

4 Degeneration, Regeneration, Reparation und Wachstumsstörungen

Andreas Beineke, Marion Hewicker-Trautwein, Robert Klopffleisch

4.1 Reversible und irreversible Zellschäden

4.1.1 Definition

DEFINITION Degenerative Erkrankungen stellen primär nicht entzündliche Prozesse dar, die mit funktionellen und strukturellen Abweichungen einhergehen. In der Terminologie der degenerativen Erkrankungen werden häufig die Endungen „-ose“, „-osis“ oder „-degeneratio“ verwendet. Die Begriffe beziehen sich entweder auf das betroffene Organ bzw. Gewebe (z. B. Arthrose, Hepatitis diaetetica, Myodegeneratio cordis) oder auf das abnormale bzw. vermehrt anfallende Stoffwechselprodukt (z. B. Amyloidose, Lipidose, Glykogenose).

Es ist zu berücksichtigen, dass auch primär entzündliche Krankheiten häufig mit sekundären degenerativen Organveränderungen einhergehen und umgekehrt. Der Vorgang der Degeneration ist zunächst noch reversibel. Allerdings führen länger anhaltende oder massive Noxen, die die zelluläre Homöostase überfordern, zum irreversiblen Zellschaden und letztendlich zum Zelltod. Von Bedeutung ist hierbei insbesondere die Nekrose (S. 85). Weitere irreversible Zellveränderungen stellen u. a. der programmierte Zelltod durch Apoptose (S. 87) und Autophagie (S. 91) dar.

4.1.2 Ursachen

Zellschäden können durch eine Vielzahl endogener und exogener Ursachen hervorgerufen werden. **Sauerstoffmangel ist eine der wichtigsten und häufigsten Ursachen.** Durch die **verminderte Sauerstoffsättigung** des Blutes wird die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien reduziert, sodass ein zelluläres Energiedefizit entsteht. Die Enzyme der mitochondrialen Atmungskette können auch durch Zellgifte, wie Blausäure, direkt gehemmt werden. Weiterhin werden degenerative Prozesse durch eine Vielzahl **physikalischer Noxen**, wie Traumata, ionisierende Strahlen, Elektrizität, Hitze und extreme Kälte, ausgelöst. Bei den **chemischen Ursachen** werden direkt wirkende Toxine (z. B. Blausäure) und Verbindungen unterschieden, die erst nach Aufnahme im Organismus in toxische Metaboliten umgewandelt werden (z. B. Tetrachlorkohlenstoff). Die Schädigung durch **Infektionserreger** kann durch eine intrazelluläre Vermehrung und durch die ausgelöste Entzündungsreaktion im Gewebe hervorgerufen werden. Bestimmte Mikroorganismen sind in der Lage, potente Toxine (z. B. Exfoliatin von *Staphylococcus hyicus*) zu synthetisieren. Ebenso wie bei der erregerbedingten **Entzündungs-**

reaktion wird das betroffene Gewebe bei Allergien und Autoimmunerkrankungen durch freigesetzte zytotoxische Substanzen, wie reaktive Sauerstoffverbindungen aus Immunzellen, geschädigt. **Genetische Ursachen** sind als Erbkrankheiten direkte Auslöser von Zelldegenerationen (z. B. lysosomale Speicherkrankheiten). Sie sind aber auch bei der hereditären Krankheitsempfindlichkeit eines Tieres (Disposition) von Bedeutung. Altersbedingte Organveränderungen werden u. a. auf die Akkumulation degenerativer Prozesse in den Zellen (**zelluläre Seneszenz**) zurückgeführt. Außerdem führen **alimentäre Mangelzustände** (Kachexie) und **Nahrungsexzesse** (Adipositas) zur Zellschädigung. Weiterhin finden sich in der Tiermedizin zahlreiche Beispiele für alimentär bedingte, degenerative Erkrankungen durch fehlende essenzielle Nährstoffe (z. B. Vitamin-E-/Selen-Mangel).

4.1.3 Mechanismen der Zellschädigung

Die schädigenden Noxen können selektiv einzelne Zellstrukturen und Organellen oder unspezifisch mehrere Zellsysteme gleichzeitig betreffen. Besonders empfindlich sind hierbei die Zellmembranen (Plasmalemma), die für das osmotische Gleichgewicht der Zelle verantwortlich sind. Weiterhin stellen die energieliefernden Mitochondrien und das endoplasmatische Retikulum als Ort der Proteinbiosynthese und der Zellkern als Träger des Erbguts häufig betroffene Strukturen dar. Die initiale Schädigung eines Systems kann weitere Veränderungen nach sich ziehen, wodurch die degenerativen Prozesse potenziert werden und auch parallel ablaufen können. Die wichtigsten Dysregulationen sind:

- Energiemangel
- Störung der Kalziumhomöostase
- mitochondriale Dysfunktion der Zelle
- Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen (Abb. 4.1).

■ Energiemangel

Die **energetische Unterversorgung** der Zelle infolge einer verminderten Adenosintriphosphat-(ATP-)Synthese in den Mitochondrien ist einer der häufigsten degenerativen Mechanismen. Der Sauerstoffmangel durch Hypoxie führt zu einer gestörten oxidativen Phosphorylierung in der Atmungskette. Vergleichbar hiermit kommt es bei der Kohlenmonoxidvergiftung zu einem verminderten Sauerstofftransport im Blut, während Blausäure die Enzyme der Atmungskette direkt blockiert (inneres Ersticken). Zahlreiche weitere Prozesse werden durch die mitochondriale Dysfunktion sekundär in Mitleidenschaft gezogen.

