

# Neuropathologie

## **Lernziele**

1. Kenntnis von Symptomen der wichtigsten hereditären Tumorsyndrome  
Neurofibromatose 1+2 (IMPP)  
Tuberöse Sklerose (IMPP)  
von Hippel-Lindau-Syndrom (IMPP)
2. Verständnis der Ätiologie hereditärer Tumorsyndrome
3. Vorstellungen zur Erforschung

## **Tumoren**

Im normalen Gehirn sieht man in der grauen Substanz vor allem dreieckige Neuronen, im Kern viel Euchromatin (aktives, oft transkribiertes Kernmaterial) und ein prominenter Nucleolus (es wird also viel Protein gebildet). Das zeigt, dass im Gehirn normalerweise eine sehr hohe Stoffwechselaktivität herrscht, weshalb das Gehirn auch im Verhältnis zum Gewicht 10x so viel Energie braucht wie der restliche Körper.

Im Marklager kann man einzelne Zellen schlecht unterscheiden, man sieht aber die kleinen, prominenten Kerne von Oligodendrozyten, die annähernd in Reihen angeordnet sind.

In einem Tumor erkennt man eine erhöhte Zelldichte, pleiomorphe (unterschiedlich große und stark angefarbte) Kerne, Entdifferenzierung, chaotische Anordnung der Zellen, Nekrosen mit Randsäumen (z.B. strichförmige Nekrosen mit pallisadenförmigen Randsäumen beim Glioblastom). Zellen um Nekrosen werden apoptotisch, auch Zellen in äußerst bösartigen Tumoren sind zur Apoptose durchaus noch fähig. Man erkennt weiterhin Gefäßproliferate, die nicht mehr aussehen wie normale Gefäße, sondern eher aufgeblähte, hyaline Gebilde mit unregelmäßigen Formen, in denen sich Erythrozyten befinden.

Die wichtigsten hereditären Tumorsyndrome:

- Neurofibromatose 1
- Neurofibromatose 2
- Tuberöse Sklerose
- Von Hippel-Lindau-Syndrom (Mutation im Tumorsuppressorgen p53)
- Li-Fraumeni-Syndrom
- Cowden-Syndrom
- M. Lhermitte-Duclos
- Turcot-Syndrom

## **Neurofibromatose**

Typ 1 (Morbus von Recklinghausen):

Prävalenz 1:4.000

Penetranz ca. 100%

Gen: NF1

Chromosom: 17q11

Genprodukt: Neurofibromin

Funktion: Evtl. *ras*GTPase Aktivator-Protein, das heißt Mutation eines Tumorsuppressorgens, das normalerweise rasGTP, das aktiviert, abbaut und damit die Proliferation hemmt.

Diagnose bei Erfüllung von mindestens zwei der folgenden Kriterien:

- mindestens 2 Neurofibrome (in ihnen findet man eine geringe bis mäßige Zelldichte, heterochromate Kerne, viele sehr kleine Kerne... in den malignen Varianten findet man eine höhere pleiomorphie, dazu Nekrosen und Apoptosen)
- mindestens 6 Café-au-lait-Flecken
- mindestens 2 Lischknötchen (Hamartome der Iris, gutartige Geschwulste)
- Optikusgliom (histomorphologisch nicht besonders zellreicher Tumor mit eosinophilen Bereichen - Rosenthal'sche Fasern - WHO Grad I)
- knöcherne Läsionen (Pseudarthrosis oder spinale Deformitäten)

- Pigmentierung der Axilla
  - Verwandter 1. Grades mit NF1
- Die NF wird autosomal dominant vererbt.

### Ätiologie hereditärer Tumorsyndrome:

Zu Grunde liegende Mutationen in:

1. Tumorsuppressorgenen  
Funktion: Inhibition von Zellwachstum und Zellproliferation. Mutation *inaktiviert* das Gen
2. Protoonkogenen  
Durch Mutation werden Protoonkogene zu Onkogenen *aktiviert*.
  - a) Wachstumsfaktoren
  - b) Wachstumsfaktor-Rezeptoren
  - c) G-Proteine
  - d) Nichtrezeptor-Proteinkinase (Tyrosinkinasen)
  - e) Nukleäre Proteine, Transkriptionsfaktoren
  - f) Chromosomenrearrangements
  - g) virale Onkogene

Immunkompetente Zellen haben ein geringfügig anderes Genom als alle anderen Zellen des Körpers, da es eines chromosomalen Rearrangements bedarf, um alle möglichen Antikörper herstellen / erkennen zu können. Es sind ja nicht alle Möglichkeiten direkt kodiert, sondern entstehen durch Neuordnung bestimmter Bereiche der Antikörper-Gene. Als normales Protoonkogen wird es normal exprimiert, sorgt für normales Wachstum und Embryogenese. Mutiert es später, z.B. durch retrovirale Infektion, wird es zum krankmachenden Onkogen.

### Symptome:

Peripheres Nervensystem:

- Neurofibrome
- maligner peripherer Nervenscheidentumor

Knochen:

- Deformationen

Haut:

- Café-au-lait-Flecken

ZNS:

- Optikusgliom

### Neurofibromatose Typ 2:

Prävalenz 1:40.000

Im peripheren Nervensystem bildung von multiplen Schwannomen, besonders bilaterale Schwannome des N. acusticus. Die Neurofibrome wachsen eher verdrängend im Gegensatz zu den eher in den Nerven wachsenden Fibromen bei NF1.

Auch autosomal-dominant erblich.

Genlokus 22q12.2

Genprodukt ist das Tumorsuppressor- und Zellinteraktionsprotein Schwannomin

Keine Lisch-Knötchen.

Im Gehirn multiple Meningeome mit wirbelartigen Bereichen (Zwiebelschalenformationen), Bereiche mit Verkalkungen und Lochkernen.

## **Tuberöse Sklerose**

Prävalenz 1:10.000

### Symptome:

Gehirn

- kortikale Tuber
- subependymales Riesenzellastrozytom (Grad I WHO) mit Riesenzellastrozyten

Haut:

- multiple faziale Angiofibrome (Adenoma sebaceum)

Andere:

- Lymphangiomyomatose der Lunge
- Nierenzysten
- kardiale Rhabdomyom

## Von Hippel-Lindau-Syndrom

Prävalenz 1:35.000

Symptome:

ZNS:

- Hämangioblastom (Grad I WHO) des Kleinhirns / ZNS (40%)
  - > Produktion von Erythropoietin
- retinales Hämangioblastom
- retinale Angiomatose (50%)

Andere:

- Nierenzellkarzinom oder Nierenzysten (70%)
- Phäochromozytom (35%)
- Pankreaszysten (18%)
- Zystadenome der Epididymis (3%)

## Genotyp und Phänotyp

Fluss der genetischen Information:

Zuerst wird die genetische Information in RNA transkribiert, dann in Proteine translatiert, diese können dann Symptome einer Erkrankung bewirken.

In der Praxis muss man diesen Weg aber nicht zurückverfolgen, sondern kommt normalerweise direkt vom Phänotyp oder den Symptomen auf die genetische Erkrankung und die genaue Lokalisation im Genom.

Dazu braucht man:

1. Viele Stammbäume
2. Marker (haben in der DNA eine definierte Position, unterscheiden sich von Allel zu Allel und werden vererbt)
3. Meiose

Wenn man eine genügende Menge an Familien hat (etwa 150), bei denen man die Marker bei Kranken und Gesunden untersuchen kann, kann man rausfinden, welche Marker bei allen Erkrankten durch die Bank hinweg gleich sind. Damit liegt die Wahrscheinlichkeit schonmal hoch, dass die Erkrankung genau da liegt, auf jeden Fall kann man aber den Abschnitt auf dem Genom schon etwa auf 1Å eingrenzen (auf einem Ångström liegen aber immer noch etwa 1000 Gene).

