

Vorlesung Grundlagen der Pathologie: Zell- und Gewebeschäden

Prof. Dr. med. Peter Wild



Übersicht der Zellveränderungen

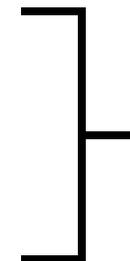
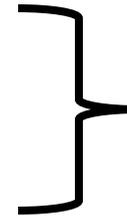
Wie verändern sich Zellen bei Schädigung?

- **Funktionelle Anpassung**
 - Hitzeschockproteine
 - Proteine der „Phase der akuten Antwort“
- **Zytologische (zelluläre) Adaptation**
 - Hypertrophie
 - Hyperplasie
 - Atrophie
 - Hydropische Schwellung
 - Sub- und intrazelluläre Ablagerungen
- **Histologische Adaptation**
 - Metaplasie
 - Dysplasie

Übersicht der Zellveränderungen

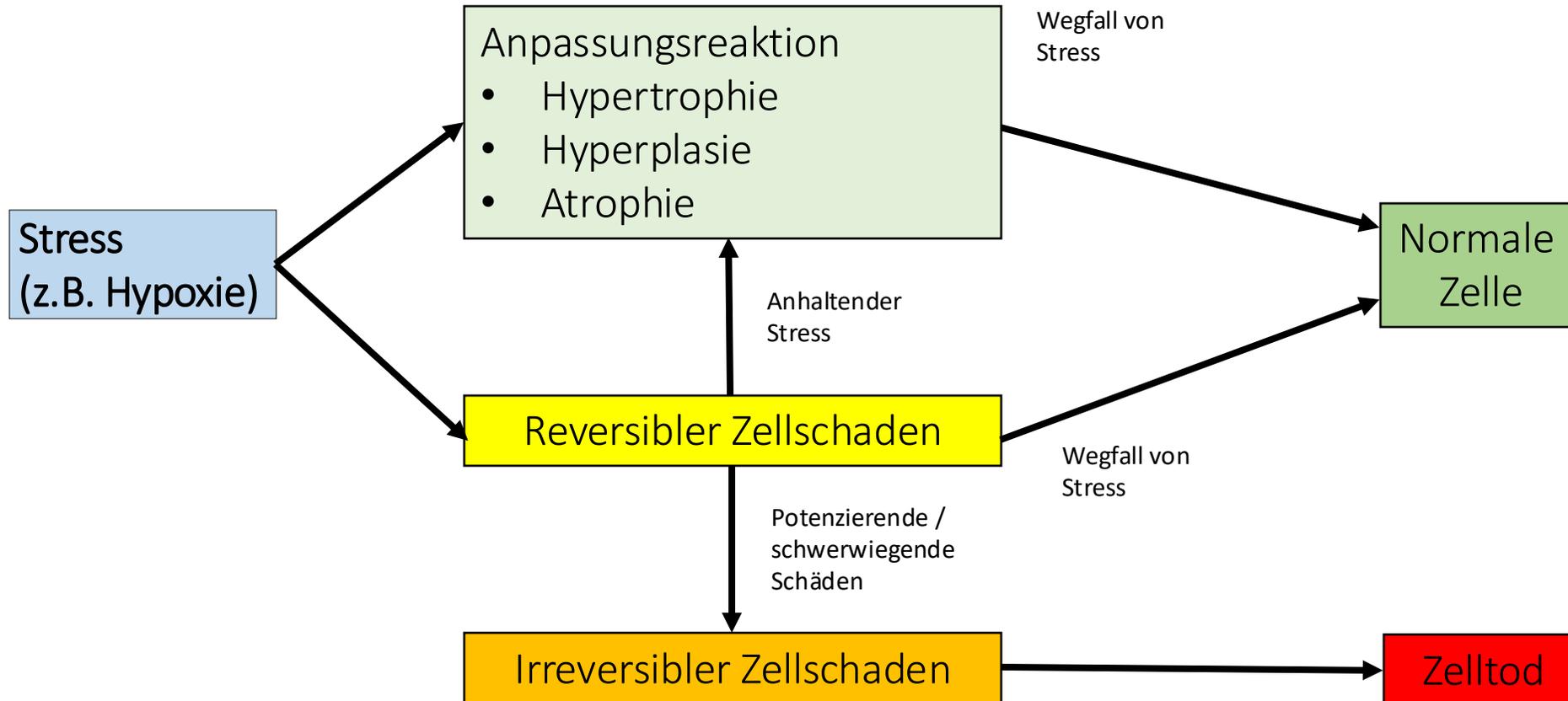
Wie verändern sich Zellen bei Schädigung?

- **Funktionelle Anpassung**
 - Hitzeschockproteine
 - Proteine der „Phase der akuten Antwort“
- **Zytologische (zelluläre) Adaptation**
 - Hypertrophie
 - Hyperplasie
 - Atrophie
 - **Hydropische Schwellung**
 - **Sub- und intrazelluläre Ablagerungen**
- **Histologische Adaptation**
 - Metaplasie
 - Dysplasie



Nächste Vorlesung 3&4

Zell- und Gewebsschäden



Ursachen von Zell- und Gewebsschäden

- Hypoxie (mangelhafte Blutversorgung, geringe Blutoxygenierung, Anämie)
- Ernährungsstörungen
- Biologische Noxen (Viren, Bakterien, Pilze, Parasiten)
- Chemische Noxen (Die Dosis macht das Gift!)
- Physikalische Noxen (mechanisch, thermisch, elektrisch, Strahlen)
- Immunologische Faktoren (z.B. Autoimmunität)
- Genetische Defekte als Prädisposition für das Ausmaß der schädigenden Wirkung einer Noxe

Angriffspunkte von Noxen

Morphologisch:

- Zellmembran
- Zellorganellen (Mitochondrien, Zytoskelett, Ribosomen, Lysosomen)
- Zellkern

Molekular / biochemisch:

- Lipide
- Proteine
- DNA

Zellschäden

- **Zelleinlagerung von Wasser**
- Zelleinlagerung von Glykogen
- Zelleinlagerung von Fetten
- Zelleinlagerung von Proteinen

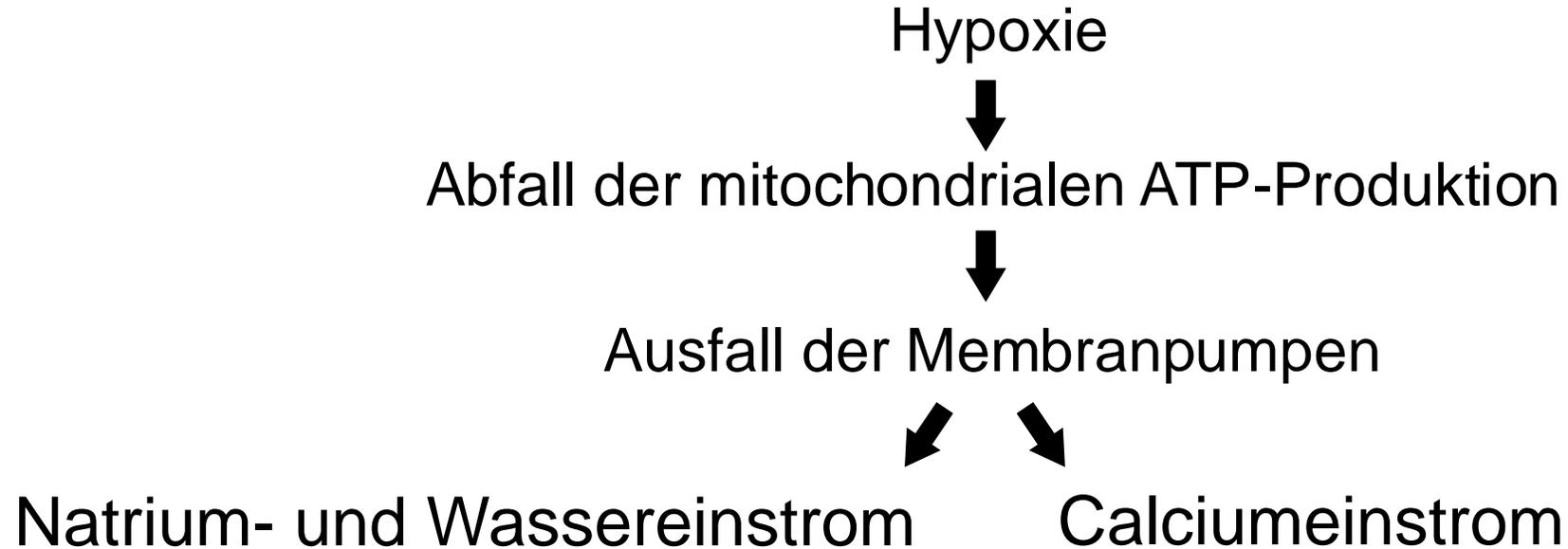
Zytologische Adaptation

hydropische Schwellung (akutes Zellödem)

mildeste Form der Zellschädigung, reversibel

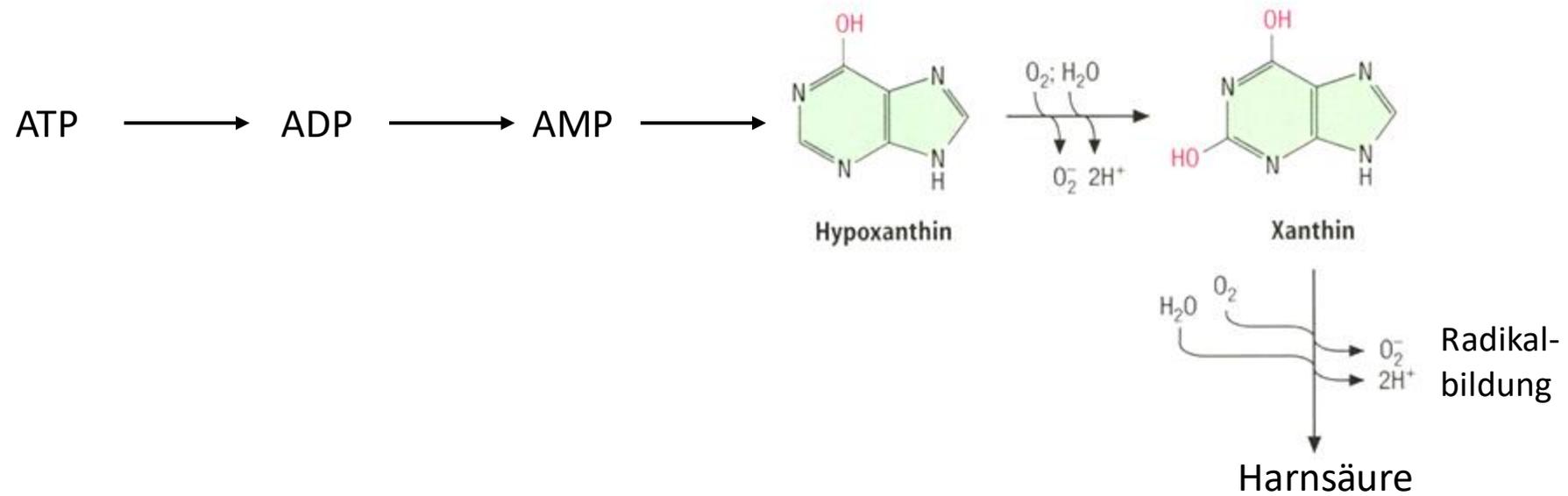
- Das Zellvolumen wird durch einen energieabhängigen Austausch von K^+ - und Na^+ -Ionen sowie durch Enzyme der Zellmembran konstant gehalten
- Die normal höhere intrazelluläre K^+ -Konzentration wird durch Ionen-Pumpen gewährleistet
- Ionen-Pumpen benötigen ATP
- Bei ATP-Mangel kommt es zum Wassereinstrom in das Zytoplasma und die Mitochondrien

Hypoxische Zellschädigung



Membranpumpen (Na⁺/K⁺ATPase, Na⁺/Ca⁺⁺Antipport)

Hypoxische Zellschädigung



Hypoxische Zellschädigung

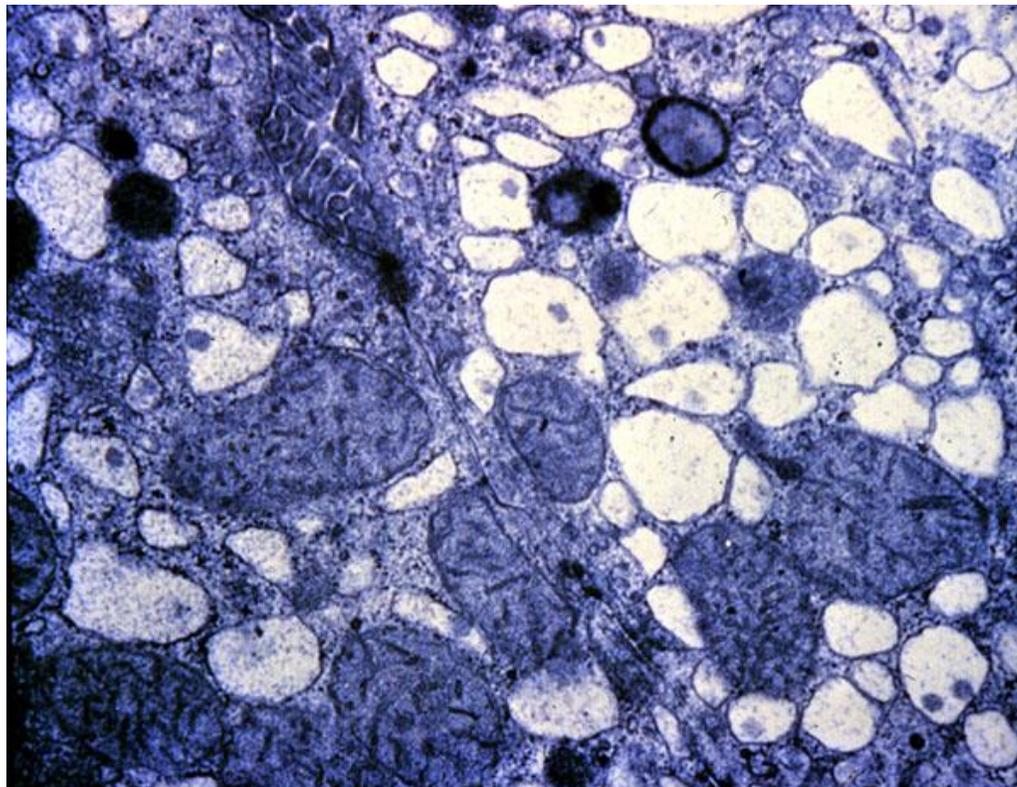
Hypoxie und Reperfusion nach Ischämie

- Radikale (O_2^{2-} , OH^- , H_2O_2)
 - Peroxidation von Lipiden (Membranschädigung)
 - Schädigung von Proteinen mit Thiolgruppen (z.B. Ionenpumpen)
 - DNA-Schädigung (Proteinsynthese)
 - Mitochondrienschädigung
 - Kalziumeinstrom
- Erschöpfung der Abräumsysteme für freie Radikale (Vitamin E, Glutathionperoxidase, Superoxiddismutase, Katalase)

Hypoxische Zellschädigung

Hydropische Schwellung

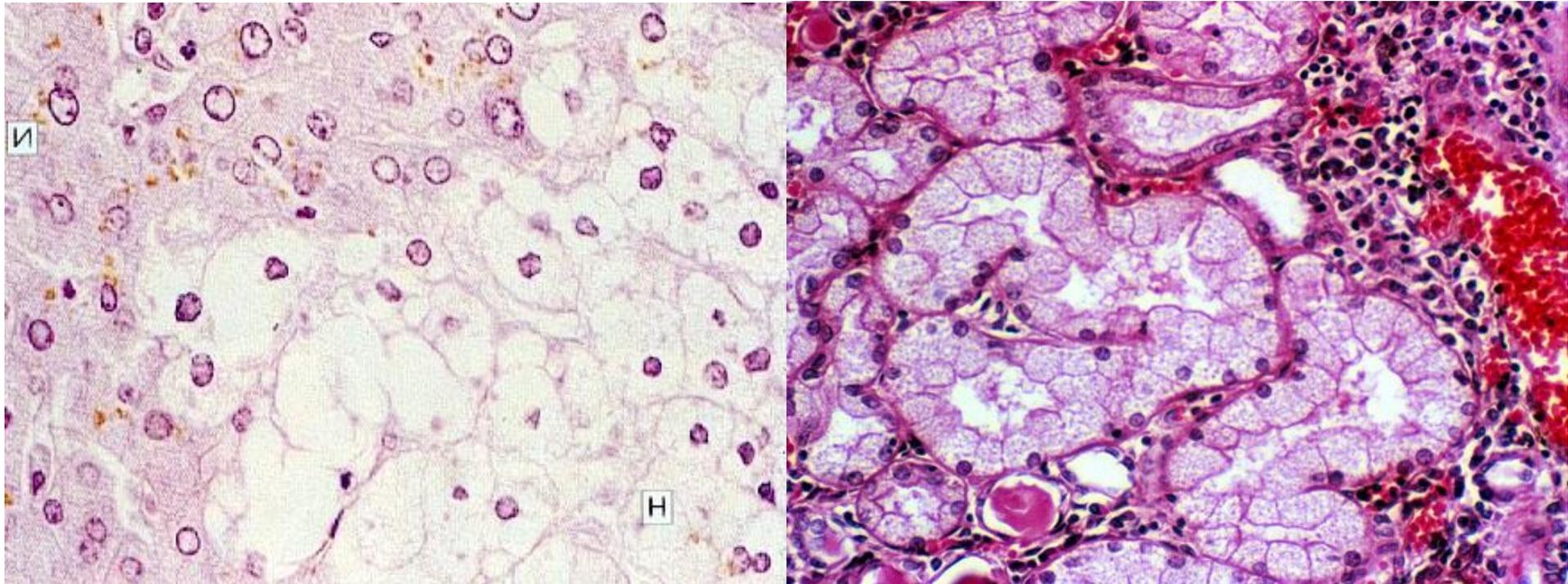
- reversible Wassereinlagerung
- Mitochondrien > ER > Zellkern > Zellhydrops



Dilatation der (wassergefüllten) Zisternen des endoplasmatischen Retikulums;
Degranulierung durch Ablösung der Ribosomen

