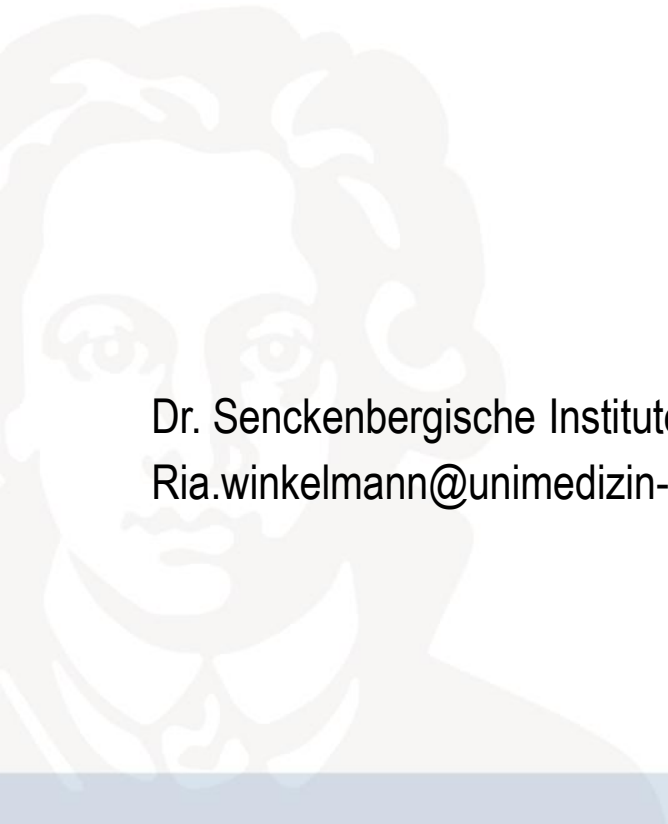


Ria Winkelmann

# Adaptation, Zellschädigung, Zelltod II/II

Dr. Senckenbergische Institute für Pathologie und Humangenetik  
Ria.winkelmann@unimedizin-ffm.de



In der letzten Vorlesung:

Zelluläre Anpassungsmechanismen: Reversible Anpassung bei Stress oder Schädigung.

Atrophie: Zell-/Organverkleinerung, z.B. durch Alterung oder verminderte Belastung.

Hypertrophie: Zellvergrößerung, z.B. bei erhöhter Belastung (Muskeln).

Hyperplasie: Zellzahlerhöhung durch verstärkte Zellteilung, z.B. hormonell.

Hypoplasie: Angeborene Unterentwicklung von Geweben/Organen.

Histologische Adaptation: Strukturelle Veränderungen im Gewebe bei veränderten Bedingungen.

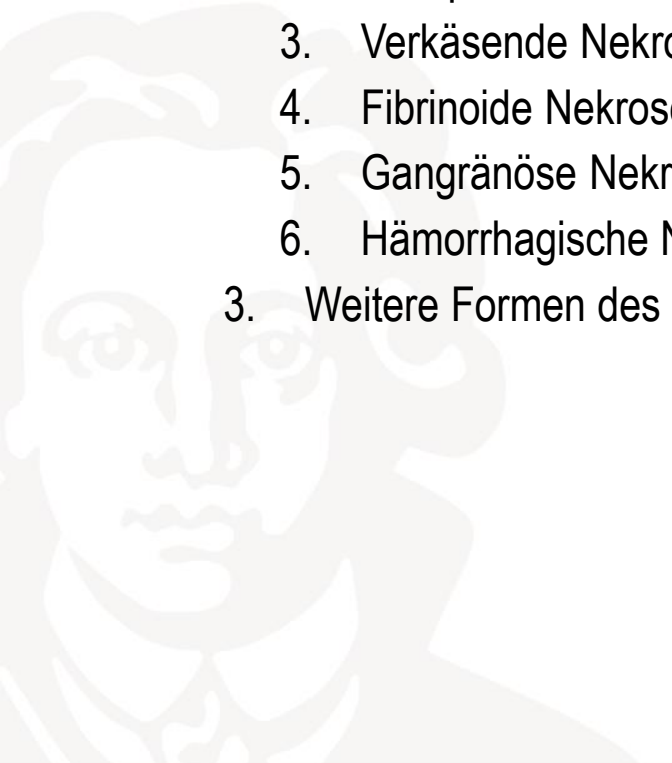
Metaplasie: Reversible Umwandlung eines Zelltyps in einen anderen bei chronischen Reizen.

Dysplasie: Potenzielle Präkanzerose.

Heute:

## Zelltod

1. Apoptose
2. Nekrose
  1. Koagulationsnekrose
  2. Kolliquationsnekrose
  3. Verkäsende Nekrose
  4. Fibrinoide Nekrose
  5. Gangränöse Nekrose
  6. Hämorrhagische Nekrose
3. Weitere Formen des Zelltodes



## 2. Zelltod

Früher: Zelltod in zwei Kategorien unterteilt – **Apoptose** und **Nekrose**

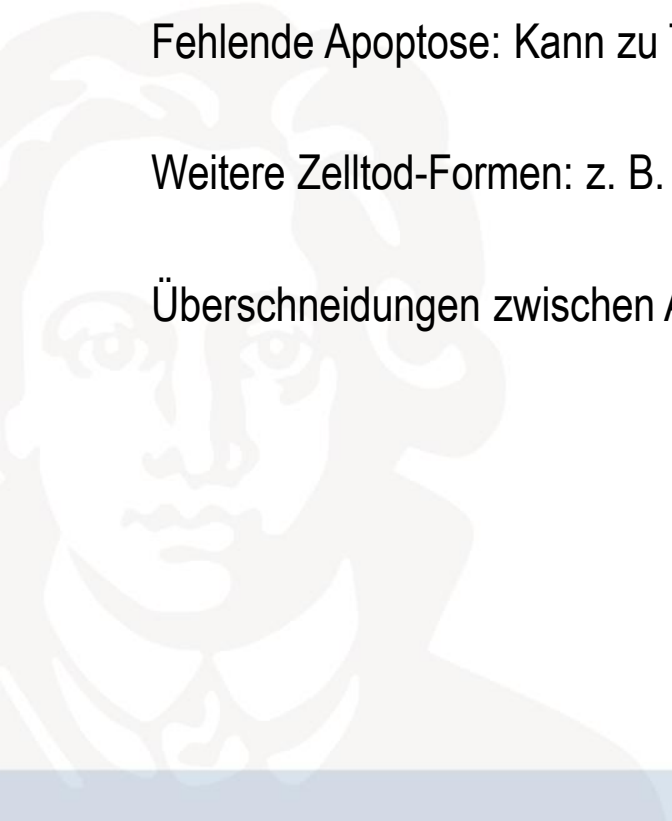
**Apoptose:** Geordneter Prozess, Zelle stirbt ohne Schaden für umliegendes Gewebe

**Nekrose:** Unkontrollierter Zelltod, Zellinhalt gelangt ins Gewebe, verursacht Schäden

Fehlende Apoptose: Kann zu Tumoren führen

Weitere Zelltod-Formen: z. B. Onkose, Pyroptose, Autophagie

Überschneidungen zwischen Apoptose, Nekrose und Autophagie



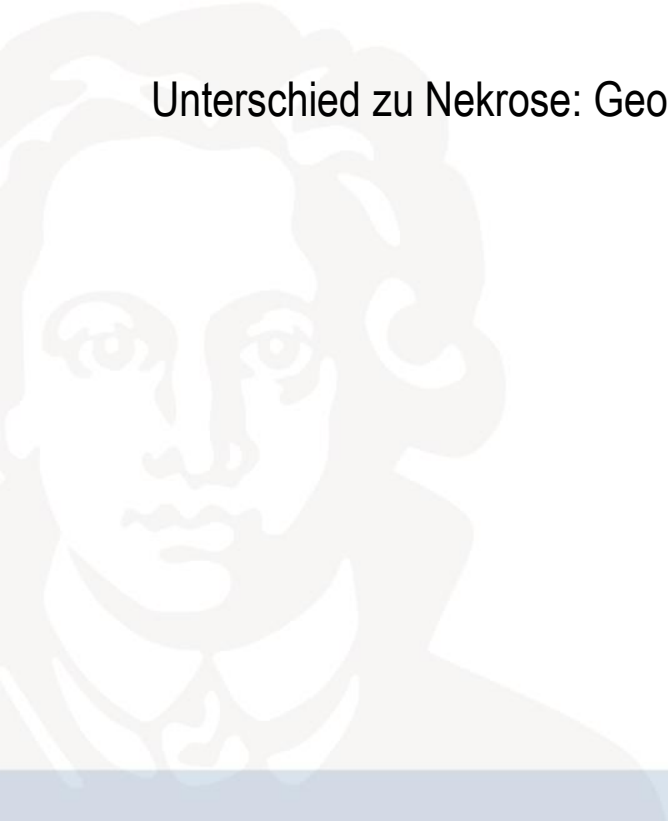
## 2.1 Apoptose

Kontrollierter Zelltod; Begriff eingeführt 1972

Prozess: Zelle stirbt ohne Freisetzung von Zellinhalt, gesteuert durch Kaspasen (Initiator- und Effektor-Kaspasen).

Ablauf: DNA-Fragmentierung, Zellzerstörung, Bildung von Apoptose-Körpern.

Unterschied zu Nekrose: Geordneter Zelltod, minimaler Schaden für umliegendes Gewebe.



## Apoptose – Vorkommen Beispiele

**Embryonalentwicklung:** Eliminierung überflüssiger Zellen (z. B. zwischen den Fingern und Zehen), Organentwicklung und Formgebung

**Immunsystem:** Entfernung autoreaktiver T-Zellen (Selbsttoleranz), Eliminierung von T- und B-Zellen nach Immunantwort (Vermeidung von Autoimmunerkrankungen)

**Hauterneuerung:** Programmierter Zelltod in der Epidermis (Abstoßung alter Hautzellen)

**Darmepithel:** Regulärer Zelltod in den Krypten des Darms (Erneuerung des Darmepithels)

**Reifung von Nervenzellen:** Abbau überzähliger oder falsch verbundener Nervenzellen während der Gehirnentwicklung

**Endokrines System:** Absterben hormonproduzierender Zellen nach hormonellen Veränderungen (z. B. Abbau des Gelbkörpers nach Menstruation)

**Alterung und Zellseneszenz:** Entfernung alter oder geschädigter Zellen zur Vermeidung von Krebsentwicklung

**Immunreaktion gegen Infektionen:** Apoptose von virusinfizierten oder bakteriell befallenen Zellen (z. B. durch zytotoxische T-Zellen)

**Tumorsuppressor-Funktion:** Auslösen des programmierten Zelltods in Zellen mit DNA-Schäden (Verhinderung von Tumoren)

**Entfernung beschädigter Zellen:** Zellen mit irreparablen DNA-Schäden, oxidativem Stress oder toxischen Einflüssen werden gezielt eliminiert

