

Skript zum Kurs allgemeine Pathologie (1. klin. Jahr) mit relevanten Exkursen zur speziellen Pathologie (2. klin. Jahr) (geordnet nach Kurstagen)

Autor: Aylin Hammann

Grundlagen:

kombinierte Kursmitschriften (eigene/ Jule's Mikropatholernkarten)
Allg. + spez. Pathologie – Riede, Werner, Schäfer (5. Auflage)
Pathologie – Böcker, Denk, Heinz, Moch (4. Auflage)
Chirurgie – Müller (2010/11)
Innere Medizin – Herold (2010)

1. Kurstag Anpassungsreaktionen:

1.1) Myokardhypertrophie (Herz) HE

- ✓ Vermehrung der Muskelmasse (rechter/ linker Ventrikel)
- ✓ Verbreiterung der Muskelfasern → Myokardiozyten sind deutlich verbreitert durch mehr kontraktile Substanz, Mitochondrien, verstärkte Bündelung (weil postmitotisch); aber konstante Zellzahl
- ✓ bei Gewicht von > 500g kommt es zu Vermehrung des interstitiellen BG (Fibrose)
- ✓ vermehrte Kapillarbildung
- ✓ Poliploidisierung der Kerne: große tonnen-/ kastenförmige, hyperchromatische Zellkerne (größer als Erythrozyten und Fibroblasten), vermehrte Endomitosen
- ✓ vermehrt Lipofuszingranula an den Kernpolen
- ✓ kritisches Herzgewicht: 500 g (normale Wanddicke: linker Ventrikel 12-15 mm/ rechter Ventrikel 3 mm)

Ursache:

1. Volumenbelastung (links: organ. Klappeninsuffizienz; rechts funktionelle Kl.insuff.): exzentrische Hypertrophie durch Volumenbelastung (↑ Füllvolumen → Gefügedilatation → Ventrikellumen wird weiter → Abrundung der Herzspitze) → Herz wird frühzeitig insuffizient
2. Druckbelastung (links: Hypertonie, Aorten-/ Pulmonalklappenstenose, Aortenisthmusstenose; rechts: Folge eines pulmonalen Hypertonus z.B. bei Mitralstenose):
konzentrische Hypertrophie durch Druckbelastung (Ventrikellumen wird kleiner, Problem: Sauerstoffversorgung ↓ → relative Koronarinsuffizienz → Hypoxie → Remodelling (Ersatz der nekrot. Fasern durch kollag. BG) ⇒ Herzinsuffizienz) → Herz bleibt länger kompensiert

1.2) Lymphfollikuläre Hyperplasie (Tonsilla palatina) HE

- ✓ riesige Lymphfollikel mit verbreiteter Mantelzone der Sekundärfollikel
- ✓ Follikel vermehrt und vergrößert (vergrößerte Keimzentren durch Zentroblastenproliferation)
- ✓ sehr proliferationsaktiv (viele Mitosen der B-Lymphos)
- ✓ erweiterte Krypten mit PE
- ✓ helle Sternhimmelmakrophagen in den Lymphfollikeln (wichtig für DD → wenn nicht vorhanden mögliche Lymphomerkrankung)

Ursache:

Autoimmunerkrankungen

1.3) Struma nodosa colloides (Schilddrüse) HE

- ✓ Hyperplasie (bei Vergrößerung mit Gewicht über 20 - 25 g, normal 18 ml bei Frauen, 25 ml bei Männern)
- ✓ riesige Follikel mit Kolloid (Massenzunahme) bis hin zur Zystenbildung, flaches Follikelepithel
- ✓ teilweise mit ausgewaschenen Cholesterinkristallen (Cholesterinnadel bzw. Cholesterinschiffchen; nicht im Follikel!)
- ✓ fibrosierte, blutige und sklerosierende Areale mit schaumzelligen, hämosiderinspeichernden Makrophagen = Siderophagen (mit Siderin-Pigment), BG, Nekrosen
- ✓ irreversibel (nur Struma nodosa colloides; Struma diffusa colloides ist noch reversibel)

Ursache:

absoluter/ relativer Iodmangel → inadäquate Senkung von T3/ T4-Sekretion → über neg. Feedback kompensator. Steigerung der Synthese + Sekretion von TRH (Hypothal.) → Steigerung der Synthese + Sekretion von TSH (Hypophyse) → Hyperplasie und Hypertrophie der Follikelepithelzellen → vermehrte T3-/ T4-Produktion ⇒ euthyreote Struma

EXKURS Struma:

- **euthyreote** Struma: mangelhaftes Jodangebot → Vergrößerung mit ausreichender Hormonproduktion (zunächst diffuse Hyperplasie mit kleinen, wenig Kolloid enthaltenden Follikeln = Struma parenchymatosa; bei erreichtem Hormongleichgewicht wird Kolloid gespeichert → unregelmäßige Ausweitung der Follikel + Atrophie des Epithels; zusätzliches herdförmiges knotiges Follikelwachstum + regressive Veränderungen (Narben, Blutung, Verkalkung, Zysten) = Struma nodosa colloides → bis zu 2 kg schwer!
- **hypothyreote** Struma: mangelhafte Jodverwertung → Vergrößerung mit Unterfunktion (kongenitaler/ aut.-rez. Enzymdefekt der Hormonsynthese → Unvermögen der SD:
 - a) Jodid zu speichern
 - b) Jodid in org. Verb. zu überführen
 - c) Jodtyrosine zu koppeln
 - d) Jodprot. zu bilden + sezernieren
 - e) Jodtyrosine zu dejodieren
 - f) Proteasemangel→ peripheres SD-Hormondefizit → massive TSH-Sekretion ⇒ diffuse, später knotige Struma)
- **hyperthyreote** Struma: endokrine Dauerstimulation → Vergrößerung mit Überfunktion (Morbus Basedow/ Grave's disease → Trias: Hyperthyreose, Exophthalmus, prätibiales Myxödem → Klinik: Merseburger Trias: Struma, Exophthalmus, Tachykardie, zusätzlich: Abmagerung, Tremor, feuchtwarme Haut → TRAK mit stimulierender Wirkung → vermehrte Bildung von T3/ T4 ohne/ mit diffuser Struma/ Knotenstruma)

1.4) Glandulär-zystische Hyperplasie des Endometriums (Uterus) HE

- ✓ = einfache Hyperplasie
- ✓ ausgeprägte zystisch dilatierte Drüsenlichtungen mit Mukos
- ✓ sehr breites Endometrium (↑ Proliferation)
- ✓ hämorrhagische Areale mit Fibrinthromben (teilweise Fettgewebe, Proliferation, Mitosen, kleinherdige Nekrosen → Endometrium in Abstoßung/ regressive Veränderungen)

- ✓ Stromavermehrung (v.a. zwischen den einzelnen Drüsen)
- ✓ prinzipiell benigne Erkrankung, aber möglicher Vorläufer des endometroiden Adenokarzinoms (Präkanzerose)

Ursache:

Hyperöstrogenismus (durch Hormontherapie → isolierte Östrogengabe, Tumor, Adipositas → Aromatase)

meist bei adipösen und älteren Frauen

DD: adenomatöse Hyperplasie (kaum Stroma zwischen den Drüsen, stark vermehrte Mitosen, Atypien)

DD: Adeno-Ca von hoher Gewebereife

EXKURS Endometriumhyperplasie:

- **einfache** Hyperplasie (früher: glandulär-zystische H.): gleichmäßige Vermehrung von Drüsen und Stroma, Drüsen sind zystisch (Schweizer-Käse-Aspekt)
- **komplexe** Hyperplasie (früher: adenomatöse H., Grad 1-3): Vermehrung der Drüsen gegenüber Stroma (verzweigte Drüsen, durch wenig Struma getrennt)
- **atypische** Hyperplasie (früher: einfache/ komplexe H. mit Atypien): zeigt Veränderungen einer komplexen Hyperplasie + zelluläre Atypien (blasse Kerne, deutliche Nukleolen, vergrößertes Chromatin, eosinophileres Zytoplasma, Dos-à-Dos-Stellung der Drüsen, intrapapilläre Epithelwucherungen)

1.5) Neurogene Atrophie (Skelettmuskel) HE

- ✓ gruppenförmig angeordnete atrophierte Muskelfasern (tigerartig, fast ausschließlich Kerne)
- ✓ Vakatfettwucherungen

Ursache:

Läsion des motorischen Neurons

EXKURS Muskelatrophie:

- **lokalisierte** Atrophie: Inaktivität, fehlende hormonelle/ neurogene Stimulation, Druck
- **generalisierte** Atrophie: physiologische Altersatrophie, Kachexie

1.6) Atrophie der Speicheldrüse (Gl. submandibularis) HE

- ✓ normales Gewebe: dunkel
- ✓ atrophisches Gewebe: hell
- ✓ atrophisches Gewebe neben normalem Gewebe (durch BG-Septen getrennt)
- ✓ vermehrtes Bindegewebe, vor allem im Bereich der ehemaligen Ausführungsgänge
- ✓ zahlreiche Lymphos

Ursache:

Entzündung, unzureichende Durchblutung

wenn Atrophie in einzelnen Läppchen, ist die Genese nicht global

2. Kurstaq Hyalin:

2.1) Narbenkeloid (Haut) HE

- ✓ am Rand Epithel mit relativ intakten Reteleisten unter verhorntem PE
- ✓ wenig Hautanhangsgebilde
- ✓ überschießende Narbenbildung → Keloid = Narbengewebe, welches sich über die Wunde hinaus erstreckt
- ✓ bindegewebiges Hyalin

- ✓ Reteleisten verschwinden, Epithelabflachung/ -atrophie, Kollagen in Dermis (homogene, eosinophile dicke Bänder, keine Kerne)
- ✓ abgeflachte Epidermis → verletzungsanfällig

Ursache:

überschießende Narbenbildung bei primärer/ sekundärer Wundheilung
meist genetisch, mehr bei Schwarzen als bei Weißen

2.2) Hyaliner Pleuraplaque (Pleura parietalis) HE

- ✓ lockeres BG mit Gefäßen
- ✓ hyaline Pleuraverdickungen
- ✓ glattes Muskelgewebe, Fettschicht, Pleura mit fließend übergehender Verdickung
- ✓ anstelle des Mesothels außen auf der Pleura breite, zellarme, kollagene Faserbündel (= Hyalin)
- ✓ hauptsächlich im Bereich der ventralen Brustwand und Diaphragma
- ✓ Spalten im Hyalin durch Verarbeitung entstanden (Artefakte)

Ursache:

Asbestexposition (etwa 5 Jahre später) oder Pleuritis

2.3) Amyloidose (Milz) HE, Kongorot

- ✓ bei generalisierten Amyloidosen ist die Milz häufig mitbetroffen
- ✓ Amyloid im Bereich der Pfortarteriolen (weiße Pulpa)
 - a) Sagomilz: fokal, weiße Pulpa, knötchenförmige Amyloidablagerungen in Follikeln (wie Stärkekörner)
 - b) Schinkenmilz: diffuse Ablagerung in der roten Pulpa, hellrote, wachsartige Schnittfläche (grau-rot)

2.4) Amyloidose (Niere) Kongorot

- ✓ orangefarbene Ablagerungen v.a. in Glomeruli, Gefäßwänden (Kapillarschlingen), Tubuli (führt zu Durchblutungs- und Filtrationsstör. und letztendlich zu Niereninsuff., weil immer beide Nieren betroffen sind)
- ✓ besonders AA (= klassisches Amyloid, Serumprotein aus der α -Globulinfraktion, als Akute-Phase-Prot. in Leber synthetisiert, 50%) und AL (= Immunamyloid, mit Sequenzen der Leichtketten der Ig, 15%)

Ursache:

Ablagerungen an BM → Störung der Nierenfunktion (Permeabilitätsstör.) → Proteinurie → Wasserretention ↑ → Ödeme ⇔ Amyloidnephrose

EXKURS Amyloidose:

- = Gruppe ätiologisch untersch. Krankheiten, bei denen β -Fibrillen und somit Amyloid im Gewebe abgelagert werden (Syn.: β -Fibrillose)
- „Diagnose Amyloid“: Nachweis der metachromatischen (= Amyloid nimmt einen anderen Farbton als den des Farbstoffes an) Eigenschaften dieser Substanz + der grünen Doppelbrechung im polarisierten Licht nach Kongorot-Färbung
- Amyloid (= Form des Hyalins), nur extrazellulär, kongophiles, hyalines Material mit Glykoproteincharakter und Mikrofibrillenstruktur, das systemisch oder lokal im EZR so abgelagert wird, dass das Gewebe einen glasig-wächsernen Aspekt erhält
- systemische (mehrere Organe betroffen) vs. lokalisierte (ein Organ betroffen) Form
- aus Proteinfibrillen in β -Faltblattstruktur (Schutz vor proteolytischen Enzymen)
- verschiedene Typen (A β , AA, AL, A β 2, ATTR, AE)
- primär: keine eigentliche Ursache zu finden

- sekundär: zahlreiche Ablagerungen in Organen
- lokalisiert: keine Zirkulation mit dem Blutstrom
- generalisiert: Zirkulation mit dem Blutstrom
- Nierenamyloidose:
 - glomeruläre Amyloidose:
 - Ablagerung bevorzugt im Mesangium + in zentrifugaler Ausbreitung → erreicht Peripherie der Glomerulusschlingen, indem es BM durchsetzt → Obliteration der Schlingenlichtungen → Verödung der Glomeruli → Proteinurie
 - vaskuläre Amyloidose:
 - Ablagerung v.a. in den Arterienästen + Arteriolen + Einbeziehung des glomerulären Gefäßpols (KEINE Proteinurie bei renovaskulärer Amyloidablagerung!)

2.5) Diabetische Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson (Niere) HE, PAS

- ✓ BM der Glomeruli ist deutlich verdickt (Quervernetzung von nicht enzymatisch glykosylierten Prot. + Immobilisierung von Albumin) führt zu verlängerter Diffusionsstrecke (= Permeabilitätsstör.)
- ✓ erst diffuse Ablagerung, später kleine violette (PAS)/ eosinrote (HE) Kugeln (Kimmelstiel-Wilson-Knoten aus extrazell. Matrixmaterial) im Bereich der Glomerulusschlingen (knötchenartige Veränderung, Sklerosierung und Hyalinisierung (= homogene glasartige Beschaffenheit → eosinophile proteinreiche Ablagerungen) in BM und Glomeruli)

Ursache:

Spätfolge DM

Pathomechanismus: Glykosylierung (Nachweis durch PAS (= Periodic Acid Schiff)-Reaktion) von Matrixproteinen der BM → Umsatzverzögerung

EXKURS diabetische Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson:

- Kimmelstiel-Wilson-Krankheit = Manifestationsform der diabetischen Mikroangiopathie (beim DM Typ I häufiger)
- im Vordergrund: Verbreiterung der BM durch gesteigerten Anbau und verminderten mesangiozytären Abbau von BM-Kollagenen → glomeruläre Permeabilitätsstör.
- kann zur Hypertonie und im fortgeschrittenen Stad. zu Niereninsuff. führen
- Nachweis von Mikroaneurysmen in den Glomerulusschlingen: diese zeigen eine ausgeweitete Lichtung mit Erys, nicht selten Zeichen einer Thrombosierung

2.6) Mallory-Hyalin (Leber) HE

- ✓ Steatosis hepatis (Leberverfettung: Fett direkt im Zytoplasma der Leberzellen, KEIN Fettgewebe)
- ✓ intrazelluläre zusammengelagerte Zytokeratinfilamente = Mallory-Hyalin/ -Bodies (intrazytoplasmatische, unregelmäßig begrenzte, pfützenförmige, eosinophile und hyaline Gebilde/ homogene Masse/ Verdichtungen aus kollabiertem Zytoskelett) sind Zeichen einer Zytoplasmateilnekrose: „alkoholisches Hyalin“
- ✓ Hepatozyten mit klaren Einschlüssen, schaumiges bis eosinophiles Aussehen,
- ✓ außenrum helles, breites Zytoplasma (filzartige Aggregate)
- ✓ knotig und septenförmiges Bindegewebe

Ursache:

alkoholischer Leberschaden (aber Mallory nicht unbedingt gleich Alkoholiker)

Immunhistochemischer Nachweis mit Antikörpern gegen Ubiquitin-Protein-Komplexe

EXKURS Steatosis hepatis/ ethylische Fettleber:

- Verfettung in den Leberzellen = Ausdruck einer Stoffwechselstör. (Adipositas, diabetische Stoffwechsellage), eines länger bestehenden O₂-Mangels oder einer tox. Einwirkung (Alk.)
- konstanteste und früheste Läsion nach langzeitiger Alk.-krankheit in Form einer Verfettung von mehr als 50% des Leberparenchyms (= Alkoholfettleber)
- läppchenzentrale Verfettung, anfänglich fein- später grobtropfig (feintropfige deckt bei Alk.-kranken kürzlichen Alk.-exzess auf → spätestens 4 Wo nach Karenz verschwindet Verfettung wieder → Überprüfung der empfohlenen Alk.-abstinenz durch Leberbiopsie möglich)
- Lokalisation der verfetteten Areale kann groben Hinweis auf Pathogenese liefern: zentral = überwiegend hypoxämisch, peripher = meist als Folge einer Intox., intermediär = bei chron. Blutstauung oder chron. O₂-Mangel, unregelmäßig verteilte verfettete Hepatos bei versch. Hepatitisformen, bei Hyperlipidämie sind auch die Sternzellen verfettet.
- massiv verfettete Hepatos gehen mit der Zeit in Form lytischer Einzelzellnekrosen zugrunde + werden von von-Kupffer-Stern-Zellen abgeräumt (Resorptionsknötchen)
- Lipophagengranulome entstehen aus freiwerdendem Fett und darum gelagerten Histozyten, Lymphos und Granulos
- Klinik: Hepatomegalie mit vollständiger Reversibilität bei Alk.-abstinenz

3. Kurstag Nekrose:

3.1) Koagulationsnekrose (Herzinfarkt)

frisch:

- ✓ kernlose Myozyten, keine Lymphozyten (Myokardiozyten haben Querstreifung verloren; kontraktile Fragmente sind verklumpt (verstärkte Eosinophilie); nekrotische Myokardiozyten mit neutrophilen Granulos nach 24 h)

akuter HI:

- ✓ Gewebe erblasst nach 5h (ischämische Nekrose)
- ✓ nach 12h lehmgelber Randsaum
- ✓ hämorrhagischer Randsaum

in Organisation:

- ✓ zellreiche und nekrotische Areale (basophil) - Granulationsgewebe (= erster Schritt zur Narbe) mit Fibrozyten und Histozyten (Fibroblasten synthetisieren Nährstoffe für Kapillaren (4 d bis 2 Wo))
- ✓ 2-3 Tage: kernlose Myozyten, viele Lymphozyten
- ✓ 7-10 Tage: fehlende Myozyten, viele Makrophagen

subakuter HI:

- ✓ nach 2-4 Wochen Granulos sind verschwunden, dafür Narbengewebe
- ✓ Randzone zwischen Narbe und gesundem Gewebe: granulozytenreich
- ✓ verbliebenes Myokard hypertrophiert

Narbe:

- ✓ Myokardiozyten erscheinen hypertrophiert
- ✓ Kastenkerne
- ✓ faserreich, zellarm (kaum Fibrozyten, dafür vermehrt Kollagenfaserbündel)

älterer Herzinfarkt:

- ✓ Granulationsgewebe (einige Wochen bis mehrere Jahre) = kapillar-/ fibroblastenreiches Gewebe

EXKURS Koagulationsnekrose:

- charakteristisch für anämische Infarkte in eiweißreichem Gewebe (Herz, Niere, Milz) → Eiweißdenaturierung → feste Konsistenz
- anämische Koagulationsnekrose der Herzm. durch kritischen O₂-Mangel, der eine bestimmte Dauer überschreitet
- Unterscheidung zwischen kleinfleckigen/ isolierten/ multiplen Nekrosen (bei CO-Intox., Septikopyämie, anderen entz. Grunderkr.) und größeren/ kompakten/ evtl. transmuralen (echten) Infarkten (gehen in bis zu 90% d.F. mit deutlicher, meist arteriosklerot. bed. Einengung des versorgenden Koronararterienastes einher)
- Untergang von einzelnen Mm.fasern = Myozytolyse
- Frühkomplikationen = Schock, Herzrhythmusstör., Wandperforation mit Blutung ins Perikard (Herzbeuteltamponade) oder nach Links-Rechts-Shunt nach Ventr.perforation, Abriß eines Papillarmm. mit Herzkl.insuff.
- Histopatho:
 - Histo d. frischen Gewebenekrose:
 - Verlust der Kernzeichnung
 - Verlust der Querstreifung des Sarkoplasmas
 - verstärkte Azidophilie des Sarkoplasmas
 - Myozytolyse
 - Hyperämische Randzone oder leukozytäre Demarkation der Nekrose
 - Beginnende Organisation (nach 3.-5. d)
 - Koronarsklerose/ -thrombose
- DD: Myokarditis mit kleineren Parenchymnekrosen (Diphtherie, septikopyämischer Abszeß)

3.2) Enzymatische Fettgewebsnekrosen (akute Pankreatitis) HE

- ✓ Pankreasgewebe mit zentraler großer Nekrose, daneben Ansammlung von Fettgewebe und großem Saum von Granulos (vitale/ leukozytäre Rkt.)
- ✓ entzündliches Gewebe
- ✓ in Nekrosearealen finden sich Pseudozysten (ohne Epithel), sehen aus wie Fettvakuolen (in den nekrot. Fettzellen kommen rötliche Fettsäurekomplexe vor)
- ✓ wolkig-schaumiges Material (eosinophil-basophil)
- ✓ Lipasen spalten die Fette → Fettsäuren verbinden sich mit Ca-Ionen zu Kalksalzen → Fettkalkspritzer im Gewebe (makroskopisch, die Fettsäurekomplexe können verkalken und nehmen bläulichen Farbton an)
- ✓ Azinuszellen werden zerstört → Freisetzung von Enzymen ins Gewebe (v.a. Lipasen, auch Elastasen) → Granulationsgewebe → Kolliquationsnekrose

Ursache:

Alkohol (nichtinfektiös)

andere Ursachen: Erkrankungen der Gallenwege, Abflußstör. des Pankreasgangsystems, Hyperlipoproteinämien, HPT

EXKURS Akute Pankreatitis:

- = akute, digestive Entz. des Pankreas, die nach Beseitigung der auslösenden Ursache nicht rezidiert oder fortschreitet und histolog. durch Parenchym- und Fettzellnekrosen mit vitaler Rkt. gekennzeichnet ist
- vitale Rkt. = in Umgebung der Nekrosen kommt es zu ausgeprägter leukozytärer Rkt. (Demarkation) = DD-Kriterium gegenüber der postmortalen Andauung oder Autolyse
- infektiös: seltene, plötzlich einsetzende, viral u/o bakteriell ausgelöste Entz. mit meist mildem klin. Verlauf (Mumps, CMV, Coxsackie)
- nicht-infektiös: Alkohol, Toxine, Hypoxie

3.3) Traumatische Fettgewebsnekrose (Mamma) HE

- ✓ durch Untergang des Fettgewebes → große leere Fettseen → Zystenbildung (Ölzysten), eigentlich Pseudozysten (ohne Epithel, mit BG-Kapsel, viele fusionierte Makrophagen im Zystenrandbereich = große schaumige randständige Histiocyten → Phagozytose von Lipiden)
- ✓ Schaumzellen fusionieren zu Riesenzellen (Fusion durch Platzen der Zellmembran)
- ✓ mehrkernige Schaumzellen organisieren Gewebe

Ursache:

auch bei Knochenbrüchen, Auslöser: mechanischer Insult

3.4) Kolliquationsnekrose (Hirnininfarkt) HE

- ✓ abgegrenzter strukturarmer Hirnteil angrenzend an hämorrhagischen Anteil
- ✓ aktivierte Mikroglia (phagozytieren anstelle der Makrophagen) mit kleinen Vesikeln und Hämosiderinflecken (= Fettkörnchenzellen)
- ✓ in/ um Blutungen: keine Anfärbbarkeit der Kerne (amorph)

Ursache:

z.B. bei Linksherzinsuffizienz oder bei offenem Foramen ovale; bei tiefer Beinvenenthrombose; bei Pankreatitis

EXKURS Kolliquationsnekrose:

- = Form des Gewebeuntergangs, bei der es nach anfänglicher Gewebeswellung zur raschen enzymat. Auflösung des nekrot. Materials kommt = Erweichungsherd (= Malazie) = strukturlose Massennekrose
- hydrolyt. Gewebeabbau überwiegt
- kommt entweder in eiweißarmem Gewebe (Gehirn) mit Zerfall von Lipiden oder in eiweißreichem Gewebe mit hohen Konz. an proteolyt. Enzymen/ mit Bildung von Proteasen als Sekretprodukt (Abszeß, nekrotisierende Pankreatitis) oder in Geweben nach Laugenverätzungen (Ösophagus) vor

3.5) Fibrinoide Nekrose (Rheumatismus nodosus, periartikuläres Weichgewebe) HE

- ✓ unscharf begrenztes stark eosinophiles Nekroseareal von hellem Randsaum (basophil) aus Histiocyten (= Histiocytenwall) umgeben (palisadenartige Anordnung, keine Riesenzellen, keine Zellkerne)
- ✓ Fibrin = eosinophil → eosinrote fibrinoide BG-Nekrose
- ✓ v.a. in Gelenkkapseln, Sehnenscheiden, Unterhautgewebe, Magen-/ Duodenalulzera
- ✓ Rheumatoide Knötchen: für wenige Wochen bevorzugt im Bereich der Knochenvorsprünge (Ellenbogen)

4. Kurstag Entzündung 1:

4.1) Sero-fibrinöse Entzündung (Hautblase) HE

- ✓ PE mit basalen und oberen Schichten, dazwischen intradermale (zwischen Epidermis und Corium) Spaltbildung (= große Blase der Haut mit klarer Flüssigkeit/ Ödem) mit Restepithel
- ✓ fadenartig, Fibrin, wenig Proteine, wenig Entzündungszellen
- ✓ schleimig-serös bei Schnupfen

Ursache:

Haut: z.B. nach Verbrennungen, Herpes, mechanischer Beanspruchung

meist an serösen Häuten: Reiz führt zum Erguss

IgE vermittelte Histaminfreisetzung → Gefäßpermeabilität ↑

4.2) Fibrinöse Entzündung (Perikarditis) HE

- ✓ Herzm., darüber Fettgewebe, dann eigentliches dünnes Mesothel (= eosinrotes hyalines Band)
- ✓ hier: viel Fibrin mit Ausstülpungen/ Auszifpelungen (zottige Oberfläche, Fibrin verkalkt im Perikardspalt → Panzerherz)
- ✓ einzelne Entz.zellen (Lymphos, Granulos)
- ✓ dicke hyaline Schicht am Perikard (> 3 Schichten)

Ursache:

Infektionen; Toxine; nach Bypass-OP; Urämie (= bei Niereninsuff. Ausscheidung tox. harnpflichtiger Subst. über die Serosa → irreversible Zellschäden des Mesothels)

Entz. der Perikardblätter geht meist mit fibrinöser Exsudation einher

4.3) Fibrinös-eitrige Entzündung (Pseudomembranöse Colitis) HE

- ✓ autolytisches Präparat aus Sektion
- ✓ angedeutet erhaltene Krypten wie im Colon
- ✓ Muscularis mucosae, Submucosa, Mm. schicht
- ✓ schlanke Krypten und weite mit Fibrin aufgefüllte Krypten, dazwischen Granulos
- ✓ vulkanartig ausschießendes Fibrin aus großen dilatierten Krypten
- ✓ Blasen = zugrundegegangene Krypten
- ✓ dicke Plaques aus entzündlichen Zellen und Detritus (Fibrin (eosinophil), Granulozyten → ablösbar von der Schleimhaut)
- ✓ Eiter: Nekrose, Zelltrümmer, Granulozyten, Lipide

Ursache:

durch von Clostridium difficile gebildete Enterotoxine

EXKURS CED (= chron. entz. Darmerkr.):

- **Pseudomembranöse Kolitis:**
 - = unter Antibiotikabehandlung aufgetretene Kolitis, verursacht durch von Clostridium difficile gebildete Enterotoxine
 - C. difficile normalerweise in geringer Anzahl physiologisch → bei oraler Antibiotikatherapie wird physiologische Darmflora gehemmt + Vermehrung pathogener Erreger begünstigt (→ C. difficile = resistent + überwuchert sensitive Darmkeime) → Gefahr des toxischen Megakolons
 - Pseudomembranen = oberflächliche Schleimhauterosionen + granulozytär durchsetzte Schicht aus Fibrin/ Schleim/ Detritus (pseudo → weil ablösbar von der Schleimhaut)
- **Ischämische Kolitis:**
 - = inkomplette/ komplette Ischämie der kolorektalen Darmwand
 - v.a. bei älteren Menschen
 - Ursache: art. Minderversorgung → okklusiv (Arteriosklerose/ Thrombosen/ Embolien) vs. nicht-okklusiv (Vasokonstriktion/ Med./ Endotoxine/ hypotone Kreislaufdepressionen)
 - Spektrum der Darmwandschädigung: von auf Mucosa beschränkte Einblutungen/ Nekrosen bis transmurale Nekrose der Darmwand (= Infarkt)
 - histolog.:
 - akute Ischämie → oberflächliche Schleimhautnekrosen mit hämorrhagischen Pseudomembranen + Kap.thromben → fibrinöse-eitrige Peritonitis in Serosa
 - chron. Ischämie → Rarefizierung + Atrophie der Schleimhautkrypten → Nachweis von Siderophagen (= Zeichen alter Blutungen) + hyaline Fibrose des Schleimhautstromas

- **Colitis ulcerosa:**
 - = vorwiegend auf Muc. + Submuc. beschränkte chron.-entz. Erkr. des Colons (= mukosale Kolitis)
 - 2 Altersgipfel: 15.-25. + 60.-70. LJ.
 - Beginn im Rektum → in 80% d.F.kontinuierliche Ausdehnung nach proximal über ganzen Dickdarm
 - makroskop. in Phasen aktiver Entz.: hyperämische/ vulnerable/ granuliert Schleimhaut; flächenhafte Erosionen + Ulzerationen, dazwischen pseudopolypös aufgefaltete Schleimhautareale
 - histolog.: weitgehend auf Muc. beschränkte Entz.; in Lam. propria dichtes lympho-/ plasmazelluläres Entz.infiltrat + zahlreiche neutrophile/ eosinoph. Granulos
- **Morbus Crohn:**
 - = chron.-rezidivierende, häufig segmentale, transmurale Entz. des GIT, v.a. im Ileum + Colon (→ entz. Läsionen im gesamten GIT (selten auch Mundhöhle, Ösophagus, Magen, Duodenum) möglich, meist aber Ileum + Colon mit typischem diskontinuierlichen, segmentalen Befall (→ skip lesions)
 - 2 Altersgipfel: 20.-30. + 60.-70. LJ.
 - makroskop.: aphtöse Erosionen + längs verlaufende fissurale Ulzerationen (→ Kopfsteinpflasterrelief)
 - histolog.: Entz.infiltrat in allen Wandschichten (in tiefen Schichten häufig stärker ausgeprägt → dysproportionale Entz.)

