

Allgemeine Pathologie

Störungen im

Kohlenhydratstoffwechsel

Physiologie (1):

- **Kohlenhydrate sind die wichtigsten Energielieferanten des Organismus**
- **mit der Nahrung aufgenommene Monosaccharide werden im Dünndarm direkt, Di- und Polysaccharide nach enzymatischer Aufspaltung in Monosaccharide resorbiert und über die Pfortader der Leber zugeführt**
- **ein Teil der Glukose wird endogen durch Glukoneogenese aus glukoplastischen Vorläufern (glukoplastische Aminosäuren, Laktat) vor allem in der Leber bereitgestellt**

Physiologie (2):

- beim Wiederkäuer werden die aufgenommenen Kohlenhydrate durch die Vormagenverdauung überwiegend in kurzkettige Fettsäuren umgewandelt
- dabei ist die im Pansen entstehende Propionsäure das wichtigste Substrat für die Glukoneogenese
- Glukose dient einerseits der direkten Energieversorgung des Organismus
- nach Umwandlung (Polymerisation) in die osmotisch indifferente Speicherform **Glykogen** bildet dieses eine wichtige Energiereserve

Physiologie (3):

- **85 bis 90% des Körperglykogens findet sich in Leber und Skelettmuskulatur**
- **Glukose hat gegenüber Fettsäuren den Vorteil, auch anaerob verstoffwechselt werden zu können, dabei ist der Energiegewinn allerdings vergleichsweise gering**
- **Glukose dient ferner der Synthese von Glykolipiden, Glykoproteinen und Nukleinsäuren sowie von Milchzucker, Mukopolysacchariden, Glukuroniden und von Ascorbinsäure (exkl. Primaten und Meerschweinchen)**

Physiologie (4):

- die Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase wird multihormonell kontrolliert
- der Blutzuckerspiegel steht unter der rasch einsetzenden rezeptorvermittelten Wirkung der direkten Gegenspieler **Insulin** und **Glukagon** sowie der Katecholamine und der verzögerten (konzentrationssteigernden) Wirkung von Wachstumshormon, Glukokortikoiden und dem Schilddrüsenhormon
- Insulin ist das einzige Blutzucker-senkende Hormon

Physiologie (5):

- während die Freisetzung von Glukagon vornehmlich durch sinkende Blutzuckerspiegel stimuliert wird, unterliegen Synthese und Freisetzung von Insulin weitaus komplexeren Regulationsmechanismen
- der Blutzuckerspiegel wird vor allem durch Wirkung von Insulin und Glukagon und das Zusammenspiel zwischen Leber, Pankreasinseln und peripheren Geweben in relativ engen Grenzen gehalten

Physiologie (6):

- **im Fastenzustand steht bei geringen Insulinspiegeln die hepatogene Bildung und Freisetzung von Glukose und deren Utilisation in den nicht insulin sensitiven Geweben (v.a. Gehirn) im Vordergrund**
- **nach der Nahrungsaufnahme sorgen steigende Glukosespiegel für eine vermehrte Insulin- und verminderte Glukagonfreisetzung mit der Folge einer erhöhten Glykogenbildung in der Leber sowie einer vermehrten Glukoseutilisation in den insulin sensitiven Geweben wie Skelettmuskulatur und Fettgewebe**

Physiologie (7):

- **Veränderungen dieses Regelkreislaufs können auf Dauer zu erheblichen Stoffwechselstörungen wie **Diabetes mellitus** führen**
- **der Glykogengehalt der verschiedenen Zellsysteme unterliegt selbst im gesunden Organismus großen Schwankungen, die durch tages- und jahreszeitliche Rhythmen im Stoffwechsel, insbesondere aber durch Nahrungsaufnahme, Muskelleistung, Alter und Gravidität beeinflußt werden**

Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel (1):

- **das Spektrum an Veränderungen ist, im Vergleich mit den Störungen des Eiweiß- und Fettstoffwechsels, gering**
- **Ablagerung von Glykogen, sie können:**
 - **angeboren sein als Glykogen-Speicherkrankheit (s.o.)**
 - **erworben**
- **Diabetes mellitus (Zucker-Harnruhr)**

Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel (2):

angeborene Ablagerung von Glykogen

Glykogen-Speicherkrankheit des Pferdes

- **synonym: Polysaccharid-Speicher-Myopathie Typ I**
- **autosomal-rezessiv vererbt bei bestimmten Pferderassen (u.a. Quarterhorse, Appaloosa)**
- **führt zur Akkumulation u..a. von Glykogen in Skelettmuskelzellen, vor allem der Hintergliedmaße**
- **nach Belastung kommt es zu Lumbago-ähnlichen Veränderungen bis hin zum hyalinscholligen Degeneration und Myoglobinurie**

Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel (3):

erworbene Ablagerung von Glykogen (1)

Steroid-induzierte Hepatose (Hepatopathie)

- **eine meist herdförmige vermehrte Glykogenspeicherung in der Leber findet man unter dem Einfluß erhöhter Glukokortikoidspiegel infolge Aktivierung der Glukoneogenese sowie des Enzyms Glykogen-Synthase**
- **erhöhte Glukokortikoidspiegel werden häufig iatrogen, aber auch durch Tumoren der Adenohypophyse (hypophysäres Cushing-Syndrom, Morbus Cushing) bzw. der Nebennierenrinde (adrenales Cushing-Syndrom) hervorgerufen**

Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel (4):

erworbene Ablagerung von Glykogen (2)

- bei der histologischen Untersuchung der Leber verstorbener Tiere ist zu beachten, daß Glykogen auch nach dem Tode (bis zur Einwirkung des Fixiermittels) verstoffwechselt wird
- Lebern von obduzierten Tiere ohne gesteigerte Ablagerung von Glykogen weisen normalerweise kaum / kein Glykogen auf
- Leberbiopsien der gleichen Tiere würden normalerweise einen deutlichen Glykogengehalt aufweisen (völlig andere Histologie!)

Histologie - Vorbemerkung:

- die histologische Darstellung der extrem wasserlöslichen Glukose ist unter üblichen Bedingungen nicht möglich
- auch Glykogen ist je nach Molekülgröße teilweise wasserlöslich, weshalb sich zu seiner Darstellung im Gewebe eine Alkohol-Fixierung empfiehlt
- nach Formalin-Fixierung erscheinen Glykogen-reiche Zellen optisch leer und schaumig-wabig aufgetrieben
- die Glykogendarstellungen im Schnittpräparat erfolgt mit der BESTschen Karminfärbung oder der PAS-Reaktion

Diabetes mellitus

Anatomie:

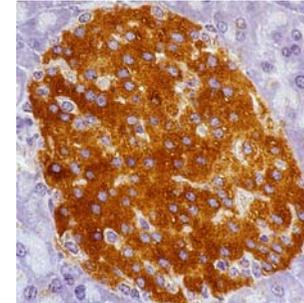
- das endokrine Pankreas besteht aus den diffus im Pankreas verteilten **LANGERHANSschen Inseln**
- sie sind makroskopisch nicht zu erkennen
- die Verteilung (Dichte) der Inseln im Pankreas ist tierartlich unterschiedlich

zur Historie:

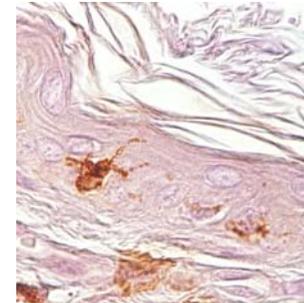
Langerhans, Paul

Pathologe, Freiburg (1847 - 1888)

L. Inseln im Pankreas



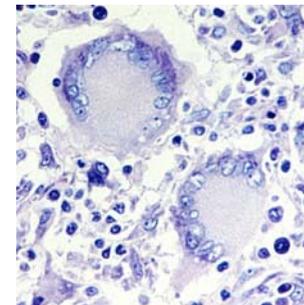
L. Zellen in der Haut
Teil des dendritischen Zellsystems



Langhans, Theodor

Pathologe, Bern (1839 - 1915)

L. Riesenzellen
bei der Tuberkulose



Histologie (1):

