

1. Celpathologie

1.1. Inleiding

= bestudeert cellulaire mechanismen waardoor verstoringen in intra-/extracellulair milieu leiden tot adaptatie, celbeschadiging en celdood

Adaptatie = reversibele functionele en/of structurele aanpassing tgv Δ in intra-/extracellulair milieu tgv van acute/chronisch stress

Celbeschadiging = resultaat v geen homeostase behouden, reversibel/irreversibel

Celdood = apoptose/necrose

1.2. Schadelijke prikkels

- Endogeen
 - Aangeboren afwijking
Exogene oorzaak/endogeen (erfelijk)/gemengd
De novo/familiale afwijkingen in genetisch materiaal
Predisponerende genetische factoren (+ omgevingsfactor)
 - Nutritioneel probleem
Inname (eetlust/braken)
Opname
Gebruik (bijv. insuline deficiëntie)
Verlies
↑ gebruik (zware arbeid)
 - Gestoord defensie mechanisme
Immunologisch
Deficiëntie stollingsfactoren, ...
 - Gestoorde homeostase
Hormonaal/groefactoren
Water
Abnormale verdeling
- Exogeen
 - Fysische factor
 - Biologische factor
 - Farmaca/drugs
 - Voedsel (toxines)

1.3. Adaptaties

- Hypertrofie (grootte ↑)
Belasting ↑, stimulatie hormonen/groefactoren/cytokines
↑ synthese, inductie eiwitten + polyploidie
- Hyperplasie (aantal cellen ↑ - in combinatie met hypertrofie)
Fysiologisch (bijv. myometrium zwangerschap, regeneratie lever)
Pathologisch (bijv. psoriasis, verrucae vulgaris)
Overmaat groefactoren, hormonen
Verhoogde kans op kanker
- Atrofie (↓ volume en/of ↓ aantal)
Inactiviteit; wegvallen innervatie, doorbloeding, ondervoeding, weg endocriene stimuli, druk, veroudering
Fysiologisch: involutie thymus, endometrium bij menstruatie

Apoptose + celatrofie (↓ eiwitproductie, autofagie, ubiquitine-proteasoom pathway)
 Lipiden verteren moeilijk → telolysosomen (= donker gekleurde restlichaampjes) met lipofuscine pigment

- Metaplasie (reversibele vervanging gedifferentieerd celtype)
 Chronische stress, irritatie, ontsteking – bescherming tegen schadelijke prikkel
 → Dysplasie → kwaadaardige letsels

1.4. Celschade

- Mechanisme

1.4.1. ATP depletie (↓ oxphos)

↓ Na⁺ pomp → ↑ influx Ca²⁺, H₂O, Na⁺, efflux K⁺ → ER- en celzwellig, ↓ microvilli, blebbing

↑ anaerobe glycolyse → ↑ melkzuur, ↓ glycogeen, ↓ pH → klontering chromatine

→ loskomen ribosomen → ↓ proteïne synthese → lipiden stapeling

1.4.2. Mitochondriale schade (↑ Ca²⁺, ROS, lipidenperoxidatie)

Mitochondriale permeabiliteit → verlies membraanpotentiaal → geen ATP-productie → necrose

Cytochroom c komt vrij → apoptose

1.4.3. Verlies Ca²⁺ homeostase (normaal 1,3 mM buiten; 0,0001 mM binnen)

↑ Ca²⁺ → ↑ mitochondriale permeabiliteit (2)

→ Activatie cellulaire enzymen

→ Fosfolipase, proteasen → membraanschade

→ Endonuclease → nucleaire schade

→ ATPase (1)

1.4.4. Zuurstofradicalen

O₂ → O₂⁻ (superoxide) → H₂O₂ (hydroxyperoxide) → OH• (hydroxylradicaal)

	O ₂	H ₂ O ₂	OH•	OHOO• (<O ₂ •, NO)
Inactivatie	SOD	Catalase Glutathion peroxidase	Glutathion peroxidase	Peroxidedoxines
Schade	Kort, direct effect	Direct effect door conversie naar OH•, OCl ⁻	Direct effect (ergste)	Direct effect

1.4.5. Abnormale permeabiliteit plasmamembraan

↓ O₂ → ↓ ATP → ↓ fosfolipidensynthese

↑ Ca²⁺ → fosfolipase activatie → ↑ fosfolipidenafbraak

ROS → lipideneroxidatie

→ peroxidase activatie → cytoskelet schade

→ membraanschade → necrose

} ↓ fosfolipiden
 → lipiden afbraakproducten

1.4.6. Schade aan eiwitten

↑ synthese chaperones, ↓ translatie proteïnen → activatie ubiquitine-proteasoom pathway → activatie caspases → apoptose

- Ischemie hartspiercel
↓ oxphos → ↓ ATP → Na⁺ pomp → ↓ K⁺, Na⁺, H₂O↑, zwelling → ↑Ca²⁺, ↓ glycogeen, ↓ eiwitsynthese
60 sec: contractie stopt
Desintegratie cytoskelet → blebs
Zwelling mitochondriën, ER – grens reversibiliteit
Schade plasmamembraan, verdere zwelling mitochondriën
↑ creatinekinase, troponine, precipitaten in mitochondriale matrix
→ Ca²⁺ ↑ (na reperfusie) → necrose, apoptose
Reperfusieschade = vergroot # beschadigde cellen
→ bevordert herstel individuele cel
- Reversibele schade
Pm: blebs, zwelling cytolasma, mitochondriën, ER
Mit: calcificaties
ER: loslaten ribosomen, autofage vacuolen
Cytoskelet: aggregatie filamenten
Kern: minimale schade
- Schade aan celorganellen
 - Plasmamembraan
Verlies integriteit door exogene agressor (trauma, enzymen, ↑ cholesterol)
Falen Na⁺/K⁺ pomp (hypoxie)
Falen ionkanalen (blokkers)
Interacties met receptoren
 - Lysosoom
Congenitale insufficiëntie lysosomale enzymen
Inactivatie enzymen
Blokken fusie fagosoom, lysosoom
Fusie fagosoom met kristallen
 - Cytoskelet
 - Aggregaten cytokeratines in epitheelcellen (Mallory lichaampjes = hyaline droplets) → lever bij alcoholisme

1.5. Celdood

- Necrose (= morfologische ≠ 12-24u na celdood; pathologisch)

= vrijkomen celinhoud → inflammatie

- Oncose = zwelling van de cel
- Denaturatie eiwitten, autolyse
- Balans denaturatie/autolyse bepaalt vorm v necrose

Lichtmicroscopie: ↑ eosinofilie, verlies contrast cytoplasma

Fase 1: pyknose: gekrompen kern, ↑ basofilie, condensatie chromatine

Fase 2: karyolyse: endonuclease activiteit, ↓ basofilie

en/of karyorrhexis: fragmentatie pylenotische kern

Elektronenmicroscopie: verlies membraanintegriteit, zwelling RER, mitochondria

Coagulatienecrose (infarct/ischemie)

- Eosinofilie
 - Pyknose
 - Behoud structuur door denaturatie eiwitten
- } Algemene kenmerken

Liquefactie necrose (infectie)

- Pus
- Vervloeiing door inwerking hydrolasen uit granulocyten, macrofagen

Gangreen

- Ledematen
- Droog → ischemie (bijv. diabetes)
- Nat → weefselnecrose, superpositie bacteriële infectie (anaeroob)

Verkazende necrose → bacteriële ontstekingen

- Korrelij grijs-wit
- Granuloma's: macrofagen, reuscellen rond necrotisch centrum

Vetnecrose

- Krijtwitte vlekken → calciumzepen → lipase op triglyceriden uit vetcellen

Fibrinoïde 'necrose' arterie

- Accumulatie eosinofiele antigeen-antilichaamcomplexen in vaatwand

• Apoptose

Fysiologisch: embryogenese, involutie hormoon-afhankelijke weefsels, homeostase bij proliferatie, functionele selectie, beëindigen immuunrespons

Pathologisch: krimpeling cel, perifere condensatie chromatine, karyorrhesis, pm intact met blebs, celinhoud intact, opname door macrofagen, geen inflammatie

Activatie caspasen (initiation/executioner) → DNA-, eiwitafbraak

≠ membraanstructuur (fosfatidylserine flip → fagocytose, annexine V binding)

1.6. Stapeling

• Lipiden (triglyceriden, cholesterol(esters), fosfolipiden)

In niet-adipocyten = steatose

- Moeilijk diagnosticeerbaar met HE
- In weefsels met hoge vetzuuroxidatie
- In kleine vesikels = normaal, reversibel ≠ macrovesiculaire steatose
- Wit-gele lever (cirrose) + geassocieerde fibrose
- Chronisch hogere peroxidatie vetzuren + vrije radicalen, ↑ inhoud vrije vetzuren, ↑ druk op sinusoiden

• Vetzuren

= microvesiculaire steatose in lever (iets mis met β -oxidatie)

• Cholesterylesters

In macrofagen (LDL-ox endocytose met vorming schuimcellen → xanthoom (opstapeling in dermis)

Atherosclerotische plaque → atheroomplaat

• Glycogeen

Deficiëntie van α -glucosidase (lysosoom) = ziekte van Pompe in myocard

- Eiwitten
 - = geabsorbeerde eiwitten, overmatig secretieproduct, cytokeratines, neurofilamenten, amyloïdase
 - Reabsorptie van eiwitten in renale tubuli bij proteinuria
 - Amyloïdase = 'hyaliene degeneratie'
 - Extracellulair gestapelde fibril-vormende eiwitten
 - Roze bij congorood kleuring
- Stimuli
 - Chronische inflammatie → IL-1, -6 → lever → SAA proteïne → AA proteïne (serum amyloid associated protein)
 - Onbeken (?) → plasmacellen → Ig lichte ketens → AL proteïne (amyloid light chain)
 - IAPP in interstitium eilandjes v Langerhans – type 2 diabetes → amyloïdase (IAPP gesecreteerd met insuline door β-cellen)
- Pigmenten/zouten
 - = exogeen-koolstof, endogeen-lipofuscine, melanine, hemosiderine, afzetting Ca²⁺-zouten, uraatkristallen
 - Exogeen-koolstof
 - Opname door macrofagen → 'stofcellen' → inflammatie in long
 - via lymfebanen in milt/mucus → sputum
 - darmtractus → epitheel
 - Tattoo (gekleurde koolstofpartikels) → macrofagen → beweging indien inflammatie → tattoolijnen vervagen; kleurstof in lymfeklier
 - Lipofuscine
 - Neutrale vetten, fosfolipiden membraan: oxidatie / peroxidatie onverzadigde vetzuren
 - crosslinking: - Wordt minder oplosbaar: verharden
 - Autofagocytose: lysosomen (slechte digestie cross-linked lipiden)
 - Stapeling in 'residuel bodies' met fingerprint structuren; geen membraan als neutrale vetten
 - Bruin door opgeloste producten
 - Autofluorescent
 - Basofiel, PAS positief
 - Extraheerbaar door chloroform-methanol
 - Correspondent met telolysosomen
 - Melanine
 - In intradermale nevus (moedervlek)
 - Hemosiderine
 - In leverparenchym
 - Fe²⁺-transferrine → bloed → cel → - apoferritine (24 apoferritine + 4500 Fe³⁺ = ferritine complex)
 - [Fe³⁺]↑ → ferritine → granules van hemosiderine pigment (siderosoom)
 - Hemolytische anemie, meervoudige bloedtransfusies
 - Bruine korrels – Pruisisch blauw (= PERIS)
 - Ecchymose
 - = blauwe plek
 - Hg → biliverdine (groen) / bilirubine (rood) / hemosiderine (bruin)

