

## F - Wachstumsstörungen

### Atrophie

#### 59. Was ist die Atrophie und was sind ihre Ursachen?

- Die *Atrophie* bezeichnet die volumetrische Verkleinerung der einzelnen parenchymatösen Organe, die auf der Verkleinerung der einzelnen Parenchymzellen beruht, ohne die Verminderung der Zellzahl.
- Die Hauptursachen sind:
  - Verminderte Arbeitsbelastung (z.B. bei Skelettmuskeln durch Immobilisation)
  - Partieller o. Kompletter Verlust der Innervation
  - Verminderte Blutversorgung (z.B. im Gehirn oder in den Nieren)
  - Verminderte oder fehlende endokrine Stimulation (Brustdrüse, Endometrium, Ovarie, Nebennieren etc)
  - Mangelernährung – Hungerzustände: Ganzkörperatrophie – *Kachexie*
  - Der Alterungsprozess führt, durch Zusammenschluss der o.g. Faktoren zu einer 'physiologischen' Atrophie

#### 60. Welche zellulären – biochemischen- molekularen Ursachen stehen hinter dem Alterungsprozess?

- Die Akkumulation von freien Radikalen führt zur Schädigung der Nucleinsäuren, der Proteine und der Membranlipide. Das letztere führt zu Bildung von *Lipofuszin* Szabadgyök akkumuláció következményes nukleinsav, protein, membrán lipid. károsodással, az utóbbi miatt *lipofuscin* képződéssel. Man kann eine positive Korrelation zwischen der Aktivität der zellulären SOD (Superoxyddismutase) und dem Alter nachweisen.
- Posttranslationelle Modifikation: es ist die nicht enzymatische Modifikation der intrazellulären Proteine mit Zuckerkomponenten, die zur funktionellen Beeinträchtigung der Proteine führt und durch passive Adsorption geschieht = Glykogenierung. Beispiele: Kollagen - die Glykogenierung der Basalmembran führt zu verminderten Permeabilität/Diffusion; Glykogenierung des LDL-Rezeptors führt zur verminderten Affinität, sprich Hypercholesterinämie
- Nur zum Teil bekannte genetischen Faktoren können den Alterungsprozess beeinflussen (z.B. die Lebensdauer eineiiger Zwillinge ist signifikant ähnlicher als die der zweieiigen). Eine Rolle spielen wahrscheinlich die *mismatch repair Gene/Proteine* oder die Aktivität der *Telomerase* (ersetzt die TTAGGG-Sequenz), was zu einem begrenztem mitotischen Potential führt.

#### 61. Welche sind die morphologischen Charakteristika der Atrophie?

- Mikroskopische Charakteristika:
  - Verminderung der Mitochondrienzahl,
  - Verminderung der Anzahl der Myofilamente,
  - Verminderung des Gehalts an endoplasmatischem Retikulum,

- Autophagie ( Anwesenheit von mitochondrien-phagozytierenden Lysosomen),
- Gelblich-bräunliche Lipofuszingranula.
- Makroskopische Charakteristika:
  - Kleinere Organgröße, vermindertes Gewicht,
  - Braune Verfärbung
  - Vergrößerung der parenchymatösen Komponente (Bindegewebe, Gefäße) auf die Kosten des Parenchyms (prägnant auf der Schnittfläche des postmenopausalen Ovars), geschlängelter Verlauf der Gefäße.
  - Ein Organ kann auch ohne Atrophe kleiner werden:
    - *Hypoplasie*: Unterentwicklung eines Organs ( das Verhältnis des Parenchyms und der mesenchymalen Komponente ist erhalten),
    - *Aplasie*: nur die mikroskopische embryonale Organanlage liegt vor, makroskopisch ist kein Organ erkennbar,
    - *Agenese*: selbst die embryonale / mikroskopische Organanlage fehlt.