- neben einem zarten **Stroma** (Bindegewebe, Gefäße, Nerven) setzen sich die **Inseln** aus mindestens **4** verschiedenen **Zelltypen** zusammen
- das **Verteilungsmuster** dieser **Zellen** variiert **tierartlich**:
 - innerhalb einer Inseln
 - die **Zusammensetzung** der Inseln innerhalb des **Pankreas**

Histologie (2):

- **die Inselzellen leiten sich, gemeinsam mit dem exokrinen Pankreas, von gemeinsamen Stammzellen ab (Regeneration der Inseln wahrscheinlich von Stammzellen in den Ausführungsgängen des exokrinen Pankreas ausgehend !)**
- **der Nachweis der einzelnen Zellen erfolgt heute durch den immunhistochemischen Nachweis der Hormone oder elektronenmikroskopisch anhand typischer Granulaformen (diagnostisch wichtig v.a. für Tumoren)**

Histologie (3):

Zusammensetzung der Inseln:

B - Zellen	Insulin	60 - 80%	der Zellen
A - Zellen	Glukagon	20%	der Zellen
D - Zellen	Somatostatin	5 - 8%	der Zellen
PP - Zellen	Pankr. Polypeptid	5 - 8%	der Zellen

d.h. es gibt für jedes Hormon separate Zelltypen

Diabetes mellitus (Zuckerharnruhr) (1):

klinisch gekennzeichnet durch: Glukosurie, Polyurie, Polydipsie, evtl. Ketoazidose

DD: Diabetes insipidus (zentraler bzw. renaler D.i.)

entscheidender Regulator des Blutglukose-Spiegels ist das Insulin

2 Ketten: A-Kette mit 21 AS

B-Kette mit 30 AS, beide durch Disulfid-Brücken verbunden

Diabetes mellitus (2):

Wirkung des Insulin (= Energiebewahrung):

sie wird erzielt durch:

- vermehrte Einschleusung von Substrat in die Zelle (s.u.)
- Aktivierung von Enzymen der Glykogen-Synthese
(↑ Glykogen-Synthase) bzw. Liponeogenese (↑ Phosphofructo-Kinase, Pyruvat-Kinase, Pyruvat-Dehydrogenase),
- Hemmung des Glykogen-Abbaus (↓ Glykogen-Phosphorylase) bzw. der Lipolyse (↓ Lipase);

die Wirkung von Insulin an den Zielzellen (das sind Skelett- und Herzmuskelzellen, Fettzellen) erfolgt über Insulin-Rezeptoren, die Bindung bewirkt dann eine intrazelluläre Signalkaskade

Diabetes mellitus (3):

Regulation der Insulin-Freisetzung:

entscheidend ist der Blutglukose-Spiegel, seine Erhöhung führt über einen weiten Konzentrationsbereich zu einer proportionalen Freisetzung von Insulin und zu seiner Neusynthese (daneben aber auch durch Hormone aus dem GI-Trakt, sog. Inkretine)

Erhöhung des Blutglukose-Spiegels:

eine Reihe von Hormonen erhöht den Blutglukose-Spiegel und wirkt dadurch „diabetogen“

Diabetes mellitus (4):

diabetogen wirken:

Hormon	Effekt	Auslöser
Glukagon aus den A-Zellen	↑ Glykogenolyse, Glukoneogenese, Glukoseabgabe (Leber), Lipolyse (Fettgewebe)	Hunger
Adrenalin, Noradrenalin aus dem NNM	↑ Glykogenolyse, Glukoneogenese (Leber, Muskel), Lipolyse (Fettgewebe)	Streß, Arbeit
Glukocorticoide (Cortisol) aus der NNR	↑ Glukoneogenese, Glukoseabgabe (Leber)	Streß, Tumor (Steroid-Diabetes)
Wachstumshormon (GH) aus HVL	↑ Glukoseabgabe (Leber), Lipolyse (Fettgewebe) ↓ Glukoseaufnahme in die Zelle	Tumor
Progesteron	über eine vermehrte GH-Frei- setzung	

Diabetes mellitus (5):

