Pathologie - Rottscholl

Grundlagen und Geschichte der Pathologie

Entstehung und Verlauf von Erkrankungen

- Grundlegende Krankheitsbegriffe:

Methoden der Pathologie

- **Diagnostische Methoden:**
- **Spezialtechniken:**
- **Personalisierte Medizin:**
  - Beispiel: Mutationsanalyse am Lungenkarzinom:

Zelluläre Anpassungsreaktionen (Adaption)

- Definition Adaption:
- Anpassungsreaktionen:
  - **Atrophie:**
  - **Hypertrophie:**
  - **Hyperplasie:**
  - **Metaplasie:**
  - **Dysplasie (Fehlbildung/Fehlentwicklung):**
  - Kongenitale Adaptionsstörungen (Fehlbildungen)

Tumorpathologie

- Definition:
- Merkmale benigner und maligner Tumore
- Beispiel der Tumorklassifikation nach dem Ausgangsgewebe:
- Grading am Beispiel des Plattenepithelkarzinoms:
- Metastasierungsgewebe:
- Folgen & Komplikationen maligner Tumore:
- Systemische Tumorkomplikation

Klassifikation maligner Tumore:

Staging im Rahmen der TNM-Klassifikation

Tumormarker:

Histologische Wachstumsmuster/Subtypen der Adenokarzinome

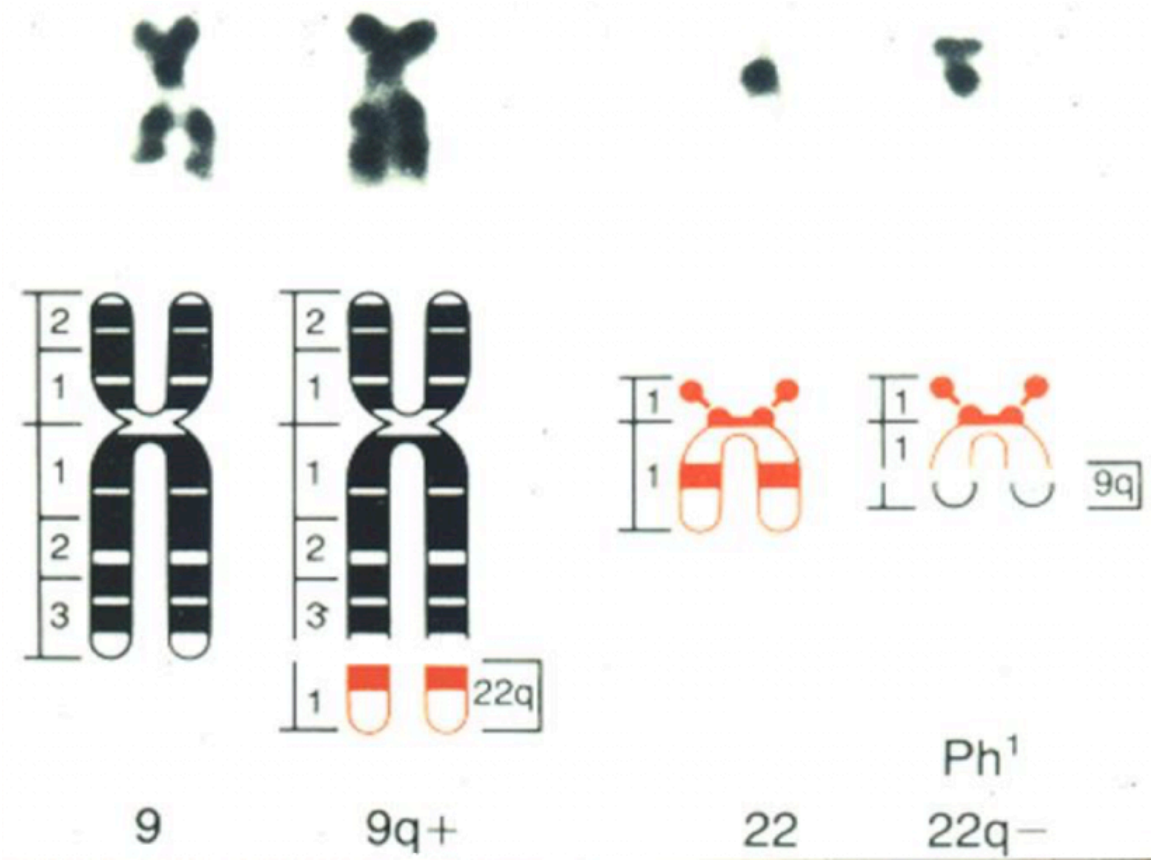
Wuchsmuster:

