

1. A sejtkárosodás. A növekedés és a differenciáció mechanizmusai

BETEGSÉG

Olyan állapot, amelyben az életfolyamatok a normálistól eltérnek → a testi – lelki – szellemi egyensúly felborul

A betegség tünetekkel jár

- **szubjektív**: a beteg tapasztalja (pl. fájdalom)
- **objektív**: az orvos állapítja meg vizsgálatokkal

A betegség lezajlása lehet

- **akut** (heveny; hirtelen kezdődik, rövid ideig tart)
- **krónikus** (idült; lappangva kezdődik, hosszú ideig tart)

A betegség kimenete változó; **okozhat halált**

MI A PATOLÓGIA? - kórtan (pathos, logos)

Tanulmányozza:

- 1) a betegség okát (etiológia)
- 2) a betegség kifejlődésének a módját (patogenezis)
- 3) a szervekben, a szövetekben és a sejtekben létrejövő morfológiai elváltozásokat
- 4) ezek funkcionális következményeit (klinikai jelentőség).

Az elváltozás (**lézió**) keletkezhet a szerv egy részében gócosan (**fokálisan**), vagy a szerv teljes egészében (**diffúzan**)

A patológia, mint tantárgy

- Általános patológia: a szervek kórfolyamatainak **közös** jellegzetességeit tárgyalja
- Részletes patológia: az egyes szervek betegségeit tárgyalja
- Megtanítja az orvosi szaknyelvet

A SEJTKÁROSODÁS ÉS A SEJTHALÁL KÓRTANA

A sejtet érő behatás okozhat

- reverzibilis károsodást: a létrejött elváltozás visszafejlődik, ha a kiváltó tényező enyhe és elmúlik
- irreverzibilis károsodást: a sejt halálához vezet
- adaptálódást: a sejt alkalmazkodik a megváltozott környezeti feltételekhez

A károsító behatásra érzékeny intracelluláris folyamatok

- A membránok integritásának a fenntartása ⇒ biztosítja a sejt ionos és ozmotikus homeosztázisát
- Az aerob légzés (*mitokondriumokban oxidatív foszforilálás és ATP képzés*)
- Az enzimek és az egyéb sejtfehérjék előállítása

Sejtkárosodás okai

- hypoxia/ischaemia
- szabad O₂-gyökök
- savak, lúgok, égés, fagyás, trauma, elektromos áram, stb.

Hypoxia

Relatív O₂ hiány - az O₂ igény és a rendelkezésre álló O₂ között aránytalanság

Fontosabb okai

- Felső légúti elzáródás (pl. a gégegyálkahártya hirtelen megduzzad; idegentest aspiratio)
- Nem megfelelő oxigenizáció tüdőbetegség miatt
- Nem megfelelő O₂ szállítás a vérben (keves a vvt, [**anaemia**])
- A szövetek nem megfelelő perfúziója szívelégtelenségben

Ischaemia: a szöveti vérellátás csökkenése/megszűnése az arteriális átfolyás akadályozottsága vagy csökkent vénás elfolyás miatt

REVERZIBILIS ISCHAEMIÁS KÁROSODÁS

- A sejtek duzzadásához vezet (**degeneratio hydropica**)
- Megfigyelhető vesebiopsziákban

Patomechanizmus

- Ha a vérnyomás valamilyen okból több órán át kritikusan alacsony, a veséken a kívánatosnál kevesebb vér áramlik át
- A csatornahámsejtekben a mitokondriumok ATP termelése ↓, a Na⁺/K⁺ ATPáz működése renyhe lesz ⇒ a sejtekbe Na⁺ és víz áramlik ⇒ a sejtek duzzadnak, hólyagosodnak

Morfológiai eltérések

- Fénymikroszkópos (FM) kép: a vesecsatornáknak a cytoplasma hólyagos, a kefeszegély részben lelekködött
- Elektronmikroszkópos (EM) kép: a vesecsatornahámsejtekben víz szaporodott fel a cytoplasmában, a felszíni membrán által képzett vacuolumokban (**hydropicus vacuolumok**), a RER cisternáiban és a mitokondriumokban; a cytoplasma denzitása ↓. A proximális csatornák microvillusai részben lelekködtek.