WHO Fact Sheet N° 138 (Reviewed November 1999)

DIABETES MELLITUS

Recently compiled data show that between 120 and 140 million people suffer from diabetes mellitus worldwide, and that this number may well double by the year 2025. Much of this increase will occur in developing countries and will be due to population ageing, **unhealthy diets, obesity and a sedentary lifestyle.**

Diabetes mellitus (6):

Klassifikation - beim Menschen

Typ 1 Diabetes mellitus

Typ 2 Diabetes mellitus

andere spezifische Formen des Diabetes mellitus

- **Steroid-induziert**
- **durch Zerstörung von Pankreasgewebe (Entzündung, Tumor)**
- **auf der Basis von Mutationen**

Gestationsdiabetes

nach WHO und Deutsche Diabetes Gesellschaft

Diabetes mellitus (7):

Typ 1 Diabetes mellitus - Mensch

- **früherere Bezeichnungen:**
 - **Juveniler Diabetes mellitus**
 - **Insulinabhängiger Diabetes mellitus**

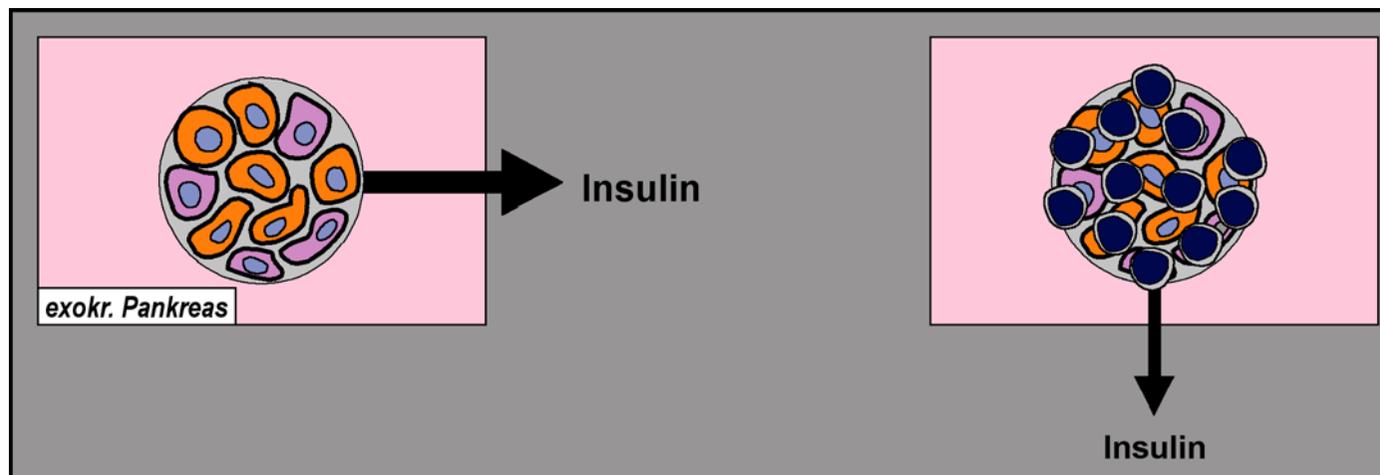
Vorkommen:

- **beim Mensch bis zu 5% der Fälle insgesamt**
- **wenn man die Kriterien vom Menschen anlegt (s.u.) ist es sehr fraglich, ob es einen Typ 1 Diabetes mellitus bei unseren Haussäugetieren überhaupt gibt !**

Typ 1 Diabetes mellitus (1):

Pathogenese (1):

- prinzipiell wird davon ausgegangen, dass es sich um eine T-Zell-vermittelte Autoimmunkrankheit handelt, die zum Untergang der B-Zellen führt



Typ 1 Diabetes mellitus (2):

Pathogenese (2):

- bislang unbekannt ist die Ursache, die dazu führt, dass das Immunsystem plötzlich körpereigene Bestandteile als fremd erkennt, diskutiert werden v.a. Erreger (Viren) aber auch Toxine
- nicht völlig geklärt ist das Haupt-Zielantigen der Autoaggression (auf keinen Fall Insulin selbst)