Es ist allerdings keinesfalls so, dass ein DNA-Abschnitt genau eine mRNA erzeugt. Durch alternatives Splicen, also das unterschiedliche Herausschneiden von Introns, kann ein und dasselbe Gen unterschiedliche Funktionen innerhalb des Körpers wahrnehmen. Außerdem können mRNAs unterschiedlich stark polyadenyliert werden, wodurch sie verschieden stark translatiert werden, so dass das Gen entweder starken oder schwachen Einfluss auf den Stoffwechsel hat. Außerdem wirken auch noch die fertigen Proteine rückwärts auf den Vorgang des alternativen Splicens ein und können ihn regulieren. Bei der zytoplasmatischen Polyadenylierung spielen wiederum sowohl die Proteine als auch der Phänotyp eine Rolle. Darüber hinaus gibt es noch im Bereich der posttranslationalen Modifikationen massig Interaktionen mit den verschiedenen Schritten...

Man muss also (noch) nicht befürchten, dass sämtliche Mediziner durch Geräte ersetzt werden, die die DNA einlesen und dann auswerfen, dass der Patient in genau 10 Jahren Krankheit X entwickeln wird.

Screeningverfahren:

Die „Proteomics“ untersuchen das unterschiedliche Proteom, allerdings braucht man für das Sequenzieren eines Proteins 500-1000 Tiere.

Die „Genomics“ sequenzieren wesentlich einfacher das Genom, um direkt Mutationen nachzuweisen. Hier kann man sehr zuverlässig messen und sequenzieren, womit man heute schon viele Erkrankungen oder Risikopatienten erkennt. Mit Microarrays / „Genchips“ kann man die mRNA untersuchen, um z.B. die möglichen Zusammenhänge zwischen Transkription und Proteinexpression zu durchleuchten („Transcriptomics“).

# Zerebrovaskuläre Erkrankungen

## Gliederung:

- Grundlagen
- Hypoxie
- Ischämie
  - fokale Ischämie
  - globale Ischämie (transiente / permanente)
- Infarkte

## Lernziele:

- Kenntnis der Unterschiede zwischen
  - Ischämie - Hypoxie
  - globale - fokale Ischämieund ihrer Auswirkungen auf das ZNS
- Vorstellung davon, „was passiert nach Ischämie...“
  - Neuroprotektion, Chancen

## Grundlagen:

Das Gehirn benötigt vor allem Blut, O<sub>2</sub> und Glukose. Das Gehirn ist das Organ, das die meiste Glukose verbraucht, jedenfalls wenn man gerade keinen Sport treibt.

Bei einer Ischämie fehlt dem Hirn vor allem Blut und Glukose, bei einer Hypoxie bzw. Hypoxämie fehlt „nur“ O<sub>2</sub>. Bei einer Ischämie fehlt natürlich auch Sauerstoff, aber es werden auch z.B. die Stoffwechselabfälle nicht mehr abtransportiert, z.B. CO<sub>2</sub> und H<sup>+</sup>. Bei einer reinen Hypoxie ist der Schaden geringer; die Nervenzellen sterben bei Höhenhypoxien nicht ab, nur die Synapsen werden zerstört.

## Hypoxie:

Prinzipielle Ursachen für zerebrale Hypoxie sind z.B., dass der Sauerstoffpartialdruck der Atemluft zu gering ist oder überhaupt nicht mehr geatmet wird (Ertrinken, starker Asthmaanfall, ...).

Das Ausmaß der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie ist abhängig von:

- Schwere und Dauer
  - Blutglukose
  - ZNS-Temperatur
- sehr variables klinisches Bild

Eine Hypoxie ohne Ischämie bewirkt in der Regel keine Nekrosen, aber sie verstärkt ischämische Nekrosen. Die klinische Erholung ist nach einer Hypoxämie meist besser als nach globaler Ischämie.

Selektive Vulnerabilität und Excitotoxizität; vulnerable sind v.a. Neurone in

- Hippocampus (CA1)
- Großhirnrinde (3. und 5. Rindenschicht)
- Purkinjezellen

wegen

- hohem O<sub>2</sub>- und Glukose-Bedarf
- Glutamat-Rezeptoren

Das heißt, dass vor allem Neurone zu Grunde gehen, während Gliazellen und Gefäße in der Regel intakt bleiben.

Die vulnerablen Regionen differieren zwischen Erwachsenen und Kindern; beim Kind sind vor allem Hippocampus, Mittelhirn (Diencephalon) und Hirnstamm vulnerabel.

Bei einer ausgeprägten Hypoxie ist zu erwarten:

- verwaschene Rinden-Mark-Grenze
- laminäre Rindeninfarkte bei lange andauernder, ausgeprägter Hypoxie
- Grenzzoneninfarkte („letzte Wiese“), auch nur bei lange andauernder, ausgeprägter Hypoxie
- hypoxisch-ischämische Leukenzephalopathie (=weiße Substanz wird geschädigt, eher selten bei Hypoxie)
- Ammonshornsklerose (tritt auch bei Temporallappenepilepsien auf), die Neurone sterben in CA1 ab und werden durch eine reaktive Astrocytose ersetzt

### Fokale Ischämie:

Das Ausmaß der Gewebsveränderungen ist von der Perfusion und von der Dauer der eingeschränkten Perfusion abhängig. Fehlt die Perfusion komplett, treten Einzelnekrosen schon nach wenigen Minuten bis etwa einer halben Stunde auf, je nach Gebiet und momentaner Aktivität, Temperatur usw. Die normale Funktion des Gehirns ist ab einem CBF (cerebral blood flow) von über 28ml pro 100g Gewebe und Minute sichergestellt, darunter treten zuerst Funktionsstörungen, bei schwerwiegenderen Durchblutungsstörungen biochemische Veränderungen, EEG-Veränderungen, flache EV-Potentiale bis hin zu Membranschädigungen auf.

Bei einer fokalen Ischämie entstehen Kolliquationsnekrosen („Erweichungsnekrosen“). Die häufigste Ursache ist thrombembolisch bei Atherosklerose.

Infarkte können ischämisch oder hämorrhagisch (durch Einblutung) entstehen, bei Blutabflussstörungen spricht man von Infarzierung.

andere Ursachen für fokale Ischämien:

- Vaskulitiden
- Hyperhomocysteinämie
- fibromuskuläre Dysplasie
- Moya-Moya-Syndrom
- arterielle Dissektion (bei Trauma häufig)
- Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
- diverse Mikroangiopathien (Binswanger, CADASIL, ...)

Histologische Gewebsreaktionen nach fokaler Ischämie:

30 min	spongiose perikapilläre und perizelluläre Auflockerung
1 h	bei großen Infarkten zentrale Nekrose
2 h	Nisslsubstanz der Neurone „verdämmert“, Endothelzellen schwellen
3,5 h	deutliche Schädigung der Neurone

...

### Infarkt:

Bei einem frischen ischämischen Infarkt (Stadium I = Erweichung) treten Koagulationsnekrosen, Erweichung und Demarkierung auf.

Im Stadium II, der Resorptionsphase, sieht man Kolliquationsnekrosen und die Resorption durch Makrophagen.

Im Stadium III bildet sich eine Pseudozyste (d.h. keine Epithelauskleidung) oder Glianarbe heraus. In der Glianarbe sieht man „gemästete Astrocyten“ (Gemistozyten), die das abgestorbene Material resorbiert haben.

