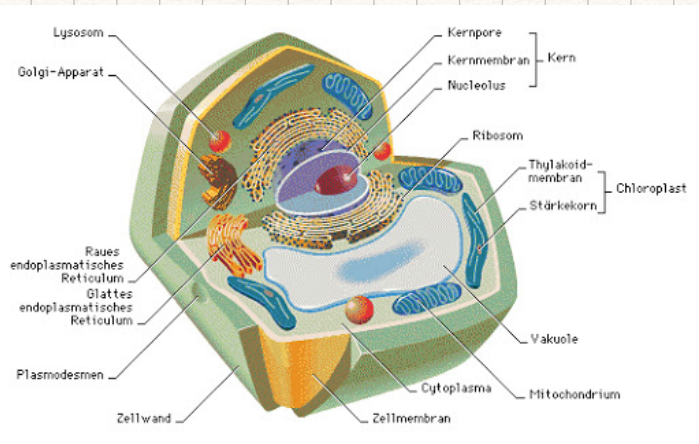
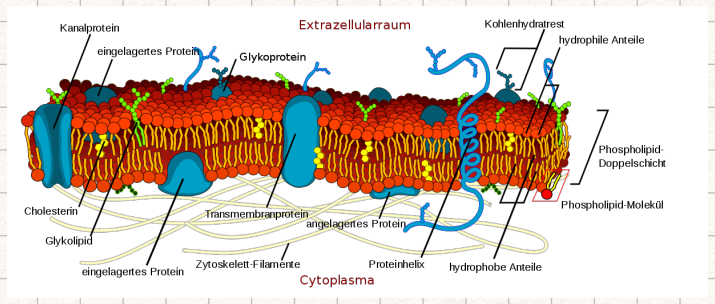


Zelle



Zellmembran

Mechanismen der Zellschädigung

- Intrazelluläre Systeme / Strukturen sind besonders empfindlich für eine Zellschädigung
  - → Zellmembran, Organellen, Zellatmung, Synthese von Enzym- und Strukturproteinen, Genetisches Material
- Zunächst: Eine Reihe Anpassungsreaktionen
- Vor morphologischen Zeichen der Zellschädigung: wichtige biochemische Systeme bereits entgleist
- Reaktion der Zelle abhängig von Art, Dauer und Intensität des Reizes
- Zellarten reagieren unterschiedlich: Abhängig von
  - Nutritiver Zustand
  - Hormonaler Zustand
  - Katabolische Ansprüche
  - Genetische Rahmenbedingungen

← Sauerstoff

	Ischämie-Empfindlichkeit von Zellen
Hoch	Neurone 3-5 min
Mittel	Myokard, Leber, Niere (30 min – 2 h)
Niedrig	Fibroblasten, Haut, Skelettmuskulatur (Stunden)

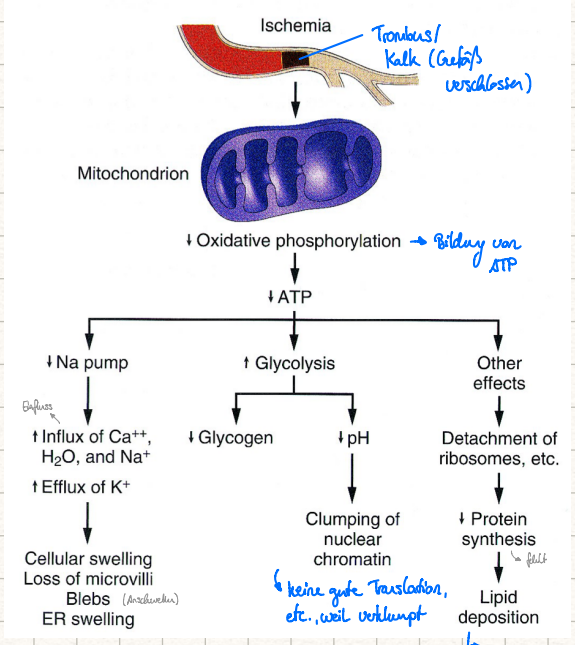
Wichtigste Ursachen

- Sauerstoffmangel
- Freie Sauerstoffradikale und aktivierte Sauerstoff-Spezies
- Chemikalien
- Infektiöse Keime