Typ 1 Diabetes mellitus (3):

Histologie:

akut: Infiltration der Inseln durch T-Lymphozyten
(**Insulitis**)

chron: Inseln sind „ausgebrannt“, d.h. sehr zellarm

Diabetes mellitus (8):

Typ 2 Diabetes mellitus - Mensch

- früherere Bezeichnung:**
 - Altersdiabetes**

Typ 2 Diabetes mellitus (1):

Pathogenese (1):

- sehr wahrscheinlich sind mindestens 2 Phasen zu unterscheiden:

Prädiabetes

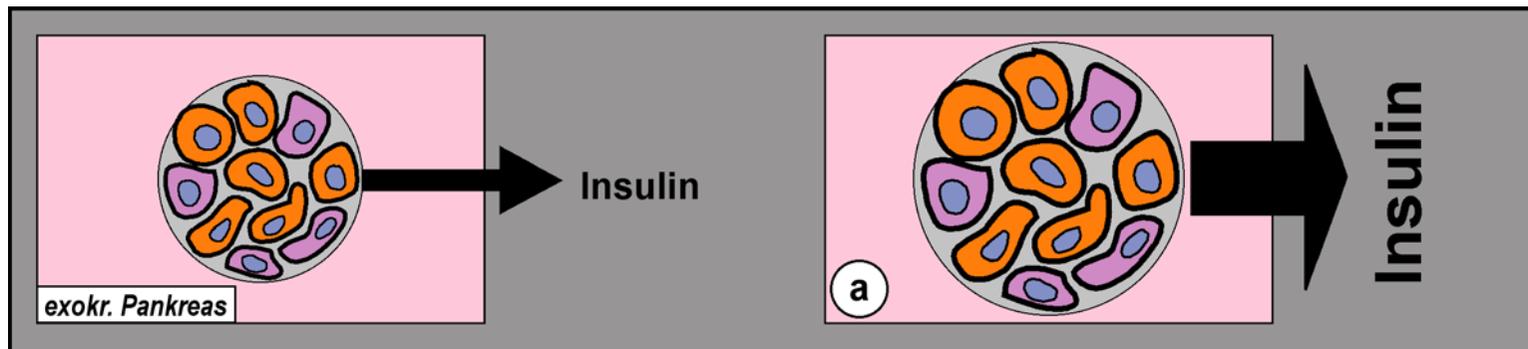
- v.a. aufgrund einer langanhaltenden hyperkalorischen Ernährung in Verbindung mit Bewegungsarmut
- kommt es zu einer vermehrten Synthese und Abgabe von Insulin (Hyperinsulinismus)
- und gleichzeitig IAPP (Insel-Amyloid-PolyPeptid), Amylin
- im Sinne einer positiven Anpassungsreaktion

Typ 2 Diabetes mellitus (2):

Pathogenese (2):

- **Prädiabetes**

diese Phase fällt weder klinisch auf noch wird sie morphologisch untersucht



Typ 2 Diabetes mellitus (3):

Pathogenese (2):

- **manifeste Diabetes mellitus (1)**

später kommt es zu Störungen an zwei Orten:

> *den Zielzellen des Insulins* (v.a. Fettzellen, Muskulatur)

- Rezeptordefekte (zu wenig)
- Postrezeptor-Defekte (Signalübertragung)

= **Insulinresistenz**

d.h. das noch produzierte Insulin kann nicht mehr ausreichend wirksam werden

Typ 2 Diabetes mellitus (4):

Pathogenese (3):

- **manifester Diabetes mellitus (2)**

> *den B-Zellen selbst (1)*

- **Synthese- und Ausschleusungsdefekte**
- **Ablagerung von Glykogen in den B-Zellen**
- **Untergang der Zellen unter dem Bild einer hochgradigen Vakuolisierung**

Typ 2 Diabetes mellitus (5):