Die zuerst entstandene Läsion wird nach einem Infarkt immer größer. Therapeutische und prognostische Bedeutung:

- initial Gewebe retten (evtl. Lysetherapie)
  - primär zerstörtes Gewebe ist verloren
  - sekundären Gewebeschaden minimieren
  - Komplikationen vermeiden
- = bessere Prognose / weniger neurologische Defizite des Patienten

Wodurch entsteht der sekundäre Gewebeschaden?

- Ödem
- Massenverschiebung
- Minderperfusion
- Hypoxie
- gestörte Homöostase
- erhöhtes  $Ca^{2+}$
- Schrankenstörung
- radikale Sauerstoff-Spezies (ROS)
- Zytokine
- Komplementaktivierung

Dadurch entstehen weitere Nekrosen bzw. werden Apoptosen induziert.

Die reaktive Entzündung nach einem Infarkt kann aber auch günstig sein, da durch die Zytokine und die Phagozytose eine Regeneration der umliegenden Zellen ermöglicht werden kann.

### Globale Ischämie:

Transient:

- Grenzzoneninfarkt
- hypoxische Enzephalopathie (=elektive Parenchymnekrose)

Permanent:

- obere / untere Einklemmung

### Venöse Infarzierung:

Ist immer hämorrhagisch, tritt häufig auf durch Sinusthrombosen, z.B. Sinus sagittalis superior.

### Das Wichtigste in Kürze:

- Ischämie ist „schlimmer“ als Hypoxie
- Hypoxie: selektive Vulnerabilität von Neuronen, oft ohne Nekrosen, evtl. Grenzzoneninfarkt, Rindeninfarkt
- Ischämie:
  - fokale Ischämie → Nekrose, Infarkt Stadium I - III, sek. Gewebeschaden / Penumbra
  - globale Ischämie, entweder transient (hypox. Enzephalopathie, Grenzzoneninfarkt) oder permanent
- Unterschied Infarkt - Infarzierung

## **Neuro-muskuläre Erkrankungen**

### Nerven- und Muskelgewebe - besondere histologische Techniken:

Nervengewebe ist ein besonders delikates Gewebe und leicht zu zerstören, wenn man nicht vorsichtig damit umgeht.

- Lichtmikroskopie: Einbettung in Paraffin
- Elektronenmikroskopie: Einbettung in Kunstharz

Muskelgewebe:

- Lichtmikroskopie: Schockgefrieren, damit die interessanten Enzyme erhalten bleiben. Bei Paraffineinbettung muss man das Gewebe zuerst entwässern, wobei viele Enzyme verlorengehen.
- Elektronenmikroskopie: Einbettung in Kunstharz

ALS: Amyotrophe Lateralsklerose

SMA: Spinale Muskelatrophie

PNP: Polyneuropathie

HMSN: Hereditäre motorisch-sensible Neuropathie

ALS und SMA sind Erkrankungen der motorischen Vorderhornzellen

PNP und HMSN sind Erkrankungen der Nervenfasern bzw. der Myelinscheiden und der motorischen Endplatten.

### Amyotrophe Lateralsklerose:

Lokalisation: Neurone des Motorcortex, motorische Vorderhornzellen (1. und 2. motorisches Neuron)

Inzidenz: 2/100.000/Jahr

Prävalenz: 5/200.000

Ätiologie: Meist nicht bekannt. Genetisch: 5-10% (meist autosomal dominant)

Erkrankungsbeginn: 50-60 Jahre

Stephen Hawking hat einen atypischen Verlauf der ALS ohne Beteiligung der Augenmuskelkerne. Normalerweise werden auch die Hirnnerven befallen, so dass den Patienten zuerst Schluckstörungen auffallen. Normalerweise sterben ALS-Patienten auch nach vier Jahren Krankheitsverlauf im Schnitt, während Stephen Hawking schon 30 Jahre damit lebt.

Es gibt Typ 1- und Typ 2-Fasern, von denen die Muskelfasern innerviert werden. Im Normalfall überlappen die Innervationsgebiete, so dass beim Ausfall einiger Motoneurone die Innervation von einem benachbarten Neuron übernommen werden kann. Dieses zwingt den Muskelzellen allerdings seinen eigenen Fasertyp auf und wird auf Dauer überlastet. Die Krankheit ist dadurch selbstverstärkend, die überlasteten Motoneurone sterben auch nach kurzer Zeit ab.

Sonderform: Bulbospinale Neuronopathie (M. Kennedy)

Erkrankungsbeginn: 30 Jahre

Vererbung: X-chromosomal

Androgen-Rezeptor

CAG-repeats

Gynäkomastie

### Spinale Muskelatrophie:

Autosomal-rezessiv

- SMA 1 (M. Werdnig-Hoffmann): „Floppy baby“, lernen nicht zu sitzen. Die Babys haben einen sehr niedrigen Muskeltonus.
- SMA 2: Beginn 3-15 Monate, lernen nicht zu laufen, Kontrakturen, Skoliose
- SMA 3 (M. Kugelberg-Welander): Beginn 2-17 Jahre, lernen zu laufen, Kontrakturen, Skoliose

Im histologischen Bild sieht man atrophe, geschrumpfte motorische Vorderhornzellen.

SMA 1-3 haben alle die selbe Mutation an der selben Stelle, auf Chromosom 5 im „survival motor neuron“-Gen (SMN-Gen).

### Hereditäre motorsich-sensible Neuropathie:

HMSN I: Demyelinisierung (Leitungsgeschwindigkeit niedriger)

HMSN II: Axonale Schädigung (Signal schwächer)

HMSN I (=Charcot-Marie-Tooth I):

Lokalisation: Peripherer Nerv, Schwann'sche Zellen

Ätiologie: Peripheres Myelin-Protein 22 (PMP-22) auf Chromosom 17, es liegt eine Genduplikation vor.

Nachweisen lässt sich die Erkrankung bei Verdacht am besten mit einem Gentest, z.B. FISH an Blutzellen

Histologische fallen im Querschnitt eines Nerven die fehlenden Myelinscheiden und die proliferierenden Schwannzellen auf, die remyelinisieren wollen, es aber nicht auf Dauer hinkriegen. Das Axon wird immer abwechselnd de- und remyelinisiert. Die proliferierenden Schwannzellen sehen aus wie Zwiebelschalen, deswegen nennt man die Sache auch „Zwiebelschalenformation“.

Die Axone machen das nicht allzu lange mit und nibbeln irgendwann ab.

HMSN II (=Charcot-Marie-Tooth II):

Sehr viel seltener, deswegen ist das Gen meist unbekannt, nur bei großen Familien mit vielen Betroffenen kann man feststellen)

Lokalisation: Peripherer Nerv

Bewirkt etwa Spitzfüße, Hohlfüße, starke Atrophie.

### Polyneuropathie:

Gibt zu viele Ursachen von Demyelinisierung und axonaler Schädigung, als dass man sich die alle merken könnte.

Wenn man einen Nerv biopsiert, nimmt man normalerweise den N. suralis, da er rein sensibel ist (innerviert Haut des lateralen Fußrandes).

### Vaskulitis:

Bei Vaskulitiden kommt es gehäuft zu Tromben und Infarkten. Histologisch kann man in den Muskelfaszikeln „ischämische Muster“ erkennen, die von der Wallerschen Degeneration kommen, jedenfalls soweit ich das verstanden hab: Zerfall von Axon und Markscheide nach Zerstörung eines proximaleren Anteils des Nerven.

Danach sprossen die Axone wieder aus, es bilden sich zuerst „Bingnersche Bänder“ (unbemerkt), dann „Clusters“ (bemerkte axonale Regenerate).

