



Dietrich Sturm · Anne-Sophie Biesalski  
Oliver Höffken *Hrsg.*

# Neurologische Pathophysiologie

Ursachen und Mechanismen  
neurologischer Erkrankungen

# Neurologische Pathophysiologie

Dietrich Sturm  
Anne-Sophie Biesalski  
Oliver Höffken  
(Hrsg.)

# Neurologische Pathophysiologie

Ursachen und Mechanismen neurologischer  
Erkrankungen

Mit 215 überwiegend farbigen Abbildungen

*Herausgeber:*  
**Dietrich Sturm**  
Agaplesion Bethesda KH Wuppertal  
Wuppertal, Germany

**Anne-Sophie Biesalski**  
Ruhr-Universität Bochum  
Bochum, Germany

**Oliver Höffken**  
Ruhr-Universität Bochum  
Bochum, Germany

ISBN 978-3-662-56783-8  
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-56784-5>

ISBN 978-3-662-56784-5 (eBook)

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;  
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

**Springer**  
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2019  
Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Umschlaggestaltung: deblik Berlin  
Fotonachweis Umschlag: © iStock.com/Svisio

Springer ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature  
Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

## Vorwort

Liebe Kollegin, lieber Kollege,

die Idee zu diesem Buch entstand während unserer eigenen klinischen Arbeit.

In der ersten Zeit der neurologischen Weiterbildung tauchten immer häufiger Fragen nach den pathophysiologischen Mechanismen neurologischer Erkrankungen auf.

*Warum kommt es infolge einer SAB so häufig zu Gefäßspasmen?*

*Wie kommt es vom Thiaminmangel zum Vollbild einer Wernicke-Enzephalopathie?*

Nur wenige Kolleginnen und Kollegen und keines unserer Lehrbücher konnten uns derartige Fragen zufriedenstellend beantworten. Nachvollziehbar, da in der Neurologie auch heute noch vieles unverstanden ist und eine *einfache* Zusammenfassung von Ergebnissen aus der Grundlagenforschung kaum möglich scheint. Diese Erkenntnis allein reicht jedoch nicht aus, das Fehlen einer aktuellen und möglichst handlichen Zusammenfassung über die neurologische Pathophysiologie zu akzeptieren.

Unsere Idee, die pathophysiologischen Hintergründe neurologischer Erkrankungen selbst zusammenzutragen und den jungen Kolleginnen und Kollegen zugänglich zu machen, war deshalb schnell geboren.

Es ist eine Herausforderung, einen Überblick über die bekannten Mechanismen und gängigen Theorien bzw. Hypothesen der unterschiedlichen neurologischen Erkrankungen zu erlangen, die Ergebnisse zu bewerten und sie zugleich in ihrer Vollständigkeit didaktisch stringent darzustellen. Die wertvollste Hilfe erhielten wir hierbei von unseren jungen Kolleginnen und Kollegen, die uns – meist vor dem

Hintergrund der eigenen klinischen und experimentellen Forschung – als Koautoren zur Seite standen und beherzt an den Kapiteln mitgeschrieben haben. Für diese freundschaftliche und fachliche Unterstützung sei an dieser Stelle ein herzlicher Dank gesagt!

Letztlich haben wir in diesem Buch den aktuellen Wissensstand zur neurologischen Pathophysiologie – anhand ausgewählter Erkrankungen – zusammengetragen. Ganz bewusst haben wir dabei auf Themen aus Grenzbereichen zu anderen Disziplinen (z.B. Onkologie oder HNO) zunächst verzichtet. Wir richten uns damit an interessierte Studierende, (angehende) Neurologinnen und Neurologen und an Interessierte aus anderen Fachbereichen.

Unser Fokus liegt stets auf den *Ursachen* der Erkrankung sowie den *Hintergründen* der jeweils auftretenden Symptomatik. Aus diesem Grund haben wir nahezu vollständig auf Erklärungen zu klinischem Erscheinungsbild, Diagnostik oder Therapie verzichtet und verweisen hierzu auf die gängigen klinischen Lehrbücher. Unser Buch wendet sich dementsprechend an diejenigen Kolleginnen und Kollegen, die „weiterlesen“ möchten, und es darf als „Brückenschlag zwischen Wissenschaft und Krankenbett“ verstanden werden.

Bestimmt ist auch dieses Buch nicht frei von Fehlern, und mancher hier dargestellte Fakt mag noch Teil des wissenschaftlichen Diskurses sein. Wir freuen uns deshalb über zugesandte Anregungen, Kritik oder Korrekturvorschläge.

Dieses Projekt wäre ohne die Unterstützung vieler gar nicht möglich gewesen.

Insbesondere bedanken wir uns sehr herzlich bei Herrn Dr. Thomas Thiekötter, der unser Vorhaben von Anfang an begleitet und vorangetrieben hat. Seinem ungebro-

chenen Vertrauen in unser Bestreben und ebenso seiner kritischen Beratung haben wir dieses Buch zu verdanken!

Danken möchten wir zudem unseren Begleiterinnen vom Springer Verlag, allen voran Frau Ute Meyer, die unsere Arbeit während der vergangenen zwei Jahre mit großem Engagement betreute und uns stets zuverlässig zur Seite stand. Zudem Frau Dr. Christine Lerche, die bereits während der konzeptuellen Ausarbeitung eine großartige Betreuerin war.

Ebenso bedanken möchten wir uns für die Hilfe der erfahrenen Kolleginnen und Kollegen, die unsere Ausführungen gegengelesen und uns viele wesentliche Hinweise gegeben haben. Hier seien besonders erwähnt: Herr Professor Thorsten Bartsch, Herr Professor Julian Bösel, Herr Professor Albert Ludolph, Herr Professor Christoph Maier, Herr PD Harald Prüss, Herr Professor Alexander Storch sowie Herr Professor Heinz Wiendl.

Unser größter Dank gilt unseren Familien und Freunden. Sie haben uns nicht nur während unserer Arbeit unterstützt und uns ermutigt, sondern auch an manchen Tagen und Abenden auf uns verzichten müssen.

**[Anne-Sophie Biesalski](#)**

**[Oliver Höffken](#)**

**[Dietrich Sturm](#)**

Bochum im November 2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>	1
	<i>A. Angermaier, R. Rehmann, M. Kitzrow</i>	
1.1	<b>Ischämischer Schlaganfall</b>	2
1.1.1	Regulation des zerebralen Blutflusses	2
1.1.2	Dynamik der akuten zerebralen Ischämie/Kern-Penumbra-Modell	4
1.1.3	Verzögerte Veränderungen/Langzeitfolgen	7
1.1.4	Immunsuppressionssyndrom nach Schlaganfall	8
1.1.5	Nachweis von Infarktkern und Penumbra	9
1.1.6	Ätiopathogenese	10
1.1.7	Hämodynamischer Infarkt	13
1.1.8	Mikroanagiopathie	14
1.1.9	Kardioembolisch	17
1.1.10	Kryptogene Schlaganfälle	17
1.1.11	Dissektion und andere gesicherte Ätiologien	18
1.2	<b>Intrazerebrale Blutungen</b>	19
1.2.1	Intrazerebrale Blutungen	19
1.2.2	Hypertonusassoziierte intrazerebrale Blutung	20
1.2.3	Zerebrale Amyloidangiopathie (CAA)	25
1.3	<b>Subarachnoidalblutungen</b>	29
1.3.1	Pathophysiologische Grundlagen	29
1.3.2	Direkte Folgen der Gefäßruptur: „early brain injury“	33
1.3.3	Sekundäre Folgen der aneurysmatischen SAB	36
1.3.4	„Delayed cerebral ischaemia (DCI)/cerebral infarction“	41
1.3.5	Therapie	47
	<b>Literatur</b>	47
<b>2</b>	<b>Entzündliche Erkrankungen</b>	51
	<i>C. Warnke, J. Havla, M. Kitzrow, A. Biesalski, S. Knauss</i>	
2.1	<b>Multiple Sklerose</b>	53
2.1.1	Definition der MS	53
2.1.2	Diagnostische Kriterien der MS	54
2.1.3	Ätiologie der MS	55
2.1.4	Makroskopische Veränderungen der MS	57
2.1.5	Histopathologische Veränderungen der MS	58
2.1.6	Pathophysiologische Prinzipien der MS	58
2.1.7	Therapie	62
2.2	<b>Ambulant erworbene bakterielle Meningitis/Meningoenzephalitis</b>	66
2.2.1	Erregerspektrum	67
2.2.2	Aufbau und Funktion der Blut-Hirn-Schranke	69
2.2.3	Pathophysiologie der bakteriellen Meningoenzephalitis	70
2.2.4	Perspektiven	76
2.3	<b>Herpes-Enzephalitis</b>	77
2.3.1	Herpesviren	78
2.3.2	Pathologie/Histopathologie	79
2.3.3	Klinischer Verlauf und Pathophysiologie	80
2.3.4	Sekundäre Autoimmunprozesse	83
2.3.5	Immunsuppressive Therapie bei NMDA-positiver Herpes-Enzephalitis?	84
2.3.6	Grundprinzipien der Therapie	85

2.4	<b>Limbische Enzephalitis und Autoimmunenzephalitis</b> . . . . .	86
2.4.1	Grundlagen/Nomenklatur . . . . .	86
2.4.2	Das limbische System . . . . .	87
2.4.3	Entstehungsmechanismus immunvermittelter Enzephalitiden . . . . .	88
2.4.4	Grundprinzipien der Pathophysiologie unterschiedlicher Enzephalitiden . . . . .	89
2.4.5	Klinische und therapeutische Implikationen . . . . .	94
	<b>Literatur</b> . . . . .	95
3	<b>Epilepsien</b> . . . . .	99
	<i>J. Geithner, F. von Podewils, A. Strzelczyk, E.-L. von Rüden</i>	
3.1	<b>Epileptische Anfälle, Epilepsie und Status epilepticus</b> . . . . .	100
3.2	<b>Grundlagen: synaptische Erregungsübertragung</b> . . . . .	100
3.2.1	Epilepsiediagnostik . . . . .	100
3.3	<b>Fokale Epilepsien</b> . . . . .	101
3.3.1	Pathophysiologie fokaler Anfälle . . . . .	103
3.3.2	Temporallappenepilepsien (TLE) . . . . .	103
3.3.3	Extratemporale Epilepsien . . . . .	104
3.4	<b>Generalisierte Epilepsien</b> . . . . .	105
3.4.1	Entwicklung theoretischer Konzepte . . . . .	106
3.4.2	Pathophysiologische Mechanismen . . . . .	107
3.4.3	Genetische Grundlagen . . . . .	108
3.5	<b>Therapeutisches Vorgehen</b> . . . . .	109
3.5.1	Antikonvulsiva . . . . .	109
3.6	<b>Status epilepticus</b> . . . . .	113
3.6.1	Pathophysiologie des Status epilepticus . . . . .	114
3.6.2	Therapie und Outcome des Status epilepticus . . . . .	114
	<b>Literatur</b> . . . . .	114
4	<b>Neurodegenerative Erkrankungen</b> . . . . .	117
	<i>A. Biesalski, J.S. Becktepe, T. Bartsch, C. Franke</i>	
4.1	<b>Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)</b> . . . . .	118
4.1.1	Genetische Hintergründe . . . . .	118
4.1.2	Pathologie . . . . .	121
4.1.3	Bildgebung . . . . .	123
4.1.4	Pathophysiologie . . . . .	123
4.2	<b>Demenzen</b> . . . . .	127
4.2.1	Gedächtnis . . . . .	128
4.2.2	Krankheitsübergreifende pathophysiologische Prinzipien . . . . .	129
4.2.3	Pathophysiologische Aspekte der Demenz vom Alzheimer-Typ . . . . .	131
4.2.4	Pathophysiologische Aspekte der frontotemporalen Demenzen . . . . .	137
4.2.5	Pathophysiologische Aspekte der Lewy-Körperchen-Demenz . . . . .	142
4.3	<b>Idiopathisches Parkinson-Syndrom, atypische Parkinson-Syndrome und sekundäre Parkinson-Syndrome</b> . . . . .	143
4.3.1	Parkinson-Syndrome . . . . .	143
4.3.2	Neuroanatomische und funktionelle Grundlagen . . . . .	144
4.3.3	Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) . . . . .	146
4.3.4	Hereditäre (familiäre) Parkinson-Syndrome . . . . .	155
4.3.5	Atypische Parkinson-Syndrome . . . . .	155
4.3.6	Symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome . . . . .	159
	<b>Literatur</b> . . . . .	161

<b>5</b>	<b>Vitaminmangel-Erkrankungen</b>	165
	<i>A. Biesalski, D. Sturm</i>	
5.1	<b>Wernicke-Enzephalopathie</b>	166
5.1.1	Thiamin	166
5.1.2	Wichtige Thiaminquellen	166
5.1.3	Thiaminstoffwechsel	167
5.1.4	Pathologie/Histopathologie	168
5.1.5	Pathophysiologische Folgen des Thiaminmangels	168
5.2	<b>Funikuläre Myelose</b>	171
5.2.1	Cobalamin (Vitamin B <sub>12</sub> )	171
5.2.2	Wichtige Cobalaminquellen	172
5.2.3	Ursachen eines Cobalaminmangels	172
5.2.4	Cobalaminstoffwechsel	172
5.2.5	Pathophysiologische Auswirkungen des Cobalaminmangels	174
5.2.6	Pathologie/Histopathologie	176
5.2.7	Neurologische Manifestation	177
	<b>Literatur</b>	177
<b>6</b>	<b>Erkrankungen peripherer Nerven</b>	179
	<i>D. Sturm, K. Pitarokoili</i>	
6.1	<b>Diabetische Polyneuropathie</b>	180
6.1.1	Pathophysiologie zellulärer Strukturen	180
6.1.2	Pathophysiologie beteiligter Stoffwechselwege	184
6.2	<b>Guillain-Barré-Syndrom (GBS)/chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)</b>	187
6.2.1	Autoimmunneuropathien	188
6.2.2	Chronische inflammatorisch demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)	194
	<b>Literatur</b>	197
<b>7</b>	<b>Muskelerkrankungen</b>	199
	<i>A. Biesalski</i>	
7.1	<b>Myasthenia gravis</b>	200
7.1.1	Anatomie und Funktion der neuromuskulären Endplatte	201
7.1.2	Grundsätzliche Pathomechanismen der Myasthenia gravis	202
7.1.3	Pathologie/Histopathologie	206
7.1.4	Beteiligte Antikörper	207
7.1.5	Die Bedeutung des Thymus	210
7.1.6	Therapeutische Optionen	213
	<b>Literatur</b>	214
<b>8</b>	<b>Schmerzen/Kopfschmerzen</b>	215
	<i>A. Morschett, S. Nägel, D. Sturm, E. Enax-Krumova</i>	
8.1	<b>Migräne</b>	216
8.1.1	Grundlagen der Pathophysiologie	216
8.1.2	Hypothesen zur Pathophysiologie	217
8.2	<b>Cluster-Kopfschmerz</b>	222
8.2.1	Neuroanatomische Grundlagen	223
8.2.2	Pathophysiologie des Cluster-Kopfschmerzes	224
8.2.3	Aspekte zur Therapie des Cluster-Kopfschmerzes	226
8.3	<b>Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung sowie schmerzmechanismenbasierte Diagnostik- und Therapiekonzepte</b>	227
8.3.1	Anatomie und Physiologie der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung	228

8.3.2	Mechanismen der Entstehung und Unterhaltung neuropathischer Schmerzen . . . . .	230
8.3.3	Mechanismenbasierte Diagnostik neuropathischer Schmerzen . . . . .	234
8.3.4	Mechanismenbasierte Therapie neuropathischer Schmerzen . . . . .	236
	<b>Literatur</b> . . . . .	238
<b>9</b>	<b>Sonstige neurologische Erkrankungen</b> . . . . .	241
	<i>O. Höffken, L. Müller, M. Kitzrow, F. Hopfner</i>	
9.1	<b>Narkolepsie mit Kataplexie</b> . . . . .	242
9.1.1	Die Bedeutung von Hypocretin/Orexin . . . . .	242
9.1.2	Pathogenese . . . . .	243
9.1.3	Pathophysiologie der Symptome . . . . .	245
9.1.4	Kataplexie . . . . .	247
9.1.5	Medikamentöse Therapie . . . . .	248
9.2	<b>Normaldruckhydrozephalus (NPH)</b> . . . . .	248
9.2.1	Liquorproduktion und physiologische Liquorzirkulation . . . . .	249
9.2.2	Pathogenese des primären (idiopathischen) Normaldruckhydrozephalus . . . . .	251
9.2.3	Pathologische und histopathologische Veränderungen beim NPH . . . . .	253
9.2.4	Symptome des NPH und pathophysiologische Erklärungsansätze . . . . .	254
9.3	<b>Essenzieller Tremor</b> . . . . .	255
9.3.1	Einteilung . . . . .	256
9.3.2	Epidemiologie und Verlauf . . . . .	256
9.3.3	Genetik und Epigenetik des ET . . . . .	257
9.3.4	Pathophysiologie . . . . .	257
9.3.5	Therapie . . . . .	260
	<b>Literatur</b> . . . . .	261
	<b>Serviceteil</b> . . . . .	263
	<b>Glossar</b> . . . . .	264
	<b>Sachverzeichnis</b> . . . . .	268