- Kalkzouten
Dystrofische calcificatie = basofiele afzetting van kalkzouten (hydroxyapatiet) in gebieden met necrose
Metastatische calcificatie = gevolg van hypercalcemie
- Uraat
= jichttophus
Stoornis purinemetabolisme → ↑ urinezuur → kristallisatie in ↓pH-gebieden → inflammatie

1.7. Veroudering

Exogene invloeden → genetische abnormaliteiten, accumulatie cellulaire, moleculaire schade → progressieve vermindering cellulaire functies

- Snelheid zenuwen
- Glomerulaire filtratie
- Hart contractie
- Vitale capaciteit (gaat meest achteruit)
- Ingebouwde limiet
- ↓ potentieel van replicatie bij ouderen – verkorting telomeer

!! Calorische restrictie → ↓ insuline, ↓ IGF-1 → ↓ cel activatie signalering
 → ↑ NAD → ↑ Sirt1 → ↑ Ku70 → ↓ Bax
 → ↓ mTOR → ↓ ROS
 → ↑ glutathione → ↓ transcriptiefact. → effect op genexpressie } → ↑ FOXO

↑ FOXO → ↑ DNA herstel, ↑ antioxidanten

Progeria = versnelde veroudering

- Genetische factoren
- Hutchinson-Guilford progeria: mutatie LMNA gen → accumulatie progerin (voorloper eiwit) in kern ifv # celdelingen
- Werner syndroom: fctieverlies WRN → ↓ DNA reparatie/replicatie → ↑ kanker
- Cockayne syndroom: defect CSA/CSB genen → ↓ transcriptie-gekoppelde DNA reparatie

2. Inflammatie

2.1. Acute inflammatie

2.1.1. Algemeen

- Verdedigingsmechanismen
1^e lijn: barrières – huidslimvliezen
2^e lijn: innate immune system – inflammatie (0-12h)
3^e lijn: adaptive immune system – immuun respons (12h-5d)
- Normale fysiologie
Acuut/chronisch
→ herkennen, verwijderen oorzaak, herstellen beschadiging
Zelflimiterend (stopt na verwijdering schadelijk agens – korte levensduur mediators, leukocyten)

Gekoppeld aan separatie (regeneratie/vorming fibreus weefsel = functieverlies)

Rubor (roodheid), tumor (zwellings), calor (warmte), dolor (pijn)

2.1.2. Triggers en oorzaken

- Infecties
 - Bacteriën, virussen, fungi, parasieten
 - Lokaal (systemisch)
 - Directe triggers: pathogen-associated molecular patterns (herkend door pattern recognition receptoren)
- Necrose
 - Ischemie, trauma, brandwonden, chemicaliën
 - Indirecte triggers: damage-associated molecular patterns
- Vreemd lichaam
 - Exogeen/endogeen (bijv. kristallen)
- Immunoreacties
 - Antigen-antilichaamcomplexen
 - Self-epitopes (auto-immuniteit)
 - Allergene epitopen (allergie)
 - Persisterende infecties

2.1.3. Infection/damage signals

PAMPs, DAMPs → pattern recognition receptors: TLR's (Toll-like), NOD-like R, opsonisatie, complement systeem

PAMPs → TLRs (bijv. RNA virus herkend door TLR3,8) → gedeeltelijk specifiek, extracellulair, endosomaal

DAMPs → NOD-like Rs (vrijgegeven door necrotische cellen – active release door leukocyten) → intracellulair receptor complex (cytosolisch)

→ IL1 β (via caspase-1) – NLRP-3 inflammasoom

NLRP3 → inductie pyroptotic cell death = geprogrammeerde celdood

- Lytisch, met release DAMPs
- Pro-inflammatoir
- Doden v intracellulaire pathogenen in witte bloedcellen

Opsonisatie = coating proces om vreemd partikel te doen herkennen door een fagocyt coating = IgG, C3b (complement systeem)

→ fagocytose door Fc receptoren op fagocyten, C3b complement receptoren

Complement systeem = mannose-binding lectin pathway

= groep van oplosbare eiwitten, membraan receptoren die een rol spelen in de verdediging tegen microben = cascade systeem

MBL = circulerend eiwit, bindt op microben → activeert C2/C4

C3b = opsonine, gebonden door C3b receptor

C3a = pro-inflammatoir signaal

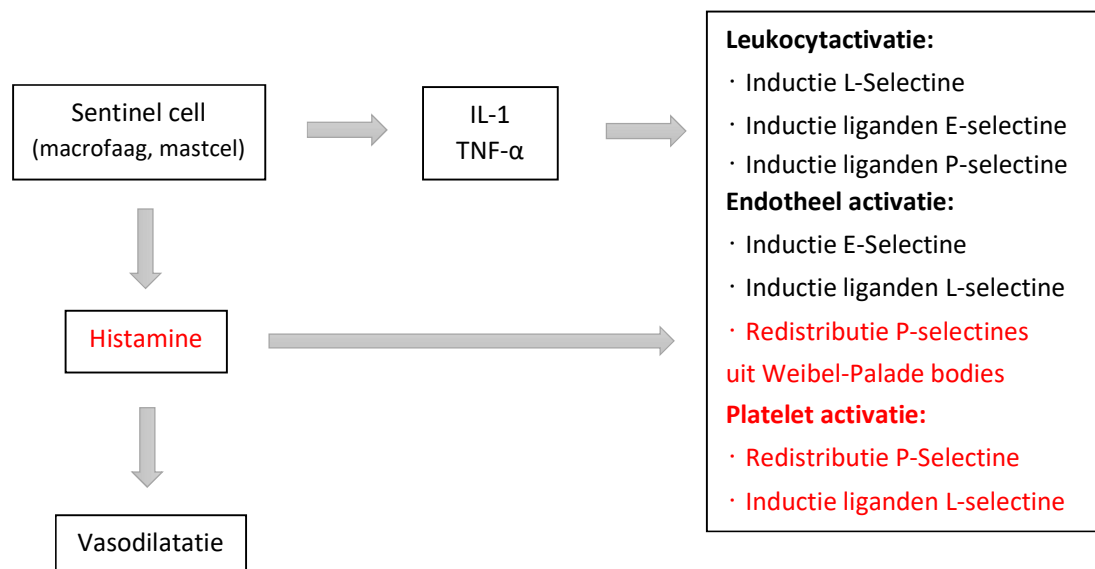
2.1.4. Vasculaire veranderingen

- Vasodilatatie (door histamine)
Valor, rubor en vergroting capillair bed
- ↑ Vasculaire permeabiliteit
 - Tumor, exsudaat, oedeem

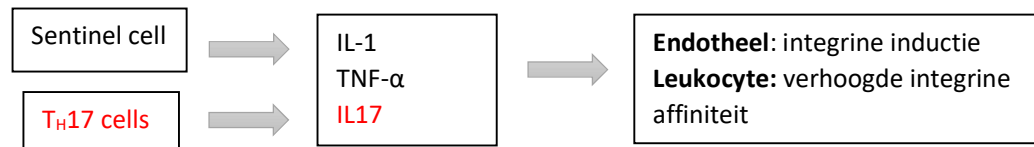
- ↑ viscositeit
 - Stase rode bloedcellen
 - Adhesie + migratie leukocyten
 - Δ fenotype endotheel, activatie leukocyten
 - Definities
 - Exsudaat = uitgetreden vloeistof met hoge eiwitconcentratie, celdebris door inflammatie (↑ concentratie, permeabiliteit)
 - Transudaat = ultrafiltraat van bloed me lage eiwitconcentratie door verhoogde hydrostatische druk (hartfalen)
 - Oedeem = resultaat van exsudaat / transudaat
 - Purulent exsudaat = rijk aan leukocyten, celdebris, microben (pus)
- Verhoogde permeabiliteit:
- Endotheliale contractie
 - Typisch: immediate transient response – onmiddellijk en duurt 15-30 min
 - Alternatief: delayed prolonged leakage (zonnebrand) – 2-12u , duurt uren of dagen
 - Endotheliale schade
 - = directe schade, bacteriële toxines, neutrofiële toxines
 - Trager, blebbing tot herstel of trombose
 - Afvoer van exsudaat via lymfevaten
 - Lymphadenitis = infectie lymfeknopen
 - Lymphangitis = infectie lymfebanen

2.1.5. Recruitement inflammatoire cellen

- Migratie van leukocyten door hemodynamische Δ, fenotypische shift endotheel, leukocyte
 - 1) Marginatie
Stase RBC waardoor perifere positie WBC
 - 2) Rolling – transiënte aanhechting door selectines



3) Stabiele adhesie – door integrines



4) Diapedese = transmigratie in post-capillaire venulen

O. i. v. PECAM1 (CD31) op endothel

Aanhechting aan extracellulair endothel door integrines, CD44

5) Chemotaxie volgens chemoattractant gradiënt

- Bacteriële producten
 - Cytokines (IL8)
 - Complement (C5a)
 - Leukotriënen (B4)
- } Endogene chemoattracten
- ⇒ Binden op 6-proteïns op leukocyt
 - ⇒ Rac/Rho/cdc42 signaaltransductieweg
 - Actine polymerisatie
 - “voorwielaandrijving” (filopodium)

Migratie i. f. v. tijd:

- Eerste fase (6-24u) vooral neutrofielen
Abundanter in bloed, betere adhesie, kort-levend: apoptose binnen 48h
- Tweede fase (24-28u) vooral monocyt
Minder abundant in bloed, leven langer en prolifereren in weefsel
In hersenen: microglia, bot: osteoclast, nier: glomerulair mesenchym