### Myasthenia gravis:

Autoimmunkrankheit mit Störung der neuromuskulären Reizübertragung infolge (reversibler) Blockade von ACh-Rezeptoren der motorischen Endplatte durch im Serum zirkulierende Autoantikörper.

Zielantigene:

ACh-Rezeptor (80%)

Muskelspezifische Kinase (MuSK) (15%)

„Seronegativ“ (5%)

### Mitochondriale Myopathien:

Befallen meist mehrere „energiereiche“ Gewebe, oft Hirn und Muskeln (deshalb auch normalerweise mitochondriale Enzephalopathie). Bei jeder Zellteilung erhalten die Tochterzellen unterschiedlich viele Mitochondrien... das macht normalerweise nichts, weil die Viecher sich selbst vermehren können. Bei mutierten, weniger leistungsfähigen Mitochondrien macht es allerdings sehr wohl etwas aus, ob eine Zelle viele oder wenige gesunde oder mutierte Mitochondrien erhält. Bei mitochondrialen Erkrankungen ist das Laktat erhöht.

Man kann solche Mutationen über Gentests aus Biopsien von kranken Organen (z.B. Muskel) feststellen.

Histologisch sieht man sog. „ragged red fibers“ (RRF) in den Muskeln, die Fasern sehen einfach ziemlich zerrissen aus.

### Polymyositis:

Autoimmunerkrankung, den Kollagenosen zugeordnet. Kann als Dermatomyositis auch die Haut befallen. Schmerzen in den Muskeln und Muskelschwäche bis zur Atrophie. Histologisch sieht man sehr viele lymphozytäre Infiltrate, normalerweise zytotoxische T-Zellen, zwischen den Muskelfasern.

## **Neurotraumata**

### Terminologie:

Man unterscheidet zwischen Schädel-Hirn-Traume (SHT) und Rückenmarksverletzungen.

### Ursachen für SHT:

In den USA ist die Ursache zu 40% Schusswaffen, 30% Verkehrsunfälle, 15% Stürze... bei uns eher 40% Verkehrsunfälle, 30% Stürze.

### Mechanismen für SHT:

Statisch:

- Kompression (selten)

Dynamisch impulsiv:

- Akzeleration (Beschleunigung)
- Dezeleration (Verzögerung)

Dynamisch impakt:

- Schlag/Stoß (Sturz, Autounfall)

Das Gehirn ist halt nicht komprimierbar... bei einer plötzlichen Beschleunigung wird es in Beschleunigungsrichtung gedehnt und nimmt dadurch Schaden, während es gegen die Beschleunigungsrichtung gegen die Schädelkalotte gepresst wird und dadurch natürlich auch Schaden nimmt.

### Verletzungen bei SHT:

Welche Verletzungen können bei Schädel-Hirn-Trauma auftreten?

Fokal (lokal):

- Blutung
  - epidural (typischerweise arterielle aus A. meningea media oder anderen Meningearterien)  
Epiduralblutungen bilden kompakte, eher runde Hämatome.
  - subdural (typischerweise venös aus den Brückenvenen)  
Subduralblutungen bilden große, über die ganze Hemisphäre verteilte Hämatome.
  - Parenchymlutung
  - Subarachnoidalblutung (typischerweise Aneurysmablutung aus Hirnbasisgefäßen)
- Frakturen
- Kontusionen
- axonaler Schaden

Diffus:

- Hypoxie
- Blutungen (vaskulärer Schaden), diffuser Schaden durch Scherkräfte und Druck des Hämatoms
- axonaler Schaden

## Frakturen:

Knöchernen Struktur:

- Kalotte
- Schädelbasis
- Felsenbein
- Orbita
- Wirbelsäule

Es gibt offene und geschlossene SHT. Wenn die harte Hirnhaut, die das innere Periost bildet, verletzt ist, spricht man von einem offenen SHT. Solange die Dura intakt ist, hat man ein geschlossenes SHT, auch wenn eine Kopfplatzwunde oder sonstwas vorliegt.

Bei einem offenen SHT sind Infektionen eine gefährliche Komplikation.

Auf Röntgenbildern kann man nur entscheiden, ob ein offenes oder geschlossenes SHT vorliegt, wenn man Luft einschüsse in der Kalotte sieht.

## Blutungen:

Ein akutes Hämatom sieht eher schwarz aus, ein älteres wird rostbraun durch die Blutabbauprodukte.

Wird eine ältere Blutung vollständig resorbiert, bleibt (wenn sie halbwegs groß war) immer ein sichtbarer Spalt.

Subduralblutungen verteilen sich über die ganze Hemisphäre, Epiduralblutungen bleiben in ihrem Kompartiment, Subarachnoidalblutungen füllen die Sulci aus und wirken diffus.

## Lokale Hirnläsionen:

- Bei Sturz und Aufprall → Contrecoup > Coup
- Schlag → Coup > Contrecoup

Coup ist die Läsion an der Stelle, an der der Schädel getroffen wird, Contrecoup die gegenüberliegende Stelle.

Bei Sturz und Aufprall wird also die eigentlich gegenüberliegende Stelle des Aufpralls im Gehirn stärker geschädigt, da der Kopf dann nicht mehr frei schwingen und „ausweichen“ kann. Bei einem Schlag schwingt der Kopf frei und kann der Gewalteinwirkung noch „ausweichen“, so dass die direkte Folge (Coup) stärker ist als die indirekte durch das folgende Zurückschwingen des Gehirns (Contrecoup).

Bei einem kombinierten mechanischen Trauma durch direkte Gewalt ist der Coup gleich stark wie der Contrecoup.

Auswirkungen, ob Coup oder Contrecoup größer sind:

- forensische Medizin
- Symptome der Hirnläsion

## Kontusionen:

Kontusionen bewirken oft petechiale Blutungen, die je nach Alter nur in der Rinde sind, dann auch in das Mark wandern und sich noch später schwarz und dann nach mehreren Tagen rostbraun verfärben; dann findet man auch histologisch eisenspeichernde Makrophagen.

Histologisch ist so eine Kontusion nicht so spannend, mehr als eine Aussage darüber machen, wie alt sie ist, kann man eigentlich nicht.

## Diffuse Hirnläsionen:

Durch indirekte Gewalt, „Schütteltrauma“. Man findet fast immer retinale Einblutungen, Brückenvenen reißen ein (Subduralblutungen).

Oft hat man kleine Kinder mit Schütteltrauma, bei denen ist die Abgrenzung zwischen Rinde und Mark in der Bildgebung kaum zu erkennen, dazu kommt oft noch eine Schwellung, so dass man im Gehirn kaum noch Strukturen unterscheiden kann.

Der auftretende diffuse vaskuläre Schaden ist meist letal binnen 24h, auch wenn man in der Bildgebung nur ein paar helle Pünktchen sieht. Dazu kommt ein diffuser axonaler Schaden, die durch den ständigen Druck und Zug geschädigt werden.

Wie entsteht ein axonaler Schaden?

Primär:

- nicht-traumatisch:
  - Alter
  - neuroaxonale Dystrophien

- Intoxikation
- traumatisch (Axone reißen durch die Dehnung)
  - regional
  - diffus (verschiedene Regionen sind betroffen)

Sekundär:

- nicht-traumatisch:
  - Infarkt
  - Nekrose
  - Abszess
  - Tumor
- traumatisch:
  - Kontusion
  - Infarkt
  - Hämorrhagie (Blutungen und Abräumaktion sind raumfordernd, Schädigung wohl durch sekundär ischämische Wirkung)

Bei einer axonalen Schädigung geht zuerst der axonale Transport zurück (z.B. von  $\beta$ APP, gut geeignet für Immunhistochemie), dann bilden sich Axonschwellungen („axonal swelling“). Diese bilden in der Mitte eine Einschnürung („constriction“) und trennen sich dann in zwei einzelne Schwellungen, die nicht mehr verbunden sind („axonal bulbs“).