Hypoxische Zellschädigung

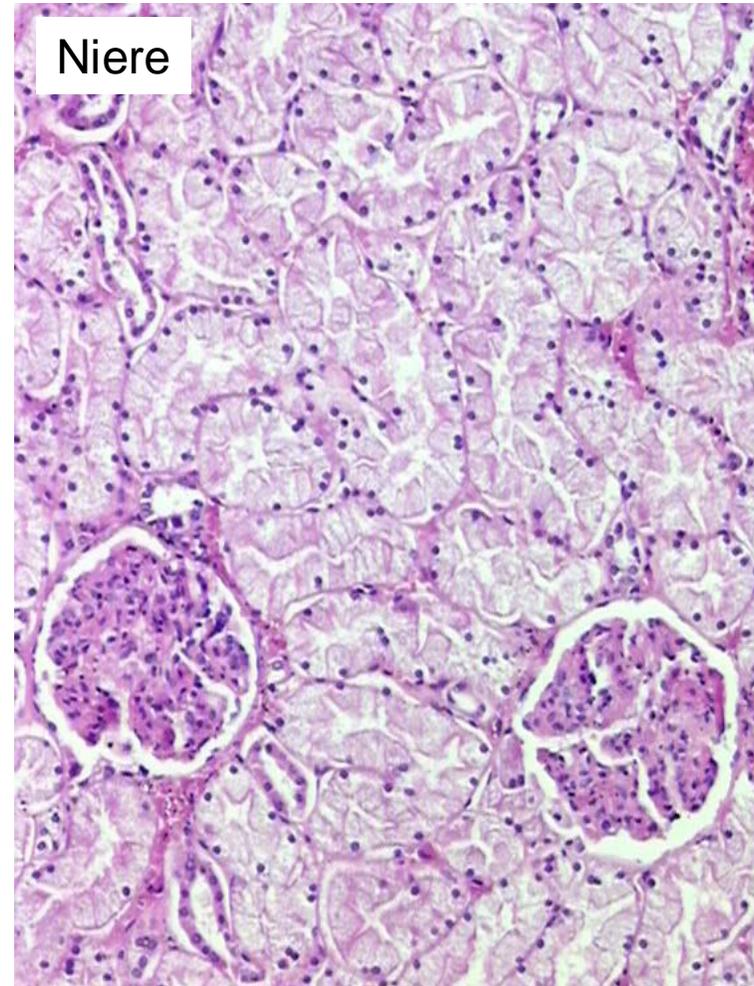
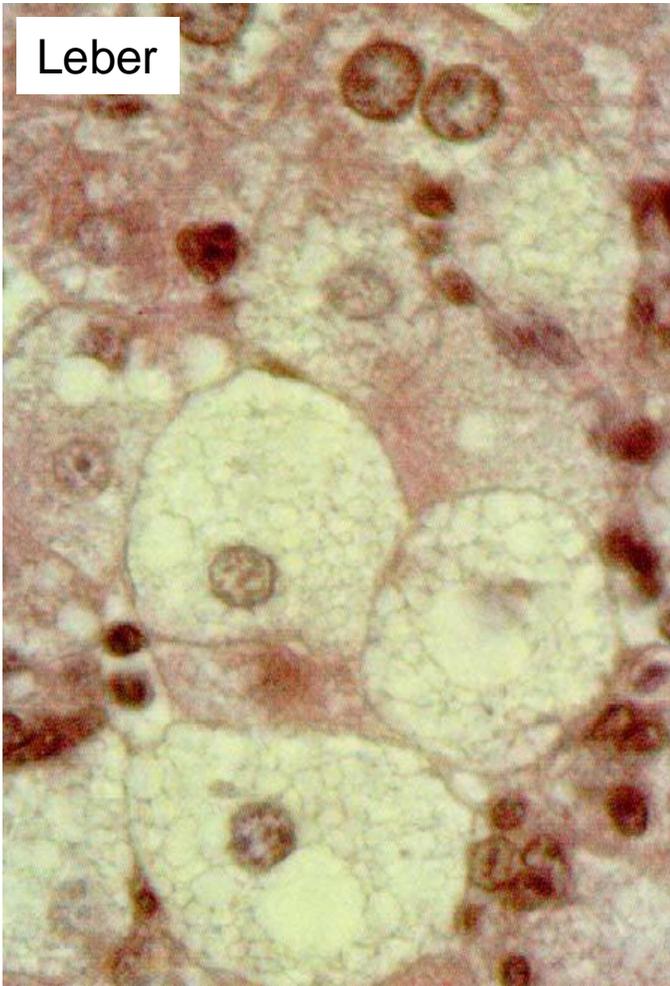
Zellhydrops lichtmikroskopisch



Leberepithelien

Tubulusepithelien der Niere

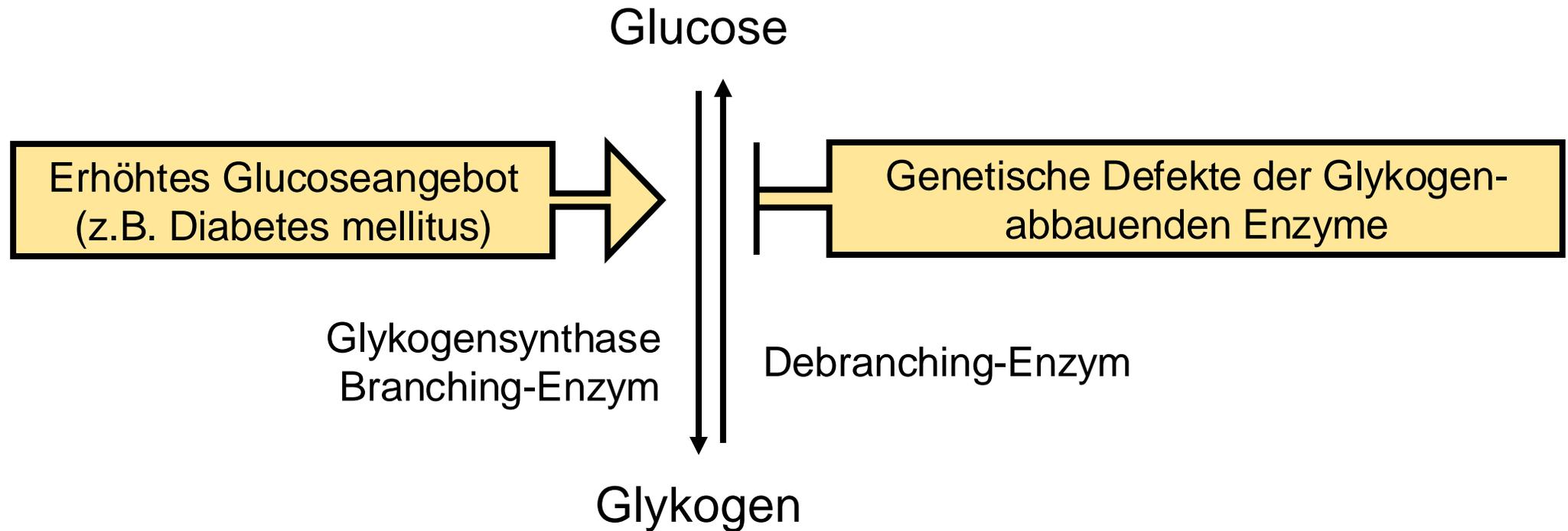
Hydropische Schwellung



Schäden

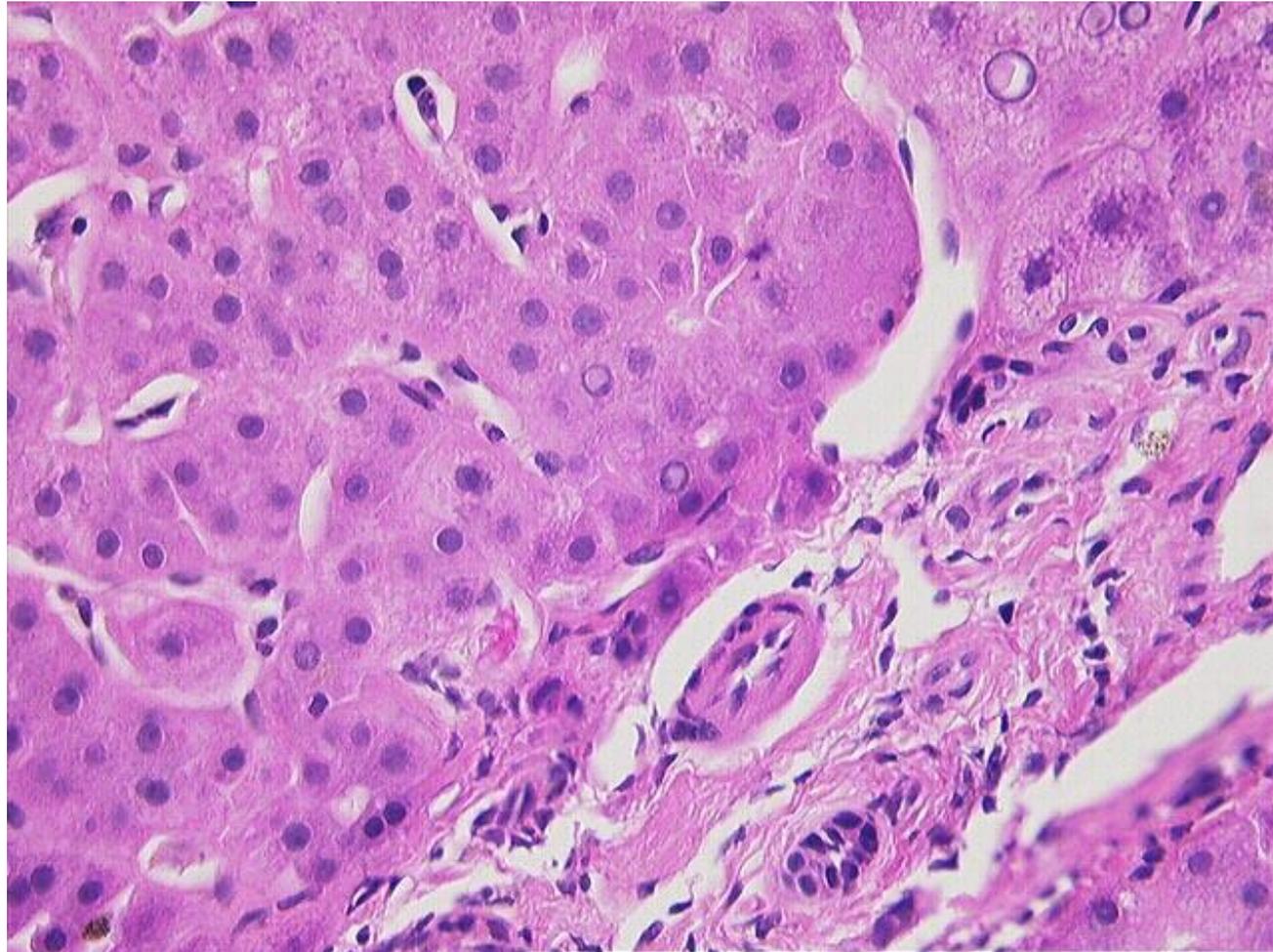
- Zelleinlagerung von Wasser
- **Zelleinlagerung von Glykogen**
- Zelleinlagerung von Fetten
- Zelleinlagerung von Proteinen