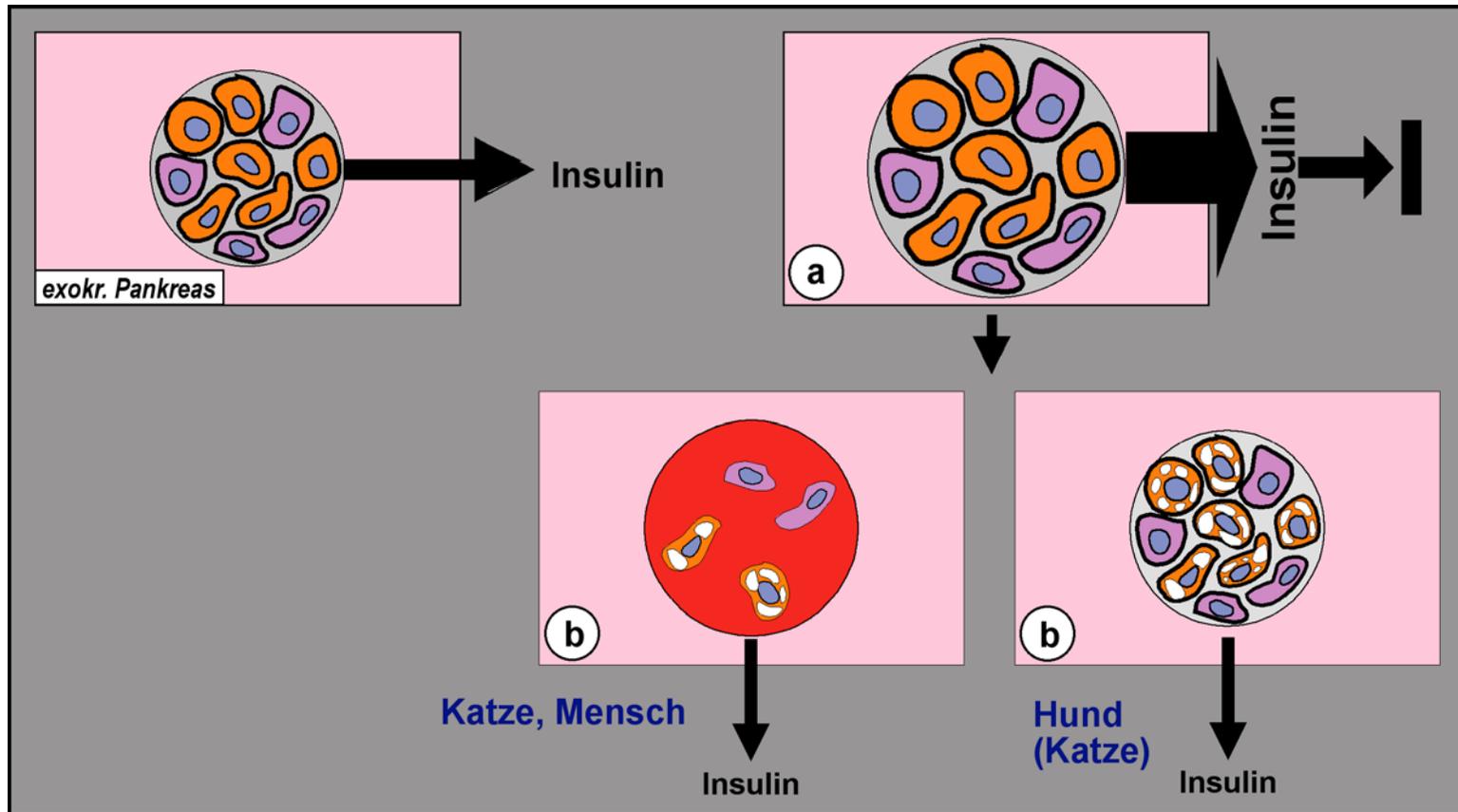
Pathogenese (4):

- **manifester Diabetes mellitus (3)**

> den B-Zellen selbst (2)

- **Ablagerung von Amyloid aus dem Protein IAPP**
- **bei den Spezies, bei denen IAPP eine amyloido-
gene AS-Sequenz aufweist (Mensch, Primaten,
Ktz)**
- **was dann vermutlich zu einer beschleunigten
Schädigung der B-Zellen führt**