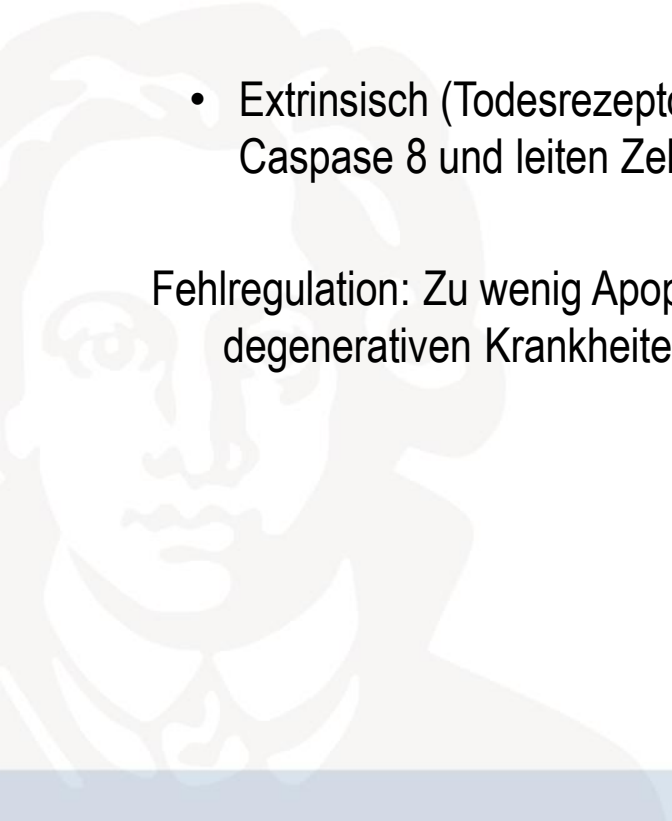
## Apoptose

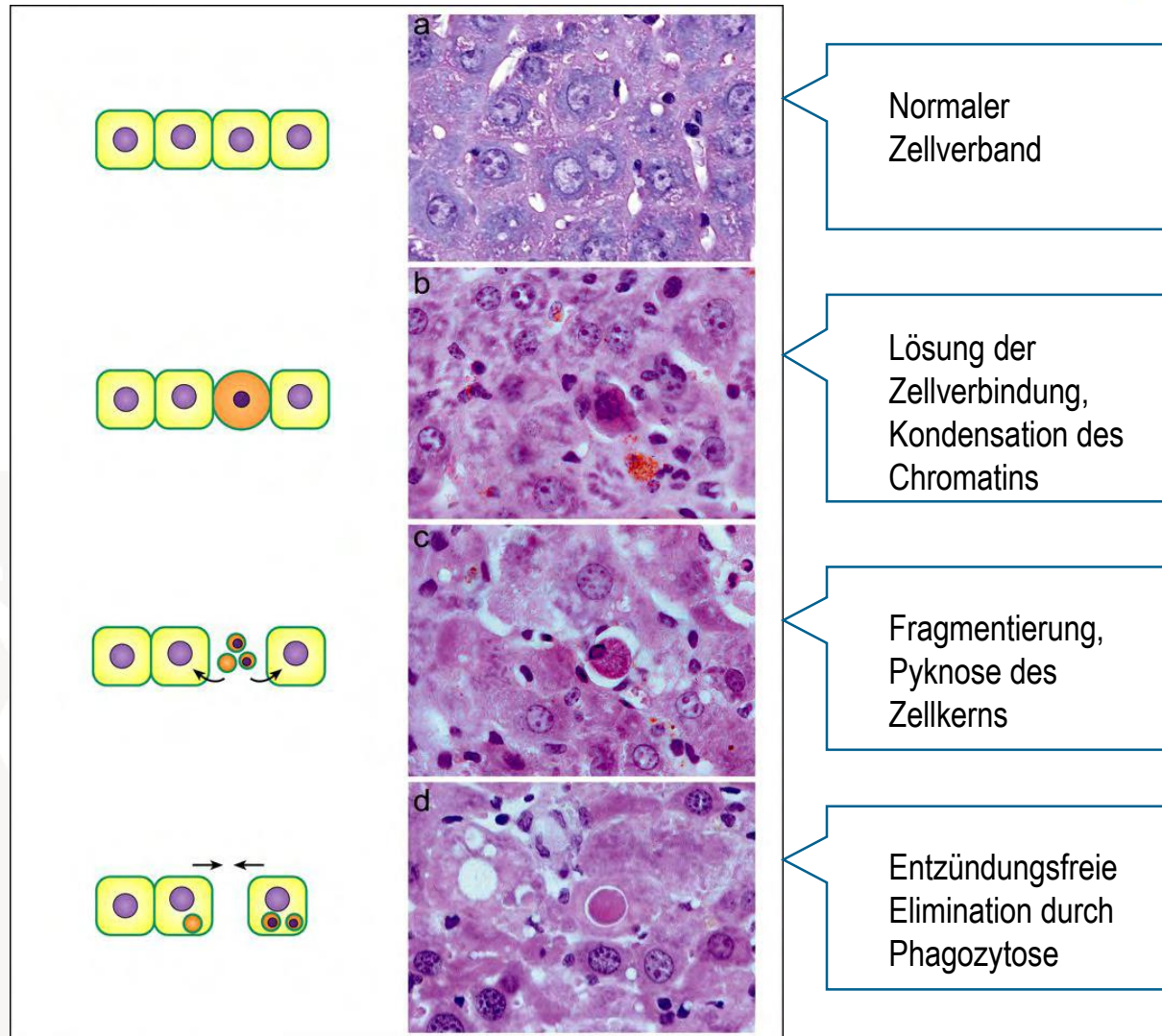
Apoptose: Hochkonservierter, genetisch kontrollierter Prozess.

Zwei Wege:

- Intrinsisch (mitochondrial): Zelle erkennt Schäden selbst, aktiviert Caspase 9, führt zu Freisetzung von Proteinen (z.B. Cytochrom c), die Apoptose auslösen.
- Extrinsisch (Todesrezeptor): Immunsystemzellen binden an Todesrezeptoren, aktivieren Caspase 8 und leiten Zelltod ein.

Fehlregulation: Zu wenig Apoptose kann Krebs verursachen; zu viel Apoptose führt zu degenerativen Krankheiten wie Alzheimer.







## 2.2 Nekrose

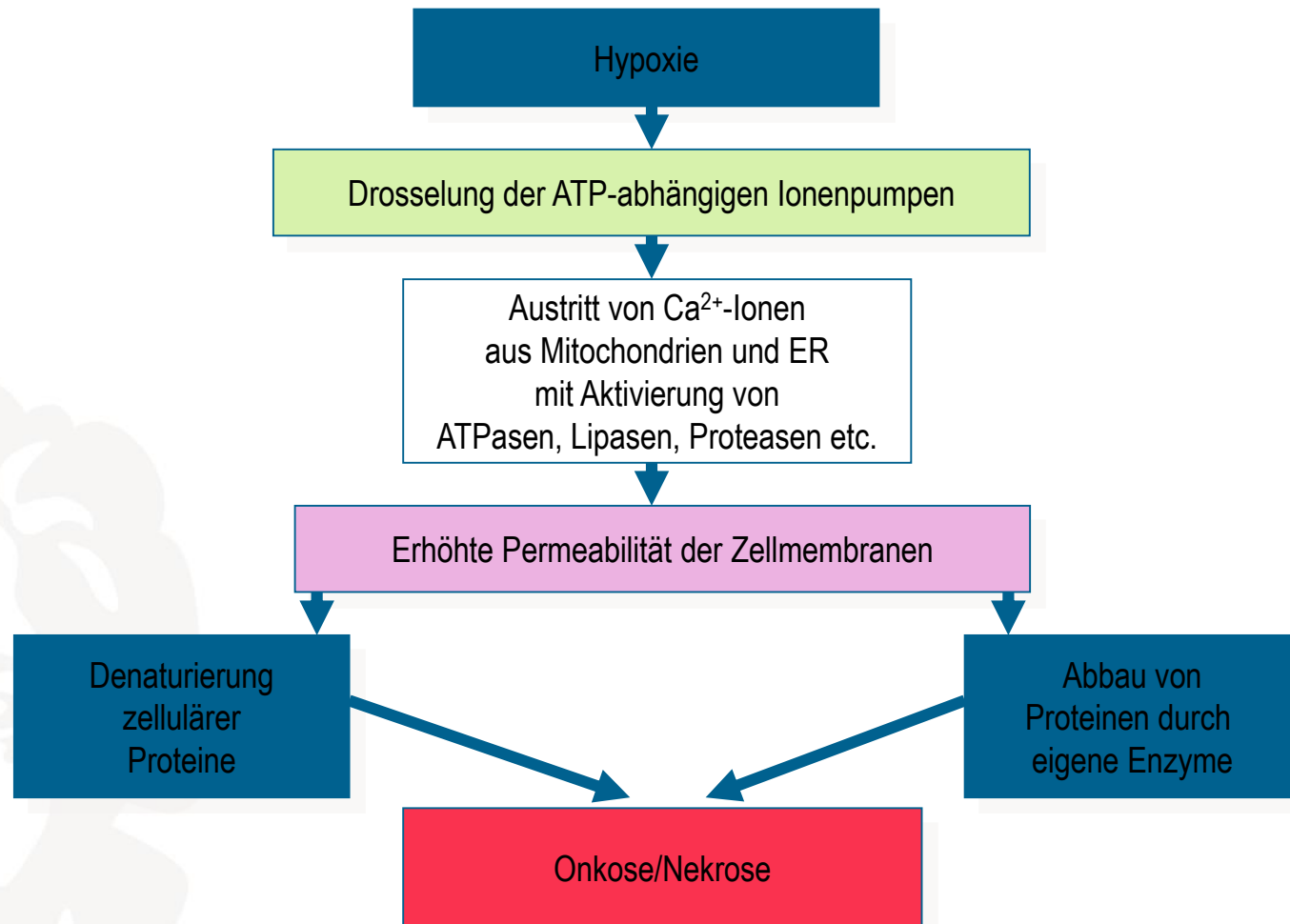
Unkontrollierter Zelltod, der durch äußere Verletzungen (z.B. Hypoxie, Entzündung) verursacht wird.

Merkmale:

- Hochregulation von pro-inflammatorischen Proteinen (z.B. NF- $\kappa$ B).
- Zellmembranruptur führt zum Austritt von Zellinhalt, was Entzündungen und Gewebeschäden verursacht.

Energieunabhängig: Nekrose tritt auf, wenn die Zelle durch einen plötzlichen Schock (z.B. Strahlung, Hitze) stark geschädigt wird und nicht mehr funktionsfähig ist.

Onkose: Form der Nekrose, Zelle schwillt an und kann Homöostase nicht aufrechterhalten. Onkose und ihre Entwicklung zur Nekrose sind präzise Gegenspieler zur kontrollierten Apoptose.

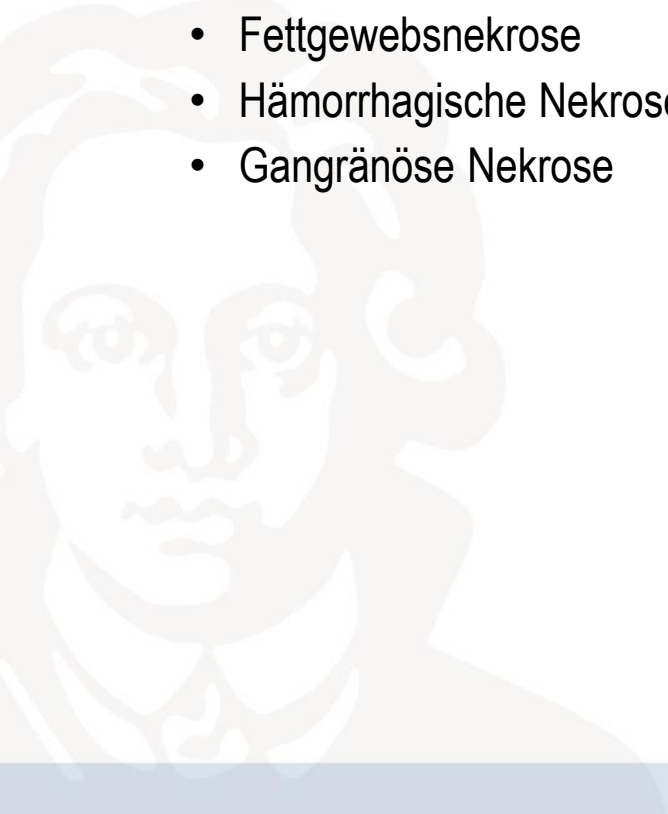


## 2. Nekrose

Durch Hypoxie/Anoxie und zytotoxische Prozesse hervorgerufener intravitale Zelltod.  
Der postmortale Zelltod wird als Autolyse bezeichnet.

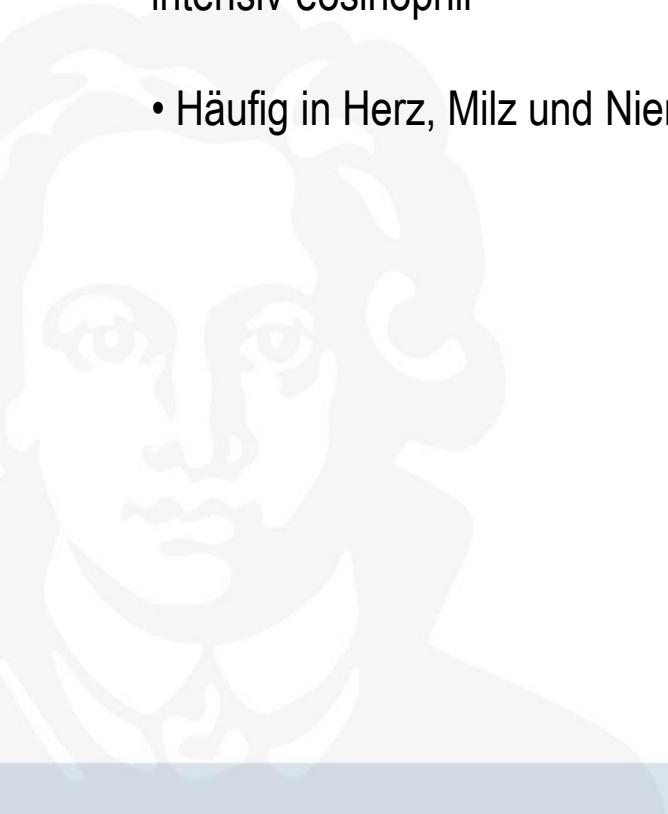
Formen der Nekrose:

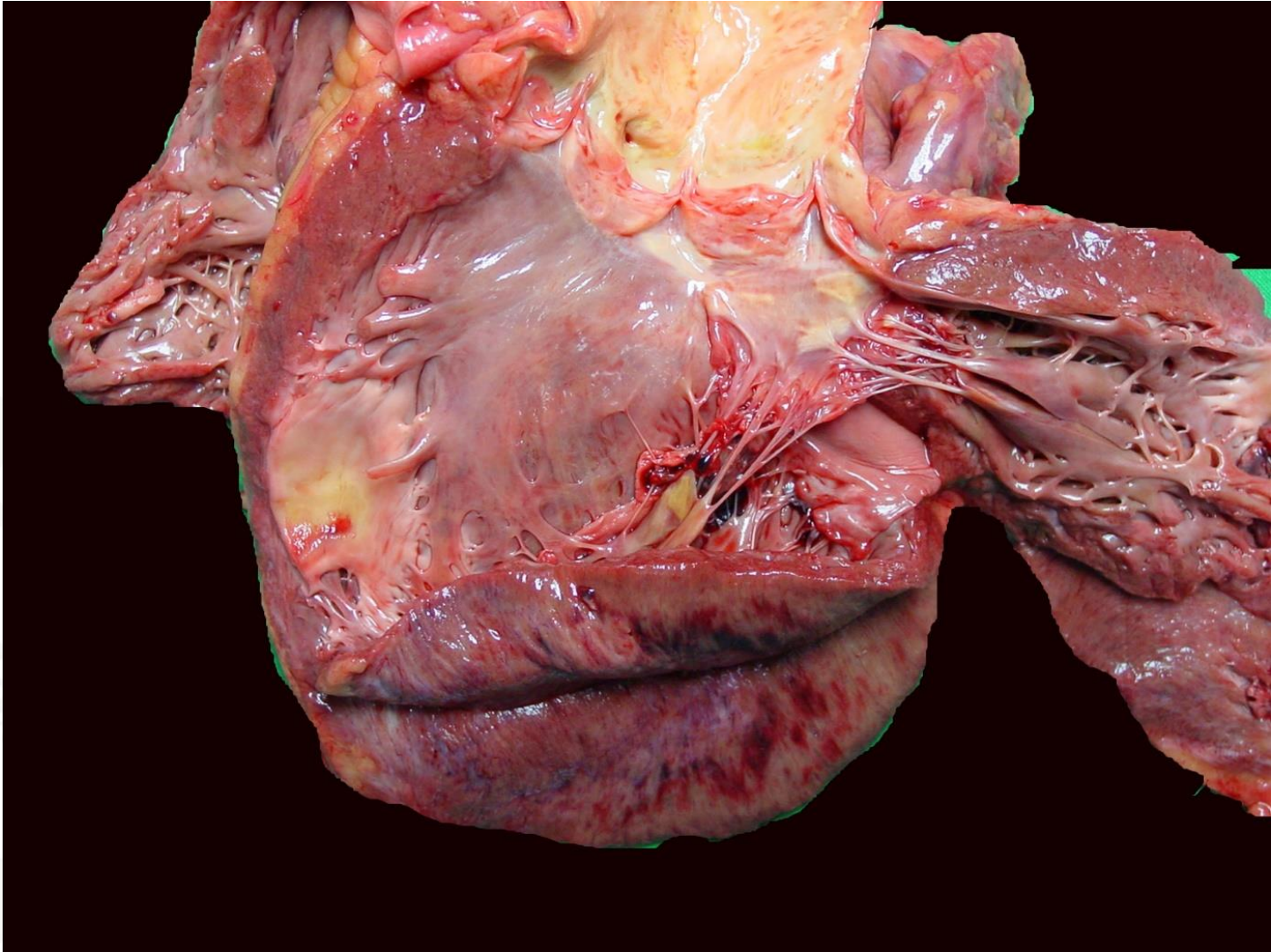
- Koagulationsnekrose
- Kolliquationsnekrose
- Fettgewebsnekrose
- Hämorrhagische Nekrose
- Gangränöse Nekrose



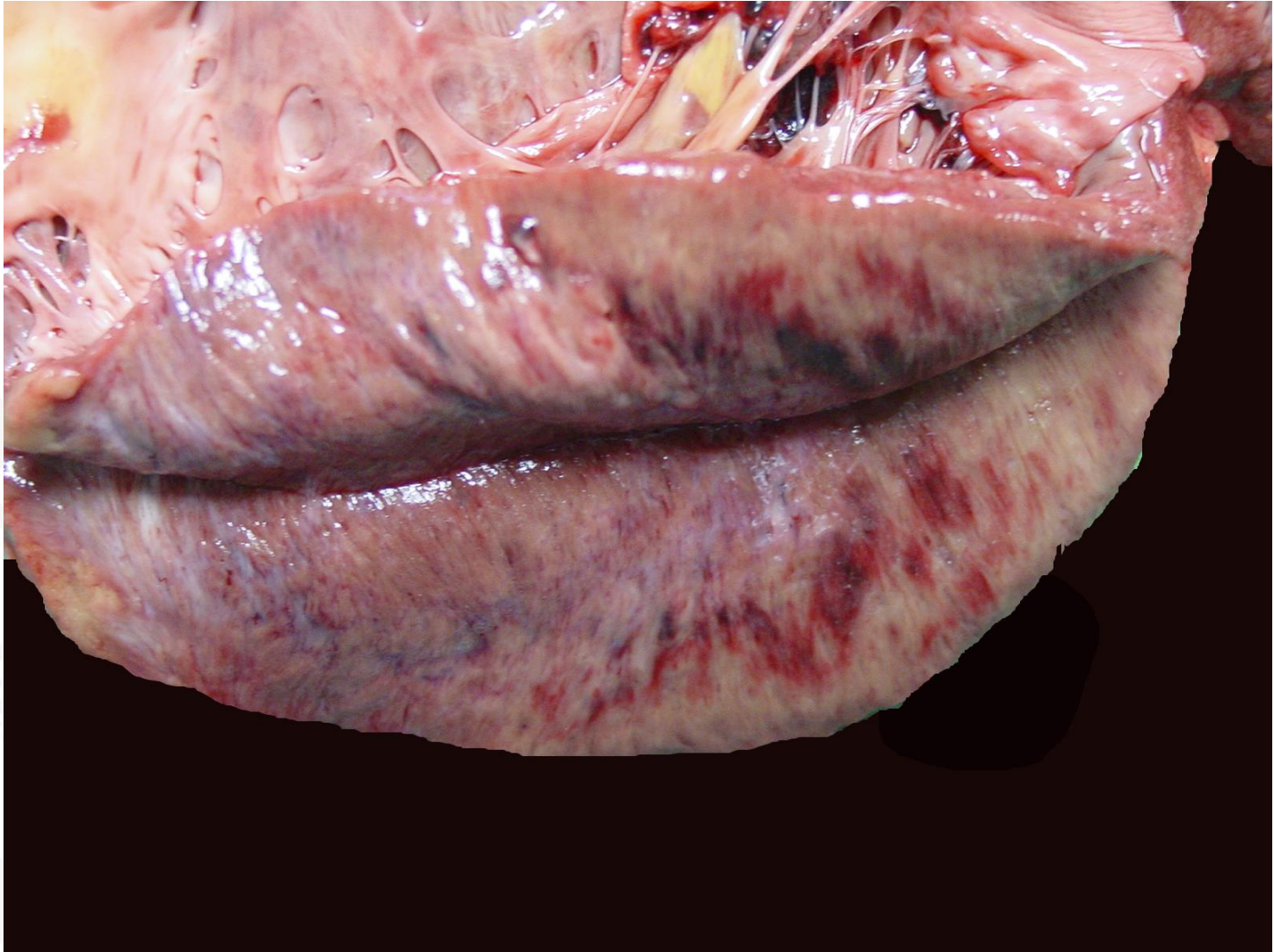
## 2.1 Koagulationsnekrose

- Besteht aus abgestorbenen Zellen, deren Proteine während des intravitalen Prozesses koaguliert sind
- Längere Zeit erkennbare Zell- und Gewebekonturen
- Der Nukleus zeigt eine Kariolyse
- Freilegung basischer Strukturen bei der Denaturierung von Proteinen - Zytoplasma färbt sich intensiv eosinophil
- Häufig in Herz, Milz und Niere erkennbar