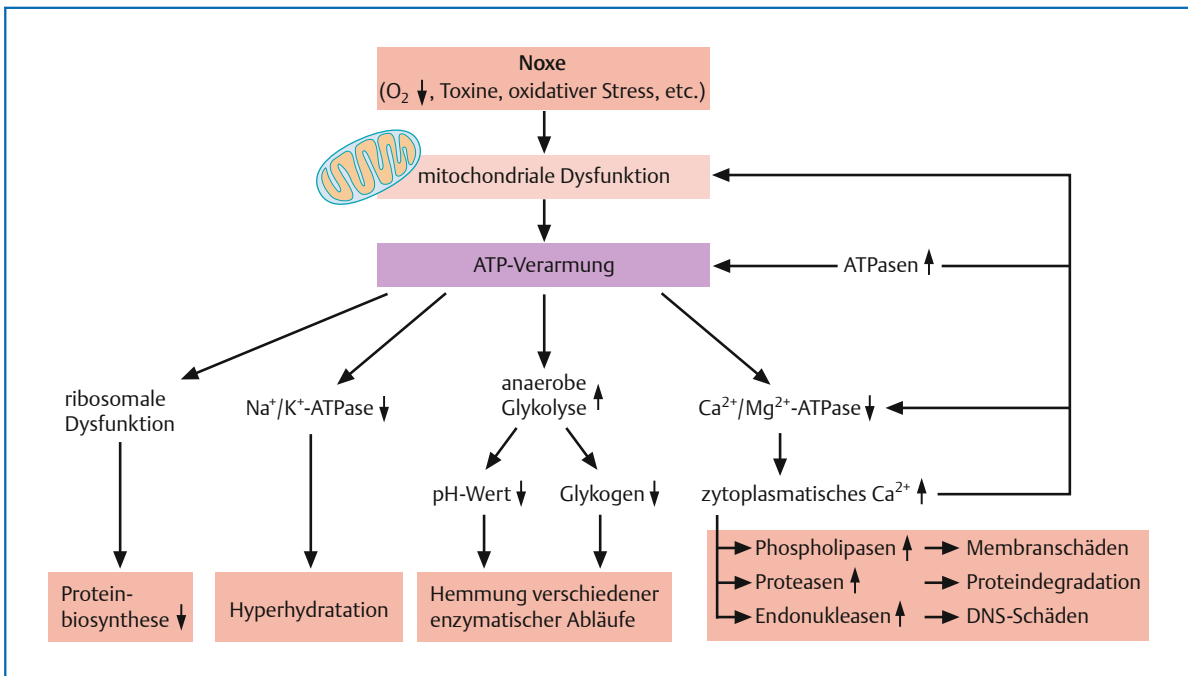


Abb. 4.1 Schematische Darstellung der biochemischen Prozesse im Verlauf der Zellschädigung. Eine zentrale Rolle stellt die ATP-Verarmung infolge der gestörten oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien dar. Der nachfolgende Funktionsausfall energieabhängiger Enzymsysteme führt zur reduzierten Proteinbiosynthese, zur gestörten osmotischen Regulation mit konsekutiver Hyperhydratation, zur anaeroben Glykolyse und Hemmung verschiedener enzymatischer Abläufe in der Zelle. Die gestörte Kalziumhomöostase bewirkt eine Ca²⁺-induzierte Aktivierung von zellschädigenden Enzymen, wie Phospholipasen, Proteasen und Endonukleasen. Außerdem bewirken die Ca²⁺-Ionen eine Aktivierung von ATPasen und beschleunigen so die ATP-Verarmung der Zelle.

Eine zentrale Rolle nimmt hierbei die Hemmung der energieabhängigen Na⁺/K⁺-ATPase ein. Diese transmembrane Ionenpumpe ist für die Aufrechterhaltung des osmotischen Druckes verantwortlich, indem sie gegen einen Konzentrationsgradienten Na⁺-Ionen aus der Zelle und K⁺-Ionen in die Zelle pumpt. Der Ausfall der Na⁺/K⁺-ATPase führt daher zu einer Störung der Elektrolythomöostase mit Natriumanreicherung innerhalb der Zelle. Der erhöhte intrazelluläre osmotische Druck bewirkt einen vermehrten Wassereinstrom mit Zellschwellung und Dilatation der membranbegrenzten Organellen (endoplasmatisches Retikulum, Golgi-Apparat, Mitochondrien). Diese **Hyperhydratation** der Zelle kann lichtmikroskopisch als Vakuolisierung des Zytoplasmas nachgewiesen werden. Durch die Abnahme der ATP-Reserven und dem folgenden Anstieg von Adenosinmonophosphat (AMP) werden die Enzyme der anaeroben Glykolyse (Phosphofruktokinase, Phosphorylase) aktiviert. Die geänderte Stoffwechselsituation bewirkt eine Reduktion zellulärer Glykogenreserven und einen vermehrten Anfall von Laktat und anorganischen Phosphaten. Die entstehende pH-Wert-Absenkung in der Zelle führt zu einer zusätzlichen Hemmung verschiedener Enzymsysteme. Ebenfalls wird durch den ATP-Mangel die Ablösung (Degranulation) der Ribosomen vom endoplasmatischen Retikulum und damit eine verminderte Proteinbiosynthese hervorgerufen.

WISSENSWERTES Die Ablösung der Ribosomen vom rauen endoplasmatischen Retikulum (NISSL-Substanz) infolge degenerativer Prozesse ist besonders in Neuronen und Ganglienzellen ausgeprägt. Sie ist bereits lichtmikroskopisch nachweisbar. Dieser Vorgang wird Chromatolyse genannt und stellt ein histologisches Charakteristikum von neurodegenerativen Erkrankungen, z. B. der „equine motor neuron disease“, dar. Die betroffenen Pferde weisen infolge neuronaler Degenerationen im Rückenmark eine neurogene Muskelatrophie auf.

Die equine Dysautonomie (Graskrankheit) ist eine idiopathische, häufig letal verlaufende Krankheit der Pferde. Die unspezifische klinische Symptomatik, wie Kolik, Tympanie und Schluckbeschwerden, basiert auf einer Innervationsstörung in Verbindung mit chromatolytischen Vorgängen in den autonomen Ganglien des Verdauungstrakts. Die histologische Untersuchung des Ganglion coeliacum gibt daher wichtige Hinweise auf das Vorliegen der Krankheit.

■ Störung der Kalziumhomöostase

Die Hemmung der energieabhängigen Ca²⁺-/Mg²⁺-ATPase ist eng mit dem ATP-Mangel verbunden und bewirkt eine **Störung der zellulären Kalziumhomöostase**. Der transmembrane Ionentransporter reguliert das Gleichgewicht, indem er die Ca²⁺-Konzentration im Zytosol deutlich niedriger als im Extrazellulärraum hält. Außerdem bewirkt das Enzym eine Sequestrierung der Ionen im endoplasmatischen Retikulum und in den Mitochondrien. Folglich führt ein Wegfall der Barrierefunktion entsprechend dem Konzentrationsgradienten zu einem exzessiven zytosolischen Ca²⁺-Ionenanstieg. Hierdurch werden verschiedene Ca²⁺-

abhängige Enzyme vermehrt und unkontrolliert aktiviert. Von besonderer Bedeutung ist eine durch die Ionen induzierte, gesteigerte ATPase-Aktivität, durch die der Prozess der zellulären Energieverarmung zusätzlich beschleunigt wird. Weiterhin führt die Ca^{2+} -bedingte Aktivierung von Phospholipasen und Proteasen zu Schäden an den Zellmembranen und am Zytoskelett, während aktivierte Endonukleasen das Chromatin im Zellkern angreifen und degradieren.

■ Mitochondriale Dysfunktion der Zelle

Erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentrationen bewirken eine zusätzliche **Funktionsstörung der Mitochondrien**. Durch die Permeabilitätserhöhung der Mitochondrienmembran entsteht ein gestörtes Membranpotenzial, wodurch die oxidative Phosphorylierung und die ATP-Gewinnung gehemmt werden. Durch die Freisetzung von mitochondrialem Cytochrom C kann die Apoptosekaskade ausgelöst werden. Mitochondriale Dysfunktionen werden auch durch weitere membranschädigende Prozesse, z. B. oxidativer Stress mit Lipidperoxidation, hervorgerufen. Irreversible Zellschäden sind durch einen unumkehrbaren Funktionsausfall der Mitochondrien gekennzeichnet.

■ Bildung von reaktiven Sauerstoffverbindungen

Zu den **reaktiven Sauerstoffverbindungen** („reactive oxygen species“, ROS) gehören das Wasserstoffperoxid (H_2O_2) sowie freie Radikale, wie das Hydroperoxid-Anion (O_2^-) und das hochreaktive Hydroxylradikal ($\text{OH}\cdot$).

ROS entstehen als Nebenprodukte der mitochondrialen Atmungskette, bei der Phagozytose (S. 170) durch Entzündungszellen und beim Reperfusionsschaden. Die Entstehung wird auch durch ionisierende Strahlen (z. B. UV- oder Röntgenstrahlen) oder verschiedene Chemikalien (z. B. Doxorubicin) begünstigt. I.d.R. werden ROS im Zellstoffwechsel durch Antioxidantien, wie Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase, Vitamin C und E, neutralisiert. Ein Ungleichgewicht zwischen radikalbildenden und protektiven Prozessen wird daher als oxidativer Stress bezeichnet. Die vermehrte Konzentration von ROS führt so durch eine Lipidperoxidation zu Membranschäden. Zusätzlich finden sich oxidative Proteinmodifikationen und Schäden der Nukleinsäuren. Eindrucksvoll sieht man dies bei der Weißmuskelkrankheit, hervorgerufen durch einen alimentären Mangel an Vitamin E und/oder Selen (Kofaktor der Glutathionperoxidase). Durch die ungehemmte Lipidperoxidation finden sich bei der Sektion der betroffenen Tiere oft massive, degenerative Veränderungen in Herz- und Skelettmuskulatur. Weiterhin beruht die Hepatopathie infolge der alimentären Kupfervergiftung der Schafe oder der Kupferspeicherkrankheit des Bedlington Terriers auf einer vermehrten Radikalbildung durch das Schwermetall.

