Lehrveranstaltungen

Allgemeine Pathologie Humanmedizin

Wintersemester

2023-24

Vorlesungsskript

Impressum

Urheberrechtshinweis zu diesem Vorlesungsskript

Die Inhalte dieses Skripts (Texte, Teile von Präsentationen, Tabellen, Fotos und anderen Graphiken) wurden - soweit nicht anders vermerkt – von Mitarbeitern des Instituts für Pathologie, des Institutes für Neuropathologie des Universitätsklinikum Bonn und zahlreichen externen Mitwirkenden erstellt und sind urheberrechtlich geschützt.

Ausdrucke oder Kopien (z.B. aus dem „eCampus“ der Universität Bonn) dürfen nur für den privaten, nicht kommerziellen Gebrauch angefertigt und verwendet werden.

Die Verwendung sowie Zitierung in Vorträgen, Arbeitsgruppen, Veröffentlichungen u.a. bedarf der Zustimmung durch die Institutsleitung.

Die unerlaubte Verwendung, Vervielfältigung oder Weitergabe kann sowohl zivilrechtlich als auch strafrechtlich verfolgt werden.

Liste der Mitwirkenden an diesem Vorlesungsskript

Prof. Dr. med. Glen Kristiansen (Direktor des Instituts für Pathologie, UKB)

Prof. Dr. med. Torsten Pietsch (Direktor des Instituts für Neuropathologie, UKB)

Prof. Dr. med. Albert Becker (Institut für Neuropathologie, UKB)

PD Dr. med. Martin Braun (Institut für Pathologie und Zytologie, Troisdorf)

PD Dr. med. Heidrun Gevensleben (Institut für Pathologie, MVZ Lukaskrankenhaus Neuss)

Dr. med. Gerrit Gielen (Institut für Neuropathologie, UKB)

Prof. Dr. med. Ines Gütgemann (Institut für Pathologie, UKB)

Dr. med. Annett Halle (Institut für Neuropathologie, UKB)

Prof. Dr. med. Klaus Kuchelmeister (Institut für Neuropathologie, UKB)

PD Dr. med. Michael Majores (Heinz-Werner-Seifert-Institut für Dermatopathologie, Bonn)

Prof. Dr. med. Michael Muders (Institut für Pathologie, UKB)

PD Dr. rer. nat. Andreas Waha (Institut für Neuropathologie, UKB)

Copyright: Institut für Neuropathologie und Institut für Pathologie (Universitätsklinikum Bonn)

Auflage: 2. Aufl., Wintersemester 2023

Lehrbeauftragte: Dr. Marit Bernhardt

Layout und Redaktion: Cornelia Becker und Dr. Dietmar Hofmann

Vorwort

Liebe Studentin und lieber Student der klinischen Semester des Universitätsklinikums Bonn

Die Institute für Neuropathologie und Pathologie des Universitätsklinikums Bonn legen Ihnen hiermit erstmals ein Skript zur Allgemeinen Pathologie vor, welches Ihnen im Studium eine Hilfe sein soll und wesentliche Inhalte der in diesem Semester zu vermittelnden Informationen zusammenfasst. Wir hoffen, es ist Ihnen nützlich und wir sind sehr gespannt auf die Resonanz, von der auch abhängt, ob wir auch die übrigen Lehrinhalte der Pathologie (Klinisch-Pathologische Konferenz 1-3, Pathologie für Zahnmediziner) im Skriptformat veröffentlichen werden. Wie wären Ihnen daher dankbar, wenn Sie sich am Ende des Semesters die Zeit nähmen, den kleinen Fragebogen am Ende dieses Skriptes auszufüllen und uns zukommen lassen würden. Wir wünschen ein erfolgreiches Semester!

Allgemeine Einführung

„Pathologie“ (aus dem Griechischen, Pathos = Leiden und Logos = Wort/Lehre) bedeutet Krankheitslehre. Die Allgemeine Pathologie beschäftigt sich mit den Ursachen und der Entstehung von Krankheiten, den krankhaften Veränderungen und deren Gesetzmäßigkeiten im Körper durch das Studium der pathologischen Anatomie. Dieser "anatomische Gedanke", dass sich Krankheit anatomisch manifestiere und verstehen lasse, löste mit dem Aufkommen der Aufklärung die zuvor etablierte, seit der Antike bestehende Säftelehre ab, welcher zufolge Krankheit durch ein Ungleichgewicht der vier Körpersäfte entstünde. Durch die zunehmende Implementation der Zell- und gewebebasierten Krankheitstheorie wurde ein anhaltender enormer medizinischer Fortschritt möglich, da auch die Therapiekonzepte, zumal der Chirurgen, eine solidere anatomische Basis erhielten. Aber auch internistische Erkrankungen und deren kausale Verkettungen wurden besser verständlich und behandelbar. Zudem entwickelt die Allgemeine Pathologie als allgemeine Krankheitslehre auch anhand von Modellen, eine sich ständig erneuernde Systematik an Definitionen zur Gesundheit und Krankheit, der Krankheitsphänomene, deren -verläufe sowie der diagnostischen Verfahren. Die sog. Spezielle Pathologie wendet diese allgemeinen Prinzipien auf die verschiedenen Organe an.

In der klinischen Praxis dienen pathologisch-anatomische Untersuchungsergebnisse der Diagnostik und Klassifikation von Krankheiten. Die histopathologische Diagnose gilt nach wie vor als härteste Evidenz einer Krankheit, ungleich spezifischer und präziser als es klinische, paraklinische/laborchemische oder bildgebende Diagnostik sein kann, weshalb sie auch als Goldstandard im Kanon der diagnostischen Methoden bezeichnet wird und in Studien als solcher eingesetzt wird.

Pathologen arbeiten in Deutschland nur sehr selten direkt am Patienten, sondern nehmen indirekt, über den behandelnden Arzt an der Patientenversorgung teil, dies allerdings mit richtungsweisender Wirkung. Eine Karzinomdiagnose beispielsweise zieht eine spezifische, Leitlinien-orientierte und oft selber höchst invasive Therapie nach sich - mit dem Ziel, den Tumor zu eradizieren und den Patienten zu heilen. Anders herum gilt ein operativer Eingriff bzw. eine Chemotherapie eines nicht zuvor histologisch gesicherten Tumors als Kunstfehler, eine der Ausnahmen bilden sezernierende Keimzelltumoren, welche sich aufgrund der Sekretion von spezifischen Tumorproteinen in das Blut auch ohne Histologie hinreichend spezifisch diagnostizieren lassen. Die zentrale Rolle der pathologisch-anatomischen Diagnostik für die Therapieplanung wird vor allem in den wöchentlichen interdisziplinären Tumorboards deutlich. Die Diagnosen sind längst nicht mehr rein anatomisch, auch die spezifischen molekularen Veränderungen, die sich in einem individuellen Tumor finden, werden analysiert (Arbeitsgebiet der diagnostischen Molekularpathologie), im Tumorboard berichtet und diskutiert. Die Berufsfelder des klinischen Onkologen, der die neuesten Studienergebnisse zu neuen, oft zielgerichteten Pharmaka, kennt und bei seinen Patienten einsetzen möchte, und des klinischen Pathologen, der komplementär dazu die entsprechenden molekularen Analysen in seinen Befund integriert, nähern sich an und verflechten sich.

Die Skriptbeiträge orientieren sich an der Vorlesungsreihe zur Allgemeinen Pathologie des 1. Klinischen Semesters. Jeder Skriptbeitrag folgt demselben Aufbau: Beginnend mit der Benennung des Lernziels und einer kurzen Einführung zum Thema. Nachfolgend die Lehrinhalte, ergänzt um ein

Abkürzungsverzeichnis und ein Glossar. Vertiefungsfragen und ein Verzeichnis der verwendeten und weiterführenden Literatur schließen das jeweilige Kapitel ab. Ein Lehrbuch der allgemeinen Pathologie kann und soll dieses Skript nicht ersetzen, aber doch eine Einführung darstellen und bei der Vor- und Nachbereitung der Vorlesung "Allgemeine Pathologie" nützlich sein.

Herausgeber und Verfasser schließen sich den nachgestellten, zeitlosen, wenn auch zugegebenermaßen etwas altmodisch formulierten Ausführungen an und sind davon überzeugt, dass diese, noch mit der Feder notierten Aufzeichnungen, auch im digitalen Zeitalter ihre Berechtigung haben.

„Ich kann hier dem Drang meines Herzens nicht wehren, jungen Ärzten eine Lehre und Warnung mitzuteilen, die aus vielen Erfahrungen abstrahiert ist, und die auch dem Publikum, welches sich solch unerfahrenen Männern anvertrauen muß, nützlich sein kann: Wenn der Jüngling auf die Universität kommt, so ist gemeiniglich sein erster Gedanke, bald fertig zu werden, denn das Studium kostet Geld, und man will doch auch gern bald sein eigenes Brot essen; die nötigsten Hülfswissenschaften: Kenntnis der griechischen und lateinischen Sprache, Mathematik, Physik, Chemie und Naturgeschichte werden versäumt, oder wenigstens nicht gründlich genug studiert; im Gegenteil verschwendet man die Zeit mit subtilen anatomischen Grübeleien, hört dann die übrigen Kollegien handwerksmäßig, und eilt nun ans Krankenbett. Hier aber findet man alles ganz anders, man weiß wenig oder nichts vom geheimen Gang der Natur und soll doch alles wissen. Der junge Arzt schämt sich eine Unkunde zu gestehen, er schwadroniert als ein Galimathias daher, wobei dem erfahrenen Praktiker die Ohren gellen, setzt sich hin und verschreibt etwas nach seiner eigenen Phantasie; wenn er nun noch einigermaßen Gewissen hat, so wählt er Mittel, die wenigstens nicht schaden können, allein wie oft wird dadurch der wichtigste Zeitpunkt versäumt, wo man nützlich wirken könnte? – und über all das glaubt man manchmal etwas Unschädliches verschrieben zu haben, und bedenkt nicht, dass man auch dadurch noch schaden könne, weil man die Krankheit nicht kennt!

Durchaus sollten also die Jünglinge nach vollständig erlangten Kenntnissen der Hülfswissenschaften, die Wundarzenei aus dem Grunde studieren: denn diese enthüllt die zuverlässigsten Erkenntnisgründe, aus welchem man nach der Analogie auf die inneren Krankheiten schließen kann; dann müßten Sie mit dem Lehrer der praktischen Arzneikunde, der aber selbst ein guter Arzt sein muß, am Krankenbett die Natur studieren, und dann endlich, aber man merke wohl! unter der Leitung eines geschickten Mannes, ihr höchst wichtiges Amt antreten! – Gott! Wo fehlt es wohl mehr, als in der Einrichtung des Medizinalwesens und der dazugehörigen Polizei?“

[aus: Henrich Stillings häusliches Leben – eine wahrhafte Geschichte. Berlin/Leipzig: Rottmanns königl. Hofbuchhandlung, 1789, S. 6ff.]

Der Autor dieser Zeilen, Johann Henrich Jung, gen. Stilling (1740 – 1802) studierte 1770-1772 in Straßburg Medizin, befreundete sich dort mit Goethe und Herder und war jahrelang als Arzt und Kameralist tätig. Als er diesen Text 1789 verfasste, war die Pathologie noch kein eigenständiges Studienfach, erst 20 Jahre später nahm Jean-Frederic Lobstein den weltweit ersten Lehrstuhl für Pathologie in Straßburg ein.

Wir wünschen Ihnen einen guten Nutzen!

Ihre

Glen Kristiansen und Torsten Pietsch

Bonn, im Dezember 2023

Inhaltsverzeichnis

1. Aufgaben der Pathologie (Glen Kristiansen) 11

1.1. Kurze Einführung 11

1.2. Was ist Krankheit? Was ist Gesundheit? 11

1.3. Vertiefungsfragen 16

1.4. Verwendete und weiterführende Literatur 16

2. Anpassungsreaktionen I (Glen Kristiansen) 19

2.1. Kurze Einführung 19

2.2. Hypertrophie/Hyperplasie/Atrophie 19

2.3. Formen der Atrophie 21

2.4. Metaplasie 23

2.5. Vertiefungsfragen 23

2.6. Verwendete und weiterführende Literatur 24

3. Anpassungsreaktionen II (Glen Kristiansen) 27

3.1. Kurze Einführung 27

3.2. Zellschaden: Nekrose und Apoptose 27

3.3. Ursachen von Zellschaden und Zelltod 27

3.4. Reaktionsmuster der Zelle auf Zellschäden 27

3.5. Zeitlicher Verlauf biochemischer und morphologischer Veränderungen bei Zellschäden 29

3.6. Andere Formen des Zelltodes 32

3.7. Vertiefungsfragen 32

3.8. Verwendete und weiterführende Literatur 32

4. Entzündungen - akute und chronische (Michael Muders) 35

4.1. Kurze Einführung 35

4.2. Symptome der Entzündung (nach Celsus, 30 v. Christus) 35

4.3. Zusammenfassende Beschreibung des angeborenen Immunsystems und des spezifischen Immunsystems 35

4.4. Wichtigste Funktionen des angeborenen Immunsystems 36

4.5. Zeitlicher Ablauf der akuten Entzündungsreaktion 36

4.6. Systemische Effekte von Inflammation 36

4.7. Arten der akuten Entzündung 37

4.8. Arten der chronischen Entzündung 37

4.9. Makrophagen als wichtigste Player bei der chronischen Entzündung 37

4.10. Vertiefungsfragen 37

4.11. Verwendete und weiterführende Literatur 37

5. Regeneration und Reparation (Martin Braun) 39

5.1. Kurze Einführung 39
5.2. Allgemeines / Definitionen 39
5.3. Regenerationspotential verschiedener Gewebe 39
5.4. Die Rolle der Zellzyklusregulation 39
5.5. Die Rolle der Stammzellen 40
5.6. Die Rolle der extrazellulären Matrix 40
5.7. Die Rolle der Angiogenese 41
5.8. Wundheilung - Beispiele 41
5.9. Komplikationen / Störfaktoren 42
5.10. Vertiefungsfragen 42
5.11. Verwendete und weiterführende Literatur 43

6. Neoplasie I (Michael Muders) 45

6.1. Kurze Einführung 45
6.2. Definitionen von Neoplasien 45
6.3. Klassifizierung von Neoplasien 45
6.4. Charakteristika von benignen Tumoren 45
6.5. Klassifizierung von Neoplasien aufgrund des Ursprungsgewebes 46
6.6. Vergleichende Charakteristik von benignen und malignen Tumoren 46
6.7. Vertiefungsfragen 47
6.8. Verwendete und weiterführende Literatur 47

7. Neoplasie II (Michael Muders) 49

7.1. Kurze Einführung 49
7.2. Chromosomale Veränderungen als Grundlage der Krebsentstehung 49
7.3. Mutationen als Grundlage von Krebsentstehung 49
7.4. Epigenetische Veränderungen im Krebs 49
7.5. Die Rolle von nicht-codierender RNA in der Karzinogenese 49
7.6. Die Karzinogenese als vielstufiger Prozess. 50
7.7. „Hallmarks of Cancer“ 50
7.8. Vertiefungsfragen 51
7.9. Verwendete und weiterführende Literatur 51

8. Immunpathologie (Ines Gütgemann) 53

8.1. Kurze Einführung 53
8.2. Autoimmunerkrankungen 53
8.3. Hypersensitivitätsreaktion nach Coombs und Gell 53
8.4. Kliniko-pathologisches Beispiel 54
8.5. Immunantwort in Tumoren 54

8.6. Vertiefungsfragen 56
8.7. Verwendete und weiterführende Literatur 56

9. Molekulare prädiktive Pathologie (Heidrun Gevensleben) 57
9.1. Kurze Einführung 57
9.2. Tumordiagnostik in der Pathologie 57
9.3. Grundlagen der prädiktiven Biomarker-Testung 58
9.4. Anwendung prädiktiver Biomarker in der Pathologie 59
9.5. Vertiefungsfragen 61
9.6. Verwendete und weiterführende Literatur 62

10. Kreislaufpathologie (Michael Majores) 65
10.1. Kurze Einführung 65
10.2. Thrombosen 65
10.3. Infarkte 67
10.4. Embolien 68
10.5. Kreislaufschock 70
10.6. Atherosklerotische Gefäßveränderungen 71
10.7. Vertiefungsfragen 72
10.8. Verwendete und weiterführende Literatur 73

11. Schädel-Hirn-Trauma (Klaus Kuchelmeister) 75
11.1. Kurze Einführung 75
11.2. Die intrakranielle Druckerhöhung bis zur Einklemmung als Endstrecke raumfordernder intrakranieller Läsionen 75
11.3. Fokale traumatische Läsionen 76
11.4. Diffuse traumatische Schädigungen 77
11.5. Offenes Schädel-Hirn-Trauma 78
11.6. Vertiefungsfragen 78
11.7. Verwendete und weiterführende Literatur 79

12. Nutritiv-toxische und metabolische Schädigungen des Gehirns (Klaus Kuchelmeister) 81
12.1. Kurze Einführung 81
12.2. Direkte Schädigung des Gehirns durch Alkohol 81
12.3. Indirekte Schädigung des Gehirns durch Alkohol 82
12.4. Weitere nutritiv-toxische Schädi-gungen des ZNS 84
12.5. Vertiefungsfragen 84
12.6. Verwendete und weiterführende Literatur 85

13. Infektionserkrankungen des ZNS / Meningoencephalitis (Torsten Pietsch) 87
13.1. Kurze Einführung 87
13.2. Infektionsarten 87

13.3. Vertiefungsfragen 89
13.4. Verwendete und weiterführende Literatur 89

14. Vaskuläre Erkrankungen des Gehirns (Albert Becker) 91
14.1. Kurze Einführung 91
14.2. Ursachen und Pathogenese von Blutungen und Ischämien des Zentralnervensystems‘ 91
14.3. Vertiefungsfragen 95
14.4. Verwendete und weiterführende Literatur 95

15. Neurodegenerative Erkrankungen (Annett Halle) 97
15.1. Kurze Einführung 97
15.2. Klassifikation neurodegenerativer Erkrankungen 97
15.3. Pathophysiologie neurodegenerativer Erkrankungen 98
15.4. Alzheimer-Erkrankung 99
15.5. Parkinson-Erkrankung 100
15.6. Amyotrophe Lateralsklerose 100
15.7. Vertiefungsfragen 101
15.8. Verwendete und weiterführende Literatur 102

16. Tumor – Neuropathologie (Gerrit Gielen) 103
16.1. Kurze Einführung 103
16.2. Besondere Eigenschaften von Gehirntumoren 103
16.3. Tumordiagnostik in der Neuropatho-logie - Klassifikation und Gradierung 103
16.4. Diffus infiltrierend wachsende Gliome 104
16.5. Molekulare Tumorneuropathologie 105
16.6. Hirntumoren des Kindesalters 105
16.7. Tumoren der kranialen und paraspinalen Nerven 107
16.8. Tumoren der (Lepto-)Meningen 108
16.9. Zerebrale Metastasen 108
16.10. Vertiefungsfragen 109
16.11. Verwendete und weiterführende Literatur 109

17. Epigenetik (Andreas Waha) 111
17.1. Kurze Einführung 111
17.2. Epigenetische Mechanismen 111
17.3. Methylierung von DNA 111
17.4. Die Methylierung von *MGMT* als epigenetischer prädiktiver Marker in malignen Gliomen 113
17.5. Mutation von *IDH*; ein bedeutender Pathomechanismus in Gliomen 113
17.6. Modifikation von Histonen 114
17.7. Mutationen von Histonen; ein charakteristisches Merkmal pädiatri-scher Glioblastome 114
17.8. Das Grundprinzip epigenetischer Regulation 115

17.9. Vertiefungsfragen 117
17.10. Verwendete und weiterführende Literatur 117

Den Boden zu kennen, worauf man steht;
zu wissen, was einst gewesen,
nun aber verschwunden;
einzusehen, warum das gekommen;
zu begreifen, was in der Vorzeit
wurzelnd noch aufrecht steht -
das scheint Anfang und Vorbedingung
aller besseren Bildung!

Adolf Diesterweg

Adolf Diesterweg wurde am 29. 10. 1790 in Siegen als Sohn einer Juristenfamilie daselbst geboren, studierte 1808 - 1811 in Herborn, Heidelberg und Tübingen „philosophische Disciplinen" sowie Mathematik und Physik, war Lehrer in Frankfurt und Elberfeld, ab 1820 Direktor des Lehrerseminars zu Moers und ab 1832 in Berlin, seit 1858 preußischer Landtagsabgeordneter. Er gestaltete die Volkschule im Geiste Pestalozzi's aus, trat für eine einheitliche, gesamtdeutsche , liberale Erziehung, für fundierten naturwissenschaftlichen Unterricht und konfessionslosen Religionsunterricht ein. Diesterweg verstarb am 7. Juli 1866 in Berlin an der Cholera.

1. Aufgaben der Pathologie (Glen Kristiansen)

Lernziel

Ziel der Vorlesung „Einführung in die Pathologie“ ist, einen orientierenden Überblick über das Fach Pathologie, seine Fragestellungen, Aufgaben und Methoden zu vermitteln.

1.1. Kurze Einführung

Das Fach Pathologie vermittelt im Rahmen des Ausbildungscurriculums des Studiums der Humanmedizin allgemeine und spezielle Krankheitslehre, um ein solides theoretisches Gerüst für den Wissenserwerb der klinischen Aspekte von Diagnose und Therapie von Krankheiten zu bilden. Diese Vorlesung soll aber auch einen Einblick in das immer umfassendere Aufgabenspektrum der modernen Universitätspathologie geben.

1.2. Was ist Krankheit? Was ist Gesundheit?

Der scheinbar einfache Begriff einer Krankheit wird bei genauerer Betrachtung des Begriffs zunehmend philosophisch. Ist Krankheit etwas Objektives? Oder eher subjektiv? Kann ich krank sein, ohne es zu merken? Oder umgekehrt? Sicher ist die Wahrnehmung von Krankheit sehr individuell und Patienten, die eine ärztliche Behandlung suchen, fühlen sich in irgendeiner Weise in Ihrer Leistungsfähigkeit, ihrer Lebensqualität, ihrer körperlichen oder seelischen Integrität beeinträchtigt, also krank. Die Weltgesundheitsorganisation hat als **Ideal** den Gegenpol, den Begriff der **Gesundheit** definiert, als "Zustand völligen körperlichen, seelischen, und sozialen Wohlbefindens". Ein anderer Versuch, Gesundheit und Krankheit zu definieren, ist ein deskriptiver, den Ist-Zustand erfassender, **statistischer Ansatz**. Wer bei einer Gaußverteilung von Krankheitssymptomen außerhalb der Standartabweichung läge, würde als krank, wer innerhalb dieser läge, als gesund deklariert. Ein "bisschen krank" würde so zur Gesundheit erklärt. Der Versuch, Normalität (= Gesundheit) menschlichen Lebens zu erfassen kann aber auch jenseits der Statistik, durch eine Betrachtung der dem Leben zugrundeliegenden chemischen, biologischen und physiologischen Prozesse erfolgen. Dabei lässt sich Leben beschreiben als das Vorliegen hierarchischer Systeme in komplexer dynamischer Selbstorganisation mit multiplen nicht-linearen Rückkoppelungen- was den zunehmenden Komplexitätsgrad vom Molekül bis hin zum Organ verdeutlicht. Bei genauerer Betrachtung des Aufbaus der Organe wird die gegenseitige Abhängigkeit von Form (griechisch "Morphe") und Funktion leicht erkennbar. Verformungen führen zu Fehlfunktionen und Fehlfunktionen bedingen Änderungen der Form. Diese Erkenntnis begründet den diagnostischen Wert der pathologischen Anatomie, welche Gewebe "liest", um **Krankheiten, also Abweichungen von der anatomischen Norm**, zu erfassen und zu klassifizieren. Ein Beispiel ist eine gesunde Lunge, welche als *Funktio-Morphom* dem Gasaustausch des Blutes dient. Bei Infektion mit einem ausreichend aggressiven Keim wird sich in der Lunge als Reaktion eine Lungenentzündung entwickeln. Die Alveolen füllen sich mit Blutserum, Fibrin und Entzündungszellen. Dies macht dann ihre eigentliche Funktion des Gasaustausches unmöglich (gestörte Form = gestörte Funktion). Sofern die Lungenentzündung nicht allzu ausgedehnt ist, wird dieser partiale Funktionsausfall der Lunge vom Gesamtorganismus gut verkraftet, dies erfordert aber Kompensationsmechanismen: Die Atemfrequenz und das Herzminutenvolumen steigen entsprechend an, um die Oxygenierung des Körpers aufrecht zu erhalten. Es kommt zu einer systemischen immunologischen Reaktion, die Körpertemperatur steigt, wir bekommen Fieber. Im Ergebnis geht das **Leben mit geänderter Selbstorganisation** weiter, was auch als Definition von Krankheit dienen mag.

Zusammengefasst:

Krankheit, teils synonym mit Gebrechen, ist ein Zustand verminderter Leistungsfähigkeit, der auf Funktionsstörungen von einem oder mehreren Organen, der Psyche oder des gesamten Organismus beruht. Diese Störungen werden ihrerseits wahrscheinlich immer durch strukturelle Veränderungen von Zellen und Geweben hervorgerufen. (Quelle: Wikipedia).

1.2.1. Adaptationsmöglichkeiten eines Organismus auf Schäden

Der menschliche Organismus kann auf verschiedene Weise auf Schäden reagieren und eine Gegenregulation einleiten. Gewebe können ihre Form oder Beschaffenheit ändern, sich bedarfsgerecht auf- oder abbauen (siehe Kapitel 2, Anpassungsreaktionen I).

Regulationsmechanismen können neural, endokrin, parakrin oder immunologisch sein. Schadenreize sind in ihrer Dauer und ihrer Stärke unterschiedlich und führen, je nach Kompensationskompetenz des geschädigten Gewebes zu reversiblen oder irreversiblen Schäden oder, als Maximalvariante, zum Tod des Individuums. Reversible Schäden können vollständig ausheilen, während irreversible Schäden immer mit einer Form der Defektheilung (Beispiel Narbe) einhergehen, bei der auch die Funktion des betroffenen Gewebes in irgendeiner Weise beeinträchtigt bleibt.

1.2.2. Die 5 Aspekte einer Krankheit

In der Krankheitslehre unterscheiden wir fünf sog. Aspekte einer Krankheit. Die **Ätiologie** beschreibt die Ursache(n) einer Krankheit. Die **Pathogenese** beschreibt den zeitlichen Ablauf der Veränderungen während der Erkrankung und ihres Entstehens. Die **Morphologie** beschreibt die Form der Gewebe während der Erkrankung. Aus der Erkrankung resultieren **funktionelle Veränderungen** und im Zentrum dieser Betrachtungen steht der Patient mit seinen Symptomen, seinem **Erleben** von Krankheit. In der Krankheitslehre im engeren Sinne (= Pathologie) werden vor allem die Morphologie, die Ätiologie und die Pathogenese einer Krankheit untersucht. Dabei unterscheiden wir die Lehre von den Grundprinzipien der gewebebasierten Krankheitslehre, die allgemeine Pathologie, von der Anwendung dieser Prinzipien auf die einzelnen Organe, der speziellen Pathologie.

1.2.3. Ätiologie von Krankheiten

Die Ursachen von Krankheiten sind vielfältig. Es gibt innere und äußere Ursachen, das Spektrum reicht von der Genetik bis hin zu Umwelteinflüssen und Infekten. Genetische Erkrankungen können angeboren sein (sog. kongenital) oder sich erst im Laufe des Lebens manifestieren. Beispiele für erworbene Erkrankungen mit äußerer Ursache sind Infekte oder das Lungenkarzinom des Zigarettenrauchers. Auch ätiologische Mischformen gibt es, bei denen ein bestimmter genetischer Hintergrund bei Eintreffen hinreichender Reize zu einer Erkrankung führen kann.

1.2.4. Pathogenese von Krankheiten

Die Pathogenese beschreibt die Entwicklung und den Verlauf einer Erkrankung und erfasst die zeitliche Abfolge der Veränderungen in Morphologie und voraussichtlicher Funktion, ihre Folgen und Komplikationen. Ein typisches Beispiel ist die formale Pathogenese der Arteriosklerose, die als Volkskrankheit die führende Todesursache in ressourcenreichen Nationen darstellt und welche einen stadienhaften Ablauf der Gefäßveränderungen zeigt. Anfangs kommt es nach einer Endothelläsion zu einer Einlagerung von Wasser in die Intima, das sog. Intimaödem. Später folgt die Einlagerung von Lipiden ("fatty streaks"), diese Stadien werden schon bei Kindern beobachtet und sind reversibel. Mit zunehmender Lipideinlagerung werden auch Entzündungszellen, vor allem Makrophagen, angezogen, welche die Lipide aufnehmen und zu sog. Schaumzellen werden. Dann folgt eine Aktivierung und Vermehrung lokaler Myofibroblasten, welche die entzündlich geschwollene Intimaläsion zunehmend mit Kollagen anreichern, die Schwellung wird fibrosiert (sog. fibröse Plaque). Die Entzündungszellen zerfallen häufig nekrotisch und deren Reste bilden einen avitalen Zellbrei, oft um Cholesterolkristalle, das sog. Atherom (griechisch Grützbeutel) - im Gewebeschnitt ist all dies gut nachzuvollziehen. Bei fortschreitender Erkrankung kann die fibröse Gewebeschicht über dem Atherom aufbrechen (= ulzerieren) und den Atherominhalt mit dem strömenden Blut in Verbindung bringen. Dies kann verschiedene Folgen haben: der Atherombrei kann mit dem Blutstrom verschleppt werden und in der Peripherie die Gefäße verstopfen (sog. Atheromembolie). Lokal über dem Ulcus der Gefäßintima wird die Gerinnungskaskade des Blutes aktiviert und es kann sich ein Thrombus abscheiden. Dies kann zu einem vollständigen Verschluss des Gefäßes

führen, welches einen Infarkt des von diesem Gefäß versorgten Gewebe verursachen kann.

1.2.5. Aufgaben und Methoden der Pathologie

Das Fach Pathologie (Vollständige Fachbezeichnung: Pathologie und pathologische Anatomie) steht als **klinisch-theoretisches Fach** zwischen klinischer Medizin, deren Therapieentscheidungen sie durch ihre Diagnosen aktiv lenkt, und der Grundlagenforschung der reinen Naturwissenschaften. Diese Mittelstellung, die ein fortwährendes "über den Tellerrand" der eigenen Disziplin schauen erforderlich macht, gibt diesem Fach eine eigene Dynamik und macht es besonders attraktiv für Forscher. Es ist kein Zufall, dass sich bei Rankings erfolgreicher Krebsforscher auffallend viele Pathologen finden (siehe "Laborjournal", "Rankings").

Das Methodenspektrum des Faches ist breit: Palpation und Inspektion mit bloßem Auge sind bei der Präparation der Gewebe nach wie vor die Basis jeder weiterführenden Diagnostik. Viele Gewebeveränderungen lassen sich besser tasten als sehen: Pathologie = Lernen durch Begreifen. Es folgen die Verfeinerungen der menschlichen Sinne durch Lupe, Licht- und (seltener) Elektronenmikroskopie sowie schließlich die Integration proteomischer (Immunhistochemie) und molekularer Methoden. In den letzten Jahren hat vor allem die Integration von Sequenzierungsdaten die Tumorklassifikationen entscheidend ergänzt. Dies ist ein unser medizinisches Handeln transformierender, noch andauernder Prozess und ein wichtiges Arbeitsfeld des Pathologen als "diagnostischem Onkologen".

Die Aufgaben der Universitätspathologie gliedern sich in **Krankenversorgung, Forschung und Lehre**. In der Krankenversorgung unterscheiden wir postmortale Diagnostik (Obduktion = Autopsie = Sektion) von intravitaler Diagnostik, hier werden Zellen (Zytologie), kleine Gewebeproben (Biopsien) oder Operationspräparate und Amputate untersucht, bei Bedarf auch intraoperativ im sog. Schnellschnitt.

Biopsien werden entweder blind (z.B. Leberbiopsie), oder bildgebend geführt entnommen (Nadelbiopsie), aus Hohlorganen (Bronchus, Magen-Darm-Trakt) können endoskopisch kleine Proben entnommen werden, bisweilen wird auch eine sog. offene Biopsie chirurgisch entfernt, z.B. im Rahmen der Lymphknotendiagnostik, bei der idealerweise ein vollständiger Lymphknoten entnommen wird. Ziel ist die präzise Diagnose der Erkrankung, bei Tumoren ihre korrekte Klassifikation, Graduierung und ggf. ihr molekularer Subtyp. Diese Form der Biopsie ist also therapiebestimmend.

Bei **Operationspräparaten** wird chirurgisch ein Tumor oder ein Organ entfernt. Dies geschieht zumeist mit kurativer Intention, kann aber auch der Palliation dienen. Die pathologisch-anatomische Diagnostik dient der vollständigen Beschreibung der vorliegenden Veränderungen, beispielsweise eines Tumors, einschließlich seiner Ausbreitung, seiner Graduierung (=Maß der voraussichtlichen Aggressivität) und natürlich der Resektionsgrenzen, da die erfolgreiche Entfernung im Gesunden ein wichtiger Prognoseparameter ist. Da Tumoren häufig heterogen aufgebaut sind, lässt sich am Operationspräparat die Tumorart und vor allem die Graduierung wesentlich präziser bestimmen, als am Biopsat. Dies ist bei der Therapieplanung nach einer Tumor-positiven Biopsie, wenn die Frage nach Bestrahlung oder chirurgischer Entfernung diskutiert wird, zu bedenken, dass die Operation sowohl kurativ, als auch diagnostisch sein kann! Die erweiterte, postoperative Tumordiagnostik ist für die Planung der anschließenden (sog. adjuvanten) Therapie wichtig.

1.2.6. Bearbeitung und Interpretation von Biopsien und Operationspräparaten

1.2.6.1. Die Histologie

Histologie (= feingewebliche Untersuchung, Gewebelehre) beschreibt die Fähigkeit, ein Gewebe durch eine lichtmikroskopische Untersuchung "lesen" zu können. Hierzu bedarf es, neben erheblichen Fachkenntnissen und Erfahrung technisch einiges Aufwandes. Die Gewebeschnitte dürfen nur ca. 2-3 Mikrometer dick sein, d.h. aus einem mm Gewebe könnten 300-500 Schnitte entstehen!

Das native, frisch aus dem Körper entnommene Gewebe wird, wenn kein Schnellschnitt angefertigt werden soll, in eine

Fixierlösung gegeben, die das Gewebe möglichst schnell durchdringt, konserviert und so eine Selbstauflösung (Autolyse) oder eine Fäulnis verhindert. Seit über 120 Jahren zur Gewebefixierung bewährt (1894 Erstbeschreibung durch F. Blum), ist eine wässrige, 4% Lösung von Metanal (alter Begriff Formaldehyd, Summenformel CH_2O), das sog. Formalin. Formalin ist ein starkes Antiseptikum (früher verbreitet zur Wisch- & Flächendesinfektion) und wird auch als Fungizid eingesetzt. In geringen Mengen kommt es physiologischerweise im menschlichen Intermediärstoffwechsel vor (tägliche Produktion: ca. 60-90 g), ist aber dennoch mittlerweile als Karzinogen eingestuft worden. Da es aber sehr preiswert ist und vorzüglich fixiert, stellt die Formalinfixierung mit anschließender Entwässerung und Paraffin-einbettung global immer noch einen Standard dar. Alternative Fixierungsmethoden (Alkohole, Schwermetallsalzlösungen, formalinfreie Fixantien) haben bezüglich sehr spezieller Fragestellungen u.U. Vorteile, haben sich aber in der Breite nie durchsetzen können. Es ist auch zu beachten, dass die Weltliteratur der Pathologie, die Bildatlanten etc., auf der Analyse von formalinfixierten Präparaten beruht.

Nach der Fixation werden die Gewebe in sog. Entwässerungsautomaten durch eine aufsteigende Alkoholreihe graduell entwässert und am Ende von flüssigem Paraffin durchtränkt. Kleine Biopsien können direkt entwässert werden, Operationspräparate müssen zuvor in entwässerungsgerechte kleine Proben zergliedert werden (sog. Zuschnitt). Die paraffinierten Gewebe werden in kleine Paraffinblöcke gegossen, in denen sie bei guter (trockener, kühler) Lagerung Jahrzehnte haltbar bleiben. Die Paraffinblöcke sind gekühlt gut mit dem Mikrotom schneidbar, die Schnitte werden auf Objektträger aufgezogen, anschließend gefärbt und am Ende dem Pathologen zur mikroskopischen Analyse übergeben.

Der technische Ablauf bei intraoperativen Schnellschnitten ist noch einfacher. Um das Gewebe schnell schneidbar zu machen, wird es tiefgefroren. Die resultierenden Gefrierschnitte sind etwas dicker (ca. 5-8 Mikrometer) und die resultierende Qualität schlechter, aber für die Beantwortung der klinischen Fragestellungen (Krebs? Schnittrand tumorfrei?) meist hinreichend. Ein einfacher Schnellschnitt dauert etwa 8-10 Minuten, ist eine aufwändigere Präparation erforderlich, auch bis zu 15-30 Minuten. Bei der Schnellschnittdiagnostik ist die Erfahrung des Pathologen sehr wichtig. Durch langjähriges Training und Schnellschnitttätigkeit wird bereits die makroskopische Beurteilung des Gewebes immer treffsicherer, so daß bei makroskopisch eindeutigen Fällen unter Umständen auf den Gefrierschnitt verzichtet werden und der Kliniker direkt vom Ergebnis in Kenntnis gesetzt werden kann. Die Gewebe werden aber immer anschließend fixiert und weiter untersucht, so zumindest postoperativ immer die Gelegenheit zu einer etwaigen Korrektur der intraoperativen Einschätzung gegeben ist.

Die histologische Diagnostik des Gewebes liefert eine Fülle von Informationen und gilt als diagnostischer Goldstandard, an dem andere Methoden (beispielsweise der Bildgebung) gemessen werden. Gerade bei der Analytik von Tumoren lassen sich viele Eigenschaften, die den weiteren Krankheitsverlauf bestimmen, relativ leicht mit dem "bewaffneten" Auge erkennen: Gewebe aggressiver Tumoren z.B. zeigen plumpere Bilder, die weniger an das Ursprungsgewebe erinnern, die Zellkerne besitzen höhere Größen- und Formvarianzen, bösartige Tumoren wachsen schneller als gutartige Gewebe (Zunahme von Zellteilungsfiguren) und brechen in Blutgefäße ein (Beginn der Metastasierung!). Die Histologie ist somit einerseits sehr lehrreich für das Verständnis des Fortschreitens einer Tumorerkrankung und dabei vom technischen Aufwand her auch relativ preiswert.

1.2.6.2. Die Zytologie

Auch die Untersuchung von Zellen (= Zytologie) gehört zum täglichen Spektrum der diagnostischen Pathologie. Ob aus Körperflüssigkeiten, Abstrichen oder aus gezielt punktierten Raumforderungen - mit wenigen Färbungen erlaubt die Zytologie oft eine schnelle und einfache richtungsweisende Einordnung eines Prozesses, wobei die abschließende Einordnung oft einer histologischen Klärung vorbehalten bleibt. Die klinische Pathologie arbeitet eng mit klinisch tätigen Ärzten und mit bildgebenden Disziplinen (Radiologie,

Nuklearmedizin) zusammen, aber auch mit der klinischen Chemie und der Genetik. Die Überweisungen an die Pathologie sollten mit möglichst präzisen Fragenstellungen und auch Angaben zur Klinik, Vordiagnosen und ggf. Therapien des Patienten versehen sein. Auch wenn die bisweilen lakonisch ausgefüllten Antragsscheine es suggerieren - es ist mittlerweile auch wissenschaftlich belegt, dass Pathologen nicht hellsehen können und von klinischen Angaben zum betroffenen Patienten bei der Erarbeitung der korrekten Diagnose profitieren.

1.2.6.3. Die Autopsie

Die postmortale Diagnostik, die immer noch das Klischee des Pathologen in der öffentlichen Wahrnehmung bestimmt, spielt heutzutage (2020) leider nur noch eine sehr untergeordnete Rolle (<3% der Arbeitszeit). Dabei wäre dieses Instrument der Qualitätskontrolle klinischer Arbeit weiterhin wichtig. Die Rate der autoptisch erkannten Hauptfehler 1. Grades, dieses sind übersehene Diagnosen, deren Erkennung zu Lebzeiten das Leben des Patienten zumindest zeitweilig verlängert hätte, liegt nach Obduktionsstatistiken aus den 90er Jahren bei 11-18%. Es gibt kaum neuere Daten. Kliniken, die durch kontinuierliche Obduktionstätigkeit sich selbst fortlaufend kontrollieren und optimieren, erreichen, wie das Universitätsspital Zürich belegt Hauptfehlerraten von nur 1% (2010).

1.2.6.4. COVID-19 - Wert der Autopsie

Gerade in der aktuellen Pandemie sind es Autopsien, aus denen viel über die Pathogenität des Covid-19-Virus gelernt wurde. Früh wurde erkannt, dass dieses Virus auch endotheliotrop ist und nicht allein Lungenschäden, sondern eben auch Gefäßschäden verursacht. Auch ist nicht jeder Todesfall eines COVID-19-positiven Patienten, der klinisch unter dem Bild des respiratorischen Versagens verstirbt, kausal durch COVID-19 verursacht. Diese Erkenntnis untermauert den Wert der Autopsie für die Krankheitsepidemiologie.

„Todesursachenstatistiken, die sich nicht zu mind. 30% auf autoptischen Daten abstützen können, sind mutmaßlich falsch - es kann ihnen nur keiner nachweisen“ (Zitat Prof. Burkhard Madea c/o Institut für Rechtsmedizin, Bonn, während der persönlichen Kommunikation mit dem Verfasser)

1.2.6.5. Tumorklassifikation und Tumorforschung

Die Klassifikation von Krankheiten und Tumoren ist maßgeblich von Pathologen erarbeitet worden und wird von diesen weiter gepflegt. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) fasst regelmäßig, d.h. alle 5-10 Jahre den Fortschritt in der Erkenntnis maligner Tumoren in ihrer sog. Bluebook-Reihe zusammen. Das Zentrum für Pathologie und Neuropathologie des UKB ist an der Erstellung der Buchserien zur Pathologie von Urogenitalen Tumoren, Mammatumoren, Kindertumoren und Tumoren des Zentralen Nervensystems maßgeblich beteiligt. Hierin spiegelt sich die internationale Anerkennung unserer Forschungsleistungen in diesen Bereichen.

Wissenschaftlich untersuchen die meisten Pathologen Tumoren und tragen zum Verständnis ihrer Biologie bei. Andere klassische Forschungsrichtungen wie Syndromologie (zusammen mit der Genetik), Gefäßerkrankungen und Entzündungen sind in den letzten 30 Jahren in den Hintergrund getreten, bzw. von neueren Entwicklungen überholt worden. Warum auch sollte man aufwendige deskriptive epidemiologische syndromologische Untersuchungen fortführen, wenn eine Tiefensequenzierung eines Genoms eines Betroffenen präzise den hinter einer Erkrankung stehenden genomischen Defekt aufdeckt?

Für die Tumorforschung braucht man, neben einer möglichst standardisierten, akkuraten histologischen Diagnostik, auch Tumor- und dazu passendes Normalgewebe. Klar ist, dass die zukünftige Klassifikation von Erkrankungen nicht allein auf lichtmikroskopischen Bildern beruhen wird, sondern auch andere biologische Ebenen einschließen wird. Wie auch die Klassifikation maligner Lymphome sich von einer beschreibenden *morphologischen* Klassifikation (vergl. Rappoport: diffus vs. follikulär und kleinzellig vs. großzellig) zu einer *biologischen* Klassifikation (erstmals bei Lennert, sog. Kiel-Klassifikation, B- und T-Zelllymphome, verschiedene Reifegrade) entwickelt hat, wird sich diese Entwicklung auf andere solide Tumoren ausdehnen.

1.2.6.6. Biobanken und Biomarker

Diese Forschung erfordert standardisierte Biobanken, welche nicht allein Gewebe fachgerecht asservieren und lagern, sondern auch mit klinischen Daten verknüpfen und darüber hinaus überregional vernetzt sind, um auch bei seltenen Krankheiten relevante Kohortengrößen für die Forschung bereitstellen können. Diese kontinuierliche forschungs-vorbereitende Arbeit ist eine Kernaufgabe der universitären Pathologie. Bei der Analyse neuer Biomarker ist es wiederum die Pathologie, welche durch neue Techniken, insbesondere durch sog, Gewebechips sehr effizient große Tumorkohorten auf ihre Expression bestimmter Proteine hin untersuchen kann. Wie wir seit der vollständigen Sequenzierung des menschlichen Genoms im Jahr 2000 wissen, bedarf es intensiver weiterer Forschung, um das Genom auch zu verstehen.

1.2.6.7. Beginn digitaler Pathologie

Die Datendichte in der Pathologie hat die Digitalisierung des Faches bislang erschwert. Auch wenn es kontraintuitiv erscheint, sind die Datenmengen beispielsweise der Radiologie viel geringer. Ein einzelner Objektträger (= analoger Datenträger) umfasst ca. 10-20 GB (unkomprimiert). Bei einem durchschnittlichen Output von ca. 2000 Objektträgern am Tag produziert eine Pathologie täglich also ca. 40 TB unkomprimierter Daten. Bei der gesetzlich vorgeschriebenen Lagerung von 10 Jahren sind dies nicht unerhebliche Datenmengen! Die Vorteile der Digitalisierung werden aber eine computergestützte Auswertung mit selbstlernenden Systemen sein, hinzu kommt eine globale Vernetzung mit Expertenstandorten sowie eine zunehmend kompetenzzentrierte Auswertung der histologischen Bilder.

Dass die sog. Künstliche Intelligenz den Pathologen gänzlich ablösen wird, ist nicht zu erwarten - zu umfangreich und zu komplex ist das Berufsbild - aber eine Veränderung bzw. Erweiterung der Arbeitsweise ist zu erwarten. Angesichts des Facharztmangels in der Pathologie, vor allem in Deutschland (beinahe Schlusslicht in der Statistik der Pathologendichte/Einwohner in Europa), ist eine Unterstützung durch Computersysteme eine willkommene Entwicklung.

1.3. Vertiefungsfragen

- Worin besteht der edukative Wert morphologischer Kenntnisse für das Verständnis von Krankheit?
- Welche Aufgaben hat eine Universitätspathologie?
- Trifft die klassische Rolle des Pathologen als Theoretikers der Medizin heute noch zu?

1.4. Verwendete und weiterführende Literatur

Höfler, G.; Kreipe, H; Moch, H.: Lehrbuch Pathologie. München: Urban + Fischer (Elsevier), 2019, 6. Aufl. [vormals „Der Böcker“]

Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2020). Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 10th ed.

Kurzlehrbuch Pathologie, München: Elsevier, 2018, 13. Aufl. [vormals „Der Grundmann“]

Riede, U.-N., Werner, M.: Allgemeine und Spezielle Pathologie, Heidelberg: Springer, 2017, 2. Aufl.

Rubin, R., Strayer & David S. (2019). Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 8th ed.

NOTIZEN

1. Aufgaben der Pathologie (Glen Kristiansen)

1. Aufgaben der Pathologie (Glen Kristiansen)

2. Anpassungsreaktionen I (Glen Kristiansen)

Lernziel

Ziel der Vorlesung „Anpassungsreaktionen I“ ist die Vermittlung der zellulären Anpassungsmuster auf Über- und Unterforderung in verschiedenen Geweben des Menschen.