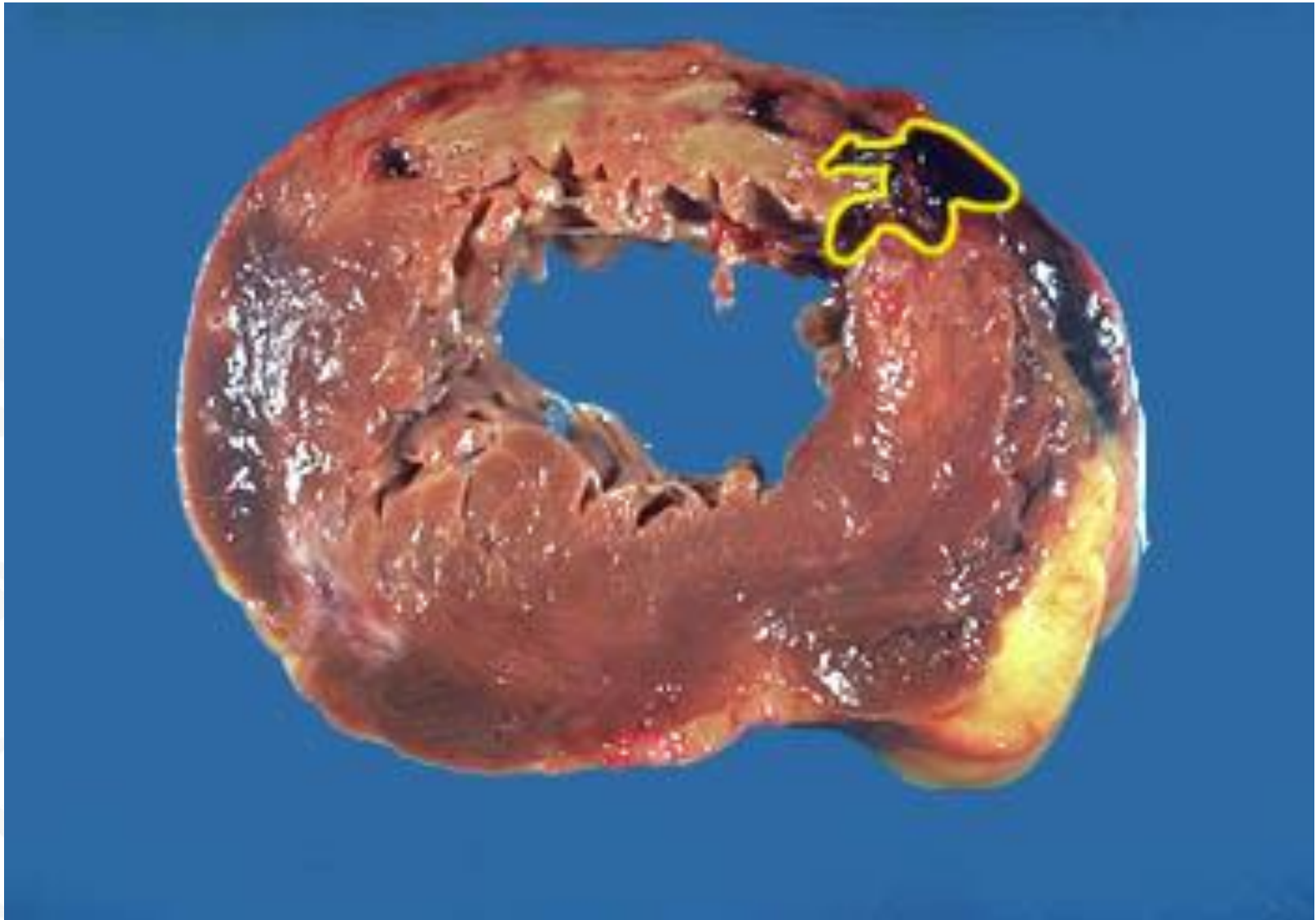






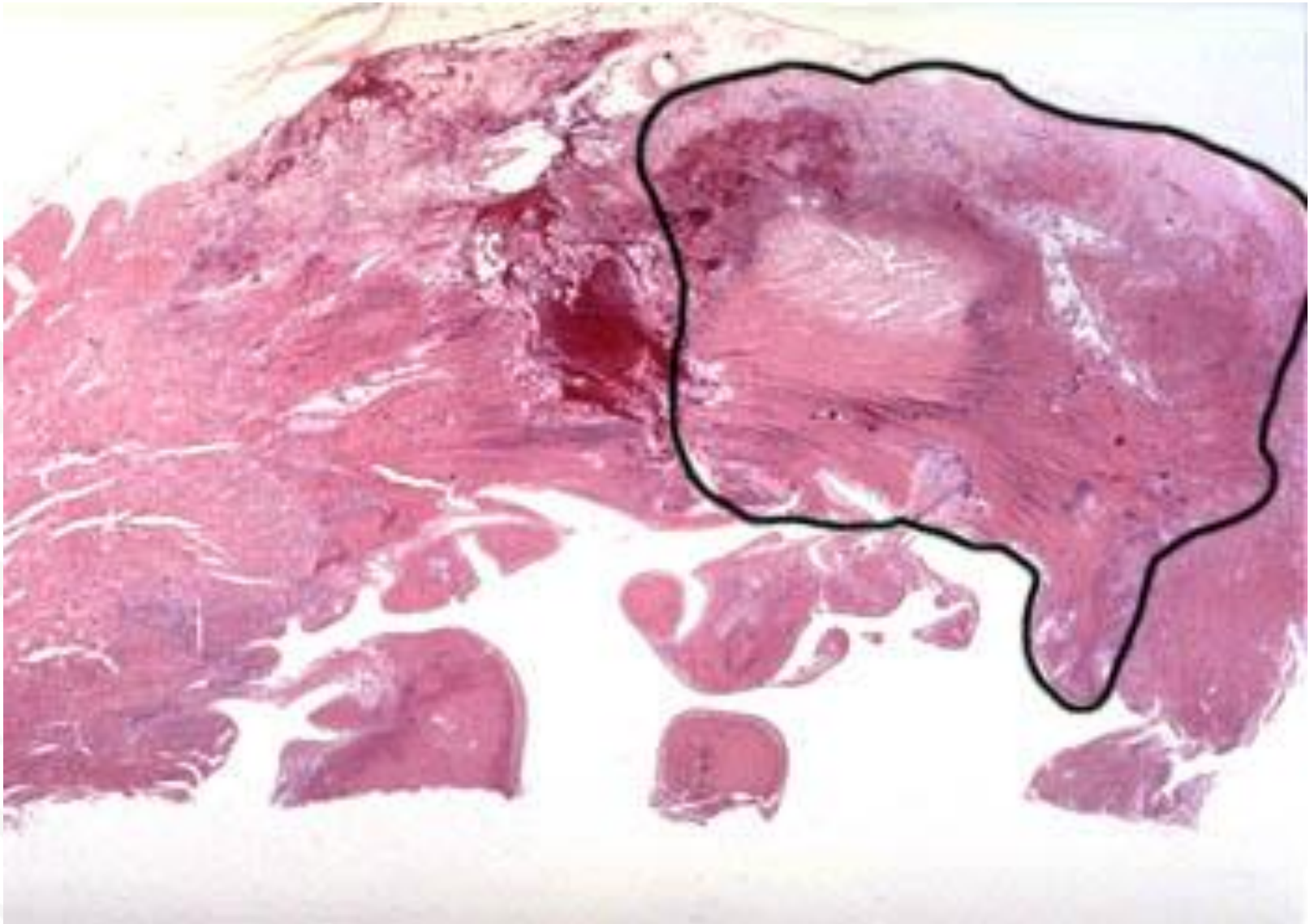




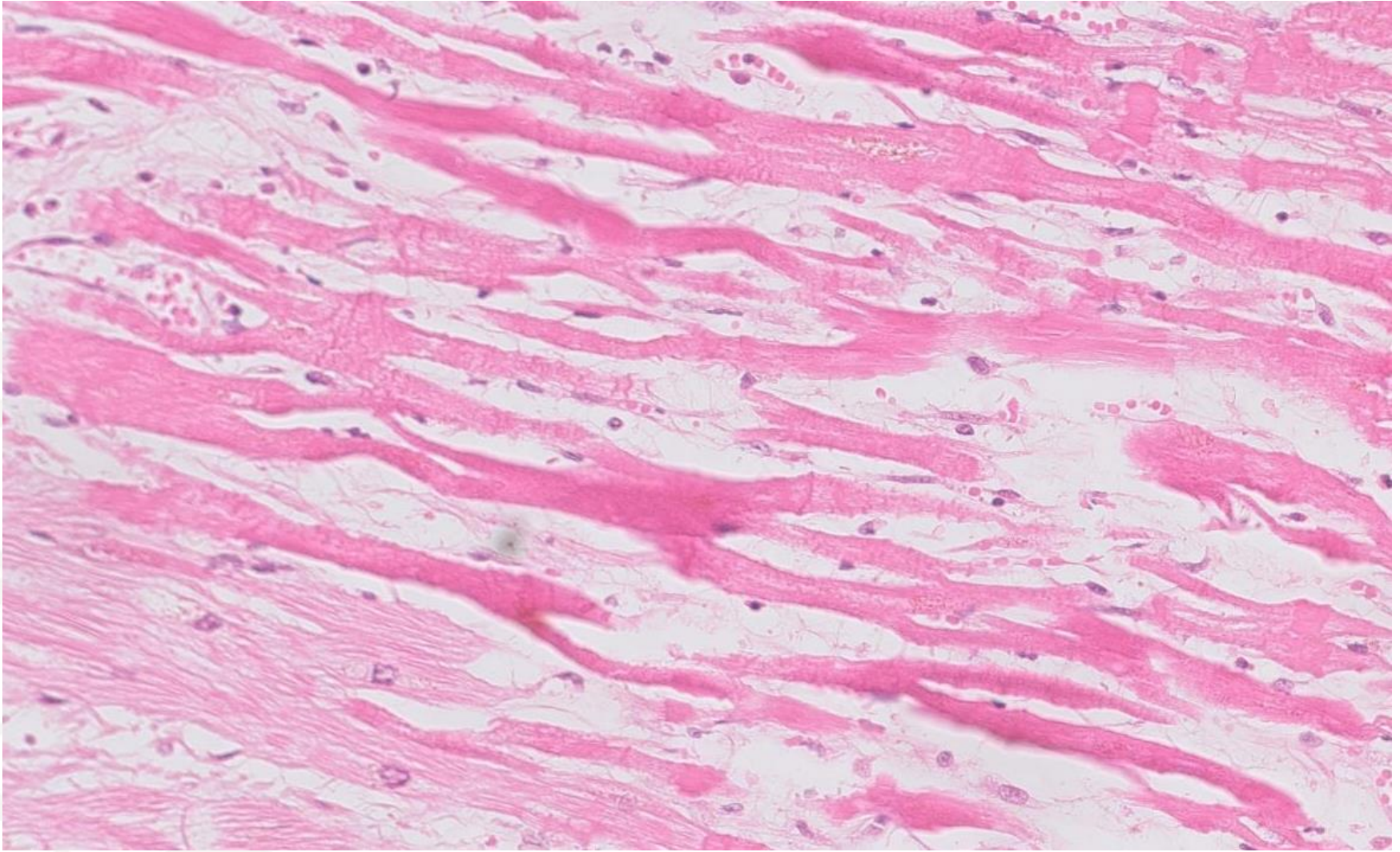




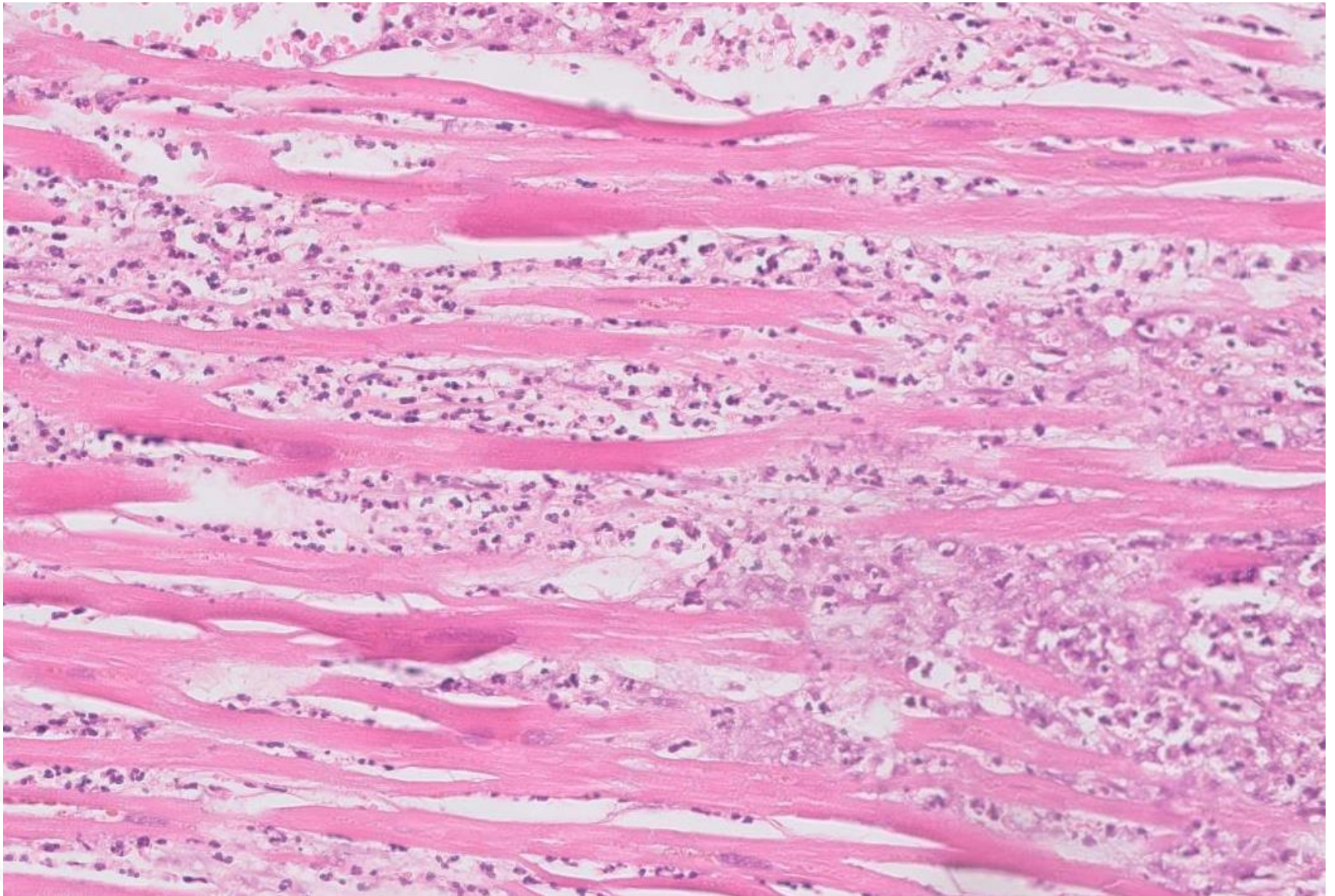




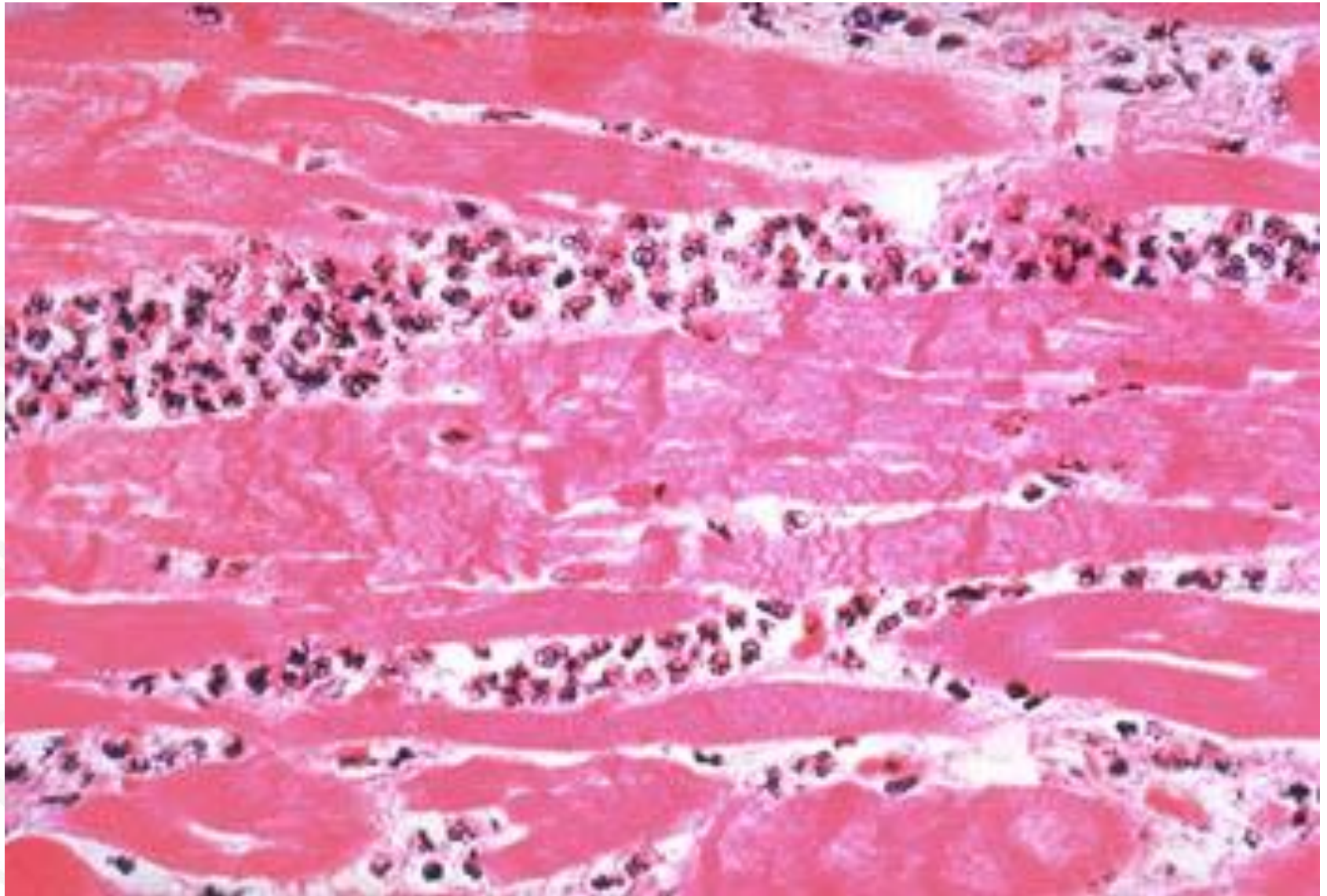


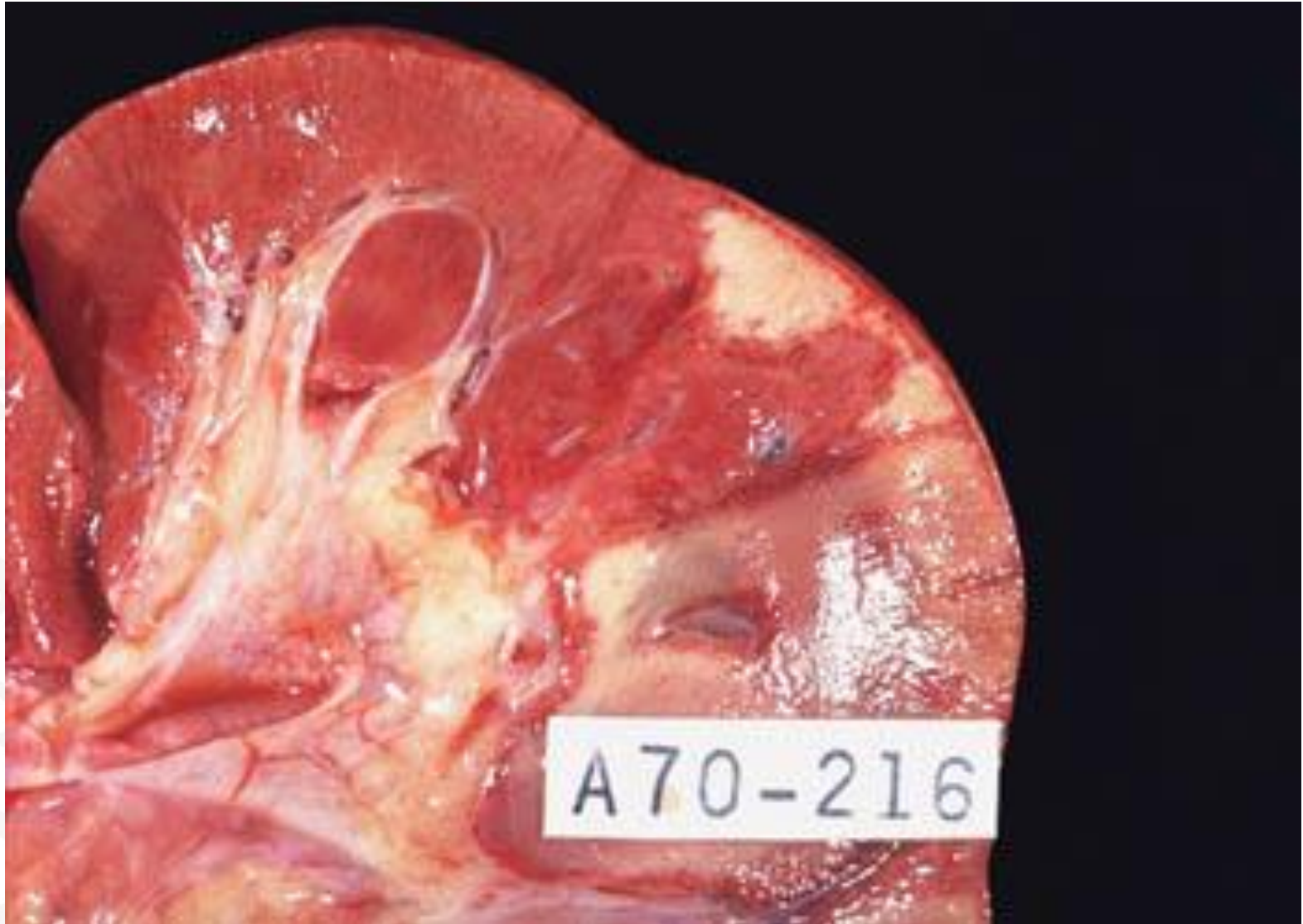












## 2.2 Kolliquationsnekrose

- Gewebe wird durch Enzyme (z. B. durch Proteasen) in eine gelartige oder flüssige Konsistenz umgewandelt.
- Bsp: Fettgewebsnekrose - Enzymatisch bedingte Nekrose des Fettgewebes durch Lipasen
- Merkmale:
  - Triglyzeride zu Fettsäuren und Glycerin hydrolisiert
  - Freie Fettsäuren reagieren mit  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  und  $\text{Na}^+$  unter Bildung von Seifen, Verkalkung möglich
  - Schattenhaft erkennbares Fettgewebe mit Einlagerung basophilen Materials
  - Entstehung von zystischen Hohlräumen
- Ursachen:
  - Hypoxie: Häufig in fettreichem Gewebe (z.B. Pankreatitis).
  - Bakterielle Toxine: Können zur Kolliquationsnekrose führen (z.B. Abszesse).