Glykogeneinlagerung



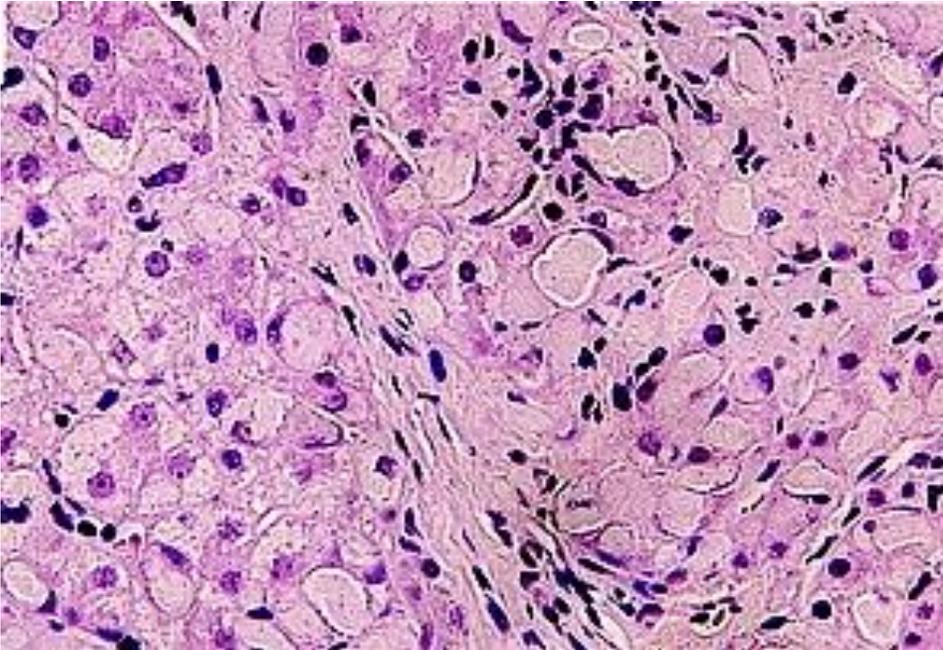
Glykogeneinlagerung

Lochkkerne bei Diabetes mellitus



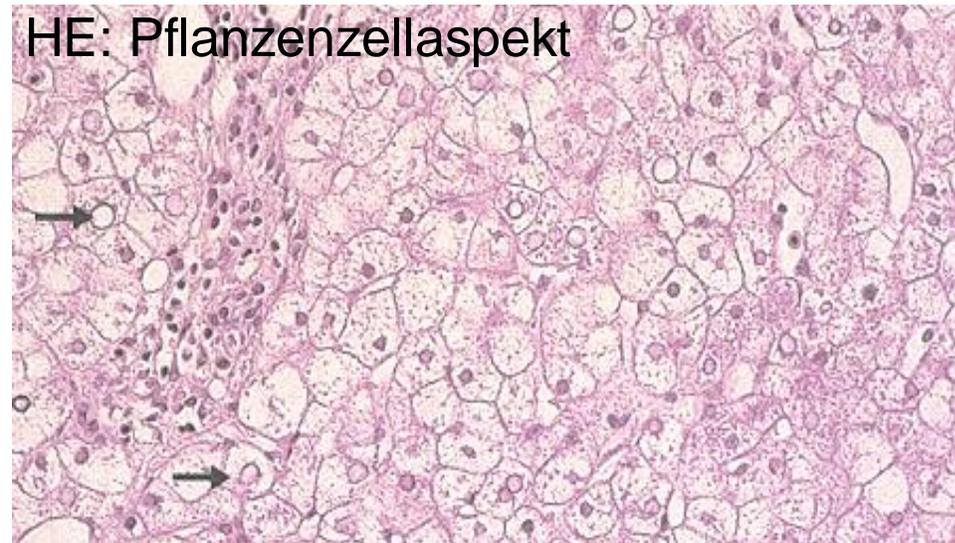
Glykogeneinlagerung

Morphologie: Leber



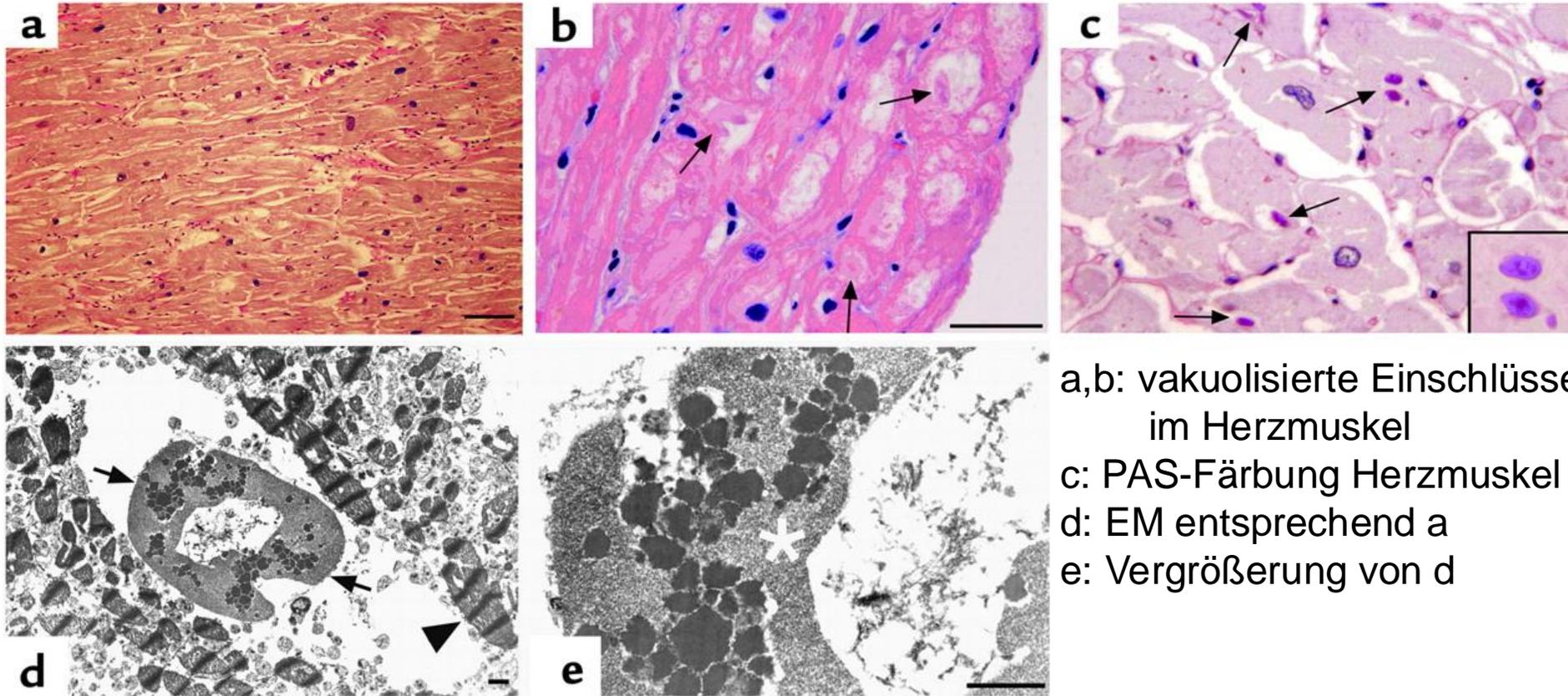
Alcianblau

HE: Pflanzenzellaspekt



Glykogenosen

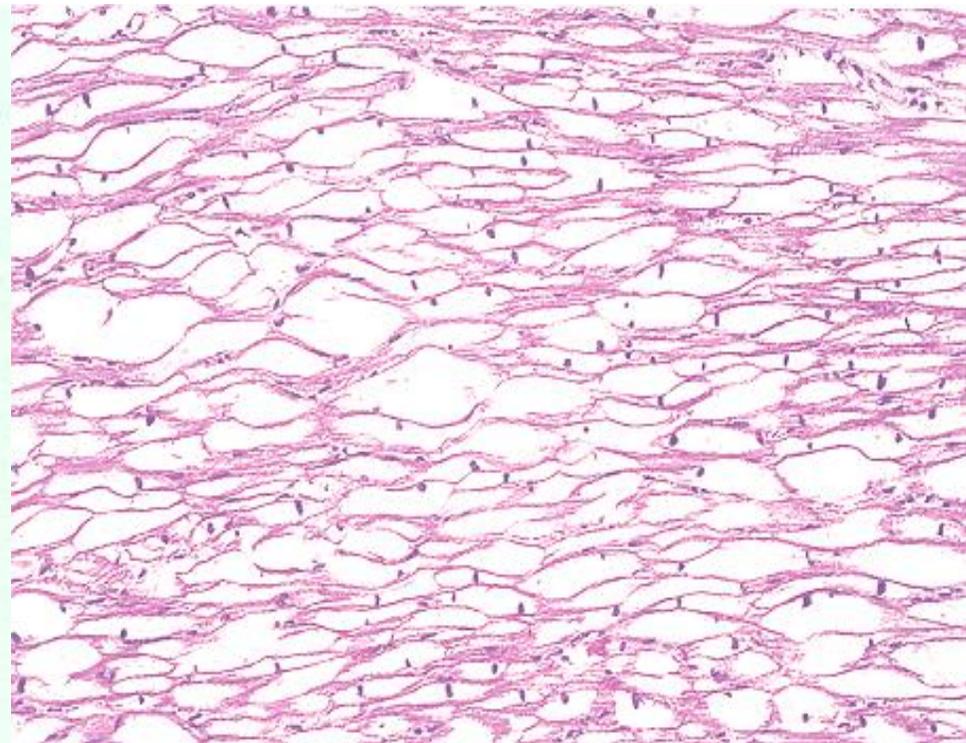
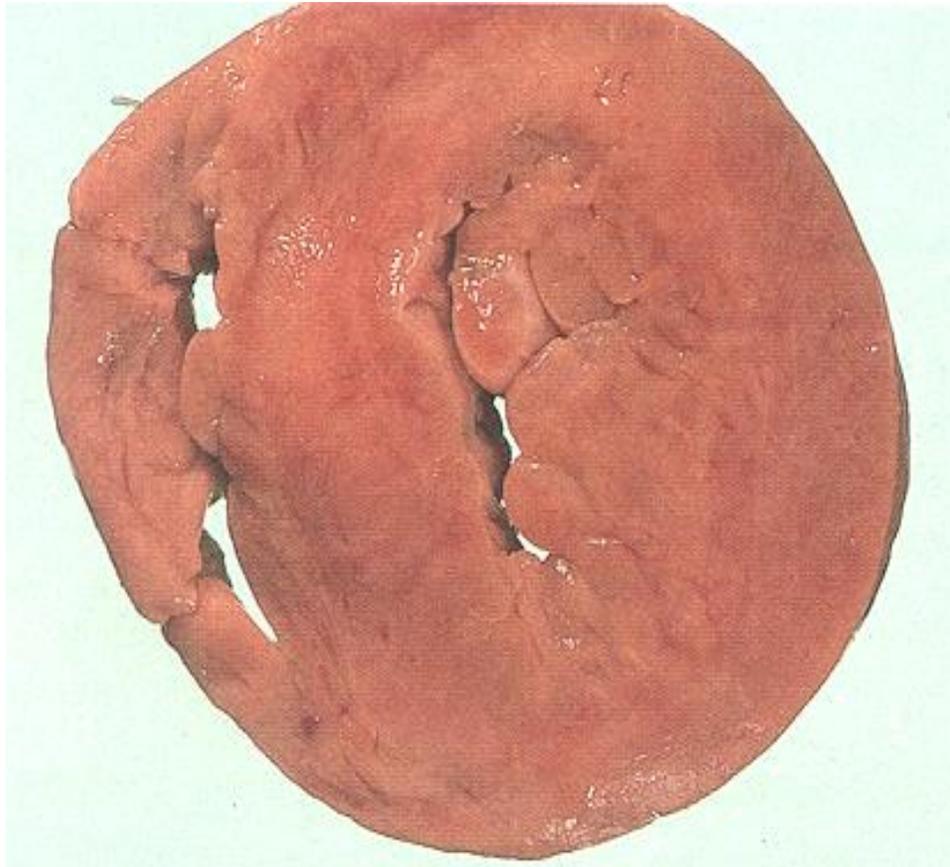
Morphologie: Herzmuskel



a,b: vakuolisierte Einschlüsse
im Herzmuskel
c: PAS-Färbung Herzmuskel
d: EM entsprechend a
e: Vergrößerung von d

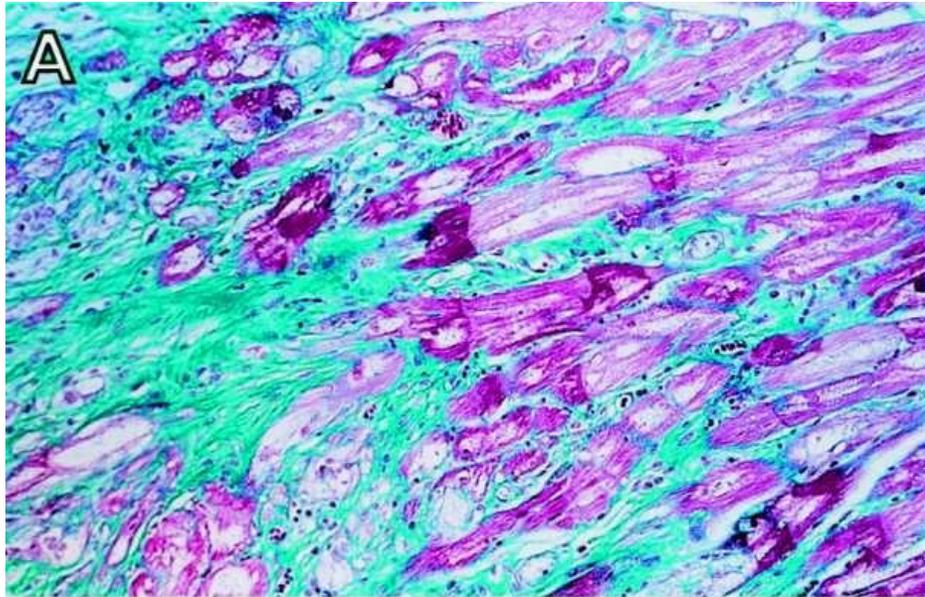
Glykogenosen

Morphologie: Herzmuskel



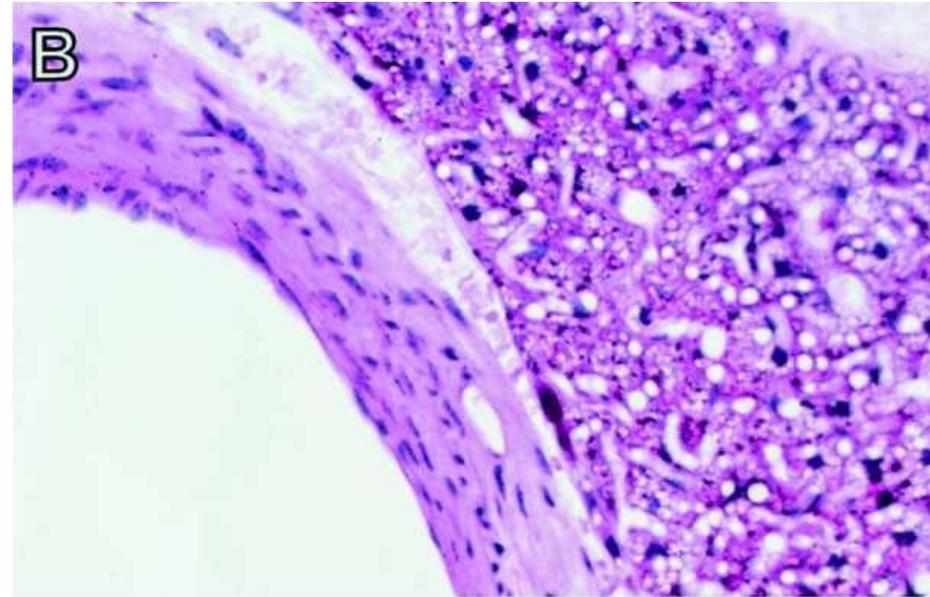
Glykogenosen

Morphologie: Herzmuskel



Masson-Goldner-Färbung:
Fibrose

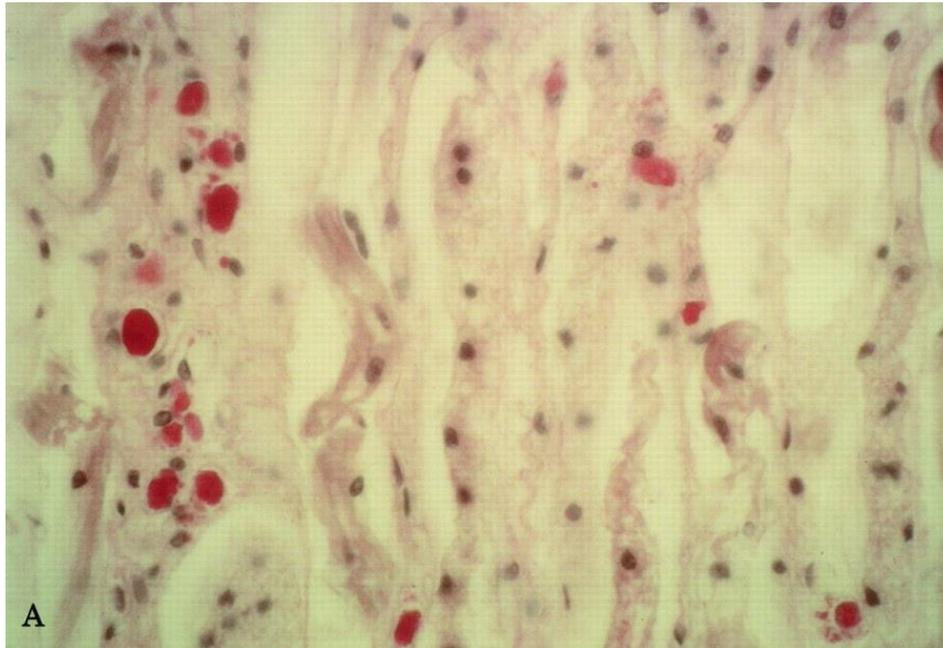
Gefäßwand / Fettgewebe



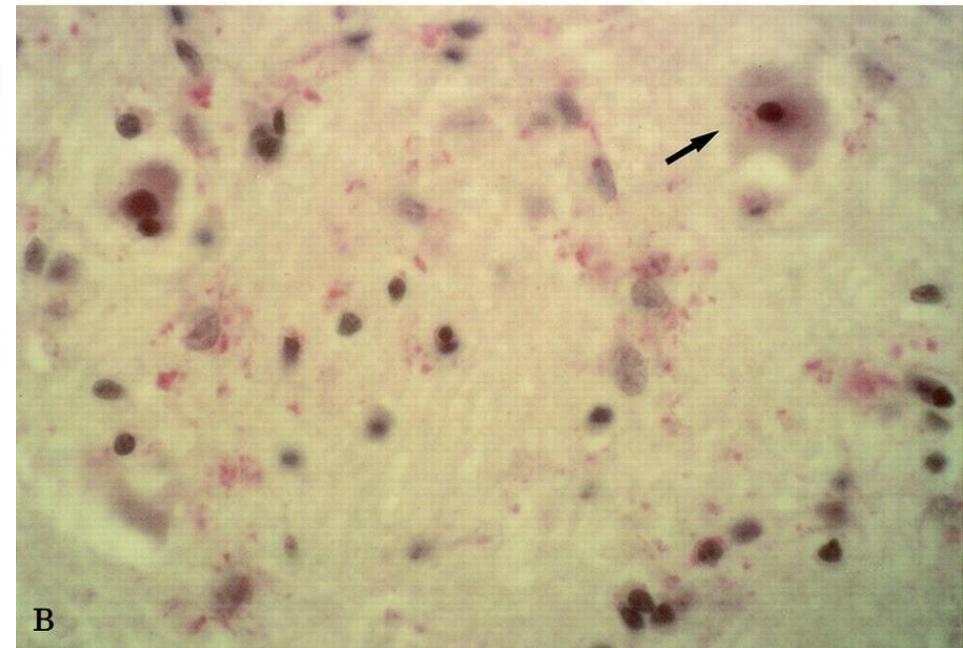
PAS-Färbung:
Glykogeneinschlüsse

Glykogenosen

Morphologie: Skelettmuskel



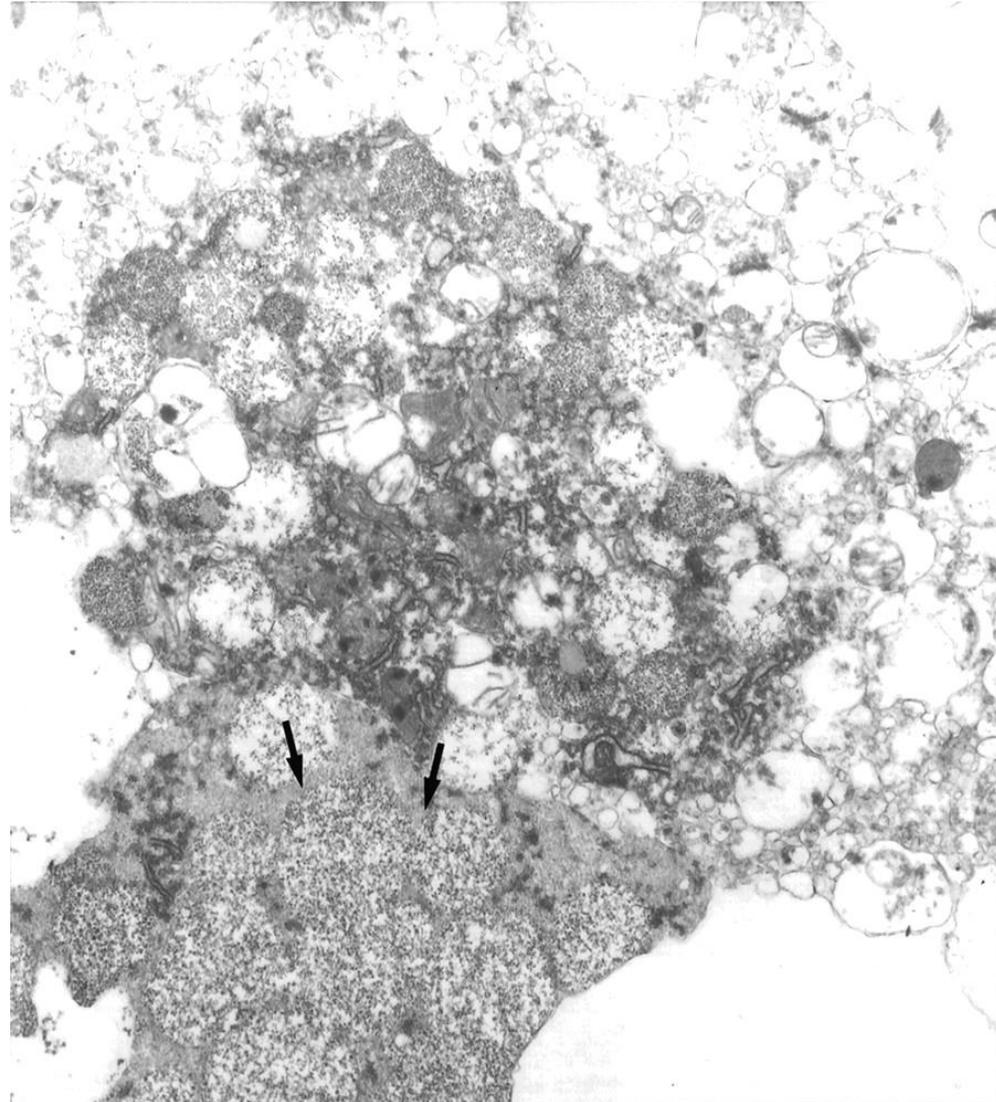
Neurone im ZNS



- (A) Längsschnitt eines Skelettmuskels mit multiplen intracytoplasmatischen Glykogenvakuolen (Best's carminum).
- (B) Subkortikale Hirnregion: Multiple Glykogengranula in der weißen Substanz. Oben rechts (Pfeil) Neuron mit fokalen kleinen Glykogengranula (Best's carminum).

