforderndes Lernthema sind die Kollagenosen u. Spondyloarthritiden (SpA, auch Spondarthropathien genannt). Vor allem die Kollagenosen können viele Organsysteme befallen u. darüber hinaus mit anderen Autoimmunerkrankungen vergesellschaftet sein. Eine ordnende Übersicht ist in ► Abschn. 15.5 zu finden. Die Vaskulitiden, die ähnlich wie Kollagenosen u. SpA ein breites Befallsmuster haben, werden in ► Kapitel 3, Gefäße abgehandelt. Im klinischen Alltag kann die teilweise heterogene u. breite Symptomatik der Krankheitsbilder Mühe bereiten. In solchen Fällen bewährt es sich, eine genaue Anamnese u. einen gründlichen Status durchzuführen, um anschließend mit differentialdiagnostischem Denken die Symptomatik u. die Befunde unter einen Hut zu bringen.

15.2 Aus Sicht der Pathologie

Ausgangslage

- Grundlegend wichtig für die definitive Diagnose rheumatologischer Erkrankungen ist der zeitliche Verlauf u. die Verteilung der Manifestationen.
- Die histopathologische Untersuchung spielt hingegen eine eher untergeordnete diagnostische Rolle, da rheumatologische/autoimmune Erkrankungen sich auf der mikroskopischen Ebene häufig unspezifisch manifestieren.

Diagnostik

- Die biopstische Abklärung dient dem Ausschluss von Kristallablagerungen sowie Malignität u. bleibt idR seltenen, unklaren Fällen als Ausschlussverfahren vorbehalten.
- Kristalle (Gicht vs. CPPD, ► Abb. 4) u. Granulome (spezifische Entzündungen, wie Tbc) können im Gelenkpunktat resp. -Biopsat eindeutig mikroskopisch erkannt werden.
- Ebenso kann die Biopsie eine Neoplasie u. insbesondere Malignität ausschliessen.
- Nekrotisches Knochengewebe kann identifiziert werden durch Fehlen von Osteozyten b. erhaltenem mineralisierten Gerüst. Gelenksflächen-Fragmente (sog. „Gelenkmaus“) bestehen aus unterschiedlich stark degenerativ verändertem Gelenkknorpel u. mindestens teilweise nekrotischem subchondralen Knochen.
- Biopsien der Synovia sind b. den meisten rheumatologischen Erkrankungen histologisch unspezifisch/nicht pathognomonisch (DD posttraumatisch, Arthrose, Infekt). Vorhandene entzündliche Infiltrate enthalten meist Lymphozyten u. variierende Anzahl von Plasmazellen.
- Bei infektiösen Arthritiden lässt sich der Keim nicht immer histologisch nachweisen (zB Bakterien unter Antibiotika-Therapie o. Mykobakterien, welche nur in sehr geringer Anzahl mikroskopisch nachweisbar sein können).

Besonderheit: Die Wertigkeit von Serummarkern

- Wichtig, besonders auch im klinischen Alltag, ist die grobe Kenntnis von der Sensitivität/Spezifität der Serummarker. Sie wird ua bestimmt durch die Häufigkeit des Auftretens bei der vermuteten Krankheit, Auftreten auch bei anderen Erkrankungen oder sogar bei Gesunden. Beispiele:
 - Anti-CCP: bei RA Sensitivität 70%, Spezifität 97%
 - Rheumafaktor: bei RA Sensitivität 60%, Spezifität 70%, Prävalenz in der Normalbevölkerung mit 70.: 10%
 - ANA: bei Kollagenosen gute Sensitivität, aber schlechte Spezifität (daher immer Subgruppenanalyse b. Positivität!). Prävalenz (Titer 1:160) in Normalbevölkerung: 5%

15.3 · Knowledge-Bites Gelenke

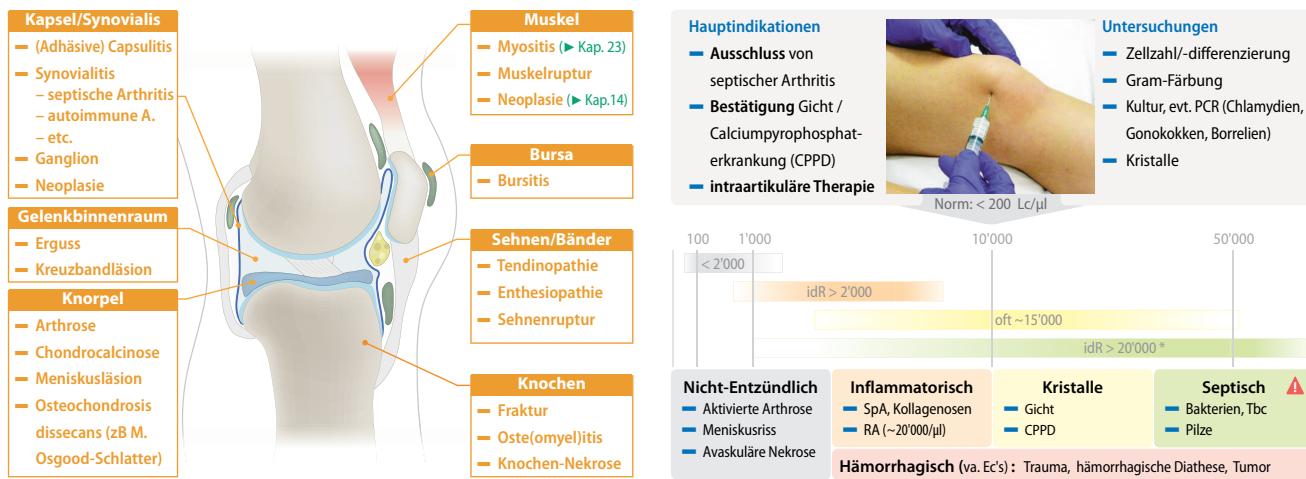


Abb. 1 Gelenkkompartimente u. zugehörige Pathologien.

(©Cerny, Karlin, 2018 [15.1])

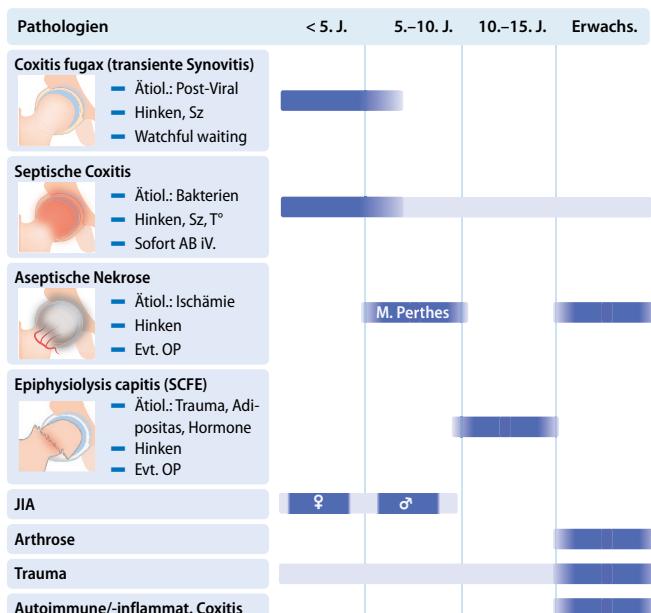


Abb. 3 Hüftgelenk-Pathologien in Abhängigkeit des Alters.

(©Cerny, Karlin, 2018 [15.3])

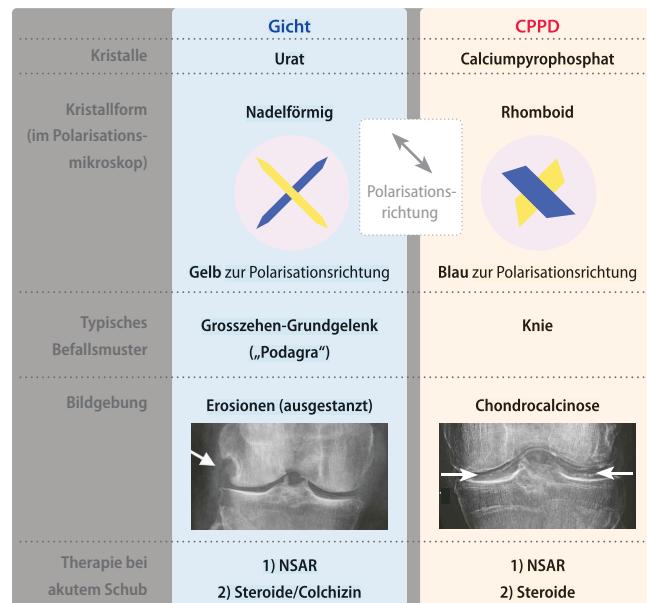


Abb. 4 Schematische Gegenüberstellung der Leitbefunde bei Gicht vs. bei Calciumpyrophosphaterkrankung (CPPD).

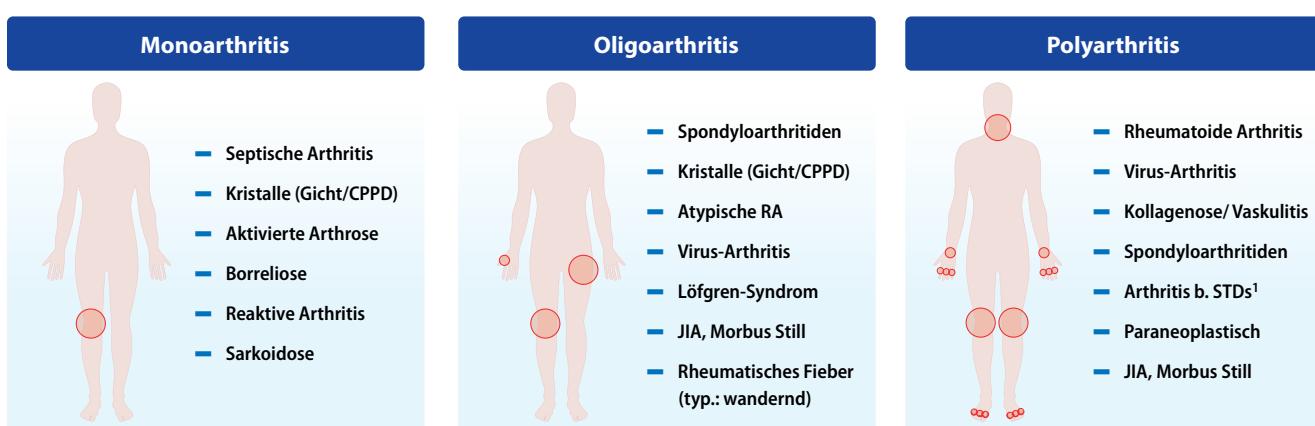


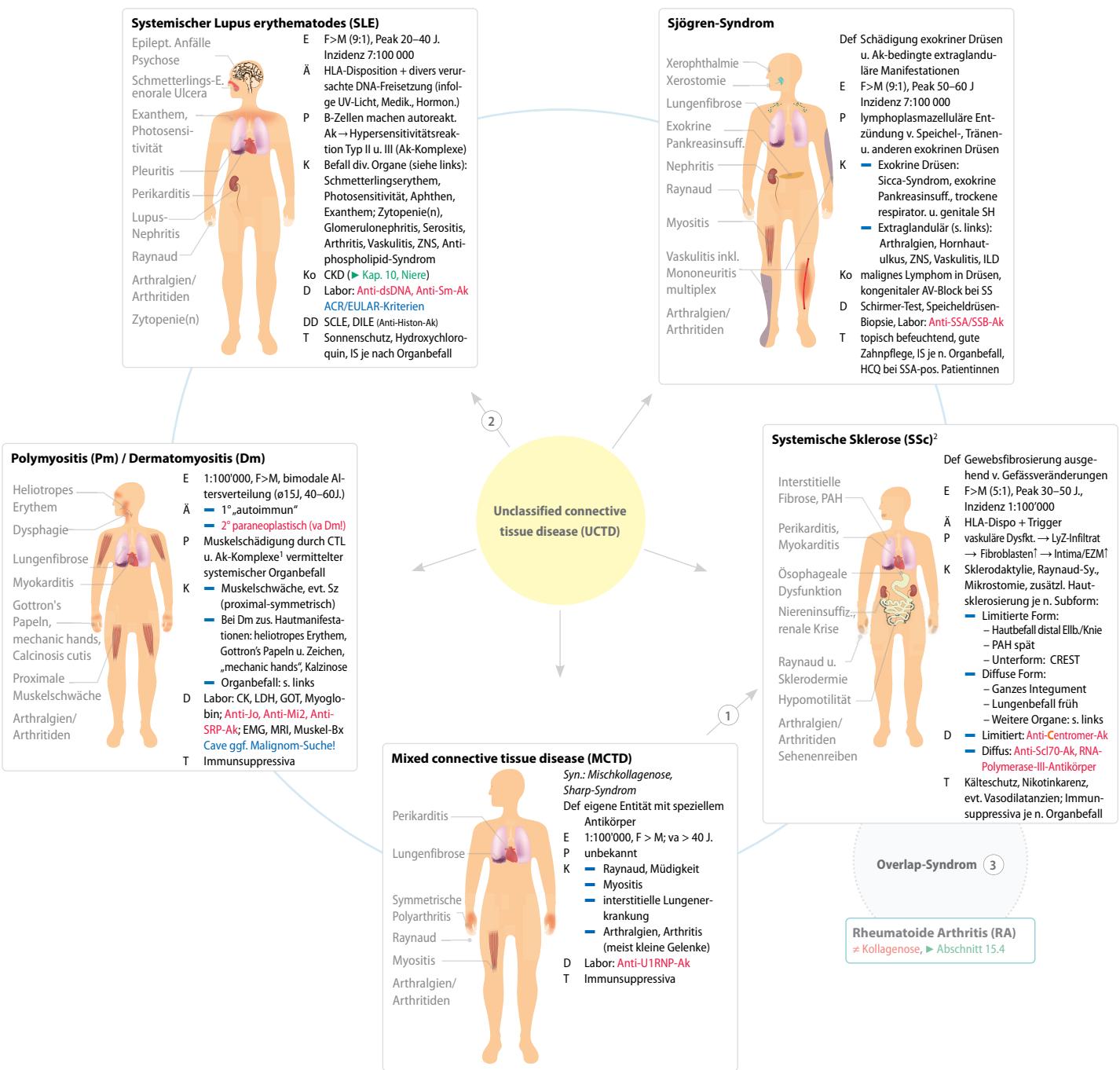
Abb. 5 Klinische Einteilung der Gelenksaffektionen (nach Befallsmuster) mit wichtigen Differentialdiagnosen. Monoarthritis: 1 Gelenk befallen; Oligoarthritis: 2-4 Gelenke befallen, Polyarthritis: >4 Gelenke befallen; Abkürzungen: CPPD= Calcium-Pyrophosphat Ablagerungserkrankung (engl. *Calcium Pyrophosphate Deposition Disease*), RA= Rheumatoide Arthritis; JIA= Juvenile idiopathische Arthritis; STDs= Sexually Transmitted Diseases; ¹häufige Erreger: Gonokokken, Treponema pallidum. (©Cerny, Karlin, 2018 [15.4])



15.4 · PathoMap Gelenke



Kollagenosen



Die Kollagenosen (Engl.: connective tissue diseases) sind eine Gruppe systemischer Autoimmunerkrankungen, die sich oft durch folgende Gemeinsamkeiten auszeichnen:

- Dysregulation des Immunsystems mit Autoantikörperbildung
- Häufig Nachweis von erhöhten antinukleären Antikörpern (ANAs)
- Chronische Entzündung von Bindegewebe u. zT Gefäßen
- Sekundäres Raynaud-Phänomen (hf Erstmanifestation, ► Kap. 3, Gefäße), auffällige Kapillarmikroskopie
- Varierende Beteiligung innerer Organe, oft auch Hautbefall
- Nicht-erosive Arthritiden

Im Labor sind idR CRP u. BSR erhöht. Bei erhöhten ANA kann eine Subspezifizierung für die Diagnosestellung wegweisend sein: zB Lupus (Anti-ds-DNA, -sm-Ak), Sjögren (Anti-SSA=Ro, -SSB=La), systemische Sklerose (Anti-Scl70, -Topoisomerase, -Polymerase III, -Centromer-Ak), Poly-/Dermatomyositis (Anti-Pm, -Pm-Scl-Ak), Mixed Connective Tissue (Anti-U1RNP-Ak). Bei Verdacht auf Dermato-/Polymyositis können sog. Antizyttoplasmatische Antikörper gesucht werden (Jo-1, OJ, TIF, PL7, PL12, Mi2). Diese sind hochspezifisch für Pm/Dm (N.B.: die ANA müssen hierbei nicht erhöht sein!).

Die oben abgebildete Einteilung der Kollagenosen ist eine vereinfachte Darstellung. Die einzelnen Kollagenosen können sich zT überlappen, ineinander übergehen (zB MCTD in SSc ①) oder sich zu-

nächst als nicht eindeutig klassifizierbare Entität manifestieren (=UCTD), die erst im Krankheitsverlauf einen deutlicheren „Phänotyp“ annimmt (zB UCTD in SLE ②). CAVE: Die Mischkollagenose (MCTD) ist kein Synonym für das sogenannte Overlap-Syndrom. Beim Overlap-Syndrom ③ überlappen sich Kollagenosen (zB Lupus) mit einer weiteren entzündlichen Grunderkrankung, oft mit der RA (N.B.: Die RA ist keine Kollagenose!). Typischerweise sind RF und Anti-CCP erhöht bei rheumatoider Arthritis.

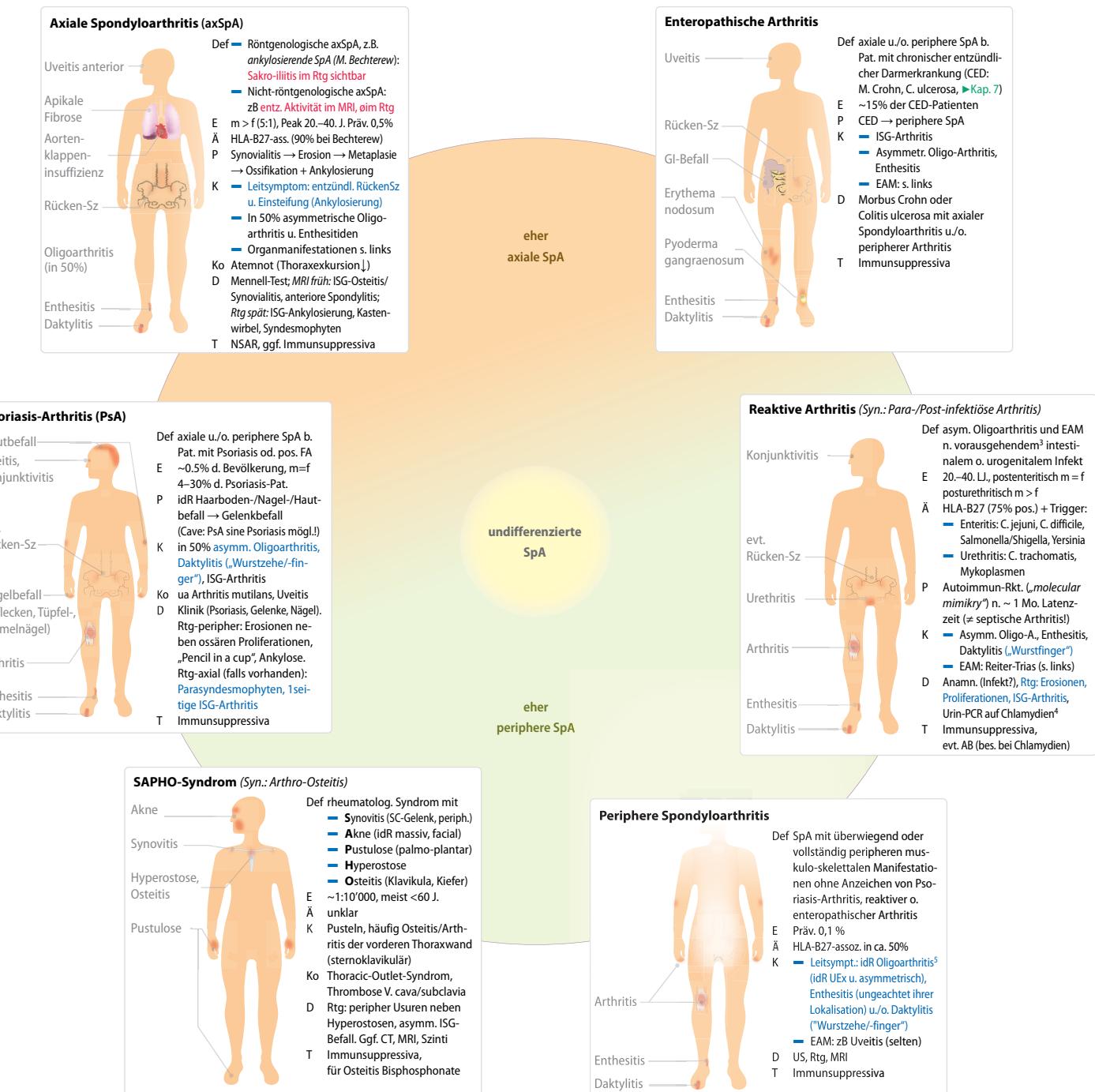
Patienten mit Kollagenosen sollten von erfahrenen Fachärzten behandelt werden, zumal einerseits die Krankheitskontrolle entscheidend für Lebensqualität u. Lebenserwartung ist, andererseits können im Krankheitsverlauf neue Systemmanifestationen auftreten, die zunächst unerkannt wichtige Organe betreffen können (zB Niere, Herz o. ZNS bei SLE). Außerdem kann die angewandte Therapie selbst organschädigend sein u. bedarf regelm. Kontrollen (zB Hydroxychloroquin → ophthalmolog. Kontrollen).

Akkürzungen:

ACR = American College of Rheumatology; CKD = chronic kidney disease; CREST: Calcinosis, Raynaud-Syndrom, Ösophagusmotilitätsstörung, Sklerodaktylie, Teleangiektasie; CTL = Zytotoxische T-Lymphozyten; DIL = Drug-induced lupus erythematosus; HCQ = Hydroxychloroquin; ILD = Interstitial lung disease (► Kap. 2, Lunge); IS = Immunsuppressiva; PAH = Pulmonal-arterielle Hypertonie; RA = Rheumatoide Arthritis; SCLE = Subakut kutaner Lupus erythematoses (SCLE); SH = Schleimhaut; SS = Schwangerschaft.

15.5 · Vertiefungsseite Kollagenosen und Spondyloarthritiden

Spondyloarthritiden (SpA)



Die Spondyloarthritiden (SpA) sind eine Gruppe von chronisch entzündlichen Krankheiten, die sich durch folgende Gemeinsamkeiten auszeichnen:

- Gelenksbefallmuster (Stammskelett symmetrisch, periphere Gelenke asymmetrisch, Enthesitiden)
- Tendenz zu Knochenneubildung neben -abbau („Knochenplus neben Knochenminus“ im Röntgen)
- Extraartikuläre Manifestationen (EAM): Augen, Haut, Lunge, Herz, Darm
- Im Serum typischerweise kein Nachweis von Auto-Antikörpern (wie Rheumafaktor, ANA)
- HLA-B27-Assoziation

Wobei letzteres am stärksten b. der ankylosierenden Spondylitis gilt, weniger bei den anderen SpA. Um eine SpA zu diagnostizieren, helfen die ESSG-Kriterien:

A) entzündlicher Rücken-Sz während >3 Mo. bei Pat. <40 J. oder B) periphere asymmetrische Arthritis

PLUS 1 Merkmal aus folgender Auflistung: radiologische ISG-Arthritis-Nachweis, vorhandene Enthesiopathie, positive Familienanamnese für SpA, positive persönliche Anamnese für CED, Psoriasis oder Stn. Urethritis, Zervizitis o. enterischem Infekt. Alternativ siehe auch ASAS-Kriterien.

Auch b. den SpA ist die oben stehende Einteilung eine Vereinfachung der Realität, die va didaktischen Wert hat.

Anmerkungen:

- Die Antikörper b. Pm/Dm entstehen „postdestruktiv“, dh durch CTL-vermittelte Skelettmuskel-Zerstörung werden Antigene frei, auf welche der Körper mit autoreaktiver Ak-Bildung reagiert.
- Systemische Sklerose ist ein Überbegriff, der unterteilt wird in limitierte vs. diffuse Form. CREST ist eine Unterform der limitierten Form. Sklerodermie ist ein Symptom u. beschreibt die Verdickung der Haut.
- Infekt muss dokumentiert sein.
- Bis auf Chlamydien sind übrige Erreger idR nicht mehr nachweisbar.
- Engrammatisches Muster der peripheren Spondyloarthritis: eher Oligoarthritis, eher asymmetrisch; aber eine symmetrische Polyarthritis ist durchaus möglich!

Abkürzungen:

ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society; DMARD = Disease-modifying anti-rheumatic drug; EAM = Extraartikuläre Manifestationen; ESSG = European Spondyloarthritis Study Group.

Knochen

Bruno Fuchs, Beata Bode-Lesniewska, Kirill Karlin, Thomas Cerny



16.1 Aus Sicht der Klinik – 108

16.2 Aus Sicht der Pathologie – 108

16.3 Knowledge-Bites – 109

16.4 PathoMap – 110

16.1 Aus Sicht der Klinik

Anamnese: wichtigste Fragen

- Plötzlich auftretende Schmerzen (*Frakturen*)? Fieber u. Schmerzen (*Osteomyelitis*)? Chronische Schmerzen (*Osteoporose, Nekrosen*)? Belastungsabhängiger Schmerz (*Ermüdungsfraktur*)? Initial intermittierender, häufig nächtlicher (tief gelegener, dumpfer) Schmerz (*Knochentumoren*)? Im Verlauf konstanter Schmerz (*Knochentumoren*)? Milde Schmerzen mit Dauer länger als ein Jahr (*low-grade Tumoren*)? Schmerzen über wenige Wochen o. Monate (*high-grade Tumoren*)? Ansprechen der Schmerzen auf Aspirin (*Osteoidosteom*)?
- Risikofaktoren für Knochenveränderungen (*aseptische Knochennekrose, Osteomyelitis, renale Osteopathie, Metastase*): Immunsuppression, Hormonstatus, Stoffwechsel, Krebs?
- Die Schmerzen bei low-grade Tumoren sind milde, bestehen häufig länger als ein Jahr, bei high-grade Tumoren meist einige Monate.

Klinische Untersuchung

- Lokalisation u. Belastungsabhängigkeit der Schmerzen?
- Grösse u. Eigenschaften des Tumors?
- Neurologische/vaskuläre Einbussen?

Zusatzuntersuchungen

- Labor-Analyse des Kalzium-/Phosphat-Stoffwechsels: Ca, Ph, PTH, AP, Vit. D, Nierenfunktion (*metabolische Ursache der Knochen-Pathologie*)?
- DEXA-Messung zur Knochendichte-Bestimmung (*Osteoporose*)?
- Bei Tumorverdacht ist das konventionelle Röntgenbild unerlässlich: kortikale Destruktion /Verdickung? Periostale Reaktion (zB Codmans Dreieck, sunburst)? Tumor-Matrix (osteoid, chondroid)?
- CT zur Darstellung des Ausmass der Knochendestruktion.
- MRI zur Darstellung des intramedullären u. extraossären Tumoranteils.
- CT der Lunge (*Metastasen b. Knochen-Sarkomen*)?
- Biopsien (zwingend erforderlich für definitive Diagnose bei Malignitätsverdacht): CT- o. (b. Destruktion der Kortikalis) US-geführte Knochen-Biopsien sind schmerhaft – eine Anästhesieunterstützung ist sinnvoll!

Schwierige Stellen

Die Herausforderung beim Knochen besteht im Prinzip darin, dass insbesondere primäre Knochentumoren sehr selten sind. Daher gehört ihre Behandlung in die Hand von erfahrenen Spezialisten. Für Nicht-Spezialisten ist es folglich wichtig, das Problem überhaupt erst zu erkennen u. keine unüberlegten invasiven Massnahmen vorzunehmen; auf diese Weise können viele Behandlungsfehler (zB eine partielle, mit hohem Rezidivrisiko behaftete Tumorresektion in einer für Spezialisten kurativen Situation) vermieden werden. Eine Biopsie muss - in der für eine definitive Resektion zu planenden Incision - durchgeführt werden. Für das Erkennen von solchen Situationen dienen sogenannte Red-Flags, bei deren Vorhandensein eine strukturierte Abklärung eingeleitet werden muss (Abb. 4).

Das Management von Skelett-Erkrankungen erfolgt multidisziplinär, je nach Erkrankungsart unter Beteiligung von Radiologen, Endokrinologen, Pathologen, Orthopäden, Chirurgen, Onkologen u. Radioonkologen.

16.2 Aus Sicht der Pathologie

Ausgangslage: ein Knochen, aber viele Aufgaben

- Knochen haben mehr Aufgaben als es auf den „ersten Blick“ scheint. Es hilft, die möglichen Knochenkrankheiten in Bezug auf die betroffene Funktion einzuteilen:
 - Knochen als Stützgewebe des Bewegungsapparates (Frakturen, primäre Knochentumoren)
 - Knochen als Kalzium-/Phosphat-Speicher (Rachitis/ Osteomalazie, Osteoporose, renale Osteopathie)
 - Knochen als Gerüst für blutbildendes Knochenmark (Osteomyelitis, Lymphom, Leukämie, Metastasen).

Diagnostik

- Eine histopathologische Diagnostik kommt heutzutage praktisch nur im Zusammenhang mit Knochentumoren zum Einsatz; Grundlage dafür sind qualitativ hochstehendes Biopsiematerial sowie adäquate Angaben zu Klinik u. Bildgebung; eine Diagnose ist nur in der Zusammenschau möglich!
- Knochengewebe muss für eine histopathologische Untersuchung zuerst fixiert (Formalin) u. anschliessend entkalkt werden. Die gewebeschonende Methode (wichtig für Zusatzuntersuchungen an den Biopsien) mittels EDTA dauert länger als die Säure-Entkalkung (angewandt für Kortikalis u. Resektate).
- Mikroskopische diagnostische Kriterien sind einerseits die Osteoid-Qualität u. andererseits die zelluläre Zusammensetzung im Markraum (Entzündungszellen? Karzinomzellen? Spindelzellen?)
- Wird Osteoid von malignen Tumorzellen selbst produziert, handelt es sich um ein Osteosarkom. Metastasierte Karzinomzellen führen hingegen nur sekundär zu An- o. Abbau von Osteoid (=osteolytische bzw. osteoblastische Metastasen).
- Die konventionelle Histologie ist entscheidend für die Auswahl weiterer diagnostischer und prädiktiver (Therapie-relevanten) Zusatzuntersuchungen (Immunhistochemie, zunehmend auch molekulare Analysen mittels FISH, PCR u. Next Generation Sequencing)!

Besonderheit Knochentumoren

- Metastasen sind b. Erwachsenen häufig, die primären Knochentumoren sind generell selten.
- Die Differentialdiagnose basiert auf Patientenalter u. radiologischer Präsentation (Abb. 2 u. 3).
- Biopsie-Indikation, -Entnahmestelle u. -Qualität sind wichtig für korrekte Diagnosestellung u. Therapieerfolg der Knochentumoren.

16.3 · Knowledge-Bites Knochen

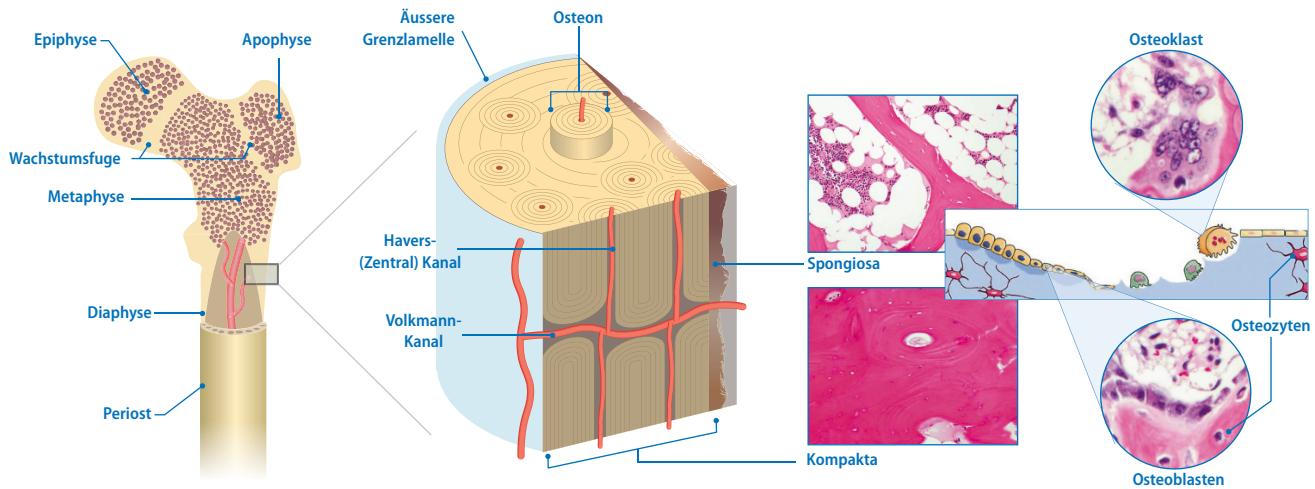


Abb. 1 Strukturen u. Zellen des gesunden Knochens

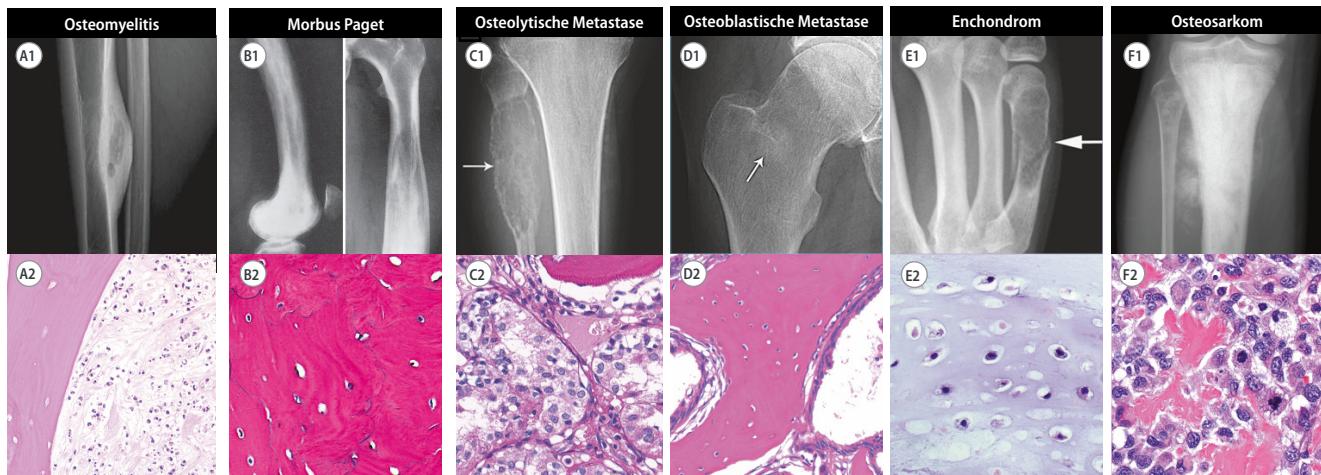


Abb. 2 Wichtige Beispiele radiologisch-pathologischer Korrelationen: (A1) Brodie-Abszess. (A2) Nekrotische Knochenbalkchen erkennbar an „leeren“ Lakunen; Entzündungszellen im Markraum. (B1) Deformität u. Auftriebung des Femurs. (B2) Typisches Mosaik-Muster durch ungeordneten Knochen-Umbau. (C1) Knochendestruktion mit Osteolyse. (C2) Markräume ausgefüllt durch klarzelliges Nierenzell-CA. (D1) Fokale Sklerose b. osteoblastischer Metastase. (D2) Vermehrung der Knochendichte b. Infiltration der Markräume durch Prostata-Karzinom. (E1) Pathologische Fraktur (Pfeil) durch eine expansive Osteolyse mit Sklerosesaum. (E2) Zellarmes hyalines Knorpelgewebe. (F1) Irreguläre Osteosklerose des Markraumes der Diaphyse mit Durchbruch der Kortikalis. (F2) Tumorzellen bilden Osteoid (mit/ohne Mineralisierung) u. invadieren vorbestehenden Knochen. (Abbildungen C2, D2 u. F2 mit freundlicher Genehmigung von Prof. Beata Bode-Lesniewska)

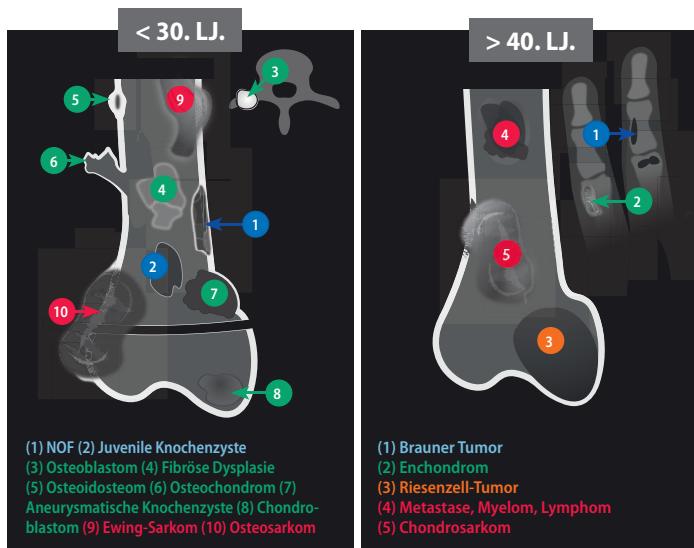


Abb. 3 Vereinfachte Darstellung einiger Knochentumoren aufgeteilt nach Lokalisation u. Alter.

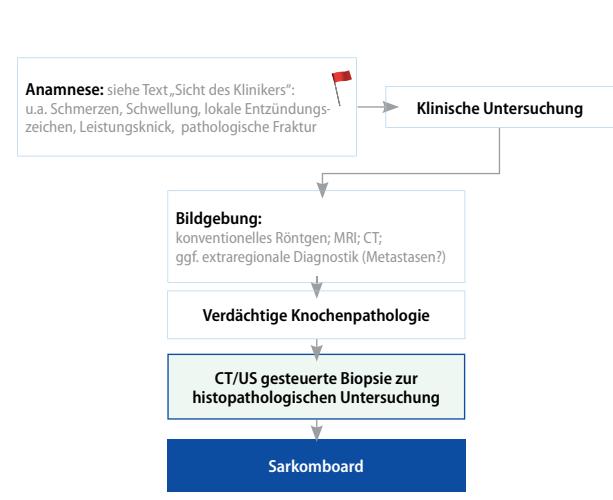
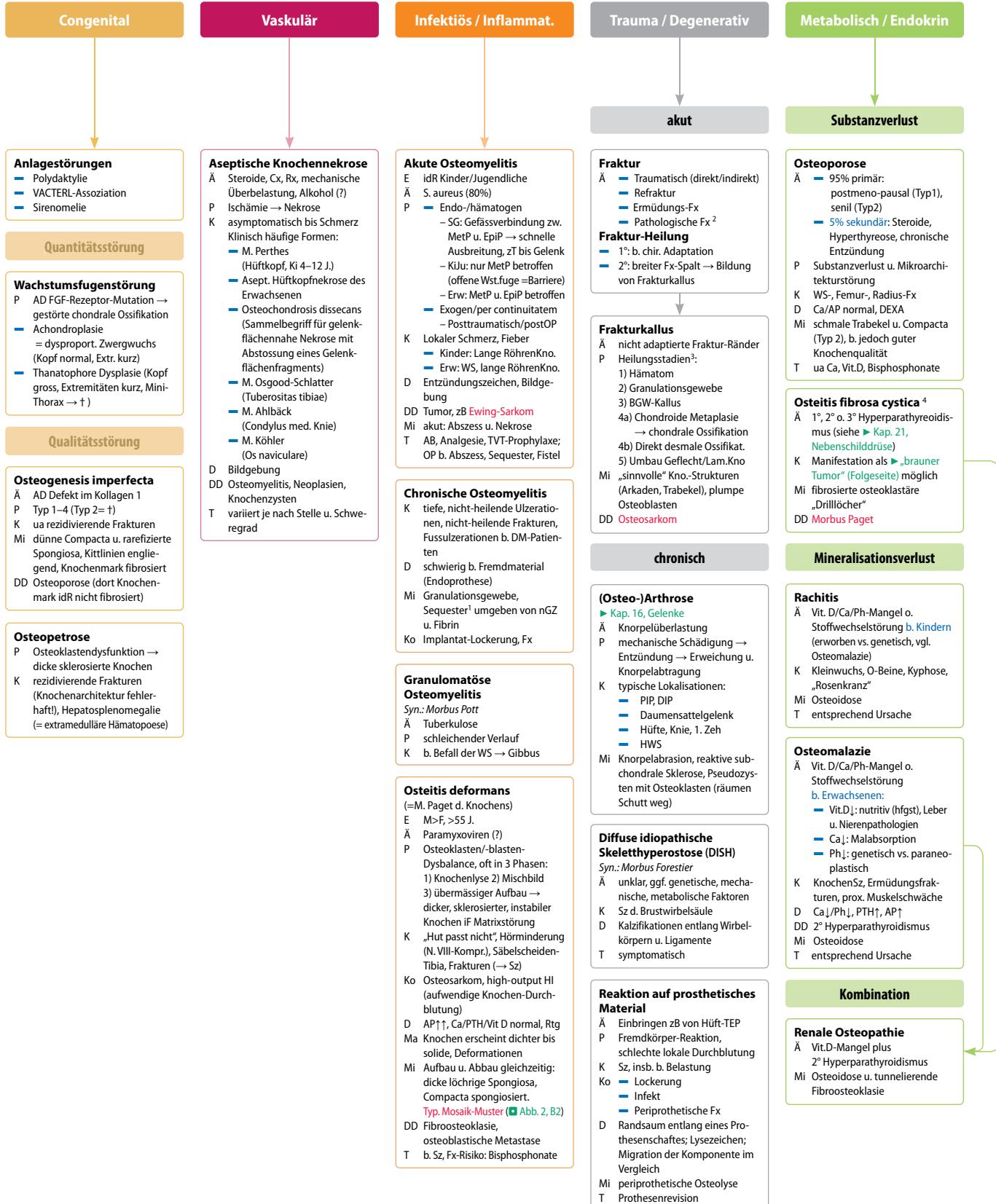


Abb. 4 Red Flags und vereinfachter Abklärungsgang bei unklaren Knochenveränderungen.

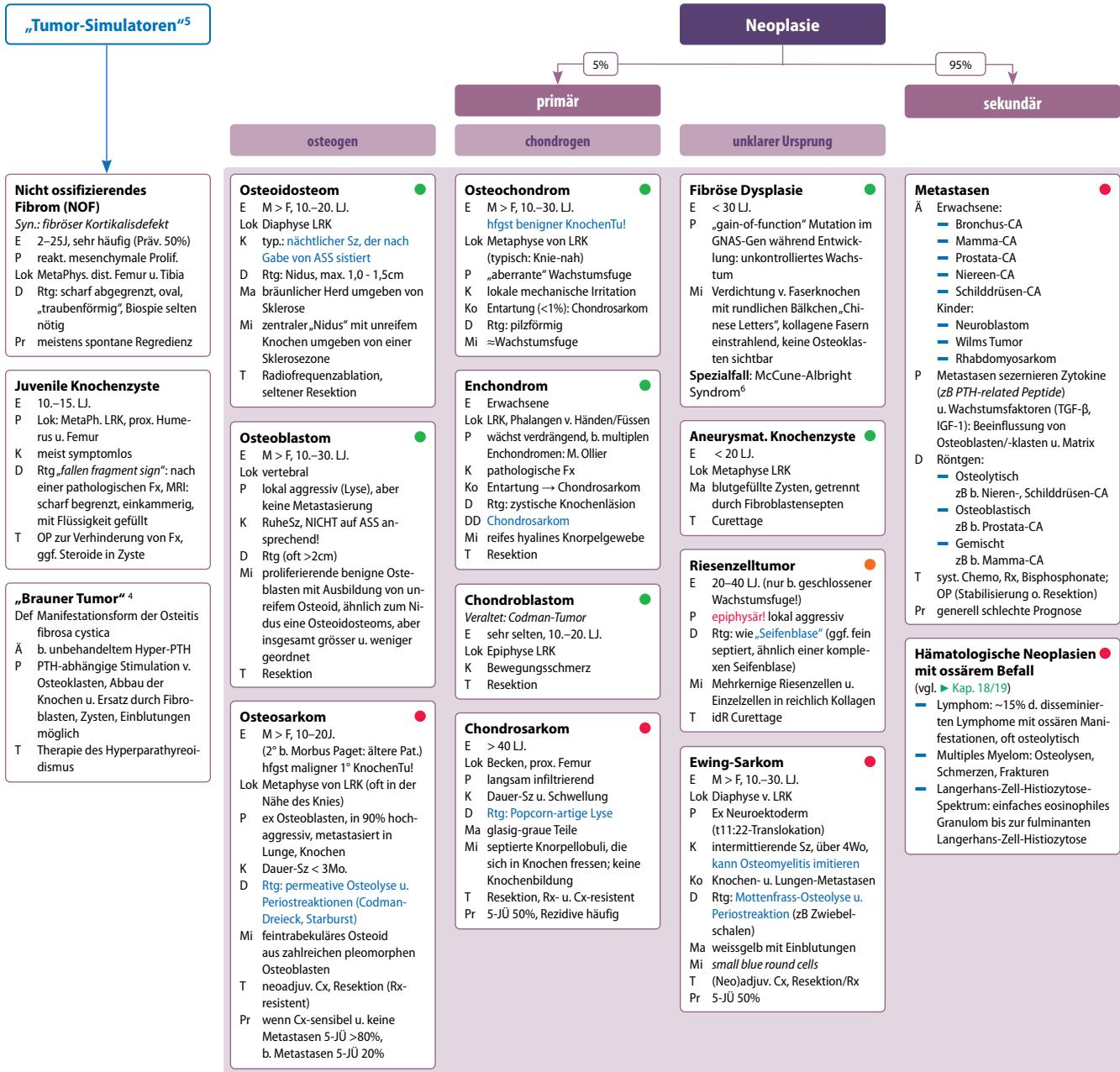


AD	Autosomal-dominant
AP	Alkalische Phosphatase
Ca	Calcium
Cx	Chemotherapie
DEXA	Osteodensitometrie-Verfahren
DIP	Distales Interphalangealgelenk
EpiP	Epiphyse

FGF	Fibroblast-Growth-Factor
Fx	Fraktur(en)
Lok	Lokalisation
LRK	lange Röhrenknochen
Km	Knochenmark
MetP	Metaphyse
Ph	Phosphat

PIP	Proximales Interphalangealgelenk
PTH	Parathormon
RM	Rückenmark
SG	Säugling
TEP	Total-Endoprothese
TVT	Tiefe Venenthrombose
WS	Wirbelsäule

16.4 · PathoMap Knochen

¹ Sequester = toter Knochen = ØOsteozyten in Trabekel² Fraktur d. geringe Krafteinwirkung b. pathologisch verändertem Knochen (Osteopetrosie, M. Paget, Tumor) → b. unklarer Fx immer Biopsie!³ Bei ungenügender Fixation verläuft Heilung über Stad. 4a, ansonsten via Stadium 4b (BGW → direkt Knochen)⁴ Wird auch als von-Recklinghausen-Krankheit des Knochens bezeichnet, nicht zu verwechseln mit NF Typ 1 (► Kap. 25)⁵ In der englischen Fachsprache bezeichnet man diese Gruppe als „Lesions Simulating Primary Neoplasms“⁶ Spezialfall: McCune-Albright-Syndrom: polyostotische Form d. Fibrösen Dysplasie (mehrere Knochen betroffen), endokrinen Anomalien und Café-au-lait-Spots assoziiert

Dignität vereinfacht farbkodiert:

● benigne ● semimalignant ● maligne

Haut

Omar Hasan Ali, Lars E. French, Alexander A. Navarini, Katrin Kerl, Thomas Cerny,
Kirill Karlin



- 17.1 Aus Sicht der Klinik – 114
- 17.2 Aus Sicht der Pathologie – 114
- 17.3 Knowledge-Bites – 115
- 17.4 PathoMap Haut – 116
- 17.5 Vertiefung: Infektionskrankheiten der Haut – 118
- 17.6 Vertiefung: Pigmentsystem-Störungen und Hauttumoren – 120

17.1 Aus Sicht der Klinik

Anamnese inklusive Leitsymptome

- Zeitlicher Ablauf? Lokalisation? Einmaliges, intermittierendes o. dauerhaftes Auftreten? Juckreiz?
- Immer nach Atopie u. Kontaktallergien fragen.
- Familienanamnese, Berufstätigkeit u. Hobbys.
- Reisetätigkeit, äußere Noxen, Tierkontakt.
- Regelmäßige Hautpflege u. übliche Medikamente.
- Übergewicht, andere Komorbiditäten.
- Jahreszeitliche Abhängigkeit berücksichtigen.
- Schwangerschaft, Stillzeit, Essgewohnheiten erfragen.

Klinische Untersuchung

- Hautuntersuchung makroskopisch im Überblick.
- Lupenuntersuchung zur Beurteilung der Effloreszenzen.
- Dermatoskopische Untersuchung für die Mikrostruktur.
- Häufig vergessene Zonen: Retroaurikulär, Haarboden, enoral, Fingernägel, interdigital, genital, perianal.
- Palpation der Lymphknoten u. subkutaner Befunde.
- Fotodokumentation sehr wichtig.