## **62. Was sind die klinikopathologisch wichtigsten Organbeispiele der Atrophie?**

- *Hirnatrophie (Atrophia cerebri)*. Entsteht im Alter auf dem Boden einer chronischen Ischämie. Makroskopische Charakteristika:
  - Verlust sowohl der grauen als auch der weißen Substanz (*was genau atrophiert?*),
  - Verbreiterung der intergyraler Räume und des subduralen Raums, Spannung der Brückenvenen,
  - Erweiterung der Hirnkammern (*hydrocephalus internus ex vacuo*),
  - Spitze Form des Frontallappens, da dieser besonders betroffen ist.
- *Morbus Alzheimer*. Präsenile Demenz. Beginnt i.d.R. im 6. Lebensjahrzehnt (Inzidenz 1%). Bei 85-90 jährigen erreicht die Inzidenz 40%. Stellt in Europa 53% aller Demenzerkrankungen dar. Es beginnt mit einer leichten Beeinträchtigung der höheren kognitiven Funktionen, über einer progressiven Desorientation und innerhalb von 5-10 Jahren entwickelt sich eine schwere Demenz mit Immobilität. In 5-10% ist es familiär. Etwa 100% der Patienten mit Down-Syndrom, die das 40 Jahr erleben, sind betroffen.
  - Makroskopische morphologische Veränderungen: massive Hirnatrophie (insbesondere im Frontal-, Temporal und Parietallappen), *hydrocephalus ex vacuo*.
  - Mikroskopische morphologische Veränderungen: ( betroffen sind insbesondere die graue Substanz des Hyppokampus, der Amygdala, des cerebralen Kortex mit Ausnahme der sensorischen und motorischen Region):
    - *Neurofibrilläre Bündel*: sie finden sich im Zytoplasma der Neurone, entstehen aus hyperphosphorylierten mikrotubuli-assoziierten Proteinen (*MAP-1* és *MAP-2*) und *Ubiquitin* . Die filamentöse Deposits (doppelhelikale Filamente – *PHF*) haben einen Durchmesser 7-9 nm, zeigen eine 80 nm-Periodizität, aber deren Struktur entspricht nicht dem Amyloid. Sie können den Zellkern dislozieren und sind in der HE-Färbung basophil und können versilbert werden.

- *Senile Plaques*: 20 – 150 µm große Gebilde bestehend aus dilatierten, geschwungenen neuralen Fortsätzen (Astrozyten) und Mikroglia mit zentralen Ablagerungen von Amyloid
- *Amyloid Angiopathie*: Ablagerung von demselben Amyloid in den Wänden der kleinen intrakortikalen und subarachnoidalen Arterien.
- *Granulovacuoläre Degeneration*: im Zytoplasma der Neurone entstehen 5 µm große Vakuolen, die argyrophile Granula beinhalten.
- *Hirano-Körper*: homogene, eosinophile, zum größten teil Aktin-haltige zytoplasmatische Inklusionen in den proxymalen Dendriten.
- Die Pathogenese des *Morbus Alzheimer* ist noch nicht ganz geklärt. Die bekannten Faktoren sind:
  - Die Amyloidablagerungen entstehen aus dem Amyloid-Präkursor-Protein (APP), wiegt 4 kD, besteht aus einer Peptidkette von 40 – 42 Aminosäuren ( $\beta$ -A<sub>4</sub>). APP kommt transmembran in den Gliazellen, Neuronen und Endothelien vor, es ist ein Proteinase-Inhibitor-artiges Protein, seine genaue Funktion ist unbekannt und es kodiert auf dem Chromosom 21. Auf seine Rolle deuten der Zusammenhang zwischen M. Alzheimer und Down-Syndrom sowie die Mutationen im APP-Gen bei dem familiären Alzheimer hin.
  - APP wird physiologisch von  $\alpha$ -, und  $\gamma$ -Sekretasen in nicht-amyloidogene Fragmente abgebaut. Im Falle einer Spaltung durch  $\beta$ -, und  $\gamma$ -Sekretase entsteht das amyloidogene  $\beta$ -A<sub>4</sub> Fragment. Die Mutationen in den Genen *Presilin 1* (PS1; Chr.14) und PS2 (Chr.1), welche die proteolytische Komponente der  $\gamma$ -Sekretase bilden, erhöhen das Risiko für das Entstehen des M. Alzheimer. Ein weiterer prädisponierender Faktor ist der homozygote Genotyp für *apoE $\epsilon$ 4* ( apoE $\epsilon$  ist von den Leberzellen und Astrozyten gebildetes Apolipoprotein, /Chr.19/, und besitzt 3 Allele / $\epsilon$ -2, 3, 4/. Es ist ein polymorphes Molekül, der in der Myelinisierung eine Rolle spielt.
- *Die braune Herztrophie (atrophia brunea cordis)* entsteht bei Kachexie. Das Herz ist braun, tropfenförmig, mit zugespitzter Apex und geschlängelten, lividen, epicardialen Koronarien. kann zu einer Herzinsuffizienz mit niedrigen Herzzeitvolumen führen.
- *Die Nierenatrophie (Atrophia renis)*. Entsteht meist einseitig als Folge einer atheroklerotisch bedingten Stenose der A. renalis. Die Niere wiegt 50-80 gr und es führt zu einer renovaskulären Hypertonie. Eine chronische *Pyelonephritis* kann auch die Ursache sein. Zu einer beidseitigen Nierenatrophie kann es im Endstadium der chronischen Glomerulonephritis kommen. Die Nieren wiegen 30-40 gr, es entsteht eine renoparenchymale Hypertonie; kann auch im Rahmen einer malignen Nephrosklerose bei maligner Hypertonie entstehen und in abgeschwächter Form auch bei benigner Nephrosklerose.
- *Nebennierenrindenatrophie (Atrophia corticis suprarenalis)*. Entsteht bei chronischen, konsumierenden Erkrankungen oder iatrogen bei langanhaltenden Steroidtherapie. Kann zur Nebennierenrindeninsuffizienz führen.