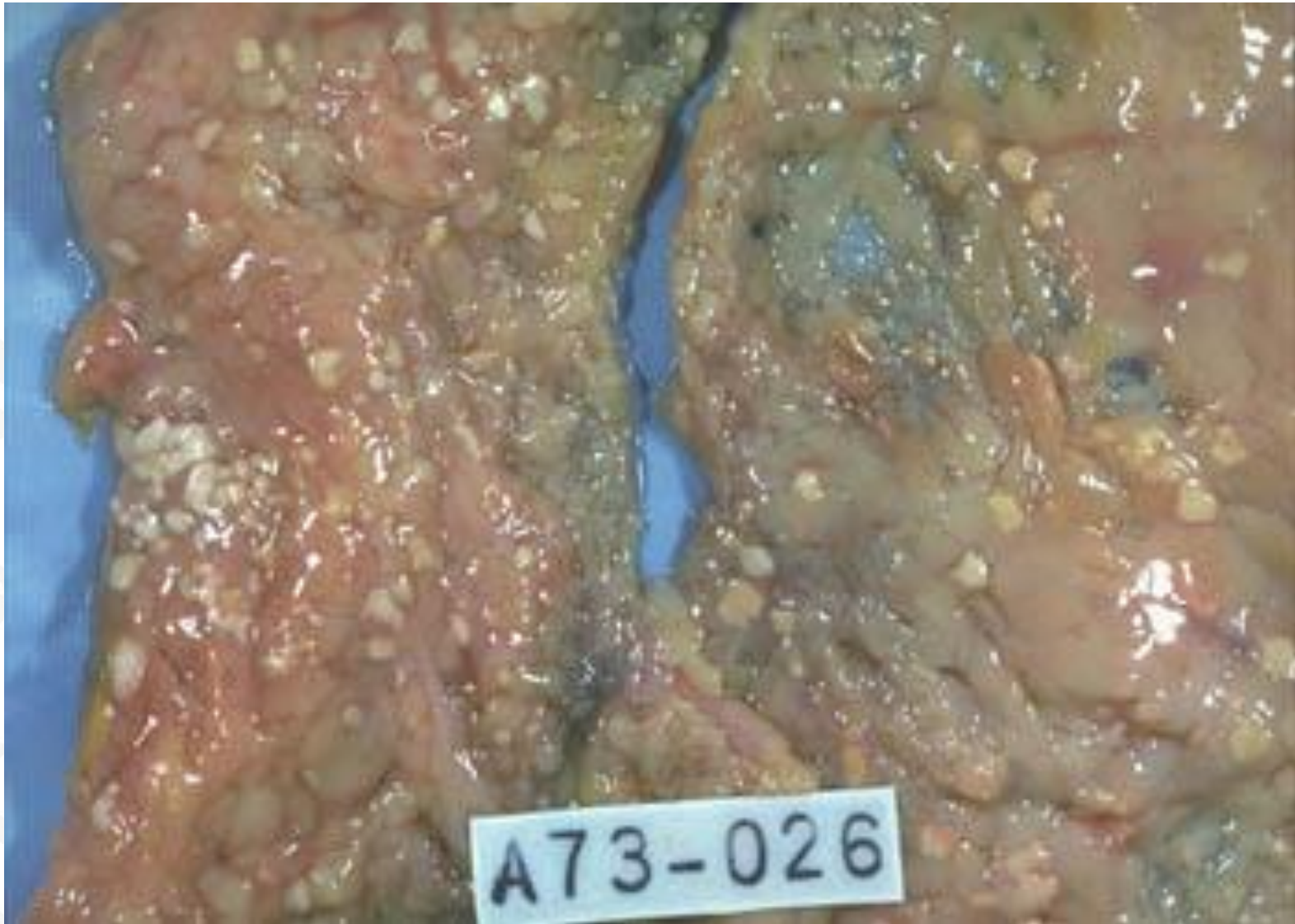


# Pankreas



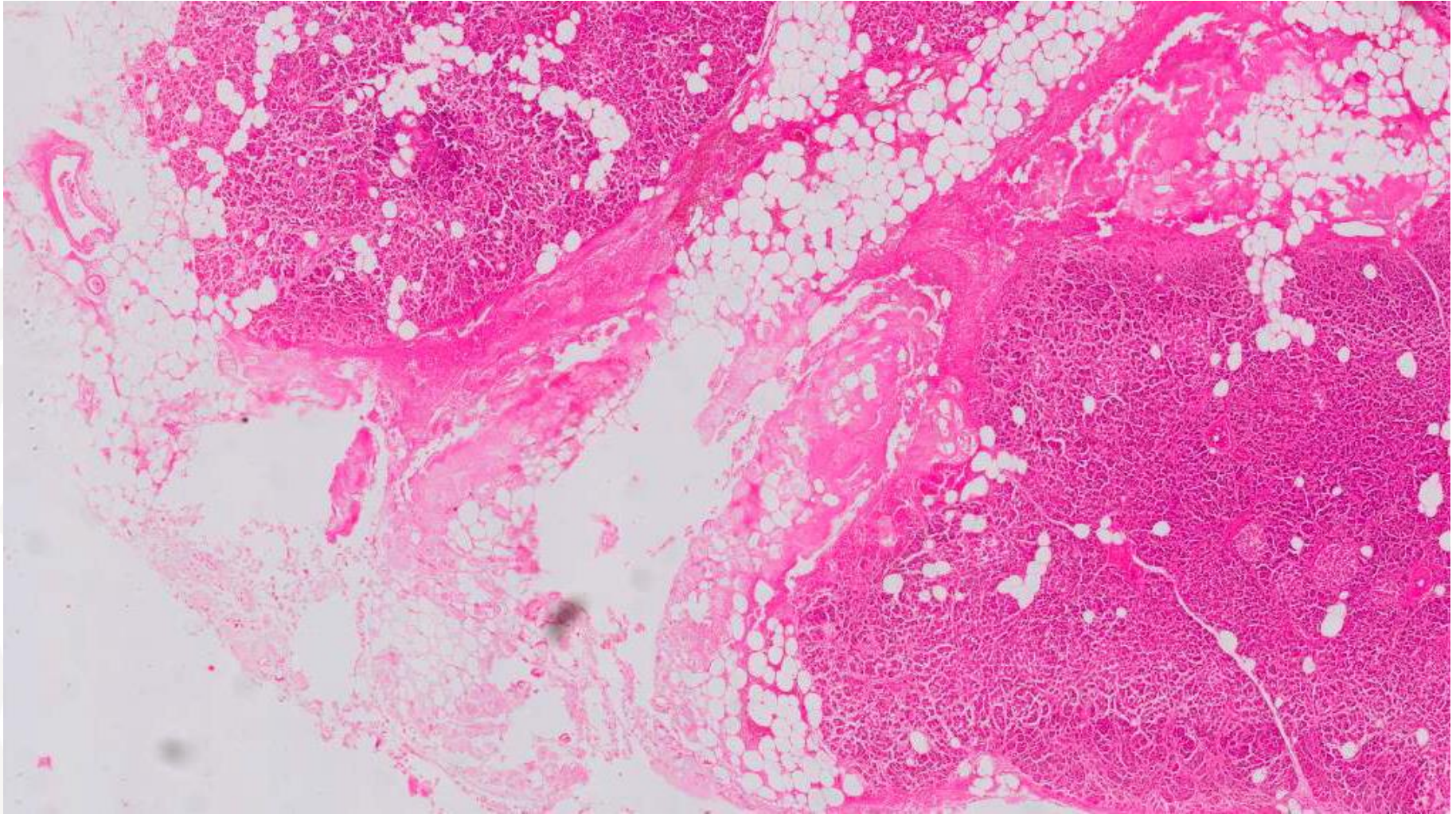


# Pankreas



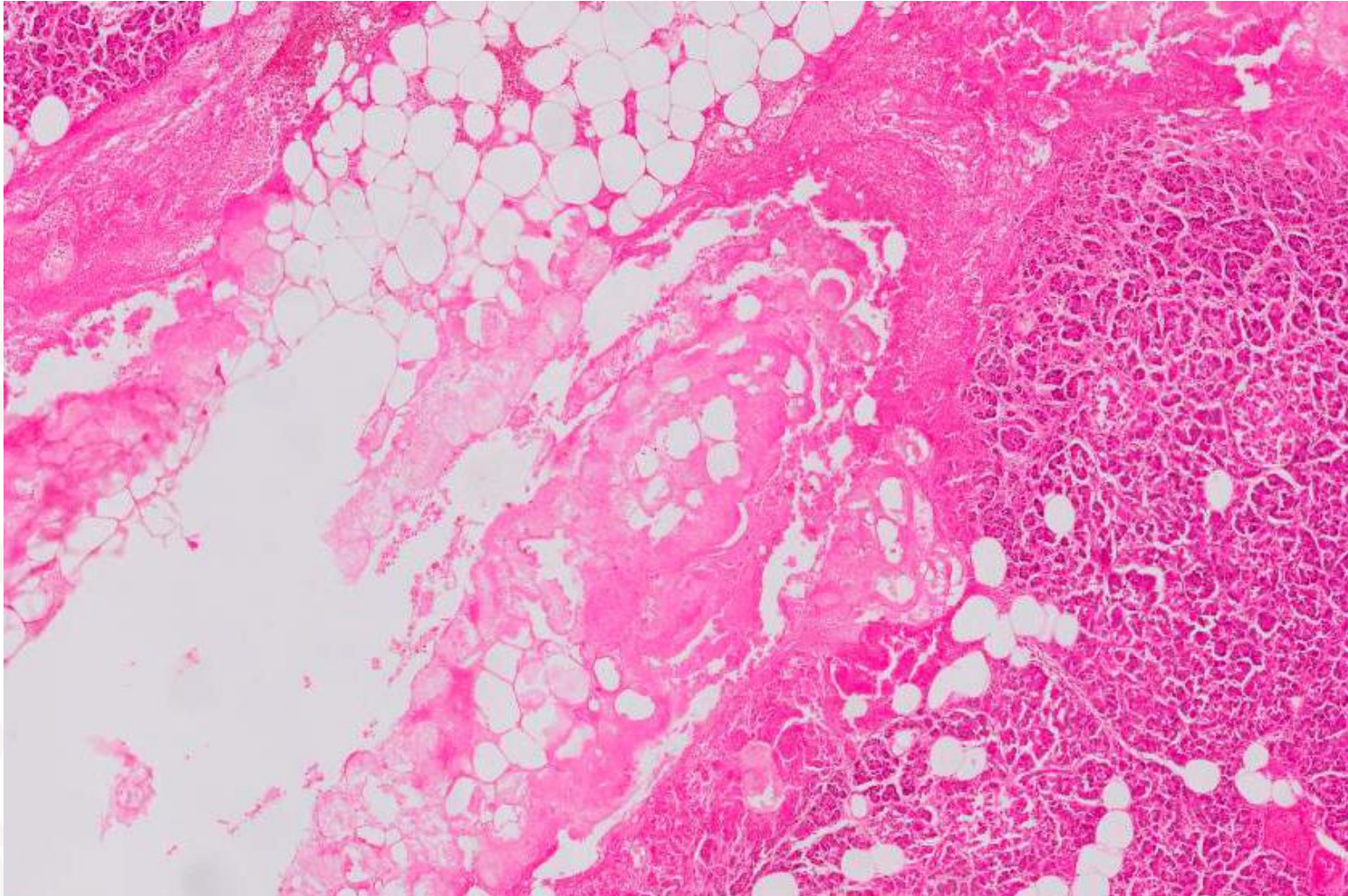


## Kolliquationsnekrose - Pankreas



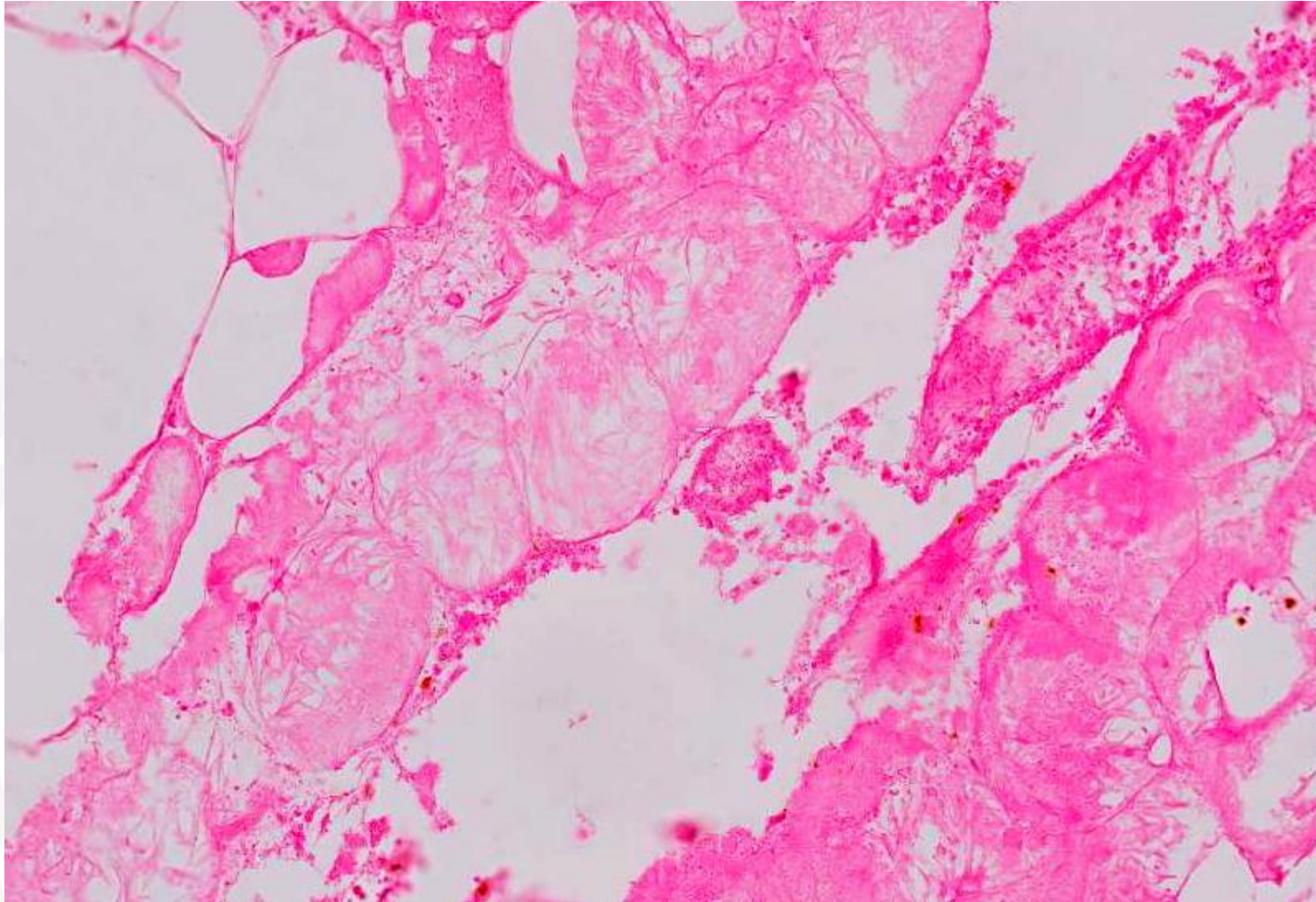


## Kolliquationsnekrose - Pankreas





## Kolliquationsnekrose - Fett

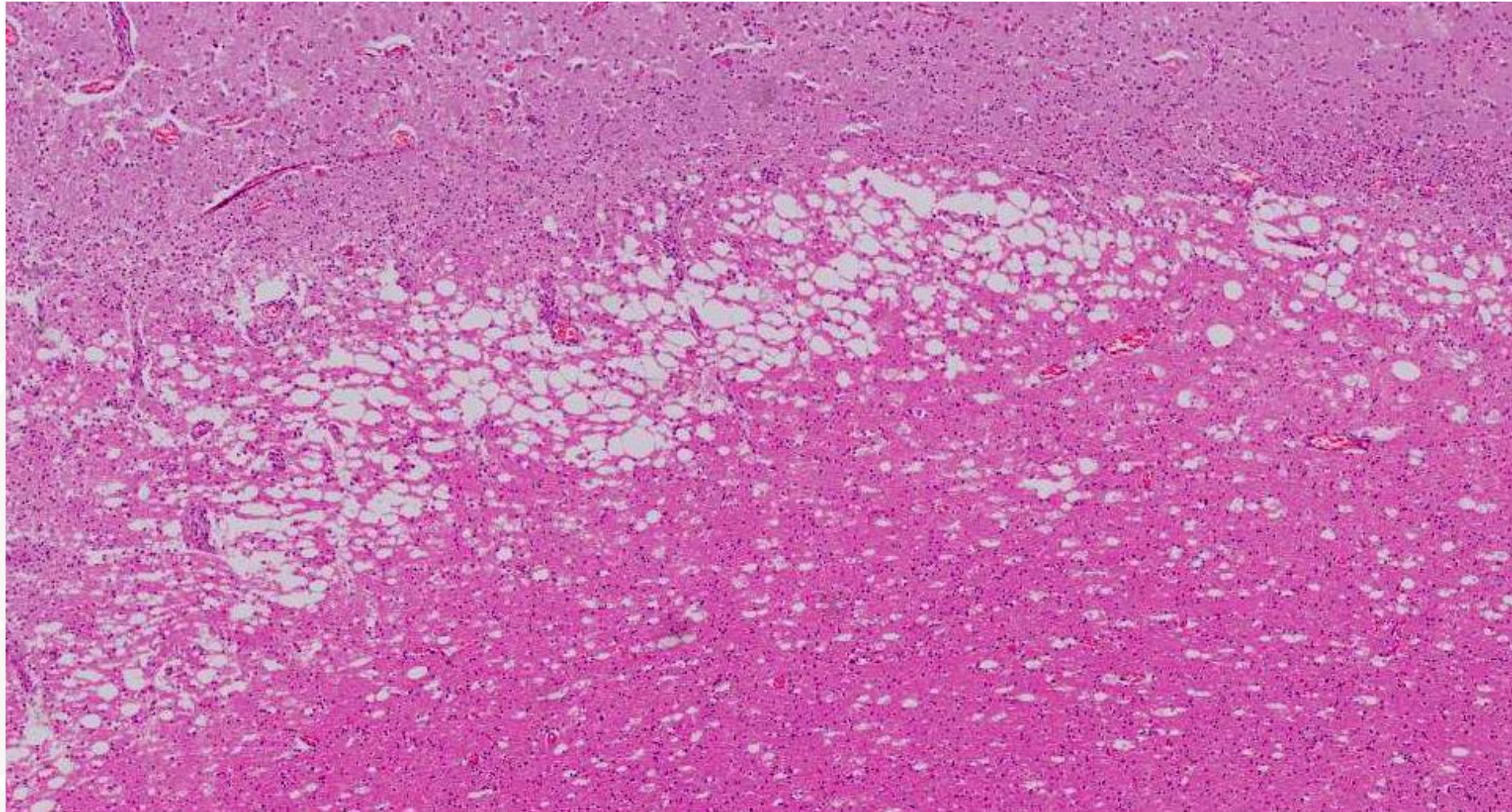


## Alter Hirninfarkt - Kolliquationsnekrose



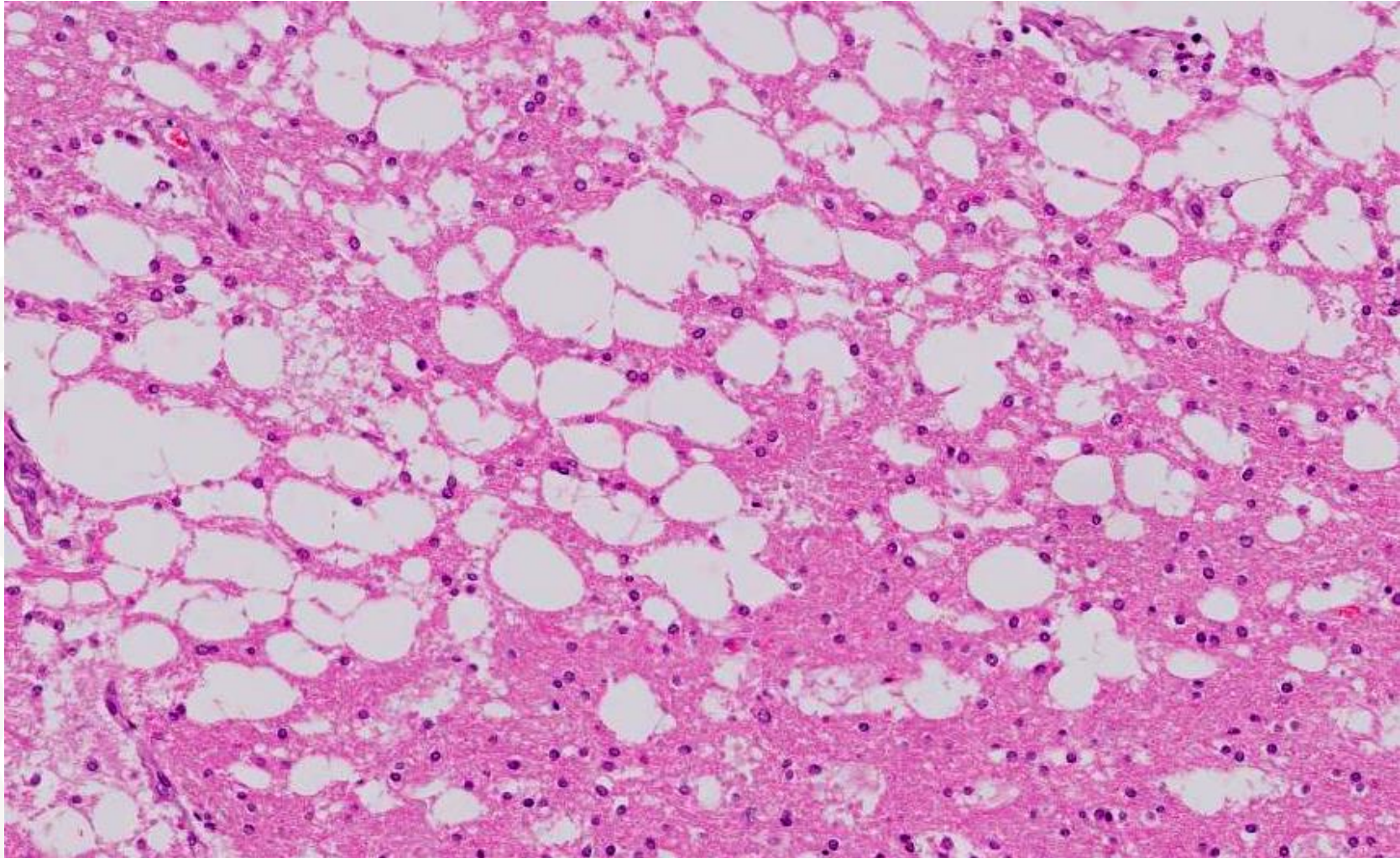