Systematische Beschreibung eines Hautbefundes

Kategorie/Element/Ebene

- Lokalisation?
- Anordnung?
- Verteilung?
- Grösse?
- Begrenzung?
- Konfiguration?
- Farbe?
- Oberfläche?
- Konsistenz?
- Herdaufbau?
- Primär/Sekundäreffloreszenz

Beispiel

- am ganzen Körper*
- symmetrisch*
- disseminierte*
- bis 3 cm grosse*
- scharf begrenzte*
- rund*
- erythematös*
- squamös*
- weich*
- zentral betont*
- Plaques*

Zusatzuntersuchungen

- Mykologie durch Schuppen-Asservation, Bakteriologie, Virologie.
- Mikroskopie am Direktpräparat.
- Hautbiopsie.
- Direkte u. indirekte Immunfluoreszenz.
- Kapillarmikroskopie.
- Woodlampe (*Erythrasma*, *Vitiligo*).
- Dermographismus.

17.2 Aus Sicht der Pathologie

Ausgangslage

- Die Haut ist die Grenzzone zwischen Individuum u. Umwelt u. schützt gegen verschiedenste Noxen wie zB UV-Strahlung, mikrobielle Erreger o. Allergene.
- Unterscheide drei funktionell unterschiedliche Kompartimente: Epidermis, Dermis (papillär/retikulär) u. Subkutis. Sie reagieren auf Störungen mit stereotypischen Veränderungen (Abb. 1); unterschiedliche Krankheiten können sich der Muster in charakteristischer Weise bedienen.
- Die Haut kann durch ein enorm breites Ursachenspektrum gestört werden: Allergie, Infekt, systemische Autoimmun-/inflammatorische Erkrankung, Neoplasie, Psyche.

Diagnostik

- Basis der dermatologischen Diagnostik ist die klinische Beobachtung u. Beschreibung der Haut-Effloreszenzen.
- Gleich danach ist die Dermatopathologie das wichtigste diagnostische Hilfsmittel, besonders in folgenden Fällen:
 - Wenn Diagnose makroskopisch alleine nicht möglich
 - Identifikation von Krankheitserregern
 - Nachweis von therapierelevanten Antigenen
 - Beurteilung der Krankheitsaktivität
 - Diagnose/Totalitätsbestimmung b. Tumorexzision
 - Schnellschnitt b. lebensbedrohlichen Dermatosen
- Neben der konventionellen HE-Färbung kommen unterstützende Techniken zum Einsatz: Spezialfärbungen (zB Ziehl-Neelsen, PAS), Immunhistochemie (zB Zytokeratin), Immunfluoreszenz (Ak-Nachweis u. Lokalisation) u. molekulargenetische Untersuchungen (zB PCR).
- Wichtig ist die klinisch-pathologische Korrelation: erst das Zusammenfügen beider Perspektiven erlaubt in komplexen Fällen die richtige u. therapierelevante Diagnose.

Besonderheit: Vokabular des Pathologen

- *Hyperkeratose*: Verdickung der Stratum-corneum-Zellen durch die Anhäufung von Hornzellen/Hornmaterial.
- *Parakeratose*: Vorhandensein von kernhaltigen Hornzellen im Stratum corneum.
- *Hypergranulose*: Verdickung des Stratum granulare.
- *Akanthose*: Verdickung der Epidermis durch Verbreitung des Stratum spinosum.
- *Spongiose*: epidermales Ödem, wobei die epidermalen Zellen den Kontakt via Desmosomen behalten.
- *Akantholyse*: Abrundung u. Kohäsionsverlust der epidermalen Zellen infolge Desmosom-Schädigung.

Schwierige Stellen

Aufgrund der Zugänglichkeit der Haut zeigt die Dermatologie einen ungemein reichen deskriptiven Wortschatz, wobei einige Tipps u. Tücken beachtet werden müssen: 1) Unterscheide *klinische* Begriffe (erythematös, schuppend) u. *histopathologische* (Hyperkeratose, Akanthose). Cave: zT verwenden Kliniker u. Pathologe den gleichen Begriff (zB psoriasiform, lichenoid), meinen aber Unterschiedliches; 2) Im dermatologischen Vokabular kommen neben ätiologisch geklärten Entitäten auch historisch bedingte *Misnomer* vor (zB Mycosis fungoides: kein Pilz, sondern ein Lymphom!); 3) Weniger offensichtlich, aber ebenfalls historisch bedingt, sind bis heute bestehende Unschärfen wie zB das Spektrum *Nävus* („*Muttermal*“) – *dysplastischer Nävus* – *Melanom*. Während man in den letzten zwei Jahrhunderten versuchte, Entitäten histomorphologisch abzugrenzen, werden zunehmend molekulargenetische Marker entdeckt, die letztlich zB die Dignität eines „*Muttermals*“ besser diskriminieren als dessen Histologie. Diese neuen Erkenntnisse stellen die bestehenden Kategorien zT in Frage oder lösen sie gänzlich auf.

17.3 · Knowledge-Bites Haut

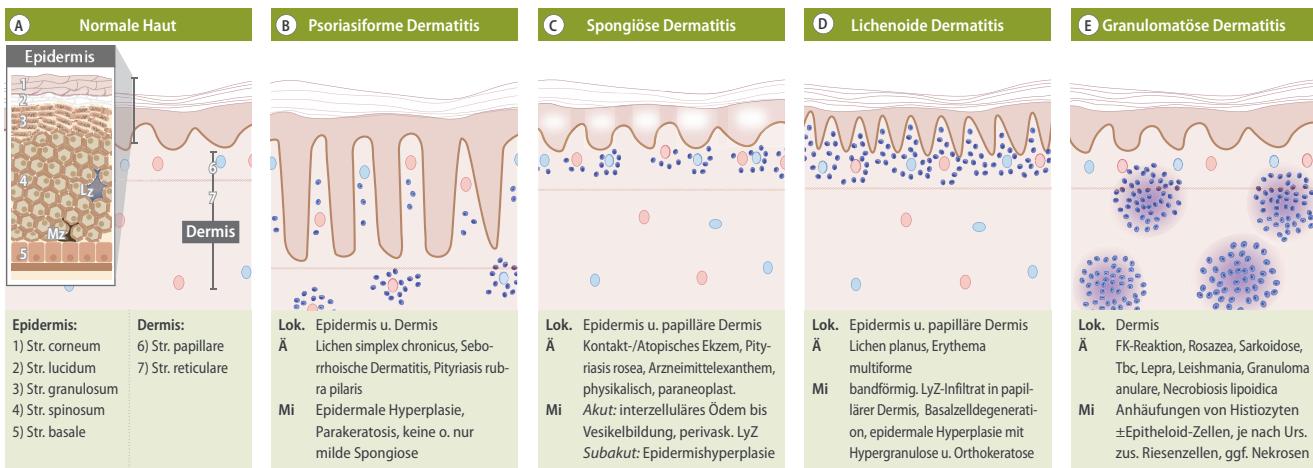


Abb. 1 Pathologisch orientierte Differentialdiagnose der Hautkrankheiten geordnet nach histologischem Muster: gezeigt sind vier häufige Grundmuster (B–E).
A) Normale Haut im Vergleich. Abk.: FK: Fremdkörper, Lz: Langerhans-Zelle, Mz: Melanozyten, Tbc: Tuberkulose. (©Cerny, Karlin, 2018 [17.1])

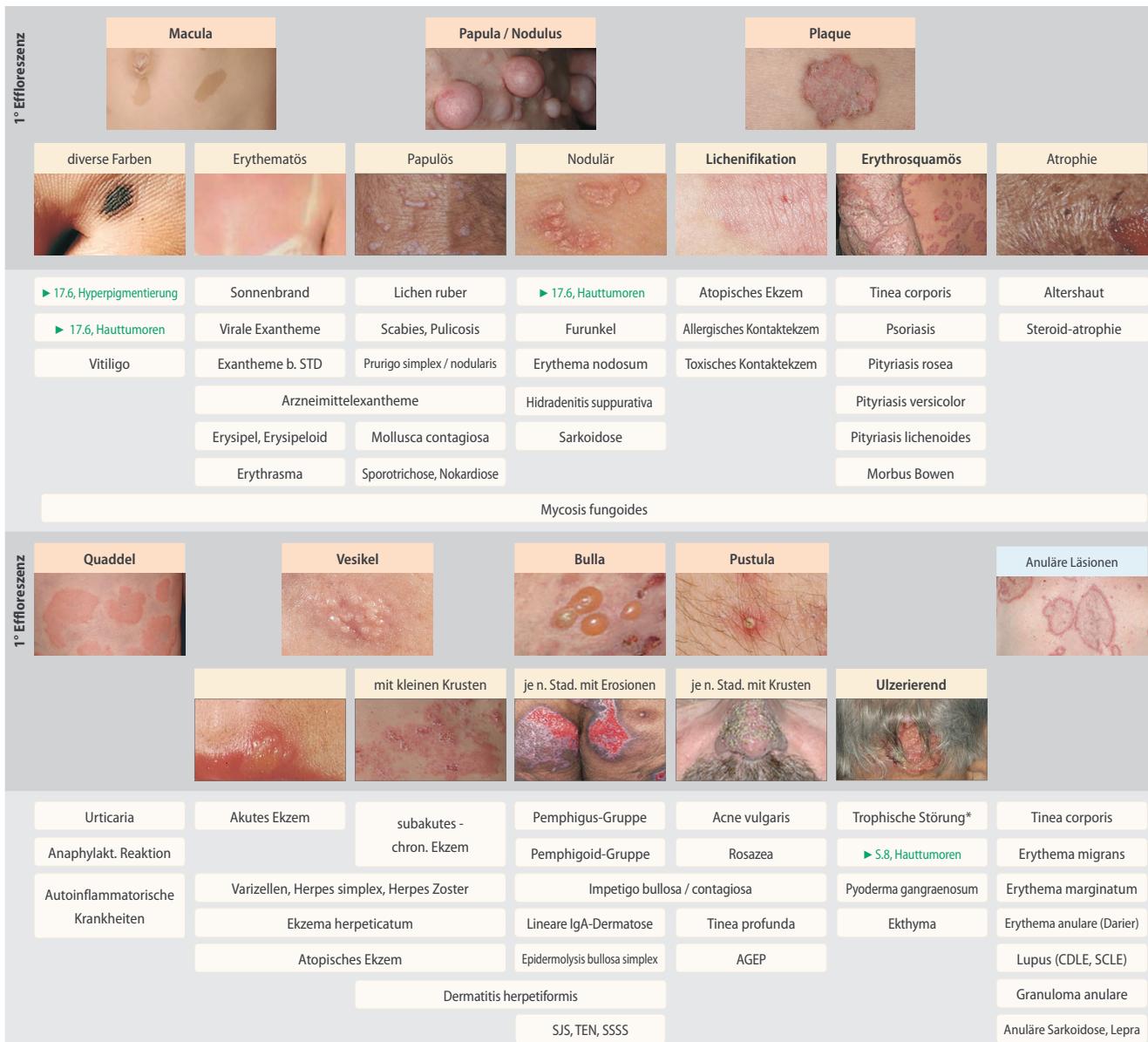


Abb. 2 Klinisch orientierte Differentialdiagnose der Hautkrankheiten, geordnet nach dominierender Hauteffloreszenz. * infolge zB PAVK, chronisch venöser Insuffizienz o. diabetischer Polyneuropathie. Abk.: AGEП: akute generalisierte exanthematische Pustulose, CDLE: chronisch diskoidale Form des Lupus erythematoses, SJS: Stevens-Johnson-Syndrom, SSSS: Staphylococcal scalded skin Syndrom, STD: sexuell übertragbare Erkrankung, TEN: toxicisch epidermale Nekrose



BM	Basalmembran
BPO	Benzoylperoxid
C1-E.	C1-Esterase
CAPS	Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome
CCB	Kalziumkanalblocker
CEAP	Clinical, etiology, anatomical location, pathophysiology

CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CVE	Chronisch venöse Erkrankung
DIF	Direkte Immunfluoreszenz
DRU	Digital-rektale Untersuchung
iIF	Indirekte Immunfluoreszenz
ivIG	Intravenöse Immunglobuline

KOF	Körperoberfläche
LyZ	Lymphozyten
MMF	Mycophenolsäure
PUVA	Psoralenen mit UV-A
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse

17.4 · PathoMap Haut

¹ Akute generalisierte exanthematische Pustulose: meist iR v. Medis (va Antibiotika) o. Infekt. Oft Fieber, Leukozytose² Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms:

Symptombeginn 2–6 Wochen nach Therapiebeginn mit va

Antiepileptika: Carbamazepin, Lamotrigin u. Allopurinol

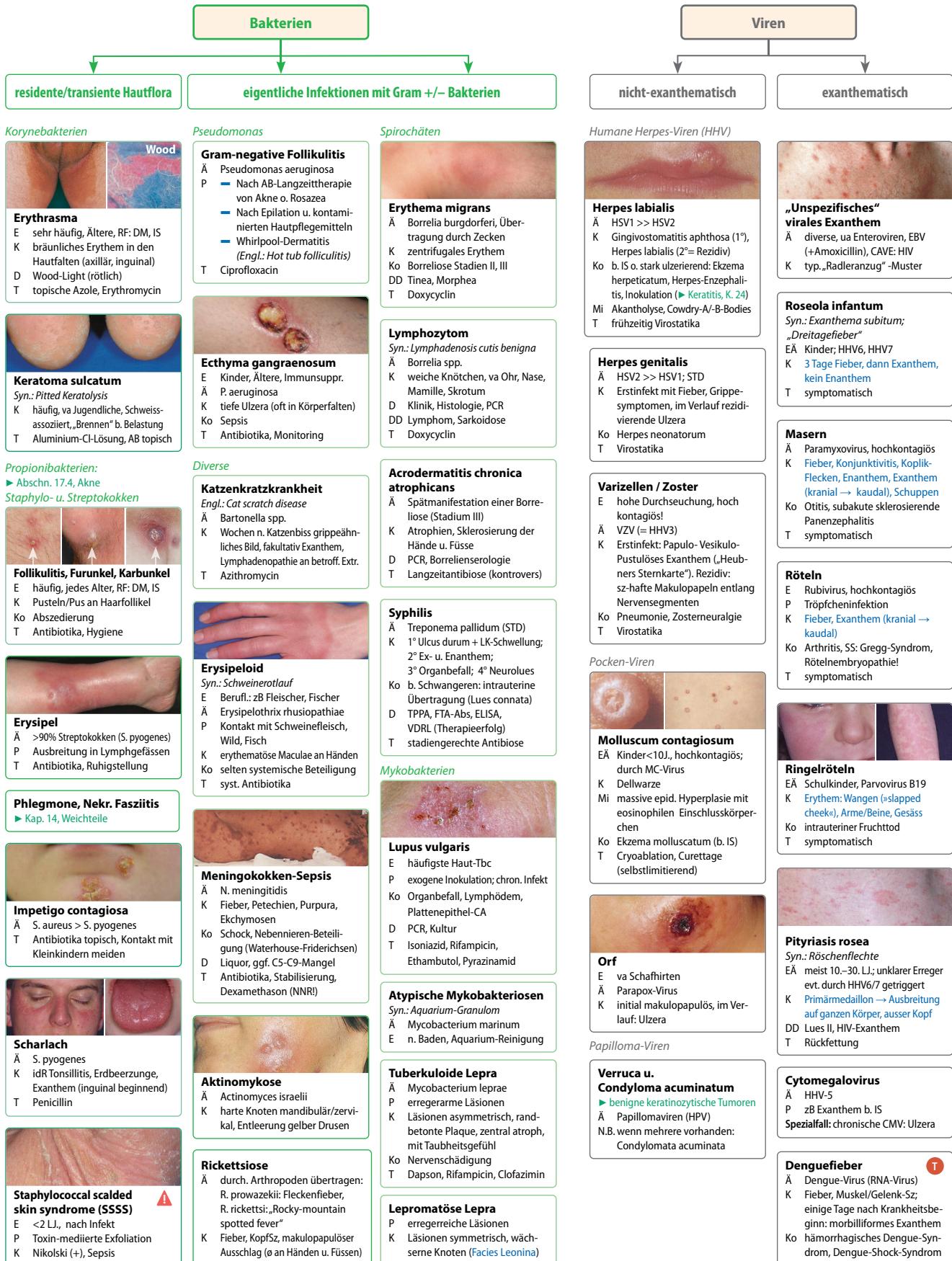
Fieber, Lymphadenopathie, Hautausschlag oft initiale Symptome.

B. ca. 70% Lebermitbeteiligung. Potentiell lebensgefährlich

³ Familiäres Kälte-induzierbares autoinflammatorisches Syndrom:

u.a Fieber, Arthralgien, Konjunktivitis nach Kälteexposition

⁴ NOMID: *Neonatal-onset multisystem inflammatory disease*⁵ Pyogena Arthritis, Pyoderma gangraenosum u. Akne⁶ Pyoderma gangraenosum, Akne, Hidradenitis suppurativa⁷ Deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist, Synonym: „OMPP“: Osteomyelitis (steril, multifokal), Periostitis, Pustulose⁸ Klinik: diffuse pustulöse Psoriasis⁹ Monoklonale IgM-Gammopathie, Arthralgien, Urtikaria¹⁰ Chronische atypische neutrophile Dermatitis mit Lipodystrophie u. erhöhten Temperaturen

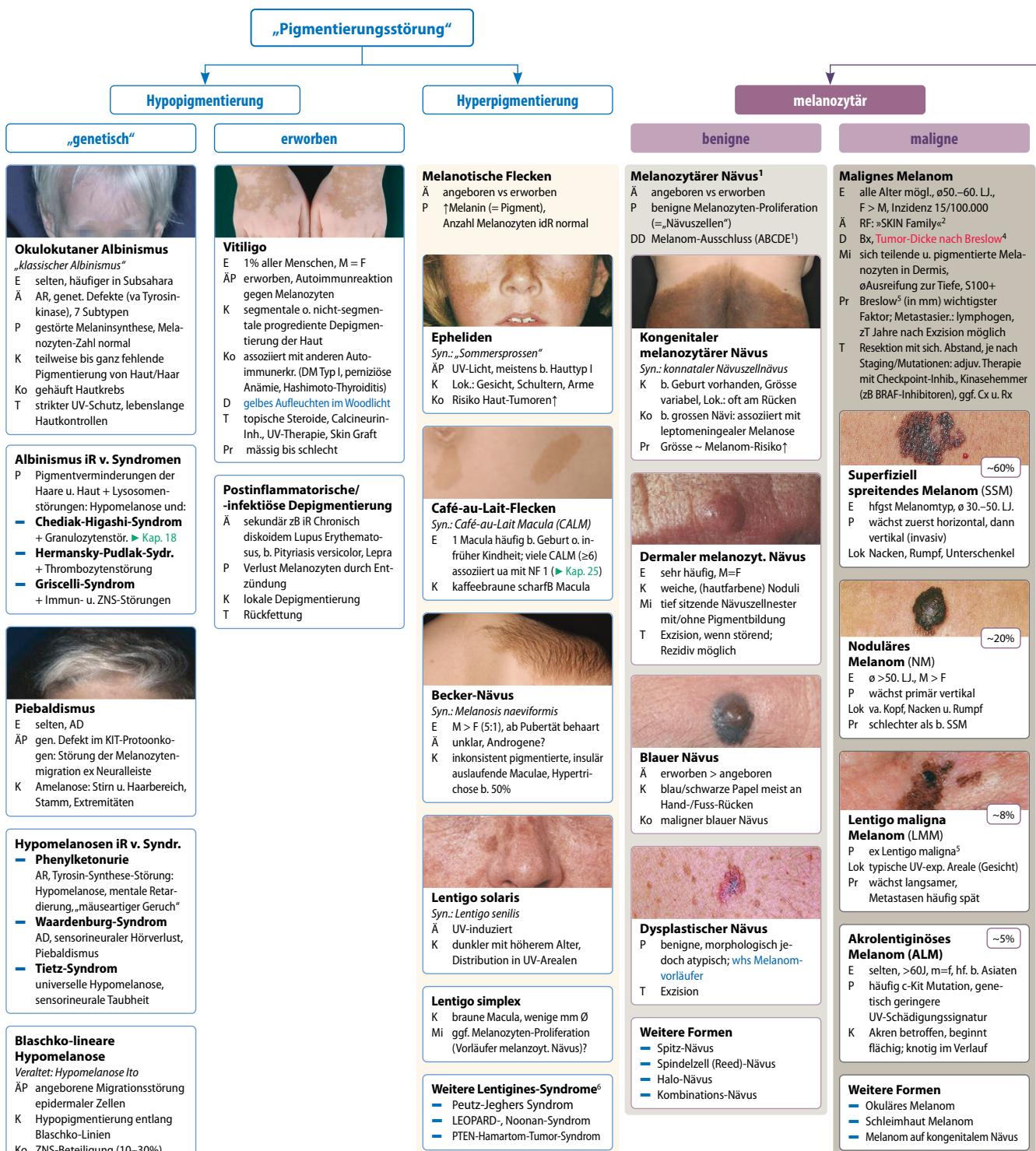


17.5 · Vertiefung: Infektionskrankheiten der Haut



¹Dimorphe Pilze: Im Erdboden als Myzel (Saprophyten); im menschlichen Körper in Hefeform; obligat pathogen.

T Tropische Erreger



Schematische Gegenüberstellung von Hyperpigmentierung vs. melanozytäre Tumoren:

Am Bsp. von „Kaffebohnen“ = Melanozyten u. „Kaffeepulver“ = Pigment (genauer: Melanin-Körperchen), können folgende drei Szenarien unterschieden werden: (©Cerny, Karlin, 2018 [17.2])

1 Hyperpigmentierung



(„zu viel Kaffeepulver“)
Übermäßige Anzahl an Melanin-Körperchen b. (fast) normaler Anzahl an Melanozyten.

2 Benigne melanozytäre Tumoren



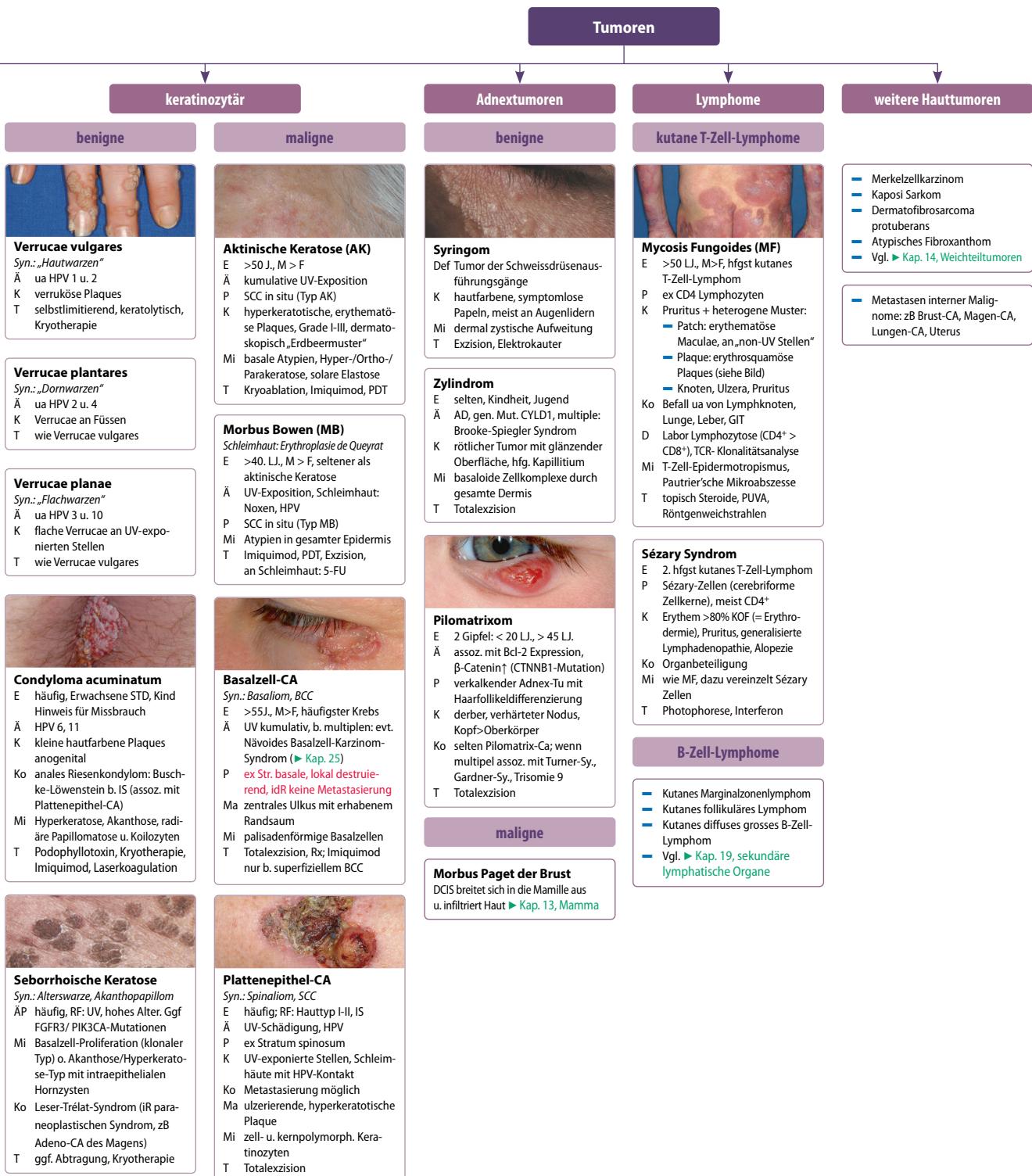
(„vermehrt Kaffebohnen“)
Benigne Proliferation von Melanozyten. Können jedoch bereits genetische Aberrationen aufweisen.

3 Maligne melanozytäre Tumoren



(„vermehrt kranke Kaffebohnen“)
Maligne Neoplasie, aus Melanozyten mit autonomem Wachstum hervorgehend.

17.6 · Vertiefung: Pigmentsystem-Störungen und Hauttumoren



¹ Melanozytäre Návi sind benigne Proliferationen der Haut (zT auch Návuszellen genannt). Umgangssprachlich werden kongenitale Návi auch als „Muttermale“ bezeichnet. Klinisch va wichtig ist die Abgrenzung zum malignen Melanomen mittels ABCDE-Regel u. Biopsie: Asymmetrie, Begrenzung unregelmäßig, Colorit uneinheitlich, Durchmesser > 5mm, Evolution über die Zeit. Je nach Lage der Melanozyten teilt man die Návi in Junktionsotyp, Compound-Typ u. dermalen Typ ein.

² Sonne (UVB), Kaukasischer Hauttyp, Immunsuppression, NZN (viele, dysplastische), positive Familienanamnese

³ ab T2: Schnittrand 2cm, SLNB u. adjuvant Interferon. Ab T4 o. N1 komplettes TNM-Staging mittels CT, MRT etc.

⁴ Breslow: T1<1mm, T2<2mm, T3<4mm, T4>4mm.

⁵ Lentigo maligna (= „Melanoma in situ“) typischerweise b. Älteren auf UV-exponierten Arealen des Gesichts zu finden.

⁶ Vergleiche mit ► Kap. 25 erbliche Tumorsyndrome. Noonan- u. LEOPARD-Syndrom werden auch als RASopathien zusammenfasst (Defekte im RAS-MAPK-Signalwegs).

Abk.: BCC: Basal cell carcinoma; DCIS: Ductal carcinoma in situ; PDT: Photodynamische Therapie; PTEN: Phosphatase and Tensin homolog ► Kap. 25; SCC: Squamous cell carcinoma; STD: sexually transmitted diseases

Primäre lymphatische Organe (Km, Thymus und peripheres Blut)

Christine Greil, Anna Verena Frey, Maximilian Seidl, Kirill Karlin, Thomas Cerny



- 18.1 Aus Sicht der Klinik – 124
- 18.2 Aus Sicht der Pathologie – 124
- 18.3 Knowledge-Bites – 125
- 18.4 PathoMap Knochenmark und Thymus – 126
- 18.5 Vertiefungsseite: Peripheres Blut – 128

18.1 Aus Sicht der Klinik

Allgemeines zur Hämatologie

Anamnese u. Leitsymptome:

- Akutes (AML, ALL, aggressive Lymphome) vs. chronisches (MPN, MDS, niedrig maligne Lymphome zB CLL) Geschehen?
- Anzeichen hämatopoetischer Insuffizienz? B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiss, Gewichtsverlust)? Oberbauchbeschwerden? Vergrößerte Lymphknoten? (Abb. 3)
- PA: Noxen, Medikamente? St.n. Radio-/Chemotherapie?
- Familien- u. Berufsanamnese (zB Benzol-Exposition?).

Diagnostik:

- Klinische Untersuchung: Abb. 3.
- Labor : Differentialblutbild, Gerinnungsstatus, LDH (Zellumsatzmarker), Haptoglobin u. ggf. Immunhämatologie (Hämolyse?), Folsäure/Vit. B12, Virusserologien.
- Knochenmarkpunktion: zunächst Aspiration → Gewinnung von Zellen für Zytologie („Ausstrich“), Immunzytologie (FACS), Zytogenetik (FISH), Molekulargenetik; danach Stanzbiopsie → Gewebeprobe für Histologie.
- Lymphknotenextirpation (falls nicht möglich: -biopsie).
- Bildgebung: Sonographie, ggf. CT/MRT.
- Liquorpunktion: b. ALL immer, b. AML/Lymphomen nur b. Vda Meningoëosis.

Therapie

- IdR Systemerkrankung – Lokaltherapie nicht zielführend.
- Benigne Ursachen (zB Vitaminmangel, myelotox. Medikamente): Substratsubstitution, Noxen meiden etc.
- Maligne: supportiv (Wachstumsfaktoren, Transfusion, Infekttherapie/-prophylaxe) u. antineoplastisch (Cx-/Rx Therapie, Immunologika, ggf. HSCT).

Fokus: Der Patient mit akuter Leukämie

- Anamnestisch meist kurzer Verlauf, berichtet Leistungsabfall, Gliederschmerzen u. B-Symptome (Abb. 3).
- Gesunde Hämatopoiese wird meist vollständig verdrängt, daher Infekte (Mucositis, Abszesse, atyp. Erreger) u. Blutungsneigung (hauptsächlich Petechien aufgr. Tz-Penie).
- Befall anderer Organe: Lymphadenopathie, Gingivahyperplasie, Chlorome (extramedullärer myeloider Tumor, ua kutan, auch abdominal, ossär, zerebral), Hepatosplenomegalie.
- Bei Meningoëosis: Kopf-Sz, Nausea/Emesis, neurologische Ausfälle.
- Seltene Leukostase b. extrem hohen Leukozytenzahlen: pneumonische Infiltrate mit Dyspnoe, zerebrale Ischämien/Hämorrhagien, arterielle Verschlüsse.

Schwierige Stellen

Hämatologie ist ein Zusammenspiel von Kompartimenten, die nicht isoliert voneinander funktionieren. Aus didaktischer Sicht ist eine Trennung zunächst sinnvoll, um die Grundfunktionen eines jeden Kompartiments zu begreifen (1° lymphatisch = Bildung, intravasal = Interaktion/Transport, 2° lymphatisch = Aktivierung/Ausreifung/Abbau). In einem zweiten Schritt sollte dann aber die gegenseitige Abhängigkeit erlernt werden, da im Klinikalltag eine Trennung nicht sinnvoll möglich ist (*leukämischer Verlauf eines Lymphoms mit Befall des Knochenmarks, Lymphadenopathie b. Leukämie, sekundäre Splenomegalie b. Knochenmarksinsuffizienz*). Eine Herausforderung kann demgegenüber zB die Tatsache sein, dass eine krankhafte Hämatopoiese nicht zwangsläufig auffällige periphere Blutwerte zur Folge haben muss. Manchmal kann das Zusammenspiel der Kompartimente auch über ein Problem hinwegtäuschen.

18.2 Aus Sicht der Pathologie

Ausgangslage: die angeborene/unreife Abwehr entsteht

- Das Knochenmark ist Ausgangspunkt aller Blutzellen. Der damit verbundene hohe Zellumsatz ist der Boden für die Entstehung von Neoplasien.
- Die Veränderungen der Hämatopoiese sind grob unterteilbar in primäre Blutbildungsstörungen (Aktion) vs. sekundäre Blutbildungsstörungen (Reaktion).
- Der Thymus ist der Reifungsort der T-Zellen. Veränderungen umfassen primäre o. sekundäre Tumoren (*Thymom, Thymuskarzinom*, vs. *Lymphom, Metastasen*), Entzündungen (*Myasthenia Gravis*) o. Hypotrophie/Aplasie iF angeborener Immundefekte (*DiGeorge Syndrom*).
- Der Thymus durchläuft nach Säuglings-/Kindesalter eine Altersinvolution (fettgewebiger Umbau u. Atrophie) – Repertoire an T-Zellen kann nicht weiter zunehmen.

Diagnostik

- Der Pathologe erhält Knochenmarkstrepanat/-ausstriche, mediastinoskopische Biopsien o. Thymusresektate.
- Klinische Angaben (Symptomdauer, Noxen u. Medikamente, Blutwerte) sind für eine korrekte Diagnose unerlässlich.
- Ebenso entscheidend: hochwertige präanalytische Qualität (ausreichende Probengröße, schonende Entkalkung, Vermeidung von Quetschartefakten durch Instrumente).
- Histologisch können MPN, "Leukämien" u. Lymphome gut am KM-Trepanat diagnostiziert werden. Molekulargenetik zunehmend wichtig für deren *Subklassifizierung*.
- Für die Diagnose MDS bedarf es der Korrelation von Aspirat u. Molekularpathologie/-zytogenetik.
- B. akuten Leukämien u. MDS ist Immunhistochemie, Zytogenetik und Molekularpathologie zur Risikostratifizierung, für die Prognose und Therapieplanung notwendig.
- Thymom: histologische Abgrenzung zu Thymus-CA anhand Wachstumsmuster u. Ausdehnung wichtig.

Besonderheit: reaktive Knochenmarksveränderungen

- Substratmangel, Regenerationsphasen, Infekte, Noxen, Medikamente o. verdrängende Prozesse (zB. Knochenmarkskarzinose) können eine primäre Neoplasie des Knochenmarks imitieren.
- Diese „Mimics“ können zu Fehldiagnosen führen (zB Folsäuremangel = initiales MDS). Die richtige Diagnose kann oft erst im Verlauf (zB nach Substratsubstitution) mittels Rebiopsie unter Mitberücksichtigung der klinischen Dynamik gestellt werden.

18.3 · Knowledge-Bites Km, Thymus und peripheres Blut

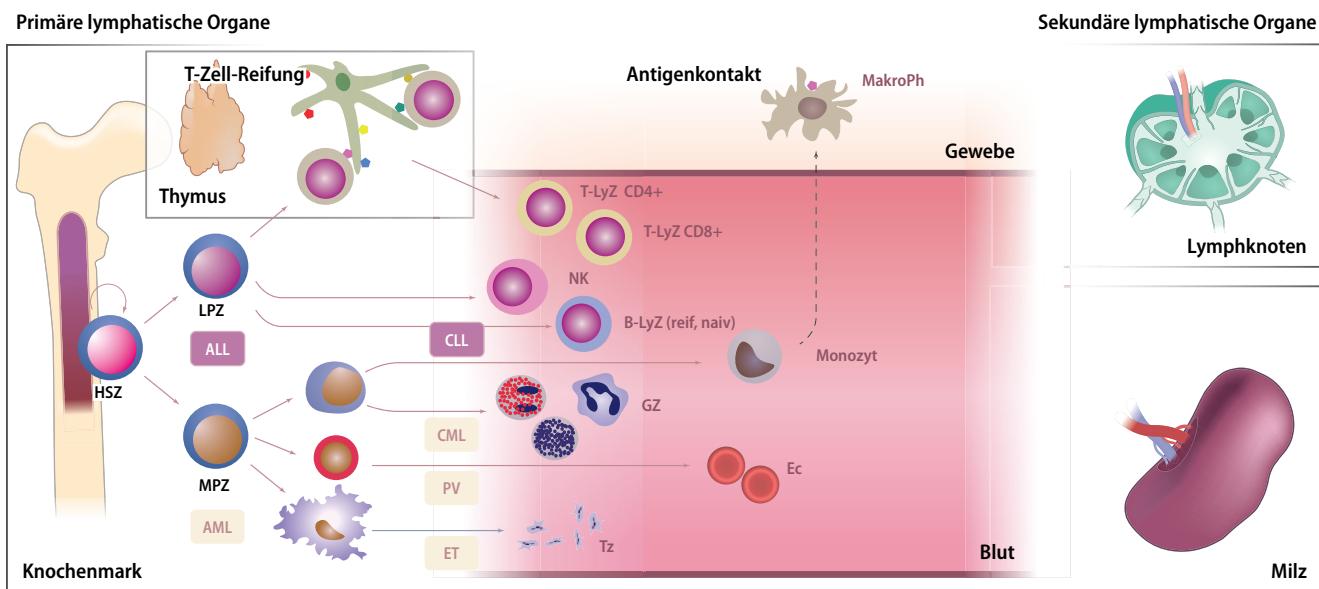


Abb. 1 Vereinfachte Darstellung d. Hämatopoiese, welche beim Erw. im Knochenmark stattfindet. Aus der multipotenten Hämatopoetischen Stammzelle (HSZ) entstehen zwei Hauptlinien: myeloische Reihe aus d. Myeloischen Progenitorzelle (MPZ) u. lymphatische Reihe aus der Lymphatischen Progenitorzelle (LPZ). Dazu dargestellt sind die assoziierten primären Neoplasien. (©Cerny, Karlin, 2018 [18.1])

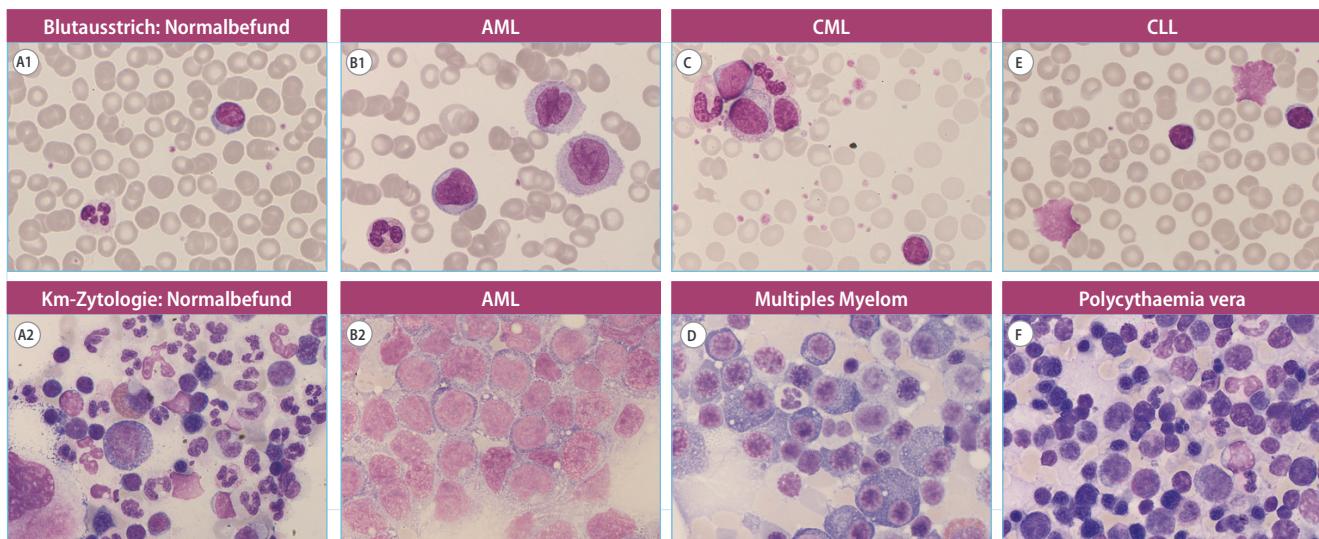
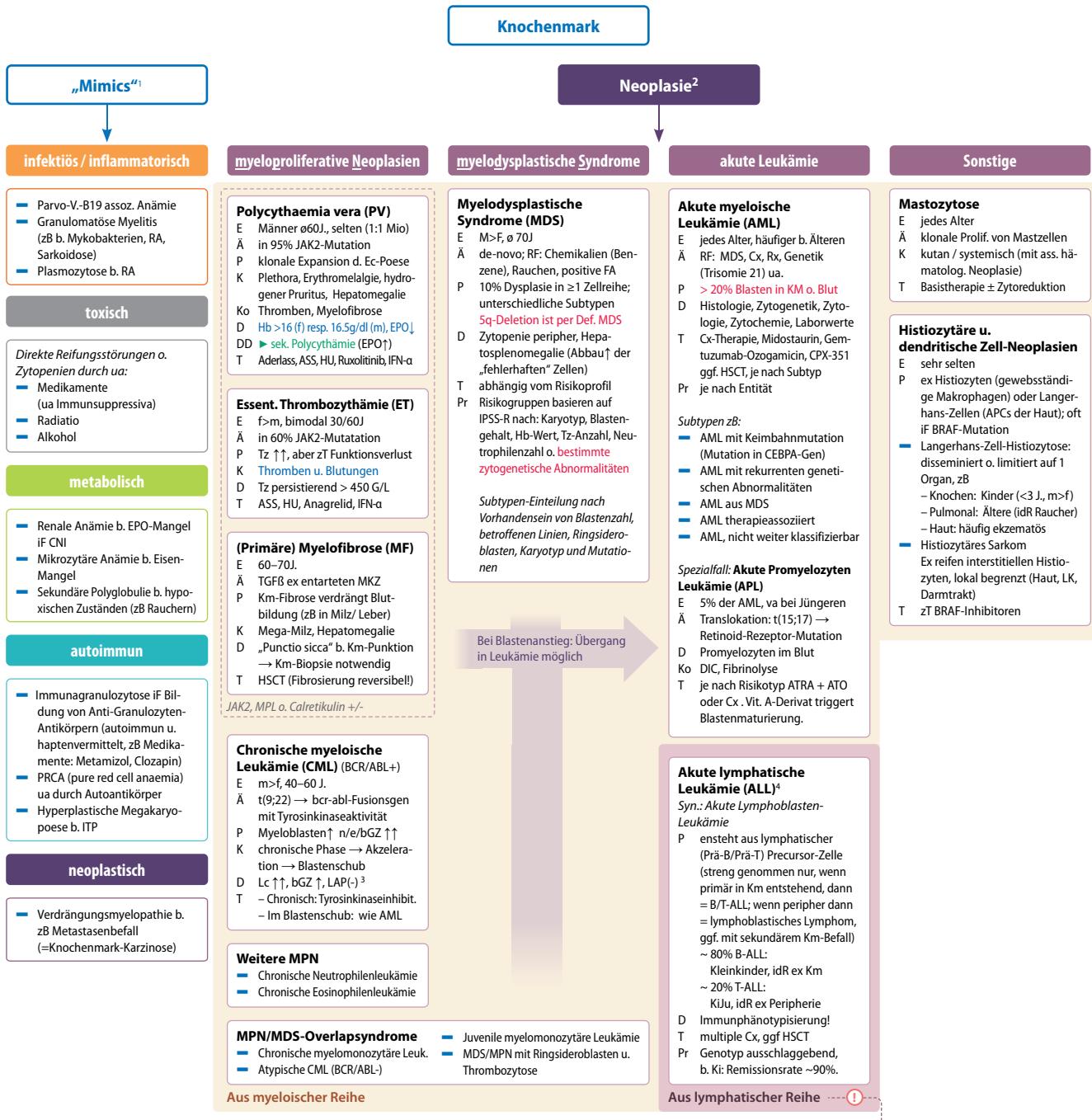


Abb. 2 Peripherer Blutausstrich u. Knochenmark-Aspirationszytologie b. hämatologischen Neoplasien. A) Normalbefund. B1) Grosse Blasten zT mit Nuukleoli, Hiatus leukaemicus. B2) Monomorphe Blasteninfiltration. C) Linksverschiebung bis zum Blasten, ohne Hiatus leukaemicus. D) Deutlich erhöhter Plasmazzelnachweis, zT atypische (doppelkernige) Formen. E) Lymphozytose, Gumprechtsche Kernschatten. F) Zellularität erhöht, Erythropoese dominant.

KM-Insuffizienz		Organomegalie		B-Symptomatik	
Anämie	Müdigkeit, Schwäche, evt. Atemnot	Blässe, evt. Tachykardie, Tachypnoe	Lymphadenopathie	Fieber (-schübe)	>38°C ohne Infektokus über längeren Zeitraum
Blutungsneigung	Epistaxis	Petechien, selten Hämatome	Hepatomegalie	Nacht-schweiss	mit nächtlichem Wäschewechsel
Infektanfälligkeit	„Ständig krank“	Hautinfekte, Pneumonie (auch atypische Erreger)	Splenomegalie	Gewichts-verlust	≥10% des Körpergewichts in 6 Mo.
Leitsymptome		Leitbefunde			

(B-Symptome oft assoz. mit Lymphadenopathie)

Abb. 3 Wichtigste hämatologische Leitsymptome u. Leitbefunde in der Übersicht. Die farbige Hinterlegung verweist auf die gestörte Zellreihe: myeloische Zellreihe (orange), lymphatische Zellreihe (violet).

**Spotlight: Hämatologische Neoplasien mit sekundärem Knochenmarks-Befall, oder: der Sinn einer anatomischen Einteilung**

Ein grosser Teil der *lymphatischen* Neoplasien entsteht im Gegensatz zu den oben genannten myeloischen Neoplasien (MPN, MDS, AML etc.) primär ausserhalb des Km, idR in Lymphknoten. Ihre Vorläuferzellen entstammen jedoch im weitesten Sinne dem Km. Einige unter ihnen befallen im Krankheitsverlauf regelmässig das Km (= sekundärer, „rückwärtiger“ Befall). Beispiele sind:

► **Chronische lymphatische Leukämie** (Kap. 19) ► **Haarzellleukämie** (Kap. 19) ► **Multiples Myelom** (Kap. 19) ► **Lymphoplasmacytisches Lymphom** (Kap. 19)

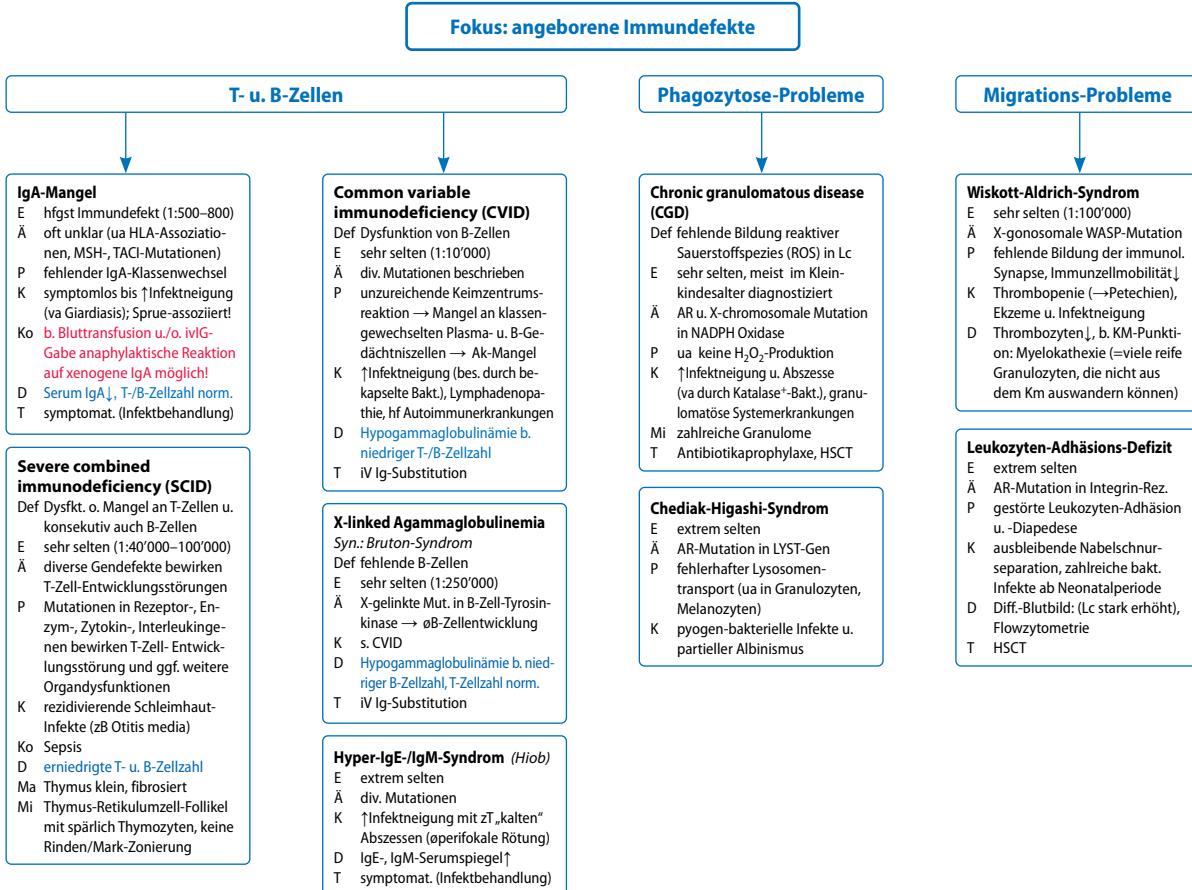
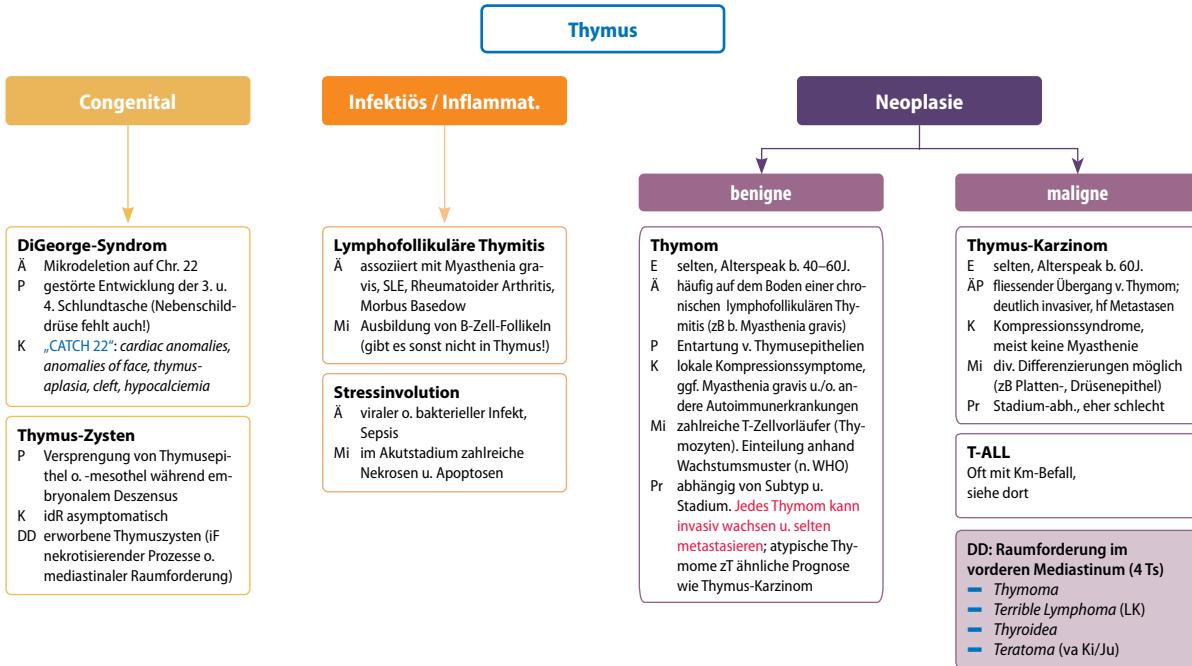
Diese didaktisch nützliche, anatomische Sichtweise ist historisch bedingt; sie trennt lymphatische Neoplasien mit Km- u/o. Blutbeteiligung (=Leukämie), von solchen, die als Masse vorliegen (Lymphom). Es wurde jedoch zusehends klar, dass jedes „Lymphom“ sich u/u. zu einem leukämischen Bild entwickeln kann u. jede „Leukämie“ gelegentlich mit einer Massenläsion auftreten kann. Zudem können neue Methoden nachweisen, dass für das Therapieansprechen entscheidend die genetische Ausstattung der Tumorzelle ist u. nicht der Ort. Neue Klassifikationen teilen daher weniger nach Lage, sondern nach der Tumor-Ursprungszelle ein (anhand Morphologie, Immunphänotyp u. Zytogenetik). IdF wurden einige bisher als unterschiedlich betrachtete Entitäten zu einer Diagnosegruppe zusammengefasst. (zB B-ALL u. prä-B-Zell-Lymphoblasten-Lymphom: beide entstehen aus Precursor B-Zelle, einmal im Km, einmal in Lymphknoten).