- *Osteoporose* – disszeminierte Skelettatrophie:
  - 'sekundär' durch Malnutrition, Endocrinopathie (Cushing, Hyperthyreose) sowie im Rahmen der Immobilisierung.
  - 'primär' – postmenopausale Osteoporose betrifft mehr oder minder jede Frau in dem Alter. Die Ursache ist durch den Östrogenmangel bedingte verminderte renale Produktion von Vitamin D<sub>3</sub>. Dies führt zu verminderten duodenalen Absorption von Ca<sup>++</sup>, erhöhter Sekretion von PTH, erhöhter Osteoklastenaktivität und Knochenresorption. Im Gegensatz von *Osteomalazie* vermindert sich sowohl die organische als auch die anorganische Komponente gleichmäßig, der Aufbau des Knochens wird nicht verändert, nur der Knochen wird wegen verminderten Dichte brüchig: Schenkelhalsfraktur (*fractura colli femoris*), Wirbelkörperkompression.

### **Hyperplasie**

#### **63. Bezogen auf die Proliferationskapazität, wie werden die menschlichen Zellen eingeteilt und mit welchen Methoden kann man die Proliferation bestimmen? Was ist die Hyperplasie?**

- Bezogen auf die Proliferationsfähigkeit unterscheiden wir drei Zelltypen:
  - Fixe postmitotische (permanente) Zellen, welche sich postnatal weder spontan noch bei erhöhtem Bedarf sich nicht teilen, Solche zellen sind die Nervenzellen und die Muskelzellen.
  - Labile postmitotische Zellen, welche postnatal unter normalen Umständen nicht, aber unter pathologischen Bedingungen oder erhöhtem Bedarf durchaus in den zellzyklus eintreten können und damit zur Proliferation fähig sind, wie z.B. die Leberzellen oder die tubulären Epithelien der Niere.
  - Intermitotische Zellen, welche nach einer unterschiedlich langen G<sub>0</sub>-Dauer, immer wieder in den Zellzyklus eintreten. Beispiele hierfür sind die Zellen der Epidermis, der Schleimhäute, die Spermatogonien und die hämatopoetischen Zellen des Knochenmarks.
  - Bei erhöhten bedarf reagieren die fixen postmitotischen Zellen mit einer Hypertrophie, die labilen postmitotischen bzw. die intermitotischen zellen mit einer Hyperplasie.
- Die Proliferationsfraktion einer Zellpopulation und die Phase, in der sich die jeweiligen Zellen befinden ist bestimmbar:
  - Durch die Markierung der S-Phase (H<sup>3</sup>-Isotop-Thymidin Markierung; fluoreszierende Bromdeoxyuridin /BrdU/ Markierung in der Durchflusszytometrie; Ki-67 /mib-1/ Markierung in der Immunhistochemie, wobei das Antigen von der späten G<sub>1</sub>- bis zum Anfang der G<sub>2</sub>-Phase exprimiert wird.
  - Durch die Bestimmung des DNA-Gehalts (statische oder Durchflusszytometrie) wird der Gehalt der Zellen bestimmt, die sich in der S-Phase (DNA-Gehalt zwischen 2n und 4n) befinden. Mit dieser Methode werden auch die Zellen, die

aus pathologischen Gründen einen DNA Gehalt zwischen  $2n$  und  $4n$  aufweisen, als falsch positiv erfasst!

- Unter einer Hyperplasie verstehen wir das Wachstum einer Zellpopulation durch eine polyklonale Erhöhung der Zellzahl. Der Dauer des Zellzyklus bleibt gleich, nur die  $G_0$ -Phase wird verkürzt oder sie fehlt vollständig. Das hyperplastische Organ wird größer. Für das mikroskopische Bild einer epithelialen Hyperplasie ist das papilläre Wachstum/Auffaktung charakteristisch..

#### **64. Welche sind die häufigsten klinikopathologischen Beispiele einer Hyperplasie?**

- Wir unterscheiden eine 'physiologische' (kompensatorische) und eine 'pathologische' Hyperplasie.

Bei einer physiologischen Hyperplasie kommt es infolge einer signifikanten Schädigung oder Entfernung einer Zellpopulation oder eines Organs zu einer kompensatorischen Hyperplasie der übriggebliebenen Zellpopulation (oder des anderenpaarig angelegten Organs) damit die Funktion aufrechterhalten wird. Beispiele:

- Nach partieller Hepatektomie kommt es zur Hyperplasie des übriggebliebenen Parenchyms (wichtig für die Leberchirurgie),
- Die kongenitale Hypoplasie, die ischämische Atrophie oder eine chronische Pyelonephritis einer Niere führt zur kompensatorischen Hyperplasie der Gegenseite.