2.1. Kurze Einführung

Für Zellen und Gewebe ist die Fähigkeit, sich geänderten Anforderungen anpassen zu können lebenswichtig. Dabei befinden sich viele Gewebe, welche sich sowohl auf- als auch abbauen können, in einem Zustand einer Homöostase. Kommt es zu einer stärkeren Inanspruchnahme von Zell- oder Gewebefunktionen wird die Zelle oder das Gewebe größer, dabei gibt es unterschiedliche Mechanismen, die mit **Hypertrophie** und **Hyperplasie** bezeichnet werden. **Eine Hypertrophie bedeutet eine reversible Vergrößerung von Zellen / Geweben und Organen, die Zellzahl bleibt dabei gleich.** Die Zellen werden durch diese “Überernährung“ lediglich vergrößert. **Anders die Hyperplasie, hier kommt es zu einer Vergrößerung eines Gewebes / Organes durch numerische Vermehrung von Zellen.** Dies sind wichtige zelluläre Anpassungsmechanismen, die von der Gewebeart abhängig ist. Bleiben Anforderungen aus oder die Zelle / das Gewebe wird unterernährt, treten womöglich Noxen hinzu, verkleinert sich die Zelle bzw. das Gewebe, wir sprechen von einer **Atrophie** (aus dem Altgriechischen, Unterernährung).

2.2. Hypertrophie/Hyperplasie/Atrophie

Genauso wie eine Mehranforderung durch eine (numerische) Hyperplasie oder eine (zelluläre) Hypertrophie beantwortet werden kann, gibt es eine Anpassung an sinkenden Anforderungen, die **Atrophie.** Wir unterscheiden hier eine numerische Atrophie, bei der durch Untergang von Zellen die Zellzahl sinkt und eine einfache zelluläre Atrophie, bei der lediglich die Zellen kleiner werden und so ein Gewebe an Volumen verliert. Die folgende Skizze fasst die Begriffe zusammen:

Die Reaktionsmuster hängen vom Gewebetyp ab, insbesondere spielt die Teilungs- bzw. Regenerationsfähigkeit eine große Rolle. *Permanente Gewebe*, welche terminal ausdifferenziert sind und nicht teilungsfähig sind (quergestreifte Muskelfasern, ZNS-Neuronen)

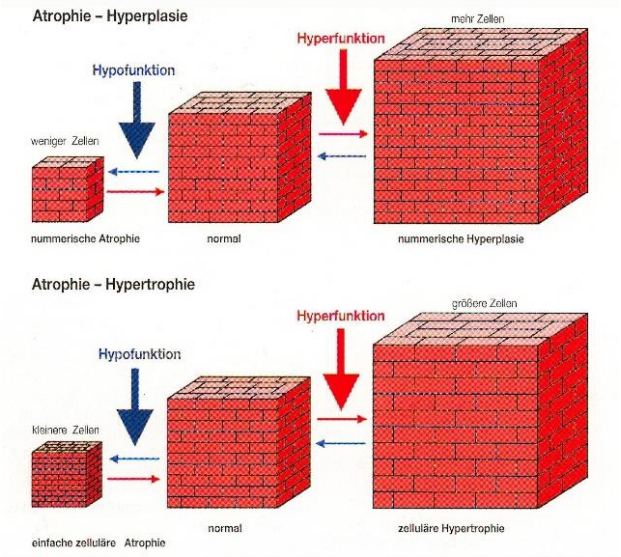


Abb. 2-1: Atrophie, Hypotrophie, Hypertrophie vs. Aplasie, Hypoplasie, Hyperplasie

haben lediglich die Möglichkeit der Zellvergrößerung / -verkleinerung also der Hypertrophie bzw. der einfachen zellulären Atrophie. *Wechselgewebe*, welche einem kontinuierlichen Ersatz unterliegen (z.B. Hämatopoese, Darmepithelien, Keratinozyten der Haut) neigen vor allem zu einer Hyperplasie und eher untergeordnet zu einer Hypertrophie. *Stabile Gewebe* wie parenchymatöse Organe (Leber, Niere) haben zumeist die Fähigkeit sowohl zur Hyperplasie / numerischen Atrophie

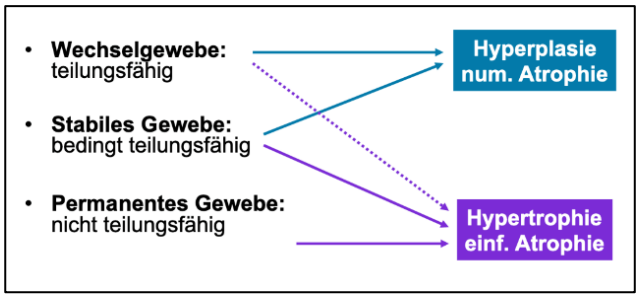


Abb. 2-2: Reaktionsmuster in Abhängigkeit vom Gewebetyp

und auch zur Hypertrophie / einfachen Atrophie.

Im Folgenden ein paar Beispiele für eine Hypertrophie: Auch dem Laien bekannt ist die physiologische Hypertrophie der Skelettmuskulatur durch erhöhte mechanische Belastung, ergo Sport („Schwitzen ist, wenn Muskeln weinen“, H. Evers, Berlin), bei der sich

als histologisches Korrelat für das Muskelwachstum eine Verdickung der Muskelfasern findet.

Ein gerne zitiertes Beispiel einer meist pathologischen Form der Hypertrophie ist die Hypertrophie des linksventrikulären Myokards durch eine erhöhte Druck- oder Volumenbelastung. Im folgenden Bild sieht man die starke konzentrische Verbreiterung des linksventrikulären Myokards.

Abb. 2-3: Hyperplasie des linksventrikulären Myokards (mit starker konzentrischer Verbreiterung)

Dies lässt sich auch am histologischen Schnittpräparat gut nachvollziehen, die Herzmuskelfasern sind verbreitert, die Zellkerne vergrößert, dabei häufig hyperchromatisch und kofferartig-eckig deformiert. Häufigere Ursachen einer Linksherzhypertrophie sind eine arterielle Hypertonie, eine Aortenisthmusstenose, ein Nierenadenom oder ein Phäochromozytom, seltenere Ursachen sind Vaskulitiden, insbesondere ein Panarteriitis nodosa oder ein Blutmangel (Anämie).

Auch der rechte Herzventrikel kann sich an eine Mehrbelastung anpassen (wenn auch nicht so stark, wie der linke Herzventrikel), die häufigste Ursache ist eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung mit Ausbildung eines sogenannten obstruktiven Emphysems, andere Ursachen sind wiederholte Lungenarterien-Thrombembolien, Vaskulitiden, sowie infektiöse Lungenerkrankungen, Lungenstützgerüst- oder Tumorerkrankungen. Die klinische Erfahrung lehrt, dass eine Herzhypertrophie problematisch sein kann, dies liegt an der fixierten Kapillarisierung des Herzens, bei der durchschnittlich eine Kapillare auf eine Herzmuskelfaser (Erwachsener) kommt, beim Kind kommt eine Kapillare auf 4 bis 6 Muskelfasern. Man kann daher gut nachvollziehen, dass bei einer zunehmenden Belastung des hypertrophen Herzens eine relative Durchblutungsinsuffizienz entsteht.

Fällt bei paarigen Organen, wie z. B. den Nieren, ein Organ aus, kann das andere Organe eine kompensatorische Hyperplasie bzw. Hypertrophie zeigen. Da die Zahl der Nephrone des Menschen bei Geburt fixiert ist, können sich die Glomerula allein durch ihre Größe an eine Mehrbelastung anpassen, die Tubuli hingegen haben die Fähigkeit zur Hyperplasie mit Vermehrung von Tubulusepithelien. Eine kompensatorisch vergrößerte Niere kann dabei durchaus das Nierengewicht von 2 gesunden Nieren entwickeln (150 g → 300 g). Auch die Leber hat eine ungeheure Fähigkeit zur kompensatorischen Hyperplasie. Dies war bereits in der Antike bekannt, welche dieses Wissen in der Prometheus-Sage eindrucksvoll dokumentierte.

„Über einem Abgrund, ohne Speise, Trank und Schlaf, musste Prometheus dort ausharren, und jeden Tag kam der Adler Ethon und fraß von seiner Leber, die sich zu seiner Qual immer wieder erneuerte, da er ein Unsterblicher war. Vergeblich flehte Prometheus um Gnade."

Prometheus Adler Schildbandrelief Olympia

Abb. 2-4: Prometheus-Sage

Ein Beispiel für eine physiologische Hyperplasie ist die Hyperplasie der Erythropoese im Knochenmark bei Aufenthalt in großen Höhen, welches sich Sportler auch als Form des „physiologischen Dopings" zunutze machen. Ursächlich ist eine vermehrte Ausschüttung von Erythropoetin durch die Niere beifallender Sauerstoffsättigung, welches einen starken Wachstumsreiz für die Vermehrung der Erythropoese darstellt. Es kommt so zu einer

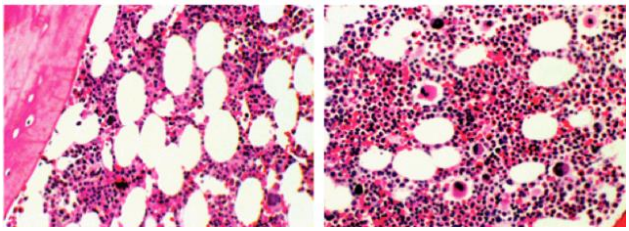


Abb. 2-5: Normales Knochenmark (links) und hyperplastisches Knochenmark (rechts)

kompensatorischen Erhöhung des Hämoglobingehaltes des Blutes. Die Granulopoese wiederum wird bei akuten bakteriellen Infekten, wie beispielsweise einer Pneumonie, verbreitert, um vermehrt Granulozyten ausschütten zu können. Die folgende Skizze zeigt links ein normales Knochenmark mit etwa gleicher Verteilung von Fettzellen und hämatopoetischem Mark, rechts ein aktiviertes Knochenmark mit Verbreiterung der Hämatopoese und entsprechend reduziertem Fettmark.

Eine pathologische Form der Hyperplasie ist die Verbreiterung der Epidermis bei einer sogenannten Psoriasis, einer genetisch bedingten Hauterkrankung. Auch die Hyperplasie von Epithelien und stromalen Zellen der transitionalen Zonen der Prostata, welche klinisch als benigne Prostatahyperplasie bezeichnet wird, ist ein Paradebeispiel für eine pathologische Form der Hyperplasie. Ein weiteres Beispiel für eine durch vermehrte hormonelle Stimulation ausgelöste Hyperplasie ist die diffuse Hyperplasie der Belegzellen des Magens beim Zollinger-Ellison-Syndrom, bei dem eine vermehrte Gastrinproduktion durch Tumoren (sog. Gastrinome) für einen erhöhten Gastrinspiegel ursächlich sind, welcher wiederum die Vermehrung/Hyperplasie von gastralen Belegzellen triggert.

2.3. Formen der Atrophie

Bei der Atrophie unterscheiden wir *generalisierte Formen der Atrophie* (Hungeratrophie, Altersatrophie, Kachexie) von *lokalisierten bzw. organbezogenen Formen der Atrophie*, welche durch eine Ischämie, erhöhten Druck oder Inaktivität bedingt sein kann. Daneben können auch Störungen der Innervation, neurogene Muskelatrophie oder Mangel an Metaboliten (Sauerstoffmangel bei ischämischer Atrophie oder Druckatrophie, Eiweißmangel bei Hungeratrophie). Eine iatrogen erwünschte Form der Atrophie ist die durch Strahlentherapie oder Zytostatika induzierte verminderte Zellneubildung, welche der Onkologe bei malignen Tumoren einsetzt. Auch chronisch-destruktive Entzündungs-prozesse, vielfach autoimmun, können eine Atrophie verursachen.

Ein klassisches Beispiel für eine Druckatrophie sind die Zwerchfellschnürfurchen der Leber bei Patienten mit starkem, chronischem Lungenemphysem. Hier kommt es im Verlauf einer chronischen Bronchitis zu einem Substanzverlust der Lungen, die zu einem sog. Emphysem führt. Die hierdurch verursachte Vergrößerung der Lunge führt zu einer Tieferstellung des Zwerchfells. Zusätzlich verursacht der chronische Husten eine strangförmige Hypertrophie der Zwerchfellmuskulatur. Diese Muskelstränge drücken auf die Leber und verursachen eine lokalisierte Form der Leberatrophie, die sogenannten Zwerchfellschnürfurchen.

Abb. 2-6: Zwerchfellschnürfurchen auf der Leberoberseite

Ein anderes Beispiel einer Atrophie in der Leber findet sich bei einer chronischen Blutstauung bei Rechtsherzinsuffizienz, bei welcher sich der erhöhte rechts-präkardiale Druck bis in die Leber fortleitet und dort zu einer Druckatrophie der Lebertrabekel führt. Histologisch findet sich ein Läppchen-zentral akzentuierter erweiterter Sinusoidalraum sowie sehr schmale Lebertrabekel, in der Läppchenperipherie findet sich häufig eine Verfettung von Hepatozyten, welches makroskopisch (d. h. mit bloßem Auge) an das Bild einer frisch angeriebenen Muskatnuss erinnert (chronische Stauungsleber = so genannte Muskatnussleber). Bei der schon angesprochenen chronischen Überblähung der Lunge, dem sogenannten Lungenemphysem kommt es zu einer Destruktion alveolären Parenchyms, auch sind die Alveozyten häufig abgeflacht (gleichfalls ein Beispiel einer Druckatrophie).

Ein häufiges Beispiel einer Druckatrophie im Urogenitalsystem ist die sogenannte Hydronephrose, welche durch eine Erweiterung des Nierenbeckenkelchsystems und einen

fortschreitenden Parenchymverlust der Niere charakterisiert ist (siehe Bild):

Sie wird durch einen Harnrückstau verursacht, welcher infolge von Tumoren, Steinen, tieferliegenden Obstruktionen oder schlicht nur unphysiologisch verlaufenden Arterien auftritt. Die Maximalvariante einer Druckatrophie der

Abb. 2-7: Hydronephrose (Wassersackniere) mit druckbedingter Reduzierung des Nierenparenchyms

Niere durch Hydronephrose nennen wir eine Wassersackniere, bei welcher nur noch die Nierenkapsel und spärlichste Parenchymreste übrigbleiben.

Auch im Gehirn kann durch Abflusshindernisse in den Liquorwegen die normale Zirkulation des Liquors beeinträchtigt sein und zu einer Druckatrophie des Gehirnes führen, häufige Ursache für einen solchen Hydrocephalus occlusus sind abgelaufene Entzündungen, Blutungen oder Tumoren, welche zu einem Verschluss bzw. einer Stenose des Aquaeductus cerebri führen.

Ein weithin bekanntes Beispiel einer Inaktivitätsatrophie ist die Muskelatrophie bei mangelnder körperlicher Belastung bzw. Immobilisation einer Gliedmaße (z. B. Gips nach Knochenbruch), ein pathologisches Beispiel für eine Inaktivitätsatrophie ist ein Zustand nach Poliomyelitis, bei der die neurale Stimulation der Muskeln ausbleibt.

Eine häufige Ursache für eine Endorganatrophie liegt in der Ischämie, häufig verursacht durch atherosklerotisch bedingte Stenosen der Arterien. Das folgende Bild zeigt rechts eine stark atrophe Niere infolge einer Nierenarterienstenose, links eine weitgehend unauffällige Niere:

Auch das Fehlen atropher endokriner Signale, beispielsweise durch Zerstörung des Hypophysenvorderlappens führen zu ausgedehnten Atrophien der betroffenen Endorgane (fehlendes ACTH → Nebennierenrindenatrophie, fehlendes TSH → Schilddrüsenatrophie, fehlendes FSH → Ovar- / testikuläre Atrophie).

Abb. 2-8: Atrophie infolge einer Nierenarterienstenose (im Bild rechts), im Bild links eine normal große Niere

Beispiele für eine entzündliche Atrophie durch Destruktion sind die glutensensitive Enteropathie oder eine autoimmune Gastritis bei denen einmal die Dünndarmzotten, und einmal die Belegzellen des Magens zerstört werden.

Eine **Sonderform der Atrophie** ist die sogenannte *Involution*, welches die Rückbildung eines nicht länger notwendigen Organes

Abb. 2-9: Involution als Sonderform der Atrophie am Beispiel einer Uterusatrophie post partum

bedeutet, speziell sind dies der Thymus nach der Adoleszenz sowie die Involution des Myometriums nach der Geburt des Kindes. Im nachstehenden Bild oben ein Uterus post partum, unten ein nicht-gravider Uterus.

Die Grenzen zwischen pathologischer und physiologischer Atrophie sind bisweilen fließend. Altersatrophie gilt als physiologische Form der Atrophie, auch eine zunehmende Durchsetzung atropher Organe und Gewebe durch Fett ist eine häufige und als physiologisch betrachtete Veränderung. Die Altersatrophie bewirkt eine langsam fortschreitende Verkleinerung einzelner oder mehrerer Organsysteme und ist durch eine Abnahme von Zell- und Organfunktionen gekennzeichnet. Die Ursachen liegen in der häufig katabolen Stoffwechselsituation, der begrenzten Teilungsfähigkeit von Stammzellen, der im Leben erworbenen Modifikation molekularer Zellbestandteile, dies schließt die kumulative Zellschädigung durch freie Radikale, weitere toxische und radiogene Noxen mit ein. Häufig ist ein gewisser Substanzverlust des Gehirns (sogenannte senile Hirnatrophie) sowie auch ein Verlust von Knochensubstanz, eine sogenannte Osteopenie, welche die gesteigerte Frakturneigung mit fortschreitendem Lebensalter erklärt.

Eine Sonderform einer pathologischen generalisierten Atrophie ist die sogenannte Progerie, welche auch als Hutchinson-Gilford-Syndrom (HGPS) oder Werner-Syndrom bezeichnet wird. Sie ist durch einen autosomal-rezessiven Gendefekt verursacht, welche die Integrität der Zellkerne durch eine Lamin-A-Mutation beeinträchtigt und zu einer bereits im Kindesalter einsetzenden Vergreisung führt. Die betroffenen Menschen werden selten älter als 14 Jahre, global sind derzeit etwa 40 Kinder betroffen.

2.4. Metaplasie

Metaplasie bezeichnet eine Umwandlung eines Gewebetyps in einen anderen Gewebetyp als Sonderform einer Anpassungsreaktion an pathologische Reize. Ein klassisches Beispiel ist die chronische Schädigung des bronchialen Flimmerepithels durch Rauch und Rauchbestandteile. Dies führt bei fortgesetzter Rauchexposition nicht allein zum Untergang des Zylinderepithels, sondern durch eine Umdifferenzierung von Reservezellen zu einer Neuepithelialisierung durch ein robusteres Plattenepithel, welches dem Rauch besser standhält. Weitere Beispiele für eine Metaplasie sind im Magen-Darm-Trakt die Entstehung eines intestinalisierten (Zylinder-) Epithels in der distalen Speiseröhre als Folge eines chronischen Refluxes. Die chronische Säurebelastung der Speiseröhre führt zu einer Schädigung des Plattenepithels und einem Ersatz durch das säurebeständigere Zylinderepithel. Ein Beispiel für eine Metaplasie im Bindegewebe ist ein chronisch-mechanischer Reiz der Muskulatur, welcher zu einer Ossifikation von Muskelanteilen führen kann (z. B. durch chronische Reittraumata). Aber auch infektiöse Agenzien können zu einer chronischen Entzündung und zu einer Metaplasie führen, wie der Zusammenhang einer Papillomavirusinfektion mit einer Plattenepithelmetaplasie des präexistenten Zylinderepithels der cervix uteri uns zeigt. Obzwar sich die metaplastischen Gewebe scheinbar als Veränderung auf eine neue Situation entwickelt haben, in welcher sie zunächst besser bestehen können, zeichnen sich metaplastische Gewebe durch eine größere genetische Instabilität aus, sodass die Entstehung von Karzinomvorläuferläsionen innerhalb metaplastischer Gewebe gehäuft beobachtet wird. Sie werden daher auch als Präkanzerosen angesehen und sollten klinisch zu einer intensiveren Nachbeobachtung und Befundkontrolle führen, um eine etwaige neoplastische Entartung frühzeitig zu erkennen.

2.5. Vertiefungsfragen

- Erklären Sie die Besonderheit des metaplastischen Gewebes
- Unterscheiden Sie pathologische und physiologische Atrophie, diskutieren Sie bitte jeweils ein Beispiel
- Erläutern Sie den Begriff Hyperplasie und geben Sie ein Beispiel
- Erläutern Sie den Begriff Hypertrophie und geben Sie ein Beispiel

2.6. Verwendete und weiterführende Literatur

Höfler, G.; Kreipe, H; Moch, H.: Lehrbuch Pathologie. München: Urban & Fischer (Elsevier), 2019, 6. Aufl. [vormals „Der Böcker“]

Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2020). Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 10th ed.

Kurzlehrbuch Pathologie, München: Elsevier, 2018, 13. Aufl. [vormals „Der Grundmann“]

Riede, U.-N., Werner, M.: Allgemeine und Spezielle Pathologie, Heidelberg: Springer, 2017, 2. Aufl.

Rubin, R., Strayer & David S. (2019). Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 8th ed.

NOTIZEN

2. Anpassungsreaktionen I (Glen Kristiansen)

3. Anpassungsreaktionen II (Glen Kristiansen)

Lernziel

Ziel der Vorlesung „Anpassungsreaktionen II“ ist, unterschiedliche Formen des Zelltodes, ihre Mechanismen und ihre Bedeutung zu erläutern.

3.1. Kurze Einführung

Wenn es einer Zelle nicht gelingt, sich an geänderte Anforderungen (Stressfaktoren) anzupassen, kommt es zu einem Zellschaden. Hier unterscheiden wir einen *reversiblen* Zellschaden, welcher nach Wegfall des auslösenden Stimulus problemlos kompensiert werden kann, von einem *irreversiblen* Zellschaden, welcher den Zelltod, gewissermaßen als ultimative Anpassungsreaktion, einleitet. Wir unterscheiden beim Zelltod verschiedene Formen, die wichtigsten sind die Nekrose und die Apoptose.

3.2. Zellschaden: Nekrose und Apoptose

Die **Nekrose** ist das typische Reaktionsmuster von Zellen und Geweben auf gröbere Schädigungen wie eine Ischämie, Infektionen oder Traumata. Grundsätzlich betrifft eine Nekrose immer Gewebe, Organanteile oder Organe und ist immer ein pathologischer Prozess. Die **Apoptose** betrifft zumeist Einzelzellen, welche in einem gesunden und vitalen Gewebeverband gelagert sein können, es gibt aber auch in Tumoren breite sogenannte Apoptosezonen, in denen die Zellen in größerer Zahl zugrunde gehen. Der entscheidende Unterschied liegt darin, dass bei der Apoptose der Zellschaden zwar irreversibel, aber doch geringer ist als bei der Nekrose und die Zelle aktiv ein Suizidprogramm anschaltet, ihre Funktion einstellt und ihre Organellen in geordneter Weise für den weiteren Abbau vorbereitet. Die Apoptose kann also auch physiologischerweise vorkommen und spielt eine wichtige Rolle nicht nur beim regelmäßigen Ersatz von Zellen in Wechselgeweben, sondern auch bei der Morphogenese im Rahmen der Embryogenese. Bei der Apoptose bleibt die Zellplasmamembran intakt, die Zelle steht also quasi wie ein entkerntes Haus im Häuserverband da und bereitet sich nach und nach zum vollständigem Abusus vor. Anders die Nekrose, bei der der Zellschaden so außerordentlich ist, dass die Zellmembranen einreißen und einen unkoordinierten Austritt der zellulären Bestandteile in den Extrazellularraum eintritt. Dies induziert bei der Nekrose auch eine sogenannte Entzündungsreaktion, d. h. es werden neutrophile Granulozyten angezogen, die den Schaden eindämmen und abräumen sollen. Auch wenn die Apoptose als entzündungsfreie Zelltodesform in der Literatur immer wieder betont wird, ist dies nicht ganz richtig, da auch bei der Apoptose Makrophagen angezogen werden, welche apoptotische Zellfragmente aufnehmen.

3.3. Ursachen von Zellschaden und Zelltod

Häufige Ursachen für einen Zellschaden sind eine Hypoxie, d. h. ein Sauerstoffmangel im Blut, und eine Ischämie, welches eine arterielle Durchblutungsstörung bedeutet. Die beiden Begriffe sind nicht synonym, da eine Hypoxie auch durch eine Anämie oder eine Kohlenmonoxidvergiftung oder beispielsweise eine Pneumonie verursacht sein kann. Die Ischämie ist schädlicher, da sie neben der mit ihr einhergehenden Hypoxie zugleich auch einen Metaboliten-Mangel (Glukose!) bedingt und aufgrund der Stagnation der Zirkulation auch kein Abtransport von Metaboliten mehr (z.B. Laktat) stattfindet. Neben physikalischen Schäden (Trauma, Druck, Strahlung, etc.) spielen eine Vielzahl von Chemikalien bzw. Medikamenten eine wichtige Rolle, wobei hier, wie Paracelsus sagte, „die Dosis das Gift macht“. Biologische infektiöse Agenzien (Viren, Bakterien, Pilze, Parasiten, etc.) können genauso die Zellen schädigen wie immunologische oder autoimmunologische Prozesse. Weitere wichtige Faktoren sind genetische Faktoren sowie Störungen der Ernährung (Kalorienmangel oder Hyperalimentation).

3.4. Reaktionsmuster der Zelle auf Zellschäden

Die zelluläre Antwort auf ein Schadensereignis ist abhängig von Schadensart, -schwere, -dauer sowie dem Grundzustand der betroffenen Zelle. Hierbei unterscheiden sich die Gewebe ganz außerordentlich, während z.B. die quergestreifte Muskulatur des Beines bis zu

mehreren Stunden auch eine komplette Ischämie relativ schadlos überstehen kann, stirbt das Myokard bereits nach 20 bis 30 Minuten.

Auf zellulärer Ebene betreffen die Schäden wiederkehrend systemrelevante Funktionen von Zellen und es ist mindestens eines oder mehrere der essenziellen Zellkompartimente oder -Funktionen betroffen. Überlebenswichtig für eine Zelle ist die Aufrechterhaltung des Energiestoffwechsels, also die **Fähigkeit ATP zu bilden**, dies idealerweise aerob, da die aerobe Glykolyse die günstigere Energiebilanz hat. Ferner ist die **Calciumhomöostase** für die Regulation der intrazellulären Prozesse bedeutsam. **Zellmembranen**, sowohl die Plasmamembranen der äußeren Zellwand aber auch lysosomale Membranen intrazellulär, müssen aktiv aufrechterhalten bleiben. Schließlich sollte die **DNA-Integrität** erhalten bleiben, da andernfalls eine Apoptose ausgelöst wird.

3.4.1. Die Bedeutung von Energie (ATP) für die Zellintegration

ATP wird durch Mitochondrien, unsere intrazellulären Miniaturkraftwerke, mit Hilfe der sogenannten Atmungskette produziert. Mitochondrien sind sehr empfindlich gegenüber einer Vielzahl von Stimuli (wie Hypoxie, Toxinen oder Bestrahlung). Jede Störung der oxidativen Phosphorylierung führt zu einer reduzierten Produktion von ATP mit den zuvor beschriebenen Folgen. Zudem steigern Störungen der oxidativen Phosphorylierung die Bildung sogenannter **reaktiver Sauerstoff-radikale**, welche den Schaden an Organellen, Membranen und DNA vergrößern. Der **intrazelluläre Calciumspiegel** ist physiologischerweise hochgradig geregelt und wird aktiv durch ATP-abhängige Calciumtransporter an der äußeren Zellmembran aufrechterhalten, sodass intrazellulär etwa 10^{-4}x weniger Calcium vorliegt als im Extrazellularraum. Hypoxie und Toxine können eine Freisetzung von Calcium aus intrazellulären Speichern und später durch einen Einfluss von außen (durch die gestörte Pumpenfunktion) bewirken. Zytosolisches intrazelluläres Calcium ist für die Aktivierung einer Vielzahl von Enzymen notwendig. Phospholipasen, Proteasen und Endonukleasen aber auch ATPasen werden durch steigende Calciumspiegel aktiviert und bewirken so einen direkten Zellmembran- bzw. Zytoskelettschaden.

3.4.2. Zelluläre Folgen eines ATP-Mangels

Hauptursachen eines ATP-Mangels sind ein Mangel von Sauerstoff oder Nahrungsmetaboliten, ein mitochondrialer Schaden, welcher auch toxisch bedingt sein kann. Zellen mit einer größeren glykolytischen Kapazität (beispielsweise Leber) sind besser gewappnet, einen temporären Sauerstoffmangel zu überstehen als Zellen, welche auf eine aerobe Glykolyse angewiesen sind (Gehirn). Praktisch alle energieerfordernden Prozesse des menschlichen Körpers erfordern ATP und der tägliche Grundumsatz eines Erwachsenen liegt bei ca. 50 bis 75 kg ATP/Tag. Ein ATP-Mangel hat für die betroffene Zelle erhebliche Folgen. Die ATP-abhängigen membranständigen Ionen-pumpen lassen nach, dies führt zu einem Ausfluss von Kalium und einem Einfluss von Natrium. Zugleich strömt Wasser ein, die Zelle und die Zellorganellen, insbesondere das endoplasmatische Retikulum schwellen an. Da die Zelle kompensatorisch auf eine anaerobe Glykolyse umschaltet, wird Speicherglykogen verbraucht, der Milchsäurespiegel steigt an, der intrazelluläre pH-Wert fällt ab, welches zahlreiche Enzyme der Zelle inhibiert. Das zunehmende Versagen der ATP-abhängigen Calciumpumpen führt zu einem Einfluss von extrazellulärem Calcium. Auch die Produktion strukturrelevanter Proteine wird heruntergefahren bis schließlich auch die mitochondrialen und lysosomalen Membranen irreversibel geschädigt werden, so dass mitochondriale Enzyme in das Zytoplasma austreten können, welches die Einleitung der Apoptose triggert (s.u.).

3.4.3. Sauerstoffmangel führt zu oxidativem Stress: Freie Radikale

Als freie Radikale bezeichnen wir in der Chemie ein Atom oder ein Molekül mit einem einzelnen und ungepaarten Elektron im äußersten Orbital. Dieser Zustand ist äußerst instabil und freie Radikale binden daher schnell an organische oder anorganische Substanzen und können dabei sowohl die DNA als auch andere Zellbestandteile schädigen. Reaktive Sauerstoffradikale (Englisch: reactive oxygen species, ROS) fallen aber bereits physiologischerweise während der

mitochondrialen Atmung als Intermediärmetabolit an. So reagiert Superoxid (O2-) mit Wasser spontan zu Wasserstoffperoxid (H_2O_2), vermittelt durch das Enzym Superoxiddismutase. H_2O_2 ist bereits etwas stabiler und kann über Membranen aus dem Mitochondrium ausgeschleust und dort über Glutathionperoxidase oder Catalase weiter verstoffwechselt und "entschärft" werden. Reaktive Sauerstoffradikale werden aber auch von Entzündungszellen gezielt gebildet (neutrophile Granulozyten, Makrophagen) um pathogene Keime zu zerstören. Auch Stickoxid (NO) ist ein reaktives freies Radikal, welches von Leukozyten und anderen Zellen produziert wird und welches im Zellschaden eine Rolle spielt. Die Produktion und der Abbau von freien Sauerstoffradikalen befinden sich also physiologischerweise in einem Fließgleichgewicht. Eine Mehrbildung von freien Sauerstoffradikalen findet sich nach Exposition mit ionisierender Bestrahlung, Exposition mit bestimmten Chemikalien oder bei Entzündungen. Neben den endogenen Enzymen Superoxiddismutase (SOD), Glutathionperoxidase und Catalase gibt es auch exogene Antioxidantien, welche die Bildung bzw. den durch Sauerstoffspezies vermittelten Schaden begrenzen können (Vitamine A, C, E und Beta-Carotin). Eine Überproduktion reaktiver Sauerstoffradikale führt zu einer vorzeitigen Alterung von Zellmembranen durch die Lipidperoxidation, zu einer Vernetzung und Schädigung von Proteinen sowie zu DNA-Schäden (Mutationen).

3.4.4. Mechanismen chemischer Zellschädigungen

Chemikalien können Zellen entweder direkt oder indirekt, nach Metabolisierung, schädigen. Ein Beispiel für eine direkte Schädigung sind Quecksilbersalze, welche eine kovalente Bindung zu Sulfhydrylgruppen verschiedener Zellmembranproteine eingehen können, welches zu einer Inhibierung der ATP-abhängigen Transportmechanismen und damit zu einer gestörten Membranpermeabilität führt. Ein anderes Beispiel sind Zyanide, welche durch eine Komplexierung mit der mitochondrialen Cytochromoxidase eine direkte Hemmung der oxidativen Phosphorylierung hervorrufen und so zu einem sogenannten inneren Ersticken führen.

Tetrachlorkohlenstoff (= Tetrachlormethan, CCl4), welches früher in Trockenreinigungen weit verbreitet war, wirkt erst in metabolisierter Form. Im Tierversuch wird Tetrachlorkohlenstoff zur Modellierung eines chemisch-toxischen Schadens noch immer eingesetzt. Tetrachlorkohlenstoff wird in der Leber in das toxische freie Radikal CCl3· konvertiert, welches zu einer starken Peroxidation von Phospholipidmembranen führt. Bereits 30 Minuten nach der Tetrachlorkohlenstoff-Exposition kommt es zur Störung der Membranen des endoplasmatischen Retikulums, die Proteinsynthese bricht innerhalb von 2 Stunden zusammen, dies begleitet von einer Schwellung endoplasmatischen Retikulums und einer Ablösung der Ribosomen. Zugleich ist der Fettstoffwechsel der Hepatozyten so gestört, dass sich innerhalb von Stunden eine Verfettung der Leber ausbildet.

3.5. Zeitlicher Verlauf biochemischer und morphologischer Veränderungen bei Zellschäden

Zellschädigungen lassen sich am frühesten auf molekularer und biochemischer Ebene nachweisen und die zelluläre Funktion kann sehr früh verloren gehen, während die Zeichen des Zelltodes erst deutlich später evident werden. Frühe Veränderungen des reversiblen Zellschadens, wie Zellschwellungen etc. können sich innerhalb von Minuten manifestieren, es dauert aber unter Umständen Stunden, bis sich diese Veränderungen der Zelle elektronenoptisch (= ultrastrukturell) nachweisen lassen, die lichtmikroskopischen Veränderungen finden sich frühestens nach 6, eher 12 Stunden, noch später die mit bloßem Auge erkennbaren Veränderungen der betroffenen Gewebe.

Eine Schwellung der Zelle ist bei vielen Zellschäden das erste Kennzeichen einer anfangs noch reversiblen Veränderung, welche sich auch mit dem Lichtmikroskop erkennen lässt bzw. auch makroskopisch am befallenen Organ diagnostiziert werden kann. Durch das Ödem der Zellen und des Interstitiums werden die Kapillaren enger gestellt, das Organ wirkt blasser, die Organkapsel spannt sich, das Gewicht nimmt zu. Diese Veränderung wurde früher im Sektionssaal, als man diese Veränderungen noch häufiger beobachten konnte, als trübe Schwellung oder hydropische

Schwellung von Organen bezeichnet. Histologisch findet sich ein geringes Ödem bzw. eine vakuoläre Degeneration des Zytoplasmas. Eine weitere reversible Veränderung ist die intrazelluläre Verfettung, beispielsweise in Hepatozyten oder Herzmuskelzellen. Ultrastrukturell lässt sich die Veränderung der Zellorganellen wesentlich differenzierter betrachten, es finden sich Veränderungen der Zellmembran, welche sich blasig ablöst, Mikrovilli schwellen an und lösen sich gleichfalls ab, auch interzelluläre Strukturelemente lösen sich, intrazellulär kommt es zur Ablösung der Ribosomen von den endoplasmatischen Retikula, schließlich auch zu Kernveränderungen, das Chromatin verklumpt.

3.5.1. Morphologie der Nekrose, Nekroseformen

Bei der Nekrose finden sich charakteristische lichtmikroskopisch erkennbare Veränderungen. Das Zytoplasma zeigt eine deutlich gesteigerte Eosinophilie, welche durch eine vermehrte Bindung des Eosins an denaturierte Zytoplasmaproteine erklärt wird. Zugleich geht die natürliche feine Basophilie, welche durch freie RNA-Moleküle im Zytoplasma verursacht wird, durch Membranschäden verloren. Die Zellen wirken dadurch etwas glasiger und homogener, weniger trüb, welches auch auf den Verlust von Glykogenpartikeln zurückgeführt wird. Kerne können sich auflösen und verdämmern (sogenannte *Karyolyse*, mutmaßlich DNase-vermittelt), oder stark kondensieren (sogenannte *Pyknose*) oder sie fragmentieren (sogenannte *Karyorrhexis*). Makromorphologisch, d. h. mit bloßem Auge unterscheiden wir vier große Formen der Nekrose.

Bei der Koagulationsnekrose (Deutsch: Gerinnungsnekrose) bleibt die Grundarchitektur des Gewebes zunächst erhalten, die betroffenen Areale sind verfestigt, häufig weißlich-gelblich, leicht über die frische Schnittfläche erhaben, trocken. Die häufigste Ursache für Koagulationsnekrosen sind Infarkte in soliden parenchymatösen Organen (Ausnahme Gehirn). Das folgende Bild zeigt keilförmige Koagulationsnekrosen der Milz bei Milzinfarkten:

Die Kolliquationsnekrose ist eine Nekroseform des Gehirns, bei welcher sich relativ schnell eine Verflüssigung der untergegangenen zerebralen Massen einstellt. Eine sekundäre Kolliquationsnekrose im weiteren Sinne ist eine feuchte Gangrän, bei der nach Untergang

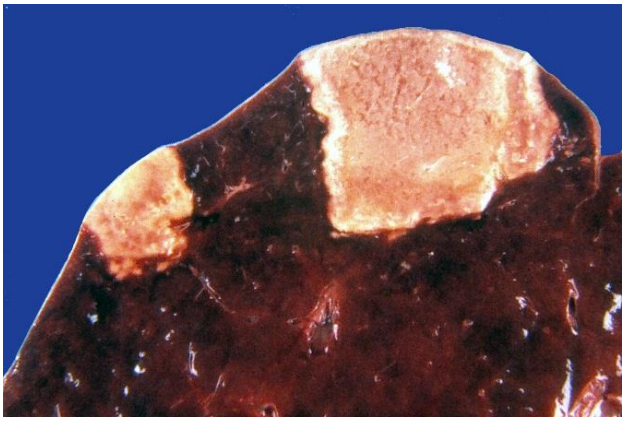


Abb. 3-1: Keilförmige Kolliquationsnekrosen in einer Milz

zumeist einer Extremität zunächst zu einer Koagulationsnekrose kommt, welche dann durch Bakterien besiedelt wird, welche das Gewebe verflüssigen (trockene Gangrän → feuchte Gangrän).

Die verkäsende Nekrose ist eine Sonderform der Koagulationsnekrose, bei der das untergegangene Gewebe frischkäseartig-krümelig zerfällt. Histologisch findet sich bei einer verkäsenden Nekrose zumeist eine granulomatöse Entzündungsreaktion im Randbereich, eine der häufigsten Ursachen einer verkäsenden Nekrose ist die Tuberkulose.

Das folgende Bild zeigt in der Übersicht die Histologie einer verkäsenden Nekrose mit dem epitheloid-zelligen Randsaum:

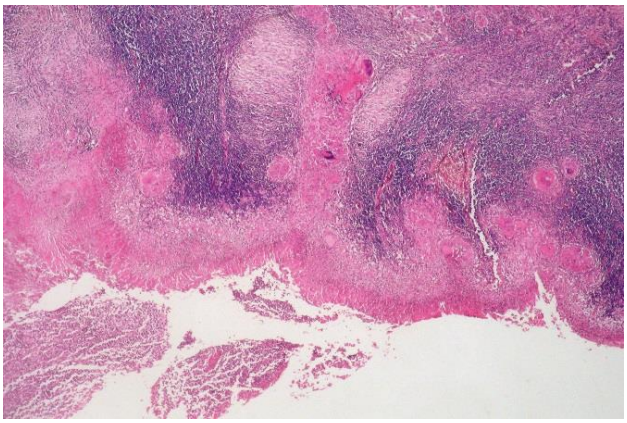


Abb. 3-2: Verkäsende Nekrose

Die vierte Nekroseform nennen wir enzymatische oder auch tryptische Nekrose, welche eine Sonderform von Fettgewebsnekrosen bei Pankreasparenchymschäden darstellt. Durch die Zerstörung von Pankreasparenchym im Rahmen

einer Entzündung kommt es zur Aktivierung von Lipasen, welche auch in vitalem Fettgewebe zu

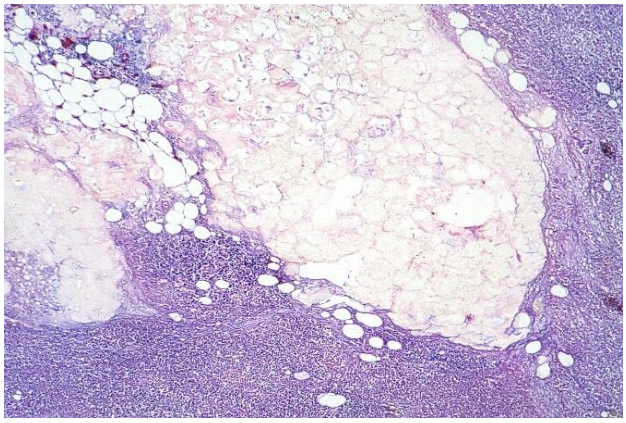


Abb. 3-3: Enzymatische oder tryptische Nekrose

einer enzymatischen Trennung von freien Fettsäuren und Glycerin führen (chemische Verseifungsreaktion), die freien Fettsäuren verbinden sich mit Calciumsalzen und schlagen sich als sogenannte Kalkseifen in Form weißer Flecken im Gewebe nieder (recht typischer Aspekt wie Kalkspritzer auf dem Peritoneum). Die Histologie dieser Nekroseform zeigt das folgende Bild.

Eine Sonderform der Nekrosen, welche man allerdings nicht mit bloßem Auge diskriminieren kann, ist die sogenannte fibrinoide Nekrose. Sie bezeichnet Nekrosen des Bindegewebes, welche aufgrund ihres intensiv roten und amorphen Aussehens im HE-Präparat an Fibrin erinnern (daher fibrin-oid, fibrinähnlich). Diese Form von Nekrosen sind charakteristisch für autoimmunologische Erkrankungen.

3.5.2. Zelluntergang durch Apoptose

Die Apoptose beschreibt einen programmierten Zelltod, welchen die Zelle selber einleitet, wenn erforderlich. Da, wie gesagt, die Zellmembran intakt bleibt und keine Zytoplasmabestandteile austreten, löst dies keine ausgedehntere Entzündungsreaktion aus. Nicht immer lässt sich eine klare Trennlinie zwischen Apoptose und Nekrose ziehen, auch Apoptosen können in eine Nekrose fortschreiten, auch gibt es Mischformen. Die Apoptose gibt es in physiologischen und pathologischen Situationen. Beispiele für eine physiologische Apoptose bildet der zyklische Abbau des Endometriums oder die Regression der laktierenden Brust nach dem Abstillen. Auch die Eindämmung einer lymphozytären Reaktion nach Bekämpfung eines Infektes oder auch die gezielte von T-Zellen induzierte Apoptose virusbefallener Zellen sind physiologisch. Trigger einer Apoptose in pathologischen Situationen sind DNA-Schaden, die intrazelluläre Ansammlung fehlgefalteter Proteine, Zellschäden die durch Infektionen hervorgerufen werden oder auch eine Atrophie im parenchymatösen Organen nach Gangobstruktionen (Speicheldrüsen, Niere etc.).

Die Apoptose hat lichtmikroskopisch eine charakteristische Morphologie und ist durch abgelöste, geschrumpfte Zellen, in denen die Kerne fragmentiert vorliegen, gekennzeichnet. Apoptotische Zellen markieren sich an der Zellmembran mit einem “iss mich“-Signal, um Makrophagen auf sich aufmerksam zu machen.

3.5.3. Aktivierung der Apoptose

Zur Aktivierung der Apoptose unterscheiden wir einen intrinsischen, mitochondrialen Pfad, welcher durch den Verlust von Überlebenssignalen, DNA-Schäden oder Akkumulationen missgefalteter Proteine (ER-Stress!) aktiviert wird. Die Permeabilität der Mitochondrialmembran wird durch proapoptotische Proteine (Bax, Bak, = Steigerung der Permeabilität) bzw. antiapoptotische Proteine (bcl-2, bcl-xl, = antiapoptotische Proteine, Verringerung der Permeabilität) reguliert. Treten Cytochrom-c und andere proapoptotische Proteine aus dem Mitochondrium in das Zytoplasma über, kommt es zur Induktion der Caspasenkaskade (Caspase = cystein-abhängige Aspartat-spezifische Protease), an deren Ende die Ausführung des Zelltodes steht. Der seltenere, sogenannte extrinsische Pfad wird über sogenannte Todesrezeptoren, welche auf der Zellmembran lokalisiert sind, ausgelöst. Dieser Pathway ist bedeutsam für die Elimination selbstreaktiver Lymphozyten, auch zytotoxische T-Zellen wirken über Todesrezeptoren, von denen es eine ganze Reihe verschiedener Moleküle gibt. Nach Ligandenbindung an Todesrezeptoren kommt es auch hier zur Aktivierung der Caspasenkaskade.

3.5.4. Bedeutung der Apoptose

Bei einem erwachsenen Menschen sterben physiologischerweise täglich ca. 5 x 10^9 Zellen durch Apoptose. Eine gesteigerte Apoptose unter pathologischen Bedingungen findet sich bei jeder

Form der Induktion eines DNA-Schadens ohne Reparaturmöglichkeit (Strahlentherapie, UV-Strahlung, Zytostatika). Auch die Elimination virusinfizierter Zellen durch zytotoxische T-Zellen gilt als Beispiel einer pathologischen Apoptose. Maligne Tumoren haben meist eine verminderte Apoptoserate, welches ihnen einen Überlebensvorteil gewährt. Ein Beispiel für eine vermehrte Apoptoserate unter pathologischen Bedingungen sind neurodegenerative Erkrankungen, z. B. die spinale Muskelatrophie, welche durch eine Apoptose des zweiten motorischen Neurons verursacht wird.