4.1.4 Morphologische Veränderungen im Verlauf der Zellschädigung

■ Makroskopische und lichtmikroskopische Veränderungen

Makroskopisch sind die Organe mit Degeneration diffus vergrößert, blass und weisen eine teigige oder brüchige Konsistenz auf. Lichtmikroskopisch zeigen akut geschädigte Zellen häufig aufgrund der Hyperhydratation eine **vaakuoläre Degeneration**. Dieser zunächst noch reversible Prozess ist lichtmikroskopisch durch ein blasses, aufgelockertes Zytoplasma mit Zellschwellung gekennzeichnet. Durch den Wassereinstrom in den Kern kann ein aufgelockerter Nukleus (**degenerative Kernschwellung**) mit Nukleolenverkleinerung und Hypochromasie (verminderte Chromatinfärbbarkeit) beobachtet werden. Wird der degenerative Vorgang nicht unterbrochen, entwickelt sich die hydropische Schwellung der Zelle. Hier finden sich bereits irreversible Veränderungen wie Fragmentation und Lyse der Organellen und des Zellkerns.

Obwohl der kritische Punkt im Übergang zwischen noch reversiblen und bereits letalen Veränderungen („point of no return“) nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung noch nicht exakt definiert ist, sind letale Schäden durch exzessive Membranzerstörungen gekennzeichnet. Die **ballonierende Degeneration** ist die extreme Form der hydropischen Veränderungen. Sie kommt u. a. bei Infektionen mit epitheliotropen Viren (z. B. Maul- und -Klauenenseuche-Virus, Pockenviren) in Epithelien vor. Persistierende oder schwerwiegende Noxen führen zur **Nekrose** der Zelle.

FAZIT



Die histologische Untersuchung von biopsisch oder postmortal entnommenen Gewebeproben führt zur Erstellung ätiologischer Differenzialdiagnosen. Da verschiedene Noxen identische strukturelle Veränderungen der Zelle bzw. der Gewebe hervorrufen können, werden in der Diagnostik häufig weiterführende Methoden, z. B. toxikologische Analysen, angewendet.

■ Ultrastrukturelle Veränderungen infolge der Zellschädigung

Makroskopisch und lichtmikroskopisch finden sich zelluläre Alterationen oft erst mehrere Stunden nach dem primären Insult. Mittels Elektronenmikroskopie können jedoch bereits innerhalb weniger Minuten ultrastrukturelle Befunde in den Zellen erhoben werden (Abb. 4.2).

Zellmembran

Die Zellmembran (Plasmalemma) besteht aus einer bimolekularen Phospholipidschicht mit integralen und peripheren Membranproteinen. Über Adhäsionsmoleküle steht sie mit der extrazellulären Matrix und benachbarten Zellen in Verbindung. Zusätzlich finden sich kohlenhydrathaltige Proteine (Glykoproteine), die teils als Rezeptoren fungieren bzw. die Glykokalyx an der Zelloberfläche darstellen.

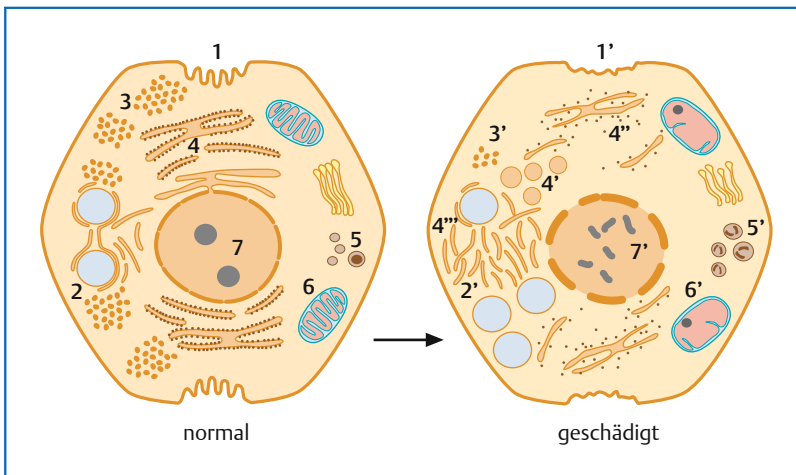


Abb. 4.2 Vergleichende Betrachtung der zellulären Strukturen in normalen und akut geschädigten Zellen. 1 = Mikrovilli, 1' = Verlust der Mikrovilli; 2 = Lipidtröpfchen, 2' = Zunahme der Lipidtröpfchen; 3 = Glykogen, 3' = Abnahme der Glykogenreserven (Glykogenolyse); 4 = endoplasmatisches Retikulum (ER), 4' = Dilatation des ER, 4'' = Ablösung der Ribosomen (Degranulation des rauen ER), 4''' = Proliferation des glatten ER; 5 = Lysosomen, 5' = Autophagolysosomen; 6 = Mitochondrien, 6' = Mitochondrienschwellung, Cristolyse und Bildung von amorphen Granula; 7 = Zellkern, 7' = Kondensation und Peripherisierung des Chromatins.

Außerdem werden Mitochondrien, endoplasmatisches Retikulum, Golgi-Apparat, Lysosomen und Peroxisomen im Zytoplasma von einer Membran begrenzt.

Durch den Verlust von Desmosomen und Schlussleisten (**Zonulae occludentes**) an der Zellmembran bei degenerativen Prozessen lösen sich Zellen aus dem Gewebeverband und runden sich ab (**Individualisierung**). Geschädigte Zellen zeigen oft verkürzte Mikrovilli und zytoplasmatische Abschnürungen an der Zelloberfläche (**Abb. 4.2**).

Zilien sind spezialisierte, bewegliche Zellfortsätze des Respirations- und Genitaltrakts. Der Verlust von Zilien (**Deziliation**) des pulmonalen Flimmerepithels kann durch Virusinfektionen oder Inhalation von reizenden Stoffen hervorgerufen werden. Die mit fortschreitendem Zellschaden zunehmend auftretenden, konzentrischen Membranfragmente (**Myelinfiguren**) im Zytoplasma entstehen durch Fragmentierung und Degradierung von membrangebundenen Organellen. Myelinfiguren finden sich demnach besonders häufig in Zellen mit einem ausgeprägten endoplasmatischen Retikulum, wie den Skelettmuskelzellen. Massive Membranerstörungen mit Freisetzung von Zytoplasmabestandteilen in den Extrazellulärraum finden sich bei irreversiblen Zellschäden, z. B. der Nekrose.

Zytoplasma

Das Zytoplasma wird von der Zellmembran umschlossen. Es enthält das Zytoskelett und die Organellen. Zu den Zeileinschlüssen, dem Paraplasma, zählen Speicherstoffe wie Glykogen, Lipide und Pigmente. Aufgrund des anaeroben Zellstoffwechsels gehen viele akute Degenerationen mit einem raschen Verbrauch der zellulären Glykogenreserven (**Glykogenolyse**) einher (**Abb. 4.2**). Weiterhin stellt die vermehrte Ansammlung bzw. der unzureichende Abbau von endogenen Substanzen einen pathologischen Prozess dar (**Abb. 4.2**). Beispiele sind die Leberverfettung und die Rückresorption von Eiweißverbindungen in den Nierentubuli (**hyalintropfige Speicherung**) infolge der Proteinurie sowie die intrazelluläre Glykogenspeicherung in Hepatozyten beim Diabetes mellitus. Ansammlungen von geschädigten Zellbestandteilen als **Lipofuszin** finden sich bei der Zellalterung. Hämosiderin kann lokal im Bereich von Blu-

tungen oder systemisch bei der Hämolyse nachgewiesen werden.

