

03.11.10: Tyrannen  
 01.12.10: Nichts hilft  
 10.01. +  
 13.01.11: Grenzen verschwimmen


(Hörsaal 1 LFI, 18 Uhr c.t.)



**House-Ärzte** (WS 2010/11)





House-Ärzte - Grenzen verschwimmen




# Was bisher geschah ...

House-Ärzte - Grenzen verschwimmen

**Das Team:**

von links nach rechts:  
 Dr. Eric Foreman  
 Dr. Remy Hadley („13“)  
 Dr. Chris Taub



**House und seine Halluzination Amber**

House-Ärzte - Grenzen verschwimmen






Seth


**Die Folge:**

- 14-jähriger, seit 10 Jahren infolge einer Meningitis gehörloser Patient Seth wird mit „Exploding Head Syndrome“ eingeliefert.
- Dr. House ist nach Kuttners Tod völlig übermäßig und sieht Wilsons tote Freundin Amber als Halluzination, die mit ihm zusammen den Fall löst.
- House veranstaltet einen Jungesellenabschied für Chase, der Cameron heiraten wird.


House-Ärzte - Grenzen verschwimmen


Seth



Jungesellenparty






House-Ärzte - Grenzen verschwimmen



**Meningitis → beidseitiger Hörverlust**

Kopfschmerzzacken beim Wettkampf, Gleichgewichtsstörungen ?  
 einseitige Erblindung unter Flickerlichtstimulation  
 Neuropathie (keine Vibrationsempfindung an den Händen)  
 geringfügige Zunahme des Hirndrucks (kein Hirntumor)  
 Fieber  
 Überlaufblase, v.a. Diabetes insipidus  
 Blutdruckschwankungen  
 stressinduzierte Arrhythmie



# Immunsystem

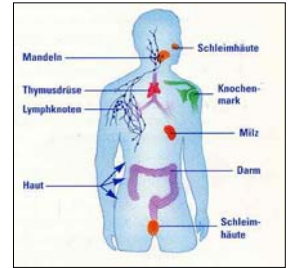


## Immunsystem (1)

- eines der wichtigsten Systeme unseres Organismus
- Es kann als evolutionäre Antwort auf die potentielle Bedrohung durch infektiöse Partikel verstanden werden.

### Funktion:

- Unterscheidung zwischen körpereigenen und körperfremden Antigenen
- Verteidigung der Körpers gegen pathogene Mikroorganismen, fremde oder entartete Zellen



### Klinik:

→ Wenn diese Unterscheidung fehlerhaft verläuft, entstehen Immunreaktionen gegen den eigenen Organismus (Autoimmunerkrankung).

→ Bei Ausfällen oder Schwächung des Immunsystems z.B. durch Immunsuppressiva bei Autoimmunerkrankungen oder Transplantationen ist der Organismus anfällig für Erkrankungen.

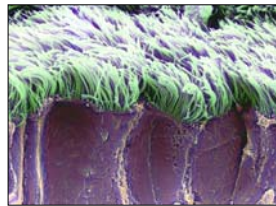


## Immunsystem (2)

### 1. Physikalisch-chemische Schutzmechanismen

für die aktive Verhinderung von Infektionen

- verhornende Hautoberfläche** erschwert das Eindringen von Keimen
- Zilien** der Schleimhäute und Atemwege für die aktive Herausbeförderung von Keimen
- Magensäure** (pH ~ 1) zur Abtötung von in der Nahrung befindlichen Keimen



Flimmerepithel der Bronchien



### 1. Schutzbarriere

physikalisch-chemische Mechanismen  
- Haut, Schleimhäute  
- Magensaft  
- Atemwege



## Immunsystem (3)

### 2. Angeborenes unspezifisches Immunsystem

#### Aufgabe:

- erste schnelle und unspezifische Reaktion auf Antigene
- Eindämmung der Infektion, Verhinderung der Ausbreitung
- Anlockung der spezifischen Immunabwehr

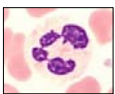
#### humorale Faktoren

→ in Flüssigkeit gelöste unspezifische Abwehrstoffe

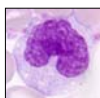
- Säuren** in Schweiß und Talg
- Lysozym**: in Speichel, Schweiß + Tränenflüssigkeit
- Defensine**: zerstören Zellmembranen von Bakterien
- Opsonine**: Markierung von Bakterien zur besseren Erkennung und Abtötung durch Abwehrzellen