3.6. Andere Formen des Zelltodes

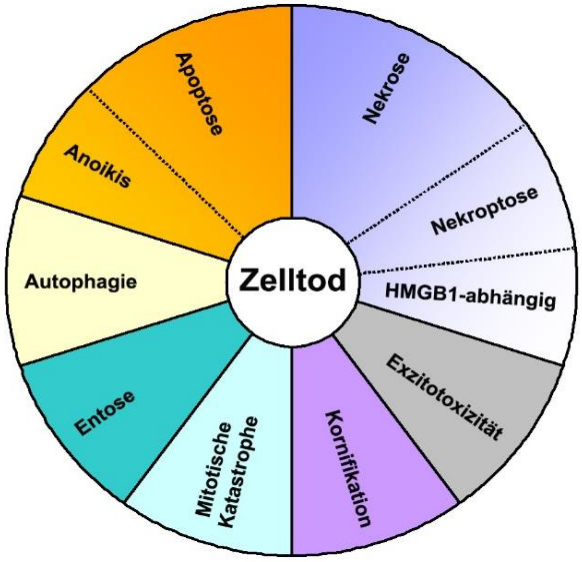


Abb. 3-4: Formenspektrum eines Zelltodes

Neben der Nekrose und der Apoptose gibt es noch eine Vielzahl anderer Zelltodformen, welche in den letzten 20 Jahren beschrieben wurden (siehe Bild oben). Die Anoikis bezeichnet den programmierten Zelltod, welcher durch den Verlust des Zellverbandes ausgelöst wird (Erstbeschreibung 1994). Autophagie beschreibt eine lysosomale Verdauung von zelleigenen Komponenten. Dies ist ein Überlebensmechanismus in Zeiten des Metaboliten / Nahrungsentzuges, mit der die Zelle sich noch eine Weile am Leben erhalten. kann bevor sie letztlich doch in Apoptose geht. Apoptose spielt aber auch eine Rolle bei der Entsorgung missgefalteter Proteine in Neuronen oder Hepatozyten, somit ist eine defekte Autophagie eine Ursache für neurodegenerative Erkrankungen. Bei Entose kommt es zur Internalisierung von abgelösten epithelialen Zellen in andere Zellen, wo dann der Abbau der Zellbestandteile erfolgt. Eine spezielle Art der Nekrose ist Nekroptose, die durch die Kinase REP1 vermittelt wird. Massive Störungen der Zellteilung führen zum Zelltod durch eine sogenannte mitotische Katastrophe, bei der massive genomische Alterationen in einem Schritt entstehen. Zu gewebetypspezifischen Arten des Zelltodes zählen die Verhornung (Kornifikation von Plattenepithel) oder die Exzitotoxizität bei Neuronen.

3.7. Vertiefungsfragen

- Geben Sie Beispiele für pathologische und physiologische Apoptoseformen.
- Gibt es eine physiologische Nekrose?
- Welche Rolle spielen die Mitochondrien für die Einleitung der Apoptose?

3.8. Verwendete und weiterführende Literatur

Höfler, G.; Kreipe, H; Moch, H.: Lehrbuch Pathologie. München: Urban + Fischer (Elsevier), 2019, 6. Aufl. [vormals „Der Böcker“]

Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2020). Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 10th ed.

Kurzlehrbuch Pathologie, München: Elsevier, 2018, 13. Aufl. [vormals „Der Grundmann“]

Riede, U.-N., Werner, M.: Allgemeine und Spezielle Pathologie, Heidelberg: Springer, 2017, 2. Aufl.

Rubin, R., Strayer & David S. (2019). Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 8th ed.

NOTIZEN

4. Entzündungen - akute und chronische (Michael Muders)

Lernziel

Nach dieser Vorlesung sollten Sie:
1. den Begriff Entzündung definieren können
2. den akuten Entzündungsprozess und seine wichtigsten Akteure beschreiben können
3. die Arten der akuten Entzündung aufzählen und definieren können
4. akute und chronische Entzündung unterscheiden können
5. Formen und Akteure der chronischen Entzündung beschreiben können

4.1. Kurze Einführung

Entzündungsprozesse sind Teil unserer Abwehr- und Schutzfunktion, der sog „first line defense“. Dabei spielt das angeborene Immunsystem eine entscheidende Rolle. Durch die Anlockung und Aktivierung von Phagozyten und anderen Leukozyten werden die eingewanderten Mikroben bekämpft. Diesen Prozess nennt man „Inflammation“ oder „Entzündung“. Die wichtigen Komponenten der angeborenen Immunität sind die physikalische und chemische Barriere (wie Hautepithelien oder körpereigene antimikrobielle Substanzen), phagozytierende Zellen wie Neutrophile und Makrophagen, dendritische Zellen, Mastzellen und Natural-Killer-Zellen (NK-Zellen), im Blut vorkommende Proteine wie Komponenten des Komplementsystems und andere Entzündungsmediatoren.

Neben dem angeborenen Immunsystem stellt das spezifische, adaptive Immunsystem einen wichtigen Anteil der menschlichen Immunantwort dar. Bei der adaptiven Immunantwort, bei der die virale Replikation gehemmt und die Virus-tragenden Zellen zerstört werden, wird allerdings keine eigentliche Entzündungsantwort mit Schwellung, Rötung, Schmerz und Überwärmung induziert.

4.2. Symptome der Entzündung (nach Celsus, 30 v. Christus)

Zu den wichtigen Symptomen der Entzündung gehören Rubor (Rötung), Tumor (Schwellung), Dolor (Schmerz), Calor (Überwärmung) und Functio laesa (aufgehobene Funktion).

4.3. Zusammenfassende Beschreibung des angeborenen Immunsystems und des spezifischen Immunsystems

Das angeborene Immunsystem ist auf zell-assoziierte Erkennungssignale angewiesen, die auf Mikroben und nicht auf den körpereigenen Zellen vorkommen.

Die sog. TLRs (Toll-like-receptors), die auf der Zelloberfläche und in Endosomen vorkommen, sind wichtige Rezeptoren für die Erkennung von Mikroben. Diese Rezeptoren induzieren Trans-kriptionsfaktoren, die dann die Abgabe von Zytokinen steuern. Dabei spielt das sog. Inflammosom (ein spezialisierter Enzymkomplex) eine wichtige Rolle. Gelöste Erkennungs- und Effektormoleküle, wie z.B. das C-reaktive Protein (CRP), binden mikrobielle Liganden und fördern die Elimination von Mikroben. Die sog. ILCs (innate lymphoid cells) sind Zellen mit lymphoider Morphologie und ähnlicher Funktion wie T-Lymphozyten. Sie sezernieren ähnliche Zytokine wie die Zellen des adaptiven Immunsystems. NK-Zellen gehören zu den ILCs und haben eine zytotoxische Funktion. Das Komplementsystem spielt eine entscheidende Funktion bei der Induktion einer Entzündung. Es gibt zahlreiche Mediatoren der Entzündung: die Zytokine TNF (Tumornekrosefaktor) und IL-1 (Interleukin-1) aktivieren Endothelien, stimulieren Chemokinproduktion und stimulieren die Freisetzung von neutrophilen Granulozyten aus dem Knochenmark. Diese Mediatoren werden von Makrophagen, dendritischen Zellen und anderen Immunzellen sezerniert. Neutrophile und Monozyten (Vorläufer von Makrophagen) migrieren vom Blut zum geschädigten Gewebe durch die Effekte von Zytokinen und Chemokinen, die durch PAMP- und DAMP-stimulierte Gewebezellen gebildet werden (Abkürzungen siehe unten). PAMP ist die Abkürzung für pathogen-associated molecular pattern, DAMP ist die Abkürzung von damage-associated molecular pattern. Neutrophile und Makrophagen phagozytieren Mikroben und eliminieren diese durch die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS),

Stickstoffmonoxid (NO) und Enzyme in den Phagolysosomen. Dem angeborenen, allgemeinen Immunsystem, das vor allem für akute Entzündungsvorgänge verantwortlich ist, wird das adaptive, erworbene Immunsystem gegenübergestellt:

Das adaptive Immunsystem ist eine spezifische Antwort auf Antigene.

Immunität kann entweder durch das Reagieren auf ein Antigen (aktive Immunität) oder durch den Transfer von Antikörpern oder Effektorzellen (passive Immunität) generiert werden.

Lymphozyten sind die einzigen Zellen, die spezifisch Antigene erkennen können und deshalb essentiell sind für die adaptive Immunität. Lymphozyten unterteilt man in B- und T-Zellen.

Eine Immunantwort wird durch die Aufnahme von Antigenen durch spezialisierte Antigen-präsentierende Zellen und das Erkennen des Antigens durch Lymphozyten induziert. Die Lymphozyten proliferieren daraufhin und differenzieren in Effektorzellen, die Antigen eliminieren sollen, und in die sog. Memory-Cells, die sich das Antigen „merken“ sollen.

Die humorale Immunität ist durch die Bildung von Antikörpern charakterisiert. Antikörper werden durch die B-Lymphozyten gebildet.

Die zelluläre Immunität wird durch T-Lymphozyten mediiert. Sie ist wichtig, um intrazelluläre Mikroben zu bekämpfen. CD4 positive Helferzellen unterstützen die Makrophagen bei der Phagozytose und die B-Zellen bei der Produktion von Antikörpern. CD8 positive cytotoxische T-Lymphozyten bekämpfen die infizierten Zellen selber.

4.4. Wichtigste Funktionen des angeborenen Immunsystems

Das angeborene Immunsystem spielt eine wichtige Rolle bei der Blockade des Eindringens von Mikroben durch Aufrechterhaltung physikalischer und chemischer Barrieren wie der Haut, der Oberflächenepithelien im Magen-Darmtrakt und der Alveolarepithelien, bei der Eliminierung und Eindämmung von mikrobieller Ausbreitung und bei der Induktion von Gewebereparatur.

4.5. Zeitlicher Ablauf der akuten Entzündungsreaktion

Am Anfang steht die Erkennung von sog. Pathogen-associate molecular patterns (PAMPs), z.B. von viraler RNA, von bakteriellen Proteinen wie Flagellin oder Lipopolysaccharid (LPS), von Zellwandbestandteilen gram-positiver und gram-negativer Bakterien, von speziellen Kohlenhydraten wie Glukanen.

Alternativ steht am Anfang die Erkennung von damage-associate molecular patterns (DAMPs), die durch geschädigte oder sterbende Zellen produziert werden, wie z.B. Heat-Shock-Proteine (HSPs), Harnsäurekristalle, Proteoglykane, mitochondriale Komponenten und nukleäre Proteine.

Nach Erkennung der PAMPs/DAMPs kommt es zur Vasodilation und Erhöhung der vaskulären Permeabilität durch die Aktivierung von TLRs auf Mastzellen und Freisetzung von vasoaktiven Substanzen wie Histamin.

Parallel und essentiell: Zytokin- und Chemokinproduktion durch Gewebe-makrophagen und dendritische Zellen.

Zu den Chemokinen gehören die CC Chemokine (wie CCL2), die CXC Chemokine (wie CXCL1), die C-Chemokine (XCL1) und die CX3C-Chemokine

Chemokine binden an Chemokinerezeptoren der GPCR Superfamilie und führen zur erhöhten Adhäsion von Leukozyten am Endothel (Sticking und Rolling) sowie zur Migration von Leukozyten in das Gewebe (Transmigration)

Zu den Zytokinen gehören TNF (Fieber-induktion im Hypothalamus, Neutrophilen-aktivierung, Katabolismus, etc.), IL-1 (Fieberinduktion im Hypothalamus, Akute Phase Protein Produktion in der Leber), Interferone (NK-Zell Aktivierung, MHC-I Expression) und andere.

Danach werden die Mikroben durch Phagozytose aufgenommen und die Mikroben werden durch Phagosomen und Phagolysosomen eliminiert.

4.6. Systemische Effekte von Inflammation

Zu den systemischen Effekten der Inflammation gehören Fieber und das Septic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). Fieber ist als rektal gemessene

Körpertemperatur definiert, die über 38 Grad Celsius liegt. Das SIRS ist eine systemische Reaktion des Körpers, die definiert ist durch eine erhöhte bzw. erniedrigte Körpertemperatur (> 38,0 °C bzw. < 36,0 °C), eine erhöhte Herz- und Atemfrequenz (90/min bzw. 20/min) und einen $paCO_2$ von ≤ 33 mm Hg sowie Blutbildveränderungen mit Leukozytose oder Nachweis von mehr als 10% unreifer Leukozyten im Blut. Grundsätzlich ist die SIRS unspezifisch und kann auch durch nicht-infektiöse Mediatoren ausgelöst werden wie Trauma und andere schwerwiegende Erkrankungen.

Wichtiger Mediator ist das TNF. Typisch erhöhte Parameter im Labor sind CRP, Leukozyten und Blutsenkungsgeschwindigkeit.

4.7. Arten der akuten Entzündung

Es gibt verschiedene Arten der akuten Entzündung: die seröse Entzündung, die fibrinöse Entzündung, die eitrige Entzündung (phlegmonöse und abszedierende Entzündungsreaktionen) und die hämorrhagische Entzündung.

4.8. Arten der chronischen Entzündung

Es gibt verschiedene Arten der chronischen Entzündung: die chronische nicht-eitrige Entzündung, die granulomatöse Entzündung und die chronisch-granulierende Entzündung.

4.9. Makrophagen als wichtigste Player bei der chronischen Entzündung

Makrophagen akkumulieren bei der chronischen Entzündung über Recruitment, Division, Immobilisation. Aktivierte Makrophagen führen zu Fibrose und chronischer Gewebeschädigung.

4.10. Vertiefungsfragen

- Welche Rolle spielt das Inflammosom in der Entzündung? Wie ist es aufgebaut?
- Beschreibe das histologische Bild verschiedener Arten der akuten Entzündung!
- Interferone spielen eine wichtige Rolle bei der Abwehr viraler Infektionen. Beschreibe die antivirale Abwehr des Körpers genauer!
- Beschreibe die verschiedenen Arten der granulomatösen Entzündung!

4.11. Verwendete und weiterführende Literatur

Abbas; Lichtman, Pillai: Cellular and Molecular Immunology, Philadelphia: Elsevier, 2018, 9. Aufl.

NOTIZEN

NOTIZEN

5. Regeneration und Reparation (Martin Braun)

Lernziel

Mechanismen des Organismus zur Homöostase der feingeweblichen Struktur und Funktion nach physiologischer oder pathologischer Schädigung.

5.1. Kurze Einführung

Es ist für Zellen, Feingewebe, Organe, Organsysteme, letztlich für den gesamten Organismus von großer Bedeutung, auf schädigende Einflüsse adäquat zu reagieren, um die eigene Funktionsweise zu erhalten bzw. wiederherzustellen. Einige dieser Abläufe werden unter den Begriffen Regeneration und Reparation zusammengefasst.

5.2. Allgemeines / Definitionen

Entzündung, Reparatur und Regeneration sind nur formal zu trennen. Meist laufen diese Prozesse parallel oder überlappend, gehen ineinander über und beeinflussen sich gegenseitig. Bereits bevor die Entzündungsreaktion im Organismus sistiert, werden Mechanismen initiiert, welche wir als Regeneration und Reparation bezeichnen. Man unterscheidet zunächst zwischen der physiologischen Regeneration und der pathologischen Regeneration. Die physiologische Regeneration ist gekennzeichnet durch den Zellersatz durch natürlichen Verschleiß verlorengegangener Zellen. An ihrem Ende steht die erhaltene Struktur, und damit auch erhaltene Funktion der Zielstruktur. Im Falle der pathologischen Regeneration kommt es ebenfalls zu einem Ersatz von Zellen oder Gewebe, welche allerdings zuvor durch krankhafte, pathologische Einflüsse zu Schaden gekommen sind. Die pathologische Regeneration wird nochmals untergliedert in die vollständige pathologische Regeneration, wo es dem Organismus gelingt, einen *gleichwertigen* Ersatz defekter Zellen und Gewebe zu ermöglichen, und die unvollständige pathologische Regeneration, auch *Reparation* genannt. Im Falle der Reparation kommt es, wie das Synonym *unvollständige* pathologische Regeneration bereits suggeriert, zwar zu einem Ersatz der defekten Zielstruktur, jedoch nicht durch ein gleichwertiges Gewebe, sondern durch ein hinsichtlich Struktur *und* Funktion unterwertiges Gewebe.

5.3. Regenerationspotential verschiedener Gewebe

Die Fähigkeit der einzelnen Gewebe und Zellen zur Regeneration und Reparation ist dabei maßgeblich abhängig von ihrem Potential, zu proliferieren, also der Vervielfältigung mittels Zellteilung. So haben etwa labile Wechselgewebe, also Schleimhäute, Häute und das blutbildende Mark das höchste proliferative Potential, und sind im Vergleich zu allen anderen Gewebsarten am Besten in der Lage, zu regenerieren. Man darf die Fähigkeit einzelner Gewebe zur Proliferation jedoch nicht mit ihrer Widerstandskraft gegenüber schädigenden Reizen verwechseln, da oft insbesondere *labile* Wechselgewebe gegenüber derartigen Reizen sehr empfindlich sind.

Ruhende, bzw. sogenannte stabile Gewebe hingegen sind prinzipiell in der Lage zu regenerieren, jedoch aufgrund ihrer mäßigen Proliferationsfähigkeit nur eingeschränkt. In diese Gruppe lassen sich das Parenchym (z.B. Leber-, Pankreas- und Lungengewebe) und Mesenchym (z.B. Endothel, Knochen, glatter Muskel und sonstiges Bindegewebe) einordnen.

Schließlich gibt es im Organismus auch sog. permanentes Gewebe, die Neuronen, sowie Skelett- und Herzmuskelzellen. Permanente Gewebe sind (abgesehen von einem minimalen Reservoir teilungsfähiger Stammzellen) *nicht* dazu in der Lage, im Falle einer Gewebsdestruktion die ursprüngliche Struktur und Funktion des Gewebes wiederherzustellen. Es kommt bei diesen Geweben also quasi immer zu einer unvollständigen pathologischen Regeneration (Reparatur).

5.4. Die Rolle der Zellzyklusregulation

Die Regulation des Zellzyklus, und somit der Proliferation, erfolgt vornehmlich durch Zykline, deren Aktivität mittels Zyklin-abhängiger Kinasen nochmals kontrolliert wird. Die Zykline entfalten ihre Zellzyklus-regulatorische Wirkung nach Komplexbildung mit einer Zyklin-abhängigen Kinase (z. B. CDK1 oder CDK2), und aktivieren dadurch deren Kinasefunktion. Die aktivierten

Kinasen regulieren den Zellzyklus nachfolgend mittels Phosphorylierung stromabwärts („downstream“) gelegener am Zellzyklus beteiligter Proteine. Die zentralen, streng regulierten Abläufe während der Proliferation sind die DNA-Replikation und die Mitose. Prinzipiell unterscheidet man ja nach regulierter Zyklusphase zwischen G1-Zyklinen (Zyklin D x CDK4, 6), G1/S-Zyklinen (Zyklin E x CDK 2), S-Zyklinen (Zyklin A x CDK 2) und M-Zyklinen (Zyklin B x CDK 1). Den Zyklinen und Zyklin-abhängigen Kinasen übergeordnet sind verschiedene Proliferationsfaktoren, z.B. Hormone, Wachstumsfaktoren und Protoonkogene, Proliferationsinhibitoren, etwa Suppressor-Gene und Differenzierungsfaktoren, sowie andere Mechanismen, z.B. Zellkontakt-abhängige Signalkaskaden und Zell-Interaktionen mit der extrazellulären Matrix oder Basalmembranen. Vornehmlich dient die engmaschige Regulation der Zellteilung dazu, eine zeitlich wie auch räumlich adäquate Gewebsreaktion auf schädigende Reize zu ermöglichen (z.B. Narbengewebsproliferation nach Trauma), sowie eine übermäßige oder unterdimensionierte Vermehrung des Ursprungsgewebes, als auch die Vermehrung defekter, abnormer Zellen zu verhindern. Namhafte Wachstumsfaktoren sind etwa der epidermale Wachstumsfaktor (EGF), der transformierende Wachstumsfaktor (TGF), der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF), die fibroblastischen Wachstumsfaktoren (FGFs) und die transformierenden Wachstumsfaktoren (TGFs). Viele der o.g. Faktoren haben dabei neben der Regulation der Zellproliferation auch andere Effekte, etwa Zellmigration, Differenzierung, Angiogenese oder Bindegewebsausbildung.

5.5. Die Rolle der Stammzellen

Einen wesentlichen Anteil an der Regeneration und Reparation haben die Stammzellen. Vereinfacht lassen sich die Stammzellen in die adulten und embryonalen Stammzellen aufteilen. Embryonale Stammzellen dienen bekanntlich der de-novo Ausbildung aller Körperzellen, hingegen dienen adulte Stammzellen dem Erhalt des Gewebes. Während embryonale Stammzellen per Definition omnipotent sind, also in der Lage sich in erheblichem Maße zu teilen und theoretisch in jeden spezialisierten Zelltyp zu differenzieren, sind adulte Stammzellen weniger undifferenziert, also nur in der Lage, in ausgewählte Zelltypen (Ecto-, Meso- oder Endoderm) zu differenzieren, und verfügen im Vergleich über ein eingeschränktes Proliferationspotential. Die Proliferationskapazität adulter Stammzellen und das Ausmaß ihrer Differenzierungsspannbreite ist dabei abhängig von ihrer Funktion. Hämatopoetische Stammzellen etwa verfügen über ein deutlich höheres Proliferations- und Differenzierungspotential als epidermale Stammzellen (Basalzellen). Um dies zu verdeutlichen: theoretisch wäre eine einzelne hämatopoetische Stammzelle dazu in der Lage, sämtliche Markräume eines Organismus mit hämatopoetischen Zellen auszustatten, und darüber alle (roten und weißen) Blutzellen neu auszubilden. Eine einzelne epidermale Basalzelle hingegen wäre für die Deckung eines größeren Hautdefekts hingegen wohl insuffizient.

5.6. Die Rolle der extrazellulären Matrix

Weitere integrale Bestandteile regenerativer bzw. reparativer Prozesse im Organismus sind das Binde- und Stützgewebe und die extrazelluläre Matrix (EZM). So ist etwa die vollständige (physiologische und pathologische) Regeneration nur möglich, wenn die zugrunde liegende Gewebsstruktur, das sog. formative Mikromilieu erhalten ist, also Basalmembranen und/oder Bindegewebsgerüst (Beispiel Nierentubulusregeneration entlang der Basalmembranen oder Nervenfaserschluss entlang erhaltener Nervenscheiden). Im anderen Falle einer defekten EZM ist oft nur eine unvollständige Regeneration, also Reparation möglich (Defektheilung, z.B. Narbe). Wie viele Bestandteile im Körper ist auch die EZM einem ständigen Auf- und Abbau unterworfen. Synthese und Degradation derselbigen dienen der Gewebshomöostase, und begleiten Vorgänge wie Morphogenese, Wundheilung oder Fibrose und fördern fehlgeleitet u.a. Organdeformitäten, Fibrose, die Tumorgenese und Metastasierung. Das Binde- und Stützgewebe gibt den parenchymatösen Organen dabei ihre Form, übernimmt eine Barriere- und Filtrationsfunktion, und bildet die Basis unseres stabilen und motorisch vielseitigen Bewegungsapparates. Es ist Reservoir von Wachstumsfaktoren, bindet Mineralstoffe welche für die Gewebesteifigkeit

sorgen, und reguliert den Gewebeturgor mittels Wassereinlagerung. Die EZM wird gebildet von aktivierten Mesenchymzellen, etwa den Fibroblasten, Chondroblasten oder Osteoblasten, und besteht vornehmlich aus strukturellen Proteinen (Elastin, Kollagin), wässrigen Gelen (Proteoglykane, Hyalurone) und adhäsiven Glykoproteinen (Zell-Matrix-, Zell-Zell- bzw. Matrix-Matrix-Adhäsion).

5.7. Die Rolle der Angiogenese

Auch die Angiogenese nimmt eine Schlüsselstellung in sowohl regenerativen als auch reparativen Prozessen ein. Es ist von großer Bedeutung, dass neu gebildete Strukturen, seien es Defektheilungsgewebe (Narbe) oder Regenerat, hinreichend mit Blut versorgt werden, um sowohl einen Nähr- und Sauerstoffaustausch zu gewährleisten, als auch reparative Zellen, Leukozyten bzw. ggf. Stammzellen zu rekrutieren. Schrittweise kommt es im Zuge der Angiogenese zu folgenden (hier vereinfacht beschriebenen) Abläufen: dem Aussprießen neuer Gefäßäste, entlang dieser Proliferation von Endothelzellen und Migration von Perizyten, die Remodellierung in tubuläre Schläuche (Reifung), schließlich das Sistieren der zellulären Proliferation und Ausbildung perivaskulärer EZM (v.a. Basalmembran). Diese Prozesse werden engmaschig u.a. durch Wachstumsfaktoren reguliert, allen voran durch jene der VEGF-Familie.

5.8. Wundheilung - Beispiele

Anhand des Beispiels der Hautwundheilung soll nun dargestellt werden, dass die vollständige Regeneration und unvollständige Regeneration (Reparation) im Grunde aus denselben Unterprozessen bestehen, und sich „lediglich“ im Endresultat (Restitutio ad integrum vs. Defektheilung) bzw. dem Ausmaß der zugrunde liegenden Schädigung unterscheiden. Eine kleine, chirurgisch versorgte Hautwunde mit glatten Rändern etwa vermag der Organismus vollständig zu schließen, mit nur minimaler Narbe und ohne Funktionseinbußen (sog. primäre Wundheilung). Im Falle eines größeren häutigen Gewebsdefekts persistiert hingegen im Zuge der sog. sekundären Wundheilung ein epidermal überkleidetes narbiges, funktionsarmes Ersatzgewebe (v.a. Verlust von Haarfollikeln, Schweißdrüsen, sowie ggf. Nervenästen). In beiden Beispielen kommt es initial zur Wundschorfbildung sowie Initiierung einer Abräumreaktion mit Granulationsgewebs-proliferation. Nach ca. 3 Tagen beginnt die epitheliale Migrationsphase epidermaler adulter Stammzellen (Basalzellen), welche den Defekt nach und nach vollständig verschließen. Bei der primären Wundheilung ist das Ausmaß der Granulationsgewebeaus- und -rückbildung wie auch die Zeitdauer bis zur epithelialen Deckung des Defekts deutlich geringer als bei der sekundären Wundheilung, zudem ist die zurückbleibende Narbe minimal – die ursprüngliche Struktur ist wiederhergestellt, also praktisch regeneriert. Bei der sekundären Wundheilung hingegen kommt es nach Wundschluss zwar ebenfalls zur Regeneration der Epidermis, zu einem Rückbau des Granulationsgewebes und zur teilweisen Remodellierung der EZM, jedoch verbleibt ein kollagenfaserreiches, zellarmes, kontrahiertes, funktionsarmes Ersatzgewebe, das sogenannte Narbengewebe (unvollständige Regeneration, Reparation). Durch den großen Defekt fehlten formative, strukturgebende Elemente, welche eine (quasi-)vollständige Regeneration ermöglicht hätten. Ähnlich verhält es sich bei Knochenbrüchen: Ist die Frakturstelle glatt und die Bruchkanten sehr nah beieinander (< 1 mm), gelingt eine rasche Regeneration ohne relevante Einblutung, Kallusbildung, Knochensklerose (= Knochenverdickung) oder gar Pseudarthrose. Proliferierende Osteoklasten und Osteozyten beider Bruchkanten können die Lücke rasch schließen, und die ursprünglich verbundenen Osteone wieder miteinander fusionieren (Regeneration). Die Wundzone ist nach erfolgter Remodellierung nicht mehr (bzw. nur kaum) vom umliegenden Knochengewebe zu unterscheiden. Im Falle eines größeren Knochenbruches, hingegen wird der Defekt nach initialem Frakturhämatom durch vorläufiges Kallusgewebe ausgefüllt, welches je nach Ausmaß teilweise die Knochenstabilität aufrechterhält. Kallusgewebe ist zusammengesetzt aus neugebildeten Knorpel-, Geflechtknochen- und Granulationsgewebe. Im Gegensatz zur sekundären Wundheilung der Haut ist auch ein größerer Knochendefekt, adäquate Frakturbehandlung vorausgesetzt, über das Kallusgewebe ohne Funktionsverlust regenerabel. Im Zuge mehrerer Wochen

differenzieren bzw. reift der Kallus, die Knorpelzellen zu Knochenzellen, der Geflechtknochen zu Lamellenknochen, und es kommt zu einem Rückbau des Granulationsgewebes. Ohne orthopädische Versorgung hingegen würde der Kallus in vielen Fällen zu einer Deformität, bzw. bei ausbleibendem Frakturschluss zu einer Pseudarthrose (= bewegliche Diskontinuität) des Knochens führen, und somit dessen Funktion beeinträchtigen.

Als bemerkenswertes Beispiel parenchymatöser (pathologischer) Regeneration sei zudem die kompensatorische Hyperplasie der Leber zu nennen. Innerhalb einer Woche kommt es, z.B. nach Lebendspende des rechten Leberlappens, zu einer massiven, Wachstumsfaktoren getriggerten Proliferation parenchymatöser und nicht-parenchymatöser Zellen, mit dem Resultat einer mit dem Vorzustand vergleichbaren Struktur und Funktion. Beispiele für die physiologische Regeneration sind der Ersatz der Milchzähne durch das adulte Gebiss, bzw. die zyklische Regeneration des Endometriums und das (Nach-)Wachsen von Finger- und Fußnägeln.

5.9. Komplikationen / Störfaktoren

Wie bereits beim Knochenbruch angedeutet, kann es im Zuge der Regeneration und Reparation zu Komplikationen kommen, welche die Heilungschancen und das Heilungsausmaß beeinflussen. Negative Effekte ergeben sich z.B. aufgrund hohen (oder sehr jungen) Patientenalters, einer Durchblutungsstörung, Wundinfekten, Stoffwechselstörungen oder Nährstoffmängeln. Auch Gendefekte, welche etwa die Struktur der EZM beeinflussen (z.B. Kollagenfasersynthesestörung), wirken sich negativ auf die Wundheilung aus.

Abkürzungen

EZM	Extrazelluläre Matrix
TGF	Transforming Growth Factor
FGF	Fibroblastic Growth Factor
VEGF	Vascular and endothelial Growth Factor

Glossar

Regeneration
Gewebsumbauvorgänge, mit dem Ziel, die Zusammensetzung und Funktion eines Gewebes wiederherzustellen bzw. zu erneuern.

Reparation
Unvollständige Regeneration, „Defektheilung“, meist mit Einbußen in Struktur und Funktion des Gewebes verbunden.

Angiogenese
Prozesse, welche die Gefäßneubildung beschreiben, z.B. im Zuge regenerativer Vorgänge.

Granulationsgewebe
Reparatives Gewebe in der Frühphase der Wundheilung, bestehend aus neugebildeten Blutgefäßen, Entzündungszellen (v.a. Granulozyten und Makrophagen), sowie aktivierten Fibroblasten.

Narbenbildung
Resultat der Defektheilung, mit Defektschluss durch funktionsarmes fibrokollagenes Bindegewebe.

Kallus
Regenerat aus Knorpel-, Knochen- und Bindegewebe, welches sich nach einer Fraktur ausbildet, und den Knochendefekt zunächst provisorisch stabilisiert.

5.10. Vertiefungsfragen

- Worin unterscheiden sich die unvollständige und vollständige Regeneration?
- Worin unterscheiden sich pathologische und physiologische Regeneration?
- Wie erklärt sich die unterschiedliche Regenerationsfähigkeit parenchymatöser Organe untereinander, sowie im Vergleich zu nicht-parenchymatösen Organen?
- Welche Rolle spielen die Stammzellen bei der Regeneration?
- Weshalb verhindern signifikante Schäden in der EZM die vollständige Regeneration?
- Welche sonstigen negativen Effekte können sich im Rahmen der Wundheilung ergeben, und weshalb?
- Warum ist der Zellzyklus so streng reguliert?

5.11. Verwendete und weiterführende Literatur

Höfler, G.; Kreipe, H; Moch, H.: Lehrbuch Pathologie. München: Urban + Fischer (Elsevier), 2019, 6. Aufl. [vormals „Der Böcker“]

Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2020). Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 10th ed.

Rubin, R., Strayer & David S. (2019). Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 8th ed.

NOTIZEN

5. Regeneration und Reparation (Martin Braun)

6. Neoplasie I (Michael Muders)

Lernziel

Nach dieser Vorlesung sollten Sie:
1. Benigne und maligne Neoplasien unterscheiden und wichtige Beispiele nennen können
2. die Klassifikation von Neoplasien aufgrund des Ursprungsgewebes rekapitulieren können
3. die wichtigsten Charakteristika maligner Erkrankungen aufzählen können
4. die Mechanismen der Metastasierung erklären können

6.1. Kurze Einführung

Onkologische Erkrankungen stellen einen großen Anteil der Erkrankungen in den westlichen Ländern dar. Die Behandlung nimmt einen großen Anteil der Gesundheitskosten ein. Die Themenkomplexe „Neoplasie I“ und „Neoplasie II“ sollen Ihnen die Entstehungsmechanismen und die Charakteristika von neoplastischen Erkrankungen nah bringen.

6.2. Definitionen von Neoplasien

6.2.1. Tumor

Abnorme Gewebemasse durch Vermehrung von körpereigenen, präexistierenden Zellen (autonome, progressive oder überschießende Proliferation präexistierender Zellen)

Merke: „Tumor“ im weiteren Sinne: jede umschriebene Volumenzunahme eines Gewebes

Merke: Jeder Tumor hat seinen Ursprung in präexistierenden körpereigenen Zellen

6.2.2. Krebs

Merke: Krebs ist eine umgangssprachliche Bezeichnung für bösartige Tumore, die durch das unkontrollierte Wachstum körpereigener, präexistenter Zellen entstehen.

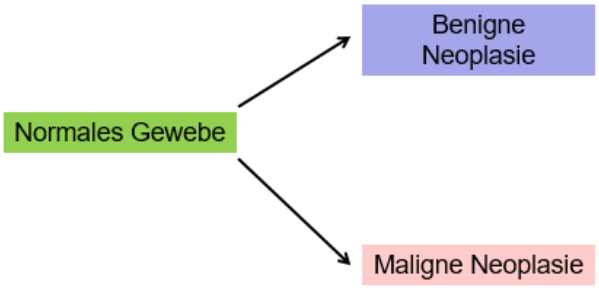
6.2.3. Neoplasie

Merke: Neubildung von Geweben aus präexistenten Zellen

Merke: Einteilung in benigne und maligne Neoplasien

6.3. Klassifizierung von Neoplasien

Die Dignität lässt sich in benigne (gutartig) oder maligne (bösartig) unterteilen. Die meisten Tumoren im Körper sind benigne Neoplasien. Benigne Neoplasien führen meist nicht zum Tode Todesfälle durch Tumoren sind meist durch maligne Neoplasien gekennzeichnet.



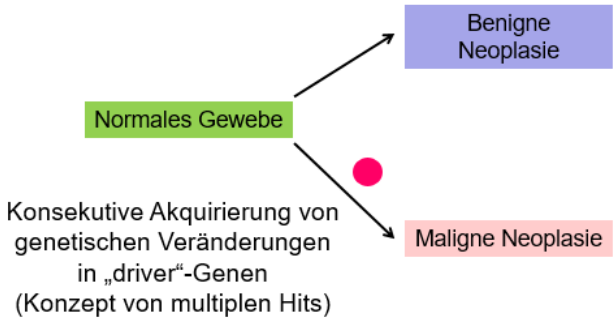
6.4. Charakteristika von benignen Tumoren

Benigne Neoplasien wachsen langsam und expansiv-verdrängend, bilden keine atypischen Zellen oder Zellverbände und keine Metastasen. Sie sind charakterisiert durch einen hohen Differenzierungsgrad mit monomorphen (gleichförmigen) Zellen und eine geringe Sterblichkeit.

Beispiele benigner Tumoren sind:

- Schilddrüsenadenom
- Kolonschleimhautadenom
- Plattenepithelpapillom
- Teratom

6.5. Charakteristika von malignen Tumoren



Maligne Neoplasien haben die Fähigkeit zur Invasion und Destruktion angrenzender Strukturen. Maligne Neoplasien haben die Fähigkeit zur Metastasierung. Maligne Neoplasien haben eine unscharfe Begrenzung. Es liegen Kern- und Zellveränderungen, sog. Atypien vor

Beispiele maligner Tumoren:

- Magenkarzinom
- Nierenzellkarzinom
- Kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Plattenepithelkarzinom der Lunge
- Mammakarzinom
- Prostatakarzinom
- Melanom

6.5. Klassifizierung von Neoplasien aufgrund des Ursprungsgewebes

Karzinome entstehen aus epithelialen Zellen. Karzinome können als Adenokarzinome mit kleinen Lumina wachsen. Karzinome können als solide Plattenepithelkarzinome wachsen. Typische Ursprungsgewebe für Adenokarzinome: Lunge, Kolon, Mamma, Pankreas, Magen, distaler Ösophagus, Prostata, Endometrium, Ovar.

Typische Ursprungsgewebe für Plattenepithelkarzinome sind: Haut, Nasennebenhöhlen, Oropharynx, Larynx, Lunge, Ösophagus, Zervix.

Andere seltene Typen von Karzinomen: kleinzellige Karzinome, großzellige Karzinome, hepatozelluläre Karzinome, Nierenzell-karzinome, Urothelkarzinome.

Bösartige Tumoren, die aus mesenchymalem Gewebe stammen, heißen Sarkome. Sarkome machen ca. 1% der Krebspatienten in der Klinik aus. Eine andere Gruppe nicht-epithelialer Tumore kommen aus dem hämatopoetischen Gewebe. Lymphome entstehen aus den Lymphozyten. Neuroektodermale Tumoren werden durch Gliome, Glioblastome, Neuroblastome, Schwannome und Medulloblastome abgebildet. Ausnahmen sind Melanome aus der Neuralleiste und kleinzellige Lungenkarzinome.

6.6. Vergleichende Charakteristik von benignen und malignen Tumoren

Tumoren lassen sich nach folgenden Charakteristika differenzieren: Differenzierung, Wachstumsrate, lokale Invasion und Metastasierung.

6.6.1. Differenzierung

Gutartige Tumorzellen auf Einzelzellebene: Zellen des ausdifferenzierten Ursprungsgewebes mit minimalen Unterschieden

Bösartige Tumorzellen können eingeteilt werden in verschiedene Differenzierungsarten:

- Gut, mäßig, schlecht
- Low grade oder high grade
- Anaplastisch (keine Zuordnung zum Ursprungsgewebe möglich)

Merke: Zwischen den beiden extremen Erscheinungsformen (Krebs und komplett normales Gewebe) gibt es viele Zwischenformen, die sich durch immer aggressiveres und invasiveres Verhalten unterscheiden.

Folgende Begrifflichkeiten sind zu unterscheiden:

Hyperplasie: Erhöhte Zahl an Zellen ohne Malignitätspotential mit deregulierter Proliferation aber normaler Differenzierung. Physiologische Hyperplasie kommt beim Endometrium hormonell bedingt vor. Reaktive Knochenmarkshyperplasie kommt z.B. bei Anämien vor.

Metaplasie: Ein ausdifferenziertes Gewebe wird durch ein anderes ausdifferenziertes Gewebe ersetzt (meist im Bereich von Transitionszonen wie Ösophagus – Magen im Sinne eines sog. Barrett-Ösophagus), es bestehen keine Malignitätsmerkmale. Aber: Metaplasie kann eine frühe Stufe in der Karzinomentwicklung darstellen. Patienten mit einer Barrett-Metaplasie haben ein ca. 30-fach höheres Risiko ein Adenokarzinom des Ösophagus zu entwickeln.

Dysplasie/intraepitheliale Neoplasie: Die Zytomorphologie der einzelnen Zelle ist verändert im Sinne einer Kerngrößenvariabilität, einer verschobenen Kern-Zytoplasma-Relation, einer erhöhten mitotischen Aktivität. Dysplasie wird als eine Übergangsphase in malignes Wachstum angesehen. Die Grenze zum sogenannten Carcinoma in situ sind fließend. Dysplasie wird auch als intraepitheliale Neoplasie bezeichnet. Sie wird in low-grade und high-grade graduiert.

6.6.2. Wachstumsrate

Meist wachsen benigne Tumore langsamer als maligne Tumore. Die Wachstumsrate der malignen Tumoren ist oft invers zum Differenzierungsgrad.

Ausnahmen: Leiomyome des Uterus werden durch Östrogene stimuliert und wachsen

schneller in der Schwangerschaft; Adenome der Hypophyse wachsen schnell.

6.6.3. Lokale Invasion und Metastasierung

6.6.3.1. Grundsätzlich gibt es sieben Schritte der Metastasierung

- Am Anfang steht die Entstehung des primären Tumors mit lokalisierter Invasion und Durchbrechen der Basalmembran.
- Das Einbrechen in das lokale Gefäßsystem (Lymph- und Blutgefäße) im Rahmen der sogenannten Intravasation stellt den zweiten Schritt dar.
- Transport durch die Zirkulation in ferne Regionen des Körpers charakterisiert den dritten Schritt.
- Steckenbleiben und Verweilen im Bereich von kleinsten Gefäßen (Sticking und Rolling am Gefäßendothel) stellt den vierten Schritt dar.
- Extravasation im Bereich einer metastatischen Nische kennzeichnet den fünften Schritt.
- Formation von Mikrometastasen (teils auch jahrelang ruhende Mikrometastasen) charakterisiert den sechsten Schritt.
- Kolonisierung und Ausbildung von Makrometastasen stellt den siebten Schritt dar.

6.6.3.2. Grundsätzlich wichtig bei der Metastasierung sind diese zwei Phasen

- die Dissemination der Tumorzellen vom Parenchym des Primärtumors
- die Kolonisation und Adaption der disseminierten Tumorzellen an die Umgebung der Metastase

6.6.3.3. Weitere Kennzeichen der Metastasierung sind

- Nur sehr wenige disseminierte Tumorzellen bilden auch Makrometastasen aus
- Die lokale Invasion ist gekennzeichnet durch den Verlust der Zell-Zell-Kontakte der Tumorzellen und den Abbau der Basalmembran und des interstitiellen Bindegewebes
- Wichtig für die Invasion und Metastasierung sind die Änderung im Kontakt zwischen Tumorzellen und EZM-Proteinen (EZM = extrazelluläre Matrix), (keine Apoptose-induktion der Tumorzellen nach Verlust der Adhäsion), sowie die Migration durch autokrine und parakrine Stimuli.

6.6.4. Arten der Metastasierung

Kavitäre Metastasierung (Ovarialkarzinom), lymphogene Metastasierung (Lymphknoten-metastasen von Karzinomen) und hämatogene Metastasierung (Fernmetastasierung von Sarkomen) stellen die wichtigsten Arten der Ausbreitung dar. Es gibt folgende verschiedene Metastasierungstypen:

- den **Cava-Typ** (Karzinome des HNO-Bereiches, Schilddrüse, Niere, Leber, etc.)
- den **Pfortader-Typ** (Magen-Darm-Trakt, Pankreas, etc.)
- den **Lungenvenen-Typ** (Lunge)
- den **vertebra-venösen Typ** (Prostata-karzinom, etc.)

6.7. Vertiefungsfragen

- Welche Arten der Invasion gibt es bei Tumorzellen?
- Der Übergang aus Blutzirkulation in das angrenzende Gewebe ist ein wichtiger Prozess bei der Eliminierung von Krankheiterregern. Der Prozess der Diapedese ermöglicht es den Leukozyten, in das umgebene Gewebe einzudringen. Wie machen das die zirkulierenden Tumorzellen?
- Was ist die epitheliale-mesenchymale Transition und welche Faktoren spielen hier eine wichtige Rolle? Ist die EMT reversibel?
- Stephen Paget hat die sogenannten „Seed and soil“ Hypothese verfasst. Was besagt diese?

6.8. Verwendete und weiterführende Literatur

Robert A. Weinberg: The biology of cancer. Garland Science, 2014

Douglas Hanahan und Robert A Weinberg, Hallmarks of Cancer, The next Generation, Cell, 2011

NOTIZEN

7. Neoplasie II (Michael Muders)

Lernziel

Nach dieser Vorlesung sollten Sie:
1. die molekularen Grundlagen der Karzinogenese verstehen
2. die wichtigsten Tumormerkmale („Hallmarks of Cancer“) kennen und erklären können

7.1. Kurze Einführung

In der Vorlesung „Neoplasie I“ haben Sie gelernt, gutartige und bösartige Neoplasien voneinander zu unterscheiden, die wichtigsten Metastasierungswege und -mechanismen zu beschreiben, sowie Neoplasien zu charakterisieren. In dieser Vorlesung werden die molekularen Grundlagen der Karzinogenese eingeführt, die wichtigsten Tumormerkmale charakterisiert und die wichtigsten Karzinogene erläutert.

7.2. Chromosomale Veränderungen als Grundlage der Krebsentstehung

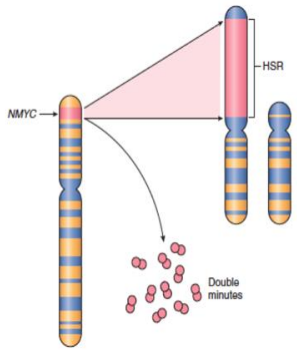
Merke: Neoplastische Krebszellen sind häufig charakterisiert durch chromosomale Veränderung, die oft die Konsequenz von Mutationen sind

Merke: Chromosomen mit zusätzlichen Kopien sind Manifestationen von Aneuploidie (Deviation vom normalen Chromosomensatz).

Translokationen / reziproke Translokationen, Amplifikationen und Deletionen sind die wichtigsten chromosomalen Veränderungen.

Genamplifikationen resultieren häufig in homogengefärbten Regionen (sog. HSR; homogeneously staining regions).

Genamplifikationen in aus dem Hauptchromosom herausgebrochenen Arealen resultieren in autonomen, extrachromosomalen Strukturen, den sog. „double minutes“ (DM).



Double minutes: extrachromosomale Strukturen

HSR: Homogene Färberegionen

Beide Veränderungen sind auf Amplifikationen zurückzuführen.

7.3. Mutationen als Grundlage von Krebsentstehung

Merke: Man unterscheidet Keimbahn- und somatische Mutationen. Keimbahnmutationen entstehen in einer Keimzelle der Gonaden und kann auf die Nachkommen weitergegeben werden. Somatische Mutationen betreffen Zellen außerhalb der Keimzellen, dem sog. Soma. Diese können nur in den aus dieser somatischen Zelle hervorgehenden Zellen weitergegeben werden.

Merke: Mutationen in wachstumsfördernden Protoonkogenen, in wachstumsinhibierenden Tumorsuppressorgenen, in Genen der Apoptoseinduktion als auch in Genen der DNA-Reparatur können zur Karzinomentstehung führen.

Onkogene sind häufig in neoplastischen Zellen überexprimiert oder mutiert. Sie kodieren Transkriptionsfaktoren, wachstumsregulierende Proteine, Zellzyklusproteine und Proteine der Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen.

Tumorsuppressorgene verhindern unkontrolliertes Wachstum und sind in Krebszellen durch Mutation in beiden Allelen inaktiviert.

7.4. Epigenetische Veränderungen im Krebs

Merke: Epigenetische Veränderungen sind reversible Veränderungen durch posttranskriptionelle Modifikationen von Histonen oder durch DNA-Methylierung. Tumorzellen sind durch globale DNA-Hypomethylierung und selektive promoterlokalisierte CpG-Island Hypermethylierung gekennzeichnet.

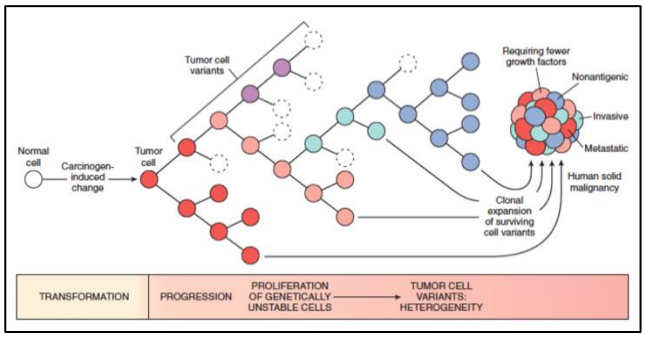
7.5. Die Rolle von nicht-codierender RNA in der Karzinogenese

Merke: Grundsätzlich unterscheidet man zwischen miRNAs (unter 200 Nukleotide) und long non coding RNAs (über 200 Nukleotide).

