

Wundheilung

Physiologische Regeneration:

Wiederherstellung von durch normalen Zellverschleiß zugrunde gegangener Zellen (z.B. Darmepithelien).

Reparative Regeneration:

Wiederherstellungsvorgang mit Zellersatz und/oder Narbengewebsbildung zur Heilung eines abnormen Zellverlustes oder Gewebsdefektes (z.B. Wundheilung).

Gewebsarten:

- **Labile Gewebe** (Wechsel- oder Mäusergewebe) z.B. Epidermis, gastrointestinale Schleimhaut usw. (bei der mitotischen Teilung bleibt eine Zelle im Stammzellkompartiment =>intermitotische Zelle)
- **Stabile Gewebe**, z.B. Leberzellen, endokrine Drüsen usw., ausdifferenzierte Gewebe, die sich nur selten teilen =>reversibel postmitotische Zellen
- **Permanentgewebe** (Dauer- oder Ruhegewebe), z.B. Ganglienzellen, quergestreifte Muskulatur =>irreversibel postmitotische Zellen

Vollständige Regeneration (Restitutio ad integrum)

- möglich in stabilen und labilen Geweben
- die Basalmembran bzw. das Gefäßbindegewebe muß erhalten sein

Unvollständige Regeneration (Defektheilung)

- Gewebsdefekt kann nicht mehr durch organspezifische Zellen ersetzt werden, sondern durch Ersatzgewebe
- in Ruhegewebe, bei größeren Nekrosen und Gewebszerstörungen

Wunde:

Mit Substanzverlust einhergehende Zusammenhangstrennung von Geweben (mechanisch, ischämisch oder entzündlich bedingt)

Primäre Wundheilung:

Bei optimal adaptierten Wundrändern minimale Ausbildung von Granulationsgewebe. Heilung in wenigen Tagen (z.B. bei optimaler OP-Naht)

Sekundäre Wundheilung:

Klaffende oder größere Defekte. Über Tage bis Wochen anhaltende Granulationsgewebsbildung. Heilung nach Wochen

4 Phasen der Wundheilung:

> Exsudative Phase

- Fibrin-, Blutgerinnsel und Überzug der Wundfläche mit Fibrin (Wundschorf).
Thrombosierung verletzter Gefäße

> Resorptive Phase

- Beginn nach ca. 6 Stunden

- Neutrophile Granulozyten und Makrophagen wandern in das Wundbett und phagozytieren Bakterien, Fibrin und Gewebsreste

> Proliferative Phase

- ca. ab 3.Tag

- Entstehung eines zell- und kapillarreichen Granulationsgewebes

> Reparative Phase

- das junge zellreiche Narbengewebe wird in kollagenfaserreiches, zellarmes Bindegewebe umgewandelt

Komplikationen der Wundheilung

- Wundinfektion
- Fremdkörpergranulome
- Heilungsverzögerung durch systemische Faktoren (z.B. Diabetes mellitus, Cushing-Syndrom, Unterernährung usw.)
- Caro luxurians („wildes Fleisch“ übermäßig viel Granulationsgewebe)
- Keloid (überschießende Narbenbildung)
- Wundruptur
- Traumatische Epidermiszyste
- Chronische Wunde

Präparate

A 62 Nicht mehr frische Hautwunde

A 63 Hautnarbe

A65 Traumatisches Neurom/Amputationsneurom

Def.:

Eine nicht-neoplastische, desorganisierte Proliferation von Axonen, Schwann-Zellen, und perineuralen Zellen in einem fibro-kollagenösem Stroma mit Lokalisation und Massenbildung am Ort einer partiellen oder kompletten Durchtrennung eines Nerven

Knochenfrakturheilung

Primäre Frakturheilung:

- Kontaktheilung, wenn die Frakturrenden sich gegenseitig berühren
- Spaltheilung, wenn der Spalt kleiner als 1mm breit ist

Sekundäre Frakturheilung:

- wenn der Spalt breiter als 1mm ist

Phasen der Frakturheilung:

> Frakturhämatom und Nekrose der Wundränder **1. bis 2. Tag**

> Bindegewebiger Kallus **2. bis 8. Tag**

- Einsprossen kapillarreichen Mesenchyms
- Proliferation von Fibroblasten
- Bildung faserreichen Grundsubstanz zur Auffüllung des Frakturspaltes

> Provisorischer knöcherner Kallus **1. bis 4. Woche**

- Bildung von Faserknochen

> Definitiver knöcherner Kallus **4. bis 6. Woche**

- Bildung lamellären Knochengewebes

Knochenfrakturheilung

Komplikationen:

- Posttraumatische Osteomyelitis

- Pseudarthrose
- Callus luxorians

Neoplasie

Hyperplastisches Wachstum:

Überschußbildung durch einen verstärkten Wachstumsreiz, d.h. reizabhängig und reversibel.