Glykogenosen

Ultrastrukturell lysosomale
Speicherung von Glykogen
in einem kortikalen Neuron



Glykogenosen

Stoffwechselkrankheiten mit abnormer Glykogenakkumulation in verschiedenen Organen

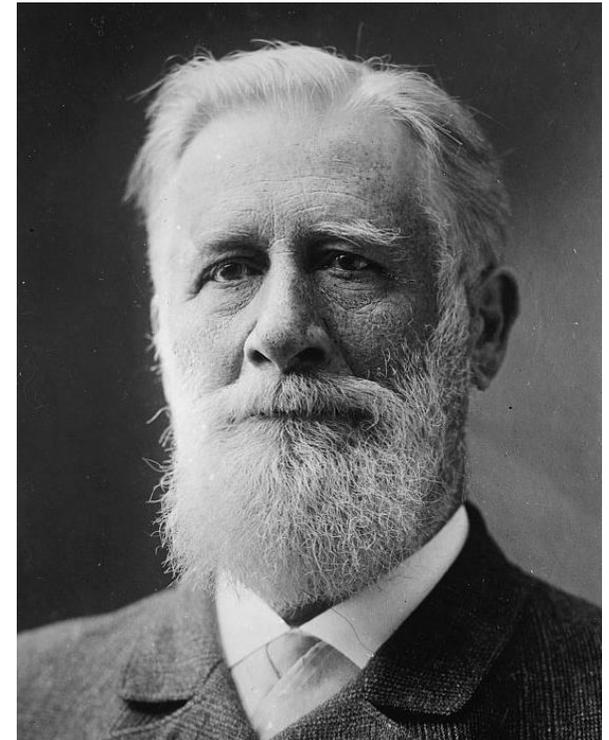
- zahlreiche verschiedene Typen (je nach ausgefallenem Enzym)
- autosomal-rezessiver Erbgang
- wichtigste Formen
 - Typ IA (von Gierke; hepatische Form)
 - Typ II (Pompe; generalisierte Form)

Glykogenose Typ I (von Gierke)

- häufigste Form: Glukose-6-Phosphatase-Mangel in Leber, Dünndarm und Niere (Typ 1a) (Typ 1b: Glukose-6-Phosphatase-Transporter Mangel)
- Glykogenabbau gestört
- Glykogenspeicherung im Zytoplasma der Hepatozyten und Hauptstückepithelien der Niere
- Hepatomegalie, schwere Hypoglykämie, Hypo-lipidämie
- Minderwuchs, Entwicklungsretardierung

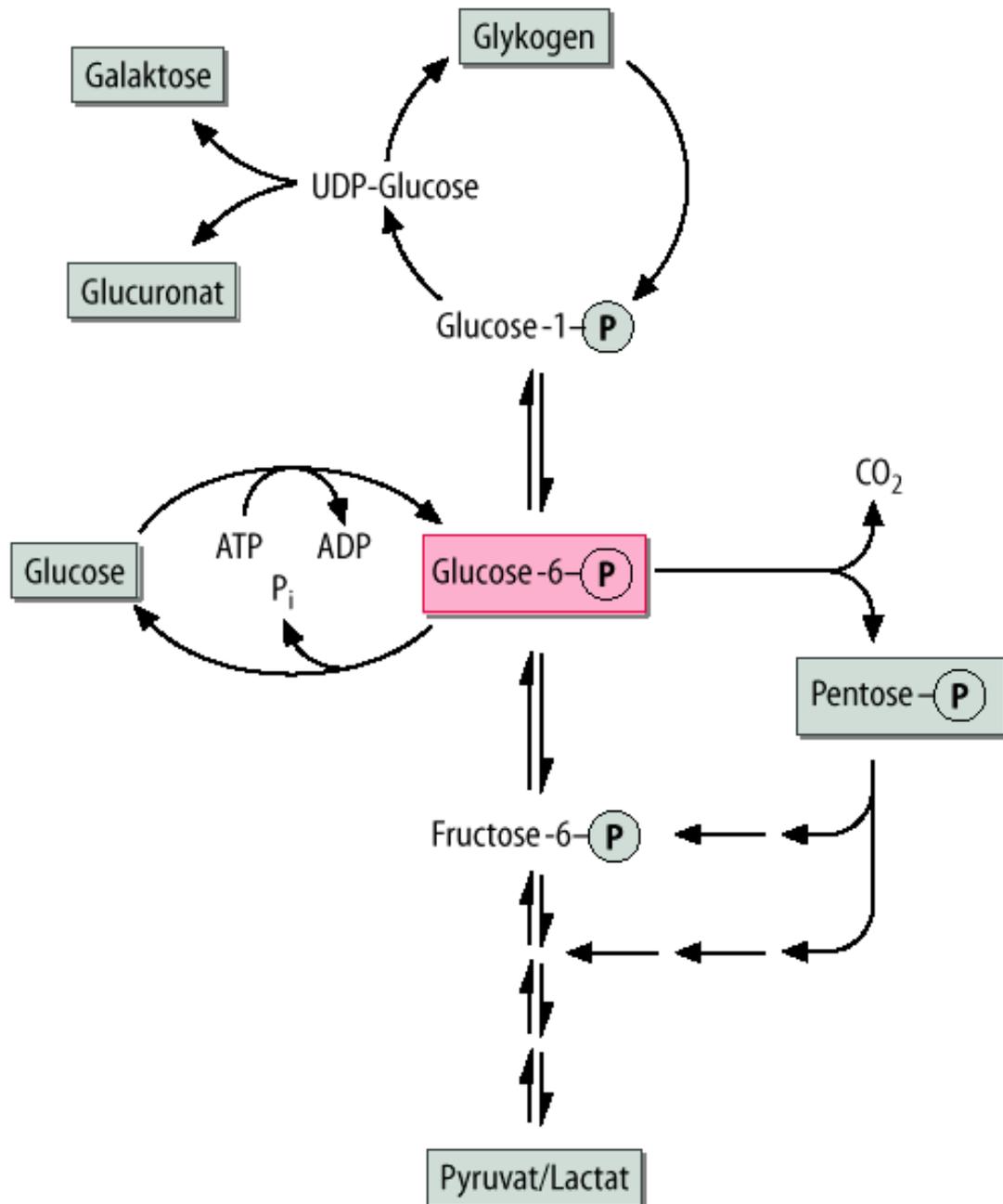
Glykogenose Typ I (von Gierke) - Geschichte

- **1929 entdeckt von Eduard von Gierke**
- **Er fand bei der Autopsie von zwei Kindern vergrößerte Leber und Nieren**
- **Leber enthielt große Mengen an Glykogen**



Glykogenose Typ I (von Gierke) - Genetik

- Tritt auf bei 1 von 20,000-25,000 Geburten
- Gleiche Frequenz in beiden Geschlechtern
- Mutation lokalisiert auf
 - Chromosom 17q21 bei Typ 1a
 - Chromosom 11 bei Typ 1b
- Sowohl Mutationen im aktiven Zentrum des Enzyms als auch Deletionen und frame shift Mutationen (über 40 verschiedene).



- Glukose-6-phosphatase katalysiert die Hydrolyse von Glukose-6-P. Die entstandene Glukose wird von der Leber ins Blut abgegeben.
- Die Enzyme Glukokinase & Glukose-6-phosphatase, kommen in der Leber vor, aber nicht in den meisten anderen Zellen.
- Glykogen-Synthase wird durch Glukose-6-phosphat aktiviert. Wenn viel Glukose-6-P da ist, wird die Glykogen-Synthese aktiviert.
- **Glykogen Speicherkrankheiten** beruhen auf einem genetisch bedingten Enzymmangel, der in einer massiven Glykogen Akkumulation in der Zelle endet. Weitere Symptome sind davon abhängig, welches Enzym genau fehlt.

Glykogenose	Symptome
Typ I, Glucose-6-phosphatase (von Gierke)	Hypoglykämia, Minderwuchs, Hepatomegalie, Nierenvergrößerung
Typ II, Lysosomale alpha-Glukosidase (Pompe)	Schwere infantile Form
Typ IV, branching enzyme (Anderson)	Minderwuchs, Leberzirrhose, sehr schlechte Prognose
Typ V, Glycogen Phosphorylase (im Muskel) (McArdle Syndrom)	Muskelschwäche, Krämpfe
Typ VII, Phosphofructokinase (im Muskel)	Muskelschwäche, Krämpfe

Schäden

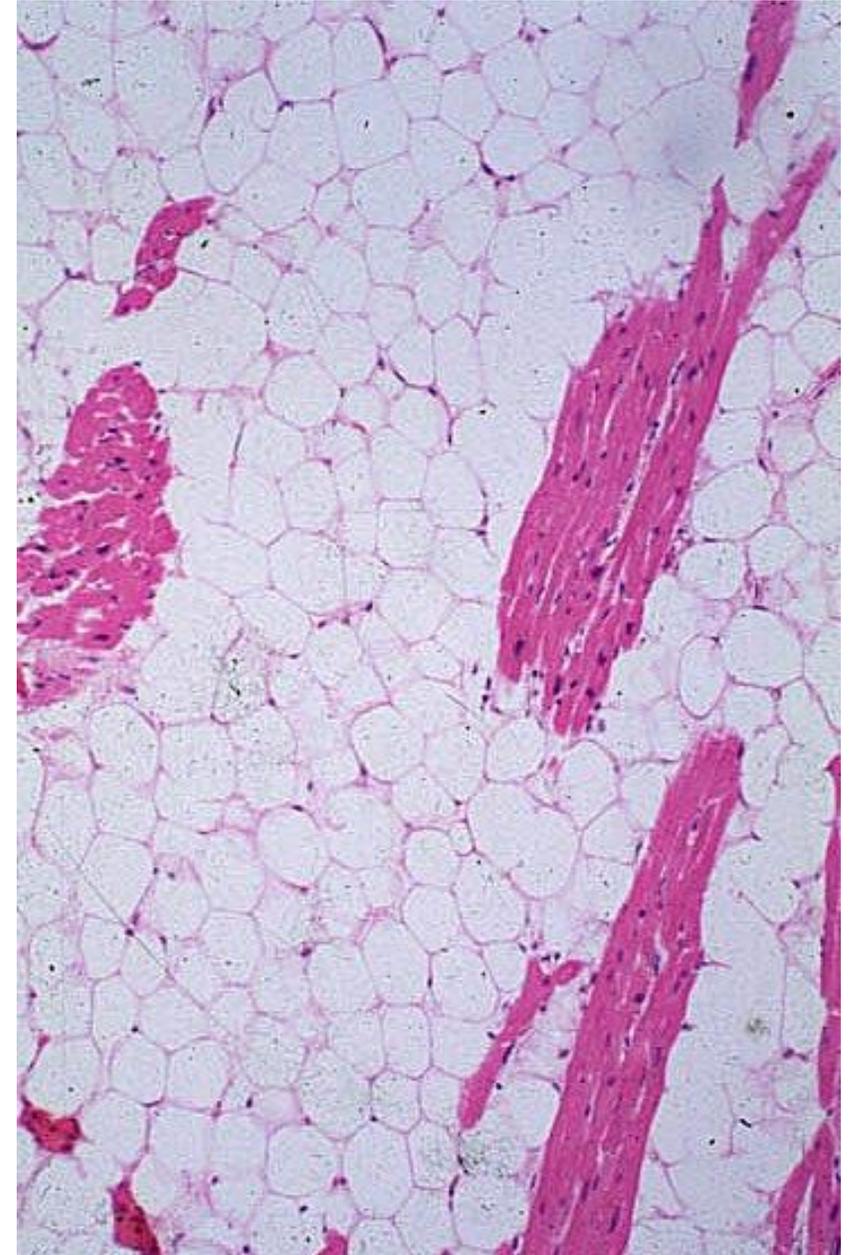
- Zelleinlagerung von Wasser
- Zelleinlagerung von Glykogen
- **Zelleinlagerung von Fetten**
- Zelleinlagerung von Proteinen

Verfettung

- parenchymatöse Verfettung (intrazelluläre Fetteinlagerung in Nicht-Fettzellen)
 - Einlagerung intrazytoplasmatisch in Vakuolen
 - lokal in Geweben mit hohem Fettdurchsatz (z.B. Leber)
- interstitielle Verfettung (Vermehrung fett-speichernder Lipozyten)
 - bei Fettleibigkeit (Adipositas) generalisiert
 - z.B. Lipomatosis cordis bei Adipositas
 - Vakutfettwucherung: lipomatöse Atrophie Pankreas, Speicheldrüsen, Lymphknoten, Thymus

Verfettung

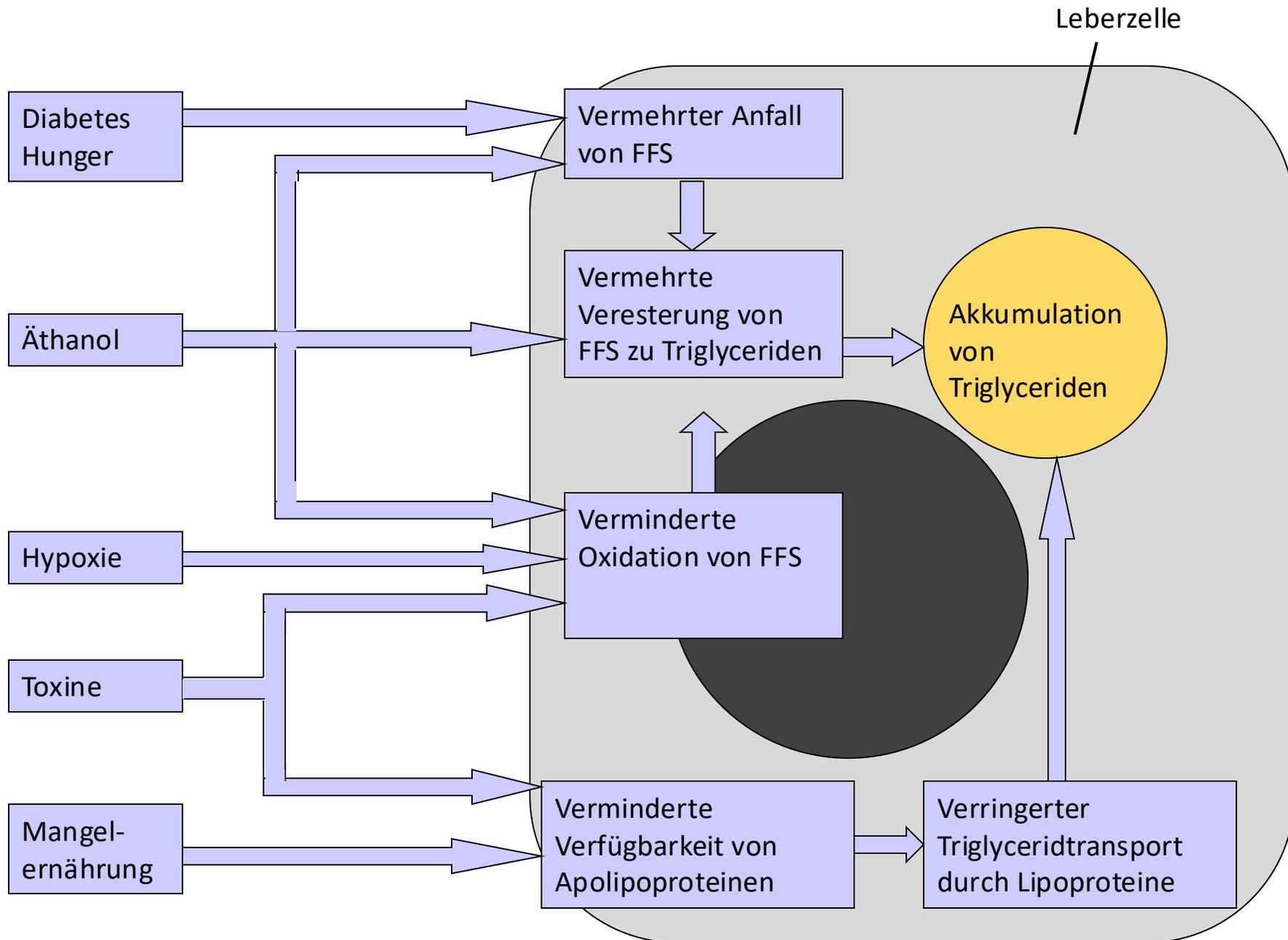
- Lipomatosis cordis
- Vakutfettwucherung Lymphknoten
- Pseudolipomatöse Atrophie Speicheldrüse



Verfettung- Mechanismen

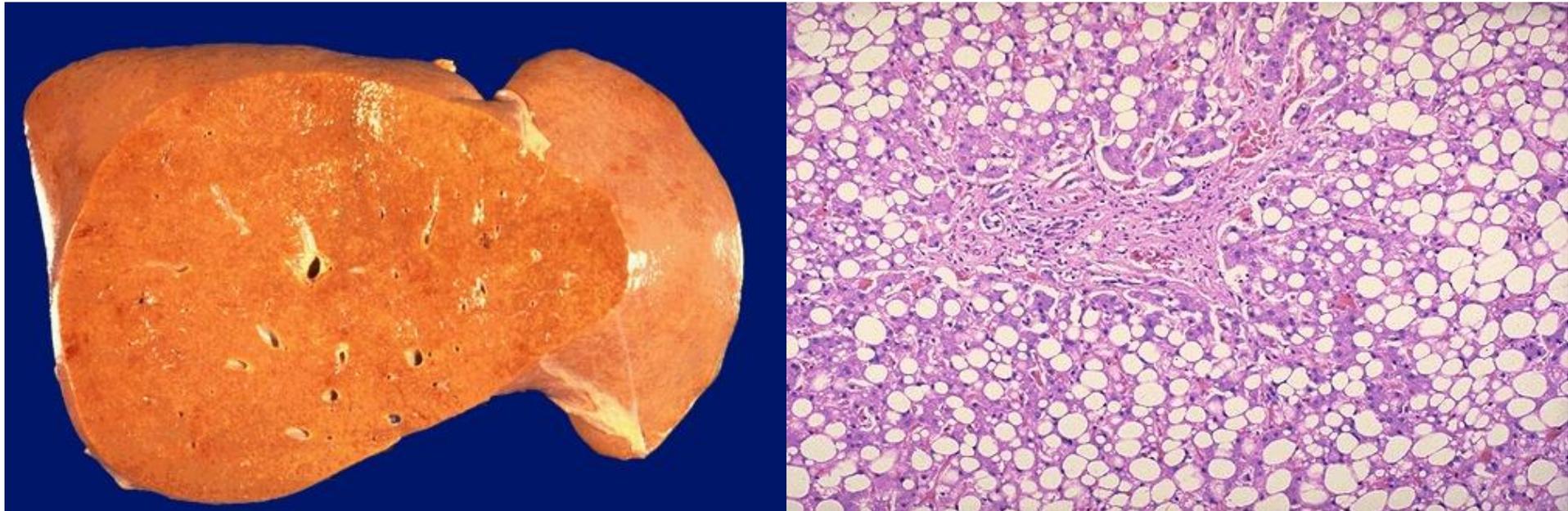
Störung zelleigener Enzyme des Fettstoffwechsels und/oder Mangel an für Fettverwertung notwendigen Substanzen

- vermehrter Anfall freier Fettsäuren (z.B. bei Diabetes, Mangelernährung, Alkohol)
- vermehrte Umwandlung von Fettsäuren in Triglyceride (z.B. Alkohol)
- verminderte Oxidation von Triglyceriden zu Acetyl-CoA (z.B. Hypoxie, Toxine, Alkohol)
- Mangel an Lipoakzeptorproteinen (Apoproteine / HDL; z.B. bei Toxinen und Proteinmangelernährung)