4.4) Fibrinös-eitrige Entzündung (Lobärpneumonie, gelbe Hepatisation) HE

- ✓ Septen mit blutgefüllten Gefäßen
- ✓ Alveolarsepten sind noch erahnbar mit Fibrin und reichlich Granulos = wabenartige Strukturen in Alveolen
- ✓ schwarz-bläulich zerfallene Granulos/ diffuse entz. Infiltration = Eiter/ eitriges Exsudat in den Alveolen
- ✓ Hepatisation = Verleberung der Lunge (fühlt sich makroskopisch an wie Leber)
- ✓ Stadienhafter Ablauf der Lobärpneumonie (immer nur 1 Stadium im Präparat zu sehen), hier Stadium 4 (= gelbe Hepatisation)
- ✓ ganzer Lappen betroffen

Ursache:

bei Linksherzinsuff. → Lungenödeme (bessere Grundlage für Erregerausbreitung, v.a. Staph./ Pneumokokken)

EXKURS Lobärpneumonie:

- primär eigenständige Erkr.; akut einsetzende alveoläre Lappen- (oder Segment-) pneumoniae (v.a. durch Streptokokkus pneumoniae); gleichförmige Ausbreitung in großen Arealen, häufig ganzer Lungenlappen betroffen.
- **5 Stadien/ Phasen der Entz.rkt.:**
 - **Anschoppung (48 h):** seröse Entz.rkt.; aktive Blutstauung in Alveolarsepten; eiweißreiches, zunächst seröses Exsudat mit Leukos, Makrophagen, Erys + abgelösten Alveolarepithelien; prall mit Blut gefüllte + ausgeweitete Kap.
 - **Rote Hepatisation (2.-3. d):** hämorrhagisch + allmählich einsetzende fibrinöse Entz.rkt.; Erys + fibrinreiches Exsudat (rot = kapilläre Hyperämie)
 - **Graue Hepatisation (4.-6. d):** fibrinöse Entz.rkt.; Höhepunkt der Erkr.; enge Kap. + emigrierende Leukos in Alveolarsepten; fibrinreiches Exsudat, segmentkernige Leukos + zerfallende Erys in Alveolen (grau = Fibrinexsudat + Zunahme segmentkerniger Leukos in Alveolen)
 - **Gelbe Hepatisation (7.-8. d):** eitriges Entz.rkt.; dichte Leukos (gelb = Verfettung)

- + Untergang von Leukos)
- Lyse (+ Regeneration) (9.-11.(-14.) d): resorbierende Entz.rkt.; Leukos lösen intraalveoläres Fibrinnetz enzymatisch auf; lymphogener + bronchogener Abtransport des Exsudats; Restitutio ad integrum nach ca. 14 d

4.5) Fibrinös-eitrige Entzündung (Bronchopneumonie) HE

- ✓ Bronchus, glatte Mm.zellen, meist kein Knorpel zu sehen, teilweise intakte Alveolen erkennbar
- ✓ viel Fibrin, Granulos, Erys, Bakterien
- ✓ lokalisierte eitrige Entzündung innerhalb der Bronchien mit vielen Entzündungszellen, Eiter → Zerstörung des Bronchialepithels → Entz. greift auf das Lungengewebe über
- ✓ verschiedene Stadien über das Gewebe verteilt, auch normales Gewebe (existieren nebeneinander! → dadurch von Lobärpneumonie unterscheidbar)
- ✓ Bronchopneumonie = an Bronchien gebundene Entzündung, die auch auf das Lungengewebe übergeht

Ursache:

über Bronchitis → lokalisierte eitrige Entz. im Bereich der Alveolen

EXKURS Bronchopneumonie:

- häufig eine zum Tode führende Zweiterkr. → letale Komplikationen
- herdförmige Ausbreitung + verschiedene Stadien in den einzelnen Herden:
 - Ablauf der alveolären Entz.rkt. identisch mit Lobärpneumonie
 - multifokale, unterschiedlich große, unscharf begrenzte, teils konfluierende Entz.herde unterschiedlichen Stadiums (!)
 - in der Lichtung der kleinen Bronchiolen: segmentkernige Leukos mit pyknotisch umgewandelten Kernen (Eiterzellen)
 - benachbarte Alveolen: fibrinös-eitriges Exsudat mit perifokalem entz. Ödem
- Sonderformen:
 - Friedländer-Pneumonie (*Klebsiella pneumoniae*)
 - Legionellenpneumonie
 - Staphylokokkenpneumonie
 - hämorrhagische Pneumonie (Influenzavirusinfektion)
 - Aspirationspneumonie (Mageninhalt, z.B. bei Schlafmittelintox.)
 - Pilzpneumonie (Candidiasis, Aspergillose)
- Folgeerkr./ Komplikationen:
 - chron. karnifizierende Pneumonie (Aktivität der Leukos + Makrophagen reicht zur Lyse des Exsudats nicht aus; Entstehung eines zellarmen faserreichen Narbengewebes)
 - Lungenabszess/ -gangrän (Alter, DM, chron. Alk.abusus → Parenchymnekrosen + Abszessausbildung; bei Infektion mit anaerob wachsenden Fäulnisregern → Gangrän)
 - Pleuritis (regelmäßig bei Lobärpneumonie; ca. ab Stadium der roten Hepatisation)
 - Pleuraempyem (bei Pneumokokkenpneumonien → Übertritt der Erreger in fibrinöses Pleuraexsudat → parapneumonisches Pleuraempyem; auf lymphogenem Weg → Mediastinitis/ Perikarditis)
 - Sepsis

4.6) Chronische fibrinös-eitrige Entzündung (Karnifizierende Pneumonie) HE

- ✓ Blutgefäße, Bronchus, dazwischen Gewebe mit alveolären Strukturen mit hochgebauten Epithelien, BG, Fibroblasten

- ✓ komplett bindegewebiger Umbau → Vernarbung (dadurch Funktionsverlust)
- ✓ zwiebelschalenartig abgebaute/ ausgefüllte Alveolen (mit Narben → keine Gasaustauschfläche!)
- ✓ karnifizierend = fleischartig
- ✓ fehlgeleitetes Endstadium der Lobärpneumonie (sollte eigentlich nicht passieren)
- ✓ Ausbildung von Granulationsgewebe (= Kapillaren + Fibroblasten) in den Alveolarräumen → Kollagenbildung → bindegewebige Pfröpfe in Alveolen (= intraalveoläre BG-Neubildung)
- ✓ schaumzellige Makrophagen

5. Kurstag Entzündung 2:

5.1) Eitrige Entzündung: Phlegmone (Appendizitis) HE

- ✓ Darmlumen mit Krypten
- ✓ unterhalb der Schleimhaut liegen Lymphfollikel (App. vermiformis)
- ✓ Epithelaufbrechungen = Epithelbesatz verschwindet bzw. bricht ab (mit Granulos im Bereich des Abbruchs)
- ✓ granulozytäre Infiltrate (segmentkernige Granulos, Lymphos) im gesamten Gewebe (in allen Schichten) diffus verteilt (Phlegmone = diffuse Ausbreitung d. Entz. bzw. von Eiter innerhalb eines Gewebes) → ödematöse Auflockerung sämtlicher Wandschichten
- ✓ entzündliches proteinreiches Exsudat im Lumen
- ✓ Appendizitis: Ulzeration; bakt. infiziert; viele Einblutungen → auskleidende Schleimhaut ist teilweise zerstört
- ✓ Hyperämie (gute Gefäßzeichnungen) im Bereich der Serosa + Fibrinbelag auf der Serosa (= fibrinös-eitrige Entz.) → sehr „bunt“ am Lumenrand

Ursache:

Streptokokken (bzw. vorher Kotsteine)

v.a. mittels Hyaluronidase + Streptokinase wird das Gewebe zerstört

EXKURS Phlegmone:

- = ulzero-phlegmonöse Entz. → schrankenlose Ausbreitung der Entz.zellen
- häufige Phlegmonen: Cholezystitis, Wundphlegmone, Wundrose (= Erysipel)

5.2) Eitrige Entzündung: Frühe Abszessbildung (Pyelonephritis) HE

- ✓ im Markbereich der Niere: tubuläre Strukturen mit basophiler Füllung (Sammelrohre mit Zellschutt/ Granulos → Eiter im Tubulussystem der Niere)
- ✓ ausgedehnte Nekrose mit hyperämischen Randsaum mit zentralem Eiterherd = helle amorphe eosinophile Masse/ Substanz
- ✓ unscharf begrenzte Zerstörung des Nierengewebes vom Lumen der Tubuli ausgehend → Tubulusnekrose → Granulozyten im Lumen → Weitstellung von Gefäßen → Einwanderung von Granulos → Eiterentstehung → Abszessbildung (= es entsteht ein Hohlraum, der vorher nicht vorhanden war = lokalisierte Ausbreitung von Eiter)
- ✓ Granulos im Urin

Ursache:

Staphylokokken (aufsteigend nach Harnwegsinfektion → sekundär hämatogen)

akute Form: große geschwollene Niere, Eiterstraßen (Abszessstraße) beim Aufschneiden

EXKURS Abszess:

- = allseitig abgegrenzte, nach 4-5 d zentral einschmelzende Entz. → Staph. bilden Koagulase → bremst Ausbreitung im Interstitium

5.3) Eitrige Entzündung: Chronischer Abszess (Aktinomykose Parotisloge) HE

- ✓ Parotisloge
- ✓ Muskelgewebe am Rand
- ✓ Umgebung versucht Eiterherd abzugrenzen (granulierende Reaktion ähnlich der Wundheilung) → Kapillar- und Fibroblastenproliferation (= Granulationsgewebe → chron. Abszess)
- ✓ schlecht durchblutet
- ✓ Fadenbakterien (*Actinomyces israelii*), die sich zu Ballen formiert haben (rote Herde) = chron. Abszess (kleine Areale mit klumpenförmigen stark anfärbbaren Actinomyceldrusen = Pilzdrusen = Erreger bildet kleine, eosinrote, häufiger zentral basophile Kolonien mit kleinen strahlenförmigen Ausläufern)
- ✓ Gewebeeinschmelzung hat schon stattgefunden (segmentkernige Granulos + große Histiozyten + kleine Gefäße + größtenteils Eiter + Granulationsgewebe)
- ✓ dichteres BG um den Prozess herum (Kapselbildung)
- ✓ Schichtung:
 - Eiter
 - Resorptionszone (Makrophagen, Lymphozyten)
 - frühes BG (Fibroblasten)
 - reifes BG (= Narbengewebe)

5.4) Septikopyämische Streuherde (Myokard) HE, Gram

- ✓ größtenteils querangeschnittene Herzm. zellen
- ✓ kleine basophile rundförmige Areale = zelluläre Infiltrate (segmentkernige Granulos) dazwischen nekrotische Herzm. zellen
- ✓ kleiner + disseminiert = Mikroabszesse (durch hämatogene Streuung entstanden, z.B. bei Endokarditis)
- ✓ überall kleinere Thromben, die sich im Myokard gesammelt haben und sekundär Granulos einwandern lassen
- ✓ für Bakteriendarstellung: Gramfärbung → Nachweis grampositiver Kokken (blaue Punkte im Zentrum einer Zelle = bakterienbefallene Zellen; bereits von Granulos phagozytierte intrazelluläre Bakt.)

Ursache:

hämatogene Ausbreitung

Z.n. Endokarditis = vorbestehende thrombotische Ablagerungen auf Herzklappen, die sekundär mit Bakterien besiedelt werden → Erreger breitet sich auf andere Organe aus

EXKURS Endokarditis:

- **Abakterielle** E. = Endocarditis verrucosa rheumatica: frische eosinrote, Gieson-gelbe Fibrinauflagerungen auf der Klappenoberfläche (häufig Zeichen einer Klappenvorschädigung)
- **Akute bakterielle** E. = Endokarditis ulcero-polyposa: Klappenulcus (fibröses Kl.gerüst ist zerstört + von Leukos infiltriert; frische Nekrose ist homogen, eosinrot, kernlos) → zentimetergroße Thrombuspfropfen hängen an der Herzklappe und können das Ostium verlegen → Ulkusgrund ist durch Granulationsgewebe vom gesunden Gewebe abgegrenzt und auf der Blutseite mit Fibrin und Plättchenauflagerungen austapeziert → im thrombot. Material befinden sich dichte Bakterienwolken/ -rasen (dunkelblau gefärbt), die bis an die freie blutumspülte Oberfläche reichen → Bakterien können so kontinuierlich in die Blutbahn abgegeben werden
- **Subakute** E. = Endocarditis lenta: bakt. Herzklappenzerstör., die länger als 40 d dauert → mit Vorliebe Aufpfropfung auf kongenitale oder erworbene Vitien (Pat. > 50 J.) → Auslöser meist α -/ γ -hämolyisierende Streptos (weniger tox. als β) →

Erreger bleiben auf Klappenoberfläche haften → vorhandene, aber verzögerte Infekt-/ Erregerabwehr (klinisch hohe AK-Titer) → keine Vermehrung der Keime in größerem Umfang, aber Bildung von tox. Prod. → diese leiten Bildung von Immunkomplexen + Infektallergien ein → lokale u/o systemische Gewebeschädigung

5.5) Granulierende Entzündung (Sinus pilonidalis) HE

- ✓ Hautbereich: PE-Besatz (Sinus pilonidalis → Rima ani → behaarte Haut)
- ✓ Granulos + Granulationsgewebe gleichzeitig (Reinfizierung; selten)
- ✓ Haare in diesem Bereich stülpen/ stechen sich ein (lanzettartige Haarreste in Fissur) oder es entstehen Mikrotraumata durch Reibung/ Druck → Bakt. wandern dort ein → Dauerinfektion → länger anhaltende Entz. auch mit granulozytären Infiltraten/ chron. granulierende Entz.
- ✓ Haare erkennbar, die zur Entz. geführt haben (z.T. auch fragmentiert, wirken wie Fremdkörper, werden meist von Fremdkörperriesenzellen umgeben)
- ✓ Kapillarreiches + fibroblastenreiches Granulationsgewebe
- ✓ Fistelbildung (Steißbeinfistel): Verbindung von Hohlräumen untereinander bzw. Verb. von Hohlraum zu Oberfläche)

Thx: Drainage des Abszesses in Fistel

EXKURS Pilonidalsinus:

- = Sacral-Steißbeindermoid/ Haarnest/ Jeep-Disease
- = chron. rezidivierende Entz., die mit kleinen Fistelbild. einhergeht → ausgeprägte chron. granulierende + vernarbende Entz. im Cutis-/ Subcutisbereich → durch im BG eingeschlossene Haare (örtliche Mikrotraumatisierung, bes. bei Autofahrern oder Reitern)

5.6) Chronische fibrosierende Entzündung (Chronische Pyelonephritis) HE

- ✓ bindegewebiger Umbau mit erhaltenen Nierenarealen
- ✓ Nierenbeckenbereich stark dilatiert
- ✓ im Urothelbereich und darunter entz./ lymphozytäre Infiltrate
- ✓ chronifiziert = chron. Entz.infiltrat = Lymphos + Plasmazellen
- ✓ Tubulusatrophie oder -dilatation (zystische Erweiterung)
- ✓ strumigene Felderung (fokal, Tubuli mit Eiweißzylindern dicht nebeneinander liegend, erinnern an SD-Gewebe = Pseudostrumafelder) mit Sekret (meist proteinreich) durch Störung im Tubulussystem
- ✓ Ablagerung von Fibrin/ Hyalin in Tubuli
- ✓ entz. Säume um Urothel
- ✓ Fibrinnarbe
- ✓ mögliche Entwicklung einer Schrumpfniere (unregelmäßige Oberfläche)

Ursache:

möglich durch Chlamydien

EXKURS Bakterielle tubulointerstitielle Nephritiden (Pyelonephritis akut vs. chron.):

- **akute PN** = akute bakterielle destruierende interstitielle Nephritis:
 - = ein- oder doppelseitige bakt. eitrige Entz., die mit Zerstörung der Tubuli einhergeht
 - häufige, i.d.R. antibiotisch heilbare Nierenentz., die meist mit unterer HWI verbunden ist
 - E. coli, Enterokokken, Klebsiellen, Proteus → aufsteigend über Ureter und Nierenbecken (kanalikulär-aszendierend) oder auf regional lymphogenem u/o hämatogenem Weg (auch im Rahmen einer bakt. Allgemeininfektion =

- Septikopyämie) in die Nieren
- begünstigende Faktoren: Stoffwechselerkr. mit erhöhter Infektneigung (DM), Harnabflussstör. (Harnsteine, Tumoren, BPH, Prostata-Ca, Fehlbild., SS)
- makroskop.: diffus von kleinen gelben stecknadelkopfgroßen Eiterherden übersät; streifenförmige Eiterstraßen vom Mark zur Rinde auf der Schnittfläche
- histolog.: streifenförmig phlegmonöse Durchsetzung des Interstitiums mit eitrigem Exsudat + Befall/ Zerstörung der Tubuli; Abszesse durch Gewebeeinschmelzungen → Defektheilung mit Narbenbildung
- **chron. PN** = chron. bakterielle interstitielle Nephritis:
 - = ein- u/o doppelseitige bakt. ausgelöste, vernarbende interstitielle Entz., die mit Parenchymdestruktion, Schrumpfung und zunehmender Niereninsuff. einhergeht
 - nicht ausreichend behandelte bzw. rezidivierende akute PN
 - makroskop.: flache Narben mit rötlichem Grund
 - histolog.: lymphoplasmazelluläre Infiltrate, diffuse Fibrose + Narben im Interstitium (dort atrophische Tubuli); in Randabschnitten kompensator. hypertrophierte Tubuli; charakteristisch für chron. PN: erweiterte Tubuli mit kolloidartigem eosinophilen Inhalt (sog. Pseudostrumafelder)
 - häufig schleichender Prozess → Handlungsbedarf im Frühstadium! (Klinik: Nierenlager-KS, Leukozyturie, Bakteriurie, subfebrile Temp.)

6. Kurstag Granulomatöse Entzündungen:

6.1) Fremdkörpergranulome (Weichgewebe) HE

- ✓ Mamma (Brustprothese = Fremdkörper)
- ✓ weiße dreieckig geformte Gebilde (Hohlräume mit eosinophilem Material = Fremdmaterial) = mit Abriebmaterial (von Mammaprothese) gefüllte Vakuolen mit umgebenden Fremdkörperriesenzellen (= Fusion von Makrophagen; dichtes BG, ungeordnete Kerne, > 50 Kerne)
- ✓ Granulombildung
- ✓ Granulationsgewebe, wenig Entzündungszellen

Ursache:

Mammaprothese

6.2) Gicht (periartikuläres Weichgewebe) HE

- ✓ Großzehengrundgelenk
- ✓ wolkenartige Strukturen
- ✓ Granulome im Randbereich, kaum Entzündungszellen
- ✓ Nekrosen
- ✓ fibröses Bindegewebe mit braunen, schattigen Verdunklungen (leicht bräunlich verfärbte, büschelförmig angeordnete Gebilde mit starker Doppelbrechung im polarisierten Licht = Harnsäureablagerungen)
- ✓ auffallende Riesenzellen (Fremdkörperriesenzellen als Versuch Fremdkörperpartikel zu beseitigen)
- ✓ um Uratkristalle Zellwall von Makrophagen bzw. Riesenzellen (z.T. auch einzelne), Riesenzellen dunkel und vom Fremdkörpertyp
- ✓ lokal: um Gelenk und Niere

EXKURS Gicht/ Pseudogicht:

- **Gicht:**
 - = klinisch-morphologische Gelenkmanifestation der Hyperurikämie;

- Mononatriumuratkristalle** (polarisationsoptisch neg. doppelbrechend) locken Makrophagen + Neutrophile in die Synovialis; gebildete inflammator. Zytokine + Proteasen + Eikosanoidmediatoren sind für Entz.perpetuation + Gelenkschädigung verantwortlich; makroskop. kreideähnliche Uratkristalle; Gichttophi (= Ansammlungen von Uratkristallen umgeben von Fremdkörperentz.rkt. in anderen gelenkassoziierten Geweben wie Bänder, Sehnen, Weichgewebe, meist im Großzehengrundgelenk als Erstmanifestationsort)
- prim. Gicht: Ausscheidung von Harnsäure als Mononatriumurat im Rahmen einer Hyperurikämie (meist aufgrund genet. aut.-dom. Stör. des endogenen Harnsäurestoffw.) → vermehrte Bildung + verminderter Abbau von Harnsäure → Ablagerungen:
 - im Bereich der Gelenkflächen (Arthritis urica)
 - im para-/ extraartikulären Gewebe (Gichttophi), v.a. Großzehengrundgelenk
 - im Zwischengewebe der Nieren (Gichtniere → chron. interstitielle destruierende Nephritis, kompliziert durch sek. Arterio-Arteriolenosklerose)
 - sek. Gicht: bei verstärkter Zellzerstör. aufgrund z.B. Leukämie → sek. Hyperurikämie
 - Ablagerungen von Mononatriumurat schon makroskopisch als weißes, gipsartiges Material zu erkennen
 - **Pseudogicht:**
 - = Calciumpyrophosphat-Arthropathie; häufige Gelenkaffektion aus dem Formenkreis der Kristallarthropathien infolge Ablagerungen von **Calciumpyrophosphatdihydrat-Kristallen** (polarisationsoptisch pos. doppelbrechend) mit radiologisch fassbarer Verkalkung von Gelenkknorpel, Synovialmembran und Menisken
 - am häufigsten sporadisch nach der 8. Lebensdekade mit Befall des Kniegelenks in > 50%
 - meist mit Arthrose kombiniert
 - Nucleosidtriphosphat-Pyrophosphatase kann Nucleotide wie ATP aus geschädigten Zellen zu anorg. Pyrophosphat abbauen, das dann als Calciumsalz im Hyalin- und Faserknorpel radiolog. fassbar wird → diese Kristalle in Synovia + Synovialmembran lösen akute gichtähnliche Entz.attacken aus.
 - makroskop. weißliche, manchmal konfluierende Stippchen in Gelenken und Menisken; histologisch plumpe Kristalle → Entz.rkt. vom Fremdkörpertyp

6.3) Sarkoidose (Milz) HE

- ✓ Gewebe (weiße + rote Pulpa) nur an kleiner Ecke zu sehen (= dunkel), ansonsten viele Granulome (= helle Knötchen/ Herde) über gesamte Milz verteilt (Epitheloidzellgranulome)
- ✓ Epitheloidzellen (katzenzungenartige/ längsovale Kerne, wie im Epithel angeordnet, enger Zellkontakt zueinander)
- ✓ viele mehrkernige Riesenzellen vom Langhans-Typ (geordnete Kerne, meist hufeisenförmig angeordnet am Rand der Zellen)
- ✓ Schaumann-Körperchen im Zytoplasma von Epitheloidzellen (= schalenförmige Verkalkungen/ Kalkablagerungen → in Versilberung schwarz)
- ✓ Asteroidkörperchen = sternförmige Zytoplasmeeinschlüsse in großen mehrkernigen Riesenzellen
- ✓ wenig Nekrosen, KEINE verkäsigen Nekrosen
- ✓ häufig in Lunge, Niere

EXKURS Sarkoidose:

- = Morbus Boeck/ Besnier-Schaumann
- system. Autoimmunerkr.
- spezif., nicht verkäsende Epitheloidzellgranulome in zahlreichen Organen + Geweben, v.a. Hiluslymphknoten + Lunge in 90% d.F.
- verstärkte Immunrkt. mit T-Helferzell-Lymphozytose → CD4-/ CD8-Zell-Quotient > 3:1 (normal: < 3:1) in den befallenen Organen
- abgeschwächte zelluläre Immunität im peripheren Blut → verminderte Anzahl zirkulierender T-Lymphos + neg. Hauttests (= kutane Anergie)
- gesteigerte B-Zell-Aktivität
- **Stadien in der Lunge:**
 - Initialstadium (reversibel): lymphozytenreiche Alveolitis + wenige kleine Granulome
 - mittleres Stadium (reversibel): floride zellreiche Granulome
 - Spätstadium (irreversibel): Vernarben der Granulome + ausgedehnte interstitielle Lungenfibrose (Funktionsausfälle!)