Zu einer pathologischen Hyperplasie kommt es beim gestörten regulatorischen Gleichgewicht oder als Folge der Adaptation an einen erhöhten Bedarf. Beispiele:

- *Endometriumshyperplasie (Hyperplasia glandularis cystica endometrii) (HGCE)*. Die Ursache ist eine zentrale Störung des Menstruationszyklus. Der präovulatorische LH-Peak bleibt aus, was zur *Follikelpersistenz, anovulatorischem Zyklus, Hyperöstrogenismus* führt. Die Sekretionsphase bleibt aus, die Proliferationsphase bleibt bestehen, was zur einer kontinuierlichen Proliferation der endometrialen Drüsen führt. Sie werden größer und dilatieren zystisch („schweizer Käse“-Muster). Wenn das hyperplastische Endometrium über das Potential der Blutversorgung wächst, kommt es zur unregelmäßigen Blutungen (*Metrorrhagie*). Kann in jedem Alter der fruchtbaren Frau auftreten, aber man sieht Häufungen in der Pubertät und vor der Menopause. Insbesondere in der Menopause ist fast jede Frau - kürzer oder länger - hiervon betroffen und wird zu diesem Zeitpunkt als eine Präkanzerose angesehen. Eine Endometriumshyperplasie kann auch durch östrogen produzierende Ovarialtumore (*Thecom, Thecofibrom*) verursacht sein. Differentialdiagnosen der Metrorrhagie: Endometriumshyperplasie, früher Abort, Endometritis (IUD), endometriales Adenokarzinom.
- *Benigne noduläre Prostatahyperplasie/Bilaterale Prostatahyperplasie (BPH)*. Es ist eine Erkrankung des älteren Mannes, (7.- 8. Lebensjahrzehnt), und betrifft mehr oder minder jeden. Es scheint kotradiktorisch, dass es bei sinkenden Dehydrotestosteron /DHT/ -Spiegeln entsteht, wo dieses Hormon für das Wachstum des Drüsenepithels und des androgenabhängigen Stromas verantwortlich ist. Erklärung: im Senium führt das sinkende *DHT / Östrogen -Verhältnis* zur erhöhten

DHT-R Expression, was zur gesteigerten Effektivität des DHT führt. Als Folge entstehen eine Stroma- und Drüsenepithelproliferation, welche histologisch oft als zystische Drüsen mit papillären Epithelien erkennbar sind. Soeohl die Basalzellen als auch die auskleidenden Epithelien behalten ihre proliferatorische und apoptotische Fähigkeit/Neigung. Makroskopisch entsteht eine multinoduläre Läsion sowohl im Bereich der paraurethralen Drüsen, als auch im den Residuen der Müller'schen Gänge (Ductus paramesonephricus); im Utriculus prostaticus entsteht dadurch der sog. Home-Lappen, welcher deutlich auf die Harnröhre (*orificium externum partis prostaticis urethrae*) drückt. Es ist keine Präkanzerose. Bei der rektaluntersuchung ist die Prostata weich und prallelastisch. Im gegensatz dazu entsetehen Prostatakarzinome in der Regel in den periphären Drüsen und sind rektal als hart tastbar. Komplikationen der *BPH*: erschwertes Wasserlassen, stockendes Wasserlassen, Harnverhalt, Zystitis, Balkenblase (Vesica trabeculata), Harnblasendivertikel (Diverticulosis vesicae urinariae), Hydroureter, Hydronephrosis, akute oder chronische Pyelonephritis. Therapie.: medikamentöse Ablation, chirurgisch: *TURP*.