Endoplasmatisches Retikulum

Das endoplasmatische Retikulum (ER) stellt ein membranumschlossenes Hohlraumsystem der Zelle dar. Es dient dem gleichzeitigen Ablauf verschiedener biochemischer Prozesse. Als Ort der Proteinbiosynthese finden sich am rauen ER zahlreiche Ribosomen, während das glatte ER frei von Ribosomen ist. Durch den Verlust der osmotischen Regulation aufgrund einer Zellschädigung entsteht durch den vermehrten Wassereinstrom eine Erweiterung (**Vesikulatation**) des ER (**Abb. 4.2**). Dies wird lichtmikroskopisch als **vakuläre Degeneration** wahrgenommen. Außerdem können zelluläre Schäden häufig mit einer Ablösung (Degranulation) der Ribosomen vom rauen ER einhergehen, sodass sich die Anzahl an freien Ribosomen im Zytoplasma erhöht (**Abb. 4.2**). Massive Schädigungen führen durch Membranerstörungen zum **Kollaps** und zur **Fragmentierung** der Organellen.

WISSENSWERTES Das raue endoplasmatische Retikulum in Neuronen wird auch als Nissl-Substanz oder Tigroid bezeichnet und stellt sich lichtmikroskopisch als körnige oder schollige Veränderungen im Soma (Perikaryon) von Neuronen dar. Aufgrund des spezifischen Färbeverhaltens spricht man auch von chromatophilen Substanzen. Bei verschiedenen Krankheitsprozessen wie der equinen Dysautonomie („grass sickness“ bzw. Graskrankheit oder der „motoneuron disease“) kommt es zur Ablösung der Ribosomen vom rauen ER, ein Vorgang, der als Chromatolyse bezeichnet wird.

Die Hypertrophie des glatten ER stellt eine Adaptation an eine gesteigerte Metabolisierungsleistung oder Detoxifizierung der Zelle dar. Subletale toxische Wirkungen führen zur Proliferation des Hohlraumsystems (**Abb. 4.2**). Diese Induktion wird auch bei der langfristigen Gabe bestimmter Medikamente (z. B. Barbiturate) beobachtet, sodass durch den beschleunigten Abbau in der Leber mit der Zeit subtherapeutische Dosen erzeugt werden, was eine Dosiserhöhung notwendig macht.

Lysosomen

Primäre Lysosomen entstehen durch Abschnürungen vom **Golgi-Apparat**. Durch ihren hohen Gehalt an hydrolytischen Enzymen sind die Lysosomen an einer Vielzahl von Abbauvorgängen innerhalb der Zelle beteiligt. Der Prozess der Heterophagie beschreibt den lysosomalen Abbau von exogenem Material, das über Phagozytose (Aufnahme von Partikeln) oder Pinozytose (Aufnahme von Flüssigkeit und darin gelösten Molekülen) aufgenommen wurde. Hierbei fusionieren die enzymhaltigen primären Lysosomen mit membrangebundenen, materialhaltigen Vakuolen zu **sekundären Lysosomen** (syn. **Phagolysosomen**).

Bei der Autophagozytose kommt es zu einer lysosomalen Verdauung von zelleigenen Bestandteilen. Zellorganellen werden mit einer Membran umschlossen, die anschließend mit Lysosomen zu Autophagolysosomen fusionieren (Abb. 4.2). Die Autophagie stellt einen Mechanismus der Zelle zur Entfernung geschädigter Organellen dar. Durch die unzureichende Zersetzung von Zellbestandteilen, insbesondere von lipidhaltigem Material, entwickeln sich sog. Residualkörperchen („residual bodies“). Eine pathologische Akkumulation von Stoffwechselprodukten findet sich auch bei lysosomalen Speicherkrankheiten (S. 33). Vergleichbar den ultrastrukturellen Veränderungen des endoplasmatischen Retikulums kommt es bei der hydropischen Degeneration zu einer Vesikulation und Fragmentation der Zisternen des Golgi-Apparats. **Peroxisomen** sind lysosomenähnliche Organellen, die an verschiedenen Metabolisierungs- und Detoxifizierungsprozessen in der Zelle beteiligt sind. Eine **Peroxisomenproliferation** kann z. B. durch die Gabe verschiedener hypolipidämischer Medikamente ausgelöst werden.

Mitochondrien

Mitochondrien sind membranbegrenzte Organellen, die der Energieproduktion dienen. Demzufolge liegen sie in hoher Anzahl in stoffwechselaktiven Zellen, wie den Herzmuskelzellen, vor. In der Mitochondrienmembran findet die oxidative Phosphorylierung statt, während der Zitratzyklus und die β -Oxidation von Fettsäuren in der Matrix ablaufen. Die Oberfläche der Innenmembran wird durch ein Lamellensystem, bestehend aus Schläuchen (Tubuli) oder Leisten (Cristae), erhöht.

Mitochondrien werden durch zahlreiche Ursachen primär oder sekundär geschädigt. Persistierende, subletale Schäden führen als Adaptationsmechanismus zu einer Zunahme der Mitochondrienanzahl (**Mitochondrienhyperplasie**) im Zytoplasma. Im Zuge der hydropischen Degeneration kommt es durch die gestörte osmotische Regulation zu einer Größenzunahme der Mitochondrien (**Mitochondrienschwellung**; Abb. 4.2). Weiterhin gehen Zellschäden mit einer Zerstörung der Leisten der inneren Membran (Cristolyse), Degradation der Matrixproteine und Kalzifikation einher. Mit zunehmender Intensität und Dauer der Noxe können vermehrt dichte, amorphe Granula im Innenraum der Mitochondrien elektronenmikroskopisch festgestellt werden. Der vermehrte Abbau von geschädigten Organellen durch Autophagozytose führt außerdem zur

Mitochondrienarmut in der geschädigten Zelle. Riesenmitochondrien entstehen durch eine Fusion bzw. ausbleibende Teilung der Organellen (z. B. bei Urämie, Hypovitaminosen).

Zytoskelett

Das Zytoskelett besteht aus Mikrotubuli (\varnothing 25 nm), Mikrofilamenten (\varnothing 6 nm) und Intermediärfilamenten (\varnothing 10 nm). Sie besitzen eine entscheidende Bedeutung bei der Aufrechterhaltung der Zellform, der Zellmigration, der zytoplasmatischen Transportprozesse und der Zellteilung.

PRAXIS Die Identifizierung verschiedener Intermediärfilamente mittels Immunhistologie (Tab. 8.9) ermöglicht die Zuordnung des Ausgangsgewebes von Zellen, z. B. bei Tumoren mit unklarer Histogenese. Hierbei bleibt hervorzuheben, dass Keratinfilamente von epithelialen Zellen synthetisiert werden, während Bindegewebszellen und Muskelzellen Vimentin- bzw. Desminfilamente exprimieren. Neurofilamente sind charakteristisch für Neurone und saures Gliafaserprotein für Astrozyten.

Alterationen des Zytoskeletts gehen mit einer gestörten Struktur und Beweglichkeit der Zelle und Organellen einher. Zusätzlich kann es im Zuge der Zellschädigung zur Akkumulation von fibrillärem Material im Zytoplasma kommen. Als Beispiel dienen Keratinaggregate in Hepatozyten bei chronisch-toxischer Leberzellschädigung (**Malloxy-Körperchen**). Außerdem sind Nervenfaserschwellungen (**Sphäroide**) bei neurodegenerativen Erkrankungen u. a. auf eine axonale Anreicherung von nicht phosphorylierten Neurofilamenten und dem Amyloidvorläuferprotein („amyloid precursor protein“) zurückzuführen.