#### Abwehrzellen

- NK-Zellen** ("natural killer cells")
- Makrophagen (Monozyten)**
- Granulozyten**



Granulozyt



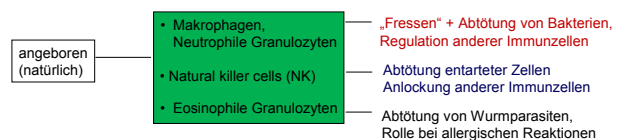
Monozyt



## Immunsystem (4)

### 2. Angeborenes unspezifisches Immunsystem

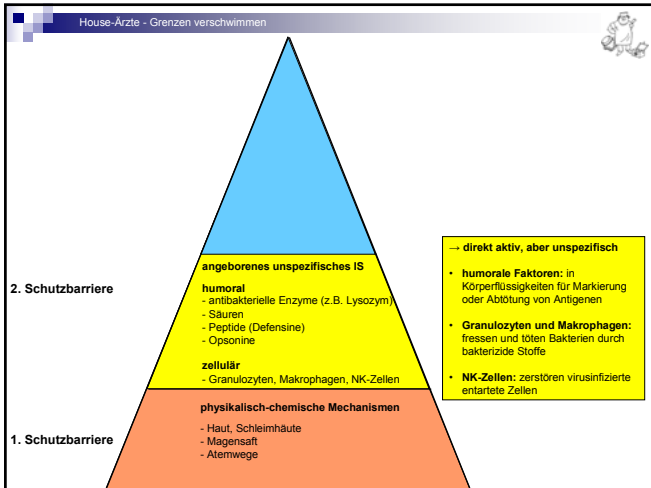
→ Entwicklung der Zellen im Knochenmark → Zirkulation im Blut (Neutrophile) bzw. Einwanderung ins Gewebe (Makrophagen) → Wanderung an den Ort der Infektion



**Makrophagen und Granulozyten** besitzen Rezeptoren, mit denen sie erregerspezifische Merkmale erkennen und diese zum intrazellulären Abbau „fressen“ (Phagozytose).

**Granulozyten** bilden bakterizide Stoffe, die ihnen beim Abbau helfen und die auch in die Umgebung ausgeschüttet werden können für die extrazelluläre Bakterienzerstörung.

**NK-Zellen** sind auf die Erkennung virus-infizierter, entarteter Zellen spezialisiert und zerstören sie ebenfalls durch die Ausschüttung ihrer Granula oder durch Aktivierung des Selbstmordprogramms der Zelle.



House-Ärzte - Grenzen verschwimmen

### Immunsystem (5)

#### 3. Adaptives spezifisches Immunsystem

→ kommt nach der Geburt erst langsam in den Gang

**Aufgabe:**

- wenn die angeborene Immunabwehr nicht ausreicht: spezifische Reaktion auf das Antigen
- durch die angeborene Immunabwehr reguliert

**Hauptakteure: Dendritische Zellen (Präsentation), B- und T-Lymphozyten (Effektoren)**

**Ablauf der Antigenerkennung:**

**T-Lymphozyten**

- sitzen in Lymphknoten,
- brauchen **dendritische Zellen**, die ihnen Antigene präsentieren.
- Nach Aktivierung können sie sich vermehren und antigenspezifisch zu Effektorzellen entwickeln.

**B-Lymphozyten**

- zirkulieren zwischen Blut und Lymphknoten/Milz, bis sie ein Antigen binden
- ebenfalls Wanderung in Lymphknoten

**wichtig:** Sie benötigen keine antigenpräsentierende Zelle, aber die Hilfe eines T-Lymphozyten für Vermehrung und antigenspezifische Differenzierung.