## Herausgeber

---

**Sturm, Dietrich, Dr. med.**

Agaplesion Bethesda Krankenhaus Wuppertal  
Klinik für Neurologie  
Wuppertal  
[dietrich.sturm@bethesda-wuppertal.de](mailto:dietrich.sturm@bethesda-wuppertal.de)

**Biesalski, Anne-Sophie, Dr. med.**

Ruhr-Universität Bochum  
St.-Josef-Hospital  
Klinik für Neurologie  
Bochum  
[anne-sophie.biesalski@ruhr-uni-bochum.de](mailto:anne-sophie.biesalski@ruhr-uni-bochum.de)

**Höffken, Oliver, Priv.-Doz. Dr. med.**

Ruhr-Universität Bochum  
Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum  
Bergmannsheil gGmbH  
Neurologische Klinik und Poliklinik  
Bochum  
[oliver.hoeffken@ruhr-uni-bochum.de](mailto:oliver.hoeffken@ruhr-uni-bochum.de)

# Mitarbeiterverzeichnis

---

## **Angermaier, Anselm, Dr. med., MSc**

Universitätsmedizin Greifswald  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Greifswald  
anselm.angermaier@uni-greifswald.de

## **Bartsch, Thorsten, Prof. Dr. med.**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Klinik für Neurologie  
Neurozentrum  
Kiel  
t.bartsch@neurologie.uni-kiel.de

## **Becktepe, Jos, Dr. med.**

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Klinik für Neurologie  
Neurozentrum  
Kiel  
j.becktepe@neurologie.uni-kiel.de

## **Biesalski, Anne-Sophie, Dr. med.**

Ruhr-Universität Bochum  
St.-Josef-Hospital  
Klinik für Neurologie  
Bochum  
anne-sophie.biesalski@ruhr-uni-bochum.de

## **Enax-Krumova, Elena, Dr. med.**

Ruhr-Universität Bochum  
Berufsgenossenschaftliche Universitätsklinik  
Bergmannsheil gGmbH  
Neurologische Klinik und Poliklinik  
Bochum  
elena.krumova@bergmannsheil.de

## **Franke, Christiana, Dr. med.**

Universitätsmedizin Berlin  
Campus Benjamin Franklin  
Klinik für Neurologie mit experimenteller  
Neurologie  
Berlin  
christiana.franke@charite.de

## **Geithner, Julia, Dr. med.**

Deutsche Gesellschaft für Epileptologie  
Berlin  
j.geithner@junge-epileptologen.de

## **Havla, Joachim, Dr. med.**

Klinikum der LMU München  
Inst. für Klinische Neuroimmunologie  
München  
joachim.havla@med.lmu.de

## **Höffken, Oliver, Priv.-Doz. Dr. med.**

Ruhr-Universität Bochum  
Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum  
Bergmannsheil gGmbH  
Neurologische Klinik und Poliklinik  
Bochum  
oliver.hoeffken@ruhr-uni-bochum.de

## **Hopfner, Franziska, Dr. med.**

Christian-Albrechts-Universität Kiel  
Campus Kiel  
Klinik für Neurologie  
Neurozentrum, Haus 41  
Kiel  
f.hopfner@neurologie.uni-kiel.de

## **Kitzrow, Martin, Dr. med.**

Agaplesion Bethesda Krankenhaus Wuppertal  
Klinik für Neurologie  
Wuppertal  
martin.kitzrow@bethesda-wuppertal.de

## **Knauss, Samuel, Dr. med.**

Charité Universitätsmedizin Berlin  
Berlin  
samuel.knauss@charite.de

## **Morschett, Anna, Dr. med.**

Universitätsklinikum Essen  
Klinik für Neurologie  
Westdeutsches Kopfschmerzzentrum  
Essen  
anna.morschett@uk-essen.de

## **Müller, Lorenz, Dr. med.**

Universitätsklinikum Würzburg  
Neurologische Klinik und Poliklinik  
Würzburg  
mueller\_l5@ukw.de

**Nägel, Steffen, Dr. med.**

Universitätsklinikum Essen  
Klinik für Neurologie  
Westdeutsches Kopfschmerzzentrum  
Essen  
steffen.naegel@uk-essen.de

**Pitarokoili, Kalliopi, Dr. med.**

Ruhr-Universität Bochum  
St.-Josef-Hospital  
Klinik für Neurologie  
Bochum  
Kalliopi.Pitarokoili@ruhr-uni-bochum.de

**Podewils von, Felix, Priv.-Doz. Dr. med.**

Universitätsmedizin Greifswald  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Epilepsiezentrums  
Greifswald  
felix.podewils@uni-greifswald.de

**Rehmann, Robert, Dr. med.**

Ruhr-Universität Bochum  
Berufsgenossenschaftliche Universitätsklinik  
Bergmannsheil gGmbH  
Neurologische Klinik und Poliklinik  
Bochum  
robert.rehmann@ruhr-uni-bochum.de

**Rüden von, Eva-Lotta, Dr. med. vet., Ph.D.**

Ludwig-Maximilians-Universität München  
Tierärztliche Fakultät  
Inst. für Pharmakologie, Toxikologie  
und Pharmazie  
München  
el.vonrueden@pharmtox.vetmed.uni-muenchen.de

**Strzelczyk, Adam, Priv.-Doz. Dr. med.**

Universitätsklinikum Frankfurt  
Epilepsiezentrums Frankfurt Rhein-Main  
Frankfurt am Main  
strzelczyk@med.uni-frankfurt.de

**Sturm, Dietrich, Dr. med.**

Agaplesion Bethesda Krankenhaus Wuppertal  
Klinik für Neurologie  
Wuppertal  
dietrich.sturm@bethesda-wuppertal.de

**Warnke, Clemens, Priv.-Doz. Dr. med.**

Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Köln  
clemens.warnke@uk-koeln.de

# Abkürzungen

---

<b>α-KDH</b>	α-Ketoglutarat-Dehydrogenase	<b>C9orf72</b>	„chromosome 9 open reading frame 72“
<b>20-HETE</b>	20-Hydroxyeicosatetraensäure	<b>Ca</b>	Karzinom
<b>5-HT</b>	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)	<b>CAA</b>	zerebrale Amyloidangiopathie
<b>A.</b>	Arteria	<b>CADASIL</b>	„cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy“
<b>ACh</b>	Acetylcholin	<b>cAMP</b>	zyklisches Adenosinmonophosphat
<b>AChE</b>	Acetylcholinesterase	<b>CARASIL</b>	„cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy“
<b>AChR</b>	Acetylcholin-Rezeptor	<b>CASPR</b>	„contactin associated protein“
<b>ACI</b>	Arteria carotis interna	<b>CBD</b>	kortikobasale Degeneration
<b>AD</b>	Alzheimer's Disease (Alzheimer-Krankheit)	<b>CBF</b>	„cerebral bloodflow“ (zerebraler Blutfluss)
<b>ADAM</b>	„a disintegrin and metalloproteinase“	<b>CBS</b>	kortikobasales Syndrom
<b>ADB</b>	anti-DNAase B	<b>CCL2</b>	CC-Chemokinligand 2
<b>ADC</b>	„apparent diffusion coefficient“ (Diffusionskoeffizient im Gewebe in MRT-Bildgebung)	<b>CCM</b>	korneale konfokale Mikroskopie
<b>ADEM</b>	akute disseminierte Enzephalomyelitis	<b>cCT</b>	kranielle Computertomographie
<b>ADP</b>	Adenosindiphosphat	<b>cGMP</b>	zyklisches Guanosinmonophosphat
<b>AE</b>	Astrozyten-Endfüßchen	<b>CGRP</b>	„calcitonin gene-related peptide“
<b>AED</b>	„antiepileptic drugs“	<b>CHEPS</b>	„contact heat-evoked potentials“ (Kontakthitze-evozierte Potenziale)
<b>AGE</b>	„advanced glycation end products“	<b>CIDP</b>	chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie
<b>AIDP</b>	akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie	<b>CK</b>	Cluster-Kopfschmerz
<b>AIF1</b>	„allograft inflammatory factor 1“	<b>CLB</b>	Lewy-Körperchen-Demenz
<b>aiLEMS</b>	autoimmunvermitteltes LEMS (Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom)	<b>cMRT</b>	kranielle Magnetresonanztomographie
<b>AIRE</b>	Autoimmun-Regulator	<b>CMS</b>	kongenitale Myastheniesyndrome
<b>AJ</b>	„adherence junctions“	<b>CMV</b>	Zytomegalievirus
<b>ALS</b>	amyotrophe Lateralsklerose (FALS = familiäre ALS, sALS = sporadische ALS)	<b>CNTF</b>	„ciliary neurotrophic factor“
<b>AMAN</b>	akute motorische axonale Neuropathie	<b>COMT</b>	Catechol-O-Methyltransferase
<b>AMPA</b>	„α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid“	<b>Cox-2</b>	Cyclooxygenase-2
<b>AMSAN</b>	akute motorische und sensible axonale Neuropathie	<b>CPE</b>	„cytopathic effect“
<b>ANNA</b>	antineuronukleäre Antikörper	<b>CPP</b>	„cerebral perfusion pressure“ (zerebraler Perfusionsdruck)
<b>APC</b>	antigenpräsentierende Zellen	<b>CRPS</b>	komplexes regionales Schmerzsyndrom
<b>Apo-E</b>	Apolipoprotein E	<b>CSD</b>	„cortical spreading depolarisation“
<b>APP</b>	Amyloid-Precursor-Protein	<b>CSF</b>	„cerebrospinal fluid“ (Liquor cerebrospinalis)
<b>APS</b>	atypisches Parkinson-Syndrom	<b>CSI</b>	„cortical spreading ischaemia“
<b>ARAS</b>	aszendierendes retikulär aktivierendes System	<b>CXCL1</b>	Chemokin (C-X-C) Ligand 1
<b>ARDS</b>	„adult respiratory distress syndrome“	<b>d</b>	Durchmesser
<b>AS</b>	Aminosäure	<b>D2R</b>	Dopamin-2-Rezeptor
<b>ASO</b>	Anti-Streptolysin-O	<b>DAG</b>	Diacylglycerol
<b>ATP</b>	Adenosintriphosphat	<b>DAMPs</b>	„danger-associated molecular patterns“
<b>BCRs</b>	B-Zell-Rezeptoren	<b>DC</b>	dendritische Zelle
<b>BHS</b>	Blut-Hirn-Schranke	<b>DCI</b>	„delayed cerebral ischaemia“
<b>BL</b>	Basallamina	<b>DGN</b>	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
<b>BMBF</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung	<b>DIC</b>	disseminierte intravasale Gerinnung
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index	<b>DLB</b>	„dementia with Lewy bodies“
<b>BvFTD</b>	behaviorale Variante der frontotemporalen Demenz	<b>DM</b>	Diabetes mellitus
		<b>DNA</b>	Desoxyribonukleinsäure

<b>DNER</b>	„delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor“	<b>GFAP</b>	„glial fibrillary acidic protein“ (saures Gliafaserprotein)
<b>DNMT</b>	DNA-Methyltransferase	<b>GFR</b>	glomeruläre Filtrationsrate
<b>dPNP</b>	diabetische Polyneuropathie	<b>GHB</b>	$\gamma$ -Hydroxybutyrat
<b>DPPX</b>	Dipeptidyl-peptidase-like Protein-6	<b>GKS</b>	Glukokortikosteroid
<b>DPR</b>	„dipeptid repeats“	<b>GluR</b>	Glutamat-Rezeptor
<b>DR</b>	dorsaler Raphe-Kern	<b>GLUT 3</b>	Glukose-Transporter 3
<b>DRG</b>	Diagnosis Related Groups	<b>GlyR</b>	Glycin-Rezeptor
<b>DSM-5</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen), 5. Auflage	<b>GRO-1</b>	„growth-regulated oncogene 1“
<b>DWI</b>	„diffusion weighted imaging“ (diffusions-gewichtete MRT-Bildgebung)	<b>GTKSE</b>	generalisierter tonisch-klonischer Anfall
<b>EAAT2</b>	„excitatory amino acid transporter 2“	<b>GWAS</b>	„genome-wide association studies“ (genomweite Assoziationsstudien)
<b>EAE</b>	„experimental autoimmune encephalomyelitis“	<b>HE</b>	Herpes-Enzephalitis
<b>EAN</b>	experimentelle autoimmune Neuritis	<b>HERNS</b>	hereditäre Enzephalopathie mit Retinopathie, Nephropathie und Schlaganfall
<b>EBI</b>	„early brain injury“	<b>HERV</b>	humane endogene Retrovirus
<b>EBV</b>	Epstein-Barr-Virus	<b>HGNC</b>	Human Genome Organisation (HUGO) Gene Nomenclature Committee
<b>EDSS</b>	Expanded Disability Status Scale	<b>HHV6</b>	humane Herpesvirus 6
<b>EEG</b>	Elektroenzephalografie	<b>Hib</b>	Haemophilus influenzae Typ B
<b>EGMA</b>	Aufwach-Grand mal-Epilepsie	<b>HIF-1</b>	„hypoxia inducible factor-1“
<b>EKG</b>	Elektrokardiographie	<b>HIV</b>	humane Immundefizienzvirus
<b>EMG</b>	Elektromyographie	<b>HLA</b>	humane Leukozyten-Antigen
<b>ENG</b>	Elektroneurographie	<b>HNO</b>	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
<b>eNOS</b>	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthetase	<b>HoloTC</b>	Holo-Transcobalamin
<b>EOAE</b>	„early onset absence epilepsy“	<b>HRCT2</b>	Hypocretin 2-Rezeptor
<b>EPP</b>	Endplattenpotenzial	<b>HS</b>	Hippocampusklerose
<b>EPS</b>	extrapyramidales System	<b>HSV</b>	Herpes-simplex-Virus
<b>ESUS</b>	„embolic stroke of undetermined sources“	<b>HWZ</b>	Halbwertszeit
<b>ET</b>	essentieller Tremor	<b>HZV</b>	Herz-Zeit-Volumen
<b>ET-1</b>	Endothelin-1	<b>i.v.</b>	intravenös
<b>EZ</b>	Endothelzellen	<b>IASP</b>	International Association for the Study of Pain
<b>EZR</b>	Extrazellulärraum	<b>ICAM-1</b>	„intercellular adhesion molecule 1“
<b>FADH<sub>2</sub></b>	reduzierte Form des FAD (Flavin-Adenin-Dinukleotid)	<b>ICB</b>	intrazerebrale Blutung
<b>FBDS</b>	faziobrachialer dystoner Anfall	<b>ICD-10</b>	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme), 10. Auflage
<b>FCD</b>	fokale kortikale Dysplasie	<b>ICHD-3<math>\beta</math></b>	The International Classification of Headache Disorders, 3. Auflage – Beta Version
<b>FDG-PET</b>	Fluorodesoxyglukose-Positronen-emissionstomographie	<b>ICP</b>	„intracranial pressure“ (intrakranieller Druck)
<b>FHM</b>	familiäre hemiplegische Migräne	<b>IDE</b>	„insulin-degrading enzyme“
<b>FLAIR</b>	„fluid attenuated inversion recovery“ (MRT-Technik zur Differenzierung zwischen freier und gewebegebundener Flüssigkeit)	<b>ienfd</b>	„conditioned pain modulation“ (konditionierte Schmerzmodulation)
<b>FSME</b>	Frühsommermeningoenzephalitis	<b>IENFD</b>	intraepidermale Nervenfaserdichte
<b>FTD</b>	frontotemporale Demenz	<b>IF</b>	„intrinsic factor“
<b>FUS</b>	„fused in sarcoma“	<b>IFN</b>	Interferon
<b>GABA</b>	$\gamma$ -Aminobuttersäure	<b>IGE</b>	idiopathisch generalisierte Epilepsie
<b>GAD</b>	Glutamatdecarboxylase	<b>IGE-GTKA</b>	idiopathisch generalisierte Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen
<b>GBS</b>	Guillan-Barré-Syndrom	<b>IHIE</b>	invasive Haemophilus-influenzae-Erkrankung
<b>GCSF</b>	„granulocyte-colony stimulating factor“ (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor)		