Klinikai következmény

- Heveny veseelégtelenség: a vizeletelválasztás csökken v. akár meg is szűnik; haemodialysis szükséges
- Ha a vérnyomás (és így az oxigenizáció) helyre áll, a vese működése néhány nap alatt normalizálódik

IRREVERZIBILIS ISCHAEMIÁS KÁROSODÁS

Az irreverzibilisbe történő átmenet fokozatos, akkor következik be, ha az adaptív mechanizmusok kimerülnek

ATP depletio ⇒ a sejtekbe Ca⁺⁺ ion áramlik és aktiválja a

- foszfolipázokat ⇒ lebomlanak a membránok foszfolipidjei
- proteázokat ⇒ lebomlanak a membránok és a cytoskeleton fehérjéi
- ATP-ázokat ⇒ fokozzák az ATP felhasználását

1. A sejtkárosodás. A növekedés és a differenciáció mechanizmusai

- endonukleázokat $\Rightarrow$ a maganyag lebontódik

Az ischaemiás sejthalál EM jelei

- 2-3 órával a sejthalál bekövetkezte után válnak észlelhetővé:
- a sejt- és sejtszervek membránjai megrepedtek;
- a cytoplasmába került lysosomal enzim megemésztik a sejtek alkotóelemeit, ennek részeként a sejtmagok lysise

Az ischaemiás sejthalál FM jelei

- 24 órával a sejthalál bekövetkezte után válnak észlelhetővé:
- a sejtmagok festődése eltűnt,
- a cytoplasma eosinophilé vált

Fontos!

- A sejtfunkció már jóval a sejt halála előtt megszűnik és a sejthalál morfológiai eltérései a sejt halála után csak jelentős késéssel válnak észlelhetővé

SZABAD O_2 -GYÖKÖK OKOZTA KÁROSODÁS

Gyulladás, besugárzás, kémiai anyagok, reperfusio hatására

- szuperoxid aniongyök ($O_2^{\cdot-}$)
- hidrogénperoxid (H_2O_2)
- hidroxilgyök ($OH^{\cdot}$)
- nitrogénoxid ($NO^{\cdot}$) keletkezik

A szabad gyökök a sejtekben oxidatív stresszt okoznak, ennek részjelenségei

- a lipid peroxidáció $\Rightarrow$ a membránok károsodnak
- a fehérjékben keresztkötések jönnek létre $\Rightarrow$ az enzimek inaktíválódnak
- eltörik a DNS $\Rightarrow$ gátlódik a DNS átírása

Fontos!

- Az időült oxidatív stressz a szervezet öregedéséhez vezet

A sejthalál laboratóriumi jelei

A károsodott sejtekből enzimek jutnak a vérbe

- Kreatin kináz (CK) - szívizom- vagy harántcsíkolt izomkárosodáskor,
- Aszpartát aminotranszferáz (AST) és alanin aminotranszferáz (ALT) – májsejtkárosodáskor
- Laktát dehidrogenáz (LDH) - vvt-k repedésekor

NECROSIS (necrosis, elhalás)

- A károsító tényezők hatására szövetpusztulás jön létre
- FM: az elhalt sejtek megfestése eltűnt
- Gyógyulás: az elpusztult sejtekből felszabaduló anyagok gyulladásos válaszreakciót idéznek elő, a folyamat lehetővé teszi a sejttermékek eltakarítását, majd az elhalt sejtek pótlását

Típusai

Szabad szemmel látszik

- Coagulációs necrosis
- Colliquációs necrosis
- Caseatio
- Zsír necrosis
- Gangraena

Mikroszkóppal látszik

- Fibrinoid necrosis

Coagulációs necrosis

- Az elhalás leggyakoribb formája, a fehérjék kicsapódása jellemzi
- Artériás elzáródás $\Rightarrow$ distálisan anoxia $\Rightarrow$ coagulációs necrosis
- Fajtái: anaemiás infarctus, vérzéses infarctus