House-Ärzte - Grenzen verschwimmen

### Immunsystem (6)

**Entstehung der naiven Lymphozyten:**

**T-Lymphozyten:**  
Entstehung: Knochenmark

**Reifung:** Thymus

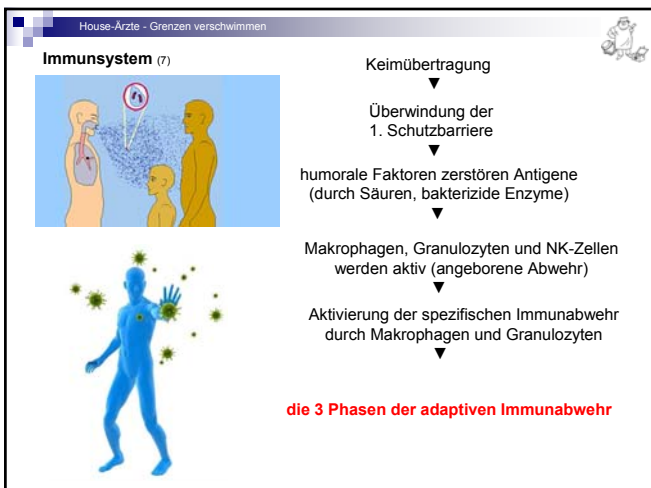
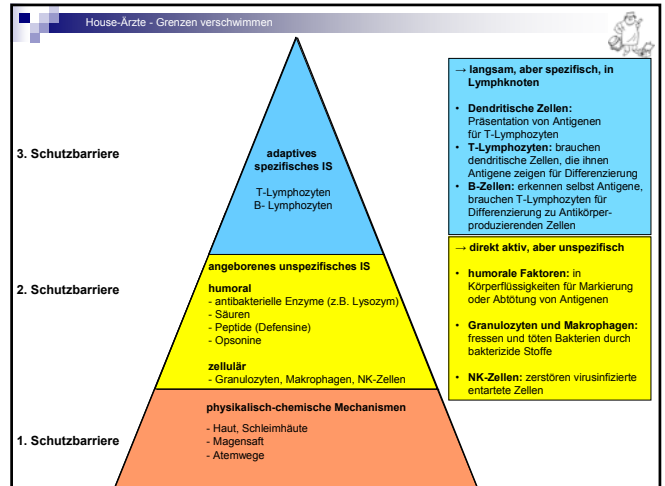
→ Test auf Selbsttoleranz  
Präsentation körpereigener Stoffe über Thymuszellen.  
**Wenn das der nicht Fall ist, wird das Selbstmordprogramm des Lymphozyten aktiviert!**  
→ Ausschluss einer Autoimmunreaktion

→ Ansiedlung in den Lymphknoten und Warten auf die Präsentation eines Antigens

**B-Lymphozyten**  
**Entstehung + Reifung:** Knochenmark (Bone marrow)

**Auch hier werden autoreaktive Zellen abgetötet, oder es wird ein Rezeptorbau ausgelöst.**

→ Zirkulation im Blut, bis ein Antigen gebunden wird



House-Ärzte - Grenzen verschwimmen

### Immunsystem (8)

#### 1. Afferente Phase:

- **Dendritische Zelle** erkennt und **phagozytiert ein Antigen**, um es in die Lymphknoten zu den **T-Lymphozyten** zu transportieren und dort kleine Fragmente des Antigens zu **präsentieren**.
- **T-Lymphozyt** mit passendem Rezeptor **bindet** an das Antigen. Er bekommt so **Überlebenssignale** und wird zur **Zellteilung** angeregt.

#### 2. Induktions-Phase:

- Die passenden aktivierten **T-Lymphozyten** vermehren sich.
- Es gibt zwei Arten von **T-Lymphozyten**, die sich anhand eines Co-Rezeptors unterscheiden und mithilfe unterschiedlicher Hilfsmoleküle bei der Antigenpräsentation aktiviert werden.

**T-Helferzellen** (aus CD4+ -T-Lymphozyten) helfen anderen Abwehrzellen bei deren Abwehrmaßnahmen gegen Antigene und helfen bei der B-Zellaktivierung.

**Zytotoxische T-Zellen** (aus CD8+ -T-Lymphozyten) töten infizierte, entartete Zellen durch Ausschüttung ihrer Granula oder durch Aktivierung des Selbstmordprogramms der Zelle.


House-Ärzte - Grenzen verschwimmen

### Immunsystem (9)

**Induktions-Phase**

1 B-Zelle zirkuliert zwischen Blut und lymphatischen Gewebe.

- Erkennung und Bindung von Antikörpern
- Präsentation an der Oberfläche




Antikörperbindung in der Peripherie

in Lymphknoten

2 **Wanderung in Lymphknoten für 2. Signal zur Aktivierung**

- Abgleich der T-Helferzellrezeptoren mit dem präsentierten Antigenfragment
- passende T-Helferzelle: Ausschüttung von Überlebenssignalen und Wachstumsfaktoren