<b>IL</b>	Interleukin	<b>MGFA</b>	Amerikanische Myasthenie-gravis-Gesellschaft
<b>ILAE</b>	International League Against Epilepsy	<b>mGluR5</b>	„metabotropic glutamate receptor 5“
<b>ILE</b>	invasive Listerienerkrankungen	<b>MHC</b>	„major histocompatibility complex“ (Haupthistokompatibilitätskomplex)
<b>IME</b>	invasive Meningokokkenerkrankung	<b>MIP-<math>\beta</math></b>	„macrophage inflammatory protein $\beta$ “
<b>iNOS</b>	induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase	<b>MIP-1<math>\alpha</math></b>	„macrophage inflammatory protein 1 $\alpha$ “
<b>IP3</b>	Inositoltrisphosphat	<b>MIR</b>	„main immunogenic region“
<b>IPE</b>	invasive Pneumokokkenerkrankung	<b>MKD</b>	milde kognitive Defizite
<b>IPS</b>	idiopathisches Parkinson-Syndrom	<b>MMP</b>	Matrix-Metalloproteinase
<b>IPSP</b>	inhibitorisches postsynaptisches Potenzial	<b>MOG</b>	Myelin-Oligodendrocyte-Glycoprotein
<b>IVIG</b>	i.v. Immunglobuline	<b>mPFC</b>	medialer präfrontaler Kortex
<b>IZR</b>	Intrazellulärraum	<b>MPOA</b>	mediales präoptisches Areal
<b>JAE</b>	juvenile Absence-Epilepsie	<b>MPTP</b>	1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin
<b>K</b>	Wandspannung	<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>KG</b>	Körpergewicht	<b>MRZ</b>	Masern-Röteln-Zoster
<b>KKNMS</b>	Krankheitsbezogenes Kompetenznetz	<b>MS</b>	Multiple Sklerose
	Multiple Sklerose	<b>MSA</b>	Multisystematrophie
<b>KM</b>	Kontrastmittel	<b>MSAP</b>	Muskelsummenaktionspotenzial
<b>KOCT</b>	kortiko-olivo-zerebello-thalamisch	<b>MSN</b>	„medium spiny neuron“
<b>LBD</b>	„Lewy body disease“ (Lewy-Körperchen-Erkrankung)	<b>mTLE</b>	mesiale Temporallappenepilepsie
<b>LC</b>	Locus coeruleus	<b>MuSK</b>	muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase
<b>LDH</b>	Laktatdehydrogenase		
<b>LDL</b>	„low density lipoprotein“	<b>NAD+</b>	Nikotinamidadenindinukleotid (oxidierte Form)
<b>LE</b>	limbische Enzephalitis	<b>NADH</b>	Nikotinamidadenindinukleotid (reduzierte Form)
<b>LEMS</b>	Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom	<b>Ncl.</b>	Nucleus
<b>LEP</b>	Laser-evozierte Potenziale	<b>NEDA</b>	„no evidence of disease activity“
<b>LFA-1</b>	„lymphocyte function-associated antigene 1“	<b>NF186</b>	„neurofascin-186“
<b>LGI1</b>	„leucine-rich glioma inactivated 1“	<b>Nf-<math>\kappa</math>B</b>	„nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells“
<b>LPA</b>	logopenische Variante einer primär progressiven Aphasie	<b>NGF</b>	„beta-nerve growth factor“
<b>LR</b>	Laminin-Rezeptor	<b>NMDA</b>	N-Methyl-D-Aspartat
<b>LRP4</b>	„low density lipoprotein receptor-related protein 4“	<b>NMOSD</b>	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung
<b>LTS</b>	„low threshold spikes“	<b>NMS</b>	nichtmotorisches Symptom
<b>MAC</b>	Membran-attackierender Komplex	<b>NO</b>	Stickstoffmonoxid
<b>MAD</b>	mittlerer arterieller Druck	<b>NOS</b>	Nitritoxidsynthase
<b>MADSAM</b>	multifokale erworbene sensomotorische Neuropathie	<b>NPH</b>	„normal pressure hydrocephalus“ (Normaldruckhydrozephalus)
<b>MAP</b>	„mean arterial pressure“ (mittlerer arterieller Blutdruck)	<b>NREM</b>	„non-rapid eye movement“
<b>MAP-1/2</b>	„microtubule-associated protein 1 and 2“	<b>Nrf2</b>	„nuclear factor E2-related factor 2“
<b>MBP</b>	„myelin basic protein“	<b>NSS</b>	Nucleus salivatorius superior
<b>MCI</b>	„mild cognitive impairment“ (leichte kognitive Defizite)	<b>NT3</b>	Neurotrophin 3
<b>MCP</b>	Metoclopramid	<b>OCT</b>	optische Kohärenztomographie
<b>MCP-1</b>	„monocyte chemotactic protein 1“	<b>OEF</b>	„oxygen extraction fraction“
<b>MELAS</b>	„mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes“	<b>OKB</b>	oligoklonale Banden
<b>MenC</b>	Meningitis C	<b>OMS</b>	Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom
<b>MEPP</b>	Miniatur-Endplattenpotenzial		
<b>MetHb</b>	Methämoglobin	<b>P2RY11</b>	„purinergic receptor subtype 2Y11“
<b>Methyl-</b>	Methyl-Tetrahydrofolat	<b>PACAP</b>	„pituitary adenylate cyclase-activating“
<b>THF</b>		<b>PAFr</b>	„platelet activating factor receptor“
<b>MG</b>	Myasthenia gravis	<b>PAG</b>	periaquäduktales Grau
		<b>PAGF</b>	„pure akinesia with gait freezing“
		<b>PAMPs</b>	„pathogen-associated molecular patterns“

## Abkürzungen

<b>pAVK</b>	periphere arterielle Verschlusskrankheit	<b>SHM</b>	sporadische hemiplegische Migräne
<b>PCA</b>	Antikörper gegen Purkinje-Zellen	<b>SHT</b>	Schädel-Hirn-Trauma
<b>pCO<sub>2</sub></b>	Kohlenstoffdioxidpartialdruck	<b>SIADH</b>	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
<b>PDD</b>	„Parkinson's disease with dementia“ (Parkinson-Erkrankung mit demenzieller Entwicklung)	<b>SLE</b>	systemischer Lupus erythematodes
<b>PDH</b>	Pyruvat-Dehydrogenase	<b>SO<sub>2</sub></b>	Sauerstoffsättigung
<b>PET</b>	Positronenemissionstomographie	<b>SOD</b>	Superoxid-Dismutase
<b>PFO</b>	persistierendes Foramen ovale	<b>SOREMP</b>	Sleep-onset-rapid-eye-movement-Periode
<b>PI</b>	Pulsatilitätsindex	<b>Sp-1</b>	„specificity protein 1“
<b>PK</b>	Parkinson-Krankheit	<b>SPECT</b>	Single-Photon-Emissions-Computer-tomographie
<b>PKC</b>	Protein kinase C	<b>SPG</b>	Ganglion sphenopalatinum
<b>PLEDs</b>	periodische lateralisierte Komplexe	<b>SPMS</b>	sekundär chronisch-progrediente multiple Sklerose
<b>pLEMS</b>	paraneoplastisches LEMS (Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom)	<b>SSRI</b>	selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
<b>PLP</b>	„proteolipid protein“	<b>SSRNI</b>	selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
<b>PML</b>	progressive multifokale Leukenzephalopathie	<b>SSW</b>	Schwangerschaftswoche
<b>PMP 22</b>	„peripheral myelin protein 22“	<b>STIKO</b>	Ständige Impfkommission
<b>PNFA</b>	progressive nicht flüssige Aphasie	<b>SUNCT</b>	„short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing“
<b>PNP</b>	Polyneuropathie	<b>SW</b>	„spike-wave“
<b>PNS</b>	peripheres Nervensystem	<b>SWI</b>	„susceptibility-weighted imaging“
<b>pO<sub>2</sub></b>	Sauerstoffpartialdruck	<b>SZ</b>	Schwann Zelle
<b>PPA</b>	primär progressive Aphasie	<b>TAG-1</b>	transientes axonales Glycoprotein-1
<b>PPMS</b>	primär progrediente multiple Sklerose	<b>TBK 1</b>	„tank-binding-kinase 1“
<b>PREP</b>	schmerzassoziierte elektrisch-evozierte Potenziale	<b>TCA</b>	Tractus corticospinalis anterior
<b>PRES</b>	posteriore reversible Enzephalopathie-syndrom	<b>TCL</b>	Tractus corticospinalis lateralis
<b>proBDNF</b>	„pro-brain-derived neurotrophic factor“	<b>TCR</b>	T-Zell-Rezeptor
<b>PRR</b>	„pattern recognition receptor“	<b>TDP</b>	Thiamindiphosphat
<b>PSP</b>	progressive supranukleäre Blickparese	<b>TDP-43</b>	Transactivation-response DNA-binding Protein
<b>PSP-P</b>	progressive supranukleäre Blickparese mit prädominantem Parkinsonismus	<b>TEA</b>	Thrombendarteriektomie
<b>PWI</b>	„perfusion weighted imaging“ (perfusionsgewichtete MRT-Bildgebung)	<b>TEN</b>	toxische epidermale Nekrose
<b>PZ</b>	Perizyten	<b>TGF</b>	„transforming growth factor“
<b>QST</b>	quantitative sensorische Testung	<b>THF</b>	Tetrahydrofolat
<b>RAGE</b>	„receptor for advanced glycation end products“	<b>THS</b>	tiefe Hirnstimulation
<b>REM</b>	„rapid eye movement“	<b>TJ</b>	„tight junctions“
<b>RKI</b>	Robert Koch-Institut	<b>TLE</b>	Temporallappenepilepsie
<b>RLS</b>	Restless-legs-Syndrom	<b>TLR</b>	Toll-like-Rezeptor
<b>RMS</b>	schubförmige multiple Sklerose	<b>TMN</b>	tuberomammillärer Nukleus
<b>RNA</b>	Ribonukleinsäure	<b>TNC</b>	N. caudalis des N. trigeminius
<b>RNFL</b>	retinale Nervenfaserschicht	<b>TNF</b>	Tumornekrosefaktor
<b>ROS</b>	reaktive Sauerstoffspezies	<b>TNFSF4</b>	„tumor necrosis factor (ligand) superfamily member 4“
<b>RS</b>	Richardson-Syndrom	<b>TOAST</b>	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
<b>RTN</b>	Nucleus reticularis thalami	<b>TPP</b>	Thiaminpyrophosphat
<b>SAB</b>	subarachnoidale Blutung	<b>TRC <math>\alpha</math></b>	T-Zell-Rezeptor-Alpha-Locus
<b>SAE</b>	subkortikale, arteriosklerotische Enzephalopathie	<b>TRP</b>	„transient receptor potential“
<b>SCLC</b>	„small cell lung cancer“ (kleinzelliges Bronchialkarzinom)	<b>TRPM 8</b>	„transient receptor potential subfamily Melastatin 8“
<b>SCN</b>	Nucleus suprachiasmaticus	<b>TRPV 1</b>	„transient receptor potential subfamily Vanilloid 1“
<b>SE</b>	Status epilepticus	<b>TSE</b>	„transmissible spongiform encephalopathy“
<b>semD</b>	semantische Demenz	<b>TZK</b>	trigeminozervikaler Komplex

## XVIII Abkürzungen

<b>V1</b>	N. ophthalmicus des N. trigeminus
<b>V2</b>	N. maxillaris des N. trigeminus
<b>VCAM 1</b>	„vascular cell adhesion protein 1“
<b>VEP</b>	visuell evozierte Potenziale
<b>VGCC</b>	„voltage-gated calcium channel“
<b>VGKC</b>	„voltage-gated potassium channel“ (spannungsabhängiger Kaliumkanal)
<b>VHF</b>	Vorhofflimmern
<b>VIM</b>	Nucleus ventralis intermedius
<b>VIP</b>	vasoaktives intestinales Peptid
<b>VLA-4</b>	„very late antigen-4“
<b>VLPO</b>	ventrolaterale präoptische Gegend
<b>VNS</b>	vegetatives Nervensystem
<b>VZV</b>	Varizella-zoster-Virus
<b>WDR</b>	„wide dynamic range“
<b>WHO</b>	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
<b>ZNS</b>	zentrales Nervensystem

# Vaskuläre Erkrankungen

A. Angermaier, R. Rehmann, M. Kitzrow

## 1.1 Ischämischer Schlaganfall – 2

- 1.1.1 Regulation des zerebralen Blutflusses – 2
- 1.1.2 Dynamik der akuten zerebralen Ischämie/  
Kern-Penumbra-Modell – 4
- 1.1.3 Verzögerte Veränderungen/Langzeitfolgen – 7
- 1.1.4 Immunsuppressionssyndrom nach Schlaganfall – 8
- 1.1.5 Nachweis von Infarktkern und Penumbra – 9
- 1.1.6 Ätiopathogenese – 10
- 1.1.7 Hämodynamischer Infarkt – 13
- 1.1.8 Mikroangiopathie – 14
- 1.1.9 Kardioembolisch – 17
- 1.1.10 Kryptogene Schlaganfälle – 17
- 1.1.11 Dissektion und andere gesicherte Ätiologien – 18

## 1.2 Intrazerebrale Blutungen – 19

- 1.2.1 Intrazerebrale Blutungen – 19
- 1.2.2 Hypertonusassoziierte intrazerebrale Blutung – 20
- 1.2.3 Zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) – 25

## 1.3 Subarachnoidalblutungen – 29

- 1.3.1 Pathophysiologische Grundlagen – 29
- 1.3.2 Direkte Folgen der Gefäßruptur:  
„early brain injury“ – 33
- 1.3.3 Sekundäre Folgen der aneurysmatischen SAB – 36
- 1.3.4 „Delayed cerebral ischaemia (DCI)/  
cerebral infarction“ – 41
- 1.3.5 Therapie – 47

## Literatur – 47

## 1.1 Ischämischer Schlaganfall

A. Angermaier

### ■■ Zum Einstieg

Der ischämische Schlaganfall ist die gemeinsame Endstrecke unterschiedlichster Grunderkrankungen. Neben akuten ischämischen Veränderungen treten auch immer mehr neuroimmunologische Veränderungen im akuten und vor allem im subakuten Stadium in den Kontext pathophysiologischer Betrachtungen. Im vorliegenden Beitrag werden die grundlegenden Mechanismen zur Regulation des zerebralen Blutflusses dargestellt, zusätzlich wird auf die Entstehung und Dynamik der zerebralen Ischämie nach dem Kern-Penumbra-Modell eingegangen sowie auf das Immunsuppressionsyndrom nach Schlaganfall. Die unterschiedlichen Schlaganfallätiologien werden dargestellt und pathophysiologisch eingegliedert.

#### Ischämischer Schlaganfall

- **Definition:** Plötzlich eintretendes fokal-neurologisches Defizit, verursacht durch einen intrakraniellen Gefäßverschluss.
- **Ätiologie:** Sehr variabel, prinzipiell unterscheidbar in Makroangiopathie, Mikroangiopathie, Kardioembolie, andere gesicherte Ätiologien und kryptogene Ursachen.
- **Klinik:** Je nach Ausmaß und Lokalisation der zerebralen Ischämie von geringen fokal neurologischen Defiziten bis zu ausgeprägten Syndromen.
- **Therapie:** Akuttherapie innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn systemische Thrombolyse, bei großem proximalem Gefäßverschluss innerhalb von 6 Stunden endovaskuläre Rekanalisation; Sekundärprophylaxe je nach nachgewiesener Ätiologie (Thrombozytenaggregationshemung oder Antikoagulation).
- **Mortalität/Morbidität:** Die verschiedenen Subtypen weisen eine sehr unterschiedliche Mortalität und Morbidität auf. Generell ist der ischämische Schlaganfall die häufigste Ursache von bleibender Behinderung.

Der ischämische Schlaganfall (auch: ischämischer Insult, Apoplex, Hirninfarkt) ist die häufigste Ur-

sache für ein akut aufgetretenes fokalneurologisches Defizit. Die Inzidenz liegt bei ca. 220/100.000 Einwohner/Jahr, womit der ischämische Schlaganfall in Deutschland die dritthäufigste Todesursache darstellt.

Zunächst werden die Grundlagen der intrazerebralen Perfusion dargestellt. Anschließend wird auf die Pathophysiologie der zerebralen Ischämie sowie auf deren Ätiopathogenese eingegangen.

### 1.1.1 Regulation des zerebralen Blutflusses

Die Ischämietoleranz der Gehirnzellen, insbesondere jedoch der Neurone, ist aufgrund einer geringen metabolischen Reserve und des hohen Energiebedarfs (20% der kardialen Auswurfleistung werden allein dem Gehirn zur Verfügung gestellt) sehr gering. Daher kommt der konstanten Blutversorgung des Gehirns eine besondere Bedeutung zu. Zwischen einem systemischen systolischen Blutdruck von 60–150 mm Hg sichern dabei verschiedene Regulationsmechanismen einen ausgeglichenen zerebralen Blutfluss (CBF). Dabei muss der CBF bei Veränderungen im zerebralen Perfusionsdruck, veränderter regionaler metabolischer Aktivität, unterschiedlichen humoralen Faktoren und Veränderungen des autonomen Nervensystems angepasst werden. Dieser Prozess wird in seiner Gesamtheit bis heute nicht vollständig verstanden. Grundlage ist eine Änderung des Widerstandsprofils der zerebralen Gefäße. Dieser wird zu gleichen Teilen von den großen Hirnbasisarterien und der zerebralen Mikrozirkulation bestimmt.

#### 1.1.1.1 Zerebrale Autoregulation

Die zerebrale Autoregulation besteht aus einer in der glatten Gefäßmuskulatur, insbesondere im Bereich der zerebralen Mikrozirkulation lokalisierten, immanenten Regulation des Gefäßtonus. Nach aktueller Vorstellung führen Dehnungs- und/oder Scherkräfte zu einer Aktivierung drucksensitiver Ionenkanäle an der Oberfläche glatter Gefäßmuskelzellen und vermitteln so die Vaso-dilatation bzw. -konstriktion des Gefäßes (McBryde et al. 2017).

#### 1.1.1.2 Neurovaskuläre Kopplung

Ein weiterer Prozess, der sich am regionalen zerebralen Blutfluss beteiligt, ist die sogenannte neu-

rovaskuläre Kopplung. Hierbei kommt es auf Basis metabolischer und chemischer Stoffwechselmetabolite ( $p\text{CO}_2$ ,  $p\text{O}_2$  und pH-Wert) zu einer bedarfsorientierten Regulation der Blutversorgung je nach lokaler Stoffwechselleage. So führt beispielsweise ein erhöhter  $p\text{CO}_2$  zu einer Vasodilatation vor allem im Bereich der Arteriolen bzw. ein erniedrigter  $p\text{CO}_2$  zu einer Vasokonstriktion (Ainslie und Duffin 2009).