ABI	Anämie, Blutung, Infekte (=Symptome b. Km-Befall)
APC	Antigenpräsentierende Zelle
ASS	Acetyl-Salicyl-Säure
BS	Blastenschub
CEPBA	CCAAT/enhancer binding protein alpha
Cx	Chemotherapie

DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation (autolog o. allogen)
HU	Hydroxyurea
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
IPSS-R	Revised International Prognostic Scoring System
Km	Knochenmark

LAP	Alkalische Leukozytenphosphatase ³
MDS	Myelodysplastische(s) Syndrom(e)
MKZ	Megakaryozyten
MPN	Myeloproliferative Neoplasie(n)
NSD	Nebenschilddrüse
Rx	Radiotherapie

18.4 · PathoMap Knochenmark und Thymus

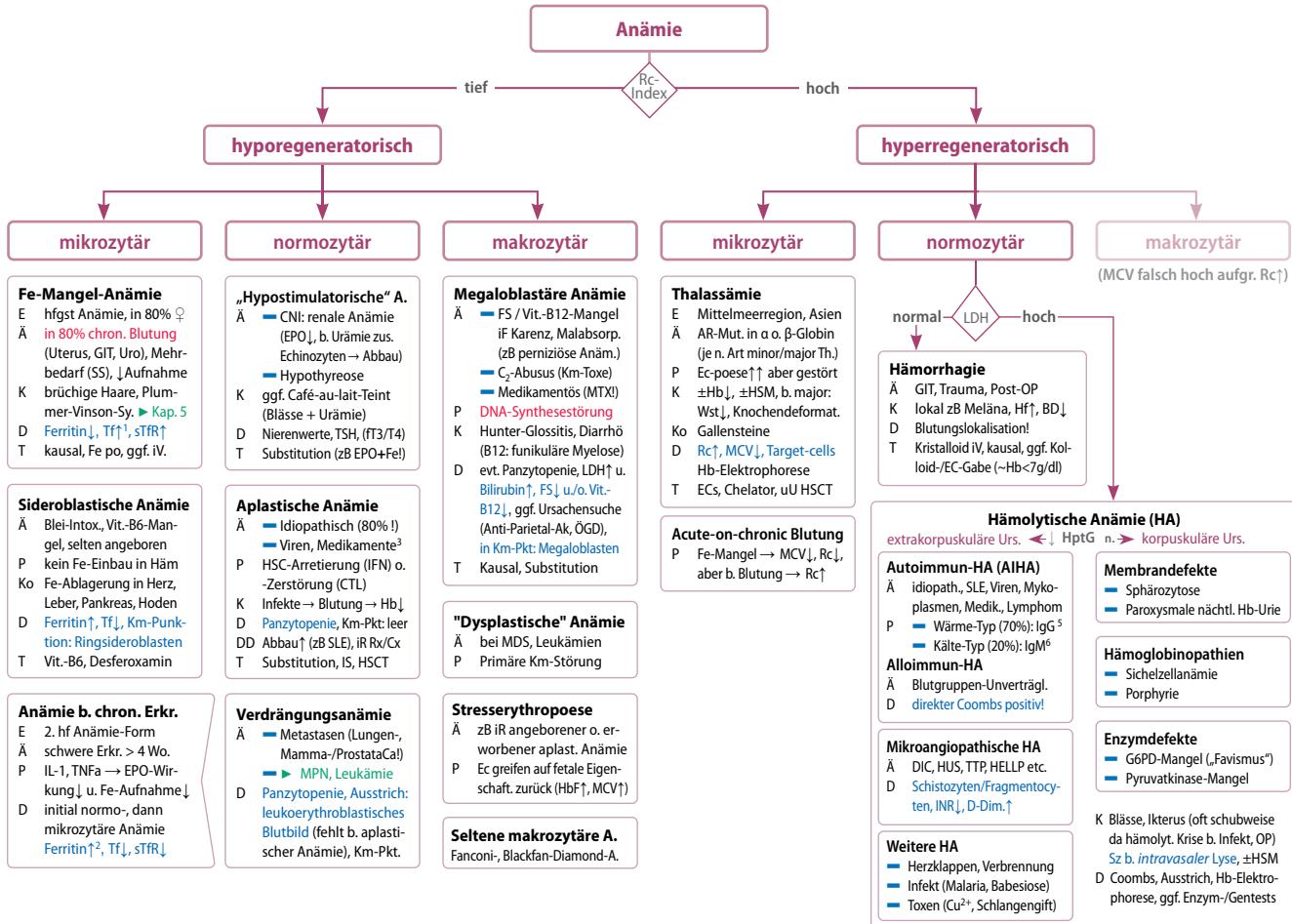
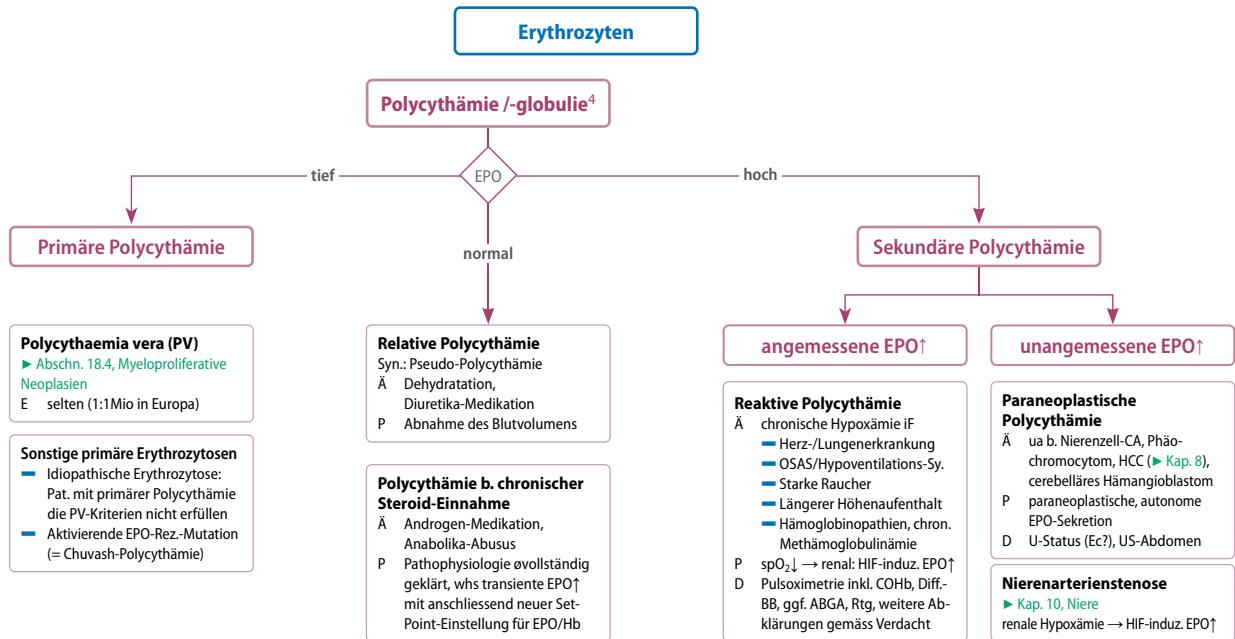


¹ Imitieren uU eine primäre Km-Neoplasie, wobei deren Ursache systemischer Natur o. nur das Km betreffend sein kann

² Beachte: MPN, MDS u. AML bilden ein Spektrum von myelischen Neoplasien: ausgehend von erhöhtem Progenitorzell-Umsatz ist Ausreifung genügend (MPN), schlecht (MDS) o. ø vorhanden (AML)

³ Die LAP ist im normalen reifen Granulozyten vorhanden. Das hilft b. der Abgrenzung CML ↔ leukämische Reaktion (sonstiger starker Lc-Anstieg): Lc++, nGZ++, LAP++

⁴ ALL = Überbegriff für > 20% maligne lymphat. Zellen in KM o. Blut. Ursprung kann Km-Zelle sein (→ Lymphoblastische Leukämie) o. entartete periph. B-/T-Zellen (→ Lymphoblastisches Lymphom)



AIHA Autoimmunhämolytische Anämie

COHb Carboxyhämoglobin

CTL Cytotoxische T-Lymphozyten (CD8+)

EPO Erythropoetin

EC Erythrozyten-Konzentrat

Fe Eisen

FS Folsäure

G6PD Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase

Hb Hämoglobin

HELLP Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets

HIF Hypoxia-inducible Factor

HptG Haptoglobin

HSC(T) Hämatopoietische Stammzell(en) (Transplantation)

HSM Hepatosplenomegalie

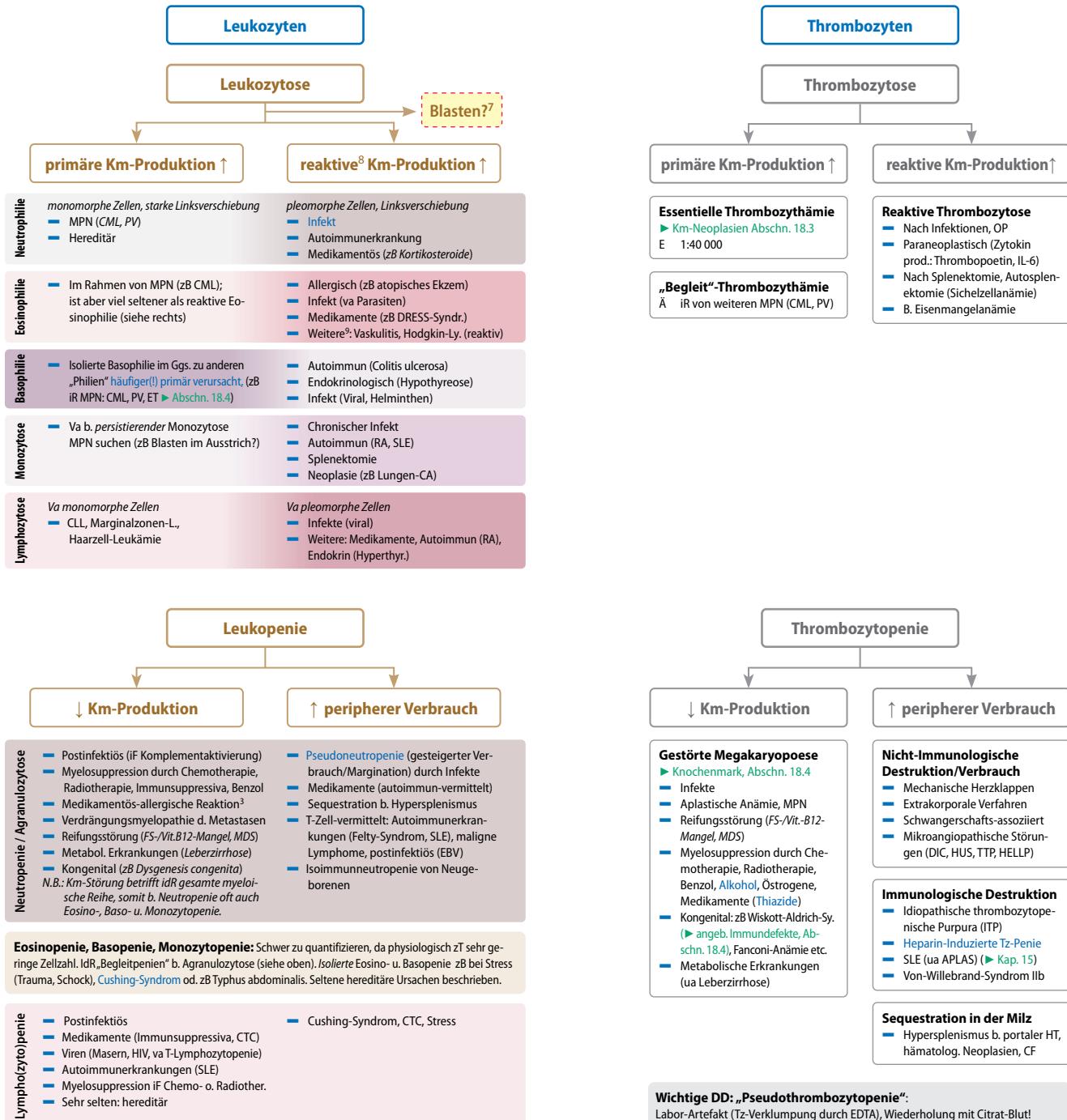
HUS Hämolytisch-urämisches Syndrom

IFN Interferon

MTX Methotrexat

IS Immunsuppression

18.5 · Vertiefungsseite: Peripheres Blut



Spotlight: Differentialdiagnose Panzytopenie:

Beeinträchtigte Produktion

- Aplastische Anämie (erworbene und angeborene)
- Km-Infiltration (zB Metastasen, Myelofibrose)
- Substratmangel (Vitamin B12, Folsäure-, Kupfermangel)
- Myelodysplastisches Syndrom (MDS)

Beeinträchtigte Produktion u. ↑ peripherer Verbrauch

- Medikamente, Toxine (Alkohol)
- Autoimmun (zB systemische Lupus erythematoses)
- Leukämie
- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)
- Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

↑ peripherer Verbrauch

- Autoimmun hämolytisch
- Splenische Sequestration

MAHA Mikroangiopathische hämolytische Anämie
sTfR Soluble Transferrin-Rezeptor
Tf Transferrin
TTP Thrombotisch thrombozytopenic Purpura
¹ aber entsättigt
² hier Ferritin wegen Entzündung erhöht, zeigt nicht Fe-Speicher an!
³ Metamizol, Thiamazol, Clozapin, Sulfasalazin

⁴ Definition (WHO 2016): Hb >16.0 g/dL (F) resp. >16.5 g/dL (M)
o. Hämatokrit > 48 % (F) resp. > 49 % (M)

⁵ Syn.: Wärme-Agglutinine

⁶ Syn.: Kälte-Agglutinine. CAVE: nicht mit Kryoglobulinämie(-ämie) verwechseln (= Immunglobuline, die b. tiefer T° mit sich selbst verklumpen). Bei beiden jedoch transiente Verschluss kleiner Gefäße möglich (→ Akrozyanose, Raynaud-Syndrom ► Kap. 3).

⁷ Bei erhöhtem Blastenanteil müssen stets primäre Neoplasien ausgeschlossen werden. Zur Repetition: Akute Leukämie (► 18.4) definiert als Blastenanteil >20% in Km o. peripherem Blut.

⁸ Dies auch als *Leukämoid Reaktion* bezeichnet

⁹ Hypereosinophilie möglich zB b. Kardiomyopathie, Hepatosplenomegalie, pulmonaler Eosinophilie (► Kap. 2), Thromboembolien (Cholesterin-Embolus) etc.

Sekundäre lymphatische Organe

Christine Greil, Anna Verena Frey, Maximilian Seidl, Thomas Cerny, Kirill Karlin



19.1 Aus Sicht der Klinik – 132

19.2 Aus Sicht der Pathologie – 132

19.3 Knowledge-Bites – 133

19.4 PathoMap – 134

19.1 Aus Sicht der Klinik

Fokus: Der Lymphom-Patient

Anamnese u. Leitsymptome

- Kurzer Verlauf (Tage – Wo.) b. hochmalignen Lymphomen, langsamer Verlauf (Wo. – Mo.) b. niedrigmalignen.
- Leitsymptome: schmerzlose LK-Schwellung (► Abb. 4) u. B-Symptome: Fieber, Nachtschweiss, Gewichtsverlust.
- Evt. unspezifische Allgemeinsymptome wie Schwäche, Leistungsabfall, Infektanfälligkeit.
- Komplikationen b. ausgedehnten Lymphomen möglich: abdominell (Schmerzen, Ileus, Harnaufstau), mediastinal (obere Einflusstauung durch Kompression der Vena cava superior), Thrombosen (CAVE Lun- genembolie, auch unter Therapie möglich).

Klinische Untersuchung

- LK-Schwellung: derb, unverschieblich, sz-los? (► Abb. 4).
- Hepatosplenomegalie (auch b. Lymphomen möglich!).
- Anzeichen für Knochenmarksbefall? (zB Blässe iF Verdrängungsanämie, Petechien iF Thrombozytopenie).
N.B.: Knochenmarksbefall wichtiges Diagnosekriterium zur Abgrenzung zB zwischen *lymphoblastischem Lymphom* u. *akuter lymphatischer Leukämie*).
- Hinweise auf Organmanifestationen/-infiltration? zB Exanthem (*kutanes Lymphom*), neurologische Ausfälle (*zerebrales Lymphom*), Übelkeit/Erbrechen (*GIT-Lymphom*), Dyspnoe/Husten (*Lymphom der Lunge/Pleura*), pathologische Frakturen (durch Osteolysen b. ossärem Befall)
N.B.: Organmanifestationen auch isoliert ohne Lymphadenopathie möglich = primär extranodales Lymphom.

Zusatzuntersuchungen

- Labor: Differentialblutbild, Gerinnungsstatus, LDH, BSG, β_2 -Mikroglobulin, Harnsäure, Leber-, Nierenwerte, Eiweiß-elektrophorese/Immunfixation (*monoklonale Gammopathie?*), Virusserologien (CMV, EBV, HIV, HBV, HCV).
- Biopsie u. Histologie: Lymphknoten, ggf. Knochenmark (zur Ausbreitungsdiagnostik, b. jedem neu diagnostizierten Lymphom) bzw. entsprechendes Organ b. Vda Befall.
- Bildgebung: Thorax-Röntgen, Abdomen-Sonographie; ggf. CT/MRT (falls Sono nicht beurteilbar, zB mediastinal, retroperitoneal); PET-CT initial und nach Therapie zw. Differenzierung aktives Lymphom ↔ inaktives Residuum; b. neurologischen Symptomen cMRRT u. Liquorpunktion.
- Weitere Diagnostik zur Therapieplanung u. Überwachung unter Therapie: zB Echokardiographie (*toxische Kardiomyopathie?* ► Kap. 4, Herz), Lungenfunktionsprüfung (zB *interstitielle Fibrose* nach Bleomycin?) etc.

19.2 Aus Sicht der Pathologie

Ausgangslage: Entstehung der spezifischen Abwehr & Blutmauserung

- Lymphknoten (LK) sind die „Kontrollstationen“ der Abwehr. In ihnen präsentieren Abwehrzellen, die vom „Patrouillenritt“ durch die Körperperipherie zurückkehren, zu bekämpfende Antigene an Lymphozyten.
- Der Zellsatz in der folgenden Affinitätsreifung (sog. Keimzentrumsreaktion, ► Abb. 1) kann uU als *reaktive Lymphadenopathie* wahrgenommen werden. Sie ist zugleich Boden für die Entstehung von Neoplasien. Je nach entarteter Ursprungszelle entstehen unterschiedliche „reife“ *Lymphome*.
- Erregerausbreitung in den LK verursacht eine *Lymphadenitis*.
- Die Milz hat eine Doppelfunktion: einerseits ist die *weisse Pulpa* eine Art immenser LK, der auf im Blut zirkulierende Antigene reagiert (wichtigste Quelle für IgM im Blut); andererseits übernimmt die *rote Pulpa* das Aussortieren veralteter Blutzellen (sog. Blutmauserung).

Diagnostik

- Die Pathologie erhält va LK-Biopsien o. -Resektate (besser, da geringere Sampling-error-Gefahr), seltener Milzpräparate/-biopsate im Rahmen eines Stagings.
- Zentraler Schritt: histologische Beurteilung der mikro-anatomischen Kompartimente (Follikel, Interfollikuläre Areale, Sinus etc.); davon ausgehend ggf. weiterführende immunhistochemische/molekulärpathologische Analysen.
- Unterscheide zwei Muster: *Betonung* von LK-Strukturen ohne Strukturverlust (zB folliculäre o. interfollikuläre/parakortikale Hyperplasie, siehe ► Abb. 2) = a.e. reaktiv; versus *Verlust* von LK-Strukturen = a.e. neoplastisch.
- Bei Vorliegen granulomatöser Entzündung: denke an infektiöse, rheumatologische o. (para-)neoplastische Ursachen.

Besonderheit: Lymphomentstehung

- Lymphom = abnorme klonale Lymphozyten-Proliferation.
- B-Zell-Lymphome sind häufiger als T-Zell-Lymphome u. mit dem Alter zunehmend. Grund dafür: Affinitätsreifung der B-Zellen (somatische Hypermutation, Ig-Klassenwechsel) verursacht physiologische DNA-Doppelstrangbrüche. Als „Betriebsunfall“ können Gen-Translokationen auftreten. Wenn als „Super-GAU“ dadurch eine sog. *Driver-Mutation* (► Kap. 1, Grundprinzipien d. Onkologie) entsteht, ist die Grundlage für ein Lymphom gelegt. Durch Erwerben weiterer Gendefekte kann ein niedrig-malignes Lymphom in aggressive Varianten übergehen (sog. „Richter-Transformation“).
- Jedes Lymphom kann b. Ausschwemmung ins Blut einen leukämischen Verlauf nehmen! (zB CLL)

Schwierige Stellen

Die Einteilung der Lymphome erfuhr in den letzten 50 Jahren stetigen Wandel; die rein deskriptiv-histologischen Anfänge wurden mit neuen Erkenntnissen zu Klinik, Immunophänotyp u. zuletzt Molekulargenetik vereint. Die aktuelle WHO-Klassifikation bedient sich daher all dieser Elemente. Die historische Unterscheidung Hodgkin-/Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) bleibt aufgrund unterschiedlicher Pathogenese bestehen. Die NHL können weiter in B- resp. T-/NK-NHL unterteilt werden. Im Weiteren wird zwischen *unreifen* (von Precursor-Zellen abstammenden) u. *reifen* (nach Antigen-Kontakt entarteten) NHL unterschieden. *Reife* NHL werden erneut unterteilt in *kleinzellig* (~eher differenziert) u. *blastär* (~eher entdifferenziert, ähneln Precursoren). Aufgrund der raschen Zellteilung sind *unreife* NHL u. *reife blastäre* NHL klinisch schnell progredient u. verlaufen unbehandelt letal (daher „hochmaligne“, „aggressiv“); dafür sind sie mittels intensiver Chemotherapie zT heilbar. *Reife*, *kleinzellige* NHL zeichnen sich durch langsame klinische Progredienz aus (daher „niedrigmaligne“), ihre Therapie ist bislang v.a. symptomatisch.

19.3 · Knowledge-Bites

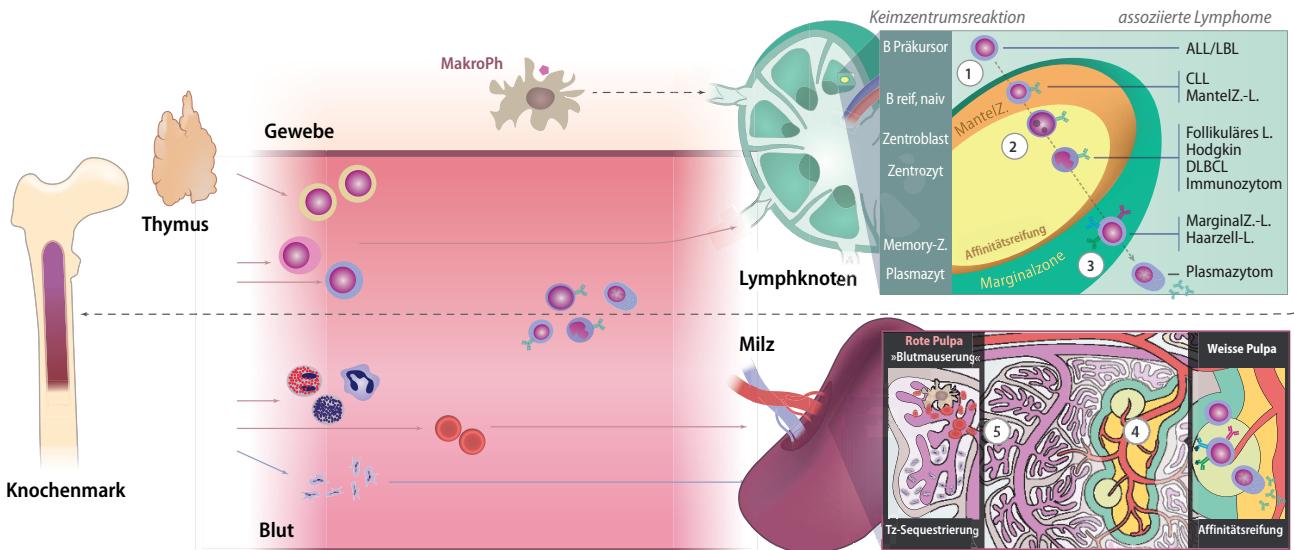


Abb. 1 Prozessierung von peripheren Blutzellen in Lymphknoten (LK) u. Milz. Im LK durchläuft die Präcursor B-Zelle eine positive u. negative Selektion u. wird zur reifen B-Zelle (1). Diese wandert ins Keimzentrum und erfährt eine Affinitätsreifung mittels somatischer Hypermutation u. Ig-Klassenswitch-Rekombination (2), es resultieren langlebige Gedächtnis- u. Plasmazellen. In der Marginalzone findet T-Zell unabh. B-Zellaktivierung statt (3), wodurch kurzlebige Plasmazellen entstehen. Gleiches findet in der weißen Pula der Milz statt (4), in der roten Pula (5) werden alte Ec u. Tz abgebaut. (©Cerny, Karlin, 2018 [19.1])

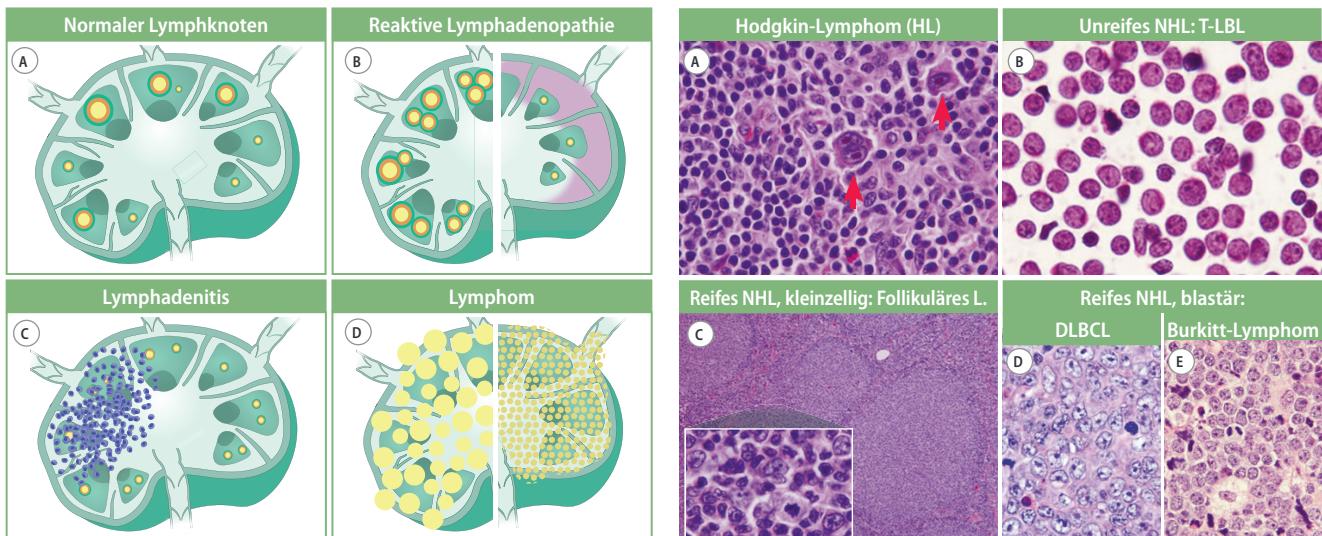


Abb. 2 Grundformen von LK-Veränderungen. (A) Normaler LK mit Cortex (=B-Zone), Paracortex (T-Zone) u. Mark. (B) Reaktive Lymphadenopathie: follikuläre vs. paracorticale Hyperplasie. (C) Infekt des LK. (D) Neoplasie des LK mit folliculärem und/oder diffusem Befall. (©Cerny, Karlin, 2018 [19.2])

Abb. 3 Vier Lymphom-Engramme: (A) Zahlreiche reaktive Entzündungszellen um wenige Tumorzellen (rote Pfeile). (B) Unreif: runde, uniforme Blasten. (C) Reif: »kleinzellige« Tumorzellen (Zytoplasma↑). (D) Blastäre Tumorzellen (gross, markante Nukleoli). (E) „Sternenhimmel-Muster“ durch phagozytierende Makrophagen.

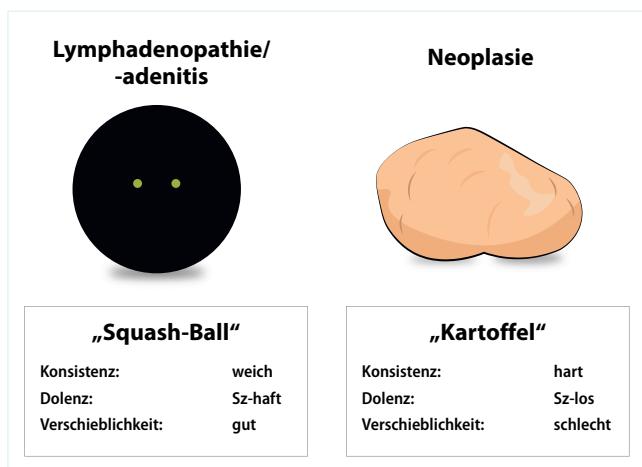


Abb. 4 Engramm zur (groben!) klinischen Beurteilung von Lymphknotenveränderungen. (©Cerny, Karlin, 2018 [19.3])

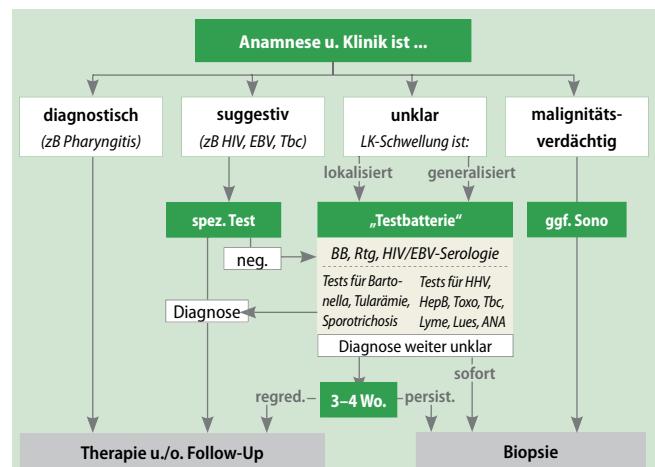
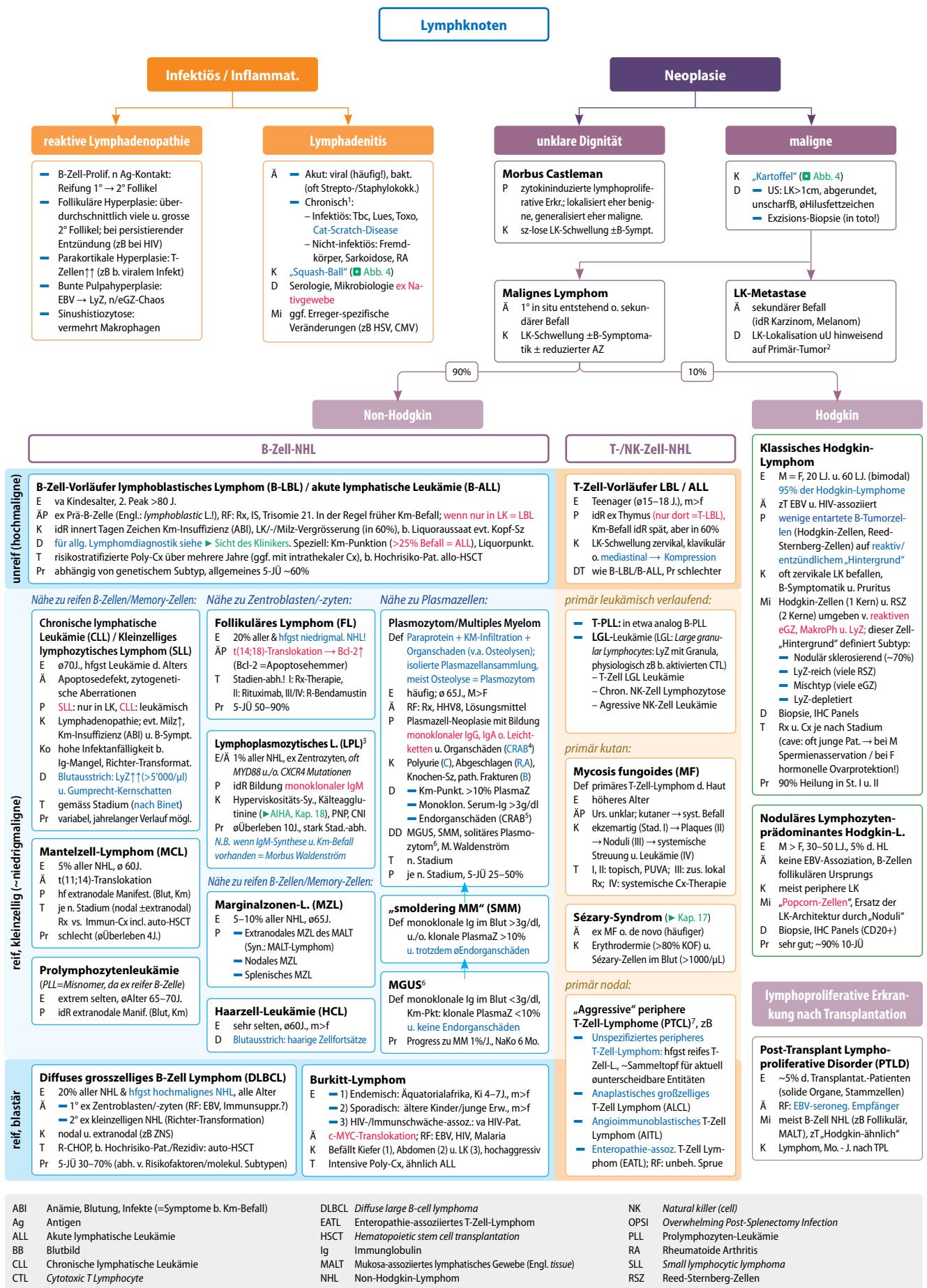
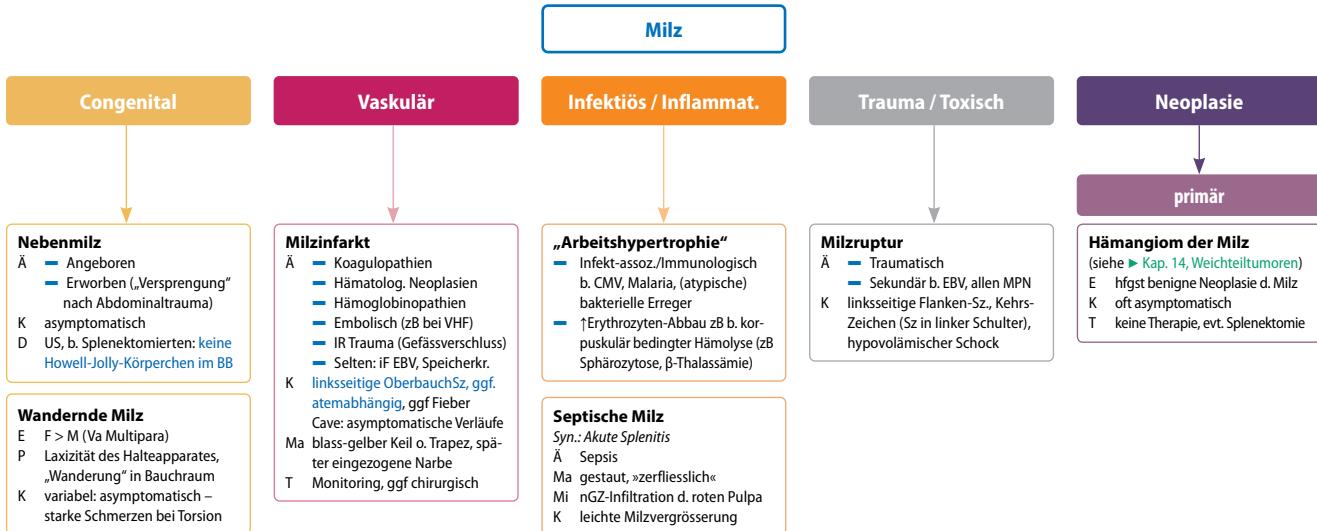


Abb. 5 Abklärungsgang von Lymphknoten-Schwellungen. Abkürzungen: BB= Blutbild; HHV= Humane Herpesviren (zB HSV 1 u. 2, EBV, CMV).



19.4 · PathoMap

**Splenomegalie** Sonographisch: > 12cm, in der Autopsie: > 350g

Klinisch: tastbar, postprandiale Beschwerden (Magenkompression), evtl. „Hypersplenismus“: Tz↓, Ec↓, Lc↓ (Sequestrierung, Zerstörung in d. Milz)

Speicherkrankheiten

- Morbus Niemann-Pick
AR, lysosomale Speicherkrankh., Mangel an Sphingomyelinase → Sphingomyelin akkumuliert in Lysosomen d. Makrophagen
- Morbus Gaucher
AR, lysosomale Speicherkrankh., Mangel an Glukozerebrosidase → Glucosidase akkumuliert in Lysosomen d. Makrophagen, hf massive Splenomegalie (>1kg)
- Morbus Hurler
— ua

Milzstauung

- Ä Kardial (▶ Kap. 4) bei Rechtsherzinsuffizienz
- Portal (▶ Kap. 8) bei Leberzirrhose, Budd-Chiari-Syndrom
- Ma „Zuckergussmilz“ b. chronischer Stauung. Bei portalen Ursachen oft >500g (kardial idR <500g)
- Mi Ca²⁺ u. Fe²⁺ Ablagerungen in Kollagen (imponieren zB im US als sog. „Gamma Gandy Noduli“)

Extramedulläre Hämatopoiese

- Ä „Verdrängung“ d. Hämatopoese im Knochenmark, zB b. myeloproliferative Erkrankungen (Osteomyelofibrose, CML ▶ Kap. 18), oder bei Knochenmarkmetastasen
- Ma zT massive Splenomegalie >1kg

Amyloidose

- Ä Leichketten (AL-Amyloidose)
— Plasmazellneoplasien
- Serumamyloid A
- chronischer Entzündung
- Hereditäre Amyloidosen
- Ma „Schienkenmilz“

Felty-Syndrom

- E ca. 1% d. Pat. mit RA (▶ Kap. 15)
- P Lc-Sequestration in Milz
- K Triade: Rheumatoide Arthritis, Splenomegalie, Neutropenie

Milz b. chronischer Malaria

- Ä chronische Malariainfektion
- P Hypertrophie iF kontinuierlicher Parasiten-Elimination

Granulomatöse Splenitis

- Ä Tbc, Sarkoidose etc.

sekundär**Milzbefall b. lymphatischen Neoplasien**

- P Milz häufig betroffen b. Disseminierung anderer hämatologischer Neoplasien (ex Lymphknoten, primäre lymphatische Organe), umgekehrt selten einziger Manifestationsort:
- Splenisches Marginalzonell.
- Follikuläres Lymphom
- Mantelzell-Lymphom
- Haarzell-Leukämie
- CLL

Milzbefall b. nicht-hämatologischen Neoplasien

- EÄ selten; wenn vorhanden, dann Primarius hf Karzinom, zB
- Bronchus-CA
- Magen-CA
- Pankreas-CA

Hypertrophie der roten Pula**Hypertrophie der weißen Pula****Hypo-/Asplenie**

Blutausstrich: Howell-Jolly-Körperchen, Labor: IgM↓, IgG↓, Tz↑ (→ Pfortaderthrombose), Lc↑

Agenesie, Hypoplasie

- E sehr selten
- Ä genetisch zB iR Heterotaxie
- K lebensbedrohliche bakterielle Infektionen

Autosplenektomie

- Ä zB b. Sichelzellanämie
- P rezidivierende Infarkte
- K Schmerzen

OPSI-Syndrom

- P IgM/IgG-Mangel → Ø Opsonierung (»Markierung«) bekapselter Bakt. → Ø Phagozytose d. nGZ
- T präventive Impfungen: Pneumokokken, H. influenzae Typ B, Meningokokken; bei Verdacht auf Infekt → sofort Antibiotika
- Pr bei nicht adäquater Therapie u. Prophylaxe potenziell letal

Iatrogene Asplenie

- Post-OP
 - Nach Trauma (hfst Ursache)
 - Therapeutisch, zB b. hereditärer Sphäozytose
- Embolisation
- Bestrahlung

Medikamentöse Milzatrophie

- Steroid-Einnahme

R-CHOP Immunchemotherapie mit Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin (zB Onkovi®). Prednisolon

¹ Syn.: granulomatöse Lymphadenitis. Immer an Tbc denken!² zB Virchow-LK (supraklavikulär links) → klassisch b. Magen-CA;

inguinaler LK → Tumor v. Rektum, weibl./männl. Geschlechtsorganen.

Cave CUP (cancer of unknown primary): kein Primarius nachweisbar!

³ Syn.: Immunozytom. Cave: Nicht mit lymphoplasmozytidem L. verwechseln (ist CD5+ im Ggs. zu lymphoplasmozytischem L.), das in älteren Klassifikation zum Immunozytom gerechnet wurde, neu aber zu B-CLL (=lymphoplasmozytid differenzierte B-CLL)⁴ Calcemia, Renal insufficiency, Anemia <10g/dl, Bone lesions → Hyperkalzämie, CNI, Anämie, Osteolyse u. patholog. Frakturen⁵ Solitäres Plasmozytom des Knochens, solitäres extramedulläres Plasmozytom: solitärer Herd, ØKm-Befall, ØOrganschäden⁶ Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (vormals „Paraproteinämie“); ≠ Krankheit, sondern Labordiagnose!⁷ Achtung: PTCL wird zT für alle reife T-NHL verwendet, zT nur für die in diesem Kästchen stehenden, aggressiven Varianten!

Hypophyse und Nebenniere

Roman Trepp, Ekkehard Hewer, Aurel Perren, Kirill Karlin, Thomas Cerny



20.1 Aus Sicht der Klinik – 138

20.2 Aus Sicht der Pathologie – 138

20.3 Knowledge-Bites – 139

20.4 PathoMap – 140

20.1 Aus Sicht der Klinik

Anamnese inklusive Leitsymptome

- Kopfschmerzen, uni-/bilaterale Hemi-/Quadrantenanopsie (*selläre Kompression*)?
- Menstruationsstör., Galaktorrhö, Libidoverlust (*Hyperprolaktinämie*)?
- Gelenkschmerzen, Kiefergelenks- u. Gebissmalokklusion, Schwitzen, Karpaltunnelsyndrom, Zunahme der Ring-/Handschuh-/Schuhgrösse (*Akromegalie*)?
- AZ-Verschlechterung, proximal betonte Myopathie, Ekchymosen, Osteoporose, Thromboembolie, „metabolisches Syndrom“ (*Cushing*)?
- Hyperthyreosezeichen (*TSH-om*, eine Rarität)?
- Müdigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit, proximal betonte Myopathie (*Hypopituitarismus*)? Status nach komplizierter Geburt (*Sheehan-Syndrom*)?
- Polyurie u. Polydipsie, auch nachts (*Diabetes insipidus*)?
- Therapieresistente arterielle Hypertonie (*Conn-Syndrom, Phäochromozytom*)? Chronische/rezidivierende Hypokaliämie (*Conn-Syndr.*)? Anfälle mit Palpitationen, Zittrigkeit, Blässe, KopfSz, Diaphorese (*Phäochromozytom*)?
- Mädchen mit männlichem Phänotyp, Pseudopubertas praecox, ± Salzverlustsyndrom (*Adrenogenitales Syndrom*)?

Klinische Untersuchung

- Klinische Präsentation kann stark variieren (Abb. 5). Stigmata der Erkrankungen oft nur leicht ausgeprägt.

Zusatzuntersuchungen

- „Zuerst Biochemie, dann Bildgebung“ (Inzidentalome!).
- Hypophysenlabor: Nüchtern cortisol, 24h-Cortisolurie, Mitternachtspeichel-Cortisol; fT4/fT3 + TSH; Testosteron bzw. Östradiol + LH/FSH; IGF-1 + GH; Prolactin, Natrium u. Osmolalität zeitgleich in Serum u. Urin.
- Stimulationstests: zB ACTH (Syn. Synacthen®-Test) (NNR-Insuffizienz), GHRH/Arginin (GH-Mangel), CRH-Test (*Adenohypophyse-Insuff.*, *Morbus Cushing*), Insulintoleranztest (*Adenohypophyse-Insuff.*, va. *corticotrope/somatotrope Achse*).
- Suppressions-/Belastungstests: zB Dexamethason (*Hypercortisolismus*), NaCl-Belastungstest (Syn.: Aldosteron-Suppressionstest) (*Hyperaldosteronismus*), Glucose (*Akromegalie*).
- **Bildgebung:** MRI Sella (*Tumoren d. Adenohypophyse*), MRI/CT Nebennieren (*Tumoren d. Adenohypophyse*), Gallium-DOTA-SSA-PET/CT, (*Phäochromozytom, Neuroblastom*).
- Molekulargenetik (zB. bei *Phäochromozytom*, AGS).

20.2 Aus Sicht der Pathologie

Hypophyse

- **Ausgangslage:** Neben Hypophysenadenomen kommen auf engem anatomischem Raum eine Vielzahl neoplastischer u. nicht-neoplastischer Raumforderungen vor, die sich klinisch u. bildgebend oft ähnlich präsentieren.
- Autoptisch sind Hypophysenadenome ein häufiger Zufallsbefund, die Zahl der wegen funktioneller Aktivität o. raumforderndem Effekt symptomatischen Tumoren ist sehr viel geringer.
- **Diagnostik:** Die Klassifikation von Hypophysenadenomen beruht auf der jeweiligen Hormonproduktion (diese ist auch immunhistochemisch nachweisbar).
- **Besonderheit Begleithyperprolaktinämie:** Dopamin aus dem Hypothalamus hemmt physiologischerweise die Prolaktinsekretion aus der Adenohypophyse. Schäden an dopaminerigen Neuronen des Hypothalamus o. am Hypophysenstiel führen durch Wegfall der Inhibition zum Prolaktinanstieg. Dopaminrezeptor-Antagonisten können diesen Effekt auch auslösen (zB Risperidon u. Haloperidol).