- *Lymphatische folliculäre Hyperplasie*. Ist das morphologische Bild der humoralen Immunantwort. Entsteht in präformiertem lymphatischem Gewebe (Lymphknoten, Milz, Payer'sches Plaque, Waldayer'sche Ring), kann aber auch im aquiriertem lymphatischem Gewebe ( im GI-Trakt, in den Speicheldrüsen, in der Schilddrüse, in den Konjunktiven etc.) entstehen. Charakteristika: deutliche Vergrößerung der sekundären B-Zell-Follikeln wobei die Schichtung der Follikeln (Zentrum germinativum /CG/, Mantelzone (+ Marginalzone, wo es sie gibt) erhalten bleibt. Expansion der zentroblastären, 'dunklen' Zone des CG, wobei die 'Sternhimmelmakrophagen' –Musterung erhalten bleibt. Desweiteren eine hohe Proliferationsaktivität der Zentrozyten/Zentroblasten und negativität für Bcl-2. Diese merkmale helfen auch in der Unterscheidung der folliculären Hyperplasie von einem neoplastischen *folliculärem Lymphom* (Geschichte: als man die beiden noch nicht unterscheiden konnte, nannte man die 'folliculäre hyperplasie' mit fatalem Ausgang *Morbus Brill-Symmers*).
- *Parakortikale Hyperplasie*. Entsteht in präformiertem lymphatischem Gewebe und entspricht der zellulären Immunantwort. Es kommt zu einer deutlichen Expansion der interfollikulären und parakortikalen T-Zone und kann soager schwer abgrenzbare noduläre Formen annehmen ('Tertiärfollikel'). Es basiert auf der Erhöhung der Zahl der parakortikalen Zellen. T-Zellen, T-Immunoblasten, aber vor allem die antigenpräsentierenden Zellen ( interdigitierende Reticulumzellen/IDC/, die den Langhans-Zellen der Haut entsprechen). Durch das breite Zytoplasma der zuletzt genannten Zellen entsteht eine helle, gepunktete Musterung. Die parakortikale Hyperplasie ist häufig in den regionalen Lymphknoten bei entzündlichen Dermatitis und kann auch Melaninpigment enthalten (*dermatopathische Lymphadenopathie*). Es gibt keine morphologische Unterscheidung zwischen der parakortikalen hyperplasie und dem Lymphknotenbefall eines dermalen T-Zell-Lymphoms und in solchen Fällen ist immer eine PCR basierte T-Zell-Klonalitätsuntersuchung angezeigt.

- *Rote Knochenmarkshyperplasie (Hyperplasia medullae rubrae ossium)*. Entsteht als Kompensationsmechanismus bei dauerhaft niedrigem Sauerstoffpartialdruck (z.B. hoch überm Meeresspiegel) zur Sicherung der Polyglobulie; bei chronisch erhöhtem Erythrozytenabbau oder bei Prozessen, die das blutbildende Knochenmark destruieren (Leukaemie, Lymphom, Metastase) beim Erwachsenen findet man blutbildendes Knochenmark in folgenden Knochen: Schädelkalotte (Calvaria), Sternum, Skapula, Pelvis, in den Wirbelkörpern und in der proximalen Epiphyse der langen Röhrenknochen. Bei einer Hyperplasie kann die Blutbildung dort von der Meta- über die Dia- bis zu der distalen Epiphyse sich erstrecken.

•

### **Hypertrophie**

#### **65. Was ist die Hypertrophie, ihr Pathomechanismus auf der Ebene des Zellzyklus und welche Zellen zeigen sie?**

- Die Hypertrophie ist die Zellantwort auf einen erhöhten Arbeitsbedarf oder auf ein Wachstumssignal, welche zu einer Erhöhung der Zell- und der Zellkerngröße, ohne Erhöhung der Zellzahl erfolgt. Die Zellvergrößerung erfolgt durch die Erhöhung der spezifischen Zellkomponenten, die Zellkernvergrößerung durch die Erhöhung des DNA-Gehalts. Die Erhöhung des Gehalts der spezifischen Zellkomponenten ermöglicht die erhöhte Arbeitsfähigkeit.
- Zellen die eine Hypertrophie aufweisen treten zwar in den Zellzyklus ein, sie beenden die G<sub>1</sub> und die S-Phase, aber in der G<sub>2</sub>-Phase erfolgt ein Block, warum die Zellen nicht die M-Phase erreichen. Stattdessen treten sie unmittelbar in eine kürzere oder längere G<sub>0</sub> Phase. Die Zellen können diesen inkompletten Zyklus mehrmals wiederholen und als Folge entsteht ein immer höherer Gehalt an zytoplasmatischen Komponenten und der DNA-Gehalt wird immer verdoppelt. (2n, 4n, 8n, 16n, etc.). das letztere nennt man *Polyplloidie* und wird neben der Kernvergrößerung auch durch eine verstärkte Kernfärbung (*Hyperchromasie*) gekennzeichnet (mehr DNA bindet mehr vom basischen Haematoxylin).
- Zu einer Hypertrophie sind nur die fix postmitotischen Zellen (mit Ausnahme der Nervenzellen), sprich die quergestreifte Skelettmuskelzellen (wichtige Adaptation beim Sport) und die Herzmuskelzellen fähig. Die Herzhypertrophie hat eine pathologische Bedeutung. Die Hypertrophie und die Hyperplasie können bei den glatten Muskelzellen kombiniert auftreten (s. unten).

#### **66. Was führt zu Linksherzhypertrophie? Welche Parameter beeinflussen die Funktion der Ventrikelmuskulatur?**

- Die klassische (häufigste) Ursache ist die durch den peripheren Widerstand (*Hypertonie*), seltener durch die *Aortenstenose* (valvulär oder infundibulär) entstandene *Nachlast* ('afterload'), oder – viel seltener – wegen der durch Aorten- oder Bikuspidalinsuffizienz entstandenen *Vorlast* ('preload').