Eine besondere Rolle scheinen hier Astrozyten zu spielen: Es gibt Hinweise darauf, dass sie die Aktivität der glatten Gefäßmuskeln über die Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen und vasoaktiven Substanzen und damit letztlich das Widerstandprofil der Arteriolen regulieren können. Astrozyten vermitteln den erhöhten Sauerstoffbedarf als Korrelat einer vermehrten neuronalen Aktivität an das Gefäßsystem (Filosa et al. 2016). Von einigen Autoren werden daher Gefäßkapillare, Astrozyt und Neuron als neurovaskuläre Einheit aufgefasst.

### 1.1.1.3 Weitere Regulationsmechanismen

Moduliert wird der zerebrale Blutfluss darüber hinaus durch weitere extrinsische und intrinsische Regelkreise. Zum einen ist der **Barorezeptorreflex** zu nennen. In den Zellen des Glomus caroticum wird kontinuierlich die zentralarterielle Sauerstoffsättigung (peripherer Chemorezeptor) gemessen. Ein Abfall des Sauerstoffpartialdrucks führt zu einer starken Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit nachfolgendem Anstieg des arteriellen Blutdrucks und der Ventilationsrate.

Neben den Astrozyten – als intrinsischer Regulator des zerebralen Blutflusses – werden zwei weitere (intrinsische) Mechanismen diskutiert. So bestehen Hinweise darauf, dass Neurone selbst ihre Blutversorgung beeinflussen, beispielsweise über den NMDA-Rezeptor, der Glutamat – vermehrt in ischämischen Arealen vorliegend – registriert. In der Folge wird Stickstoffmonoxid (NO), als starker Vasodilatator, freigesetzt. Des Weiteren existieren im Hirnstamm Neurone, die direkt sensitiv für Änderungen des  $p\text{CO}_2$  und pH-Wertes sind und aufgrund der räumlichen Nähe zum Atem- und Kreislaufzentrum als Warnsystem für kritische Hypoxie dienen könnten (McBryde et al. 2017). Auf diesem Weg könnten diese Neurone dann auch in die Atemregulation eingreifen.

### ■■ Einfluss des systemischen Blutdrucks

Neben den beschriebenen ex- und intrinsischen protektiven Regelmechanismen bleibt die Blutversorgung des Gehirns natürlich auch vom systemischen Blutdruck abhängig. Der zerebrale Perfusionsdruck (CPP = „cerebral perfusion pressure“), der nicht mit dem regionalen zerebralen Blutfluss gleichzusetzen, jedoch Voraussetzung für diesen ist, setzt sich aus der Differenz des arteriellen Blutdrucks (MAD: mittlerer arterieller Druck) und des intrakraniellen Drucks (ICP) zusammen:

$$\text{CPP} = \text{MAD} - \text{ICP}$$

Nach der **Monro-Kellie-Doktrin** kommt es im Rahmen einer krankhaften Zunahme des Liquorkompartimentes (Hydrozephalus), des Parenchymkompartimentes (zerebrales Ödem) oder des vaskulären Kompartimentes (Vasodilation) zu einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes und in der Folge zu einer Reduktion des zerebralen Perfusionsdruckes bzw. dann des zerebralen Blutflusses. Unter normalen Umständen beträgt der ICP 5–15 mm Hg und der MAD 80–120 mm Hg.

#### Monro-Kellie-Doktrin

Die Summe der drei Komponenten Hirngewebe (ca. 80%), Blut (ca. 12%) und Liquor (ca. 8%) muss stets gleich bleiben, um den intrakraniellen Druck konstant zu halten. Die Volumenzunahme einer dieser Komponenten führt zunächst zur Abnahme einer anderen.

$$V_{\text{gesamt}} = V_{\text{Hirngewebe}} + V_{\text{Blut}} + V_{\text{Liquor}}$$

(V = Volumen)

Falls eine Volumenverschiebung nicht möglich ist, steigt der intrakranielle Druck. Im Fall einer Raumforderung (z. B. maligner Mediainfarkt) kommt eine vierte Komponente hinzu.

#### Zerebrale Reservekapazität

Den vasodilativen Effekt von Kohlenstoffdioxid macht man sich zunutze, um im Rahmen der zerebralen Reservekapazitätsmessung die maximale Steigerung der zerebralen Durchblutung aus der Ruhesituation heraus zu messen. Kohlenstoffdioxid kann dabei inhaliert werden oder per Acetazolamid-Injektion appliziert werden. Der Anstieg des zerebralen Blutflusses kann dann mit verschiedenen Techniken (PET oder SPECT) oder auch der transkraniellen

Dopplersonographie gemessen werden und dient als Surrogatparameter für die hämodynamische Relevanz von Stenosen (Stol und Hamann 2002).

### 1.1.2 Dynamik der akuten zerebralen Ischämie/Kern-Penumbra-Modell

Aus pathophysiologischer Sicht hat sich zur Erklärung der dynamischen Veränderung während einer akuten zerebralen Ischämie das Kern-Penumbra-Modell etabliert.

Das Modell beruht auf der Unterscheidung des Hirnparenchyms in drei Typen (Abb. 1.1) (Muir et al. 2006):

- Infarktkern: Gewebe, das aufgrund des Überschreitens der kritischen Ischämie untergeht/untergehen wird;
- ischämische Penumbra: Gewebe, das mit fortschreitender Zeit infarziert und in den Infarktkern übergeht. Durch Reperfusion kann dieser Prozess gestoppt werden und das restliche Gewebe überleben.
- Oligämie: Gewebe, das die Penumbra umgibt und aufgrund seiner relativ geringen Ischämie überlebt.

#### 1.1.2.1 Entstehung von Infarktkern und Penumbra

Durch einen arteriellen Gefäßverschluss kommt es zu einer Minderperfusion des abhängigen Stromgebiets. Der resultierende Abfall des CBFs

kann in Abhängigkeit von der individuellen Gefäßarchitektur und der Rekrutierung von Kollateralsystemen (Leptomeningealgefäße, Circulus Willisi mit A. communicans anterior und posterior, A. ophthalmica; Abb. 1.2) im Rahmen der oben beschriebenen Regulationsmechanismen gegebenenfalls zunächst kompensiert werden (CBF-Normalwerte zwischen 50 und 80 ml/100 g Hirngewebe/min).

Im weiteren Verlauf kommt es zum Versagen der Kompensationsmechanismen und passiv – dem systemischen arteriellen Blutdruck nachfolgend – zum Abfall des CBF. Ein CBF von unter 15 ml/100 g/min resultiert dann im irreversiblen Zusammenbruch des Energiestoffwechsels der Zelle, insbesondere der ATP-abhängigen Ionenpumpen an der Zellmembran. Der dann folgende passive Ionenausgleich im Rahmen der Depolarisation verursacht eine osmotische Zellschwellung mit Verminderung des Extrazellulärraums (**zytotoxisches Ödem**) und entspricht dem Infarktkern (Hossmann 1994).

Der Infarktkern kann von einer Penumbra umgeben sein, in der die Neurone minderperfundiert werden (CBF 15–20 ml/100 g/min), und im Rahmen der damit verbundenen Einschränkung der Proteinsynthese funktionsgestört sind. Für diese Neurone besteht die Gefahr einer Infarzierung. Um die Penumbra herum existiert eine Zone mit beeinträchtigter Perfusion (Zone der Oligämie). Die Perfusion ist jedoch ausreichend, um die Funktion der Neurone aufrechtzuerhalten (Abb. 1.1) (Muir et al. 2006).

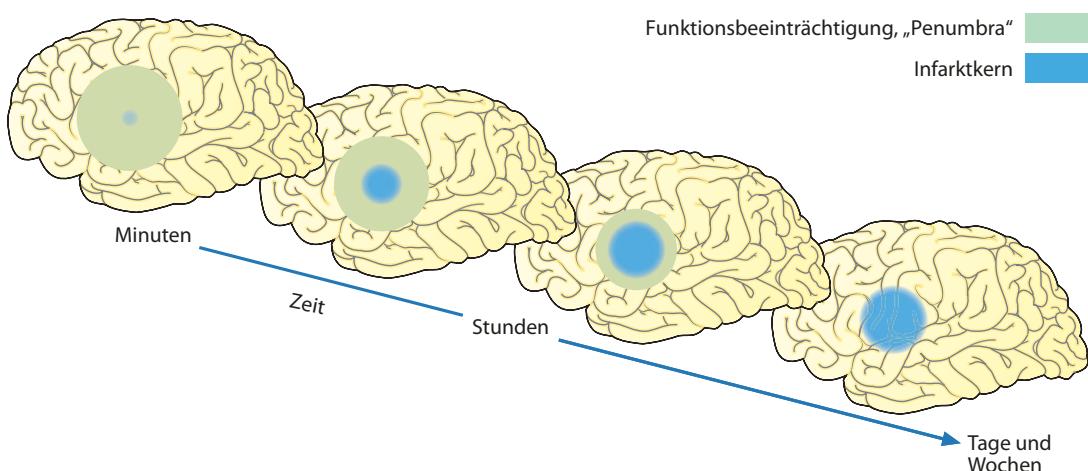
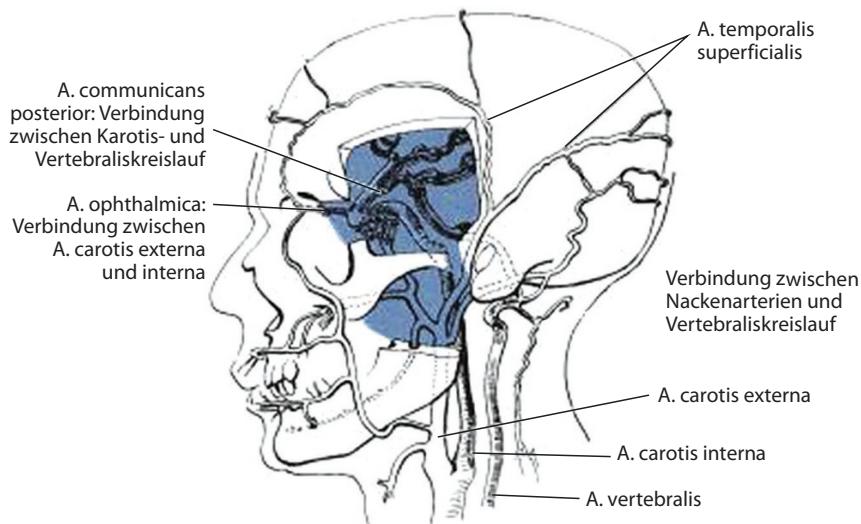


Abb. 1.1 Darstellung des Kern-Penumbra-Konzeptes. Der Infarktkern vergrößert sich bei nicht erfolgter Rekanalisation zu Ungunsten der Penumbra, bis schließlich keine

Penumbra mehr vorhanden ist. (Modifiziert nach Dirnagl et al. 1999, mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlags)

■ Abb. 1.2 Darstellung des Kollateral- systems der arteriellen Blutversorgung des Gehirns. (Aus: Berlit 2014)



➤ Das zytotoxische Ödem ist eine durch den Ausfall von ATP-abhängigen zellmembranständigen Ionenpumpen bedingte osmotische Zellschwellung mit Verminderung des Extrazellulärtraums und entspricht dem Infarktkern.

### 1.1.2.2 Infarktkernvergrößerung

Innerhalb von Stunden kommt es bei fehlender Reperfusion des arteriellen Gefäßverschlusses zu einer Ausdehnung des Infarktkerns zu Ungunsten der Neurone in der Penumbra. Die Dauer dieses Prozesses ist individuell verschieden und nicht mit Sicherheit prognostizierbar. So konnte in PET- und MRT-Studien bis zu 16 Stunden nach Symptombeginn eine Penumbra nachgewiesen werden. Andere Studien zeigten hingegen, dass die Penumbra kurz nach Symptombeginn des Schlaganfalls nicht mehr nachweisbar war.

➤ Die Penumbra ist das therapeutische Ziel der klinischen Rekanalisationsverfahren wie Thrombolyse und Thrombektomie.

Es sind verschiedene intra- und extrazelluläre Mechanismen bekannt, die den Neuronenverlust in der Penumbra vermitteln. Dies sind vor allem die sog. „spreading depression“ sowie extra- und intrazelluläre Signalkaskaden, die im Folgenden näher beschrieben werden.

### 1.1.2.3 Spreading depression

Innerhalb von Stunden nach Gefäßverschluss treten an der äußeren Grenze des Infarktkerns Depolarisationswellen auf, die sich erst über die

Penumbra, dann über die gesamte Hemisphäre verteilen und daher als „spreading depression“ bezeichnet werden. Die Ätiologie dieses Phänomens ist bislang nicht vollständig geklärt (Dohmen et al. 2008) und tritt nicht nur im Rahmen der zerebralen Ischämie, sondern beispielsweise auch bei Migräne (s. auch ▶ Abschn. 8.1) und nach einem traumatischen Hirnschaden auf und könnte damit letztlich auch nur eine unspezifische Reaktion des Hirnparenchyms sein. Andere Studien deuten aber auf eine zentrale Rolle dieses Mechanismus in der Umwandlung von Penumbra zu Infarktkern hin (Strong et al. 2007).

Im Rahmen einer Depolarisationswelle kommt es zu einem Zusammenbrechen des Ionengleichgewichts an der Zellmembran, verbunden mit einer Verringerung des Membranpotenzials (= Depression). Durch die energieabhängige Aktivierung von membranständigen Ionenpumpen gelingt es zunächst, das ursprüngliche Membranpotenzial wiederherzustellen. Die zusätzliche Energie wird dabei durch die Erhöhung des regionalen Blutflusses (nach oben genannten Prinzipien) bereitgestellt.

Durch die chronische Minderperfusion in der Penumbra über dem kritischen Ischämieniveau kommt es zu einem Missverhältnis zwischen Energiebedarf und -angebot, sodass sich bei jeder Depolarisationswelle ein hypoxischer Zustand mit anschließendem Anstieg der Laktatkonzentration einstellt. Im weiteren Verlauf kann die Depolarisation nicht mehr ausgeglichen werden, es folgt die terminale Depolarisation – sprich der Zelltod (Hartings et al. 2016).

Die „spreading depressions“ (oder auch Periinfarkt-Depolarisationen) treten in Clustern auf. Studien zeigten eine direkte Korrelation zwischen der Anzahl der „spreading depressions“ und dem Infarktvolumen, wobei jede Depolarisationswelle mit einer Zunahme des Infarktkerns um 20% assoziiert war (Shin et al. 2006).

### 1.1.2.4 Extra- und intrazelluläre Signalkaskaden

Aus tierexperimentellen Studien ist bekannt, dass viele biochemische Substanzen, Mechanismen und Moleküle – extra- und intrazellulär – den Untergang von Neuronen vermitteln. Aufgrund der Vielzahl der Querverbindungen zwischen den Signalkaskaden und der unterschiedlichen interindividuellen Ausprägung kann jedoch bislang kein einheitlicher Ablauf beschrieben werden. Tierexperimentell führte eine pharmakologische Blockade der jeweiligen Signalkaskade häufig zu einem verminderten Infarktvolumen. Im Folgenden werden die wichtigsten Elemente der schädigenden Signaltransduktionen beschrieben, die auch Abb. 1.3 entnommen werden können.

### ■ Laktatazidose

Aufgrund der chronischen Sauerstoffminderversorgung in der Penumbra kommt es zu einer Umstellung des Energiestoffwechsels auf anaerobe Glykolyse, bei der als Nebenprodukt Laktat anfällt und eine Gewebeazidose entsteht. Das Ausmaß der Gewebeazidose korreliert dabei mit dem Schweregrad der Ischämie (McDonald et al. 1998). Des Weiteren konnte (über den Nachweis säureempfindlicher Ionenkanäle) eine glutamatunabhängige intrazelluläre toxische Erhöhung der Kalziumkonzentration (s. unten: Kalziumtoxizität) gezeigt werden.