Migratie i. f. v. stimulus

- Pseudomonas → vnl neutrofielen
- Virale infecties → vnl lymfocyt
Surveillance circulerende T-cellen
Activatie door virale epitopen op MHC van geïnfecteerde cellen
- Allergie → vnl eosinofielen

Eliminatie van inflammatoire trigger

⇒ Fagocytose en intracellulaire destructie

Fagocytose:

Selectief binden aan fagocytic reporters = breed repertorium, waaronder:

- 1) High-affinity Fc-receptors (opsonisatie, binding IgG op microben)
- 2) C3b-receptor (opsonisatie, na binding MBL op microben)
- 3) Mannose receptor: bindt mannose/fucose op microbiële glucolipiden, glycoproteïnen, komt niet voor in mammalian/host-cellen (sialzuur, N-acetyl-galactosamine)

Engulfment → fagosoom

Fusie fagosoom met lysosoom granule → fagolysosoom

Intracellulaire destructie: ROS, NO, lysosomale enzymen

$O_2 \rightarrow$ (NADPH oxidase) $\rightarrow O_2^- \rightarrow (H_2O_2) \rightarrow$ (myeloperoxidase) $\rightarrow HOCl^-$

$IFN\gamma \rightarrow iNOS$ (inducible NO synthase) $\rightarrow NO + O_2^- \rightarrow$ peroxynitriet

Lysosomale granules: azurofiele (prim) en specifieke (sec) granules
Acid proteases: pH optimum < pH5 → enkel actief in fagolysosoom
Neutral proteases: ook actief extracellulair

- Matrix degradatie, tissue organisatie
- Collateral damage in toom gehouden door antiprotease systeem

- ⇒ NETs: neutrofile extracellulaire trappen
Fibrillair netwerk van chromatine (DNA + histonen) ten koste van de cel
- ⇒ Collaterale schade: leukocyt-geïnduceerde schade
 - Verlengde reactie (bijv. tuberculose)
 - Auto-immuunziekte
 - Astma, allergie

2.1.6. Mediatoren

- Vasoactieve amines
 - Vrijstelling o. i. v. UV, warmte, toxine, antigen...
 - Histamine, serotonine
 - Reactie met lokale receptoren (bv. vasodilatatie via H1-receptor)

Basofielen (bloed) / Mastocyten (weefsel)

Mastocyten secreteren histamine in reactie op

- Trauma, koude, hitte
- Antilichaambinding (IgE)
- C3a, C5a
- Neuropeptides
- Cytokines: IL1, IL8

Histamine effecten:

- Binding aan H1 receptoren op endotheel
- Dilatatie arteriolen
- Verhoogde permeabiliteit venules

- Eicosanoiden

Arachidonzuur → prostaglandines en leukotriënen

Anti-inflammatoire therapie:

- COX-inhibitoren
Aspirine: irreversibele acetylatie COX
Concept van NSAID
- Lipxygenase inhibitoren
Inhibitie leukotriënen (behandeling astma)
- Corticosteroiden
↓ expressie COX-2, PL-A2, cytokines...
- Omega 3 vetzuren (visolie)
Nieuwe 'biologicals': oa anti-TNFα

- Cytokines, chemokines
Cytokines: TNF, IL1, IL6
Chemokines: klein moleculair gewicht, verschillende specificiteiten, cysteïne-rijk, CXR-receptoren
- Plasma-eiwitten: complement-activatie
 - Klassieke pathway: C3b bindt IgM- of IgG-antigen complex

- Alternatieve pathway: C3b bindt LPS, polysachariden...
- Lectine pathway: C3b bindt mannose bindend lectine

Effector functies:

- C5a, C3a: inflammatie (leukocytactivatie) → anaphylatoxines
- C3b: fagocytose → opsonizatie
- MAC: (membrane attack complex) → directe lyse v microbe

2.1.7. Morfologische types

Dilatatie van bloedvaten + accumulatie van leukocyten en vocht extravasculair
+ extra kenmerken:

- Sereuze inflammatie (blaar)
Exsudaat van cel-arm vocht dat accumuleert in lichaamsholtes
Inflammatie van de huid (blaar) met sereuze effusie
- Fibrineuze inflammatie
Bij grote vasculaire lekken: netwerk van fibrinevezels en leukocyten
- Purulente (suppuratieve) inflammatie
Absces: vorming van pus = exsudaat van neutrofielen, celdebris (vloeibaar geworden) en oedeem
- Ulcus
Een defect van het oppervlak (huid, mucosa) door lokale necrose, inflammatie, slecht helend

2.1.8. Terminatie/uitkomst

3 mogelijke uitkomsten acute inflammatie:

- Resolutie: herstel, regeneratie van cel
- Organisatie: fibrose (loss of function)
- Chronische inflammatie: angiogenese, mononucleair cel infiltraat, fibrose

2.2. Chronische inflammatie

2.2.1. Oorzaken

- Persistente infecties (virussen, bacteriën, parasieten, fungi)
- Hypersensitivity reactions: auto-immuun / allergie
- Vreemd lichaam reactie: cholesterol kristallen

2.2.2. Morfologie

- Acute inflammatie: neutraliseren/verwijderen schadelijk agens en initiëren herstelling van schade binnen termijn van uren/dagen
Karakteristiek: oedeem en infiltreren neutrofielen
- Chronische inflammatie: idem maar van langere duur wegens persisteren agens/schade
Karakteristiek: infiltratie van macrofagen en lymfocyten met daarbij weefseldestructie, angiogenese, fibrose

2.2.3. Cellen en mediators

- Macrofagen = dominant celtype
Monocyt → macrofaag (lang leven, lokale proliferatie)
 - Klassieke activatie = M1 macrofagen
Door IFN- γ , microbiële danger signals → killer macrophages
Als in acute inflammatie, fagocytose
 - Alternatieve activatie = M2 macrofagen
Door IL4, IL13 → repair macrophages
Anti-inflammatoir (IL-10, TGF- β)

- Lymfocyten
 - CD4⁺ T-cellen:
 - T_H1 cellen → TNF-γ → klassieke macrofaag activatie (M1)
 - T_H2 cellen → IL-4 → alternatieve macrofaag activatie (M2)
 - T_H17 cellen → IL-17 → chemotaxie neutrofielen
 - B-cellen
- Eosinofielen
 - IgE gemedieerde immuunreacties
 - Major basic protein = toxisch voor parasieten
- Mastcellen
 - IgE gemedieerde immuunreacties
 - Allergie
- Neutrofielen (chronische bacteriële infecties)

2.2.4. Granulomateuze aandoeningen

Granuloma = cellulaire poging om schadelijk agens te isoleren dat moeilijk te verwijderen blijkt

- ⇒ Macrofagen vormen epithelioïde cellen met errond lymfocyten + centrale necrose
- ⇒ Fusen tot reuscellen = Langhans giant cells

2.3. Systemische effecten

2.3.1. Koorts

- Pyrogeen = induceert koorts
- Hypothalamus = thermostaat
- IL-1 en TNF → lokale productie PGE₂ (rem door aspirine) → reset thermostaat → stijging temperatuur → inductie heat shock proteins
- Sterk geconserveerd in dierenrijk

2.3.2. Acute fase response

- IL-6 → **CRP** (C-reactive protein)
 - Een proteïne reactief met C-antigen van pneumokokken maar verschillend van een antilichaam
 - Regulatie door IL-6 (transcriptie, post-translationele modificaties, secretie)
 - Kliniek: graad van verandering weerspiegelt intensiteit van de inflammatie bijv. bacterieel > viraal
- **EBS** (Erythrocytaire bezinkingsnelheid)
 - Weerspiegelt neiging tot 'rouleaux'-vorming agv acute fase reactie (grote partikels zakken sneller in vloeistof)
 - Weerspiegelt vnl. fibrinogeen-concentratie
 - Maar ook effect: Ig, vorm rode bloedcellen, anemie
- IL-1, TNF-α → **SAA** (serum amyloïd A) = opsonine – fix complement

Conditie geassocieerd met verschillende acute fase eiwitten

- Sterke acute fase: infectie, trauma, chirurgie, brandwonden, weefselinfarcten, immuun-gemedieerde pathologieën, gevorderde kanker, 'kristal'-ziekten...
- Lichte acute fase: zware inspanning, zonnslag, bevalling, stress...

2.3.3. Leukocytose

- Bacteriële infectie → neutrofilie
- Virussen → lymfocytose
- Allergie, parasieten → eosinofilie
- Mechanisme:
 - Versnelde release uit beenmerg van post-mitotische reservepool → left-shift met meer immature neutrofielen in circulatie
 - Proliferatie + differentiatie van beenmerg progenitoren o.i.v. Colony Stimulating Factors (CSF) in beenmerg

2.4. Te veel inflammatie

- Type 1: immediate hypersensitivity: IgE → vrijkomen vasoactieve amines
- Type 2: antibody-mediated hypersensitivity: IgG, IgM → fagocytose, lyse
- Type 3: immune complex-mediated hypersensitivity: depositie antigen-antilichaam complex → complement activatie → release enzymen, ...
- Type 4: T-cell mediated hypersensitivity: geactiveerde T-lymfocyten → cytokines, T-cell mediated cytotoxiciteit
 - ⇒ Hypersensitiviteit = vaak geassocieerd met immuunreacties = overdreven of schadelijke reactie op antigen
- Collaterale schade bij ernstige / chronische inflammatie
Normale inflammatoire reactie (als overweldigend of chronisch) veroorzaakt ook weefselschade
 - **Collaterale schade:** leukocyt-afhankelijke weefselschade (lysosomale enzymen, ROS/RNS, 'frustrated phagocytosis', lyse fagocyt (uraatkristallen), overdreven fibrose
 - **Acute respiratory distress syndrome:** neutrofielen
 - **Septische shock:** cytokines

2.5. Te weinig inflammatie

2.5.1. Verworven

- Slechte bloedtoevoer
- Tekort aan witte bloedcellen
- Splenectomie
- Ethanolintoxicatie
- Behandeling (NSAIDs)
- Diabetes

2.5.2. Aangeboren

- Gebrek aan NADPH-oxidase
- Gebrek aan myeloperoxidase
- Defecten in complement-systeem
- Mutaties in genen coderend voor integrine-genen