Typ 2 Diabetes mellitus (6):



Typ 2 Diabetes mellitus (7):

Histologie Hund:

- hochgradige Vakuolisierung der Inselzellen
- die Vakuolisierung ist zumindest teilweise auf die Ablagerung von Glykogen zurückzuführen (Nachweis an alkoholfixiertem Gewebe)

Typ 2 Diabetes mellitus (8):

Histologie **Katze** (Mensch):

- bei der Katze kann es ebenfalls zur hochgradigen Vakuolisierung der B-Zellen kommen

- das bedeutet:

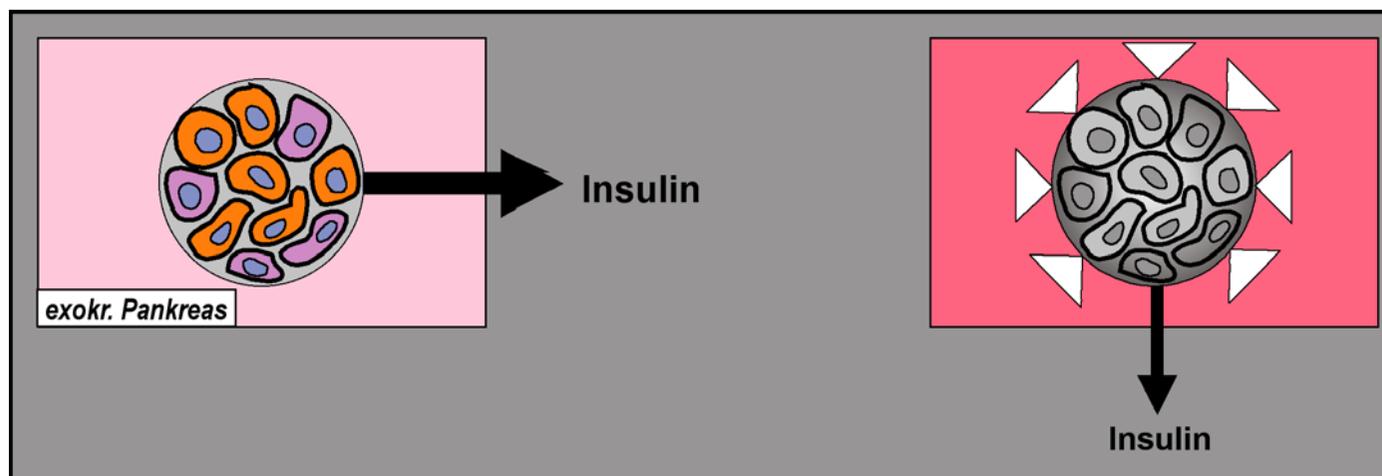
es kann auch bei der Katze zu einem Diabetes mellitus kommen, ohne dass Amyloid abgelagert werden muß (!)

das Bild entspricht dann vollständig dem des Hundes

- häufiger kommt es allerdings gleichzeitig zur Ablagerung von Amyloid in den Inseln

Andere spezifische Formen des Diabetes mellitus (1):

- obwohl der Inselapparat gegenüber dem exokrinen Pankreas eine vergleichsweise geringere Vulnerabilität aufweisen soll, wird er bei hochgradigen Veränderungen des Gesamtorgans letztendlich auch in Mitleidenschaft gezogen



Andere spezifische Formen des Diabetes mellitus (2):

- **als Ursache kommen in Betracht:**
 - **chronisch rezidivierende Pankreatitis**
 - **akute Pankreasnekrose (wenn sie überlebt wird)**
 - **idiopathische Pankreasatrophie (ggf. im Endstadium)**
 - **infektiöse Pankreasentzündungen
(FIP, Parvo, BVD??)**

siehe Spezielle Pathologie

Andere spezifische Formen des Diabetes mellitus (3):

- ferner kann ein Diabetes mellitus infolge einer erhöhten Konzentration „diabetogener“ Hormone auftreten (sog. **Steroiddiabetes**)
- dabei dürfte die Morphologie der vom Typ II Diabetes entsprechen