} Schädigung

Sauerstoffmangel

- Wichtigste und häufigste Ursachen
- Reversibel oder irreversibel
- Sauerstoffabhängigkeit des Gewebes (Ischämietoleranz)
- Sauerstoffmangel:
  - ⇒ Arterielle Durchblutung gestört
  - ⇒ Venöse Abfluss-Störung
  - ⇒ Geringe Oxygenierung des Blutes



Freie Sauerstoffradikale / aktivierte Sauerstoff-Spezies

- ROS = reactive oxygen species
- Sehr reaktive Moleküle
- Schädigen Proteine, Lipide, DNA
- Nebenprodukt der Atmungskette und über Xanthinoxidase gebildet
  - ⇒ Entscheidend für die Schädigung bei Re-Perfusion (Organtransplantation)
- Ungleichgewicht zw. Vermehrung der ROS und deren Inaktivierung
- Lipide: peroxidative Zerstörung der Membranen
- Protein: Veränderung der Struktur (Signal für Abbau, Fehlfunktion)
  - ⇒ Einschränkung der Funktion
- DNA: Strangbrüche, mitochondriale DNA besonders empfindlich (Atmungskette)

Chemikalien

- Chemische Stoffe / Medikamente
- Konzentration wesentlich
- Anamnese & Genetik wichtig
- Un-/Vorhersehbare Reaktionen
  - ⇒ Immunsystem reagiert individuell

Toxin	Exposition	Pathogenese	Morphologie (Wirkort)	Klinik (Nervenkrankheit)
Blei (organ.)	Abgase (Auseinandersetzen)	Sequestration von Lysosomen und Mitochondrien, Hemmung der Zellatmung	Axonale Degeneration, Demyeliniserung	Neuropathie
Quecksilber (organ.)	Meerestiere	Hemmung der neuronalen Proteinsynthese	Großhirnatrophie Visuelle, Auditorische, Parietale Kortex, Kleinhirnatrophie	Seh- und Hörstörung Ataxie, Tremor, Neuropathie

Hände Ziffern

Atrophie: Gewebeschwund

Aplasie: Verminderung der weißen Blutzellen (Leukozyten)
⇒ Abwehr von Krankheitserregern

Hypertrophie: Größenzunahme eines Gewebes/Organs (durch vermehrte Beanspruchung)

Hyperplasie: Vergrößerung eines Organs durch abnorme Vermehrung der Zellen

Infektiöse Keime

- Viren
- Bakterien
- Pilze
- Parasiten (Bandwürmer)

Immunreaktion

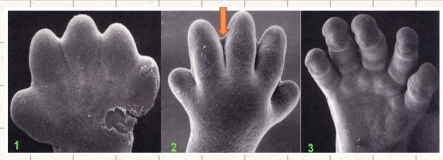
- lebensrettend oder tödlich
- Beispiel: Anaphylaktischer Schock
- Oder: Autoimmunerkrankung

Zelltod

- Irreversibles Endstadium einer Zellschädigung
- Physiologischer Vorgang
- Ursachen: Hypoxisch, toxisch, physikalisch, immunologisch oder mikrobiell
  - Sauerstoffmangel

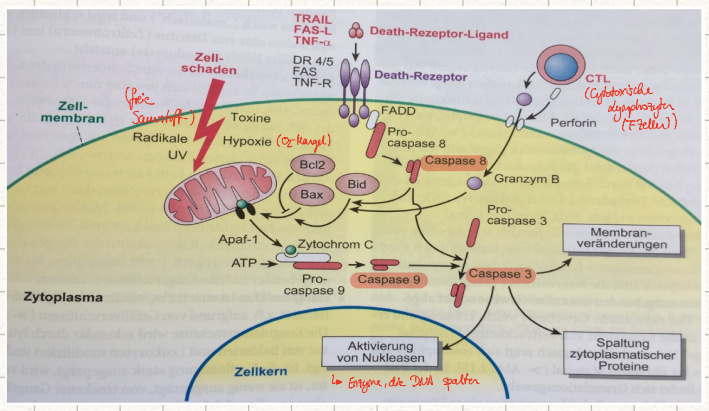
Apoptose ⇒ Programmierter Zelltod

- Keine Membranschädigung, keine immunologische Reaktion
- GGW zwischen Zellvermehrung und Zellelimination
- Embryonalphase, Induktionsprozesse
- Auch in pathologischen Prozessen (degenerative Erkrankungen, Krebsentstehung, AIK)
  - Autoimmunkrankheit