### ■ Glutamat-Exzitotoxizität

Im Rahmen der ischämiebedingten Membranpolarisation kommt es u. a. zur Freisetzung des Neurotransmitters Glutamat, das über die membranständigen NMDA- und AMPA-Rezeptoren zu einem intrazellulären Einstrom von Kalzium führt (Doyle et al. 2008). Zusätzlich kommt es über einen Glutamat-vermittelten IP3-abhängigen Signalweg zu einer Störung der Proteinsynthese im endoplasmatischen Retikulum, einer Freisetzung

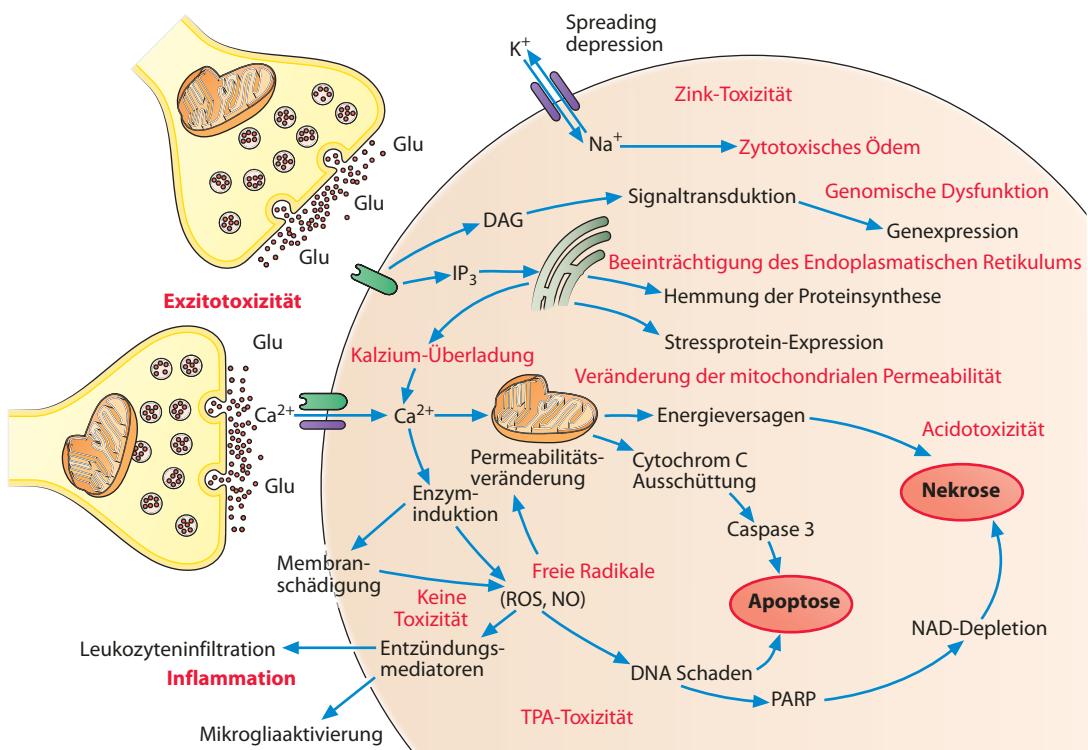


Abb. 1.3 Darstellung der extra- und intrazellulären Signalkaskaden im Rahmen eines ischämischen Zelltodes.

(Adaptiert nach Hossmann und Heiss 2010; mit freundlicher Genehmigung von Cambridge University Press)

von Kalzium und der Bildung von Stressproteinen. In hohen Konzentrationen bewirkt Glutamat direkt den nekrotischen Zelltod und ist an der Entstehung der Depolarisationswelle im Grenzgebiet zwischen Infarkt und Penumbra beteiligt (Hossmann und Heiss 2010).

### ■■ Kalziumtoxizität

Die ischämiebedingte starke Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration ist die gemeinsame Endstrecke der Laktazidose und der Exzitotoxizität. Sie liegt dabei weit über dem normalen Konzentrationsgradienten von 1:10.000 zwischen dem extrazellulären Raum bzw. endoplasmatischen Retikulum und dem intrazellulären Raum (Hossmann und Heiss 2010). Es resultiert eine mitochondriale Dysfunktion mit letztlich Zusammenbruch des Energiestoffwechsels und Aktivierung kataboler Veränderungen und Freisetzung von proapoptotischen Proteinen aus der Mitochondrienmatrix (Norenberg und Rao 2007).

### ■■ Freie Radikale

Freie Radikale oder auch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) sind ebenfalls an der intrazellulären Schädigung im Rahmen einer Ischämie beteiligt. Grundsätzlich ist eine geringe Menge an ROS physiologisch, da sie als Signalmoleküle für z. B. den Gefäßtonus oder die Erythropoetin-Produktion dienen (Droge 2002). Kontrolliert wird diese Menge über ein Gleichgewicht von antioxidativen (z. B. Superoxiddismutase, SOD) und pro-oxidativen Enzymen (v. a. Nitritoxidsynthase, NOS). SOD wirkt dabei über die Reduktion des oxidativen Stresses und die Inhibition von Zelltodsignalkaskaden (Akt, p38, NF- $\kappa$ B, p53, Cytochrome c).

Im Rahmen der durch die Exzitotoxizität vermittelten erhöhten intrazellulären Kalziumkonzentration kommt es zu einer übermäßigen Aktivierung von NOS und einer Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten eines prooxidativen Zustandes. Der übermäßige oxidative Stress verursacht Schäden an Plasmamembranen (Schädigung der Blut-Hirn-Schranke über die Aktivierung von Matrix-Metalloproteininasen) und Zellorganellen, insbesondere Mitochondrien, sowie eine Fragmentisierung der DNA. Der oxidative Stress wird dabei von Mikroglia registriert, die ihrerseits eine lokale Entzündungsreaktion auslösen (Chen et al. 2011).

## 1.1.3 Verzögerte Veränderungen/ Langzeitfolgen

Auch während und nach der akuten Schädigung durch die oben genannten Mechanismen kommt es zu weiteren Neuronenuntergängen, die durch entzündliche Reaktionen, das vasogene Hirnödem und programmierten Zelltod (Apoptose) auf dem Boden der oben genannten Mechanismen vermittelt werden.

Die **entzündlichen Veränderungen** sind komplex und vielschichtig. Aus didaktischen Gründen erfolgt hier eine Einteilung in zelluläre sowie zytokin- und pattern-recognition (PRR)-vermittelte Reaktionen, wobei die Grenzen fließend sind.

### 1.1.3.1 Zelluläre Reaktionen

Bereits nach kurzer Ischämiezeit kommt es zur Transmigration von Neutrophilen in das ischämische Gewebe, die durch den späteren Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke noch verstärkt wird. Dieser Prozess wird durch Integrine (E-selectin, ICAM-1, ICAM-2, und VCAM-1) am Endothel vermittelt. Die Adhäsion der Neutrophilen an den Wänden kleinsten Gefäße kann dabei selbst zu einem Verschluss auf Kapillarebene führen („No-reflow-Phänomen“) (Huang et al. 2006). Im Hirnparenchym führen die durch Zytokine aktivierte Neutrophile durch die Freisetzung von ROS und proteolytische Enzyme zu einer Schädigung (Doyle et al. 2008).

Des Weiteren wandern T-Lymphozyten in das ischämische Gewebe ein. Man vermutet, dass es entweder im Rahmen der Schädigung der Blut-Hirn-Schranke zu einer direkten Einwanderung kommt oder die Präsentation von Antigenen zu einer Transmigration von aktivierenden T-Lymphozyten führt (Doyle et al. 2008). Zytotoxische T-Zellen (CD8+ T<sub>C</sub>) sowie T-Helfer-Zellen (CD4+ T<sub>H1</sub>) schädigen das Hirnparenchym dabei durch direkte Zellschädigung (CD8+ T<sub>C</sub>) sowie über die Freisetzung von ROS und proinflammatorische Zytokine (z. B.  $\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-22, IL-17). Regulatorische T-Zellen (CD4+ T<sub>H2</sub>) hingegen begrenzen die Entzündungsreaktion durch antiinflammatorische Zytokine (z. B. IL-10, TGF- $\beta$ ). Zusätzlich bestehen Hinweise darauf, dass sie auch an Reparaturprozessen wie der Nerogenese beteiligt sind.

### 1.1.3.2 Zytokin- und chemokin-vermittelte Reaktionen

Grundsätzlich werden im ischämischen Gebiet Zytokine und Chemokine nicht nur durch T-Lymphozyten, sondern durch eine Reihe anderer Zellen wie Endothelzellen, Neuronen, Mikroglia, Thrombozyten, Makrophagen, Leukozyten und Fibroblasten freigesetzt. Eine Reihe proinflammatorischer Zytokine und Chemokine dient dabei der Aktivierung von Entzündungszellen. Beispielsweise verstärkt IL-1 die Transmigration von Neurotrophilen durch Hochregulation von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen, hat aber auch zusätzlich zellschädigende Wirkung durch Verstärkung der NMDA-vermittelten Exzitotoxizität und Stimulation der NO-Bildung (s. oben). Daneben regulieren antiinflammatorische Mediatoren wie TGF- $\beta$  oder G-CSF das Ausmaß der Entzündungsreaktion, durch Verminderung der Adhäsionsmoleküle und Vermittlung von Zellaussprosung, Neurogenese und Angiogenese (Vidale et al. 2017).

### 1.1.3.3 Pattern-recognition-Rezeptoren (PRR)-vermittelte Reaktionen

Bereits wenige Minuten nach eingetretener Ischämie werden lokale Schädigungen durch sogenannte Mustererkennungsrezeptoren („pattern-recognition receptors“; PRR) registriert, die sowohl auf fremde mikrobielle Strukturen als auch auf körpereigene Gefahrensignalstoffe reagieren. Letztere werden unter anderem von ischämischen Zellen freigesetzt. Bedeutende Vertreter der PRR sind die Toll-Like-Rezeptoren (TLR), die sich innerhalb des ZNS auf Endothelzellen, Mikroglia, Makrophagen, Astrozyten, Oligodendrozyten und Neuronen befinden (Marsh und Stenzel-Poore 2008). Beispiele für Gefahrensignalstoffe sind DAMP, Peroxiredoxin (Aktivierung von TLR 2 und 4) oder freie DNA (Aktivierung von TLR3 und 9) (Doyle et al. 2008). Insbesondere die Aktivierung von TLR auf Neuronen und Mikrogliazellen scheint einen entscheidenden Einfluss auf die Aktivierung des Immunsystems und die Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren zu haben (Fann et al. 2013).

### 1.1.3.4 Vasogenes Hirnödem

Das **vasogene Hirnödem** entsteht infolge der nekrotischen Schädigung der Basalmembran (Blut-Hirn-Schranke), wodurch nach einigen

Stunden osmotisch aktive Serumproteine in das Gehirnparenchym gelangen. Es kommt zu einer Flüssigkeitsverschiebung mit der Entwicklung eines Hirnödems, das vor allem im Extrazellulärraum lokalisiert ist. Das Maximum des Ödems wird ca. 1–2 Tage nach Schlaganfallbeginn erreicht. Im Rahmen eines malignen Mediainfarktes entwickelt sich beispielsweise ein so massives vasogenes Hirnödem, dass es ohne dekompressive Hemikraniotomie zu einer druckbedingten Herniation des Hirnstamms kommen würde.

➤ **Das vasogene Hirnödem ist die osmotisch bedingte Flüssigkeitsverschiebung über die geschädigte Blut-Hirn-Schranke in den Extrazellulärraum.**

### 1.1.3.5 Apoptose

Neben dem direkten Neuronenuntergang durch den Zusammenbruch des Energiestoffwechsels und der Proteinsynthese existieren Hinweise, dass auch der aktive Prozess der Apoptose, bei dem der Zellstoffwechsel noch funktionieren muss, einen Beitrag zum Zelluntergang leistet. Verschiedene Signaltransduktionswege u. a. über die Freisetzung von apoptoseinduziertem Faktor und Cytochrome C aus den Mitochondrien führen letztlich zur Aktivierung von Caspase 3, die dann den aktiven Zelltod vermittelt. Letztlich scheint ein Wechselspiel zwischen Nekrose und Apoptose den ischämischen Zelltod zu bewirken (Doyle et al. 2008).

Insgesamt hat die Inflammation einen höheren Anteil am postischämischen Zelltod als die frühen ischämischen Veränderungen (wie die Exzitotoxizität usw.). Der Untergang der Penumbra ist demnach zu einem Großteil durch entzündliche Veränderungen bedingt (Dirnagl et al. 1999; □ Abb. 1.4).

### 1.1.4 Immunsuppressionssyndrom nach Schlaganfall

Im Rahmen des Schlaganfalls sind häufig Infektionen wie z. B. Pneumonie oder Harnwegsinfektionen zu beobachten, deren Auftrittswahrscheinlichkeit mit der Schwere des Schlaganfalls assoziiert ist. Ein Grund ist dabei eine beeinträchtigte zelluläre Immunantwort, die sich auch tierexperimentell nachweisen lässt und aus der Interaktion zwischen dem Immunsystem und dem ZNS resultiert. Die Kommunikation zwischen Immun- und

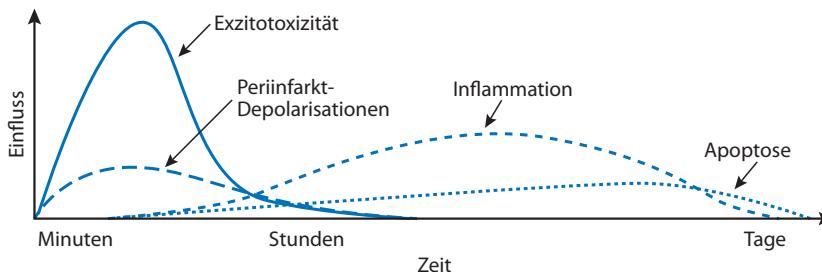


Abb. 1.4 Darstellung des zeitlichen Ablaufs der intra- und extrazellulären Veränderungen bei zerebraler Ischämie. Innerhalb von Minuten zerstören exzitotoxische Mechanismen Neurone und Gliazellen. Hierdurch werden etwas verzögerte Prozesse wie Periinfarktdepolarisatio-

nen (= „spreading depression“), Entzündungen und letztlich der programmierte Zelltod stimuliert. Die Y-Achse illustriert dabei den Einfluss der einzelnen Elemente. (Nach Dirnagl et al. 1999)

Nervensystem wird dabei über drei Achsen reguliert:

- 1) die Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinde(HPA)-Achse,
- 2) die Sympathikus-Achse und
- 3) die Parasympathikus-Achse.

Alle Achsen werden durch die Registrierung von proinflammatorischen Zytokinen entweder außerhalb des Gehirns durch afferente Fasern des N. vagus oder durch Chemorezeptoren im Bereich des Mittelhirns aktiviert.

Die Endprodukte der HPA-Achse – die Glukokortikoide – bewirken, u. a. durch eine Verschiebung zu antiinflammatorischen Zytokinen (IL-10, TGF- $\beta$ ), Stimulierung von regulatorischen T-Helfer-Zellen (TH<sub>2</sub>) und der Apoptose von Granulozyten und T-Zellen, einen immunsuppressiven Effekt. Ebenfalls antientzündlich und immunsuppressiv wirken die Effektorstoffe des Sympathikus – Adrenalin und Noradrenalin – u. a. durch Reduktion der peripheren Lymphozyten und Suppression der zytotoxischen T-Zellen (Prass et al. 2003). Auch das durch den Parasympathikus freigesetzte Acetylcholin wirkt, u. a. durch Begrenzung der T-Lymphozyten-Migration ins ZNS (s. oben), antientzündlich und immunsuppressiv (Meisel et al. 2005).

Für das Verständnis des schlaganfallbedingten Immunsuppressionsyndroms ist die Tatsache entscheidend, dass die Immunreaktionen im Körper ausbalanciert sind. Dabei herrscht eine Homöostase zwischen pro- und antiinflammatorischen Mediatoren. Im Rahmen einer zerebralen Ischämie entsteht nun in der Penumbra ein proinflammatorisches Milieu (s. oben), das vom ZNS fälschlicherweise als eine systemische Immunre-

aktion „wahrgenommen“ wird. Diese wird dann mit einer peripheren immunsuppressiven Antwort über die drei beschriebenen Achsen „gegereguliert“, was zu einer deutlich gestiegenen Infektanfälligkeit führt.

Die Immunantwort nach Schlaganfall korreliert mit dem Ausmaß der zerebralen Ischämie (Meisel et al. 2005).

### 1.1.5 Nachweis von Infarktkern und Penumbra

Neben ihrer zentralen Bedeutung in der Schlaganfalldiagnostik und Therapie zeigt die zerebrale Bildgebung auch die zugrundeliegende Pathophysiologie an.

Zum Nachweis von Penumbra und Infarktkern existieren verschiedene Möglichkeiten, wobei zwischen tierexperimentellen, humanwissenschaftlichen (PET), klinisch-praktischen Methoden (diffusionsgewichtete (DWI) und perfusionsgewichteter (PWI)-MRT-Bildgebung oder Perfusions-CT) unterschieden muss. Jede Nachweismethode hat dabei ihre spezifische Definition von Kern und Penumbra, die nicht zu 100% miteinander übereinstimmen müssen.

Tierexperimentell lassen sich Kern und Penumbra mittels verschiedener biochemischer Marker des Zellstoffwechsels charakterisieren (s. oben). So zeigt der Kern einen Zusammenbruch der ATP-Produktion, während die Penumbra bei noch bestehendem Energiestoffwechsel (vorhandene ATP-Produktion) eine eingeschränkte bis nicht mehr vorhandene Proteinsynthese aufweist. Alternativ wäre die Penumbra auch

durch ein Mismatch von Gewebeazidose (in Penumbra und Infarktkern) und ATP-Produktion zu definieren.

Die Positronenemissionstomographie ( $C_{15}$ -markiertes  $CO_2$  und  $O_{15}$ -markiertes  $O_2$ ) stellt den Goldstandard der nichtinvasiven Bildgebung dar. Die Penumbra zeichnet sich dabei durch eine Diskrepanz zwischen einem erniedrigten CBF und einer erhöhten metabolischen Rate des Sauerstoffverbrauchs aus. Letzteres zeigt sich durch einen Anstieg in der Sauerstoffextraktionsfraktion (OEF).