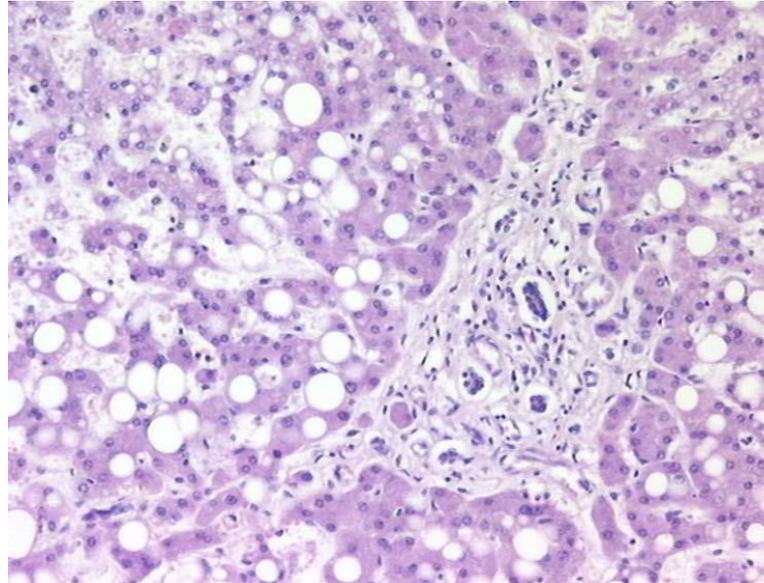
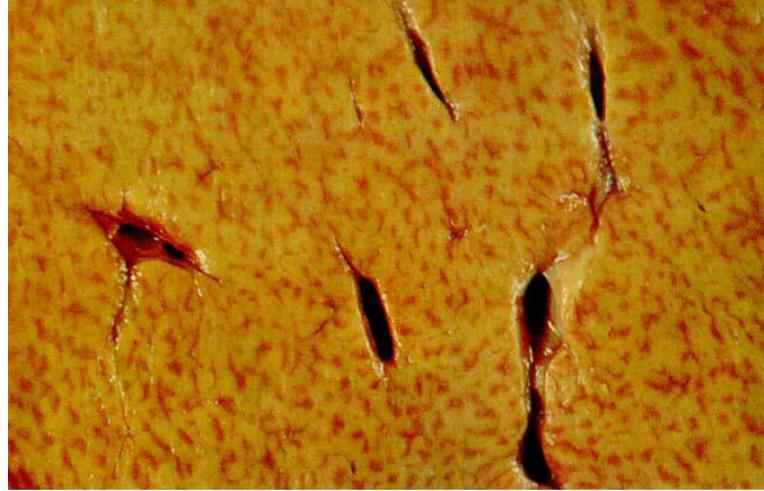
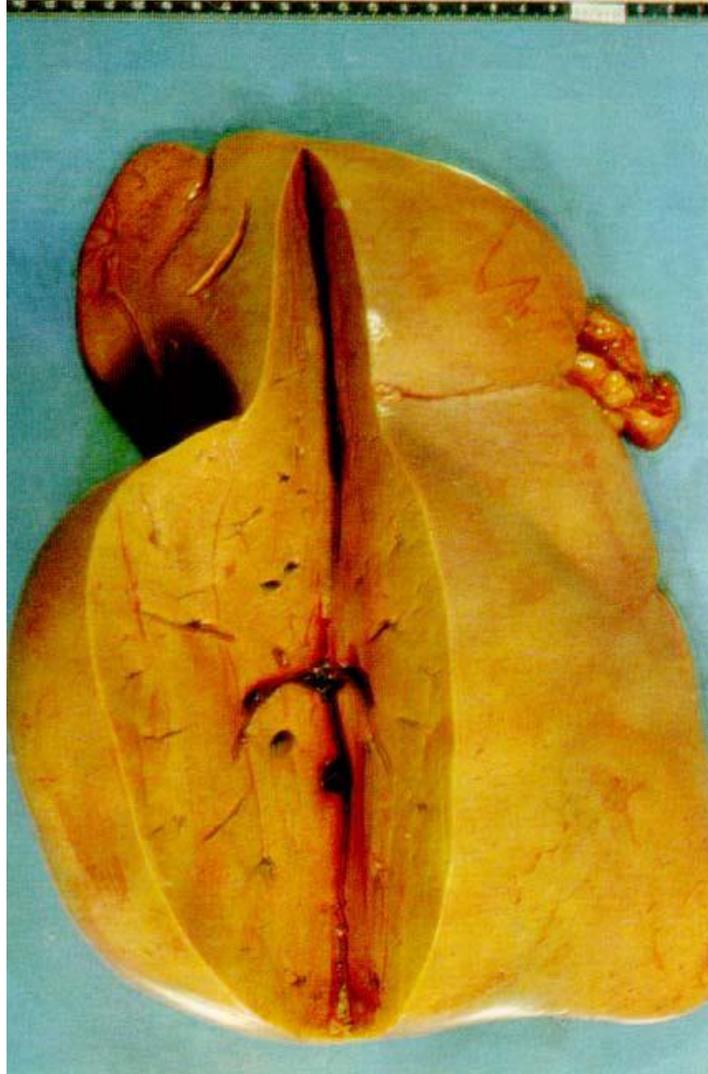


Leberzellverfettung

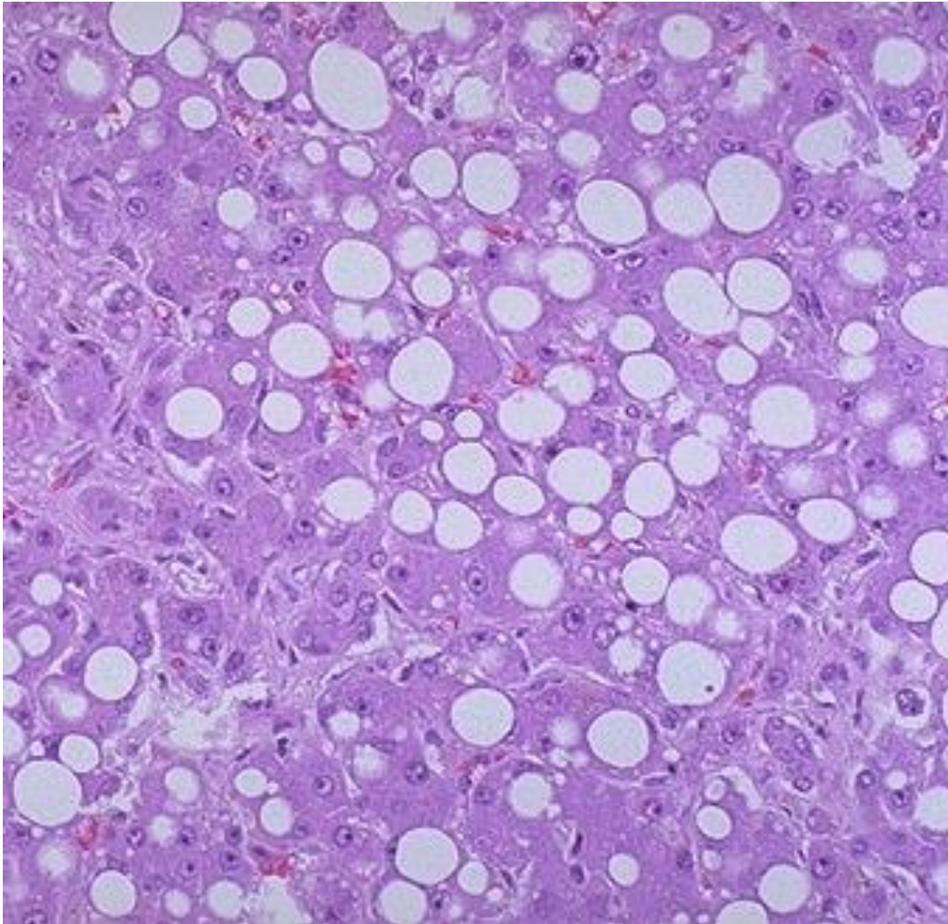
Makroskopie / Histologie



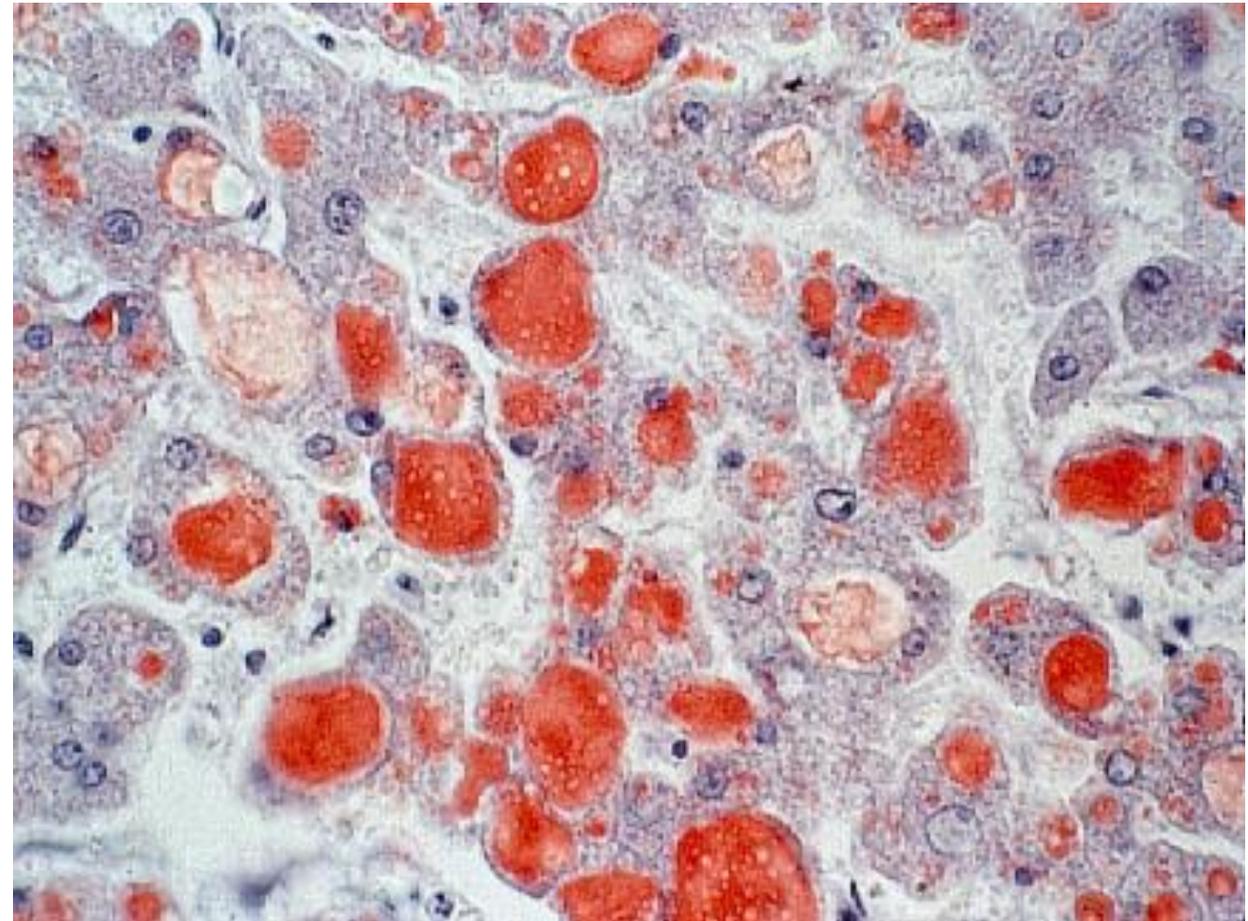
Fettleber



Leberzellverfettung



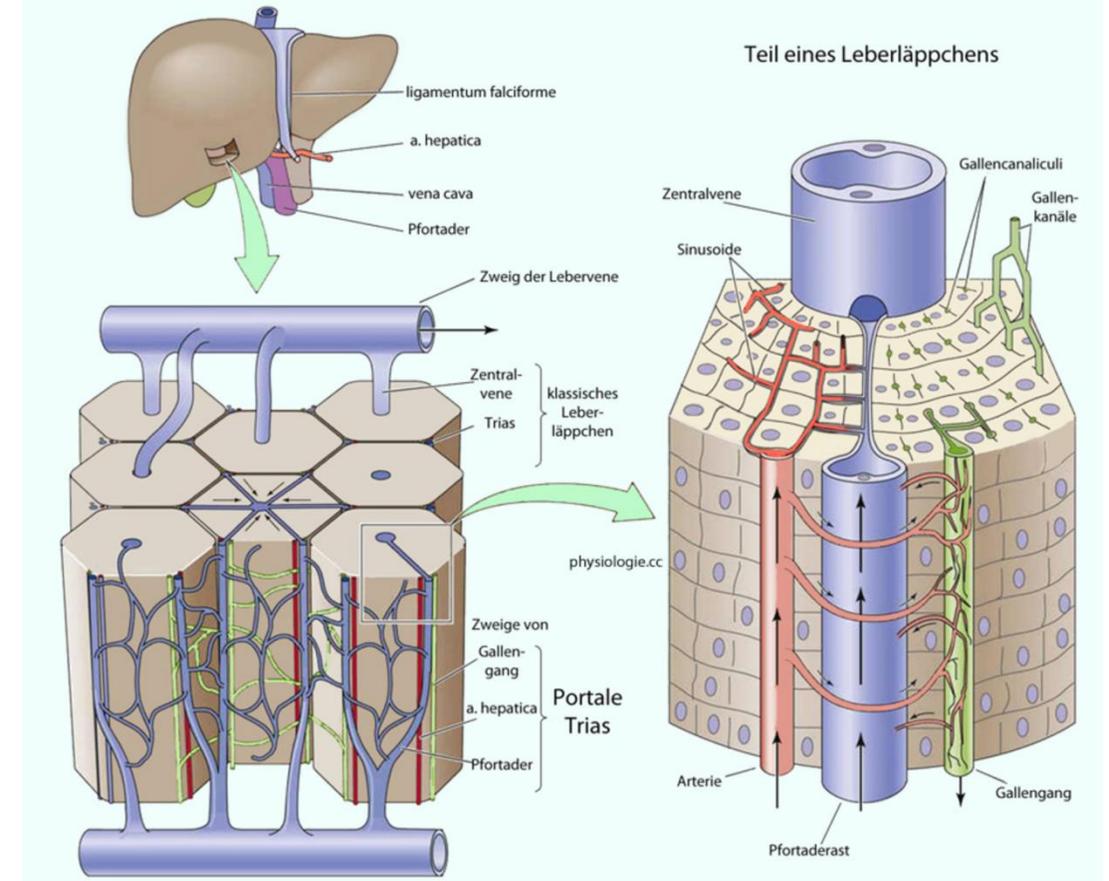
HE-Färbung



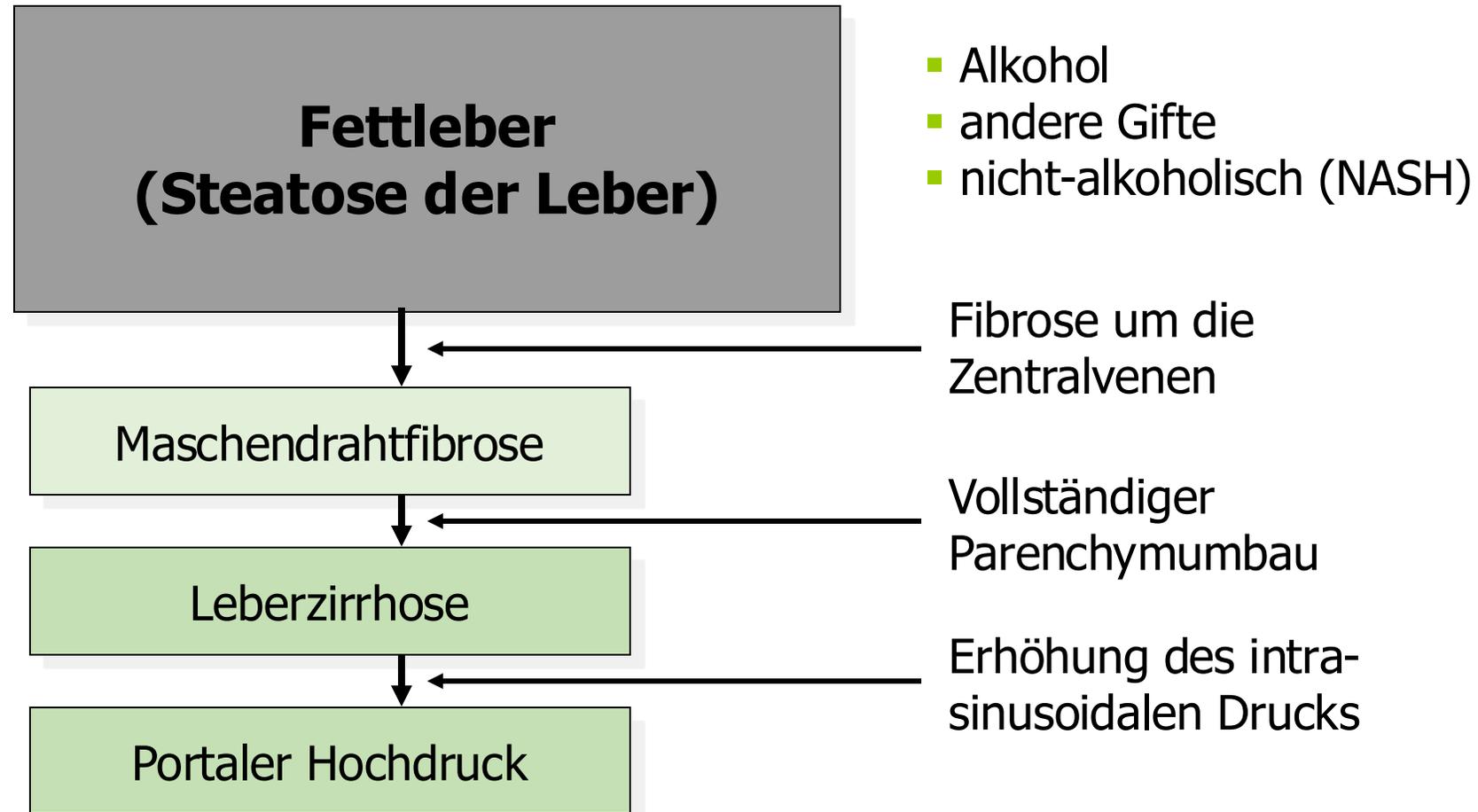
Sudanrot-Färbung

Leberzellverfettung

- **Hypoxie** → Läppchenzentrale Verfettung
 - Zellen mit geringster Sauerstoffversorgung um die Zentralvene verfetten am schnellsten
 - typisch bei Anämie oder Herzinsuffizienz
 - **Toxine** → Läppchenperiphere Verfettung
 - Zellen, die der höchsten Toxinkonzentration ausgesetzt sind, verfetten zuerst
 - typisch bei Alkohol
- aber: meist liegt ein Mischbild vor.