Zellkern

Der Zellkern (Nukleus) enthält die Chromosomen als Träger der Erbinformation. Er besteht aus dem Kernplasma (Karyoplasma), das von der Kernhülle (Karyotheka) umschlossen ist. Innerhalb der Membran finden sich Poren, die dem Transport von Nukleinsäuren in das Zytoplasma dienen. Eine frühe, subletale, degenerative Erscheinung ist die Wanderung des Kernkörperchens (Nukleolus) zur Kernhülle (nukleoläre Margination). Die Kondensation und Peripherisierung des Chromatins (Kernwandhyperchromasie) sind weitere ultrastrukturelle Zeichen der Zellschädigung (Abb. 4.2). Irreversible Veränderungen stellen hierbei Zellkernschrumpfung mit Verklumpung des Chromatins (Karyopyknose), Zerfall des Kernes in Bruchstücke (Karyorrhexis) und deren Auflösung durch lysosomale Enzyme (Karyolyse) dar. Mehrkernigkeit entsteht entweder durch Zellfusion oder gehemmte Trennung des Zytoplasmas nach erfolgter Kernteilung.

WISSENSWERTES Mittels Elektronenmikroskopie können bereits sehr dezente bzw. frühzeitige Zellschäden, noch vor dem Auftreten lichtmikroskopisch sichtbarer Abweichungen, nachgewiesen werden. Beispielsweise finden sich bei der sog. „minimal-change disease“ der Niere lediglich ggr. glomeruläre Veränderungen, die häufig nur ultrastrukturell nachgewiesen werden können. Betroffene Tiere weisen jedoch häufig eine ausgeprägte Proteinurie auf. Außerdem wird die ultrastrukturelle Untersuchung in der Diagnostik von kongenitalen Myopathien (z. B. „nemaline myopathy“) verwendet. Die Elektronenmikroskopie stellt die Methode der Wahl bei der Untersuchung von Lungenbiopsien auf das Vorliegen der ziliären Dyskinesie (Kartagener Syndrom) und von Hautbiopsien bei Verdacht auf einen angeborenen Kollagendefekt (Dermatosparaxie) dar.

4.1.5 Nekrose

Die Nekrose ist eine Form der irreversiblen Zerstörung der Zelle. Im Gegensatz zur Apoptose (S.87) und zum Zelltod durch Autophagie (S.91) stellt sie einen energieunabhängigen Prozess dar. Die Nekrose entsteht bei anhaltender Schädigung im Anschluss an eine vakuoläre oder ballonierende Degeneration bei Überforderung der zellulären Adaptationsmechanismen oder direkt durch massive, letal wirkende Noxen. Häufige Ursachen sind extremer Sauerstoffmangel und Membranzerstörungen. Im Vergleich zur Hypoxie führt die Ischämie durch Minderdurchblutung eines Organs (z. B. durch Gefäßthrombosen) deutlich schneller zum Zelltod, da Sauerstoff und zusätzlich lebenswichtige Substanzen (z. B. Glukose) nicht mehr für den Zellmetabolismus zur Verfügung stehen. Außerdem werden toxische Stoffwechselprodukte durch die Zirkulationsstörung nicht mehr adäquat aus dem geschädigten Gewebe abtransportiert.

■ Zytologische Veränderungen bei der Nekrose

Im histologischen Präparat ist bei der Hämatoxylin-Eosin-Färbung das Zytoplasma nekrotischer Zellen deutlich rosa gefärbt. Diese **Hypereosinophilie** ist auf den Verlust basophiler Strukturen (z. B. ribosomale Nukleinsäuren) und die vermehrte Bindung des Farbstoffs Eosin an denaturierte Proteine zurückzuführen. Weiterhin sind nekrotische Zellen oft stark vakuolisiert und geschwollen (Abb. 4.3, Tab. 4.1). Zur Abgrenzung der Nekrose von anderen Formen des Zelltods, wie der mit Zellschrumpfung einhergehenden Apoptose, wird daher auch der Begriff **Onkose** verwendet. Als Ausdruck einer zunehmend gestörten Membranintegrität und einer Lyse der Organellen wird ultrastrukturell eine deutliche Anreicherung von Myelinfiguren im Zytoplasma beobachtet. Freigesetzte, lysosomale Enzyme führen zur zytoplasmatischen Proteolyse mit Degradation des Zytoskeletts. Darüber hinaus werden durch die Ruptur der Zellmembran zytoplasmatische Bestandteile freigesetzt, die chemotaktisch wirken und damit die Infiltration von Entzündungszellen hervorrufen (Tab. 4.1). Final kann es zur **dystrophischen Verkalkung** der Zelle bzw. des nekrotischen Gewebes kommen. Irreversible Kernveränderungen (S.84) bei der Nekrose sind durch **Karyopyknose**, **Karyorrhexis** und **Karyolyse** gekennzeichnet.

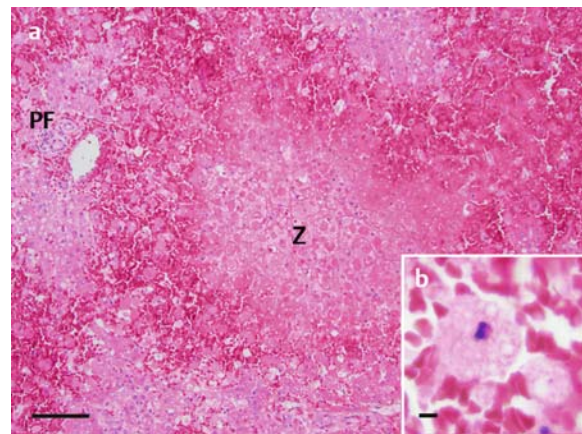


Abb. 4.3 Massive Lebernekrose eines Hundes nach Aufnahme von Blaualgentoxin (Nodularin).

a Die Koagulationsnekrose zeichnet sich durch eine erhaltene Leberläppchenstruktur und Hypereosinophilie des Gewebes aus. **PF** = Portalfeld. **Z** = Läppchenzentrum. Balken = 150 µm.

b Stärkere Vergrößerung eines abgelösten, nekrotischen Hepatozyten mit Zellschwellung, zytoplasmatischer Vakuolisierung und Kernpyknose. Balken = 15 µm.

■ Formen der Nekrose

Koagulationsnekrose

DEFINITION Bei einer Koagulationsnekrose (Gerinnungsnekrose) ist die Architektur des abgestorbenen Gewebes noch erhalten. Die betroffenen Areale sind durch eine feste und trockene Beschaffenheit gekennzeichnet.

Histologisch zeigt sich bei der Koagulationsnekrose eine homogene, eosinophile Färbung der Zellen, die sich durch die intrazelluläre Azidose infolge der Zellschädigung und nachfolgender Denaturierung von Strukturproteinen entwickelt. Die typische Erhaltung der Gewebearchitektur entsteht durch die Inaktivierung von proteolytischen Enzymen, sodass Abbauvorgänge in den nekrotischen Geweben gehemmt werden (Abb. 4.3). Die trockene Beschaffenheit des abgestorbenen Gewebes resultiert aus einer Fibrinpolymerisation und Dehydratation. Hypoxische Schädigungen führen klassischerweise in nahezu allen Organen, mit Ausnahme des zentralen Nervensystems, zu dieser Nekroseform. Als Folge kann das nekrotische Gewebe durch Granulationsgewebe ersetzt (Organisation) oder abgekapselt (Demarkation) werden.

Kolliquationsnekrose

DEFINITION Die Kolliquationsnekrose (Erweichungsnekrose, Malazie) geht im Gegensatz zur Koagulationsnekrose mit einer Verflüssigung des Gewebes einher. Diese Form wird u. a. nach Sauerstoffmangel in lipidreichen Geweben (z. B. zentrales Nervensystem) beobachtet, in denen nur wenige koagulierbare Proteine vorkommen.

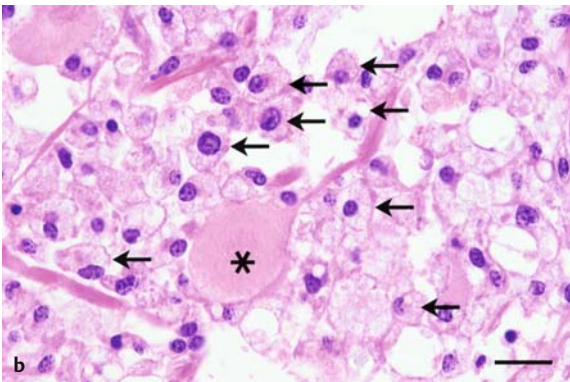


Abb. 4.4 Myelomalazie beim Hund.