In der klinischen Praxis haben sich die Verfahren der diffusionsgewichteten (DWI)- und perfusionsgewichteten (PWI)-MRT oder der Perfusions-CT etabliert, wobei hier nur auf erstere eingegangen. Die Penumbra – oder hier besser das „tissue at risk“, das in Gefahr steht zu infarzieren – wird durch ein Mismatch von PWI und DWI-MRT-Bildgebung definiert. Die DWI dient der Darstellung des zytotoxischen Ödems, das im Rahmen des Zusammenbruchs des Zellenergiestoffwechsels entsteht (s. oben), und zeigt damit mit hoher Sensitivität und Spezifität den Infarktkern an. Grundlage hierfür ist die im Rahmen des zytotoxischen Ödems auftretende Verschiebung von frei diffundierendem Wasser aus dem extra- in das intrazelluläre Kompartiment. Die resultierende Diffusionseinschränkung im Extrazellulärraum erscheint als Signalanreicherung in der DWI-MRT. Mittels PWI werden Areale der Minderperfusion durch spezifische Kontrastmittelangereicherte Parameterbilder dargestellt. Die Kombina-

tion aus DWI und PWI definiert den Infarktkern näherungsweise als DWI-Läsion und das „tissue at risk“ als das Gewebe, das eine gestörte Perfusion (PWI), aber normale Diffusivität (DWI) aufweist (Muir et al. 2006) (Abb. 1.5).

## 1.1.6 Ätiopathogenese

### 1.1.6.1 Allgemeines

Die Ätiopathogenese beschreibt das mechanistische Entstehungsmodell von Gefäßverschlüssen der hirnversorgenden Gefäße im Rahmen des ischämischen Schlaganfalls. Nach der **TOAST-Klassifikation** werden hierbei die Makroangiopathie (25% aller ischämischen Schlaganfälle), die Mikroangiopathie (25%), die kardioembolisch bedingten Schlaganfälle (20%), die kryptogenen Schlaganfälle (25%) sowie andere gesicherte Ätiologien (5%) unterschieden. Die ätiologische Einordnung ist wichtiger Bestandteil der Schlaganfalldiagnostik und von zentraler Bedeutung für die sekundärprophylaktische Therapie. Im Folgenden wird auf die pathophysiologischen Grundlagen der einzelnen Ätiologien eingegangen und zu jeder beispielhaft die zerebrale Bildgebung dargestellt.

### 1.1.6.2 Makroangiopathie

Makroangiopathie beschreibt den Prozess der arteriosklerotischen Verengung hirnversorgender Gefäße. Durch eine arterioarterielle Embolie aus dem Plaque selbst, von muralen Thromben bei

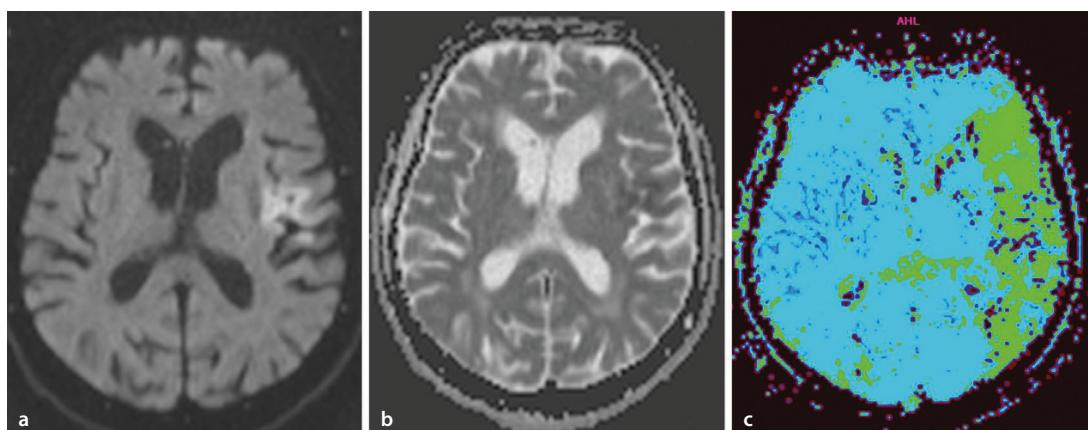
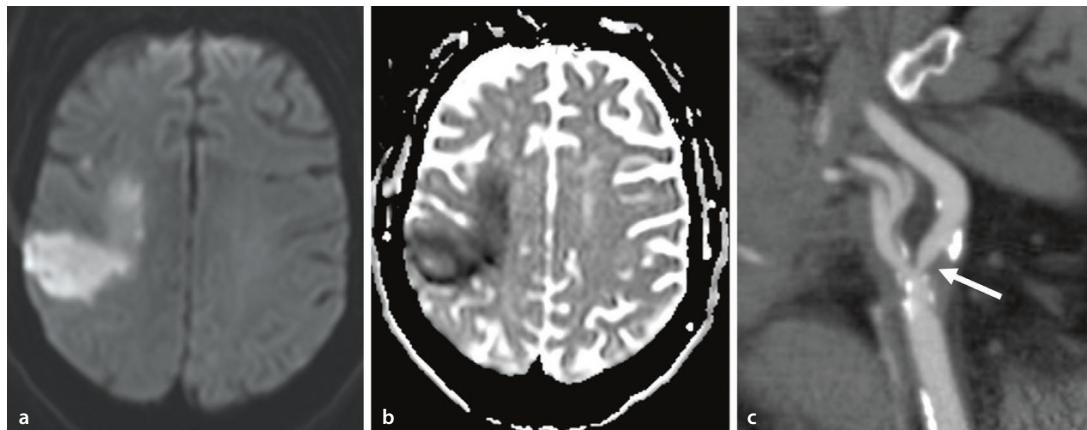
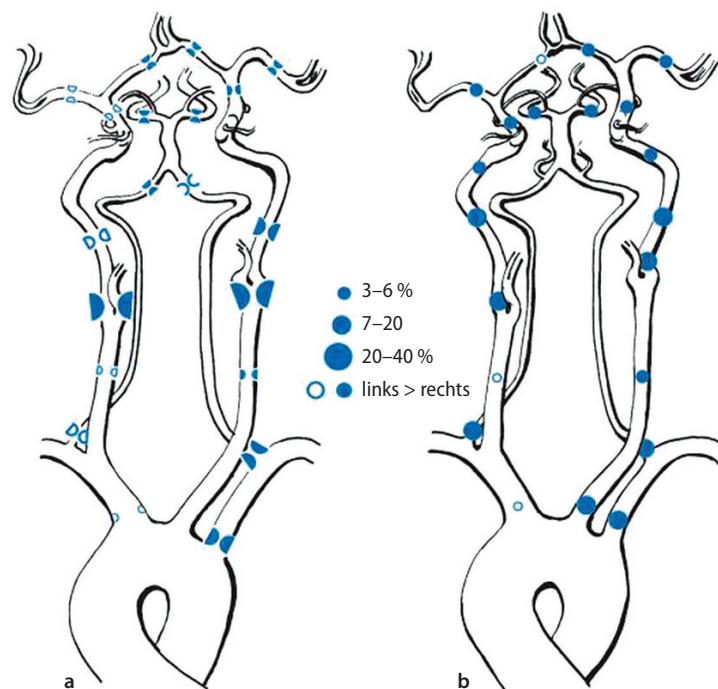


Abb. 1.5a–c Mediainfarkt links mit signifikantem „tissue at risk“. Hierbei liegt ein deutlicher Größenunterschied zwischen einem kleinen Infarktkern (DWI-Läsion in a und korrespondierende ADC-Läsion in b und einer gro-

ßen Perfusionseinschränkung (c) vor. (Abbildung von Prof. Dr. S. Langner, Universitätsmedizin Greifswald, mit freundlicher Genehmigung)

■ Abb. 1.6a, b Prädilektionsstellen arteriosklerotischer Veränderungen der hirnversorgenden Gefäße. (Aus Berlit 2014)



■ Abb. 1.7a–c Territorialer Mediainfarkt rechts mit Hyperintensität in der MRT-DWI (a) und korrespondierender Hypointensität in der MRT ADC (b). Ursächlich war eine arterioarterielle Embolie im Rahmen einer höhergradigen

sympathischen ACI-Stenose rechts (c). (Abbildung von Prof. Dr. S. Langner, Universitätsmedizin Greifswald, mit freundlicher Genehmigung)

ulzerten Plaques oder aus Appositionsthromben bei extrakraniellen Gefäßverschlüssen kommt es zu Verschlüssen von intrakraniellen Gefäßen mit konsekutiver Ischämie. Hierbei existieren bestimmte Prädilektionsstellen, an denen die arteriosklerotischen Läsionen sehr häufig zu finden sind. So betreffen 60% die Bifurkation der A. carotis, 20% die Vertebralarterien und 20% die großen intrakraniellen Gefäße (■ Abb. 1.6, ■ Abb. 1.7). Interessanterweise gibt es hierbei herkunftsspezi-

fische Unterschiede. So zeigen beispielweise Asiaten einen viel höheren Anteil an intrakraniellen Stenosen als Kaukasier.

### 1.1.6.3 Pathogenese der Arteriosklerose

Grundsätzlich kann die Arteriosklerose als entzündliche Immunreaktion auf die Ansammlung von Lipoproteinen in der Gefäßwand angesehen werden (Nilsson und Hansson 2015). Dieser

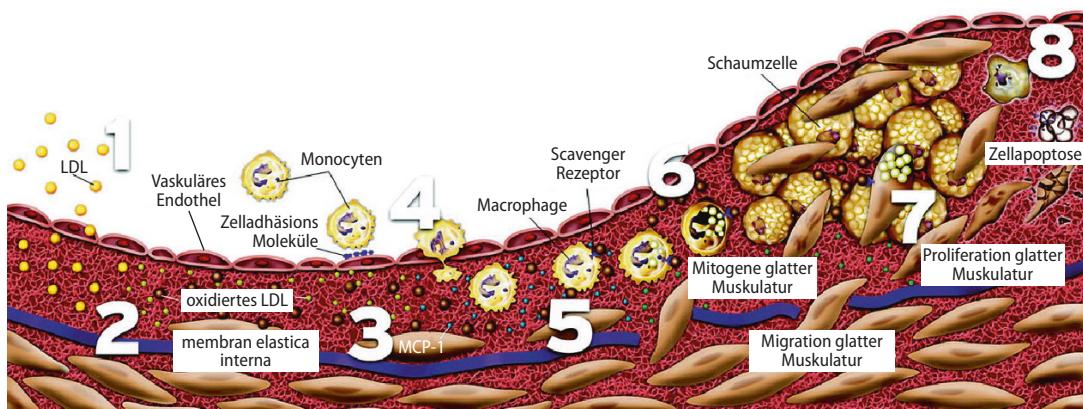


Abb. 1.8 Darstellung des Prozesses der Arteriosklerose. Zunächst dringt LDL in das subendotheliale Gewebe ein und wird durch Makrophagen und glatte Gefäßzellen oxidiert (1 und 2). Die Freisetzung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen lockt zusätzlich Monozyten an

(3 und 4). Die Akkumulation von Schaumzellen und Proliferation von glatten Gefäßzellen führt zum Plaque-Wachstum (6, 7 und 8). (Modifiziert nach Faxon et al. 2004, mit freundlicher Genehmigung von Wolters Kluwer Health Inc.)

Prozess beginnt bereits im jungen Alter und zeigt sich durch Precursor-Läsionen wie „fatty streaks“ (intrazelluläre Lipidansammlung in Makrophagen und Gefäßmuskelzellen). Nach der „Response-to-Injury“-Hypothese kommt es zur Oxidation der vor allem subendothelial akkumulierenden Lipoproteine (v. a. LDL) was durch eine lokale Produktion von Chemokinen und Wachstumsfaktoren getriggert wird. Die oxidierten LDL-Moleküle werden wiederum von Makrophagen aufgenommen. Es entstehen sog. „Schaumzellen“. Des Weiteren zeigt das oxidierte LDL chemotaktische Eigenschaften, sodass sich vermehrt Entzündungszellen (Monozyten, T-Zellen) in der Gefäßwand lokalisieren und glatte Gefäßmuskelzellen proliferieren. Eine Plaque entsteht (Abb. 1.8).

Ein weiterer zentraler Bestandteil der Arteriosklerose ist die endotheliale Dysfunktion – insbesondere eine Minderproduktion des Vasodilators NO – in deren Folge sich die Wahrscheinlichkeit für Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten erhöht. Zusätzlich stellt sich ein Funktionsverlust der endothelialen Barriere ein, sodass im Blut zirkulierende Immunzellen und Lipoproteine in den subendothelialen Raum gelangen und die chronische Entzündungsreaktion weiter stimulieren (s. oben) (Faxon et al. 2004). Eine Hypercholesterinämie erhöht dabei die Wahrscheinlichkeit der Akkumulation von Lipoproteinen. Die klassischen zerebrovaskulären Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Rauchen, Übergewicht, Alter, Hyperhomocysteine-

ämie) tragen dabei signifikant zur endothelialen Dysfunktion bei.

Das weitere **Plaquewachstum** kann prinzipiell in zwei Typen unterschieden werden:

- Stabile Plaque mit langsamem, kontinuierlichem Wachstum und
- komplizierte Plaque mit schnellem (nicht linearem), nicht vorhersehbarem Wachstum.

Charakteristisch für die stabile Plaque sind ein hoher Anteil an glatten Gefäßmuskelzellen und Bindegewebe sowie ein kleiner Lipidkern. Durch das langsame Wachstum wird eine mögliche Lumeneneinengung des arteriellen Gefäßes durch ein vaskuläres Remodelling kompensiert. Bei letzterem kommt es infolge von hämodynamischen Faktoren (Scheerstress) und der Freisetzung vasoaktiver Substanzen zu einer Veränderung der strukturellen Zusammensetzung von Elastin und Kollagen in der Gefäßwand.

Die komplizierte Plaque entsteht aus der stabilen Verlaufsform, wobei sich im Verlauf Veränderungen in der Zusammensetzung ergeben, die sie für eine Ruptur anfällig machen („vulnerable plaque“), u. a. bedingt durch die Größe des Lipidkerns, der Kappendichte, das Ausmaß der Entzündungsreaktion innerhalb der Plaque mit Produktion destabilisierender Enzyme wie Matrix-Metalloproteininasen (Aikawa und Libby 2004). Mechanische Triggerfaktoren wie hämodynamischer Scheerstress oder Veränderung im Strömungsverhalten des Blutes erhöhen dann die Wahrscheinlichkeit für eine Plaqueruptur (Willeit

und Kiechl 2000). Mittels moderner hochauflösender MRT-Bildgebung gelingt eine Darstellung der genauen Plaquemorphologie, wobei diese Verfahren noch nicht in der klinischen Routine etabliert sind.

Im Rahmen einer **Plaqueruptur** kommt es zu einem Kontakt zwischen thrombogenem Kollagen und Blut, sodass die Gerinnungskaskade aktiviert wird. Zugleich beginnt eine Gegenregulation durch ein antithrombotisches und fibrinolytisches System. Je nach Ausmaß dieser Gegenregulation kann es dann zur Thrombusformation kommen.

Risikofaktoren für eine eingeschränkte Gegenregulation und damit für die Bildung eines muralen Thrombus sind z. B. erhöhtes Lipoprotein (a), Faktor-V-Leiden, Antithrombin-III-Mangel sowie die Koagulation beeinflussende Faktoren wie Räuchen, Diabetes und chronische Entzündungsreaktionen. In der klinischen Praxis kommt es seltener zu einer Plaqueruptur als zu einer klinisch nicht manifesten Plaquefissur bzw. -erosion, bei der im Rahmen eines fortwährenden Zusammenspiels aus Plaquewachstum und Zusammenbruch des vaskulären Remodellings schließlich eine Lumen-einengung die Folge ist (Willeit und Kiechl 2000; Aikawa und Libby 2004).

### Plaquewachstum

Das Plaquewachstum im Rahmen der Makroangiopathie kann prinzipiell in zwei Typen unterschieden werden:

- stabiler Plaque mit langsamem, kontinuierlichem Wachstum und
- komplizierter Plaque mit schnellem (nicht linearem), nicht vorhersehbarem Wachstum.

### 1.1.7 Hämodynamischer Infarkt

Einen Sonderfall der makroangiopathischen Ätiologie stellt der hämodynamische Infarkt dar. Bildmorphologisch zeigen sich dabei typische Grenzoneninfarkte, insbesondere der inneren Grenzzone, die zwischen dem oberflächlichen- und tiefergelegenen Versorgungssystem der A. cerebri media oder zwischen den Gefäßterritorien der A. cerebri anterior und der A. cerebri media in der weißen Substanz lokalisiert und perlenschnurartig konfiguriert sind (Abb. 1.9). Dabei ist zu bemerken, dass die Verteilung der Gefäßterritorien der A. cerebri anterior und media individuell je nach Konfiguration des Circulus arteriosus willisii sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann.