## Alter Hirninfarkt - Kolliquationsnekrose





## Alter Hirninfarkt – Kolliquationsnekrose

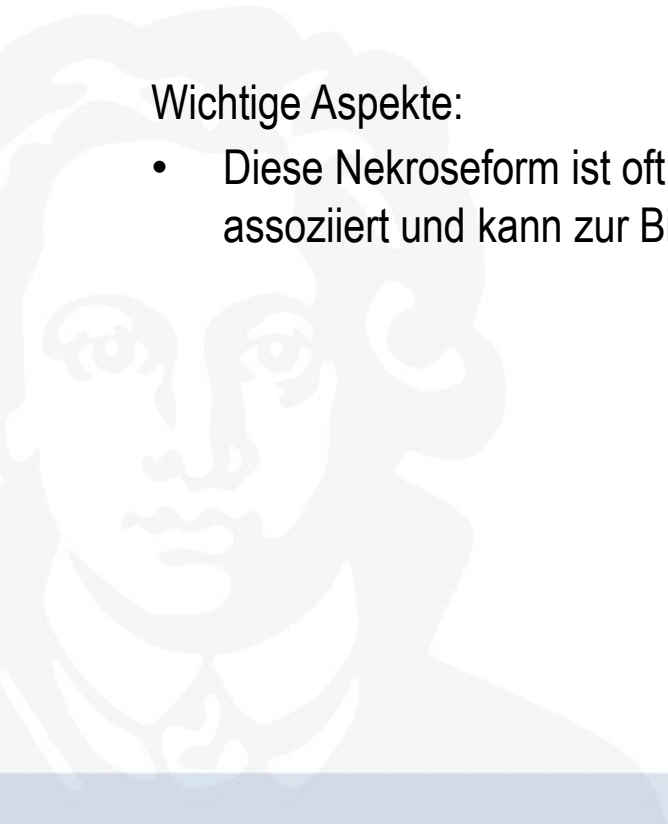


## 2.3 Verkäsende Nekrose

- Definition: Mischform zwischen Koagulations- und Kolliquationsnekrose.
- Merkmale:
  - Inhalt: Reich an Glykolipiden aus den Zellmembranen von Bakterien.
  - Ausbreitung: Kann sich durch den Abbau von Makrophagen während der Phagozytose verbreiten.