- a Rückenmarksquerschnitt mit bilateraler Kolliquationsnekrose (Sterne).
 b Histologisch findet sich ein nahezu vollständiger Verlust der Gewebearchitektur mit Abräumreaktionen durch Gitterzellen (Pfeile). Lediglich einzelne degenerierte Neuronen können im nekrotischen Gewebe nachgewiesen werden (Stern). Balken = 40 µm.

Beispiele für Kolliquationsnekrosen sind **Malazien** im kani-nen Rückenmark durch Bandscheibenvorfälle oder fibro-kartilaginäre Embolien (Abb. 4.4). Histologisch sind die Herdläsionen durch aktivierte Mikrogliazellen mit Phago-zytose von nekrotischem Material und deren Differenzierung in Gitterzellen charakterisiert. Weiterhin führen Infektionen mit Bakterien oder Pilzen zu einer Leukozyten-aktivierung mit Freisetzung proteolytischer Enzyme, durch die das Gewebe zersetzt und verflüssigt wird. Die Fett-gewebsnekrose stellt eine Sonderform dar, bei der es durch Freisetzung von Fettsäuren zur Verseifung (**Saponifikation**) des Gewebes kommt. Ein klassisches Beispiel ist die enzymatische Schädigung bei der Pankreatitis (Pankreas-lipasen) mit Nekrose des abdominalen Fettgewebes.

Verkäsende Nekrose

Bei der verkäsenden Nekrose ist das Gewebe von brüchiger und körniger Beschaffenheit. Mikroskopisch können frag-mentierte Zellen und amorphes Material nachgewiesen werden. Im Zentrum der Schädigung findet sich häufig eine dystrophische Verkalkung. Die verkäsende Nekrose entsteht typischerweise durch persistierende Noxen bzw. Infektionen mit schwer abbaubaren Bakterien, wie bei der Tuberkulose (Abb. 4.5) oder Pseudotuberkulose. Die ver-



Abb. 4.5 Tuberkulose (Mykobakterien-Infektion) beim Schwein. Granulomatöse Lymphadenitis mit verkäsenden Nekrosen (Sterne) des Lungenlymphknotens.

käsende Nekrose stellt eine chronische Läsion dar, die wie die Kolliquationsnekrose durch den Verlust der Gewebe-architektur gekennzeichnet ist.

Gangrän

Die Gangrän stellt eine Nekroseform dar, bei der das Ge-webe durch Autolyse und Fäulnis zerfällt und sich infolge des Hämoglobinabbaus dunkel färbt. Es werden die feuchte und trockene Form sowie der Gasbrand unterschieden.

Die **feuchte Gangrän** entsteht häufig durch Besiedlung von nekrotischem Gewebe mit saprophytären Bakterien. Andererseits können Saprophyten, wie bei der Aspirati-onspneumonie, auch direkt Nekrosen hervorrufen. Die Or-gane sind bei der feuchten Gangrän weich, feucht und dunkelgrün bis schwarz gefärbt und stark im Geruch ver-ändert (Bildung von Sulfmethämoglobin und Eisensulfid). Sollte das Tier nicht an einer generalisierten Infektion durch Fäulnisbakterien (**Sapramie**) versterben, können die betroffenen Organe bzw. Organteile abgekapselt werden. Sie verbleiben im Körper (**Sequester**) oder werden vom Organismus abgestoßen.

Die **trockene Gangrän** entsteht durch Austrocknung des nekrotischen Gewebes (z. B. bei niedriger Luftfeuchtig-keit). Eine sekundäre, bakterielle Besiedlung unterbleibt. Entsprechend sind die betroffenen Gewebe trocken und braunschwarz gefärbt (Mumifikation).

KLINIK Der **Gasbrand** entsteht durch die Besiedelung von nekrotischem Gewebe mit gasbildenden, anaeroben Bakte-rien. Häufig handelt es sich um Infektionen mit Clostridien. Makroskopisch sind die betroffenen Gewebe dunkelrot bis schwarz verfärbt und von sulzig-ödematöser bis hämorrhagi-scher oder trockener Beschaffenheit. Weiterhin knistern die betroffenen Stellen bei der Palpation aufgrund einer Emphysembildung. Der **Wund-** und **Geburtsrauschbrand** (Pararanschbrand) entsteht durch eine lokale Infektion des zuvor geschädigten Gewebes mit *Clostridium (Cl.) septicum* oder *Cl. novyi*. Beim **Ranschbrand** gelangt der Erreger (*Cl. chauvoei*) hämatogen in das traumatisierte Gewebe. In beiden Fällen begünstigt das anaerobe Milieu im abgestor-benen Gewebe das Keimwachstum mit Gasbildung und Toxinproduktion.

4.1.6 Apoptose

DEFINITION Die Apoptose ist eine Form der irreversiblen Zellzerstörung. Im Gegensatz zur Nekrose ist sie jedoch ein energie-(ATP-)abhängiger, kontrollierter Prozess, weshalb sie auch als programmierter Zelltod oder Selbstmordprogramm der Zelle bezeichnet wird.

Die Apoptose tritt bei pathologischen und physiologischen Prozessen auf. Sie ist z. B. während der Embryonalentwicklung von besonderer Relevanz. Auch im adulten Organismus werden physiologische Körperfunktionen, wie die hormonelle Involution des Uterus und die Zellmauserung, durch Apoptose geregelt. Außerdem ist der programmierte Zelltod für die Kontrolle von immunologischen und entzündlichen Prozessen, z. B. bei der negativen Selektion im Thymus und der Hemmung von überschießenden Entzündungsreaktionen („activation-induced cell death“), verantwortlich. Des Weiteren eliminieren zytotoxische T-Zellen durch Apoptoseinduktion virusinfizierte oder neoplastische Zellen.

■ Pathologische Apoptose

Die Apoptose stellt einen streng kontrollierten Prozess dar, sodass sowohl eine überschießende als auch eine verminderte Induktion zu krankhaften Zuständen führt. Eine **exzessive Apoptoseinduktion** findet man u. a. im Zusammenhang mit DNS-Schäden durch ionisierende Strahlen oder Zytostatika. Weiterhin vermögen verschiedene Viren die Wirtszellen durch den programmierten Zelltod zu zerstören. In diesem Zusammenhang wird eine vermehrte Apoptose von Immunzellen infolge verschiedener Virusinfektionen, z. B. bei der Hundestaube- oder der felines Immundefizienz-Virus-Infektion (FIV), als eine Ursache für die Leukopenie und Immunsuppression bei diesen Infektionskrankheiten beobachtet. Interessanterweise wird die Apoptosekaskade auch durch Hypoxie bzw. Ischämie initial aktiviert. Allerdings bewirkt die Energieverarmung bei

länger bestehendem Sauerstoffmangel eine sekundäre Nekrose.

Im Vergleich hierzu kann eine **Hemmung der Apoptose** durch einen Überschuss an antiapoptotischen (z. B. Bcl2) und/oder einen Mangel an apoptosefördernden Mediatoren (z. B. Bax) hervorgerufen werden. Der Prozess wird u. a. bei der Progression verschiedener Tumoren beobachtet. Außerdem kann eine Apoptoseresistenz von Immunzellen zur klonalen Expansion von autoaggressiven Lymphozyten führen. In diesem Zusammenhang basiert das autoimmune lymphoproliferative Syndrom (ALPS) des Menschen auf einer Störung der lymphozytären Apoptose mit konsekutiver Lymphadenopathie, Splenomegalie und Autoimmunphänomenen. Eine Dysregulation des programmierten Zelltods während der Wundheilung führt zudem zur überschießenden Granulationsgewebsbildung und Fibrose.