Neoplasie:

Abnorme Gewebsmasse autonom proliferierender Zellen

Benigne Neoplasie:

Expansiv wachsende Geschwulst.

Maligne Neoplasie:

Infiltrativ mit Destruktion der Umgebung, **mit** Metastasenbildung.

Semimaligne Neoplasie:

Infiltrativ mit Zerstörung der Umgebung, **ohne** Metastasenbildung.

Neoplasie

Bezeichnung maligner bzw. benigner Tumoren derselben Zellart

- Epitheliale Tumoren:

Maligne: **Carcinom** - z.B. Adeno-, Plattenepithel-Carcinom

Benigne:-om - z.B. Papillom, Adenom

- Mesenchymale Tumoren:

Maligne: **Sarcom** - z.B. Liposarcom, Leiomyosarcom, Chondrosarcom

Benigne:-om - z.B. Lipom, Leiomyom, Osteom

Neoplasie

Metaplasie

reversible Umwandlung eines differenzierten Gewebes in ein anderes differenziertes Gewebe (z.B. Plattenepithelmetaplasie in der Cervix uteri, intestinale Metaplasie im Magen usw.)

Dysplasie

Def.: Fehlentwickeltes Organ (z.B. Pfannkuchenniere)

daneben auch

Def.:

zelluläre und histologische Abweichung des Gewebes von der Norm mit Zellatypien (Kernpleomorphie, Kernvergrößerung mit Verschiebung der Kern-Plasma-Relation und u.U. atypische Mitosen) und Verlust der funktionellen Ausrichtung der Epithelien (Polaritätsverlust).

Dysplasie in Plattenepithel

Beispiel Dysplasie der Cervix (CIN:Cervicale intraepitheliale Neoplasie)

Geringe Dysplasie CIN I:

Nucleäre Atypien im unteren Drittel des Plattenepithels (Kernvergrößerung, Verschiebung der Kern-Plasma-Relation, u.U. atypische Mitosen)

u.U. Hyperplasie der Basalzellschicht

Mittelgradig Dysplasie CIN II:

Schichtungstörung im unteren und mittleren Drittel des Plattenepithels.
in diesen Schichten Auftreten von u.U. atypischen Mitosen, Pleomorphie mit Verschiebung der Kern-Plasma-Relation und Hyperchromasie der Kerne

Schwere Dysplasie CIN III:

Veränderungen wie bei CIN II mit Ausdehnung bis in oberes Drittel des Plattenepithels, nur die oberste Schicht ist angedeutet erhalten

fließender Übergang zum

=> Carcinoma in situ (Päparat A 95):

Die Veränderungen umfassen alle Schichten des Plattenepithels, eine Invasion des subepithelialen Gewebes ist jedoch noch nicht nachweisbar

Neoplasie

Adenom

Gutartige (benigne) Neoplasie von Drüsenepithelien ausgehend

Adeno-Carcinom

Maligne Neoplasie, die von Epithelien exokriner oder endokriner oder von Schleimhäuten mit Zylinderepithel ausgehen.

Adenome der Colonschleimhaut

U.U. bereits die Lamina propria überschreitende Neoplasie (Muscularis mucosae nicht überschritten).

Adenom - Carcinom -Sequenz bei Adenomen der Colonschleimhaut (Praekanzeroze)

Formen:

- Tubuläres Adenom (75- 80% tubuläres Wachstumsmuster)
- Tubulovillöses Adenom
- Villöses Adenom (75- 80% villöses Wachstumsmuster)

A 76 Villöses Adenom der Colonschleimhaut

- Villöser Aufbau
- Dysplasie des Epithels (gering bis schwer möglich)
- Muscularis mucosae ist nicht überschritten

A 77 Adeno-Carcinom der Colonschleimhaut

- Infiltration von mindestens der Lamina propria, d.h. über die Muscularis mucosae hinaus

A 78 diffuses Adeno-Carcinom des Magens

- Diffuse Infiltration durch einzelne Tumorzellen
- U.U. Siegelringzellen erkennbar

Prognosebestimmende Faktoren bei malignen Neoplasien

Grading:

Hoch- oder gut differenziert (Grad 1):

Neoplasie hat geringe Kernatypien und einen relativ organoiden Aufbau

Mäßig differenziert (Grad 2):

Neoplasie hat mittelgradige Pleomorphie (Hyperchromasie der Kerne, Kern-Plasmarelation zugunsten des Kernes verschoben, atypische Mitosen), der Aufbau läßt noch Rückschlüsse auf das Ursprungsgewebe zu

Niedrig differenziert (Grad 3):

Neoplasie hat starke Pleomorphie, Aufbau läßt keinen Rückschluss auf das Ursprungsgewebe zu (oft nur immunhistologisch zu klären)