Aktivierung durch eine passende T-Helfer-Zelle

House-Ärzte - Grenzen verschwimmen

### Immunsystem (10)

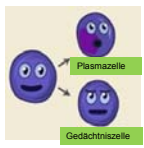
**Induktions-Phase**

3 B-Zelle proliferiert und differenziert sich zu Plasmazelle bzw. Gedächtniszelle.

**Plasmazellen = B-Effektorzellen, die Antikörper produzieren**

**Antikörper (Immunglobuline):**

- Abbild des B-Zellrezeptors
- passen perfekt auf das Antigen (Schlüssel-Schloss-Prinzip)
- binden Antigene
- Inaktivierung oder Zerstörung des Antigens



Teilung der B-Zellen in Plasmazellen und Gedächtniszellen

**Differenzierungsvorgang:**

- B-Zellen teilen sich, und es entstehen durch zufällige Mutationen einige Modifizierungen des B-Zell-Rezeptors.
- einige passen besser, andere schlechter
- Diejenigen B-Zellen, die am besten auf das Antigen passen, überleben (Antigenpräsentation durch follikuläre dendritische Zelle).

→ **Erreichung der größtmöglichen Spezifität**

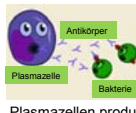
House-Ärzte - Grenzen verschwimmen

### Immunsystem (11)


**3. Effere Phase** → Bekämpfung der Erreger

Auswanderung in infizierte Organe


Auswanderung ins Knochenmark



Plasmazellen produzieren Antikörper, die spezifisch die Antigene außer Kraft setzen.



Makrophagen fressen die durch Antikörper unschädlich gemachten Antigene und zersetzen sie.



Wenn nun der selbe Erreger erneut den Körper befällt, können die Gedächtniszellen rascher zu Plasmazellen differenzieren und eine schnelle Immunantwort bewirken (Prinzip des Impfens).

House-Ärzte - Grenzen verschwimmen

### Immunsystem (12)

	zelluläre Repräsentanten	einige Funktionen
angeboren (natürlich)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neutrophile</li> <li>Makrophagen</li> <li>Eosinophile</li> <li>Natural killer cells (NK)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abtötung von Bakterien</li> <li>Abtötung von Wurmparasiten</li> <li>Abtötung von entarteten Zellen</li> </ul>
adaptativ (erworben)	B-Lymphozyten	<ul style="list-style-type: none"> <li>Plasmazellen: Sekretion von Antikörpern</li> </ul>
	T-Lymphozyten	<ul style="list-style-type: none"> <li>T-Helfer-Zellen: Unterstützung von B-Zellen und anderen Abwehrmaßnahmen</li> <li>Zytotoxische Zellen: Abtötung von Virus-infizierten, entarteten Zellen</li> </ul>
	Antigen-präsentierende Zelle (APZ):	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dendritische Zellen</li> </ul>	

House-Ärzte - Grenzen verschwimmen

# Grenzen verschwimmen

House-Ärzte - Grenzen verschwimmen

**Meningitis → beidseitiger Hörverlust**

Kopfschmerzzacken beim Wettkampf, Gleichgewichtsstörungen ?

einseitige Erblindung unter Flickerlichtstimulation

Neuropathie (keine Vibrationsempfindung an den Händen)

geringfügige Zunahme des Hirndrucks (kein Hirntumor)

Fieber


Überlaufblase, V.a. Diabetes insipidus

Blutdruckschwankungen

stressinduzierte Arrhythmie

Lungenversagen unter Interferon-Therapie

Heiserkeit (nach Intubation !)



**Sarkoidose**

House-Ärzte - Grenzen verschwimmen

**Meningitis → beidseitiger Hörverlust**

Kopfschmerzattacken beim Wettkampf, Gleichgewichtsstörungen ?  
 einseitige Erblindung unter Flickerlichtstimulation  
 Neuropathie (keine Vibrationsempfindung an den Händen)  
 geringfügige Zunahme des Hirndrucks (kein Hirntumor)  
 Fieber  
 Überlaufblase, V.a. Diabetes insipidus  
 Blutdruckschwankungen  
 stressinduzierte Arrhythmie  
 Lungenversagen unter Interferon-Therapie  
 Heiserkeit (nach Intubation !)