Die nicht kodierenden RNAs können die Expression von Onkogenen erhöhen bzw. die

Expression von Tumorsuppressorgenen verringern.

7.6. Die Karzinogenese als vielstufiger Prozess.



7.7. „Hallmarks of Cancer“

7.7.1. Selbstversorgung mit Wachstumssignalen

Tumorzellen können sich durch autokrine Signalwege selber stimulieren. Konstitutiv aktivierte mutierte Wachstumsrezeptoren geben dauerhaft mitogene Signale ab. Typische Beispiele sind Amplifikationen und Überexpressionen des Wachstumsrezeptors EGFR auf Plattenepithelkarzinomen der Lunge oder des Kopf- Hals-Bereiches, Her2neu/erbB Amplifikationen in Mammakarzinomen, aktivierende Mutationen in G-Proteinen wie K-Ras im Kolonkarzinom, Aktivierung von Zellzyklus abhängiger Proteine wie den Cyclinen und Cyclin abhängigen Kinasen/Überexpression von CDK4 in Melanomen, Sarkomen und Glioblastomen/Cyclin D Überexpression in Mammakarzinomen, Ösophagus- und Lebertumoren.

Exzessive Hochregulation von Onkoproteinen kann zu Seneszenz und Apoptose der Zellen führen; in malignen Zellen liegt ein Kompromiss und ein Gleichgewicht zwischen Proliferations-signalen und der Abwehr von mitogenen Signalen vor!

7.7.2. Fehlende Reaktion auf wachstums-inhibierende Signale

Durch die Inaktivierung von RB im Retinoblastom (Mutation auf beiden Allelen; sog. Knudsons 2 hit theory) wird die Hemmung der Proliferation aufgehoben.

Merke: Das Retinoblastom-Gen bindet an E2F-Transkriptionsfaktoren und hemmt damit den Übertritt von der G1 in die S-Phase. Bei inaktivierenden Mutationen kommt es zur Malignomentstehung. Inaktivierung von p53 als Tumorsuppressor in mehr als 70% der Tumoren. P53 („Wächter des Genoms“) erkennt DNA-Schäden und kann bei irreparablen Schäden die Apoptose einleiten.

Merke: Verlust des Tumorsuppressorgens APC kommt in FAP Patienten oder sporadischen Kolonkarzinomen vor.

Als Mechanismus der Kontaktinhibition und deren Vermeidung kommt der Verlust des NF2 Gens bzw. seines Genprodukts Merlin bei Neurofibromatose vor.

Merke: Deregulation des TGF-ß Signalweges ist häufig in Tumoren: TGF-ß ist bekannt für seine antiproliferativen Eigenschaften; in vielen Karzinom-entitäten wirkt TGF-ß aber protumorigen und induziert die EMT.

7.7.3. Verhinderung der Apoptose

Balance zwischen pro- und antiapoptotischen Signalwegen der bcl-2 Familie von regulatorischen Molekülen ist wichtig für die Zellphysiologie.

Merke: Bcl-2 supprimiert zwei Apoptose induzierende Proteine Bax und Bak auf der äußeren Mitochondrienmembran.

Bax und Bak sind entscheidende Faktoren bei der Induktion der Apoptose durch Moleküle wie Cytochrom c (Cycochrom c hat die Fähigkeit eine Kaskade von Caspasen zu aktivieren, die dann die sog. intrinsische Apoptose auslösen). Überexpression von bcl-2, dem Archetypus eines Apoptoseinhibitors, charakterisiert follikulären B-Zell-Lymphome.

Merke: Mutationen in TP53 reduzieren die Fähigkeit von p53 Apoptose durch die Hochregulation von Noxa und Puma BH3 only Protein zu induzieren.

Wichtig: Hyperaktive Onkoproteine wie Myc triggern Apoptose, wenn diese proapoptosiche Funktionen nicht durch antiapoptotische Proteine gegenreguliert werden.

7.7.4. Unlimitiertes Proliferationspotential / Möglichkeit der replikative Immortalität

Telomere schützen die Enden von Chromosomen. Telomere sind aufgebaut aus zahlreichen Tandem-Hexanukleotid-Wiederholungen, die in normalen Zellen immer kürzer werden und dadurch die

Chromosomenenden nicht mehr schützen können. Die Länge der telomerischen DNA prognostiziert die Lebensdauer einer Zelle. Telomerasen fügen Wiederholungs-sequenzen an die telomerische DNA hinzu. Eine Aktivitätssteigerung der Telomerasen ermöglicht ein unlimitiertes Proliferationspotential. Hochregulation der Telomerase in 85% bis 95% der Tumoren. Telomerasen haben auch andere wichtige Funktionen: TERT amplifiziert den WNT-Signalweg; Telomerasen spielen eine Rolle bei der DNA-Reparatur, etc.

7.7.5. Fähigkeit zur Invasion und Metastasierung

Siehe Neoplasie I

7.7.6. Versorgung mit Nährstoffen über den Blutkreislauf über Neoangiogenese

Tumorzellen stimulieren Neoangiogenese durch Produktion von VEGF-A, PDGF, GMCF. „Angiogenic switch“ ist ein feststehender Begriff, der die Aktivierung einer ansonsten ruhenden Vaskulatur beschreibt. Perizyten stellen einen wichtigen Zelltyp der Tumorvaskulatur dar.

Wichtig: Entzündungszellen triggern Angiogenese und sind wichtig bei der Induktion des angiogenetischen switches.

7.7.7. Reprogrammierung des Energiestoffwechsels (Warburg-Effekt)

Warburg-Effekt: Trotz vorhandenem Sauerstoff generieren die Tumorzellen ATP ausschließlich durch den Prozess der Glykolyse, das entstehende Pyruvat wird zu Laktat reduziert (normale Zellen benutzen diesen Weg im Zustand des Sauerstoffmangels); der in den Mitochondrien stattfindende Krebs-Zyklus wird umgangen.

Warburg hat diesen Prozess als „aerobe Glykolyse“ der Krebszellen bezeichnet.

Dieser Prozess ist sehr ineffizient und generiert nur 2ATP-Moleküle pro Molekül Glukose (versus 36 ATP Moleküle in normalen Zellen unter Verwendung des Krebszyklus).

Der Prozess der aeroben Glykolyse zwingt die Krebszellen dazu, viel Glukose aufzunehmen (FDG-PET; hohe Expression von Glukose-transportern durch die Krebszellen wie GLUT-1)

7.7.8. Umgehen des Immunsystems

Tumoren entwickeln Strategien, um das Immunsystem umzuprogrammieren. Die Blockade von Immune-Checkpoint Molekülen nützt dies therapeutisch aus. Sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem sind wichtig bei der Krebsabwehr.

7.7.9. Genomische Instabilität

Karyotypische Instabilität und die Akkumulation von Mutation sind wichtige Voraussetzungen für das Tumorwachstum.

Tumorzellen sind charakterisiert durch Defekte in:

- Detektion von DNA-Schäden
- Der DNA-Reparatur-Maschinerie
- Verzögerte Inaktivierung von mutagenen Molekülen

7.7.10. Tumor-unterstützende Entzündung

Vor allem Zellen des angeborenen Immunsystems spielen eine wichtige Rolle bei der Tumorprogression. Entzündungszellen produzieren Wachstumsfaktoren, angio-genetische Faktoren, Matrix modulierende Faktoren etc. Auch die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies durch Entzündungszellen spielt eine wichtige Rolle

7.8. Vertiefungsfragen

- Stelle die Rolle des Tumorstromas bei der Progression von malignen Erkrankungen dar!
- Was sind Perizyten und welche Rolle spielen sie bei der Tumorangiogenese?
- Beschreibe die verschiedenen Immunzellen, die bei der Krebsentstehung und der -progression eine Rolle spielen!
- Was sind Tumorstammzellen?
- Welche Rolle spielen die sog. Tumorfibroblasten (CAFs)?

7.9. Verwendete und weiterführende Literatur

Robert A. Weinberg: The biology of cancer. Garland Science, 2014

Douglas Hanahan und Robert A. Weinberg, Hallmarks of Cancer, The next Generation, Cell, 2011

NOTIZEN

8. Immunpathologie (Ines Gütgemann)

Lernziel

Pathogenese Autoimmunerkrankungen, Hypersensivitätserkrankungen, Tumor-Immunantwort

8.1. Kurze Einführung

Die Vorlesung „Immunpathologie“ beinhaltet die Inhalte Autoimmunerkrankungen, Hypersensitivitätsreaktionen und Immunantwort bei Tumorerkrankungen. Hierbei werden grundlegende Mechanismen, wie die Überempfindlichkeits-reaktionen von Coombs und Gell erörtert sowie die mikroskopischen Veränderungen am Gewebe, die beteiligten Immunzellen, sowie zellgebundene und löslichen Mediatoren. Des Weiteren werden Mechanismen von Immunsurveillance und Versagen der Immunantwort bei der Krebsentstehung besprochen, sowie Immunzellen und co-stimulatorische und inhibitorische Moleküle im Tumor Mikroenvironment, welche im Rahmen der Immuntherapie bereits klinisch genutzt werden.

8.2. Autoimmunerkrankungen

Bei Autoimmunerkrankungen handelt es sich um eine chronische Entzündungsreaktion, welche organspezifisch oder systemisch auftreten kann.

Organspezifische Autoimmunerkrankungen:

- Multiple Sklerose (autoAk gegen Myelinscheide der Nervenfasern)
- Diabetes mellitus Typ 1 (autoAk gegen Inselzellen der Bauchspeicheldrüse)
- Colitis ulcerosa (autoAk gegen die Darmschleimhaut)
- Pemphigus vulgaris (autoAk gegen die oberste Hautschicht = Epidermis)
- Myasthenia gravis (autoAk gegen Acetylcholin-Rezeptoren an motorischen Endplatten)
- Morbus Basedow (autoAk gegen TSH-Rezeptoren der Schilddrüse)

Systemische Autoimmunerkrankungen:

- Rheumatoide Arthritis (primär chronische Polyarthritis, "Gelenkrheuma")
- Systemischer Lupus erythematodes (SLE) (Reaktionen gegen zahlreiche Organe)
- Polymyositis (Entzündung der Muskulatur)
- Sjögren-Syndrom (autoAk gegen exokrine Drüsen)
- Sklerodermie (Bindegewebsverhärtung von Haut, Gefäßen und inneren Organen)
- Systemische Vaskulitiden (Entzündung der Gefäße)
- Anti-Phospholipid-Syndrom (Störung in der Blutgerinnung)

Weltweit sind derzeit ca. 5-8% der Bevölkerung betroffen. Sie bilden nach Herz-, Kreislauf- und Tumorerkrankungen die dritthäufigste Erkrankungsgruppe.

Eine zentrale Ursache in der Pathogenese spielt der Verlust der Toleranz gegenüber körpereigenen Epitopen (Autoantigene) durch das adaptive Immunsystem. Das Immunsystem, welches den Menschen vor Viren, Bakterien, Parasiten oder sonstigen Fremdstoffen schützt, kann bei Autoimmunerkrankungen nicht mehr zwischen »fremd« und »selbst« unterscheiden. Die beteiligten Immunzellen (insbesondere B-Zellen und T-Zellen) sind in den betroffenen Organen oft auch histologisch und immunhistochemisch vermehrt erkennbar.

Folgende Mechanismen bei der Entstehung solcher Erkrankung wurden auf molekularer und zellulärer Ebene identifiziert:

- Veränderung von co-stimulatorischen und –inhibitorischen Oberflächenmolekülen in Antigen-präsentierenden Zellen (APC)
- Molekulares Mimicry mikrobieller Antigene und Selbst-Antigene, Bsp.: Streptokokken Antigene beim Rheumatischen Fieber, autoallergische Schäden an Gelenken, Endokard und Nierenglomerula
- Expansion und Aktivierung von auto-reaktiven T-Zellen durch genetische Defekte (FAS, AIRE, CTLA-4, MHC/HLA Varianten), welche die negative T-Zell Selektion im Thymus oder die periphere Toleranz beeinflussen, Evidenz in Mausmodellen

8.3. Hypersensitivitätsreaktion nach Coombs und Gell

Die Hypersensitivitätsreaktionen nach Coombs und Gell spielen bei allergischen (exogene „Fremd“ Antigene) Immunreaktionen eine große Rolle, können aber auch

herangezogen werden zur Beschreibung von autoimmunen Reaktionen auf Selbst-Antigene.

		INTERVAL BETWEEN EXPOSURE AND REACTION	EFFECTOR CELL OR ANTIBODY	TARGET OR ANTIGEN	EXAMPLES OF MEDIATORS	DISORDER
Type I	Anaphylaxis		IgE	Pollens, foods, drugs, insect venoms		Anaphylaxis
	a. Immediate	<30 minutes			a. Histamine	Allergic rhinitis
	b. Late phase	2-12 hours			b. Leukotrienes	Allergic asthma
Type II	Cytotoxic	Variable (minutes to hours)	IgG, IgM	Red blood cells, lung tissue	Complement	Immune hemolytic anemia
						Rh hemolytic disease
						Goodpasture syndrome
Type III	Immune complexes	4-8 hours	Antigen with antibody	Vascular endothelium	Complement Anaphylatoxin	Serum sickness Poststreptococcal glomerulonephritis
Type IV	Delayed type	24-48 hours	Lymphocytes	*Mycobacterium tuberculosis*, chemicals	Cytokines	Contact dermatitis Tuberculin skin test reactions

Abb. 8-1: aus: Kurzes Lehrbuch der Immunologie / hrsg. von Roitt IM, Brostoff DK, Male DK, Stuttgart; New York: Thieme, 1987

8.4. Kliniko-pathologisches Beispiel

Systemischer Lupus Erythematodes (SLE), Autoimmunerkrankung, hier wird eine zytotoxische und eine Immunkomplex vermittelte Immunreaktion (Typ II und Typ III Reaktion nach Coombs und Gell) als Ursache diskutiert.

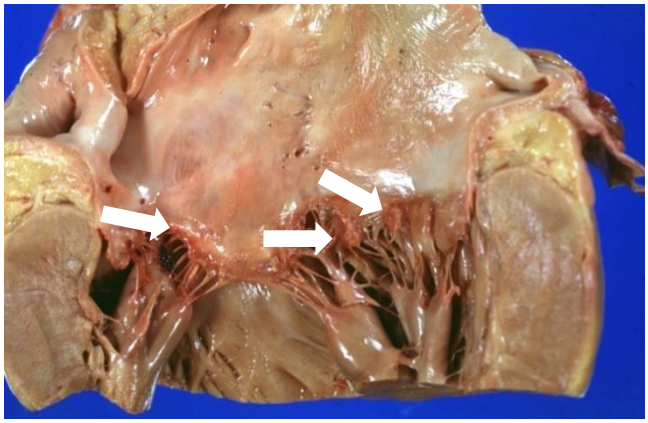


Abb. 8-2: Libmans Sacks Endokarditis, SLE: sterile, verrukose Vegetationen (Auflagerungen), insbesondere Trikuspidal- und Mitralklappe.

Neben einer Endokarditis kann SLE auch u.a. eine fibrinöse Perikarditis, Myokarditis und Angina pectoris / Myokard Infarkt Symptomatik aufgrund von Koronar-Arteriosklerose verursachen („Pankarditis“).

8.5. Immunantwort in Tumoren

Grundsätzlich werden zwei Formen der Immunreaktion unterschieden: Die angeborene, unspezifische Immunantwort (angeborenes Immunsystem) und die erworbene Immunantwort (adaptives Immunsystem), die nach dem Schlüssel Schloss Prinzip funktioniert, da sie mithilfe von T- und B-Lymphozyten auf Antigene reagieren kann und Gedächtniszellen ausbilden kann. Während von den zellulären Bestandteilen der angeborenen Immunantwort vor allem Phagozyten (Monozyten → Makrophagen), Granulozyten und natürliche Killerzellen (NK-Zellen) von Bedeutung sind, stehen bei der erworbenen Immunantwort Subpopulationen der T-Lymphozyten (T-Zellen) wie CD4+ T-Helfer-Lymphozyten (T-Helferzellen) oder CD8+ zytotoxische T-Lymphozyten im Vordergrund. Während die T-Zellen Tumorantigene auf Antigen-präsentierenden Zellen (APC) und Tumorzellen unmittelbar erkennen können, sind im humoralen Teil der erworbenen Immunantwort B-Lymphozyten (B-Zellen) für die Produktion von durch die Tumorerkrankung induzierten Antikörpern zuständig.

Die Erkennung von Tumorantigenen im Tumor Microenvironment (TME) und in den lokalen und

systemischen Immunorganen wird durch die Tatsache, dass die meisten Tumorantigene Selbstantigene sind und der körpereigenen Immuntoleranz unterliegen erschwert. Des Weiteren entwickelt der Tumor aktiv Mechanismen, um die Tumor-Immunantwort auszuschalten.

Während des initialen Tumorwachstums kommt es durch Invasion unterhalb der Basalmembran in epithelialen Geweben zu einer Veränderung der co-stimulatorischen und inhibitorischen Merkmale im TME im Sinne von „Gefahrensignalen“. Hierdurch werden Tumorantigene und Neoantigene (z.B. onkofetale Antigene, die eigentlich nur während der Embryonalphase exprimiert werden oder körpereigene Peptidantigene, die unter gesunden Umständen nicht präsentiert werden) von T-zellen und B-Zellen erkannt und es kommt im günstigen Fall zu einer Eliminierung von Tumorzellen („Immunsurveillance“). Im ungünstigen Fall führt die Präsentation von Tumorantigenen zur Entstehung einer Immuntoleranz (s. auch „Hallmarks of Cancer Hanahan & Weinberg emerging hallmarks 2011: „avoiding immune destruction and tumor

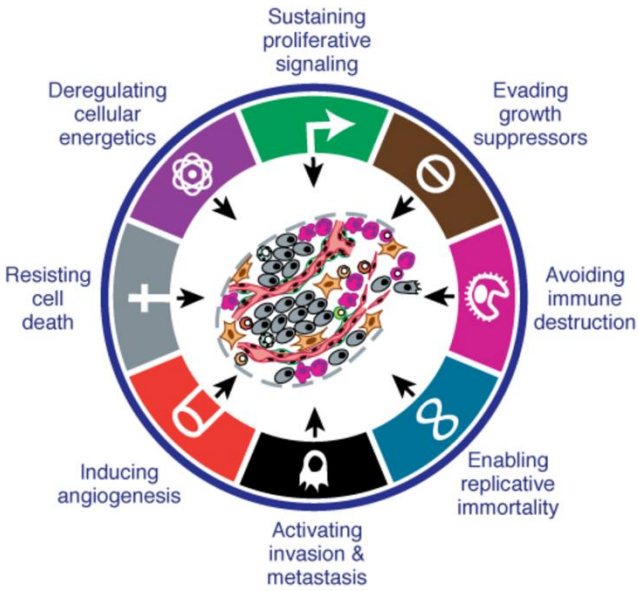


Abb. 8-3: aus: D. Hanahan, R. Weinberg: An Organizing Principle for Cancer Medicine, in Chapter 2: Hallmarks of cancer, laut Wikipedia

promoting inflammation” als zentrales Merkmal bei der Tumorentstehung).

Negative immunregulatorische Moleküle für die T-Zell-Antwort im TME sind zum Beispiel CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen oder PD1 (programmed death receptor 1) auf T-Zellen welche bei Erkennung der korrespondierenden Liganden auf antigen-präsentierenden Zellen zu einer T-Zell Toleranz. Insbesondere die Interaktion von PD1 und PDL-1, dem Liganden für PD1 wird mittlerweile erfolgreich im Rahmen sogenannter Checkpoint-Inhibitor-Therapien in der Onkologie eingesetzt.

In der Vorlesung werden unterschiedliche Beispiele für Tumore und spezifische Veränderungen des immunologischen TMEs diskutiert sowie die hierbei involvierten Zellen und ihre Funktionen.

Hierunter zählen:

- Adaptive Immunzellen (CD4+ (T-Helfer) oder CD8+ (T-zytotoxische) αβTCR+ T- Zellen, B-Zellen)
- Antigen-präsentierende Zellen (APC) (Dendritische Zellen, Makrophagen)
- M1 Makrophagen iNOS+IL-12+CD86+MHC class II high
- M2 Makrophagen CD206+ CD163+ CD36+ ARG1+MHC class II low, IL-10+, IL- 4R α+FIZZ1+YM1+
- NK Zellen
- NKT Zellen
- γδTCR+ T-Zellen
- Myeloid derived suppressor Zellen (MDSC)
- Neutrophile Granulozyten

Die enge Abhängigkeit von Immunsystem und Tumorentstehung ist auch anhand von virus-induzierten Tumoren gut verständlich. Dies wird am Beispiel EBV assoziierter Erkrankungen (Burkitt Lymphom) versus akuter T-Zellvermittelter EBV Elimination (infektiöse Mononukleose) diskutiert.

Abkürzungen

APC	Antigen-präsentierende Zellen
AutoAk	Auto-Antikörper
EBV	Epstein Barr Virus
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
TCR	T-Zell Rezeptor
TME	Tumor Microenvironment

8.6. Vertiefungsfragen

- Welche Mechanismen der Immuntoleranz versagen bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen?
- Welche Zellen und lösliche sowie zellgebundenen Moleküle charakterisieren das Tumor-Mikroenvironment?
- Wie kann die durch Tumore hervorgerufene Immuntoleranz aufgehoben werden?
- Iatrogene oder anderweitige Immunsuppression und Autoimmunerkrankungen gelten als Risiko für Tumorerkrankungen: Warum ist das so?

8.7. Verwendete und weiterführende Literatur

Murphy, Kenneth: Janeway Immunologie. Heidelberg: Springer, 2018

Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (Robbins Pathology) V. Kumar, A.K. Abbas, J.C. Aster, Philadelphia, 2015

Roitt's Essential Immunology (Essentials), P.J. Delves, S.J. Martin, D.R. Burton, I.M. Roitt Hoboken-New Jersey, 2017

NOTIZEN

9. Molekulare prädiktive Pathologie (Heidrun Gevensleben)

Lernziel

Ziel der Vorlesung „Molekulare prädiktive Pathologie“ ist neben der Vermittlung von Grundlagen der konventionellen Tumordiagnostik und Molekularpathologie die Behandlung zentraler molekularer Mechanismen während der Carcinogenese, die Angriffspunkte für zielgerichtete molekulare Therapien darstellen.

9.1. Kurze Einführung

Durch die Entwicklung zielgerichteter onkologischer Therapien hat sich das Aufgabenfeld der Pathologie in den vergangenen Jahren deutlich erweitert. Erstmals werden die Ergebnisse gewebebasierter Analysen nicht nur zur Diagnose und Klassifikation maligner Tumore eingesetzt, sondern entscheiden maßgeblich über den therapeutischen Fortgang. Dies ist verbunden mit besonderen Herausforderungen an die pathologische Tumordiagnostik.

9.2. Tumordiagnostik in der Pathologie

Die moderne Tumordiagnostik basiert auf der histologischen Beurteilung von bioptisch oder operativ gewonnenem Gewebe. Hierbei werden Tumorerkrankungen hinsichtlich Ihrer Herkunft eingeordnet und näher charakterisiert. Ferner wird die Aggressivität des Tumors mittels ihres Differenzierungsgrades (Grading) beurteilt. Zur Einschätzung der Ausdehnung werden solide Tumore zudem mit Hilfe des TNM-Systems klassifiziert (Staging). Neben konventionellen morphologischen Kriterien stehen zur Typisierung von Tumoren immunhistochemische Methoden zur Verfügung mittels derer gewebe- und zelltypische Antigene durch spezifische Antikörper detektiert werden. Molekularpathologische Analysen haben darüber hinaus das diagnostische Spektrum der Pathologie deutlich erweitert und ermöglichen einen immensen Zugewinn an Information über die klassischen pathologischen Parameter hinaus. Wesentlich ist hier vor allem die Analyse von Nukleinsäuren (DNA/RNA). Als Techniken werden hauptsächlich die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR), verschiedene Hybridiseriungs-technologien sowie die DNA-Sequenzierung nach Sanger angewendet. Zunehmend kommt zudem das Verfahren der Parallelsequenzierung („Next Generation Sequencing“, NGS) zum Einsatz, welches gleichzeitig die Analyse einer Vielzahl von Gensequenzen erlaubt.

Molekulare Eigenschaften zur näheren Charakterisierung eines Tumors werden unter dem Begriff molekulare Biomarker zusammengefasst. Gemäß des US-amerikanischen „National Institute of Health“ definiert der Begriff Biomarker hierbei ein Merkmal, das objektiv gemessen und evaluiert werden sowie als Indikator für normale oder pathogene biologische Prozesse oder für pharmakologische Reaktionen auf therapeutische Interventionen herangezogen werden kann. Proteine, Metaboliten, RNA-Transkripte, DNA-Alterationen oder epigenetische DNA-Modifikationen können als Biomarker dienen und anhand von bioptisch oder operativ gewonnenem Gewebe oder im Rahmen nicht-invasiver Methoden in Körperflüssigkeiten wie Blut und Urin detektiert werden. Grundlegend werden in der klinischen Medizin folgende klinische Fragestellungen formuliert, welche mittels molekularer Biomarker beantwortet werden können und somit verschiedene Anwendungsgebiete definieren:

- **Prädisposition**: Welche Patienten tragen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko?
- **Screening**: Kann mit einer früheren Identifikation von Patienten die Mortalität reduziert werden?
- **Diagnose**: Welche Patienten haben eine maligne Tumorerkrankung?
- **Monitoring**: Welche Therapie ist effektiv? Erlitt der Patient unter Therapie einen Progress oder Rückfall?
- **Prognose**: Welchen Verlauf nimmt die Erkrankung ohne therapeutische Intervention?
- **Prädiktion**: Welchen Verlauf nimmt die Erkrankung mit einer therapeutischen Intervention?

Erfolgreich implementierte prädiktive Biomarker erlauben es demnach, das Ansprechen eines individuellen Patienten auf spezielle Wirkstoffe vorherzusagen bzw.

Patienten zu identifizieren, welche von einer spezialisierten, zielgerichteten Therapie profitieren. Sie bilden somit die Grundlage für das Behandlungskonzept der personalisierten Medizin.

9.3. Grundlagen der prädiktiven Biomarker-Testung

Die Identifizierung charakteristischer Tumormerkmale zur individuellen Behandlung von Patienten setzt die Kenntnis der zugrundeliegenden Tumorbiologie und zentraler molekularer Mechanismen während der Carcinogenese voraus. Obwohl maligne Tumoren sehr heterogene Erkrankungen darstellen, weisen Tumorzellen grundlegende Eigenschaften auf, welche sie von nicht entarteten Zellen unterscheiden („Hallmarks of cancer“):

- Eigenständige Wachstumssignale
- Insensibilität gegenüber wachstums-hemmenden Faktoren
- Invasion und Metastasierung
- Unkontrollierte Proliferation
- Neubildung von Blutgefäßen (Neoangio-genese)
- Entgehen des programmierten Zelltods (Apoptose)

Die Tumorentstehung ist ein mehrstufiger Prozess bei der es zu zahlreichen genomischen Alterationen kommt. Beispielsweise weist ein Tumor im Durchschnitt 100-1000 Mutationen auf. Diese sind jedoch meist Folge und nicht Ursache der malignen Entartung. Da Reparaturprozesse in Tumorzellen häufig beeinträchtigt sind, kommt es zu einer Akkumulation harmloser „passenger“-Mutationen. Mutationen hingegen, die den Tumor entscheidend vorantreiben, werden „driver“ genannt. Eine der größten Herausforderungen in der Tumorforschung besteht demnach darin, unter der Vielzahl der „passenger“-Alterationen die wenigen „driver“ zu identifizieren. Genetische Veränderungen können Tumoren auf zwei verschiedenen Wegen vorantreiben: durch das Abschalten von Kontroll-Genen, auch Tumorsuppressorgene genannt, welche die Zelle normalerweise an übermäßigem Wachstum hindern (z.B. p53) oder durch die Aktivierung von Wachstums-Genen, den sogenannten Onkogenen. Für die Aktivierung der in der molekularen Pathologie relevanten Onkogene stehen drei Mechanismen im Vordergrund:

- aktivierende Mutation (Punktmutationen, Deletionen, Insertionen) im Protoonkogen, die eine konstitutive Aktivierung des Proteins bewirken
- Amplifikation eines Protoonkogens, welche zur Überexpression des kodierten Proteins führt
- chromosomale Translokation, die ein an der Regulation des Zellwachstums oder Anti-Apoptose beteiligtes Gen entweder unter die Kontrolle des Promotors eines anderen aktivierten Gens bringt und zur onkogen wirksamen Überexpression des normalen Proteins führt oder in der Bildung eines neuen Fusionsproteins mit onkogener Wirkung resultiert.

Die bislang am besten charakterisierten aktivierenden Mutationen bei soliden Tumoren betreffen hauptsächlich Gene, die in Zusammenhang mit dem mitogenaktivierten Proteinkinase (MAPK)-Signalweg stehen. Dieser Signalweg spielt eine essenzielle Rolle für die Differenzierung, Proliferation und das Überleben der Zelle. Der MAPK-Signalweg umfasst eine mehrstufige Phosphorylierungskaskade aus hintereinandergeschalteten Proteinkinasen (s. Abb. 9-1). Typischerweise erfolgt die Aktivierung des Signalwegs über Rezeptortyrosinkinasen (RTK), welche nach Ligandenbindung oder Liganden unabhängiger Dimerisierung Phosphatgruppen auf die Aminosäure Tyrosin im intrazellulären Teil des Rezeptors übertragen (Autophosphorylierung). Sie aktivieren mittelbar RAS, das seinerseits RAF rekrutiert und phosphoryliert. RAF aktiviert im Anschluss MEK, das wiederum ERK phosphoryliert und aktiviert. ERK reguliert eine Vielzahl von Proteinen, darunter Transkriptionsfaktoren, Zellzyklusproteine und antiapoptotische Faktoren. In Tumorzellen kann eine konstitutive Aktivierung des MAPK-Signalwegs durch Mutationen in verschiedenen Genen erfolgen. Die Analyse dieser jeweiligen genetischen Alterationen als prädiktive Biomarker ist die Voraussetzung für die zielgerichtete Tumortherapie mit den hierfür zugelassenen Substanzen.

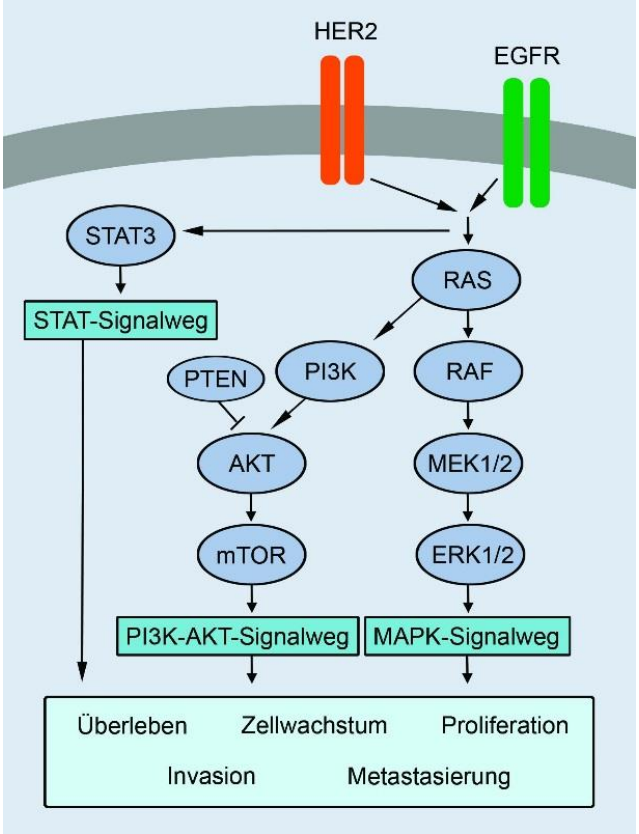


Abb. 9-1: Schematische Darstellung einiger in der molekularen Pathologie relevanten Signalwege.

9.4. Anwendung prädiktiver Biomarker in der Pathologie

9.4.1. HER2-Testung beim Mammakarzinom

Der humane epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (HER2, „human epidermal growth factor receptor 2“) ist eine RTK aus der HER-Proteinfamilie. Die Familie der HER-Rezeptoren besteht aus den vier Mitgliedern HER1/EGFR, HER2, HER3 und HER4. Die Rezeptoren besitzen eine extrazelluläre Domäne, ein transmembranäres Segment und, abgesehen von HER3, eine intrazelluläre Tyrosinkinase-Domäne. Typischerweise wird die HER-Rezeptorfamilie, mit Ausnahme von HER2, durch Liganden-induzierte Dimerisierung aktiviert. Die Bindung des Liganden an die extrazelluläre Domäne induziert eine Konformationsänderung der HER-Rezeptoren, welche es ermöglicht, dass die HER-Rezeptoren sowohl miteinander (Homodimerisierung) als auch untereinander dimerisieren (Heterodimerisierung). Dies resultiert in der Aktivierung der Tyrosinkinase-Domäne und folglich der Induktion intrazellulärer Signalkaskaden wie dem RAS-MAPK-, PI3K-AKT- und STAT-Weg, was letztlich zu Zellproliferation, Hemmung der Apoptose, Zellinvasion und tumorinduzierter Neovaskularisierung führt. Im Falle von HER2 erfolgt die Dimerisierung Liganden unabhängig. Allerdings sind nicht alle möglichen HER-Dimerkombinationen in gleichem Maße biologisch aktiv. So erwies sich in präklinischen Studien das HER2:HER3-Dimer als das Rezeptorpaar mit dem stärksten onkogenen Potenzial.

In etwa 15–25% der Mammakarzinome ist das HER2-Gen amplifiziert, was zu einer Überexpression des Rezeptorproteins an der Zelloberfläche führt. Die Tumorzellen zeigen folglich eine vermehrte Proliferation, Zellmigration und erhöhtes Überleben. Dies spiegelt sich auch im biologischen und klinischen Verhalten HER2-positiver Mammakarzinome wider: sie sind aggressiver und führen ohne spezifische Therapie zu einem wesentlich kürzeren Überleben. Mit dem monoklonalen Antikörper Trastuzumab (Herceptin®), der gegen die extrazelluläre Domäne des HER2-Rezeptors gerichtet ist, steht für die Behandlung HER2-positiver Mammakarzinome eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung, die zu einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben (PFS) der Patientinnen führt. Ein positiver HER2-Status (Nachweis der Proteinüberexpression durch Immunhistochemie oder Nachweis der Genamplifikation durch in situ Hybridisierung) als prädiktiver Biomarker für das klinische Ansprechen ist Voraussetzung für eine Behandlung mit Trastuzumab. Seit 2015 ist ferner die doppelte HER2-gerichtete Antikörper-Blockade mit Pertuzumab (Perjeta®) in Kombination mit Trastuzumab zur neoadjuvanten Erstlinien-Therapie des frühen HER2-positiven Mammakarzinoms zugelassen. Der Antikörper Pertuzumab bindet gezielt an die extrazelluläre HER2-Dimerisierungsdomäne und verhindert so die Dimerisierung von HER2 mit anderen Mitgliedern der HER-Rezeptorfamilie. Diese Kombinationstherapie resultiert in einer erhöhten Rate an pathologischen Komplettremissionen und hat die Prognose von Patientinnen mit HER2-positivem Mammakarzinom entscheidend verbessert.

9.4.2. EGFR-Testung beim Bronchialkarzinom

Ein weiteres Mitglied der HER-Familie ist der epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR, „epidermal growth factor receptor“), der ebenfalls Signale zur Regulation des Zellwachstums und -überlebens übermittelt und die PI3K-AKT- und RAS-MAPK-Signalwege aktiviert. Die therapeutisch relevanten onkogenen Hauptmechanismen der EGFR-Aktivierung sind die Amplifikation des EGFR-Gens und die Aktivierung durch Mutationen. In Europa weisen etwa 10-15% aller nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinome (NSCLC, „non-small cell lung cancer“) aktivierende Mutationen im EGFR-Gen auf. Insbesondere in Adenokarzinomen sowie bei Nichtrauchern, Frauen und Patienten mit ostasiatischer Ethnizität werden diese genetischen Alterationen detektiert. Die häufigsten EGFR-Mutationen liegen in den Exons 18–21, die für einen Teil der intrazellulären Tyrosinkinasedomäne des Enzyms kodieren. Sie bewirken eine konstitutive Kinaseaktivität des EGFR und hyperaktivieren somit die nachgeschalteten Signalwege. Deletionen in Exon 19 (Del19) und die Exon 21 L858R-Punktmutation machen hierbei 85-90% aus. Nachgewiesen werden EGFR-Mutationen (Exon 18-21) mittels Sanger-Sequenzierung, allelspezifische Multiplex-Real-Time-PCR oder Parallelsequenzierung (NGS).

Für die zielgerichtete Therapie bei konstitutiver EGFR-Aktivierung werden Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) wie Gefitinib (Iressa®) und Erlotinib (Tarceva®) eingesetzt, die selektiv die Tyrosinkinase im Bereich der intrazellulären Domäne inhibieren und somit die Autophosphorylierung unterbinden. Studien haben gezeigt, dass Patienten mit TKI-sensitiven EGFR-Mutationen unter TKI-Behandlung signifikant höhere Ansprechraten sowie ein deutlich längeres PFS im Vergleich zu konventionellen Chemotherapien aufwiesen. Eine Identifikation der jeweiligen EGFR-Mutation ist jedoch zwingend erforderlich, da sich diese unterschiedlich auf den Therapieerfolg auswirken und einige EGFR-Mutationen eine primäre Resistenz gegenüber TKI bedingen. Ferner tritt im Laufe der Behandlung bei allen Patienten eine sekundäre EGFR-TKI-Resistenz der Tumorzellen auf. Diese wird häufig durch eine zusätzliche EGFR-Mutation (T790M-Substitution) verursacht, während andere Resistenzmechanismen seltener beobachtet werden.

9.4.3. RAS-Testung beim kolorektalen Karzinom

RAS-Proteine (KRAS, NRAS und HRAS) zählen zur Familie der Plasmamembran-gebundenen GTP-bindenden Proteine (G-Proteine) und steuern wesentliche Proliferations- und Differenzierungsprozesse. Sie fungieren als funktionelle Schalter zwischen membranständigen Wachstumsfaktorrezeptoren wie EGFR und intrazellulären Signalwegen.

Normalerweise liegt RAS in der inaktiven Guanosindiphosphat (GDP)-gebundenen Form vor. Es wird durch Wachstumssignalauslöser in die aktive Guanosintriphoshpat (GTP)-gebundene Form überführt und überträgt Rezeptor-vermittelte Signale über Protein-Phosphorylierungskaskaden in die Zelle. Im Gegensatz dazu hydrolysiert die GTPase-Aktivität GTP und überführt RAS wieder in seine inaktive Form.

Der KRAS-Mutationsstatus zählt zu den wichtigsten prädiktiven Biomarkern für die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit den gegen die extrazelluläre Domäne des EGFR-Rezeptors gerichteten monoklonalen Antikörpern Cetuximab (Erbitux®) und Panitumumab (Vectibix®). Während 60-80% der fortgeschrittenen kolorektalen Karzinome EGFR exprimieren, spricht nur ein Teil auf eine Therapie mit Anti-EGFR-Antikörpern an. In 35-45% der Fälle sind aktivierende KRAS-Mutationen für diese Therapieresistenz verantwortlich. Hierbei handelt es sich meist um KRAS-Punktmutationen in den Kodons 12 (80%) und 13 (~19%), die für Aminosäuren in der katalytischen Domäne kodieren. Ein Aminosäureaustausch durch aktivierende Mutationen führt zur Verminderung der intrinsischen GTPase-Aktivität und bewirkt, dass KRAS dauerhaft in seiner aktivierten Form bleibt. Da KRAS in der Signaltransduktionskette nach EGFR aktiviert wird, können folglich aktivierende KRAS-Mutationen eine EGFR-unabhängige Aktivierung der intrazellulären Signalkaskade vermitteln. Verschiedene Studien zeigen eine signifikante Assoziation wichtiger klinischer Parameter, wie Ansprechrate auf Anti-EGFR-

Therapie und Überleben, mit dem KRAS-Mutationsstatus. Ferner sind in 3–5% der Fälle NRAS-Mutationen mit einem fehlenden Ansprechen auf eine Behandlung mit Anti-EGFR-Antikörpern assoziiert. Die zusätzliche Bestimmung des NRAS-Mutationsstatus erlaubt somit eine bessere Patientenauswahl für eine Anti-EGFR-Therapie.

9.4.4. BRAF-Testung beim malignen Melanom

Bei BRAF handelt es sich um eine Serin/Threonin-Proteinkinase (Isoformen A-, B- und CRAF), die RAS im MAPK-Signalweg nachgeschaltet ist. Aktivierende Mutationen im BRAF-Gen werden bei 40-60% aller maligner Melanome detektiert. Bei etwa 90% dieser Mutationen handelt es sich um eine Einzel-Nukleotid-Mutation im Sinne einer Thymidin-zu-Adenin-Transversion auf dem Nukleotid 1799 im Codon 600 auf Exon 15 des BRAF-Gens (Nukleotid 1799 T>A; Codon GTG>GAG). Diese Mutation führt zu einem Aminosäureaustausch von Valin (V) durch Glutamat (E) im aktiven Zentrum des Proteins und damit zu einer konstitutiven Aktivierung des RAF-MEK-ERK Signaltransduktionsweges. Mit den BRAF-Tyrosinkinaseinhibitoren Vemurafenib (Zelboraf®) und Dabrafenib (Tafinlar®) stehen zur Behandlung metastasierter maligner Melanome mit der BRAF-Mutation V600E zielgerichtete Therapien zur Verfügung, welche ein signifikant längeres Überleben der Patienten gewährleisten. Die Einführung weiterer, neuer Medikamente wie dem Multi-Kinase-Inhibitor Sorafenib (Nexavar®) oder MEK-Inhibitoren wie Cobimetinib (Cotellic®) und Trametinib (Mekinist®), welche die nachgeschalteten Kinasen MEK1 und MEK2 blockieren, trägt zur Entwicklung effizienterer Therapieansätze zur zielgerichteten Therapie maligner Melanome bei. Allerdings kommt es auch hier, bei alleiniger Gabe eines BRAF- oder MEK-Inhibitors, häufig zu einer Progression innerhalb von 5 bis 7 Monaten aufgrund sekundär erworbener Resistenzen.

Zielgerichtete onkologische Therapien bieten neue und vielversprechende Möglichkeiten für die Behandlung maligner Tumoren. Primäre und sekundäre Resistenzen gegen zugelassene spezifische Substanzen stellen jedoch ein Hindernis für eine zufriedenstellende klinische Wirkung dar. Ein detailliertes Verständnis der molekularen Zusammenhänge ist Voraussetzung dafür, das biologische Verhalten des Tumors vorhersagbarer zu machen. Prädiktive molekulare Biomarker bilden die Grundlage zur Stratifizierung von Patientenpopulationen und Personalisierung von Therapiestrategien. Die Bestimmung und Interpretation dieser Charakteristika bildet einen wichtigen Teil der modernen pathologischen Tumordiagnostik und trägt folglich wesentlich zu einer Verbesserung der Patientenversorgung bei.

Abkürzungen

DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	Epidermal growth factor receptor
GDP	Guanosindiphosphat
GTP	Guanosintriphoshpat
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
MAPK	Mitogenaktivierte Proteinkinase
NSCLC	Non-small cell lung cancer
NGS	Next Generation Sequencing
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PFS	Progressionsfreies Überleben
RNA	Ribonukleinsäure
RTK	Rezeptortyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor

Glossar

Dimerisierung
Zusammenlagerung zweier Einheiten (Monomere)

Grading
Beurteilung des Differenzierungsgrades eines malignen Tumors mittels struktureller und zytologischer Kriterien

Staging
Einschätzung der anatomischen Tumorausbreitung mithilfe des TNM- (Tumor, Node, Metastasis) Systems

Homodimerisierung
Dimerisierung zweier gleichartiger Monomere

Heterodimerisierung
Dimerisierung zweier unterschiedlicher Monomere

G-Proteine
GTP-bindendes Protein

9.5. Vertiefungsfragen

- Welche Biomarkerkategorie macht eine Aussage zum Therapie-unabhängigen Krankheitsverlauf?

- Mit welcher Technologie lässt sich eine Mutation (z.B. EGFR-Mutation) am besten nachweisen?
- Bei welchem Tumor wird die Amplifikation/Überexpression von HER2 als Voraussetzung für eine Therapie mit Trastuzumab untersucht?
- Welche Mutationsanalyse wird beim kolorektalen Karzinom als Voraussetzung für die Therapie mit Anti-EGFR-Antikörpern durchgeführt?
- Welche genetische Aberration ist ein wichtiges Therapieziel im malignen Melanom?

9.6. Verwendete und weiterführende Literatur

Höfler, G.; Kreipe, H; Moch, H.: Lehrbuch Pathologie. München: Urban + Fischer (Elsevier), 2019, 6. Aufl. [vormals „Der Böcker]

Bonzheim, Irina & Fend, Falko. (2014). Prädiktive Biomarker tumorrelevanter Signalwege in der molekularen Pathologie. Der Pathologe. 35. 10.1007/s00292-013-1798-6

Dietel, Manfred & Denkert, Carsten & Hauptmann, K. & Anagnostopoulos, Ioannis & Jöhrens, K. (2011). Konzept der prädiktiven Molekularpathologie. Der Onkologe. 17. 437-452. 10.1007/s00761-011-2057-1.

Dietel, Manfred. (2007). Prädiktive Biomarker: Die Schlüsselrolle der Molekularpathologie. Der Onkologe. 13. 10.1007/s00761-006-1154-z.

Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2015). Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Ninth edition. Elsevier/Saunders. Philadelphia

Rubin, R., Strayer & David S. (2012). Rubin's pathology: Clinicopathologic foundations of medicine. Sixth Edition. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia

NOTIZEN

9. Molekulare prädiktive Pathologie (Heidrun Gevensleben)

9. Molekulare prädiktive Pathologie (Heidrun Gevensleben)

10. Kreislaufpathologie (Michael Majores)

Lernziel

Lernziele umfassen die Themenbereiche Thrombosen und Embolien einschließlich der sich hieraus ergebenden Komplikationen. Des Weiteren werden die Themen Kreislaufschock und Atherosklerose thematisiert

10.1. Kurze Einführung

Die Aufrechterhaltung der Organfunktionen hängt wesentlich auch von einer suffizienten Blutversorgung der Organe ab. Störungen des Blutkreislaufes – egal ob venöser oder arterieller Natur - führen praktisch immer zu einer Minderversorgung der Organe mit Sauerstoff (Hypoxie) und gehen häufig mit einer akuten oder chronischen Organschädigung einher. Daher ist bei der Abklärung einer Organdysfunktion immer auch die vaskuläre Komponente mit zu berücksichtigen. Dies setzt die Kenntnis grundlegender gefäßpathologischer Prozesse voraus. In 90 Minuten können naturgemäß nur grundlegende Mechanismen und beispielhafte Erkrankungen präsentiert werden und ersetzen nicht das vertiefende Studium der Gefäßpathologie. Daher kann und will dieses Skript auch keine pathologischen Lehrbücher ersetzen. Ziel der allgemein pathologischen Vorlesung zum Thema der Herz-Kreislaufstörungen beinhaltet schwerpunktmäßig die Themen Thrombosen, Infarkte, Embolien, Kreislaufschock sowie athero-sklerotische Gefäßveränderungen.