- Es gibt eine positive Korrelation zwischen der Leistung der Kammermuskulatur und:
  - der Länge der Herzmuskelzellen (Myofibrillen) am Anfang der Kontraktion, mit anderen Worten dem Wert des *enddiastolischen Volumens* (EDV, Vorlast)  
Diesen Zusammenhang beschreibt der *Frank-Starling Mechanismus*. Wichtig: der Zusammenhang ist nicht linear (Bild 1. ...), mit der Verminderung der *myokardialer Inotropie* (Ischämie, Hypoxie, Myokardfibrose) verschiebt sich die Kurve nach rechts unten.
  - der myokardialen Inotropie (dessen Bestandteil auch die Masse des kontraktile Gewebes ist)
- Es gibt eine negative Korrelation zwischen der Leistung der Kammermuskulatur und:
  - Der *Nachlast*, welche aus dem *peripheren Widerstand* (*Gesamtkaliber der Gefäße*) und der *Wandspannung* während der Diastole (T) besteht. Beschrieben wird dies im *Laplace Gesetz*:  $T = P \times r / d$ ;  $P$  a=intraluminale Druck,  $r$  =Radius der Kammer,  $d$  =Dicke der Kammer.
- Zusammenfassend: das enddiastolische Volumen, die Inotropie und die Nachlast bestimmen die Verkürzung der Myofibrillen. Diese und das Volumen der linken Kammer bestimmen das systolische Volumen, was wiederum mit der Herzfrequenz das Herzminutenvolumen bestimmt. Das Herzminutenvolumen und der periphere Widerstand bestimmen rückwirkend die Nachlast.

**67. Was sind die makroskopischen und funktionellen Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie?**

- Die klassische Hypertrophie, die durch Hypertonie verursacht wird, hat 3 Phasen:
  - Phase 1.: Konzentrische Hypertrophie (*Hypertrophia concentrica v.s.c.*) Als Folge des erhöhten Nachlastes kommt es zur Hypertrophie der Herzmuskelzellen. Die normale Dicke der Kammerwand steigt von 10-12 mm auf bis zu 30-32 mm, Das Herzgewicht steigt von 320-360-gr auf mehr als 400-420 gr, kann auch 600 gr übersteigen (*Cor bovinum - Rinderherz*), die Ventrikelhöhle wird 'virtuell', sie kann sich nicht mehr ausdehnen. Der Kreislauf wird durch die Steigerung der Inotropie gesichert. Diese 1. Phase wird dadurch beschränkt, dass mit der zunehmenden Hypertrophie die Vaskularisation nicht gesteigert wird und der  $AVD_{O_2}$  schon im Ruhezustand maximal ist (12%) und nicht gesteigert werden kann, was dazu führt, dass sich ab einem bestimmten Grad der Hypertrophie die Sauerstoffversorgung der Herzmuskelzelle progressiv verschlechtert.
  - Phase 2.: Dilatative Hypertrophie (*Hypertrophia dilatativa v.s.c.*) mit *kompensiertem Kreislauf*. Erreicht das Herz das kritische Gewicht, kann die Leistung der Kammer durch die zunehmende Erhöhung des EDV (Frank-Starling-Mechanismus) aufrechterhalten werden. Infolge dessen kommt es zu einer Dilatation der Kammer, wobei sich das Gewicht und die Wanddicke nicht ändern. Dieser Kompensationsmechanismus kann bis zum Ende des aufsteigenden Astes der Frank-Starling-Kurve funktionieren.



- Phase 3.: Dilatative Hypertrophie (*Hypertrophia dilatativa v.s.c.*) mit *Kreislaufdekompensation*. Entsteht am Ende der 2. Phase, wenn das Plateau der Frank-Starling-Kurve erreicht wird, sprich mit steigendem EDV die Kammerleistung nicht mehr gesteigert werden kann bzw. diese absinkt. Die Ursache ist – im Sinne des Laplace-Gesetzes – dass der steigende EDV parallel mit der wachsenden Radius der Kammer den Druck, der auf die Kammerwand ausgeübt wird, steigert. Infolge dessen steigt die Nachlast. Der Kreislauf dekompensiert. Das Blutvolumen des linken Vorhofs kann während der Diastole von der Kammer nicht aufgenommen werden, es entsteht eine rückwärts wirkende Drucksteigerung, bei der der Vorhofdruck von 6-7 Hgmm auf bis zu 30-35 Hgmm steigen kann. Bei einer akut entstandenen Dekompensation entsteht ein Lungenödem (*oedema pulmonis*), beim chronischen Verlauf die *Induratio brunea pulmonis*: neben deutlich vergrößertem linken Vorhof, entsteht eine subendokardiale Fibrose des Vorhofes, eine Impression des Ösophagus und Dyspnoe.
- Wenn die Hypertrophie der linken Kammer wegen erhöhter Vorlast entsteht, dann finden die 1. und die 2. Phase gemeinsam statt.