Wachstumsfraktion:

Wie groß ist der prozentuale Anteil der proliferierenden Tumorzellen

Prognosebestimmende Faktoren bei malignen Neoplasien

Staging, TNM-Stadien (Tumorstadium):

Jeweils für Tumoren unterschiedlicher Lokalisation festgelegt

T (pT):

Tumorgröße, Tumorausdehnung in den Gewebsschichten und im Organ, bzw. in benachbarte Strukturen

N (pN):

Lymphknotenmetastasen ja/nein, nur regionäre Lymphknoten oder auch weiter entfernte

M(pM):

Fernmetastasen ja/nein (z.B. Lebermetastasen bei Colon-Carcinom)

Plattenepithel-Carcinom

Maligne Neoplasie von Plattenepithel ausgehend. Möglich auch von einer Plattenepithelmetaplasie, z.B. Plattenepithel-Carcinom der Lunge

dazu

=> **Präparat A 79** Plattenepithel-Carcinom der Haut

A 71 Uterusleiomyom

- Verflochtene glattmuskuläre Bündel (Kerne spindelig oder stabförmig)
- dazwischen unterschiedlich hoher Gehalt an kollagenem Bindegewebe
- "Keine" Mitosen (unter 5 Mitosen in 10 High-power fields)

Zeichen degenerativer Veränderungen:

- U.U. Nekrosen
 - U.U. fokale Hyalinisierung von Bindegewebe und auch Verkalkungen
-

A 72 Lipom

Häufiger gutartiger Tumor des Fettgewebes
bindegewebig gekapselt (sonst Lipomatose),
univacuolären Lipozyten

A 67 Normale Nebenschilddrüse

- Helle und dunkle Hauptzellen
- Fettzellen

A 68 Adenom der Nebenschilddrüse

- solitärer Tumor
- umkapselter Tumor
- Atrophie des umliegenden Nebenschilddrüsengewebes
- keine zytologischen Auffälligkeit (Kernchromasie und Kerngröße)
- solider bis trabekulärer Aufbau
- Keine oder spärlich Fettzellen

A 81 Metastase eines papillären Schilddrüsen-Carcinoms

- papillärer Aufbau
- dachziegelartige Überlagerung der Zellen
- Milchglaskerne, z.T. mit Kommata-ähnlichen Einfaltungen

LymphomeBestandteile des lymphatischen Gewebes:

B- und T-Lymphozyten
 natürliche Killerzellen
 Makrophagen
 Follikuläre dendritische Zellen
 Interdigitierende dendritische Zellen
 Hohe endotheliale Venolen

Lymphome

zu unterscheiden sind:

Primäres (zentrales) und **sekundäres** (peripheres) lymphatisches Gewebe

Im primären lymphatischen Gewebe findet eine Antigen-unabhängige Lymphozytenentwicklung statt

=>Ort der T-Lymphozytenentwicklung ist der **Thymus**

=>Ort der B-Lymphozytenentwicklung ist das **Knochenmark**

In den sekundären lymphatischen Geweben findet eine antigenabhängige Lymphozytenentwicklung statt

=>Orte sind die Milz, die Lymphknoten, das Mucosaassoziierte lymphatische System

Lymphome

eine maligne Transformation der Lymphozyten kann in jeder Entwicklungsphase stattfinden, die hierbei entstehenden **malignen Klone** haben morphologische und immunphänotypische Eigenschaften, die die Normalzellen teilweise ebenfalls besitzen

auf dieser Erkenntnis beruht die REAL-Klassifikation und die neue Klassifikation der Lymphome durch die WHO

Tabelle **R.E.A.L**-Klassifikation =>

- Hodgkin Lymphome (Morbus Hodgkin, Hodgkin disease)
- Non Hodgkin Lymphome

Lymphome

Morbus Hodgkin :

Lymphozytenreicher Morbus Hodgkin mit L&H-Zellen („Popcorn“ Zellen)

davon zu unterscheiden

Klassischer Morbus Hodgkin
mit Hodgkin und Sternberg-Reed-Zellen

4 Formen:

- Nodulär sklerosierender Morbus Hodgkin
- Morbus Hodgkin vom Mischtyp
- lymphozytenarmer Morbus Hodgkin
- nodulärer Lymphozytenreicher Morbus Hodgkin

Lymphome

A 82 nodulär sklerosierender Morbus Hodgkin

- Typische Hodgkin und Sternberg-Reed Zellen und Lacunarzellen (umgeben von einem hellen Hof)
- bandartige kollagenfaserige Sklerose mit Ausbildung zellreicher Knötchen
- variabler zellulärer Hintergrund
- Ursprungszelle: Keimzentrumszelle

Klinik:

- Lymphknotenschwellung v.a. zervikal und axillär
- Gelegentlich systemische Symptome: Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust
- Gipfel bei 30 Jahre
- Männer=Frauen
- Bei Therapie 5-Jahres-Überlebensrate 80 bis 95%

Non Hodgkin Lymphome:

A83 Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ (B-CLL)

- zerstörte Lymphknotenarchitektur
- “Pseudofolikuläres“ Wachstum
- zwischen den Pseudofollikeln:
 - => kleine B-CLL-Zellen (überwiegend runde Kerne, grobes Chromatin, spärlich Zytoplasma)
- in den Pseudofollikeln:
 - =>Prolymphozyten (etwas größere Zellen mit etwas feinerem Chromatin)
 - =>Paraimmunoblasten (groß, oft ovaler Kern, prominenter Nucleolus)

Klinik:

- 20% aller Non Hodgkin Lymphome
- Altersgipfel in der 6. Dekade
- Frauen > Männer
- Häufig Knochenmarksbeteiligung und Befall von Lymphknoten, Milz, Leber
- Verlauf meist indolent (außer bei Transformation), meist nicht heilbar

Ursprungszellen:

Naive reife B-Zelle (schlechtere Prognose) und Gedächtnis B-Zelle

Non Hodgkin Lymphome:

A85 Plasmozytom

Tumorzellen ähneln Plasmazellen

Meist geringe Bemischung anderer Zellen

Klinik:

Altersgipfel 6. Dekade

Männer > Frauen (3:2)

Am häufigsten Knochen/Knochenmarkbefall, selten Weichgewebe und Lymphknoten

Osteolysen, Hyperkalzämie, Nierenversagen

Monoklonale Gammopathie im Serum, „Bence-Jones“ Proteinurie

Mäßig aggressiv, nicht heilbar

Mittlere Überlebenszeit 2 Jahre

Ursprungszelle:

Postkeimzentrumsplasmazelle

A84 Diffuses großzelliges Lymphom

- Diffuses Infiltrat

- aus atypischen großen lymphoiden Zellen (Kerngröße mindestens doppelt so groß wie bei einem normalen Lymphozyten)

- Zellen können Centroblasten oder Immunoblasten ähneln

Metastasierung:

Def. (im engeren Sinne):

Verschleppung von Tumorzellen von einem Ort im Körper an eine entfernte Körperstelle mit An- und Weiterwachsen als Tochter Tumoren.

Merke:

Carcinome metastasieren bevorzugt **lymphogen**

Sarcome metastasieren bevorzugt **hämatogen**

- **Antimetastasen-Verlust** (Cadherin, Inhibitoren für Proteinasen, pNM23)
 - **Kohäsionsverlust** (Verlust der Gene für Adhäsionsmoleküle und Rezeptoren)
 - **Zellmotilität**
 - Intra-, **Extravasation** (Sekernierung proteolytischer Enzyme)
 - **Blendung** der Immunüberwachung
 - **Absiedlung** durch Erkennung geeigneter Adhäsionsmoleküle und Expression von Lektinen an der Tumorzelloberfläche (Saatgut/Acker-Prinzip)
 - Schlafende Tumorzelle (Ursache für Spätmetastasen u.U. nach Jahrzehnten)
-

Lymphogene Metastasierung

Def.:

Verschleppung von Tumorzellen über das Lymphgefäßsystem

Tumorlymphangiosis:

Nach Invasion in Lymphgefäße Weiterwachsen innerhalb der Gefäße

Lymphonoduläre Metastasierung:

Verschleppung meist zuerst in benachbarte Lymphknoten in den Randsinus

bei Überwuchern nach Kapseldurchbruch auch mögliche Blutgefäßinvasion

Fernmetastasen:

Nach Befall regionärer Lymphknoten Verschleppung in entfernte Lymphknoten und dann in venöse Blutgefäße

Hämatogene Metastasierung

Def.:

Verschleppung von Tumorzellen über das Blutgefäßsystem

Invasionsphase:

Meist via Lymphgefäße in die Blutgefäße, hier Zerstörung der meisten innerhalb von 24 Stunden

Embolisierungsphase:

Verklumpung der Tumorzellen, Ummantelung mit Fibrin. Tumorembolus in kleinen Kapillaren

Implantationsphase:

Aus dem Tumorembolus ausbrechende Tumorzellen gelangen in das postkapilläre Venolenbett. Wenn Adhäsion an den Endothelien möglich ist -> Extravasation -> Bildung von Tochtertumoren

Metastasierungstypen:

- Lungentyp
Sitz des Primärtumors in der Lunge
- Lebertyp
Sitz des Primärtumors in der Leber
- Kavotyp
Sitz des Primärtumors im Einflussgebiet der Hohlvenen
- Pfortadertyp
Sitz des Primärtumors im Intestinum
- Kavitäre Metastasierung
- Kanalikuläre Metastasierung
- Impfmetastasen