10.2. Thrombosen

Definition: Pathologischer Gefäßverschluss einer Vene oder Arterie durch ein intravital entstandenes Blutgerinnsel. Es bestehen Ähnlichkeiten mit der normalen Blutstillung. Bei der Thrombose erfolgt diese jedoch intravaskulär und somit am falschen Ort. Zur Pathogenese formulierte bereits vor mehr als 100 Jahren der Pathologe Rudolf Virchow eine nach ihm benannte Ursachentrias. Demnach liegt die Ursache in einer 1) Gefäßwandläsion (z.B. Arteriosklerose, Entzündung), einer 2) Störung der Hämodynamik (Fließeigenschaft des Blutes) und/oder 3) der Zusammensetzung des Blutes. Folge einer Gefäßwandschädigung ist die Reduktion antikoagulierender Eigenschaften mit einer Steigerung der Thrombozytenaggregation und einer gesteigerten Fibrinbildung. Eine veränderte Blutströmung kann Folge einer Verlangsamung des Blutflusses (Immobilistation, Stauung) oder Folge einer turbulenten Strömung (Bifurkation, Aneurysmata) sein. Beispiele einer veränderten Blutzusammensetzung sind eine Thrombozytose (z.B. bei eine Polyzythämia vera) oder eine Dysproteinämie im Rahmen eines Tumorleidens.

Man unterscheidet zwei Thrombusarten:

- Gerinnungsthromben
- Abscheidungsthromben

Der **Gerinnungsthrombus** (Syn.: roter Thrombus) entsteht durch Blutstase, z.B. bei einer Gefäßligatur oder venösem Blutstau der tiefen Beinvenen. Makroskopisch imponiert eine rote Farbe infolge des hohen Erythrozyten-gehalts bei relativ geringer Beimischung von Fibrin. Die Pathogenese besteht in einer Hypoxie infolge fehlender Zirkulation, einhergehend mit einer Thrombozyten-Schädigung mit Aktivierung der Gerinnungskaskade

Abb. 10-1: Tiefe Beinvenenthrombose, Gerinnungs-thrombose

Der **Abscheidungsthrombus** (Syn.: weißer / geschichteter Thrombus) ist Folge eines dynamischen Prozesses mit Thrombozyten-abscheidung an geschädigten Gefäßarealen bei strömendem Blut. Er tritt typischerweise bei Atheroskleroseplaques auf. Morphologisch findet sich ein Korallenstockartiger Aufbau aus Thrombozyten, Fibrin, Erythrozyten und Leukozyten. Pathogenese: Über eine Endothelschädigung kommt es zu einer

vermehrten Thrombozytenabscheidung mit nachfolgender Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems und Ausbildung eines Fibrinnetzes. Dies führt wiederum zu einer Erythrozyten- und Leukozyten-Adhäsion.

Differentialdiagnostisch wichtig ist die Unterscheidung intravital entstandener thrombotischer Veränderungen von einem postmortalen Gerinnsel. Bei der postmortalen Blutgerinnung unterscheidet man zwei Varianten:

- Cruor
- Speckhautgerinnsel

Der **Cruor** ist homogen rotes Material, bestehend aus allen Blutbestandteilen entsprechend der Blutzusammensetzung, daher vor allem aus Erythrozyten bestehend. Es findet sich kein Bezug zu geschädigtem Endothel, das Gewebe ist somit der Gefäßwand nicht anhaftend.

In einem **Speckhautgerinnsel** sind die Erythrozyten infolge einer Gerinnungsstörung bzw. erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit abgesunken, und es ergibt sich eine zonale Gliederung entsprechend der Schwerkraft: obere Anteile sind hell wie Speck, unten liegende Anteile sind aufgrund der Erythrozytendichte dunkel gefärbt. Auch hier fehlt die Wandadhäsion.

Das Schicksal von Thromben ist variabel. Im bestmöglichen Fall wird das thrombotische Material resorbiert, bevor Sekundärschädigungen am Gefäß (z.B.: Zerstörung von Venenklappen) eintreten. Auch bei einer narbenartigen Organisation kann eine Thrombose klinisch unbemerkt bleiben, ebenso bei einem schleichenden Wachstum. Hierbei erhöht sich allerdings die Gefahr einer sekundären Gefäßschädigung, ebenso wie das Risiko einer Verschleppung thrombotischen Materials mit dem Blutstrom (= Thrombembolie).

Die Organisation und Rekanalisation eines Thrombus läuft nach dem Muster einer intravaskulären Granulationsgewebsbildung ab: zunächst dominiert eine makrophagenreiche Abräumreaktion, begleitet von einer Fibroblastenproliferation und Kapillaraussprossung. Ergebnis ist eine kapillarreiche Fibrosezone mit Ausbildung zahlreicher kleiner schlitzförmiger Kapillarlumina.

Thrombosen können sowohl im arteriellen als auch im venösen Teil des Blutkreislaufes entstehen. Die pathologischen Eigenschaften einschließlich der Folgen und Komplikationen ergeben sich aus den jeweiligen lokalen Bedingungen wie z.B. Strömungsgeschwindigkeit, Blutdruck, Anatomie des Gefäßnetzes und Begleiterkrankungen etc.

Arterielle Thrombosen stellen eine der häufigsten Todesursachen infolge Stenosen und Verschluss von Arterien oder infolge arterieller Embolien mit anämischen oder hämorrhagischen Infarkten dar. Folgende Ursachen kommen in Betracht: Arteriosklerose (einschl. arterioskl. Aneurysmen), Arteriitis, Traumata oder hämatologische Erkrankungen. Auch hier lässt sich das Schädigungsmuster wiederum sehr gut nach der Virchow-Trias einordnen. Häufig beteiligte Gefäße sind die Koronararterien (ev. Myokardinfarkt), Gehirnarterien (ev. Gehirninfarkt), Nierenarterien (ev. Niereninfarkt), Mesenterialarterien (ev. Dünndarminfarkt) und auch die Beinarterien (ev. Extremitätengangrän).

Ein häufiger Ursprungsort thrombembolischer Blutgerinnsel stellen Bauchaortenaneurysmata dar. Aneurysmata (griechisch: Aufweitung) stellen eine pathologische Erweiterung des Gefäßquerschnitts (permanent, örtlich umschrieben, angeboren oder erworben) dar. Man unterscheidet drei Typen: Aneurysma verum, Aneurysma spurium und das Aneurysma dissecans.

Aneurysma verum: Beim Aneurysma verum handelt es sich um eine transmurale Erweiterung (Intima, Media, Adventitia) der Gefäßwand. Ätiologisch führend ist eine atherosklerotische Aortenwandschädigung, die über eine

Abb. 10-2: Thrombosiertes Bauchaortenaneurysma

Mediabeteiligung in einer Wandschwäche mit nachfolgender Spindelförmiger Aussackung und Vergrößerung des Gefäßquerschnitts mündet.

Aneurysma spurium: Das Aneurysma spurium ist meist die Folge einer Gefäßverletzung mit perivaskulärem Hämatom, dieses wird resorbiert, organisiert und endothelialisiert, so dass es sich formal um ein organisiertes und endothelialisiertes Hämatom handelt, daher der Name „Aneurysma spurium“ (= unechtes Aneurysma).

Aneurysma dissecans: Beim Aneurysma dissecans kommt es zu einem Intimaeinriss infolge ausgeprägter Scherkräfte des Blutstroms (meist Aorta betroffen). Die Folge ist eine Wühlblutung in die Media mit Ausbildung eines intramuralen (falschen) Lumens. Weiter distal kommt es ggf. zu einem weiteren Einriss, so dass das Blut wieder in das echte Gefäßlumen zurückfindet. Ebenso ist aber auch eine Ruptur in das adventitielle Weichgewebe möglich. Des Weiteren kann es zu einer retrograden Auffaserung der Gefäßwand kommen mit Ausdehnung bis zum Herzen und Verschluss der Abgänge der Koronararterien.

Arterielle Thromben können auch in den Herzhöhlen entstehen. Pathogenetisch wichtige Differenzialdiagnosen sind ein Myokardinfarkt mit der Folge eines ischämischen Endokardschadens bzw. der Ausbildung adynamischer Bezirke. Auch Herzrhythmusstörungen wie insbesondere das Vorhofflimmern führen funktionell zu einem Vorhofstillstand mit Blutstase bzw. Totwasserzonen. Eine Reduktion der Fließgeschwindigkeit entsteht infolge einer Vorhofdilatation bei Rechts- oder Linksherzinsuffizienz. Weitere Thrombose-begünstigende Herzerkrankungen sind Mitral- oder Trikuspidalklappenstenosen. Bei einer hereditären oder erworbenen Kardiomyopathie kommt es ebenfalls zu einer regionalen Adynamie. Thrombosen werden insbesondere auch durch einen Endokardschaden infolge einer Endokarditis der Herzklappen begünstigt (z.B. entzündlicher Endokardschaden bei einer rheumatischen „Poststreptokokken“-Endokarditis, bei einer Libman-Sacks-Endokarditis bei Lupus erythematodes, bei einer bakteriellen Endokarditis oder bei einer marantischen Endokarditis).

10.3. Infarkte

Arterielle Thromben können am Ort ihrer Entstehung zu einer Stenose oder Verschluss des arteriellen Gefäßes führen. Daneben besteht die Möglichkeit einer Verschleppung thrombotischen Materials auf dem Blutweg (= arterielle Embolie). In beiden Fällen droht durch die verminderte Vaskularisation eine Gewebsnekrose in Form eines ischämischen oder hämorrhagischen Infarktes mit Zerstörung des abhängigen Gewebes. Arterielle Embolien entstehen häufig im Bereich von Lumensprüngen des arteriellen Gefäßbaumes (Bifurkationen, arteriosklerotische Plaques). Ob ein Gefäßverschluss tatsächlich eine Gewebsinfarzierung nach sich zieht, hängt im Wesentlichen von dem Vorhandensein eines Kollateralkreislaufes ab. Bei ausreichender Kollateralisierung kann ein Gefäßverschluss sogar folgenlos bleiben.

Bei einer relativen Hypoxie gibt es den Sonderfall eines Subinfarktes (Syn.: Pseudoinfarkt): Typisches Beispiel ist der „Subinfarkt“ der Niere bei einer Nierenarterienstenose (infolge Arteriosklerose oder Architekturstörungen des Gefäßwandsaufbaus, sog. fibromuskuläre Dysplasien). Pathogenetisch führt die relative Hypoxie zu einer Parenchymatrophie mit einhergehendem Funktionsverlust. Der Stofftransport ist allerdings noch ausreichend, um ein Absterben des Gewebes zu verhindern („Zum Leben zu wenig, zum Sterben zu viel“).

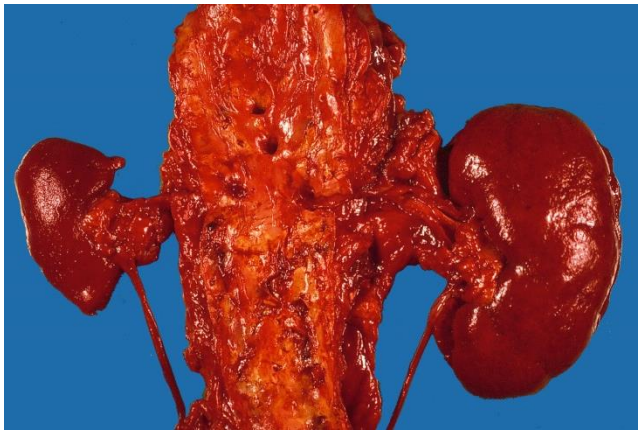


Abb. 10-3: Atrophie („Subinfarkt“) der Niere bei partieller Ischämie (inkompletter Nierenarterienverschluss

Histologisch entsteht das Bild der „endokrinen Niere“: infolge einer Atrophie der Tubuli rücken die Glomerula näher aneinander und behalten

zunächst Ihre ursprüngliche Größe bei. In den Tubuluslumina findet sich eingedickter amorpher Primärharn mit hellen Retraktionsräumen um das eingedickte Material. Durch diese Veränderungen ergeben sich *„auf den ersten Blick“* histomorphologische Ähnlichkeiten zu Schilddrüsengewebe.

Ein weiteres Beispiel für einen Subinfarkt ist der „Zahn‘sche Infarkt“ der Leber bei Verschluss von Ästen der V. portae *oder* A. hepatica. Demgegenüber entsteht ein echter anämischer Leberinfarkt nur bei Verschluss von A. hepatica- *und* V. portae-Ästen.

10.3.1. Anämischer (ischämischer) Infarkt

Gewebsnekrose infolge des Verschlusses einer Endarterie (z.B. infolge Embolie, Thrombose). Morphologisch beobachtet man Gewebsveränderungen dem Versorgungsgebiet entsprechend. Typisch ist eine keilförmige bzw. pyramidenförmige/dreieckige Gewebsnekrose mit der Spitze zum verschlossenen Gefäß und mit der Basis zur Organkapsel. Die makroskopischen Befunde lassen auch Rückschlüsse auf den Zeitverlauf zu: in den ersten Minuten bis wenigen Stunden kann das Gewebe makroskopisch unauffällig erscheinen. Erste sichtbare Anzeichen sind eine Schwellung/Ödem und eine rote Verfärbung (Hyperämie, interstitielle Blutungen) des Gewebes. Nach 1-2 Tagen wird das Gewebe heller, typischerweise gelblich / lehmfarben (Koagulationsnekrose) mit rötlichem Randsaum (randliche Hämorrhagie, periläsionale Kapillarweitstellung). Histopathologisch lässt sich eine Zonierung darstellen: im Zentrum findet sich die Nekrosezone mit Gewebezerfall, einem Verlust der basophilen Anfärbbarkeit der Kerne und (hyper-)eosinophiler Verquellung der Zytoplasmata. Vom Rand her beobachtet man eine demarkierende Einwanderung von neutrophilen Granulozyten. Die Phagozytose und Abbau des untergegangenen Gewebes erfolgt durch einwandernde Makrophagen (Stadium der Resorption und Organisation). Parallel hierzu kommt es zur Ausbildung von Granulationsgewebe mit der hierfür typischen Kapillar- und Fibroblastenproliferation. Nach Abschluss der entzündlichen und resorptiven Prozesse verbleibt eine Fibrosezone im Sinne von Narbengewebe (Defektheilung) mit entsprechendem Funktionsverlust.

10.3.2. Kolliquationsnekrose

Sonderform einer Nekrose mit Verflüssigung des Gewebes, typischerweise in lipidreichem Gewebe (insbesondere im Gehirn). Hier kommt es zu einer Aktivierung der gehirneigenen Makrophagen (Mikroglia) mit Schaumzell-artiger Transformation der Makrophagen („Fettkörnchenzellen“). Nach Abschluss der Resorption füllt sich der Defektbereich mit Liquor und im Übergangsbereich zum erhaltenen Hirngewebe kommt es zur Ausbildung einer Glianarbe.

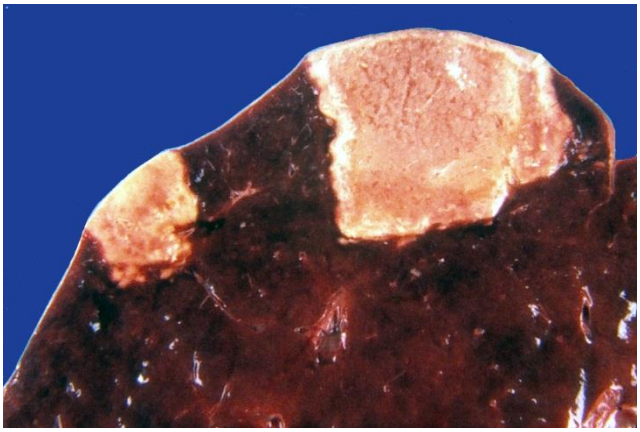


Abb. 10-4: Anämischer Milzinfarkt

10.3.3. Hämorrhagischer („roter“) Infarkt

Hierbei handelt es sich prinzipiell ebenfalls um einen ischämischen Infarkt, jedoch mit sekundärer Einblutung in das nekrotische Gewebe. Voraussetzung für eine sekundäre Einblutung ist entweder das Vorliegen einer doppelten Gefäßversorgung wie z.B. im Dünndarm (arterielle Kollateralen) oder in der Lunge (A. pulmonalis und Bronchialarterien) oder die Folge einer massiven venösen Stauung, z.B. bei Gehirninfarzierung nach Thrombose venöser intrakranieller Sinus durch eine fortgeleitete Otitis media oder eine Gesichts-“Furunkel“ (Follikulitis).

10.4. Embolien

Neben klassischen arteriellen Embolien durch verschlepptes thrombotisches Material gibt es eine Reihe von <u>Sonderformen arterieller Embolien:</u>

- Cholesterinembolie (ausgehend von athero-sklerotischen Plaques)
- Bakterielle Embolien (z.B. ausgehend von bakterieller Endokarditis).

10.4.1. Venöse Thrombosen / Phlebothrombose (syn. „Thrombophlebitis“ - wegen der reaktiven Entzündung / Organisation)

Prototyp venöser Thrombosen ist die tiefe Beinvenenthrombose. Das klinische Bild ist geprägt durch Hyperämie, Zyanose und ein Ödem. Eine weitere häufige Lokalisation venöser Thrombosen ist der venöse Plexus prostaticus.

Analog zum Schicksal arterieller Thromben sind auch bei venösen Thrombosen verschiedene Folgen/Komplikationen möglich. Im Idealfall kommt es zu einer Lyse bzw. Abbau des thrombotischen Materials. Daneben ist auch eine Defektheilung mit intravaskulärer granulierender Entzündung im Sinne einer Organisation und Rekanalisation des thrombotischen Materials möglich. Diese Form der Defektheilung bleibt insbes. im Bereich der unteren Extremitäten nicht ohne Folgen. Im Zuge der chronisch-resorptiven und fibrosierenden Entzündung kommt es zu einer Zerstörung der Venenklappen. Hierdurch kann der hydrostatische Druck der Wassersäule nicht abgefangen werden und es kommt zu einer chronisch-venösen Insuffizienz mit Ausbildung von Stauungsödemen oder einer ekzematisierten Stauungsdermatose mit fibröser Induration von Haut und Subkutis. Des Weiteren sind rezidivierende Einblutungen mit der Folge einer gesteigerten Pigmentierung der Haut sowie chronische Ernährungsstörungen mit der Ausbildung eines Ulcus cruris möglich.

Bei einer Ablösung und Verschleppung von thrombotischem Material resultiert eine Embolie, meist als Thrombembolie in die Lungen. Je nach Ausmaß der Lungenembolie kann es zu einem akuten Herzkreislaufversagen infolge eines akuten Verschlusses der Pulmonalarterien kommen. Insbesondere bei Autopsien, die anlässlich eines unklaren plötzlichen Todes veranlasst werden, ist die Lungenembolie eine der häufigsten nachweisbaren Todesursachen. Man nimmt an, dass etwa bei 1-2% der über 40-jährigen Patienten eine postoperative Lungenembolie erleiden. Ein höheres Alter, Übergewicht, die Länge des operativen Eingriffs sowie postoperative Infektionen und vorbestehende Tumorleiden stellen weitere Risikofaktoren für eine Lungenembolie dar. Das klinische Erscheinungsbild ist sehr variabel („kamäleonartig“). Kleine Lungenembolien sind häufig asymptomatisch. Eine neu aufgetretene oder vorübergehende Dys-, Tachypnoe kann auf eine Lungenembolie hinweisen. Bei einer stärker gradigen Verlegung der pulmonalen arteriellen Strombahn berichten die Patienten über einen plötzlich einsetzenden massiven Brustschmerz oder es kommt zu einem akuten Rechtsherzversagen.

In ca. 15 – 20% aller Lungenembolien kommt es zusätzlich zu einem Lungeninfarkt. Voraussetzung hierfür ist eine gleichzeitige Linksherzinsuffizienz mit pulmonal-venösem Rückstau. Infolge von Einblutungen aus Bronchialarterien kann sich ein hämorrhagischer Infarkt entwickeln. Auch hier beobachtet man ein typisches keilförmiges Muster mit der Basis auf der Pleuraoberfläche. Symptome sind atemabhängige Pleuraschmerzen, Husten, Hämoptysis, und/oder ein blutiger Pleuraerguss. Chronisch-rezidivierende Lungenembolien können zu einer schleichenden Verlegung der pulmonal-arteriellen Strombahn führen. Da der verfügbare pulmonal-arterielle Gesamtquerschnitt abnimmt, entwickelt sich nach rezidivierenden kleinen Embolien eine pulmonale Hypertonie.

10.4.2. Paradoxe Embolie

Hierunter versteht man den Spezialfall einer venösen Embolie bei unvollständig geschlossenem Foramen ovale *UND* Rechts-Links-Shunt (z.B. Cor pulmonale). Hierbei gelangt venöses thrombotisches Material in die Arterien des Großen Kreislaufs.

10.4.3. Sonderformen venöser Embolien

10.4.3.1. Luftembolie

Zur Luftembolie kommt es bei großen Halswunden, z.B. im Rahmen einer Thorakotomie oder bei der Punktion großer Venen. Die Bildung kleiner Luftbläschen bleibt meist folgenlos. Ein Sonderfall von Luftembolien stellt die Dekompressionskrankheit (Taucherkrankheit) dar: bei Tauchgängen wird infolge des erhöhten Umgebungsdruckes vermehrt Gas im Blut gelöst. Bei zu schnellem Widerauftsteigen kommt es zur Ausbildung von N_2-, und He-Bläschen in Blut und Gewebe. Daher lautet die Regel, nicht schneller als die Luftbläschen im Wasser aufzusteigen oder die Faustformel 3 min Pause pro 3 m Aufstieg. Der diffuse Gasaustritt führt zu einer

Gefäßobstruktion sowie zu einer direkten Gewebsschädigung. Es entstehen disseminiert kleine Nekrosen in Muskeln, Femur-, Tibia-, Humeruskopf (Schmerzen), klinisch führend sind meist die zerebralen Schädigungen (Gehirnödem – Koma – Exitus).

10.4.3.2. Fruchtwasserembolie

Die Fruchtwasserembolie stellt eine Geburtskomplikation dar. Über offene uterine/zervikale Venen kommt es zu massivem Eintritt von Amnionflüssigkeit (inkl. fetaler Zellen, Debris und Talg). Dessen hohe thromboplastische Aktivität führt zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung mit resultierender Verbrauchskoagulopathie. Das klinische Bild eines ARDS (acute respiratory distress syndrome) mit Zyanose, Schock und Koma kann tödlich enden. Kleine FW-Embolien sind häufig aber symptomlos.

10.4.3.3. Fettembolie

Fettembolien finden sich häufig im Rahmen eines Polytraumata bzw. nach Knochentraumata (bes. Fraktur). Der Verlauf ist klinisch asymptomatisch oder manifestiert sich als Fettembolie-Syndrom ca. 1-3 Tage nach Trauma. Mikroskopisch beobachtet man Fettembolie bzw. verschleppte Knochenmarkfragmente in Lunge und Gehirn. Klinisch findet sich eine respiratorische Insuffizienz (akuter Alveolarschaden) oder mentale Veränderungen (Mikroinfarkte, Gehirnödem, Hämorrhagien, Verwirrtheit).

10.4.3.4. Tumorembolien

Prinzipiell stellt jede hämatogene Metastasierung eine Tumorembolie dar. Hämodynamisch relevante, „große Tumorembolien“ beobachtet man typischerweise bei Nierenzellkarzinomen (Tumorzapfen in der V. renalis – V. cava – rechtes Herz – Lunge).

10.4.3.5. Fremdkörperembolien

Diese beobachtet man häufig im Rahmen eines intravenösen Drogenabusus mit eingebrachten Talgbestandteilen. Histologisch führen diese zu Fremdkörpergranulomen (Makrophagen, Riesenzellen in der Lunge). Klinische Komplikation stellen Infektionen und septische Streuherde (z.B.: bakterielle Endokarditis) dar.

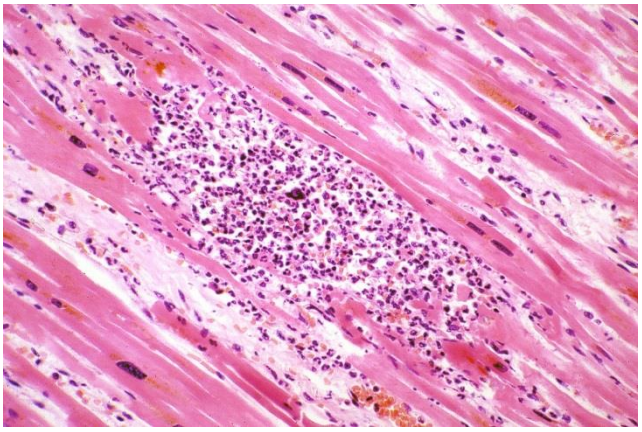


Abb. 10-5: Septische Myokardembolie bei bakterieller Endokarditis

10.5. Kreislaufschock

10.5.1. Definition

Akutes generalisiertes Kreislaufversagen mit Mangeldurchblutung der terminalen Strombahn lebenswichtiger Organe und fortschreitender ischämischer Hypoxie.

Die pathogenetisch relevanten Prozesse laufen in der Kreislaufperipherie ab. Dort entsteht infolge eines Versagens der Mikrozirkulation eine Hypoxie mit nachfolgender Gewebsschädigung. Es werden unterteilt nach der Ursache folgende Schockformen unterschieden: kardiovaskulärer Schock, hypovolämischer, septisch-toxischer, anaphylaktischer und neurogener Schock.

10.5.1.1. Kardiovaskulärer Schock

Kardiogenes Versagen mit Blutdruckabfall (z.B. durch Myokardinfarkt, rhythmogenes Herzversagen, Herzbeuteltamponade etc.). Ursächlich ist hier eine verminderte Auswurfleistung des Herzens.

10.5.1.2. Hypovolämischer Schock

Folge eines Blutverlustes und/oder Wasserverlustes und/oder Blutplasmaverlustes, zum Beispiel bei Patienten mit Polytrauma.

10.5.1.3. Septisch-toxischer Schock

Schock bei bakterieller Sepsis oder Toxinämie oder durch Verbrennungstoxine. Aktivierung des Komplementsystems und des Gerinnungs-systems. Schädigung der Endothelien. Ausschüttung von Entzündungsmediatoren mit nachfolgender Gefäßweitstellung, Verbrauchskoagulopathie.

10.5.1.4. Anaphylaktische Schock

Überschießende Antigen-Antikörper-Reaktion, Freisetzung vasoaktiver Substanzen,

Gefäßweitstellung mit Verlust des peripheren Gefäßwiderstandes.

10.5.1.5. Neurogener Schock

Zentrale oder periphere Vasomotoren-schädigung, Veränderung des Gefäßtonus, Versacken des Blutes, relativer Volumenmangel.

Der Organismus verfügt über diverse Kompensationsmechanismen: durch die Ausschüttung von Katecholaminen des Nebennierenmarks erfolgt eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit organabhängiger Vasokonstriktion/ Vasodilatation (je nach Rezeptorausstattung). Dies führt zu einer Blutumverteilung zu Gunsten akut lebenswichtiger Organe wie Herz und Gehirn. Über das Renin- Angiotensin-Aldosteron-System lässt sich die H_2O (Volumen)-Retention und hierüber der venöse Rückstrom regulieren. Darüber hinaus erfolgt eine Blutumverteilung über lokale Mechanismen durch Vasodilatation getriggert durch Hypoxie/Azidose.

Je nach betroffenem Organ lassen sich makroskopische und histomorphologische Veränderungen beschreiben: In der Lunge dominiert die hypoxische Schädigung von Alveolarepithelien mit Ausbildung hyaliner Membranen (Schocklunge, Atemnot-Syndrom (ARDS)). Gefürchtet ist hier die Entwicklung einer Lungenfibrose mit Reduktion der Eigenelastizität des Lungengewebes sowie mit einer Verlängerung der Diffusionsstrecke für den Gasaustausch. Die Folge ist eine chronische respiratorische Insuffizienz.

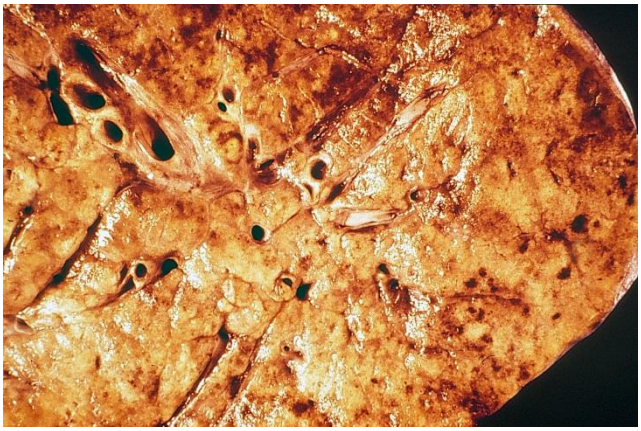


Abb. 10-6: Schocklunge mit fortgeschrittener Fibrose

Im Gastrointestinaltrakt kommt es zu oberflächlichen ischämischen Schleimhaut-nekrosen mit dem Risiko eines weiteren Blutverlustes bis hin zur Möglichkeit tödlicher Blutungen. Auch andere Organe sind prädestiniert für eine Hämorrhagie, wie zum Beispiel eine Nebennierenrinden-Blutung mit nachfolgender Insuffizienz im Rahmen einer Meningokokken-Sepsis (Waterhouse-Friedrichson-Syndrom). Des Weiteren finden sich Einblutungen in Endo- und Epikard (infolge einer disseminierten intravaskulären Gerinnung mit Thrombozytenverbrauch und gesteigertem Blutungsrisiko). Die Schockleber ist gekennzeichnet durch läppchenzentrale Lebernekrosen.

Im Pankreas findet sich eine hypoxische tryptische Pankreatitis. Eine weitere Schockfolge ist eine Immuninsuffizienz mit dem Risiko massiver Infekte. Bei einer Schockniere beobachtet man akute Tubulusnekrosen mit Nierenversagen (bei adäquater Therapie Erholung in 10 Tagen bis 8 Wochen möglich). An dieser Stelle wird auf die entsprechenden Kurspräparate verwiesen.

10.6. Atherosklerotische Gefäßveränderungen

10.6.1. Definition Atherosklerose

Gemäß WHO Definition handelt es sich um eine arterielle Gefäßverkalkung infolge der Kombination aus (wahrscheinlich primären) Intimaveränderungen und (wahrscheinlich sekundären) Veränderungen der Media. Bei den Intimaveränderungen handelt es sich um Ansammlungen von Lipiden mit Schaumzellansammlungen und nekrotischen Veränderungen, welche in einer fibrösen Verdickung und dystrophen Verkalkung mit Anreicherung von Kalziumsablagerungen mündet. Dieser Prozess der fortschreitenden Gefäßwandveränderung zeigt Merkmale einer chronischen Entzündungsreaktion. Sekundär kann es zur Einbeziehung der Media kommen. Dies hat negative Auswirkungen auf die Wandstabilität des Gefäßes.

10.6.2. Pathogenese

Die Atherosklerose entwickelt sich Entwicklung über Jahrzehnte. Es werden multifaktorielle, teils modifizierbare, teils nicht-modifizierbare Risikofaktoren diskutiert: Nicht-modifizierbare Risikofaktoren: Alter, männliches Geschlecht, familiäre Belastung, genetische Aberrationen/Polymorphismen (fam. Hypercholesterinämie, Veranlagung zur

Hypertension oder erbliches Risiko zur Entwicklung eines Diabetes mellitus.

10.6.3. Modifizierbare Risikofaktoren

Hyperlipidämie, Diabetes, Hypertonie, erhöhte Werte für C-reaktives Protein (CRP), erhöhte Gerinnungsneigung, Rauchen.

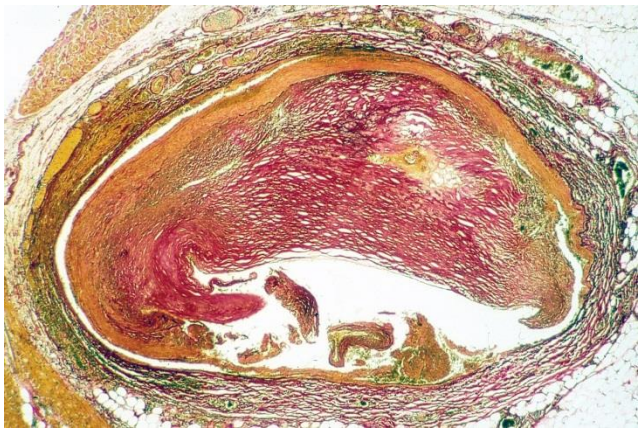


Abb. 10-7: Stenosierende Koronarsklerose

10.6.4. Folgen, Komplikationen

Infolge der Intimaveränderungen kommt es zu einer zunehmenden Lumeneinengung (Stenose). Eine akute Plaqueruptur kann zu folgenden Komplikationen führen: vor Ort kommt es zu einer Abdeckung der Defektzone unter Ausbildung einer intravaskulären Blutgerinnung, was thrombotischen Veränderungen entspricht. Diese zunehmende Lumeneinengung kann einen akuten Lumenverschluss zur Folge haben. Infolge der Plaqueruptur können Cholesterinplaques mit dem Blutfluss fortgespült werden mit der Folge einer Cholesterinembolie weiter distal. Auch dies kann zu einem akuten Arterienverschluss mit Infarzierung abhängiger Gewebsareale führen. Bei einer Mediabeteiligung kann sich infolge der Wandinstabilität eine Erweiterung des Gefäßquerschnittes (Aneurysma verum) entwickeln oder es ereignet sich ein partieller Einriss der Gefäßwandung mit Ausbildung eines Aneurysma dissecans.

Abkürzungen

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
CRP	C-reaktives Protein
WHO	World Health Organization

Glossar

Thrombose
Pathologischer Gefäßverschluss einer Vene oder Arterie durch ein intravital entstandenes Blutgerinnsel

Aneurysmata
Pathologische Erweiterung des Gefäßquerschnitts (permanent, örtlich umschrieben, angeborenen oder erworben

Infarkt
Vaskulär bedingte Gewebsnekrose

Subinfarkt
Syn. Pseudoinfarkt, vaskulär bedingte, relative Hypoxie mit Parenchymatrophie und Funktionsverlust, jedoch ohne nekrotischem Gewebsuntergang

Kolliquationsnekrose
Sonderform einer Nekrose mit Verflüssigung des Gewebes

Hämorrhagischer Infarkt
Infarkt mit sekundärer Einblutung in das nekrotische Gewebe

Paradoxe Embolie
Spezialfall einer venösen Embolie bei unvollständig geschlossenem Foramen ovale UND Rechts-Links-Shunt (z.B. Cor pulmonale) mit Verschleppung von venösem thrombotischem Material in die Arterien des großen Kreislaufs

Kreislaufschock
Akutes generalisiertes Herz-Kreislaufversagen mit Mangeldurchblutung der terminalen Strombahn und Hypoxie-bedingter Schädigung lebenswichtiger Organe

Atherosklerose
Arterielle Gefäßverkalkung infolge der Kombination aus Intimaveränderungen und Veränderungen der Media

10.7. Vertiefungsfragen

- Welche Merkmale eines frischen Herzinfarktes kennen Sie?
- Welche Färbung eignet sich besonders gut zur Darstellung der Gefäßwandarchitektur?
- Welche Färbung eignet sich besonders gut zum Nachweis nicht mehr frischer Hämorrhagien bzw. zum Nachweis von Hämosiderinpigment?
- Welches sind die pathogenetischen Mechanismen bei den verschiedenen Schockformen?

10.8. Verwendete und weiterführende Literatur

Urs-Nikolaus Riede und Hans-Eckart Schäfer, Allgemeine und spezielle Pathologie - Stuttgart: Thieme, 2004, 5. Aufl.

Urs-Nikolaus Riede und Martin Werner Allgemeine und Spezielle Pathologie – Heidelberg: Springer; 2017, 2. Aufl.

Höfler, G.; Kreipe, H; Moch, H.: Lehrbuch Pathologie. München: Urban + Fischer (Elsevier), 2019, 6. Aufl. [vormals „Der Böcker]

NOTIZEN

10. Kreislaufpathologie (Michael Majores)

11. Schädel-Hirn-Trauma (Klaus Kuchelmeister)

Lernziel

Es soll die intrakranielle Druckerhöhung als potentiell tödlicher Schädigungsmechanismus unterschiedlicher intrakranieller raumfordernder Läsionen erklärt werden. Weiter sollen die wichtigsten Läsionen der Neurotraumatologie des Gehirns paradigmatisch vorgestellt werden.

11.1. Kurze Einführung

Das Schädel-Hirn-Trauma ist die häufigste Ursache von langfristiger Behinderung und Tod bei jungen Erwachsenen. Überhaupt wird ein großer Teil tödlich verlaufender Unfälle durch ein Schädel-Hirn-Trauma verursacht. Da die hier vorgestellten Primärläsionen des Traumas irreversibel sind, spielt die Primärprävention eine entscheidende Rolle (z. B. Helmtragen beim Fahrradfahren). Ein Schädel-Hirn-Trauma kann zu **fokalen Läsionen** und **diffusen Schädigungen** führen. Wichtig ist auch die Unterscheidung zwischen einem **geschlossenen** und einem **offenen** Schädel-Hirn-Trauma. Es gilt bei der Behandlung eines Schädel-Hirn-Traumas sekundäre Schädigungen, die den Zustand des Patienten verschlimmern (z. B. Hirnödem, Durchblutungsstörungen, Infektionen), zu verhindern bzw. frühzeitig zu behandeln.

11.2. Die intrakranielle Druckerhöhung bis zur Einklemmung als Endstrecke raumfordernder intrakranieller Läsionen

Der Schutz des Gehirns durch den knöchernen Schädel bewirkt, dass nicht schon kleinere Krafteinwirkungen auf den Kopf zu einer Gehirnverletzung führen, sondern lediglich eine Schädelprellung verursachen. Allerdings kann dieser Schutzmechanismus beim Auftreten einer intrakraniellen Raumforderung durch die fehlende Dehnbarkeit des knöchernen Schädels zur Erhöhung des intrakraniellen Drucks bis zur tödlichen Einklemmung mit zentralem Regulationsversagen führen. Dieser Schädigungsmechanismus gilt für unterschiedlichste Läsionen, die eine zunehmende intrakranielle raumfordernde Wirkung verursachen können (z. B. Tumoren des Gehirns, Hirnmetastasen, Hirnblutungen, Hirninfarkte, Entzündungen) und kann beim Schädel-Hirn-Trauma z. B. Hirnrindenprellungs-herde (Hirnkontusionen) und traumatische Blutungen betreffen. Dabei ist das Ausmaß der raumfordernden Wirkung meist nicht nur durch die Größe der eigentlichen Läsion, d. h. z. B. das Volumen einer Blutung bedingt, sondern in der Umgebung der Läsion tritt häufig eine umgebende Hirnschwellung, ein kollaterales (perifokales) Hirnödem auf. Dieses ist pathophysiologisch oft ein gemischtes zelluläres (Mangelernährung der periläsionellen Zellen führt zur Zellschwellung unter anderem durch Versagen des energieabhängigen Natrium-Kalium-Transportes mit Wasseraufnahme der Zelle) und ein extrazelluläres vasogenes (durch eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke bedingtes) Hirnödem. Es können auch noch weitere, die Raumforderung verstärkende Faktoren hinzukommen, wenn die Läsion z. B. zu einer Störung der Liquorzirkulation mit Hydrocephalus oder zu Gefäßverschlüssen führt. Die zunehmende Raumforderung bedingt ein Auspressen der inneren (Ventrikelsystem) und äußeren (Subarachnoidalraum) Liquorräume als Reserveraum, um dann aber zu einer **Mittellinienverlagerung** des Gewebes zur Gegenseite der Läsion zu führen. Schließlich kommt es zur Verlagerung des Gehirns nach kaudal mit **transtentorieller Herniation** mit Kompression der temporo-basalen Hirnanteile, besonders des Uncus hippocampi (vorderer Anteil des Hippocampus) gegen den Rand des Tentoriumschlitzes (das Tentorium cerebelli ist der das Kleinhirn bedeckende Anteil der Dura mater) und Ausbildung sogenannter Uncusschnürfurchen. Weiter werden die basalen Kleinhirnanteile ("Kleinhirntonsillen") in das Foramen magnum gepresst mit Ausbildung eines Kleinhirntonsillendruckkonus **(tonsilläre Herniation)**. Es kommt zur Verschiebung des Hirnstammes nach unten mit Kompression und Ausfall der zentralen kardiorespiratorischen Steuerzentren im Hirnstamm. Dabei kann es zum Abreißen von kleinen Arterien kommen, die den Hirnstamm versorgen und aus der Arteria basilaris abgehen mit entsprechenden Hirnstammblutungen. Ein klinisch sehr wichtiger Hinweis (also ein Alarmsignal) auf eine drohende

derartige **Einklemmung** ist eine Kompression des Nervus oculomotorius im Bereich seines Austritts aus dem Mittelhirn, wo er raumbeengt zwischen Arteria cerebri posterior und Arteria cerebelli superior verläuft. Diese Kompression führt zu einer Pupillenerweiterung und einer fehlenden oder abgeschwächten Verengung der Pupille bei Beleuchtung. Meist ist der Nervus oculomotorius auf der Seite der Läsion betroffen, allerdings können manchmal die Druckkräfte durch die Läsion auch auf den Hirnnerven der Gegenseite übertragen werden. Auf jeden Fall braucht ein solcher Patient eine sofortige cranielle Computertomographie und muss gegebenenfalls notfallmäßig operiert werden.

11.3. Fokale traumatische Läsionen

11.3.1. Intrakranielle extracerebrale traumatische Hämatome

11.3.1.1. Epiduralhämtom

Blutung auf der Dura mater (epi, griechisch: auf). Meist durch Verletzung der Arteria meningea media in der Temporal- / Temporoparietalregion (Abb. 1).

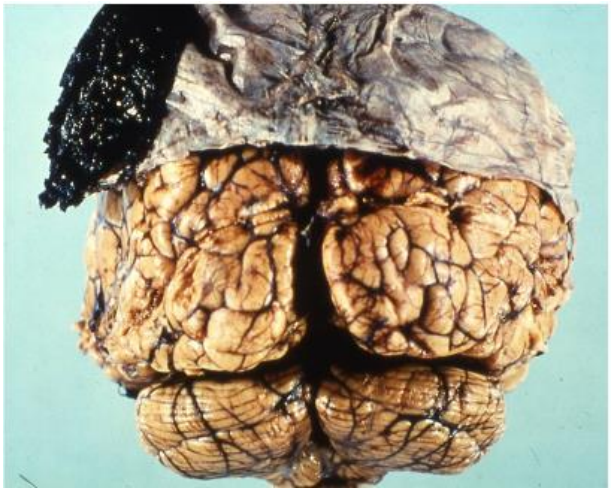


Abb. 11-1: Akutes Epiduralhämatom links: Blutmassen auf der weißen Dura mater aufliegend. Am unteren Bildrand in der Mitte ist ein Kleinhirntonsillendruckkonus aufgrund der raumfordernden Blutung zu erkennen.

Es können Frakturen in diesem Bereich vorliegen. Das Initialtrauma kann relativ gering, aber ungünstig gelegen sein (z. B. kleine Splitterverletzung in dieser Region). Möglicherweise symptomfreies Intervall mit dann massiver Verschlechterung durch intrakranielle Druckerhöhung bei zunehmender Blutung. **CCT**: Bikonvexe hyperdense Raumforderung! Chirurgischer Notfall, Einklemmungsgefahr!

11.3.1.2. Akutes Subduralhämatom

Blutung unterhalb der Dura mater (sub, lateinisch: unter). Kann als Blutung bei schweren Hirnrindenkontusionen arteriell und venös auftreten, wenn die begleitende traumatische Subarachnoidalblutung die Arachnoidea durchbricht. Weitere Ursache: Venöse Blutung aus den sogenannten Brückenvenen (kurze subdurale Venenabschnitte der oberflächlichen Hirnvenen, die den Subarachnoidalraum verlassen haben und in die Sinus durae matris münden). Ebenfalls chirurgischer Notfall wegen Einklemmungsgefahr! CCT: Sichelförmige (medial konkave) hyperdense Raumforderung.

11.3.1.3. Chronisches Subduralhämatom:

Bei älteren Menschen auftretendes Subduralhämatom durch Bagatelltraumen, die häufig anamnestisch nicht erfragt werden können (Abb. 2).

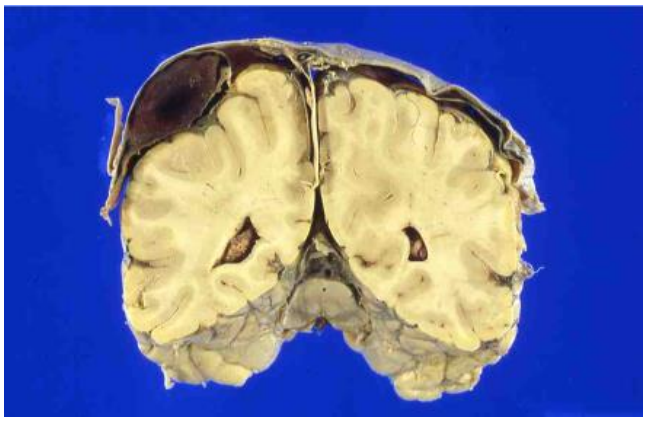


Abb. 11-2: Nicht ganz frisches Subduralhämatom links mit Blut unter der Dura mater und nur geringer raumfordernder Wirkung mit mäßiger Einbuchtung der Gehirnoberfläche.

Es kommt zur Ausbildung von sogenannten subduralen Neomembranen zum Teil in Form eines gefäßreichen Granulationsgewebes, das rezidivierend bluten kann, so dass das chronische Suburalhämatom wächst. Tritt nicht selten (etwa 20-25%) bilateral auf und kann dann wegen fehlender Seitendifferenz der Befunde zu Fehlinterpretationen bei der neurologischen Untersuchung führen. Kann ein dementielles Bild verursachen und ist so eine der sehr seltenen chirurgisch therapierbaren Demenzursachen.

11.3.2. Intrakranielle intracerebrale traumatische Läsionen

11.3.2.1. Hirnkontusionen (Hirnrindenprellungsherde)

Sie betreffen vorwiegend die basale und laterale Frontal- und Temporalregion des Gehirns mit hämorrhagischer Zerstörung der Windungskuppen und traumatischer Subarachnoidalblutung.

Abb. 11-3: Schnitt durch den Frontallappen mit Hirnkontusionen. In der unteren Bildhälfte sieht man frische Kontusionsblutungen (dunkel gefärbt) mit Zerstörung der Kuppen der Hirnwindungen der fronto-basalen Hirnrinde.