Nebenniere

- **Ausgangslage:** In der Nebenniere werden Steroidhormone (Rinde) u. Katecholamine (Mark) gebildet. Klinisch stehen Über- u. Unterfunktionen im Vordergrund. Überfunktionen sind durch Tumoren (Rinde u. Mark) o. Hyperplasien (Rinde) bedingt. Hyperplasien der Rinde kommen im Rahmen idiopathischer und familiärer Syndrome vor. Ferner werden Hyperplasien durch die Überstimulation der hypothalamisch- hypophysären Achse verursacht.
- **Diagnostik:** Der Pathologe untersucht resezierte Tumoren/Hyperplasien, die Hauptaufgabe ist der Ausschluss eines malignen Geschehens. Dies ist für *Phäochromozytome* in Abwesenheit von Metastasen schwer möglich, für Nebennierenrindenkarzinome bestehen diagnostische Malignitätsscores wie der Weiss-Score (Verlust heller Zellen/fibröse Bänder/erhöhte Mitoserate/atypische Mitosen/ Kernatypien/ Kapseldurchbrüche).
- **Besonderheit:** Bei *Phäochromozytomen* ist das Erkennen von hereditären Formen (ca. 40% der Fälle) wichtig. Mutationen im Succinat-Dehydrogenase-Gen sind mit hereditären Phäochromozytomen assoziiert und können immunhistochemisch identifiziert werden (SDHB-Färbung).

Schwierige Stellen

Die korrekte biochemische Diagnosestellung von relevanten hypophysären/adrenalen Pathologien ist aufgrund ihrer Seltenheit (=niedrige Vortestwahrscheinlichkeit) b. gleichzeitig häufig auftretenden Inzidentalomen eine Herausforderung. Als Lösungsansatz gilt grundsätzlich: **Screeningtest → Bestätigungstest → Lokalisationsdiagnostik** (Störfaktoren wie zirkadiane Rhythmik der Hormonsekretion, Stress, Medikamente etc. müssen dabei standardisiert werden). Die wichtigsten Beispiele sind:

Hyperaldosteronismus: Screening m. Aldosteron/Renin-Quotient → Bestätigung mit NaCl-Belastungstest → Lok. mit CT/MRI

Nebenniereninsuffizienz: Screening m. Morgen-Cortisol → Bestätigung mit Synacthen®-Test (im Zweifel direkt) → Lok. mit ACTH, MRI

Hypercortisolismus (Ausnahme): Screening und Bestätigung mit 2-3x bedtime Speichelcortisol o. 24h-Cortisolurie → Lok. mit ACTH, MRI

Phäochromozytom (Ausnahme): Screening und Bestätigung mit Plasma- o. 24h-Urin-Metanephrine → Lok. mit CT/MRI

20.3 · Knowledge-Bites Hypophyse u. Nebenniere

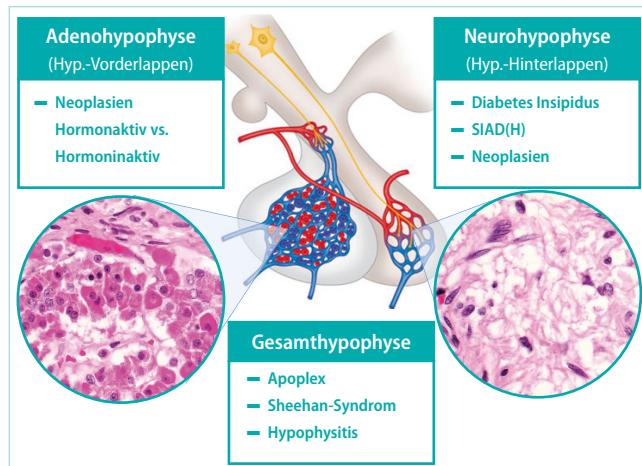


Abb. 1 Vereinfachter Aufbau der gesunden Hypophyse und dazugehörige Pathologien. (Histologie-Bilder ©PathoPic)

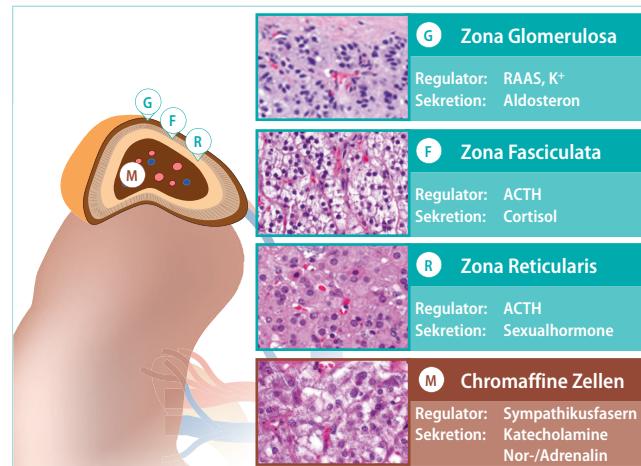


Abb. 2 Aufbau der gesunden Nebenniere. Vereinfachte Darstellung der Regulatoren der verschiedenen Zonen und der von ihnen sekretierten Hormonen. RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.

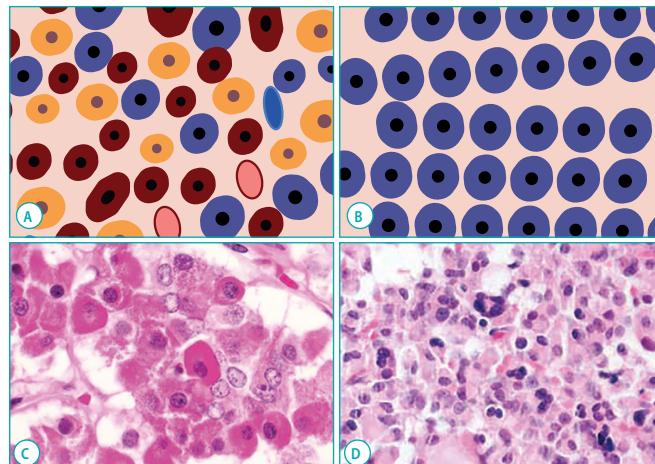


Abb. 3 Normale Adenohypophyse (A u. C) vs. Tumoren der Hypophyse (B u. D). Etwas kontraintuitiv sind bei der Hypophyse die Tumoren sehr monoton, im Kontrast zum gesunden Organ (sieht pleomorph aus). (Histologie-Bilder ©PathoPic)

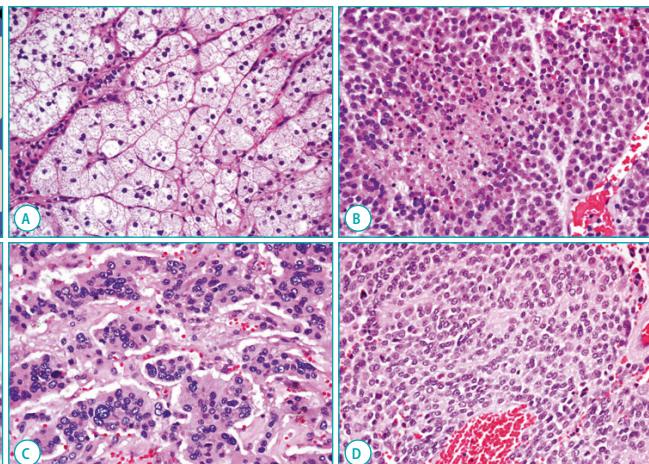


Abb. 4 Tumoren der Nebenniere im Vergleich: A) NNR-Adenom.
B) NNR-Karzinom mit typisch monotoner Zellpopulation; Nekrosen sind hier hilfreiche Hinweise auf Malignität. C) Phäochromozytom (NNM) mit typischen Zellnestern. D) Neuroblastom (NNM) mit „small blue round cells“

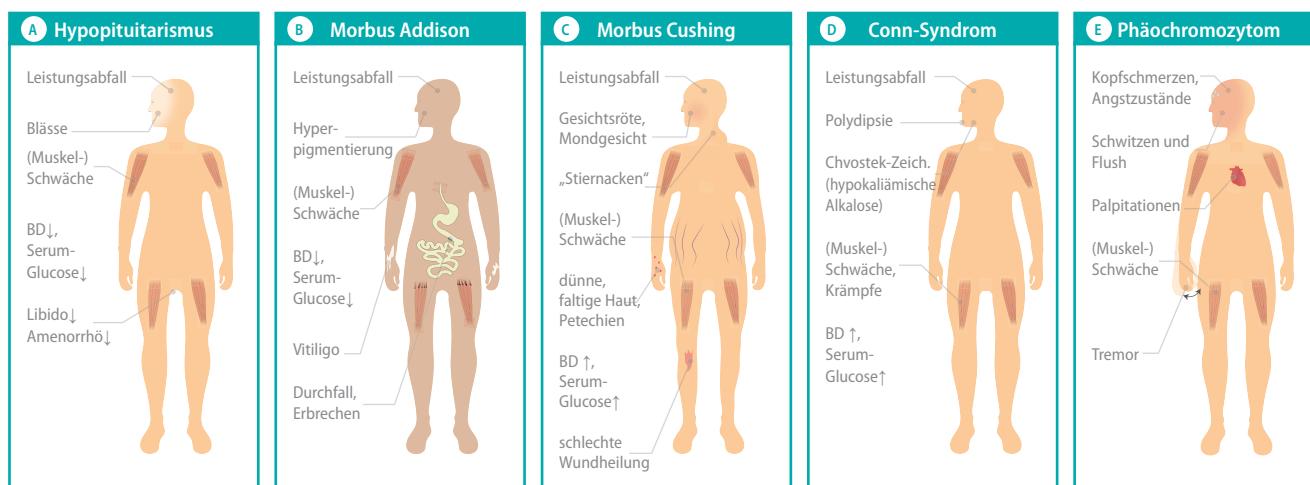
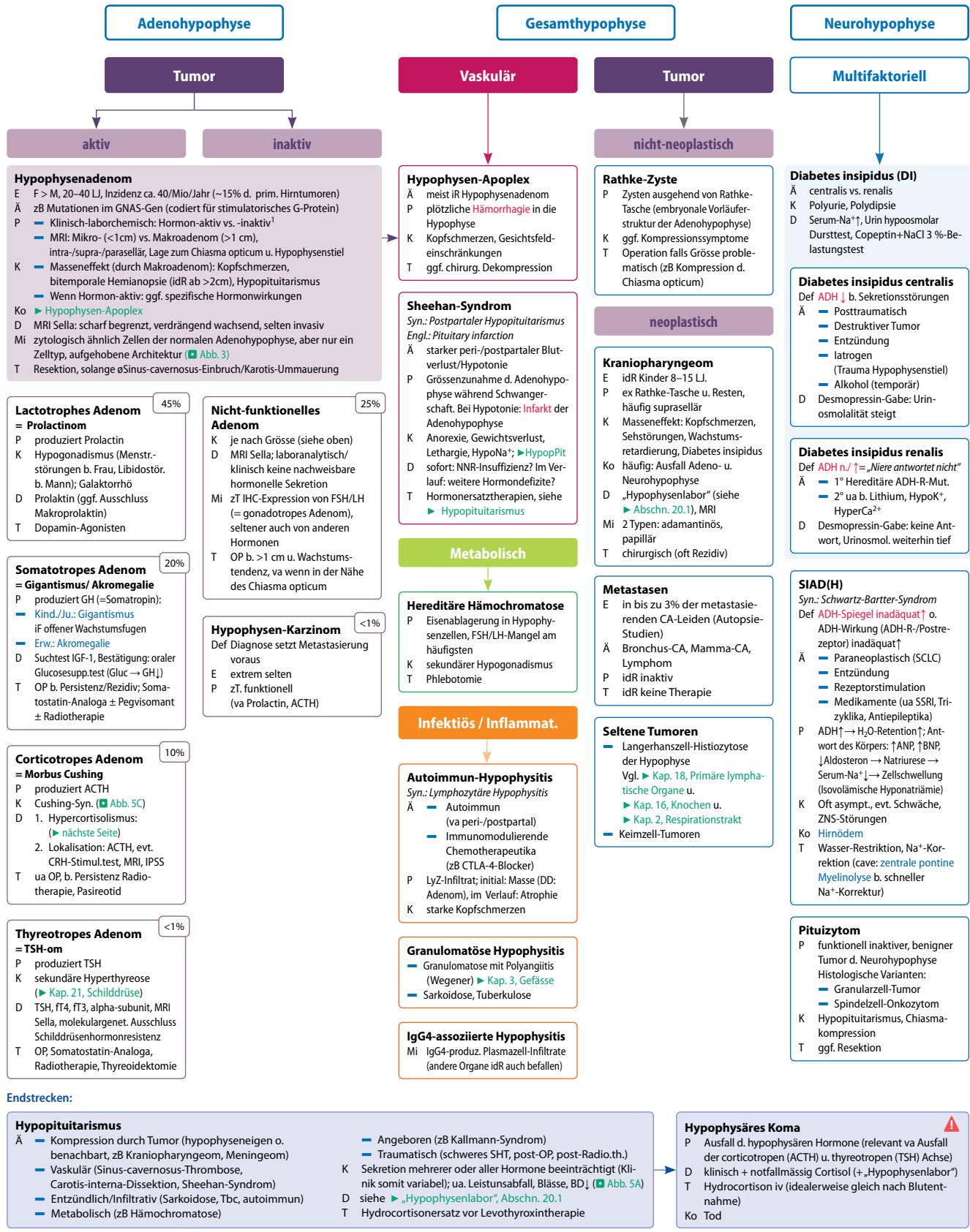


Abb. 5 Engrammatische Gegenüberstellung häufiger Überfunktions- resppektive Mangelzustände. CAVE: In der Realität können die Syndrome viel weniger ausgeprägt erscheinen! Die Patienten sind also schwerer zu erkennen, als die Engramme hier suggerieren. (©Cerny, Karlin, 2018 [20.1])

**Endstrecken:**

Hypopituitarismus

Ä Kompression durch Tumor (hypophyseneigen o. benachbart, zB Kraniohypophyse, Meningeum)

- Vaskulär (Sinus-cavernosus-Thrombose, Carotis-interna-Dissektion, Sheehan-Syndrom)
- Entzündlich/Infiltrativ (Sarkoidose, Tbc, autoimmun)
- Metabolisch (zB Hämochromatose)

- Angeboren (zB Kallmann-Syndrom)
- Traumatisch (schweres SHT, post-OP, post-Radio.th.)
- K Sekretion mehrerer oder aller Hormone beeinträchtigt (Klinik somit variabel); ua. Leistungsauffall, Blässe, BD↓ (Abb. 5A)
- D siehe ► „Hypophysenlabor“, Abschn. 20.1
- T Hydrocortisonersatz vor Levothyroxintherapie

Hypophysäres Koma

P Ausfall d. hypophysären Hormone (relevant va Ausfall der corticotropen (ACTH) u. thyreotropen (TSH) Achse)

D klinisch + notfallmäßig Cortisol (+ „Hypophysenlabor“)

T Hydrocortison iv (idealerweise gleich nach Blutentnahme)

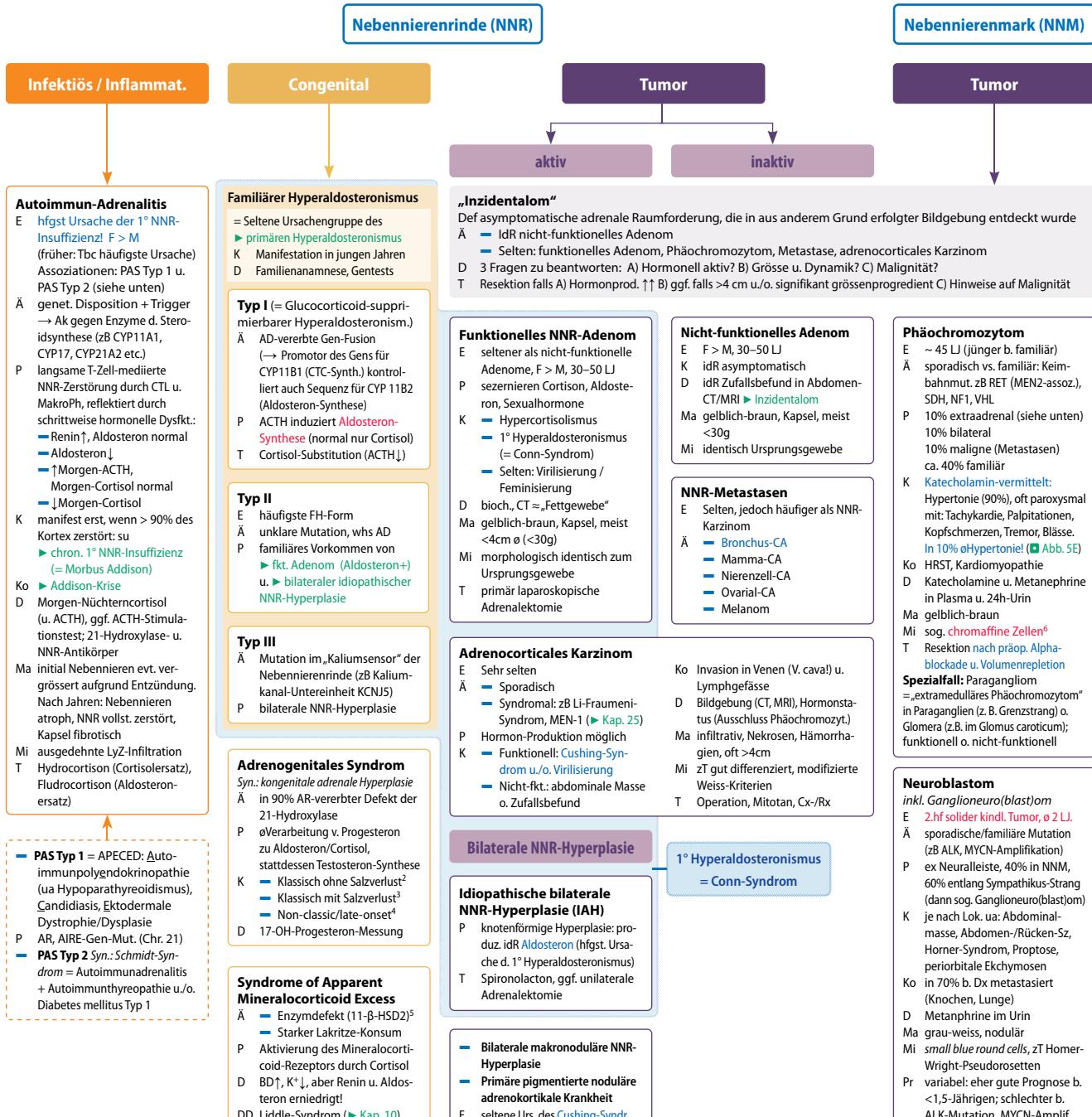
Ko Tod

ADH	Antidiuretisches Hormon (Vasopressin)
AGS	Adrenogenitalis Syndrom
ALK	Anaplastische-Lymphoma-Kinase (~8% d. Neuroblastome)
FH	Familiärer Hyperaldosteronismus
GH	Growth-Hormone
HRST	Herzrhythmusstörungen
IAH	Idiopathic adrenal hyperplasia

IPSS	Inferior Petrosal Sinus Sampling
MYCN	Protoonkogen, oft in Neuroblastom amplifiziert
MEN2	Multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (► Kap. 25)
NF1	Neurofibromatose Typ 1 (► Kap. 25)
PAS	Polyglanduläres Autoimmun-Syndrom
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde

RET	Protoonkogen, kodiert Rezeptor-Tyrosinkinase (► Kap. 25)
SCLC	Small Cell Lung Cancer (► Kap. 2)
SDH	Succinat-Dehydrogenase (mit Phäochromozytom, Paragangliom assoziiert)
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SIAD	Syndrom der inadäquaten Antidiurese
VHL	VHL-Tumorsuppressoren (► Kap. 25)

20.4 · PathoMap Hypophyse u. Nebenniere



Endstrecken / Klinische Syndrome:

Akute NNR-Insuffizienz	
Def	Kreislaufkollaps aufgr. CTC-Mangel
Ä	Abruptes CTC-Absetzen Waterhouse-Friderichsen-Syndrom (b. Sepsis) Addison-Krise (=Exazerbation einer latenten chronischen NNR-Insuffizienz, zB b. Infekt)
P	akuter Cortisol-Mangel
D	klinisch vor Labor (Cortisol+ACTH)
T	Kreislaufstabilisierung, hochdosiert Glucocorticoid

Chron. 1 ^o NNR-Insuffizienz (= M. Addison)	
Ä	Autoimmun-Adrenalitis Metastasen (Bronchus-CA!)
P	Tbc (selten)
K	Sarkoidose, Amyloidose
D	Aldosteron u. CTC-Mangel
T	BD↓, Diarrhö, Erbrechen, Hyperpigmentation (ACTH+) (Abb. 5B)

Hypercortisolismus (= Cushing-Syndr.)	
Ä	Exogen: A) Glucocorticoide Endogen: B) Hypophysär (Morbus Cushing) C) NNR-Adenom, -CA, -Hyperplasie D) Paraneoplastisches ACTH
K	meist schleidend: Hypertonie, KG↑, Mondgesicht, „Buffalo Hump“, sek. DM (Abb. 5C)
D	24h-Cortisolurie↑, Speichelcortisol spät-abends↑, Dexamethason-Suppressionstest
Ma	NNR b. (A) bilateral atroph., (B,D) bilateral hypertroph., (C) unilateral hypertroph.

Hyperaldosteronismus	
Ä	Primär (1 ^o) vs. sekundär (2 ^o) <ul style="list-style-type: none"> 1^o = Conn-Syndrom (siehe oben: IAH, b. Adenom/CA, familiärer Hyperald.) 2^o = renaler Hypoperfusion iF Stenose, Hypovolämie, HI, Leberinsuff.; b. Schwangerschaft
K	Na ⁺ ↑: Hypertonie, K ⁺ ↓: Muskelschwäche, Parästhesie, HRST; (Abb. 5D)
D	1 ^o : Renin↓, Aldosteron↑ \ Aldosteron/2 ^o : Renin↑, Aldosteron↑ / Renin-Quot.
T	1 ^o so; 2 ^o : gem. Ätiologie; CAVE: K ⁺ -Ersatz

¹ Cave: „Hormon-inaktive“ Tumoren können in immunhistochemicalen Färbungen dennoch positiv anfärben, dh Hormon-produzierend sein; es sind dies jedoch zu geringe Mengen um klinisch-laborchemisch erfassbar zu sein.

² Die klassische Form ohne Salzverlust manifestiert sich b. Mädchen mit genitaler Ambiguität b. Geburt, b. Knaben (ohne NeugeborenenScreening) mit vorzeitiger Virilisierung

³ Die klassische Form mit Salzverlust manifestiert sich b. Mädchen ebenfalls mit genitaler Ambiguität b. Geburt, b. Knaben (ohne erfolgtes NeugeborenenScreening) mit Gedeihstörung, Dehydratierung, Hyponatriämie u. Hyperkalämie typischerweise am 7.–14. Lebenstag

⁴ Die Non-classic-/Late-onset-Form kann sich asymptomatisch, als frühe Pubarche o. Hirsutismus b. jungen Frauen zeigen

11-β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase inaktiviert Cortisol in Zellen mit Mineralocorticoid-Rezeptor, wodurch seine starke mineralocorticoid Wirkung physiologischerweise verhindert wird

⁵ Chromaffine Zellen färben sich durch Kaliumdichromat an

Schilddrüse und Nebenschilddrüse

Roman Trepp, Aurel Perren, Thomas Cerny, Kirill Karlin



21.1 Aus Sicht der Klinik – 144

21.2 Aus Sicht der Pathologie – 144

21.3 Knowledge-Bites – 145

21.4 PathoMap – 146

21.1 Aus Sicht der Klinik

Anamnese inklusive Leitsymptome

- Müdigkeit, Kältegefühl, Obstipation (*Hypothyreose*)?
- Innere Unruhe, Zittrigkeit, Hitzegefühl, Palpitationen (*Hyperthyreose*)?
- Globusgefühl (*häufig b. Struma/Knoten*)? Lokale Kompression? Heiserkeit/Recurrensparese (*selten b. Struma/Knoten*)?
- Osteoporose, Frakturen, Urolithiasis etc. (*Hyperkalzämie*)?
- Parästhesien, Krämpfe, etc. (*Hypokalzämie*)?
- Risikofaktoren: Jodbelastung zB b. Kontrastmittel o.Amiodaron; Lithium (*Struma, Hyper-/Hypothyreose, primärer Hyperparathyroidismus*); Immuncheckpoint-Inhibitor (*Thyroiditis*); OP/Bestrahlung im Halsbereich (*Hypothyreose*)
- Familienanamnese: Autoimmunerkrankungen (*Polyglanduläres Autoimmunsyndrom*)? Endokrine Tumoren (*Multiple endokrine Neoplasie*)?

Klinische Untersuchung

- Gewichtsverlauf, Puls, Blutdruck.
- Augen (endokrine Orbitopathie b. *Morbus Basedow*).
- Chvostek-Zeichen (Hyperreflexie b. *Hypokalzämie*).
- Palpation der Schilddrüse u. zervikaler Lymphknoten.
- Haut (endokrine Dermopathie/ prätibiales Myxödem bei *M. Basedow*, Akropachie bei *Hyperthyreose*)

Zusatzuntersuchungen

- TSH, fT4, fT3, TRAK (b. *Hyperthyreose*), TPO-Antikörper (b. *Hypo- u. Hyperthyreose*, siehe Fussnote¹), Thyreoglobulin und Thyreoglobulin-Antikörper (Nachsorge von *differenzierten Schilddrüsenkarzinomen*).
- Kalzium total (albuminkorrigiert) u. ionisiert, Phosphat, PTH, 25-Hydroxycholecalciferol, fraktionierte Kalziumexkretion (DD *primärer Hyperparathyroidismus* vs. *Familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie*).
- Sonographie: primäre Bildgebung für Schilddrüse, Nebenschilddrüsen u. cervicale Lymphknoten.
- Feinnadelpunktion (FNP) von Schilddrüsenknoten (idealerweise mit zytologischer Schnelldiagnostik): bei hohem/intermediärem Malignitätsverdacht ab 10 mm, bei niedrigem ab 15 mm, bei sehr niedrigem ab 20 mm.
- Schilddrüsen-Szintigraphie (Technetium, Jod): bei unklaren Hyperthyreosen, vor Radiojodablation und zur Nachsorge von *differenzierten Schilddrüsenkarzinomen*.
- Osteodensitometrie: b. *primärem Hyperparathyroidismus*.
- Sestamibi-SPECT, Fluor-Cholin-PET/CT: ergänzende Lokalisationsdiagnostik b. *primärem Hyperparathyroidismus*.

Schwierige Stellen

Schwierig ist der Begriff des „Strumas“ (Laienbegriff: „Kropf“), da unterschiedliche Definitionen kursieren. Einige verwenden den Begriff für eine *globale Vergrößerung* der Schilddrüse (Volumen > 20–25 ml), andere verwenden ihn bereits bei Schilddrüsenknoten *trotz insgesamt noch normalem Schilddrüsenvolumen*. Andererseits bezeichnet „Struma“ bei manchen Autoren eine Schilddrüsenvergrößerung zunächst unabhängig der Ursache – andere schliessen Neoplasien und Thyroiditiden aus und setzen „Struma“ praktisch mit Jodmangel gleich. Herausfordernd ist auch das *Euthyroid-Sick-Syndrome*. Es beschreibt die funktionellen Reaktionen der thyreotropen Hormonachse (namentlich periphere Konversionshemmung ± zentrale TSH-Sekretionshemmung) auf Erkrankungen. Inwiefern dies einen adaptiven Schutzmechanismus oder einen *per se* pathologischen Mechanismus darstellt, ist umstritten.

21.2 Aus Sicht der Pathologie

Schilddrüse

- Ausgangslage: Als endokrines Organ äussern sich die meisten Pathologien der Schilddrüse über endokrine Symptome, eine Ausnahme sind die Tumoren. Entzündungen sind häufig autoimmuner Natur, Tumoren entstehen zufällig, selten im Rahmen ionisierender Strahlung (*Papilläres Schilddrüsenkarzinom*).
- Diagnostik: Die Hauptaufgabe der Schilddrüsen-Pathologie liegt in der Abklärung von endokrinologisch nicht funktionellen, sonographisch auffälligen Knoten (Abb. 6).
- Die Feinnadelpunktion (FNP) ist hierfür die Screening-Methode der Wahl. Das Reporting ist durch die Bethesda-Klassifikation standardisiert:
 - **Bethesda 1:** Nicht diagnostisch. FNP wiederholen.
 - **Bethesda 2:** Benigne. Klinisches Follow-up.
 - **Bethesda 3:** Atypie unklarer Signifikanz. FNP wiederholen.
 - **Bethesda 4:** Follikuläre Neoplasie, mit wenig Kolloid, normalen Kernen. Da Kapseldurchbrüche/Gefässseinbrüche (DD Karzinom!) zytologisch nicht darstellbar, ist eine Lobektomie zur definitiven Diagnose angezeigt.
 - **Bethesda 5:** Malignitätsverdächtig. Lobektomie oder totale Thyroidektomie.
 - **Bethesda 6:** Maligne. Totale Thyroidektomie.

Bemerkung: va. in den USA wird bei Bethesda 3 u. 4 die Durchführung einer molekularen Testung propagiert.

- Im Schnittpräparat erfolgt die finale Diagnose (Abb. 4):
 - Für das papilläre Karzinom sind die histomorphologischen Kernveränderungen diagnostisch.
 - Für das folliculäre Karzinom sind Histomorphologie (Follikelbildung) u. Vorliegen von Invasivität (Kapseldurchbrüche, Gefässseinbrüche) diagnostisch.
 - Das anaplastische Karzinom ist hochmaligne, hier kann jedoch die Abgrenzung zu Metastasen anderer Tumoren schwierig sein.
 - Für medulläre Karzinome, die eine grosse morphologische Vielfalt aufweisen, ist die Immunhistochemie (Kalzitonin, neuroendokrine Marker) wichtig.

Nebenschilddrüse

- Die Rolle der Pathologie b. Nebenschilddrüsenerkrankungen liegt in erster Linie b. der Identifikation von Nebenschilddrüsengewebe intra- o. postoperativ.
- Knötchen aus Schilddrüsen-, Lymphknoten- u. Nebenschilddrüsengewebe können intraoperativ ähnlich aussehen.
- Nebenschilddrüsenkarzinome sind eine Rarität.

21.3 · Knowledge-Bites Schilddrüse und Nebenschilddrüse

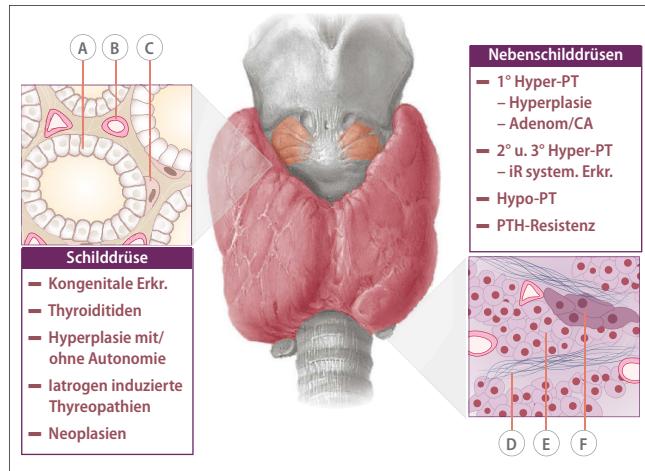


Abb. 1 Aufbau der gesunden Schilddrüse resp. Nebenschilddrüse u. zugehörige Pathologien. A) Follikelepithel: T3/T4-Synthese. B) Kapillare. C) C-Zelle: Calcitonin-Synthese. D) Bindegewebssepten. E) Hauptzellen: Parathormon-Synthese. F) Oxyphile Zellen (Funktion unbekannt).

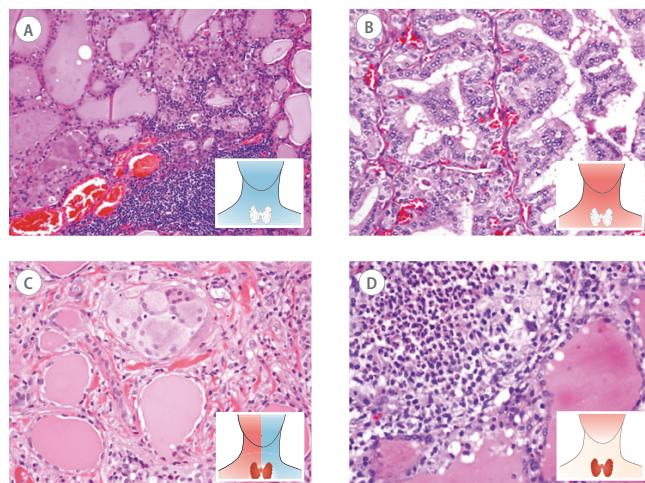


Abb. 3 Wichtigste Thyroiditiden im Vergleich mit Angabe der Stoffwechsellage (blau = hypothyreot, rot = hyperthyreot) u. Schildrüsendolenz (rot): A) Hashimoto-Thyroiditis. B) Morbus Basedow. C) Subakute Thyroiditis de Quervain. D) Akute (=bakterielle) Thyroiditis.

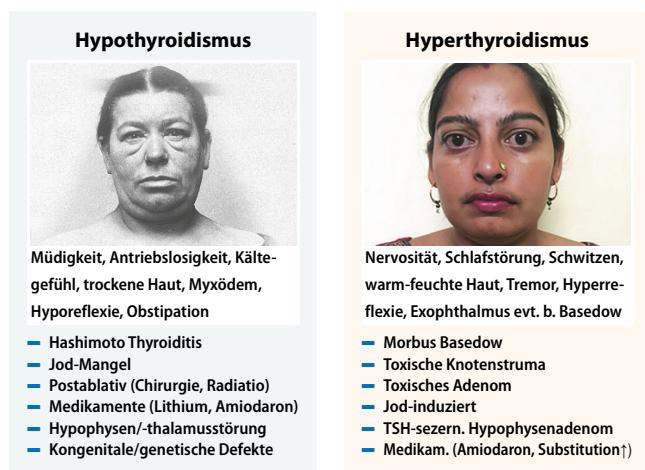


Abb. 5 Klinische Engramme für Hypo- u. Hyperthyreose u. jeweils deren häufigste Ursachen. (Foto links ©Wellcome Library, London, PP/FPW/A.6/39/1-2)

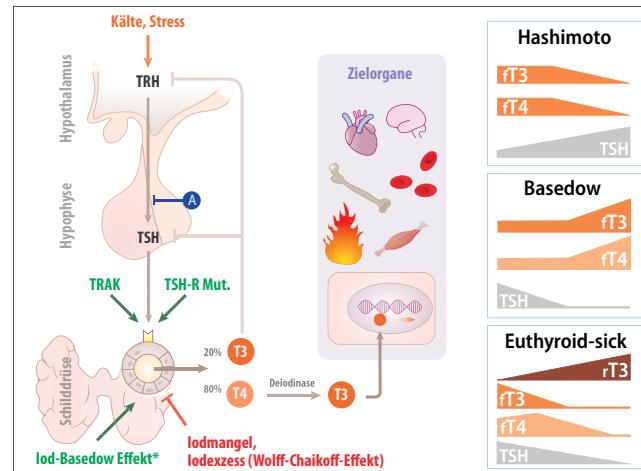


Abb. 2 Thyreotroper Regelkreis. Physiologische Regulation erfolgt von Hypothalamus/Hypophyse (A: Hemmung durch Glucocorticoide, Dopamin, Somatostatin). Pathologische Einflüsse wirken auf Schilddrüsen-Ebene. *Nur b. Schilddrüse-Vorerkrankten. (©Cerny, Karlin, 2018 [21.1])

	Charakteristische Histologie	Metastasen
Papilläres CA lymphogene Metastasen beste Prognose	Papillen Kerne	
Follikuläres CA hämatogene Metast. (Lungen u. Knochen) mittlere Prognose	Follikel Kapselinebruch	
Anaplastisches CA hochmaliges lokales u. distantes Wachstum Infauste Prognose	Undifferenziert u. hochmalig	
Medulläres CA Amyloid (=Calcitonin) im Stroma		Calcitonin↑

Abb. 4 Gegenüberstellung der wichtigsten Schilddrüsenkarzinome. (©Cerny, Karlin, Perren 2018 [21.2])

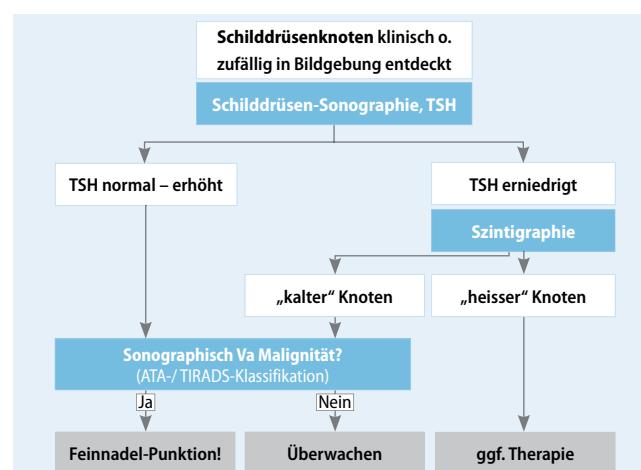
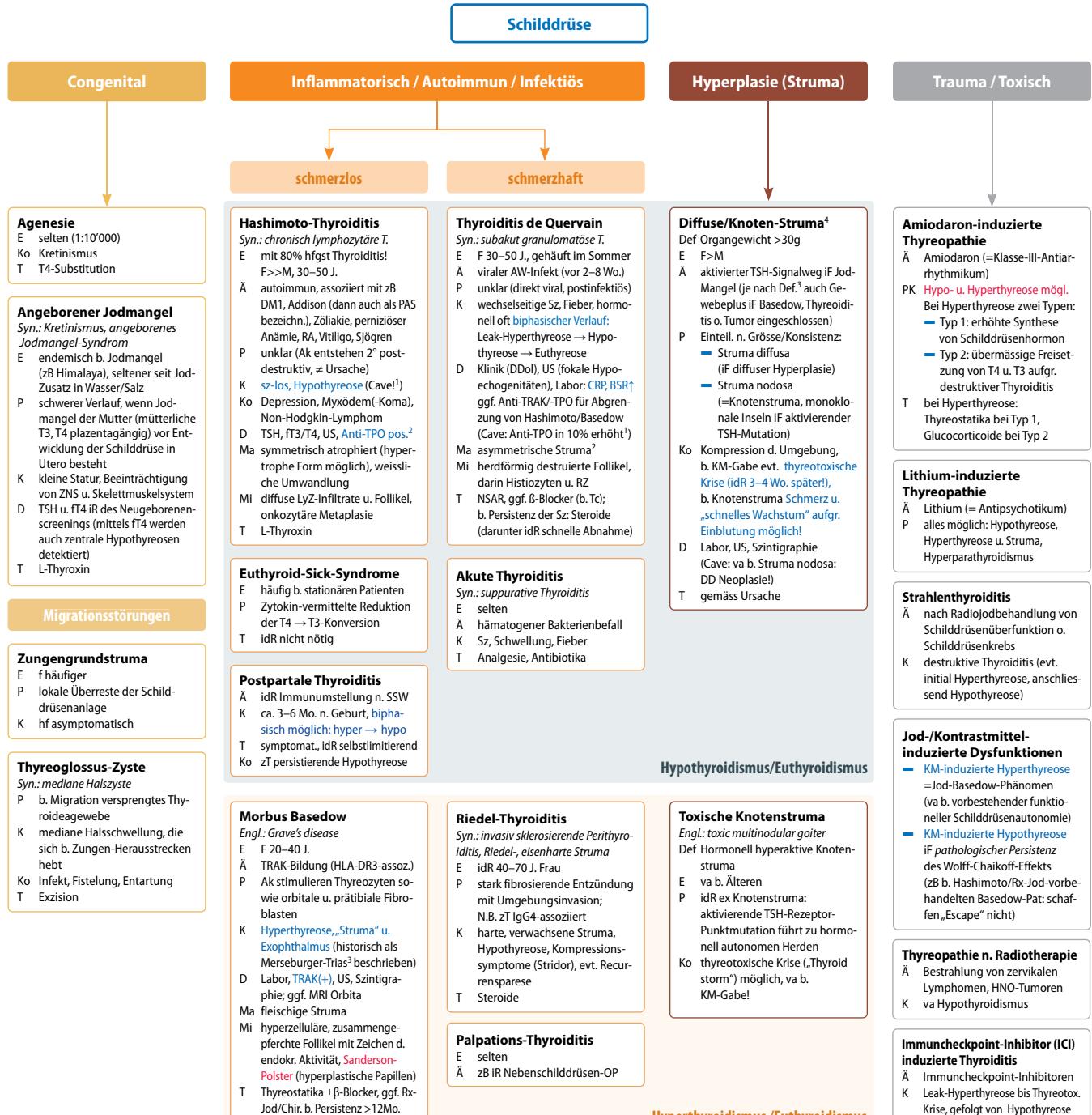


Abb. 6 Abklärungsgang von Schilddrüsenknoten. ATA=American Thyroid Association; TIRADS=Thyroid imaging reporting and database system (beides Klassifikationen zur Risikostratifizierung von sonographischen Mustern b. Schilddrüsenknoten).

**Myxödem-Koma**

E: selten, aber potentiell letal
 Ä: akuter medizinischer/ chirurgischer Stressor b. lang anhaltender, unbehandelter Hypothyreose
 K: Hypothermie, Hypotonie, Bradykardie, respiratorisches Versagen
 T: IV Levothyroxin, IV Hydrocortison

Thyreotoxische Krise

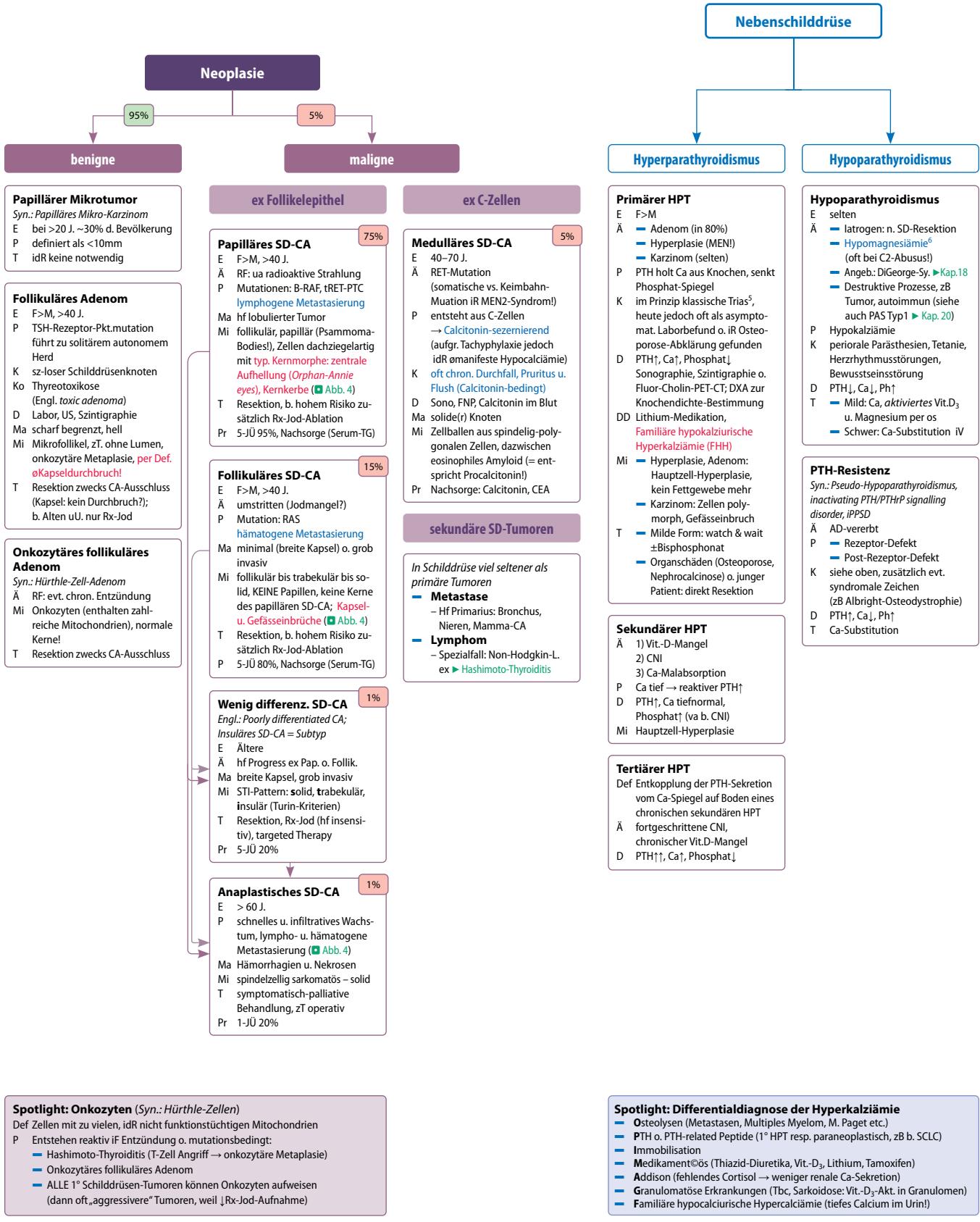
E: selten, aber potentiell letal
 Ä: Hals-Operation, Infekt o. Jodbelastung b. vorbestehender unbehandelter/ latenter Hyperthyreose, Immunecheckpoint-Inhibitoren
 D: klinische Diagnose: Fieber, ZNS-Veränderung, kardiale Dekompensation
 T: Thyrostatica, Glucocorticoid⁰, β-Blocker; evtl. Jod (löst Wolff-Chaikoff-Effekt aus)

CA	Carcinom (Karzinom)
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
fT3	Freies Trijod-Thyronin
HPT	Hyperparathyroidismus
PAS	Polyglanduläres Autoimmun-Syndrom (► Kap. 20)
PTH	Parathormon

Rx-Jod	Radiojodtherapie
RZ	Riesenzellen
SCC	Squamous cell carcinoma
SCLC	Small cell lung cancer (► Kap. 2, Respirationstrakt)
SD	Schilddrüse
SD-CA	Schilddrüsen-Karzinom

Tc	Tachykardie
TG	Thyreoglobulin (zT als Tumor-Marker verwendet)
TRAK	TSH-Rezeptor-Antikörper
US	Ultraschall
⁰	Glucocorticoide hemmen die periphere Konversion von fT4 in fT3, sowie die Destruktion bzw. Autoimmunstimulation der Schilddrüse

21.4 · PathoMap Schilddrüse und Nebenschilddrüse



Spotlight: Onkozyten (Syn.: Hürthle-Zellen)

Def Zellen mit zu vielen, idR nicht funktionstüchtigen Mitochondrien

P: Entstehen reaktiv iF Entzündung o. mutationsbedingt:

- Hashimoto-Thyroiditis (T-Zell Angriff → onkozytäre Metaplasie)
- Onkozytäres follikuläres Adenom
- ALLE 1% Schilddrüsen-Tumoren können Onkozyten aufweisen (dann oft „aggressiver“ Tumore, weil ↓ Rx-Jod-Aufnahme)

¹ Auch bei der Hashimoto-Thyroiditis kann es initial zu einer Leak-Hyperthyreose kommen (sog. »Hashitoxicosis«), ähnlich wie bei der Thyroïde de Quervain. Daher auch bei Hyperthyreose immer auch die Anti-TPO-Ak bestimmen

² Die Bestimmung der Anti-TG ist wenig hilfreich, da diese bei bis zu ca. 30% der älteren Bevölkerung positiv sind

³ Merseburger Trias: Tachykardie, Struma, Exophthalmus

⁴ „Struma“ bezeichnet bei manchen Autoren eine Vergrößerung der Schilddrüse zunächst unabhängig von der Ursache. Andere Autoren schliessen Onkozytosen und Thyroiditiden aus und setzen Struma praktisch mit Jodmangel gleich, der weltweit häufigste Struma-Ursache. Letztere Begriffsdefinition entspricht dem engl. „Goiter“

Spotlight: Differentialdiagnose der Hyperkalzämie

Osteolysen (Metastasen, Multiples Myelom, M. Paget etc.)
PTH o. PTH-related Peptide (1° HPT resp. paraneoplastisch, zB b. SCLC)
Immobilisation
Medikament@os (Thiazid-Diuretika, Vit.-D₃, Lithium, Tamoxifen)
Addison (fehlendes Cortisol → weniger renale Ca-Sekretion)
Granulomatöse Erkrankungen (Tbc, Sarkoidose: Vit.-D₃-Akt. in Granulomen)
Familiäre hypocalciurische Hyperkalzämie (tiefes Calcium im Urin!)