2.5.3. Gevolgen

- Gevoeliger voor infecties
- Slechte wondheling

3. Wondheling

3.1. Weesfelhomeostase

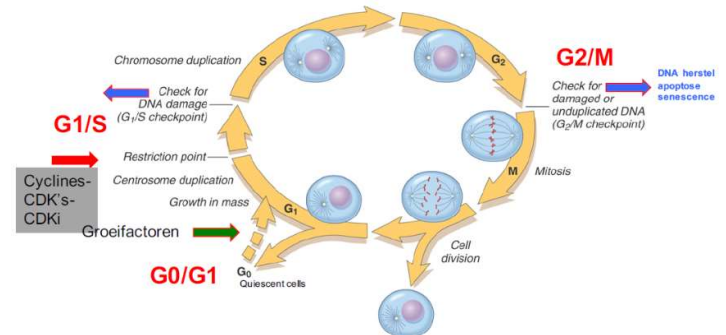
= cyclus van proliferatie, differentiatie vanuit stamcellen, differentiatie vanuit baseline cel populatie, celdood

Proliferatie: de celcyclus

Drempels bij G1/S en G2/M

G1: CDK-inhibitoren

Stimulatie door cyclines en CDK



Merkers van prolifererende cellen:

- Ki67: alle fasen
- PCNA: S-fase
- BrdU: S-fase

Senescence = irreversibele stop van celdeling, permanent groei arrest zonder celdood

Quiescence = tijdelijke stop voor herstel DNA

Indeling weefsels op basis van celdeling:

- Labiele weefsels met continue deling
oppervlakte epithelen: oa epidermis, mond mucosa, cervix, tractus digestivus, urinewegen, beenmerg
- Stabiele rustende weefsels (quiescent cells)
Parenchym (o. a. lever, nier, pancreas), mesenchym (o. a. fibroblasten, gladde spiercellen, endotheel
- Permanent niet-delende weefsels
Neuronen, skeletspier, hartspier

Stamcellen

- Zelfhernieuwing
- Asymmetrische deling

Totipotent – pluripotent – multipotent – gedifferentieerd – terminaal gedifferentieerd

- ES cells (embryonaal)
- iPS (induced pluripotent stemcells)
- Adulte stamcellen (bijv. hematopoëtisch in beenmerg)

Niche = micro-omgeving stamcel met signalen van omringende cellen die delings- en differentiatie-activiteit van de stamcel bepalen

3.2. Wondheling en fibrose

Wondheling = herstel weefselarchitectuur en functie

Fibrose = overmatig afzetten van collageen

3.2.1. Wondheling door regeneratie

Typer voorbeeld: lever

→ Compensatoire hyperplasie door uitgroei resterende lobben
Geen herstel van oorspronkelijke vorm, functioneel herstel
Gemedieerd door paracriene cytokines en groeifactoren

- Proliferatie van hepatocyten
- Rol van stamcellen (ovale cellen) als de proliferatie wordt geblokkeerd

Groefactoren: hepatocyte growth factor (HGF)

- Geproduceerd door mesenchymale cellen (fibroblasten)
- Mitogeen voor hepatocyten en epitheel
- Binding aan receptor cMET (proto-oncogen)
- Overexpressie / mutaties cMET bij nier- en tyroïdcarcinomen

3.2.2. Wondheling door bindweefselafzetting

A. Inflammatie

- Acute inflammatoire respons op verwijderen micro-organismen en dood weefsel (vasodilatatie, extravasatie v plasma = oedeem)
- Influx RBC en bloedplaatjes in wonde, vasoconstructie om bloedverlies te beperken, thrombus vorming stopt bloeden en vormt raamwerk voor migrerende cellen
- Influx neutrofielen; fagocytose, ROS en enzymen
- Afgifte van cytokines en groeifactoren initieert influx macrofagen voor opruimen debris

B. Angiogenese

- Vorming van nieuwe bloedvaten onder impuls van VEGF
- Bloedvaten zijn niet matuur

C. Granulatieweefsel

- Op 3-5 dagen: zacht, roze en granulair weefsel
- Op 5-7 dagen: maximale neovascularizatie
- Neutrofielen vervangen door macrofagen
- Macrofagen ruimen debris op en stimuleren angiogenese. Ze stimuleren chemotaxis, deling fibroblasten, vorming extracellulaire matrix met collageenafzetting

D. Littekenweefsel

- Reorganisatie van collageen (remodeling)
- Uiteindelijke littekenweefsel

3.3. Angiogenese

⇒ Wondheling, collaterale circuits bij ischemie, tumoren

1. Geïnduceerd door **angiogene factoren** (groefactoren van quiescent vessel)
Leading ('tip') cell (VEGF, Notch signals), pericyte detachment (angiopoietin), basement membrane degradation (MMPs)
2. **Vasodilatatie** (VEGF) + **migratie** en **proliferatie endotheelcellen** (FGF2)
Leading ('tip') cell (VEGF, Notch signals), pericyte detachment (angiopoietin), basement membrane degradation (MMPs)
3. **Elongatie** vasculaire 'stalk'
TGF- β onderdrukt proliferatie van endotheelcellen en stimuleert ECM productie, PDGF recruteert gladde spiercellen
4. Vorming **nieuw bloedvat**

Groefactoren: vascular endothelial growth factor (VEGF)

- Familie van homodimere eiwitten: VEGFA, B, C, D; PlGF
- Inductie door hypoxie, TGF- β , PDGF, TGF- α
- Stimuleert angiogenese bij chronische inflammatie, wondheling, tumoren. Stimuleert permeabiliteit bloedvaten (oedeem)

- Binding aan VEGFR1, 2, 3
- Anti-VEGF antilichamen als therapie voor tumoren en ouderdom-gerelateerde degeneratie macula oog

3.4. Afzetting bindweefsel

Productie door macrofagen M2: PDGF, TGF2, TGF- β → migratie + proliferatie fibroblasten, afzetting ECM proteïnes

Balans tussen synthese en degradatie ECM

- ⇒ Door MMPs (collagenases, gelatinases, stromelysines) – **geïnhibeerd door TIMPs**
- Door neutrofiel elastase, plasmine, cathepsine G

Groefactoren: transforming growth factor β (TGF- β)

- Geproduceerd door plaatjes, lymfocyten, macrofagen
- Activiteit vnl post-transcriptioneel gereguleerd; activatie latent TGF- β , secretie actieve TGF- β en binding door ECM
- Binding aan type I en type II receptoren
- Pleiotrofe functie: groei inhibitor voor eptiheliale cellen, sterke fibrinogene werking, anti-inflammatoire werking, fibroblasten → myofibroblasten

Factoren die wondheling beïnvloeden

- ⇒ Infectie, diabetes, voeding (vit C), glucocorticoiden, mechanische factoren, doorbloeding, vreemd lichaam, type en grootte v wonde, locatie

Wondheling per primam (intentionem)	Wondheling per secundam (intentionem)
Zuivere wonde Geen necrose Geen vreemde lichamen of infectie Gladde wondranden Mechanische sluiting (bv hechting) Snelle herepithelialisatie (4-7 dg)	Geen zuivere wonde Necrose Vreemde lichamen of infectie Geen gladde wondranden Vertraagde wondheling Geen mechanische sluiting Trage herepithelialisatie met littekenvorming

Epitheliale regeneratie:

1. **Inflammatie:** bloedklonter bestaat uit fibrine, fibronectine en complement, neutrofiel infiltratie
2. **Proliferatie:** verhoogde mitotische activiteit in het epitheel, neutrofielen vervangen door macrofagen (opruimen, angiogenese, ECM afzetting)
3. **Maturatie:** fibroblast proliferatie + collageen accumulatie

3.5. Pathologische aspecten

- Onvoldoene vorming van granulatie- of littekenweefsel leidt tot opengaande wonde (dehiscentie) of ulceratie
- Overmatig herstel kan leiden tot: verhoogde hypertrofe littekens (keloïden), overmatige vorming granulatiweefsel (wild vlees), desmoiden (tumor)
- Overmatige wondcontractie leidt tot misvorming van de wonde en het omliggende weefsel

4. Hemodynamische stoornissen

Belang van endotheel:

- Afbakening vasculair compartiment
- Productie stoffen (collageen, elastine, ivm bloedstolling, cytokines...)
- Weefsel-specifieke specialisatie
- Transport (bijv. transcytose lipoproteïnen)

4.1. Oedeem en effusie

Oedeem = ↑ interstitiële vloeistof, resultaat van exsudaat / transudaat

- Verhoogde capillaire druk (hydrostatische druk)
duwt water/ionen uit bloed in interstitiële ruimte, oedeem bij toename typisch door veneuze congestie (diep veneuze trombose of congestief hartalen → veneuze stase)
- Verminderde colloïdale druk
trekt water/ionen uit interstitiële ruimte terug in bloed, oedeem bij daling → hypoalbuminemie (bij leverfalen, nefrotisch syndroom, proteïne malnutritie)
- Obstructie lymfatische afvoer
lymfoedeem bij obstructie of vernietiging lymfevaten (tumorresectie, parasiet, chronische inflammatie, invasieve tumoren...) of gedaalde terugvoer eiwitten en vocht naar bloed: toegenomen interstitiële osmotische druk
- Verhoogde endotheliale permeabiliteit
door histamine, bradykinine, prostacycline, PDGF; uitlekken plasma eiwitten in interstitium → daling oncotische druk
- H₂O / zout retentie

Osmotische druk: meten als hydrostatische druk nodig om beweging tegen te werken

Oncotische druk: totaal osmotisch effect van niet-diffundeerbaar colloïd (eiwitten)

Interstitieel vocht: vastgebonden als 'gel' door grote proteoglycanen: hyaluronzuur (een glucosaminoglycaan), 'link' proteïnes, 'core' proteïnes, korte GAGs

Transudaat: ultrafiltraat van bloed met laag eiwitgehalte

Exsudaat: uitgetreden vloeistof met hoge eiwitconcentratie en celdebris veroorzaakt door een inflammatie-geïnduceerde verhoging van de vasculaire permeabiliteit

Ascites: afknijpen van lymfevaten en portale venen door verstoorde leverarchitectuur → portale hypertensie, hypoalbuminemie (retentie Na⁺ en vocht)

4.2. Hyperemie en congestie

Hyperemie = actief proces – verwijding arteriolen leidt tot verhoogde blood flow en rode kleur weefsel (erythema); bijv. blozen en spierinspanning

Congestie (stuwing-stase) = passief proces – verminderde outflow van bloed naar weefsel, zowel systemische oorzaak (hartfalen) als lokaal (veneuze obstructie). Leidt tot rood-blauwe verkleuring (cyanose) en meestal tot oedeem. Op termijn: fibrose wegens actievere fibroblasten in licht anoxisch milieu bijv. long, lever huid