**Sarkoidose:**  
 Abgeschlagenheit, Fieber,  
 Gelenksbeschwerden, trockener Husten,  
 Belastungsdyspnoe, Arrhythmien;  
 Erythema nodosum; Encephalitis  
 granulomatosa, Diabetes insipidus,  
 Myokarditis

*Löfgren-Syndrom:*  
 Arthritis, Erythema nodosum, biläre  
 Lymphknotenschwellung

*Heerfordt-Syndrom:*  
 Fieber, Uveitis anterior, Fazialisparese,  
 Parotisschwellung

**Sarkoidose**

House-Ärzte - Grenzen verschwimmen

# Autoimmun- Erkrankungen

House-Ärzte - Grenzen verschwimmen


## Autoimmunerkrankungen (1)

**Autoimmunreaktion:**

- Immunreaktion gegen körpereigene Strukturen  
 → körpereigene Substanzen werden fälschlich als fremd erkannt.
- organspezifisches oder organübergreifendes Auftreten

**Probleme:**

- Das Autoantigen kann nicht zerstört werden, da es stets von Körper neu produziert wird  
 → meist chronische Erkrankungen.
- „Epitope-spreading“:  
 Immunantwort bleibt u.U. nicht nur gegen ein Protein gerichtet, sondern kann sich auf  
 Reaktionen gegen andere Proteine ausweiten.



House-Ärzte - Grenzen verschwimmen

## Autoimmunerkrankungen (2)

**Mechanismen für die Gewährleistung der Selbsttoleranz:**

- Test auf Selbsttoleranz von T- und B-Zellen in Thymus und Knochenmark;  
 wenn das nicht der Fall ist → Apoptose-Einleitung

**Probleme:**

- Thymozyten können nicht alle körpereigenen Stoffe präsentieren.
- Für adäquate Immunreaktion muss eine große Vielfalt an Rezeptoren vorliegen,  
 zu strikte Selektion wäre diesbezüglich unvorteilhaft.

**aber:**  
**Ein Problem entsteht erst dann, wenn die Zellen auch aktiviert werden.**

- T<sub>reg</sub>-Zellen sezernieren Stoffe, die antientzündlich und suppressiv auf  
 autoreaktive T-Zellen wirken.

**Gefahren:**

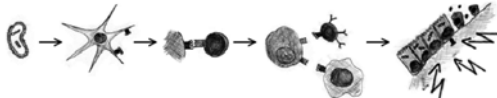
- ignorante B-Zellen
- Regionen ohne lymphatische Zuflüsse (z.B. Auge, ZNS),  
 die jedoch nicht komplett unzugänglich für Lymphozyten sind  
 → häufiger Intoleranzen gegen Zellen solcher Gewebe  
 → Problem, wenn Zellen dieser Regionen in die Blutbahn gelangen

House-Ärzte - Grenzen verschwimmen

## Autoimmunerkrankungen (3)

**Auslöser für Verlust der Selbsttoleranz:**

- Genetische Faktoren**
  - Mutation in Genen, deren Produkte bei Präsentation/Eliminierung von Antigenen eine  
 Rolle spielen, oder bei der Apoptose-Einleitung autoreaktiver Lymphozyten
  - z.B. AIRE-Gen: Freisetzung autospezifischer T-Zellen aus dem Thymus
- Medikamente**
  - autosensibilisierende Medikamente**
  - z.B. Procainamid bei Arrhythmien,  
 oder neuere Immuntherapeutika (z.B. verbesserte T-Zellhilfe für die Aktivierung von  
 autoreaktiven B-Zellen)
- Infektionen**
  - „Molecular mimicry“: Erreger enthalten Epitope, die körpereigenen sehr ähnlich sind.  
 → Autosensibilisierung im Rahmen der Immunreaktion gegen Fremderreger



Bakterium mit neo-reaktivem Epitop → Antigen-präsentierende Zelle präsentiert dieses Epitop → T-Zelle wird aktiviert → T-Zelle aktiviert Autoantigen-bindende B-Zelle → Zerstörung körpereigenen Gewebes

House-Ärzte - Grenzen verschwimmen

# Sarkoidose

**Synonym: Morbus Boeck**

House-Ärzte - Grenzen verschwimmen

### Sarkoidose (1)

**Definition:**  
Sarkoidose ist eine Systemerkrankung unklarer Genese, die sich über den gesamten Körper ausbreiten kann, vorwiegend jedoch die Lunge befällt.