Infarctus anaemicus (vértelen elhalás)

Ok: végarteria elzáródása, pl. szívben, lépben, vesében

- Makroszkópos kép: az elhalt terület éles határral fakósárga/agyagsárga, vérzéses szegély övezi
- FM: az elhalt sejtek eosinophilek, a megfestésük eltűnt, az elhalás szélén vérbőség és neutrophil granulocytá szaporulat

Infarctus haemorrhagicus (vérzéses elhalás)

- Tüdőinfarctus: az a. pulmonalis segmentalis ága elzáródik, az elhalt terület az aa. bronchiales felől bevérzik, makroszkóposan az elhalt terület gúla alakú, alapjával a pleura felé tekint, sötétvörös, légtelen, éles határu
- A vékonybél vérzéses elhalása: az a. mesenterica superior elzáródik, az elhalt bélfal az anasztomizáló árkádokból bevérzik

Colliquációs necrosis (lággyulós elhalás)

Az elhalt szövet hidrolitikus enzimek hatására másodlagosan lággyá válik

Példái: agyi infarctus, ill. tályog

- **Agyi infarctus** (agylággyulás, emollitio:) agyalapi verőér elzáródását követően először anaemiás infarctus, majd lággyulós infarctus jön létre

1. A sejtkárosodás. A növekedés és a differenciáció mechanizmusai

Makro: az elhalt terület halvány és lágy; FM: az elhalt területet macrophagok szűrik be, az elhalt sejtekből felszabaduló lipideket bekebelezik, mely miatt a cytoplasmájuk habossá válik

- **Tályog (abscessus):** gennyes gyulladásban a neutrophil granulocytákból felszabaduló hidrolitikus enzimek a gyulladt szövet elhalását hozzák létre

Caseatiós necrosis

Tuberculosisban (gümőkórban) keletkező coagulációs necrosis a tüdőben

- Makro: Az elhalás egyenmő, sárgás, sajtra emlékeztet (caseatio - elsajtosodás)
- FM: Az elhalt szövet eosinophil, magfestés nélküli terület; aktiválódott macrophagok, ún. epitheloidsejtek övezik. Ezek a sejtek hozzák létre a tüdőszövet körülírt elhalását és pusztítják el a kórokozókat

Zsírszövet enzimatikus necrosis

- Hasnyálmirigy gyulladásakor a károsodott hasnyálmirigysejtekből felszabaduló lipázok a pancreas és a peripancreaticus zsírszövet emésztéses elhalását hozzák létre; a lipázok a triglicerideket zsírsavakra bontják, melyek Ca^{++} -al Ca -szappanokat képeznek $\Rightarrow$ sárgásfehér, krétaszerű foltok
- Makro: zsír necrosis: a pancreasban vörösesbarna, másutt sárgás gócok

Gangraena (üszök)

A necrosis legsúlyosabb formája, minden szöveti komponens elpusztul, az elhalt szövetekben gyakran rothasztó baktériumok telepsznek meg

- Három típusa van (ld. Gyulladás fejezet)
- Egyik típusa a **gangraena sicca** (száraz gangraena). A tibialis arteriát érelmeszesedés zárja el $\Rightarrow$ a lábujj üszkösödik
- Az üszkös szövet piszkosfekete, mert a lebomló haemoglobinnál vasszulfid szabadul fel

Fibrinoid necrosis

- Artériákban, arteriolákban, capillárisokban keletkezik, pl. autoimmun betegségben (SLE, arteritis)
- Az érfal elhalt simaizomszöveti fibrinogen és egyéb plazmafehérjék itatják át

Apoptosis: programozott sejthalál

- A nemkívánatos sejtek különleges sejthalála
- „Öngyilkos” program aktiválódása hozza létre
- A sejtmembrán jelentősen nem károsodik, ezért az elhalt sejt anyagai nem jutnak az extracelluláris térbe
- Az apoptotikus sejteket a macrophagok gyorsan bekebelezik, gyulladásos reakció nem alakul ki (necrosisban károsodnak a membránok, megemésztődnek a sejtek, a környezetben gyulladásos reakció)