- Longcongestie: acuut → verstoorde pompfunctie linkerventrikel hart; chronisch → stenose linker atroventriculaire klep (mitralis)
- Levercongestie: verstoorde pompfunctie rechterventrikel hart, evt secundair op slaap apnoe syndroom
- Miltcongestie = hypersplenisme: door toename vasculaire druk in lever door levercongestie of levercirrose (alcohol, NASH...)
- Oedeem onderste lidmaten

4.3. Bloeduitstortingen

Hematoom = ophoping van bloed in extravasculaire ruimte

Petechiae = kleine hematomen van 1-2 mm in huid, mucosa of serosa – gevolg van lokaal verhoogde bloeddruk, laag aantal bloedplaatjes of defecte functie plaatjes

Purpura = grotere hematomen (3-10mm) met vergelijkbare oorsprong als petechiae of secundair aan trauma, vasculitis, vaatletsels

Ecchymosen = grote subcutane hematomen (>1-2cm) – ‘blauwe plek’

Hemothorax, hemopericardium, hemoperitoneum, hemoarthrosis = grote accumulatie van bloed in lichaamsholte

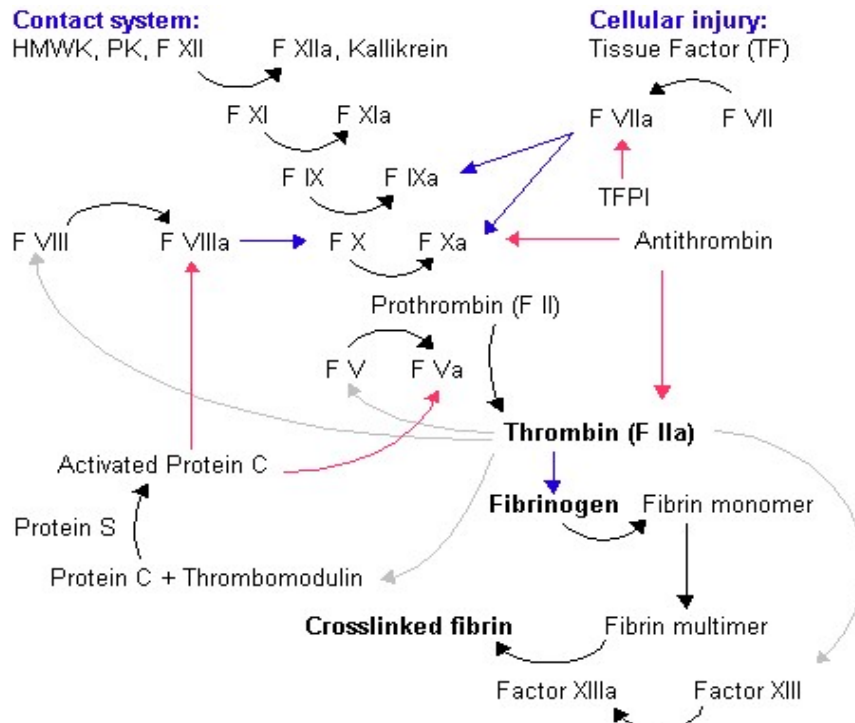
→ Henoch-Schonlein purpura: vasculitis door precipitatie IgA-complexen → complement activatie; triade: abdominale pijn, arthritis, purpura

4.4. Hemostase en trombose

- Transiënte vasoconstrictie door neurogene reflex en lokale secretiefactoren zoals endotheline; verlaagde flow = protrombotisch
- Primaire hemostase: beschadiging endotheel → blootleggen van trombogene extracellulaire matrix → plaatjes adhesie en activatie → hemostatische plug
- Secundaire hemostase: beschadiging endotheel → inductie van tissue factor op endotheel (factor III, tromboplastine), initieert coagulatiecascade → vorming trombine → klieving fibrinogeen → vorming fibrinedraden → consolideren stolsel
- Fibrinedraden en aggregaten plaatjes vormen permanent stolsel: beperking stolling door inwerken tissue plasminogeen activator (tPA)
- Stolsels includeren RBC en leukocyten: ze induceren inflammatie via chemotactische ‘fibrin split products’, via trombine en plaatjes geïnduceerde adhesie van leukocyten

Hemostase: fysiologische reactie op letsel

Trombose: pathologische reactie op letsel → overmatige reactie door verstoorde balans



Coagulatiecascade:

1) Initiatie fase

- Trigger: tissue factor → TF-VIIIa complex
- Vorming kleine hoeveelheid trombine via direct effect VIIIa op Xa, IXa
- Trombine start dan de amplificatie

2) Amplificatiefase

- Trombine activeert Va, VIIIa = amplificerende cofactoren
- Catalytische complexen VIIIa en Va met Ca^{2+} en platelet fosfolipiden
- Tenase complex → acceleratie Xa activatie
- Protrombinase complex → fibrin cloth

3) Propagatiefase

- Vorming en consolidatie trombus
- Recruitering van nog meer plaatjes
- Polymerisatie van fibrine en covalente verankering met XIIIa

Endotheel: anti-trombotische eigenschappen

Localisatie trombus in tijd en ruimte door gezond endotheel

- Solubele mediators: NO, prostacycline gaan plaatjesaggregatie tegen
- HSPG: heparan sulfate proteoglycaan versnelt de activatie van AT (antitrombine)
- Trombomoduline expressie: binding trombomoduline – trombine moduleert de trombine activiteit, hierdoor versnelt activatie proteïne C (APC) → inhibitor
- Tissue plasminogen activator: activeert plasminogeen, uit de circulatie gecapteerd door fibrine

Trombus = aggregaat van gecoaguleerd bloed met plaatjes, fibrine, bloedcellen dat vastzit op de wand van het lumen van een bloedvat

⇒ 3 factoren (Virchow's triade) stimuleren abnormale trombus vorming

a) Beschadiging of disfunctie endotheel

Ischemische schade (myocardinfarct), ulcerende plaques (arteriosclerose), traumatische of inflammatoire schade, chirurgie...

b) Afwijkende bloed flow

Turbulentie geeft "shear stress" op endotheel of lokale stase. Afwijkende blood flow geeft activatie endotheel, brengt plaatjes in contact met endotheel, laat opbouw toe van pro-trombogene factoren

c) Hypercoaguleerbaarheid (trombofilie)

Primair (genetisch): puntmutatie in factor V (5% populatie), puntmutatie in protrombine (1-2%), zeldzamer: mutatie in antitrombine III, proteïn C en S
Secundair (verworven): immobilisatie, myocardinfarct, trauma, tumoren, zwangerschap, chirurgie, orale anticonceptie, leeftijd, roken, obesitas

Levenscyclus van een trombus:

- Propagatie: bijkomende afzetting plaatjes en fibrine
- Risico embolisatie: trombus laat los en getransporteerd in vasculatuur
- Soms dissolutie: fibrinolyse leidt tot krimpen en verdwijnen recente trombi. Oude trombi hebben veel fibrine en cross-linking en zijn moeilijk oplosbaar. Fibrinolytische medicatie (bijv. tPA) alleen effectief in de eerste uren
- Organisatie en rekanalisatie: ingroei van endotheliale cellen, gladde spiercellen, fibroblasten in oude trombus. Gedeeltelijke herstelling van lumen

Murale trombus = trombus in kamers hart of in aorta

Klinisch gevolgen

- Veneuze trombose: multifactorieel; stase, inflammatie, trauma → 'rode stase'
Oppervlakkige venen: bij varices → lokaal oedeem, ↓ drainage, ulceraties
Bij diepe venen: ↑ risico op embolie in longen, vooral boven knie
- Arteriële trombose: arteriosclerose → occlusie → infarct

DIC = disseminated intravascular coagulation: verspreide vorming bloedklonters

4.5. Embolie

Embolus = een mobiele intravasculaire vaste, vloeibare of gasachtige massa die wordt vervoerd door het bloed naar een punt distaal van de plaats van herkomst en dat daar kan blijven steken en het lumen van het bloedvat kan occluderen

- Pulmonaire embolie: gevolg van DVT, vaak multiple PE's, pulmonair infarct vermeden door aparte bronchiale circulatie → meerdere PE's kunnen leiden tot pulmonaire hypertensie en hartfalen rechterventrikel
- Systemische trombo-embolie: 80% afkomstig van intracardiale murale trombus, ook van aneurysma aorta, trombi op arteriosclerotische plaques... → infarct
- Vet / beenmerg embolie: na breuk pijpbeenderen kan vet met beenmerg emboliseren in de long, geeft klinische effecten in 10% patiënten
- Luchtembolie: luchtbellens kunnen bloed flow belemmeren, 100cc klinisch effect
Decompressieziekte: bij hoge druk ↑ gassen in circulatie (N₂), plotse lage druk geeft vorming luchtbellens in weefsels en bloed → neurologische letsels
- Amnionvloeistof embolie: complicatie bij zwangerschap, infusie amnion vloeistof of foetale weefsels in circulatie moeder → dyspneu, cyanose, shock, coma, DIC...

4.6. Andere vormen van obstructie bloodflow

- Compressie
 - o Toegenomen weefseldruk: compressie venen en lymfbanen, arterieel bloed blijft stromen (spannende gips, op arm liggen...)
 - o Decubitus letsels: ulcus, sepsis
 - o Veneuze compressie door torsie: volvulus van 'gesteelde' organen (testikel, darm), soms genezing van tumoren
- Capillaire obstructie
 - o Hyperviscositeit door polycythemie, leukemie, proteïnemie
 - o Capillaire pathologie: obstructie door abnormale WBC, RBC, DIC...
- Obstructie door vaatwandverandering
 - o Spasmen: blijvende vasoconstrictie, endotheelschade, atherosclerose
 - o Klinische voorbeelden: angina pectoris, VC bij bloeding, Raynaud
- Arteriosclerose = 'verharden' van arteriën
 - o Atherosclerose = slagaderverkalking → grote en middelgrote arteriën
 - o Arteriosclerose → kleine arteriën, neemt toe met leeftijd en bloeddruk

4.7. Infarct

= gebied van ischemische (coagulatie) necrose veroorzaakt door occlusie arteriële toevoer (occasioneel de veneuze afvoer)

- ⇒ Courante doodsoorzaak bij cardiovasculaire aandoeningen zoals myocard or cerebraal infarct. Ook pulmonair infarct frequent, evenals intestinaal infarct en ischemische necrose van ledematen (gangreen) bij diabetici
- ⇒ Overgrote deel gevolg van trombotische/embolische arteriële occlusies

- ⇒ Rood (hemorragisch) infarct met geëxtravaseerd bloed in het open weefsel van de long. Wit infarct bij arteriële occlusie in de milt

4.8. Shock

= systemische hypoperfusie ten gevolge van verminderde cardiale output of verminderd circulerend bloedvolume. Resulteert in hypotensie, verminderde perfusie weefsels en cellulaire hypoxie.