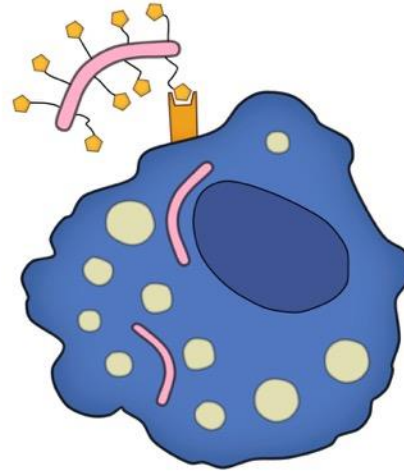
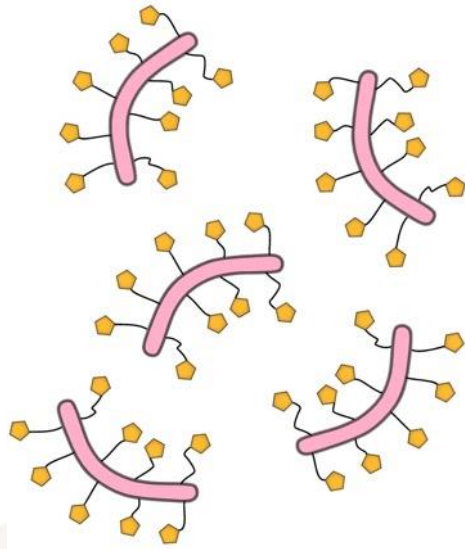
### Wichtige Aspekte:

- Diese Nekroseform ist oft mit bestimmten Infektionen, insbesondere Tuberkulose, assoziiert und kann zur Bildung von Nekroseherden führen.