⁵ „Stein, Bein, Magenpein – und oft ein bisschen traurig sein“

= Nephrolithiasis, Osteoporose → Knochen-Sz/Fraktur, Magenulkus, und oft auch Depression infolge chronischer Fatigue

⁶ Magnesium ist ein wichtiger Kofaktor des Ca-Sensors, welcher an der Zelloberfläche der PTH-sezernierenden Hauptzellen liegt

Nebenschilddrüse

Hyperparathyroidismus

Primärer HPT

E: F>M
Ä: Adenom (in 80%)
– Hyperplasie (MEN!)
– Karzinom (selten)
P: PTH holt Ca aus Knochen, senkt Phosphat-Spiegel
K: im Prinzip klassische Trias⁵, heute jedoch oft als asymptomatic. Laborbefund oft uR Osteoporose-Abklärung gefunden
D: PTH↑, Ca↑, Phosphat↓
Sono, FNP, Calcitonin im Blut
Ma: solide(r) Knoten
Mi: Zellballen aus spindelig-polygonalen Zellen, dazwischen eosinophiles Amyloid (= entspricht Procalcitonin!)
Pr: Nachsorge: Calcitonin, CEA

Sekundärer HPT

Ä: 1) Vit.-D-Mangel
2) CNI
3) Ca-Malabsorption
P: Ca tief → reaktiver PTH↑
D: PTH↑, Ca tiefnormal, Phosphat↑ (va b. CNI)
Mi: Hauptzell-Hyperplasie

Tertiärer HPT

Def: Entkopplung der PTH-Sekretion vom Ca-Spiegel auf Boden eines chronischen sekundären HPT
Ä: fortgeschrittenes CNI, chronischer Vit.-D-Mangel
D: PTH↑↑, Ca↑, Phosphat↓

Hypoparathyroidismus

E: selten
Ä: – iatrogen: n. SD-Resektion
– Hypomagnesiämie⁶ (oft bei C2-Abusus!)
– Angeb.: DiGeorge-Sy. ► Kap. 18
– Destruktive Prozesse, zB Tumor, autoimmun (siehe auch PAS Typ 1 ► Kap. 20)
P: Hypokalzämie
K: periorale Parästhesien, Tetanie, Herzrhythmusstörungen, Bewusstseinssstörung
D: PTH↓, Ca↓, Ph↑
T: – Mild: Ca, aktiviertes Vit.D₃
– Schwer: Ca-Substitution IV

PTH-Resistenz

Syn.: Pseudo-Hypoparathyroidismus, inactivating PTH/PTHrP signalling disorder, iPPSD
Ä: AD-vererb
P: – Rezeptor-Defekt
– Post-Rezeptor-Defekt
K: siehe oben, zusätzlich evtl. syndromale Zeichen (zB Albright-Osteodystrophie)
D: PTH↑, Ca↓, Ph↑
T: Ca-Substitution

Zentrales Nervensystem

David Winkler, Luigi Mariani, Dominik Cordier, Raphael Guzman,
Gian Marco De Marchis, Jürgen Hench, Stephan Frank, Kirill Karlin, Thomas Cerny



- 22.1 Aus Sicht der Klinik – 150
- 22.2 Aus Sicht der Pathologie – 150
- 22.3 Knowledge-Bites ZNS – 151
- 22.4 Übersicht wichtigster ZNS-Syndrome – 152
- 22.5 PathoMap ZNS – 154
- 22.6 Vertiefungsseite Zirkulationsstörungen und Traumata – 156
- 22.7 Vertiefungsseite Hirntumoren – 158

22.1 Aus Sicht der Klinik

Anamnese inklusive Leitsymptome

- Ziel: Leitsymptome erfassen u. zeitlich u. topographisch im Nervensystem zuordnen (zB Hemiparese rechts mit Aphasie b. linkshemisphärischer Pathologie).
- Leitsymptome: je nach Leitproblematik spezifisch zu erfragen (dh andere Fragen b. Kopfschmerzen als b. neuromuskulären Übertragungsstörungen).
- Zeitlichkeit: akut vs. chronisch, transient vs. persistent?
- Lokalisation: zentral (zB cortical, subcortical, pontin, zerebellär, Myelon) vs. peripher (Radices, Plexus, peripherer Nerv) vs. multilokulär? (zB *Myeloradikulitis*).
- Erweiterte Anamnese: Medikamente, PA, Risikofaktoren (va cvRF), Familienanamnese (zB *neuromuskuläre Erkrankungen?*), Sozialanamnese.

Klinische Untersuchung

- Ziel: Bestätigung der anamnestisch postulierten topographischen Zuordnung der Symptome und herleiten einer Syndromdiagnose (zB rechtshemisphärisches Syndrom, □ Abb. 4).
- Aufgrund der Komplexität des Nervensystems meist Durchführung eines kompletten Neurostatus indiziert, um Ausfälle in verschiedenen Teilbereichen nicht zu verpassen. Ausnahmen: Notfallsituation, klar fokussierte Fragestellung.
- Der Neurostatus prüft systematisch die Teilbereiche des Nervensystems, ua Motorik (Tonus, Kraft), Sensibilität, Reflexbild, Koordination u. Bewegungsabläufe, Okulomotorik, Gehör, vegetative Funktionen, Verhalten u. Kognition.

Zusatzuntersuchungen

- Ziel: nach anamnestischer u. klinischer topographischer Zuordnung erfolgt mittels apparativer Diagnostik die Charakterisierung der strukturellen Läsionen o. organischen Funktionsstörungen (zB entzündlich, metabolisch, vaskulär etc.). Zweck: Diagnosesicherung, Erwägung von Differentialdiagnosen u. Therapieeinleitung.
- Zusatzuntersuchungen je nach Fragestellung: Labor, Lumalpunktion, Bildgebungen (CT, MRI, SPECT, PET), Elektroenzephalographie (EEG), Elektroneurographie (ENMG), neurovaskuläre Ultraschalluntersuchung, ggf. Nerven-/Muskelbiopsien o. Hirnbiopsie.

Schwierige Stellen

Eine grosse Herausforderung für „Neulinge“ in der Neurologie ist die unter *Sicht des Klinikers* beschriebene Aufgabe, eine Anzahl von neurologischen Symptomen u. Befunden zu einem neurologischen Syndrom zusammenzufügen. Dies erfordert solides neuroanatomisches u. -funktionelles Wissen sowie Erfahrung in der neurologischen Untersuchung. Als Hilfestellung haben wir in ▶ Abschn. 22.4 die wichtigsten neurologischen Syndrome zusammengestellt. Die Komplexität der Diagnose-Aufgabe steigt b. *multilokulär bedingten* Syndromen leider zusätzlich an. Dies ist zB b. der ALS der Fall, die sowohl gegenüber anderen ZNS-Pathologien (zB zervikale Spinalkanalstenose) als auch peripheren Prozessen (zB multifokale motorische Neuropathie) abgegrenzt werden muss. Gerade b. derartigen Prozessen ist die systematische Herangehensweise mit spezifischer Anamnese, bestätigender klinischer Untersuchung u. ausgewählten Zusatzuntersuchungen zur Diagnosesicherung wesentlich.

22.2 Aus Sicht der Pathologie

Ausgangslage:

- Das zentrale Nervensystem (ZNS) kann über eine Vielzahl von Wegen geschädigt werden. „Hirn-fremde“ Ursachen (besonders Infekterreger) können hämatogen, per continuitatem, direkt traumatisch o. neurogen ascendierend ins ZNS gelangen. „Hirn-eigene“ Ursachen von Erkrankungen sind angeborener, degenerativer o. neoplastischer Natur.

Diagnostik

- Die Neuropathologie beschäftigt sich im Alltag va mit der Diagnostik von Hirntumoren. Diese hat in den letzten Jahren einen starken Wandel erfahren (s.u. und ▶ 22.7).
- Histologie: sie dient vor allem der Abgrenzung von diffusen Gliomen von anderen hirneigenen o. sekundären Tumoren.
- Wichtige molekulare Routinemarker b. diffusen Gliomen:
 - Kombinierte Allelverluste auf Chromosom 1 u. 19 (sog. *loss of heterozygosity*, LOH 1p/19q). Definiert molekular die Untergruppe der Oligodendroglome (Nachweis zB mittels FISH).
 - Punktmutationen der Isozitratdehydrogenase-Gene IDH1 o. IDH2 sind b. diffusen Gliomen mit vergleichsweise günstigen Verläufen assoziiert. Nachweis zB mittels Immunhistochemie oder *next genome sequencing*.
 - Eine Promotor-Hypermethylierung des O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-Gens führt zur Inaktivierung dieses DNA-Reparaturgens. Tumoren mit hypermethyliertem MGMT-Promotor zeigen daher besseres Ansprechen auf Alkylanzien (zB Temozolomid).
- Neuerdings besteht die Möglichkeit, das spezifische DNA-Methylierungsmuster eines Hirntumors über sein gesamtes Genom abzugreifen. Dies wird künftig eine noch genauere Diagnostik u. Klassifizierung erlauben.

Besonderheit: Hirntumordiagnostik im Wandel

- Hirntumor-Diagnostik basierte bis vor Kurzem auf der histomorphologischen Gewebe-Beurteilung, ergänzt durch einen immunhistochemischen Nachweis bestimmter Proteinmarker.
- Durch Einführung molekularbiologischer Methoden hat sich die Diagnostik stark gewandelt: In der aktuellen Klassifikation (WHO 2016) werden einige Hirntumoren erstmals über ihre genetischen Alterationen definiert.
- Gleichzeitig sind molekulare Marker aufgrund ihrer prognostischen Bedeutung zunehmend wichtige Leitgrößen der Hirntumor-Behandlung. Eine adäquate Asservierung von Tumorgewebe (vorzugsweise tiefgefrorenes Nativgewebe) ist daher unerlässlich.

22.3 · Knowledge-Bites ZNS

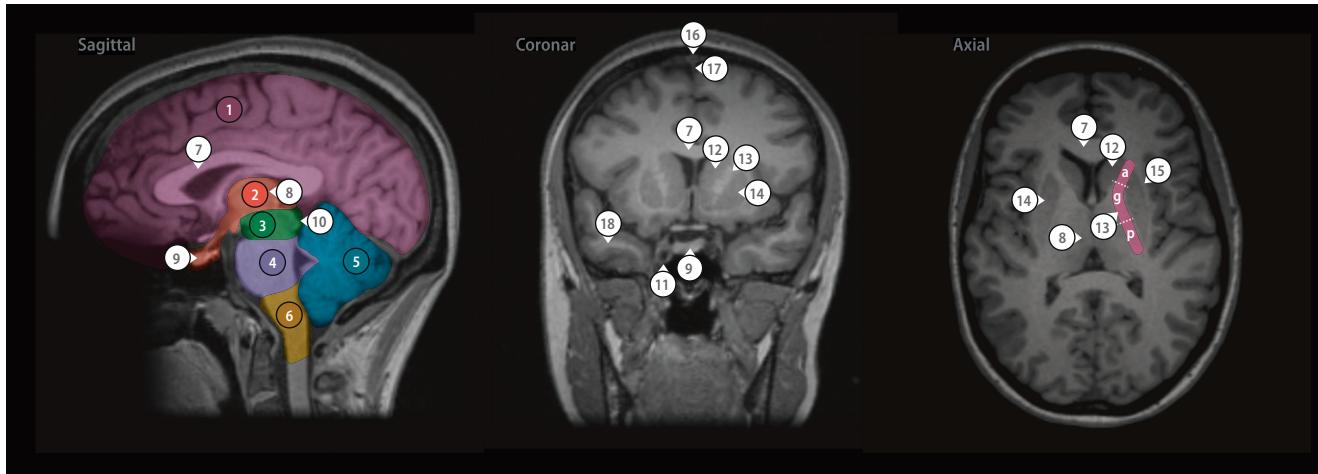


Abb. 1 Abschnitte von Grosshirn und Hirnstamm: (1) Telencephalon (2) Diencephalon (3) Mesencephalon (4) Pons (5) Cerebellum (6) Medulla oblongata. Strukturen: (7) Corpus callosum (8) Thalamus (9) Hypophyse (10) Tectum mesencephali (11) A. carotis interna im Sinus cavernosus (12) Caput nuclei caudati (13) Capsula interna mit Crus anterius, Genu capsulae internae, Crus posterius (14) Nucleus lenticiformis bestehend aus Putamen, Globus pallidus internus und Globus pallidus externus (15) Capsula externa (16) Sinus sagittalis superior (17) Falx cerebri (18) Lobus temporalis

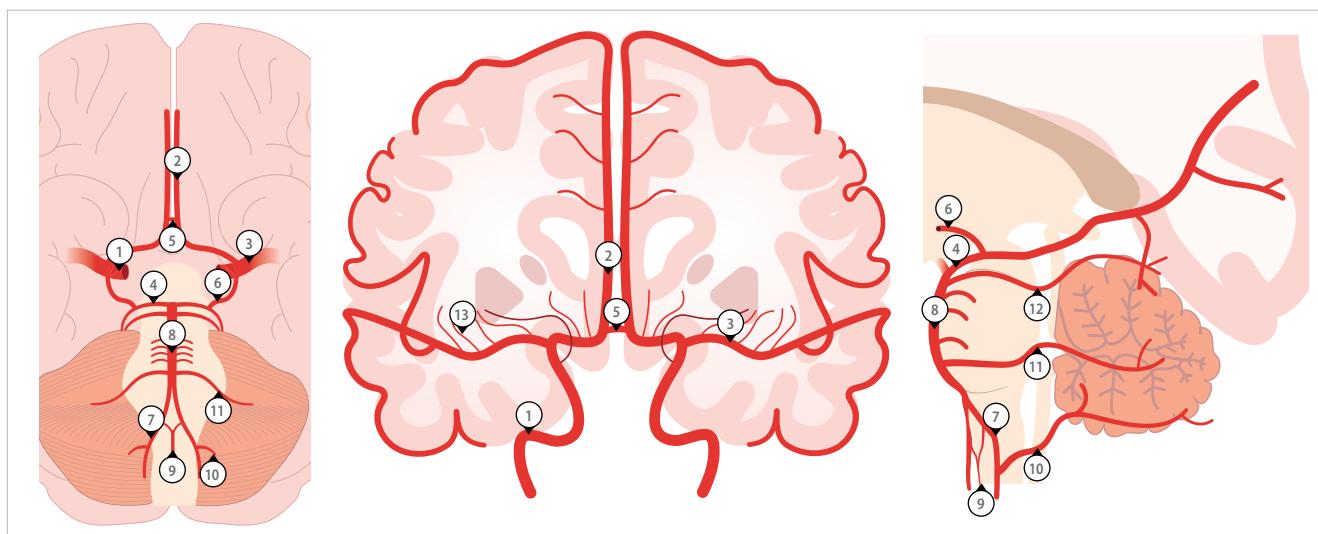


Abb. 2 Schematische Darstellung der zerebralen Blutgefäße: (1) A. carotis interna (2) A. cerebri anterior (3) A. cerebri media (4) A. cerebri posterior (5) A. communicans anterior (6) A. communicans posterior (7) A. vertebralis (8) A. basilaris (9) A. spinalis anterior (10) A. cerebelli inferior posterior (11) A. cerebelli inferior anterior (12) A. cerebelli superior (13) Aa. lenticulostriatae (©Cerny, Karlin 2018 [22.1])

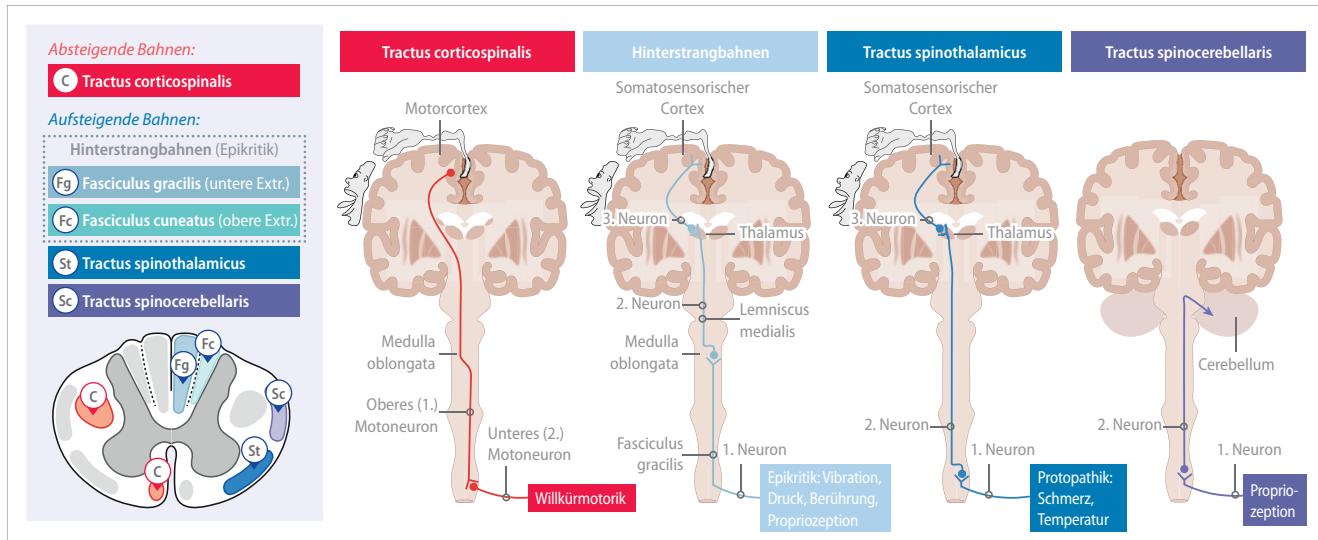


Abb. 3 Anatomie u. funktionelle Bahnen des Rückenmarks. N.B.: Der Tractus spinocerebellaris verläuft im Gegensatz zu den anderen drei Bahnen zur *ipsilateralen* (Klein-) Hirnhälfte und wechselt nicht die Seite! Bei den übrigen Bahnen führen Schädigungen zu *kontralateralen* Ausfällen. Beachte die Kreuzungshöhe. (©Cerny, Karlin 2018 [22.2])

Grosshirn-Syndrome

Hemisphären-Syndrome

Abb. 4 Definition: zur Schädigung kontralaterale Ausfälle; zB A.-cerebri-media-Syndrom: u.a. kontralaterale, facio-brachial betonte Hemiparese/-hypästhesie. Gezeigt sind nur motorische Bahnen/Ausfälle (in rot), sensorische Ausfälle nicht abgebildet.

Hirnstamm- u. Kleinhirn-Syndrome

Alternans-Syndrome

Abb. 5 Definition: zur Schädigung ipsilaterale Hirnnervenausfälle u. kontralaterale Hemiparese/-hypästhesie. Bsp. sind: Wallenberg- o. Weber-Syndrom (vgl. ▶ Rule of Four, für anatomische Herleitung der Ausfälle). Nur motorische Bahnen gezeigt.

Capsula-interna Syndrom (= Kapsuläre Hemiparese)

Abb. 6 Definition: zur Schädigung kontralaterale, unbetonte Hemiparese u. -hypästhesie, kontralaterale Hemianopsie sowie zentrale Hörstörung. Ursächlich ist häufig eine Zirkulationsstörung in den Aa. lenticulostriatae (siehe **Abb. 2, Nr. 13**).

Kleinhirn-Symptome / Zeichen

Abb. 7 Läsionen des Vestibulozerebellums (1) u. des Spinozerebellums (2 + 3) bewirken Gleichgewichtsstörung, Läsionen des Zerebrozerebellums (4) bewirken Dysmetrie von komplexen motorischen Abläufen. Neuere Studien diskutieren ferner eine Beteiligung des lateralen Zerebrozerebellums an kognitiven Funktionen.

Extrapyramide / Basalganglien-Syndrome

Abb. 8 Anatomie der tiefen Hirnkerne und assoziierte Störungen. 1 Ncl. caudatus. 2 Putamen. 3 Pallidum. Merke: 1+2 = Corpus striatum, 2+3 = Ncl. lentiformis. 4 Ncl. subthalamicus. 5 Substantia nigra. 6 Ncl. ruber. 7 Olive 8 Thalamus. (Grafik adaptiert nach Gehlen W, Delank H (2010) Neurologie. Thieme, Stuttgart)

Herniations-Syndrome

Dekortikations-Syndrom

Abb. 9 1) Zinguläre Einklemmung. 2a) Axiale Einklemmung 2b) Tentorielle Einklemmung. 3) Untere Einklemmung. Klinische Manifestationen: (A) bei tentorieller Einklemmung möglich, (B, C) bei fortschreitender Hirnstammschädigung möglich. Als Endstrecke tritt der Hirntod ein mit Tonusverlust und D) fehlenden Hirnstammreflexen.

22.4 · Übersicht wichtiger ZNS-Syndrome

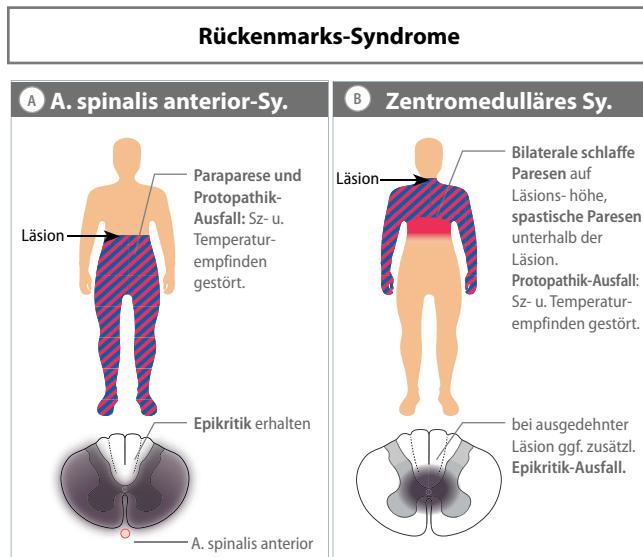


Abb. 10 A) Ausfall ua. des Tractus corticospinalis, Tractus spinothalamicus und Tractus spinocerebellaris. B) Ausfall ua. des Tractus spinothalamicus und Tractus corticospinalis.

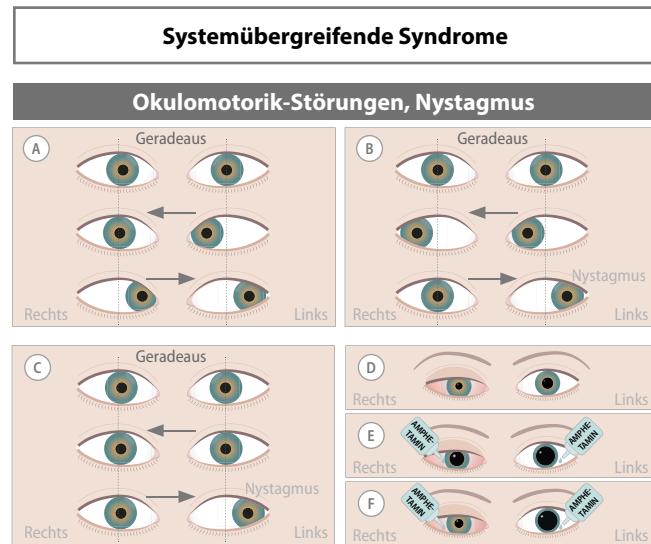


Abb. 11 A) Abduzensparese re. B) Internukleäre Ophthalmoplegie C) Eineinhalb-Sy. D) Horner-Syndrom re. E) Horner-Sy. re. zentral o. präganglionär (zB Wallenberg-Sy, Myelonkompression, Pancoast-Tumor) F) Horner-Sy. re. postganglionär (zB Carotiddissektion)

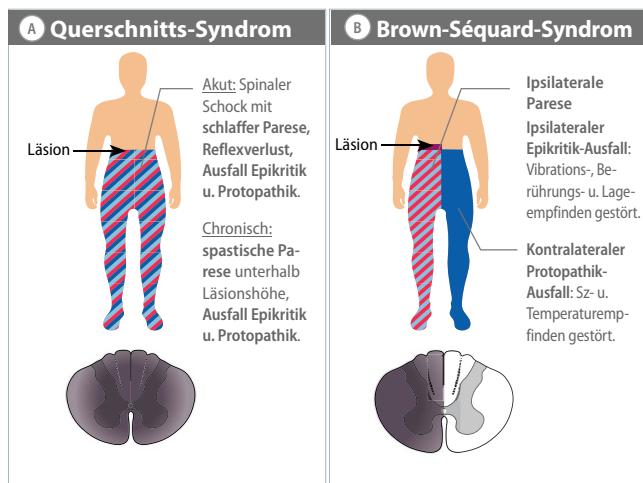


Abb. 12 A) Ausfall aller Qualitäten unterhalb Läsionshöhe B) Ipsilaterale Parese (Tractus corticospinalis) u. Epikritikausfall (Hinterstrangbahnen), kontralaterale Analgesie u. Thermänsthesie (Tractus spinothalamicus).

		Spastische Lähmung	Schlaffe Lähmung
Engramm			
Ätiologie	Zentral: Schädigung 1. MN (n. Latenz)	Peripher: Schädigung 2. MN	
Trophik	normal - leicht reduziert	Muskellatrophie	
Tonus	hyperton	hypoton	
Kraft	vermindert	vermindert	
Reflexe	Muskeleigenreflexe gesteigert Pyramidenbahnzeichen positiv	Muskeleigenreflexe abgeschwächt Pyramidenbahnzeichen negativ	
Feinmotorik	fehlend (Massenbewegungen)	vermindert	

Abb. 13 Engrammatische Gegenüberstellung von zentraler (=spastisch) vs. peripherer (=schlaff) Lähmung. Beachte, dass sich die Spastizität bei der zentralen Lähmung erst nach einer Latenzzeit entwickelt.

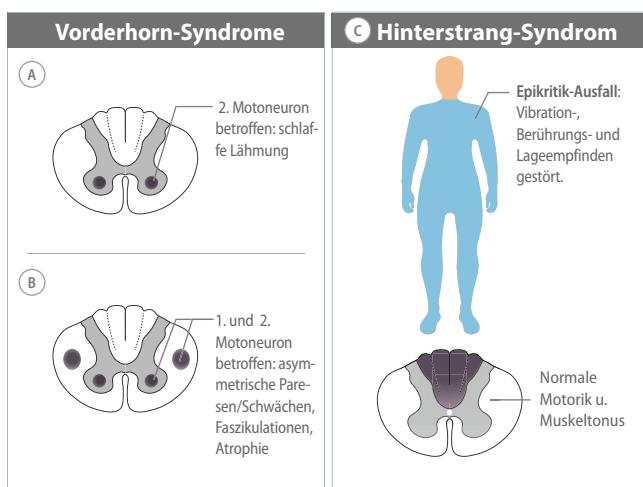


Abb. 14 A) Ausfall des 2. Motoneurons, zB. bei spinaler Muskellatrophie (►SMA, Abschn. 22.5). o. Poliomyelitis. B) Ausfall des 1. u. 2. Motoneurons bei amyotropher Lateralsklerose (►ALS, Abschn. 22.5). C) Ausfall des Fasciculus gracilis und cuneatus.

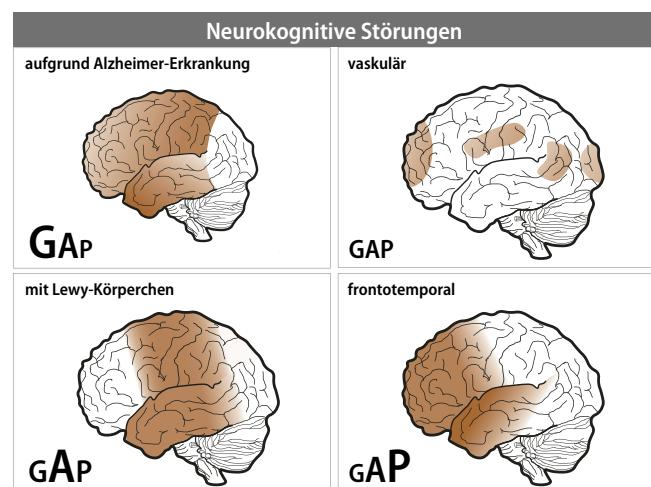


Abb. 15 Neurokognitive Störungen (DSM-5) mit Gedächtnisstörung (Merk- u. Erinnerungsfähigkeit), anderen HKF-Einbussen (Exekutivfkt., Orientierung, Werkzeugfähigkeiten wie Aphasie, Apraxie etc.) u. Persönlichkeitsveränderungen. Charakteristische „Mischung“ je nach Ursache



BG	Basalganglien	FAS	Fetales Alkoholsyndrom	NIV	Nicht-invasive Beatmung (engl. Ventilation)
BH	Bluthirn(-Schranke)	FSME	Frühsummer-Meningoenzephalitis	PEP	Post-expositionelle Prophylaxe
BSE	Bovine spongiform encephalopathy	LHON	Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie	PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
CGRP	Calcitonin-Gene-Related-Peptide	LP	Lumbalpunktion	RF	Rheumatisches Fieber
EA	Epileptischer Anfall	MAO	Monoaminooxidase-Hemmer	RM	Rückenmark

22.5 · PathoMap ZNS



SCLC Small cell lung cancer (► Kap. 2, Respirationstrakt)

SSRI Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren

TP Totalprotein (im Liquor)

TPPA Treponema pallidum particle agglutination assay

TZA Trizyklische Antidepressiva

UMN Upper motor neuron

1 Bakteriell: Granulozytose; aseptisch: va. mononukleäre Pleozytose

2 »Aseptische Meningitis«: Klinik u. Liquorbefund meningealer Entzündung, jedoch ohne Erregernachweis in Standard-Bakterienkulturen. Hgfst Ursache sind Enteroviren, seltener andere Erreger, Medik. o. Malignome

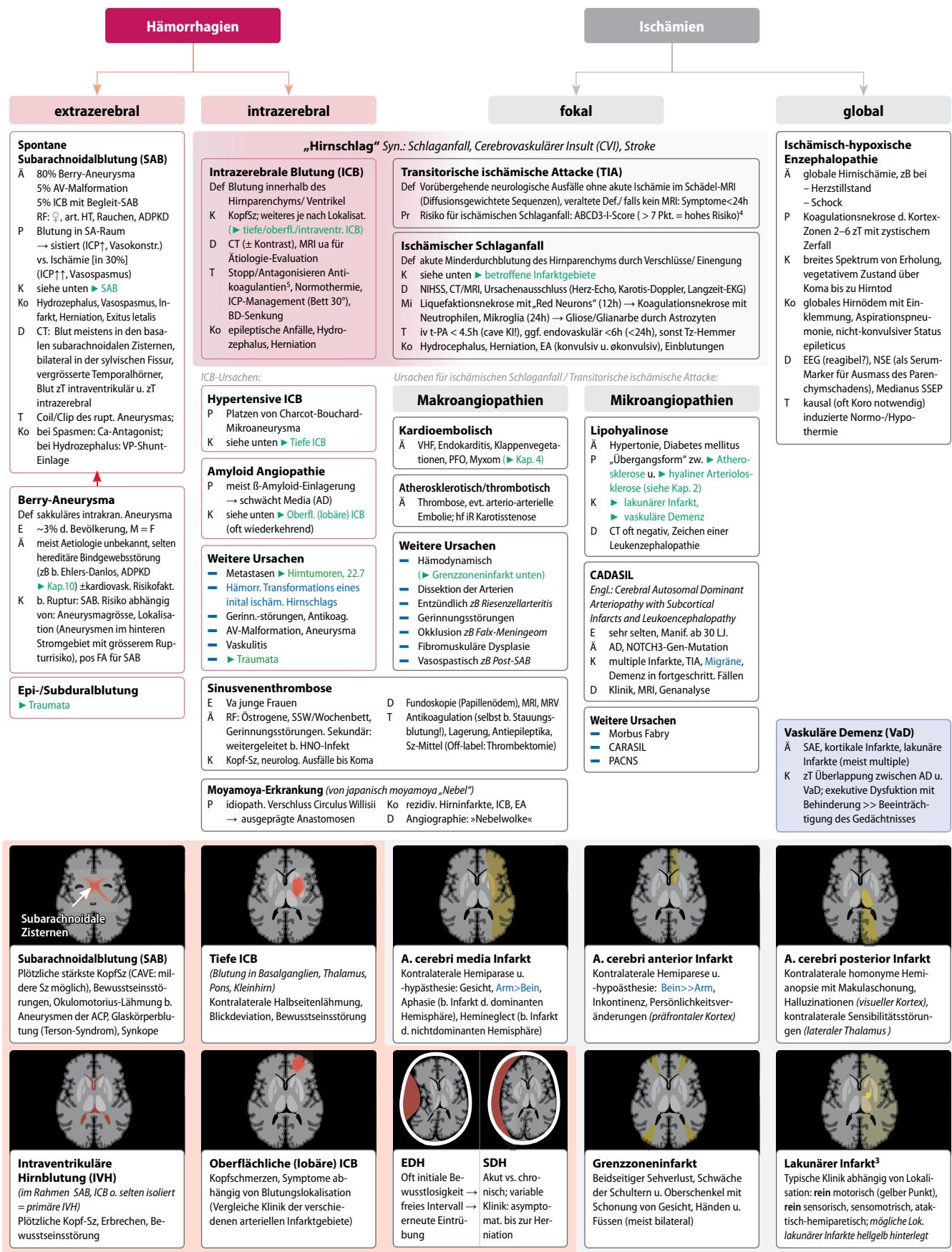
3 Jeglicher Art, zB auch „Autosplenektomie“ b. Sichelzellanämie

4 Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid, Ethambutol

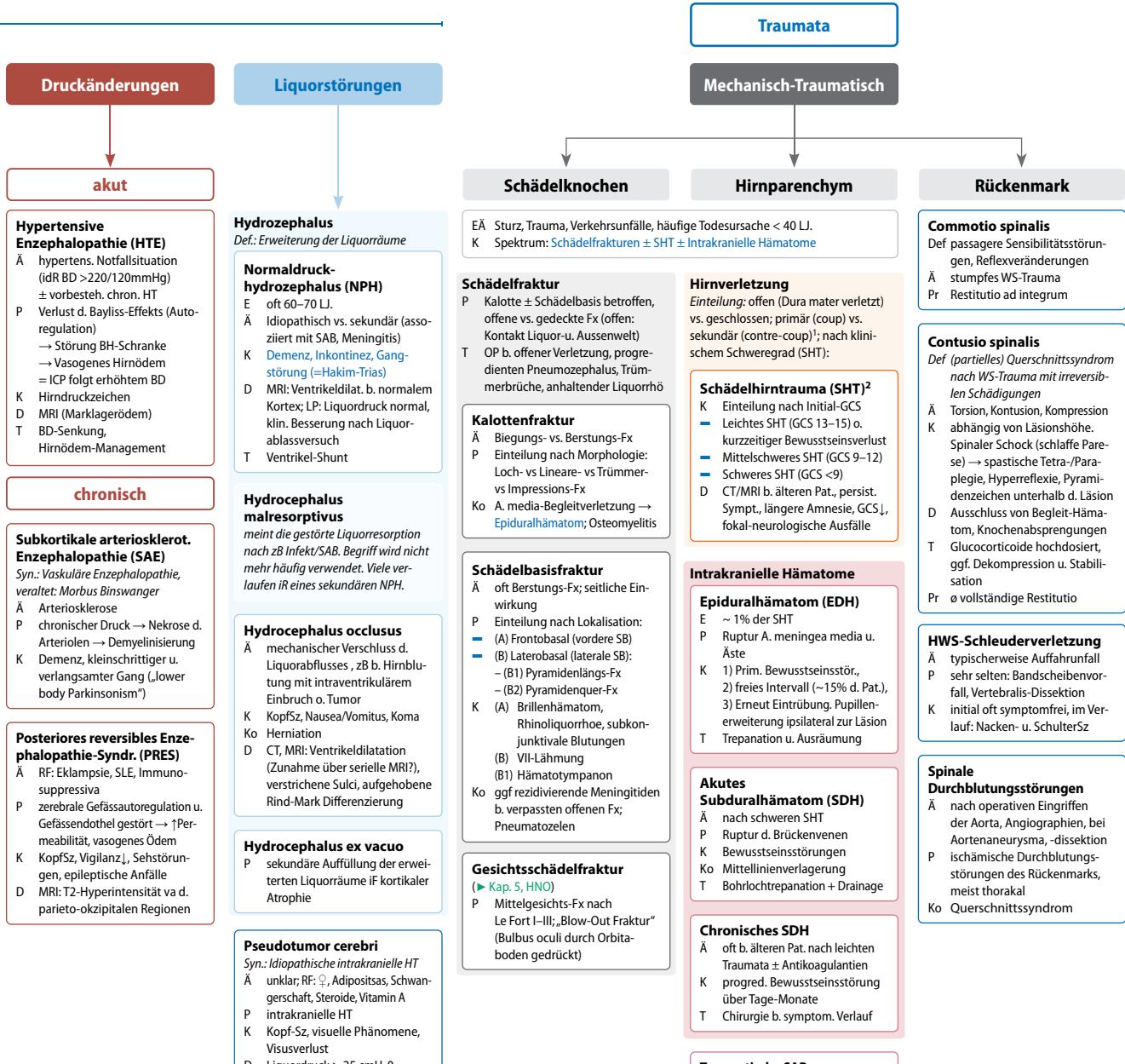
5 Befällt Hippocampus, Amygdala, Hypothalamus, G. cinguli, limb. Kortex

6 ZB b. M. Parkinson, MSA (► Synucleinopathien), PSP, CBD (► Tauopathien), sekundär durch Medikamente (zB Neuroleptika)

Zirkulationsstörungen

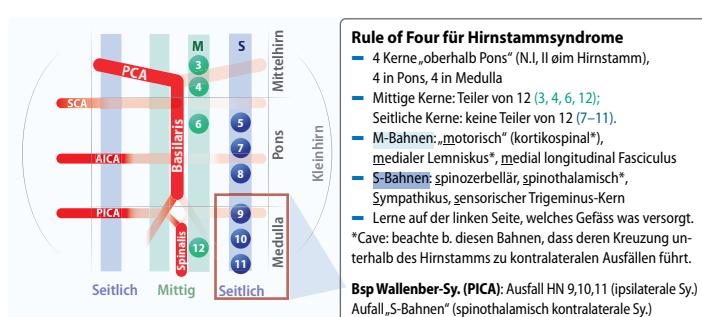


22.6 · Vertiefungsseite Zirkulationsstörungen und Traumata



Spätkomplikationen:

- Posttraumatische Epilepsien (zB n. Hirnparenchym-Verletzungen)
- Entzündlich (zB Abszess, rezidivierende Meningitiden n. Schädel-Fx)
- Carotis-Sinus-Cavernosus Fistel (zB n. Schädelbasis-Fx)



¹ „Coup“: Schädigung auf Seite der Gewalteinwirkung, „Contra-coup“: Verletzung auf Gegenseite (z. T. ausgeprägter). ² Epiduralhämatom auf der Seite der Gewalteinwirkung u. Subdurahämatom auf Gegenseite

² Veraltete Begriffe: Leichtes SHT = Commissio cerebri = „Gehirnerschütterung“, Mittelschwere SHT = Contusio cerebri = „Gehirnprallung“, Schwere SHT = Compressio cerebri = „Gehirnquetschung“

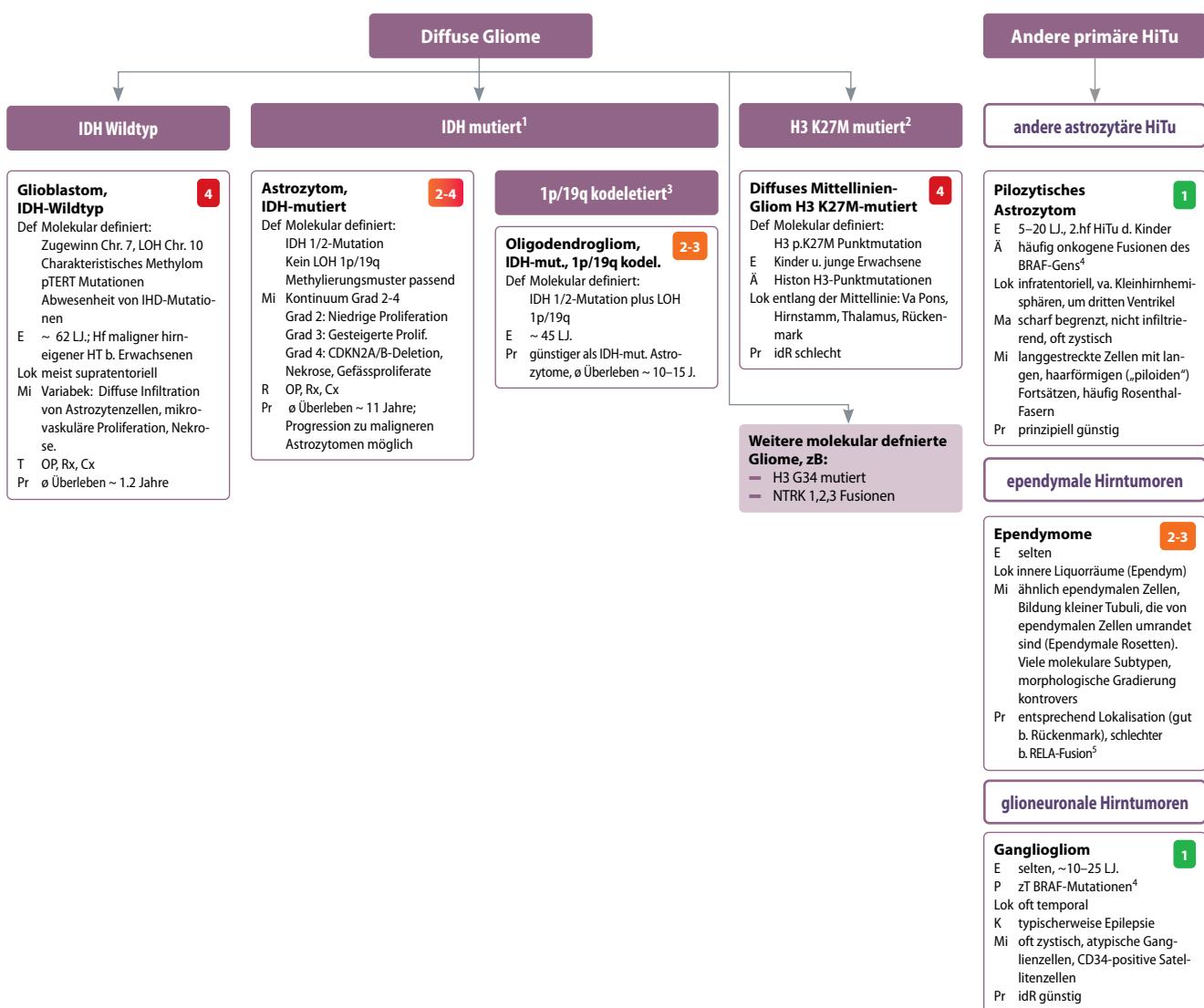
³ Lenticoistolate, arcuata, Choroidalarterie, Art. of Heubner, paramediane Äste der Basilararterie

⁴ 15% Stroke-Risiko b. >70% Stenose u. Symptome (zB TIA); Therapieoptionen: Stenting, Chirurgie je nach Stenos, Symptomen, Komorbidität

⁵ B. Vit.-K-Antagon: FFP + Vitamin K; Dabigatran: Idarucizumab; Faktor-Xa-Antag: Andexanet

Akkürzungen: ACoP = A. communicans posterior; AICA = A. cerebelli anterior inferior; GCS = Glasgow Coma Scale; HWS = Halswirbelsäule; PICA = A. cerebelli inferior posterior; SCA = A. cerebelli superior; SB = Schädelbasis; VP-Shunt = Ventrikuloperitonealer Shunt; WS = Wirbelsäule

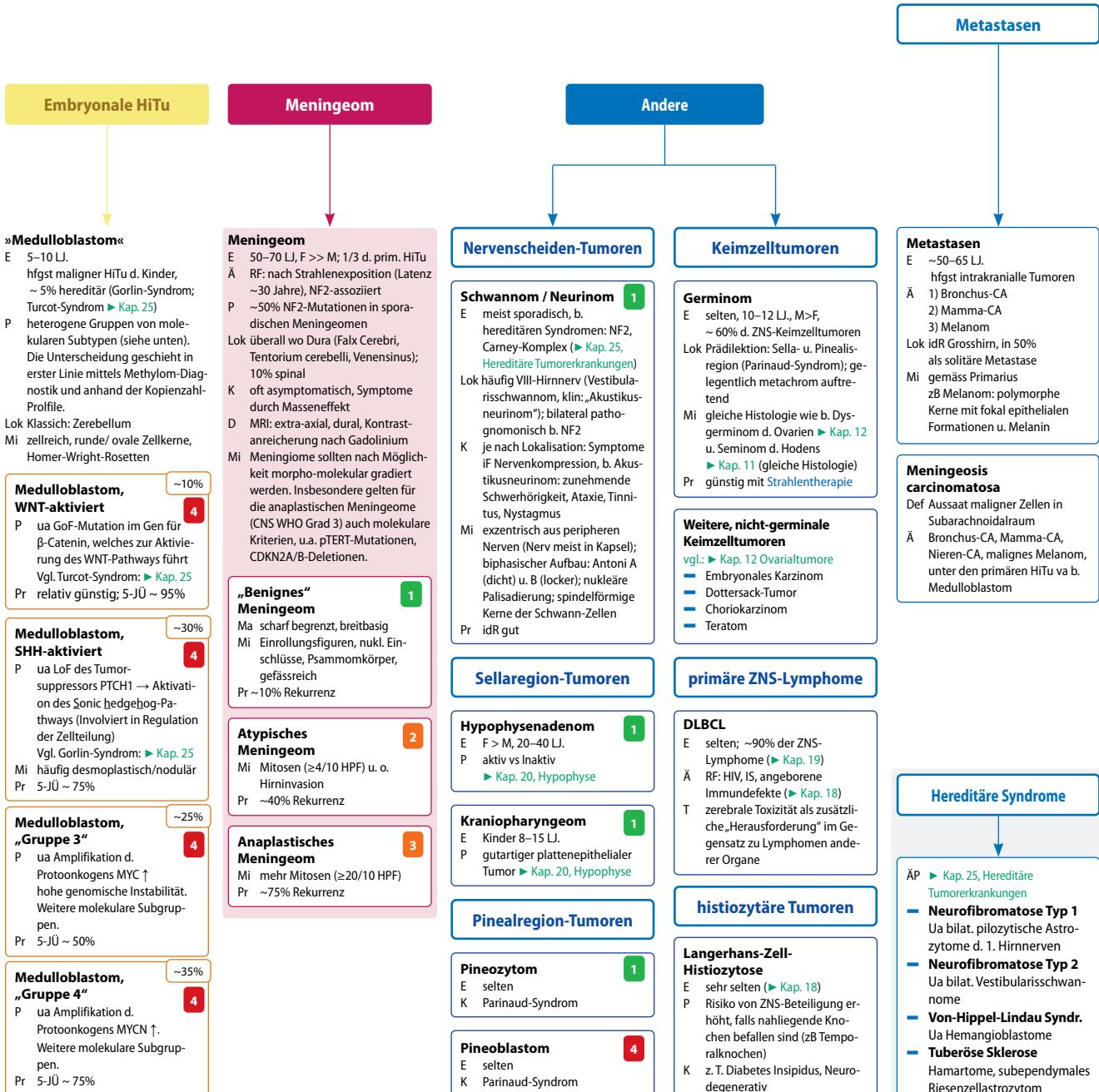
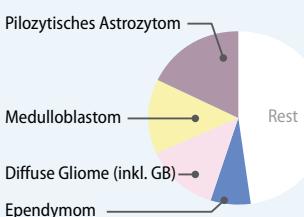
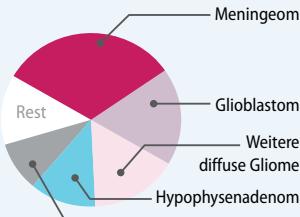
Hirneigene Tumoren



Anmerkungen zu Tumoren des ZNS: Seit dem letzten Jahrhundert basierte die Klassifikation von primären Hirntumoren weitgehend auf der Histologie, wonach Tumoren nach ihren mikroskopischen Ähnlichkeiten mit verschiedenen vermeintlichen Ursprungszellen u. ihren vermeintlichen Differenzierungsgraden klassifiziert wurden. Mit der WHO-Klassifikation von 2016 wurden erstmals molekulare Parameter (zB IDH-Mutationen) in die Klassifikation von ZNS-Tumoren einbezogen u. zum ordnenden Prinzip erklärt, was die Objektivität des diagnostischen Prozesses entscheidend verbessert hat. In der Auflage von 2021 ist die Mehrzahl der Entitäten, darunter zahlreiche neue, etwa Verdoppelung seit 2007, molekular definiert. Klinisch am relevantesten ist die Ablösung der Nomenklatur bei den diffusen Gliomen der Erwachsenen. Das Glioblastom, IDH Wildtyp (mit seinen zahlreichen Subtypen), CNS WHO Grad 4 (nun in arabischer Numerierung bei der Gradierung) wird nun vom Astrozytom IDH-mutiert (CNS WHO Grade 2,3,4) und von Oligodendrogiom, IDH-mutiert, 1p/19q-kodeliert (CNS WHO Grade 2,3) unterschieden. Die historischen Termini »Glioblastoma multiforme«, »primäres und sekundäres Glioblastom«, »IDH-mutiertes Glioblastom« wurden vollständig entfernt und sollten auch nicht mehr synonym verwendet werden, da sie in keiner Weise die Tumorbiologie reflektieren. Ferner neu ist die Möglichkeit, das Glioblastom, IDH-Wildtyp rein molekular (typischerweise mittels Methylose- und Kopienzählanalyse) zu diagnostizieren. Dies ist onkologisch höchst relevant, da diese Tumoren histologisch »niedriggradig« imponieren können (noch ohne gesteigerte Proliferationsaktivität, Nekrosen, Gefäßproliferate) und dennoch als CNS WHO Grad 4 eingeordnet werden. Derzeit wird evaluiert, wie aggressiv diese Tumoren, die biologisch das Frühstadium des Glioblastoms, IDH Wildtyp darstellen, therapiert werden sollen. Neben genannten häufigen Tumorarten zeichnet sich ab, dass es aus allen Formenkreisen zahlreiche Tumoren gibt, die biologisch äußerst divers sind und nächstliegend seltenste Einzelfälle eigener Entitäten darstellen. In diesen Fällen erscheint es sinnvoll, auf eine affirmative Klassifikation zu verzichten, sobald alle aktuell verfügbaren Referenzdaten zu Rate gezogen wurden. Diese Tumoren können als »not elsewhere classified« eingeordnet werden. Zuverlässige Vorhersagen des klinischen

Verlaufs sind noch nicht möglich. In derartigen Fällen sind gehäuft aberrante Treibermutationen bzw. -genfusionen (z.B. NTRK1,2,3) zu finden, die onkologische Therapziele darstellen. Demgegenüber gibt es für das molekulär gesicherte Glioblastom, IDH Wildtyp (CNS WHO Grad 4) bislang keine zielgerichtete Therapie, wenngleich diese Tumoren vergleichsweise häufig EGFR-Signalweg-Alterationen aufweisen. Eine rein morphologische Diagnostik erlaubt in der Regel keine Tumorklassifikation mehr gemäß aktueller WHO-Einteilung. Das Routinewerkzeug für die erste Einteilung ist die Microarray-basierte Methyloanalyse; weitere Methoden mit vergleichbarem Informationsgehalt sind ebenfalls verfügbar. Metastasen sind die häufigsten Hirntumoren bei Erwachsenen. Unter den primären Hirntumoren machen Meningome und diffuse Gliome/Glioblastome zusammen rund zwei Drittel aller Tumoren bei Erwachsenen aus. Bei Kindern stehen die primären Hirntumoren im Vordergrund, wobei pilozytische Astrozytome und Medulloblastome die häufigsten Entitäten darstellen. Klinisch können Hirntumoren durch akute o. chronische Zeichen des gesteigerten Hirndrucks u./o. fokal-neurologische Ausfallserscheinungen symptomatisch werden; hierzu gehören auch epileptische Anfälle. Das MRI stellt aktuell die wichtigste Modalität in der bildgebenden Diagnostik von Hirntumoren dar. Für die definitive Diagnose ist immer eine Gewebeentnahme erforderlich, welche zT stereotaktisch entnommen werden kann. Chirurgie, Bestrahlung und Chemotherapie sind die drei führenden therapeut. Modalitäten bei der Behandlung von Patienten mit Hirntumoren. Bei diffusen Gliomen kommen postoperativ neben der Strahlentherapie auch Chemotherapeutika, wie zB Temozolomid zum Einsatz. Eine Hypermethylierung des MGMT-Promotors ist positiv prädiktiv für das Ansprechen auf Temozolomid. Weitere therapeutische Massnahmen richten sich nach der Klinik: zB antiepileptische Therapien bei epileptischen Anfällen. Trotz Fortschritten in der Behandlung von diffusen Gliomen einschl. Glioblastomen sind diese bislang idR nicht heilbar.