■ Zytopathologie der Apoptose

Im Gegensatz zur Nekrose geht die Apoptose mit einer **Zellschrumpfung** einher (Tab. 4.1). Von der Apoptose sind i. d. R. nur einzelne Zellen oder kleinere Zellgruppen im Gewebe betroffen. Die Zellkerne sind pyknotisch oder karyorrhektisch. Bei der ultrastrukturellen Untersuchung mittels Elektronenmikroskopie kann deutlich verdichtetes Chromatin, das unter der Kernmembran aggregiert (Margination), dargestellt werden. Im Zytoplasma finden sich membranumhüllte apoptotische Körperchen („apoptotic bodies“) mit kondensierten Kernfragmenten oder dicht gepackten Organellen (Abb. 4.6). Darüber hinaus bilden sich an der Zelloberfläche zytoplasmatische Membranabschnürungen, die von Nachbarzellen oder Makrophagen phagozytiert werden (Tab. 4.1). Die Zellmembran bleibt bei diesem Vorgang intakt, sodass keine chemotaktisch wirkenden Zellbestandteile freigesetzt werden. Eine Entzündungsreaktion, wie sie bei der Nekrose auftritt, unterbleibt daher (Tab. 4.1). Allerdings können bei schweren Insulten aufgrund von Membranschädigungen, eines ATP-Mangels oder Caspasen häufig sekundäre Nekrosen mit Leukozyteninfiltrationen beobachtet werden.

Tab. 4.1 Unterscheidungsmerkmale zwischen Nekrose und Apoptose.

Merkmal	Nekrose	Apoptose
Zellgröße	Schwellung	Schrumpfung
Zellkern	Pyknose, Karyorrhexis und Karyolyse	Pyknose und Karyorrhexis, Fragmentation der genomischen DNS in Nukleosomen und Oligonukleosomen
Zellmembran und Zytoplasma	defekte Membran und Freisetzung von Zytoplasmabestandteilen	intakte Membran, Bildung von apoptotischen Körperchen
Gewebereaktion	häufig deutliche Entzündung durch Infiltration von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten	Phagozytose durch Makrophagen und Nachbarzellen, keine ausgeprägte Entzündung
Bedeutung	pathologisch, irreversibler Vorgang	physiologisch oder pathologisch, irreversibler Vorgang

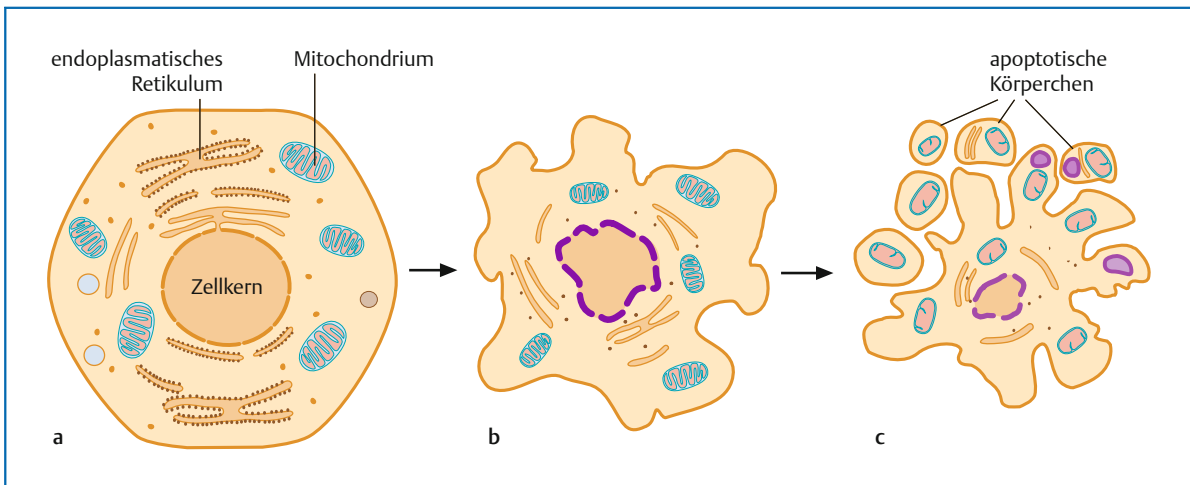


Abb. 4.6 Morphologische Veränderungen bei der Apoptose.

a) Normale Zelle.

b) Die Frühphase der Apoptose ist durch eine Schrumpfung und Chromatin-Kondensation der Zelle gekennzeichnet.

c) Im weiteren Verlauf werden die verdichteten, membranumhüllten Kern- und Zytoplasmabestandteile als apoptotische Körperchen von der Zelle abgeschnürt.

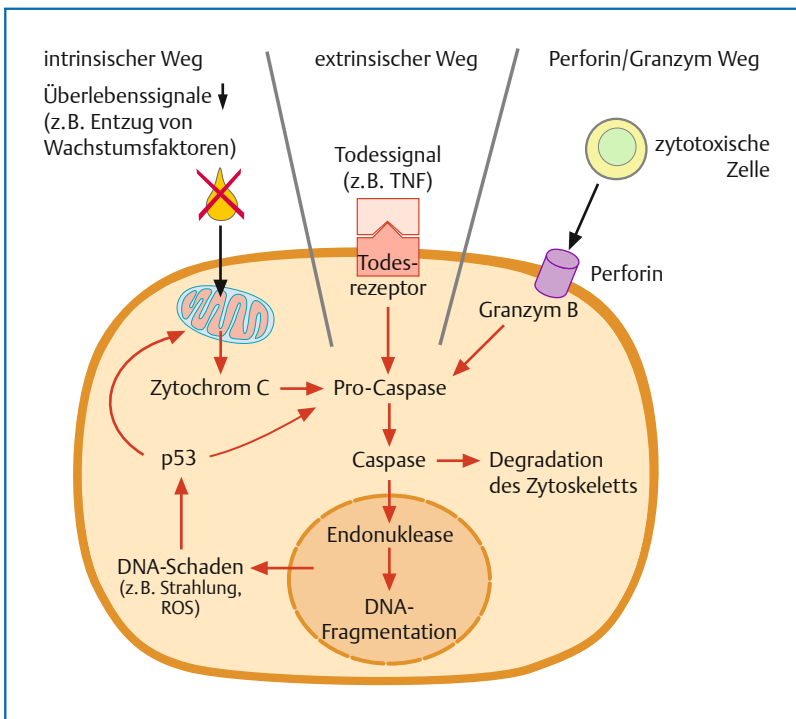


Abb. 4.7 Schematische Darstellung der unterschiedlichen Wege der Apoptose-induktion. Der intrinsische Weg wird u. a. durch den Mangel an Überlebenssignalen (z. B. durch den Entzug von Wachstumsfaktoren) und die anschließende Zytoskelett- und Cytochrom-C-Freisetzung aus Mitochondrien ausgelöst. Außerdem führt die p53-Akkumulation infolge eines DNS-Schadens (z. B. durch ionisierende Strahlen oder reaktive Sauerstoffverbindungen/ROS) ebenfalls zur mitochondrienvermittelten Apoptose. Der extrinsische Weg basiert auf einer rezeptorvermittelten Aktivierung der Caspasekaskade (z. B. durch die Bindung von Tumor-Nekrose-Faktor/TNF an den entsprechenden Todesrezeptor). Granzym B aus zytotoxischen T-Zellen und p53 führen ebenfalls zu einer Caspaseaktivierung. Während der gemeinsamen Effektorphase der Apoptose findet eine enzymatische Degradation des Zytoskeletts im Zytoplasma und eine DNS-Fragmentation im Zellkern statt. [Quelle: nach Riede U, Schäfer H, Werner M. Allgemeine und spezielle Pathologie. 5. Aufl., Stuttgart: Thieme-Verlag; 2004]

■ Mechanismen der Apoptose

Initiationsphase

Einen zentralen, biochemischen Vorgang der Apoptose stellt die Aktivierung von Caspasen dar. Caspasen sind eine Gruppe von Proteasen, die Peptidbindungen spalten. Sie werden in Initiator-Caspasen (Caspase-2, -8, -9, -10) und Effektor-Caspasen (Caspase-3, -6, -7) unterteilt. Diese Enzyme liegen in der Zelle als inaktive Pro-Caspasen vor und müssen durch Proteolyse zunächst aktiviert werden. Der Prozess wird in der Initiationsphase über membranständige Rezeptoren (extrinsischer Weg) oder von den Mitochondrien ausgehend (intrinsischer Weg) ausgelöst. Die

beiden Pfade können sich gegenseitig beeinflussen und sind daher nicht als vollständig getrennte Abläufe zu betrachten.