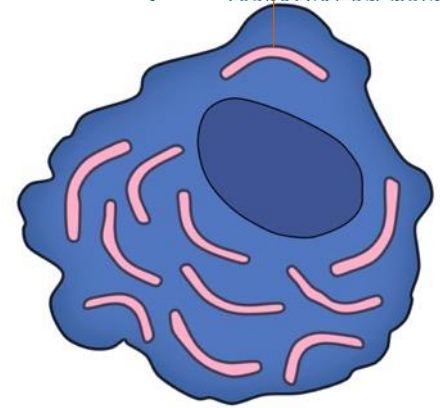




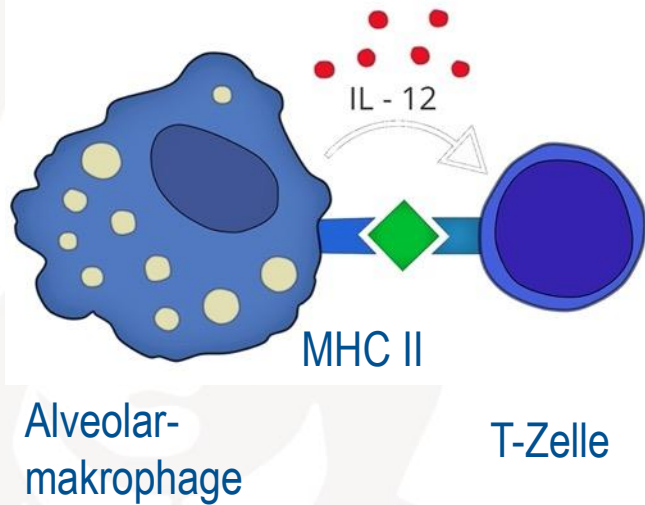
Mycobakterien



Alveolar-  
makrophage

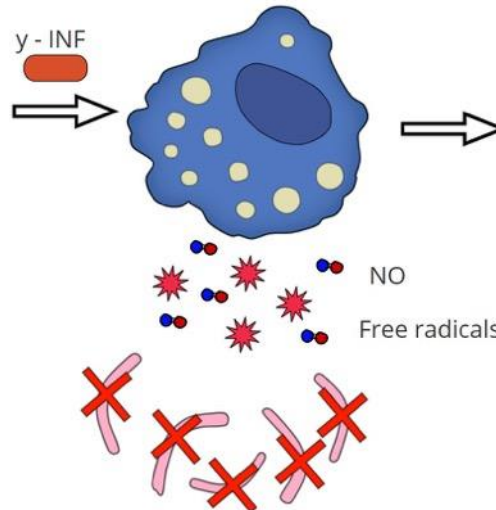


Alveolar-  
makrophage

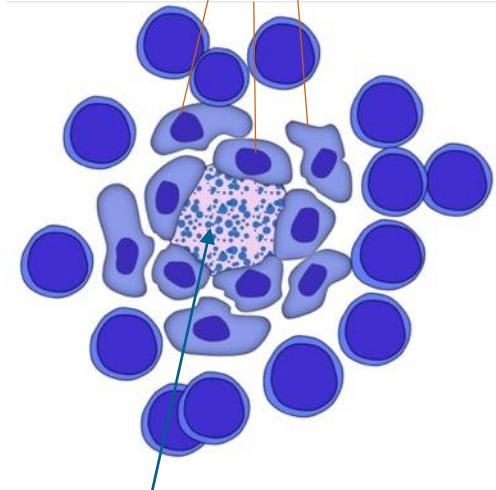


Alveolar-  
makrophage

T-Zelle

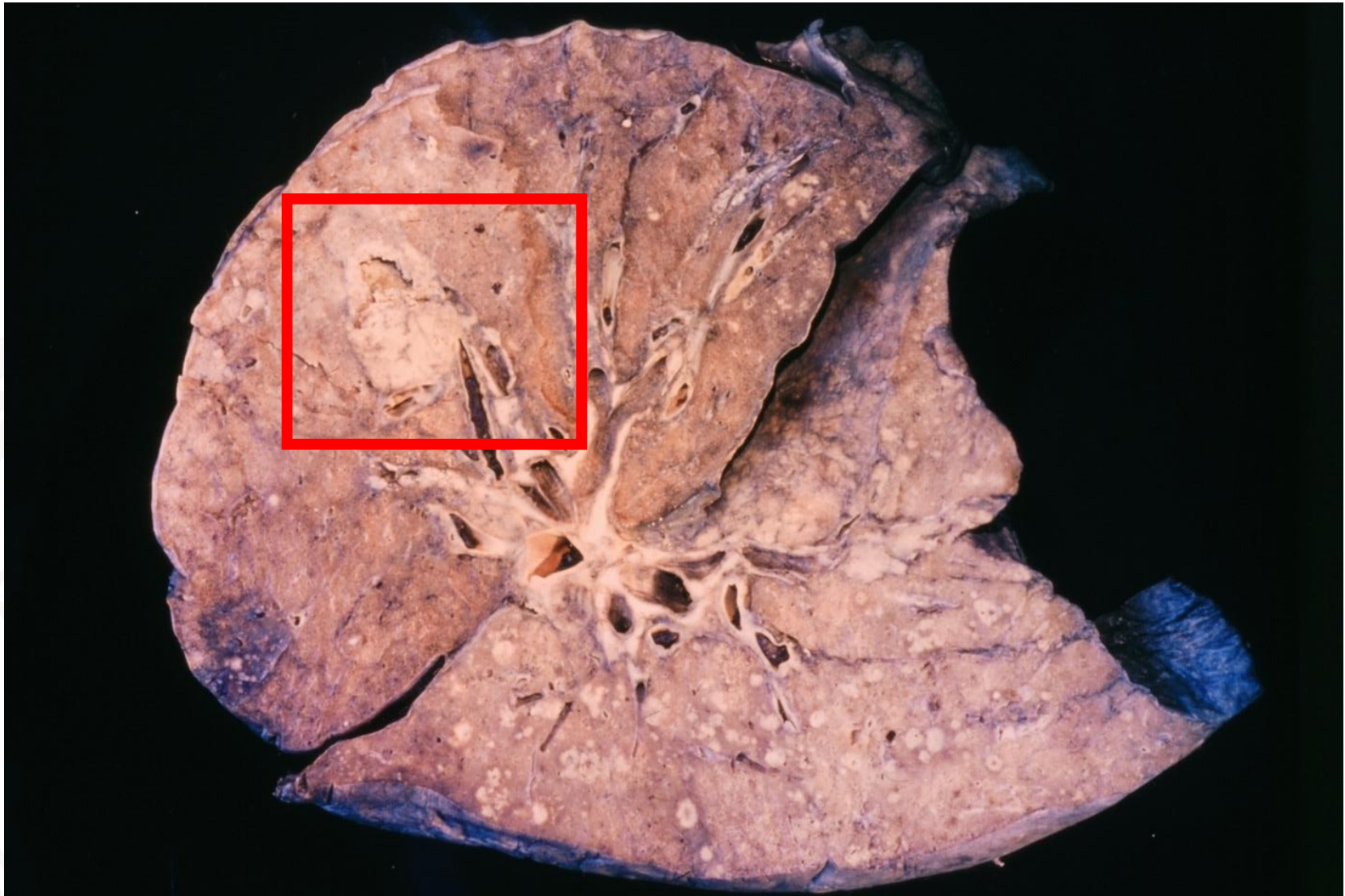


Epitheloidzellen



Verkäsende Nekrose

# Lunge

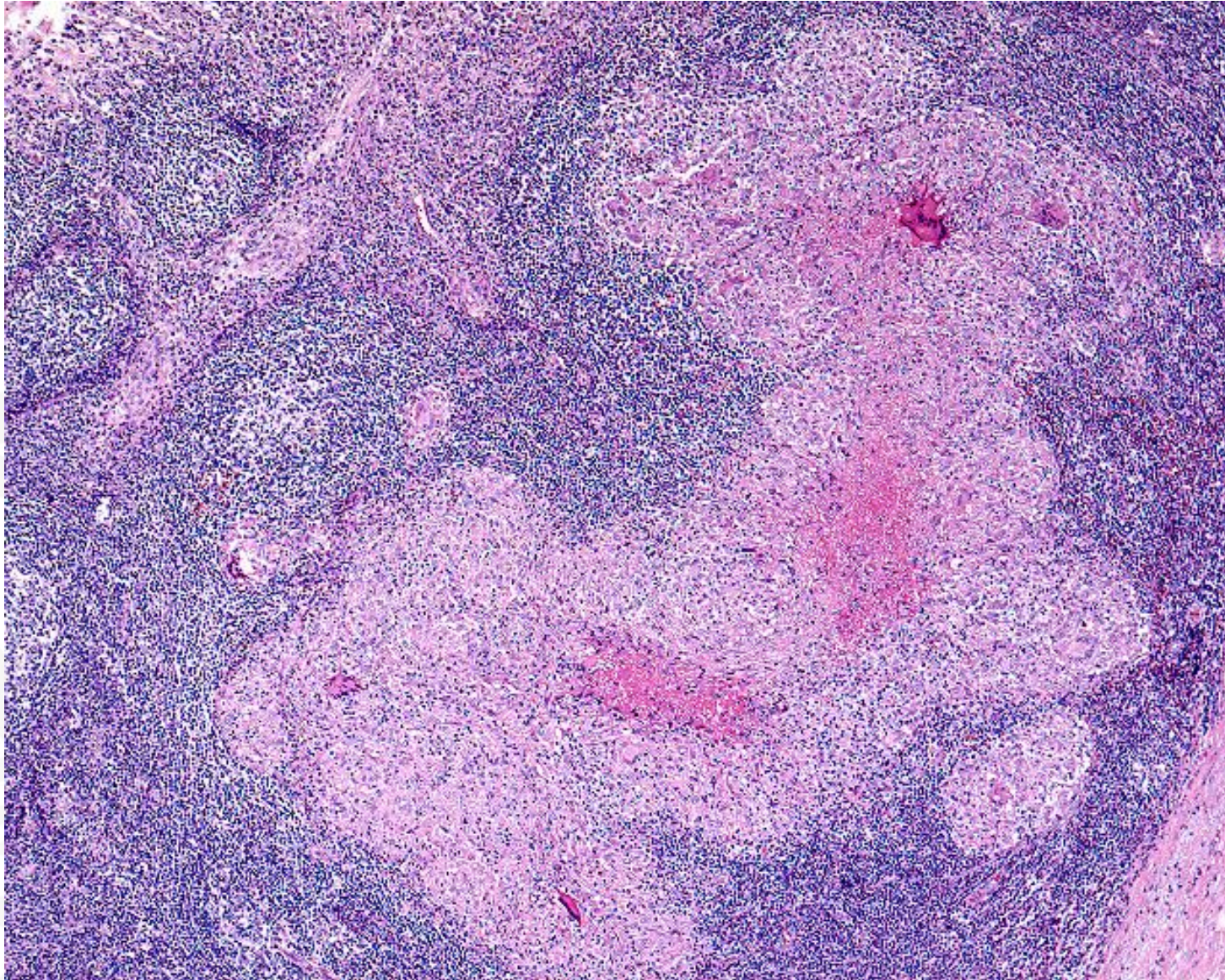




# Lunge



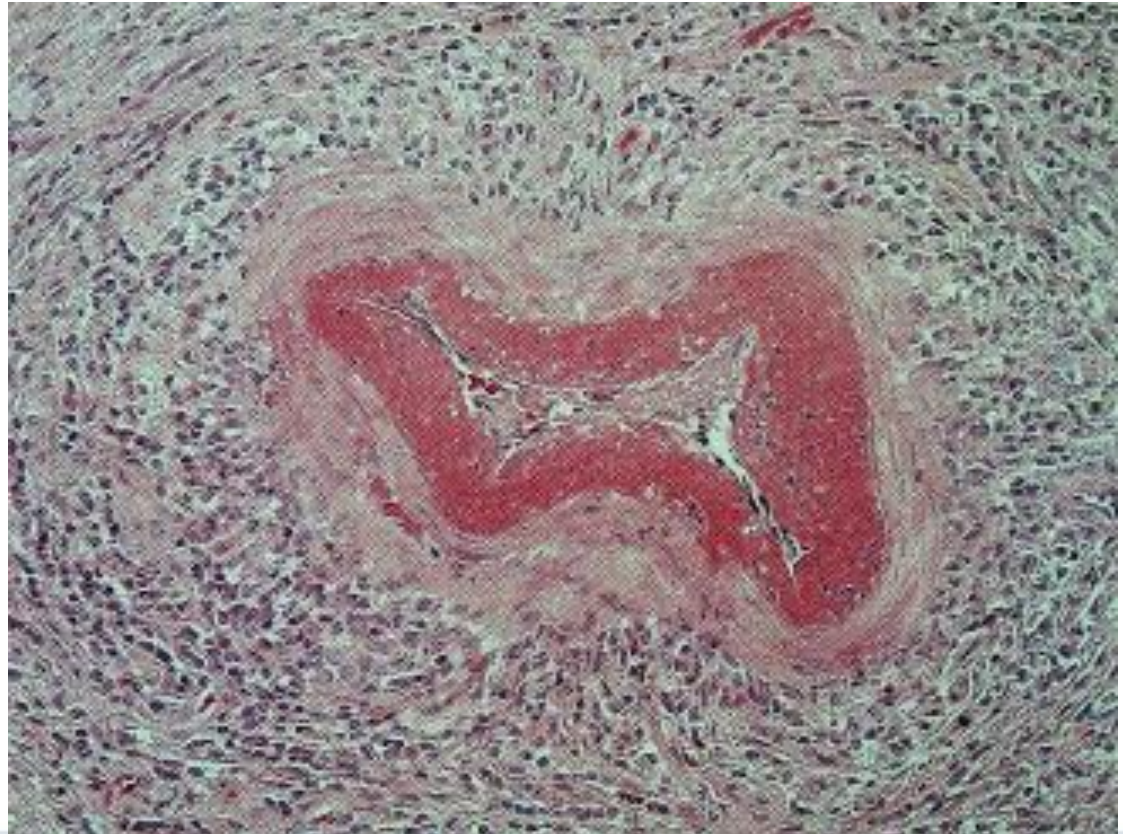






## 2.4 Fibrinoide Nekrose

- Fragmentation von kollagenen und elastischen Fasern
- Einlagerung der Bruchstücke in Zelldetritus, Serumbestandteile und Fibrin
- Intensive Rotfärbung in der HE-Färbung
- Die fibrinoide Nekrose findet sich
  - immunologisch bedingt z.B. Rheuma
  - bei peptischen Ulzera



## 2.5 Gangränöse Nekrose

- bei Extremitäten meist Atherosklerose sog. trockene Gangrän
- Fäulniserreger
- Gangräneszierende Entzündung
- Feuchte Gangrän



## 2.6 Hämorrhagische Nekrose

- Nekrose mit Blutbeimengung
  - z.B. bei Verschluss des venösen Abfluss Einblutung der Nekrose
  - z.B. bei Dünndarmeinklemmung in Hernie „hämorrhagische Infarzierung“
  - Stielgedrehtes Ovar
  - Hodentorsion
  - Lungeninfarkt bei Rechtsherzinsuffizienz

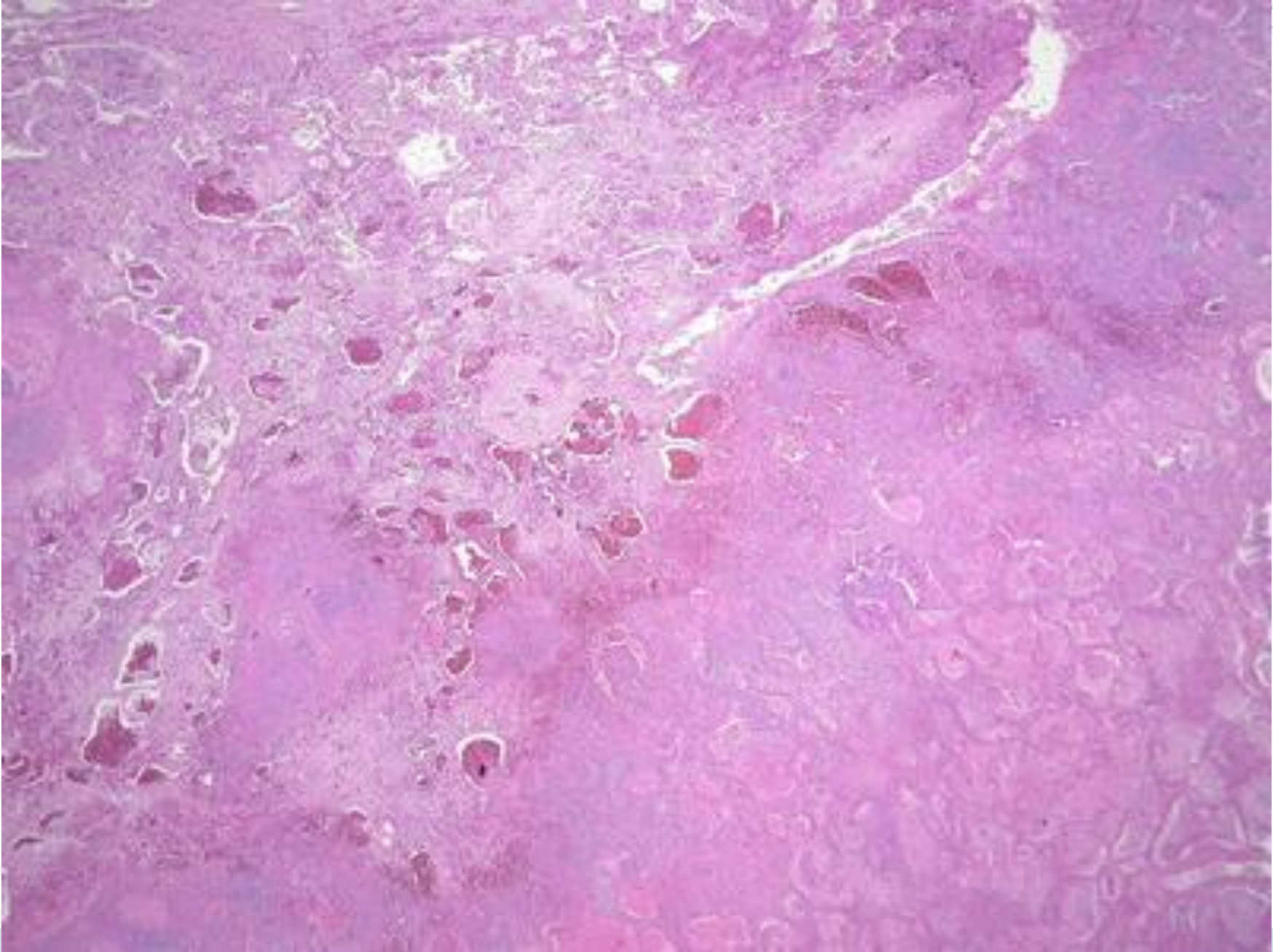












## Gegenüberstellung Apoptose und Nekrose

Eigenschaft	Apoptose	Nekrose
Definition	Programmierter, kontrollierter Zelltod	Unkontrollierter Zelltod durch äußere Verletzungen
Hauptmerkmal	Zellschrumpfung, Chromatin-Margination	Zellschwellung, Karyolyse, Zellyse
Energieabhängigkeit	Energieabhängig (ATP erforderlich)	Energieunabhängig, verursacht durch schweren Schaden
Membranveränderung	Intakte Membran bis zur Bildung von Apoptosekörpern	Membranruptur und Freisetzung von Zellinhalt
Zellinhalt	Zellinhalt in Apoptosekörpern eingeschlossen	Freisetzung von Zellinhalt ins umliegende Gewebe
Entzündungsreaktion	Keine Entzündung, kontrollierter Abbau	Starke Entzündungsreaktion durch Zellinhaltsfreisetzung
Beispiele	Zellalterung, DNA-Schäden	Hypoxie, Strahlung, chemische Verletzungen
Folge	Bildung von Apoptosekörpern, Phagozytose	Gewebeschädigung durch Zellinhalt und Entzündung

### 3. Weitere Formen des Zelltodes: Pyroptose

Programmierten Zelltod mit entzündlicher Reaktion

Merkmale:

- Intrazelluläre Komponenten werden nicht compartmentalisiert.
- Entzündungsmediatoren (z.B. IL-1 $\beta$ , IL-18) werden freigesetzt.

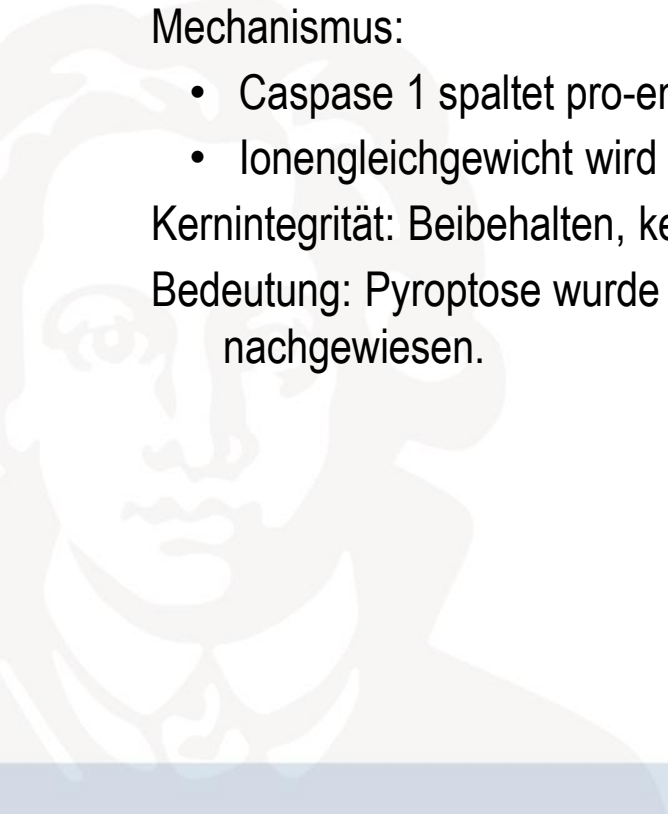
Auslöser: Aktivierung durch Pathogene, insbesondere durch Caspase 1 in infizierten Makrophagen (z.B. bei Salmonellen oder Shigellen).

Mechanismus:

- Caspase 1 spaltet pro-entzündliche Zytokine und bildet Poren in der Zellmembran.
- Ionengleichgewicht wird gestört, was zu Zellschwellung und Lyse führt.

Kernintegrität: Beibehalten, keine Fragmentierung, aber Kernkondensation sichtbar.

Bedeutung: Pyroptose wurde auch im zentralen Nervensystem und im Herz-Kreislauf-System nachgewiesen.





## Weitere Formen des Zelltodes: Autophagie

Prozess, bei dem Zellbestandteile in Lysosomen zur Zersetzung sequestriert werden (z.B. Makroproteine, Organellen).

Funktionen:

- Recycling von Zellbestandteilen zur Bildung neuer Strukturen oder als Energiequelle.
- Beteiligt an der Immunabwehr: Abbau intrazellulärer Pathogene und Antigenpräsentation.

Stressoren: Ausgelöst durch Nährstoffmangel, Zellteilungssignale oder beschädigte Organellen.

Arten von Autophagie:

- Makroautophagie: Einschluss ganzer Zellregionen in Autophagosomen, die mit Lysosomen fusionieren.
- Mikroautophagie: Direkte Fusion von Organellen mit Lysosomen.
- Selektive Autophagie: Zielgerichteter Abbau spezifischer Proteine, vermittelt durch Chaperone.

Bedeutung: Entfernung von seneszenten Zellen und neoplastischen Läsionen.

Mechanismus: Vermittelt durch ULK1-Komplex, PI3K-Komplex, ATG-Proteine und LC3II zur Bildung von Autophagosomen, die mit Lysosomen fusionieren.

## Weitere Formen des Zelltodes: Nekroptose

Necroptose ist eine stark regulierte Form des Zelltods mit Eigenschaften der Nekrose  
2005 entdeckt

Sie wird durch die Rezeptor-interagierenden Proteine 1 (RIP1) und 3 (RIP3) aktiviert, häufig über den Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1 (TNFR1)

Necroptose tritt häufig in Zellen auf, die nicht in der Lage sind, den regulären apoptotischen Prozess zu durchlaufen, etwa aufgrund einer Hemmung von Caspase 8



## Zusammenfassung

Apoptose: Geordneter, programmierter Zelltod ohne Entzündungsreaktion, wichtig für Gewebemöostase.

Nekrose: Ungeordneter, meist durch Zellschädigung ausgelöster Zelltod, der oft mit Entzündungen und Gewebeschäden einhergeht.

Formen der Nekrose:

- Koagulationsnekrose
- Kolliquationsnekrose
- Fettgewebsnekrose
- Hämorrhagische Nekrose
- Gangränöse Nekrose

Weitere Nekroseformen sind bekannt.



# Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Ria.winkelmann@unimedizin-ffm.de