6.4) Organtuberkulose (Lunge) HE

- ✓ Epitheloidzellgranulome
- ✓ Anteile von Bronchus, Knorpel und Flimmerepithel erkennbar
- ✓ helle Knötchen/ Rundherde mit zentralem amorphem Material (= käsige Nekrose)
- ✓ keine Zellstrukturen, um Nekrose spezifische Zellansammlungen (z.B. Langhans-RZ + Epitheloidzellen + Lympho-saum = lymphozytärer Wall)
- ✓ später z.T. Narbenbildung (Fibroblasten)
- ✓ makroskopisch: Hüttenkäseartig = käsige Nekrose, weiß krümelig → meist Tbc
- ✓ Reaktivierung = Sekundärtbc.

Ursache:

Primärinfektion in der Lunge (heilt ab oder breitet sich über Blut aus → latentes Stadium), aber auch andere Erkrankungen machen dieses Erscheinungsbild

6.5) Miliartuberkulose (Leber) HE

- ✓ Portalfelder, Zentralvenen erkennbar
- ✓ diffuse Granulome im Leberparenchym
- ✓ Langhans-RZ + Epitheloidzellen + Lymphos
- ✓ zentrale Nekrosegebiete
- ✓ KEINE Narbe
- ✓ Hirsekorngroße Tbc. = Miliartbc.
- ✓ hämatogene Erregerstreuung/ Aussaat, ausgehend von einem tuberkulösen Herd
- ✓ makroskopisch wieder weiße, käsige Nekrose

Ursache:

entsteht bei allg. schlechter/ geschwächter Abwehrlage mit hämatogener Streuung und besonders ausgeprägtem Befall der Lungen (wenn man immunresistent ist, entwickelt man keine Miliartbc.!))

EXKURS Tbc.:

- massive hämatogene Aussaat von Tuberkelbakt. in die Lunge + andere Organe mit Ausbildung von zahlreichen 1-2 mm großen tuberkulösen Herden
- je nach Abwehrlage überwiegt exsudative (käsige Nekrosen) oder produktive Komponente (tuberkulöses Granulom)
- **Aufbau Tbc-Granulom:**
 - innen: käsige Nekrose
 - mittig: Schicht aus Epitheloidzellen mit Langhans-RZ

- außen: Wall von Lymphos
- ganz außen: Fibroblasten, die Kollagen + Narbengewebe produzieren

7. Kurstag Immunpathologie 1:

7.1) Morbus Basedow (Schilddrüse) HE

- ✓ sehr veränderte kleine Follikel mit dickem Follikelepithel und randständigen Kolloidaussparungen/ -ausziehungen
- ✓ Follikel mit sehr blassem Kolloid (weil weniger Speicherung), kaum zu erkennen, sehr dünnflüssig
- ✓ sternförmiges Follikelepithel/ -lumen, stülpt sich nach innen (kleine papilläre Ausstülpung) = starke Proliferation (hochprismatisch = sehr aktiv) → Sanderson'sches Epithelmuster
- ✓ Retraktions-/ Resorptionsvakuolen im Kolloid (= Kolloidauslösung durch Aufarbeitung des Präparats)
- ✓ Lymphfollikel im Interstitium

Ursache:

Auto-AK gegen TSH-Rez.

EXKURS Morbus Basedow:

- = diffuse hyperthyreote Struma/ Grave's Disease (siehe auch EXKURS Struma S.2)
- familiär gehäuftes Auftreten
- Assoziation mit Expression von HLA-DR3-Prot. → IFN- γ -Überprod. durch viral stimulierte TH1-Helferzellen
- **Auto-AK:**
 - Thyreoida-stimulierende Ig (= TRAK) gegen den TSH-Rezeptor auf Thyreozyten → von Lymphos produziertes Ig bindet an TSH-Rez. → exzessive Prod. von T3 + T4 (permanente SD-Überfkt./ Dauerstimulation) → LATS/ TS-Ig = lang anhaltende Stimulation (long-acting thyroid stimulator) → Supprimierung der autologen TSH-Prod.
 - Thyreoidewachstum-stimulierende Ig lösen nach Bindung an den TSH-Rez. exzessives Wachstum der Thyreozyten aus → Strumabildung (makro: symmetrische Hyperplasie, 60-100 g)
 - TSH-bindende inhib. Ig verhindern normale Bindung von TSH an den thyreoidozytären Rez.
- Folgeeffekt der Auto-AK = patholog. SD-Stimulation, Fibroblastenwucherung im retroorbitalen und prätibialen BG (auch durch Rkt. mit Rez.strukturen)
- klinisch **Merseburger Trias:** Kropf, Exophthalmus, Tachykardie (+ Abmagerung, Tremor, feuchtwarme Haut)

7.2) Glomerulonephritis (Niere, Wegener-Granulomatose) HE

- ✓ Glomeruli und Tubuli sind betroffen
- ✓ Schlingen-Nekrosen, weil einzelne Segmente/ Kapillarschlingen betroffen sind → Nekrose wird mit Fibrin durchmischt (= fibrinoide Nekrose)
- ✓ Proliferation in Bowmankapsel → Einwanderung von Makrophagen, Lymphos, Plasmazellen → halbmondförmige Ablagerung (zellulär) → später fibrosierte Halbmonde
- ✓ Umbau der Glomeruli (können kollabieren und hyalinisieren), auch Atrophie
- ✓ äußeres Blatt der Bowman-Kapsel = mehrschichtig (erst zellulär, dann fibrinoid) → halbmondförmige Glomeruli
- ✓ segmentale Schlingennekrosen → fibrinoide Nekrose (= Kapillarwände sind

untergegangen → M. Wegener) = homogen eosinophile Fibrinablagerungen (= Hyalin) in Glomerula

- ✓ Mesangium kann verändert sein (proliferativ)
- ✓ Proliferation (extrakapillär proliferative Glomerulonephritis)
- ✓ Erys im Tubulussystem (= Einblutung)

Ursachen:

Auto-AK gegen renale Antigene

exogene Antigene (viral), Streptokokken

komplementär vermittelt

EXKURS Morbus Wegener (Wegener-Granulomatose):

- = fortschreitende, nekrotisierende, granulomatöse Gefäßerkr. des oberen Respirationstraktes + weiterer Organe
- c-ANCA (antineutrophile zytoplasmatische AK gegen Proteinase 3 der Granulos)
- Ablagerung zirkulierender Immunkomplexe in Gefäßen → generalisierte Vaskulitis kleiner Art.
- bei Nierenbeteiligung liegt Kombi von Immunkomplexvaskulitis und -GN vor
- makroskop. keine charakterist. Veränd.
- histolog.: nekrotisierende + proliferierende Entz. der kleinen Nierenart. (+ auch in anderen Organen); sek. fokale + segmentale nekrotisierende Pauci-Immunkomplex-GN (Immunhisto: „pauci“ = geringgradige, granuläre Ablagerung an glom. BM) mit extrakapillären Halbmonden + lymphozytärer Periglomerulitis
- DD: Goodpasture-Syndrom, über Immunhisto → lineares Ablagerungsmuster der zytotox. IgG-AK an glom. BM
- Klinik: pulmonal-renal-vaskulitisches Syndrom → chron. rez. Rhinitis + Epistaxis; herdförmige + diffuse Lungenläsionen; rapid progressives nephrit. Syndrom → meist Fortschreitung der Krankheit trotz immunsuppr. Thx. → ungünstige Prognose

7.3) Morbus Sjögren (Glandula submandibularis) HE

- ✓ einige Ausführungsgänge vorhanden und atrophe Azini
- ✓ Entzündungsinfiltrat (Lymphos) zwischen den Parenchymresten (sieht aus wie Nll. → riesige Sekundärfollikel mit Keimzentren)
- ✓ gesamtes Organ ist komplett befallen
- ✓ 1. DD: Autoimmun-Phänomen (chron. Entz. → Atrophie der Speicheldrüse → lymphat. Gewebe mit teilweise Sekundärfollikeln (= kräftige aktive Immunrkt.))
- ✓ 2. DD: maligne Erkr. der Lymphos (= Lymphom) → aber lymphoepitheliale Läsion (= Lymphos sind auch im Epithel vorzufinden) ist NICHT vorhanden → dann ist es eine Autoimmunerkr.

Ursache:

Mehrere Faktoren (genetische, exogene, endogene) führen zu immunolog. Rkt., die autoaggressiv gegen das Gangepithel in den Speicheldrüsen gerichtet ist → system. Autoimmunerkr.

EXKURS M. Sjögren:

- Speicheldrüsen als Hauptziel der Erkrankung, aber auch andere drüsige Gewebe betroffen (z.B. Tränendrüsen, Vaginaldrüsen, respiratorisches Epithel)
- fortschreitende lymphozytäre Zerstörung des exokr. Drüsengewebes von Tränen-/ Speicheldrüsen → weniger Sekretbildung im Augen-/ Mundbereich → Sicca-Syndrom (= Austrocknung der Schleimhäute) (→ in 25 % d.F. bezieht dieser Prozess weitere Organe wie Pankreas, Leber, Lunge, Niere, Prostata, ZNS, Mm., Haut mit ein)

- M. Sjögren kann in späteren Zeiten theoretisch zum Lymphom werden!
- **2 Manifestationsvarianten:**
 - **prim. (isolierte) Form** = entz. Gewebeerstörung beschränkt auf Tränendrüsen + exokrine Drüsen des Nasen-/ Mund-/ Rachenbereiches mit konsekutiver Sicca-Symptomatik
 - **sek. (systemische) Form** = in 10 % d.F. Assoziation mit rheumatoider Arthritis oder SLE

7.4) Hashimoto-Thyreoiditis (Schilddrüse) HE

- ✓ Schilddrüsengewebe von diffus verteilten dichten lymphozytären Infiltraten und kleinen atrophnen Follikeln durchsetzt
- ✓ Hürthle-Zellen (eosinophil, granuliertes Zytoplasma, groß, onkozytär (Zelle hat mehr Mitos) = sehen z.T. wie Krebszellen aus, hochaktiv, NICHT maligne (!), ehemals Follikel epithelzellen) im Bereich der Infiltrate
- ✓ klinisch: HYPOthyreose
- ✓ klassisch: makroskopisch hyperplastische Schilddrüse und mikroskopisch dichte lymphozytäre Infiltrate, dringen in Follikel ein
- ✓ atroph: makroskopisch fibrosierte, verkleinerte Schilddrüse

Ursache:

Auto-AK gegen Thyreoglobulin = autoaggressive Zerstörung des SD-Parenchyms

EXKURS Thyreoiditis → 3 relevante Entz.formen der SD:

- **granulomatöse Th. (= Thyreoiditis de Quervain):**
 - = subakute nicht-eitrige SD-Entz. mit charakteristischen histiozytären Granulomen + RZ
 - Frauen : Männer → 3:1
 - oft zusammen mit viralen Infekten des oberen Respirationstraktes:
 - Influenza, Mumps, Adeno-/ Coxsackie-/ ECHO-Viren
 - makroskop.: meist asymmetrische Vergrößerung der SD durch feste weißgelbe Herde → meist nur herdförmige Zerstör. der SD; keine Verwachsung mit Umgebung
 - histolog.: nur in sehr frühen Stadien Zerstör. der SD-Follikel mit Infiltration durch neutroph. Granulos → histiozytäre Granulome im Bereich zerstörter Follikel-Gruppen → Inhalt: vielkernige RZ mit phagozytiertem Kolloid + lymphoplasmazellulärem Infiltrat → Spätstadium: Fibrose → Narbe
 - akuter Beginn mit Fieber/ Halsschmerzen → meist spontane Ausheilung nach Wochen - Monaten
- **chron. lymphozytäre Th. (= Hashimoto-Thyreoiditis):**
 - = chron. verlaufende, nichteitrig Thyreoiditis aus dem Formenkreis der Immunothyreopathien → lymphozytäre Zerstörung der SD
 - Frauen : Männer → 10:1
 - Alter: 30.-50. LJ.
 - häufigste Ursache der Hypothyreose
 - fam. Häufung → Assoziation mit HLA-DR5
 - Auto-AK gegen:
 - Thyreoglobulin (SD-TG) und SD-Peroxidase (SD-TPO) → zytotoxisch
 - TSH-Rez. (TRAK)
 - Iodine Transporter
 - Morphologie je nach Stadium:
 - hyperplastische (= klassische) Form: → Frühstadium
 - makroskop.: meist symmetrische Vergrößerung der SD (200 g, feste, gummiartige Konsistenz) durch dichtes entz. Infiltrat; KEINE

- Verwachsung mit Umgebung
 - histolog.: dichte, diffuse, lymphoplasmazelluläre Infiltration (B-/ TH1-Lymphos), die Lymphfollikel mit Keimzentren bilden → Lymphos dringen zwischen die Follikelepithelien → eosinophile großzellige Umwandlung der Thyreozyten (= onkozytäre Transformation, Hürthle-Zellen) → ausgedehnte Zerstörung der SD-Follikel + Konfluierung zu Zellsträngen
 - atrophische (= fibröse) Form: → Spätstadium
 - makroskop.: meist verkleinerte, derbe, hypothyreote SD
 - histolog.: mehr oder weniger vernarbtes SD-Parenchym mit Fibrose
 - schleichender Beginn → über Monate - Jahre langsam zunehmende Hypothyreose aufgrund SD-Parenchym-Zerstörung → Komplikation: Entwicklung eines malignen NHL (→ Marginalzonenlymphom vom MALT-Typ)
- **chron. invasiv-fibröse Th. (= eisenharte Struma Riedel):**
 - = Entz. der Halsweichteile mit Einbezug der SD
 - chron. Entz. mit ausgeprägter Fibrose + Zerstör. des SD-Parenchyms
 - Alter: 30.-60. LJ.; sehr selten; Frauen : Männer → 3:1
 - makroskop.: derbe/ harte Konsistenz der SD; zunächst herdförmig, später diffuse Erkr.; Verwachsung mit umgebendem Gewebe!
 - histolog.: Fibrose mit lymphoplasmahistiozytären Infiltraten; Gefäße mit deutlicher Intimaproliferation/ -fibrose → Ausdehnung über SD-Kapsel hinaus + Fixation an umliegendes Gewebe (Mm. + Trachea)
 - fibrosierender Prozess → derbe schmerzlose Masse am Hals → Trachelastenose + Stridor/ Dyspnoe, Dysphagie, Zerstör. N. laryngeus recurrens (→ Heiserkeit/ Stimmlippenlähmung) → DD zu malignen Tumoren erschwert!

7.5) Multiple Sklerose (Hirn) Myelinscheidenfärbung

- ✓ RM-Querschnitt
- ✓ Versilberung, schwarz = Myelinscheiden = graue Substanz
- ✓ Schmetterlingsform + weiße Substanz
- ✓ faserige Struktur
- ✓ okkerfarbige/ braune Areale = Myelinscheiden sind aufgelöst bzw. verloren gegangen (= keine Schwarzfärbung mit Silber = "entfärbt") = Entmarkungsherde/ -areale (Oligodendrozyten)

Ursache:

genetische Disposition, virale Infekte, exogen

EXKURS Enzephalomyelitis disseminata (Multiple Sklerose):

- = schubförmig auftretende herdförmige ZNS-Entmarkungskrankheit gegen Oligodendrogliazellen
- histolog.: herdförmige disseminierte Demyelinisierungen im ZNS (Gehirn + RM), gelegentlich auch mit Destruktion von Axonen; reaktiv lokale Gliawucherung → an „multiplen“ Orten verhärtete, „sklerotische“ Zonen → Namensgebung
- Autoaggressionskrankheit → Risikofaktoren:
 - genetisch; familiäre Häufung (v.a. HLA-DR2-assoziiert)
 - geographisch (v.a. Mittel-/ Nordeuropa, Nordamerika, Südkanada, Neuseeland, Südastralien)
 - mikrobiell
 - autoaggressiv
- **Verlaufsformen:**
 - einzelne Schübe (**schubförmige Verlaufsform**), die

- sich mehr oder weniger vollständig zurückbilden,
- mehr oder weniger deutliche Restsymptome hinterlassen können,
- selten keine nennenswerte Rückbildung zeigen.
- anfängliche Schübe, an die sich dann ein stetig progredienter Verlauf anschließt (**sek. progrediente Form** → am häufigsten)
- **primär stetige Progredienz** → besonders häufig bei der paraparetischen Form älterer Patienten
- **schubförmige Progression**
- Varianten der MS:
 - Akute MS (Marburg Form): foudroyanter Verlauf mit schwerem Defektsyndrom oder tödlichem Ausgang bereits im ersten Schub
 - Neuromyelitis optica (Devic-Syndrom): nur N./ Tractus opticus + RM betroffen; Beginn mit Sehverlust, später spinale Symptome
 - Konzentrische Sklerose (Balo-Krankheit): große, schichtförmig-konzentrische Entmarkungsherde (Zwiebelschalenmuster) im zentralen Großhirnmarklager/ Centrum semiovale; zeigt klinisch allmähliche Progredienz
 - Diffuse Sklerose (Schilder-Krankheit): monophasisch; ausgedehnte Demyelinisierung im Hemisphärenmarklager + Assoziation mit Untergang von Axonen
- klinische Frühsymptome = Retrobulbärneuritis, Störungen der Augenmotorik, positives Nackenbeugezeichen (Lhermitte-Zeichen)

8. Kurstag Immunpathologie 2:

8.1) Eosinophile Sinusitis (Nasennebenhöhle) HE

- ✓ polyplioide Schleimhaut (respiratorisches Epithel) mit vermehrten Becherzellen (Becherzellmetaplasie)
- ✓ eosinophile Stromainfiltrate (segmentkernige eosinophile Granulos → vermehrt bei allerg. Rkt./ parasitären Infektionen) (Gewebe-/ und Bluteosinophilie)
- ✓ verbreiterte Schleimhaut, hyaline Verdickung der Basalmembran (typisch für allergische Reaktionen) (BM der Schleimhaut und der Drüsen stellt sich als breites, homogenes eosinrotes Band dar)
- ✓ starke Stromaschwellung (Ödem) (stark aufgelockertes Stroma mit auseinander gedrängten koll. Fasern und Gefäßen)
- ✓ hyperplastische Drüsen (mukös; stark dilatiert)
- ✓ hochzylindrisches Epithel wird entzündungsbedingt zu Plattenepithel (Metaplasie) (Reservezellhyperplasie und PE-Metaplasie der Oberflächenschleimhaut → Mehrschichtigkeit)

Ursache:

z.B. bei Allergie, gestörtem Sekretabfluss, viralen Infektionen
Typ-I-Überempfindlichkeitsreaktionen (ähnelt sehr dem Asthma)

EXKURS allergische Rhinitis/ Sinusitis:

- Chron., akut rezidivierende Entz. d. NH-/ NNH-Schleimhäute auf allerg. Grundlage

8.2) Zytomegalie-Virus-Infektion (Magen) HE

- ✓ Eulenaugenzellen: vergrößerte, rote Zellkerne mit hellem Hof drumherum → große Zellen mit intranukleären stark basophilen Einschlüssen = Viruseinschlüsse

Ursache:

bei supprimiertem Immunsystem

ubiquitäres physiologisches Vorkommen (Speichel, Muttermilch, Blut)

bei Schwangeren kann Erstkontakt zu Aborten führen
v.a. bei AIDS-Patienten in Lunge (interstitielle Pneumonie), Leber, Hirn

8.3) Aspergillus-Infektion (Lunge) HE und Grocott

- ✓ glatte Mm. des Bronchus mit blau/ rosa Pilzhyphi im Lumen
- ✓ invasives Wachstum (einwachsen ins Lungengewebe, durch die Gefäßwand hindurch)
- ✓ Pilzhyphen im Bronchialraum (dichotomes Teilungsmuster, 45°)
- ✓ Septierungen der Pilzhyphi (dichotome y-förmige Verzweigungen)
- ✓ um Hyphen Blutungen
- ✓ zum Nachweis von Pilzern/ Schimmelpilzen: Versilberung (Grocott) oder Gegenfärbung mit Grün, um Struktur darstellen zu können

Ursache:

Pneumonie, bevorzugt bei herabgesetzter Abwehrlage (AIDS, Immunthx)
verschiedene parasitäre, virale, mykotische Erreger

EXKURS Staublungenkrankheit:

a) physikalisch-chemische Entz.rkt. = Pneumokoniose

▪ anorg. Stäube:

- **Silikose** → Quarz (= SiO₂):
 - Grad 1: Hiluslymphknotenvergrößerung
 - Grad 2: Schneegebirgslunge (= knötchenförmige Verschattung in den Mittelfeldern)
 - Grad 3: Verschmelzung der Knötchen zu größeren Schwielen (= Ballungen)
- **Silikatose** → Silikate (= Me-SiO₄):
 - Asbestose:
 - intraalveoläre Anhäufung von asbestfaserphagozytierenden Makrophagen
 - diffuse interstitielle Lungenfibrose
 - histologische beweisend sind Asbestkörperchen
 - Asbestexpositionsindikatoren = Pleuraplaques
 - Siderokoniose
 - Bauxitfibrose (= Aluminiumlunge)
 - Talkumpneumokoniose (Magnesiumsilikate)
- **Kohlenstaubpneumokoniose:**
 - einfache = reine Anthrakose
 - progressiv-massive = Anthrakosilikose

b) allergische = exogen-allergische Alveolitis

▪ org. Stäube, z.B.:

- **Vogelzüchterlunge** → Vogelproteine
- **Farmerlunge** → thermophile Aktinomyzeten
- **Malzarbeiterlunge** → Schimmelpilze, etc.

8.4) Candida-Infektion (Soor-Ösophagitis) HE und PAS

- ✓ Hefe-/ Sprosspilz mit Hyphen und Sporen (eigentlich Pseudohyphen, da er keine Hyphen bildet)
- ✓ PAS-Rkt. als Nachweis: Pseudohyphen (= lange Striche, nicht septiert, nicht verzweigt) und Sporen = lila (kleine Punkte = Sprossen des Pilzes)
- ✓ mehrere Stücken Gewebe, zwischen den Zellen Pilzhyphen
- ✓ relativ starke Entzündung
- ✓ auch in oralen, rektalen und vaginalen Schleimhäuten

- ✓ eigentlich nicht pathogen, erst bei immunsupprimierten Patienten

Ursache:

Candida-Ösophagitis wird durch Saprophyten der Mundhöhlenschleimhaut unter bestimmten Bedingungen (→ reduz. AZ, Immundefizienz, hochdosierte Antibiotika-/Kortisonthx.) hervorgerufen. Bei Säuglingen/ Kleinkindern häufig + harmlos. Bei Erw. nicht selten Begleiterkr. eines schweren Leidens (→ Leukämie, Immundefizienz) mit Schleimhautnekrosen.

9. Kurstag Kreislaufpathologie 1:

9.1) Arteriosklerose (Lipidplaques Aorta) Sudan-Rot

- ✓ relativ frühes Stadium (Anfang der Arteriosklerose)
- ✓ blasses Gewebe mit roten Arealen in der Media (Sudan-Färbung: rote Fetteinlagerungen)
- ✓ Plaque kann sich lösen oder abheilen (sklerosieren → Fibrin) → Plaque stabil → verengt Gefäß
- ✓ Querschnitt: Gefäß mit Intimafibrose (verbreiterte fibrosierte Intima, Fibroblasten, Fetteinlagerung in der Wand)

Ursache:

Risikofaktoren 1. + 2. Ordnung

EXKURS Arteriosklerose:

- Endothelschädigung → Cholesterineinwanderung (von Makrophagen phagozytiert (= Schaumzellen) → Cholesterin kristallisiert in Makrophagen aus → Schädigung der Zellen/ Membran → Entzündung (noch mehr Cholesterin angelagert)
- **Risikofaktoren 1. Ordnung:**
 - art. Hypertonus
 - Hyperlipidämie
 - Hypo-HDL-ämie
 - DM
 - Nikotinabusus
 - Alter
 - Geschlecht (m)
- **Risikofaktoren 2. Ordnung:**
 - allg. Adipositas, Hyperurikämie, Stress, Bew.mangel, hormonelle Fakt., fam. Belastung/ Konstitution

9.2) Arteriosklerose (A. poplitea) HE

- ✓ fortgeschrittenes Stadium
- ✓ 2 Arterienquerschnitte: außen Adventitia, Media, Intima verbreitert + fibrosiert
- ✓ luminale schaumige Einlagerung in der Wand → aufgebrochener Plaque mit Cholesterinkristallen (darauf sitzt Thrombus, der das Gefäß verschließt/ Lumen verlegt)
- ✓ viele kleine Kapillarspalten → Thrombus wird von den Kap./ Gefäßen und Granulationsgewebe organisiert und dadurch abgebaut
- ✓ fast vollständig geschlossenes/ gefülltes Gefäß (hyaline Füllung)
- ✓ Cholesterinnadeln (aus aufgebrochener Plaque) → darauf Thrombusentwicklung (kapillarisiert)
- ✓ Schaumzellen, Verkalkungen
- ✓ stark fibrös verbreiterte Intima
- ✓ Atherombeet

9.3) Arteriiosklerose (Niere) HE

- ✓ Glomeruli, Tubuli vorhanden, dichtes Nierengewebe
- ✓ kleine Gefäße haben dicke (= fibrosierte/ sklerosierte) Wand, wenig bis kein Restlumen vorhanden (= auf hohe Druckbelastung folgt Hyalinose → Gefäßwandverdickung)
- ✓ am Gefäßpol des Glomerulus hat Gefäß (zu-/ abführend) eine dicke Wand (= Arteriologefäßsklerose in der Niere)
- ✓ Niere ist makroskopisch verkleinert → Glomerulosklerose, Rinde verschmälert, Mark normal
- ✓ Glomeruli sind fibrosiert (homogen), eigentlich keine Knotenbildung
- ✓ Gefäße sind prinzipiell vergrößert und klumpig ausgekleidet
- ✓ rote Gonaropathie der Niere, DD: Amyloidose, aber Kongorot zum Beweis nötig

Ursache:

prim. im Rahmen einer allgemeinen Arteriosklerose

sek. als Komplikation einer meist entz. Nierenerkr. (PN, GN)

art. Hypertonus begünstigt Entstehung + Progredienz; meist Assoziation mit DM

9.4) Thrombose (Beinvene) HE

- ✓ 2 Gefäßquerschnitte nebeneinander
- ✓ Membrana elastica interna, Kalk ist herausgebrochen (Verkalkungen = zackige Ausbrüche → Intimafibrose)
- ✓ Nebenbefund: Arteriosklerose
- ✓ Vene: Lumen mit Fibrin und Blut gemischt (= Thrombus → nicht mehr ganz frisch, da im Thrombus kleine Gefäßspalten zu sehen sind → Thrombus wird von Granulationsgewebe organisiert und versucht aufzulösen)
- ✓ gelbe Partikel (Hämatoidin = Abbauprodukt des Hämoglobins)
- ✓ z.T. Rekapillarisation
- ✓ Pathogenese: Virchow-Trias
- ✓ 1. Schritt: Endothelialisierung

Ursache:

Gerinnungsthrombose

9.5) Thrombembolie (Lunge) HE

- ✓ lumenstarkes Gefäß mit komplett verlegtem Gefäßlumen (in Schichten gelagerte Blutzellen) = Thromembolus
- ✓ noch keine Gefäßspalten zu sehen → frischer Thrombembolus (weil noch keine Gefäßeinsprossung oder Granulationsgewebe vorhanden ist, welches den Thrombus zu organisieren versucht)
- ✓ schwarze Punkte = Formalinpigment
- ✓ alte und frische Thromben zu sehen! (in kleinen Gefäßen findet man ältere, schon organisierte Thromben)
- ✓ Einblutungen in Lungenparenchym

Ursache:

Thrombusablösung (z.B. durch RR-Schwankungen) → Verschleppung über Blutstrom in Lunge → Gefäßverschluss → Lungenödem/ hämorrhagischer Infarkt → akutes Cor pulmonale (= akute Rechtsherzdilatation) → Rechtsherzinsuff.