**68. Welche sind die Ursachen der Hypertrophie der rechten Kammer und deren makroskopischen-funktionellen Charakteristika?**

- Jede chronisch obstruktive (COPD) aber auch restriktive Lungenerkrankung, desweiteren die *Kyphoscoliose*, der Pleurakallus (*Callus pleurae*) oder die chronische Linksherzdekompensation kann zu einer Hypertrophie der rechten Kammer führen (= *Cor pulmonale chronicum, chronisches Cor pulmonale*).
- I. Phase. Finden die 1. und die 2. Phase der kompensatorischen Hypertrophie der linken Kammer gemeinsam statt, entsteht als Folge die dilatative Hypertrophie der rechten Kammer (*Hypertrophia dilatativa v.d.c.*) mit kompensiertem Kreislauf. Die Wanddicke der rechten Kammer steigt von 4-5 mm auf 8-10 mm, aber entsprechend dem Konus pulmonalis kommt es zu einer deutlichen Dilatation der rechten Kammer.
- II. Phase. Nach dem Laplace-gesetz mit der Erschöpfung des Frank-Starling-Mechanismus dekompensiert der Kreislauf mit venöser Blutstauung im großen Kreislauf; führt zu Muskalleber (*Hepar moschatum adiposum*), Ansammlung von Flüssigkeiten in den Körperhöhlen (*Aszites, Pleuraerguss*) und *Ulcus cruris*.

**Regeneration**

**69. Was ist die Regeneration, was sind ihre Formen und welche Zellen sind zur Regeneration fähig?**

- Die Regeneration bezeichnet die Fähigkeit der Zellen (der parenchymatösen Organe) im Falle einer Zerstörung/eines Verlustes mit erhöhter mitotischen Aktivität der übriggebliebenen Zellen oder der Stammzellen diesen Verlust zu kompensieren. Sie stellen die ursprüngliche Zellzahl wieder her und sichern so die

Heilung. Wenn dadurch die ursprüngliche anatomische/histologische Topografie und 100% der Funktionalität wieder hergestellt wird, sprechen wir von primärer Wundheilung (*regeneratio /sanatio/ per primam intentionem*) oder *Restitutio ad integrum*.

- Die *Wundheilung* im Sinne der Pathologie entspricht damit nicht der umgangssprachlich gebräulichen und im klinischen Gebrauch üblichen Begriff der Wundheilung nach oberflächlichen Haut oder Weichteilsverletzungen. Vielmehr bedeutet sie die Regeneration jedes Organs/Gewebes nach Verletzung, die in der Substitution der Zellen/Gewebes resultiert.
- Zu einer parenchymatösen Regeneration sind nur die Zellen fähig, die eine postnatale Teilungsfähigkeit besitzen, sprich die intermitotischen bzw. die reversibel postmitotischen Zellen.
- Die Regeneration (*Reparatio*, Wundheilung) hat zwei Formen: wird die ursprüngliche Form und Funktion wiederhergestellt, sprechen wir von Primärheilung (*sanatio per primam intentionem*). Wird dies aber nicht vollständig erreicht, von einer Sekundärheilung (*sanatio per secundam intentionem, bindegewebige Regeneration*).
- Die postmitotischen Zellen (z.B. Herz- und Skelettmuskeln) sind zur Primärheilung nicht fähig. Nach Verletzungen heilen diese sekundär ab: die geschädigten/nekrotischen Zellen werden durch das einwachsende *Granulationsgewebe* abgebaut und der Substanzdefekt wird mit Kollagen aufgefüllt (*Organisatio*). Das klassische Beispiel mit größter klinischen Relevanz ist der alte Myokardinfarkt (*Infarctus obsoletus (fibrosus) myocardii*).
- Die Charakteristika der reversibel postmitotischen bzw. der intermitotischen Zellen sind zwar Voraussetzung, aber alleine nicht ausreichend für die Primärheilung. Man benötigt noch ein intaktes bindegewebiges Gerüst und eine normale Funktion der Phagozyten und der Abwehrzellen. Als Beispiel zeigt, dass nach einer akuten viralen Hepatitis, die nur Einzelzellnekrosen in den jeweiligen Läppchen verursacht immer eine primäre Wundheilung erfolgt, weil das bindegewebige Gerüst nicht geschädigt wird. Im Gegensatz dazu führt die chronische Hepatitis mit den 'mottenfraßartigen' Nekrosen, die die Grenzen der einzelnen Lobuli nicht einhält, zu einer Sekundärheilung, die schließlich in einer Leberzirrhose endet. Sowhol die einfache, komplikationslose Lobärpneumonie oder auch die Bronchopneumonie heilen normalerweise per primam aus. Besteht aber gleichzeitig eine Beeinträchtigung der myeloischen Systems (Myelodysplastisches Syndrom /MDS/, chronische oder akue myeloische Leukämie /CML o. AML/) können beide nicht primär heilen. Ohne der leukozytären Enzyme wird das Fibrin nicht abgebaut, es entsteht ein atelektatischer, vernarbter Raum im Lungenparenchym (*Carnificatio*). Ähnlich wie bei der Pleuritis, oder Glomerulonephritis (GN) in der Bowen'schen Membran kann es zu einer Verklebung benachbarter seröser Häute kommen, die so zu flächenhaften oder stranghaften bindegewebigen Verwachsungen führen kann (*Callus pleurae bzw. rapid progressive GN (RPGN)*).