Semitmaligner Tumor: Basaliom/Basalzellkarzinom

Grundlagen und Geschichte der Pathologie

Die Pathologie ist ein zentrales Grundlagenfach der somatischen Medizin und beschäftigt sich mit den Grundreaktionen und Strukturveränderungen von Organen, Geweben und Zellen auf krankmachende Reize

- **Historische Meilensteine:** Giovanni Battista Morgagni verknüpfte als Erster Krankheitssymptome mit morphologischen Organveränderungen
- Rudolf Virchow gilt als Begründer der modernen Pathologie, der die Zelle als kleinste Einheit und Sitz der Erkrankung definierte („omnis cellula e cellula“)
- Die Entdeckung der Philadelphia-Translokation zeigte auf, dass Krebs eine genetische Erkrankung ist



Philadelphia-Translokation

Entstehung und Verlauf von Erkrankungen

Grundlegende Krankheitsbegriffe:

- **Ätiologie:** Bezeichnet die auslösende Ursache einer Krankheit. Diese kann innerlich (angeboren) oder äußerlich (belebt oder unbelebt, erworben) sein
- **Pathogenese:** Beschreibt den Ablauf der Reaktion des Organismus auf eine Ursache (→ ätologischen Noxe).
  - Kausal (warum?)
  - Formal (wie?)
- **Krankheitsfolgen:** Klinische Symptomatik, morphologisch fassbare Befunde
  - Zu den Ausgängen gehören die vollständige Heilung *(Restitutio ad integrum)*, sowie Komplikationen wie Defektheilung *(Reparatio)*, Chronifizierung, Rezidivbildung oder der Tod.

- **Disposition :**
  - Disposition ist die Neigung zur Entwicklung bestimmter Krankheiten, bedingt durch Faktoren wie:
    - Konstitutionelle Disposition (ererbt oder erworben)
    - ethnische Disposition (genetische Prädispositionen von Bevölkerungsgruppen)
    - Geschlecht
    - Alter
    - physische oder psychische Belastung
    - Umweltfaktoren (z.B. klimatische Bedingungen)
- **Resisstenz:**
  - **unspezifische:** Erreger kann nicht in den Körper eindringen
  - **spezifisch:** erbworbene Abwehr durch Kontakt mit Antigenen
    - z.B. Immunität nach Infektionen oder Impfschutz

Methoden der Pathologie

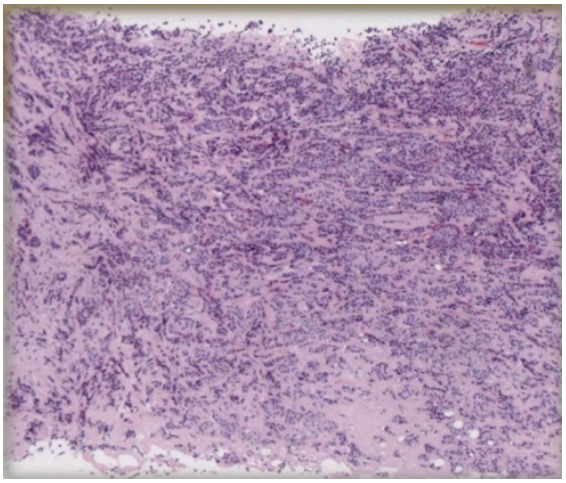
Diagnostische Methoden:

- **Makroskopisch (Organbetrachtung):** Nachweis von Veränderungen der Form, Größe, Gewichts, Oberfläche, Struktur, Farbe, Brüchigkeit, Konsistenz und Geruchs von Gewebe
  - Stickprobenauswahl für die Mikroskopie *(Was ist klinisch relevant?, Beteiligung anderer Organe?)*
- **Mikroskopisch:** Nachfolgend der Makroskopie ist dies eine weitere Untersuchung von Organen durch
  - Operationspräparate
  - Zytologie
  - Biopsie

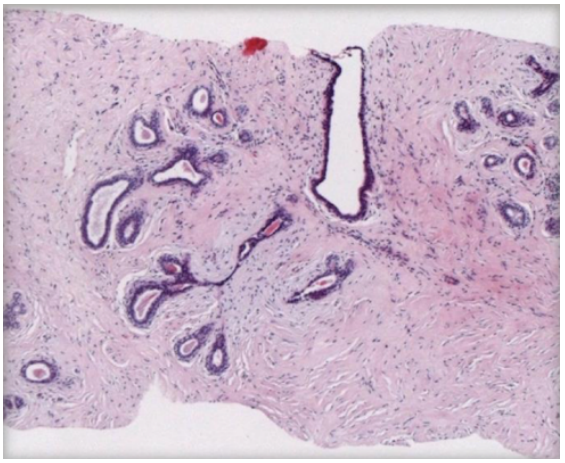


Stanzbiopsie der Brust

- intraoperative Schnellschnitte zur Bestimmung von Resektionsrändern



Mammakarzinom: bösartig



Fibroadenom: gutartig

Spezialtechniken:

Eingesetzt werden Immunhistochemie zum Proteinnachweis sowie molekularpathologische Verfahren wie FISH oder Hochdurchsatzsequenzierung (NGS) zum Nachweis von DNA/RNA-Veränderungen.

- **Immunhistochemie** — *hat heutzutage den größten Stellenwert*
  - Nachweis spezifischer Proteine “in situ”
  - **Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH):** Nachweis von spezifischen DNA/RNA Sequenzen “in situ”
- **Molekulare Pathologie**
  - (quantitative) PCR Methoden
  - Genexpressionstechnologien
  - Nachweis von Kopienzahlveränderungen
  - **Hochdurchsatzsequenzierung** (next generation sequencing ***[NGS]***) zum schnellen Nachweis von **Mutationen, Translokatienen, etc**
- **Digitale Pathologie**
  - Einzatz von KI-Algorithmen zur Simulation von Krankheitsverläufen

- **Elektronenmikroskopie**

Personalisierte Medizin:

Der Nachweis spezifischer Mutationen (Treibermutationen) bestimmt das exakte therapeutische Vorgehen, wodurch der Pathologe zum „Lotsen der Therapie“ wird

- Monoidentische Erkrankungen gibt es basically nicht
- “personalisierte Medizin” ↔ “precision medicine”

Beispiel: Mutationsanalyse am Lungenkarzinom:

- Treibermutation bei Adenokarzinom: Nichtraucher-Karzinom *(bei Rauchern ist es Plattenepithelkarzinom (Krebs)*
    - Nachweis durch Translokationen oder NGS