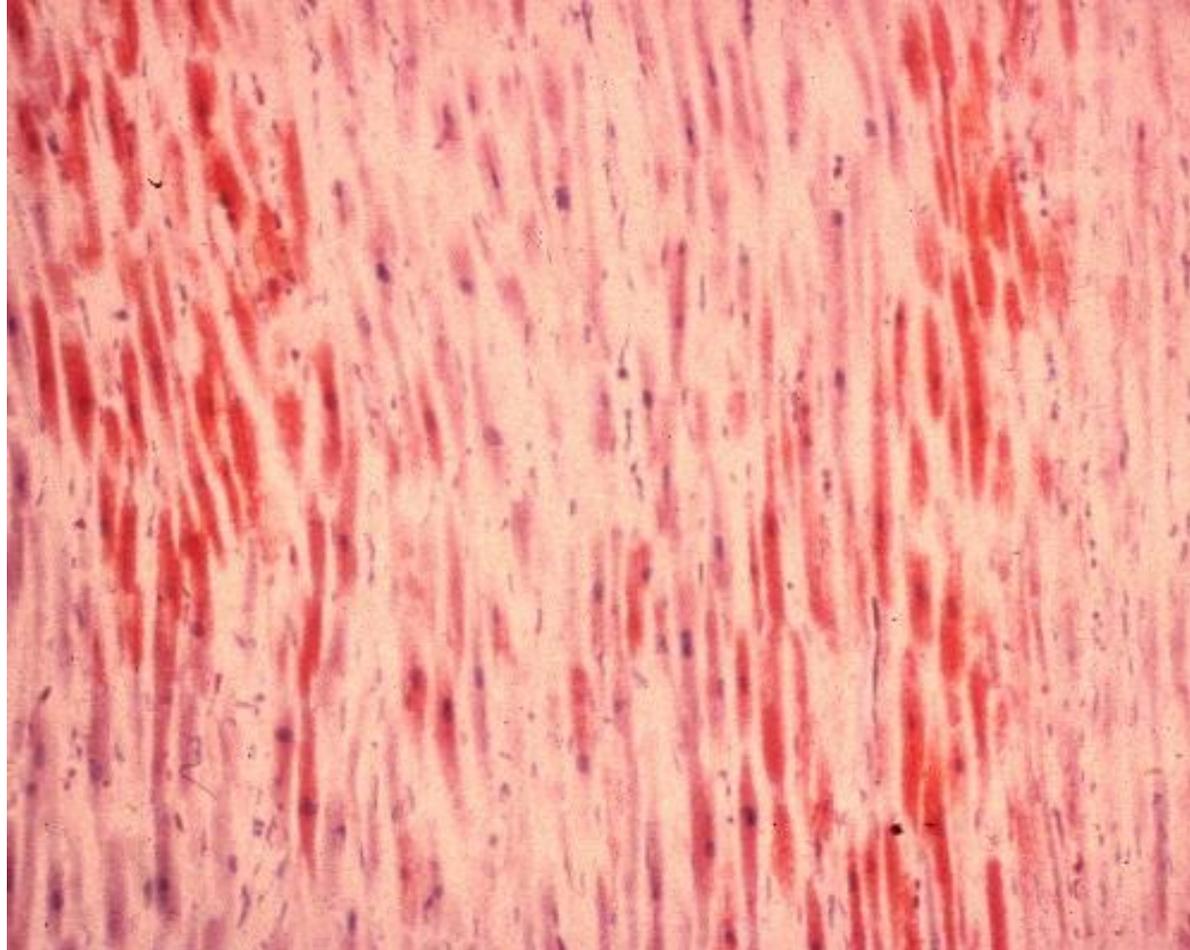
Zytologische Adaptation



Degenerative Verfettung

- in parenchymatösen Organen
- häufig durch Hypoxidose (z.B. Myokard)
 - Einlagerung kleiner Fetttropfen entlang der Muskelfasern
 - Verfettung im Bereich des venösen Kapillarschenkels
 - Beeinflussung der kontraktile Funktion der Muskelfasern
 - streifenförmiges tigerfellartiges Muster von verfetteten und nichtverfetteten Abschnitten

Degenerative Verfettung



Hypoxisch bedingte Fetteinlagerung in Kardiomyozyten
(sog. Tigerherz) Sudanrot-Färbung

Schäden

- Zelleinlagerung von Wasser
- Zelleinlagerung von Glykogen
- Zelleinlagerung von Fetten
- **Zelleinlagerung von Proteinen** → Hyalin

Hyalinablagerungen

Hyalin=homogene Ansammlung von stark lichtbrechendem Material das sich gut mit sauren Farbstoffen anfärben lässt (rot bei HE-Färbung)

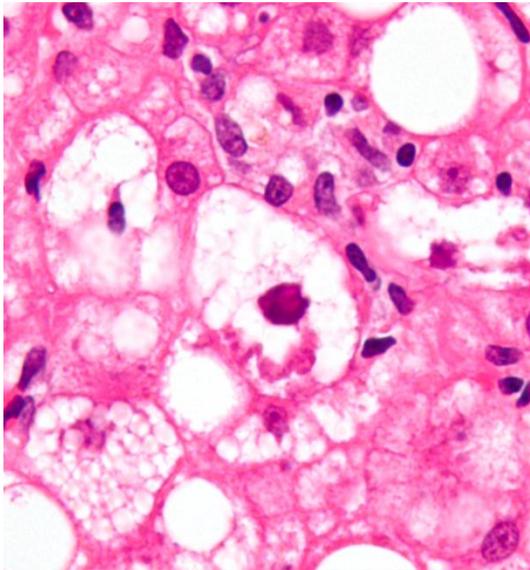
intrazelluläres Hyalin

Ausdruck einer Zellschädigung mit Proteindenaturierung und Untergang von Zellorganellen

- Mallory-Körperchen (Alkoholisches Hyalin in Leberzelle)
- Councilman-Körperchen (Einzelzellnekrose Leber)
- Russel-Körperchen (Immunglobulin-Ansammlung in Plasmazellen, Myelom)

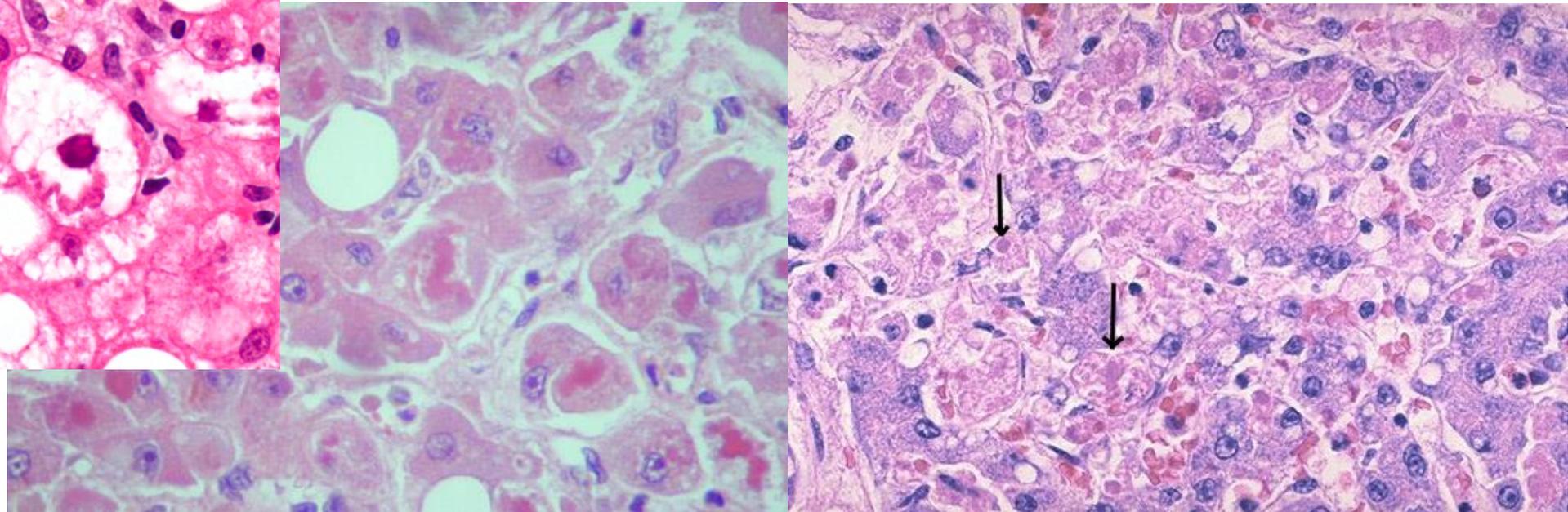
Hyalinablagerungen

Mallory-Hyalin



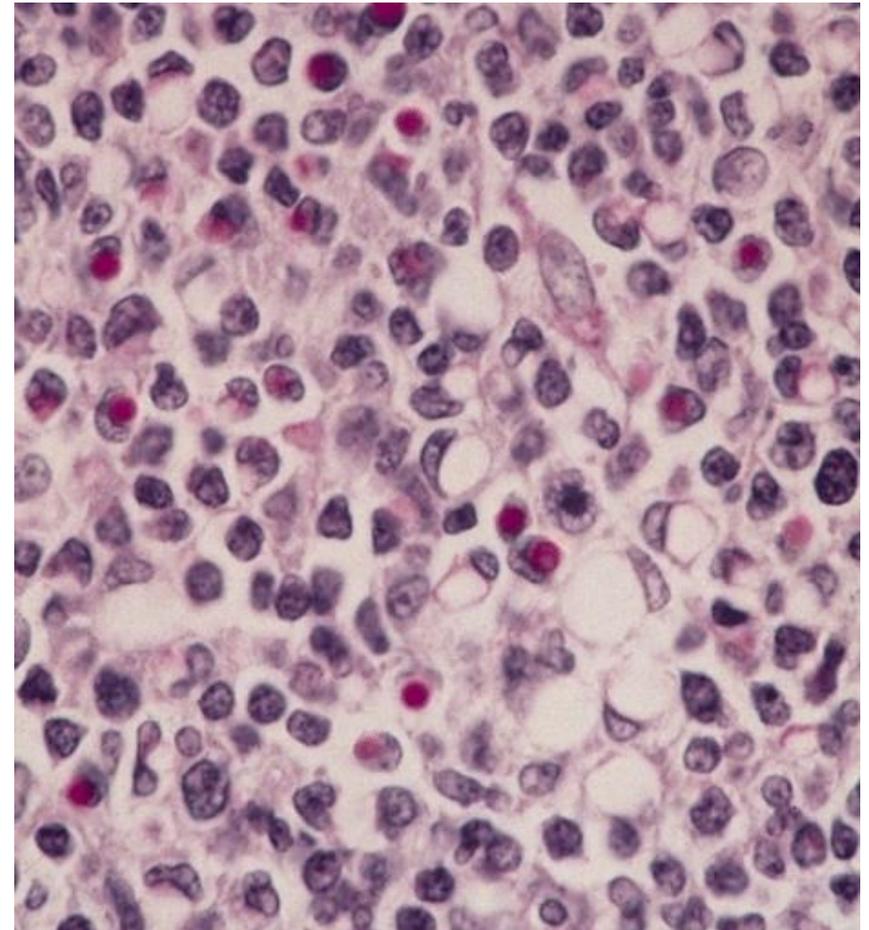
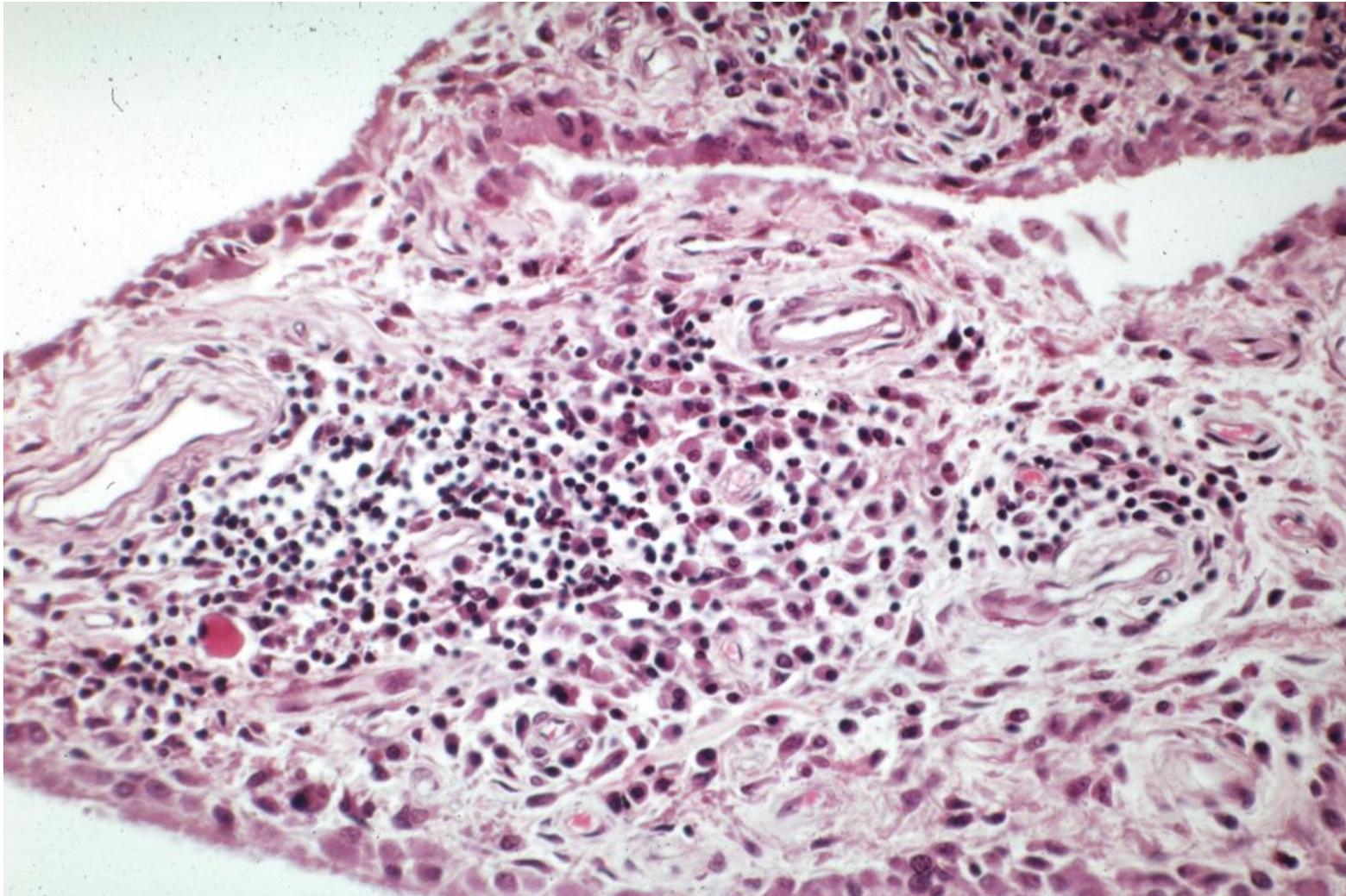
Councilman-Körperchen

Einzelzelluntergänge von Leberzellen, morphologisches Korrelat von Leberzellapoptosen



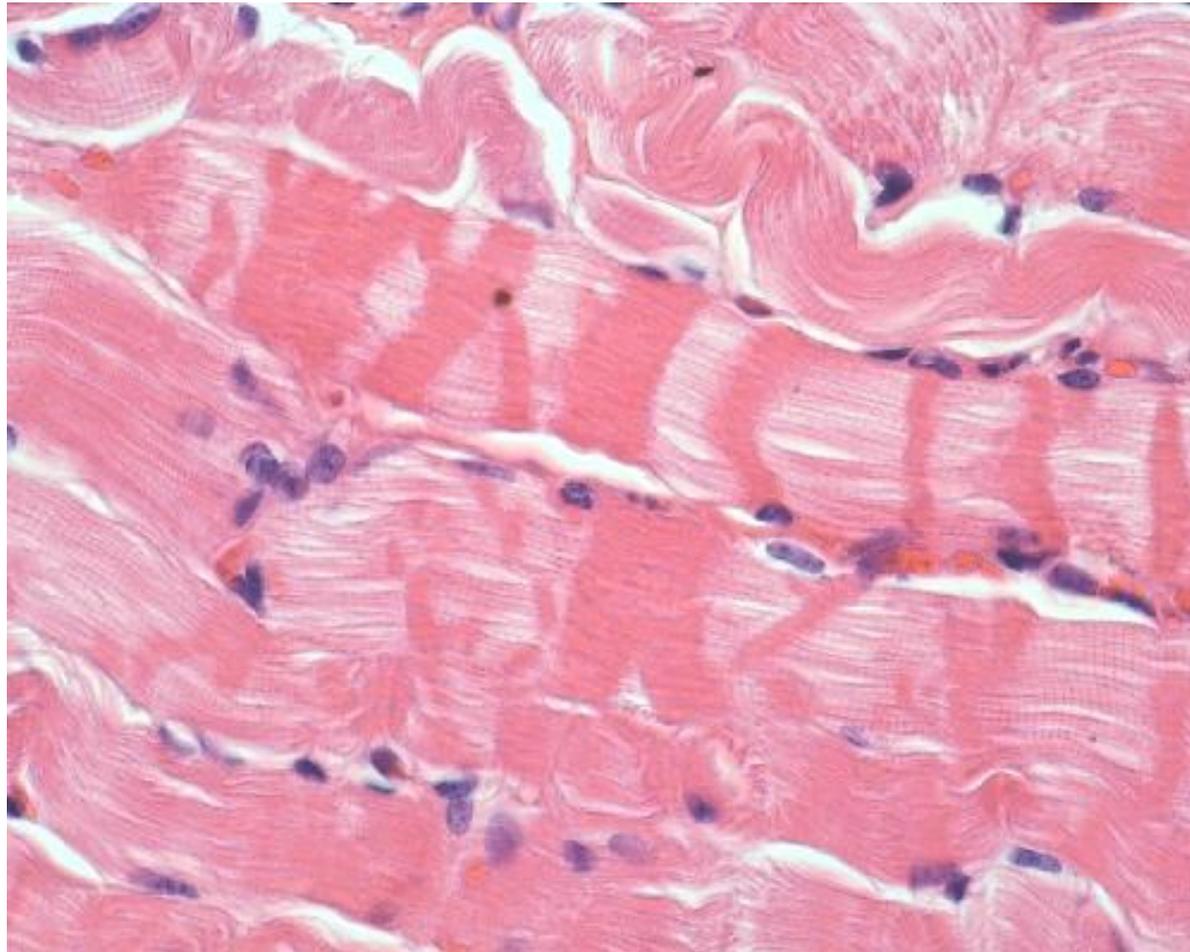
Hyalinablagerungen

Russell bodies



Hyalinablagerungen

Degenerativer Skelettmuskel mit Kontraktionsbändern als Zeichen der Hypoxie



Hyalinablagerungen

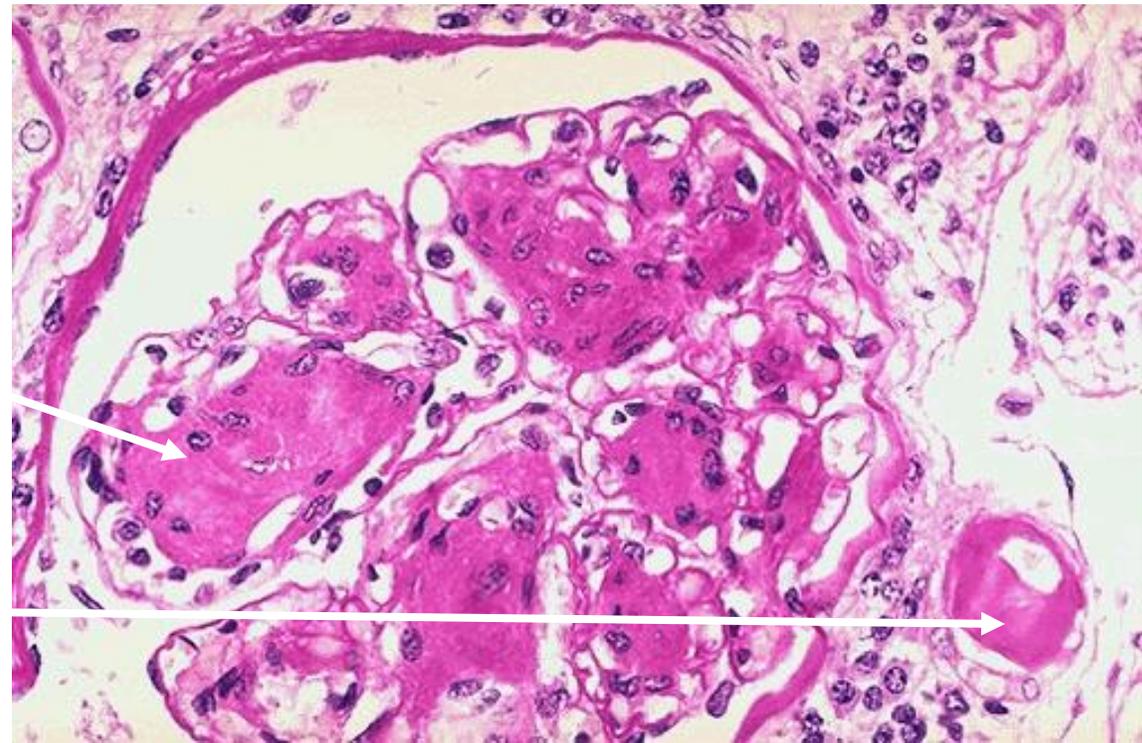
extrazelluläres Hyalin: vaskuläres Hyalin

atypische Kollagenablagerungen in Arteriolen (Arteriolosklerose)

- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus

Noduläre diabet. Glomerulosklerose
Kimmelstiel-Wilson

Arterioloehyalinose



Hyalinablagerungen

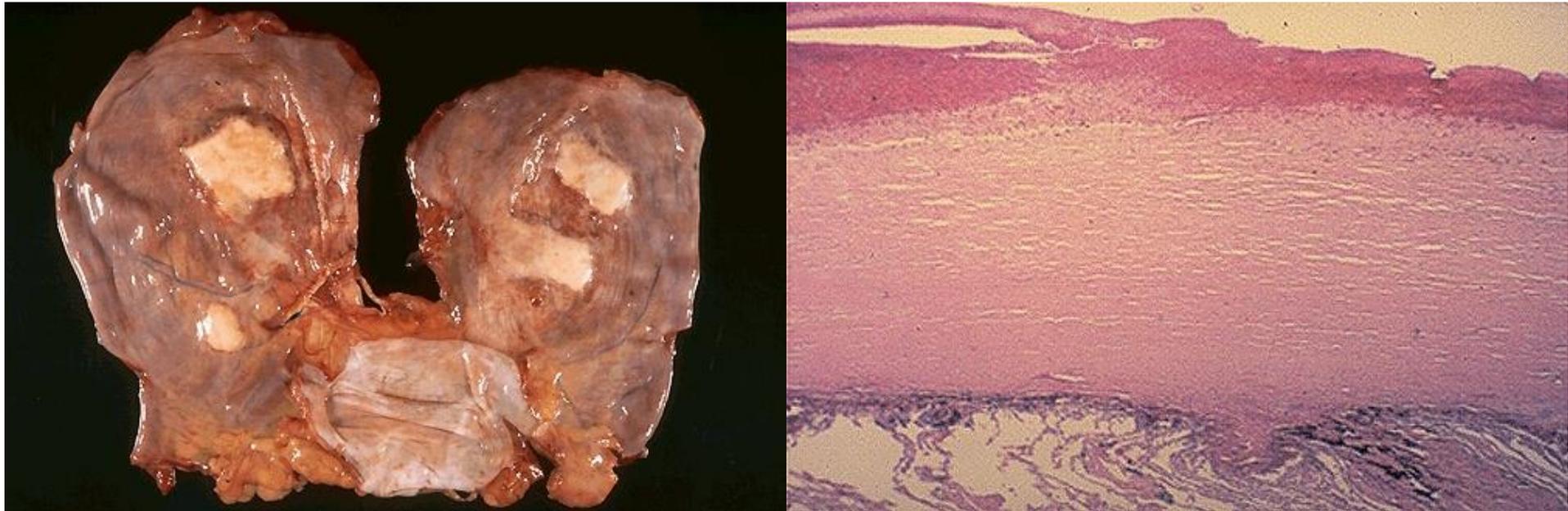
extrazelluläres Hyalin: bindegewebiges Hyalin

Kollagen- und Proteineinlagerungen in serösen Häuten

- Pleura (sog. Pleuraplaques)
- Leberkapsel
- Zuckergußmilz
- Porzellangallenblase

Hyalinablagerungen

Fibröse Pleuraplaques (z.B. bei Asbestose)



Hyalinablagerungen

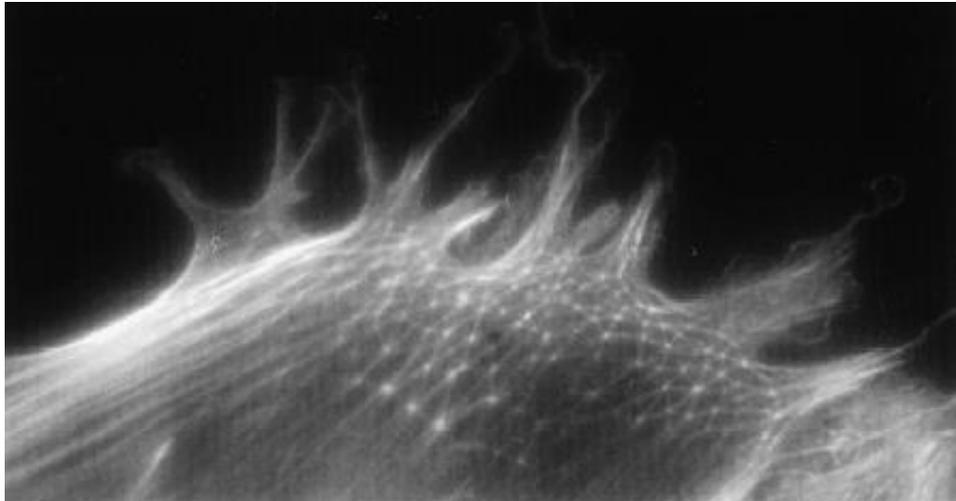
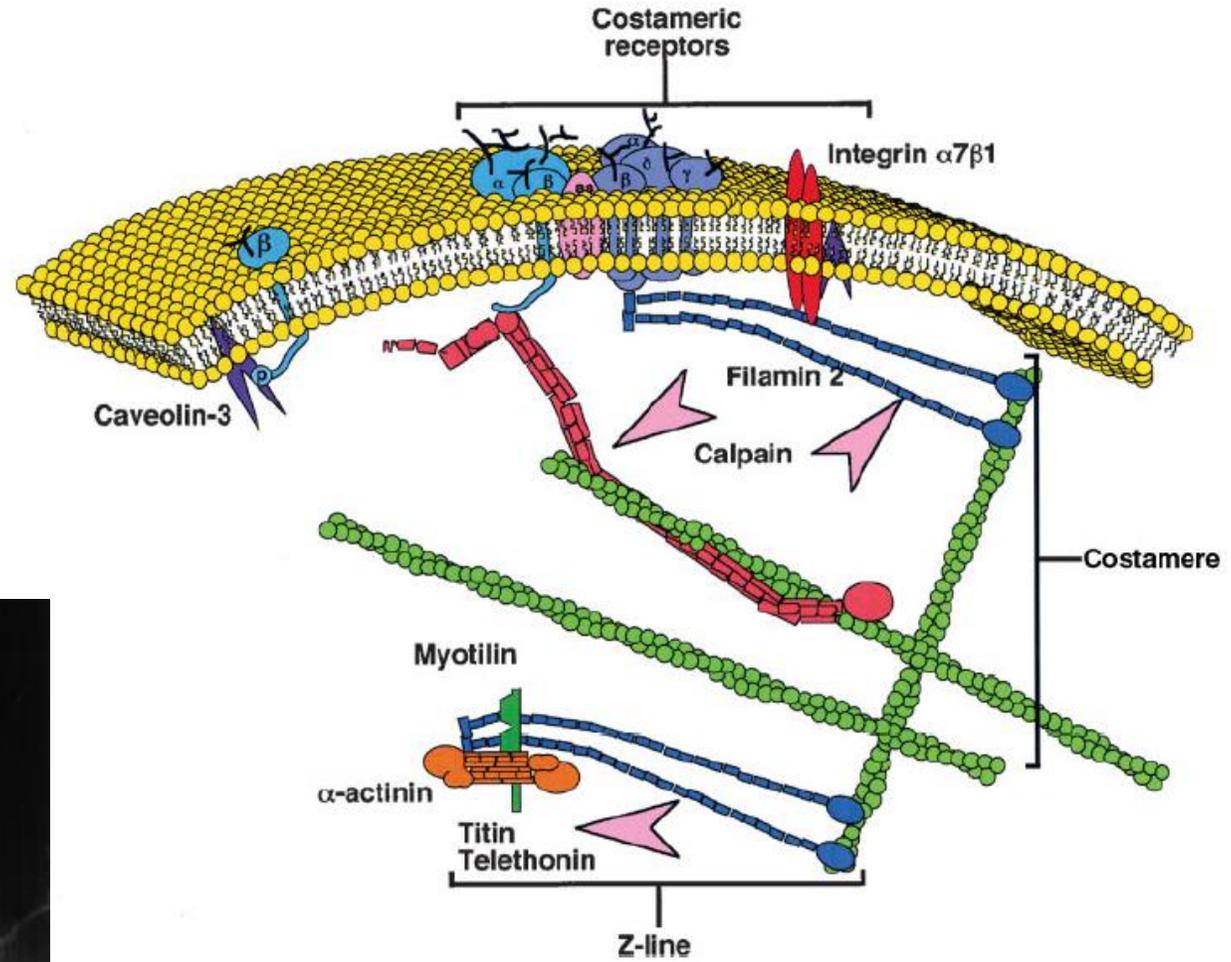
Sog. Zuckergußmilz
(fibröse Perisplenitis)



Porzellangallenblase



Zytoskelettstörungen



Zytoskelettstörungen

a) exogen

im Rahmen einer Zellschädigung z.B. durch Hypoxie

- Myokard: Ischämie führt zu Zerstörung der Intermediärfilamente
- Hepatozyt: durch Alkohol degenerativ veränderte Filamente bilden kleine Bündel (Mallory-Hyalin)

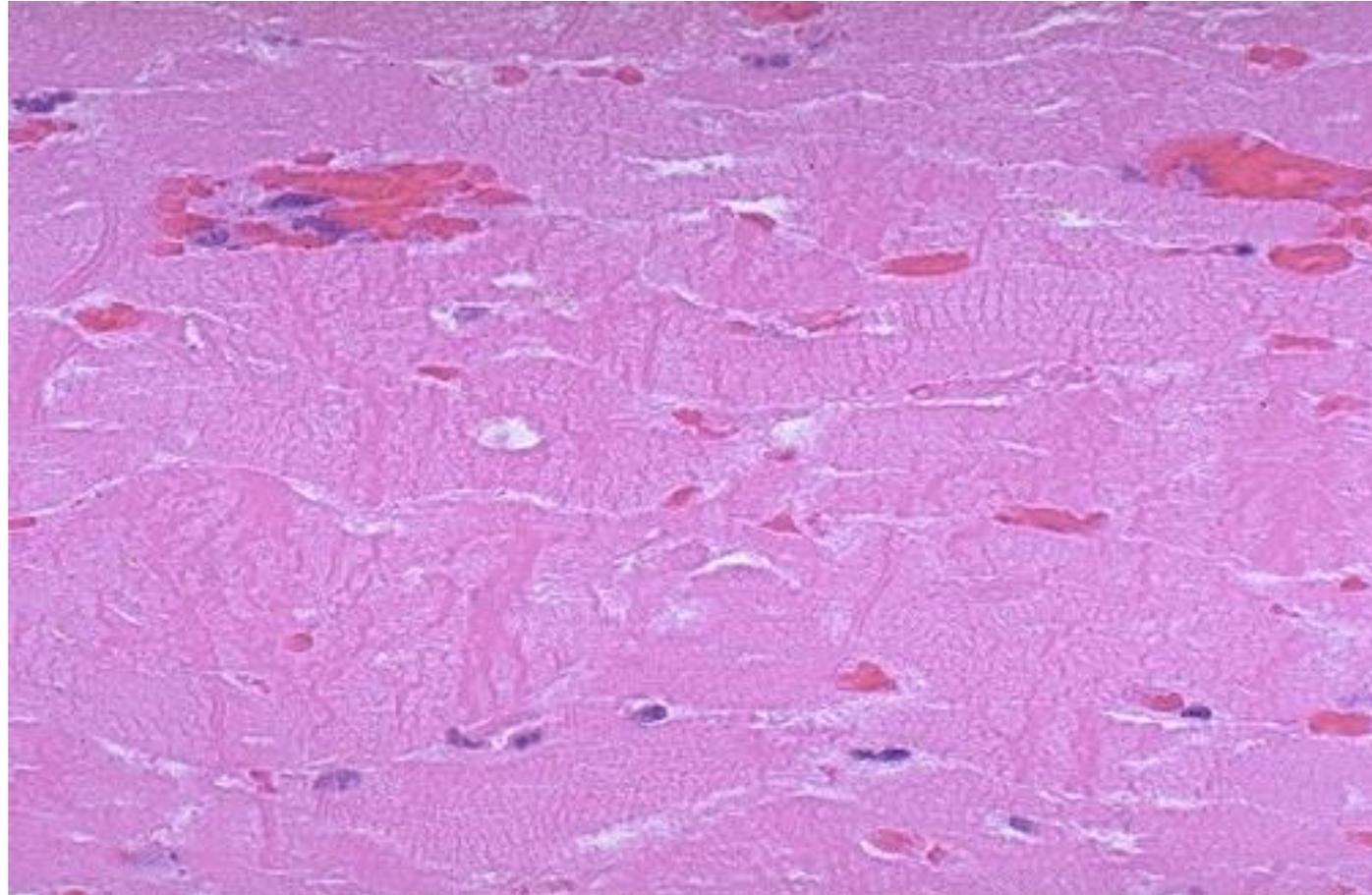
b) endogen

spontane Degeneration oder genetischer Defekt

- ZNS: Anhäufung intermediärer Neurofilamente (Lewy-Körper) bei Morbus Parkinson
- Erythrozyt: Genetische Membranskelettstörung bei hereditärer Sphärozytose

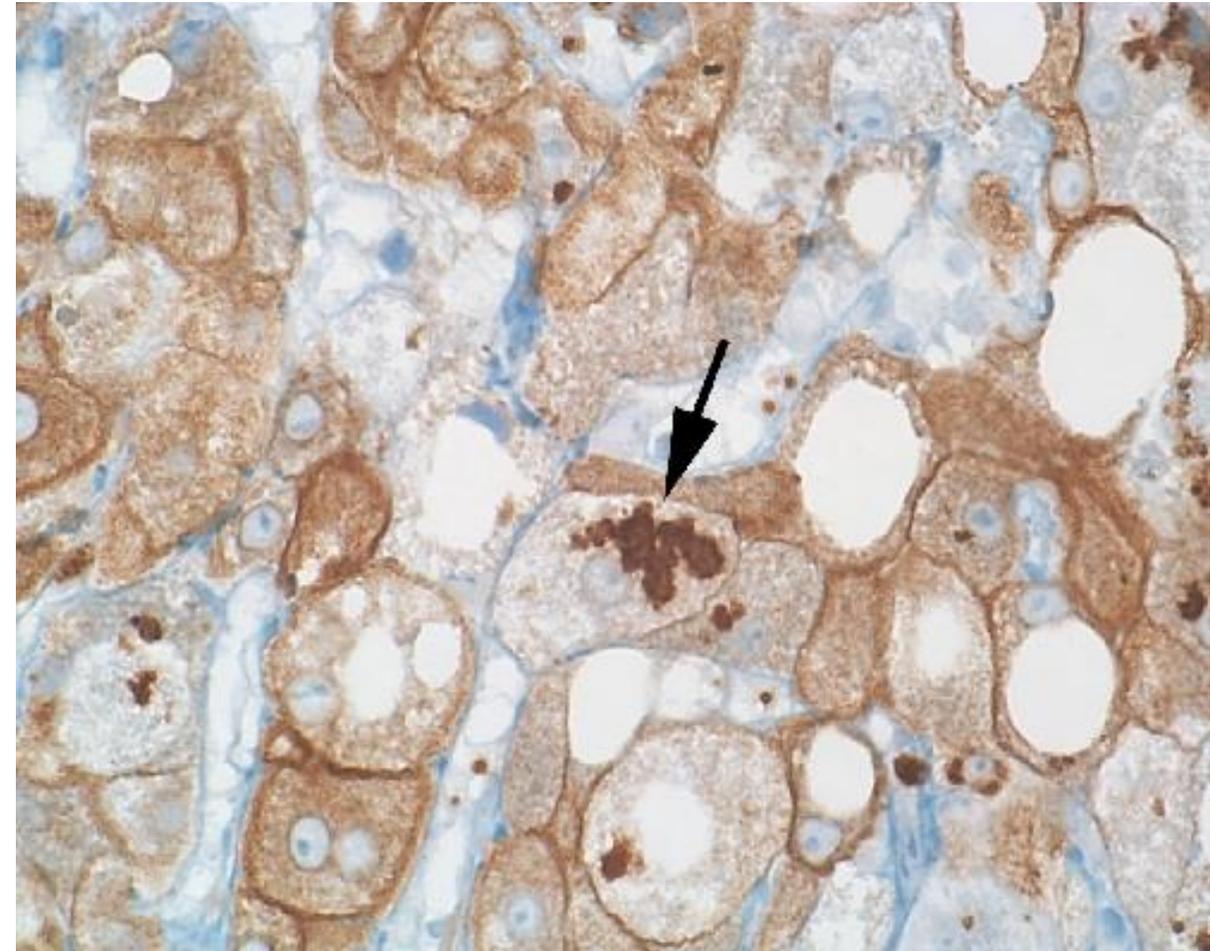
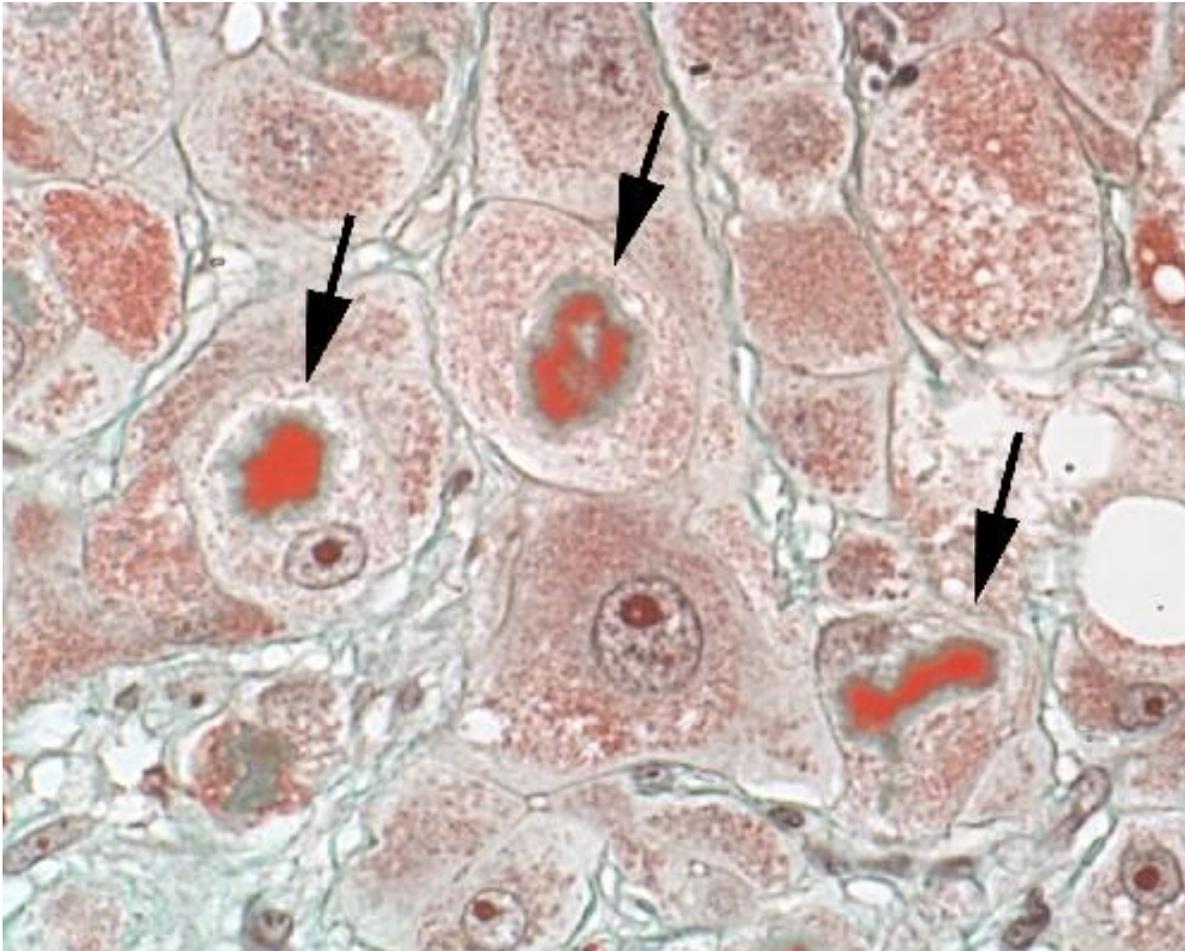
Zytoskelettstörungen