9.6) Knochenmarksembolie (Lunge) HE

- ✓ in kleineren Gefäßen: Fett + blutbildendes KM
- ✓ Lungengefäße mit unreifen Knochenmarkszellen gefüllt
- ✓ sowohl Fettmark (sieht aus wie Fettzellen in der Pulmonalarterie) als auch blutbildendes Knochenmark

- ✓ Lungenparenchym relativ frei
- ✓ Emphysem als Nebenbefund

Ursache:

nach schweren Traumata (Knochenbrüche)
nach CPR (Reanimation)

10. Kurstag Kreislaufpathologie 2:

10.1) Chronische Blutstauung (Lunge) HE und Berliner-Blau

- ✓ breite Alveolarsepten mit weiten großlumigen blutgefüllten Gefäßen
- ✓ HE: in Alveolen liegen große Zellen mit braunem Pigment (= Alveolarmakrophagen = Siderophagen = Herzfehlerzellen) → mit Eisen beladen
- ✓ Berliner-Blau: färbt Eisen blau an → Eisen befindet sich in den Zellen (= Alveolarmakrophagen = Siderophagen → manchmal auch schon durch Autolyse aufgelöst)
- ✓ diffus verteilte Zelltrümmer
- ✓ generalisierte Blutung

Ursache:

nach Linksherzinsuffizienz oder akut nach Lungenödem

10.2) Chronische Blutstauung (Leber) HE

- ✓ Portalfeld (Vv., Aa., Gallengang) mit Azinus-Zoneneinteilung
- ✓ um die abführende Vene befinden sich blutgefüllte Sinusoide (sehr weites Lumen), angrenzende Hepatozyten sind atrophiert (aber noch vital, keine Nekrose!)
- ✓ Entstehung eines gewissen Ödems → Kollagenfaserbildung → zirrrosis cordiae möglich als Folge
- ✓ dunkle Straßen zwischen hellen Feldern → „letzte Wiese“
- ✓ diffuse Blutungen in die Zwischenräume zwischen den Hepatozyten
- ✓ Muskatnussleber: zuerst in Zone 3 (direkt um die abführende Vene)

Ursache:

nach Rechtsherzinsuffizienz

10.3) Anämischer Infarkt (Niere) HE

- ✓ Tuboklusionssystem, Kerne d. Nierenzellen noch vorhanden
- ✓ vitales Gewebe (= Zellen mit Zellkern) neben nekrotischem Gewebe (= Zellen ohne Zellkern) zu sehen
- ✓ Teile mit abgestorbenen Nierenzellen
- ✓ keilförmig blasses, nekrotisches Nierengewebe → Koagulationsnekrose
- ✓ am Rand des Infarkts: Abbaureaktionen → viele Granulozyten (neutrophile) und Makrophagen (Nekrose wird von Granulos abgebaut und zur Narbe umgewandelt)
- ✓ anämische Infarkte sind immer mit Nekrose verbunden

10.4) Hämorrhagischer Infarkt (Hodentorsion) HE

- ✓ venöser Abfluß ist nicht mehr gewährleistet, aber arterielles Blut kann noch einfließen (bei Torsion wird der venöse Blutfluss unterbrochen → Stase, Hypoxie, arterielle Versorgung aber noch gewährleistet)
- ✓ Granulos wandern in Richtung des Tubulus
- ✓ Hodenkanälchen nur noch schattenhaft erkennbar (ansonsten normaler Hodenaufbau)
- ✓ Einblutungen in das Gewebe (zwischen den Tubuli → alles voll mit Erys)

- ✓ Zellnekrosen, geschwollene Zellen

10.5) Diffuser Alveolarschaden (Schocklunge) HE

- ✓ viel Blut, Alveolen nicht mehr klar zu erkennen
- ✓ hyaline Membranen auf Epithelien der Alveolen (Fibrinverbände, Zelldetritusverbände) → Alveolen wie "zugeklebt" → Sauerstoffaustauschfläche ist verlegt
- ✓ Blutungen, Atelektasen, hyaline Membranen
- ✓ Nekrose von Pneumozyten und Kapillarendothel → Surfactant-Mangel → Atelektase
- ✓ hyaline Membranen sind Schockäquivalent (lagern sich ab und bedecken Epithel → verbreitern die Alveolarwände)
- ✓ Stadium 2 bis 3 (schon beginnende Fibrose)

EXKURS Schocklunge:

- **akutes Stadium:** reversibel (etwa 7 Tage)
- danach werden die hyalinen Membranen organisiert und können nicht mehr abgebaut werden → Fibrin (Fibrose)
- **Stadium I:** Epithelablösungen in Alveolen (Alveolarzellen lösen sich ab)
- **Stadium II:** hyaline Membranen in Alveolen
- **Stadium III:** Fibrinablagerungen (Fibrose des Gewebes)

10.6) Leberzellnekrosen Zone 2/ 3 (Schockleber) HE

- ✓ Portalfeld mit abführender Vene
- ✓ Zellen um die abführende Vene herum werden nekrotisch (Zone 3)
- ✓ Hepatozyten sind nekrotisch = eosinophil (in Hepatozyten sind keine Zellkerne, Granulos wandern ein, Fetteinlagerung) → Zone 2/ 3
- ✓ gesunde vitale Hepatozyten sind bläulich (lila) → Zone 1
- ✓ Nekrosen in Zone 3 und z.T. auch 2, auch im Bereich der Glisson-Trias
- ✓ Fetteinschlüsse in Zone 1 (entstehen durch die Hypoxie)
- ✓ Koagulationsnekrose
- ✓ kann auch ganze Leber betreffen, wenn sehr ausgedehnt

Ursache:

durch Absinken des art. RR im Rahmen des Schocks → Reduktion des Leberblutflusses + Sauerstoffsättigung → gleichzeitig Vasokonstriktion der A. hepatica → Folgen: läppchenzentrale Leberzellnekrosen

11. Kurstag Metaplasie/ intraepitheliale Neoplasie:

11.1) Intestinale Metaplasie (Atrophische Gastritis) HE

- ✓ keine Zotten, sieht aus wie Dünndarm
- ✓ Lamina musc. mucosa, Submucosa, Hauptmuskelschicht
- ✓ Belegzellen werden durch intestinales Epithel (Becherzellen, Paneth-Körnerzellen (rot granuliert), keine Krypten) ersetzt
- ✓ viele Lymphozyten und Plasmazellen → chron. Entzündung (bei NSAID, ASS, Alk.)
- ✓ Präkanzerose

Ursache:

meist autoimmunbedingte Erkr. (AK gegen Belegzellen) → Corpusdrüsen werden zerstört + Epithel wird zu Darmschleimhaut umgebaut

Komplikation: Vit.B12-Mangel → perniziöse Anämie

11.2) Plattenepithelmetaplasie (Bronchus) HE

- ✓ Lumen mit hyalinem Knorpel in der Wand
- ✓ Drüsen (seromukös) + zum Lumen hin Flimmerepithel (hochprismatisch, mehrschichtig, Flimmerhärchen)
- ✓ mehrreihiges Zylinderepithel geht kaputt → Bronchus mit mehrschichtigen unregelmäßigen Zellen (mehrschichtig unverhorntes PE), flache Kerne)
- ✓ Lymphozyten, viel Schleim mit Entzündungszellen
- ✓ besonders bei Rauchern

11.3) Myositis ossificans (Skelettmuskel) HE

- ✓ quergestreifte Muskulatur, randständige Kerne
- ✓ zentral: knöcherne Umbauten (mittig Geflechtknochen mit extrem vielen Kernen, hochaktiver Osteoblastensaum (aus Fibroblasten → Osteoblasten/Chondroblasten))
- ✓ Nebeneinander von Knochen und Knorpel (Geflechtknochen + dazwischen hyaliner Knorpel) → Verknöcherungs- und Verknorpelungszonen (rotes Gewirr = Geflechtknochen)
- ✓ prinzipiell irreversibel

Ursache:

Druckbelastung, Trauma, rezidivierende Mikrotraumen (Reiter)

11.4) Niedriggradige cervicale intraepitheliale Neoplasie (Cervix uteri) HE

- ✓ CIN I (Dysplasie = intraepitheliale Neoplasie)
- ✓ außen Koagulationszone (blutig, rote Pünktchen)
- ✓ Ektozervix: basale Kerne, gleich groß, nach oben reift es aus + flacht ab → unverhorntes PE
- ✓ basal sieht es breiter aus, langgestreckte Kerne im ersten Drittel d. Epithels, hoch oben bleibt Ausreifung erhalten (Differenzierung des Epithels geht verloren (schrittweiser Prozess), wenn nur die unteren 1/3 = niedriggradig)
- ✓ Übergang hochprismatisches (= Cervixepithel) zu PE
- ✓ Kerne drehen sich in die Senkrechte (langgestreckt), Kernpolymorphismen (basophil, pleomorph, groß), Plasma wird weiß
- ✓ aus dem Zylinderepithel entsteht mehrschichtiges PE mit großen Zellkernen
- ✓ Koilozyten (= Tumorzellen) = Korrelat der Virusinfektion (runder Kern, heller Hof, normales Zytoplasma)
- ✓ BM muss intakt sein!

Ursachen:

Sex, Promiskuität, HPV

11.5) Hochgradige cervicale intraepitheliale Neoplasie (Cervix uteri) HE

- ✓ CIN III
- ✓ Epithel bricht abrupt ab → geht über in flaches Epithel, PE mit langgestreckten Kernen (ganze Breite des Epithels wird von den Zellen eingenommen (Koilozyten))
- ✓ Epithel besitzt keine Polarität mehr
- ✓ auffallende Wucherungen des Epithels (flacher, unregelmäßig, mehr dunkle Kerne (viele Polymorphismen, Mitosen bis in oberste Schichten))
- ✓ dysplastisches Epithel wächst in die Cervix-Drüsen/ in BM hinein (zwar Wucherung nach innen, aber nicht invasiv) → Carzinoma in situ (wächst zwar nicht über BM hinaus, aber schon hinein)
- ✓ Struktur wächst aber noch nicht über Basalmembran hinaus (nicht infiltrativ) → BM muss intakt sein!

- ✓ Präkanzerose

EXKURS CIN (= cervicale intraepitheliale Neoplasie):

- Def.: Zusammenfassung aller Präkanzerosen der Portio (PE-Atypien)
- Ca-Entwicklung an Grenzzone PE – Zylinderepithel (Geschlechtsreife: Bereich Ektozervix, später im Zervikalkanal → schwierigere Erfassung von Präkanzerosen bei älteren Frauen!)
- Voraussetzung zur Entstehung von PE-Atypien ist PE-Metaplasie des zerv. Zylinderepithels (→ ausgehend von Reservezellschicht, Ursache: Infektion mit HPV in Verb. mit gleichzeitiger Herpes-/ CMV-/ Chlamydien-Infektion)
- **Prädispositionsfaktoren:**
 - früher Geschlechtsverkehr
 - häufiger Partnerwechsel
 - mangelnde Hygiene
 - chron. Entz.
 - Partner mit Penis-Ca
 - Sexualkontakt: Mann + Zervix-Ca seiner weiteren (!) Partnerin
 - Nikotinabusus
- **Dysplasie-Einteilung** (Epithel ist ganz oder teilweise durch Zellen untersch. Atypiegrade ersetzt in Kombi mit Architekturstör. → Proliferation atypischer basaloider Zellen + Ausreifungsstör. des Epithels):
 - **CIN I** (= geringgradige/ leichte Dysplasie)
 - **CIN II** (= mittelgradige/ -schwere Dysplasie)
 - **CIN III** (= hochgradige/ schwere Dysplasie bzw. Carcinoma in situ → Präkanzerose)
- Assoziation mit HPV-Typen 16+18 (sowie 52+58)

12. Kurstag Tumorpathologie 1:

12.1) Lipom (subcutanes Fettgewebe) HE

- ✓ bindegewebige Kapsel (scharfe Begrenzung, im Zentrum reifes Fettgewebe)
- ✓ wenige/ dünne Septen (viele dünnwandige Adipozyten)
- ✓ Größenschwankung der einzelnen Fettvakuolen/ Adipozyten (keine mehrvakuoligen)
- ✓ periphere Fettgewebstumoren meist gutartig, tiefe meist bösartig

12.2) Pleomorphes Liposarkom (subcutanes Fettgewebe) HE

- ✓ Plattenepithel, kaum noch Ursprungsgewebe (einige Areale mit Fettgewebe/ Fettvakuolen)
- ✓ spindelförmige Zellkerne → Hinweis für mesenchymales Bindegewebe
- ✓ extrem dysmorphe Zellen (multivakuoläre Lipoblasten) mit unterschiedlich großen Zellkernen (groß, basophil) mit vielen kleinen Fettvakuolen (mehrvakuolig)
- ✓ maligner Tumor

12.3) Leiomyom (Uterus) HE

- ✓ von beiden Seiten wird das Lumen mit Endometrium von Tumoren (eosinophil erscheinend) eingeengt, atrophisches Myometrium
- ✓ Bekapselung mit Spalten grenzt Tumor scharf ab (= Pseudokapsel aus atrophischen Muskelfasern)
- ✓ Tumor sieht aus wie glatte Muskulatur (typischer spindelartiger Charakter, mittige, leicht vergrößerte aber noch monomorphe Kerne) → isomorphe Zellen
- ✓ glatte Muskelzellen durchflechten sich stellenweise → „Wirbel“ (glatte Mm. ist in

- Faszikeln aufgebaut)
- ✓ eosinophile Anteile des Tumors = abgelagertes Kollagen (Produktion des Tumors)
- ✓ verdrängendes Wachstum (Atrophie des Myometriums; Blutungsbeschwerden, da nahe Lage am Endometrium; keine starke Proliferation; leichte Entfernung aus der Kapsel durch Tumorausschälung; sklerosieren gerne), aber selten Entartung (keine Atypien) zu malignem Leiomyosarkom
- ✓ häufigster gutartiger Tumor (bei 75% aller Frauen im gebärfähigen Alter)

12.4) Leiomyosarkom (Jejunum) HE

- ✓ normale Schleimhaut, Tumor sitzt wie „Pilz“ obendrauf → destruiert komplett die Schleimhaut
- ✓ Läsion entspringt aus dem Muskelgewebe (unscharfer Übergang)
- ✓ extreme Kernvariationen (polymorph, große, ovale Kerne, viele Mitosen)
- ✓ kann Nekrosen zeigen
- ✓ alle Wandschichten sind zerstört, ungeordnet

Ursache:

entstehen meist de novo aus dem Myometrium oder endometrialen Stroma (Uterus) (nicht unbedingt aus Leiomyom)

50% metastasieren hämatogen in Lunge/ Skelettsystem

EXKURS Leiomyom vs. Leiomyosarkom:

- **Leiomyom:**
 - häufigster benigner Tumor des Uterus (zu ca. 95 % im Corpus uteri)
 - aus glatten Mm.zellen mit unterschiedl. Kollagenfasergehalt aufgebaut
 - im Uterus häufig multipel (= Uterus myomatosus); bei ca. 30 % der geschlechtsreifen Frauen
 - „monoklonale Tumoren“ (= Abstammung von einer einzigen Mutterzelle des Myometriums/ Gefäßwandmyozyten)
 - makroskop.: scharf begrenzte Kugelgeschwülste mit grauweißer, homogener, faseriger Schnittfläche
 - histolog.: Bündel sich durchflechtender, teils wirbelförmig angeordneter, glatter Mm., die in unterschiedl. stark ausgeprägtes kollagenfaseriges Stroma eingebettet ist
 - Unterscheidung nach Lokalisation:
 - submukös: (seltene Lok.)
 - können gestielt sein (Polypen)
 - ragen ins Cavum uteri + schädigen Endometrium → Metrorrhagien/ Menorrhagien; in SS Beeinträchtigung der Plazentahaftung → Spontanabort möglich
 - ragen in Uterushalsbereich/ Zervixkanal (= Myoma in statu nascendi) → begünstigen aufsteigende Infektionen/ Ulzerationen; in SS Geburtshindernis
 - DD: Endometriumpolypen
 - intramural: (häufigste Lok.)
 - deformieren Uterus zu knolligem Gebilde
 - subserös:
 - meist gestielt → in Peritonealhöhle oder intraligamentär (wenn sie ins Lig. latum hineinragen)
 - Komplikationen: Stieldrehung + hämorrhagische Infarzierung → akutes Abdomen; Fehlinterpretation als Ovarialtumoren
 - DD: Leiomyosarkom!
 - Thx.: einfache Hysterektomie = M.d.W. bei Frauen ohne Kinderwunsch;

Enukleation bei Frauen mit Kinderwunsch; med. Thx. mit Agonisten des Gonadotropin-RH kann zu regressiven Veränd. + Wachstumsstopp von Myomen führen

- Sonderformen:
 - bizarres (symplastisches, atypisches) Leiomyom (polymorphe hyperchromatische Zellkerne + mehrkernige Riesenzellen, selten Mitosen, keine Nekrosen)
 - Adenomyom (gutartige glatt muskuläre Tumore mit endometrioiden Drüsen)
 - intravenöse Leiomyome (innerhalb von Uterusvenen, keine Malignitätskriterien, wahrsch. ausgehend von Gefäßwänden)
- **Leiomyosarkom:**
 - maligner, leiomyogener Tumor (sehr selten; geht meist aus atypischen, symplastischen Leiomyomen hervor)
 - überwiegend in Postmenopause
 - makroskop.: bunte Schnittfläche + gelbliche Nekroseareale; weiche, homogene Konsistenz (teilweise aber nicht von Leiomyom zu unterscheiden)
 - histolog.: zelluläre Atypien: polymorphe, hyperchromat. Kerne, teilweise Riesenzellen; Tumorzellnekrosen; Gefäßinvasion; hohe Mitoserate
 - schnell wachsend
 - überwiegend hämatogene Metastasierung
 - 5-JÜR = 20 % (schlechte Prognose)

12.5) Hamartochondrom (Lunge) HE

- ✓ Luftblasen = Artefakte, da Knorpel sich schlecht schneiden läßt
- ✓ gutartiger Tumor = reifes Gewebe fehlentwickelt
- ✓ große blaue Kugel in der Mitte = Tumor (überwiegend Knorpel) scharf begrenzt
- ✓ Bestandteile des Tumors:
 - 1. Anteil = Knorpelgewebe (reif, hyalin) mit Knorpelhof
 - 2. Anteil = Fettgewebe
 - 3. Anteil = epitheliale Komponente (Flimmerepithel, respirator. Epithel)
- ✓ Anthrakose (= Makrophagen, die Ruß phagozytiert haben)

Ursache:

fokaler Wachstumsüberschuß normaler Zellen

Fehlbildungen

anlagebedingt Fehlentwicklung = Hamartom (hier mit Knorpel: Hamartochondrom)

12.6) Chondrom (Grundphalanx) HE

- ✓ fragmentierter Tumor wird aus der Spongiosa herausgelöft
- ✓ ähnliche Zellanteile wie Hamartochondrom
- ✓ kleine monomorphe Kerne mit Zellhof
- ✓ rot = Knochenbälkchen (maligne) im Knorpelgewebe (durch Entnahmetechnik entstanden)
- ✓ Tumor wächst verdrängend (benigne) gegen den Knochen (aber nicht destruierend → DD Chondrosarkom)
- ✓ Exostosenbildung (bei Osteochondrom)

12.7) Chondrosarkom (Oberarmkopf) HE

- ✓ Hyperzellularität → auffallend zellreiche Areale (ebenfalls Chondrozyten)
- ✓ Knorpelgewebe mit großen, chromatischen Chondrozyten mit großen, basophilen Kernen, viele Mitosen (= Wucherungen abnormer Knorpelzellen)
- ✓ Knorpel wächst destruktiv/ infiltrierend (maligne) in den Knochen (keine klare

- ✓ Grenze mehr vorhanden)
- ✓ ausgedehnte Nekroseareale: kaum Zellkerne, sehr blasses Gewebe, nekrotisch, mangelhafte Vaskularisierung
- ✓ viele zugrunde gehende Knochenbälkchen
- ✓ wachsen bevorzugt lokal
- ✓ metastasieren relativ selten

13. Kurstag Tumorpathologie 2:

13.1) Plattenepitheliales Papillom (Larynx) HE

- ✓ Knorpelanteile, muköse Drüsen
- ✓ Tumor: zottenartige Strukturen (baumartige/ fingerförmige Fortsätze/ Verzweigungen) mit mittig Bindegewebsstumpf (Basis ist aus BG + daraufsitzen dem Epithel = "Papille") mit Gefäßen
- ✓ Papillom setzt sich aus einzelnen Papillen zusammen
- ✓ Basalzellschicht reift nach oben aus (Schichtzunahme ist das einzig auffällige)
- ✓ unterhalb der Basalzellschicht liegt BM, die nicht infiltriert wird → intakt (benigne)
- ✓ monomorphe Kerne, kaum Mitosen
- ✓ juveniler Typ (kaum Entartungsrisiko)

13.2) Plattenepithelkarzinom (Larynx) HE

- ✓ 2 Anteile von Knorpel:
 - hyaliner Knorpel + beginnende Verknöcherung (Knochenbälkchen), rote Areale: Fettmark und blutbildendes Mark in Markräumen bereits vorhanden → Hämatopoese)
 - elastischer Knorpel
- ✓ 2 Tumorzustände (verschiedene Differenzierung):
 - zwiebelschalenartige Hornperlen (eosinophile zwiebelschalenartige Formationen: Hornperlen mit Tumorzellen drumherum → versucht Ursprungsgewebe zu imitieren (verhorntes PE, höherer Differenzierungsgrad, weil mehr Ähnlichkeit zum Ausgangsgewebe)
 - dunkle, basophile randständige Bereiche (einzelne Gruppen) mit polymorphen Zellen (riesige Zellkerne, Mitosen), niedrig differenziert (kein PE-Charakter erkennbar) + hellere Konglomerate dazwischen, die in die Tiefe infiltrieren
- ✓ infiltratives Wachstum (kaum BM)

13.3) Plattenepithelcarzinom bei Carcinoma in situ (Cervix uteri) HE

- ✓ CIN III
- ✓ invasiv wachsendes Ca
- ✓ basophile Zellgruppen (sehr dunkle, große Kerne, Pleomorphie, viele Mitosen) infiltrieren in die Tiefe (keine Begrenzung)
- ✓ keine Verhornung
- ✓ frei vorliegende Tumorzellen im Gewebe (fingerförmige Ausstülpungen)
- ✓ reichlich Lymphozyten (Entz.zellen)

EXKURS PE-Ca (Cervix uteri):

- häufigster Genitalkrebs der Frauen < 50 J.
- Ursache: HPV-Typ 16+18 (sowie 52+58) bei der Hälfte dieser Zervix-Ca's
- im Frühstadium ausschließlich innerhalb Umwandlungszone PE – Zylinderepithel
- **3 Formen des invasiven Wachstums:**
 - **Carcinoma in situ mit minimaler Stromainvasion (pT1a1):**
 - Invasionstiefe ≤ 3 mm; Invasionsbreite ≤ 7 mm

- Tumorzellgruppen, die die BM durchbrechen (bei höchstens 10% aller Cis)
- Thx.: Konisation; einfache Hysterektomie
- Rezidivrate: 2%
- **Mikrokarzinom (pT1a2):**
 - Invasionstiefe \leq 5 mm; Invasionsbreite \leq 7 mm
 - Thx.: ohne Gefäßinvasion \rightarrow Hysterektomie allein ausreichend
 - Rezidivrate: 5%
- **Makrokarzinom:**
 - PE-Ca mit klinisch auffälliger Invasivität
 - makroskop.: exophytisch-blumenkohlartiges/ endophytisch-infiltrierendes/ ulzerierendes Wachstum
 - histolog. Varianten:
 - verhornend (häufig)
 - großzellig nicht-verhornend (selten)
 - kleinzellig nicht-verhornend (Rarität, aber besonders aggressiv!)
 - mit Vorliebe kontinuierliche Ausbreitung auf Nachbarorgane; frühzeitige Nll.-Metastasen; hämatogene Metastasen vom Kavatypp erst spät
 - Thx.: Radikal-OP oder Hochvoltbestrahlung (allerdings bei Diagnose 30% $<$ 45 J. \rightarrow 5-JÜR = 70% \rightarrow lange Überlebenszeiten \rightarrow Strahlenwirkung am BG (Urozystitis, Proktitis, Retroperitonealfibrose) + mögliche strahlenbedingte Tumorinduktion bemerkbar

13.4) Urothelkarzinom, papillär, nicht-invasiv (Harnblase) HE

- ✓ BG, baumartige Papillenaufzweigung (im Inneren wieder BG), Ursprungsgewebe seitlich vorhanden (Urothel)
- ✓ Tumor:
 - mehr Zellreihen als im Ursprungsepithel (10 - 12 Zelllagen)
 - Kerne vergrößert, vereinzelt Nukleolen, leichte Zellatypien, Mitosen, trotzdem kein maligner Tumor!
 - keine Invasion, sondern scharfe Grenze
- ✓ Basalmembran undeutlich, wird aber nicht infiltriert
- ✓ keine Kapsel
- ✓ Nomenklatur des Urothels ist anders: auch ohne Infiltration ist es Ca; eigentlich falsche Nomenklatur: eigentlich Papillom, kein papilläres Ca

13.5) Urothelkarzinom, invasiv (Harnblase) HE

- ✓ am Rand Urothel, großflächig ulzeriert
- ✓ basophile Tumorkomplexe/ -strukturen, die in die Tiefe infiltrieren, nicht klar abgrenzbar
- ✓ riesige Zellen, Zellkerne mit deutlichen Nukleoli, Mitosen
- ✓ diffus vom Nierenbecken einwachsende Epitheltrabekel
- ✓ Einblutungen

13.6) Hepatozelluläres Karzinom (HCC) + Leberzirrhose (Leber) HE

- ✓ 2 Anteile:
 - 1. Leberzirrhose: knotiger Bereich, dazwischen BG-Septen (knotenumgebend), Septen unterteilen Knötchen/ Knoten (= Regenerationsareale), komplette Leber muss betroffen sein
 - 2. Tumor: kapselartige Struktur = hcc (Tumorgewebe hat sehr starke Ähnlichkeit mit Ursprungsgewebe \rightarrow starke Immitation; große Zellkerne, Pleomorphie, z.T. sehr breite Trabekel mit mehr als 2 Zelllagen, Mallory-Hyalin, Fettvakuolen, selten Gallepigment) \rightarrow maligne trotz Kapsel

- ✓ beide getrennt durch eosinophile Kapsel, trotzdem invasiv
- ✓ z.T. Nekroseareale

Ursache:

Hauptursache d. Leberzirrhose (= Ursache für hepatozelluläres Ca) = Alkoholismus

EXKURS HCC = hepatozelluläres Ca:

- = maligner Tumor mit hepatozellulärer Diff. (90 % aller prim. Leber-Ca's)
- Ursache: Infektion mit Hep.B/ Hep.C, Aflatoxine, Alk., Steroide, Stoffwechselerkr.
- HBsAg-pos. Virusträger haben 100-mal höheres Risiko für HCC
- Initialzündung der Ca-Entw. = Integration von viralem Genom ins Wirtsgenom (+ Entz., chem. Kokarzinogene)
- ausgeprägte Tendenz zur Gefäßinvasion, intra- und extrahepatische (v.a. in Lunge, Knochen, Haut) + häufig lymphogene (in Nll. des Leberhilus) Metastasierung

14. Kurstag Tumorpathologie 3:

14.1) Tubuläres Adenom/ niedriggradige intraepitheliale Neoplasie (Kolon) HE

- ✓ tubulo-villöses Adenom: dunkler, scheint von oben in die Drüsen einzuwachsen (stark wachsende/ wuchernde Mukosa Richtung Lumen), schlanke, fingerförmige langgezogene Fortsätze (= Villi) + tubulär wachsender Prozess (= Tubuli): gestielte Neubildung mit kleiner Implantationsbasis, distales Ende ist kolbenförmig aufgetrieben (= eigentliche Neubildung, Polyp), Schleimvakuolen (Becherzellen fehlen)
- ✓ basal liegende, große, basophile Kerne, stiftförmig ausgezogen, pleomorph → Anfang blösartigen Wachstums
- ✓ intraepitheliale Neoplasie ohne intraepitheliales Wachstum (nur auf Schleimhaut beschränkt → nicht invasiv → Lamina musc. muc. ist durchgängig)
- ✓ normales Gewebe (stiftförmige, basal liegende Zellkerne, kleine schleimgefüllte Becherzellen, regelmäßiges Epithel/ Lichtung der Drüsen)
- ✓ Adenome = benigne epitheliale Tumoren in drüsigen Organen/ resorptivem Epithel

Ursache:

gutartige Neubildungen, die von Drüsen oder resorptiven Epithel ausgehen
relativ häufig im Colon

EXKURS Kolorektale Adenome bzw. Adenom-Karzinom-Sequenz:

- = benigne Tumoren des Drüsenepithels mit Dysplasie unterschiedl. Grades (= fakultative Präkanzerosen + können in invasives Adeno-Ca übergehen)
- makroskop.: gestielte oder breitbasig aufsitzende Schleimhautpolypen
- histolog.: Einteilung in 4 verschied. Adenomtypen:
 - **tubuläre Adenome (60-65%)**: verzweigte Tubuli, häufig gestielt; isoliertes/ multiples Vorkommen
 - **villöse Adenome (5-11%)**: finger-/ zottenförmige Architektur + basophiles Epithel, häufig breitbasig (im Allg. größer als tubuläre A.); meist solitäres Vorkommen
 - **tubulovillöse Adenome (20-26%)**: tubuläre + villöse Architektur
 - **pseudopapilläre (sägezahnartige) Adenome**: gleichen den tubulären A., aber typisch für hyperplastische Polypen mit sägezahnartiger Architektur
- > 100 Adenome gleichzeitig = Adenomatosis coli (genetisch verankert, führt zur malignen Entartung → Mutation d. Tumorsuppressorgens FAP)
- Entartungsrisiko kolorektaler Ca's ist abh. von Größe + Typ des Adenoms + Grad

der Dysplasie

- **Adenom-Karzinom-Sequenz im Colon** ist bedeutungsvoll für Colon-Adenome:
 - Colon-Ca gehen meist aus Adenomen hervor → entscheidendes diagnost. Kriterium = Nachweis einer Musc. muc.-Durchbrechung mit Infiltration der Submucosa (fehlt diese, dann nur als Dysplasie zu werten!)
 - tubuläres Adenom mit fokal hochgradiger Dysplasie: ausschließlich oberflächliche Lok., Musc. muc. durchgehend intakt; Thx: Polypektomie ausreichend
 - tubuläres Adenom mit hochgradiger Dysplasie + atypischen Drüsenformationen → Durchbruch der Musc. muc. + Wachstum in Submucosa/ Polypenstiel (= invasives Ca); Thx: chirurg. Darmresektion (in Abh. vom histolog. Diff.grad/ R0-Resektion/ Nachweis Gefäßinvasion)
 - Polipoides Ca; Thx: chirurg. Nachresektion mit Nll.-Dissektion immer erforderlich!