      → Nachweis der Mutation bestimmt therapeutisches Vorgehen

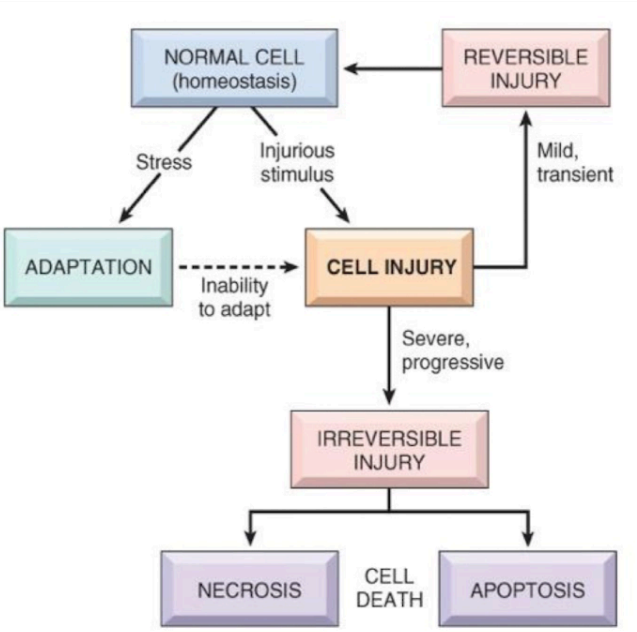
---

Zelluläre Anpassungsreaktionen (Adaption)

Definition Adaption:

- Physiologische oder pathologische Stimuli
- ermöglicht das Überleben in veränderten Umgebungen
- Wenn die Adaptationskapazität der Zelle überschritten wird, kippt die **Kompensation** in eine **Dekompensation**
    - Kompensation → Überschreiten der Adaptationskapazität → Dekompensation
        - Bsp.: “laufe halb-trainiert Marathon und kollabiere, da dehydriert” = Dekompensation
    - Reversibel wenn mild und vorrübergehend
    - Bei schweren oder fortschreitenden Schädigungen, wird aus einer **reversiblen** eine **irreversible** Zellschädigung, die dann unweigerlich im Zelltod (durch Nekrose oder Apoptose) endet

- *konstanter schädigender Reiz = "**Persistenz der Noxe**"*



Anpassungsreaktionen:

Atrophie:

- Abnahme von Größe und/oder Gewicht eines Gewebes
  - **Einfache Atrophie:** Zellen werden kleiner
  - **Numerische Atrophie:** Anzahl der Zellen wird kleiner
- **Ursachen:**
  1. Reduziertes Workload / verminderte Belastung
     - Skelettmuskelatrophie
  2. Reduzierte hormonelle Stimulation
     - Hypophyseninsuffizienz
  3. Reduzierte Innervation (fehlende Nervensignale)
     - Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)
  4. Reduzierter Blutfluss
     - Cerebrale Atrophie bei Aterisklerose
  5. Verringertes Angebot an Nährstoffen

        - Mangelernährung, Tumorkachexie
    6. Gesteigerter Druck (Kompression)
        - Hydronephrone, Hydrocephalus
- **Mechanismen:**
    - Zelluläre Veränderungen immer gleich
    - Abnahme von Zellgröße und Organellen
    - Zellverlust durch Apoptose und interzelluläre Verdauung (Autophagie)
    - Herabgesetzte Proteinsynthese
    - Gesteigerter Proteinabbau
- **Autophagie:**
    - Zellschrumpfung durch gesteigerten Katabolismus
    - Intrazelluläre Selbstverdauung der Zelle

Hypertrophie:

- Reversible Zellvergrößerung
    - Vermehrung von Zellkomponenten
    - Vegrößerung des Organs
- Resultat aus vermehrter Proteinproduktion
    - Kompensatorische Hypertrophie
    - Kommt physiologisch oder pathologisch in Geweben ohne Zellteilungspotential vor
        1. Uterushypertrophie ***(physiologisch)***:
            - Hypertrophie des graviden Uterus (Schwanger)
                - Hormonelle Stimulation
                - Hypertrophie der glatten Muskelzellen im Myometrium
        2. Herzmuskelhypertrophie ***(pathologisch)***:
            - Verdicktes Septum und linker Ventrikel
            - Anstieg des Workload:
                - Erhöhung Nachlast (Volumen)

        - Erhöhung Vorlast (Widerstand)
- **Mechanismen:**
    - Vermehrung von:
        1. Zellorganellen
            - Erhöhte Produktion von zellulären Proteinen
            - Reexpression von Genen aus der Entwicklung
        2. Zytosol
            - breitet sich aus
        3. Polyploidie

Hyperplasie:

- Vermehrung der Zellzahl in teilungsfähigen Geweben
- Tritt bei gleicher Stimulation oft gemeinsam, entweder ***konsekutiv oder simultan***, mit einer Hypertrophie auf
- **Physiologisch:** Zur Kompensation nach Resektion oder Schädigung eines Gewebes
- **Pathologisch:**
    1. Hormonelle Stimulation
        - Benigne Prostatahyperplasie
            - Knoten mit hyperplastischen Drüsen
            - Drüsen mit papillären Einfaltungen ins Lumen
    2. Chronische Schädigung mit Zelluntergang
        - Regeneratknoten in Leberzirrhose
            - Gewebeknoten mit zerstörter Architektur
            - Umgeben von breiten fibrösen Septen
- **Mechanismen:**
    - Abhängig von Regenerationskapazität der Zelle
    - Nur in Gewebe mit Teilungspotential

💡 Unterschied *ruhende* Zellen — *nicht-replizierende* Zellen

Ruhende Zellen:

- hat Teilungspotential aber ist in “Standby-Mode”
- auch “reife” Zellen genannt
  → Hyperplasie in diesen Geweben nicht möglich

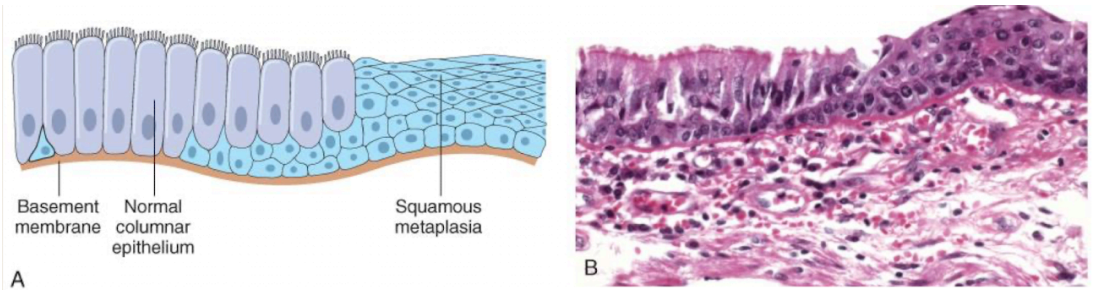
Nicht-replizierende Zellen:

- hat kein Teilungspotential
  → Hyperplasie in diesen Geweben möglich, da der Zelle zur Anpassung auf Reize nur die Größenzunahme bleibt

  - Wachstumsfaktor-gesteuerte Proliferation reifer Zellen
  - Produktion neuer Zellen aus Gewebestammzellen

Metaplasie:

- Ersatz eines differenzierten Epithels durch ein anderes Epithel infolge chronischer Irritation (chronische Entzündung, Irritationen)
- metaplastisches (neues) Gewebe ist widerstandsfähiger, bringt aber oft funktionelle Einschränkungen
- **Formen:**
  - Plattenepithelmetaplasie des Bronchusepithels durhc Noxen am Zigarettenrauch



  - Zilienträgendes Zylinderepithel → mehrschichtiges Plattenepithel
- **Mechanismus:**
  - Stammzellen bilden ein Repertoire an Progenitorzellen (=Vorläuferzellen) mit unterschiedlichen Genexpressionsmustern

        - Unter physiologischen Bedingungen → Differenzierung begrenzt
        - Unter Stress → Reprogrammierung von Stammzellen
        - Progenitorzellen mit differenter Genexpression werden genutzt
    - **Abgrenzung zur Heterotopie**
        - **Risiko zur malignen Entartung**

Dysplasie (Fehlbildung/Fehlentwicklung):

- Atypische Zellveränderung
- Gewebe verliert seine normale Architektur (die Zellen werden z. B. unterschiedlich groß, die Zellkerne verändern sich, die regelrechte Schichtung geht verloren)
- Meist die direkte Vorstufe zu Krebs
    - Bsp. Lunge beim Raucher: normales Flimmerepithel → Plattenepithelmetaplasie → **Dysplasie** → Plattenepithelkarzinom