22.7 · Vertiefungsseite Hirntumoren

**Kinder < 14 LJ.****Erwachsene > 20 LJ.**

Darstellung der relativen Häufigkeiten intrakranieller Tumoren mit Ausnahme von Hirnmetastasen.
Daten approximativ nach CBTRUS. **Beachte:** Metastasen sind die häufigsten intrakraniellen Tumoren bei Erwachsenen.

Ungefähr Abbildung des unbehandelten klinischen Verlaufs von wenig aggressiv 1 bis hochaggressiv 4 der einzelnen Tumortypen. I.d.R. werden die Grade 1 - 2 als »low grade« und 3 - 4 als »high-grade« zusammengefasst. Dieses Grading sagt nichts über die Therapierbarkeit der einzelnen Läsionen aus und betrifft überwiegend die hirneigenen Tumoren. Für einige Entitäten ist kein WHO-Grad definiert.

¹ IDH: Isocitrat-Dehydrogenase-Mutationen (Teil des Zitratzyklus) → Akkumulation onkogener Metaboliten → Beeinträchtigung Genexpression-regulierender Prozesse

² H3 K27M: Punktmutationen im H3-Histon (Beteiligt an Genexpression)

³ 1p/19q: unbalancierte Translokation in Tumorigenese → Deletion des kurzen Armes des Chromosoms 1 u. des langen Arms des Chromosoms 19

⁴ BRAF: Mutationen des Onkogens → MAPK-Pathway ↑ → Zellproliferation ↑ (vgl. ► Kap. 17)

⁵ RELA: RELA kodiert für Transkriptionsfaktoren, die NF-κB regulieren.

⁸ NF2: LoF-Mutation im NF2-Tumorsuppressor (vgl. ► Kap. 25)

Abkürzungen: HiTu = Hirntumor; DLBCL = Diffuse-Large-B-cell-lymphoma; LoF = „Loss of Function“; LOH = „Loss of heterozygosity“; GoF = „Gain of Function“

Peripheres Nervensystem und Muskulatur

Jens Petersen, Hans H. Jung, Juliane Bremer, Elisabeth J. Rushing, Thomas Cerny, Kirill Karlin



23.1 Aus Sicht der Klinik – 162

23.2 Aus Sicht der Pathologie – 162

23.3 Knowledge-Bites Peripheres Nervensystem und Muskulatur – 163

23.4 PathoMap Peripheres Nervensystem – 164

23.5 PathoMap Muskulatur – 166

23.1 Aus Sicht der Klinik

Anamnese inklusive Leitsymptome

- (Belastungsinduzierte) Schwäche, (neuro- o. myopathische) Schmerzen, Atrophie, Sehstörung (Doppelbilder), Schluckstörung, Dyspnoe, Gangstörung.
- Lokalisation/Ausmass der Symptome, zeitl. Verlauf?
- Entwicklung (Schulsport).
- Familienanamnese (ua Gangstörung, Hohlfüsse/Krallenzehen); Anhalt für Infertilität?
- Braun-/Rotfärbung des Urins (Myoglobinurie)?
- Systematische Medikamenten- bzw. Toxinanamnese.
- Periodische Paralysen.

Klinische Untersuchung

- Augenmotilität, ggf. Simpson-Test.
- Mimische Muskulatur.
- Dysphagie/Dysarthrie, Würgreflex, Zungenbeweglichkeit.
- Muskelatrophie (einschl. Rumpf- u. Extremitätenmuskeln).
- Kraft aller Muskeln einsch. Nackenbeuger/-strekker.
- Axiale Muskelschwäche?
- Unwillkürliche Bewegungen ([Zungen-]faszikulieren, Myokymien).
- Reflexe, Pyramidenbahnzeichen, Koordination, Sensibilität.
- Provokationstests (zB Lasègue-, Phalen-, Tinel-Zeichen).
- Gangbild (zB Duchenne-Hinken).
- Okulopharyngeales, Gliedergürtel-, Fazioskapuloperoneales Syndrom? Distales Myopathiesyndrom?
- (Mono-, Poly-) neuropath. Syndrom? Multiplex-Neuropathie?
- Radikuläres Syndrom/Plexopathie?
- Myasthenie-Syndrom?

Zusatzuntersuchungen

- Creatinkinase (CK), Elektroneuromyographie (ENMG).
- Weitere Abklärung gem. Anamnese, FA, klinischem Befund, CK-Wert u. ENMG-Befund anzupassen.
- Labor - Beispiele: Va Myositis: Basislabor, Rheumaserologie, Myositis-Antikörper, Erregerserologien (zB HIV, Borrelien).
- Lumbalpunktion, ggf. mit Erregerserologien.
- Neuromuskulärer Ultraschall, MRT (MR-Neurographie).
- Metabolische Funktionstests (NIFET, SATET).
- Va Myositis: Kapillarmikroskopie.
- Muskel-/Nervenbiopsie.
- Molekulargenetik (Einzelgen, NGS, mtDNA [aus Muskel]).

23.2 Aus Sicht der Pathologie

Ausgangslage:

- Schädigung peripherer Nerven u. Muskeln durch enorm breites Krankheitsspektrum möglich (metabolisch, toxisch, traumatisch, entzündlich, vaskulär, paraneoplastisch o. genetische Erkrankungen).
- Verteilungsmuster, Art u. Dauer der Symptome geben Hinweise auf zugrundeliegende Erkrankung.
- Neuropathien lassen sich histologisch in akut vs. chronisch sowie demyelinisierend vs. axonal einteilen.
- In der Muskelpathologie unterscheidet man myopathische und neurogene Veränderungen.

Diagnostik

Nervendiagnostik:

- Konventionell-morphologisch u. IHC: Liegt Demyelinisierung (dünne Myelinscheiden u. Zwiebelschalen-Formationen) o. axonale Schädigung (Axondegeneration u. -verlust, Vorliegen von Regeneratclustern) vor?
- Semidünnschnitte u. Elektronenmikroskopie (EM): ermöglichen optimale Beurteilung von Myelinscheide, Erkennung von Zwiebelschalenformationen, Beurteilung selbst kleiner markloser Nervenfasern.
- Seltener kommen Nervenfaser-Zupfpräparate u. Hautbiopsien (letztere b. Erkrankungen kleiner Nervenfasern) zur Anwendung.

Muskeldiagnostik:

- Konventionell-morphologisch u. IHC: Myopathische Veränderungen (Muskelfasernekrosen, regenerierende Muskelfasern, Myophagozytosen) oder neurogene Veränderungen (akut: angulär atrophe Fasern [Esterase positiv], chronisch: Gruppenatrophien, Fasertypengruppierungen, Kernhaufen)?
- Essenziell sind Enzymhistochemien (EHC) u. Spezialfärbungen an Gefriermaterial, zB Gomori-Trichromfärbung (GT), diese Tests funktionieren an Formalin-fixiertem Material nicht. EHC zur Aktivitätsbestimmung von Enzymen zB der Atmungskette oder des Glucosestoffwechsels.
- In wenigen Fällen weitere Erkenntnisse durch EM.

Besonderheit: Indikationen zur Nervenbiopsie

- Dank Fortschritten b. genetischen Tests (zB Exome-Sequenzierung) gibt es nur noch wenige Indikationen für eine Nervenbiopsie.
- Wichtigste Indikationen sind: Va Vaskulitis, Amyloidose oder atypische inflammatorische Neuropathien.
- Biopsie kommt auch in Betracht, wenn Klinik, ENMG und Bluttests (inkl. Genetik) nicht wegweisend sind.

Schwierige Stellen

Muskeldystrophien sind hereditäre Myopathien. Historisch unterscheidet man Gliedergürteldystrophien (LGMD; >30 Typen mit verschiedenen Mutationen, unterteilt in dominant - LGMD Typ 1 - o. rezessiv vererbte - LGMD Typ 2), Duchenne/Becker (Mutationen im Dystrophin-Gen, X-chromosomal), EDMD, FSHD ua. Das Paresemuster, extramuskuläre Symptome (Kardiopathie) u. die Bildgebung erlauben bisweilen die gezielte Testung eines Kandidatengens (zB Myotone Dystrophie Typ 1). Aufgrund einer phänotypischen Überschneidung von Muskeldystrophien, Myositiden u. neurogenen Syndromen (zB SMA) sind oft ein ENMG, ein Muskel-MRI u. eine Muskelbiopsie indiziert, letztere va für IHC u. Western-Blot-Analysen der Dystrophie-assoziierten Proteine. Wenn die Biopsie keine Auswahl eines Kandidatengens erlaubt, kann ein Next-generation-sequencing erfolgen.

23.3 · Knowledge-Bites Peripheres Nervensystem und Muskulatur

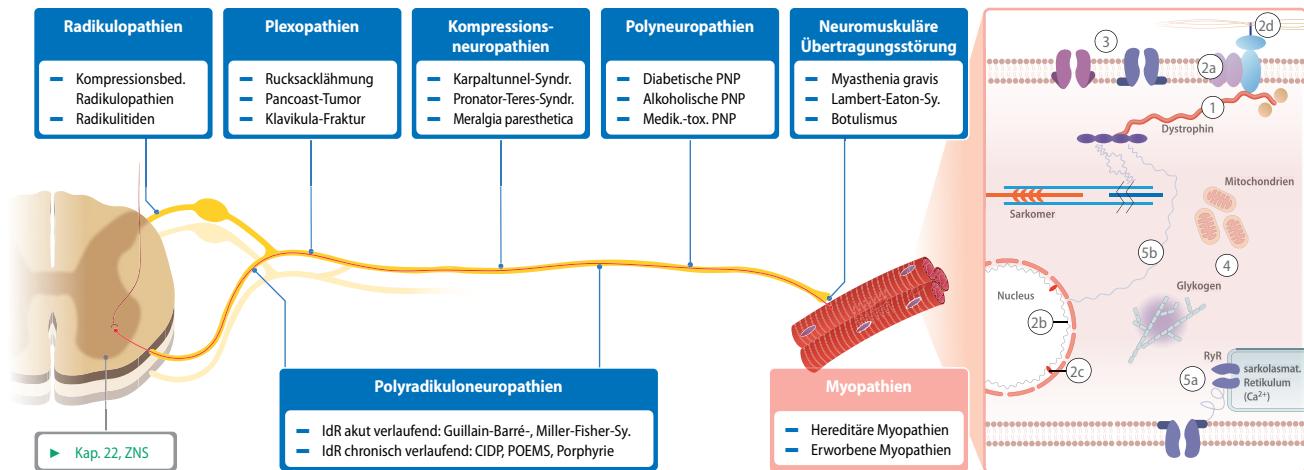


Abb. 1 Schematische Darstellung der Anatomie des peripheren Nervensystems u. Muskulatur. Hereditäre Myopathien u. Beispiele mutierter Proteine: Muskeldystrophien. (1) ► **Dystrophinopathien** (Typ Duchenne u. Becker). ► **Weitere Muskeldystrophien** mit (2a) Sarcoglykan-Mutationen b. Gliedergürtel-Muskeldystrophien (LGMD), (2b) Emerin-Mutationen b. Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie (EDMD), (2c) nukleäre Lamin-Mutationen bei DMD2, (2d) α-Dystroglykan-Mutationen b. congenitalen Muskeldystrophien. (3) Kanalpathologien (► **Nicht-dystrophe Myotonien u. periodische Parästhesien**). (4) ► **Metabolische Myopathien**. Beispiele congenitaler Myopathien: (5a) RYR1-Mutationen b. Central-Core-Krankheit, (5b) α-Aktin Mutationen b. Nemalin-Myopathie. (©Cerny, Karlin, 2018 [23.1])

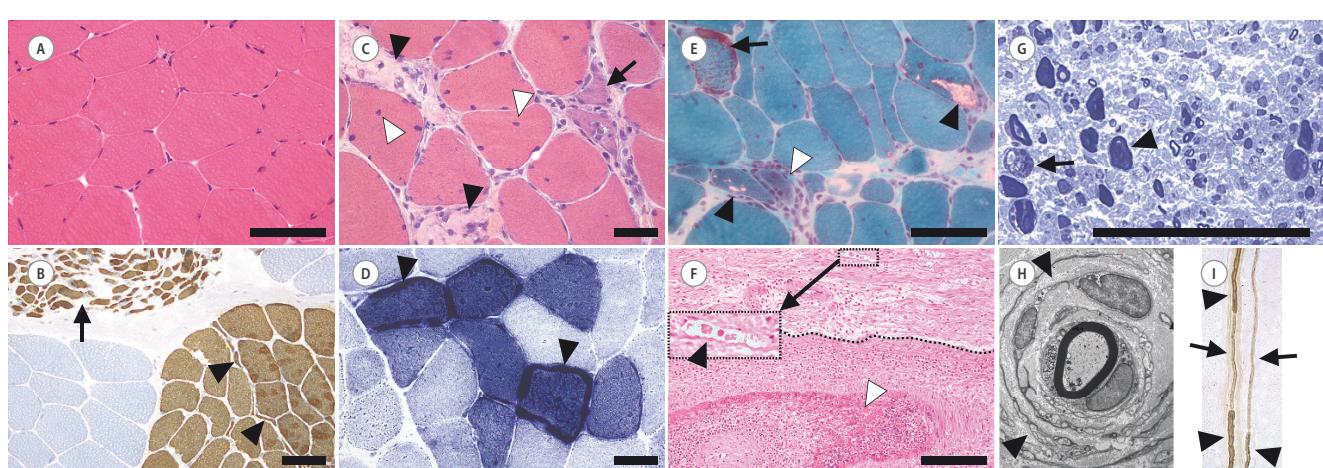


Abb. 2 Nerv-/Muskelpathologie. A) Normaler Muskel, HE. B) Neurogene Muskelatrophie: Fasertypengruppierung, faszikuläre Atrophie (→), angulär atrophe Fasern (→), IHC-Typ-2-Faser-Myosin (braun). C) Dystrophinopathie Becker: Myopathische/dystrophe Veränderungen: Faserkaliberschwankungen, nekrotische (→) u. regenerierende Fasern (→), interne Kerne (▷), zwischen Fasern Bindegewebe↑, HE. D) Mitochondriale Myopathie: Subsarkolemmale Mitochondrienakkumulation „ragged-blue“-Fasern, (→), SDH EHC. E) Einschlusskörperchenmyositis: Geränderte Vakuolen (→), entzündliche Infiltrate (▷), „ragged-red“-Faser (Mitochondrienakkumulation, →), GT. F) Akute axonale Neuropathie b. Vaskulitis: Fibroide Gefäßwandnekrose/-entzündung (▷), akute Axondegeneration: „Verdaukammern“, vergrößert in gestrichelter Box (→) im Nervenfaszikel (oberhalb gestrichelter Linie), HE. G) Akute axonale Neuropathie (NP): Verlust grosser markhaltiger Nervenfasern, leere Myelinscheiden (→), akut degenerierendes Axon (→), Semidünnnschnitt. H) Demyelinisierende NP: Zwiebelschalenformation (→), EM. I) Segmentale Demyelinisierung: normale Myelindicke (→), dünnes Myelin (→), Zupfpräparat. Massstäbe 100 µm. (Abbildungen A-I mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Elisabeth J. Rushing und Dr. med. Dr. sc. nat. Juliane Bremer)

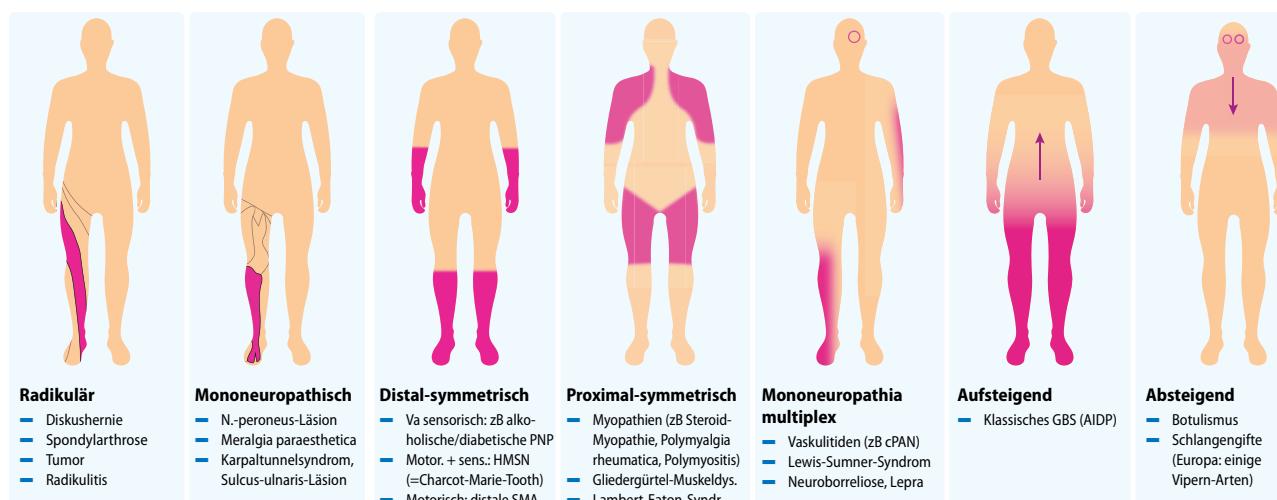


Abb. 3 Wichtige Ausfallsmuster u. mögliche Ursachen. Die rosa Areale können sensorische u./o. motorische Ausfälle meinen. **Cave:** Es handelt sich um Engramme! Außerdem müssen nebst PNS-Pathologien natürlich auch ZNS-Probleme bedacht werden (zB RM-Kompression, Poliomyelitis, Multiple Sklerose etc.). (©Cerny, Karlin, 2018 [23.2])



23.4 · PathoMap Peripheres Nervensystem



MERRF Myoklonus-Epilepsie mit „ragged red fibres“

MNGIE Mitochondriale neurogastrointestinale Enzephalopathie-Sy.

MMN Multifokale motorische Neuropathie

NDMR Nicht-depolarisierende Muskelrelaxantien

NLG Nervenleitgeschwindigkeit

NMJ Neuromuscular junction

PAN Polyarteritis nodosa (► Kap. 3, Gefäße)

PLEMS Paraneoplastisches Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom

PMP-22 Peripheres Myelinprotein 22

POEMS Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie,

Monoklonales Protein, (skin) Hautveränderungen

PSR Patellarsehnenreflex

SCLC Kleinzelliges Bronchialkarzinom (► Kap. 2, Respirat.trakt)

TOS Thoracic-outlet-Syndrom

VGCC Voltage-gated Calcium-channel: präsynaptischer Einlass v. Ca²⁺

WK Wirbelkörper

WS Wirbelsäule

¹ zB C. jejuni, CMV, EBV >> M. pneumoniae, HIV, Arbo-V., Hep.A, Borrelie

**Klinische Verteilungsmuster der Muskeldystrophien**

23.5 · PathoMap Muskulatur



Auge

Jens Funk, Peter Meyer, Kirill Karlin, Thomas Cerny



24.1 Aus Sicht der Klinik – 170

24.2 Aus Sicht der Pathologie – 170

24.3 Knowledge-Bites Auge – 171

24.4 PathoMap Auge – 172

24.5 Abbildungen Auge – 174

24.1 Aus Sicht der Klinik

Anamnese: wichtigste Fragen

- 1) Immer gleich anfangs: Sehstörung? Rötung? Schmerzen?
- 2) Dann: ein- o. beidseitig? PA: frühere Augenarztbesuche?
- 3) Dann: erst einmal Spaltlampenuntersuchung u. Ophthalmoskopie → ergibt meistens schon Verdachtsdiagnose.
- Danach Anamnese komplettieren zur Verdachtserhärtung: zB Netzhautablösung; *Patient mit 1) Sehstörung ohne Rötung/ Schmerz 2) einseitig 3) Fundoskopie: Netzhautablösung.*
Erfragen: Lichtblitze? Russregen? Aufsteigender Vorhang?
- Wenn nach 1–3) Diagnose völlig unklar: Routineuntersuchungen beginnen. Anamnesedetails können zwar wichtig sein, aber idR nur b. sehr speziellen Krankheitsbildern.

„Klinische“ Untersuchung

- Inspektion – kurzer orientierender Blick: Rötung, Lidfehlstellung, Lidtumor (*Hordeolum, Chalazion, Neoplasie?*)?
- Spaltlampe: frei wählbare Vergrößerung, hohe optische Qualität → erlaubt detailreiche Untersuchung, insbesondere am vorderen Augenabschnitt.
- Indirekte Ophthalmoskopie (idR Spaltlame plus Lupe).
- Visusprüfung: mit Brille in 5 m Abstand.
 - Falls nichts erkannt: Abstand auf 1 m verkürzen > Finger zählen in 30 cm > Handbewegungen in 30 cm > Lichtwahrnehmung mit Ortsangabe > lediglich Lichtwahrnehmung.
 - Untersuchung mit Lochblende, wenn Vermutung, dass Patient wegen fehlender/falscher Brille schlecht sieht.
- Refraktionsbestimmung.
- Gesichtsfelduntersuchung: orientierend fingerperimetrisch.
- Prüfung der Augenstellung (Hornhautreflexbilder, Abdecktest) und Motilität.
- Pupillenreaktion: Anisokorie (= efferente Störung)? Swinging-Flashlight-Test auffällig (= afferente Störung)?
- Augendruckmessung: Palpation, Applanationstonometrie.
- Farbensehen u. Stereosehen: nur b. gezielter Fragestellung.
- Ektropionieren: nur bei Fremdkörperanamnese.

Zusatzuntersuchungen

- Optische Kohärenztomographie (OCT): hochauflösende Schnittbilder speziell von Makula und Papille.
- Fluoreszenzangiographie: Darstellung des Blutflusses in den Gefäßen, Sichtbarmachen von Leckagen (wichtig zB bei der *diabetischen Retinopathie*).
- Bildgebung, besonders MRT (zB *Sehbahnläsionen?*).

Schwierige Stellen

Mühe kann der Begriff *Uveitis* bereiten. Die Uvea besteht anatomisch aus Iris, Corpus ciliare (Uvea anterior) u. Chorioidea (Uvea posterior). In Anlehnung dazu werden die Entzündungen der Uvea – unabhängig von ihrer Ursache – in *Uveitis anterior, intermedia* u. *posterior* eingeteilt. Die *Uveitis anterior* ist gekennzeichnet durch Leukozyten in der Vorderkammer des Auges. Ist nur die Iris entzündet, spricht man von einer *Iritis* – bei Mitbefall des Corpus ciliare von einer *Iridozyklitis*. Analog verhält es sich b. der *Uveitis posterior*: Bei isoliertem Befall der Chorioidea spricht man von einer *Chorioiditis*, b. Mitbefall der Netzhaut von einer *Chorioretinitis*. Die *Uveitis intermedia* ist eine Zwischenform: Die Entzündung spielt sich zwischen Corpus ciliare u. Chorioidea ab u. Leukozyten finden sich oft im Glaskörperraum („Schneebälle“). *Panuveitis* bezeichnet die Entzündung der gesamten Uvea u. tritt ua b. der *Endophthalmitis* auf. Uveitiden können eine Vielzahl an verschiedenen Ursachen haben u. sind mit vielen Systemerkrankungen assoziiert.

24.2 Aus Sicht der Pathologie

Ausgangslage:

- Das Auge kann einerseits durch „Augen-fremde“ Einflüsse geschädigt werden: zum einen von aussen (va *Traumata u. Infekte*), zum anderen hämatogen via Gefäße (va *metabolisch, Verschlüsse, seltener Infekte*). Andererseits sind „Augen-eigene“ degenerative Prozesse für viele der häufigen Pathologien verantwortlich.
- Die Kenntnis der normalen Augen-Anatomie u. -Pathophysiologie sind Grundlage für klinische Diagnostik, Therapie u. Verlaufsbeurteilung von Augenerkrankungen. Neben der routinemässigen Spaltlampenuntersuchung setzen besonders neuere Verfahren wie zB optische Kohärenztomographie (OCT) dieses Wissen voraus. Hier leistet die Pathologie einen Beitrag, da Erkenntnisse durch Beobachtungen an exzidierten Gewebe-proben oder enukleierten Augen gewonnen werden.

Diagnostik: Fragestellungen an den Ophthalmopathologen

- Tumor-Excisionspräparate: Dignität, infiltratives Wachstum, im Gesunden exzidiert? Molekularpathologische Signatur zwecks individualisierter Behandlungsstrategie?
- Zytologie aus Bürstenabstrichen (von Oberflächenepithel wie Hornhaut, Bindegewebe), Vorderkammer- o. Glaskörperpunktate, Feinnadelpunktionen intraokulärer Tumoren: Entzündung vs. Hinweise auf Neoplasie?
- Hornhaut-Resektionspräparate: Frage nach vererbbaren Dystrophien (relevant für genetische Beratung).
- Biopsate von entzündlichen Prozessen: granulomatöse (*Sarkoidose, seltener Tbc, Lepra*) vs. nicht-granulomatöse Form?
- Bei Vda degenerative Erkrankung: Spezialfärbungen für Eisen (*Siderosis*) o. zB Kupfer (*Chalkose, Morbus Wilson*). Aufgrund der Seltenheit haben diese untergeordnete Bedeutung, liefern im Einzelfall aber uU entscheidende Hinweise für die Diagnosefindung.

Besonderheit: Herausforderungen b. Augentumoren

- Lid-Tumoren sehr vielfältig, da komplexer anatomischer Aufbau der Lider: (Schleim-)Haut u. Adnexen, Muskel- u. Bindegewebe. Cave: klinisch „atypisches“ Chalazion: Gefahr, ein *malignes Talgdrüsencarcinom* zu übersehen.
- Pigmentierte atypische Tumoren der Konjunktiva (*Nävus, Melanose*): sowohl klinisch als auch histopathologisch uU schwierig beurteilbar, ob maligne Transformation vorliegt.
- Intraokulare, klinisch diagnostisch schwierig zu bestimmende Tumoren: nur mittels Biopsie näher eruierbar, differenzialdiagnostisch immer Metastase bedenken.

24.3 · Knowledge-Bites Auge

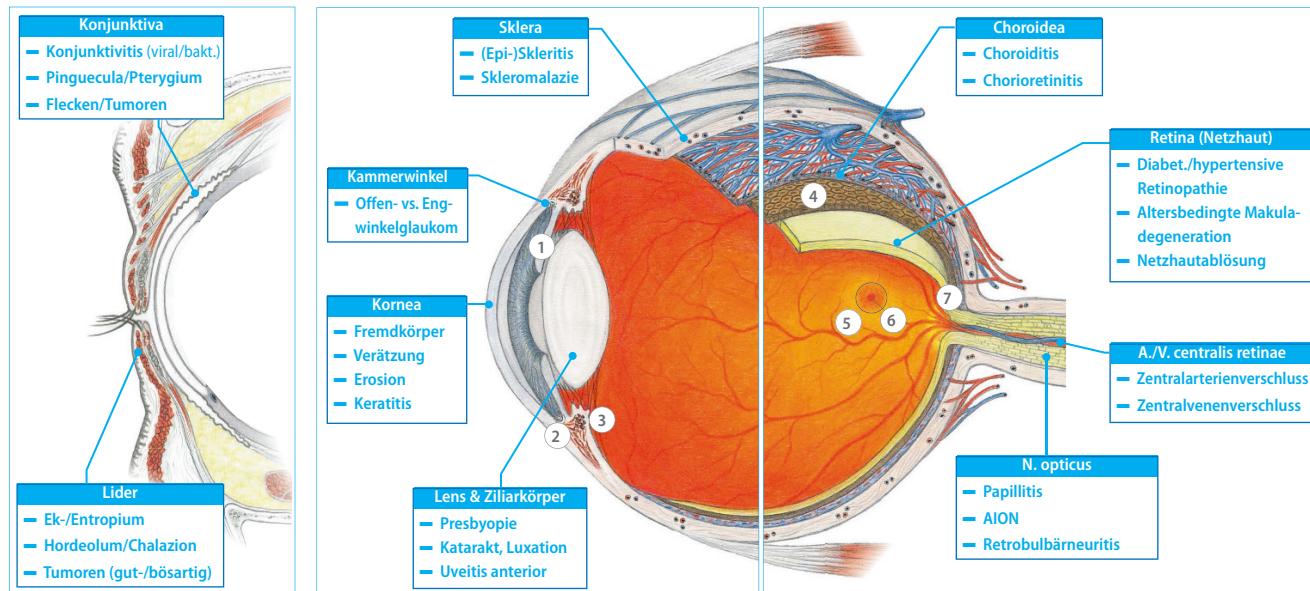


Abb. 1 Aufbau des gesunden Auges u. zugeordnete Pathologien. 1) Iris. 2) Trabekelwerk. 3) Ziliarkörper mit Ziliarfäden. 4) Pigmentepithel. 5) Macula. 6) Fovea centralis. 7) Papille

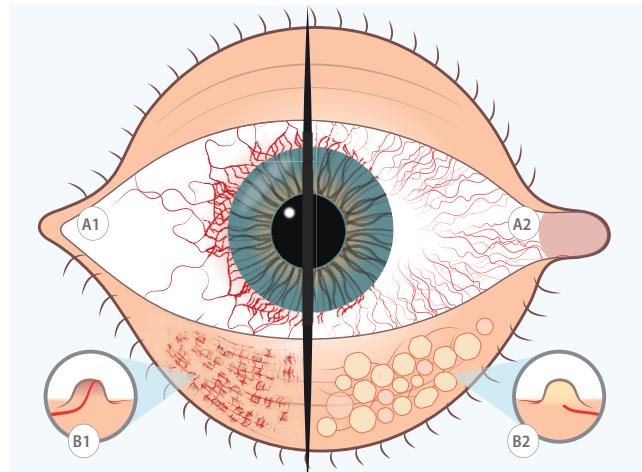


Abb. 2 Leitbefunde des äusseren Auges: (A1) Ziliäre (tief) vs. (A2) konjunktivale Injektion (oberflächlich). (B1) Follikuläre vs. (B2) Papilläre Konjunktivitis (©Cerny, Karlin, 2018 [24.1])

Hochdringlich	Dringlich	Bedingt dringlich
Diagnose u. Therapie innerhalb Minuten	Diagnose u. Therapie innerhalb Stunden	Diagnose u. Therapie innerhalb Tagen
<ul style="list-style-type: none"> Verätzung von – Bindehaut – Hornhaut Zentralarterienverschluss 	<ul style="list-style-type: none"> Verletzungen von – Bulbus, Hornhaut – Lid, Orbita Entzündungen – Akute Iritis – Endophthalmitis – Orbitaphlegmone Glaukomanfall Netzhautablösung Keratiden Amaurosis fugax AION Zentralvenenverschluss 	<ul style="list-style-type: none"> Optikusneuritis Augentumoren Akuter Exophthalmus Bisher undiagnostiziertes Glaucoma chronicum simplex (=Offenwinkel-Gl.) Alte Netzhautablösung Neu auftretender Strabismus b. Säuglingen

Abb. 3 Dringlichkeit der Notfallsituationen am Auge. (Adaptiert nach Messerli, J., Meyer, P., Auge, in Schoenenberger, Ronald A. et al [2009], Internistische Notfälle, Georg Thieme Verlag, Stuttgart)

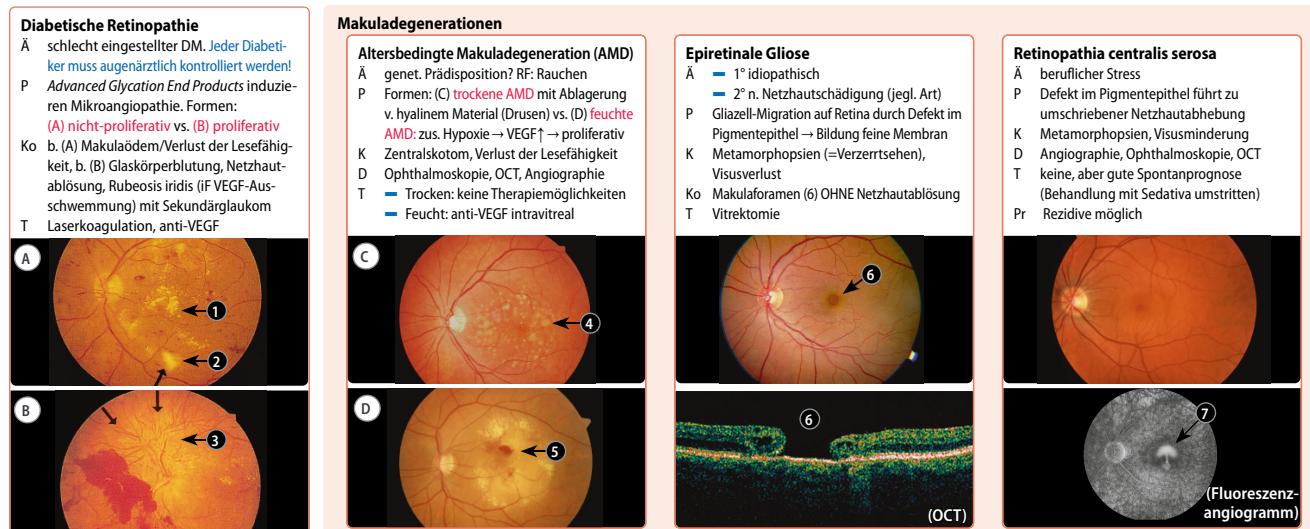


Abb. 4 Gegenüberstellung der diabetischen Retinopathie u. der wichtigsten Makuladegenerationen. Abbildungsmarkierungen: (A1) Lipidexsudate. (A2) Cotton-Wool-Flecken. (B3) Zahlreiche feine Neovaskularisationen. (C4) Drusen. (D5) Blutung aus einer Neovaskularisation. (6) Makulaforamen. (7) Defekt im Pigmentepithel mit Flüssigkeitsaustritt unter die Netzhaut (in der Fluoreszenzangiographie).



ACP	Arteria cerebri posterior (versorgt ua. Sehrinde)
BH	Bindehaut
CVI	Cerebrovaskulärer Insult (► Kap. 22)
DLK	Diffuse lamelläre Keratitis
GF	Gesichtsfeld
ICP	Intracranial pressure (intrakranieller Druck)

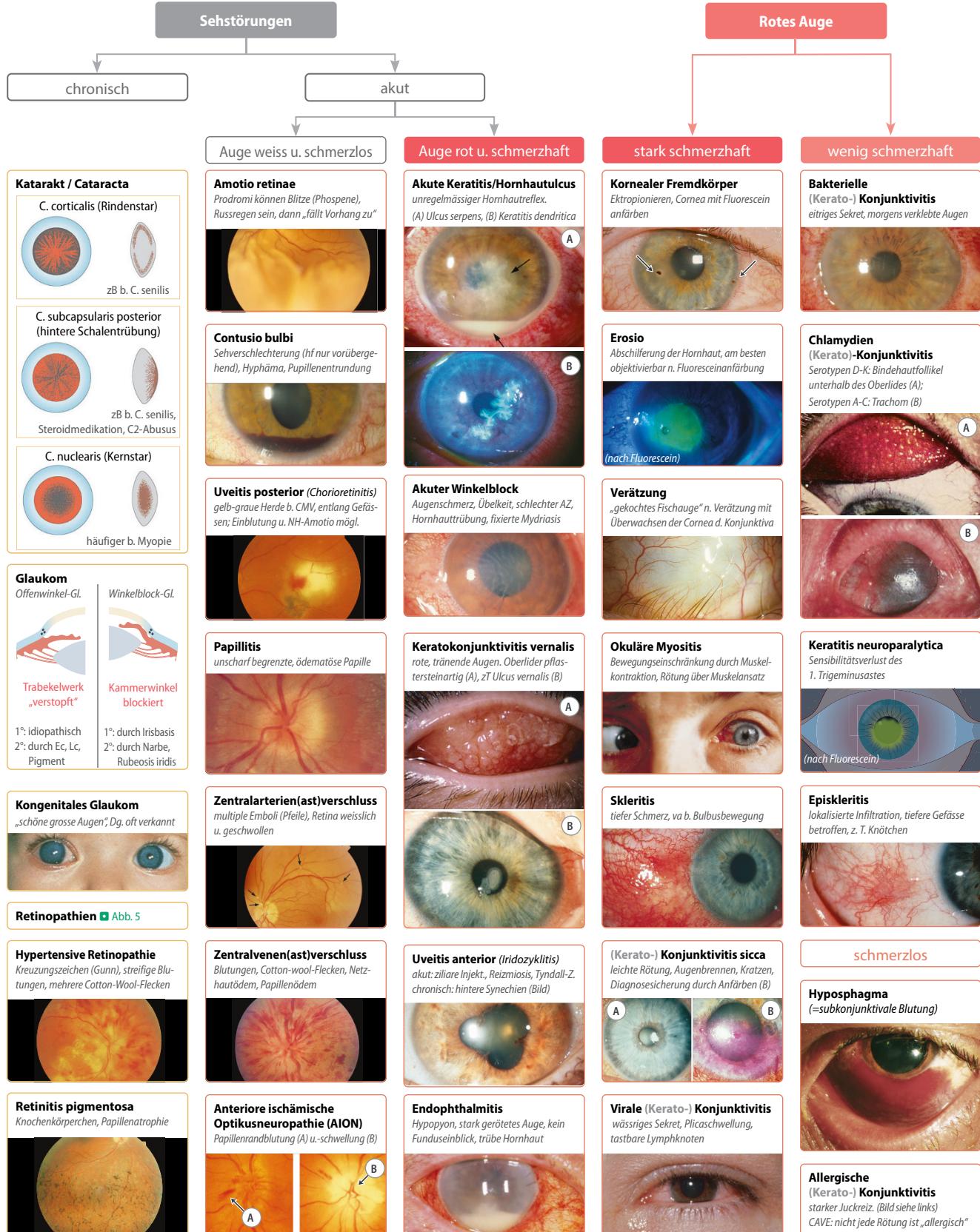
intrav.	Intravitreal
IOD	Intraokularer Druck (Norm ca. 15 mmHg)
LA	Lokalanästhetikum
LASIK	Laser-in-situ-Keratomileusis = Remodellierung der Hornhautkrümmung
MS	Multiple Sklerose

NH	Netzhaut
OCT	Optische Kohärenztomographie
RAPD	Relatives afferentes Pupillendefizit
Toxo	Toxoplasmose
VK	Vorderkammer

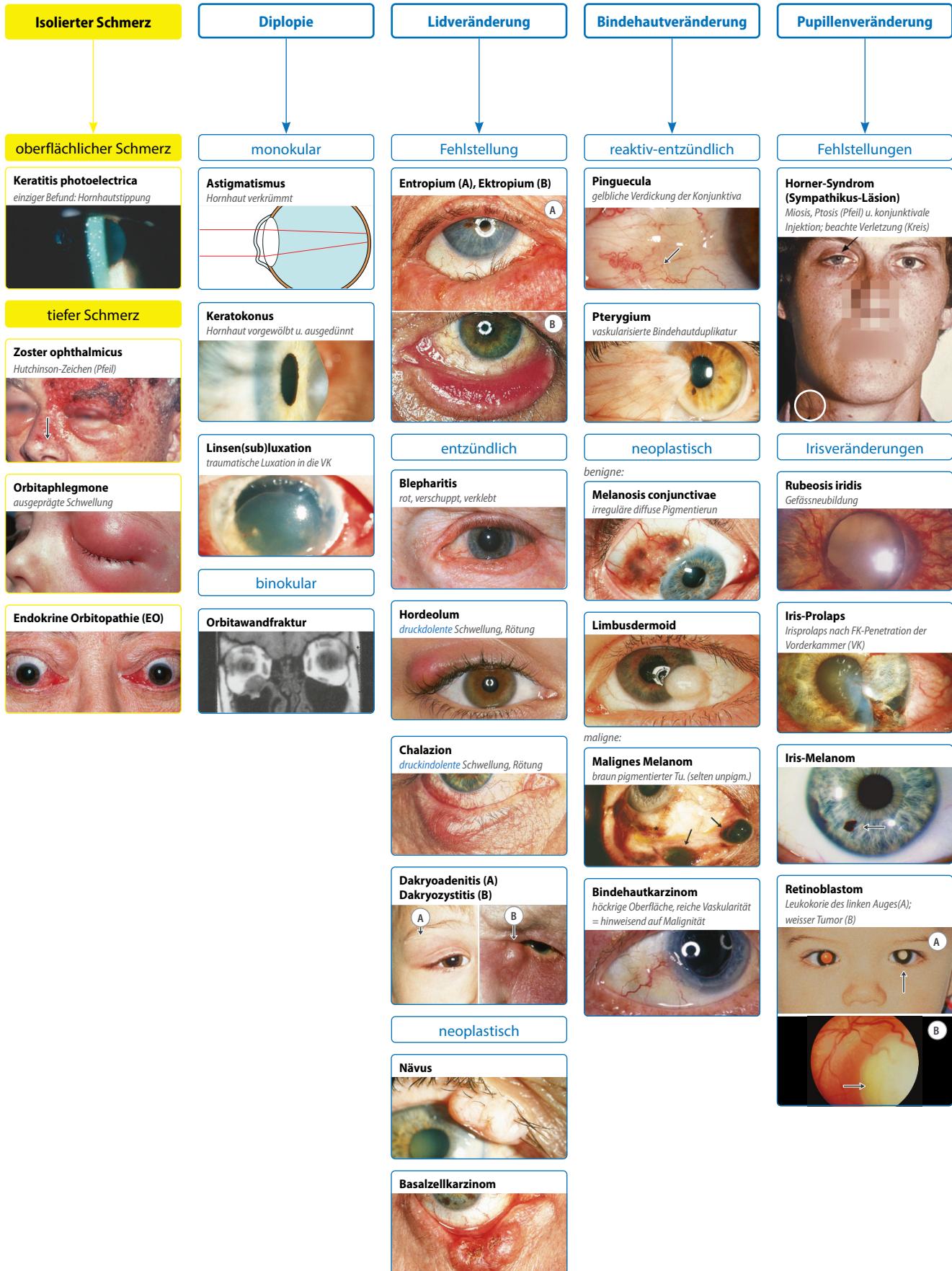
24.4 · PathoMap Auge

¹ Syn.: Glaucoma chronicum simplex = mit ca. 90% der Glaukome häufigste Form² „Pat. sieht nichts, Arzt sieht nichts“ Diagnose mittels Swinging flashlight (RAPD) u. ggf. MRI³ Akuter Winkelblock ist wichtige DD bei Rubeosis iridis, Herzinfarkt, Lungenembolie, Appendizitis⁴ Evt. getriggert durch Tropfenapplikation (va mit Benzalkoniumchlorid), in seltenen Fällen mit Systemerkrankungen assoziiert: zB Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis (► Kap. 15), Granulomatose mit Polyangiitis (► Kap. 3)⁵ Falls mit Ohrmuschelmissbildung: Goldenhar-Syndrom

Weltweit häufigste Erblindungsursachen



24.5 · PathoMap Abbildungen Auge



Erbliche Tumorerkrankungen und Phakomatosen

Karl Heinimann, Aurel Perren, Thomas Cerny, Kirill Karlin



25.1 Aus Sicht der Klinik u. Genetik – 178

25.2 Aus Sicht der Pathologie – 178

25.3 Knowledge-Bites – 179

25.4 PathoMap – 180

25.1 Aus Sicht der Klinik u. Genetik

Allgemeines zu Tumorsyndromen

- Ca. 5–10% aller Krebserkrankungen entstehen auf dem Boden einer erblichen (hereditären) Ursache.
- Bislang wurden über 110 zu Krebs prädisponierende Gene identifiziert, wobei ca. 60% der Veranlagungen dem autosomal-dominanten (AD) u. ca. 25% dem autosomal-rezessiven (AR) Erbgang folgen. Bei weiteren ca. 15% der Tumorveranlagungen ist sowohl ein AD-Phänotyp (Krebs im Erwachsenenalter) als auch ein AR-Phänotyp (Krebs im Kindesalter) bekannt (Beispiel: MMR-Gene beim *Lynch-Syndrom*).
- Tumorveranlagungen, obwohl individuell selten, stellen Modell-Erkrankungen zum pathophysiologischen Verständnis der Krebsentstehung u. -progression dar und bilden so eine Grundlage zur Entwicklung neuartiger Therapieansätze bei hereditären und somatisch bedingten Tumoren (Beispiel: synthetische Letalität mittels PARP-Inhibitoren beim *BRCA*-assozierten Ovarialkarzinom).
- Tumorveranlagungen betreffen meist mehrere Organsysteme u. können Kombinationen von verschiedenen gut- u. bösartigen Tumoren umfassen (Beispiele: *Lynch-Syndrom*, *PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom*).
- In folgenden Fällen sollte an eine möglicherweise erblich bedingte Krebserkrankung gedacht werden:
 - Frühes Erkrankungsalter (≤ 50 . Lebensjahr); Beispiel: *Li-Fraumeni-Syndrom*.
 - Syn- u./o. metachrone Krebserkrankungen; Beispiel: *PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom*.
 - Seltene u./o. charakteristische Tumoren; Beispiele: *Peutz-Jeghers-Polyphen*.
 - Auffällige Familienanamnese (3-Generationen-Stammbaum erheben).
- Penetranz u. Expressivität einer Tumorveranlagung zeigen oft eine hohe inter- u. intrafamiliäre Variabilität u. können gen- respektive mutations-spezifisch sein (Beispiele: *Lynch-Syndrom*, *von-Hippel-Lindau-Syndrom*).
- Aufgrund ihrer vielschichtigen Konsequenzen, ua für die Lebens- u. Familienplanung, bedürfen diagnostische, pränatale u. prädiktive genetische Untersuchungen der Keimbahn stets einer genetischen Beratung.

Schwierige Stellen

Schwierigkeiten bereitet der historische Begriff der „Phakomatosen“. Der Begriff stammt aus dem Jahre 1920 und umschreibt eine Gruppe von kongenitalen, hereditären Multisystem-Erkrankungen, wobei sich die betroffenen Strukturen allsamt aus dem Ektoderm ableiten. Dementsprechend präsentieren sich die „Phakomatosen“ mit Pathologien, die das zentrale Nervensystem, die Haut und Augen betreffen. „Phakomatose“ bedeutet - aus dem Griechischen übersetzt - „Linsenfleck“ und bezeichnete initial die retinale Hamartome bei der Tuberösen Sklerose. Weitere Phakomatosen sind ua das *Sturge-Weber-Syndrom*, das *von Hippel-Lindau-Syndrom* und die *Neurofibromatose Typ 1 u. 2* (► Abschn. 25.4).