- a) Cardiogene shock: lage cardiale output bv ten gevolge van myocard schade, arritmie, pulmonair embolisme, cardiale tamponade
 - b) Hypovolemische shock: lage cardiale output ten gevolge van verlies bloed/plasma, bijv na bloeding of verbranding
 - c) Septische shock: perifere vasodilatatie en bloedstapeling als gevolg van een immuunreactie tegen microbiële infectie. Endotoxische shock tgv infectie met gram-negatieve bacteremie
 - d) Anafylactische shock: hypersensitiviteitsreactie geeft vasodilatatie en verhoogde vasculaire permeabiliteit
 - e) Neurogene shock: hersentrauma geeft verlies controle over innervatie vasculatuur en resulteert in algemene vasodilatatie
- ⇒ Bij hypovolemische of cardiogene shock – klinische progressie:
- Niet-progressieve fase: compensatie dmv baroreceptor reflex, catecholamines, renine-angiotensine pathway, ADH-afgifte, sympatische stimulatie, herdistributie cardiac output
 - Progressieve fase: weefselhypoxie met intracellulaire anaerobe ademhaling geeft stapeling melkzuur (acidose), verwijding arteriën, stase en trombi in microcirculatie
 - Irreversibele fase: celschade, vrijkomen lysosomale inhoud, superpositie septische shock vanuit tractus digestivus

5. Nutritionele stoornissen

5.1. Inleiding

Nood aan de inname van

- Voldoende energie onder de vorm van koolhydraten, vet, eiwitten voor metabole noden
- Essentiële aminozuren en vetzuren als bouwstenen voor eiwitten en lipiden
- Vitamines en mineralen als co-enzymes, hormonen of structurelementen

Primaire malnutritie

- Eén of alle componenten ontbreken in een dieet

Secundaire malnutritie

- Voldoende aanvoer, maar gevolg van: onvoldoende intestinale inname, malabsorptie, verstoorde utilisatie of stapeling, te grote verliezen, verhoogde noden

Tekorten in dieet: rol van armoede, infecties (Protein Energy Malnutrition PEM), acute en chronische ziekte, chronisch alcoholisme, eenzijdige voeding, toegenomen noden (zwangerschap, groeiende kinderen), psychologische factoren (anorexia, boulimia), gastro-intestinale aandoeningen en malabsorptie, medicijn inname

5.2. Veralgemeend tekort

Protein Energy Malnutrition – PEM

- Gevolg van onvoldoende inname/opname van eiwitten en calorieën, resulteert in verlies aan vet- en spierweefsel, gewichtsverlies, letargie en zwakte
- Ondervoeding gedefinieerd als BMI <16, oedeem kan vaststelling compliceren
- Bijkomende parameters: dikte huidplooi, omtrek ledematen, concentratie serum eiwitten (albumine)

Eiwitvoorraad in lichaam in twee compartimenten:

- Somatisch compartiment met eiwitten in spieren
- Visceraal compartiment met eiwitten in viscerale organen, met name de lever

Twee PEM syndromen:

- Marasmus: algemeen calorisch gebrek, lichaamsgewicht <60% normale waarde, normaal serum albumine, aantasting somatisch serumcompartiment
- Kwashiorkor: eiwitdeprivatie groter dan calorische deprivatie, gevolg te vroeg stoppen met borstvoeding, lage albumine spiegels → algemeen oedeem, huidlaesies, vergrote lever met steatose (fatty liver)

Secundaire PEM

- Ontstaat vaak bij chronische ziekte, oude en bedlegerige personen
- Tekens: daling onderhuids vet, spierverslies, oedeem
- Verhoogd risico: infectie, sepsis, slechte wondheling, overlijden

Cachexie = PEM als complicatie bij AIDS en kankerpatiënten (vnl. pancreas en long)

- Extreem gewichtsverlies, moeheid, spieratrofie, anemie, anorexie, oedeem
- Mechanisme van cachexie bij kanker:
 - o Cytokine-gemedieerde activatie van proteolyse in spier
 - o Cytokine-gemedieerde lipolyse
 - o Cytokine-gemedieerde anorexie

Anorexia nervosa = zelf opgelegde uithongering → zware PEM, endocriene effecten:

amenorrhoea, gedaalde TRH, osteoporose; mogelijk anemie, lymfopenie en hypoalbuminerie, vaak dehydratatie en elektrolytstoornissen

Boulimia = “binge eating” gevolgd door braken → grote voedselinname gevolgd door geïnduceerd braken, minder amenorrhoea agv normaal gewicht, complicaties agv frequent braken: elektrolytstoornissen, maagvocht in longen, oesofagus- of maagscheuren

5.3. Specifieke tekorten

- Vitamine deficiënties: 13 vitamines nodig, wateroplosbare: B complex, C en vetoplosbare: ADEK
- Mineralen en spore-elementen: ijzer, koper, selenium, jodium

Concept vitamines → essentiële cofactoren van biochemische reacties

+ zie tabel

Spore-elementen: jodium

- Nodig voor vorming actief tri-iodothyronine (T3)
- Supplementatie jodium in keukenzout
- Deficiëntie: cretinisme → mentale retardatie, neurale ontwikkelingsstoornis
daling T3 → stijging TSH → hypertrofie schildklier = goiter

5.4. Algemene overmaat: obesitas

→ overgewicht en obesitas: overmaat vetweefsel en lichaamsgewicht

- Geassocieerd met verhoogd risico op diabetes type 2, dyslipidemie, cardiovasculaire ziekten, hypertensie, kanker
- Def: overgewicht $25 < \text{BMI} < 30$ en obesitas $\text{BMI} > 30$

Mechanismen:

- Onevenwicht calorie-inname / energieverbruik
- Pathogenese complex en onvolledig begrepen
 - o Humorale en neuronale mechanismen controle eetlust en verzadiging
 - o Genetische, nutritionele, psychologische en omgevingsignalen
 - o Metabole respons via stimulatie van centra in hypothalamus

Integratie in hypothalamus:

- Verhoging energieverbruik en verminderde inname voedsel: POMC/CART neuronen → productie α -MSH dat bindt op melanocortine receptoren → verhoogde productie TRH → verhoogd T3
Verhoogde productie CRH → verhoogd cortisol → gestimuleerd door leptine
- Verhoging voedselinname: NPY/AgRP neuronen → verhoogde productie Melanin-concentrating hormone en orexin → verhoogde voedselinname
→ geremd door leptine

Regulatie energiebalans:

- Leptine (vetcellen): verzadigingsgevoel → anorexigeen
- Adiponectine (vetcellen): vetverbrandende molecule vnl. thv spier
- Ghreline (maag): verhoogt voedselinname → orexigeen, hoog voor maaltijd

Gevolgen obesitas

- ⇒ Type 2 diabetes, hypertensie, hypertriglyceridemie, hypoventilatie, NAFLD: leversteatose, ↑ kans pancreas kanker (chronische inflammatie)

5.5. Overmaat aan specifieke voedslelementen, inclusief lipiden en atherosclerose

- Vitamines
- Ijzer (hemochromatose): erfelijke neerslag op lever-pancreas-hart-gewrichten
- Sucrose
- Carcinogenen: (1) aflatoxine/hepatitis B virus → hepatocellulair carcinoma, (2) nitrosamines/nitrosamides → maagcarcinoom
- (dierlijk) vet (en vezelarm dieet) correlatie met coloncarcinoom en borstkanker + atherogeen

⇒ Arteriosclerose = verharding van arteriën

- Arteriosclerose (kleine arteriën, bij ↑ leeftijd en bloeddruk)
- Mönckeberg sclerose (verkalken van gemiddelde arteriën, niet frequent)
- Atherosclerose (grote en middelgrote arteriën, meest frequent)
= Ziekte van intima van de slagaders, opstapeling van vet eerst intracellulair en dan meer extracellulair
Complicaties: infarct, gangreen, aorta-aneurysma

Atherosclerotische plaque = chronische inflammatie !

6. Tumoren

6.1. Soorten tumoren

Tumor = 'neoplasie' → lokale autonome toename cellen, abnormale wijze gereguleerd
Bestaat uit neoplastische cellen en reactief stroma bestaande uit bindweefsel, bloedvaten en immuuncellen

- Vasculatuur zorgt voor zuurstof en nutriënten
- Bindweefsel fungeert als raamwerk voor celgroei
- Cross-talk tussen tumorcellen en stromacellen

Neoplastische component → parenchym; inductie veel stroma in tumor = desmoplasie
Een harde desmoplastische tumor → scirrheus

- Goedaardige (benigne) tumoren: gelokaliseerd, geen metastase, knn verwijderen
- Kwaadaardige (maligne) tumoren: invasie omliggende weefsels en metastase

Naamgeving goedaardige tumoren (naar afkomst en vorm)

- Adenoom – afkomstig van epitheel, klierweefsel
- Chondroom – afkomstig van kraakbeen
- Lipoom – afkomstig van vetweefsel
- Fibroom – afkomstig van bindweefsel
- Leiomyoom – afkomstig van glad spierweefsel etc.
- Villeus papilloom – vingervormige projecties
- Poliep – projectie uitstekend boven mucosa
- Cystadenoma – aanwezigheid cysten in adenoma
- Tubulair – buisvormig
- Folliculair – aanwezigheid follikels etc.