14.2) Adenom-Karzinom-Sequenz (Kolon) HE

- ✓ normale Drüenschleimhaut noch vorhanden
- ✓ darunter dunkle/ basophile Drüsen/ tubulo-villöse Wucherungen Richtung Lumen (runde, pleomorphe Kerne, stiftförmig ausgezogene Zellen, viele Mitosen)
- ✓ Tumor wächst zwischen Lamina musc. muc. hindurch in Submucosa hinein (invasives Wachstum = maligne)
- ✓ Nekrosebereiche (rosa)
- ✓ Adenome werden zu Karzinomen
- ✓ Adenokarzinom = Drüsenkarzinome mit verschieden hohem Reifungsgrad → maligner epithelialer Tumor

14.3) Muzinöses Adenokarzinom (Kolon) HE

- ✓ am Randbereich unter der normalen Schleimhaut wächst der Tumor
- ✓ invasiv wachsende Epithelverbände (Drüsen werden ineinander geschoben, wachsen aneinandergesprengt, Drüsengewebe nicht mehr geordnet → dunkle Bereiche, stark basophil)
- ✓ helle Areale mit schleimproduzierenden Tumorzellen (randständig) (zystische Aufweitungen) = riesige Schleimdrüsen = schleimseen-bildende Komponente
- ✓ keine Becherzellen

14.4) Adenokarzinom, intestinaler Typ (Magen) HE

- ✓ Rest Corpusschleimhaut erhalten, aber sonst meist eher Becherzellen und Paneth-Körnerzellen (eosinophil) wie im Intestinum (= intestinale Metaplasie), kaum Corpus-Drüsen auffindbar
- ✓ Zellkerne mit Malignitätskriterien (viele Mitosen)
- ✓ keine intakte Lamina musc. muc. mehr vorhanden (von Tumor durchbrochen = Adeno-Ca), invasives Tumorstadium fast bis an die Magenwand
- ✓ Tumor wächst nahezu wie im Colon

14.5) Adenokarzinom, diffuser Typ (Magen) HE

- ✓ wenn man der Schleimhaut folgt, beginnt ein heller Anteil, der sich zwischen die Schleimhaut drängt und in der ganzen Wand zu liegen scheint
- ✓ viele einzeln liegende schleimgefüllte Zellen, die ihren Kontakt verloren zu haben scheinen
- ✓ helle Areale zwischen den Corpus-Drüsen bzw. zwischen Drüsen und Lamina muscularis mucosae → diffuse, nicht verbundene Zellen (beinhalten Schleim, geben diesen nicht ab → Siegelringzellen wegen der randständigen Kerne,

- angedrückt durch Muzinproduktion)
- ✓ Zellen verteilen sich diffus durch alle Schichten (bis in die Serosa), Hauptmuskelschicht wird regelrecht auseinandergedrängt
- ✓ Zellen haben keine Kontakte mehr (Nachweis: E-Cadherin), weil sie E-Cadherin verloren haben

EXKURS Magen-Ca:

- Ursache:
 - Ernährung (Pökelsalz) → massive Aufnahme von Nitraten → Umwandlung durch Bakt. zu karzinogenen Nitriten/ Nitrosaminen
 - Helicobacter pylori-induzierte Gastritis mit Atrophie + intestinaler Metaplasie
 - autoimmune Gastritis mit Atrophie + intestinaler Metaplasie
 - chron. Magenerkr. (Ménétrier-Syndrom; Magen-OP)
 - genetische Faktoren
- intestinale Metaplasie = präkanzeröser Umstand; Präkanzerose erst bei Entstehung einer Dysplasie innerhalb der Metaplasie
- Lokalisation der Magen-Ca's:
 - 30% Antrum
 - 20% Corpus/ Fundus
 - 15% Kardie
 - 35% mehr als 1 Abschnitt
- **Frühes Magen-Ca** (= early gastric cancer):
 - im Wachstum noch auf Mucosa/ Submucosa beschränkt
 - Nll.-Metastasen können bereits vorliegen
 - Einteilung der Wuchsformen zur endoskop. Früherkennung:
 - Typ I → polypoide Läsionen
 - Typ IIa → flach-erhabene Läsionen
 - Typ IIb → komplett flache Läsionen
 - **Typ II c** (häufigste Form, 70% der Pat.) → leicht eingesunkener Tumorherd
 - Typ III → ulzeröse Läsionen
- **Fortgeschrittenes Magen-Ca:**
 - Infiltration von Mm.schicht oder tiefer
 - 4 makroskop. Wuchsformen → Borrmann-Klassifikation:
 - Typ 1: polypös-exophytischer Tumor mit blumenkohlartiger Oberfläche
 - Typ 2: polypöser, kraterförmig ulzerierter Tumor mit wallartigem Rand (Ringwall-Ca)
 - Typ 3: flacher ulzeröser Tumor mit unscharfem Rand
 - Typ 4: flacher infiltrativer Tumor mit unscharfem Rand
 - 2 histolog. Hauptformen → **Lauren-Klassifikation:**
 - **intestinaler Typ: (60%)**
 - pathogenet. Hintergrund einer intestinalen Metaplasie der Magenschleimhaut
 - drüsige Verbände
 - lokal begrenztes Wachstum
 - Tumorzellen bilden intestinale/ gastrale Muzine
 - **diffuser Typ: (40%)**
 - diffus infiltrierendes Tumorwachstum
 - unscharfer Tumorrund (Problem bei Radikal-OP)
 - Teil besteht aus siegelringartigen Zellen
 - disseminierte Infiltration (kaum drüsige Verbände)
 - Subtypen der Adeno-Ca's des Magens nach ihrem Wuchsmuster:
 - papilläres Adeno-Ca

- tubuläres Adeno-Ca
- muzinöses Adeno-Ca
- Siegelringzell-Ca
- 5-JÜR = 15-30%; je tiefer + diffuser die Wandinfiltration, je geringer die Differenzierung, je proximaler die Lokalisation im Magen, desto schlechter die Prognose!
- meist kontinuierliche Metastasierung in Nachbarorgane (v.a. diffuser Typ):
 - lymphogen in regionäre Nll. kleiner/ großer Kurvatur + Milzhilus → Ductus thoracicus → retrograd in linksseitige supraklavikuläre Nll. (Virchow-Drüse)
 - hämatogen nach Pfortadertyp → Lebermetastasen; bilateral ins Ovar → Krukenberg-Tumor
 - kavitär → Peritonealkarzinose nach Penetration der Serosa (v.a. Siegelringzell-Ca)

14.6) Adenokarzinom (Prostata) HE

- ✓ typisch für Prostata: fibromuskuläres Struma, Drüsen mit zweischichtiger Epithelauskleidung, oftmals viele Prostatasteine in Drüsen (= kleine Kügelchen)
- ✓ zwischen den normalen (großen) Drüsen befindet sich kleines helles drüsiges Gewebe (pathologische Drüsen) in Azinusform = Tumorgewebe d. Prostata-Ca
- ✓ typisches Wachsmuster (eingelagerte einschichtige Drüsen mit hellen, großen Kernen mit deutlichem/ glotzendem Nukleolus)
- ✓ Kerne weisen Malignitätskriterien auf
- ✓ zusätzlich:
 - intraepitheliales Wachstum (Tumorzellen wachsen in normales Drüsengewebe ein; Drüsen, die noch intakte BM haben, aber teilweise von in den Drüsen gelegenen Drüsen überwachsen werden)
 - Perineuralscheideninvasion (perineurales Wachstum, Nerven in Organkapsel werden infiltriert, Nerven als Leitschiene für Metastasierung genutzt)
- ✓ Einteilung nach Gleason-Score (die beiden überwiegenden Zelltypen werden eingestuft und addiert) → zur Beurteilung der Drüsenarchitektur
- ✓ Basalzellschicht der Drüsen komplett verschwunden → Ca
- ✓ Prostatasteine = pink
- ✓ sehr häufige Diagnose (ca. 70% der > 80-jährigen Männer)

EXKURS Gleason-Score:

- **Grading nach Gleason:**
 - Gleason 1 = hochdiff. Adeno-Ca, gestörte Drüsenarchitektur
 - Gleason 2 = etwas kleinere Drüsen, kleine Nukleolen
 - Gleason 3 = mäßig diff. Adeno-Ca mit kleinen unregelmäßig strukturierten, diffus infiltrierenden Drüsen
 - Gleason 4 = Fusion der kleinen Drüsen, kribiformes Muster (sog. Drüse-in-Drüse-Muster)
 - Gleason 5 = anaplastisches Ca mit Wachstum in soliden Strängen oder intraduktal komedoartig, polymorphe Zellen, viele Mitosen
- **Gleason-Score:** Grad des am höchsten und des am schlechtesten differenzierten Tumorabschnittes werden zusammengezählt

15. Kurstag Tumorpathologie 4:

15.1) Duktal-invasives Karzinom + ductales Cis (Mamma) HE

- ✓ Fett normal (Mamma!)
- ✓ atypisch wachsende Gänge

- ✓ ductuläre/ ductale Strukturen, die diffus infiltrativ wachsen
- ✓ große Kerne (heller Eindruck), pleomorph, Vakuolen
- ✓ große helle Ballen mit rosa Herd mittig (am Rand intakte BM, nicht diffus)
- ✓ Comedo duktales Carcinoma in situ (DCIS) + duktal invasives Ca (Comedo = weil wie Mitesser, zahnpasteähnliche Konsistenz des Konkrements; in situ = Zellen sehen wie Ca aus, wachsen aber noch nicht invasiv)
- ✓ Milchgangepithel stark verdickt mit zentralen Nekrosen im Lumen und Verkalkungen (Konkrement) (ausgeprägte solide intraduktale Wucherung von Karzinomzellen, die die Ganglichtung ausfüllen; im Zentrum/ Lumen entsteht Nekrose)
- ✓ Epithelgangzellen stark polymorph
- ✓ diffuse Zellansammlungen im Stroma/ Randbereich mit Granulos

Ursache:

oft erhöhte Östrogenspiegel

duktales invasives Ca nicht vom Milchgangepithel ausgehend, kein spezieller Typ, oft mit DCIS vergesellschaftet

15.2) Lobuläres Karzinom (Mamma) HE

- ✓ Fett, BG-Septen (wirken teilweise blau + zellreich)
- ✓ deutlich größere pleomorphe Zellen, unzusammenhängend
- ✓ Zellen liegen in Ketten und Strängen in kleiner werdenden konzentrischen Kreisen → dem Drüsenlappenepithel ähnliche Zellen
- ✓ Tumorzellen in Reihen angeordnet (immer schön hintereinander = "gänsemarschartig")
- ✓ Tumor wächst um kleine Milchgänge herum/ umgibt sie von außen (= "schießscheibenartig")
- ✓ E-Cadherin-Adhäsions-Moleküle gehen verloren → zwischen einzelnen Lobuli liegen einzelne dunkle Zellen
- ✓ beim Carcinoma lobulare in situ werden die Azini von atypischen Zellen ausgefüllt (es entstehen kleine von BM begrenzte Tumorinseln)

Ursache:

entsteht aus dem lobulären Carcinoma in situ (LCIS)

hormonabhängig

15.3) Endometriumkarzinom auf dem Boden einer komplexen Hyperplasie (Corpus uteri) HE

- ✓ Endometrium vergrößert mit deutlicher Zystenbildung (abknickende, unregelmäßig geformte Gänge/ Drüsen, Kerne bilden teilweise mehrere Reihen, Kerne im Vergleich zu anderen Kernen hell, groß mit deutlichen Nukleoli (ragen in Drüsenlichtung vor) und Mitosen = hobnail cells = komplexe Hyperplasie mit Atypie)
- ✓ Drüsen liegen eng aneinander → kaum bzw. kein Stroma dazwischen
- ✓ Ca bildet z.T. Drüsenlumina
- ✓ im Myometrium auch Drüsen (langgestreckt mit polymorphen Kernen) → invasives Wachstum
- ✓ luminalliegend: papilläre Strukturen
- ✓ Nekrosen sind vorhanden = Zeichen für karzinöses Wachstum
- ✓ Myometrium infiltriert = Zeichen für infiltratives Wachstum
- ✓ Neubildung besteht aus Tumordrüsen (kubische oder zylindrische Tumorzellen begrenzen unterschiedlich große Hohlräume)

Ursache:

hormonelle Dysfkt., z.B. Hyperöstrogenismus (= Folge eines langandauernden

Östrogenstimulus)

Karzinome des Endometriums sind Adenokarzinome: über längere Zeit lokal invasives Wachstum; erst spät Fernmetastasen

EXKURS Endometrium-Ca Uterus:

- neben Ovarial-Ca der häufigste maligne Tumor des weiblichen Genitals
- DD: Endometriumhyperplasien, Zervix-Adeno-Ca's mit Ausbreitung ins Corpus uteri
- fast ausschließlich in Peri-/ Postmenopause (Blutungsstör.)
- **Risikofaktoren:**
 - frühe Menarche
 - späte Menopause
 - Nulliparität
- makroskop.: mehrheitlich exophytisch wachsend, ins Cavum uteri ragend; kleinere Anzahl wächst flach + diffus infiltrierend ins Myometrium
- Typ-I-Endometrium-Ca's:
 - atypische Hyperplasie als Vorstufe
 - infolge lang anhaltenden Östrogen-Stimulus
 - meist endometrioider Subtyp (hoch diff.)
 - 60-65.LJ.
- Typ-II-Endometrium-Ca's (10-15%):
 - atrophisches Endometrium
 - meist seröser Subtyp (niedrig diff.)
 - 70-75. LJ.
- **histolog. Subtypen:**
 - **endometrioides Adeno-Ca (80-90%):**
 - mit PE-Komponente/ -Metaplasien in niedrig diff. Ca (maligne) = adenosquamöses Adeno-Ca
 - mit benignen PE-Metaplasien = Adenokankroid
 - seröses Adeno-Ca (5%):
 - i.d.R. niedrig diff. (diffus endophytische Wachstumsneigung)
 - ähneln serösen Ovarial-Ca's
 - entsteht oft in Endometriumpolypen
 - keine Expression von Östrogenrez.
 - klarzelliges/ hellzelliges Adeno-Ca (1%):
 - ähneln klarzelligen Ovarial-Ca's
 - typischerweise im höheren Alter
 - solid-drüsig u/o papillär angeordnete (= kragenknopfförmige) Epithelien mit charakteristischen deutlichen Zellgrenzen
 - rein muzinöses Adeno-Ca (1%):
 - selten; häufiger: muzinöse Diff. in endometrioiden Adeno-Ca's
- Metastasierung:
 - Infiltration von lokal umliegendem BG/ Organen (Zervix; Adnexe, Serosadurchbruch → kavitär in Omentum majus + Dünndarmserosa)
 - lymphogen in regionale Nil. (i.d.R. zuerst pelvine, dann paraaortale; Skip-Metastasen = überspringen der pelvinen Stationen)
 - hämatogen als Kavatyp (Lunge)
- 5-JÜR = 75% (alle zusammen) → je differenzierter ein Endometrium-Ca, desto stärker die Expression von Hormonrez. → desto besser das Ansprechen auf Gestagenthx. (→ Anwendung nur bei inoperablen Fällen im fortgeschrittenen Stadium!)

15.4) Multilokuläres muzinöses Zystadenom (Ovar) HE

- ✓ = "Kystom"
- ✓ wenig Stroma/ Restgewebe, keine Follikel mehr vorhanden, viele Zysten
- ✓ größere und kleinere Zysten (normale Epithelauskleidung mit schleimhaltigen Zellen (= Muzinvakuolen), wie Becherzellen; Lumen ist gefüllt mit Sekret (muzinbildender Tumor, benigne, Mitosen)
- ✓ keine Atypien der Zysten, auskleidendes Zylinderepithel, einschichtig (basale Kerne + apikale Schleimvakuolen in der Zelle)
- ✓ zu 80 % benigne

15.5) Serös-papilläres Adenokarzinom (Ovar) HE

- ✓ große Zyste (Zellen bilden Brücken, Papillen, Pseudopapillen, teilweise basophile Kerne, teilweise mit Vakuolen, Mitosen)
- ✓ kommt vom Tumor, der mal seröse Flüssigkeit produziert hat
- ✓ kleine Verkalkungen (rot) von Papillen = "Psammom-Körperchen" (= ganz charakteristisch für papilläre Ca)
- ✓ Papillen = Stroma mit Epithelvorstülpungen (hochprismatisch)
- ✓ kompliziert verzweigt gebaut (baumartig)
- ✓ zwischen den Papillen (Tumorsprossungen) Zellreste/ -trümmer
- ✓ Verkalkungen auch auf der Papillenoberfläche → sehr invasiv
- ✓ papilläres Ca zählt zu den häufigsten Ovarialkarzinomen, maligne

EXKURS Ovarialtumoren:

- **Risikofaktoren:**
 - hohe Anzahl an Ovulationen im Leben
 - Frauen mit Mamma-Ca
 - familiäre Belastung (20x höher)
 - Risikoreduktion durch Einnahme von Ovulationshemmern
- **Keimepitheltumoren** (Zölomepithel/ Müller-Epithel) (60-70%):
 - entstehen häufig auf dem Boden einfacher Inklusionszysten
 - meist zystische Läsion, seltener papillär
 - **Unterscheidung nach Histologie:**
 - seröse epitheliale Tumoren (50%):
 - → bestehen aus zystischen Hohlräumen mit seröser Epithelauskleidung, gefüllt mit klarer, gelblicher Flüssigkeit
 - benigne:
 - seröse Zystadenome (60%)
 - Zystadenofibrome
 - seröses Oberflächenpapillom
 - seröse Borderline-Tumoren (10-20%)
 - seröse Adeno-Ca's (50%)
 - muzinöse epitheliale Tumoren (30%):
 - histolog.: hochprismat. schleimbildendes Epithel
 - selten Bilateralität! (< 10%)
 - benigne (75%):
 - muzinöse Zystadenome
 - muzinöse Borderline-Tumoren (12,5%)
 - muzinöse Adeno-Ca's (12,5%)
 - endometrioide epitheliale Tumoren (< 10%):
 - 50. LJ.; in 20% d.F. gleichzeitige Endometriose im Bereich der Ovarien
 - endometrioide Borderline-Tumoren (10%)
 - endometrioide Adeno-Ca's (90%)

- klarzellige epitheliale Tumoren (3%):
 - meist Ca's, selten Borderline
- Übergangstumoren (3%):
 - = Brenner-Tumoren; urotheliale Diff.
- **Unterscheidung nach Dignität:**
 - **benigne:**
 - **Zystadenome:**
 - seröses Zystadenom (25%):
 - ein-/ mehrkammerige, dünnwandige Zysten mit klarer gelblicher Flüssigkeit
 - Größenvariationen (1-50 cm)
 - meist glatte Innenfläche (papilläre Proliferationen = serös-papilläres Zystadenom)
 - reich an kollagenem BG = Zystadenofibrom
 - papilläre Veränderungen an der äußeren Oberfläche des Ovars = seröses Oberflächenpapillom
 - muzinöses Zystadenom (= Kystom)
 - makroskop.: mehrkammerige, dünnwandige Zysten mit schleimig-gallertigem Inhalt
 - histolog.: einschichtig hochprismat., muzinöses Epithel mit basalständigen Zellkernen
 - bis zu 25 cm groß
 - **Brenner-Tumor** = Übergangszelltumor:
 - zu 99% benigne
 - Größenvariationen (wenige mm - 20 cm)
 - histolog.: fibröses Stroma mit urothelialen Epitheleinschlüssen, gelegentl. muzinöse Zysten
 - **maligne:**
 - **niedrig-maligne** (bzw. unsichere Dignität):
 - **Borderline-Tumoren** (serös/ muzinös/ endometrioid)
 - Unterschied zu benigne: verstärkte Epithelproliferation, zelluläre Atypien
 - Unterschied zu maligne: fehlende Stromainvasion
 - 10-15% rezidivieren erst nach 10-15 J.
 - serös (50-60%):
 - 35.-45. LJ.
 - makroskop.: zystischer Tumor mit papillären Proliferationen
 - histolog.: mehrreihiges Epithel, z.T. knospenbildend/ pseudopapillär
 - in 60% fokale intra- u/o extrazell. Schleimbildung (gemischt serös-muzinös)
 - nichtinvasive Implantate = Absiedelungen im Peritoneum trotz fehlender Invasion (entweder durch Ablösen + kavitäre Verschleppung oder multifokal bei entsprechender Disposition = sog. Feldeffekt im Müllersystem)
 - 10-JÜR > 90%, Rezidivrate = 10%, progn. ungünstige Krit. = erhöhtes Stadium (Implantate), mikropapilläre Strukt., Mikroinvasion
 - muzinös:
 - makroskop.: zusätzlich zu zystischen Anteilen solide Abschnitte
 - mehrreihiges muzinöses Epithel mit unterschiedlich

- ausgeprägter zellulärer Atypie
 - liegt fast immer im Stadium I vor; Implantate sind untypisch
 - endometrioid:
 - $\varnothing < 10$ cm; meist einseitig
 - makroskop.: teils zystisch (Zysteninhalte bräunlich/ grünlich → abgebaute Blutreste), teils solide
 - hoch-maligne:
 - Adeno-Ca's:
 - seröses (-papilläres) Zystadeno-Ca:
 - = zystischer u/o solider, maligner Ovarialtumor mit Nekrosen + Hämorrhagien
 - high grade pathway → niedrig diff. (häufiger) mit ausgeprägten Zellatypien + hoher Mitoserate, de-novo-Entstehung, p53-Mut.
 - low grade pathway → hoch diff., K-ras-/ BRAF-Mut., Entstehung aus Zystadenomen über Zwischenstufe Borderline-Tumor → Adenom-Karzinom-Sequenz
 - makroskop.: relativ große Tumoren mit zystischen/ soliden Anteilen
 - histolog.: drüsig-papilläres/ solides Tumorzellwachstum mit Stromainvasion
 - muzinöses Zystadeno-Ca:
 - = zystischer u/o solider, maligner Ovarialtumor mit Nekrosen + Hämorrhagien + schleimiger Schnittfläche
 - makroskop.: solide Areale, Zysten mit schmutzig-gallertigem Inhalt
 - histolog.: invasives Wachstum atypischer muzinöser Drüsenformationen
 - Diagnose meist im Stadium I (90% rezidivfreies Überleben, gute Progn.); in Stadium III/ IV ungünstige Progn. (< 10% LZÜ)
 - Expression von CEA
 - generelle Annahme einer Adenom-Karzinom-Sequenz über Borderline-Zwischenstufe, K-ras-Mut.
 - endometrioides Adeno-Ca:
 - = maligner Ovarialtumor mit endometriumartiger Drüsenkonfiguration
 - $\varnothing > 10$ cm;
 - makroskop.: überwiegend solide, z.T. zystisch
 - histolog.: Ähneln Endometrium-Ca
 - Diagnose in 50% in Stadium I + II (günstige Progn.)
 - klarzelliges Ca (= mesonephrisches Ca):
 - = maligner Ovarialtumor aus hellzytoplasmatischen Zellen mit embryonal mesonephrischer Konfiguration
 - häufige Assoziation mit Endometriose
 - histolog.: wasserhelles Zytoplasma (→ Glykogenreichtum); Tapeziernagel-/ Schuhnagelform der Tumorzellen bzw. Kragenknopfzellen mit spärlichem Zytoplasma + großen, hyperchromat. Zellkernen; trabekuläre/ zystische/ papilläre Drüsenformationen
 - ungünstige Progn. (hoher Anteil in fortgeschr. Stadien)
 - Karzinosarkom (= maligner Müller-Mischtumor)

- entspricht endometrialem Karzinosarkom
- **Stromatumoren** (Ovarialstroma + Zölomepithelstränge = sex-cords) (5-10%):
 - **Granulosazelltumor:**
 - häufigster Keimstrangtumor
 - 75% in Postmenopause
 - 95% unilateral
 - makroskop.: solide, oft gelbliche + zystische Areale
 - prod. Östrogene + α -Inhibin
 - histolog.:
 - adulter Typ:
 - 20% d.F. langfristig maligner klinischer Verlauf mit späten Rezidiven + Metastasen (10 J. nach OP)
 - wichtigstes progn. Krit. = Tumorstadium zum Zeitpunkt der OP, außerdem: ausgeprägte Kernatypien + hohe Mitoserate
 - typische helle, kaffeebohnenartig geformte Zellkerne
 - mehrere Wachstumsmuster innerhalb eines Tumors:
 - gut diff. Tumoren:
 - mikrofollikuläres Muster → Call-Exner-Bodies → enthalten Lumensekret + pyknotische Zellkerne
 - makrofollikuläres Muster
 - trabekuläres Muster
 - schlechter diff. Tumoren:
 - überwiegend diffuse (sarkomatoide) Areale
 - juveniler Typ:
 - teils solide, teils follikuläre Areale
 - hyperchromat. Zellkerne
 - vermehrt Mitosen → aber: kein Zeichen für Malignität!
 - maligner Verlauf < 5%; Tumorrezidive häufig bereits 3 J. nach OP
 - **Thekazelltumor:**
 - benigne, aus Theka- und Theka-Luteinzellen aufgebauter, z.T. endokrin aktiver Tumor → Östrogenprod.
 - bevorzugt Peri-/ Postmenopause
 - makroskop.: derber Tumor mit gelbbrauner Schnittfläche
 - histolog.: polygonale Zellen mit vakuolisiertem Zytoplasma + Lipidtropfen
 - **Ovarialfibrom:**
 - makroskop.: faseriger, grauweißer Tumor
 - histolog.: fibroblastenähnliche, spindelige Zellen
 - selten Assoziation mit Ascites + Pleuraerguss (= Meigs-Syndrom)
 - **Sertoli-Leydig-Zell-Tumor:**
 - = Androblastom
 - selten, nur 0,3% aller Ovarialtumoren
 - Mischung aus Sertoli-Zellen, Leydig-Zellen, Fibroblasten
 - alle Altersgruppen, aber typisch 20.-30. LJ.
 - makroskop.: gelbbraune bis graue Schnittfläche
 - histolog.:
 - gut diff. mit Mischung aus Tubuli (→Sertoli-Zellen), Leydig-Zellen + Stroma
 - schlecht diff. mit spindelzelliger, sarkomähnlicher Bauweise
- **Keimzelltumoren** (10-20%):→→
 - **Dysgerminom** (50% aller malignen Keimzelltumoren):
 - häufigster maligner Keimzelltumor des Ovars
 - 80% im 10.-30. LJ.