Kontraktionsbandnekrose: Zerstörung der Intermediärfilamente im Herzmuskel



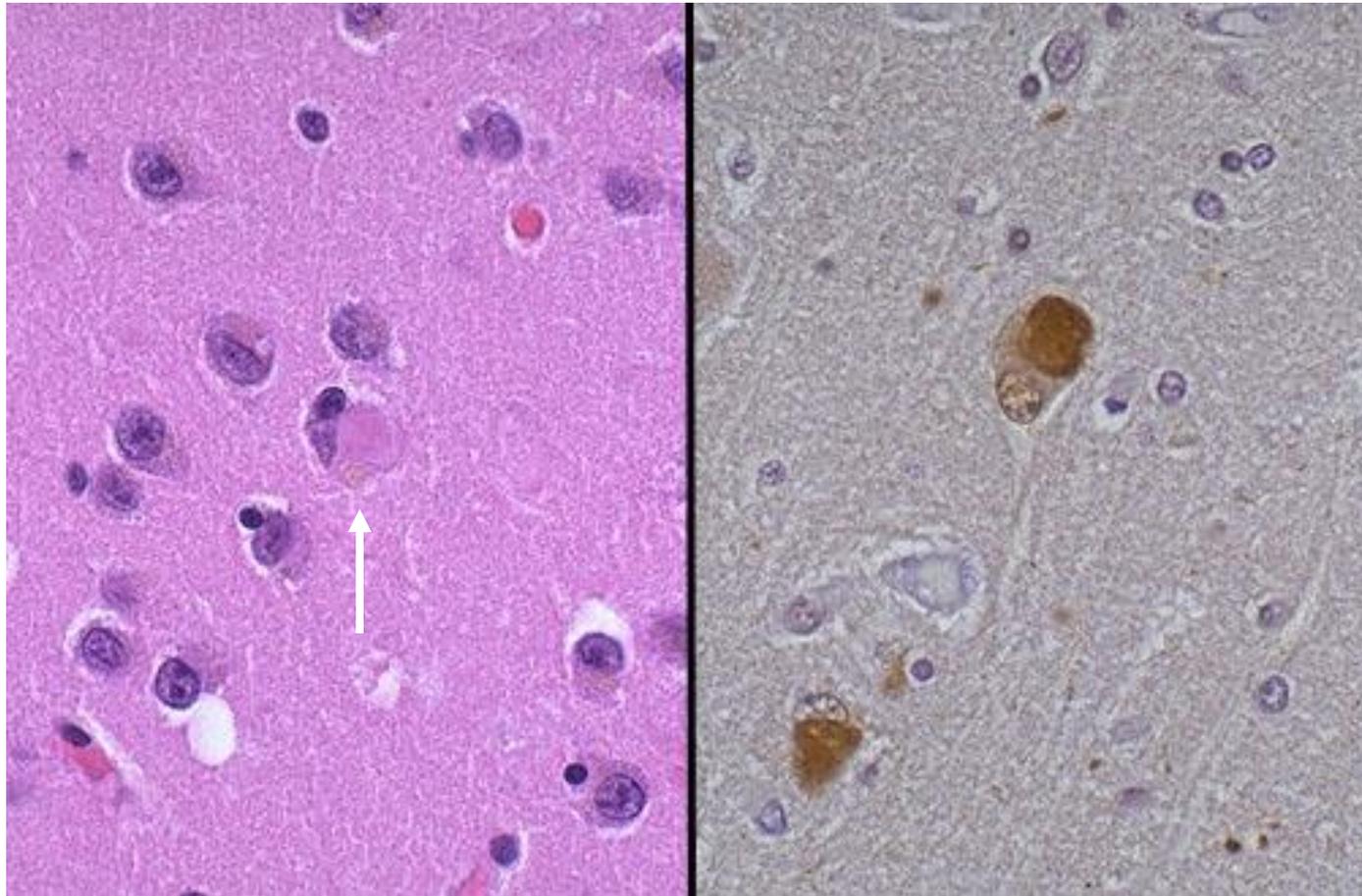
Zytoskelettstörungen

Mallory-Hyalin als Bestandteil des Zytoskeletts



Zytoskelettstörungen

Lewy-Körper bei Morbus Parkinson



HE

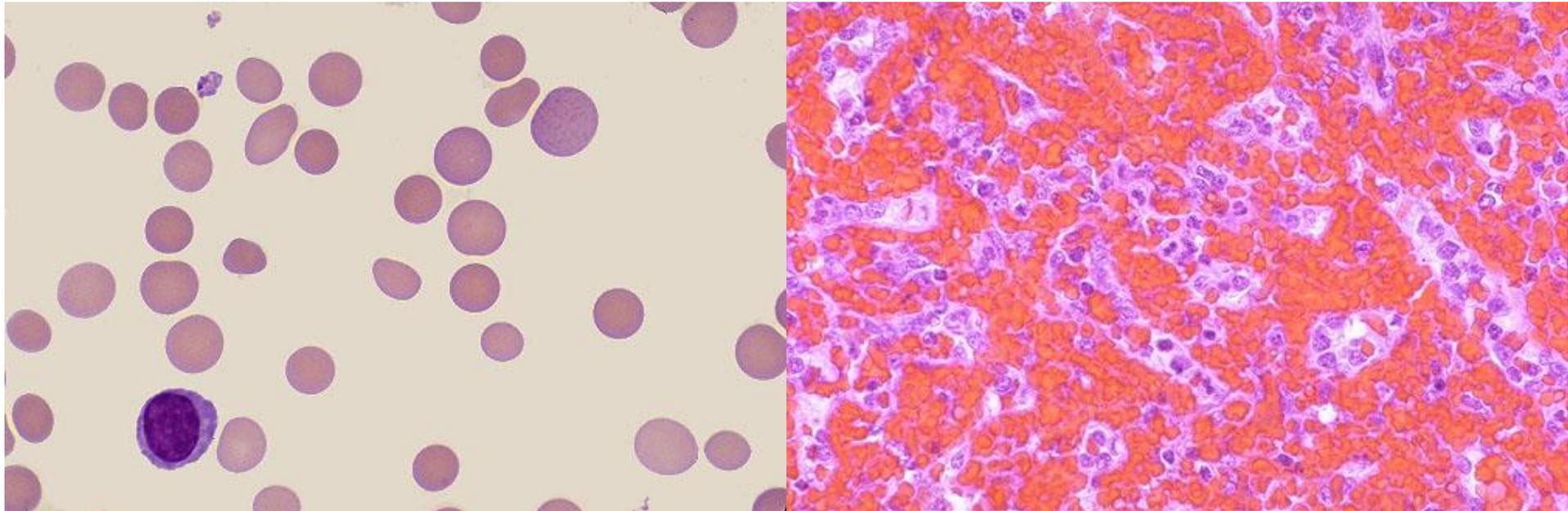
Immunhistochemie Ubiquitin

Zytoskelettstörungen

Hereditäre Sphärozytose (Kugellanämie)

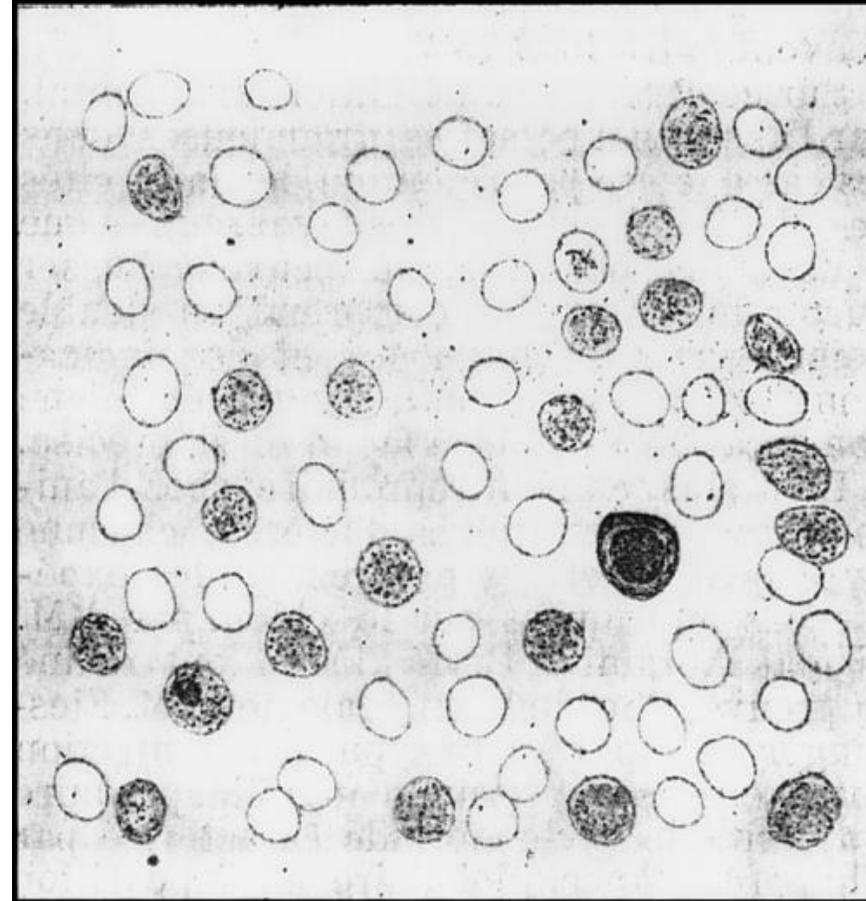
Peripherer Blutausstrich

Sinusoide der Milz

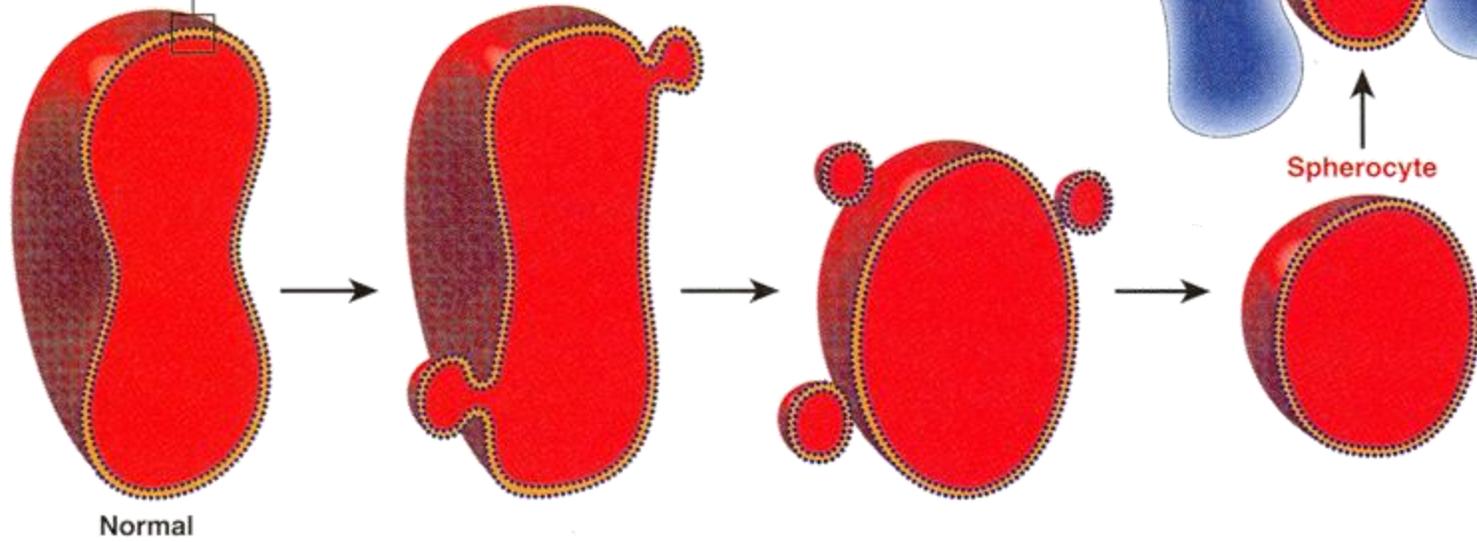
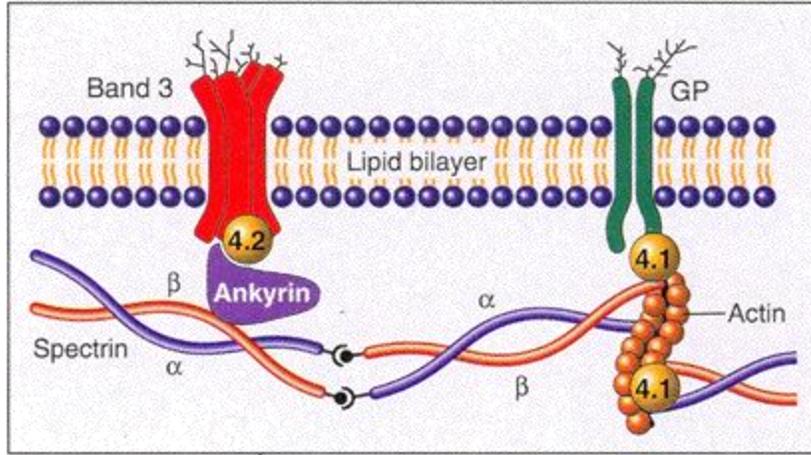


Zytoskelettstörungen

Hereditäre Sphärozytose (Kugelzellanämie)



Anatole Chauffard, 1908



Outlook

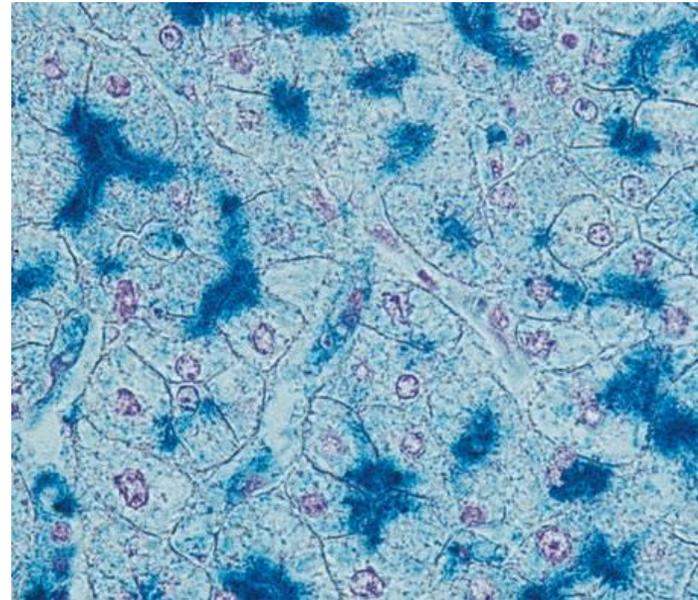
Speicherkrankheiten:

a) Hämosiderin

- Lokal, z. B. als „blaues Auge“
- Hämolytische Anämien
- Exogene Eisenzufuhr, z.B. Medikamente, Transfusion
- Zerstörung der intestinalen Eisenschranke

- Primäre Hämochromatose („Bronzediabetes“)
Autosomal-rezessives Erbleiden mit ungehemmter Eisenaufnahme in fast alle Organe
 - Leberfibrose → Zirrhose
 - Pankreasfibrose → Inselzerstörung mit Diabetes
 - Herzmuskel

Primäre Hämochromatose



b) Morbus Wilson (Kupferspeicherkrankheit)