25.2 Aus Sicht der Pathologie

Ausgangslage

- Tumoren sind Erkrankungen der Gene. Während b. familiären monogenetischen Tumorerkrankungen eine Mutation in der Keimbahn u. somit allen Zellen des Körpers vorliegt, finden sich b. sporadischen Tumoren somatische Mutationen.

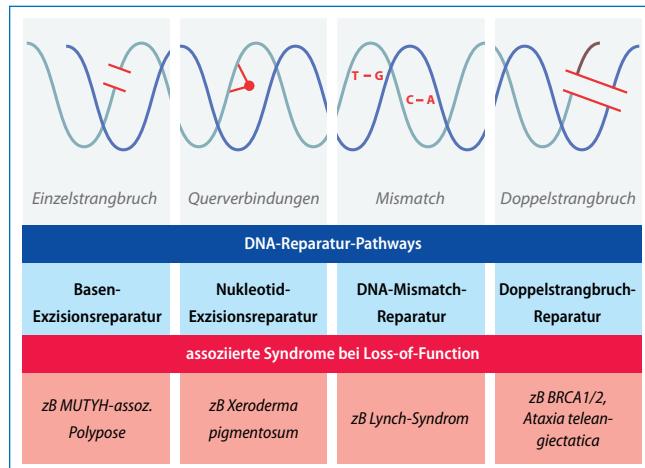
Diagnostik

- Bei der Diagnostik familiärer Tumoren kann der Pathologe auf folgende Weise Verdacht auf das Vorliegen einer Keimbahnmutation erheben u. darauf aufmerksam machen:
 - Einige Tumortypen treten sehr häufig in familiärem Rahmen auf (Retinoblastom, Hämangioblastom, medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom).
 - Veränderungen auf Proteinebene werden spezifisch gesucht als Hinweis auf ein familiäres Syndrom: zB Verlust der Expression von MMR (Mismatch-Repair-Proteinen) b. Kolon- o. Endometrium-Karzinom (*Lynch-Syndrom*).
 - Eine Kombination von Tumoren, multiple identische Tumoren o. Vorläuferläsionen (Adenome b. FAP, hellzellige Nierenkarzinome b. VHL) weisen auf eine erbliche Tumorerkrankung hin.
- Diagnostik sporadischer Tumoren: Somatische Genveränderungen können am Tumorgewebe nachgewiesen werden zur Indikation zielgerichteter Therapien (Lungenkarzinome, Ovarialkarzinome), hierbei kann auch ein Verdacht auf ein familiäres Geschehen identifiziert werden.

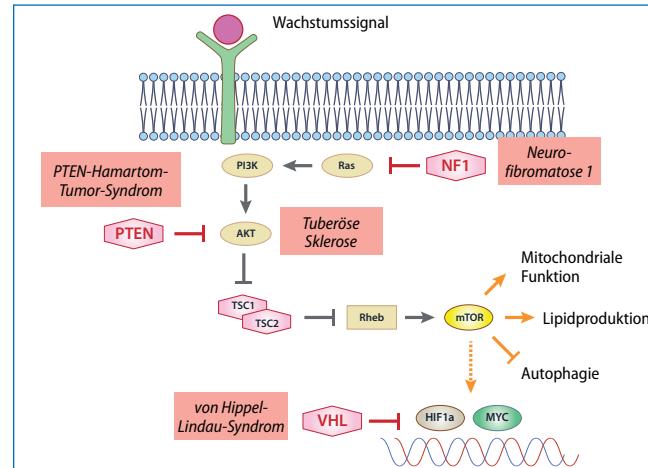
Fokus: „Knudson-Hypothese“ (=2-Treffer-Hypothese)

- Wichtiges Konzept, welches b. autosomal-dominant vererbten Mutationen der Tumorsuppressorgene zur Anwendung kommt. Zur Karzinogenese ist eine Mutation in beiden Allelen der Tumorsuppressorgene erforderlich. Knudson postulierte dies am Beispiel des familiären Retinoblastoms:
 - Beim familiären Retinoblastom wird eine mutierte Kopie des RB1-Tumorsuppressorogens vererbt (= erster Treffer). Damit tragen alle Zellen des Körpers ein defektes Allel u. ein funktionelles („gesundes“) Allel. Wenn im funktionellen Allel nun eine somatische Mutation stattfindet (= zweiter Treffer), entsteht ein Retinoblastom. Diese zweite Mutation führt meist zw. 1. und 2. Lebensjahr zur Entwicklung von uni- oder bilateralen Retinoblastomen. Da die Vererbung von der Weitergabe des einen mutierten Allels abhängt, liegt ein autosomal dominanter Erbgang vor.

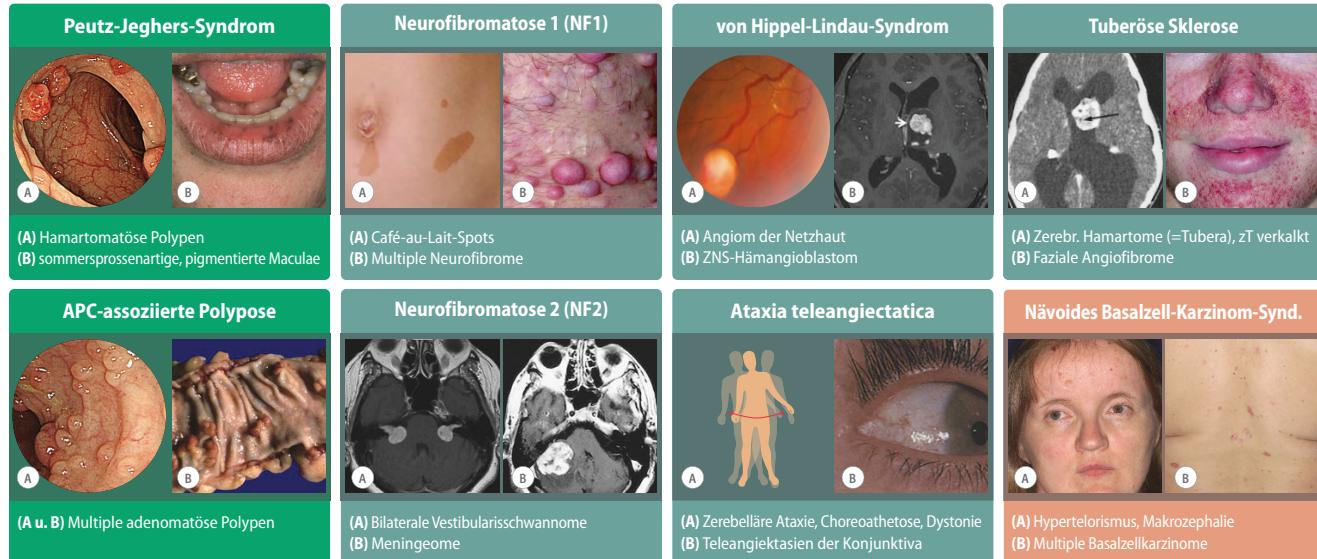
25.3 · Knowledge-Bites Erbliche Tumorerkrankungen und Phakomatosen



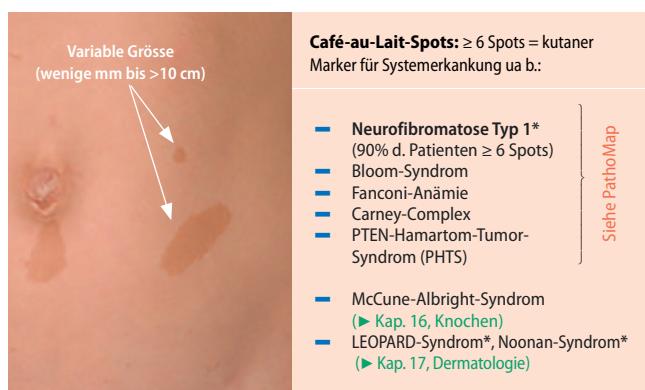
■ Abb. 1 Übersicht der wichtigsten DNA-Reparatur-Pathways (blau) und assoziierter Pathologien. Zahlreich erbliche Tumorsyndrom (rot) resultieren aus fehlerhaften Proteinen innerhalb der genannten Pathways.



■ Abb. 2 Der intrazelluläre mTOR-Signalweg ist u.a. für die Regulierung des Zellzyklus wichtig. Der Signalweg steht im direkten Zusammenhang mit der zellulären Homöostase, Proliferation u. Krebs. Assoziierte Pathologien dieses Kapitels (rot) resultieren aus fehlerhaften Proteinen in diesem Signalweg.



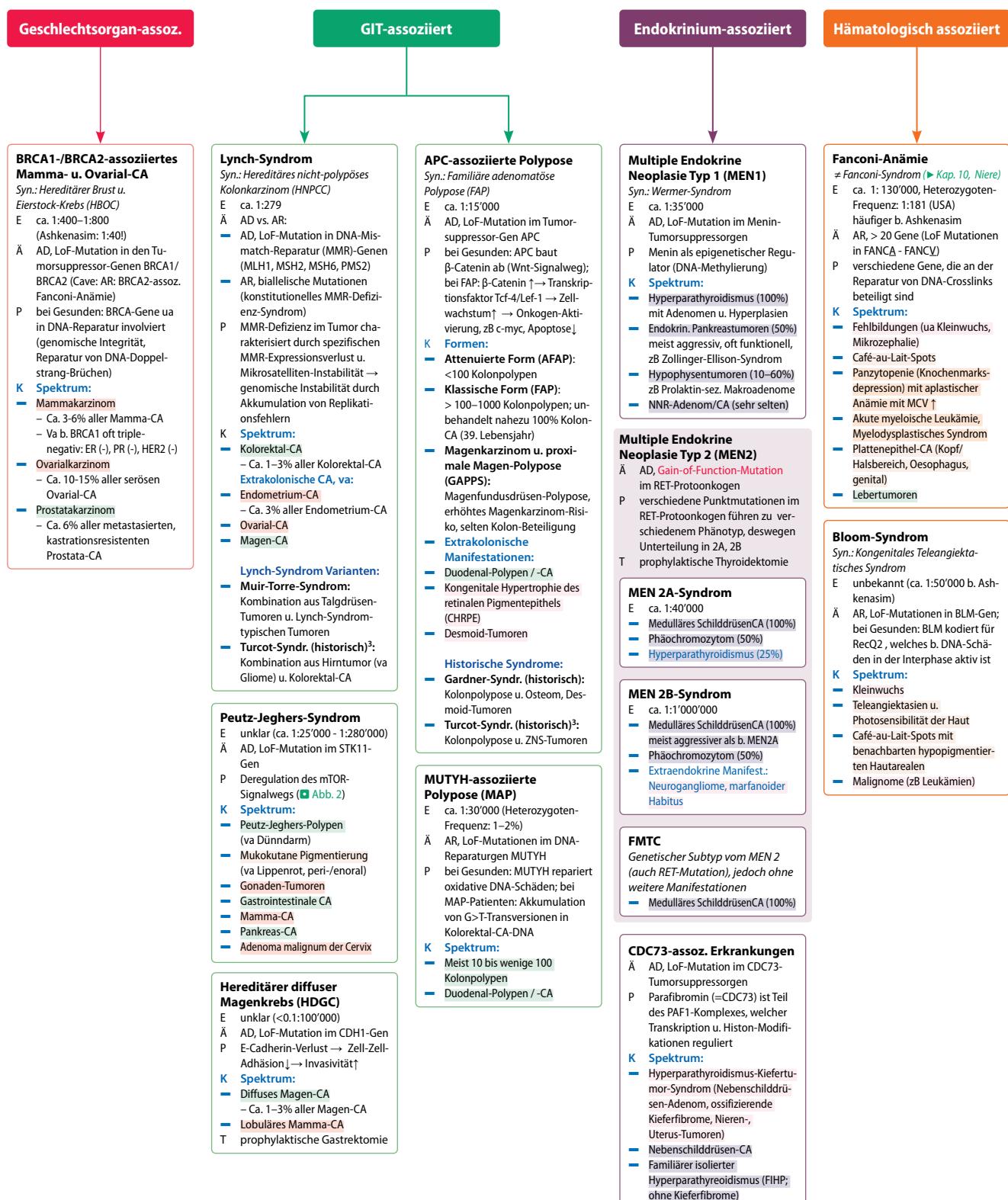
■ Abb. 3 Darstellung einiger charakteristischer Befunde hereditärer Tumorerkrankungen u. Phakomatosen (Farblegende: ● GIT-assoziiert; ● Phakomatosen; ● Haut-assoziiert)



■ Abb. 4 ~ 30% der Kinder haben 1 Café-au-Lait-Spot. Mehrere Spots sind ein kutaner Marker für unterschiedlichen (nicht-zusammenhängenden) Pathologien.
* = werden als RASopathien zusammengefasst: heterogene Gruppe von Erkrankungen mit Genmutationen des RAS/MAPK-Signalwegs

MEN 1	MEN 2A	MEN 2B	FMTC
Hyperparathyroidismus	Hyperparathyroidismus	Neurogangliome, marfanoider Habitus	
Pankreas-tumoren	Phäochromozytom	Phäochromozytom	
Hypophysentumoren (Engl. pituitary adenoma)	medulläres Schilddrüsen-CA		
LoF-Mutation: Menin-Tumorsuppressoren	Gain-of-Function-Mutation: RET-Protoonkogen		

■ Abb. 5 Visuelle Merkhilfe zu den Multiplen Endokrinen Neoplasien (MEN); FMTC = Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom

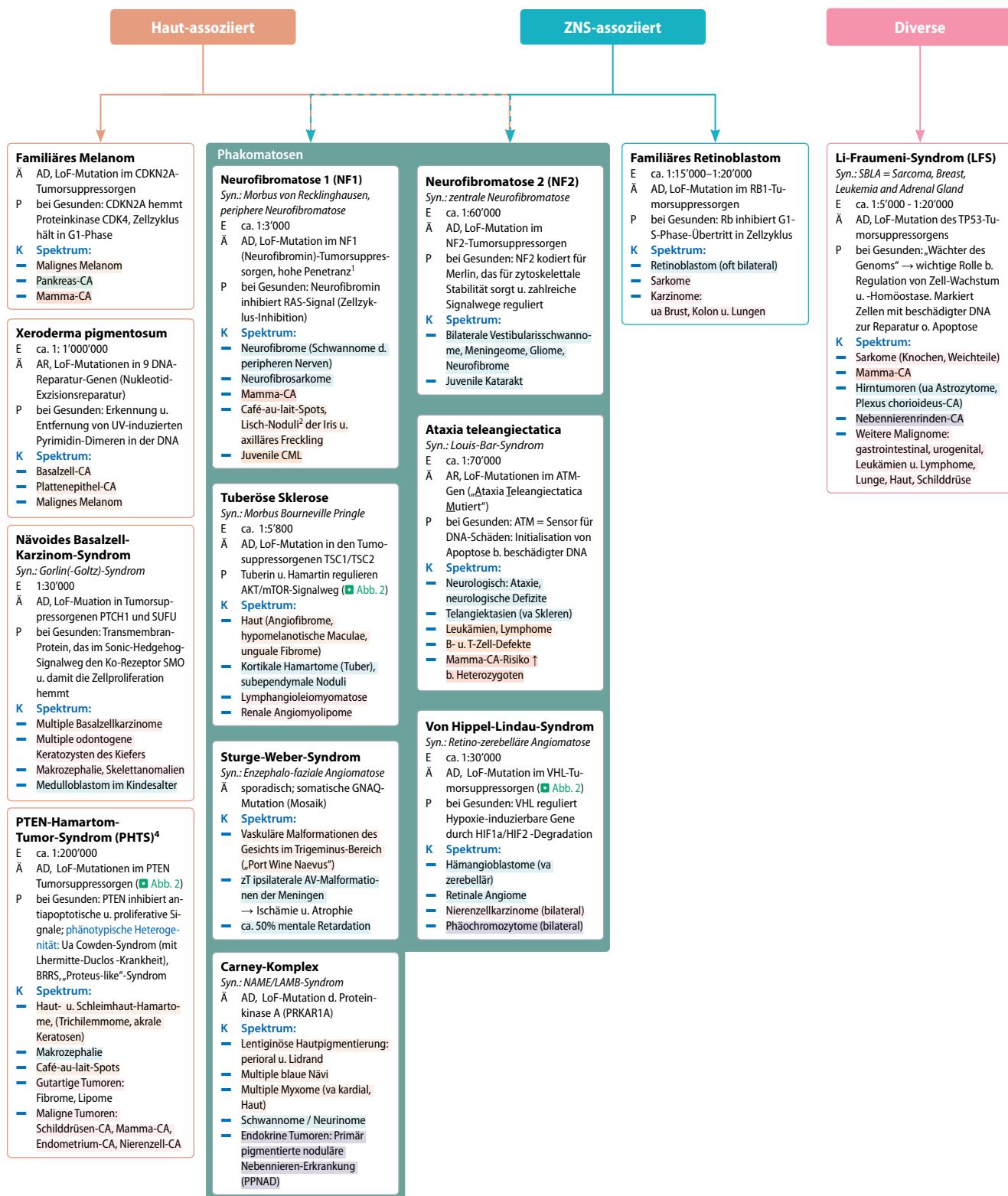


AD Autosomal-dominanter Erbgang
 APC *Adenomatous Polyposis Coli*
 AR Autosomal-rezessiver Erbgang
 BRCA Breast-Cancer-Gen
 BRRS Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom

CDH1 Kodiert für Cadherin-1 (= epitheliales Cadherin)
 CDKN2A Cyclin-abhängiger Kinase-Hemmer 2A
 CS Cowden-Syndrom
 ER Estrogenrezeptor
 FMTC Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom

GoF Gain-of-Function
 HER2 Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
 PR Progesteronrezeptor
 STK11 Kodiert für Serin/Threonin-Proteinkinase 11
 LoF Loss-of-Function

25.4 · PathoMap Erbliche Tumorerkrankungen und Phakomatosen



¹ Hohe Penetranz: Die meisten, die das Gen erben, entwickeln die Krankheit. Die Ausprägung kann jedoch variabel sein

² Lisch-Noduli: pigmentierte, asymptomatiche Hamartome d. Iris

³ Turcot-Syndr. (historischer Begriff): wurde - trotz unterschiedlicher Genetik - als Variante der FAP u. des Lynch-Syndroms gebraucht

⁴ PHTS ist der Überbegriff für alle durch PTEN-Mutationen verursachten Erkrankungen, also Cowden-Syndrom, Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom u. das „Proteus-like“-Syndrom. Die Lhermitte-Duclos-Krankheit zählt zu den pathognomonischen Kriterien des Cowden-Syndroms.

Farblegende: Geschlechtsorgan-assoziiert, GIT-assoziiert, Endokrinium-assoziiert, Hämatologisch assoziiert, Haut-assoziiert, ZNS-assoziiert, Diverse

Serviceteil

Literaturverzeichnis – 184

Sachverzeichnis – 186

Allgemeines Abkürzungsverzeichnis – 198

Literaturverzeichnis

Kapitel 1 Grundlagen

- Hanahan, D. and Weinberg, R.A., 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), pp.646-674.
- Chensue, S.W., 2013. Chemokines in innate and adaptive granuloma formation. *Frontiers in immunology*, 4, p.43.

Kapitel 2 Respirationstrakt

- Travis, W.D., Brambilla, E., Nicholson, A.G., Yatabe, Y., Austin, J.H., Beasley, M.B., Chirieac, L.R., Dacic, S., Duhig, E., Flieder, D.B. and Geisinger, K., 2015. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *Journal of thoracic oncology*, 10(9), pp.1243-1260.
- Mueller-Mang, C., Grosse, C., Schmid, K., Stiebellehner, L. and Bankier, A.A., 2007. What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics*, 27(3), pp.595-615.

Kapitel 3 Gefäße

- Jennette, J.C., Falk, R.J., Bacon, P.A., Basu, N., Cid, M.C., Ferrario, F., Flores-Suarez, L.F., Gross, W.L., Guillevin, L., Hagen, E.C. and Hoffman, G.S., 2013. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*, 65(1), pp.1-11.
- Eklof, B., Perrin, M., Delis, K.T., Rutherford, R.B. and Gloviczki, P., 2009. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *Journal of vascular surgery*, 49(2), pp.498-501.

Kapitel 4 Herz

- Aikawa, E. and Libby, P., 2017. A rock and a hard place: chiseling away at the multiple mechanisms of aortic stenosis.
- Elliott, P., Andersson, B., Arbustini, E., Bilinska, Z., Cecchi, F., Charron, P., Dubourg, O., Kühl, U., Maisch, B., McKenna, W.J. and Monserrat, L., 2007. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal*, 29(2), pp.270-276.
- Blausen.com staff, 2014. Medical gallery of Blausen Medical. *WikiJournal of Medicine*. doi:10.15347/wjm/2014.010.

Kapitel 6 Ösophagus und Magen

- Hayakawa, Y., Sethi, N., Sepulveda, A.R., Bass, A.J. and Wang, T.C., 2016. Oesophageal adenocarcinoma and gastric cancer: should we mind the gap?. *Nature Reviews Cancer*, 16(5), p.305.
- Bosman, F.T., Carneiro, F., Hruban, R.H. and Theise, N.D., 2010. *WHO classification of tumours of the digestive system* (No. Ed. 4). World Health Organization.
- Alessandrini, Lara, Melissa Manchi, Valli De Re, Riccardo Dolcetti, and Vincenzo Canzonieri. 2018. Proposed Molecular and miRNA Classification of Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6): pp.1683.

Kapitel 9 Gallenblase und Pankreas

- Ellis, C., Ramzy, A. and Kieffer, T.J., 2017. Regenerative medicine and cell-based approaches to restore pancreatic function. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(10), p.612.
- Bosman, F.T., Carneiro, F., Hruban, R.H. and Theise, N.D., 2010. *WHO classification of tumours of the digestive system* (No. Ed. 4). World Health Organization.
- Kashtan CE, Ding J, Garosi G, Heidet L, Massella L, Nakanishi K, Nozu K, Renieri A, Rheault M, Wang F, Gross O. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV α 3 β 1: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int*. 2018 May;93(5):1045-1051.

Kapitel 10 Niere

- Kashtan CE, Ding J, Garosi G, Heidet L, Massella L, Nakanishi K, Nozu K, Renieri A, Rheault M, Wang F, Gross O. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV α 3 β 1: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int*. 2018 May;93(5):1045-1051.

Kapitel 11 Männliche Geschlechtsorgane

- Moch, H., Cubilla, A.L., Humphrey, P.A., Reuter, V.E. and Ulbright, T.M., 2016. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part A: renal, penile, and testicular tumours. *European urology*, 70(1), pp.93-105.

Kapitel 13 Mamma und Schwangerschafts-assoziierte Erkrankungen

- Sinn, H.P. and Kreipe, H., 2013. A brief overview of the WHO classification of breast tumors. *Breast Care*, 8(2), pp.149-154.

Kapitel 14 Weichteile

- Jo, V.Y. and Fletcher, C.D., 2014. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology*, 46(2), pp.95-104.

Kapitel 15 Gelenke

- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A.J., Funovits, J., Felson, D.T., Bingham III, C.O., Birnbaum, N.S., Burmester, G.R., Bykerk, V.P., Cohen, M.D. and Combe, B., 2010. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*, 62(9), pp.2569-2581.
- Tan, E.M., Cohen, A.S., Fries, J.F., Masi, A.T., McShane, D.J., Rothfield, N.F., Schaller, J.G., Talal, N. and Winchester, R.J., 1982. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 25(11), pp.1271-1277.
- Petri, M., Orbai, A.M., Alarcón, G.S., Gordon, C., Merrill, J.T., Fortin, P.R., Bruce, I.N., Isenberg, D., Wallace, D.J., Nived, O. and Sturfelt, G., 2012. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 64(8), pp.2677-2686.
- Van Den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S.R., Baron, M., Tyndall, A., Matucci-Cerinic, M., Naden, R.P., Medsger Jr, T.A., Carreira, P.E. and Riemekasten, G., 2013. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*, 65(11), pp.2737-2747.
- Dougados, M., Linden, S.V.D., Juhlin, R., Huitfeldt, B., Amor, B., Calin, A., Cats, A., Dijkmans, B., Olivier, I., Pasero, G. and Veys, E., 1991. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 34(10), pp.1218-1227.
- Sieper, J., Rudwaleit, M., Baraliakos, X., Brandt, J., Braun, J., Burgos-Vargas, R., Dougados, M., Hermann, K.G., Landewe, R., Maksymowich, W. and Van Der Heijde, D., 2009. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(Suppl 2), pp.ii1-ii44.
- Van Tubergen, A., 2015. The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 11(2), p.110.

Kapitel 17 Haut

- Elder, D., Massi, D., Scolyer, R. and Willemze, R., 2018. WHO classification of skin tumours. World Health Organization.

Kapitel 18 Primäre lymphatische Organe: Knochenmark, Thymus

- Organisation mondiale de la santé, & Centre international de recherche sur le cancer. (2017). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues* (No. Ed. 4).

Kapitel 19 Sekundäre lymphatische Organe: Lymphknoten, Milz

- Organisation mondiale de la santé, & Centre international de recherche sur le cancer. (2017). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues* (No. Ed. 4).

Kapitel 22 Zentrales Nervensystem

- Dalmau, J. and Graus, F., 2018. Antibody-mediated encephalitis. *New England Journal of Medicine*, 378(9), pp.840-851.
- Darlix, A., Zouaoui, S., Rigau, V., Bessaoud, F., Figarella-Branger, D., Mathieu-Daudé, H., Trétarre, B., Bauchet, F., Duffau, H., Taillandier, L. and Bauchet, L., 2017. Epidemiology for primary brain tumors: a nationwide population-based study. *Journal of neuro-oncology*, 131(3), pp.525-546.
- Elahi, F.M. and Miller, B.L., 2017. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nature Reviews Neurology*, 13(8), p.457.
- Louis, D.N., Perry, A., Reifenberger, G., Von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W.K., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Kleihues, P. and Ellison, D.W., 2016. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathologica*, 131(6), pp.803-820.
- Masui, K., Mischel, P.S. and Reifenberger, G., 2016. Molecular classification of gliomas. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 134, pp. 97-120). Elsevier.
- Ostrom, Q.T., Gittleman, H., Liao, P., Vecchione-Koval, T., Wolinsky, Y., Kruchko, C. and Barnholtz-Sloan, J.S., 2017. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro-oncology*, 19(suppl_5), pp.v1-v88.

Kapitel 23 Peripheres Nervensystem und Muskulatur

- Mathis, S., Goizet, C., Tazir, M., Magdelaine, C., Lia, A.S., Magy, L. and Vallat, J.M., 2015. Charcot–Marie–Tooth diseases: an update and some new proposals for the classification. *Journal of Medical Genetics*, 52(10), 681 lp-690.

Kapitel 24 Auge

- Arnold, A. and Bärtsch, P., 2008. *Internistische Notfälle: Sicher durch die Akutsituation und die nachfolgenden 48 Stunden*. Georg Thieme Verlag.

Kapitel 25 Erbliche Tumorerkrankungen und Phakomatosen

- Altomare, D.A. and Testa, J.R., 2005. Perturbations of the AKT signaling pathway in human cancer. *Oncogene*, 24(50), p.7455.

Sachverzeichnis

A

AAT-Mangel 52
Abgangsstenose, Ureteropelvine 74
Abruptio placentae 91
Abszess 80, 79
– tuboovarieller 84
A. cerebri anterior Infarkt 156
A. cerebri media Infarkt 156
A. cerebri posterior Infarkt 156
Achalasie 40
Acne inversa 117
Acquired cystic kidney disease (ACKD) 65
Acrodermatitis chronica atrophicans 118
Adenofibrom, endometrioides 85
Adenokarzinom 5, 11
– Cervix uteri 82
– endometrioides 85
– Harnblase 75
– muzinöses 85
– seröses 84
– Vagina 81
Adeno-Karzinom 34
Adenolymphom 32
Adenom
– Corticotropes 140
– Lactotropes 140
– Nicht-funktionelles 140
– pleiomorphes 32
– Somatotropes 140
– Thyreotropes 140
Adenomyosis 79, 83
Adenose, sklerosierende 90
Adipositas-Hypoventilationssyndrom 11
Adnexe 79
Adnexitis 84
ADPKD, adulte 65
Adrenogenitales Syndrom 141
Agenesie 135
– isolierte vaginale 81
„Aggressive“ peripherer T-Zell-Lymphome 134
Akne vulgaris 117
Akromegalie 140, 167
Aktinomykose 118
akute disseminierte Enzephalomyelopathie (ADEM) 154
akutes Leberversagen (ALF) 53
akutes Nierenversagen (ANV) 63
Albinismus
– klassischer 120
– Okulokutaner 120
Allergie
– Typ 1: Sofort-Typ 4
– Typ 2: Zytotoxischer Typ 4
– Typ 3: Immunkomplex-Typ 4
– Typ 4: Verzögter Typ 4
Alport-Syndrom 66
Altersbedingte Makuladegeneration (AMD)
 171
Alveoli 9
Alzheimer Demenz (AD) 155
Amiodaron-Pneumopathie 12
Amnioninfektsyndrom 91

Amöbenabszess 53
Amotio retinae 172, 174
Amyloid Angiopathie 156
Amyloidose 2, 24, 66, 135
Amyloid-Polyneuropathie 165
Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) 155
Analfissur 47
Analkarzinom 47
Analprolaps 47
Anämie 125
– Aplastische 128
– bei chronischen Erkrankungen 128
– Dysplastische 128
– Hämolytische 128
– Megaloblastäre 128
– Seltene makrozytäre 128
– Sideroblastische 128
Anaphylaxie 116
Aneuploidie
– autosomale 4
– gonosomale 4
Aneurysma
– iuetisches 18
– mykotisches 18
– spurium 18
– verum 18
Angina
– abdominalis 18
– agranulocytotica 33
– pectoris (AP) 18, 24
– Plaut-Vincent 33
– specifica 33
– tonsillaris 33
Angiodysplasie 47
Angiofibrom, juveniles 34
Angioleiomyom 96
Angiomyolipom, renales 65
Angioödem 116
– epiglottisches 33
Angiosarkom 19, 53, 95, 97
Anisokorie 173
Anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION)
 172
Anti-C1q-Vaskulitis 19
Anti-GBM-Erkrankung 19
Antikörper 4
Antrochoanal-Polyp 34
Aortendissektion 23
Aortenklappen
– Insuffizienz 25
– Stenose 25
Aortenulkus, penetrierendes 18
APC-assoziierte Polypose 180
Aphthen 32
Apoptose 3
Appendizitis 46
Arbeitshypertrophie 135
ARDS 10
ARPKD, infantile 65
Arterielle Verschlusskrankheit (AVK) 18
Arteriitis temporalis 19
Arteriolohyalinose 18
Arteriolonekrose 18
Arteriolosklerose
– hyaline 18
– hyperplastische 18
Arteriosklerose 16
Arthritis 103
– enteropathische 105
– juvenile idiopathische 102
– reaktive 101, 105
– rheumatoide 101, 102
– septische 101, 102
– systemische juvenile
– idiopathische 117
– virale 102
Arthrose 101, 102, 110
– aktivierte 101
Asbestose 12
Asherman-Syndrom 79, 83
Aspergillose 10, 119
Aspiration 10
Asplenie 135
Ästhesioneuroblastom 34
Asthma 23
Asthma bronchiale 10
Astigmatismus 173, 175
Astrozytom
– anaplastisches 158
– diffuses 158
– pilozytisches 158
Aszites 53
Ataxia teleangiectatica 155, 181
Ataxie
– spinozerebelläre 155
Atelektase 11
Atherosklerose 16, 18
– Herzkappen 25
Atriumseptumdefekt 25
Atrophie 3, 5
Auge
– Anamnese 170
– Aufbau 171
– Diagnostik 170
– Malignes Melanom 173
– Nävus 173
– Papillom 173
– Untersuchung, klinische 170
Autoimmun-Adrenalitis 141
Autoimmunerkrankung 2
Autoimmungastritis 41
Autoimmunhepatitis 51, 52
Autoimmun-Hypophysitis 140
Autoimmun-Myositiden 167
Autosplenektomie 135
AV-Block 23, 25
AV-Fistel, spinale durale 164
AV-Knoten-Reentry-Tc 25
AV-Malformation (AVM) 18
AV-Reentrytachykardie 25

B

Balanitis 71
Bannwarth-Syndrom 165

Sachverzeichnis

Barotrauma 35
 Barrett-Ösophagus 39, 40
 Bartholini-Zyste 79
 Bartholin-Zyste 80
 Bartter-Syndrom 64
 Basalganglien-Syndrom 152
 Basalzellkarzinom 175
 – Vulva 80
 Basalzell-Karzinom-Syndrom
 – nävoides 181
 Basopenie 129
 Becker-Nävus 120
 Benigner Paroxysmaler Lagerungsschwindel 35
 Berry-Aneurysma 156
 Bilharziose 75, 119
 Bindegaukarzinom 173, 175
 Blasendivertikel 75
 Blasenekstrophie 65, 75
 Blasenmole 89
 – komplette 91
 – partielle 91
 Blepharitis 173, 175
 Blindheit, Corticale 172
 Bloom-Syndrom 180
 Blow-out-fracture, Orbita-Fraktur 34
 Blutungsneigung 125
 Boerhaave-Syndrom 40
 Borderline-Tumor
 – endometrioider 85
 – muzinöser 85
 – seröser 85
 Borreliose 101
 Botulismus 165
 Bowman-Kapsel 63
 Bradykardie 23
 BRCA1-/BRCA2-assoziiertes Mamma- u. Ovarial-CA
 – 180
 Brenner-Tumor 85
 Brodie-Abszess 109
 Bronchietase 10
 Bronchien 9, 10
 Bronchiale 9
 – respiratorische 9
 – terminale 9
 Bronchiolitis
 – akute, infektiöse 10
 – obliterans 10
 Bronchitis
 – akute 10
 – chronische 10
 Brown-Séquard-Syndrom 153
 Brugada-Syndrom 24
 Brustasymmetrie 90
 Brustgewebe, akzessorisches 90
 Brustknoten 89
 Brustzyste 90
 Bruton-Syndrom 127
 Budd-Chiari-Syndrom 52
 Burkitt-Lymphom 134
 Bursitis 101, 103
 B-Zell Non-Hodgkin Lymphom 133

C

CADASIL 156
 Café-au-Lait-Flecken 120
 Café-au-Lait-Spot 179

Calciumpyrophosphat 101
 Calcium-Pyrophosphat Ablagerungserkrankung
 – 102
 Candida-Intertrigo 119
 Candida-Ösophagitis 39, 40
 Candida-Paronychie 119
 Candidiasis 32, 81
 Capsulitis 101
 Carcinom
 – Adeno 32
 – adenoid-zystisches 32
 – Azinuszell 32
 – mukoepidermoides 32
 Carcinoma in Situ
 – duktales 90
 – lobuläres 90
 Carney-Komplex 181
 CDC73-assoz. Erkrankung 180
 Central-Core-Krankheit 167
 Cerumen obturans 35
 Cervix uteri
 – Adenocarcinoma in situ 82
 – Adenokarzinom 82
 – Plattenepithelkarzinom 82
 – Präkanzerose 82
 Chalazion 171, 173, 175
 Chapel Hill Consensus Conference 17
 Charcot-Marie-Tooth 165
 Chediak-Higashi-Syndrom 120, 127
 Cheiralgia paraesthesia 164
 Chiari-Malformation 154
 Chlamydien 174
 Chloridkanalmyotonien 166
 Choanal-Atresie 34
 Cholangiokarzinom 58
 Cholangitis 57, 58
 – primär sklerosierende 58
 Cholecystitis 57
 – akalkuläre 58
 – akute 57, 58
 – chronische 57, 58
 Cholezystolithiasis 57
 Choledocholithiasis 57, 58
 Choledochus-Zyste 57
 Cholelithiasis 58
 Cholestase 50
 Cholesteatom 35
 Cholesterin-Embolie-Syndrom 65
 Cholesterolablagerung 2
 Cholesterolose 58
 Cholezystolithiasis 58
 Chondroblastom 111
 Chondrocalcinoze 101
 Chondrosarkom 111
 Chorea Huntington 155
 Chorea minor Sydenham 154
 Chorioamnionitis 91
 Chorionkarzinom 83, 91
 Chorion-Karzinom 72
 Chorioretinitis 171, 172
 Choroiditis 171
 Chromoblastomykose 119
 Chromosomen-Aberration 2
 – numerische 4
 – strukturelle 4
 Chronic granulomatous disease (CGD) 127
 Cimikose 119
 Clostridium-Myositis 96
 Clusterkopfschmerz 155
 Codman-Tumor 111
 Cogan-I-Syndrom 19
 Colitis ulcerosa 45, 47
 Common variable immunodeficiency (CVID)
 – 127
 Commotio spinalis 157
 Condyloma acuminatum 80, 81, 118, 121
 Congenitale myasthenic Syndrome 165
 Congenitales Hämangiom (CH) 18
 Conn-Syndrom 139
 Contusio bulbi 172, 174
 Contusio cordis 24
 Contusio spinalis 157
 COPD 10
 Cor Pulmonale 24
 Councilman body 51
 Couperose 117
 Coxitis
 – fugax 101
 – Septische 101
 Critical-illness-(Neuro-)Myopathie 167
 Cushing-Syndrom 141, 167
 Cytomegalovirus 118
 – Ösophagitis 40

D

Dakryoadenitis 173, 175
 Dakryozystitis 173, 175
 Dandy-Walker-Malformation 154
 Dekortikations-Syndrom 152
 Deletion 4
 – ohne Frameshift 4
 Demenz
 – präsenile 155
 – vaskuläre 155
 Denguefieber 118
 Depigmentierung 120
 Dermatitis
 – periorale 117
 – solaris 116
 Dermatomyositis 104, 117, 167
 Dermatose, vulväre 80
 Desmoid-Tumor 96
 desquamative interstitial pneumonia (DIP) 13
 Diabetes insipidus 140
 – centralis 140
 – renalis 140
 Diabetes mellitus 167
 – Typ 1 59
 – Typ 2 59
 – Typ 3 59
 – Typ 4 59
 Diarröh 46
 Dickdarm
 – Anamnese 44
 – Diagnostik 44
 – Leitsymptome 44
 – Polyposen 44
 – Untersuchung, klinische 44
 – Zusatzuntersuchung 44
 diffuse alveolar damage (DAD) 13
 Diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Zellhyperplasie (DIPNECH) 11
 Diffuse idiopathische Skeletthyperostose (DISH)
 – 110

Diffuses grosszelliges B-Zell Lymphom (DLBCL) 134
 DiGeorge-Syndrom 127
 Diphtherie 33
 Diskushernie 102
 Dissektion 18
 Disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) 2
 Divertikulitis 47
 Divertikulose 47
 Dornwarzen 121
 Dottersack-Tumor 72, 85
 Dressler-Syndrom 24
 Dünndarm
 – Anamnese 44
 – Diagnostik 44
 – Leitsymptome 44
 – Polyposen 44
 – Untersuchung, klinische 44
 – Zusatzuntersuchung 44
 Duodenalartresie 46
 Duodenalulkus 46
 Duplikation 4
 Durchblutungsstörung, spinale 157
 Dysbalance, muskuläre 103
 Dysfunktion, ektile 71, 73
 Dysgerminom 85
 Dysphagie, ösophageale 39
 Dysplasie 3, 5
 – fibromuskuläre 18
 – Plattenepithel 32
 Dystrophinopathien
 – Typ Becker 166
 – Typ Duchenne 166

E

Echinococcus-multilocularis-Zysten 51
 Echinokokkose
 – alveoläre 53
 – zystische 53
 Ecthyma gangraenosum 118
 Ehlers-Danlos-Syndrom 25
 Einsekundenkapazität 9
 Ekchymose 4
 Ektopie, glanduläre 82
 Ektropium 171, 173, 175
 Ekzem
 – atopisches 116
 – chronisches 116
 – seborrhoisches 116, 119
 Embolie 2
 Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie (EDMD) 166
 Emphysem 10
 Enchondrom 111
 Endocarditis
 – lenta 25
 – rheumatica 25
 Endokarditis 23
 – akute 25
 – hypereosinophile 25
 – infektiöse 25
 – Libman-Sacks 25
 – subakute 25
 Endokrine Orbitopathie (EO) 173, 175
 Endometriose 79, 83
 Endometriose-Zyste 84
 Endometriosis interna 83

Endometritis 79, 83
 Endometriumhyperplasie, ohne Atypie 79
 Endometriumkarzinom
 – Typ I 83
 – Typ II 83
 Endometrium-Polyp 79
 Endophthalmitis 172, 174
 Engwinkelglaukom 171
 Enteritis 46
 Enterobiasis 119
 Enthesiopathie 103
 Enthesitis 101
 Entropium 171, 173, 175
 Entzündung
 – akute 3, 5
 – eitrige 3
 – fibrinöse 3
 – hämorrhagische 3
 – seröse 3
 – chronische 3, 5
 – granulierende 3
 – granulomatöse 3
 – eitrige 3, 5
 – fibrinöse 3, 5
 – hämorrhagische 3, 5
 – seröse 3, 5
 Enzephalitis
 – Arboviren 154
 – neuronale Ak 154
 Enzephalopathie
 – dysglykämische 155
 – hepatische 155
 – ischämisch-hypoxische 156
 – urämische 155
 Eosinopenie 129
 Eosinophile Granulomat. mit Polyangiitis (eGPA)
 19
 Eosinophilie
 – simple, pulmonale 12
 Ependymome 158
 Epidermolysis bullosa 116
 Epididymitis 71, 72
 Epiduralhämatom (EDH) 157
 Epiglottitis 33
 Epilepsien 155
 Epiphysiolyse capitis (SCFE) 101
 Episkleritis 172, 174
 Epispadie 73
 Epistaxis 34
 Epulis 32
 Erfrierung 116
 Erguss 2
 Erosio 172, 174
 Erysipel 34, 118
 – aurikuläres 35
 Erysipeloid 118
 Erythema
 – migrans 118
 – nodosum 117
 Erythema exsudativum multiforme 116
 Erythrasma 118
 Erythrolasie de Queyrat 71
 Euthyroid-Sick-Syndrome 146
 Ewing-Sarkom 95, 111
 – extraskelataler 97
 Exanthem, virales 118
 Exogene allergische Alveolitis (EAA) 12
 Extrapyramidal-motorische Störung 155

F

Fallot-Tetralogie 25
 Familiärer Hyperaldosteronismus
 – Typ I 141
 – Typ II 141
 – Typ III 141
 Fanconi-Anämie 180
 Fanconi-Syndrom 64
 Fasciitis plantaris 103
 Fasertyp-Disproportion, Congenitale 167
 Fasziitis
 – nekrotische 118
 – nekrotisierende 96
 – noduläre 95, 96
 – proliferative 96
 Faziokapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD)
 166
 Fehlbildung, embryonale 91
 Felty-Syndrom 135
 Fe-Mangel-Anämie 128
 Feminisierung, testikuläre 81
 Fibroelastom, papilläres 25
 Fibromatose
 – oberflächliche 96
 – tiefe 96
 Fibromyalgie 103
 Fibromyxoid-Sarkom 96
 Fibrosarkom 95, 96
 Fibrose, idiopathische pulmonale 13
 Fieber-Syndrom 117
 Flachwarzen 121
 Flecken, melanotische 120
 Flügelfell 173
 Fokal noduläre Hyperplasie (FNH) 51, 53
 Follikulitis 118
 – Gram-negative 118
 Frameshift 4
 Fremdkörper, kornealer 172, 174
 Friedreich-Ataxie 155
 Frontotemporale Demenzen (FTD) 155
 Frostbeulen 116
 Frozen shoulder 103
 Fundusdrüselpolyp 41
 Fundusvarizen 41
 Furunkel 118

G

Gallenblase
 – Adenom 56
 – Anamnese 56
 – Anatomie 57
 – Diagnostik 56
 – Histologie 57
 – Karzinom 56, 58
 – Leitsymptome 56
 – Tumor 56
 – Untersuchung, klinische 56
 – Zusatzuntersuchung 56
 Gallenblasenadenom 58
 Gallengang, Karzinom 58
 Gallengangsadenom 58
 Gallengangsatzesie 58
 Gallengangszyste 58
 Gallenkolik 23

- Gallenwege
 - Adenom 56
 - Anamnese 50, 56
 - Diagnostik 50, 56
 - Karzinom 56
 - Leitsymptome 50, 56
 - Tumor 56
 - Untersuchung, klinische 50, 56
 - Zusatzuntersuchung 50, 56
- Gangliogliom 158
- Ganglion 101, 103
- Gasbrand 96
- Gastric antral vascular ectasia (GAVE-Syndrom)
 41
- Gastritis
 - akute 39
 - akute/aktive 41
 - Typ A 41
 - Typ B 41
 - Typ C 41
- Gastrointestinaler Neuroendokriner Tumor (GI-NET) 41
- Gastrointestinaler Stromatumor (GIST) 41, 46
- Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)
 40
- Gastroparese 41
- Gastropathie
 - hypertensive 39, 41
 - reaktive 41
- Gefäße
 - Anamnese 16
 - Ausgangslage 16
 - Besonderheit 16
 - Diagnostik 16
 - Untersuchung, klinische 16
 - Verschluss, akuter 18
 - Zusatzuntersuchung 16
- Gefäß-Malformation 18
- Gehörgang-Fremdkörper 35
- Gelenk
 - Anamnese 100
 - Diagnostik 100
 - Neoplasie 101
 - Serummarker 100
 - Untersuchung, klinische 100
 - Zusatzuntersuchung 100
- Gelenkpunktion 101
- Gemini 91
- Genital, intersexuelles 80
- Genmutation 2
- Germinom 159
- Gerstenkorn 173
- Geschlechtsorgane
 - männliche 70
 - weibliche 78
 - Anamnese 78
 - Diagnostik 78
 - Untersuchung
 - klinische 78
 - Zusatzuntersuchung 78
- Gesichtsschädelfraktur 157
- Gestationsdiabetes 91
- Giardiasis 46
- Gl-Blutung 45
- Gicht 101, 102
- Gigantismus 140
- Gingivahypertrophie 32
- Gitelman-Syndrom 64
- Glaukom 172, 174
 - Kongenitales 174
- Gleason-Score 71
- Gliedergürtel-Muskeldystrophie 166
- Glioblastom
 - IDH-mutiert 158
 - IDH-Wildtyp 158
- Gliose, epiretinale 171
- Glomerulonephritiden 64
- Glomerulonephritis
 - Crescentic 67
 - extrakapillär-proliferative 67
 - membranöse 67
 - Membranprolif. 67
 - post-infektiöse 67
- Glomerulopathie 64
 - diabetische 66
 - hypertensive 66
- Glomerulosklerose, fokal segmentale 66
- Glomerulum 63
- Glykogenose 52
- Glykogenosen 166
- Glykogenspeicherkrankheit 2
- Gonadoblastom 72
- Graft-Infekt 18
- Granulom
 - epitheloide 3, 5
 - histiozytäres 3, 5
 - pyogenes 19
- Granuloma anulare 117
- Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) 19
- Granulosazell-Tumor 85
- Granulozyt 4
- Grenzzeneninfarkt 156
- Griscelli-Syndrom 120
- Grosshirn 151
 - Syndrom 152
- Guillain-Barré-Syndrom 164
- Gumprecht'sche Kernschatten 125
- Gynäkomastie 90
 - falsche 90
- H**
- Haarzell-Leukämie 134
- Hagelkorn 173
- Halszyste
 - laterale 32
 - mediane 32
- Hämangioendotheliom 53, 97
- Hämangiom 51, 53, 97
 - infantiles/juveniles 19
 - kapilläres 95
 - lobuläres kapilläres 19
- Hämatochezie 45
- Hämatologie
 - Anamnese 124
 - Diagnostik 124
 - Leitsymptome 124
 - Therapie 124
- Hämatom 4
 - chronisches 96
- Hämatopoese 125
 - extramedulläre 135
- Hämaturie 64, 75
 - benigne fam. 66
- Hämochromatose 51, 52
 - hereditäre 140
- Hämorrhagie 2, 4, 128
 - diffuse, alveolare 11, 12
- Hämorrhoiden 47
- Hämostase 2
- Harnblase
 - Adenokarzinom 75
 - HGPUC 75
 - Leitsymptome 70
 - LGPUC 75
 - Papillom 75
 - Plattenepithelkarzinom 75
 - PUNLMP 75
 - Untersuchung 70
- Harnwege 70
- Hashimoto-Thyroiditis 145, 146
- Haut
 - Anamnese 114
 - Diagnostik 114
 - Untersuchung, klinische 114
- Hautwarzen 121
- Hedinger-Syndrom 25
- Henle-Schleife 63
- Hepatitis
 - A 52
 - B 51, 52
 - C 51, 52
 - D 52
 - E 52
 - medik.-toxische 52
 - virale 52
- Hepatoblastom 53
- Hepatomegalie 125
- Hepatozelluläres Adenom (HCA) 53
- Hereditärer diffuser Magenkreb (HDGC) 180
- Hermansky-Pudlak-Syndrom 120
- Herniations-Syndrom 152
- Hernie
 - axiale 40
 - paraösophageale 40
- Herpangina 32
- Herpes
 - genitalis 118
 - labialis 118
- Herpes-Ösophagitis 40
- Herz
 - Anamnese 22
 - Karzinoid-Syndrom 25
 - Leitsymptom 22
 - Makroskopie (post-mortem) 22
 - Metastase 25
 - Mikroskopie (post-mortem) 22
 - Sarkom 25
 - Untersuchung
 - intravitale 22
 - klinische 22
 - Zusatzuntersuchung 22
- Herzerkrankung
 - hypertensive 26
 - ischämische 26
 - valvuläre 26
- Herzinfarkt ▶ Myokardinfarkt
- Herzinsuffizienz 24
- Herztod, plötzlicher 24
- Hiatus leucaemicus 125
- Hidradenitis suppurativa 80, 117
- Hidradenom, papilläres 80