- undiff. primordiale Keimzellen, meist mit XXY-Chromosomen-Typ
- makroskop.: grauweiße Schnittfläche
- histolog.: in Gruppen vorliegende, von lymphozytär infiltrierendem Stroma begleitete, polygonale Tumorzellen mit prominenten Nukleolen
- fast immer unilateral
- hohe Strahlensensibilität → Heilungsrate im Stadium I > 95%
- lymphogene Metastasierung
- **Teratome:**
 - differenzierte benigne → 95% aller malignen Keimzelltumoren
 - maligne (5%) → nahezu ausschließlich bei Kindern + Jugendlichen → je größer Gehalt an unreifem + neuroektodermalem Gewebe, desto höher Malignitätsgrad
- **Dottersacktumor** (= entodermaler Sinustumor):
 - 20-35% aller malignen Keimzelltumoren
 - Hälfte der Pat. < 20 J.
 - makroskop.: relativ großer Tumor mit flächenhaften Nekrosen, Einblutungen + kleinen Zysten
 - histolog.: charakteristische Schiller-Duval-Körper = glomerulumartige Formationen aus Tumorzellen mit zentralem Blutgefäß
 - Dottersackepithel = Bildungsort fetaler Proteine (α 1-Fetoprotein = AFP, α 1-Antitrypsin, Präalbumin, Transferrin) → Immunhistochemie/ Serummarker für postoperativen Verlauf
 - zum Zeitpunkt der Diagnose häufig schon kavitäre/ lymphogene/ hämatogene Metastasen
 - 5-JÜR = 50%, v.a. durch Chemothx.
- **Embryonales Ca:**
 - sehr selten; hochmaligne; rasch metastasierend
 - prod. AFP + β -HCG
- **Chorion-Ca:**
 - selten; trophoblastische Diff.
 - prod. β -HCG
- **Metastasen:**
 - 10-15% der malignen Ovarialtumore sind Metastasen (meist bilateral) → 30% d.F. Primärtumor = Endometrium-Ca; 15-20% d.F. Primärtumor = gastrointestinale Tumoren
 - **Krukenberg-Tumor:**
 - = Abtropfmetastasen z.B. bei Magen-Ca vom diffusem Typ, v.a. Siegelringzell-Ca
 - einzelne/ kettenartig angeordnete Siegelringzellen durchsetzen Ovarialstroma → starke Proliferation + Zellaktivierung des Stromas
 - Primärtumor = Gastrointestinal-/ Mamma-/ Genitaltumor (in dieser Reihenfolge!)

16. Kurstag Tumorpathologie 5:

16.1) Seminom (Hoden) HE

- ✓ mehr oder weniger normales Hodengewebe erkennbar, Ductuli seminiferi
- ✓ Übergang in Tumor → komplett anderes Gewebe unterteilt durch BG-Septen, umkapselter Tumor mit trabekulären Anteilen, die von kleinen geschrumpften Zellen mit viel Nekrose umgeben sind, teilweise Infiltration des umliegenden Gewebes (intratubuläre Keimzellneoplasie)
- ✓ begleitet durch lymphozytäres Infiltrat (durch Tumor), herdförmige Infiltration von

Lymphos

- ✓ große polygonale Tumorzellen mit großem Kern (Kerne mit 1 oder 2 Nukleoli → typisch für Keimzelltumore) + mit teils azidophilem, teils hellem Zytoplasma (Zytoplasma scheint leer → Glykogen wurde herausgelöst), deutliche Zellgrenzen
- ✓ Vorläuferläsion für Tumor ist auch vorhanden:
 - Spermatogonien, Sertolizellen, Spermatozyten → gut erhaltene Spermatogenese
 - andere Ductuli mit hellen Zellen (Zytoplasma) → intraepitheliale Vorstufen in Anlehnung an CIN (= cervicale), VIN (= vulväre) → hier: TIN (= testikuläre intraepitheliale Neoplasie), TIN-Zellen = bräunliche Zellen im Hoden (Nachweis über Ag-AK-Rkt.)
- ✓ Metastasen bevorzugt retroperitoneal auf lymphogenem Weg
- ✓ Keimzelltumor, bösartig

16.2) Klarzelliges Nierenzellkarzinom (Niere) HE

- ✓ häufigster Uro-Tumor:
 - heller Tumor (Fett-/ Glykogenspeichernde helle Zellen, Zytoplasma scheint leer → klarzellig) mit Kapsel, kollagene Fasern
 - deutlich heller als das Nierenparenchym → Zellen mit leerem (= herausgelöstes Glykogen) Zytoplasma und kleinen Kernen (dazwischen zartes Bindegewebe mit Gefäßen)
 - Kerne sind gar nicht so atypisch
- ✓ Cholesterinkristalle, viele Einblutungen, ungleiche Zysten, Nekroseareale
- ✓ solides Wachstum
- ✓ makroskopisch gelbe Schnittfläche
- ✓ maligne: Kapsel von Tumor durchbrochen, Einbruch in Venen → bevorzugt hämatogene Metastasen in Lunge, Gehirn, Knochen, metastasieren auch nach 20 Jahren noch

Ursache:

Tabak, hoher RR, Asbest

ausgehend von den proximalen Tubuli

16.3) Follikuläres Adenom (Schilddrüse) HE

- ✓ SD-Gewebe, z.T. unauffällig, gleich große Kerne, homogen blau gefärbt, keine Mitosen, bisschen Atopien (aber nicht weiter schlimm)
- ✓ normales SD-Gewebe neben einer Masse mit vereinzelt Follikeln (in diesen keine Speicherung von Kolloid), einreihig kleine runde Zellen begrenzen den Follikel (kubisches Epithel)
- ✓ Tumor:
 - Kapsel um Tumor ist nicht durchbrochen
 - zarte bindegewebige Kapsel → Adenom
 - normale Follikel, z.T. zellreichere Teile, kleine Follikel
 - regelmäßiges Zellbild, keine Mitosen, keine Gefäßeinbrüche → benigne!
- ✓ nur in normalem SD-Gewebe (keine Struma mit vielen Knoten)
- ✓ teilweise viele Einblutungen
- ✓ „kalter Knoten“

16.4) Papilläres Karzinom (Schilddrüse) HE

- ✓ nicht kapsulierter bösartiger Tumor, unvermittelter Beginn des Wachsmusters
- ✓ papilläres Wachsmuster (papillenartig wucherndes Gewebe, wächst invasiv zwischen den Follikeln = echte Tumorpapillen), aber auch follikuläres Wachsmuster vorhanden

- ✓ Kerne viel größer, deutlich hervortretende Kernmembran, typische Überlagerung der Kerne → dachziegelartiges Wuchsmuster (statt einreihiges Epithel)
- ✓ kaffeebohnenartige Kerne → papilläre SD-Ca → lymphogene Metastasen
- ✓ Kaffeebohnenkerne = Kernfurchen
- ✓ zentral leerer Kern + deutliche Membran außen (Milchglaskerne) → follikuläre SD-Ca → hämatogene Metastasierung
- ✓ Milchglaskerne = Zytoplasmeeinstülpung, eosinrote Kernvakuolen
- ✓ Verkalkungen: Psammom-Körperchen (rot gefärbt)
- ✓ im Gewebe liegende Neoplasien → maligne, aber günstige Prognose
- ✓ 1. klin. Diagnose des unbekanntes Primärtumors (okkultes Ca) → Lymphknotenmetastase am Hals
- ✓ bevorzugt bei jungen Frauen

EXKURS SD-Tumoren:

- **Epitheliale Tumoren:**
 - **benigne:**
 - **Follikuläres Adenom:**
 - 80-90% aller SD-Tumoren
 - solitärer Knoten, scharf begrenzt durch Kapsel, Ø meist < 4 cm
 - selten: hellzellige follikuläre Adenome → glykogenreiches Zytoplasma, keine Kapseldurchbrüche/ Gefäßleinbrüche
 - **maligne:**
 - **Follikuläres SD-Ca (10-20%):**
 - zweithäufigster aller malignen SD-Tumoren
 - entsteht häufiger in vorbestehender Struma → Jodmangelgebiete
 - histolog.: KEINE typischen Kernveränderungen wie papilläres Ca; unterschiedl. große Follikel mit Tumorzellen ähnlich den Follikelepithelzellen; oft fibrosiertes Knotenzentrum + Blutungsreste (→ Hämosiderin); dicke Kapsel → Durchbruch + Infiltration:
 - mikroinvasives Ca → Einbrüche in einzelne kleine Kapselgefäße
 - makroinvasives Ca → Einbrüche in zahlreiche kleine Kapselgefäße + große Vv.
 - v.a. hämatogene Metastasen (Lunge, Knochen, Gehirn)
 - 10-JÜR > 95%, gute Progn.
 - Szinti: kalter Knoten; Lok. durch Thyreoglobulinsynthese/ -speicherung
 - gute Therapierbarkeit mit ¹³¹I
 - Thyreoglobulin + CEA als Tumormarker zur Verlaufskontrolle
 - **Papilläres SD-Ca (70-80%):**
 - häufigster aller malignen SD-Ca's
 - entsteht in nicht-vergrößerter SD ebenso häufig wie in Struma
 - Alter < 40 J.
 - histolog.:
 - unregelmäßig geformte, länglich verzogene Follikel
 - typische Kernveränderungen:
 - deutlich vergrößerter Zellkern mit sehr feinkörnigem Chromatin + an den Kernrand angelagertem Heterochromatin (→ Milchglaskerne)
 - unregelmäßig geformte (→ Rosinenkern) + eingekerbte (→ Kernkerben) Kernmembran
 - Zytoplasmeeinschlüsse im Kern (→ Kerneinschlüsse)
 - Psammomkörper (= Kalzispheeriten) → praktisch nur im papillären SD-Ca → Diagnostik!

- v.a. lymphogene Metastasen (regionäre Hals-Nll.)
- 10-JÜR = fast 100%, gute Progn.
- Szinti: kalter Knoten; Lok. durch Thyreoglobulinsynthese/ -speicherung
- gute Therapierbarkeit mit ¹³¹I
- Thyreoglobulin + CEA als Tumormarker zur Verlaufskontrolle
- **C-Zell-Ca = medulläres SD-Ca** (5-10%):
 - = maligner Tumor mit phänotypischer C-Zell-Diff.:
 - Prod. von Calcitonin/ calcitonin gene peptid/ CEA
 - selten Prod. von Somatostatin, Serotonin, ACTH, Prostaglandine
 - neuroendokriner Phänotyp der Tumorzellen (→ Nachweis von Synaptophysin in Vesikeln + Chromogranin A in Matrix → EM)
 - häufige Einlagerung von Amyloid im Stroma
 - 2 Formen:
 - sporadisch (80%); meist solitäre Lok.; 50% der Pat. mit Nll.-Metastasen bei Diagnose (→ 10-JÜR = 40%; ohne Nll.-Metastasen gute Progn.!)
 - familiär gehäuft; meist multiple Knoten; 15-20% d.F. Kombination mit MEN 2a/b (→ dann bereits bei Kindern/ Jugendlichen)
 - histolog.: starke Variationen: solide, follikuläre, pseudopapilläre, kleinzellige Areale; runde-ovale oder spindelige Zellen in Platten angeordnet; oft Amyloid im Stroma (Nachweis u.a. von Procalcitonin)
 - keine Teilnahme am Jodstoffw. → keine Radiojodbehandlung möglich
 - meist frühe lymphogene (regionäre Hals-Nll.) + späte hämatogene Metastasierung (Leber, Knochen, Lunge, NN)
- **(Undiff.) anaplastisches Ca** (< 3%):
 - Alter > 60 J.
 - spontane Entstehung möglich, oft aber vorbestehendes foll./ pap. SD-Ca
 - makroskop.: großer, weicher, grauer Tumor mit Blutungen + Nekrosen
 - histolog.: sehr zellreich; hochgradig polymorphzellige Areale mit reichlich RZ; Einbruch in Vv.; Durchwachsen der Organkapsel + umgebende Strukturen; sarkomähnliche gebaute Anteile vorhanden
 - kein Jodumsatz → keine Radiojodbehandlung möglich
 - frühe lymphogene + hämatogene Metastasierung
 - 5-JÜR = 1-10%; MÜZ = 6 Monate; 1-JÜR = 20% → insg. schlechte Progn.
- **nicht-epitheliale Tumoren:**
 - maligne Lymphome → meist diffuse großzellige B-Zell-Lymphome → können in SD entstehen/ SD sek. befallen (chron. lymphozytäre Thyreoiditis → Marginalzonenlymphom vom MALT-Typ)
 - selten: Sarkome, Hämangiosarkome
- **relevante Metastasen:**
 - Primärtumor = klarzelliges Nierenzell-Ca (→ immunhistochem. Nachweis von Thyreoglobulin zur Unterscheidung von Metastase + hellzelliger Variante des follikulären SD-Adenoms/ -Ca → TG-Prod. nur von Follikelepithelzellen der SD/ SD-Tumoren)

16.5) Gut differenzierter neuroendokriner Tumor/ Karzinoid (Bronchus, Lunge) HE

- ✓ Bronchus + Bronchuslumen erkennbar
- ✓ bedeckendes Epithel → verschwindet dann nahezu - Einblutungen → Epithel arrodirt
- ✓ zwischen den Kapillaren befinden sich Ballen von Tumorzellen (Ballenartiges

Wuchsmuster)

- ✓ Pfeffer-Salz-Chromatin = gesprenkeltes Chromatin
- ✓ Kernbegrenzung sehr schön, Zellgrenzen eher schlecht zu sehen
- ✓ Tumor:
 - große dicke blaue Schicht = Karzinoid aus neuroendokrinen Zellen → kann Hormone produzieren
 - gefäßreich, nicht bekapselt, unscharf begrenzt
 - Zellgrenzen verwaschen (DD zum Seminom)
 - angeordnet in Balken und Rosetten
 - isomorphe Zellen
 - Nekroseareale
 - Ähnlichkeit zur Nebennierenrinde
 - stark vaskularisiert

meist in Lunge, aber auch in Appendix zu finden

Größe, Wuchsort, Mitoserate für Verlaufsangaben ist schwer vorauszusagen

16.6) Kleinzelliges Bronchialkarzinom (Lunge) HE

- ✓ Lungengewebe, Septen, blutgefüllte Gefäße
- ✓ Knorpel noch vorhanden
- ✓ das meiste ist von Tumorzellen und Nekrosefeldern eingenommen
- ✓ Tumorzellen: kleine dunkelblaue (basophile) Kerne (sieht aus als hätten sie kein Zytoplasma), haferkornartig (längliche Form), zerquetschtes Aussehen,
- ✓ dazwischen extrem große Nekrosefelder, eosinrot mit Zelltrümmern → Tumornekrosen → wachsen schneller als Kapillaren
- ✓ kleinzelliges Ca = neuroendokriner Tumor mit hochmalignem Verlauf, meist schon bei Diagnose metastasiert (rasches Wachstum, frühe Metastasierung, vor allem in die Nebennierenrinde)
- ✓ 30 % aller Lungen-Ca's

Thx: NIE OP, sondern Chemothx. (+ Radiatio)

EXKURS Lungentumoren:

- SCLC (kleinzelliges Ca) vs. NSCLC (PE-/ Adeno-/ großzelliges/ bronchioloalveoläres Adeno-Ca)
- **zentrale hilusnahe Tumoren** (70 %):
 - **kleinzelliges Bronchial-Ca** (65 %):
 - enge Korrelation mit inhalativen Noxen (Nikotinabusus) → zentral
 - sehr rasches Wachstum → frühzeitige fingerförmige Ausbreitung in peribronchiale/ perivaskuläre Lymphspalten → frühe Metastasierung (lymphogen in hiläre Nll.; hämatogen nach Lungentyp: Krebszellen von primärem Lungentumor gelangen über Lungenvenen in linkes Herz → Organe des großen Kreislaufs → Leber, Knochen, Gehirn, Nebennieren, Milz)
 - wenig diff., hochmaligner Tumor aus anaplastischen zytoplasmaarmen Zellen, die Reste einer neuroendokrinen Diff. aufweisen (gelegentlich paraneoplastische Syndrome durch ektope Hormonprod.; immunhistochem. Exprimierung von Synaptophysin (in 70 % d.F.))
 - Zellen liegen einzeln oder in sehr lockerem Zellverband mit extrem verschobener Kern-Plasma-Relation + gegenseitiger Dellung der Zellkerne (= nuclear molding)
 - charakteristisch sind Quetschartefakte in Biopsien (leicht vulnerable Tumorzellen); histolog.: Pseudorosetten, Tubuli, Rippen; Exprimierung von N-CAM (= embryonale Form des neuralen Zelladhäsionsmoleküls)

- Anstieg der neuronspezif. Enolase (NSE) im Serum = Parameter für Tumorprogression
- histolog. Einteilung nach internat. Lungenkrebskommission:
 - reine kleinzellige Ca's aus rundlichen bis spindelförmigen Zellen mit spärlichem Zytoplasma
 - gemischte klein- und großzellige Ca's mit großzelliger Subpopulation
 - kombinierte kleinzellige Ca's mit PE- u/o Adeno-Ca-Anteilen
- **PE-Ca** (30 %):
 - häufigster Tumor des unteren Respirationstrakts (irritative PE-Metaplasien, später -Dysplasien der Schleimhautepithelien an Aufzweigungsstellen der Segment- und Subsegmentbronchien (Nikotinabusus))
 - relativ langsames Wachstum (erst exophytisch-polypös ins Lumen, dann infiltrativ ins angrenzende Lungenparenchym), oft zentripetale Ausbreitung ins peribronchiale BG; frühe Metastasierung in regionale Hilus-Nll.
 - histolog.: intrazytoplasmatisch. Keratinbildung (gleichend eosinophiles Zytoplasma, extrazytoplasmatisch. Verhornung → Hornkugeln); Desmosomen (in Form von Interzellularbrücken)
 - Thx.: Tumortotalexstirpation mit Nachbestrahlung bzw. Chemo bei Inoperabilität (mittlere ÜZ ohne Behandlung = 7 Monate)
- **periphere, relativ scharf begrenzte Tumoren** (25 %):
 - **Adeno-Ca**:
 - Herleitung von schleimbildendem Bronchialepithel → bronchogene Adeno-Ca's:
 - Doppelexpression von CEA + Keratin (wegen Kopfdarmherkunft); bilden oft Amylase vom Speicheldrüsentyp
 - histolog. Diff.formen:
 - azinär (tubulär), z.T. verschleimend
 - papillär
 - adenosquamös
 - solide mit Einzelzellverschleimung
 - frühe Durchbrechung der Pleurahöhle + kavitäre Metastasen (Pleurakarzinose); frühe lymphogene, intrapulmonale + hämatogene (nach Lungentyp) Metastasierung; Erstsymptom oft Hirnmetastasen!
 - Herleitung von Clara-Zellen u/o Alveozyten Typ II → bronchioloalveoläres Adeno-Ca (gehört zu den diffus-infiltrierenden Tumoren):
 - = Alveolarzell-Ca (früher Lungenadenomatose wegen Prod. großer Schleimmassen + kaum Kernanaplasien)
 - multifokale Entstehung → diffuse Infiltration ins Lungengewebe → Nachahmung einer Lobär- o karnifizierenden Pneumonie
 - histolog.: schleimbildende Zylinderepithelien, die die Alveolarepten austapezieren
 - kanalikulär intrapulmonale + frühe hämatogene Metastasierung (MÜZ ohne Behandlung = 8 Mon.)
 - **Großzelliges Ca**:
 - Zellen mit großen Zellkernen, prominenten Nukleolen, mäßiggradiger Zytoplasmaentw.
 - eindeutiges Fehlen von kleinzelligen/ PE-Strukturen
 - Subtypen/ Tumorformen:
 - großzellige neuroendokrine
 - basaloide
 - kleinzellige

- lymphopitheliomähnliche

EXKURS NET (= neuroendokrine Tumoren/ Karzinome)/ früher Karzinoide/ MEN:

- **benigne Tumoren/ niedrig maligne (langsam wachsende) Ca's** → gut diff.
 - hormonell aktiv vs. inaktiv
- **hoch maligne** → schlecht diff. (z.B. kleinzelliges Bronchial-Ca; großzelliges Ca)
- **Risikofaktoren:**
 - exogene Kanzerogene (Benzpyrene etc. im Zigarettenrauch) → SCLC
 - atrophische Korpusgastritis → langjährige Hypergastrinämie → Stimulation der Proliferation der ECL-Zellen im Magenkorpus → multiple ECL-Zell-Tumoren
 - genetische Fakt. → Entstehung von neuroendokrinen Tumoren im Rahmen von MEN
- Immunhistochemie → Diff. der Tumoren durch jeweilige Hormonprod.
- Lok. meist in Schleimhaut/ Submucosa von Bronchial-/ Magen-Darm-Trakt → später Durchbruch Musc. propria → lymphogene/ hämatogene Metastasen (→ oft größer als Primärtumor)
- **Lokalisationen:**
 - **Bronchialsystem (25%):**
 - typische Karzinoide = hoch diff. neuroendokrine Tumoren:
 - lokal begrenztes Wachstum über mehrere Jahre
 - atypische Karzinoide = hoch diff. neuroendokrine Ca's:
 - erhöhte Zellpolymorphie, gesteigerte Proliferationsaktivität, kleinherdige Nekrosen; 30% d.F. Nll.-Metastasen bei Diagnose
 - Magen:
 - sporadischer Tumor (solitäres Auftreten, 20-40% d.F. bereits Metastasen)
 - bei chron.-atrophischer Korpusgastritis (multiples Auftreten; durch ECL-Zell-Hyperplasie; selten Metastasen)
 - im Rahmen einer MEN 1 (multiples Auftreten; selten Metastasen)
 - Duodenum
 - oft < 1 cm, trotzdem in 60% d.F. Nll.-Metastasen bei Diagnose
 - Gastrin-prod. Tumoren (auch im Rahmen einer MEN 1)
 - Somatostatin-prod. Tumoren + Lok. in Duodenalpapille → Assoziation mit Neurofibromatose Recklinghausen Typ 1
 - **term. Ileum (29%):**
 - Tumor > 2 cm bei Diagnose → in 100% bereits lymphogene + hämatogene Metastasen
 - begleitende Fibrose des Mesenteriums → lokale Obstruktion (→ Ileus)
 - systemisches Karzinoidsyndrom:
 - durch Sekretion von Substanz P + Serotonin
 - durch Kallikrein → Aktivierung der Kininkaskade → Bildung von Bradykinin
 - Symptome:
 - anfallsweise Flush-Symptomatik
 - wässrige Diarrhoen
 - kolikartige Bauchschmerzen
 - Bronchuskonstriktion
 - Auslöser: Katecholaminsekretion → Stress (physische u/o psychische Belastung) → Auftreten aber erst nach Metastasierung in Leber (Serotonin + Substanz P über Pfortader in Leber → dort Metabolisierung → keine Weitergabe an großen Kreislauf)
 - **Appendix (19%):**
 - Serotonin-prod. Tumoren; Metastasen nur in Ausnahmefällen → gute

- Progn.!
- Becherzellkarzinoide (= Adenokarzinoide/ muzinöse Karzinoide) → gemischt exokrine-endokrine Tumoren
- Colon/ Rektum:
 - im Colon selten, aber meist maligne
 - im Rektum häufig; meist als kleine Schleimhautpolypen (< 1 cm) → endoskop. Entdeckung + Abtragung → gute Progn.
 - Prod. von Glukagon + Pankreatischem Polypeptid → aber keine hormonellen Sympt.
- Urogenitaltrakt:
 - Strumakarzinoid = neuroendokrine Tumoren in reifen Teratomen des Ovars, teilw. zusammen mit SD-Gewebe
 - große, feste Ovarialtumoren = neuroendokrine Tumoren sind einzige/ überwiegende Komponente des Teratoms; selten Metastasen
 - bei Serotoninprod. → Karzinoidsyndrom ohne vorherige Lebermetastasen (→ venöser Abfluss des Ovars → direkt in V. cava → Umgehung der Leber)
- Haut:
 - Merkel-Zell-Tumor → langsames Wachstum, aber maligne!
- Pankreas:
 - Insulinom → hyperinsulinämisches Hypoglykämiesyndrom (Heißhunger, Bewusstseinsverlust, neurolog. Symptomatik) → benigne
 - Glukagonom
 - Somatostatinom
 - Gastrinom → Hypergastrinämie → Hyperazidität im Magen + Duodenum → rezidivierende Duodenalulzera (= Zollinger-Ellison-Syndrom)
 - VIPom
 - Prod. von Serotonin
- gute Progn. nach OP
- **Prognosekrit.:**
 - Durchmesser (Magen/ Dünndarm > 1cm; App./ Colon/ Rektum/ Pancreas > 2 cm)
 - Gewebeinvasion (Invasion Musc. propria/ umgebende Organe)
 - Angioinvasion (Invasion Lymph-/ Blutgefäße)
 - Proliferationsindex (> 2% MIB-1-Proliferationsmarker)
 - (Mitosen > 2/10 HPF)
- Multiple endokrine Neoplasien = **MEN:**
 - **MEN 1:**
 - Ursache: inaktivierende Keimbahnmutation des MEN-1-Gens → kodiert Protein Menin (= mutiertes Allel des Tumorsuppressorgens Menin-Gen 11q13) → bei Verlust des zweiten, noch gesunden Allels → Inaktivierung Tumorsuppressorgen → Einleitung der Tumorentwicklung in versch. Organen
 - seltene, aut.-dom. Erkr. → multiple neuroendokrine Tumoren:
 - Hypophysenadenom
 - Neben-SD-Adenome/ -Hyperplasien (= adenomatöse Hyperplasien) → milder prim. HPT
 - Tumoren von Pankreas/ Duodenum/ Magen/ Thymus/ Lunge/ Haut + Fettgewebe (Lipome, Angiofibrome, Kollagenome)/ glatte Mm. (Leiomyome)/ Spinalkanal (Ependymome)
 - NNR-Adenome/ -Hyperplasie
 - **MEN 2:**