Erst wenn die axonalen Schädigungen sich akkumulieren, kann man sie überhaupt immunhistochemisch nachweisen. Oft sind nur einzelne Bündel von Nervenfasern betroffen, während unmittelbar benachbarte Axone nicht betroffen sind. Entscheidend sind also wohl die Scherkräfte, die auf einzelne Bündel wirken, die bestimmte Gehirnregionen verbinden.

#### Kinetik einer Kontusion:

Bei einem Schlag auf den Kopf von oben bilden sich am Coup (oben) und Contrecoup (Schädelbasis) Parenchymläsionen, während oft noch dazwischen eine intrazerebrale Blutung (ICB) auftritt.

Bei einem Trauma geht zuallererst die oberste Rindenschicht kaputt, genau diese bleibt aber bei einem Infarkt immer erhalten, da sie über den Liquor durch Diffusion ernährt wird.

Was verloren ist, ist verloren; der Primärschaden ist unwiderbringlich angerichtet. Was man noch als Arzt ändern kann, ist, den sekundären Gewebeschaden einzudämmen, der um die Läsion herum durch die Auswirkungen der Nekrosen entsteht. Die Läsion wird über Tage hinweg immer größer... Der sekundäre Gewebeschaden entsteht durch:

- Nachblutungen
- Minderperfusion
- erhöhter Hirndruck durch Ödeme, Einblutungen... Liquorperfusionsstörungen stören wieder die Homöostase, den Elektrolythaushalt, ...
- Hypoxie
- Massenverschiebung
- Entzündung
- Schrankenstörung (primär schon beim Trauma vorhanden, wird aber getriggert und dehnt sich aus)
- Chemokine
- Zytokine
- Komplementaktivierung
- $\text{Ca}^{2+}$  erhöht

All das führt zu Apoptosen / Nekrosen auch im Bereich um die eigentlichen Läsionen herum.

Eins der ersten Sachen, die bei einer Hirnläsion auftreten, ist, dass extrazellulär das Glutamat ansteigt. Die Funktion der Glutamatresorption bricht als erstes zusammen; es kommt zu einer Exzitotoxizität durch Übererregung der Zellen (Glutamat ist exzitatorisch), wodurch diese viel  $\text{Ca}^{2+}$  aufnehmen. Dadurch werden wieder Proteasen und Lipasen aktiviert, ... usw.

Eine Entzündung kann aber auch günstig sein, da sie über Cytokine und Phagozytose wieder zu einer Regeneration / Reparatur führen kann. Man forscht zur Zeit daran, die negativen Auswirkungen der Entzündung zu blocken und die positiven zu verstärken; ist aber noch weit von der klinischen Anwendung entfernt.

## Früh- und Spätveränderungen, Komplikationen:

### Frühveränderungen:

- Massenverschiebung
- Hirnödem
- Schockfolgen
- sek. Hirnstammlutungen
- entzündliche Frühkomplikationen (z.B. Meningitis, Fröhabszess)

### Spätveränderungen / Komplikationen:

- Liquorfistel
- Hirn-Dura-Narbe (Verwachsungen)
- posttraumatischen Epilepsie tritt häufig bei Hirn-Dura-Narben auf, kann aber auch ohne
- entzündliche Spätkomplikationen (z.B. Spätabszess)
- progressive neurologische Erkrankung („punch-drunk-Syndrom“) - Dadurch kann es zu Alzheimer-Veränderungen und verfrühter Demenz kommen; das tritt häufig bei Boxern und halt auch bei anderen Leuten auf, die ein SHT erleiden, es finden sich dann Alzheimer-Fibrillen in den Neuronen.

## Rückenmarksverletzungen:

Traumatische Rückenmarksverletzungen treten vor allem bei jungen Männern auf, da die immer so verrückte Sachen machen wie etwa mit Motorrädern durch die Gegend zu hüpfen...

### Nicht-traumatisch:

- kongenital (Spina bifida, ...)
- degenerativ (ALS, ...)
- genetisch und metabolisch (Gluthation, Vit. B12-Mangel, ...)
- so ziemlich alles andere

Rückenmarksverletzungen sehen oft so aus: In der Mitte ist die Primärläsion, um die herum sich eine Syrinx, ein Hohlraum bildet, in dem nichts überlebt. Außenrum kommt es zum Myelinverlust, der mit der Zeit wieder zurückgeht. Die unterbrochenen Axone können sich sehr selten durch Regeneration (Aussprossen) wieder richtig verbinden, häufiger über Plastizität (verbinden sich mit anderen Axonen). Es bilden sich auch Axonstümpfe, die zu seltsamen neurologischen Problemen führen können.

Es gibt diverse Faktoren, die das Auswachsen der Axone verhindern können, z.B. Myelininhibitoren (Nago-A, MAG, OMgp), Inhibitormoleküle der Narbe, die dort gebildete extrazelluläre Matrix usw.

Bis 1981 galt es als Postulat, dass das ZNS nicht regenerieren kann. Dann bewiesen David und Aguayo in einer Studie an Ratten, dass Axone vom ZNS aus in einen „angepflanzten“ N. ischiadicus auswachsen > Regeneration ist möglich.

Es schlagen so viele klinische Studien zur Verbesserung der Behandlung von ZNS-Traumata fehl, da man in der Praxis das wichtigste Zeitfenster, in dem man die starke und schnelle Auswirkung der Exzitotoxizität unterbinden müsste, gar nicht erreichen kann.

## Das Wichtigste in Kürze (Lernziele):

### Kenntnis über

1. Unterschiedliche Ursachen / Mechanismen für Neurotrauma
  - direkte oder indirekte Gewalteinwirkung
  - Hirnverletzung auch ohne direkte Gewalt
2. Welche Verletzungen gibt es (Frakturen, Hämatome > Blutungsquelle, Kontusion, ...)
3. Unterscheidung offenes vs. geschlossenes SHT

### Wissen über

1. Kinetik einer traumatischen Hirnläsion (Größenzunahme)

...

## **Lysosomale Speichererkrankungen**

... sind autosomal-rezessive Erbkrankheiten; die Betroffenen erreichen auch praktisch nie das fortpflanzungsfähige Alter. Es kommt zu einer stark verzögerte psychomotorischen Entwicklung, da die Nervenfasern fast alle demyelinisieren.

Bei der Leukodystrophie (eine lysosomale Speichererkrankung) kommt es im Endstadium sogar zum apallischen Syndrom. Die weiße Substanz im Gehirn ist nicht mehr weiß, da sie völlig demyelinisiert, nur noch direkt unterhalb des Cortex findet man noch einen schmalen Saum wirklich weißer Substanz.

Bei der metachromatischen Leukodystrophie (juvenile diffuse Sklerose) kommt es im peripheren und zentralen NS zu Demyelinisierungen. Diagnostizieren lässt sie sich am einfachsten über eine Fibroblastenkultur (erniedrigte Aktivität von Arylsulfatase A).

#### Mucopolysaccharidosen:

Lysosomale Speicherung von Glykosaminoglykanen in den Lysosomen; histologisch findet man riesige Lysosomen, die teils leer sind (Glykosaminoglykane sind wasserlöslich) und teils eingefaltet sind.