⇒ Naamgeving is combinatie van betrokken celtype, lokalisatie, vorm en/of differentiatiestadium

Bijzondere goedaardige tumoren:

- Hamartoom = weefselementen van orgaan, maar foute plaats en afwijkende differentiatie ordening die ontstaat tijdens de embryonale ontwikkeling
- Choristoom = weefselementen normaal niet in orgaan, ectopische eilandjes van normaal weefsel (heterotopie)
- (mature) teratoma's = tumoran waarin weefsels van alle kiembladen aanwezig zijn (ontstaan uit stamcellen in testis en ovarium)
- Pleomorfe tumor = gemengde tumor, maar monoclonaal van origine

Naamgeving kwaadaardige tumoren:

- ⇒ Naam eindigt op -sarcoom (mesenchymale herkomst) of -carcinoom (epitheliaal)
Anaplastisch = slecht gedifferentieerd

Kenmerken van kwaadaardigheid

a) Verlies van differentiatie (anaplasie)

- ⇒ Differentiatiegraad geeft aan in hoeverre de neoplastische cellen lijken op de overeenkomstige normale parenchymcellen (qua vorm en functie)

Goedaardige tumoren: hoge graad differentiatie, alleen groeipatroon anders

Kwaadaardige tumoren: anaplasie = gebrekkige differentiatie → kenmerk

Anaplastische kenmerken:

- Pleiomorfisme = variatie in grootte en vorm
- Abnormale morfologie van kern: vergrote hyperchromatische kern met prominente nucleoli en wandstandig korrelig chromatine
- Abnormale en frequente mitose: atypische mitoses met tripolaire, quadripolaire of multipolaire spindles
- Verlies van polariteit: anarchische groei en desorganisatie weefsel

- Reuzencellen: grote cellen met meerdere hyperchromatische kernen
- Ischemische necrose (onvoldoende vascularisatie)
- Verlies gespecialiseerde functionele activiteit
- Verkrijgen nieuwe functionele activiteit

Vorstadia en vroege vorm van kanker:

- Dysplasie: verlies cellulaire uniformiteit en weefselarchitectuur, veelal in epitheel + vaak veel mitoses
- Carcinoma in situ (CIS): dysplasie doorheen dikte epitheel maar ingeperkt door basaalmembraan, vroegste vorm van 'kanker'

b) Hoge groeisnelheid

- Ca 30 verdubbelingscycli nodig → klinisch detecteerbaar (10^9 cellen)
- Meeste tumoren normale celcyclusduur: >> 90 dagen detecteerbaar
- 10^{12} cellen nodig → potentieel lethale massa
- Slecht gedifferentieerde tumoren groeien vaak sneller
- Parameters: verdubbelingstijd, fractie cellen in proliferatie (groeifractie), fractie cellen in apoptose/necrose
- Lage mitotische activiteit → redelijk ongevoelig chemotherapie, $G_0 \rightarrow G_1$ transitie door chirurgie/radiotherapie om aan te zetten tot deling

c) Invasie

- Goedaardige tumoren: compacte massa en geen metastasering + fibreus kapsel rond tumor → makkelijk te verwijderen
- Maligne tumoren: infiltreren, invaderen en vernietigen omliggend weefsel, geen kapsel, pseudo-encapselatie

d) Metastasering

⇒ Maligne tumoren invaderen en veroorzaken metastasen via

- Via lichaamsholtes: wanneer er geen verdere barrière is bijv. peritoneum, pericard
- Via lymfevaten: meest voorkomend bij carcinoma's, geen lymfevaten in tumor, wel errond; metastasering volgt anatomie lymfecirculatie en draineringsgebieden, sentinelklier = eerste klier in lokaal drainagegebied dat lymfe ontvangt van primaire tumor
- Via bloed: vooral sarcoma's maar ook carcinoma's, vaker via venen, 'tissue specific homing' = prioritair metastase naar bepaalde weefsels

Stadiëring ('staging') geeft tumorprogressie weer

⇒ TNM systeem: T (0-4) grootte tumor, N (0-3) aanwezigheid metastasen in lymfeklier, M (0-1) aanwezigheid distale metastasen

Gradering duidt op mate van anaplasie (graad I, II etc) → differentiatie

6.2. Epidemiologie

Factoren die de incidentie van kanker bepalen:

a) Geografie en omgevingsfactoren

Infecties (HPV), roken, alcohol, obesitas, zwangerschappen/borstvoeding, carcinogenen in de omgeving (bijv. aflatoxine, asbest, benzeen...)

b) Leeftijd

Accumulatie van mutaties, daling van immuniteit

c) Genetische predispositie

<10% tumoren duidelijk herleidbaar naar overerfbare mutaties, autosomaal dominant of recessieve syndromen, niet altijd duidelijk patroon v overerving

d) Niet-genetische predispositie

Verworven predispositie, op plaatsen chronische inflammatie: wondhelingsproces stimuleert oa deling, ontwikkeling precursors laesies, immuundeficiëntie

6.3. Moleculaire biologie van kanker

- Niet-lethale genetische schade (mutatie)
- Eén precursor cel met genetische schade → alle dochtercellen hebben schade
- Kanker veroorzakende mutaties: 4 groepen
- Schade kan beperkt zijn tot 1 allel, meestal 2 genen
- Carcinogenese: meerdere stappen en accumulatie meerdere mutaties
- Ook epigenetische veranderingen: DNA methylatie en histon modificatie

Sleutelstappen naar maligne transformatie (hallmarks of cancer):

1. Eigen groeisignalen: de oncogenen

- Proto-oncogen → oncogen → oncoproteïnen = constitutief actief
- Autonome groei in afwezigheid van normale groeistimuli
- Oncogenen op verschillende niveau's die leiden tot celdeling

A. Groeifactoren

GF meestal paracrien, veel tumorcellen maken zelf GF (autocrien)
Vb. $PDGF\beta \rightarrow PDGFB$, $FGFs \rightarrow HST1, FGF3$, $TGF\alpha \rightarrow TGFA$, $HGF \rightarrow HGF$

B. Receptoren voor groeifactoren

Meeste receptoren transiënte activatie, bij tumoren is de activatie constitutief door permanente dimerisatie, zonder binding GF
Proto-oncogen: $ERBB1 = EGFR \rightarrow$ longkanker

$ERBB2 = HER2 \rightarrow$ borstkanker (gen amplificatie)

HER (familie) = Human Epidermal Growth Factor Receptor

C. Signaaltransductie

Oncoproteïnen knn de functie nabootsen van normale cytoplasmatische signaaltransductie eiwitten

$KRAS \rightarrow$ pancreas tumor (puntmutatie van RAS)

$BRAF \rightarrow$ melanoom

$ABL \rightarrow$ chronische myeloïde leukemie

D. Transcriptiefactoren

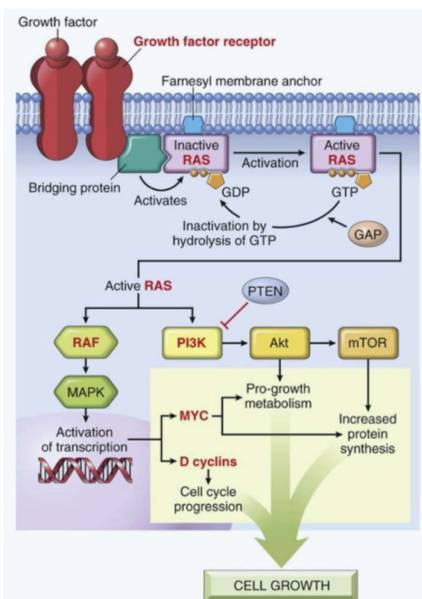
Oncoproteïnen knn de functie nabootsen van transcriptiefactoren
 $C-MYC \rightarrow$ Burkitt lymfoom (myelocytomatoses virus)

$N-MYC \rightarrow$ Neuroblastoom

Myc activeert celcyclus, ribosoom aanmaak, tumor metabolisme

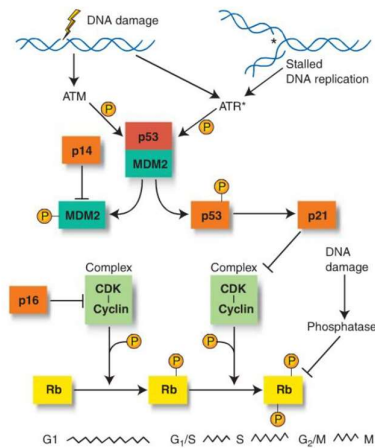
E. Celcyclus eiwitten

Oncoproteïnen knn fctie nabootsen normale regulatoren celcyclus
⇒ Cyclines, Cycline Dependent Kinases (CDK)



2. Tumor suppressor genen

- Coderen voor tumor suppressor eiwitten betrokken bij de celcyclus
- Mutatie, disregulatie leidt tot ongevoeligheid groei-inhiberende signalen
- Checkpoints → 'quiescence', 'senescence' of apoptose
- Ook betrokken bij differentiatie en post-mitotische celpopulaties
- Voorbeelden in de nucleus:
 - RB gen en retinoblastoma: RB1 celcyclus regulator



Tumoren identiek bij sporadische of familiale vorm
 'Two-hit' hypohese van Knudson: 2 mutaties nodig van gen, in
 familiale gevallen 1 overgeërfd en 1 verworven
 Retinoblastoma resultaat van LOH : Loss of heterozygosity

- P 53 → TF die activiteit honderden genen reguleert
- Betrokken bij quiescence, senescence, DNA herstel en apoptose
 - DNA schade → ATR en ATM fosforyleren p53 → activeert p21 voor celcyclus inhibitie
 - Scenario 1: na reparatie p53 → ↑MDM2 waarmee eigen activiteit geblokkeerd wordt → terug proliferatie
 - Scenario 2: als reparatie niet slaagt → p53 induceert senescence of apoptose (via Bax)
- CDKN2A locus → p14 en p16 reguleren resp. Rb en p53
 - Voorbeelden in cytoplasma en plasmamembraan:
 - ABC/β-catenine pathway reguleert celadhesie, polariteit en morfogenese tijdens embryonale ontwikkeling. Bij mutatie APC is er continu hoge conc β-catenine → continu activatie celcyclus
 - PTEN inhibeert PI3 kinase/AKT pathway (groei/overleving)

3. Metabole aanpassingen - Warburg effect

- Mitochondriale oxidatieve fosforylatie wordt vervangen door 'aerobe glycolyse' = Warburg effect
- Meer koolstofentiteiten geproduceerd voor nieuwe bouwstenen
- Beter groei onder hypoxische condities
- Bevordert door mutaties in tumor suppressor genen, oncogenen

4. Vermijden van apoptose

⇒ Vnl. inactivatie intrinsieke pathway apoptose

Uitschakelen p53-Bax inductie, ↓ uitstroom cytochroom C, verlies APAF-1, opregulatie IAP, inactivatie CD95 signaling pathway, downregulatie CD95

5. Onbeperkte delingscapaciteit

- Ontsnappen aan senescence: verkorting telomeren leidt bij normale cellen tot celveroudering en definitieve blokkering celcyclus (p53, p16)
- Geen mitotische crisis: als p53 defect → mitotische catastrofe door 'bridge-fusion-breakage' cyclus → bij tumorcellen wordt dit tegengegaan door reactiveren telomerase activiteit
- Self renewal: typisch voor stamcellen, ook kankerstemcellen

6. Inductie van angiogenese

Angiogene switch = tumoren gaan enkel in exponentiële groei na vascularisatie

- Hypoxie stabiliseert HIF1-α → activeert transcriptie VEGF en bFGF
- Verlies p 53 → meer angiogene factoren zoals VEGF
- Ras en Myc activeren VEGF en bFGF