- Ursache: onkogene, sich dominant auswirkende (aktivierende) Punktmutationen
- seltene, aut.-dom. Erkr. → charakteristisch: gemeinsames Auftreten (gleichzeitig/ zeitlich gestaffelt) von medullärem SD-Ca + oft bilateralen Phäochromozytomen
- **MEN 2a:**
 - in 10% zusätzlich meist asympt. Neben-SD-Hyperplasie
 - Ursache: mehrere Missense-Punktmutationen in Exons 10+11 im RET-Protoonkogen
- **MEN 2b:**
 - zusätzlich marfanoider Habitus + multiple neurogene Tumoren (= Ganglioneurome) im Bereich der Schleimhaut von Mund + GIT
 - Ursache: eine einzige Mutation im Exon 16

17. Kurstag Tumorpathologie 6:

17.1) Reifes Teratom (Ovar) HE

- ✓ verschiedene Gewebetypen erkennbar
- ✓ sehr dichtes, zellreiches Stroma (Grundgewebe: spinozelluläres Bindegewebe (spindelförmige Kerne, corpora albicantia), häufig zystisch mit Haaren)
- ✓ Teratom = Keimzelltumor (diff. sich in verschiedene Richtungen):
 - hyaliner Knorpel
 - Schilddrüsengewebe (Follikel mit Kolloid) → funktional
 - mehrreihiges Plattenepithel (Haut), verhornt
 - Haarfollikel, Talgdrüsen, Fettgewebe, z.T. Zähne
 - Hohlräume mit mehrreihigem Flimmerepithel (mit braunem Pigment = Melanozyten)
- ✓ hohe Gewebereife, aber kein organoide Aufbau → bunte Durchmischung
- ✓ Wundergeschwulst (weil aus allen 3 Keimblättern), Misch tumor
- ✓ relativ häufig: Hoden, Gehirn, Mediastinum

reif = bei Frauen gutartig (bei Männern meist maligne)

17.2) Fibroadenom (Mamma) HE

- ✓ Mamma-Gewebe am Rand
- ✓ Kapselbildung und Spaltbildung
- ✓ leichte E nukleierung
- ✓ 2 Komponenten:
 - epithelial: bizarre riesige Schläuche (Drüsenschläuche), hirschgeweihartig, dunkle Gangstrukturen
 - mesenchymal: zellärmeres BG (Stroma, Mantelzone) komprimiert die Drüsenanteile von außen
- ✓ scharf begrenzt, prall elastische Konsistenz
- ✓ Kapsel mit Spalt
- ✓ intra- und perikanalikuläres Wachstum:
 - intrakanalikulär ist eigentlich auch perikanalikulär (weil zwei Drüsenschläuche sich sehr eng aneinanderlagern und dadurch einen Raum bilden/ umschließen, Wachstum aber NICHT innerhalb eines Schlauches, sondern zwischen zwei Schläuchen)
- ✓ apokrine Metaplasie = dilatierte Milchgänge, eosinophile Zellen mit granuliertem Plasma

Ursache:

ausgehend von Myoepithel; gutartig; häufig bei jungen Frauen

17.3) Pleomorphes Adenom (Glandula parotis) HE

- ✓ Drüsenparenchym der Gl. parotis (rein serös)
- ✓ relativ viel Fettgewebe
- ✓ Einblutung bei der Entnahme entstanden
- ✓ komplett bekapselter Tumor (benigne), scharf abgegrenzt (einer der häufigsten Drüsenzelltumoren)
- ✓ epithelialer Anteil und Stromakomponente
- ✓ Tumor besteht aus mukoiden und duktalem Komponenten
- ✓ Zellnester/ -stränge (ohne Lumina) → epitheliale Zellen = duktalem Zellen
- ✓ Zellkerne: keine Mitosen, keine Nukleolen, gleichgroß
- ✓ mesenchymaler Anteil: Vorläufergewebe für Knorpel (mesenchymal), myxoides BG
- ✓ pleomorph bezieht sich auf das Gesamtaussehen
- ✓ gutartig, neigt aber zu Rezidiven (aus Myoepithelzellen)

17.4) Nephroblastom (Niere) HE

- ✓ = Wilms-Tumor
- ✓ bösartig, vor allem bei Kindern (3. - 4. LJ.)
- ✓ kleiner Rest einer kindlichen Niere
- ✓ entsteht aus unreifem Gewebe des Mesonephroblastems (macht komplette embryonale Entwicklung durch) → alle Komponenten der Nierenentwicklung
- ✓ 3 Komponenten:
 - drüsige Areale mit Lumina, Inseln/ inselförmige Areale undifferenzierten Blastems (kleine Zellen, hyperchrome, große Kerne, wenig Zytoplasma, Mitosen, lockeres BG und stark fibrosierte Areale im Gegensatz, sehr unreif, maligner Anteil, basophil)
 - Blasteme = unreifes Gewebe (benigne), unreife Glomeruli, nicht ganz ausdifferenzierte epitheliale Zellen (überwiegend Tubulusstruktur nachahmend), unreife Tubuli (gehen aus Blastemen hervor → ahmen die Nephrogenese nach) → Blastom (maligne) entsteht
 - mesenchymaler Anteil (Stroma, lockeres, mesenchymales BG)
- ✓ z.T. Verkalkungen im Tumor (Zufallsbefund)
- ✓ Psammomkörperchen
- ✓ eosinophile Bereiche: durch Chemotherapie

Ursache:

hereditär oder spontan entstanden (meist einhergehend mit Fehlbildungen des Urogenitalsystems)

17.5) Nävuszell-Nävus (Haut) HE

- ✓ = Leberfleck
- ✓ verhorntes Plattenepithel
- ✓ Reteleisten sind reaktiv verlängert, dazwischen basophile Zellen/ Zellinseln im Bereich der oberen Dermis zwischen Reteleisten
- ✓ Pigment → Nävuszellen = mit Melanozyten verwandt, können aber kein Melanin abgeben (pigmenthaltig = braun)
- ✓ kleinere kugelige Inseln in der Epidermis
- ✓ monomorphe, etwas vergrößerte Zellkerne
- ✓ Melanozyten wachsen in Trabekeln nach unten
- ✓ junctionaler Typ (Areal in Junctionszone in der oberen Dermis), wächst hoch
- ✓ anal, oral
- ✓ klar abgrenzbar, benigne, kann aber in Melanom übergehen

17.6) Noduläres malignes Melanom (Haut) HE

- ✓ Epidermis bricht irgendwann ab (plötzlicher Abbruch des Epithels → Melanozyten (braun) unterschiedlich verteilt, viele Nekrosen)
- ✓ Ulzeration der Epidermis
- ✓ kapillarreiches Gewebe = Granulationsgewebe
- ✓ Tumor:
 - großer blauer Knoten
 - vertikal wachsend
 - Zellen mit vielen Mitosen, deutliche Nukleoli (pleiomorphes Aussehen)
 - erreicht auch die oberen Schichten (bis zur Dermis wachsend, dort aber scharf begrenzt), knotiges Aussehen

verschiedene Formen

vor allem in Retina, serösen Häuten, Meningen

18. Kurstag Tumorpathologie 7:

18.1) Perineuralscheideninvasion/ -infiltration (Pankreaskarzinom) HE

- ✓ Präparat: Ductus choledochus
- ✓ Epithelreste (Drüsen) ohne Atypiemuster
- ✓ außen: runde Strukturen (mit länglichen Kernen, hellem Zytoplasma) = Nerv
 - außenrum drüsige Anteile/ Strukturen mit pleiomorphen Kernen/ Atypien um den Nerven herum (Adeno-Ca, das in den Nerven einwächst), Pankreas-Ca
 - viele Fettvakuolen
- ✓ Art der Metastasierung (Nerv wird als „Leitschiene“ genutzt)
- ✓ typisch für Pankreas, Parotis

18.2) Lymphangiosis carcinomatosa (Magen) HE

- ✓ = Tumor breitet sich entlang vorgegebener Lymphbahnen aus
- ✓ Foveolen erkennbar = Magen
- ✓ kontinuierliches Wachstum vom Tumor entlang der Lymphgefäße
- ✓ intestinale Metaplasie (Tumor in Magenwand, der in die Tiefe infiltriert, riesige Kerne, unterschiedlich geformt, intrazytoplasmatische Schleimansammlung) → solide wachsendes schleimbildendes Adeno-Ca des Magens vom intestinalen Typ
- ✓ sowohl in dickwandiges Gefäß, als auch in die zarten Wände der Lymphgefäße infiltriert der Tumor
- ✓ Hohlräume in der Magenwand mit schmaler Endothelschicht ausgekleidet → sehr kleine Gefäße (= Lymphgefäße) (wenn Endothel vorhanden, waren die Hohlräume schon vorher da)
- ✓ in den Hohlräumen: Tumorzellen → Tumorzapfen
- ✓ zwischen Hohlraumabgrenzung und Tumorzellen schmaler Spalt
- ✓ lymphogene Aussaat erfolgt kontinuierlich → Anzahl befallener Lymphknoten = Prognoseparameter

18.3) Lymphknotenmetastasen (Adenokarzinom) HE

- ✓ wandstarke Blutgefäße + daneben kleine Lumina, in denen atypische Drüsen liegen → Ausbreitung Adeno-Ca über die Lymphgefäße + Perineuralscheideninfiltration
- ✓ Lymphknoten mit Randsinus, Kapsel, Follikel
- ✓ Tumorzellen zuerst im Randsinus (sieht zerklüftet aus), wird weit → atypische, pleiomorphe Zellen, drüsenbildend (Mitosen, deutliche Nukleoli)
- ✓ wachsen auch in die Tiefe

- ✓ Adeno-Ca, das in Lymphknoten infiltriert
- ✓ wenn kompletter Lymphknoten befallen: Lymphknoten nur noch rund mit Kapsel, sonst kompletter Strukturverlust
- ✓ aber auch: perineurale Invasion und besiedelte Lymphgefäße

18.4) Tumorthrombus eines Adenokarzinoms (Leber) HE

- ✓ Leberpräparat mit teilweise noch Blutstau
- ✓ großes Portalfeld mit großem Gallengang, arteriellem Gefäß und Vene
- ✓ große Vene mit riesiger zentraler Lumenverlegung:
 - riesige Ablagerungen aus Lymphos, Fibrin, Granulos und Erys
 - aufräumendes Gewebe
 - Thrombus: ist im Präparat zweimal angeschnitten → kann im Verlauf verfolgt werden
- ✓ Grund für den Thrombus: basophile Struktur in Vene (vor Thrombus) aus pleiomorphen Tumorzellen (Adeno-Ca → angedeutet drüsige Verbände der Tumorzellen → Tumor hat den Thrombus bewirkt!)
- ✓ = Hämangiosis carcinomatosa

18.5) Hämatogene Metastase durch Nierenzellkarzinom (Knochen) HE

- ✓ aus Rippe entnommen (sehr aufgetrieben, Ø ca. 2 cm)
- ✓ Fett, BG, Periost, nur kleine Knochenreste (= Verlust von Knochen)
- ✓ zwischen den kleinen Resten an Knochenbälkchen wird Knochen durch Tumor ersetzt:
 - viele helle und klare Zellen (kleine, helle Zellkerne, helles, klares Zytoplasma, Zellwände eher pflanzenartig)
- ✓ diese Metastasen entstehen beim klarzelligen Ca meist aus der Niere, aber Knochenmetastasierung auch beim Mamma-Ca und Prostata-Ca
- ✓ Cava-Typ: Metastasierung in Lunge
- ✓ Pfortader-Typ, Lungentyp, Lebertyp

18.6) Endometriosis (Rektum) HE

- ✓ Querschnitt durch Rektumwand (Patientin < 40 J.)
- ✓ Becherzellepithel + Krypten völlig harmlos, normale Schleimhaut
- ✓ Hauptmuskelschicht mit kleinen Drüsen mit auskleidendem Epithel (geordnete Kerne, Stroma mit teilweise runden, teilweise ausgezogenen Zellen) = Endometriumzellen mit umschlossenem Lumen
- ✓ Epithel einschichtig, papillär
- ✓ weiter am Rand mehr Drüsen dieser Art, darunter teilweise zellreiches Stroma → Endometrium
- ✓ gutartig → Heterotypie

Ursache:

Absiedelung von endometrioiden Drüsen in der Rektumwand mit normalem Zyklus !!
 (versucht abzubluten → vermehrte Beschwerden, da blutig gefüllte Zysten, aber benigne)
 herdförmiges Auftreten von Endometriumgewebe außerhalb der physiologischen Lokalisation

nicht jedes ortsfremde Gewebe ist eine Metastase!

EXKURS Endometriose:

- = ektopes Auftreten von endometrialem Gewebe (Drüsen + Stroma)
- Lok. (in absteigender Reihenfolge):
 - Ovar
 - Uterusligamente

- rektovaginales Sputum
- Beckenperitoneum
- Laparotomienarben
- selten: Bereich von Nabel, Vagina, Vulva, Appendix
- Rarität: Lunge als extraabdominelle Lok.
- Pathogenese:
 - Metaplastische Theorie (= Induktionstheorie):
 - mittels Induktion direkt aus Zölomepithel → Ovar/ Tube
 - Regurgitationstheorie:
 - aus versprengten Endometriumanteilen bei menstruellen Blutungen durch die Tuben (= retrograde Menstruation) → Becken-/ Zervixbereich
 - vaskuläre/ lymphatische Versprengungstheorie:
 - → Lunge/ Nil.
- makroskop.: wenige mm - einige cm; blaurote bis gelbbraune Knoten
- histolog.: endometriumartiges Gewebe (endometrioide Drüsen + endometriumtypisches Stroma) → bei langem Bestehen: regressive Veränd. durch Vernarbung + Blutungsresiduen
- im Bereich des Ovars meist mit zystischen Drüsen (= Endometriosezysten) → häufige Ansammlung von dunkelbraunen, oft schmierigen Blutresten im Ovar durch zyklische Blutungen (= Schokoladenzysten)

EXKURS Nichtneoplastische Ovarialzysten:

- = häufigste Läsionen des Ovars
- Funktionelle Zysten (= Zysten des Follikels):
 - → Ableitung vom Follikelepithel
 - Assoziation mit Hormonprod. möglich (Follikelzysten + Corpus-luteum-Zysten) → Zyklusstör. möglich (aber oft asymptomatisch)
 - präovulatorisch:
 - Follikelzysten:
 - = häufigsten Ovarialzysten
 - entstehen durch Follikelpersistenz bei fehlendem Eisprung (anovulator. Zyklus)
 - unmittelbar nach Menarche/ in Prämenopause
 - solitäre Form = ab 3 cm (→ normaler Graaf-Follikel = bis 3 cm)
 - makroskop.: bis zu 8 cm; Inhalt: seröse Flüssigkeit
 - histolog.: Granulosazellschicht (4 Zelllagen) + umgebende Theca interna (unterschiedl. luteinisiert)
 - meist spontane Rückbildung
 - infolge Östrogenprod. → Endometriumhyperplasie mit anovulator. Zyklen → Dauerschmierblutungen
 - Syndrom der polyzystischen Ovarien = PCO (= Stein-Leventhal-Syndrom)
 - = polyzyst. Ovarien bds. mit zahlreichen kleinen Follikelzysten + Fibrose der Ovarialrinde
 - initial erhöhte Prod. von Androgenen in NNR → im Fettgewebe (Adipositas!) Umwandlung in Östrogene (durch Aromatisierung) → Hyperöstrogenismus → verstärkte hypophysäre LH-Sekretion → Induktion einer Fibrose der Ovarialrinde
 - makroskop.: vergrößerte Ovarien mit multiplen Zysten
 - histolog.: perlschnurartig aufgereihte Zysten in verbreiteter fibrosierter Rinde + Follikel in unterschiedl. Reifungsstadien → Zeichen einer Ovulation fehlen!

- Klinik:
 - Symptome: Oligo-/ Amenorrhoe, Sterilität, Infertilität, Hirsutismus, Adipositas
 - Östrogenprod. → Induktion Endometriumhyperplasie mit gesteigertem Risiko für Endometrium-Ca (5%)
- **Granulosa-Luteinzysten**
- **postovulatorisch:**
 - **Corpus-luteum-Zyste:**
 - Corpus-luteum-Persistenz = verlangsamte Rückbildung
 - histolog.: fibröses BG zwischen Granulosa-Luteinzellen + Lumen
 - gesteigerte Progesteronprod. → verzögerte Abstoßung des Endometriums → Menstruationsstör. mit verlängertem Zyklus
 - **Corpus-albicans-Zyste:**
 - aus Corpus-luteum-Zysten mit hyalinisierter Wand (endokrin inaktiv)
- **Epitheliale Zysten (= Zysten des Müller-Epithels):**
 - Einstülpungen des ovariellen Oberflächenepithels
 - **Inklusionszysten** (= Serosaeinschlusszysten):
 - im Rahmen von Ovulationen → Verlagerung von Oberflächenepithel ins Rindenstroma → zystische Veränd. (= Inklusionszysten)
 - Auskleidung mit serösem Epithel
 - ∅ bis zu 1 cm (willkürliche Abgrenzung zum serösen Zystadenom)
 - **Endometriosezysten (= Schokoladenzysten):**
 - Ovar = typ. Lok. der Endometriose
 - häufig zystische Ausweitung der Endometriosezysten + regressive Veränderungen (Vernarbung, Blutungen) → Zysten mit Blutungsresten (= braunschwarzer, schmieriger Inhalt) = Schokoladenzysten

18.7) Plasmozytom (Knochenmark) HE

- ✓ Knochenstanze
- ✓ kleine Knochenbälkchen (rot), dazwischen sehr dunkler Markraum mit zu vielen Zellen und nur 10-20 % Fettmark (normal: 60% Fettmark)
- ✓ kein Hämatopoesemark (keine Granulos, keine Megakaryos, keine Vorläuferzellen von Erys), sondern basophile pleiomorphe Zellen = atypische Plasmazellen:
 - relativ unterschiedlich, pleiomorph
 - große, exzentrisch gelegene Kerne mit Hof dazwischen, heller Saum und sehr basophiles Zytoplasma

Ursache:

entsteht üblicherweise im Knochenmark, geht von Plasmazellen aus → Plasmozytom besonders in Wirbelsäule, Rippen und Schädel kommt es zu Osteolysen

Begleiterkrankung: Amyloidose

19. Kurstag Tumorpathologie 8:

19.1) Polycythämia vera (Knochenmark) HE

- ✓ Beckenkammstanzzyylinder
- ✓ Knochenbälkchen und dazwischen Hämatopoesemark (= myeloisches Mark) → weniger Fettmark (normal 60%), Vermehrung der Hämatopoese
- ✓ Hyperplasie der Erythropoese:
 - Erythronen = kleine Inseln von Erys (= Erythropoese, kleine Zellen, kleine, dunkle Kerne, normal: 10 Zellen pro Erythron, im Präparat: mehr)
- ✓ leichtgradige Vermehrung der Granulopoese (stab- und segmentkernige Granulos

- ✓ liegen ungewöhnlicherweise direkt im Markraum)
- ✓ Hyperplasie der Thrombopoese: viele Megakaryozyten (ca. 3 pro Gesichtsfeld → Hyperplasie), mehrere auf einer Stelle (Cluster), große Kerne, wenig Zytoplasma, z.T. hyperchromatisch, normal diffus verteilt → Hyperplasie und Atypie
- ✓ Hyperplasie aller 3 Zellreihen → chronisch myeloische Erkrankung

Klinik:

erhöhter Hb, veränderte Strömungseigenschaften des Blutes (Thrombose), Blutungen (defekte Thrombozyten)

Therapie: Aderlass

19.2) Akute myeloische Leukämie M3 (Knochenmark) HE

- ✓ Beckenkammstanzzylinder
- ✓ stark gefaltetes Präparat
- ✓ Knochenbälkchen
- ✓ noch weniger Fettmark als bei der Polycythaemia vera (fast 0 % Fettmark), Rest durch Tumor zersetzt
- ✓ monomorpher Zelltyp (unreif, große Kerne, blastär, sehr blass mit deutlichen Nukleoli, viele Mitosen → starke Proliferation) = myeloische Blasten → Tumor
- ✓ v.a. monozytisch und granulozytisch (aber schwer zu identifizieren)
- ✓ 80% aller akuten Leukämien bei Erwachsenen

EXKURS AML = akute myeloische (myeloblastische) Leukämie:

- akute Leukämien = klonale Neoplasien hämatopoetischer Zellen mit autonomer Proliferation + Ausschwemmung unreifer Blasten ins Blut → Einteilung: ALL/ AML
- jedes Lebensalter
- **auslösende Fakt.:**
 - ionisierende Strahlen (Latenzzeit 3-20 J.)
 - chemische Subst. (Benzol, Zytostatika)
 - genetische Disposition
 - chromosomale Aberrationen (z.B. T21)
 - sek. Entstehung (→ schlechtere Progn. als prim.) im Rahmen von myelodysplastischen + myeloproliferativen Syndromen
- **KM:** Verdrängung der normalen Hämatopoese → Anämie, Thrombozytopenie, erhebliche Leukozytose (→ durch Ausschwemmung der Blasten ins periph. Blut) → allein blastäre Elemente im periph. Blut sichern die Diagnose!
- selten fehlende Ausschwemmung der leukämischen Blasten → Diagnose durch KM-Untersuchung: Blastenanteil > 20% der kernhaltigen Zellen + i.d.R. Hyperzellularität
- Klassifikation der FAB-Subtypen M0 - M7 (→ für thx. + progn. Relevanz):
 - FAB-M0: akute myeloische Leukämie mit minimaler myeloischer Diff. (5-10%)
 - FAB-M1: akute Myeloblasten-Leukämie ohne Ausreifung (10-20%)
 - FAB-M2: akute Myeloblastenleukämie mit Ausreifung (30-45%)
 - FAB-M3: akute Promyelozytenleukämie (5-10%)
 - FAB-M4: akute myelomonozytäre Leukämie (20%)
 - FAB-M5a: akute Monoblastenleukämie (5%)
 - FAB-M5b: akute Monozytenleukämie (5%)
 - FAB-M6: akute Erythroleukämie (5%)
 - FAB-M7: akute Megakaryoblastenleukämie (5%)
- WHO-Einteilung in 4 HG (= Hauptgruppen):
 - 1. HG: AML mit definierten Chromosomenbefunden:
 - AML mit t(8;21) (→FAB-M2)
 - AML mit atypischen Eosinophilen des KM → t(16;16)

- AML mit t(15;17) → akute Promyelozytenleukämie
- AML mit 11q23(MLL)-Abnormalitäten
- 2. HG: AML mit multilinearer Dysplasie (2 oder 3 Zelllinien):
 - nach myelodysplast. Syndrom/ myeloproliferat. Erkr.
 - ohne vorausgegangenes myelodysplast. Syndrom
- 3. HG: AML + myelodysplastisches Syndrom, thx.-bedingt:
 - verursacht durch:
 - Alkylanzien
 - Topoisomerase-Typ-II-Inhibitoren
 - andere Thx. (z.B. ionisierende Strahlen)
- 4. HG: AML, nicht anders klassifiziert (ähnlich FAB-Klassifikation)
- 5. HG: akute Leukämien ohne eindeutige Liniendiff.
- nach Chemothx.: Remission in 50-80%
- 10-JÜR nach allogener KM-Transplantation in 1. Remission = bis zu 60%; nach Transplantation in 2. Remission = bis zu 30%

19.3) Chronisch-lymphatische Leukämie/ kleinzelliges lymphozytisches B-Zell-Lymphom (Lymphknoten) HE

- ✓ 2 angeschnittene Lymphknoten
- ✓ Kapsel intakt, begrenzt den kompletten Lymphknoten, aber stellenweise Überschreiten (= blaue Zellen über der Kapsel, kein Randsinus) der Kapselgrenzen durch lymphatisches Gewebe = infiltrativ → maligne
- ✓ komplette Architektur des Lymphknotens durch Tumorgewebe zerstört:
 - keine Follikel
 - weder Rand-, noch Mediärsinus
 - diffuse Verteilung der Zellen
 - monomorphes Zellbild (ähneln Lymphozyten)
- ✓ B-Zell-Lymphom → nur immunhistochemisch nachweisbar
- ✓ Non-Hodgkin-Lymphom
- ✓ wenig proliferativ (kaum Mitosen)

Ursache:

Leukozytose → Zellen können ins periphere Blut ausgeschwemmt werden → Leukämie → chron. lymphatische Leukämie

EXKURS CML = chron. myeloische Leukämie:

- = monoklonale Stammzellerkr.
- **Zytogenetik:** bei > 95% der Pat. → Philadelphia-Chromosom (= charakteristisches bcr-abl-Fusionsgen) vorhanden → reziproke Translokation zwischen den langen Armen der Chromosomen 9 + 22 durch Einbau von c-abl-Onkogen (Chrom. 9) in bcr-Region (Chrom. 22) → Synthese spezif. Phosphoprot. → aktivieren Onkoprot.rez. + Wachstumsfakt. → neoplastische Proliferation
- bcr-abl-Fusionsgen → nachweisbar in granulozytären/ erythrozytären/ megakaryozytären Zellen des KM + in B-Lymphos
- periph. Blut: Linksverschiebung bis hin zu Myeloblasten + Basophilie
- **KM:** hyperzelluläres Mark + hochgradige Reduktion des Fettmarks; erheblich gesteigerte Granulozytopoese mit geringer Linksverschiebung; verbreiterte paratrabekuläre/ perivaskuläre granulopoetische Reifungszonen; meist gesteigerter Megakaryozytengehalt; vermehrt Mikromegakaryozyten; häufig meerblaue Histiozyten + Pseudo-Gaucher-Zellen; 40% der Pat. mit Verdichtung des Retikulinfasernetzes
- **Stadien:**
 - **chron. Phase** (3-4 J.) → Blastenanteil < 5% der kernhaltigen Zellen

- **Stadium der Akzeleration** → verstärkte Linksverschiebung/ Basophilie/ Eosinophilie der Granulozytopoese mit erhöhtem Blastenteil (10-19%) im peripheren Blut/ KM
 - andere Diagnosekrit.:
 - Basophilie im periph. Blut > 20%
 - persistierende Thrombozytopenie < $100 \times 10^9/l$ oder Thrombozytose < $1000 \times 10^9/l$
 - zunehmende Milzgröße
 - zunehmende Leukozytose im periph. Blut trotz adäquater Thx.
 - verdächtig auf Akzeleration: gesteigerte Mikromegakaryozytopoese → Zunahme an Retikulinfasern → Markraumfibrose → häufig Punctio sicca bei KM-Aspiration
- **Blastenkrise** → Zunahme der Blasten > 20% im periph. Blut/ KM → entspricht Übergang in sek. akute Leukämie, meist myeloische Diff.
 - Klinik: schleichender Beginn; in chron. Phase B-Symptomatik; in fortgeschrittenerem Stadium erhebliche Splenomegalie
 - Diagnose: klin. Sympt., BB (> 100.000 Leukos/ μl , Linksverschiebung der Granulozytopoese, Basophilie, Anämie, Thrombozytose), Nachweis Philadelphia-Chrom., KM-Punktion, zytochem. Nachweis einer vermind. Aktivität der alkalischen Leukozyenphosphatase
 - Thx.: nach Stadium + individueller Situation
 - allogene KM-/ Blutstammzelltransplantation → Heilung
 - med.: Tyrosinkinase-Inhibitor (= Imatinib) → Hemmung der Fkt. des bcr-abl-Fusionsgens → zumindest temp. vollständige zytogenet. Remission (→ Verschwinden der Philadelphia-Chrom.-pos. Zellen)
 - med.: α -INF → erhebliche Vermind./ temp. zytogenet. Remission
 - 10-JÜR = 55%; MÜZ der Blastenkrise = 2-6 Monate; → Hasford-Score zur Berechnung des individuellen Risikos