#### Neuronale Zeroidlipofuszinose:

Die betroffenen haben ein „Walnusshirn“, die Gyri und Sulci des Großhirns sind verkleinert. Die Nervenzellen sind aufgetrieben, der Kern ist an den Rand gedrängt. Man weiß noch nicht genau, was alles dahintersteckt und fälschlicherweise in den Lysosomen abgespeichert wird.

#### M. Niemann-Pick:

Man findet „seeblaue Histiocyten“...

Scheiß Vorlesung heute, aber wirklich. Klick, klick, klick, chaotische Folien, ...

#### Gangliosidosen:

Die Makula weißt einen kirschtoten Fleck auf. Die typischen Ablagerungen sind konzentrische Kreise in den Lysosomen, die aus Lipiden bestehen.

#### Glykogenosen:

Autosomal-rezessive Glykogenspeicherkrankheiten des Abbaus, der Synthese bzw. des Metabolitentransports. Bei Typ II (M. Pompe) findet man etwa starke Glykogeneinschlüsse in Muskelfasern bei PAS-Färbung (?). Man sieht eine Art Mosaikmuster, je nachdem, wie viel Glykogen die Fasern eingelagert haben. Die sehr dunkel angefärbten Fasern sind die pathologisch veränderten.

#### Therapie von Speichererkrankungen:

- intravenöser Enzymersatz (bei manchen Erkrankungen funktioniert das auch)
- Knochenmarkstransplantation (funktioniert auch bei manchen)
- Stammzellentherapie (experimentell)
- Gentherapie (experimentell)

## **Mitochondriale Enzephalomyopathien**

Es sind, wie der Name schon sagt, Gehirn und Skelettmuskel betroffen. Wegen der Vielfältigkeit der Erkrankungen redet man auch von „mitochondrialen Cytopathien“, um sich da nicht so festzulegen.

Mitochondrien vermehren sich unabhängig von der nukleären DNA. Die typischen Mutationen im mitochondrialen Genom sind Punktmutationen, weshalb man das ganze Genom sequenzieren müsste, um die Erkrankung genetisch nachzuweisen; das ist in der Routinediagnostik nicht möglich, weil zu zeitaufwendig und teuer.

Deswegen schaut man sich im PCR gezielt die Loci an, die bekannterweise betroffen werden.

Die DNA-Synthese des mitochondrialen Genoms erfolgt 10x schneller als die DNA-Synthese des nukleären Genoms.

#### MELAS:

(mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes)

Mitochondriale Cytopathien sind oft mit einer mitochondrialen Myopathie verbunden:

→ Muskelbiopsie

Man findet dann Ragged red fibers (in einer speziellen Trichrom-Färbung), parakristalline Einschlüsse (sehen in der Elektronenmikroskopie aus wie Parkplätze) und einen partiellen Cytochrom c-Oxidase-Mangel (in der COx-Färbung bleiben manche Fasern weiß). Das liegt daran, dass manche Zellen, wenn sie Pech haben, bei der Zellteilung nur mutierte, kranke Mitochondrien abbekommen, die meisten aber auch gesunde, Wildtyp-Mitochondrien (Heteroplasmie).

## **Erworbene Enzephalopathien**

### Hypoxie, Hypoglykämie:

sind erworbene Erkrankungen.

Ganz bestimmte Nervenzellen sind empfindlicher gegen Hypoxie als andere; das sind die Pyramidenzellen der Großhirnrinde und im Hippocampus-Gebiet CA1, CA3+4. Im Kleinhirn sind Nervenzellen im Nucleus dentatus besonders empfindlich.

Die Nervenzellen schrumpfen zuerst, der Kern fragmentiert, die Zellen zerbröseln. Dabei werden nur die Nervenzellen nekrotisch, die Glia bleibt erhalten, da sie kaum Sauerstoff benötigt.

Eine hypoxische Enzephalopathie entsteht vor allem bei einer globalen transienten Ischämie

### Oberwurmsklerose:

Durch Alkoholkonsum werden relativ selektiv Purkinje-Zellen geschädigt, und die auch noch speziell stark im Oberwurm des Kleinhirns; warum, weiß niemand so genau.

Als Reaktion auf den Verlust von Purkinje-Zellen siedeln sich über der Körnerzellschicht an ihrer Stelle sog. Bergmann-Gliazellen an, wobei es sich um Astrozyten mit ovalen Zellkernen handelt, die etwas größer sind als die Körnerzell-Zellkerne; sie machen das Gewebe derb, weshalb man von einer Sklerose spricht.

### Zentrale pontine Myelinolyse:

Wenn eine Hyponatriämie zu schnell korrigiert wird (das ist experimentell erwiesen), kommt es zu einer zentralen pontinen Myelinolyse. Diese Erkrankung betrifft auch am häufigsten Alkoholiker, der ursprüngliche Mechanismus ist aber die Elektrolytstörung. Die Patienten bekommen noch alles mit, können sich aber nicht mehr mitteilen.

Mit der Markscheidenfärbung „Luxol fast blue“ sieht man die Myelinisierung. An einer Stelle hört die blau gefärbte Myelinisierung einfach auf, es sind nur noch die Nervenzellen vorhanden, von denen nur die Kerne angefärbt sind. Da das Myelin von Makrophagen abgebaut wird, sieht man im Zentrum der Läsion auch diese Viecher mit ihrem schaumigen Zytoplasma. Die Mikroglia-Zellen (die primär als Monozyten aus dem Knochenmark einwandern) differenzieren sich bei Bedarf zu Makrophagen.

### Vitamin B1 (Thiamin)-Mangel (M. Wernicke):

Synonym Wernicke-Korsakow-Syndrom. Entsteht durch Thiaminmangel wegen verminderter Zufuhr oder Malabsorption bei Alkoholkrankheit. In den Corpora mamillaria bilden sich Gefäßproliferate, wodurch es auch zu Blutungen kommt (spongiöse Dystrophie). Die Nervenzellen bleiben erhalten, sie funktionieren aber nicht mehr richtig. Synonyme: Zerebelläre Ataxie, Areflexie, Bewusstseinsstörungen, organische Psychose und andere.

Die Corpora mamillaria sind makroskopisch bis auf die Hälfte geschrumpft und hämosiderotisch.

### Vitamin B12-Mangel:

Es kommt zur Hinterstrang-Degeneration, die Erkrankung kann aber auch auf die Seitenstränge übergreifen.

## **Medikamenten-induzierte Störungen**

### Durch Neuroleptika:

Medikamenteninduziertes Parkinson-Syndrom; die Substantia nigra verschwindet. Patienten, die hochdosiert Neuroleptika erhalten, bekommen deshalb auch immer Parkinson-Medikation, sonst kommt es zum Zerfall melaninhaltiger Neurone.

Es gibt einen wichtigen Unterschied zum M. Parkinson: Es kommt nicht zur Bildung von Levi-Körperchen.

### Durch Lipidsenker (Statine):

Z.B. Lipobay... es gab sogar Todesfälle. Lipidsenker allgemein bewirken:

- Rhabdomyolyse: Es kommt zur Ruptur der Plasmamembran, CK tritt aus.
- Myoglobinurie
- Crush-Niere

## **Demyelinisierende Erkrankungen des ZNS**

Myelin ist die isolierende Schicht markhaltiger Nervenfasern, die im ZNS von Oligodendrozyten, im PNS von Schwann-Zellen gebildet wird.