Alternativ kann die Apoptose durch Mediatoren von zytotoxischen T-Zellen hervorgerufen werden (Perforin-/Granzym-Weg). Durch Perforin, ein transmembranöses, porenbildendes Molekül, werden Granzym-haltige Granula in die Zielzelle geschleust. Granzym B kann den intrinsischen mitochondrialen Weg initiieren oder die Pro-Caspasen direkt aktivieren. Granzym A induziert durch die Aktivierung einer DNase Genomschäden und kann damit die Apoptose durch Caspase-unabhängige Mechanismen hervorrufen (Abb. 4.7).

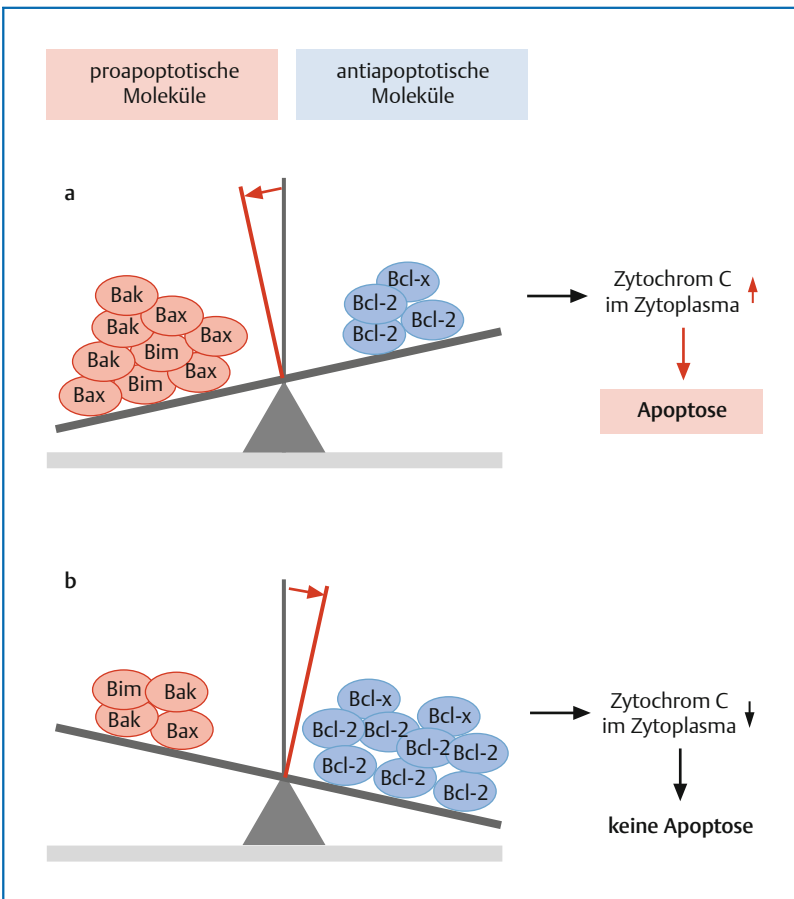


Abb. 4.8 Regulation der Apoptose durch Proteine der Bcl2-Familie.

a Ein Ungleichgewicht zugunsten der proapoptischen Moleküle Bak, Bax und Bim führt zu einer mitochondrialen Permeabilitätserhöhung und einem Konzentrationsanstieg des apoptoseauslösenden Cytochrom C im Zytoplasma.

b Die antiapoptischen Vertreter Bcl2 und BclX hemmen die Cytochrom-C-Freisetzung aus den Mitochondrien und verhindern damit die Apoptose der Zelle.

Extrinsischer Weg

Der extrinsische Weg der Apoptose wird durch membranständige Rezeptoren ausgelöst (Abb. 4.7). Weitgehend erforscht sind die Mechanismen der zur TNF-Rezeptorfamilie gehörenden und als Todesrezeptoren bezeichneten TNF-Rezeptor-1 und Fas (CD95). Die Bindung von TNF- α bzw. Fas-Ligand führt hierbei zu einer Aneinanderlagerung der Membranrezeptoren, sodass ihre zytoplasmatischen Anteile, die Todesdomänen („death domain“), das Todessignal weiterleiten können. Die Aktivierung von Fas durch Fas-Ligand bindet hierbei das Adaptermolekül **FADD** („Fas-associated death domain“). Im Vergleich hierzu bindet die Todesdomäne des TNF-Rezeptor-1 das Molekül **TRADD** („TNF-receptor associated death domain“), wodurch nachfolgend ebenfalls FADD und RIP („receptor-interacting protein“) rekrutiert werden. In beiden Fällen bildet sich der Komplex **DISC** („death-inducing signaling complex“), der die Pro-Caspase-8 aktiviert und damit die Caspasekaskade in Gang setzt. Im weiteren Verlauf werden in einer proteolytischen Kaskade weitere Pro-Caspasen durch bereits aktivierte Caspasen oder autokatalytisch modifiziert, sodass der apoptotische Signalweg amplifiziert und damit beschleunigt wird. Die rezeptorvermittelte Apoptose kann durch Bindung des Mediators **FLIP** („FADD-like interleukin-converting enzyme-like inhibitory protein“) an FADD und Caspase-8 unterdrückt werden. In diesem Zusammenhang produzieren einige Viren und Neoplasien FLIP zur Hemmung der Fas-induzierten Apoptose, um ein Überleben der Wirtszelle bzw. Tumorzelle zu gewährleisten.

Intrinsischer Weg

Der intrinsische Weg des programmierten Zelltods wird durch eine Permeabilitätserhöhung der Mitochondrien hervorgerufen (Abb. 4.7). Die Apoptose wird durch positive oder negative Signale ausgelöst, während Signalwege über die Todesrezeptoren keine Rolle spielen. Positive, apoptoseauslösende Signale sind z. B. ionisierende Strahlung, schwere DNS-Schäden, verschiedene Toxine, Hypoxien, Hyperthermien, freie Radikale und einige Viren. Im Vergleich hierzu unterbleibt bei einem Wegfall von Überlebenssignalen (negative Signale), wie Wachstumsfaktoren, Hormonen oder Zytokinen, die Hemmung des Todesprogramms.

Die mitochondrialen Vorgänge werden durch Proteine der Bcl2-Familie kontrolliert und reguliert. Bcl2 und BclX verhindern die Freisetzung des apoptoseauslösenden Moleküls Cytochrom C aus dem mitochondrialen Membraninnenraum, während andere Vertreter, wie Bak, Bax und Bim, die Apoptose fördern. Durch ein Ungleichgewicht zwischen den proapoptischen und antiapoptischen Proteinen wird die mitochondriale Permeabilität erhöht (Abb. 4.8). Das nun freigesetzte Cytochrom C bindet sich an das zytoplasmatische Protein **Apaf-1** („apoptotic protease-activating factor“), das die Pro-Caspase-9 aktiviert. In Analogie zur Caspase-8 induziert Caspase-9 die Aktivierung der Caspasekaskade. Andere mitochondriale Substanzen, wie **AIF** („apoptosis-inducing factor“), blockieren außerdem zytoplasmatische Apoptoseinhibitoren, wodurch der Vorgang der Caspaseaktivierung zusätzlich begünstigt wird.