**Pathophysiologie:**

- überschießende Immunreaktion
- Bildung epitheloidzelliger Granulome  
→ knötchenartige Gewebsneubildungen mit Ansammlung von Entzündungszellen (Makrophagen und Lymphozyten)
- im gesamten Körper, bevorzugt jedoch in Lymphknoten und Lunge
- meist spontane Rückbildung ohne Folgeschäden, teils jedoch Fibrosierung mit Organschädigung möglich  
→ z.B. bindegewebige Umwandlung der Lunge mit Elastizitätsverlust und gestörtem Gasaustausch

knötige weiße Flecken (Pfeile) = entzündliche vergrößerte Lymphknoten

House-Ärzte - Grenzen verschwimmen

### Sarkoidose (2)

**Ätiologie:**

- umstritten
- wahrscheinlichste Ursache: Autoimmunerkrankung bei genetischer Prädisposition

**Epidemiologie:**

- Prävalenz in Deutschland: 30-60/100000 Einwohner
- Haupterkrankungsalter zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr
- charakteristisch: Afroamerikaner zehnmal häufiger betroffen als weiße Amerikaner

Häufigkeit des Organbefalls bei Sarkoidose

House-Ärzte - Grenzen verschwimmen

### Sarkoidose (3)

**Symptome:**

**Akute Sarkoidose (30% der Fälle):**

- Dauer: wenige Wochen
- Prognose: in 95% der Fälle spontane Rückbildung binnen weniger Monate ohne Folgeschäden

**Abgeschlagenheit, Fieber, Gelenksbeschwerden, trockener Husten, Belastungsdyspnoe, Arrhythmien, Erythema nodosum, Encephalitis granulomatosa, Diabetes insipidus, Myokarditis**

**Sonderformen:**  
**Löfgren-Syndrom (häufig):** Arthritis, Erythema nodosum, bilaterale Lymphknotenschwellung  
**Heerfordt-Syndrom (seltener):** Fieber, Uveitis anterior, Fazialisparese, Parotisschwellung

**Chronische Sarkoidose (70% der Fälle):**

- Verlauf über Monate; bei 50% der Patienten verbleiben Schäden, meist im Bereich der Lunge.

Infektionssymptom bei akuter Sarkoidose: Erythema nodosum 60%, Arthritis 80%

House-Ärzte - Grenzen verschwimmen

### Sarkoidose (4)

**Diagnostik:**

- schwierig aufgrund der vielen, teils unspezifischen Symptome
- 20% der Fälle zum Zeitpunkt der Diagnose beschwerdefrei (Zufallsbefunde, da Lunge auch bei ausgedehnten Infiltrationen oft auskultatorisch unauffällig ist)

**Röntgenthorax und CT:** Fibrosierungen oder Lymphknotenvergrößerungen

**Lungenfunktionsuntersuchung:** Elastizität der Lunge wird geprüft

**Bronchoskopie** mit Gewebsentnahme oder bronchoalveolärer Lavage

knötige weiße Flecken (Pfeile) = entzündliche vergrößerte Lymphknoten

House-Ärzte - Grenzen verschwimmen

### Sarkoidose (5)

**Therapie**

**Akute Sarkoidose:** meist spontane Rückbildung, daher oft nur engmaschige Kontrolluntersuchungen (Röntgenthorax alle 6 Monate, Lungenfunktionsprüfung alle 3 Monate) bzw. Behandlung mit nichtsteroidalen Entzündungshemmern (z.B. ASS, Ibuprofen).

**Chronische Sarkoidose:** bei Manifestation außerhalb der Lunge oder fortschreitender Entwicklung:

- **Glukokortikoide (z.B. Prednison):** wirkt immunsuppressiv und entzündungshemmend  
**Problem: starke Nebenwirkungen bei Langzeitbehandlung**
- **Methotrexat:** bei Kontraindikation von Steroiden, oder in Kombination  
**Problem: hemmt die Zellteilung von sich häufig teilenden Zellen (vor allem im Knochenmark)**

House-Ärzte - Grenzen verschwimmen

# Bewertung Dr. House



#### Fragliche Handlungen

- Ein Herausreißen des CI ist nicht möglich!
- Eine Implantation 10 Jahre nach der Ertaubung ist aufgrund der Verkürzung der Cochlea infolge der Meningitis nicht möglich!
- Eine Implantation gegen den Willen des Patienten hat normalerweise schwerwiegende Konsequenzen und wird nicht „mal eben so“ durchgeführt, insbesondere nicht ohne Voruntersuchungen wie z.B. EcochG.
- Die Feststellung der Sarkoidose aufgrund der vorliegenden Symptome und die Tatsache, dass keinerlei absichernde Test durchgeführt wurden, sind sehr fraglich.
- Hat Tabakkauen wirklich eine derart immunsuppressive Wirkung, dass es eine Sarkoidose verschleiern kann?



#### Frage:

**Wie sinnvoll ist die  
Sendung aus  
medizinischer Sicht?**