Durch ein perifokales Ödem kann es zur Minderdurchblutung und Infarzierung des umgebenden Gehirngewebes kommen. Die Bevorzugung der Frontal und Temporalregion hat wahrscheinlich mehrere zusammenwirkende Ursachen: **Stoß- und Gegenstoßmechanismus** ("coup und contrecoup"), d. h. beim Sturz auf den Hinterkopf führt der nach Abbremsung des Knochens noch minimale Zeit vorhandene Impuls des Gehirns und des Liquors nach hinten zu einem massiven Unterdruck auf der Gegenseite, der zu einem meist stärker traumatisierenden Gegenstoß frontal und/oder temporal führt. Möglicherweise ist dieser kurzzeitige Unterdruck sogar so stark, dass im Blut gelöste Gase wieder gasförmig werden und so zusätzliche Gewebsschäden verursachen. Weitere mögliche Ursachen für die Fronto- und Temporalregion als Prädilektionsstelle für Hirnkontusionen sind die hier besonders schmale Liquorummantelung des Gehirns und die hier vorliegende unregelmäßige Knochenstruktur. Alte Kontusionsherde zeigen sogenannte **Schizogyrien**, d.h. gespaltene Hirnwindungen aufgrund der Resorption des nekrotischen kontusionierten Gewebes (Abb. 4**)**.

Von den Kontusionsblutungen (traumatische Subarachnoidalblutungen) bleibt oft noch eine rostbraune Verfärbung der Gehirnoberfläche durch Hämosiderinpigment übrig.

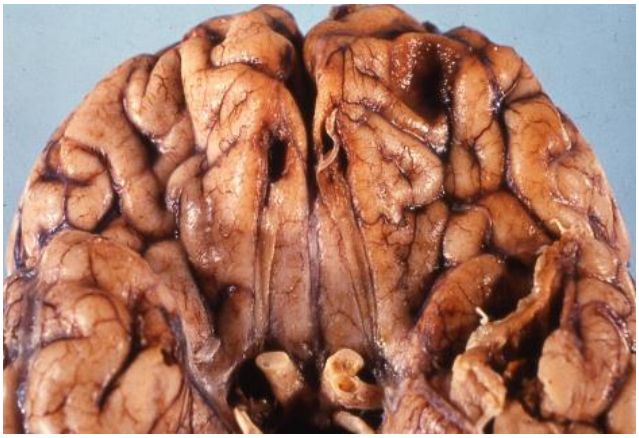


Abb. 11-4: Aufsicht auf das Gehirn von basal im Bereich der Frontallappen und der Temporallappen. Es liegen alte Hirnrindenkontusionen in Form von Schizogyrien, d. h. gespaltenen Windungen vor: Bildmitte oben unter Einbeziehung der Riechnerven, Bild oben rechts kleinere Schizogyrie und Bild unten rechts große, hier den Temporallappen betreffende Schizogyrie. Rostbraune Verfärbungen der Gehirnoberfläche durch Hämosiderin als Residuen der traumatischen Subarachnoidalblutung.

11.4. Diffuse traumatische Schädigungen

11.4.1. Diffuse traumatische Axonschädigung

Sie tritt meist bei Hochgeschwindigkeitstraumen mit Beschleunigungs- und Entschleunigungs (Brems)- und Rotationskräften auf, die zu Scherverletzungen der Axone und ihrer Markscheiden führen und schließlich Axonrisse verursachen (meist keine primäre Axonzerreißung, sondern allmähliche Folge einer schweren Axonschädigung). Makroskopisch finden sich häufig nur geringe Befunde: Kleine Blutungen im Corpus callosum, Thalamus, Marklager und Hirnstamm (Mittelhirn lateral), die meist nur im MRT zu erkennen sind. Scherkräfte können manchmal aber auch ausgedehnte parasagittale Marklager- und Thalamusblutungen verursachen.

11.4.2. Diffuse traumatische vaskuläre Schädigung

Bei einem Trauma mit Beschleunigungs- und Bremskräften können selten auch multiple kleine Blutungen im Großhirn und Hirnstamm auftreten, die meist zum Tode führen. Es werden ursächlich auf kleine Blutgefäße einwirkende Scherkräfte vermutet.

11.4.3. Gehirnschwellung

Neben einem “kollateralen (perifokalen) Hirnödem“ z. B. in Umgebung eines Kontusionsherdes wie oben beschrieben kann bei einem schweren Schädel-Hirn-Trauma auch eine diffuse Schwellung des Gehirns auftreten, z. B: durch eine massive Blutstauung oder ein generalisiertes (offenbar überwiegend zelluläres) schweres traumatisches Hirnödem. Auch kann eine zusätzliche fokale oder globale Ischämie (Mangeldurchblutung) des Gehirns ein Hirnödem (zellulär und vasogen) mit ausgeprägter Hirnschwellung verursachen. Eine solche ischämische Schädigung kann durch das Schädelhirntrauma selbst (z. B. über eine traumatische Gefäßschädigung oder eine Gefäßabklemmung) oder auch durch eine traumatische Schädigung eines anderen Organs im Rahmen eines Polytraumas (z. B. vorübergehender Herzstillstand) auftreten. Bei einer ausgeprägten Hirnschwellung droht ebenfalls die Gefahr einer Einklemmung.

11.4.4. Chronische traumatische Encephalopathie:

Ein moderates oder schweres Schädel-Hirn-Trauma und multiple milde Schädelhirntraumata (z. B. bei Boxern) können zur Neurodegeneration führen, der sogenannten chronischen traumatischen Encephalopathie, die einen Schwerpunkt der aktuellen Neurotraumatologie-forschung darstellt (Hay et al. 2016).

11.5. Offenes Schädel-Hirn-Trauma

Beim offenen Schädel-Hirn-Trauma besteht eine offene Verbindung zwischen Gehirn und Außenwelt durch einen Knochendefekt mit Eröffnung der Dura mater, so dass diese Patienten massiv infektionsgefährdet sind. Bei entsprechend ausgedehnten Verletzungen ist ein offenes Schädel-Hirn-Trauma kaum zu übersehen. Allerdings kann der oft recht dünne Knochen im Bereich der Frontobasis kleine, auch radiologisch schwer zu erkennende Frakturen aufweisen, die auch zu Einrissen in der Dura mater führen können. Es kann dann zum Austritt von Liquor aus der Nase kommen, zur sogenannten **Rhinoliquorrhoe,** die nicht mit einem Schnupfen verwechselt werden sollte.

Abkürzungen

CCT Cranielle Computertomographie

Glossar

Dura mater
Harte Hirnhaut

Hämosiderin
Blutabbauprodukt in Form eines eisenhaltigen Proteinkomplexes. Wird in der Berliner-Blau-Reaktion angefärbt.

Ischämisch
Eine Mangeldurchblutung oder einen Durchblutungsausfall betreffend.

Periläsionell
Um eine Läsion herum gelegen

Prädilektionsstelle
Bevorzugte Stelle für das Auftreten einer Läsion

Subarachnoidalblutung
Blutung in den Subarachnoidalraum (SAB) der weichen Hirnhaut, in dem die Blutgefäße der weichen Hirnhaut verlaufen Eine traumatische SAB tritt z. B. bei Hirnrindenkontusionen auf. Eine spontane, nicht traumatisch bedingte SAB wird meist durch eine Ruptur eines Hirnbasisarterienaneurysmas verur-sacht.

11.6. Vertiefungsfragen

- Welcher Hirnnerv zeigt bei einer ausgeprägten intrakraniellen Druckerhöhung einen Funktionsausfall, und welche klinischen Symptome ergeben sich daraus?
- Welche traumatischen intrakraniellen extracerebralen Hämatome kennen Sie, und was wissen Sie über Ihre Pathogenese?
- Welche Prädilektionsstellen zeigen Hirnkontusionsherde und welche Faktoren bedingen diese bevorzugte Lokalisation?
- Welche diffusen traumatischen Gehirnveränderungen können durch eine Kombination von Beschleunigungs-, Brems- und Rotationskräften auftreten?
- Welche Gefahr besteht bei einem offenen Schädel-Hirn-Trauma und welches mögliche Symptom eines offenen Schädel-Hirn-Traumas sollte nicht fehlinterpretiert werden?

11.7. Verwendete und weiterführende Literatur

Graham DI: Trauma. In: Graham DI, Nicoll JAR, Bone I (Eds.): Adams & Graham's Introduction to Neuropathology 3rd ed. 2006 Edward Arnold (Publishers) Ltd: 153-184

Hackenberg K, Unterberg A: Schädel-Hirn-Trauma. Nervenarzt (2016) 87: 203-216

Hay J, Johnson VE, Smith DH, Stewart S: Chronic traumatic encephalopathy: the neuropathological legacy of traumatic brain injury. Annu Rev Pathol (2016) 11: 21-45

Smith C, Margulies S, Duhaine A-C: Trauma. In: Love S, Budka H, Ironside JW, Perry A (Eds.): Greenfield's Neuropathology 9th Edition 2015; CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton; Volume 1: 637-682

NOTIZEN

11. Schädel-Hirn-Trauma (Klaus Kuchelmeister)

12. Nutritiv-toxische und metabolische Schädigungen des Gehirns (Klaus Kuchelmeister)

Lernziel

Vermittlung von Kenntnissen über die Schädigungen des Gehirns bei Patienten mit chronischem Alkoholabusus als wichtigster nutritiv-toxischer Schädigungsursache in den westlichen Industrienationen mit Unterscheidung zwischen primärer (direkter) und sekundärer (indirekter) Schädigung. Kurze Darstellung von einzelnen weiteren nutritiv-toxischen Schädigungsformen.

12.1. Kurze Einführung

Die häufigste Ursache für eine nutritiv-toxische / metabolische Schädigung des Gehirns ist in den westlichen Industrienationen der chronische Alkoholabusus. Eine aktuellere Studie aus Australien gibt eine Prävalenz dieser Erkrankung bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) von 1,4% an mit großen Unterschieden in verschiedenen Altersgruppen und sozialen Schichten (Harrison et al. 2016). Es lassen sich **primäre** oder **direkte** Effekte des Alkohols wie die akute Intoxikation oder seine chronische Toxizität von **sekundären** *oder* **indirekten** Effekten unterscheiden, die durch Begleitkrankheiten (z. B. der Leber, geschädigtes Immunsystem), Folgen einer noch weiter schädigenden Lebensführung (z. B. Mangel- und Fehlernährung), assoziierte metabolische Störungen (z. B. Thiamin-Defizienz) und durch, manchmal pathogenetisch noch nicht vollständig geklärte, Alkohol-assoziierte Schädigungen bedingt sind. Ein Teil der Schädigungen des Gehirns bei alkoholkranken Patienten ist also gar keine unmittelbare Alkoholfolge, sondern dieses Patientenkollektiv ist durch unterschiedlichste Faktoren für bestimmte Schädigungen des Gehirns besonders anfällig, und die Schädigungen entstehen zum Teil durch eine Kombination aus Alkoholtoxizität und anderen metabolischen Störungen (besonders wichtig Thiamin-Defizienz!), wobei hier noch einige Unklarheiten bestehen.

12.2. Direkte Schädigung des Gehirns durch Alkohol

Alkohol bewirkt direkte toxische und metabolische Schädigungen bei Neuronen und Gliazellen, die Funktionsstörungen von Astrocyten und Oligodendrozyten verursachen und zu pathologischen Veränderungen der Nervenzellen führen mit verminderter Bildung und Aufrechterhaltung von Synapsen und mit vermehrtem Nervenzelluntergang. Der Alkohol kann unterschiedlich ausgeprägte Schädigungen der weißen Gehirnsubstanz (hier finden sich die bemarkten Axone der Nervenzellen) verursachen. Bei Alkoholkranken kann es zu einer Schrumpfung des Gehirns, d. h. zu einer Hirnatrophie kommen. Wie auch MRT-Untersuchungen gezeigt haben, ist der Verlust von Gehirngewebe durch den Alkohol vorwiegend durch eine Abnahme des Volumens der weißen Substanz bedingt, oft besonders im Bereich der Frontallappen. Hierbei scheinen Veränderungen von Gliazellen eine besondere Rolle zu spielen (Miguel-Hidalgo 2018). Aber auch das Volumen der Hirnrinde nimmt ab, hauptsächlich im Frontalbereich. Alkohol kann zu Nervenzellverlusten in bestimmten Gehirn-regionen führen, was möglicherweise auch von der unterschiedlichen Ausstattung der Gehirnareale mit Neurotransmitterrezeptoren abhängt. So kommt es in der Hirnrinde zu Nervenzellverlusten im oberen frontalen Cortex. Weiter kann es zu Nervenzellverlusten im Hypothalamus, in Abschnitten des Thalamus, in Kernen der dorsalen Raphe, im Locus coeruleus, im basalen Frontalhirn und im Kleinhirn kommen. Im Kleinhirn kann sich makroskopisch eine typische Atrophie im Bereich des Kleinhirn-wurmes (vermis cerebelli) zeigen, also der Kleinhirnstruktur in der Mitte zwischen den Kleinhirnhemisphären, wobei hier der vordere

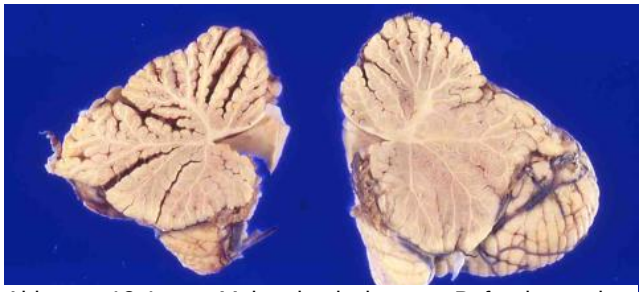


Abb. 12-1: Makroskopischer Befund einer Kleinhirnoberwurmatrophie. Schnitt durch den Kleinhirnwurm (vermis cerebelli), der Struktur zwischen den Kleinhirnhemisphären, links bei Alkoholkrankem, rechts Kontrollfall. Im oberen Anteil zeigt das Kleinhirn beim Alkoholkranken eine Verschmälerung der Folia cerebelli mit verbreiterten Furchen.

obere Anteil besonders betroffen ist, es liegt eine Kleinhirnoberwurmatrophie vor (Abb. 1).

Allerdings ist nicht immer ganz sicher, ob der Alkohol alleine diese Schädigungen verursacht oder ob bei einigen dieser Läsionen Begleitfaktoren, wie z. B. ein Thiamin (Vitamin B1) -Mangel hinzukommen müssen. Die alkoholische Hirnatrophie ist bei Alkohol-abstinenz zumindest teilweise reversibel. “Trockene“ Alkoholkranke tun also auch etwas für ihr Gehirn. Kognitive Schädigungen, die bei chronischem Alkoholabusus auftreten können, wie Defizite beim Lernen, bei der Gedächtnisleistung und der Exekutivfunktion, sollen sich allerdings nur in weniger als der Hälfte der Fälle bei Alkoholkarenz wieder zurückbilden.

Eine **akute Alkoholvergiftung** kann tödlich verlaufen durch Blutungen im ventralen Zwischenhirn, im Mittelhirn und in den Basalganglien und durch ein schweres Ödem in der weißen Substanz der Großhirnhemisphären und des Hirnstammes.

Alkohol hat **teratogene Effekte,** d. h kann den Embryo / Fetus schädigen. Er kann z. B. schädigend auf das Überleben und die Proliferation von Vorläuferzellen wirken, kann die neuronale Migration stören und die Entwicklung von Astrocyten und Oligodendrocyten und die Synaptogenese behindern. So kann Alkohol in der Schwangerschaft zu einem sehr weiten Spektrum kraniofazialer und das ZNS betreffender Schädigungen führen (z. B. Mikrocephalie, Balkenmangel, Hypotrophie der Basalganglien, Hippocampi und Thalami etc.) und kognitive, motorische und Verhaltensauffälligkeiten unterschiedlichen Schweregrades verursachen.

12.3. Indirekte Schädigung des Gehirns durch Alkohol

Es kann bei alkoholkranken Patienten zu metabolischen Schädigungen des Gehirns kommen, die nicht direkt oder nicht alleine durch toxische Alkoholeffekte auf das Gehirn bedingt sind. So kann eine schwere alkoholbedingte Leberschädigung zu einer **hepatischen Encephalopathie** bis zum Koma führen. Man weiß, dass hierfür eine entstehende Ammoniakerhöhung im Blut ein sehr wichtiger, aber wohl nicht der alleinige Faktor ist. Bei Autopsien findet man bei der hepatischen Encephalopathie mikroskopisch ungewöhnliche Astrocytenveränderungen, die als Alzheimer Typ II-Astrocyten (wurden von Alois Alzheimer beschrieben, haben aber nichts mit der Alzheimer-Krankheit zu tun) oder “Leberglia“ bezeichnet werden. Sie weisen helle, blasig vergrößerte Kerne mit nur randlichem Chromatin und kaum ein Cytoplasma auf. Klinisch können die betroffenen Patienten eine Konfusion, ein Delirium, ein Koma, eine Asterixis (grobschlägiges Zittern, “Flattertremor“), Störungen der Feinmotorik, eine Hyperreflexie, eine verlangsamte Sprache und kognitive Einschränkungen zeigen. Allerdings können die Symptome auch nur sehr milde ausgeprägt sein. Weiter kann es bei Alkoholkranken zum alkoholbedingten Mangel an wichtigen Substanzen kommen, der alleine oder zusammen mit dem Alkohol zu einer Schädigung des Gehirns führt. Hier ist besonders der Mangel an dem Coenzym Thiamin (Vitamin B1) zu nennen. Alkoholkranke nehmen oft zu wenig Thiamin zu sich, daneben stört Alkohol die Thiaminaufnahme über den Gastrointestinaltrakt und vermindert offenbar den Gehalt an biologisch aktivem Thiamindiphosphat über eine Störung seiner Bildung und einer Verstärkung seines Abbaus (Todd et al. 1999). Dieser Thiaminmangel kann zu einer sogenannten **Wernicke-Encephalopathie** führen, einem glio-vasotropen Schädigungsmuster, d. h. es kommt zu einer Gliaproliferation, einer Proliferation und Dilatation von Kapillaren und einer spongiös-ödematösen Gewebsauflockerung. Bei der akuten Wernicke-Encephalopathie findet man frische symmetrische perivasale Mikroblutungen. Betroffen sind offenbar die Gehirnareale, die einen besonders hohen Thiaminbedarf haben. Es handelt sich vorwiegend um die Corpora mammillaria sowie um die periventrikulären Areale um den dritten Ventrikel herum mit Thalamus- und Hypothalamusanteilen, und es kann auch der Fornix betroffen sein. Weiter kann es zu Hirnstammläsionen kommen, wobei das periaquäduktale Gewebe und das Gewebe um den vierten Ventrikel herum bevorzugt betroffen sind (Abb. 2).

Abb. 12-2: Akute Wernicke-Encephalopathie mit Hirnstammbefall. Kleine Blutungen im Bereich des Aquäduktes (obere Reihe) und im Bereich der Medulla oblongata am Boden des 4. Ventrikels mit Befall der zentralen Regulationszentren (untere Reihe, Mitte und rechts).

Da dann auch die dorsalen Vaguskerngebiete als zentrales Atem- und Kreislaufregulations-zentrum involviert sein können, können die Mikroblutungen in diesem lebenswichtigen Gehirnareal akut zum Tod führen (Abb. 2 oben). Bei einer chronischen Wernicke-Encephalo-pathie liegen dann meist Hämosiderinpigment-ablagerungen als Blutungsresiduen vor. Bei der chronischen Wernicke-Encephalopathie sind typischerweise die Corpora mammillaria geschrumpft und durch die Blutungsresiduen braun verfärbt (Abb. 3).

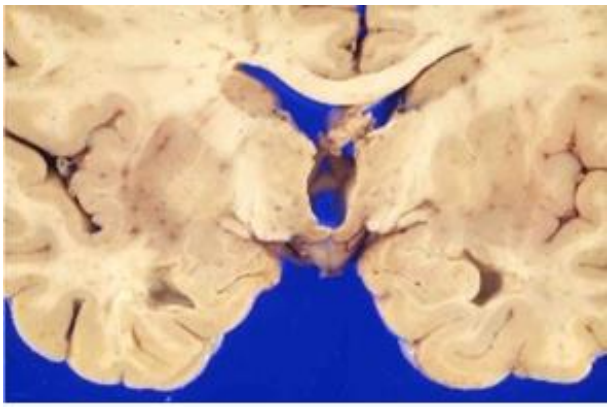


Abb. 12-3: Chronische Wernicke-Encephalopathie. Die Corpora mammillaria sind verschmälert und braun verfärbt. Der darüberliegende dritte Ventrikel ist erweitert.

Klinisch zeigen Alkoholkranke mit Wernicke-Encephalopathie mentale Störungen, eine Ataxie, einen Nystagmus und eine Ophthalmoplegie. Die Wernicke-Encephalo-pathie bei Alkoholkranken kann zu einem **Korsakoff-Syndrom** (auch Wernicke-Korsakoff-Syndrom genannt) fortschreiten, einer schweren neuropsychiatrischen Störung mit Amnesie und Desorientierung. Da dieses Fortschreiten nur bei Patienten mit Thiamin-Mangel und chronischem Alkoholabusus auftritt, aber nicht bei Patienten, die aus anderen Gründen an einem Thiaminmangel leiden, nimmt man an, dass das Korsakoff-Syndrom ursächlich durch eine Kombination aus Thiaminmangel und toxischen Alkoholeffekten bedingt ist. Es findet sich hier oft eine Braunverfärbung und Schrumpfung der Corpora mammillaria (d.h. eine chronische Wernicke-Encephalopathie; Abb. 3) und der vorderen und der medio-dorsalen Kerne der Thalamusformationen, ein Verteilungsmuster, das die amnestischen Störungen erklären kann.

Die **zentrale pontine Myelinolyse** ist keine für den chronischen Alkoholabusus spezifische Erkrankung, sie tritt aber vorwiegend bei Alkoholkranken auf. Es handelt sich um eine offenbar osmotisch bedingte Entmarkung des Brückenfußes (pars basilaris pontis) (Abb. 4).

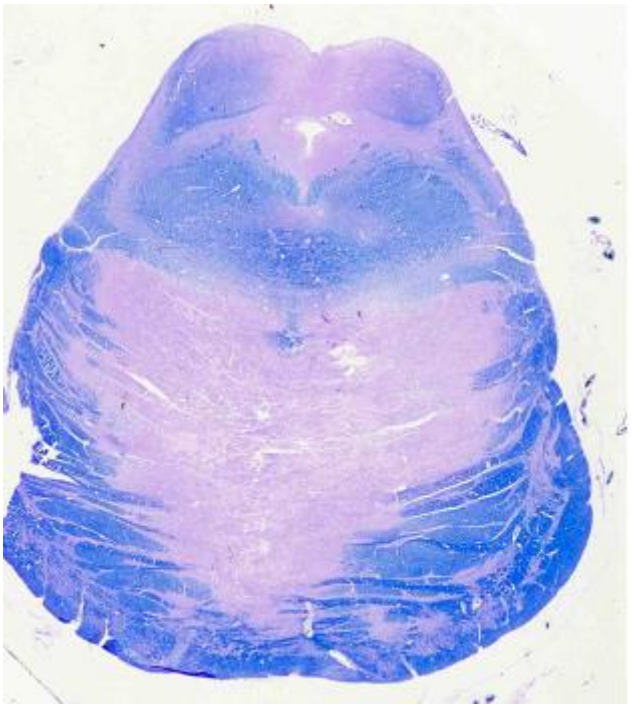


Abb. 12-4: Zentrale pontine Myelinolyse**.** In einer Markscheidenfärbung, in der das Myelin blau gefärbt wird, erkennt man die dreieckige Entmarkung im Bereich des Brückenfußes.

So kann die zentrale pontine Myelinolyse bei schnellen Schwankungen der Blutosmolalität auftreten, z. B. durch eine zu rasche Korrektur einer Hyponatriämie. Bei Alkoholkranken kommt die zentrale pontine Myelinolyse bei Alkoholentzug vor. Es können dabei auch extrapontine Entmarkungen auftreten im Bereich der Basalganglien, im Thalamus, in den unteren

Schichten des Großhirncortex, im Bereich der Rindenmarkgrenze des Großhirns und auch im Bereich der Folia cerebelli. Klinisch können sich eine Dysarthrie und Dysphagie, eine pseudobulbäre Lähmung und Gangstörungen zeigen, und die Erkrankung kann zum Tode führen. Extrem selten ist die **Marchiafava-Bignami-Erkrankung**, die typischerweise Läsionen (pseudocystische Nekrosen, Entmarkungen, Ödemveränderungen) im Corpus callosum zeigt und deren genau Ätiologie unklar ist, die aber offenbar nicht nur bei Alkoholkranken vorkommt. Es kann dabei auch zu ausgedehnteren Schädigungen der subcortikalen weißen Substanz kommen, und die Erkrankung führt häufig zum Tod.

Alkohol kann die individuelle Krampfschwelle senken, so dass Alkoholkranke nicht selten gehäuft epileptische Anfälle erleiden. Im betrunkenen Zustand ist natürlich auch die Gefahr, ein Schädel-Hirn-Trauma zu erleiden, deutlich erhöht.

Alkohol kann auch das **periphere Nervensystem** schädigen und ist eine häufige Ursache von chronischen Polyneuropathien. Der Alkohol verursacht vor allem eine axonale Degeneration der Nerven. Wahrscheinlich kommen nicht selten auch noch Schädigungen der peripheren Nerven durch einen Mangel der B-Vitamine bei Alkoholkranken hinzu. Weiter kann Alkohol auch eine Schädigung der Skelettmuskulatur (**"Alkoholmyopathie"**) verursachen.

12.4. Weitere nutritiv-toxische Schädigungen des ZNS

12.4.1. Vitamin B12 (Cobalamin)-Defizienz

Klinik: Neuropathie, Megaloblastäre Anämie, Gastrointestinale Probleme. Ursache: z. B. Autoimmun-Gastritis, intestinale Malabsorption, Mangel an intrinsischem Faktor. Subakute kombinierte Degeneration (SACS) der Hinter- und Seitenstränge des Rückenmarks (neurologische Symptome können ohne Anämie auftreten: Parästhesien der unteren Extremitäten, später spastische Paraparese, Ataxie).

12.4.2. Pellagra

Klinische Trias: Dermatitis, Diarrhoe, Demenz. Neurologische Symptome: Depression, Konfusion, Apathie, Delirium, Neuropathie. Pellagra wird verursacht durch Niacin (Vitamin B3)- und / oder Tryptophan-Mangel (Körper stellt Niacin aus Tryptophan her). Ursachen: Mangelernährung, Alkoholismus, Malabsorption, Antituberkulostatika

12.4.3. CO-Vergiftung

Eine Kohlenmonoxid-Vergiftung führt typischerweise zu Nekrosen des Globus pallidus beidseits ("bilaterale Pallidumnekrosen").

Abkürzungen

MRT	Magnetresonanztomographie
ZNS	Zentralnervensystem

Glossar

Asterixis
Grobschlägiges Zittern der Hände, bei Leberschädigung auch als „Flattertremor" („flapping tremor") bezeichnet

Encephalopathie
Gehirnerkrankung (unspezifischer Begriff)

Kraniofazial
Schädel und Gesicht betreffend

Mikrocephalie
Zu kleiner Kopf (Kopfumfang ist drei Standardabweichungen oder mehr geringer als der Mittelwert eines Menschen gleichen Alters und gleichen Geschlechts)

Neuronale Migration
In der intrauterinen Entwicklung wandern die unreifen Nervenzellen ("Neuroblasten") von der periventrikulären Matrix in die spätere Hirnrinde aus

Ophthalmoplegie
Augenmuskellähmung

Spongiös-ödematös
Ödematös mit vakuolärer Gewebsauflockerung („schwammartig")

Synaptogenese
Bildung von Synapsen

12.5. Vertiefungsfragen

- Über welche beiden grundsätzlichen Mechanismen kann der Alkohol das Gehirn schädigen.?
- Welche Gehirnregionen können bei der Wernicke-Encephalopathie geschädigt werden?
- Welcher Substanzmangel liegt bei der Wernicke-Encephalopathie vor?
- Welche weiteren Hypovitaminosen können das ZNS schädigen?

- Zwei Krankheiten, die bei Alkoholkranken gehäuft auftreten, können die weiße Substanz an ganz bestimmten Stellen schädigen. Um welche Krankheiten handelt es sich und welche Marklagerareale sind dabei betroffen?

12.6. Verwendete und weiterführende Literatur

De la Monte SM, Kril JJ: Human alcohol-related neuropathology. Acta Neuropathol (2014) 127: 71-90

Harrison C, Charles J, Miller GC, Britt H: Chronic alcohol abuse. Aust Fam Physician (2016) 45: 858-860

Kril J, Chimelli L, Morris CM, Harris JB: Nutritional and toxic diseases. In: Love S, Budka H, Ironside JW, Perry A (Eds.): Greenfield's Neuropathology 9th Edition 2015; CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton; Volume 1: 589-636

Miguel-Hidalgo JJ: Molecular neuropathology of astrocytes and oligodendrocytes in alcohol use disorders. Front Mol Neurosci. 2018 Mar 20; 11:78. doi: 10.3389/fnmol.2018.00078

Todd KG, Hazell AS, Butterworth RF: Alcohol-thiamine interactions: an update on the pathogenesis of Wernicke encephalopathy. Addict Biol (1999) 4: 261-272

NOTIZEN

12. Nutritiv-toxische und metabolische Schädigungen des Gehirns (Klaus Kuchelmeister)

13. Infektionserkrankungen des ZNS / Meningoencephalitis (Torsten Pietsch)

Lernziel

Infektionserkrankungen des Gehirns und Rückenmarks stellen oft akute lebensbedrohliche neurologische Krankheitsbilder dar, die eine sofortige diagnostische Abklärung und Therapiemaßnahmen erfordern. Innerhalb des vorliegenden Kapitels werden die Grundlagen der ZNS-Infektionen anhand häufiger Erkrankungen beispielhaft dargestellt. Ziel ist es, diese Krankheitsbilder neuropathologisch korrekt einordnen und unterscheiden zu können, ihre Pathogenese zu verstehen und mit den wesentlichen klinischen Manifestationen und möglichen Komplikationen in Verbindung bringen zu können.

13.1. Kurze Einführung

Erregerbedingte Infektionen des ZNS können von unterschiedlichsten Erregern wie Viren, Bakterien, Pilzen und Parasiten verursacht werden und müssen von nicht-erregerbedingten entzündlichen Erkrankungen (z.B. autoimmunen entzündlich-demyelinisierenden Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose oder post-infektiösen Entzündungen) unterschieden werden. Je nach Lokalisation unterscheidet man die Infektion der Hirnhäute (Meningitis mit den Unterformen Pachymeningitis und Leptomeningitis), der Gehirnsubstanz (Enzephalitis mit den Unterformen Leukenzephalitis und Polioenzephalitis) und der Ventrikel (Ventrikulitis). Gemischte Formen sind häufig (z.B. Meningoenzephalitis). Das Gehirn und das Rückenmark sind relativ gut durch Knochen geschützt, sodass hämatogene Infektionen häufiger stattfinden als direkt übergreifende Infektionen. Letztere treten im Rahmen von Schädel-Hirn-Verletzungen und als Komplikation lokaler Infektionen z.B. des Mittelohrs oder der Wirbelsäule auf. Einzelne Erreger, z.B. Viren können sich zum Teil auch entlang von Nerven ausbreiten. Wenn es zu einer Infektion kommt, sind die lokalen Abwehrmechanismen im ZNS relativ ineffektiv. Mikroorganismen können sich insbesondere über den Liquor rasch im Subarachnoidalraum und in den Ventrikeln ausbreiten. Immunsupprimierte Patienten sind besonders gefährdet (opportunistische Infektionen).

13.2. Infektionsarten

13.2.1. Bakterielle Infektionen

13.2.1.1. Eitrige Meningitis

Hierbei handelt es sich um eine Entzündung der Leptomeningen durch das Eindringen pyogener Bakterien mit Ansammlung eines eitrigen Infiltrates im Subarachnoidalraum. Makroskopisch erscheinen die Hirnhäute insbesondere frontoparietal über den Großhirnhemisphären („Haubenmeningitis“) verdickt und getrübt, zum Teil mit gelblich-grünlichen Belägen. Histologisch erkennt man zahlreiche neutrophile Granulozyten, Fibrin, und in der GRAM-Färbung gram-positive oder gram-negative Bakterien. Das Erregerspektrum ist altersabhängig unterschiedlich. Während bei Erwachsenen Infektionen unter anderem besonders durch Pneumokokken (gram-positive Kokken) und Meningokokken (gram-negative Diplokokken) verursacht werden, muss bei Kindern auch an andere Infektionen, z.B. durch Haemophilus influenzae gedacht werden. Bei Neugeborenen muss an Infektionen mit E. coli (gram-negative Stäbchenbakterien) und Gruppe-B Streptokokken gedacht werden. Bei bakteriellen Infektionen ist der Zell- und Eiweißgehalt im Liquor erhöht, während der Glucosegehalt typischerweise (im Gegensatz zu viralen Infektionen) erniedrigt ist. Eine rasche Erregeridentifikation und spezifische Antibiose mit liquorgängigen Antibiotika kann lebensrettend sein.

13.2.1.2. Hirnabszess

Hierbei handelt es sich um eine örtlich begrenzte eitrige Einschmelzung des ZNS-Gewebes. Hirnabszesse können durch Fortleitung z.B. bei Mittelohrentzündungen entstehen oder (oft auch als multiple Abszesse) hämatogen bei Patienten mit Herzerkrankungen (angeborene Herzfehler, Endokarditis) oder Lungeninfektionen. Die Hirnabszesse zeigen um die zentrale Einschmelzung zunächst einen hämorrhagischen Randsaum mit Gefäßeinsprossungen auf und kapseln sich später durch Bindegewebsvermehrung ab. Im benachbarten Gehirngewebe findet sich eine

ausgeprägte reaktive Astrogliose und Mikrogliaaktivierung.

13.2.1.3. Tuberkulöse Meningitis

Bei der Tuberkulösen Meningitis handelt es sich um eine Infektion der weichen Hirnhäute durch Mycobakterien. Schwerpunkt der Infektion ist zumeist die Hirnbasis mit weißlich-gelatinösen Belägen. Durch Verklebungen/Verwachsungen in diesen Bereichen kann es zu einem Hydrocephalus kommen. Mikroskopisch finden sich verkäsende Granulome mit mehrkernigen Riesenzellen. Der Liquor zeigt neben Glucose-Erniedrigung und Eiweißvermehrung zumeist ein gemischtzelliges Entzündungszellinfiltrat. Die Erreger (säurefeste Stäbchen) lassen sich durch Spezialfärbungen (Ziehl-Neelsen-Färbung) oder molekularpathologisch (PCR) identifizieren.

13.2.2. Pilzinfektionen

Die hämatogene Infektion des ZNS durch pathogene Pilze (z.B. Aspergillus fumigatus und Candida albicans) wird im Rahmen einer Pilzsepsis bei Patienten mit reduzierter Immunabwehr beobachtet. Oft finden sich multiple Abszesse im ZNS. Pilze lassen sich durch Spezialfärbungen (Versilberungs-reaktionen, PAS-Färbung) darstellen.

13.2.3. Virusencephalitis

Eine Vielzahl unterschiedlicher DNS- und RNS-Viren kann ZNS-Infektionen auslösen. Der Liquor zeigt typischerweise eine Zellzahl- und Eiweißerhöhung, aber normale Glucosespiegel. Das Zellinfiltrat ist zumeist lymphozytär dominiert

13.2.3.1. Herpes-Enzephalitis

Hierbei handelt es sich um eine akute, meist durch HSV I Viren verursachte hämorrhagisch-nekrotisierende Enzephalitis mit bevorzugtem Befall der Temporallappen (limbischer Cortex). Nach Primärinfektion ist bei ca. 50% der Erwachsenen das Virus in Trigeminusganglien nachweisbar, und kann bei Reaktivierung zu Hautläsionen führen, aber auch zu lebensbedrohlichen Enzephalitiden. Auch ein alternativer Infektionsweg über die Riechnerven ist möglich. Klinische Symptome umfassen Kopfschmerzen, Fieber, Eintrübungen bis zum Koma.

Bei klinischem Verdacht auf Herpes-enzephalitis kann eine sofortige intravenöse antivirale Therapie lebensrettend sein. Unbehandelt führt diese Infektion zumeist in wenigen Tagen zum Tode. Der Virusnachweis kann mittels spezifischer PCR im Liquor geführt werden. Im Gewebe lässt sich das Virus mit spezifischen Antikörpern gegen HSV-Proteine in Neuronen nachweisen.

13.2.3.2. Poliomyelitis

Hierbei handelt es sich um eine akut verlaufende Entzündung des Rückenmarks und ZNS durch Poliomyelitis-Viren mit selektivem Verlust motorischer Neuronen (Vorderhornzellen) durch Nekrose bei einem Teil infizierter Personen ohne Impfschutz. Im Spätstadium findet sich eine Atrophie der Rückenmarks-Vorderhörner und -Vorderwurzeln mit konsekutiver neurogener Muskelatrophie.

13.2.3.3. Progressive multifokale Leukenzephalo-pathie

Die PML ist eine opportunistische Infektion durch JC-Viren. Zumeist verläuft eine Infektion latent. Bei Immunsuppression (z.B. AIDS-Erkrankung) kommt es zu einer starken Vermehrung dieser Viren und zu fleckigen Entmarkungsherden in der weißen Substanz. Histologisch findet man insbesondere veränderte Oligodendrozyten und Astrozyten, in denen sich das Virus mittels Immunhistochemie nachweisen lässt.

13.2.4. Parasitäre Erkrankungen des ZNS

Eine Vielzahl von parasitären Erregern kann das ZNS infizieren; die Häufigkeit spezifischer Parasiteninfektionen ist regional unterschiedlich.

13.2.4.1. Zerebrale Malaria

Eine häufige, oft tödlich verlaufende Parasiteninfektion in tropischen und subtropischen Regionen ist die Malaria tropica. Bei verspäteter Diagnose und verzögertem Therapiebeginn ist die Mortalität der cerebralen Malaria hoch. Typisch ist die Entwicklung eines Hirnödems und zahlreicher petechialer Blutungen im Gehirnparenchym. Histologisch erkennt man zahllose kleine Blutgefäße mit roten Blutkörperchen mit Plasmodien.

13.2.4.2. Zerebrale Toxoplasmose

Die zerebrale Toxoplasmose kann zum einen als konnatale Infektion mit nekrotisierender, gelegentlich verkalkender Enzephalitis auftreten. Bei Erwachsenen verläuft eine primäre Toxoplasma-Infektion zumeist subklinisch; ca. 50% der Erwachsenen in Europa sind seropositiv. Die Erreger können jahrelang als

Bradyzoiten überdauern, und zum Beispiel im Rahmen einer Immunsuppression reaktiviert werden. Typisch ist das Auftreten (oft multipler) Abszesse bis hin zur ausgedehnten nekrotisierender Toxoplasma-Enzephalitis. Tachyzoiten und Toxoplasmacysten sind im Gewebe in Spezialfärbungen (Giemsa) oder in der Immunhistochemie darstellbar.

13.3. Vertiefungsfragen

- Welche häufigen Erreger von ZNS-Infektionen sind Ihnen bekannt?
- Welche klinischen Symptome von ZNS-Infektionen der Gehirnhäute oder des ZNS-Parenchyms sind Ihnen bekannt?
- Welche Liquorbefunde sind typisch für bakterielle versus virale Infektionen des ZNS?
- Welche Nachweismethoden stehen zur Diagnostik zur Verfügung?
- Welche Komplikationen können bei einer tuberkulösen Meningitis auftreten?

13.4. Verwendete und weiterführende Literatur

Adams and Graham's Introduction to Neuropathology, hrsg. von Bone, Ian, Graham, D.I., Nicoll, J.A.R., London: Hodder Arnold/Taylor & Francis, 2006, 3. Aufl.

Höfler, G.; Kreipe, H; Moch, H.: Lehrbuch Pathologie. München: Urban + Fischer (Elsevier), 2019, 6. Aufl. [vormals „Der Böcker"]

NOTIZEN

13. Infektionserkrankungen des ZNS / Meningoencephalitis (Torsten Pietsch)

14. Vaskuläre Erkrankungen des Gehirns (Albert Becker)

Lernziel

Vaskuläre Erkrankungen des Gehirns im Sinne von Zirkulationsstörungen stellen die Grundlage wesentlicher neurologischer Krankheitsbilder dar. Innerhalb des vorliegenden Kapitels werden neben einer Wiederholung wesentlicher physiologischer Grundlagen wichtige Krankheitsbilder dargestellt, welche insbesondere auf der Grundlage einer signifikanten Verringerung der nötigen Blut- und Nährstoffversorgung sowie auf der Basis von Blutungen beruhen. Ziel ist es, diese Krankheitsbilder neuropathologisch korrekt einordnen und unterscheiden zu können, pathogenetisch zu durchdringen und mit den wesentlichen klinischen Manifestationen und möglichen Komplikationen in Verbindung bringen zu können.

14.1. Kurze Einführung

Das Gehirn verbraucht etwa 15% des Herzminutenvolumens, wobei die Großhirnrinde etwa fünfmal stärker als die Marksubstanz durchblutet wird. Einen besonders kritischen Parameter im Kontext von Gehirndurchblutungsstörungen stellt der Sauerstoffpartialdruck dar. Insbesondere bei pO_2-Werten unter ca. 20 mm Hg reagieren vaskuläre Chemorezeptoren nicht mehr adäquat, so dass die Gehirndurchblutung durch Vasodilatation nicht signifikant verbessert werden kann. Von der Dauer eines entsprechenden Hypoxiezustandes hängt der Grad der Nervenzellschädigung ab. Als wesentlicher Parameter einer ausreichenden Nährstoffversorgung gilt die Autoregulation der Gehirndurchblutung, welche im Bereich des mittleren arteriellen Blutdrucks von etwa 50 bis 150 mm Hg durch Änderung des arteriellen Gefäßwiderstandes konstant gehalten wird. Insbesondere bei Schockzuständen können solche Werte unter-, bzw. bei hypertensiven Krisen überschritten werden. Korrespondierende Krankheitsbilder werden weiter unten im Detail diskutiert.

14.2. Ursachen und Pathogenese von Blutungen und Ischämien des Zentralnervensystems‘

14.2.1. Der Schlaganfall

Als Schlaganfall wird die Folge einer akut auftretenden Durchblutungsstörung im Gehirn bezeichnet, welche zu einem regionalen Mangel an Sauerstoff (O_2) und Nährstoffen, besonders Glukose als quasi einzigem Energiesubstrat des Gehirns, und damit zu einem Untergang von Gehirngewebe führen kann.

Als mögliche Ursachen für einen Schlaganfall gelten:

- Gehirninfarkt (ischämischer Infarkt); ca. 80-85% der Fälle, Mangeldurchblutung aufgrund von akuten Gefäßverschlüssen.
- Intrazerebrale Blutung; ca. 10-15%: Risikofaktoren sind Hypertonie und Arteriosklerose; nach Ruptur eines arteriellen Blutgefäßes im Gehirn.
- Hämorrhagische Infarzierung; seltenere Variante typischerweise nach thrombotischem Verschluss einer Gehirnvene oder eines Gehirnsinus.

14.2.1.1. Der Gehirninfarkt

Histopathologisch werden Infarkte den Stadien I, II und III zugeordnet.

Stadium I (Erweichung)

Das **Stadium I** ist gekennzeichnet durch den Untergang von Nervenzellen mit Chromatolyse und eosinophiler Degeneration von Nervenzellen sowie durch eine deutliche ödematöse Auflockerung des infarzierten Gewebes. In Abhängigkeit besonders der Ausdehnung des Infarkts besitzt das Stadium I eine Dauer von bis zu einigen Tagen.

Stadium II (Resorption)

Das **Stadium II** zeichnet sich durch eine dichte Makrophageninfiltration (‚Fettkörnchen-zellen‘; s. Abb. 1 unten) mit Abräumung des infarzierten Gewebes sowie durch eine Neueinsprossung von Gefäßen aus. Das entsprechende Granulationsgewebe weist ein buntes Zellbild mit Reorganisation durch mesenchymale Zellelemente sowie ferner Mikroglia und Astroglia auf. Das Stadium II beginnt nach einigen Tagen mit dem Übergang aus Stadium I und währt in Abhängigkeit der Ausdehnung des Infarkts bis zu einigen Wochen.

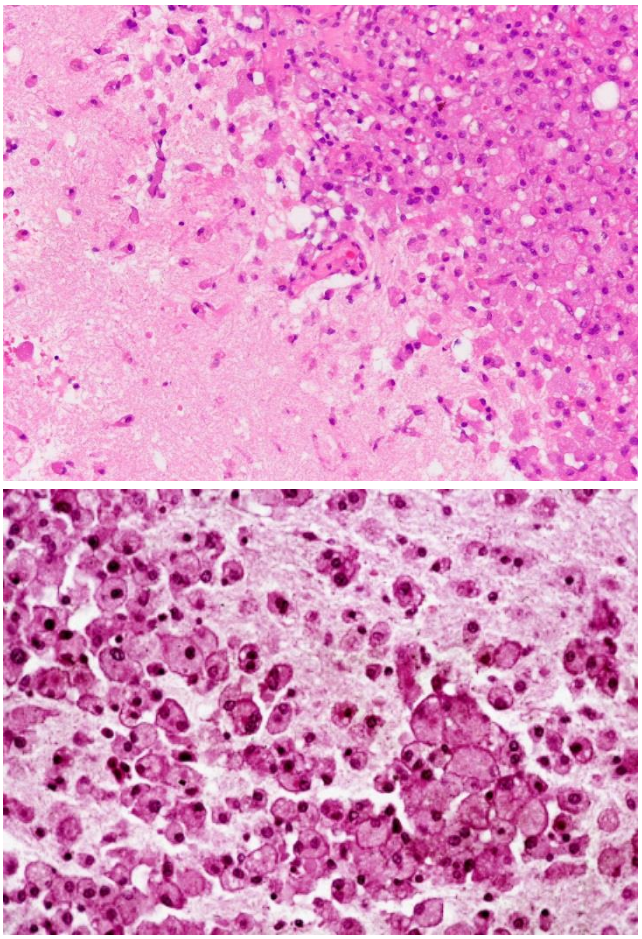


Abb. 14-1 a+b: Mikroskopisches Bild eines Gehirninfarktes im Stadium der Resorption. Das untergegangene Gewebe wird durch Makrophagen, sogenannte Fettkörnchenzellen, abgeräumt Abbildung Albert Becker, Bonn.

Das Stadium III (Organisation) stellt den Residualzustand dar. Charakteristisch sind ein Substanzdefekt sowie eine randliche Glianarbe.

Ursachen: Beim anämischen Infarkt treten die Thrombosierungen von Hirnarterien auf der Basis pathologischer Gefäßveränderungen und embolischer Verschlüsse (Thrombembolien, meist vom linken Vorhof ausgehend) auf. Emboli gelangen meist von der Carotis interna in die Arteria cerebri media oder von den Vertebralarterien ausgehend in die Arteria basilaris bzw. posterioren cerebralen Arterien.

Kolliquationsnekrose: Im Unterschied zur Koagulationsnekrose tritt dieser Nekrosetyp besonders im Gehirn auf. Es überwiegt bei dieser Nekrosevariante der hydrolytische Gewebsabbau. Nach anfänglicher ödematöser Gewebsschwellung kommt es zu einem enzymatischen Gewebsabbau mit Emergenz eines Erweichungsherdes. Sie tritt typischerweise in Geweben mit Fettreichtum und wenig koagulierbarem Protein auf.

14.2.2. Blutungen im Bereich der Hirnhäute

14.2.2.1. Epiduralblutung

Diese Blutungsform ist typischerweise Folge einer Ruptur der Arteria meningea media auf Grundlage einer Berstungsfraktur der Schläfenschuppe. In der Folge entwickelt sich eine intrakranielle Blutung in den Raum zwischen Schädelknochen und Dura mater (Epiduralraum).