Az öngyilkos programot számos behatás gátolja vagy serkenti

- $\downarrow$ Apo a sejtek felszaporodásához (daganat keletkezése),
- $\uparrow$ Apo a sejtek fokozott pusztulásához (szervsorvadás) vezet

Az apoptosis belső, mitokondriális ösvénye: ha a serkentő jelek megvonódnak, vagy a sejtet stressz éri, a mitokondriális membránban az anti-apoptotikus Bcl-2 fehérje a pro-apoptotikus Bax fehérjére cserélődik, majd aktiválódnak a kivégző kaszpázok $\Rightarrow$ Apo

Az apoptosis külső, halálreceptor ösvénye: ha a sejt felszínén lévő halálreceptorokhoz (TNF-R, FAS-R) ligand kötődik, vagy T-sejtekből citotoxikus anyagok jutnak be a sejtbe, aktiválódnak a kivégző kaszpázok $\Rightarrow$ Apo

Az apoptotikus sejthalál jellemzői

A sejt zsugorodik, a sejtmag összezsugorodik és töredeződik, apoptotikus testek $\Rightarrow$ macrophagok bekebelezik

ADAPTÁCIÓ

A sejtekben és a szövetekben tartós stimulációra vagy idült károsodásra adott válaszreakció

- Atrophia
- Hypertrophia
- Hyperplasia
- Metaplasia
- Dysplasia (ld. később)
- Különböző anyagok intracelluláris felhalmozódása

ATROPHIA (A kifejlődött szerv sorvadás)

A sejtek, a szövetek és a szerv kisebbek, mert atrophiaiban a sejtmag és a cytoplasma zsugorodik.

Normális szervsúlyok

Lép – 150 g, Vesék – 150-150 g, Szív – 300-350 g, Tüdő – 400-400 g, Agy – 1300 g, Máj – 1500 g

Fiziológiás sorvadás

- Csecsemőmirigy involúciója
- Korosodás okozta ún. **senilis atrophia**
- Menopausában a női nemiszervek sorvadás (FSH, LH termelés leállása)

Kóros sorvadás

- Izomban izommunka hiánya (hosszantartó ágybanfekvés, végtag gipszelések), beidegzés zavara miatt
- Serkentő hormonok hiánya hypophysis betegségben
- Vérellátás csökkenése miatt létrejövő vesesorvadás, agysorvadás
- Alultápláltság okozta általános leromlás (**marasmus**)
- Fokozott nyomás okozta sorvadás, pl. **hydrocephalus, hydronephrosis**

1. A sejtkárosodás. A növekedés és a differenciáció mechanizmusai

HYPERTROPHIA (Túltengés)

A sejtnagyság növekedése miatt létrejövő szervnagybodás

Élettani túltengés

- A terhes méh
- A vese kompenzáló növekedése ellenoldali veseeltávolítás (nephrectomia) után
- Edzett izmok

Kóros túltengés

pl. szívizomban, húgyhólyagizomzatban. Az izmok nem képesek osztódni, ezért fokozott igénybevételre a sejtnagyság növelésével válaszolnak: munka hypertrophia

- Szív hypertrophia. Fokozott igénybevétel és vazóaktív anyagok (pl. angiotenzin II) együtt hozzák létre. A szabad kamrafalvastagság 15 mm feletti
- Húgyhólyag hypertrophia prostatamegnagyobbodás miatt

HYPERPLASIA (Túlbujánzás)

Szövet vagy szerv megnagyobbodása sejtszaporulat és sejttömegnövekedés miatt

Fiziológiás

Laktáló emlő

Patológias: hormonális stimuláció miatt

- Endometrium hyperplasia: ösztrogének váltják ki - menstruációtól független vérzést okoz
- Prostate hyperplasia: dihidrotesztoszteron, ösztrogének és peptid növekedési faktorok váltják ki - húgyúti elzáródást okoz
- Kétoldali mellékvesekéreg hyperplasia: az ACTH termelés fokozódása váltja ki - corticosteroidok túltermelődnek: Cushing sz. alakul ki