Kongenitale Adaptionsstörungen (Fehlbildungen)

- **Agenesie:** Vollständiges Fehlen eines Organs wegen einer fehlenden Organanlage.
    - Nierenagnesie
- **Aplasie:** Die Organanlage ist vorhanden, aber das Organ entwickelt sich nicht.
    - Lungenaplasie bei Zwerchfellhernie
- **Hypoplasie:** Unvollständige Organentwicklung bei an sich histologisch regelrechtem Gewebe.
    - Mikrocephalus
- **Atresie:** Die inkomplette Ausbildung eines Lumens in einem Hohlorgan.
    - Duodenalatresie

Tumorpathologie

Definition:

- Neoplasie: abnorme Gewebsmasse, die auf autonome, progressive und überschießende Proliferation körpereigener Zellen zurückgeht
- Gliedert sich weder strukturell noch funktionell in das Normalgewebe
- Wächst weiter wenn auslösender Reiz nicht mehr wirksam ist

Merkmale benigner und maligner Tumore

Merkmal	Benigner Tumor	Maligner Tumor
Begrenzung und Wachstumsform	Scharf, oft gekapselt, expansiv, verdrängend	Unscharf, infiltrierend, destruierend
Gefäßeinbruche	Nein	Ja
Zell- und Kerngröße	einheitlich	Uneinheitlich
Kern-Plasma-Relation	regelrecht	Erhöht
Chromatin	regelmäßig	Vermehrt, vergröbert
Nukleolen	Regelrecht	Plump, Vergrößert
Netastasen	Nein	Ja

Beispiel der Tumorklassifikation nach dem Ausgangsgewebe:

Ausgangsgewebe	Benigner Tumor	Maligner Tumor
Plattenepithel	Plattenepithel-papillom	Maligner Karzinom
Drüsenepithel	Adenom	Adenokarzinom
Mesenhym	Fiborm, Myom	Sarkom
Keimzellen	Reifes Teratom	Unreifes Teratom, Teratokarzinom
Melanozyten	Melanozytärer Nävus	Malignes Melanom

Grading am Beispiel des Plattenepithelkarzinoms:

- Beschreibt wie stark ein maligner Tumor dem Ursprungsgewebe noch entspricht
- G1: gut differenzierbar
- G2: mäßig differenziert

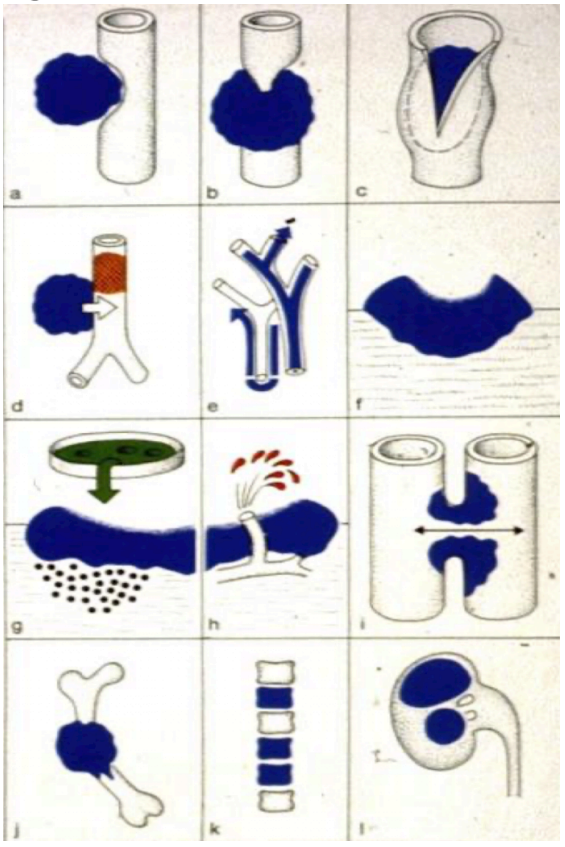
- G3: wenig differenziert

Metastasierungsgewebe:

- Absiedlung eines malignen Tumors an anderen Orten/Organen
- Lymphogen, Hämatogen, Kavitär (Symptom: hämorrhagischer Erguss), Kanalikulär, Impfmetastasen

Folgen & Komplikationen maligner Tumore:

- Kompression
- Ummauerung
- Intraluminales Wachstum
- Bildung von Thrombosen
- Kanalikuläre Ausbreitung
- Ulzeration
- Bakterielle Besiedelung
- Blutung
- Fistelbildung
- Pathologische Fraktur
- Verdrängung blutbildenden Knochenmarks
- Funktionseinschränkung von Organen



Systemische Tumorkomplikation

- Tumorkachexie:
  - Appotitlosigkeit
  - Behinderung der Verdauung oder Nahrungsaufnahme
  - Zytokine
- Tumorfieber
- Paraneoplastische Syndrome:

    - Endokrin
        - Bsp.: Cushing-Syndrom durch ACTH-bildende Tumore
    - Hyperöstrogenismus bei Ovarialtumoren
    - Neuromuskulär: z.B. Mysthenie
- Tumoranämie:
    - Blutverlust, Eisenmangel, Autoantikörper

Klassifikation maligner Tumore:

- Epithlial: Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, Melanom, Urothelkarzinom
- Mesenchymal: Sarkomer
- Lymphatisch/Hämatoligisch: Lymphome, Leukämie
- Embryonale Tumore: ausgehend von pluripotenten Stammzellen
    - zB Neuroblastom, Nephroblastom, Hepatoblastom, Chordom
- Keimzelltumoren: Unreife Teratome, Teratokarzinom
- Mischtumoren: Karzinosarkom

Staging im Rahmen der TNM-Klassifikation

- Beschreibt Ausbreitung eines malignen Tumors unter Einbeziehung der Tumorgröße und Ausbreitung
- T = Tumor, N = Nodes/Lymphe, M = Metastasen
- Tis = Carcinoma in situ (**Frühstadium von Krebs,** bei dem bösartige Zellen nur in der oberen Gewebeschicht (Epithel) wachsen und noch nicht in tieferes Gewebe eingedrungen sind)
- Das T-Stadium kann sich an anatomischen Strukturen orientieren
- Das N-Stadium kann sich an der Anzahl lokoregionären Metastasen orientieren
- Das M-Stadium kann nach betroffenen Organsystemen aufgegliedert werden
- T und N Stadium können nur am Resektat festgestellt werden

- M-Stadium via Radiologie (esp. Metastasen im Gehirn)
- Tumorstadium entscheidet über weitere Therapie & Prognose

Tumormarker:

- Substanzen/Proteine die im Serum/Zellen gesunder nicht/niedrig nachweisbar sind

  → werden von Tumorzellen unter abnormen Bedingungen produziert (Zellen, sezerniert (Serum)
- Tumormarker können zur Bestimmung des Primärsitzes einer Metastase benutzt werden
- Könenn für die Therapie entscheidend sein

Histologische Wachstumsmuster/Subtypen der Adenokarzinome

- Paplläres Adenokarzinom
- Tubuläres Adenokarzinom
- Muzinöses Adenokarzinom
- Siegelringzellkarzinom

Wuchsmuster:

- Kann Auskunft über Wahrscheinlichkeit für Bildung von Lymphknotenmetastasen geben
- Über die Radikalität der Operationsmethoden entscheiden zB Intestinaler Typ vs. Diffuser Typ des Magenkarzinoms
- Kann Hinweis für die Wahrscheinlichkeit von bestimmten tumorgenetischen Veränderungen sein

Semitmaligner Tumor: Basaliom/Basalzellkarzinom

- Aggressives, destruierendes Wachstum → praktisch keine Metastasen
- 75% Gesichtbereich → Ursache: UV Strahlen (selten hereditär)