Klinisch charakteristisch, aber nicht zwingend, ist die Sequenz einer Symptomentwicklung mit kurzer Bewusstlosigkeit und anschließendem Aufklaren im Sinne eines freien Intervalls. In der Folge können erheblich Kopfschmerzen, psychomotorische Unruhe und Erbrechen, sowie eine erneute Eintrübung des Bewusstseins auf ein initiales epidurales Hämatom deuten. Letale Gefahr dieses arteriellen Blutungsgeschehens kann ein Einklemmungssyndrom und damit der Tod durch die Kompression von Hirnstammstrukturen sein.

Im CT-Bild zeigt sich eine meist hyperdense, scharf begrenzte, relativ breit und bikonvex oder plankonvexe Blutung typischerweise temporoparietal mit Verlagerung der Mittellinie. Es ergibt sich daher eine Indikation zu besonders zeitnaher neurochirurgischer Intervention durch Eröffnung des Schädels und Ausräumung des Hämatoms. Die Letalität betroffener Patienten beträgt gleichwohl bis zu 30-40%.

14.2.2.2. Subduralhämatom

Das Subduralhämatom beruht auf einer Einblutung in den Subduralraum des Schädels und tritt typischerweise in der Folge schwerer Schädel-Hirn-Traumata mit Hirnkontusionen auf.

Es handelt sich um eine Erkrankung, welche nicht selten bei älteren Patienten auch nach leichteren Traumata oder auch spontan unter Therapie mit Medikamenten, welche die Blutgerinnung hemmen, gehäuft auftreten kann.

Ursprung der Hämorrhagie sind in aller Regel die zwischen der Gehirnoberfläche und den Sinus der Dura mater drainierenden Brückenvenen des Gehirns. Daher manifestiert sich das Blutungsgeschehen innerhalb präformierter Raumabschnitte zwischen Dura mater und Arachnoidea.

Im Gegensatz zur epiduralen Blutung zeigt sich das subdurale Hämatom im CT

typischerweise als zum Hirngewebe konkav verlaufende intrakranielle Hämorrhagie.

Neuropathologisch sind chronische Subduralhämatome in der Regel in unterschiedlichen parallelen Organisationsstufen begriffen und weisen eine Hämatomkapsel auf. Es zeigen sich mehrzeitige Hämorrhagien und Resorptions-/Reorganisationsveränderungen nebeneinander.

14.2.2.3. Subarachnoidalblutung

Bei diesem Blutungstyp tritt eine Kongestion im Bereich des Subarachnoidalraums zwischen dem subduralen Neuroepithel und der Pia mater auf. Dieses oft hochdynamische Krankheitsgeschehen kann weiter auf die Subarachnoidalräume sowie destruierend auf das Gehirnparenchym ausgreifen. Ursache sind vor allem geplatzte Aneurysmata der Hirnbasisgefäße, bei denen die Hämorrhagie in aller Regel im Subarachnoidalraum beginnt und sich sekundär ins Gehirnparenchym vorarbeitet. Man findet solche Blutungen im Kontext gedeckter Gehirnschädigungen über Rindenprellungsherden. Neuropathologisch ist der Subarachnoidalraum von recht hellem, frischem und sauerstoffreichreichem Blut ausgefüllt, wobei insbesondere auch die Zisternen von solchen hämorrhagischen Kongestionen betroffen sind (*Abbildung 2*). Es kann durch Massenverschiebungen zu Einklemmungsphänomenen mit letalem Ausgang kommen. Wesentliche Verlaufskomplikationen stellen Spasmen leptomeningealer Arterien und sekundäre multiple Mikroinfarkte dar. Weiterhin können subarachnoidale Blutungen die Foramina Luschkae und Magendii erreichen und im Falle des Überlebens kann es zu narbigen Verschlüssen zwischen den inneren und äußeren Liquorräumen kommen. Als eine weitere Komplikation ergibt sich ein Hydrocephalus aresorptivus bei narbigen Veränderungen an dem Liquor-resorbierenden Venenplexus der Pacchionischen Granulationen. Ferner können epileptische Anfälle in der Folge der Blutung auftreten.

14.2.2.4. Hämorrhagische Infarzierung

Es handelt sich um eine spezielle Form des Gewebeinfarkts. Die hämorrhagische Infarzierung entsteht durch eine Beeinträchtigung des venösen Abflusses bei erhaltenem, arteriellem Zufluss. Aufgrund der venösen Abflussstörung resultiert eine lokale Kongestion, welche sich neuropathologisch makroskopisch

Abb. 14-2 a+b: Charakteristisches makroskopisches Bild einer Subarachnoidalblutung. Die äußeren Liquorräume sind durch sich dunkel darstellendes Blut getränkt. Blutkoagel füllen Zisternenstrukturen aus Abbildung Klaus Kuchelmeister, Bonn.

als blutreiches, livide verfärbte Gewebealteration darstellt. Diese Kongestion zeigt einen Progress in ein hämorrhagisches Ödem mit Diffusionsstörungen, Hypoxie, sowie schlussendlich dem Auftreten von Gewebenekrosen.

14.2.3. Hypertensive Massenblutung

Als hypertensive Massenblutung werden spontane Blutungen auf der Grundlage eines in der Regel langjährigen arteriellen Bluthochdrucks emergent.

Charakteristische Lokalisationen für diese Blutungen stellen der Bereich der Basalganglien und der Thalamus-Bereich dar (Aa. thalamo-, lenticulostriatae). Auch im Kleinhirn und im Hirnstamm können hypertensive

Massenblutungen in gewisser Häufung angetroffen werden.

Die bildgebende Diagnostik beruht auf CT-Darstellung einer Hämorrhagie an einer typischen hypertensiven Blutungslokalisation.

Neuropathologisch stellt die hypertensive Vaskulopathie eine Grundlage der Massenblutung dar. Infolge einer arteriellen Hypertonie wird die Gefäßwandarchitektur pathologisch alteriert und geschwächt. Es kommt zu Veränderungen von glatten Muskelzellen und besonders Endothelzellen der Gefäßwand, die mit einem Elastizitätsverlust der Wände und einer Intimafibrose einhergehen. Histologisch imponiert das Bild von möglichen Fibrinexsudationen bis hin zur fibrinoiden Nekrose. Diese tiefgreifende Umstrukturierung der Gefäßwand kann in der Folge eine Prädisposition für die Rhexisblutung darstellen. Oft kommt es bei der hypertensiven Vaskulopathie initial zu einem Status lacunaris infolge der Minderdurchblutung der Stammganglien. Kleine intrazerebrale Arterien können in der Folge ihr parenchymales Widerlager einbüßen. Passagere Blutdruckkrisen bringen die Hypertonie-vorgeschädigten Gefäße zur Ruptur. Das in der Folge aus dem Gefäßsystem austretende Blut ergießt sich in ins Gehirnparenchym, welches durch eine Status lacunaris bereits aufgelockert sein kann. Es ergeben sich resultierend Blutungen im Gehirngewebe, welche sich höhlenartig ausdehnen können. Gehirngewebe ist kontinuitätsunterbrochen, ein perifokales Ödem sowie eine gelbliche Verfärbung im Herd aufgrund des Ausfallens von Bilirubin sind charakteristische Folgen. Im Verlauf wird das untergegangene Gewebe der Blutungshöhlenwand mittels Fettkörnchenzellen resorbiert und histopathologisch imponieren eine entsprechende Dominanz solcher Zellen und die Präsenz aktivierter Mikrogliazellelemente. Bei hohem Hämosideringehalt treten resorbierende Zellen als Siderophagen in den Vordergrund des mikroskopischen Erscheinungsbildes. Schlussendlich wuchern reaktive, astrogliale Zellen und eine gliös-narbige Saumstruktur grenzt die Höhlenwandung ab.

14.2.4. Blutung auf der Grundlage einer Amyloidangiopathie

Die kongophile Angiopathie im Sinne einer Amyloidvaskulopathie tritt bei Patienten in höherem Alter auf und kann auf das Vorliegen einer Alzheimerschen Erkrankung hindeuten. Wegweisend für die Gefäßerkrankung ist eine Ablagerung von Amyloid in der Wandung

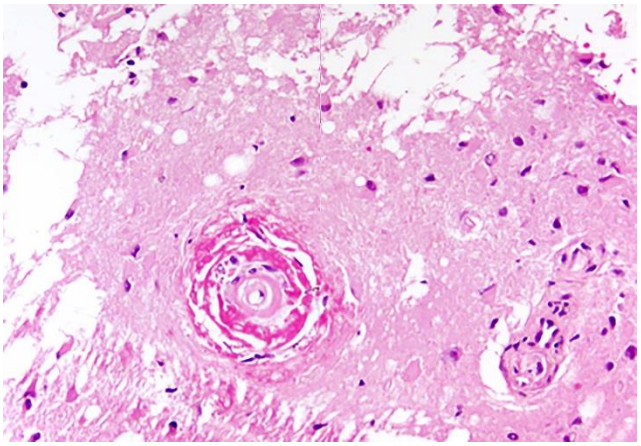


Abb. 14-3: Mikroskopisches Bild einer Amyloidangiopathie. In der sogenannten Hämatoxylin- & Eosin-Färbung stellt sich in den Gefäßwänden abgelagertes Amyloid als homogen kirschrote azelluläre Substanz dar. Abbildung Albert Becker, Bonn.

(*Abbildung 3*). Dieses Phänomen ist mit einer vermehrten Fragilität der Gefäßwandstruktur assoziiert. In der Folge können intrazerebrale Blutungen auftreten.

14.2.5. Zusammenfassende Darstellung wesentlicher Ursachen von Gehirnblutungen

Aufgrund der Bedeutung von entsprechenden Blutungsereignissen seien hier die wesentlichen Grundlagen nochmals zusammengefasst:

- Hypertone Massenblutung
- Gehirntrauma
- Hämorrhagische Infarzierung bei Sinusvenenthrombose
- Disseminierte intravasale Gerinnungsstörung
- Tumorblutung (gehirneigene Tumoren / Metastasen)
- Zerebrale Angiome
- Amyloidangiopathie
- Aneurysmata
- Antikoagulantien

14.3. Vertiefungsfragen

- Welche Ursachen von Schlaganfällen sind Ihnen bekannt?
- Welche Ursachen von Blutungen in die Gehirnhäute sind Ihnen bekannt?
- Arterielle Hypertonie gilt als wesentliche Ursache welcher Erkrankungen des Zentralnervensystems?
- Welche Komplikationen können infolge von Zirkulationsstörungen des Blutes im Gehirn auftreten?

14.4. Verwendete und weiterführende Literatur

Kurzlehrbuch Pathologie und Grundlagen der speziellen Pathologie, München: Elsevier, 2018, 13. Aufl. [vormals „Der Grundmann“]

Pathologie [Bd., 6], hrsg. von Pfeifer, J. u. a. 6. Aufl., Berlin; Heidelberg: Springer, 2012

NOTIZEN

15. Neurodegenerative Erkrankungen (Annett Halle)

Lernziel

Die Vorlesung „Neurodegenerative Erkrankungen“ soll einen strukturierten Überblick über pathologische Merkmale, die Klassifikation und die Pathophysiologie von neurodegenerativen Erkrankungen geben. Beispielhaft werden zudem wichtige Charakteristika der Alzheimer-Erkrankung, der Parkinson-Erkrankung und der Amyotrophen Lateralsklerose vorgestellt.

15.1. Kurze Einführung

Als neurodegenerative Erkrankungen bezeichnet man Erkrankungen, die pathologisch durch einen progressiven Verlust von Nervenzellen und Synapsen gekennzeichnet sind. Im Vordergrund stehen bei den betroffenen Patienten meist ein chronischer Verlauf und eine progressive Zunahme der klinischen Symptome. Die neurologischen und/oder psychiatrischen Symptome sind von den anatomischen Arealen und funktionellen Systemen im Zentralnervensystem (ZNS) abhängig, die durch den Nervenzellverlust betroffen sind. Häufig sind neurodegenerative Erkrankungen mit pathologischen Proteinaggregaten im Extrazellulärraum und/oder in neuronalen und/oder glialen Zellen assoziiert. Daher werden neben der klinischen Klassifikation neurodegenerativer Erkrankungen zunehmend auch die in den Aggregaten nachweisbaren Proteine zur Klassifikation herangezogen. Es gibt noch immer zahlreiche offene Fragen zur Pathophysiologie von neurodegenerativen Erkrankungen, jedoch werden multifaktorielle Prozesse, u.a. ein Zusammenspiel von Proteinmissfaltung, oxidativem Stress, Freisetzung von Zytokinen und Initiierung von programmiertem Zelltod in den beteiligten Zellen diskutiert. Ätiologisch können neurodegenerative Erkrankungen sporadisch auftreten oder genetische Ursachen haben. Für die meisten neurodegenerativen Erkrankungen stehen derzeit keine kausalen Therapieoptionen zur Verfügung.

15.2. Klassifikation neurodegenerativer Erkrankungen

Die Klassifikation neurodegenerativer Erkrankungen erfolgt auf Basis der klinischen Symptome, der hauptsächlich betroffenen Hirnregion, der betroffenen Zelltypen, der Art der Proteinaggregate und der Ätiologie, falls diese bekannt ist (z.B. genetische Ursache oder nachvollziehbare Transmission bei Prionen-Erkrankung).

15.2.1. Klinisch-anatomische Klassifikation neurodegenerativer Erkrankungen

Die klinischen Symptome neurodegenerativer Erkrankungen werden durch die betroffenen anatomischen Areale und funktionellen Systeme im ZNS bestimmt. Bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer Ausbreitung der Pathologie im ZNS. Daher können in späteren Krankheitsstadien klinische Symptome verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen überlappen. Wichtig für die klinische Klassifikation ist daher häufig das initiale klinische Bild. Basierend auf diesen Überlegungen werden neurodegenerative Erkrankungen nach den führenden klinischen Symptomen klassifiziert: (1) Demenz und Einschränkungen kognitiver und höherer kortikaler Funktionen (2) Bewegungsstörungen und (3) eine Kombination dieser Symptome. Beispiele für neurodegenerative Erkrankungen, die zu kognitiver Störung und Demenz führen, sind die Alzheimer-Erkrankung und die Frontotemporale Demenz. Wichtige Erkrankungen, die mit Bewegungsstörungen assoziiert sind, sind die Parkinson-Erkrankung, die Multisystematrophie, Chorea Huntington und die Amyotrophe Lateralsklerose.

15.2.2. Neuropathologische Klassifikation neurodegenerativer Erkrankungen

Neurodegenerative Erkrankungen sind durch einen Verlust von Neuronen und Synapsen und eine begleitende reaktive Astrogliose und Aktivierung von Mikrogliazellen gekennzeichnet. Die neuropathologische Klassifikation neurodegenerativer Erkrankungen basiert auf der anatomischen Verteilung des neuronalen Verlustes und der begleitenden reaktiven Gliose sowie darauf, ob weitere histologische Veränderungen vorliegen. Dies können beispielsweise eine spongioforme Auflockerung des Gewebes bei Prionenerkrankungen oder vaskuläre Läsionen bei vaskulärer Demenz sein. Diese Veränderungen können in konventionellen

Färbungen und histologischen Untersuchungen evaluiert werden. Ein wichtiger Bestandteil der neuropathologischen Klassifikation basiert zudem auf der Art und Verteilung von intra- oder extrazellulären Proteinaggregaten, mit denen zahlreiche neurodegenerative Erkrankungen assoziiert sind. Diese Proteinablagerungen können mit immunhistochemischen oder biochemischen Methoden nachgewiesen werden. Beispielsweise werden Erkrankungen, bei denen als neuropathologisches Korrelat Tau-Aggregate gefunden werden, als Tauopathien bezeichnet. Analog hierzu werden Erkrankungen, in denen α-Synuklein-positive Proteinaggregate nachgewiesen werden können, als Synukleopathien bezeichnet. Wichtige Proteine, die mit der Mehrheit der genetisch und sporadisch bedingten neurodegenerativen Erkrankungen assoziiert sind, sind das Tau-Protein, Amyloid-beta, α-Synuklein, Prionprotein, TDP-43 und FUS. Die physiologische Funktion dieser Proteine ist sehr unterschiedlich. Tau ist beispielsweise ein Mikrotubuli-assoziiertes Protein und wichtig für die Stabilisierung der Mikrotubuli sowie den axonalen Transport in Neuronen. Amyloid-beta ist ein Peptid, das durch enzymatische Spaltung aus dem Vorläuferprotein APP gebildet wird. APP spielt für die synaptische Funktion eine Rolle. α-Synuklein ist ein Protein, das in Neuronen exprimiert wird und unter anderem die Ausschüttung von Dopamin reguliert. Das Prionprotein reguliert die Myelinisierung von peripheren Neuronen. TDP-43 und FUS sind nukleäre Proteine. TDP-43 bindet RNA und DNA und kann als Repressor der Transkription wirken. FUS ist ebenfalls ein RNA- und DNA-bindendes Protein und kann als Aktivator der Transkription fungieren.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über Neurodegenerations-assoziierte Proteine und Beispiele für assoziierte neurodegenerative Erkrankungen:

Nachweisbares Protein	Extra- oder intrazelluläre Lokalisation der Ablagerungen	Assoziierte neurodegenerative Erkrankungen
Amyloid-beta	Extrazellulär	Alzheimer-Erkrankung
Prion-Protein	Extrazellulär	Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung, Kuru, Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Syndrom
Tau	Intrazellulär in Neuronen und Gliazellen	Alzheimer-Erkrankung, Frontotemporale Demenz, Kortikobasale Degeneration, Progressive Supranukleäre Blickparese, Silberkörnchen-Erkrankung
TDP-43	Intrazellulär in Neuronen und Gliazellen	Amyotrophe Lateralsklerose, Frontotemporale Demenz
α-Synuklein	Intrazellulär in Neuronen und Gliazellen	Parkinson-Erkrankung, Multisystematrophie, Demenz mit Lewykörpern
FUS	Intrazellulär in Neuronen und Gliazellen	Amyotrophe Lateralsklerose, Frontotemporale Demenz

Tab. 15-1: Neurodegenerations-assoziierte Proteine und assoziierte neurodegenerative Erkrankungen

15.3. Pathophysiologie neurodegenerativer Erkrankungen

Neuropathologische und experimentelle Untersuchungen der letzten Jahre haben zu einem besseren Verständnis der pathophysiologischen Ursachen neurodegenerativer Erkrankungen geführt. Zum Beispiel wird angenommen, dass neurodegenerative Erkrankungen einige pathologische Signalwege miteinander gemeinsam haben. Auf zellulärer Ebene gehören hierzu eine mitochondriale Dysfunktion, eine eingeschränkte Stressantwort und synaptische Dysregulation in Neuronen. Eine weitere wichtige Gemeinsamkeit neurodegenerativer Erkrankungen sind die bereits erwähnten intra- und/oder extrazellulären Proteinaggregate, die häufig reich an Beta-Faltblatt-Strukturen sind. Daher werden Störungen der Proteinfaltung oder des Proteinabbaus durch Defekte des Ubiquitin-Proteasom Systems oder der Autophagie als wichtige Ursachen neurodegenerativer Erkrankungen diskutiert. Zudem spielen möglicherweise posttranslationale

Modifikationen Neurodegenerations-assoziierter Proteine eine Rolle, da sich die Proteine in pathologischen Aggregaten häufig durch eine gesteigerte Phoshorylierung und Nitrosylierung auszeichnen.

Weitere wichtige Konzepte zur Pathophysiologie neurodegenerativer Erkrankungen basieren auf der Beobachtung, dass sich die Proteinaggregate in verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen nach einer für die Erkrankung typischem Muster im ZNS ausbreiten. Hier wird diskutiert, ob es initial eine regionale Vulnerabilität für das Auftreten bestimmter Proteinfehlfaltungen gibt und ob im Verlauf Prion-ähnliche Mechanismen durch Protein-Protein-Interaktionen eine Protein-Fehlfaltung in angrenzenden Hirnarealen induzieren. Generell wird postuliert, dass Proteinaggregate eine neurotoxische Wirkung haben könnten. Hierbei sind wahrscheinlich eine ganze Reihe zellulärer Prozesse wie programmierter Zelltod, DNA-Oxidation, Lipidperoxidation, oxidativer Stress, Eisenhomöstase, metabolische Veränderungen, Mikrogliaaktivierung, Prozesse des angeborenen Immunsystems und Freisetzung von Zytokinen wichtig.

15.4. Alzheimer-Erkrankung

Die Alzheimer-Erkrankung ist die häufigste Form der Demenz und hat daher enorme individuelle, familiäre, soziale und gesellschaftliche Implikationen. Nach dem Erkrankungsbeginn wird die Erkrankung in eine früh auftretende Form (Krankheitsbeginn vor dem 60.-65. Lebensjahr) und eine spät auftretende Form (Krankheitsbeginn nach dem 60.-65. Lebensjahr) eingeteilt. Die meisten klinischen Fälle gehören zur spät auftretenden Form.

Etwa 75% der Fälle, also die Mehrheit, ist sporadisch bedingt. Der verbleibende Anteil hat eine erbliche Komponente. Es wurden spezifische Loci identifiziert, die mit der spät auftretenden Alzheimer-Erkrankung assoziiert sind. Apolipoprotein E (*APOE*) ist ein wichtiges Suszeptibilitätsgen, das mit der früh und der spät auftretenden Alzheimer-Form assoziiert ist. Es gibt drei Allele von *APOE* (E2, E3 und E4). Das E4-Allel, insbesondere in homozygoter Ausprägung, ist dabei mit einem deutlich erhöhten Alzheimer-Risiko verbunden. Bei unter 5% der Alzheimer-Patienten wird die Erkrankung autosomal-dominant vererbt. Dieser sogenannten familiären Alzheimer-Erkrankung liegen Mutationen im APP-Gen, im Presenilin 1-Gen oder im Presenilin 2-Gen zugrunde. Die hiervon betroffenen Patienten haben häufig einen sehr frühen Krankheitsbeginn.

Klinisch zeigen Alzheimer-Patienten eine frühe Einschränkung der Neugedächtnisbildung und im weiteren Krankheitsverlauf Spracheinschränkungen sowie visuell-räumliche und exekutive Dysfunktionen. Die klinische Phase streckt sich häufig über 5 bis 10 Jahre. Im Spätstadium der Erkrankung sind die Patienten vollständig pflegebedürftig und versterben häufig an Krankheiten, die mit der Immobilität der Patienten assoziiert sind, beispielsweise an einer Pneumonie.

Bei der postmortalen neuropathologischen Untersuchung ist eine Atrophie des Gehirns mit erweiterten Sulci und verschmälerten Gyri typisch, insbesondere der mesotemporalen Anteile des Gehirns, einschließlich des entorhinalen Kortex und des Hippocampus.

Histologisch ist die Alzheimer-Pathologie durch Amyloid-Plaques und neurofibrilläre Tangles gekennzeichnet.

Diese können mit Hilfe immunhistochemischer Untersuchungen nachgewiesen werden können (siehe Abbildung 1). Amyloid-beta Plaques sind extrazelluläre Ablagerungen des aus 39 bis 43 Aminosäuren bestehenden Peptids Amyloid-beta. Amyloid-beta wird durch enzymatische Spaltung aus dem Vorläuferprotein APP gebildet und tendiert stark dazu, Oligomere und fibrilläre Aggregate zu bilden. Neurofibrilläre Tangles sind Aggregate von intrazellulärem hyperphosphoryliertem Tau-Protein im Soma von Neuronen.

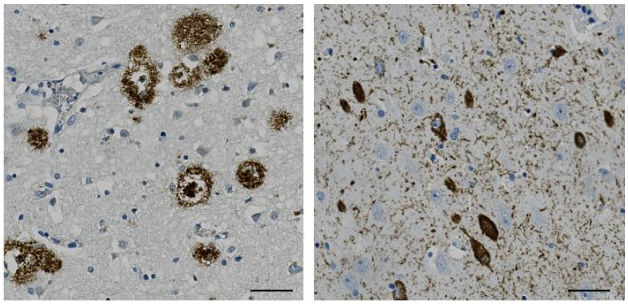


Abb. 15-1: Immunhistochemischer Nachweis von Amyloid-beta Plaques (links) und neurofibrillären Tangles (rechts) mit spezifischen Antikörpern gegen Amyloid-beta und phospho-Tau; Maßstabbalken: 50 µm.

Es wird angenommen, dass sowohl Amyloid-beta Plaques als auch neurofibrilläre Tangles eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der Alzheimer-Erkrankung spielen. Daher wird derzeit detailliert untersucht, wie es zur Bildung und Ausbreitung dieser pathologischen Aggregate kommt. Ziel ist es, in Zukunft Medikamente zu entwickeln, die das Auftreten und das Fortschreiten der Alzheimer-Erkrankung verhindern. Ein Ansatz hierbei ist beispielsweise die Immunotherapie gegen Amyloid-beta und/oder hyperphosphoryliertes Tau-Protein.

15.5. Parkinson-Erkrankung

Die Parkinson-Erkrankung ist klinisch durch die typische Symptomtrias Akinese/Bradykinese, Ruhetremor und Rigor definiert. Die Häufigkeit der Parkinson-Erkrankung nimmt, wie bei vielen anderen neurodegenerativen Erkrankungen, mit steigendem Lebensalter zu. Nach der Alzheimer-Erkrankung ist die Parkinson-Erkrankung die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung.

Die meisten Fälle der Parkinson-Erkrankung treten sporadisch auf. Es gibt jedoch auch bei der Parkinson-Erkrankung familiäre Formen, die etwa 10% der Fälle ausmachen. Hier wurden verschiedene assoziierte Gene identifiziert. Beispielsweise werden Mutationen im α-Synuklein-Gen sowie - häufiger vorkommend - im LRKK2-Gen autosomal-dominant vererbt. Ein anderes Beispiel sind autosomal-rezessiv vererbte Mutationen im Parkin-Gen, die zu einer früh auftretenden Form der Parkinson-Erkrankung führen.

Makroskopisch ist bei der Parkinson-Erkrankung eine Abblassung der Substantia nigra im Mittelhirn und des Locus coeruleus im Pons typisch. Hierfür ist der Verlust der Melanin haltigen Neurone in diesen anatomischen Arealen ursächlich. Histologisch findet sich neben dem Nervenzellverlust und freiliegendem Nervenzellpigment eine begleitende Astrogliose und Mikrogliaaktivierung. In den verbliebenden Neuronen können Lewy-Körper gefunden werden (siehe Abbildung 2). Hierbei handelt es sich um rundliche, homogene, eosinophile zytoplasmatische Einschlüsse im Soma der Neurone.

In immunhistochemischen oder biochemischen Untersuchungen kann in Lewy-Körpern aggregiertes α-Synuklein nachgewiesen werden. Die Parkinson-Erkrankung wird daher zu den Synukleopathien gezählt. Auch hier wird diskutiert, ob Lewy-Körper und die pathologische Aggregation von α-Synuklein bei der Pathogenese der Parkinson-Erkrankung eine direkte Rolle spielen. Zudem werden verschiedene zelluläre Prozesse, wie ein defekter Proteinabbau, mitochondriale Dysfunktion, Neuroinflammation und die Bildung freier Radikale als wichtig für die Pathogenese diskutiert.

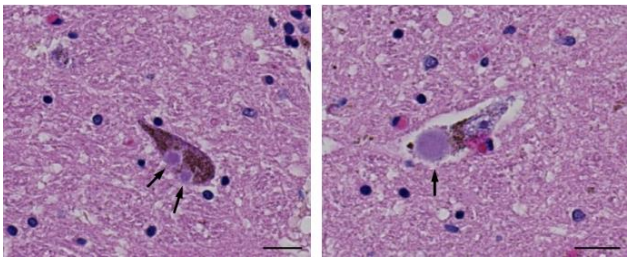


Abb. 15-2: Lewy-Körper (siehe Pfeile) in Neuronen der Substantia nigra des Mittelhirns; HE-Färbung; Maßstabbalken: 50 µm.

Die klinischen Symptome der Parkinson-Erkrankung sind durch den Verlust nigrostriataler Neurone im Mittelhirn bedingt, der zu einer verminderten dopaminergen Transmitter-ausschüttung im Striatum führt. Dieses Ungleichgewicht kann mit Hilfe der aktuell zur Verfügung stehenden Medikamenten wie z.B. L-Dopa insbesondere in frühen und mittleren Krankheitsstadien kompensiert werden. Jedoch gibt es auch bei der Parkinson-Erkrankung derzeit keine Medikamente, die kausal ansetzen und den eigentlichen neurodegenerativen Prozess aufhalten.

15.6. Amyotrophe Lateralsklerose

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) gehört zu den neurodegenerativen Erkrankungen, die vorwiegend das motorische Nervensystem betreffen und mit einer Degeneration des ersten (kortikalen) und des zweiten (bulbären und spinalen) motorischen Neurons assoziiert sind. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 55 Jahren. Klinisch-neurologisch ist die ALS durch das gemeinsame Auftreten von Degenerationszeichen der Pyramidenbahn (1. Motoneuron) - wie spastische Lähmung und Pyramidenbahnzeichen - und der motorischen Hirnnervenkerne und Vorderhornzellen (2. Motoneuron) – wie Schluckstörungen, schlaffe Parese, Muskelatrophien und Faszikulationen -

gekennzeichnet. Die mittlere Krankheitsdauer beträgt etwa 3,5 Jahre, jedoch gibt es auch langsam progrediente Formen mit wesentlich längerem Verlauf. Der überwiegende Teil der ALS-Fälle tritt sporadisch auf, etwa 5-10% der Patienten leidet an einer familiären Form der ALS. Bei der familiären ALS gibt es autosomal-dominant und autosomal-rezessiv vererbte Erbgänge. Hierzu gehören Mutationen im *SOD1*-Gen, das für eine Superoxid-Dismutase kodiert sowie in den Genen *FUS, C9ORF72* und *TARDBP.*

Bei der postmortalen pathologischen Untersuchung können die Vorderwurzeln des Rückenmarks verschmälert sein und der Gyrus praecentralis kann eine Atrophie aufweisen. Mikroskopisch findet sich im primär-motorischen Kortex, in den Vorderhörnern des Rückenmarks und in den motorischen Hirnnervenkernen des Hirnstamms ein Nervenzellverlust der motorischen Neurone sowie eine begleitende Gliose. Die kortikospinalen Bahnen, einschließlich der Vorder- und Seitenstränge des Rückenmarks, können eine deutliche Degeneration mit einer Entmarkung und zahlreichen Makrophagen bzw. aktivierten Mikrogliazellen zeigen. Die für die ALS typischen pathologische Proteinablagerungen sind zytoplasmatische oder nukleäre Aggregate der Proteine TDP-43 oder FUS in Neuronen und Oligodendrozyten der betroffenen anatomischen Regionen (siehe Abbildung 3). TDP-43-positive Einschlüsse sind hierbei wesentlich häufiger.

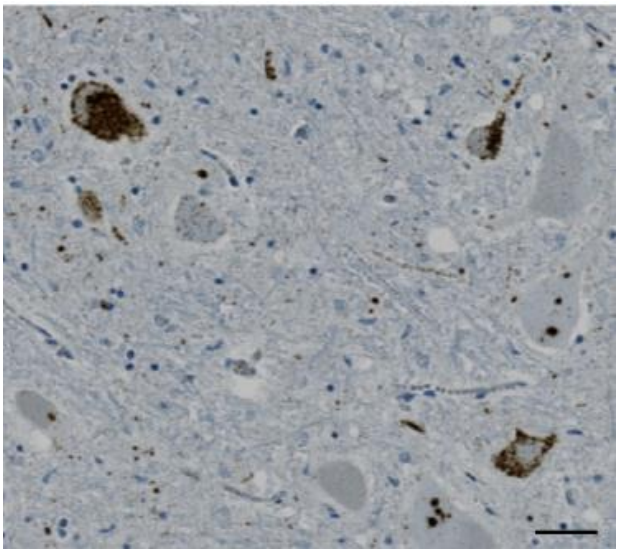


Abb. 15-3: Immunhistochemischer Nachweis von TDP-43-positiven Aggregaten in motorischen Vorderhornneuronen im thorakalen Rückenmark; Maßstabbalken: 50 µm.

Auch bei der ALS wird angenommen, dass die nachweisbaren Proteinaggregate bei der Pathogenese der Erkrankung eine wichtige Rolle spielen. Zudem werden, ähnlich wie bei der Alzheimer- und Parkinson-Erkrankung, unter anderem oxidativer Stress, mitochondriale Dysfunktion und Immunprozesse als wichtig für die Pathogenese diskutiert. Bisher stehen für die Behandlung der ALS keine kausal ansetzenden Medikamente zur Verfügung.

Abkürzungen

ZNS	Zentralnervensystem
TDP-43 und TARDBP	Transactive response DNA binding protein 43kDa
FUS	Fused in sarcoma
RNA	Ribonukleinsäure
DNA	Desoxyribonukleinsäure
APP	Amyloid Precursor Protein, Amyloidvorläuferprotein
SOD1	Superoxiddismutase 1
LRKK2	Leucine-rich repeat kinase 2
C9ORF72	chromosome 9 open reading frame 72

15.7. Vertiefungsfragen

- Neurodegenerative Erkrankungen sind häufig mit pathologischen Proteinaggregaten assoziiert, die im Extrazellulärraum, in neuronalen Zellen und/oder in Gliazellen gefunden werden können. Welche Beispiele kennen Sie?
- Welche klinischen und histopathologischen Veränderungen sind für die Alzheimer-Erkrankung, die Parkinson-Erkrankung und die amyotrophe Lateralsklerose charakteristisch?

15.8. Verwendete und weiterführende Literatur

Ellison D, Love S et al, Neuropathology. A Reference Text of CNS Pathology. Edinburgh, Elsevier Mosby, 3rd ed. 2013

Gabor G. Kovacs. Neuropathology of Neurodegenerative Diseases. A Practical Guide. Cambridge University Press, 2015

Pathologie [Bd. 6]: Neuropathologie, hrsg. von Pfeifer, J. u.a., Berlin; Heidelberg: Springer, 2012, 3. Aufl.

NOTIZEN

16. Tumor – Neuropathologie (Gerrit Gielen)

Lernziel

Ziel der Vorlesung „Tumor-Neuropathologie“ ist die einführende Vermittlung der biologischen Besonderheiten von Tumoren des zentralen und peripheren Nervensystems, deren Klassifikation und Gradierung. Anhand von häufig vorkommenden Tumoren soll beispielhaft das Konzept der diffusen Infiltration glialer Tumoren erläutert werden. Zudem wird auf das Ineinandergreifen der histo- und molekularpathologischen Untersuchungen in der neuropathologischen Routine-Diagnostik eingegangen.

16.1. Kurze Einführung

Tumoren des zentralen und des peripheren Nervensystems sowie seiner bedeckenden Häute werden nach der aktuell gültigen WHO-Klassifikation von 2016 in die verschiedenen Entitäten eingeteilt („klassifiziert“). Basierend auf der Histomorphologie, also der mikroskopischen Diagnostik von operativ entnommenen Gewebeproben, werden mithilfe konventionell-histologischer und immunhistochemischer Untersuchungsmethoden die entsprechenden Tumoren einer Entität zugeordnet und in ihrer Dignität eingestuft („gradiert“). Das im Rahmen der Routine-Diagnostik erhobene Immunprofil eines Tumors erlaubt dabei Rückschlüsse auf die Differenzierung des Tumorgewebes. So teilen beispielsweise astrocytär differenzierte Tumoren („Astrocytome“) bestimmte Marker mit oligodendroglial differenzierten Tumoren („Oligodendrogliomen“), lassen sich durch andere Immunmarker aber auch von diesen unterscheiden. Die molekularpathologische Bestimmung sogenannter Biomarker, also bestimmter molekularer Merkmale der Tumorzellen auf DNA- oder RNA-Ebene bzw. epigenetische Veränderungen, nimmt dabei einen zunehmend größeren Stellenwert ein und erlaubt eine immer genauere Einteilung bzw. Subtypisierung der Tumorentitäten, führt jedoch gleichzeitig zu einer gesteigerten Komplexität in der neuropathologischen Tumordiagnostik.

16.2. Besondere Eigenschaften von Gehirntumoren

Eine Besonderheit der neuropathologischen Tumorklassifikation ist die Beschreibung von mehr als 120 verschiedenen Tumorentitäten, sowie zudem mehrerer vorläufiger Entitäten und zahlreicher Subtypen einiger Tumoren. Auf die bei Erwachsenen am häufigsten vorkommenden hirngewebseigenen Tumoren, die Gruppe der diffusen Gliome, soll im Verlauf besonders eingegangen werden.

Generell hängt die klinische Symptomatik, unter der ein Hirntumorpatient leidet, entscheidend von der Lokalisation des Tumors und den durch ihn affektierten Strukturen als weniger von seiner Dignität ab. Durch das raumfordernde Wachstum eines intrakraniellen Tumors besteht dabei immer eine Bedrohung des Patienten durch einen zunehmenden Hirndruck. Auch biologisch gutartige Tumoren können also mit einer zunehmenden Einklemmungsgefahr einhergehen und so das Leben des Patienten akut gefährden.

Die raumfordernde Wirkung eines Hirntumors beruht dabei jedoch nicht nur auf einem lokal verdrängenden Wachstum, sondern auch auf dem für die meisten Gliome typischen diffus-infiltrativen Wachstumsverhalten, bei dem präexistente Gehirnstrukturen zunächst nicht verdrängt, sondern von den Tumorzellen unterwandert werden (siehe Punkt 16.4. und Abb. 16-1). Daraus resultiert, dass eine vollständige neurochirurgische Resektion („R0-Situation“) bei diffusen Gliomen nie erreicht werden kann. Ein weiteres Merkmal insbesondere der diffusen Gliome ist die Neigung, im Laufe der Zeit durch anwachsende genetische und genomische Veränderungen an Bösartigkeit zuzunehmen, was man als maligne Progression bezeichnet. Im Gegensatz zu zahlreichen soliden Tumoren bilden hirngewebseigene Tumoren jedoch in aller Regel keine Fernmetastasen, sondern sind offenbar auf das spezielle Mikromilieu des ZNS angewiesen.

16.3. Tumordiagnostik in der Neuropathologie - Klassifikation und Gradierung

Die WHO-Klassifikation dient nicht allein der Definition verschiedener Tumorentitäten, sondern auch der Einteilung ihrer biologischen Wertigkeit. Generell werden dabei vier Grade der

Dignität unterschieden und mit römischen Ziffern bezeichnet:

WHO Grad I:	Gutartige Tumoren, einhergehend mit guter Prognose und Heilungsmöglichkeit, oft jedoch aber in Abhängigkeit des Resektionsausmaßes.
WHO Grad II:	Bei verschiedenen Tumorentitäten kann eine Gradierung nach WHO Grad II unterschiedliche Dinge bedeuten. Oft findet sich dabei eine gesteigerte Proliferationsaktivität, die mit einer erhöhten Rezidivneigung einhergeht (zum Beispiel beim atypischen Meningeom WHO Grad II). Diffus infiltrierend wachsende Gliome entsprechen immer mindestens einem WHO Grad II.
WHO Grad III:	Die Tumoren zeigen bereits anaplastische Veränderungen mit gesteigerter Proliferations- und Mitoseaktivität und sind als bösartig zu bezeichnen.
WHO Grad IV:	A priori bösartige, Lebenszeit limitierende Tumoren mit aggressivem Wachstumsverhalten

16.4. Diffus infiltrierend wachsende Gliome

Diffus infiltrierende Gliome sind die häufigsten hirneigenen Tumoren bei erwachsenen Patienten (ca. 75% der Hirntumoren bei Erwachsenen sind diffuse Gliome). Die weitaus größte Gruppe ist dabei die der Astrocytome. Es gibt Astrocytome der Grade I bis IV, wobei das sog. Pilocytische Astrocytom (WHO Grad I) nicht diffus infiltrierend wächst und bei kompletter neurochirurgischer Resektion mit einer sehr guten Prognose einhergeht (siehe „Hirntumoren des Kindesalters“). Diffus wachsende Astrocytome werden nach WHO Grad II bis IV gradiert:

- Diffuses Astrocytom (WHO Grad II),
- Anaplastisches Astrocytom (WHO Grad III) und
- Glioblastom (WHO Grad IV).

Der früher gebräuchliche Namenszusatz „multiforme“ wird beim Glioblastom inzwischen weggelassen, ist jedoch sowohl auf makroskopischer als auch auf mikroskopischer

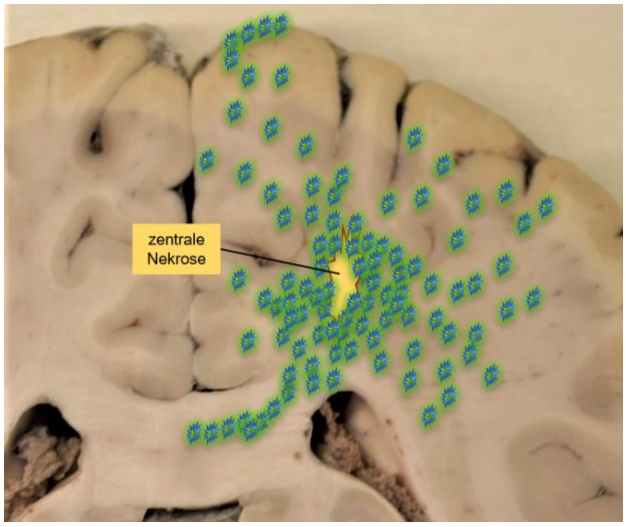
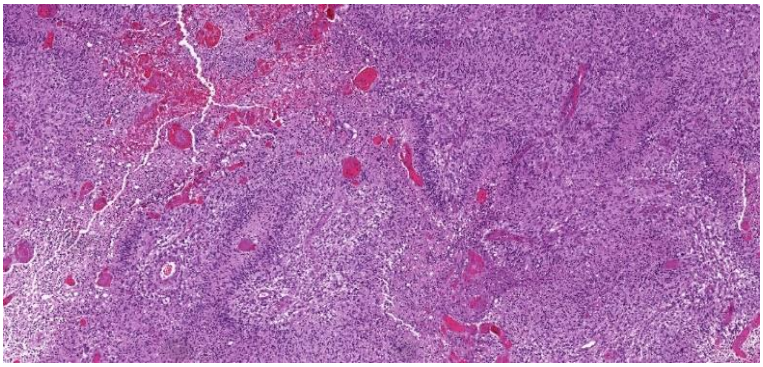


Abb. 16-1: zeigt schematisch das Prinzip der diffusen Infiltration gesunden Gehirngewebes durch gliale Tumorzellen. Diese können entlang präexistenter Faserbahnen migrieren (und zum Beispiel wie hier dargestellt über die Bahnen des Corpus callosum auf die Gegenseite wandern). Auch ein Einwandern von Tumorzellen in die Leptomeningen ist immer wieder zu beobachten.

und molekularer Ebene durchaus berechtigt.

Bei der Histologie-basierten Gradierung von Astrocytomen werden unterschiedliche histo- und cytomorphologische Merkmale berücksichtigt. So stellen die Zelldichte und die zelluläre bzw. nukleäre Pleomorphie, die in der Regel mit steigender Malignität des Tumorgewebes ebenfalls zunehmen, eher „weiche“ Diagnosekriterien dar, wohingegen die mitotische Aktivität sowie das Vorliegen von Gefäßproliferaten und/oder Tumornekrosen „harte“ Diagnosekriterien darstellen. Finden sich zum Beispiel in einem diffusen Astrocytom zwei oder mehr Mitosen, so ist bereits mindestens ein WHO Grad III zu vergeben. Kommen nun Gefäßproliferate und/oder etwa strichförmige Nekrosen hinzu, liegt das Vollbild eines Glioblastoms (WHO Grad IV) vor.



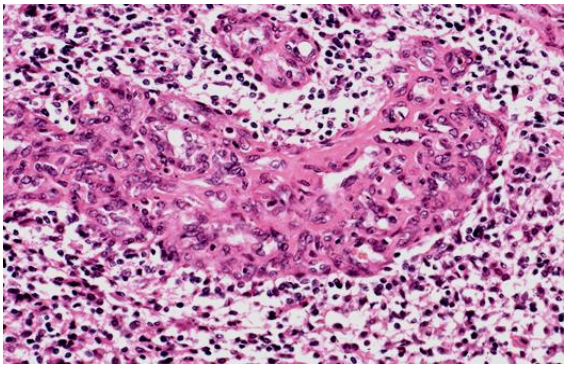


Abb. 16-2: zeigt die histologischen „hallmarks“ eines Glioblastoms, strichförmige Nekrosen und Gefäßproliferate (Konvolute proliferierender Endothelzellen) mit zahlreichen Lumina, die für die Blutversorgung eines so schnell wachsenden Tumorgewebes insuffizient sind. Infolgedessen nekrotisiert das Tumorgewebe, häufig unter dem typischen Bild sog. strichförmiger Nekrosen, bei denen die Tumorzelldichte perinekrotisch erhöht ist, was man Pseudopalisadenstellung nennt.

Die histologische Trennung zwischen WHO Grad III- und Grad IV-Astrocytomen ist zwar für die Prognoseeinschätzung von erheblicher Bedeutung, jedoch kann die Bestimmung bestimmter molekularer Merkmale der Tumorzellen die prognostische Genauigkeit signifikant verbessern. Dies führte in der WHO-Klassifikation von 2016 zu einer weiteren Subtypisierung der diffusen Gliome unter Verwendung einer sog. „integrierten Diagnose“, bei der neben der histologischen Entitätsbestimmung und der Gradierung nun zum Beispiel der Mutationsstatus der *IDH*-Gene hinzugefügt wird.

16.5. Molekulare Tumorneuropathologie

Die Betrachtung eines Tumors auf molekularer Ebene erlaubt einen tieferen Einblick in mögliche Mechanismen der Tumorentstehung, also in die biologische Natur der Tumorursprungszelle, ihrer Vermehrungs- und Verbreitungsmechanismen, woraus neue Ansätze für zielgerichtete Therapien („targeted therapy“-Konzepte) entwickelt werden können. Zudem kann die Bestimmung einiger Biomarker dazu beitragen, den therapeutischen Nutzen von (medikamentösen) Therapien vorherzusagen (sog. prädiktive Biomarker).

Ein gutes Beispiel für einen auch molekular definierten Tumor ist das Oligodendrogliom, ebenfalls ein diffus infiltrierend wachsendes Gliom. Reichte vor 2016 die histomorphologische Einteilung bei entsprechendem Immunprofil für die Diagnose eines Oligodendroglioms (WHO Grad II) bzw. eines anaplastischen Oligodendroglioms (WHO Grad III) aus, so ist heute der Nachweis einer *IDH*-Mutation sowie eines kombinierten und vollständigen Verlustes der Chromosomenarme 1p und 19q in den Tumorzellen mittels molekularer Untersuchungsmethoden unabdingbar. Die <u>integrierte Diagnose</u> lautet demnach nun: Oligodendrogliom (WHO Grad II), *IDH*-mutiert, 1p/19q-codeletiert. Finden weitere genetische oder genomische Veränderungen statt (z.B. Kopienzahlzugewinne (Amplifikationen) bestimmter Gene wie *EGFR*, *CDK4* etc.) und steigert sich die mitotische Aktivität des Tumors, so entwickelt sich ein anaplastisches Oligodendrogliom (WHO Grad III), *IDH*-mutiert, 1p/19q-codeletiert.