Beispiel

- Induktion: Zellschädigung
  Spez. Signale
  Zytotoxische T-Zellen



Induktion der Apoptose (Extrinsisch)

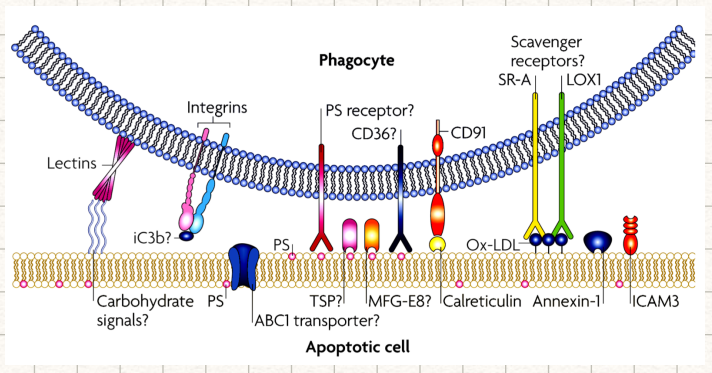
Extrinsischer Weg

Gealterte Zelle, pathogene Zelle,
„arbeitslose" Zelle

Makrophagen erkennt
=> TNF-α
=> Death-Rezeptor Signalweg

Konfigurationsänderung der Domäne vom Death-Rezeptor
=> FADD und TRADD (beide bilden den
Death-inducing-signaling Komplex (DISC))

Pro-Caspase 8 wird zu Caspase 8
=> Kettenreaktion
=> Caspase 3



Phosphatidyl-Serin (PS)

Membranlipid
=> Zum Zellinneren hin gerichtet

Bei der Apoptose wird es nach außen gerichtet
=> Erkennung apoptotischer Zellen durch Makrophagen

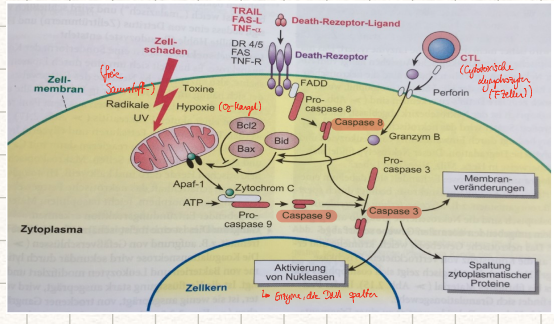
Extrinsischer Weg

Zerstörung

I Mitochondrien
Stress-induziert
Strahlung
Hypoxie
Oxidativer Stress
Calcium-Störung

II BAX/BAK-Protein aktiviert
=> Destruktion der mitochondrialen Zellmembran
=> SMACS und Cytochrom C in Zytoplasma
SMACS bindet Apoptose-Inhib. Moleküle
Cytochrom C bindet ATP und Apaf-1
=> Apoptosom

Pro-Caspase 9
=> Caspase 9
=> Kettenreaktion ... Caspase 3
Abbau der Grundstruktur der Zelle
=> „Blebs"
Vesikel abgeschnürt
=> Makrophagen



Nekrose

- Auf den Zelltod folgende morphologische Veränderungen in lebenden Geweben oder Organen
- Durch eine Noxe (Reiz) im lebenden Organismus verursacht
- Zwei nebeneinander ablaufende Prozesse sind für die Veränderungen bei der Nekrose entscheidend
- Enzymatischer Abbau der Zelle
- Denaturierung der Proteine

Morphologie

Zellvolumenzunahme
Schwellen der Organellen
Membranruptur mit Verlust des intrazellulären Inhalts
Entzündungsreaktion des umliegenden Gewebes