19.4) Follikuläres Lymphom (Lymphknoten) HE

- ✓ = Non-Hodgkin
- ✓ blaues Areal = gequetschtes Gewebe
- ✓ Lymphknoten mit vorhandenen Follikeln (keine Mantelzone) (aber veränderte Struktur → mehr länglich, ausgezogen und unscharf begrenzt/ berandet, große Zellen, ubiquitäres Vorkommen, auch im Markbereich)
- ✓ keine Sternhimmelmakrophagen (DD zur nodulären follikulären Hyperplasie → hyperplastische Tonsille)
- ✓ Lymphom der B-Reihe
- ✓ es handelt sich um Pseudofollikel (bestehen aus neoplastischen Zentroblasten), Keimzentren im gesamten Lymphknoten (Tumor ahmt morphologisch die Keimzentren nach)
- ✓ kaum Mitosen, kaum Apoptosen
- ✓ viele Zentrozyten (= dunkler, klein, oval) und Zentroblasten (= heller, multiple Nukleoli)

Ursache:

Genedefekt BCL-2 ↑ antiapoptotisch

19.5) Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Lymphknoten) HE

- ✓ Lymphknoten ohne erkennbare normale Struktur (= zerstörte Architektur)
- ✓ kein Randsinus
- ✓ keine Follikel
- ✓ komplette diffuse Durchsetzung mit lymphatischer Neoplasie

- ✓ recht große Zellen mit klarem Kern und vielen Nukleoli, unreif, blastär, pleomorphes Aussehen, reichlich Mitosen → hohe Proliferationsrate → rasches Wachstum!
- ✓ Fettseen
- ✓ viele Apoptosen
- ✓ 95 % Tumorzellen
- ✓ Einblutungen

19.6) Morbus Hodgkin, noduläre Sklerose (Lymphknoten) HE

- ✓ Lymphknoten mit normalem lymphatischem Gewebe im Randbereich + Sinusoide
- ✓ eosinophiles straffes BG (schnürt kleine Knötchen ab), Sklerosierung
- ✓ im Tumor wenig Zellen (nur 5 % Tumorzellen), aber viel entzündliches, nicht entartetes Begleitinfiltrat (vom Tumor selbst induziert), z.B. eosinophile Granulozyten, Plasmazellen, Lymphos
- ✓ Entartete Zellen:
 - klassische Hodgkin-Zellen: sehr groß, blastär, einkernig, deutlicher Nukleolus, unreif, großer Kern, blass
 - Sternberg-Reed-Zellen: mehrkernige Hodgkin-Zellen (2-4 Kerne), zur Diagnose eines Hodgkin-Lymphoms!
- ✓ Lakunarzellen (Zellen mit hellem Hof) entstehen durch die Bindegewebssklerosierung, häufig bei nodulär-sklerosierendem Typ
- ✓ Retraktionsphänomene (durch Bearbeitung entstanden, nicht intravitae)

Ursache:

ausgehend von B-Zellen

EXKURS Hodgkin-Lymphom (HL) vs. Non-Hodgkin-Lymphom (NHL):

- **Hodgkin-Lymphom** (40%):
 - = Lymphogranulomatose = M. Hodgkin
 - 2 Altersgipfel: 15.-35. LJ./ 55.-65. LJ.
 - Ursache: ungeklärt; (wichtig: Assoziation mit EBV → kann in 50% d.F. in den Tumorzellen nachgewiesen werden)
 - histolog.: charakteristisches HL-Infiltrat: große einkernige Blasten (= Hodgkin-Zellen) + mehrkernige Riesenzellen (= Sternberg-Reed-RZ mit großen prominenten Nukleolen (= Eulenaugenzellen) + breitem graublauen Zytoplasma) + begleitendes entz. nichtneoplastisches Infiltrat (Lymphos, Plasmazellen, Makrophagen, Epitheloidzellen, neutroph./ eosinoph. Granulos)
 - Subtypen-Bestimmung nach Anzahl von Hodgkin-/ Sternberg-Reed-Zellen, begleitendem Infiltrat, Wachstumsmuster
 - morpholog. Varianten des HL nach **Rye- / WHO- Klassifikation**:
 - **prädominanter Typ**:
 - **nodulär-lymphozytenprädominanter Typ (= noduläres Paragranulom)**:
 - Infiltrat wird von Lymphos dominiert + wenige große atypische Zellen
 - besondere RZ mit kleinen Nukleolen = L- (= lymphozytäre)/ H- (= histiozytäre) Zellen
 - auf Tumorzellen konstanter Nachweis von B-Zell-Ag (CD20, CD79a); typische Expression für übrige HL fehlt (CD15, CD30)
 - überwiegend noduläres Wachstumsmuster
 - Nil.-Region = zervikal
 - 5-JÜR = 95%, progn. günstigste Form
 - **klassischer Typ**:
 - erkrankungsfreie 5-JÜR = 70-80%, Progn. abh. von Ann-Arbor-Stadien

- **nodulär-sklerosierender Typ:**
 - Alter 15.-30. LJ.
 - starke Sklerosierungstendenz → Bildung nodulärer Infiltratherde
 - Gehalt an Hodgkin-/ Sternberg-Reed-Zellen → Typ 1 < Typ 2 (→ zelluläre Phase der nodulären Sklerose)
 - NII.-Region = mediastinal supraklavikulär
- gemischtzelliger Typ:
 - ähnliche Zusammensetzung wie nodulär-sklerosierender Typ, aber ohne Sklerosierungstendenz
 - NII.-Region = zervikal + abdominal
- **lymphozytenreicher klassischer Typ:**
 - überwiegend noduläres Wachstumsmuster ähnlich prädominanten Typs + klassische Hodgkin-/ Sternberg-Reed-Zellen (Expression von CD30)
 - NII.-Region = periphere NII.
- lymphozytenarmer Typ:
 - Alter: 60.-70. LJ.
 - Dominanz von Hodgkin-/ Sternberg-Reed-Zellen
 - Nekrosen
 - NII.-Region = abdominal
 - morpholog. fließender Übergang zum anaplastischen großzelligen NHL
- **Ann-Arbor-Klassifikation** (= Beschreibung der Ausbreitung befallener NII.-Gruppen mit Zwerchfell als Grenzstruktur für Prognose):
 - Stadium I: Befall 1 NII.-Region ODER 1 extralymphat. Lok.
 - Stadium II: Befall 2 benachbarter NII.-Regionen auf 1 Seite des Zwerchfells; zusätzlicher Befall 1 extralymphat. Lok. (IIE)
 - Stadium III: Befall NII.-regionen/ extralymphat. Lok. ober- UND unterhalb des Zwerchfells (+ B-Symptomatik)
 - Stadium IV: disseminierter extralymphat. Befall mit/ ohne NII.-Befall (+ B-Symptomatik)
- **Non-Hodgkin-Lymphom (60%):**
 - Alter: 60.-70. LJ. für niedrig + hoch maligne NHL; im Kindesalter meist nur hoch maligne NHL (→ ALL, Burkitt-Lymphom, großzellig-anaplastisches Lymphom)
 - Assoziationen zwischen Auftreten von NHL + viralen/ bakt. Infektionen → EBV, HTLV-1, Hep.C, HSV8, Helicobacter pylori
 - NHL-Einteilung:
 - **niedrig maligne:**
 - kleinzellige Lymphome (überwiegend Lymphos; geringe Proliferationsrate; günstiger spontaner Verlauf; ein Teil ist in Frühstadien potentiell heilbar)
 - **hoch maligne:**
 - Lymphome der unreifen B-/ T-Vorläufer-Zellen (Lymphoblasten):
 - Blastische Lymphome (überwiegend Blasten; hohe Proliferationsrate; schnelle Generalisation)
 - reifzellige/ sog. periphere B-/ T-Zell-Lymphome:
 - **B-Zell-Lymphome (80-85%):**
 - Lymphozytische Lymphome:
 - **B-CLL (= chron. lymphozyt. Leukämie/ kleinzelliges lymphozyt. Lymphom):**
 - Rai-Klassifikation für CLL:

- Grad 0: keine Nil.-Vergrößerung
- Grad I: Nil.-Vergrößerung
- Grad II: Hepato-/ Splenomegalie
- Grad III: Anämie
- Grad IV: Thrombozytopenie
- IC (= Immunozytom/ lymphoplasmozyt. Lymphom)
- B-PLL (= Prolymphozytenleukämie)
- HCL (= Haarzellenleukämie):
 - = neoplastische monoklonale B-Zell-Proliferation mit chron. Verlauf; selten; vorwiegend Männer im mittleren Lebensalter
 - Tumorzellen mit breitem, hellen Zytoplasma mit (nur im Blutausstrich) strahligen, haarartigen Ausläufern (= Haarzellen)
- diffuse großzellige B-Zell-Lymphome:
 - Zentroblastisches Lymphom
 - Immunoblastisches Lymphom
 - Anaplastisches großzelliges Lymphom vom B-Zell-Typ
 - T-Zell-/ histiozytenreiches B-Zell-Lymphom
- Burkitt-Lymphom
- Mantelzell-Lymphom
- Marginalzonenlymphom
- Lymphoblastische Lymphome
- Extranodale B-Zell-Lymphome:
 - MALT-Lymphom
 - mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
 - lymphoproliferative Erkr. bei Immunsuppression
- T-Zell-Lymphome (15-20%):
 - Vorläufer-Neoplasien:
 - blastisches NK-Zell-Lymphom
 - reifzellige Neoplasien:
 - prim. leukämisch:
 - T-Zell-Prolymphozyten-Leukämie
 - prim. nodal:
 - anaplastisches großzelliges T-Zell-Lymphom
 - prim. extranodal:
 - Mucosis fungoides/ Sézary-Syndrom
 - prim. kutanes anaplast. großzelliges Lymphom
 - NK-/ T-Zell-Lymphom, nasaler Typ
 - T-Zell-Lymphom, Enteropathie-Typ
 - hepatosplenisches T-Zell-Lymphom
 - subkutanes pannikulitisähnliches T-Zell-Lymphom
- IPI (= internat. progn. Index) für NHL auf Basis von 5 progn. neg. Fakt. zur Abschätzung der Prognose → klin. Risikoparameter:
 - Alter > 60 J.
 - erhöhter LDH-Serumspiegel
 - Leistungsstatus < 70 (Karnofsky-Index)
 - Ann-Arbor-Stadium III/ IV
 - Befall einer extranodalen Struktur

20. Kurstag Tumorphathologie 9:

20.1) Schwannom (Weichgewebe) HE (entspricht Neurinom)

- ✓ z.B. Akustikusneurinom
- ✓ Tumor des peripheren NS
- ✓ Skelettmuskelanteile und daneben breite eosinrote fibröse Kapsel (= Begrenzung des Tumors):
 - innen: Tumor (grob faszikuläre Anordnung, spindelförmige Zellkerne in Grüppchen, dazwischen relativ breite Kollagenablagerung) → Palisadenstellung (Zellen, die parallel nebeneinander liegen)
- ✓ DD: Leiomyom (mehr Zellen, definitive Unterscheidung über Nachweis neuronaler immunhistochemischer Marker, z.B. S100)
- ✓ Akustikusneurinom ist eigentlich Schwannom
- ✓ gutartig, keine Malignitätszeichen der Zellen: WHO-Grad I

20.2) Meningeom (Hirnhaut) HE

- ✓ breiter Gefäßstiel mit vielen Gefäßen, auf den Tumor zulaufend (Eigenversorgung)
- ✓ scharf begrenzt, aber keine Kapsel (= nicht kapsuliert)
- ✓ viele Zellen in kleinen engen Wirbeln angeordnet, z.T. zwiebelschalenartig
- ✓ kaum Zellatypien, blasse Zellen, spindelförmig
- ✓ häufig Psammom-Körperchen auffindbar (= Verkalkungen)
- ✓ von den Deckzellen der Arachnoidea abgeleitet
- ✓ Hauptmanifestationsalter zwischen 45 und 55 Jahren
- ✓ gutartig: WHO-Grad I

20.3) Oligodendrogliom (Hirn) HE

- ✓ aus Zellen der Nervenfasern
- ✓ Rand: normales Hirngewebe, Neuropil
- ✓ Übergang: gesunde Zellen mit Verkalkungsarealen (verkalkte Herde, groß, wolkig), typisch für Oligodendrogliome.
- ✓ diffuses Areal → unscharfe Grenze
- ✓ Tumor:
 - Areal mit sehr viele Zellen mit deutlich erkennbaren Zellgrenzen = neoplastische Oligodendrozyten
 - heller Hof um dunklen Zellkern
 - honigwabenartig (D), spiegeleiartig (GB) (dunkler Kern, helles Zytoplasma)
 - viele Kapillaren
- ✓ langsam wachsend
- ✓ häufig rezidivierend
- ✓ schwierig, komplett operativ zu entfernen
- ✓ WHO-Grad II

20.4) Astrozytom (Hirn) HE

- ✓ nur Tumorgewebe im Präparat
- ✓ aufgelockerter Tumor mit vielen mikrozystischen Arealen (gefüllt mit Zellmatrix) → eigentlich Mikropseudozysten
- ✓ viele spindelförmige Tumorzelle, die durch Mikrozysten auseinander gedrückt werden = neoplastische Astrozyten
- ✓ unscharf begrenzte Tumoren sind schwer zu entfernen
- ✓ gutartig
- ✓ solange Mikrozysten vorhanden: gute Prognose
- ✓ WHO-Grad I (Grad II-III laut Frau Dr. Thiele?)

- ✓ unscharf begrenzt

20.5) Glioblastom (Hirn) HE

- ✓ = Neoblastoma multiforme
- ✓ kein normales Hirngewebe zu sehen
- ✓ multiform (makroskopisch viele Farben im Anschnitt)
- ✓ blastärer Tumor = sehr bösartig
- ✓ wird meist in Fragmenten entfernt
- ✓ viele Gefäße (unterschiedlich geformt, atypisch aussehend, komische Verzweigungen, abknickend = hahnentrittartiges Gefäßmuster)
- ✓ zwischen Gefäßnetz Tumorzellen/ Tumorzellen:
 - pleomorph (eckig, rund, klein, groß)
 - basophil
 - mehrkernig
 - viele Mitosen
- ✓ Nekroseherde mit pallisadenartiger Anordnung von Tumorzellen
- ✓ mittlere Überlebensrate: 6 Monate
- ✓ WHO-Grad IV

EXKURS ZNS-Tumoren:

- **Astrozytome:**
 - **pilozytisches Astrozytom:** (WHO I)
 - = langsam wachsender astrozytärer Tumor
 - Alter: 10.-13. LJ.
 - Lok.: Mittellinienstrukturen des Gehirns:
 - N. + Tractus opticus (= Optikusgliom)
 - Hypothalamus, medialer Temporallappen, Kleinhirn, RM
 - makroskop.: knollige, derbe Tumoren mit grauweißer Schnittfläche + wasserhelle Pseudozysten, langsame Infiltration unter Auftreibung der ortsständigen Strukturen
 - histolog.: zellarm; abwechselnd faserreiche (längliche bipolare Tumorzellen mit feinen haarförmigen Fortsätzen, gr. pilos = Haar) vs. faserarme, mikrozystisch aufgelockerte Areale; charakteristisch: eosinophile kolbenartige Auftreibungen der Zellfortsätze (= Rosenthal-Fasern) + intrazytoplasm. Prot.ablagerungen (= eosinophile Körperchen)
 - **diffus-infiltrierendes Astrozytom:** (WHO II)
 - häufigster Hirntumor mit Manifestation im mittleren + höheren Lebensalter
 - deutliche Tendenz zur malignen Progression
 - Lok.: alle Regionen des ZNS, bevorzugt Großhirnhemisphären (Frontal-/Temporallappen)
 - **3 Formen:**
 - niedriggradiges Astrozytom
 - anaplast. Astrozytom (WHO III)
 - **Glioblastom:**
 - = hoch maligner glialer Tumor astrozytären Ursprungs (WHO IV)
 - Alter: 50.-60. LJ.
 - 15-20% aller Hirntumoren
 - Lok.:
 - bevorzugt in Großhirnhemisphären, insbesondere frontotemporal
 - bei Kindern gelegentlich im Hirnstamm (= malignes

- Hirnstammgliom)
 - 2 molekulargenet. Typen:
 - prim. Glioblastom:
 - de novo; Amplifikation u/o Überexpression des EGF-Rez.
 - sek. Glioblastom:
 - Tumorprogression aus niedriggradigem/ anaplast. Astrozytom (in > 65% d.F. p53-Mut.)
 - **Oligodendrogliom:**
 - = Tumor der Oligodendroglia (WHO II)
 - Lok.: Großhirn, bevorzugt Stammganglien + Thalamus
 - alle Altersstufen, Gipfel 40.-60. LJ.
 - makroskop. gut abgegrenzte, graurötliche Tumoren, häufig mit Blutungen/ Verkalkungen (→ Rx)
 - histolog.: zellreich, typisch: klein-/ grobschollige Verkalkungen; isomorphe Zellen mit gut erkennbarer Zellmembran, wasserhellem Zytoplasma, zentralständigem Kern → Honigwaben-Architektur
 - Klinik: epileptische Krampfanfälle oft Jahre vor Diagnose
 - gelegentlich Tumorprogression zum anaplast. Oligodendrogliom (WHO III)
 - **Ependymom:**
 - = Tumor der Ependymzellen des Ventrikelsystems + des Zentralkanals des RM (WHO II)
 - Lok.: intra-/ periventrikulär (bevorzugt Seiten-/ IV. Ventrikel) + RM
 - breite Altersstreuung (aber im IV. Ventrikel häufig bei Kindern)
 - histolog.: zellreich; typisch → kernfreie Manschetten um Tumorgefäße (= perivaskuläre Pseudorosetten)
 - anaplast. Ependymome: hohe mitotische Aktivität (WHO III)
 - **Embryonale Tumoren:**
 - **Medulloblastom:**
 - = hoch maligner Tumor des Kleinhirns mit Abstammung aus pluripotenten embryonalen Zellen
 - Lok. v.a. Kleinhirnwurm, seltener Kleinhirnhemispären; seltene Lok. außerhalb des Kleinhirns = PNET (= primitive neuroektodermale Tumoren)
 - Alter: 3.-8. LJ.; häufigster maligner Hirntumor des Kindesalters
 - makroskop.: weiche, feinkörnige Tumoren mit grauer Schnittfläche; charakteristisch: diffuse Aussaat über Liquor, anterograd + retrograd
 - histolog.: wenig diff., zellreich, karottenförmige Kerne, hohe Mitoserate; typisch (aber nicht obligat): Ausbildung neuroblastischer Pseudorosetten (= Homer-Wright-Rosetten)
 - durch Radiothx. der gesamten Neuraxis (Hirn + RM) → 5-JÜR > 50%
 - **Meningeome:**
 - = benigner, gekapselter, mesodermaler Tumor
 - fest verwachsen mit dura mater da ausgehend arachnoidalvilli in der dura mater
 - Lok.:
 - Parasagittalregion der Großhirnhemisphären: Falx cerebri
 - Schädelbasis: Olfaktoriusrinne; Keilbein (medial + lat.)
 - hintere Schädelgrube: Tentorium; Clivus; Kleinhirnbrückenwinkel
 - Spinalkanal: überwiegend thorakal
 - makroskop.: der Dura anhaftende Tumoren von prall-elastische Konsistenz → Kompression des Hirngewebes → keine Infiltration
 - histolog. zahlreiche Varianten:
 - **meningotheliales M.** (= klassischer Typ): (WHO I)

- synzytialer Verband mit ovalen, zigarrenförmigen Kernen, gelegentlich ohne erkennbares Chromatin (→ Lochkerne)
- typisch: konzentrische Formation der Tumorzellen (→ Zwiebelschalen) mit zentraler Hyalinisierung + Bildung von Psammomkörpern (= Sandkörperchen; hyalinisierte, zwiebelschalenartige Partikel mit Kalkinkrustation)
- fibroblastisches M. (WHO I)
- psammomatöses M. (WHO I)
- atypisches M. (WHO II)
- anaplast. M. (WHO III)

EXKURS WHO-Grade für ZNS-Tumoren:

- WHO-Grade für Tumoren im ZNS (für alle, egal ob gutartig oder bösartig, da alle gefährlich sind aufgrund der engen Raumverhältnisse in der Kalotte)
- **Grad I:** (→ benigne, gute Progn.)
 - pilozytisches Astrozytom
 - Meningeom
 - Neurinom = Schwannom
- **Grad II:** (→ erhöhte Wachstumspotenz/ Proliferationsrate, ungünstige Progn.)
 - diffus-infiltrierendes Astrozytom
 - Oligodendrogliom
 - Ependymom
 - Meningeom
- **Grad III:** (→ maligne, schlechte Progn.)
 - anaplast. Oligodendrogliom (→ Progression von WHO II)
 - anaplast. Ependymom
 - anaplast. Astrozytom
 - MPNST (= maligner periph. Nervenscheidentumor)
 - anaplast. Meningeom
- **Grad IV:** (→ hoch maligne, schlechteste Progn.)
 - Glioblastom (5-JÜR = 3%)
 - Medulloblastom

EXKURS Immundefekte:

- prim. → genetisch
- sek. → erworben durch exogene Fakt. (Med., Infektionen, radioaktive Strahlung)
- Einteilung in B- vs T-Zell-Defekte:
 - B-Zell-Defekte:
 - **x-chrom. Agammaglobulinämie (Bruton-Typ):**
 - Entwicklungsstör. der B-Zell-Vorstufen → KEINE Prod. von reifen B-Lymphos → im Serum fehlen IgA, IgM, IgD, IgE vollständig; IgG nur in geringen Mengen vorhanden
 - Defekt einer Tyrosinkinase (→ Bruton tyrosine kinase, btk) → Stör. der Signaltransduktion der B-Lymphos-Vorstufen → Blockierung der Zellen im Prä-B-Stadium
 - deutlich verkleinerte Nil. + Tonsillen, unterentw. MALT
 - Manifestation im Alter von 6 Monaten (→ Schutz durch mütterl. AK) → bakt. Infekte durch Erreger, die normalerweise nach AK-Bind. durch Phagozytose unschädlich gemacht werden → Mangel an neutralisierenden AK → erhöhte Anfälligkeit gegenüber Virusinfekten → gesteigertes Erkr.risiko für SLE + Dermatomyositis

- **Isolierte IgA-Defizienz:**
 - häufigster Defekt des humoralen Immunsystems
 - extrem niedrige Serum-IgA-Spiegel + fast keine Prod. von sekretorischem IgA
 - meist völlig gesunde Pat.; bei wenigen Pat. gehäuftes Auftreten von sinonasalen/ intestinalen/ urogenitalen Infektionen aufgrund fehlenden Schutzes von IgA (= Ig der Schleimhäute); bei wenigen Pat. zusätzlich Mangel an IgG → gehäuft betroffen von Infekten; bei wenigen Pat. AK gegen IgA → bei Transfusionen u.U. tödliche anaphylaktische Rkt.

EXKURS Amyotrophe Lateralsklerose:

- häufige degenerative Erkr.
- Alter: 50.-60. LJ.
- meist sporadisches Auftreten; bei 10% d.F. aut.-dom. (langer Arm von Chrom. 21 = Gen für Superoxiddismutase)
- morpholog. Charakteristikum = gleichzeitiger Befall des 1. + 2. motorischen Neurons
- progrediente Mm.-schwäche mit Atrophie der beteiligten Skelettm. (= Befall des 2. mot. Neurons) + gleichzeitiges Auftreten von Faszikulationen, Spastik, gesteigerten Reflexen (= Befall des 1. mot. Neurons)
- Befall des 1. mot. Neurons → Atrophie + Demyelinisierung des Tractus corticospinalis → bes. ausgeprägte Veränd. i.d.R. im RM + unteren Hirnstamm
- Befall des 2. mot. Neurons → progredienter Ganglienzellverlust mot. Hirnnervenkerne + spinaler Vorderhörner (durch gestörten Axoplasmatransport → Chromatolyse mit aufgetriebenem Perikaryon + gelegentlich eosinoph. Einschlusskörperchen (= Bunina-Körperchen) + frühzeitige Anhäufung von Ubiquitin (= Stressprot.) in befallenen Neuronen) → Degeneration des 2. Neurons → Atrophie der Vorderwurzeln + ausgeprägte neurogene Atrophie der Skelettm.
- bei Befall der Atem-/ Zwerchfellm. → schwere respirator. Komplikationen → Todesursache → tödlicher Verlauf innerhalb von 2-3 J.!

Abkürzungen:

Aa. = Arterien
abh./ Abh. = abhängig/ Abhängigkeit
Ag = Antigene
AK = Antikörper
Alk. = Alkohol
allerg. = allergisch
allg. = allgemein
anaplast. = anaplastisch
anorg. = anorganisch
App. = Appendix
art. RR = arterieller Blutdruck
AZ = Allgemeinzustand
bakt./ Bakt. = bakteriell/ Bakterien
BB = Blutbild
Bew. = Bewegung
BM = Basalmembran
BG = Bindegewebe
Bild./ bild. = Bildung
BPH = benigne Prostatahyperplasie
Ca/ Ca's = Karzinom/e
CEA = karzinoembryonales Antigen
chron. = chronisch
CMV = Zytomegalie-Virus
D = Deutschland
DD = Differentialdiagnose
d.F. = der Fälle
Diff./ diff. = Differenzierung/ differenziert
DM = Diabetes mellitus
EBV = Epstein-Barr-Virus
EM = Elektronenmikroskopie
entw./ Entw. = entwickelt/ Entwicklung
entz./ Entz. = entzündlich/ Entzündung
Erkr. = Erkrankung
Erys = Erythrozyten
Fakt. = Faktoren
fam. = familiär
Fkt. = Funktion
GB = Großbritannien
genet. = genetisch
GIT = Gastrointestinaltrakt
GN = Glomerulonephritis
Granulos = Granulozyten
Hep.B/ C = Hepatitis B/ C
HHL = Hypophysenhinterlappen
histolog. = histologisch
HPT = Hyperparathyreoidismus
HPV = humanes Papilloma-Virus
HSV = humanes Herpes-Virus
HTLV-1 = humanes T-Zell-Leukämie/Lymphom-Virus
HVL = Hypophysenvorderlappen

i.d.R. = in der Regel
Ig = Immunglobuline
INF = Interferon
inhib. = inhibitorisch
Insuff. = Insuffizienz
Intox. = Intoxikation
JÜR = Jahresüberlebensrate
Kap. = Kapillaren
klin. = klinisch
KM = Knochenmark
koll. = kollagen
kompensat. = kompensatorisch
Krit. = Kriterien
Lam. = Lamina
lat. = lateral
Leukos = Leukozyten
LJ. = Lebensjahr
Lok. = Lokalisation
Lymphos = Lymphozyten
LZÜ = Langzeitüberlebensrate
makroskop. = makroskopisch
med./ Med. = medikamentös/ Medikamente
Mitos = Mitochondrien
Mm. = Muskulatur
muc. = mucosa
Musc. = Muscularis
MÜZ = mittlere Überlebenszeit
N. = Nervus
neg. = negativ
nekrot. = nekrotisch
NH = Nasenhöhlen
Nll. = Lymphknoten (Nodi lymphatici)
NN = Nebenniere
NNH = Nasennebenhöhlen
NNR = Nebennierenrinde
org./ organ. = organisch
Pat. = Patient
PE = Plattenepithel
periph. = peripher
pos. = positiv
PN = Pyelonephritis
prim. = primär
Prod./ prod. = Produktion/ Produkt/ produziert
progn./ Progn. = prognostisch/ Prognose
Prot. = Proteine
reduz. = reduziert
Rez. = Rezeptor
RM = Rückenmark
Rkt. = Reaktion/en
Rx = Röntgen
RZ = Riesenzellen
sek. = sekundär

SD = Schilddrüse
spez. = speziell
spezif. = spezifisch
Staph. = Staphylokokkus
Stör. = Störung
tbc. = Tuberkulose
temp. = temporär
Thx./ thx. = Therapie/ therapeutisch
tox. = toxisch
u.a. = unter anderem
u/o = und/ oder
v.a. = vor allem
Verb. = Verbindung
Vv. = Venen
z.T. = zum Teil
β = beta