16.6. Hirntumoren des Kindesalters

Auch wenn viele Hirntumorentitäten sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern vorkommen können, sind bestimmte Tumorarten typisch für das Kindesalter. Dazu zählen pilocytische Astrocytome (WHO Grad I), Ependymome (WHO Grad II oder III), embryonale Tumoren wie das Medulloblastom (WHO Grad IV) und Keimzelltumoren.

16.6.1. Pilocytische Astrocytome

Pilocytische Astrocytome sind Astrocytome, die <u>nicht</u> diffus infiltrierend, sondern in aller Regel scharf abgegrenzt wachsen und daher – je nach Lokalisation - neurochirurgisch vollständig reseziert werden können. Diese häufig cystischen und histologisch biphasischen Tumoren sind fast immer gutartig und entsprechen einem WHO Grad I. Sie sind die häufigsten Gliome bei Kindern und jungen Erwachsenen. Sie sind charakterisiert durch Veränderungen im *MAPK*-Signalweg. Typisch ist ihre Cytomorphologie mit oft bipolaren, langen und haarförmigen Zellfortsätzen, die auch

namensgebend sind (lat. pilus, das Haar). Klassische Prädilektionsstellen sind die hintere Schädelgrube/ Kleinhirnbereich sowie cerebrale Mittellinienstrukturen (z.B. optico-hypothalamisch, im Sinne eines sog. „Opticusglioms“, häufig bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 1; Morbus von Recklinghausen). Innerhalb des Tumorgewebes kann man oft sog. „Rosenthalfasern“ erkennen, Degenerationsprodukte, die diagnostisch, insbesondere in der Abgrenzung zum diffusen Astrocytom (WHO Grad II) hilfreich sein können.

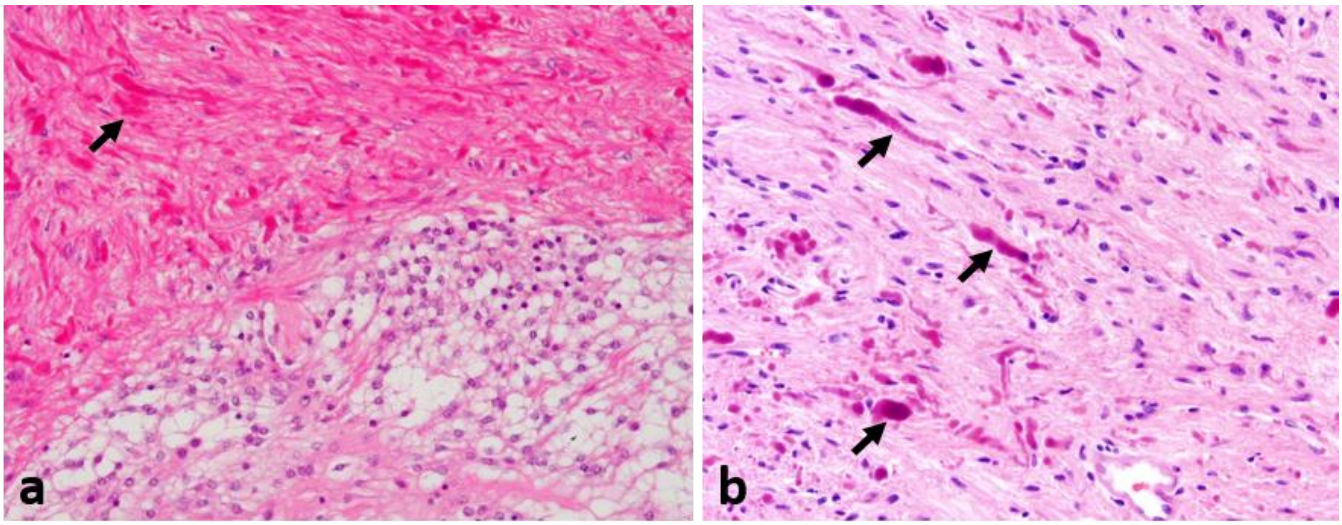


Abb. 16-3: Pilocytische Astrocytome zeigen histomorphologisch ein biphasisches Bild mit faserreichen Arealen einerseits (a, linke Bildhälfte) und mikrocystisch aufgelockerten Abschnitten andererseits (b, rechte Bildhälfte). Die Tumorzelldichte ist dabei gering bis moderat. Kräftig angefärbt sind längliche Degenerationsprodukte (sog. „Rosenthalfasern“; Pfeile in a und b), die typischerweise in pilocytischen Astrocytomen anzutreffen sind, bei diffus infiltrierenden Astrocytomen aller WHO-Grade jedoch fehlen.

16.6.2. Ependymome

Das Ependymom (WHO Grad II) und das anaplastische Ependymom (WHO Grad III) sind gliale Tumoren der Ventrikel-auskleidenden Ependymzellen. Insbesondere Ependymome der hinteren Schädelgrube („Posterior fossa-Ependymome“) kommen häufig im Kindesalter vor. Auch wenn Ependymome gut abgegrenzt wachsen, ist der Krankheitsverlauf variabel und vorrangig vom Resektionsausmaß, der molekularen Subgruppe und dem histologischen Grading abhängig. Histomorphologisch finden sich ependymale Rosettenformationen, Oberflächenstrukturen sowie Pseudorosetten mit perivaskulären kernfreien Manschetten. Das Tumorgewebe versucht also, eine Ventrikelauskleidung „nachzuahmen“.

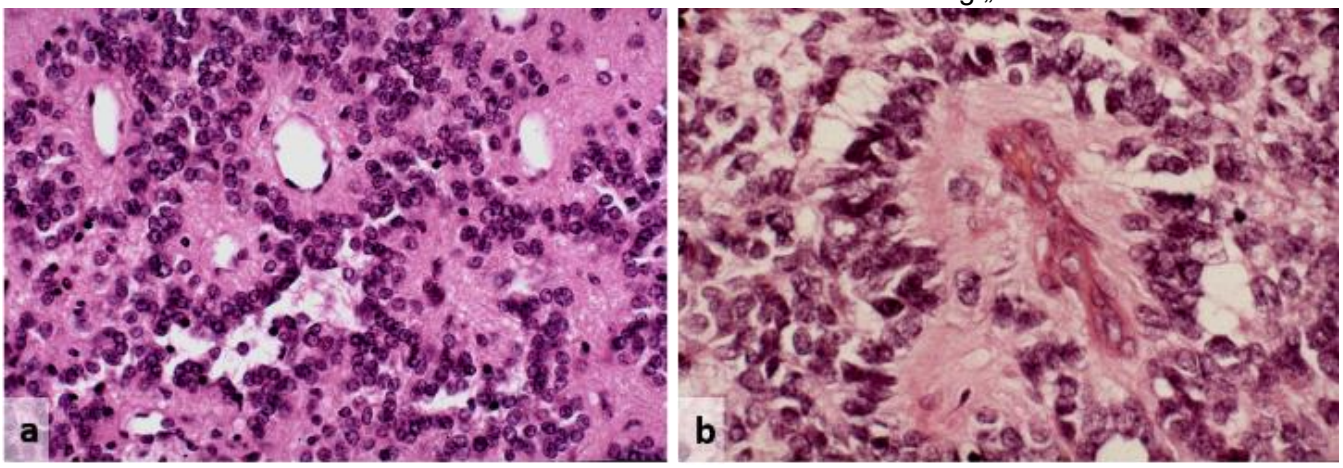


Abb. 16-4: zeigt „echte“ ependymale Rosetten (a, links) und perivaskuläre Pseudorosetten (b, rechts), wie man sie in Ependymomen typischerweise beobachten kann. Die Tumorzellen besitzen recht isomorphe, rundliche Zellkerne. Die Cytoplasmata bilden feine, fibrilläre Fortsätze, die insbesondere in den perivaskulären Pseudorosetten gut zur Darstellung kommen. Im Gegensatz zu diffus infiltrierenden Astrocytomen stellen Nekrosen bei Ependymomen kein gradierungsrelevantes Kriterium dar, da eine druckbedingte Nekrotisierung nicht zwingend die Dignität des Tumorgewebes widerspiegelt.

16.6.3. Medulloblastome

Medulloblastome (WHO Grad IV) sind embryonale Tumoren, die bei Kindern mit 25% aller intrakraniellen Tumoren den häufigsten malignen soliden Tumor darstellen. (Zum Vergleich: Ca. 25% der Medulloblastome entstehen in Erwachsenen, jedoch sind weniger als 1% der Hirntumoren bei Erwachsenen Medulloblastome.) Sie wachsen in den vierten Ventrikel oder sind im Kleinhirnparenchym lokalisiert (siehe Abb. 16-5a) und fallen daher durch eine kurze Anamnesedauer mit typischen Hirndruckzeichen auf: progrediente Kopfschmerzen, Übelkeit und Nüchternerbrechen sowie cerebelläre Ataxie.

In der aktuellen WHO-Klassifikation existieren eine histologische und eine genetische Einteilung parallel; die dort beschriebenen Subgruppen sind dabei nicht durchgehend deckungsgleich, so dass auch hier eine integrierte Diagnose aus histologischen und molekularen Parametern zusammenzufügen ist.

Histologisch unterscheidet man den sog. „klassischen“ Typ von desmoplastisch / nodulären, extensiv nodulären und anaplastisch / großzelligen Varianten.

In Transkriptomanalysen konnten darüber hinaus verschiedene molekulare Cluster beschrieben werden, die aktuell zu vier verschiedenen, genetisch definierten Subgruppen zusammengefasst wurden: 1. Medulloblastome mit Aktivierung des *WNT*-Signalweges, 2. Medulloblastome mit Aktivierung des *SHH*-Signalweges sowie sog. Gruppe 3- und Gruppe 4- Medulloblastome, jeweils ohne Aktivierung der genannten Signalwege.

Die Prognose für die Patienten unterscheidet sich bei den verschiedenen Subgruppen erheblich: Während klassische Medulloblastome mit *WNT*-Aktivierung als „low-risk“-Medulloblastome mit hoher Überlebensrate bezeichnet werden, sind zum Beispiel anaplastisch/großzellige, *SHH*-aktivierte Medulloblastome mit einer Mutation des Tumorsuppressorgens *TP53* „high-risk“-Tumoren mit sehr schlechter Prognose.

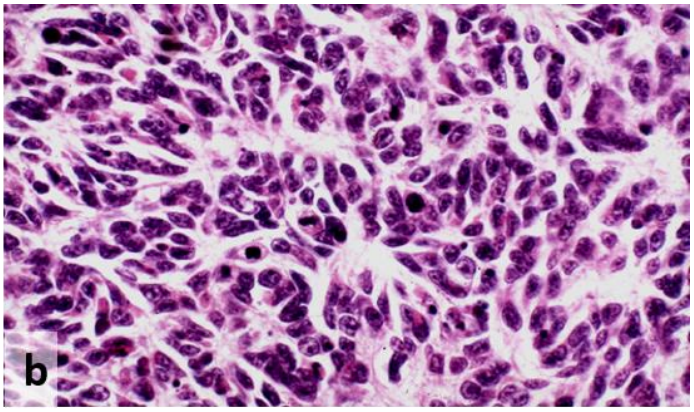


Abb. 16-5: Bild a zeigt einen makroskopischen median-sagittalen Schnitt durch ein Medulloblastom (WHO Grad IV), welches Kleinhirnanteile hier massiv verdrängt und auch auf den Hirnstamm drückt. Mikroskopisch (Abb. 16-5b) finden sich dichtgepackte Tumorzellen mit klein, rundlichen und hyperchromatischen (dunkelblauen) Zellkernen, während die Cytoplasmata oft nur schmal ausgebildet sind. Insbesondere bei klassischen Medulloblastomen kann man neuroblastische Rosettenformationen (sog. Homer-Wright-Rosetten) erkennen.

16.7. Tumoren der kranialen und paraspinalen Nerven

Die häufigsten Tumoren des peripheren Nervensystems sind benigne Nervenscheidentumoren, sog. Schwannome (syn. Neurinom; WHO Grad I), langsam wachsende Neoplasien der Schwannzellen. Eine häufige Manifestationslokalisation ist der Kleinhirnbrückenwinkel, in dem sog. Akustikusneurinome (syn. Vestibularis-schwannom) wachsen. Ein beidseitiges Auftreten von Akustikusneurinomen ist pathognomonisch für eine Neurofibromatose Typ 2. Die Prognose ist in Abhängigkeit vom Resektionsausmaß in der

Regel gut, auch weil der Tumor gegenüber dem Nerven verdrängend wächst, so dass dieser unter Umständen erhalten werden kann. Eine Malignisierung ist bei Schwannomen sehr selten (<1%). Die Hauptdifferentialdiagnose zum Schwannom ist das seltenere Neurofibrom, bei dem es sich ebenfalls um eine in der Regel benigne Schwannzellneoplasie handelt, welches jedoch die entsprechenden Nervenfaszikel so infiltriert und auffasert, dass der betroffene Nerv operativ nicht erhalten werden kann. Neurofibrome finden sich gehäuft bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 und können zu einem sog. Malignen peripheren Nervenscheidentumor (MPNST) entarten.

16.8. Tumoren der (Lepto-)Meningen

Die Gruppe der Meningeome stellt bei weitem den größten Anteil der leptomeningealen Tumore dar. Sie entstehen aus meningothelialen Zellen des Arachnothels und besitzen daher sowohl epitheliale als auch mesenchymale Eigenschaften, was sich in einer großen Bandbreite histologischer Subtypen widerspiegelt. In der Regel sind sie gutartig (ca. 70% der Meningeome sind WHO Grad I) und wachsen langsam. Bestimmte histologische Subtypen sind mit einer schlechteren Prognose bzw. höheren Rezidivrate assoziiert und werden daher nach WHO Grad II bzw. III gradiert. Auch eine gesteigerte mitotische Aktivität führt zur Höhergradierung (atypisches Meningeom; WHO Grad II und anaplastisches Meningeom; WHO Grad III).

Histologisch zeigen Meningeome ein ballenförmiges Wachstum mit wirbelförmigen Sekundärarchitekturen. Die Zellkerne sind in der Regel rund-oval und recht isomorph. Die Cytoplasmata lassen sich oft nicht voneinander abgrenzen und bilden ein Pseudosynzytium. Häufig findet man kleine, konzentrische Verkalkungen, sog. Psammomkörperchen. Zwar können auch gutartige Meningeome lokal aggressiv in benachbarte Strukturen wie Dura, Knochen und Haut einwachsen, gegenüber Hirngewebe wachsen sie jedoch zumeist langsam verdrängend. Liegt ein zapfenartiges Einwachsen ins ZNS-Gewebe vor, führt auch das zur Höhergradierung. Wie Schwannome kommen auch Meningeome gehäuft bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 2 vor.

16.9. Zerebrale Metastasen

Während hirneigene Tumore nur sehr selten Metastasen außerhalb des ZNS bilden, findet man bei bestimmten soliden Tumoren eine gehäufte Metastasierung ins ZNS. Dazu gehören in erster Linie Bronchialcarcinome, Mammacarcinome, klarzellige Nierenzell-carcinome und gastrointestinale Carcinome, darunter vor allem Coloncarcinome. Generell ist die Inzidenz von intrakraniellen Metastasen deutlich höher als die von hirneigenen Tumoren. Gelegentlich kommt es durch die cerebrale Metastasierung zur ersten klinischen Apparenz, d.h., der Primarius ist im Rahmen der Diagnostik der Hirnmetastase noch unbekannt. Nicht selten können anhand der Histomorphologie sowie des Immunprofils der Metastase Rückschlüsse auf das Ursprungsorgan gezogen werden. Auch Maligne Melanome der Haut können ins ZNS metastasieren. Diese können rein histologisch aber von primär im ZNS entstandenen Malignen Melanomen (Melanocyten entstammen dem Neuroektoderm!) nicht unterschieden werden. Weiterführende Mutationsanalysen können hier hilfreich sein.

Abkürzungen

CDK4	Cyclin-dependent kinase 4
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	epidermal growth factor-receptor
IDH	Isocitratdehydrogenase (vgl. Citrat-Zyklus)
lat.	lateinisch
MAPK	mitogen-activated protein-Kinase
MPNST	Maligner peripherer Nervenscheidentumor
RNA	Ribonukleinsäure
SHH	sonic-hedgehog (Signaltransduktionskaskade)
syn.	synonym
WHO	world health organization, Weltgesundheitsorganisation
WNT	zusammengesetzt aus wingless und Int-1 (Gene der WNT-Signaltransduktionskaskade)
ZNS	zentrales Nervensystem

Glossar

Amplifikation
Massiver Hinzugewinn der Kopienzahl eines Genes bzw. Genabschnittes

Gradierung (engl. ‚grading')
Bestimmung der biologischen Wertigkeit (Dignität) eines Tumorgewebes. In der neuropathologischen Diagnostik gibt es vier Dignitätsstufen: WHO Grad I bis IV.

Integrierte Diagnose
Mehrteilige Diagnose, bei der die histologisch bestimmte Tumorentität, die Gradierung nach WHO und Informationen über bestimmte molekulare Marker integriert werden. Zum Beispiel: „Anaplastisches Astrocytom (WHO Grad III), IDH-mutiert."

Klassifikation
Einteilung und Definition verschiedener Tumorentitäten

‚Targeted therapy'
Ausrichtung einer Therapie auf eine molekulare Zielstruktur (engl. ‚target')

16.10. Vertiefungsfragen

- Insbesondere in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation unterscheiden sich Hirntumoren in ihrer Erstsymptomatik. Finden Sie Beispiele.
- Welche verschiedenen Zelltypen gibt es im Gehirn? Von welchen Zellen gehen ZNS-Tumoren aus? Was könnte dabei der Begriff „glioneuronaler Tumor" bedeuten?

16.11. Verwendete und weiterführende Literatur

Burger PC, Scheithauer BW, et al, Diagnostic Pathology: Neuropathology, Amirsys Publishing Inc., 2012, 1st ed.

Ellison D, Love S et al, Neuropathology. A Reference Text of CNS Pathology. 3rd ed 2013, Elsevier Mosby

Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al, eds. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Rev. Lyon: IARC Press, 2016, 4th ed.

NOTIZEN

17. Epigenetik (Andreas Waha)

Lernziel

Das Ziel der Vorlesung „Epigenetik“ im Rahmen der allgemeinen Pathologie/Neuropathologie“ ist das Verständnis der wichtigsten epigenetischen Regulationsmechanismen und die Bedeutung ihrer pathologischen Veränderung für die molekulare Pathogenese, Diagnostik und Therapie von Hirntumoren zu vermitteln.

17.1. Kurze Einführung

Das Forschungsgebiet der Epigenetik beschäftigt sich mit reversiblen Veränderungen der Genexpression, die bei der Zellteilung auf Tochterzellen weitergegeben werden, ohne die Basensequenz der DNA zu verändern. Veränderungen der epigenetischen Regulation spielen eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von Hirntumoren und konnten durch Befunde der letzten Jahre wesentlich zum besseren Verständnis der Pathogenese dieser Tumoren beitragen.

17.2. Epigenetische Mechanismen

Epigenetische Mechanismen spielen eine bedeutende Rolle bei physiologischen Prozessen wie der Genomischen Prägung (Imprinting), der Inaktivierung eines X-Chromosoms, der Aktivierung und Inaktivierung spezifischer Gene (transkriptionelles Gedächtnis von Zellen), der Inaktivierung repetitiver Sequenzen und der Einteilung des Chromatins in aktive (Euchromatin) und inaktive (Heterochromatin) Bereiche.

Zu den epigenetischen Regulations-mechanismen gehören:

- DNA Methylierung an CpG Positionen
- Histon Modifikationen: z.B. Phosphory-lierung, Acetylierung, Methylierung
- Chromatin Remodeling
- Histon Varianten Zusammensetzung
- „nicht codierende“ RNAs

Alle diese Mechanismen können die Zugänglichkeit von Transkriptionsfaktoren an die DNA und damit die Genexpression lokalisierter Gene beeinflussen.

17.3. Methylierung von DNA

Der am besten erforschte epigenetische Regulationsmechanismus ist die Methylierung von DNA. Die kovalente Verknüpfung einer Methylgruppe an die 5’-Position von Cytosin wird in Zellen durch die Enzyme DNA-Methyltransferasen unter Verwendung des universellen Methylgruppen-Donors S-Adenylmethionin katalysiert. Diese Reaktion findet spezifisch an Cytosin Basen statt, auf die in der DNA die Base Guanin folgt, das sogenannte CpG-Dinukleotid. Auf diese Weise entsteht die Base 5’-Methylcytosin, die in unseren Zellen etwa 2-5% der Cytosin Basen ausmacht. Nach ihrer Funktion lassen sich die **DNA-Methyltransferasen** (DNMTs) in 2 Gruppen einteilen.

Das Enzym **DNMT1** ist hauptsächlich für die Methylierung von hemimethylierter DNA verantwortlich, die nach der DNA-Replikation (ein methylierter elterlicher DNA-Strang und ein neu synthetisierter nicht methylierter DNA-Strang) vorliegt. Wegen dieser Funktion wird das Enzym auch als Erhaltungs- bzw. maintenance-Methyltransferase bezeichnet.

Die zweite Gruppe der Enzyme, die die Proteine DNMT3A und DNMT3B enthält hat eine hohe Spezifität für unmethylierte DNA und ist unter anderem für die sogenannte *de novo* Methylierung von DNA in der frühen Embryonalentwicklung zuständig. Hierbei ändert sich die DNA Methylierung sehr dynamisch und es folgt nach der Demethylierung der elterlichen Genomanteile nach der Befruchtung eine Re-Methylierung zu zelltypspezifischen Methylierungsmustern in der inneren Zellmasse der Blastocyste. Diese Vorgänge sind essenziell für die physiologische Entwicklung und es wurde gezeigt, dass rekombinante Embyros von Mäusen mit inaktiven DNA-Methyltransferasen in einem frühen Entwicklungsstadium absterben.

Die Demethylierung von DNA ist ebenfalls ein enzymatischer Prozess, der durch die sogenannten **TET-Enzyme** (Ten-Eleven-Translocation, benannt nach einer charakteristischen chromosomalen Translokation bei der akuten myeloischen Leukämie AML) katalysiert wird. Hierbei kommt es zu einer sequenziellen Oxidation von 5’-

Methylcytosin über 5'-Hydoxymethylcytosin, 5'-Formylcytosin, 5'-Carboxycytosin welches durch das Enzym Thymin-DNA-Glycosylase (TDG) hydrolysiert werden kann. Daraufhin wird es durch Basenexcisionsreparatur durch Cytosin (C) ersetzt.

Betrachtet man die Verteilung und den Gehalt unseres Genoms an CpG-Dinukleotiden und ihre Methylierung, so zeigen sich einige interessante Fakten:

- CpG Dinukleotide kommen im Genom vergleichsweise **selten** vor (10% der berechneten Verteilung). 70% von ihnen liegen methyliert vor.
- CpG Dinukleotide treten sehr häufig am 5´ Ende von Genen im Promotor und im ersten Exon auf; diese CpG reichen Regionen werden als **CpG-Insel** bezeichnet und kommen in etwa 60% aller Gene vor.
- In **normalen Zellen** liegen CpG-Inseln (0.5-1kb) überwiegend im **unmethylierten Zustand** vor (Ausnahme: Gene auf X-Chromosom, Gene mit Imprinting, Repetitive Sequenzen, Transponierbare Elemente).

Veränderungen der DNA Methylierung sind ein bedeutender Pathomechanismus bei der Entstehung von Tumoren und können in 2 unterschiedlichen Formen auftreten:

Eine **fokale Hypermethylierung in CpG Inseln** von Tumor-assoziierten Genen führt zu einer verminderten Transkription und Expression wichtiger Wachstumsregulatoren. Zu den Genen mit häufiger Hypermethylierung in Tumoren zählen Regulatoren des Zellzyklus (*CDKN2A/B, CCND2, RB1),* DNA Reparaturgene (*MGMT, BRCA1, MLH1*), Apoptose Regulatoren (*DAPK, TMS1, TP73*), Gene mit Bedeutung für die Metastasierung (*CDH1, CDH13, PCDH10*), Entgiftung (*GSTP1*) sowie Gene der zellulären Signalweiterleitung und Transkriptions-Regulation (*ESR1, ESR2, RASSF1, APC, DKK1*). Neben der transkriptionellen Inaktivierung kann eine Methylierung von Cytosin auch zu einer Mutation führen, da 5'-Methylcytosin in Zellen durch hydrolytische Desaminierung zu Thymidin umgewandelt werden kann.

Daneben wird in einigen Tumorzellen ein genomweiter Verlust der DNA Methylierung (**genomweite Hypomethylierung**) beobachtet, der zu einer verstärkten Transkription von Genen führt, die unter physiologischen Bedingungen nur von einem elterlichen Allel exprimiert werden (z.B. *IGF2*). Neben dieser Aktivierung von wachstumsfördernden Genen wurde auch gezeigt, dass das Genom von Tumorzellen mit genomweiter Hypomethylierung sehr instabil ist und häufig Translokationen und Deletionen aufweist.

Die DNA Methylierung als zentraler Pathomechanismus der Karzinogenese ist nicht nur rein akademisch von besonderem Interesse, sondern besitzt eine Reihe **translationaler Aspekte**, die bereits in der klinischen Anwendung sind:

- Der Nachweis Tumor-spezifischer DNA-Methylierung in Blut/Urin etc. kann zur **Früherkennung von Tumoren** genutzt werden.
- Die Analyse des DNA-Reparaturgens ***MGMT*** in malignen astrocytären Gliomen und großzelligen ZNS Lymphomen ist ein **prädiktiver Marker** für das Ansprechen auf alkylierende Chemotherapie.
- Da die Methylierung von DNA reversibel ist, besteht die Möglichkeit über die Gabe von Cytosin-Analoga die Methylierung der Tumor DNA zu reduzieren und den Mechanismus so auch **therapeutisch** zu nutzen.
- Genomweite Methylierungsanalysen haben gezeigt, dass unterschiedliche Tumorentitäten charakteristische Methylierungsmuster aufweisen, über die eine Identifikation von Tumoren bei unklarer histologischer Situation erfolgen kann. Auf diese Weise kann die Erstellung eines genomischen Methylierungsmusters die klassische histologische **Diagnostik** ergänzen.

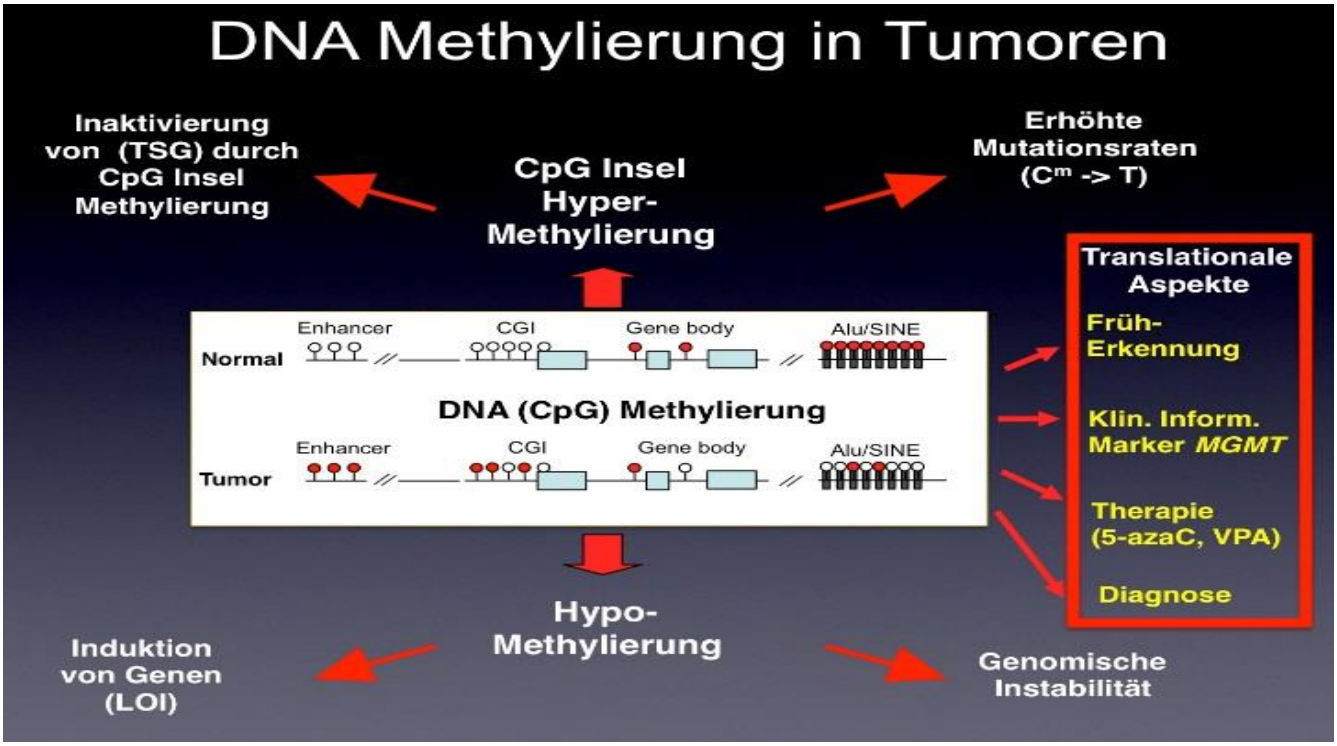


Abb. 17-1: Zentrale Bedeutung von Veränderungen der DNA-Methylierung für die molekulare Pathogenese von Tumoren und ihre translationalen Aspekte für die Klinik.

17.4. Die Methylierung von *MGMT* als epigenetischer prädiktiver Marker in malignen Gliomen

Die Methylierung des *MGMT*-Gens, das für das DNA-Reparaturenzym O(6)-Methylguanin-DNA-Methyltransferase kodiert, ist ein etablierter prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf Chemotherapie mit alkylierenden Agenzien. In einer Phase II-Studie wurde gezeigt, dass die Methylierung im 5'-Bereich des Gens mit einem besseren klinischen Verlauf von Glioblastompatienten assoziiert ist, die mit dem alkylierenden Agens Temozolomid behandelt wurden. Diese Substanz führt durch die Bildung von O(6)-Methylguanin-Addukten zur Apoptose in MGMT-defizienten Gliomzellen. Die Methylierung von MGMT ist daher ein wichtiger epigenetischer Biomarker für die molekulare Diagnostik von Gliompatienten.

17.5. Mutation von *IDH*; ein bedeutender Pathomechanismus in Gliomen

Durch den Einsatz umfassender Genomanalysen an der DNA von Gliomen konnten spezifische Mutationen in Genen nachgewiesen werden, deren Produkte an epigenetischen Prozessen beteiligt sind. Als wichtigstes Beispiel ist hier das Gen ***IDH1*** zu nennen, das das Protein Isocitrat-Dehydrogenase 1 kodiert. Die physiologische Funktion des Enzyms ist die oxidative Abspaltung von Kohlenstoffdioxid von Isocitrat, wobei α-Ketoglutarat entsteht. Diese Reaktion findet im Cytoplasma statt und ist die wesentliche Quelle für die Reduktionsäquivalente „NADPH". Zudem wirkt α-Ketoglutarat als wichtiger Cofaktor bei einer Reihe von Enzymen, die unter anderem an der Demethylierung von DNA und Histon-Proteinen mitwirken. Eine spezifische „gain of function-Mutation" des Gens *IDH1* (an Position Arginin 132; R132) oder seltener *IDH2* (Arginin 172; R172) führt dazu, dass die Enzyme nun unter Verbrauch von NADPH α-Ketoglutarat in den Onkometaboliten 2-Hydroxyglutarat (2HG) umwandeln. Dieser Onkometabolit stört die Funktion von Proteinen z.B. DNA-Demethylasen (**TET-Enzyme**), Histon-Demethylasen, wodurch ein charakteristisches Hypermethyliertes Tumorgenom entsteht, was als **G-CIMP (Glioma-CpG Island Methylator Phenotype)** bezeichnet wird.

Mutationen von *IDH1* und *IDH2* treten in sekundären Glioblastomen und ihren Vorläuferläsionen (diffusen Astrozytomen WHO

Grad II und anaplastischen Astrozytomen WHO Grad III) sowie in Oligodendrogliomen auf. Bei Oligodendrogliomen ist der Nachweis von *IDH*-Mutationen und ein typischer vollständiger und kombinierter Verlust der Chromosomenarme 1p und 19q Voraussetzung für die Diagnosestellung. In primären Glioblastomen, die *de novo* ohne erkennbare niedrig-gradige Vorläuferläsion entstehen, treten dagegen nur selten *IDH*-Mutationen auf. Im Vergleich zeigen solche Glioblastompatienten deren Tumoren eine *IDH*-Mutation tragen ein deutlich längeres Überleben als Patienten mit Glioblastomen ohne *IDH*-Mutation.

17.6. Modifikation von Histonen

Im Vergleich zur DNA-Methylierung ist die post-translationale Modifikation von Histonen als epigenetischer Mechanismus deutlich komplexer. Neben der Addition von Methylgruppen auf Aminosäuren der Histone kommen auch Acetylierungen, Phosphorylierungen und weitere Modifikationen vor, die die Aktivität von Genen in dem jeweiligen Chromatinbereich bestimmen. Dabei ist sowohl die Position der modifizierten Aminosäure als auch die Art der Modifikation spezifisch mit einer definierten Funktion verbunden. In der Literatur wird oft eine Nomenklatur verwendet, die zunächst das Histon-Protein und dann die Art und Position der Aminosäure (englischer 1 Buchstaben Code) bezeichnet (z.B. H3K9, Histon 3 Aminosäure K = „Lysin“ an Position 9). Im Gegensatz zur Methylierung von DNA können bis zu 3 Methylgruppen auf die Aminosäure Lysin übertragen werden.

Einige **wichtige post-translationale Modifikationen von Histonen** sind im Folgenden aufgeführt:

17.6.1. Aktivierende kovalente Modifikationen

17.6.1.1. Acetylierung der Aminosäure Lysin (z.B. H3K14, H3K18, H3K23)

Die Acetylierung von Histonen neutralisiert die positive Ladung der Aminosäure Lysin (K), wodurch die Wechselwirkung mit der negativ geladenen DNA herabgesetzt wird. Dies fördert die Zugänglichkeit des Chromatins für Transkriptionsfaktoren und damit die Aktivität hier lokalisierter Gene.

17.6.1.2. Methylierung der Aminosäure Lysin an den Positionen H3K4, H3K36 und H3K79

Die Aminosäure H3K4 z.B. wird durch die Histon-Lysin-Methyltransferasen SET1, 7, 9 methyliert (H3K4me3). Diese epigenetische Markierung wird durch das Enzym CHD1 (CHROMO domain helicase 1) gebunden, das die Transkription hier lokalisierter Gene begünstigt.

17.6.2. Inaktivierende kovalente Modifikationen

Methylierung der Aminosäure Lysin an den Positionen **H3K9, H3K27 und H4K20**. Die Aminosäure Lysin 9 von Histon 3 (**H3K9**) wird z.B. durch die Histon-Lysin-Methyltransferase SUV39H methyliert. Diese epigenetische Markierung wird durch das Protein HP1 (Heterochromatin-Protein 1) gebunden und es induziert die Bildung von transkriptionell inaktivem Heterochromatin.

Die **Aminosäure Lysin 27 von Histon 3 (H3K27)** wird durch die Histon-Lysin-Methyltransferase EZH2 methyliert. Diese epigenetische Markierung wird durch den Polycomb-Protein Komplex gebunden, wodurch hier lokalisierte Gene Zelltyp spezifisch inaktiviert werden. Dies wird auch als zelluläres Gedächtnis bezeichnet, da diese Information auch nach der Zellteilung erhalten bleibt.

Wie alle epigenetischen Regulationsmechanismen ist auch die Modifikation von Histonen reversibel und kann durch spezifische Enzyme (Histon-Deacetylasen, Histon-Lysin Demethylasen, Desaminasen, Protein Phosphatasen) wieder revertiert werden.

17.7. Mutationen von Histonen; ein charakteristisches Merkmal pädiatrischer Glioblastome

In eine Untersuchung Protein kodierender DNA von 48 pädiatrischen Glioblastomen konnten Mutationen in den Genen ***H3F3A*, *ATRX*, und *DAXX*** beschrieben werden. *H3F3A* kodiert eine Replikations-unabhängige Histon 3 Variante und *ATRX* und *DAXX* kodieren Proteine eines Chromatin Remodeling Complexes, der für den Einbau dieser Histon-Variante in Heterochromatin an Telomeren und Centromeren benötigt wird. *H3F3A*-Mutationen sind mit >30% sehr häufige Alterationen in Glioblastomen von Kindern und jungen

Erwachsenen und konnten mit einem alternativen Mechanismus zur Verlängerung von Telomeren assoziiert werden. Die Mutationen im *H3F3A*-Gen lagen dabei an den Positionen K27 (***H3F3A* K27M**; Lysin> Methionin) und G34 (***H3F3A* G34R oder G34V**; Glycin wird zu Arginin oder Valin) Interessanterweise zeigen die beiden Mutationen eine Präferenz für bestimmte Lokalisationen der Tumoren auf. Während die Tumoren mit *H3F3A* K27M Mutationen bevorzugt in Mittellinien-Strukturen (Thalamus, Pons und Hirnstamm) zu finden sind, treten *H3F3A* G34 Mutationen bevorzugt in Tumoren der zerebralen Hemisphären auf.

Funktionelle Analysen sprechen dafür, daß die Mutation *H3F3A* K27M zu einer Inaktivierung der Polycomb Regulation führt (siehe oben). Der Polycomb-Repressions-Komplex kann die mutierte Position im Chromatin zwar binden, aber eine Methylierung durch die Histon-Lysin-Methyltransferase an der Aminosäure Methionin ist hier nicht möglich. Der Polycomb-Proteinkomplex kann die mutante Stelle im Chromatin nicht mehr verlassen, wodurch eine physiologische Polycomb Regulation (zelluläres Gedächtnis) nicht mehr gegeben ist (Verlust von H3K27me3) und ein stark verändertes Genexpressionsmuster in den Tumorzellen vorliegt.

Die Mutation der Aminosäure G34 zu Arginin oder Valin behindert die Bindung und Aktivität der Histon-Lysin-Methyltranferase SETD2 an die Aminosäure K36 desselben H3F3A Proteins. SETD2 bindet stattdessen an anderen Bereichen des Chromatins. Da die Methylierung von *H3F3A* an der Aminosäure Lysin 36 eine aktivierende epigenetische Modifikation darstellt, kommt es zu einer verstärkten Expression lokalisierter Gene z.B. des Gens *N-MYC*. Zudem spielt die Methylierung (me3) der Aminosäure Lysin36 eine wichtige Rolle bei der Reparatur von DNA. Eine Mutation der Aminosäure G34 begünstigt daher auch das Auftreten von DNA-Schäden. Der Nachweis der *H3F3A* Mutation K27M ist nach der WHO Klassifikation von Tumoren des zentralen Nervensystems (WHO 2016) Voraussetzung für die Diagnosestellung eines **Diffusen Mittelliniengliom (WHO Grad IV) *H3K27M* mutiert**.

17.8. Das Grundprinzip epigenetischer Regulation

Alle epigenetischen Regulationsmechanismen lassen sich in drei unterschiedliche Schritte gliedern. Je nachdem, welcher biologische Prozess induziert werden soll (z.B. Bildung von Heterochromatin, Zelltyp-spezifische Inaktivierung von Genen, Aktivierung von Genen) fügen spezifische Enzyme (z.B. DNA-Methyltransferasen = DNMTs, Histon-Acetyltransferasen = HAT, Histon-Lysin-Methyltransferasen = HKMT) eine molekulare Gruppe (z.B. Methylgruppe, Acetylgruppe) an DNA oder Aminosäuren von Histonen an. In einem zweiten Schritt wird dann diese geschriebene Information von Proteinen bzw. Proteinkomplexen über spezifische Proteindomänen gebunden (z.B. MeCP2 bindet mit Methyl-CpG bindender Domäne „MBD“ methylierte DNA, Proteine mit einer sog. BROMO Domäne binden acetylierte Lysin-Aminosäuren, Proteine mit CHROMO-, oder TUDOR- Domäne binden methylierte Lysin-, bzw. Arginin-Aminosäuren) was den entsprechenden biologischen Prozess bewirkt. Da epigenetische Modifikationen per Definition reversibel sind, können die an die DNA bzw. Aminosäuren gebundenen Gruppen durch eine Reihe von Enzymen wieder entfernt werden, wodurch der ursprüngliche Zustand wiederhergestellt ist.

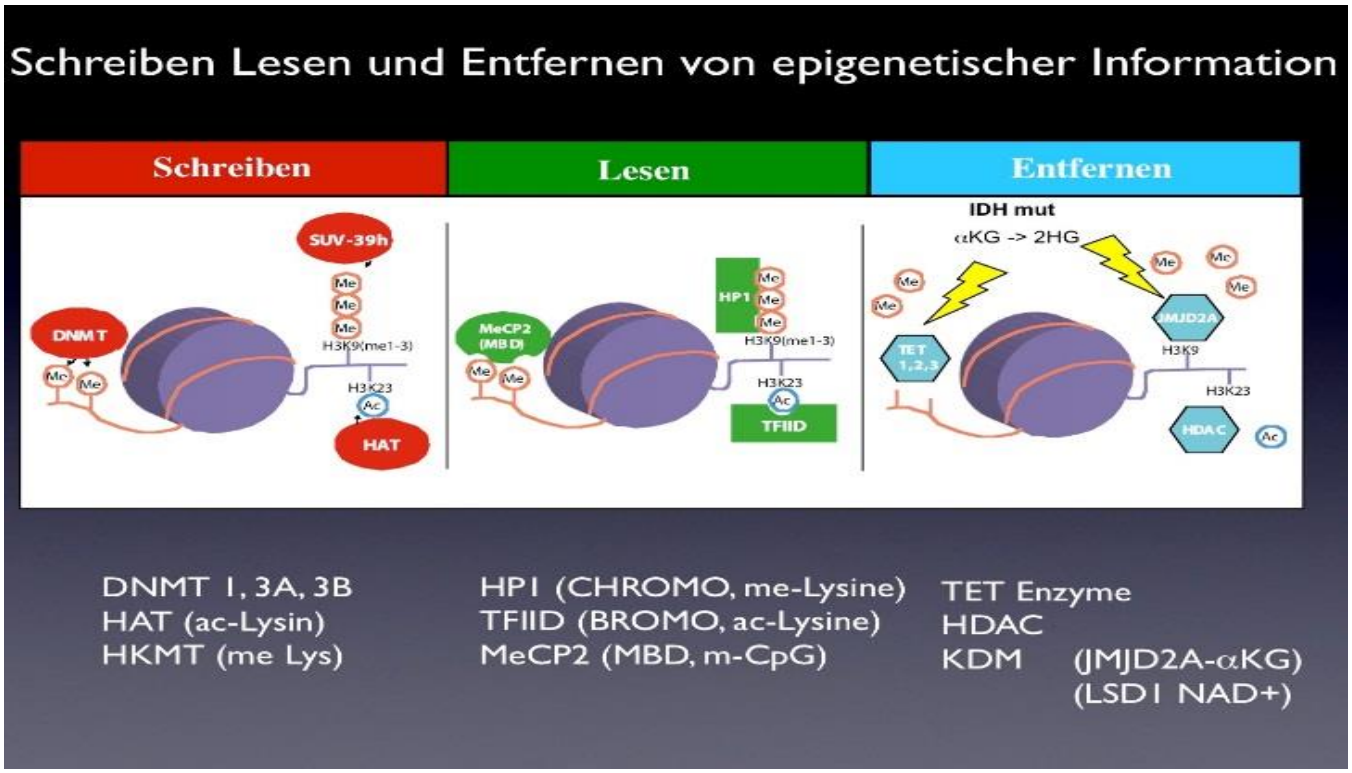


Abb. 17-2: Epigenetische Informationen werden in Form von molekularen Gruppen enzymatisch auf CpG-Dinukleotide der DNA oder Aminosäuren von Histonen übertragen (geschrieben). Diese Modifikationen können von Proteinen über Proteindomänen (CHROMO, BROMO, MBD) gebunden (gelesen) werden, die eine spezifische biologische Funktion ausführen (z.B. Transkription, Heterochromatin-Bildung, Gen-Inaktivierung). Die molekularen Gruppen werden von spezifischen Enzymen wieder entfernt. Im rechten Bild sind Enzyme markiert dargestellt, die in Gliomen mit IDH1/2-Mutation inaktiv sind.

Abkürzungen

DNA	Desoxyribonukleinsäure
HAT	Histon-Acetyltransferase
HDAC	Histon-Deacetylase
HKMT	Histon-Lysin Methyltransferase
PRMT	Protein Arginin N-Methyltransferase
GBM	Glioblastoma multiforme
PRC2	Polycomb-Komplex bindet H3K27(me)
MGMT	O^6-Methylguanine-DNA Methyltransferase
IDH	Isocitrat Dehydrogenase
TET	Ten Eleven Translocation, bewirken Demethylierung von DNA
DNMT	DNA-Methyltransferase
MBD	Methyl CpG bindende Domäne
KDM	Lysin (K) spezifische Demethylase
α-KG	alfa Ketoglutarat
2-HG	2-Hydroxyglutarat
JMJD2A	Lysine-spezifische Demethylase 2A (α-KG abhängig)
LSD1	Lysine- spezifische Demethylase 1 (NAD+ abhängig)
G-CIMP	Glioma-CpG Island Methylator Phenotype

17.9. Vertiefungsfragen

- Nennen Sie Beispiele für epigenetische Regulationsmechanismen.
- Definieren Sie den Begriff Epigenetik.
- Welche Genmutation bewirkt den Gliom-Hypermethylierungs-Phänotyp?
- Welcher epigenetischer Marker zeigt ein positives Ansprechen auf Chemotherapie mit alkylierenden Agenzien bei GBM Patienten an?
- Welche primären Hirntumoren weisen Mutationen der Gene IDH1/IDH2 auf?
- Nennen Sie Beispiele für aktivierende und inaktivierende epigenetische Modifikationen.

17.10. Verwendete und weiterführende Literatur

Allis, C. David.: Epigenetics, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2006 (31. Oktober), 1. Aufl., ISBN: 978-0- 87969-875-1

Tost, J.: Epigenetics, hrsg. von Norfolk: Caister Academic Press, 2008 (März), ISBN: 978-1-904455-23-3

NOTIZEN

NOTIZEN

✂

Fragebogen zum Skript Allgemeine Pathologie
(Antworten: freier Text und Markieren der Bewertungssternchen)

Frage 1	Enthält das Skript die Inhalte der entsprechenden Vorlesung?
Ihre Antwort ☆ ☆ ☆ ☆ ☆	
Frage 2	Ist der Aufbau der Skriptbeiträge hilfreich?
Ihre Antwort ☆ ☆ ☆ ☆ ☆	
Frage 3	Sind die Skripttexte und Skriptabbildungen verständlich?
Ihre Antwort ☆ ☆ ☆ ☆ ☆	
Frage 4	Haben Sie das Skript zur Prüfungsvorbereitung genutzt?
Ihre Antwort ☆ ☆ ☆ ☆ ☆	
Frage 5	Finden Sie in diesem Skript die wichtigsten Themen der Allg. Pathologie?
Ihre Antwort ☆ ☆ ☆ ☆ ☆	

Ihre sonstigen Anregungen und hilfreiche Kritik:

✂

Wir bitten Sie, uns Ihre Antworten an die mail-Adresse

lehre.pathologie@ukbonn zu senden oder an der Pforte des Institutes abzugeben.

Vielen Dank