⇒ Vasculatuur tumoren veelal abnormaal (lekkende en verwijde vaten) en lymfevaten ontbreken

Angiogenese is een voorwaarde voor maligne ontaarding + een aangrijppingspunt voor therapie

7. Vermogen tot invasie en metastasering
 - I. Invasie:
 - 1) Epitheliale Mesenchymale transitie (verlies cel-cel contacten en polariteit) = EMT door repressie E-cadherine
 - 2) Lokale degradatie ECM
 - 3) Aanhechting aan ECM
 - 4) Migratie met rol actine cytoskelet – autocrine factoren en chemokines
 - II. Vasculaire disseminatie en homing:
 - 1) Tumorcellen intravaseren doorheen endotheel naar bloed
 - 2) Tumorcellen aggregeren in bloed, binden plaatjes → emboli
 - 3) Hechten aan endotheel en migreren doorheen membraan = extravasatie

8. Genetische instabiliteit
 - Aangeboren defecten in DNA verhogen kans op kanker
 - Soms ook haploinsufficiency (= verlies van 1 kopie van gen)
 - 3 DNA herstel systemen:
 - o Mismatch repair (spellingscorrector)
 - o Nucleotide excision repair
 - o Recombination repair

9. Ontwijken van eliminatie door immuunsysteem

Immunesurveillance = immuunsysteem scant, herkent tumor als vreemd en elimineert (cytotoxische T-lymfocyten, NK cellen, macrofagen)

⇒ Cancer immunoediting

 - Gewijzigde immunogene eigenschappen tumor, selectie clonale populaties die immuunsysteem ontwijken
 - Tumor onderdrukt het immuunsysteem

10. Tumor bevorderende inflammatie

'Wounds that do not heal' - (soms ook systemische reactie)

Interactie tumorcellen, stroma, immuuncellen en endotheelcellen

⇒ Onderhouden van de hallmarks

Dysregulatie van kanker-geassocieerde genen:

- Chromosomale veranderingen: translocatie, aneuploidie (=veranderingen in aantal), deleties, genamplificaties, puntmutaties

- Epigenetische veranderingen

= reversibele, overerfbare veranderingen in genexpressie die optreden onafhankelijk van mutaties, gebaseerd op:

 - o DNA methylatie
 - o Histon modificatie
 - o Non-coding RNA (bijv. micro-RNA)

⇒ Belang in differentiatie, self-renewal, sensitiviteit therapie, resistentie

! Doelwit voor therapie want reversibel

6.4. Carcinogenese

Kanker ontstaat door accumulatie van meerdere mutaties, 1 mutatie leidt niet tot oncogeniteit → individuele tumoren gemiddeld 90 mutaties

Carcinogene agentia:

1) Chemische carcinogenen

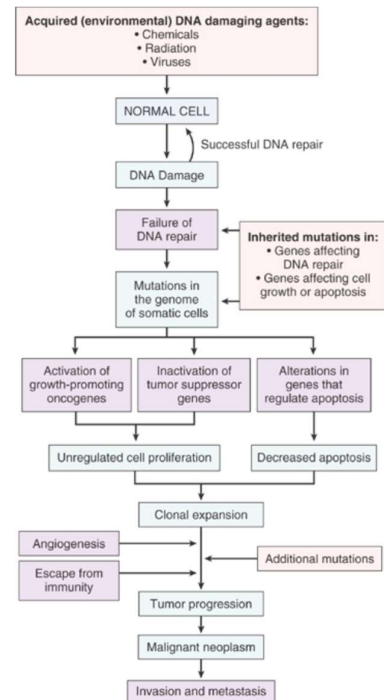
- Eerste stap is initiatie door carcinogene stof met mutatie in doelwitcel
- Tweede stap is promotie door niet-mutagene stof (promotor) met indirecte en reversibele effecter op DNA
- Directe carcinogenen vereisen geen metabole omzetting
- Indirecte agentia vereisen metabole omzetting → meestal door cyt P450-afhankelijke mono-oxygenasen
- *Mutational signature* = karakteristieke combinatie van mutaties → kanker

2) Carcinogenese door straling

- UV-licht → huidgeassocieerde tumoren
Hoge piekblootstelling ~ melanoom
Totale hoeveelheid blootstelling ~ niet-melanoom huidkankers
UVB vormt pyrimidine dimeren in DNA → normaal reparatie via Nucleotide Excision Repair pathway maar bij veel blootstelling NER pathway overbelast
- Elektromagnetische straling en ioniserende deeltjes veroorzaken DNA schade

3) Carcinogenese door micro-organismen

- Virussen
 - o Oncogene RNA virussen: HTLV-1 human T-cell leukemia virus type 1
 - o Oncogene DNA virussen: HPV, EBV, HBV hepatitis B en C virus...
- Bacteriën
 - o *Helicobacter pylori* (maagadenocarcinoma)



6.5. Klinische aspecten

- Lokale en hormonale effecten
 - ⇒ Verdrinking gezond weefsel, obstructies, verstoren functie, ulceraties
- Cachexie
 - ⇒ Verlies vet en vooral spiermassa, verhoogd metabolisme in rust (resting energy expenditure), chronische inflammatie
- Paraneoplastische syndromen
= verzamelnaam voor symptomen tgv. Indirecte effecten van de tumor (niet gerelateerd aan lokale anatomische factoren of hormonale effecten)
Endocrinopathie:
 - o Ectopische hormoonproductie: hoog cortisolgehalte in bloed (Cushing)
 - o Hypercalcemie: PTHrP productie dat PTH nabootst → osteolyseDermatologische aandoeningen:
 - o Acanthosis Nigricans: lokale hyperpigmentatie huid

7. Omgeving

7.1. Ziekte wereldwijd

GBD = Global Burden of Disease → hoge kindsterfte in arme regio's no shit sherlock

Disability Adjusted Life Years Lost DALY = YLL + YLD

YLL: Years Life Lost due to premature mortality: aantal overlijdens op leeftijd N
tengevolge van een bepaalde aandoening x (standaard levensverwachting op leeftijd N -
leeftijd overlijden)

YLD: Years lived with disability: incidentie van ziekte x 'disability' factor ziekte x
gemiddelde duur van de aandoening

'Emerging Infectious diseases – EIDs' → door multidrug resistentie, door pathogenen uit
andere species, door verhoging incidentie bestaande aandoeningen

7.2. Toxicologie

= bestudeert verspreiding, effecten en mechanismen van toxische stoffen

Xenobiotica = exogene chemicaliën die in het lichaam komen via ademhaling, huid of
inname, knn worden uitgescheiden via urine /faeces/uitgeademde lucht of accumuleren
in been, vet...

⇒ Detoxificatie mechanismen knn leiden tot omzetting in inactieve wateroplosbare
stof maar ook tot vorming toxische metaboliëten (+ evt bijproduct ROS)

Twee stappen: fase I hydrolyse, oxidatie of reductie gemedieerd door cyt P450.

Fase II omvat glucuronidatie, sulfatering, methylering, en/of cojugatie met
gluthation → wateroplosbaar product

7.3. Milieuvervuiling

- Luchtvervuiling: ozon, CO₂, SO₂, fijn stof
Rook binnenshuis (inademen fijna stofdeeltjes) → pneumonie, COPD, longkanker
- Toxiciteit zware metalen: lood, kwik, arseen, cadmium
Intoxicatie door lood → interfereert met modellering kraakbeen en been,
inhibeert heling breuken, hyperpigmentatie tandvlees (loodlijn), microcytaire
hypochrome anemie door inhibitie enzymen haem synthese, negatieve effecten
mentale ontwikkeling (IQ)

7.4. Beroepsrisico's

⇒ Solventen in droogkuis, producten voor verwijderen verf, pesticiden (DTT), werk
in mijnen, afbraakwerken met asbest

Universeel probleem: BPA (bisphenol A) → endocriene effecten

7.5. Tabak

Roken: 1/3 overlijdens longkanker; 2/3 myocardinfarct, atherosclerose, COPD

Tabak bevat >60 carcinogenen → induceren ROS via fase 1 enzymen vh P450 systeem

Nicotine niet carcinogeen maar verslavend en ↑HR en BP

7.6. Alcoholisme

- Ethanol ongewijzigd opgenomen in bloed en weefsels, >300mg/dl → coma
- Acute effecten: hepatische steatose, gastritis en stimulatie CNS
- Chronische effecten: hepatitis en cirrose, ulceraties maag, portale hypertensie en
varices oesophagus, cardiomyopathie, pancreatitis, carcinomen

- Ethanol degradatie langs 3 pathways: CYP2E1, ADH en catalase
- Alcohol oxidatie via ADH leidt tot depleie NAD⁺, verminderde vetzuuroxidatie en vetstapeling in de levercellen (steatose)

7.7. Farmaca

Adverse drug reactions (ADR) → gevolg van overdosis, overmatige fysiologische reactie, genetische predispositie, hypersensitiviteit, interactie met andere farmaca

- Anti-coagulentia (bloedverdunders) – bloedingen
- Menopauze hormoon therapie – ↑ kans borstkanker, veneuze trombose
- Anticonceptiepill – meer risico op veneuze trombose
- Acetaminophen (paracetamol) → oorzaak overdosis in 50% gevallen leverfalen
95% gedetoxificeerd dr fase II enzymen, 5% gemetaboliseerd dr CYP2E1 → NAPQ
(een hoge actieve metabooliet) die centrobulaire necrose lever kan geven

7.8. Gebruik illegale drugs

- Cocaine: blokkering neurotransmitter opname (dopamine, (nor)epinephrine)
⇒ Vooral cardiovasculaire aandoeningen: ritmestoornissen, myocardinfarct...
- Heroïne: behoort tot opiaten, stimuleert vrijstelling dopamine
⇒ Pulmonaire letsels, infecties, huidaandoeningen, nier
- Cannabis: THC binding aan cannabinoïd receptoren
⇒ Effecten op sensorische waarneming, motorische coördinatie

7.9. Fysische schade

- Mechanisch trauma: contusie (kneuzing) of laceratie (verscheuring)
- Verbranding
 - o 1^e graad: beperkt tot epidermis
 - o 2^e graad: letselschade tot in de dermis
 - o 3^e graad: letselschade tot in subcutaan weefsel incl. spieren
 Risico op shock (hypovolemisch) met veralgemeend oedeem door verlies eiwit, infecties en respiratoire insufficiëntie
- Hyperthermie: zonnslag
- Hypothermie: onderkoeling
- Elektriciteit → elektrische schade (idk?)
- Ioniserende straling (energie onder de vorm van straling of hoge snelheidspartikels)