Es besteht aus

- Galaktolipiden (insbesondere Galaktozerebroside - GalC)
- Proteinen (PLP, MOG, MAG, MOBP, MOSP, CA-II, CNPase, ...)
- Wasser

Der große Vorteil ist, dass die Nervenleitgeschwindigkeit durch die abschnittsweise Isolierung (saltatorische Erregungsleitung) stark steigt. Ohne Myelinscheiden hätten Nervenfasern immer nur etwa 0,5 m/s Nervenleitgeschwindigkeit, ein 2m-Mann müsste also vier Sekunden warten, bis er einen sensorischen Reiz vom Fußzeh kriegt oder ihn bewegen kann.

Die Lipide dienen der Isolierung, die Proteine der Stabilisierung der Myelinlamellen und der Aufrechterhaltung der Membraninteraktionen.

Wichtig sind:

MAG - Myelin-assoziiertes Glykoprotein

MOG

Die Myelinisierung beginnt in der 12.-14. Gestationswoche in caudo-rostraler Richtung. Ab dem 2. Lebensjahr nimmt die Neumyelinisierung deutlich ab.

Ursachen der Demyelinisierung:

A:  
Autoimmune und fraglich autoimmune Erkrankungen

- B.
- viral
  - genetisch
  - nutritiv-metabolisch
  - toxisch
  - andere

Autoimmune Erkrankungen:

- multiple Sklerose
- akut demyelinisierende Enzephalomyelitis (ADEM) / perivenöse Enzephalitis
- akute hämorrhagische Leukenzephalitis (M. Hurst), sehr selten, tritt nach Infektionen auf

## **Multiple Sklerose**

auch Enzephalitis disseminata genannt

Die Verteilung ist recht interessant; die MS tritt sehr gehäuft in der Mitte Nordamerikas, Mittel- und Osteuropa und im Süden Australiens auf. In Südamerika, Südasien und Afrika tritt die Erkrankung fast nie auf. Es werden genetische und virale Faktoren diskutiert.

Epidemiologie:

Prävalenz bei uns 30-80/100.000

Inzidenz etwa 4-6/100.000

Aufenthaltsort vor der Pubertät entscheidend, wenn man also mit 20 aus Afrika in die USA auswandert, bleibt das Risiko gleich niedrig. Das stützt die Theorie der viralen oder Umweltursache.

Familiäre Häufung in 10% der Fälle

Frauen : Männer wie 3:2

Symptome:

- „Schwäche“ → Paresen
- „Spür nix mehr“ → Sensibilitätsstörungen
- „da kribbelts“ → Parästhesien
- „mir schwindelts“ → Ataxie / Koordinationsstörungen
- „seh nix mehr“ → Retrobulbärneuritis
- Hirnnervenausfälle (insbesondere II, III, IV, VI, VII)
- Blasen- / Darmfunktionsstörungen (heikles Thema, muss man meist gezielt erfragen)

## Diagnostik:

- Anamnese: familiäre Disposition, frühere Schübe
- Augenhintergrund spiegeln (Neuritis N. optici mit verwaschener Papille oder Retrobulbärneuritis mit normalem Befund, aber starken Gesichtsfeldausfällen)
- neurologische Untersuchung:
  - Augenmuskelparesen
  - Nystagmus
  - internukleäre Ophthalmoplegie mit Störung der konjugierten Augenbewegung in eine Richtung. Dabei beginnt ein Auge zu zittern, während sich das andere nicht mitbewegt; gestört ist die Verbindung der Augenmuskelkerne durch den Fasciculus medianus longitudinalis
  - Bulbärsymptome wie Dysarthrie (Sprache verwaschen), Myokymien (Zuckungen im Gesicht)
  - Sensibilitätsstörungen wie Allodynie (schmerzhafte leichte Berührungen)
  - Pyramidenbahnzeichen (Babinski-Reflex, Hyperreflexie bis zum Klonus)
  - zerebelläre Symptome (Ataxie, skandierende Sprache)
  - psychovegetative Auffälligkeiten wie Urge-Inkontinenz (können Harn nicht halten)
- Symptomenkomplexe:
  - Charcot-Trias: Nystagmus, Intentionstremor, skandierende Sprache
  - Marburg-Trias: Paraspastik, Erlöschen der Bauchhautreflexe, temporale Papillenabblassung
- weitere klinische Zeichen bei MS:
  - Lhermitte-Zeichen: Bei Nackenbeugung „Stromschuss“ entlang der Wirbelsäule mit Ausstrahlung in Arme und Beine
  - Uthoff-Zeichen: Verschlechterung der Symptome bei Hitze und Fieber, Verbesserung bei Kälte
- bildgebende Diagnostik:
  - im CT: dunkelgraue hypodense Herde
  - im MRT: in der T2-Gewichtung (Flüssigkeit weiß) meist hyperintense Herde, die meist periventrikulären Entmarkungsherden entsprechen  
Häufig findet man diese Herde im Bereich des Vorderhorns der seitlichen Ventrikel („Steiner'sche Wetterwinkel“)
- invasive Diagnostik:
  - Lumbalpunktion zwischen 3. und 4. oder 4. und 5. Dornfortsatz (das Rückenmark hört etwa bei L2 auf).
  - Liquoruntersuchung: Ein Röhrchen in die klinische Chemie, eins in die Neuropathologie, eins in die Mikrobiologie, eins in die molekulare Pathologie (falls ein Lymphom ausgeschlossen werden soll)
- Evozierte Potentiale messen: Man setzt einen Stimulus und misst, wie lange es braucht, bis er z.B. (bei visuell evozierten Potentialen) in der Sehrinde angekommen ist. Bei MS-Kranken dauert sowas dann etwa 30ms länger als bei Gesunden.

## Verlauf und Prognose:

Es gibt vier verschiedene Formen der MS nach aufsteigender Malignität; bei der benignen Form kommt es nach jedem Schub immer wieder zur Remission in den Basiszustand, bei der bösartigsten Form treten keine Schübe auf, sondern die Verschlechterung ist fast linear progressiv und führt direkt zum Tod.

## Therapie:

Als Basistherapie  $\beta$ -Interferone / GLAT oder Azathioprine. Bei eskalierendem Verlauf starke Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid oder Mitotrexan. Als Schubtherapie Cortisol.

## Pathophysiologie:

Wenn das Myelin abschnittsweise auf den Axonen fehlt, kann die saltatorische Erregungsleitung nicht mehr stattfinden. Die Erregung läuft entweder ins Leere oder wird verzögert, wodurch Bewegungen z.B. nicht mehr so zielgerichtet sind.

## Neuropathologische Obduktion:

Es fallen scharf begrenzte, dunkle MS-Plaques (Glianarben, Sklerosen) vor allem periventrikulär auf.

Es gibt verschiedene Nebenformen / Verteilungsmuster:

- Morbus Baló mit konzentrischer Entmarkung, die zwiebelschalenartig imponiert
- Typ Schilder mit diffuser Sklerose; relativ scharf begrenzte Herde breiten sich diffus bis über eine halbe Hemisphäre aus

Man färbt die histologischen Schnitte mit einer Mischung aus Lugol fast blue (färbt Myelin blau) und Nissl-Färbung (färbt die Nissl-Schollen der Neuronen lila). Dann sieht man die Rinde lila, das Mark blau, und die demyelinisierten Bereiche im Mark weiß.

Färbt man die Makrophagen an, sieht man deutlich, dass sich in demyelinisierten Bereichen reichlich Makrophagen tummeln, die das Myelin weggefressen haben.

Immunhistochemisch kann man mit der ABC-Methode untersuchen (Strept-Avidin-Biotin-Complex), mit der man Antigen-Antikörperkomplexe nachweisen kann, oder mit der Markscheidenfärbung.