- Es ist wichtig zu verstehen, dass bei vielen schweren, chronischen, mit irreversiblen Organschädigungen einhergehenden und zum Teil auch fatalen Erkrankungen der ausschlaggebende Pathomechanismus die fehlende Fähigkeit zur Primärheilung und damit die Sekundärheilung (und ihre Folgen) ist. Beispiele dafür sind der Myokardinfarkt, die Enzephalomalazie, die Sequenz der chronischen Hepatitis-Zirrhose, der Plaeurakallus, der RPGN etc.

#### **70. Was kennzeichnet die Regeneration des Nervengewebes und der Knochen?**

- Wenn eine peripherer Nerv verletzt wird, geht das distale Axon zugrunde (Waller'sche Degeneration). Das proximale Axon kann beim intakten Neuron/Perikaryon und aus dieser Richtung mit einer Geschwindigkeit von 3-4mm/Tag regenerieren. Das so wachsende proximale Axon – insbesondere bei primären neuralen Nähten – kann in die distale Nervenscheide einwachsen und nach längerer Zeit zu einer vollständigen strukturellen und funktionellen Regeneration führen (primäre Wundheilung). Werden die abgetrennten Nervenfasern nicht miteinander vernäht und werden die Stümpfe durch ein Hämatom, Organisation, Bindegewebsvermehrung weiter destruiert, entsteht aus dem vorwachsenden proximalen Axon und den Schwann-Zellen ein ungeordneter Strang z.T. mit nodulärer Anordnung und somit entsteht das schmerzhaftes Narbennurom /Amputationsneurom.
- Die Nervenzellen sind weder in der Peripherie noch im zentralen Nervensystem (ZNS) zur Regeneration fähig da sie postmitotische Zellen sind. Im ZNS können die geschädigten Axone zwar ähnlich wie in der Peripherie aus der proximalen Richtung, aber bei der Komplexität der umgebenden Strukturen kommt es zu keiner Verbindung der geschädigten Neurone und so entsteht eine Gliazarbe (sekundäre Wundheilung). Trotzdem kann es, dank der hohen Gehirnplastizität durch Aktivierung alternativer Verknüpfungen zu einer funktionellen Regeneration kommen, die die strukturelle bei weitem übersteigt.
- Bei einem Knochenbruch entsteht zwischen den Bruchenden ein Hämatom. Aus den dortigen Thrombozyten werden Faktoren (TGF $\beta$ , PDGF) freigesetzt, die die subperiostalen Fibroblasten stimulieren. Das führt zur Organisation des Hämatoms und zur bindegewebiger Verbindung der beiden Knochenenden (*bindegewebiger Kallus*). Danach bauen mesenchymale Knorpelbildende Zellen das Bindegewebe metaplastisch um (*knorpeliger Kallus*) und durch eine enchondrale Ossifikation entsteht die knöcherner Verbindung (*knöcherner Kallus*). Mit zunehmender Belastung wird auch das trabekuläre Gerüst wieder aufgebaut so, dass man hier quasi von einer primären Heilung sprechen kann. Wenn man z.B. bei einem mit Hilfe eines Fixateur externa stabilisierten Bruch die Entfernung nach einem bestimmten, langsam getakteten Plan durchführt, kann der knochenbildende Prozess (Bindegewebe-, Knorpel-, Knochen-Kallus) immer länger Knochenstücke bilden, mit der der Röhrenknochen verlängert werden kann (*Kallusdystraktion*). Dies kann in der Tumorchirurgie oder nach traumatischen Verlust eines längeren Knochenstücks eine wichtige Rolle spielen. Werden die Bruchenden in der

Knorpel-Kallus-Phase disloziert, kommt es zur Entstehung eines *Pseudogelenks* (sekundäre Wundheilung).