Ätiologisch werden zwei Hypothesen diskutiert: Zum einen existieren klare Hinweise, dass es infolge einer höhergradigen vorgesetzten Gefäßstenose oder eines plötzlich auftretenden geringen systemischen Blutdrucks (oder eben einer Kombination aus beiden Faktoren) zu einem verminderten zerebralen Perfusionsdruck und konsekutiver Ischämie in den „letzten Wiesen“ kommt

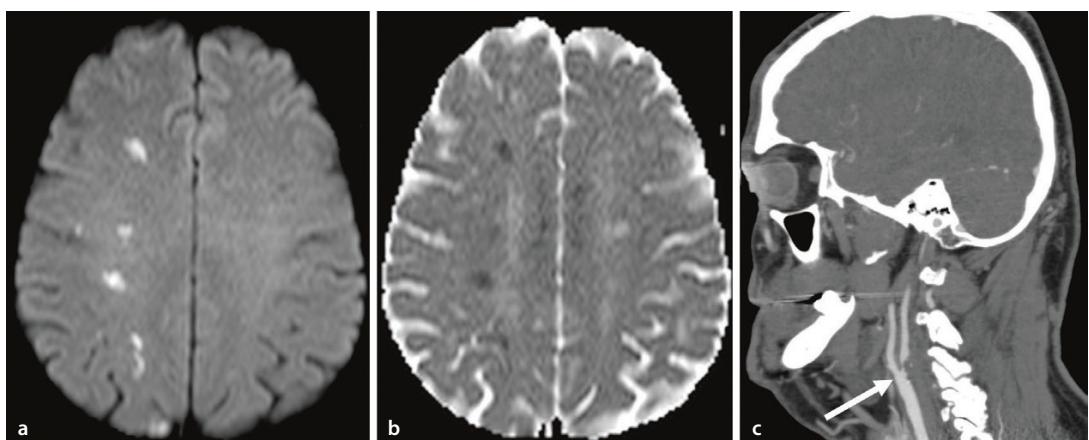


Abb. 1.9a–c Hämodynamischer Infarkt (a, b) bei hochgradiger ACI-Stenose (c) links. Typisch ist die „perlenschnurartige“ Konfiguration der Ischämieareale an der Grenze der Versorgungsgebiete zwischen A. cerebri

media und anterior. (Abbildung von Prof. Dr. S. Langner, Universitätsmedizin Greifswald, mit freundlicher Genehmigung)

(Del Sette et al. 2000). Andererseits zeigen Studien bei kortikalen Grenzoneninfarkten auch eine mögliche Mitbeteiligung von Mikroembolien im Rahmen einer arterioarteriellen Embolie, sodass aktuell von einem synergistischen Wirken beider Mechanismen ausgegangen wird (Momjian-Mayor und Baron 2005). Weitere ischämiebestimmende Faktoren sind die individuelle Formation von Kollateralsystemen (s. oben), eine eingeschränkte zerebrale Reservekapazität sowie Faktoren, die den Sauerstofftransport beeinflussen wie z. B. Anämie.

### 1.1.8 Mikroangiopathie

Mikroangiopathie beschreibt eine Gruppe von Erkrankungen, die kleine Arterien, Arteriolen, Venolen und Kapillaren betreffen. In der zerebralen Bildgebung sind diese selbst nicht sichtbar, sondern nur die krankhaften Veränderungen des Hirnparenchyms wie z. B. laktinäre Infarkte, white

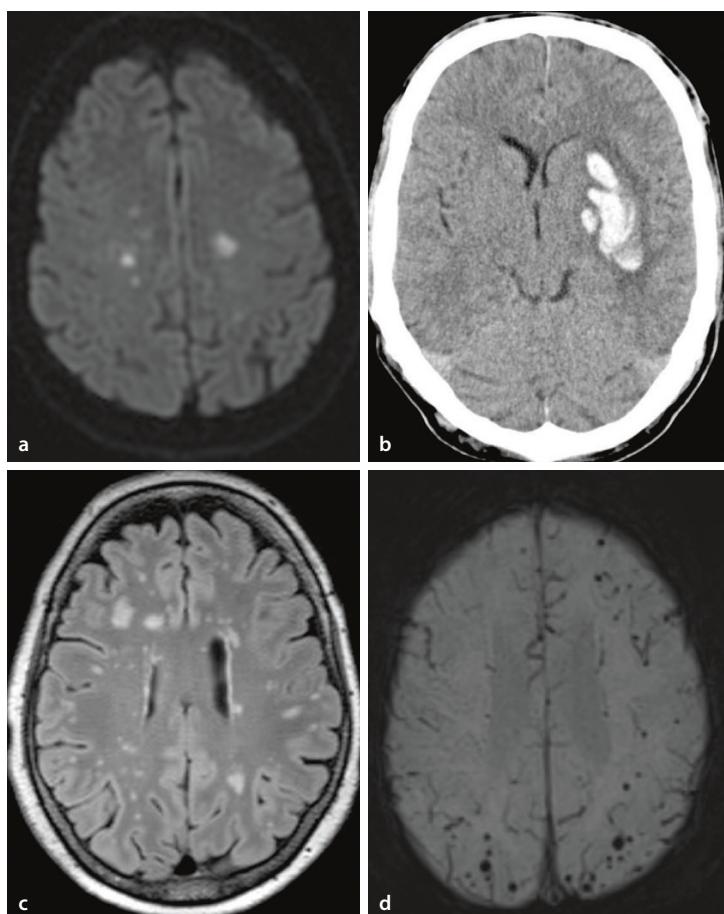
matter lesions, intrazerebrale Blutungen und Mikroblutungen (Abb. 1.10).

Die zugrundeliegenden Erkrankungen sind dabei sehr vielfältig und lassen sich in 6 unterschiedliche Typen unterteilen (Tab. 1.1).

Die häufigsten Vertreter sind dabei die Arteriolosklerose (Typ 1, nicht amyloide, degenerative Veränderung der Gefäßwände) sowie die zerebrale Amyloidangiopathie (Typ 2), die sporadisch und degenerativ auftreten kann.

Arteriolosklerose (Typ 1) beschreibt einen Prozess, bei dem es zu einer Verdickung der Gefäßwand durch die Einlagerung von Kollagen, Verlust von glatten Gefäßmuskelzellen und letztendlich Lumeneinengung kommt. Des Weiteren können im Rahmen einer Fibrinnekrose Mikroaneurysmen auftreten (Pantoni 2010). Grundsätzlich handelt es sich bei der Arteriolosklerose um einen systemischen Prozess, der kleine Gefäße in sämtlichen Endstromgebieten betrifft (z. B. Niere oder Retina). Im Gehirn sind dabei vor allem die kleinen funktionellen Endarterien der tiefen

**Abb. 1.10a–d** Verschiedene bildmorphologische Aspekte der Mikroangiopathie. **a** Bilaterale laktinäre Infarkte mit typischer Größe (<1,5 cm) in der MRT-DWI. **b** Blutung „loco typico“ im Bereich der Stammganglien im Nativ-CT. **c**, „White matter lesions“ (Hyperintensitäten) in MRT-FLAIR. **d** Kortikal dominierende Mikroblutungen bei möglicher zerebraler Amyloidangiopathie (MRT mit Gradientenechosequenz). (Abbildung von Prof. Dr. S. Langner, Universitätsmedizin Greifswald, mit freundlicher Genehmigung)



■ Tab. 1.1 Ätiologische Einordnung der Mikroangiopathie. (Modifiziert nach Pantoni 2010; mit freundlicher Genehmigung von Elsevier GmbH)

Ätiopathogenetischer Typ	Beispiele
Typ 1: Arteriolosklerose (alters- und risikofaktorassoziierte Mikroangiopathie)	Fibrinnekrose Lipohyalinose Mikroatherome Mikroaneurysmen Segmentale arterielle Disorganisation
Typ 2: Sporadische und hereditäre zerebrale Amyloidangiopathie (CAA)	
Typ 3: Genetisch determinierte Mikroangiopathie unterschiedlich von CAA	z. B. CADASIL, CARASIL hereditäre Multiinfarktdemenz vom schwedischen Typ MELAS Morbus Fabry hereditäre zerebroretinale Vaskulopathie HERNS (hereditäre Enzephalopathie mit Retinopathie, Nephropathie und Schlaganfall) COL4A1-Mutationen
Typ 4: Entzündliche und immunologisch vermittelte Mikroangiopathie	Wegner-Granulomatose Churg-Strauss-Syndrom mikroskopische Polyangiitis Purpura Schönlein-Henoch kryoglobulinämische Vaskulitis kutane leukozytoklastische Angiitis primäre Angiitis des ZNS Sneddon-Syndrom Vaskulitis des ZNS infolge Infektionen Vaskulitis des ZNS assoziiert mit systemischem Lupus erythematosus, Sjögren-Syndrom, rheumatoider Arthritis, Sklerodermie und Dermatomyositis
Typ 5: Venöse Kollagenose	
Typ 6: Andere Mikroangiopathien	Postradiatio-Angiopathie nicht amyloid-bedingte Degeneration von kleinen Gefäßen bei Alzheimer-Demenz

grauen und der weißen Substanz betroffen. Der Prozess ist stark mit Alter, Diabetes und arterieller Hypertonie assoziiert.

Im Rahmen der zerebralen Amyloidangiopathie (Typ 2) kommt es zu einer fortschreitenden Ansammlung von kongophilem,  $\beta$ A4-Amyloid-Protein in den Gefäßwänden von kleinen und mittelgroßen Arterien im Kortex, leptomeningealen Raum und teilweise auch in Kapillaren und Venen (Pantoni 2010). Im weiteren Verlauf kommt es zur Gefäßdilatation und später Ruptur; teilweise auch einer lokalen Zerstörung der Gefäßwand mit Blutaustritt („microbleeds“) oder auch Verschluss des Gefäßlumens (Charidimou et al. 2017) (■ Abb. 1.11). Aktuell gibt es keine stichhaltige Erklärung, weshalb manche Gefäße rupturieren und andere nur Microbleeds verursachen. Die Gefäßdicke wird als ein Faktor genannt.

Daneben gibt eine Gruppe von genetisch determinierten Erkrankungen (Typ 3) der kleinen Gefäße, deren prominenteste Vertreter CADASIL und Morbus Fabry sind (Dichgans 2007).

Immunologische Erkrankungen (Typ 4) stellen eine weitere sehr heterogene ätiologische Gruppe dar, wobei die Entzündung der kleinen Gefäße sehr häufig durch systemische Vaskulitiden bedingt ist und eine primäre ZNS-Vaskulitis sehr selten auftritt.

Die venöse Kollagenose (Typ 5) ist ein teilweise in pathologischen Schnitten auffälliger Prozess, bei dem es zu Einlagerung von Kollagen in Venen und Venolen im Bereich der Seitenventrikel kommt und der mit einer generellen Mikroangiopathie assoziiert ist (Keith et al. 2017).

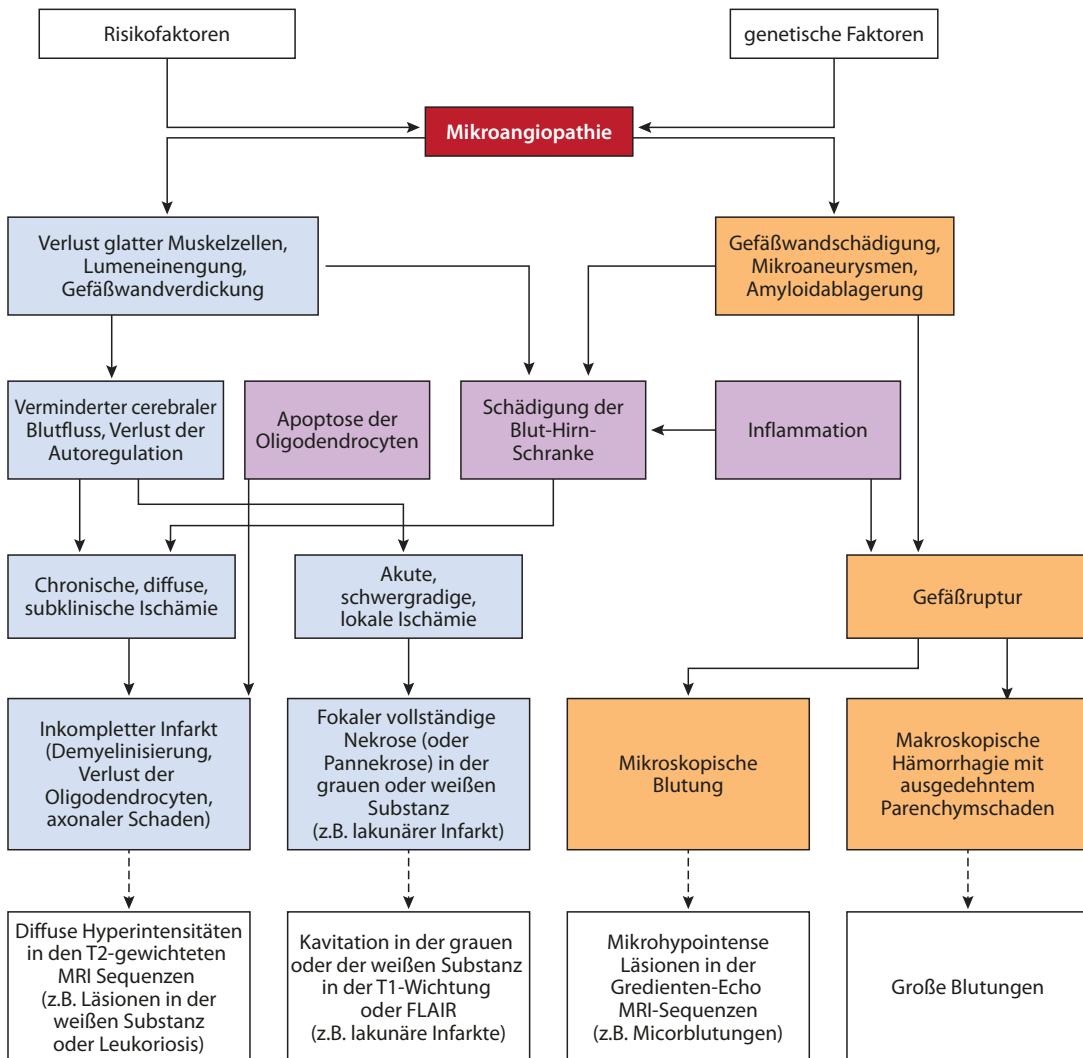


Abb. 1.11 Pathogenese der zerebralen Schädigung bei Mikroangiopathie. (Modifiziert nach Pantoni 2010)

### 1.1.8.1 Ischämische Folgen der Mikroangiopathie

Auch die Pathogenese von „white matter lesions“ und lakunären Infarkten ist letztlich nicht abschließend geklärt. Nach aktueller Hypothese führt die arteriosklerotisch bedingte Lumenverminderung zu einem reduzierten zerebralen Blutfluss, Verlust der zerebralen Autoregulation und schließlich zu einem Zustand mit chronischer subklinischer Ischämie in der weißen Substanz (Abb. 1.11). In dieser Situation kommt es dann über die Zeit zu progredienter Demyelinisierung und axonalem Verlust, sichtbar als diffuse Hyperintensitäten in der T2-gewichteten MRT-Bildgebung („white matter lesions“), die im klinischen

Sprachgebrauch auch als subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE) bezeichnet werden (Pantoni 2002).

Den lakunären Infarkten wird ursächlich ein akuter Verschluss einer kleinen tiefen Versorgungsarterie zugeschrieben, die zu einer klinisch manifesten Nekrose und im Verlauf zu einer Kavität in tiefen Hirnstrukturen führt (Abb. 1.11). Obwohl lange bekannt, existieren aktuell wenige Beweise für diese Hypothese (Pantoni 2010). In einigen Fällen ist auch beschrieben, dass einzelne lakunäre Infarkte nicht durch mikroangiopathische Ätiologie, sondern auch im Rahmen von arterioarteriellen Embolien bei Makroangiopathie entstehen können. Weitere Faktoren in der Pathogenese der

■ Tab. 1.2 Emboliges Risiko verschiedener kardialer Erkrankungen nach Lokalisation. (Nach Norrving 2010; mit freundlicher Genehmigung von Cambridge University Press)

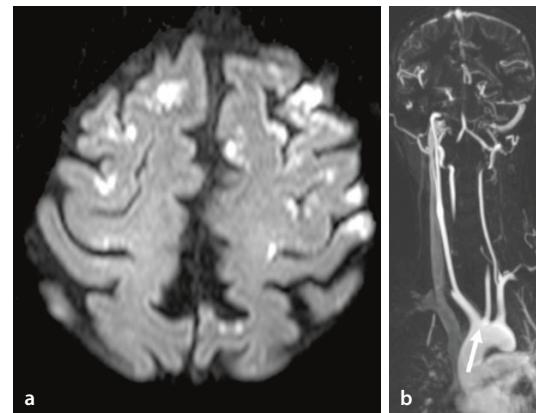
Lokalisation	Gering/unbekanntes Risiko	Hohes Risiko
Vorhof	Offenes Foramen ovale (PFO), Vorhof-septumaneursyema	Vorhofflimmern, Vorhofflimmern, Sick-Sinus-Syndrom, Thrombus im linken Vorhof/Herzohr, Myxom im linken Vorhof
Klappen	Mitralklappensklerose, Mitralklappen-prolaps, Fibroelastom	Mitralklappenstenose, künstlicher Klappenersatz, infektiöse Endokarditis, nichtinfektiöse Endokarditis
Kammer	Akinetische/hypokinetische Wandabschnitte, Herzinsuffizienz, hypertrophe Kardiomyopathie	Thrombus in der linken Kammer, Myxom in linker Kammer, kürzlicher Vorderwandinfarkt, dilative Kardiomyopathie

Mikroangiopathie wie Beinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke, subklinische Inflammation und Oligodendrozytenapoptose werden diskutiert.