Hinterstrang-Syndrom 153
 Hippel-Lindau-Syndrom 178
 Hirnabszess, bakterieller 154
 Hirngefäße 151
 Hirnstamm 151
 Hirnstammsyndrome 157
 Hirnverletzung 157
 Histiozytom, benignes fibröses 96
 Hoden 70

- Anatomie 71
- Histologie 71
- Infektionen 70
- Leitsymptome 70
- Metastase 72
- Pathologie 71
- Trauma 72
- Untersuchung 70

 Hodentorsion 72
 Hodentumor 71
 Hodgkin-Lymphom, klassisches 134
 Holoprosenzephalie 154
 Hordeolum 171, 173, 175
 Horner-Syndrom 175
 Hornhaut-Pathologien 172
 Hornhautulcus 172, 174
 Hornhautverkrümmung 173
 Hörsturz 35
 Hörverlust 35
 HSV-Enzephalitis 154
 Huifeisenniere 65
 Hunter-Glossitis 32
 Hürthle-Zell-Adenom 147
 HWS-Schleudertraumatische Verletzung 157
 Hydatidenzyste 79, 84
 Hydranenteritis suppurativa 79
 Hydrocephalus

- malresorptivus 157
- occlusus 157
- ex vacuo 157

 Hydrops

- fetal 91
- placentae 91

 Hydroxylapatit-Arthropathie 102
 Hydrozele 72
 Hygrom 101
 Hymenalatresie 79, 81
 Hyp-Anosmie 34
 Hyperaldosteronismus 141, 167
 Hyperämie 2

- aktive 4
- passive 4

 Hyper-IgE-Syndrom 127
 Hyper-IgM-Syndrom 127
 Hyperlaxizität 103
 Hyperparathyroidismus

- Myopathie 167
- primärer 147
- sekundärer 147
- tertiärer 147

 Hyperplasie 3, 5

- atypische
 - duktale 90
 - lobuläre 90
- endometriale
 - mit Atypie 83
 - ohne Atypie 83
- gewöhnliche duktale 90
- Rachenmandel 31, 33

- zystisch-lymphatische 32
 Hyperprolaktinämie 90
 Hypersensitivitätsreaktion ▶ Allergie
 Hypertensive Enzephalopathie (HTE) 157
 Hyperthyreose-Myopathie 167
 Hyperthyroidismus 145
 Hypertonie, pulmonale 11
 Hypertrophie 5
 Hypogonadismus 72
 Hypomelanose, Blaschko-lineare 120
 Hypoparathyroidismus 147

- Myopathie 167

 Hypophyse

- Anamnese 138
- Aufbau 139
- Leitsymptome 138
- Metastasen 140
- Tumor 139
- Untersuchung, klinische 138

 Hypophysenadenom 140, 159
 Hypophysen-Apoplex 140
 Hypophysen-Karzinom 140
 Hypophysitis

- granulomatöse 140
- IgG4-assoziierte 140
- lymphozytäre 140

 Hypopituitarismus 139, 140
 Hypoplasie 135
 Hypospadias 73
 Hypophagia 172, 174
 Hypothyreose-Myopathie 167
 Hypothyroidismus 145
 Hypoxämie 9

interstitial lung disease (ILD) 8
 Interstitium 9
 Intrahepatische cholangiozelluläres Karzinom (iCC) 51
 Intraventrikuläre Hirnblutung (IVH) 156
 Intrazerebrale Blutung (ICB)

- hypertensive 156
- tiefe 156

 Inzidentalom 141
 IRDS 10
 Iridozyklitis 172
 Iris-Melanom 173, 175
 Iris-Prolaps 173, 175
 Ischämie 2

- chronische mesenteriale 46

J

Jodmangel 146

K

Kalottenfraktur 157
 Kammerflimmern 23
 Kammertachykardie 23
 Kanalopathie, kardiale 24
 Kaposi-Sarkom 19, 97
 Kapsulitis, adhäsive 103
 Karbunkel 118
 Kardiomyopathie 22, 23, 24

- arrhythmogene ventrikuläre 27
- dilatative 26
- hypertrophe 26
- restriktive 27
- unklassifizierte 27

 Kardiotoxizität

- Chemo-induzierte 24
- Kokain-induzierte 24
- Strahlen-induzierte 24

 Karpaltunnelsyndrom 103, 164
 Karzinoid 11

- Tumor 46

 Karzinom (SCLC)

- adenosquamöses 11
- Adrenocorticales 141
- cholangiozelluläres 53
- embryonales 72, 85
- grosszelliges, neuroendokrines 11
- hepatozelluläres 53
- inflammatorisches 90
- invasives
 - duktales 90
 - lobuläres 90
- inversives seröses 85
- kleinzelliges 11
- kolorektales 47
- Larynx 33
- Lymphoepitheliales 33
- muzinöses 90
- papilläres 5
- Plattenepithel 11
- seröses tubares intraepitheliales 84
- sinunasales undifferenziertes 34
- tubuläres 90

 Katarakt 171, 172, 174
 Katzenkratzkrankheit 118

Kawasaki-Syndrom 19
 Keimzellneoplasie *in situ* 72
 Keimzelltumor, gemischter 72
 Keratitis 171
 – akute 172, 174
 – neuroparalytica 172, 174
 – photoelectrica 173, 175
 Keratokonjunktivitis vernalis 172, 174
 Keratokonus 173, 175
 Keratoma sulcatum 118
 Keratose
 – aktinische 121
 – seborrhoische 121
 Kinetosis 35
 Knochen
 – Anamnese 108
 – Diagnostik 108
 – Dysplasie, fibröse 111
 – Fraktur 110
 – Fraktur-Heilung 110
 – Fraktuskallus 110
 – Metastasen 111
 – Mosaik-Muster 109
 – Neoplasien, hämatologische 111
 – Riesenzelltumor 111
 – Strukturen 109
 – Tumor 108
 – Untersuchung, klinische 108
 – Zellen 109
 – Zusatzuntersuchung 108
 Knochenbälkchen, nekrotische 109
 Knochennekrose, aseptische 110
 Knochen-Nekrose 101
 Knochenzyste
 – aneurysmatische 111
 – juvenile 111
 Knoten-Struma 146
 Knudson-Hypothese 178
 Kolitis 44
 – ischämische 47
 – mikroskopische 47
 – pseudomembranöse 47
 Kollagenose 101, 102
 Kollagensynthese-Erkrankungen 103
 Kolpitis 81
 Koma, hypophysäres 140
 Komplexes regionales Schmerzsyndrom 102
 Kompressionsneuropathien 163
 Konjunktivitis 171, 173, 174
 – allergische 172, 174
 – bakterielle 172, 174
 – Chlamydien 172
 – papilläre 171
 – sicca 172, 174
 – virale 172, 174
 Kontaktdermatitis, toxische 116
 Kontaktkzem, allergisches 116
 Kontaktgranulom 33
 Koronare Herzkrankheit (KHK) 24, 26
 Koronarischämie, relative 24
 Kraniopharyngiom 140, 159
 Kretinismus 146
 Krise, thyreotoxische 146
 Kristallopatherie 64
 Krukenberg-Tumor 41
 Kryoglobulinämische Vaskulitis 19
 Kryptogen organisierende Pneumonie (COP) 13

Kryptorchismus 72

L

Labyrinthitis 35
 Laktoseintoleranz 46
 Lambert-Eaton-Syndrom 165
 Lambliasis 46
 Langerhans-Zell-Histiozytose 159
 Langerhanszell-Histiozytose (LCH) 12
 Larva migrans 119
 Laryngitis
 – acuta 33
 – chronische unspezifische 33
 – subglottica 33
 Larynx 10, 30
 – Anatomie 31
 – Pathologie 31
 Larynx-Tbc 33
 Leber
 – Abszess 53
 – Anamnese 50
 – Diagnostik 50
 – Erkrankung, alkoholische 52
 – Fibrose 53
 – Histologie 51
 – Läsion 51
 – Leitsymptome 50
 – Pathologie 51
 – Transplantatabstossung 52
 – Untersuchung, klinische 50
 – Zusatzuntersuchung 50
 – Zyste 53
 Leberfibrose 53
 Leberinfarkt, anämischer 52
 Lebermetastase 53
 Leberstauung 52
 Lebertumor 50
 Leberverfettung 52
 Leberzellapoptose 51
 Leberzirrhose 53
 Leiomyom 83, 95, 96
 – vaskuläres 96
 Leiomyosarkom 83, 95, 96
 Leishmaniose 119
 Lentigo
 – senilis 120
 – simplex 120
 – solaris 120
 Lepra 165
 – Lepromatöse 118
 – Tuberkuloide 118
 Leriche-Syndrom 18
 Leukämie 124
 – akute
 – lymphatische 126
 – myeloische 126
 – Pro-Myelozyten 126
 – chronische
 – lymphatische 134
 – myeloische 126
 Leukozyten-Adhäsions-Defizit 127
 Leukozytopenie 129
 Leukozytose 129
 Lewis-Sumner-Syndrom 165
 Lewy-Body-Demenz 155
 Leydig-Zelle 71
 Leydigzell-Tumor 71, 72, 85
 Lichen
 – ruber (planus) 117
 – oraler 32
 – sclerosus et atrophicus 117
 – simplex chronicus 116
 Liddle-Syndrom 64
 Lidspaltenfleck 173
 Lidtumor
 – benigner 173
 – maligner 173
 Lidverletzung 173
 Li-Fraumeni-Syndrom (LFS) 181
 Limbusdermoid 175
 Linsen(sub)luxation 173, 175
 Lipidmyopathien 166
 Lipidsenker-Myopathie 167
 Lipoblastom 96
 Lipohyalinose 156
 Lipom 95, 96
 Liposarkom 95
 – dedifferenziertes 96
 – gut differenziertes 96
 – myxoides 96
 – pleomorphes 96
 Lippen-Kiefer-Gaumen Spalte 32
 Livedoerkrankungen 116
 Löffler-Endokarditis 25
 Löffler Syndrom 12
 Löfgren-Syndrom 101
 Loge-de-Guyon-Syndrom 103, 164
 Long-QT-Syndrom 24
 Louis-Bar-Syndrom 181
 Lungenembolie 11, 23
 Lungenerkrankung
 – interstitielle 10
 – obstruktive 10
 Lungeninfarkt 11
 Lungenödem, akutes 11
 Lungenstauung, chronische 11
 Lungentumor 8
 Lupus
 – erythematodes 117
 – vulgaris 118
 Lupusnephritis 66
 Luxation 171
 Lyme Arthritis 102
 Lymphadenitis 134
 Lymphadenopathie 125
 – reaktive 134
 Lymphangioleiomyomatose (LAM) 12
 Lymphangiom 19, 97
 Lymphangitis 19
 Lymphknoten-Schwellung 133
 Lymphödem 19
 Lymphom 72
 – Anamnese 132
 – Engramme 133
 – folliculäres 134
 – Hodgkin 134
 – kleinzelliges
 – lymphozytisches 134
 – Leitsymptome 132
 – Lymphoplasmozytisches 134
 – malignes 134
 – Non-Hodgkin 134
 – Tonsille 33
 – Untersuchung, klinische 132

Lymphozyt 4
 Lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom 134
 Lymphozytom 118
 Lynch-Syndrom 180

M

Macula densa 63
 Madura-Fuss 119
 Magen
 – Adenokarzinom 41
 – adenomatöser Polyp 41
 – hyperplastischer Polyp 41
 – Karzinom, hereditäres 41
 – Neoplasie 39
 Magenulkus 23, 39, 41
 Makroangiopathien 156
 Makrophage 4
 Makuladegeneration 172
 – Altersbedingte 171
 Makulaödem 172
 Malabsorption 46
 Malakoplakie 75
 Malassezia-Follikulitis 119
 Maldescensus testis 72
 Mallory-Denk-Hyalin 51
 Mallory-Weiss-Syndrom 39, 40
 Mamillen-Piercing 90
 Mamma
 – Anamnese 88
 – Aufbau 89
 – Diagnostik 88
 – Fibroadenom 90
 – Leitsymptome 88
 – Narbe, radiäre 90
 – Neoplasie 89
 – Papillom, intraduktales 90
 – Pathologie 89
 – Untersuchung, klinische 88
 – Zusatzuntersuchung 88
 Mantelzell-Lymphom 134
 Marcus-Gunn-Pupille 173
 Marfan-Syndrom 25
 Marginalzonen-Lymphom 134
 Masern 118
 Mastitis 89, 90
 Mastopathie 88, 90
 Mastozytose 126
 Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom 82
 May-Thurner-Syndrom 18
 Meckel-Divertikel 46
 Medial tibial stress syndrome 103
 Medianuläsion, proximale 164
 Mediaverkalkung 18
 Medulloblastom
 – „Gruppe 3“ 159
 – „Gruppe 4“ 159
 – SHH-aktiviertes 159
 – WNT-aktiviertes 159
 Megakolon 47
 – toxischer 47
 Megaureter 65, 74
 Melanom
 – akrolentiginöses 120
 – familiäres 181
 – Lentigo maligna 120

– malignes 120
 – noduläres 120
 – superfiziell
 – spreitendes 120
 Melanosis conjunctivae 175
 Ménétrier-Syndrom 41
 Meningeom 159
 – anaplastisches 159
 – atypisches 159
 – „benignes“ 159
 Meningeosis carcinomatosa 159, 164
 Meningeosis lymphomatosa 164
 Meningitis, bakterielle 154
 Mening(oenzephal)itis, virale 154
 Meningokokken-Sepsis 118
 Meniskuläsion 101, 103
 Meralgia paraesthesia 164
 Mesoderm 95
 Metaplasie 3, 5
 Migräne 155
 Mikroangiopathie 156
 – thrombotische 65
 Mikroskopische Polyangiitis (MPA) 19
 Mikrozephalie 154
 Milchglashepatozyt 51
 Miller-Fisher-Syndrom 164
 Milz
 – chronische Malaria 135
 – Hämangiom 135
 – septische 135
 – wandernde 135
 Milzatrophie 135
 Milzinfarkt 135
 Milzruptur 135
 Milzstauung 135
 Minimal Change Disease (MCD) 66
 Mirizzi-Syndrom 57, 58
 Mitochondriale Myopathien 166
 Mitochondriopathie 2
 Mitralklappen
 – Insuffizienz 25
 – Stenose 25
 – Prolaps 25
 Mittelgesichts-Fraktur
 – laterale 34
 – zentrale 34
 Mittellinen-Gliom 158
 Mittelohr 31
 Mixed connective tissue disease (MCTD) 104
 Molluscum contagiosum 118, 173
 Monoarthritis 101
 Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) 66
 Mononeuropathia multiplex 165
 Mononeuropathie, diabetische 173
 Mononukleose 33
 Monozyt 4
 Monozytopenie 129
 Morbus 47
 – Addison 139, 141
 – Basedow 145, 146
 – Behcet 19
 – Besnier-Bock-Schaumann 117
 – Bourneville Pringle 181
 – Bowen 32, 71
 – Bruton 127
 – Bürger 19
 – Crohn 45, 47
 – Cushing 139, 140
 – Gaucher 135
 – Hurler 135
 – Meniere 35
 – Nieman-Pick 135
 – Ormond 74
 – Osgood-Schlatter 101
 – Paget 80, 89, 90
 – Paget der Brust 121
 – Parkinson 155
 – Still 101, 117
 – adulter 102
 – von Recklinghausen 181
 – Wegener 12, 19
 – Whipple 46
 – Wilson 2, 52, 155
 Morton-Metatarsalgie 164
 Motion sickness 35
 Mukoviszidose 10
 Mukozele 32, 34
 Müller-Agenesie 82
 Müller-Dysgenesie 82
 Multiminicore-Krankheit 167
 Multiple Endokrine Neoplasie (MEN) 179
 – Typ 1 (MEN1) 180
 – Typ 2 (MEN2) 180
 Multiple Sklerose (MS) 154
 Multisystematrophe 155
 Mumps, epidemica 32
 Mundhöhle 30
 Muskeldystrophien 166
 Muskelruptur 101, 103
 Muskulatur
 – Anamnese 162
 – Diagnostik 162
 – Untersuchung, klinische 162
 MUTYH-assoziierte Polypose (MAP) 180
 Myasthenia gravis 165
 Myasthenie, medikamenten-induzierte 165
 Mycosis Fungoides (MF) 121, 134
 Myelinolyse, zentrale Pontine 155
 Myelodysplastische Syndrome (MDS) 126
 (Primäre) Myelofibrose (MF) 126
 Myelomniere 64
 Myelose, funikuläre 155
 Mykobakteriosen 118
 Myokardinfarkt 23, 24
 Myokarditis 23
 – bakterielle 24
 – eosinophile 24
 – Erreger, seltene 24
 – granulomatöse 24
 – Kollagenose 24
 – rheumatische 24
 – riesenzell 24
 – virale 24
 Myopathie 103, 163
 – bei Hypercortisolismus 167
 – nekrotisierende 167
 – Neoplasie-assoziierte 167
 – zentronukleäre 167
 Myositis 101
 – infektiöse 167
 – okuläre 172, 174
 – proliferative 96
 Myotone Dystrophie (MD) 166
 Myringitis 35
 Myoxödem-Koma 146

Sachverzeichnis

Myxofibrosarkom 96
Myxom 95
– intramuskuläres 97
Myzetom 119

N

Naevus flammeus 18
Narbengewebe 3, 5
Narkolepsie 155
Nase 30, 31
– Anatomie 31
– Fraktur 34
– Fremdkörper 34
– Pathologie 31
Nasenatmungsbehinderung 34
Nasenfistel 34
Nasenfurinkel 34
Nasenseptum
– Deviation 34
– Perforation 34
Nasenzyste 34
Natriumkanalerkrankungen 166
Nävus 175
– Blauer 120
– dermaler melanozytischer 120
– dysplastischer 120
– melanozytärer 120
Nebenhoden 70
– Anatomie 71
– Histologie 71
– Infektionen 70
– Leitsymptome 70
– Untersuchung 70
Nebenhöhlen-Melanom 34
Nebenmilz 135
Nebenniere
– Anamnese 138
– Aufbau 139
– Leitsymptome 138
– Tumor 139
– Untersuchung, klinische 138
Nebenschilddrüse
– Anamnese 144
– Aufbau 145
– Untersuchung, klinische 144
Necrobiosis lipoidica 117
Nekrose 3
– aseptische 101
Nemalin-Myopathie 167
Neoplasie 5, 19
– gynäkologische 78
– intraepitheliale 82
– mesenchymale 95
– prostatatische intraepitheliale 73
– rundzellige 95
– zervikale 82
Nephritis
– hereditäre 66
– tubulointerstitielle
– akute 63, 64
– chronische 63, 64
Nephroangiosklerose 65
Nephroblastom 65
Nephron 63
Nephrosklerose, benigne 65
Nervenscheidertumor 95, 97

Netzhautablösung 171
Neurinom 97, 159
Neuritis vestibularis 35
Neuro-Behçet-Syndrom 154
Neuroblastom 141
– olfaktorisches 34
Neuroborreliose 154, 165
Neurodermatitis circumscripta 117
Neuroendokriner Tumor (NET) 46
Neurofibromatose 159, 178, 181
Neurolymphomatose 165
Neuromyelitis optica (NMO) 154
Neuropathien, hereditäre 165
Neurosarkoidose 154
Neurosphiris 154
Neurotuberkulose 154
Nicht ossifizierendes Fibrom (NOF) 111
Nicht-Spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)
– 13
Niere
– Adenom, papilläres 65
– Agenesie 65
– Anamnese 62
– Aplasie 65
– Diagnostik 62
– Dysplasie 65
– Ektopie 65
– Hypoplasie 65
– Kontrastmittel 65
– Malrotationen 65
– Transplantat-Abstossung 65
– überzählige 65
– Untersuchung, klinische 62
– Zusatzuntersuchung 62
Nierenadenom 65
Nierenarterienstenose 65, 128
Nierendysplasie, multizystische 65
Niereninfarkt 65
Niereninsuffizienz
– akute 63, 64
– chronische 64
Nierenvenenthrombose 65
Nierenzell-Karzinom 65
Nierenzyste 65
NNR-Adenom 141
NNR-Insuffizienz 141, 167
Nodulär regenerativeHyperplasie (NRH) 52
Non-Hodgkin-Lymphom 95
Normaldruck-hydrozephalus (NPH) 157
Nutcracker-Syndrom 18

O

Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) 11
Ödem 2, 4
Offenwinkelglaukom 171
Ogilvie-Syndrom 47
Ohr 30
– Anatomie 31
– äusseres 31
– Pathologie 31
Okulopharyngeale Muskeldystrophie (OPMD)
– 166
Oligoarthritis 101
Oligodendrogliom, anaplastisches 158
Onkologie
– Benignitätskriterien 3
– Deletion 3, 4
– Driver-Mutation 3
– Duplikation 4
– Grading 3
– Grundprinzipien 5
– Malignitätskriterien 3
– Mutation 3
– Passenger-Mutation 3
– (Proto-)Onkogen 3
– Punktmutation 3, 4
– Staging 3
– Translokation 3, 4
– Tumor-Parenchym 3
– Tumor-Stroma 3
– Tumorsuppressoren 3
Onkozytom 65
Onychomykose 119
Ophthalmie, sympathische 172
OPSI-Syndrom 135
Optikusneuropathie 172
Optikusneuropathie (AION), anteriore ischämische
– 174
Orbitaphlegmone 173, 175
Orbitawandfraktur 175
Orchitis 71, 72
Orf 118
Organe
– primäre lymphatische 124
– sekundäre lymphatische 132
organizing pneumonia (OP) 13
Ösophagitis 23
– eosinophile 39, 40
Ösophagus
– Adeno-CA 40
– Divertikel 40
– Fremdkörper-Perforation 40
– hyperkontraktiler 40
– Neoplasie 39
– Plattenepithelkarzinom 40
– Struktur, peptische 40
– Verätzung 40
Ösophagusatresie 40
Ösophagushernie 40
Ösophagus Magen
– Anamnese 38
– Diagnostik 38
– Leitsymptome 38
– Untersuchung, klinische 38
– Zusatzuntersuchung 38
Ösophagusmembran 40
Ösophagusringe 40
Ösophagusruptur 23
Ösophagusspasmen 23, 40
Ösophagusvarizen 39, 40
Ossikel-Luxation 35
Osteitis 101, 103
– deformans 110
– fibrosa cystica 110
Osteoblastom 111
Osteochondrom 111
Osteochondrosis
– dissecans 103
– intervertebralis 102
Osteochondrosis dissecans 101
Osteogenesis imperfecta 110
Osteoidosteom 111
Osteolyse 109
Osteom 34

Osteomalazie 110
 Osteomyelitis
 – akute 110
 – granulomatöse 110
 Osteonekrose 103
 Osteopathie, renale 110
 Osteopetrose 110
 Osteoporose 110
 Osteosarkom 111
 Otitis
 – externa 31, 35
 – media 35
 – acuta 35
 – akuta 31
 – chronica
 – simplex 35
 – cholesteatosa 35
 Otoklerose 35
 Ovar
 – Endometriose-Zyste 83
 – Fibrom 85
 – Metastase 85
 – polyzystisches 84
 Ovarialtorsion 84
 Ovarialtumor 85
 Ovula Nabothi 82

P

Palpations-Thyroiditis 146
 Panarteriitis nodosa 19
 Pankreas
 – Adenokarzinom
 – azinäres 59
 – duktales 59
 – Anamnese 56
 – anulare 59
 – Aplasie 59
 – Diagnostik 56
 – divisum 59
 – Karzinom 56
 – Leitsymptome 56
 – Neoplasie, muzinöse 59
 – Pathologie 57
 – Pseudozyste 57, 59
 – Tumor 57
 – neuroendokriner 59
 – Untersuchung, klinische 56
 – Zusatzuntersuchung 56
 – Zystadenom, seriöses 59
 Pankreasgewebe, ektopes 59
 Pankreaszyste 59
 Pankreatische Intraepitheliale Neoplasie (PanIN)
 59
 Pankreatitis 23, 57
 – akute 57, 59
 – chronische 57, 59
 Papillitis 171, 174
 Papillom, sinunasales 34
 Paralysen
 – hypokaliämische
 – periodische 166
 Paraplegie, spastische 155
 Parkinson-Demenz 155
 Parotitis
 – epidemica 32
 – marantica 32

PECome 97
 Pediculosis
 – capitis 119
 – corporis 119
 – pubis 119
 Pelvic inflammatory disease 84
 Pemphigoid, bullös 117
 Pemphigoid gestationis 91
 Pemphigus vulgaris 117
 Penis, Plattenepithelkarzinom 73
 Peniskarzinom 70
 Periarthropathia humeroscapularis (PHS) 103
 Perichondritis 35
 Perikarderguss (PE) 23, 24
 Perikarditis 23, 24
 Perikardtamponade 24
 Peripheres Nervensystem
 – Anamnese 162
 – Diagnostik 162
 – Untersuchung, klinische 162
 Peritonillar-Abszess 33
 Peroneusläsion 164
 Persistierender Ductus arteriosus 25
 Persistierendes Foramen ovale 25
 Petechie 4
 Peutz-Jeghers-Syndrom 180
 Peyronie-Krankheit 73
 PFAPA-Syndrom 33
 Pfortaderthrombose
 – intrahepatische 52
 – prähepatische 52
 Phakomaten 178, 179
 Phäochromozytom 139, 141
 Pharyngitis
 – akute virale 33
 – chronische 33
 Pharynx 30
 – Anatomie 31
 – Pathologie 31
 Phenylketonurie 120
 Phimose 71
 Phlegmone 34, 96, 118
 Phrenicusparese 10
 Phthiriasis 119
 Phylloides-Tumor 89, 90
 Pick-Disease 155
 Piebaldismus 120
 Pillen-Ösophagitis 40
 Pilomatrixom 121
 Pilz-Sinusitis 34
 Pineoblastom 159
 Pineozytom 159
 Pinguecula 171, 173, 175
 Pitted Keratolysis 118
 Pituizytom 140
 Pityriasis rosea 118
 Pityriasis versicolor 119
 Placenta
 – accreta 91
 – increta 91
 – percreta 91
 – praevia 91
 Plasmazelle, reife 4
 Plasmozytom/Multiples Myelom 134
 Plattenepithelkarzinom 5
 – Cervix uteri 82
 – Harnblase 75
 – oropharyngeales 33
 – Penis 73
 – sinunasales 34
 – Vagina 81
 – Vulva 80
 Plattenepithelmetaplasie 82
 Pleura, Tumor, solitärer fibröser 11
 Pleuraerguss 10
 Pleurakarzinose 11
 Pleuramesotheliom, diffuses, malignes 11
 Pleuraplaques 11
 Pleuratumor 23
 Pleuritis 10, 23
 Plexopathien 163
 Plexus
 – cervicobrachialis 164
 – Infraklavikulärer 164
 – lumbosacralis 164
 – Supraklavikulärer 164
 Plummer-Vinson-Syndrom 32, 40
 Pneumonie
 – akute
 – eosinophile 12
 – interstitielle 13
 – alveolare 10
 – Anschoppung 9
 – atypische 10
 – chronische, eosinophile 12
 – Hepatisation
 – graue 9
 – rote 9
 – interstitielle 10
 – kryptogen organisierende 13
 – lymphoide interstitielle (LIP) 12
 Pneumothorax 10, 23
 Podozyt 63
 Poliomyleitis 154
 Polyarteriitis nodosa (cPAN) 19
 Polyarthritis 101
 Polychondritis, relapsing 35
 Polycythämie
 – bei chronischer Steroid-Einnahme 128
 – Paraneoplastische 128
 – primäre 128
 – reaktive 128
 – relative 128
 – sekundäre 128
 Polycythemia vera (PV) 126, 128
 Polymyalgia rheumatica 102, 167
 Polymyositis 104, 167
 Polyneuropathie 163
 – alkoholische 165
 – diabetische 165
 – distal-symmetrische 165
 – (Medikamentös-)Toxische 165
 – paraneoplastische 165
 – paraproteinämische demyelinisierende 165
 – Vitamin-B12-Mangel 165
 Polyp
 – adenomatöser 47
 – endometrialer 79, 83
 – endozervikaler 82
 – hamartomatöser 47
 – hyperplastischer 47
 – hyperplastischer 39
 Polyradikuloneuropathien 163

Sachverzeichnis

Popliteal Entrapment 18
 Postiores reversibles Enzephalopathie-Syndr. (PRES) 157
 Postthrombotisches Syndrom (PTS) 18
 Post-Transplant Lympho-proliferative Disorder (PTLD) 134
 Präekklampsie 91
 Presbyakusis 35
 Presbyopie 171
 Priapismus 71, 73
 Primär biliäre Cholangitis (PBC) 51, 52
 Primäre Lateralsklerose (PLS) 155
 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) 52
 Progressive Muskelatrophie (PMA) 155
 Prolactinom 140
 Prolaps 47
 Prolymphozytenleukämie 134
 Prostata
 – Anatomie 71
 – Biopsie 70
 – Gleason-Graduierung 70
 – Histologie 71
 – Karzinom 70
 – Leitsymptome 70
 – Untersuchung 70
 Prostata-Abszess 73
 Prostatahyperplasie, benigne 73, 74
 Prostatakarzinom 70
 Prostata-Karzinom 109
 Prostatitis
 – akute 73
 – chronische 73
 Proteindeposition 2
 Proteinurie (PU) 64
 Pseudohyperaldosteronismus 64
 Pseudokrupp 33
 Pseudopolyp 47
 Pseudotumor cerebri 157
 Psoriasis 117
 – Arthritis 105
 PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom (PHTS) 181
 Pterygium 171, 175
 – conjunctivae 173
 Pulikulose 119
 Pulmonale Alveolarproteinose (PAP) 12
 Punktmutation 4
 Pupillendefekt, relativer afferenter 173
 Purin-Nucleotid-Stoffwechsel-Störungen 166
 Purpura 4
 – Schönlein Henoch 19
 Pyelonephritis 63
 – akute 64
 – chronische 64
 Pylorus-Stenose 41
 Pyoderma gangraenosum 117
 Pyurie 75

Q

Quarzstaublung 12
 Querschnitts-Syndrom 153

R

Rabies (Tollwut) 154
 Rachitis 110

Radialisläsion
 – Distale 164
 – Proximale 164
 Radikulitis 164
 Radikulopathie 163
 – Kompressive 164
 Radiodermatitis 116
 Rathke-Zyste 140
 Raynaud-Syndrom
 – primäres 19
 – sekundäres 19
 Recurrens-Parese 33
 Reflux, vesikoureteraler 74
 Refluxösophagitis 40
 Reinke-Ödem 31, 33
 Reizdarmsyndrom 47
 Reizfibrom 32
 Rektumprolaps 47
 Renale tubuläre Azidose 64
 Respirationstrakt
 – Anamnese 8
 – Diagnostik 8
 – Untersuchung, klinische 8
 – Zusatzuntersuchung 8
 respiratory bronchiolitis with interstitial lung disease (RB-ILD) 13
 Restitutio ad integrum 3
 Restless-Legs-Syndrom 155
 Retinitis pigmentosa 172, 174
 Retinoblastom 175
 – Familiäres 181
 Retinopathia centralis serosa 171
 Retinopathie
 – diabetische 171, 172
 – hypertensive 172, 174
 Retrobulbärneuritis 171
 Retroperitonealfibrose 74
 Retropharyngeal-Abszess 33
 Reye-Syndrom 52
 Rhabdomyom 25, 95, 97
 Rhabdomyosarkom 95, 97
 Rhinitis
 – allergische 34
 – atrophicans 34
 – chronische 34
 Rhinophym 34
 Rhinorrhoe 34
 Rhinosinusitis
 – akute 34
 – chronische 34
 – granulomatöse 34
 Rickettsiose 118
 Riedel-Thyroiditis 146
 Riesenzell-Arteritis 19
 Riesenzelltumor, tenosynovialer 96
 Ringelröteln 118
 Roemheld-Syndrom 23
 Rosazea 34, 117
 Roseola infantum 118
 Röteln 118
 Rubeosis iridis 173, 175
 Rückenmark 151
 Rückenmarks-Syndrom 153
 Rückenschmerz-Syndrom 102

S

SA₂VE-Gruppe 24
 Säbelscheidentrachea 10
 Salpingitis 79
 – granulomatöse 84
 – nicht spezifische 84
 Salz-und-Pfeffer-Aspekt 11
 Sammelrohr 63
 Sammelrohrkarzinom 65
 SAPHO-Syndrom 105, 117
 Sarkoidose 101, 102, 117
 – pulminale 12
 Sarkom 95
 – epithelioides 97
 – undifferenziertes
 – pleomorphes 97
 Schädelbasisfraktur 157
 Schädelfraktur 157
 Schädelhirntrauma (SHT) 157
 Scharlach 118
 Schatzki-Ring 40
 Schaumzelle 18
 Schilddrüse
 – Adenom, folliculäres 147
 – onkozytäres folliculäres 147
 – Anamnese 144
 – Aufbau 145
 – Mikrotumor, papillärer 147
 – Untersuchung, klinische 144
 Schildrüsenkarzinom
 – anaplastisches 145, 147
 – folliculäres 145, 147
 – medulläres 145, 147
 – papilläres 145, 147
 – wenig differenziertes 147
 Schildrüsenknoten 145
 Schistosomiasis 75, 119
 Schläfenbein-Fraktur 35
 Schlaganfall 156
 Schmerz
 – entzündlicher 102
 – mechanischer 102
 Schneebblindheit 173
 Schneider'sches Papillom 34
 Schock 2
 Schlockleber 52
 Schuppenflechte 117
 Schwangerschaft
 – Anämie 91
 – Anamnese 88
 – Erkrankung 89
 – Hypothyreose 91
 – Leitsymptome 88
 – Untersuchung, klinische 88
 Schwangerschafts-Cholestase 91
 Schwangerschafts-Fettleber 91
 Schwannom 95, 97, 159
 Schwartz-Bartter-Syndrom 140
 Sehnenruptur 101
 Seminom 71, 72
 Septumhämatom 34
 Seromukotympanon 31
 Serotonin-Syndrom 155
 Sertoli-Leydigzell-Tumor 85
 Sertoli-Zelle 71
 Sertoli-Zell-Tumor 72
 Severe combined immunodeficiency (SCID) 127

- Sézary Syndrom 121
 Sheehan-Syndrom 140
 Short-QT-Syndrom 24
 Sialadenitis
 – autoimmune 32
 – chronische 32
 – granulomatöse 32
 Sialoadenose 32
 Sialolithiasis 32
 Sialometaplasie 32
 Sick-Sinus-Syndrom 23, 25
 Siderose 2
 Silikatose 12
 Silikose 12
 Sinus-cavernosus-Syndrom 173
 Sinusoidal obstruction Syndrome (SOS) 52
 Sinusvenenthrombose 156
 Sister-Mary-Joseph-Knoten 41
 Sjögren-Syndrom 104
 Skabies 119
 Skleritis 171, 172, 174
 Sklerodermie 117
 Skleromalazie 171
 Sklerose
 – fokale 109
 – systemische 104
 – tuberöse 159
 Skrotum, akutes 70
 Small-Fiber-Neuropathie 165
 Soor 32
 Spannungskopfschmerz 155
 Speicheldrüse 30
 Spermatid 71
 Spermatogonie 71
 Spermatozele 72
 Spermatozoen 71
 Spermatozyt 71
 Sphincter Oddi, Dysfunktion 58
 Spina bifida (SB) 154
 Spinale Muskelatrophie (SMA) 155
 Spinalkanalstenose 102
 Spindelzellsarkom 5
 Splenitis, granulomatöse 135
 Splenomegalie 125
 Spondylarthrose 102
 Spondyloarthritis 101, 102
 Spondyloarthritis
 – axiale 105
 – periphere 105
 Spondylodiszitis 102
 Spontan bakterielle Peritonitis (SBP) 53
 Spontane Subarachnoidalblutung (SAB) 156
 Sporadische Einschlusskörpermyositis (IBM) 167
 Sporotrichose 119
 Sprue
 – einheimische 46
 – tropische 46
 Staphylococcal scaled skin syndrome (SSSS) 118
 Steatohepatitis 51
 Steroid-Myopathie 167
 Stimmband-Karzinom 31
 Stimmbandknötchen 31, 33
 Stimmband-Papillom 33
 Stimmbandpolyp 31, 33
 Stimmstörung 33
 Stippchengallenblase 58
 Stomatitiden 32
 STORCH 91
 Strahlenthroiditis 146
 Streptokokken-Tonsillitis 33
 Stressinvolution 127
 Stress-Kardiomyopathie 24
 Stromaknoten, endometrialer 79, 83
 Stromasarkom, endometriales 83
 Stromatumor, gastrointestinaler 39, 95, 97
 Strongyloidose 119
 Struma 144
 Sturge-Weber-Syndrom 178, 181
 Subaraknoidalblutung (SAB) 156
 Subclavien steal-Syndrom 18
 Subduralhämatom (SDH)
 – akutes 157
 – chronisches 157
 Subkortikale arteriosklerot. Enzephalopathie (SAE) 157
 Sweet-Syndrom 117
 Syndrom
 – nephritisches 64
 – nephrotisches 64
 Syndrome of Apparent Mineralocorticoid Excess 141
 Synovialitis 101
 Synovialsarkom 95, 97
 Synovialzyste 103
 Synovitis 103
 Syphilis 118
 Syringom 121
 Systemischer Lupus erythematoses (SLE) 104
- T**
- Tachykardie 23, 25
 – ventrikuläre 25
 Takayasu-Arteriitis 19
 Tako-Tsubo 23
 Tarsaltunnelsyndrom 164
 Tendinopathie 101
 Tendovaginitis 103
 Teratom 72
 – reifes 85
 – unreifes 85
 Thalassämie 128
 Thekom 85
 Thin basement membrane disease 66
 Thoracic Outlet Syndrom (TOS) 18, 103
 Thrombangiitis obliterans 19
 Thrombophlebitis 18
 Thrombose 2
 – Virchow Trias 4
 Thrombozythämie, essentielle 126
 Thrombozytopenie 129
 Thrombozytose 129
 Thrombus 25
 Thymitis, lymphofollikuläre 127
 Thymom 127
 Thymus-Karzinom 127
 Thymus-Zysten 127
 Thyreoglossus-Zyste 146
 Thyreopathie
 – Amiodaron-induzierte 146
 – Lithium-induzierte 146
 – nach Radiotherapie 146
 Thyroiditis
 – akute 145, 146
 – de Quervain 145, 146
 – postpartale 146
 Tiefe Venenthrombose (TVT) 18
 Tietz-Syndrom 120
 Tinea
 – capitis
 – ektotriche 119
 – endotriche 119
 – faciei/corporis 119
 – inguinalis 119
 – pedis/manus/unguium 119
 Toxidrom 155
 Toxische Knotenstruma 146
 Trachea 9, 10
 Tracheitis, akute 10
 Tracheomalazie 10
 Tränenwegsverletzung 173
 Transitorische ischämische Attacke (TIA) 156
 Translokation 4
 Transposition der grossen Arterien 25
 Trauma, akustisches 35
 Trichomoniasis 81
 Trigeminusneuralgie 155
 Triglyzeridablagerung 2
 Trommelfellperforation 35
 Tubargravidität 79, 84
 Tubenmittelohrkatarrh 35
 Tuberkulose 10
 Tuberöse Sklerose 181
 Tubukusnekrose 64
 Tubulo-villöses Adenom 5
 Tubulusapparat 63
 Tubulusnekrose 63
 Tumor
 – brauner 111
 – odontogener 32
 – retroperitonealer 74
 – solitärer fibröser 97
 – spermatozytärer 72
- U**
- Übergangskarzinom, gastroösophageales 40, 41
 Übertragungsstörung, neuromuskuläre 163
 Urat 101
 Ureter
 – duplex 65, 74
 – fissus 74
 Urethralklappe 73
 Urethritis 71
 Urolithiasis
 – Calciumoxalat 74
 – Cystin 74
 – Medikament 74
 – Struvit 74
 – Urat 74
 Urothelkarzinom 70, 75
 Urtikaria 116
 usual interstitial pneumonia (UIP) 8
 Uterus 79
 Uveitis
 – anterior 171, 172, 174
 – intermedia 172
 – posterior 172, 174

V

- Vagina 79
 - Adenokarzinom, klarzelliges 81
 - Malignom, sekundäres 81
 - Plattenepithelkarzinom 81
 - Präkanzerose 81
 - Rhabdomyosarkom, embryonales 81
- Vaginalseptum 81
- Vaginitis 81
- Vaginosis 81
- Valvulopathie 23
- Varikozele 72
- Vaskulitiden 116
- Vaskulitis 116, 101, 165
- Vaskulopathie
 - Kokain-induzierte 18
 - Rx-induzierte 18
- Vena Cava Syndrom 18
- Ventrikelseptumdefekt 25
- Verätzung 116, 172, 174
- Verbrennung 116
- Verdrängungsanämie 128
- Verkalkung
 - dystrophe 2
 - metastatische 2
- Verruca 118
- Verrucae
 - planae 121
 - plantares 121
 - vulgares 121
- Vestibularis-Ausfall 35
- Villitis, chronische 91
- Virchow-Knoten 41
- Virus-Arthritis 101
- Vitalkapazität 9
- Vitiligo 120
- Von Hippel-Lindau-Syndrom 181
- Von-Hippel-Lindau Syndrom 159
- Von-Meyenburg-Komplex 53
- Vorderhorn-Syndrom 153
- Vorhofflimmern 23, 25
- Vorhofflimmern 23, 25
- Vorhofmyxom 25
- Vulva 79
 - Basalzellkarzinom 80
 - Dermatitis, ekzematöse 80
 - Lichen planus 80
 - Lichen sclerosus 80
 - malignes Melanom 80
 - Plattenepithelkarzinom 80
 - Präkanzerose, nicht invasive 80
 - Psoriasis 80
- Vulvitis 79, 80

W

- Waardenburg-Syndrom 120
- Wachstumsfugenstörung 110
- Wartenberg-Syndrom 164
- Warthin-Tumor 32
- Wassermelonen-Magen 41
- Web-Stenose 40
- Weichteile
 - Anamnese 94
 - Diagnostik 94

- Leitsymptome 94
- Untersuchung, klinische 94
- Zusatzuntersuchung 94
- Weichteilinfektion, nekrotisierende 96
- Wermer-Syndrom 180
- Wernicke-Korsakoff-Syndrom 155
- Whirlpool-Dermatitis 118
- Windmole 89, 91
- Winkelblock, akuter 172, 174
- Wiskott-Aldrich-Syndrom 127

X

- Xeroderma pigmentosum 181
- X-linked Agammaglobulinemia 127

Z

- Zahn-Trauma 32
- Zell-Hydrops 3
- Zellschädigung 5
- Zentralarterien(ast)verschluss 172, 174
- Zentrales Nervensystem
 - Anamnese 150
 - Diagnostik 150
 - Leitsymptome 150
 - Untersuchung, klinische 150
- Zentralvenen(ast)verschluss 172, 174
- Zerebralparese 154
- Zervizitis
 - infektiöse 82
 - nicht infektiöse 82
- Zöliakie 44, 46
- Zoster 118
- Zosterkeratitis 173
- Zoster-Neuritis 165
- Zoster ophthalmicus 173, 175
- Zungenbiss 32
- Zungengrundstruma 146
- Zwerchfellruptur 10
- Zylindrom 121
- Zystadenolymphom, papilläres 32
- Zystadenom
 - endometrioides 85
 - muzinöses 85
 - seröses 85
- Zyste
 - Corpus luteum 84
 - folliculäre 84
 - simple 84
- Zystitis 71
 - bakterielle 75
 - granulomatöse 75
 - hämorrhagische 75
 - interstitielle 75
- Zystikerose 119

Allgemeines Abkürzungsverzeichnis

Mögliche Punkte der Patho-Box:	
Syn.	Synonym(e)
Engl.	englische Übersetzung
Def	Definition
E	Epidemiologie
Ä	Ätiologie
P	Pathogenese
K	Klinik
Ko	Komplikation(en)
D	Diagnostik
DD	Differenzialdiagnose
Ma	Makroskopie
Mi	Mikroskopie/Histologie
T	Therapie
Pr	Prognose
Ä	Ätiologie
AB	Antibiotika
ABGA	arterielle Blutgasanalyse
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AD	autosomal-dominant
ADPKD	<i>engl. Autosomal dominant polycystic kidney disease;</i> autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung
Af	Atemfrequenz
Ak	Antikörper
AKIN	nephrologische Leitlinien
Anz.	Anzeichen
AR	autosomal-rezessiv
art.	arteriell
AZ	Allgemeinzustand
b.	bei
BD	Blutdruck
BGW	Bindegewebe
bGZ	basophile Granulozyten
BM	Basalmembran
BNP	<i>engl. brain natriuretic peptide</i>
Bx	Biopsie
BDZ	Benzodiazepine
CA	Carcinom
Ca	Calcium
CF	Cystische Fibrose
CMV	Cytomegalovirus
CTC	Corticosteroide
cvRF	kardiovaskuläre Risikofaktoren
CVI	Achtung, zwei versch. Bedeutungen möglich! Chronisch-venöse Insuffizienz; Cerebrovaskulärer Insult
Cx	Chemotherapie
DD	Differentialdiagnose, differentialdiagnostisch
Def	Definition
DIC	Disseminierte intravasale Coagulopathie
DM	Diabetes Mellitus
DRU	Digital-rektale Untersuchung
D	Diagnostik
Dx	Diagnose
E	Epidemiologie
Ec	Erythrozyten
EGFR	<i>engl. epidermal growth factor receptor</i>
eGZ	eosinophile Granulozyten
EKG	Elektrokardiogramm
EPO	Erythropoetin
evt.	eventuell
ex	aus
FA	Familienanamnese
FFP	<i>engl. Fresh Frozen Plasma;</i> gefrorenes Frischplasma
Fx	Fraktur(en)
FNP	Feinnadelpunktion
ggf.	gegebenenfalls
gMZ	glatte Muskelzellen
GIT	Gastrointestinaltrakt
GVHD	Graft-versus-Host-Disease
GZ	Granulozyten (vorangestellt n: neutrophil, e: eosinophil, b: basophil)
Hf	Herzfrequenz
hfgst	häufig(st)e
HI	Herzinsuffizienz
HiTu	Hirntumoren
Hk	Hämatokrit
HSV	Herpes-simplex-Virus
HHV	Humane Herpesviren
HT	Hypertonie
idR	in der Regel
iF	in Folge
IHC	Immunhistochemie
iR	im Rahmen
IS	Immunosuppression
J.	Jahre
K	Klinik
KDIGO	nephrologische Leitlinien
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
Km	Knochenmark
Ko	Komplikation(en)
Lc	Leukozyten
LE	Lungenembolie
LJ	Lebensjahre
LiHe	Linksherz
LK	Lymphknoten
LyZ	Lymphozyten
Ma	Makroskopie
Mi	Mikroskopie/Histologie
MI	Myokardinfarkt
MakroPh	Makrophagen
nGZ	neutrophile Granulozyten
NYHA	<i>engl. New York Heart Association;</i> Herausgeberin einer weit verbreiteten Klassifikation von Atemnot bei Herzinsuffizienz
o.	oder
P	Pathogenese
PA	persönliche Anamnese
PAS	Periodic Acid Schiff Reaktion (wird im Rahmen eines lichtmikroskopischen Anfärbeverfahrens genutzt)
pAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PTCA	perkutane transluminale coronare Angioplastie
PTH	Parathormon
PCD	Primäre Cilieng-Dyskinesie
ReHe	Rechtsherz
RLS	Restless Legs Syndrom
RM	Rückenmark
Rtg	Röntgen
Rx	Radiotherapie
Pr	Prognose
PY	<i>engl. pack year;</i> = Anzahl tgl. konsumierter Zigarettenpackungen x Raucherjahre
Rx	Radiotherapie
scharfB	scharf begrenzt
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
SH	Schleimhaut

Allgemeines Abkürzungsverzeichnis

SS	Schwangerschaft	VTE	Venöse Thrombembolie
SSW	Schwangerschaftswoche(n)	WHO	Weltgesundheitsorganisation
Syn	Synonym(e)	ZNS	Zentrales Nervensystem
Sz	Schmerz	zB.	zum Beispiel
T	Therapie	zT.	zum Teil
Tbc	Tuberkulose		
Tc	Tachycardie	Symbole:	
Tu	Tumor	Ø	nicht, kein, ohne
T°	Temperaturerhöhung, Fieber	Ø	Durchmesser
TPL	Transplantation, Transplantat	Ø	Durchschnitt
TVT	Tiefe Venenthrombose	†	Tod, Exitus letalis
Tz	Thrombozyten	→	führt zu
TZA	Trizyklische Antidepressiva	↑	Zunahme, Steigerung
u.	und	↓	Abnahme, Senkung
ua.	unter anderem	▶	Verweist auf andere Kapitel,
US	Ultraschall		wenn ohne Kapitelangabe: verweist auf Erkrankung
v.	von		auf der selben PathoMap
Vd.a.	Verdacht auf	■	verweist auf Abbildung
va.	vor allem	⚠	seltene, aber gefährliche Erkrankung.
VHF	Vorhofflimmern	rote Schrift	merke Patho!
vs.	versus	blaue Schrift	merke Klinik!