METAPLASIA

Egy érett sejttípus helyén másik érett sejttípus

Példák

- Hörgőben laphám metaplasia: csillószőrös hengerhám helyén laphám; dohányzás okozta tartós irritáció hozza létre
- Nyelőcsőben gyomornyálkahártya metaplasia: gastrooesophagealis reflux során a gyomornedv irritálja a nyelőcső nyálkahártyáját, laphám helyén hengerhám

Ha a kiváltó ok sokáig fennáll, a metaplasia hámban dysplasia (rákelőző állapot) jelentkezhet

KÜLÖNBÖZŐ ANYAGOK INTRACELLULÁRIS FELHALMOZÓDÁSA

Lipidek - trigliceridek, koleszterin

Fehérjék

Pigmentek

Trigliceridek felhalmozódása

Leggyakoribb a májban, előfordul a szívben is; reverzibilis

Degeneratio adiposa/steatosis hepatis

- nagymérvű alkoholfogyasztás esetén
- elhízás
- diabetesben
- protein-energia malnutritio esetén
- hypoxiában
- hepatotoxinok hatására

A máj szabad zsírsavfelvételét, trigliceridképzését és lipoprotein kiválasztását illetően biokémiai tanulmányaikra utalunk

Makro: Steatosis hepatis: a máj nagyobb, sárga, zsírfényű, a tömött liba májára emlékeztet

FM: A lipidek nagy vakuolumokban halmozódnak fel

Érelmeszesedésben (atherosclerosis) az aorta és a nagy arteriák intimájában zsírmű anyagok, koleszterin és koleszterinészterek halmozódnak fel és ún. **atheromás plakkok** keletkeznek

- FM: a zsírmű anyagok az alkoholos víztelenítés során kioldódnak az intimából, a beágyazás során kioldódott koleszterinkristályok helyén üres rések látszanak

A lipid-tartalmú anyagokat macrophagok phagocytálják, a cytoplasmájuk habossá válik; ilyen habos plasmájú macrophagokat mutattunk infarctus cerebri-ben

Fehérjék felhalmozódása

Hyalinos átalakulás: bármilyen fehérjetermészetű anyag intracelluláris lerakódása H&E metszeten homogén eosinophil megjelenésű

Pl.:

- Fehérjeveléskor a vesecsatornák hámsejtjeiben hyalincseppek
- Alkoholos májkárosodásban a májsejtben Mallory-hyalin

Pigmentek felhalmozódása

Exogén

- Belélegzett korom (fekete) - **anthracosis pulmonum**; a tüdő macrophagjaiban tárolódik
- Tetoválás, macrophagokban tárolódik

1. A sejtkárosodás. A növekedés és a differenciáció mechanizmusai

Endogén

- **Bilirubin** felhalmozódása: a bőr testszerte sárga (sárgaság, icterus)
- **Haemosiderin** (barna), haemoglobin bomlástermék, összecsapzódott ferritin; korábbi vérzésre utal. Szisztémás felhalmozódása: **haemosiderosis**. A haemosiderint a Berlini-kék reakció igazolja.
- **Melanin (barna)**: a bőr festékanyaga

KÓROS ELMESZESEDÉS

Ca^{++} -sók lerakódása a szövetekben

1. Dystrophiás

Elhaló v. elhalt szövetekben; a serum Ca^{++} érték normális; a Ca-foszfát kristályosodása sejttörmeléken indul (nucleatio), ezt követi a kristályok képződése; igen gyakori jelenség, komoly klinikai következményekkel

Példák

- Atherosclerosis részjelensége
- Károsodott szívbillentyűn
- Gyulladásban másodlagosan: pleuracallus, tbc-s góc meszesedése

2. Áttétes (metasztatikus)

Elhúzódó hypercalcaemiában jön létre:

- ↑ parathormon szekreció hyperparathyreosisban
- Csontok kiterjedt pusztulása: myeloma, áttétek

Meszesedés helye: arteriák és a savanyítás szervei: a vese, a tüdő, a gyomor