## **Andere demyelinisierende Erkrankungen**

Durch Virusinfektionen bedingt:

1. Progressive multifokale Leukenzephalopathie → Papovavirus (SV40, JCV)  
Im MRT-T2 sieht man ein subkortikales, diffuses, hyperintenses Signal. In der Elektronenmikroskopie sieht man virale Partikel im Zellkern (JC-Virus).
2. Subakute sklerosierende Panenzephalitis → Paramyxovirus (Masern-Mutante?)
3. HIV-Enzephalopathie / Melopathie
4. HTLV-1-assoziierte Myelopathie

Bei genetischen Erkrankungen:

1. Metachromatische Leukodystrophie → lysosomal (Mangel an Arylsulfatase A)  
Im MRT-T2 sieht man großflächige, diffuse Entmarkungen, die das gesamte Marklager betreffen (komplett aufgehellt). In der Histologie bemerkt man reaktive Astrozyten (Gemistozysten) und Makrophagen mit Lipiden.  
Die Störung ist bekannt auf Chromosom 20 lokalisiert und wird autosomal-rezessiv vererbt.
2. Adrenoleukodystrophie → peroxisomale Erkrankung
3. Morbus Krabbe (Globoidzell-Leukodystrophie) → Mangel an Galaktozerebrosid-Galaktosidase
4. viele andere

Nutritiv-metabolisch bedingt:

1. Zentrale pontine Myelinolyse  
Ätiologie: Hauptsächlich bei Alkoholikern oder bei Intensivpatienten nach zu schneller Korrektur einer Hyponatriämie. Die Krankheit bewirkt Atemstörungen und kann bis zum Tode führen; der finale klinische Zustand ist das „Locked-in-Syndrom“, bei dem nur noch vertikale Augenbewegungen (Kerngebiete des N. oculomotorius im Mittelhirn, die anderen Kerne liegen tiefer, also im Pons) und Blinzeln bewusst gesteuert werden können, das Bewusstsein ist aber erhalten.  
Im MRT-T2 sieht man eine symmetrische Signalanhebung im Pons
2. Vitamin-B12-Mangel
3. Marchiafava-Bignami-Krankheit (Entmarkung des Balkens sowie des fronto-parietalen Marklagers, insbesondere bei Alkoholikern)

Toxische und andere Gründe:

- länger andauerndes Hirnödem
- hypoxisch-ischämisch bedingte Leukenzephalopathie
- CO-Vergiftung
- viele andere Ursachen

Histologie-Skript dazu gibts unter [www.uni-tuebingen.de/Hirnforschung/meier/HistoSkript\\_Neuropathologie.pdf](http://www.uni-tuebingen.de/Hirnforschung/meier/HistoSkript_Neuropathologie.pdf)

Es werden 3 CDs mit den Vorlesungen „Spezielle Neuropathologie“ am Montag, 14.6., 12 c.t. verteilt.

## **Missbildungen und Epilepsie**

Lernziel:

Angeboren oder erworben?

## Was geht schief?

### Angeboren:

- Störung des Neuralrohrverschlusses:
  - Anenzephalus
  - Enzephalozele
  - Myelomeningozele

### Erworben:

- Durchblutung
- Porencephalie
- Hydranenzephalie
- periventrikuläre Leukomalazie

### - Genmutationen:

- Holoprosenzephalie
- Arhinenzephalie
- Balkenagenesie

### - Migration:

- Agyrie / Pachygyrie (Lissenzephalie Typ I)
- Lissenzephalie Typ II
- „Double cortex“
- Kortikale Dysplasie

## **Angeborene Erkrankungen**

### Störungen des Neuralrohrverschlusses:

(dysraphische Störungen)

Kinder mit Anenzephalie überleben tatsächlich trotz des kompletten Fehlens vom Großhirn ein paar Tage nach der Geburt, da Kleinhirn und Hirnstamm noch vorhanden sind. Die Augen erscheinen größer, das Gesicht sieht aus wie ein Krötengesicht.

Enzephalozelen (sog. äußerer Hirnprolaps) sind Auswölbungen von Hirnsubstanz inklusive Meningen etwa im Gesicht oder im Nacken.

Meningomyelozelen sind Vorwölbungen von Meningen und Rückenmark bei Spina bifida (die mildeste Form ist die Spina bifida occulta, bei der nur eine Behaarung der Haut und das Fehlen der Dornfortsätze an der Stelle auffallen). Bei einer Meningozele wölben sich nur die Meningen vor, das Rückenmark liegt regelrecht.

### Genmutationen (?):

Bei der Holoprosenzephalie handelt es sich um eine schwere Fehlbildung von Gehirn und Gesicht mit geistiger Retardierung. Es liegt nur ein zentraler Ventrikel vor anstatt der zwei seitlichen, auch der dritte Ventrikel fehlt. Die Stammganglien sind ebenfalls zusammen. Weil die regelhafte Ausstülpung der Seitenventrikel für die Ausbildung des Schädels und der Kopfweichteile notwendig ist, bildet sich statt der Nase eine Art Rüssel (Proboscis) über der Augenebene heraus und die Augen sind zu nahe zusammen (Hypotelorismus) bis hin zur Zyklopie.

Die Arhinenzephalie zeichnet sich durch Fehlen von Riechbahn und Riechhirn sowie häufig auch der Stirnlappen des Gehirns aus.

Bei der Balkenagenesie fehlt nicht nur der Balken, es bilden sich auch radiäre Sulci an Stelle des Gyrus cinguli, die auf den nicht vorhandenen Balken zulaufen. In der Bildgebung sieht man eine „Bat wing“-Stellung der Seitenventrikel im Frontalschnitt.

### Migrationsstörungen:

Bei der Agyrie / Pachygyrie werden keine bzw. nur plumpe Hirnwindungen ausgebildet.

Lissenzephalie Typ 2: Vermischung der Leptomeningen mit dem Gehirn (Vermischung Mesoderm / Ektoderm). Das kann man experimentell bei neugeborenen Hamstern herbeiführen, indem man die Basalmembran zerstört.

„Double cortex“: Zusätzlich zum normalen Cortex bildet sich noch eine weitere Schicht „Rinde“ im Mark heraus. Anscheinend bleiben einige der Neuroblasten bei der Migration zur Rinde stecken; dadurch entsteht allerdings kein Mangel an Zellen in der äußeren Rinde, da sowieso zuviele Neuroblasten vorhanden sind, von denen die meisten zu

Grunde gehen während der normalen Entwicklung. Das macht sich klinisch vor allem durch Epilepsien bemerkbar. Die zusätzlichen Gehirnzellen scheinen keine Funktion zu haben und stören auch durch ihre Raumforderung nicht.

Die kortikale Dyplasie ist die mildeste Form der Migrationsstörungen, verursacht Temporallappenepilepsie mit Petit mal-Anfällen und Absencen. Früher ließ sich diese Dysplasie nur histologisch nachweisen, inzwischen auch durch neue Bildgebungsverfahren. Die Epilepsie ist pharmakoresistent.

## **Erworbene Erkrankungen**

### Durchblutungsstörungen:

Es bildet sich bei Durchblutungsstörungen eine Porenzephalie mit Lückenbildung und kraterförmiger Einziehung der Gehirnoberfläche heraus. Es handelt sich dabei nicht um Glianarben, sondern wirklich um Löcher. Die schwere Form ist die Hydranenzephalie, dabei ist vom Gehirn nicht mehr viel übrig.

Die periventrikuläre Leukomalazie ist eine typische erworbene Erkrankung des unreifen Gehirns bei Durchblutungsstörungen, bei der nach dem Prinzip der letzten Wiese die Aa. media und anterior schlechter durchblutet sind und eben die Gebiete periventrikulär am stärksten betroffen werden, da sie genau zwischen den Versorgungsgebieten liegen.