### 1.1.9 Kardioembolisch

Kardiale Embolien sind in 25% ursächlich für zerebrale Ischämien. Grundsätzlich können strukturelle Herzerkrankungen und Herzrhythmusstörungen mit unterschiedlichem emboligem Potenzial unterschieden werden (■ Tab. 1.2). Allen Erkrankungen ist gemeinsam, dass es durch eine relative Blutstase und daraus resultierende mangelnde Durchmischung von korpuskularen und flüssigen Blutbestandteilen innerhalb des Herzens zu einer Gerinnungsreaktion mit Bildung von Thromben kommt. Diese können dann als Emboli in das Gehirn gelangen.

Relativ häufig kommt es im Rahmen einer kardialen Embolie zu Verschlüssen von großen Hirnbasisarterien, die mit schweren klinischen Syndromen einhergehen. Auch zeitgleiche Ischämien in verschiedenen Stromgebieten (gesichert anhand klinischer oder radiologischer Befunde) bei gleichzeitig ausgeschlossener signifikanter Makroangiopathie sind hinweisend auf einen kardioembolischen Ursprung (■ Abb. 1.12). Häufig muss im klinischen Setting relativ viel Aufwand betrieben werden (bis hin zur Implantation eines Event-Recorders) um entsprechende Herzrhythmusstörungen zu detektieren. Schlaganfälle, die bildmorphologisch embolisch anmuten und bei denen in der weiteren Diagnostik eine andere Ätiologie ausgeschlossen wurde, werden seit kurzem als „embolic stroke of undetermined sources“ (ESUS) bezeichnet (Nouh 2016).



■ Abb. 1.12a, b Frische, embolisch anmutende zerebrale Ischämien in beiden vorderen Stromgebieten (a) bei Vorhofflimmern und Abgang beider Aa. carotis internae aus dem Truncus brachiocephalicus (b, Normvariante). (Abbildung von Prof. Dr. S. Langner, Universitätsmedizin Greifswald, mit freundlicher Genehmigung)

### 1.1.10 Kryptogene Schlaganfälle

Schlaganfälle, bei denen trotz vollständiger apparativer Diagnostik keine Ätiologie nachgewiesen werden konnte, werden als kryptogen bezeichnet. Hierbei handelt es sich nicht um eine abgrenzbare Ätiologiekategorie, sondern um eine heterogene Gruppe unterschiedlichster Ursachen. Insbesondere jüngere Schlaganfallpatienten ohne klassische zerebrovaskuläre Risikofaktoren fallen häufig in diese Kategorie (Li et al. 2015). Einige Studien erbrachten Hinweise, dass viele dieser Schlaganfälle thrombembolischer bzw. kardioembolischer Genese sind, sodass auch sie in die Kategorie „embolic stroke of undetermined sources“ (ESUS) fallen.

### 1.1.11 Dissektion und andere gesicherte Ätiologien

Die anderen gesicherten Ätiologien sind eine heterogene Gruppe *nachgewiesener* Erkrankungen, wobei hier exemplarisch – aufgrund der Relevanz bei jungen Schlaganfallpatienten – die Dissektion dargestellt wird.

- **Dissektionen der hirnversorgenden Arterien sind eine wichtige Ursache von Schlaganfällen zwischen 30 und 50 Jahren (Schievink 2001) und müssen bei diesen „young strokes“ immer explizit ausgeschlossen werden.**

Prädisponierende Faktoren sind dabei traumatische Schädigung (subklinisch, im Rahmen von größeren Unfällen oder auch iatrogen) und Bindegewebserkrankungen wie die fibromuskuläre Dysplasie, das Ehlers-Danlos- oder das Marfan-Syndrom. Es existieren darüber hinaus weitere klinische Risikokonstellationen (Debette 2014).

Die Pathogenese der Dissektion ist noch nicht abschließend geklärt. Gegenwärtig stehen sich zwei ätiologische Erklärungsmodelle gegenüber. Auf der einen Seite ist die traditionelle „Inside-out“-Hypothese zu nennen, bei der es infolge einer Intimaverletzung zu einer durch den arteriellen Blutdruck getriggerten „Wühlblutung“ kommt, die letztlich ein intramurales Hämatom verursacht. Diese Gefäßwandblutung stellt ein falsches Lumen dar, das durch die Intimaverletzung (häufig als Membran in der Gefäßbildung sichtbar) mit dem richtigen Gefäßlumen verbunden ist (Schievink 2001). In Bildgebungsstudien konnten jedoch nur sehr wenige Dissektionen mit Intimaverletzungen nachgewiesen werden (Vertinsky et al. 2008).

In den letzten Jahren zeigten pathologische Studien, dass bei Patienten mit Dissektionen eine Gefäßwandschwäche der hirnversorgenden Gefäße im Sinne einer Arteriopathie der äußeren Gefäßwandschichten vorliegt. Nach diesen Befunden wurde die „Outside-in-Hypothese“ aufgestellt, bei der es im Rahmen von Neoangiogenese der Vasa vasorum an der Grenze zwischen Media und Adventitia zu einer Anhäufung von Mikrohämatothen kommt. Diese verursachen letztlich die Ruptur von neu entstandenen Kapillaren und Vasa vasorum und damit das intramurale Hämatom (Volker et al. 2011).

Rezente Ergebnisse lieferten Hinweise, dass möglicherweise grundsätzlich eine Arteriopathie

einer Dissektion zugrunde liegt und dass die Intimaläsion nur eine Folge dieser Gefäßwand schwäche sein könnte (Al-Ali und Perry 2013). So konnte nachgewiesen werden, dass in der A. carotis interna zu einem Großteil Dissektionen mit Intimaläsionen vergesellschaftet waren, während dies in der A. vertebralis nicht der Fall war. Als Erklärung führten die Autoren die hohe Mobilität der A. carotis interna im Vergleich zur A. vertebralis (fest im Canalis vertebralis eingebettet) an, die für traumatische Schädigungen auf dem Boden einer schon bestehenden Arteriopathie prädisponiert. Bei Bestätigung in anderen Studien würde aus pathophysiologischer Sicht die alleinige „Inside-Out“-Hypothese kaum mehr Bestand haben.

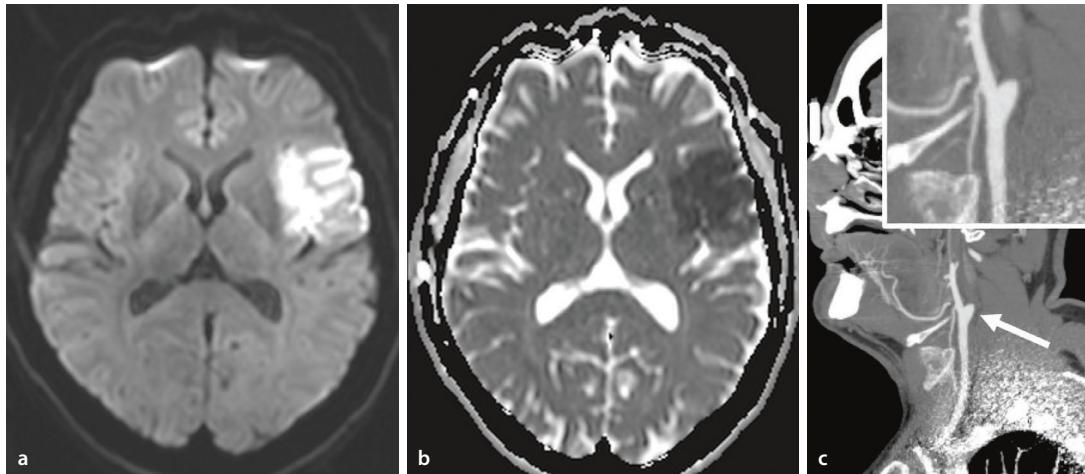
Bei einer Dissektion entstehen zerebrale Ischämien durch eine murale Thrombus-/Embolusbildung im Rahmen einer Stenose oder hämodynamisch im Falle einer hochgradigen Stenose oder eines Gefäßverschlusses. Häufigste Lokalisation sind die extrakraniellen Abschnitte der A. carotis interna und der A. vertebralis. Typischerweise ist die extrakranielle A. carotis interna 2 cm distal der Bifurkation mit variabler Ausbreitung nach weiter distal betroffen (Abb. 1.13). Intrakranielle Dissektionen sind dagegen selten (Schievink 2001). Stenosen oder Verschlüssen treten gehäuft bei subintimalen Dissektionen auf, da der raumfordernde Effekt des intramuralen Hämatoms nicht durch die Intima kompensiert werden kann. Dissektionen unterhalb der Adventitia gehen vermehrt mit Pseudoaneurysmen einher (Schievink 2001).

Es existiert noch eine Reihe anderer seltenerer Ätiologien zerebraler Ischämien, insbesondere bei jüngeren Schlaganfallpatienten. Wichtig sei hier zu erwähnen, dass auch im Rahmen erregerspezifischer Erkrankungen wie bakterieller Meningitis oder syphilitischer Meningovaskulitis Schlaganfälle auftreten können (Singhal et al. 2013). Auch Schlaganfälle im Rahmen einer Migräne kommen selten vor (Gryglas und Smigiel 2017).

#### ?

#### Fragen zur Lernkontrolle

- Wie unterscheiden sich das zytotoxische und das vasogene Hirnödem nach Schlaganfall? Wann treten sie auf?
- Was sind die Hauptätiologien des ischämischen Schlaganfalls?
- Was beinhaltet das Kern-Penumbra-Modell?



■ Abb. 1.13a–c Mediainfarkt links mit DWI-Läsion (a) und korrespondierender Signalabschwächung in der ADC (= „apparent diffusion coefficient“) (b) bei Dissektion der

A. carotis interna links kurz nach der Bifurkation (c). (Abbildung von Prof. Dr. S. Langner, Universitätsmedizin Greifswald, mit freundlicher Genehmigung)

- Wie kommt es zum Immunsuppressions-syndrom nach Schlaganfall?
- Welche grundlegenden Mechanismen sind an der Infarktvergrößerung beteiligt?

## 1.2 Intrazerebrale Blutungen

R. Rehmann, M. Kitzrow

### ■ Zum Einstieg

Intrazerebrale Blutungen (ICB) haben einen Anteil von ca. 15% an der Gesamtheit der Schlaganfälle. Im Gegensatz zum ischämischen Schlaganfall haben Patienten, die eine ICB erleiden, ein insgesamt schlechteres Outcome mit einer Letalität von fast 60% in den folgenden 12 Monaten. Grund hierfür sind unterschiedliche Komplikationen infolge der Hämorrhagie, die im vorliegenden Beitrag dargestellt werden. Dabei wird grundsätzlich zwischen primären (Ursache unbekannt) und sekundären (Ursache bekannt) ICBs unterschieden. Dieser Beitrag beleuchtet die Pathophysiologie von zwei der häufigsten sekundären ICBs näher:

- der Hypertonus-assoziierten ICB und
- der ICB auf dem Boden einer Amyloidangio-pathie.

### 1.2.1 Intrazerebrale Blutungen:

Intrazerebrale Blutungen (ICB) werden in zwei Hauptkategorien eingeteilt. Es werden primäre und sekundäre ICBs unterschieden. Die primären unterteilen sich weiter in **idiopathische** (Ursache unbekannt) bzw. **kryptogene** (eine spezifische Ursache wird vermutet, ist jedoch noch nicht bewiesen) Blutungen. Die Genese der sekundären Blutungen (Ursache bekannt) ist heterogen, wobei die Ätiologie von vaskulitischen Veränderungen über chronische Gefäßveränderungen bis hin zu hereditären vaskulären Malformationen reicht.

#### Intrazerebrale Blutungen

- **Inzidenz:** Die Inzidenz der ICB liegt bei 10–30/100.000 Einwohner und Jahr. Der Anteil der ICB am Schlaganfall (ischämisch und hämorrhagisch) liegt bei 10–17%.
- **Einteilung:**
  - Primär: idiopathisch (Ursache unbekannt) vs. kryptogen (vermutete, jedoch nicht bewiesene Ursache).
  - Sekundär (Ursache bekannt).
- **Ätiogenese:** Die häufigsten Ursachen von ICBs ab dem 60. Lebensjahr sind chronische Veränderungen der kleinen Hirngefäße (Mikroangiopathie) als Folge langjährig bestehender kardiovaskulärer

Risikofaktoren sowie die zerebrale Amyloidangiopathie.

- **Prognose:** Die Mortalität innerhalb der ersten 7 Tage beträgt bis zu 35% und steigt auf bis zu 59% innerhalb der ersten 12 Monate.
- **Verlauf:** Bei bis zu 39% der Patienten kommt es zu einer Hämatomausdehnung von  $\geq 30\%$  gegenüber dem initialen bildmorphologischen Blutvolumen innerhalb der ersten 3 Stunden. Eine große initiale Hämatomausdehnung ist assoziiert mit einer erhöhten Mortalität und schlechtem funktionellem Outcome.

Die Ätiopathogenese intrazerebraler Blutungen ist komplex. Zusammengenommen kann jede Erkrankung, die zu einer strukturellen Veränderung der Hirngefäße führt, eine ICB (mit) auslösen.

In diesem Beitrag soll die Pathophysiologie von zwei der häufigsten sekundären ICB beleuchtet werden:

- der hypertonusassoziierten ICB,
- der ICB als Folge einer zerebralen Amyloidangiopathie.

## 1.2.2 Hypertonusassoziierte intrazerebrale Blutung

Ein langjährig bestehender arterieller Hypertonus gehört zu den bedeutendsten Risikofaktoren für eine ICB. Betroffen sind in absteigender Reihenfolge die kleinen, Marklager-penetrierenden Arterien und Arteriolen der Stammganglien (Abb. 1.14, Abb. 1.15), das subkortikale Marklager, der Thalamus, der Hirnstamm (hier vorwiegend im Pons) und das Kleinhirn.

### 1.2.2.1 Auswirkungen des arteriellen Hypertonus auf die kleinen Hirngefäße („cerebral small-vessel disease“)

Chronischer Bluthochdruck führt zu einer Veränderung der Wandstruktur zerebraler Gefäße, wobei zwischen Veränderungen der großen (z. B.

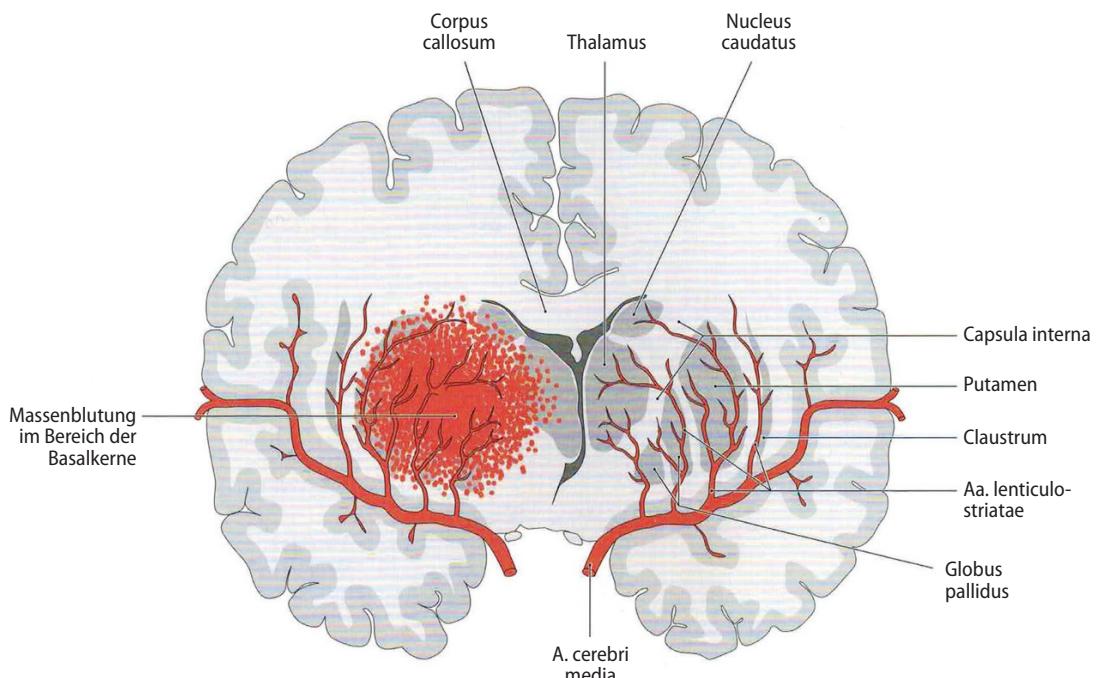


Abb. 1.14 Perforierende Arterien des Stammgangliensystems. Aufgrund ihrer anatomischen Besonderheit eines direkten Abgangs aus der großen A. cerebri media sind vor allem die kleinen perforierenden Stammgangliengefäße bei arteriellem Hypertonus einer erhöhten Wandspannung und einer beschleunigten Gefäßdegenera-

tion ausgesetzt. Hinzu kommen chronische Veränderungen der Gefäßarchitektur, die bei langjährigem Hypertonus insbesondere diese kleineren Hirngefäße befallen und zu spontanen Rhexisblutungen führen können. (Aus: Schünke et al. 2006, mit freundlicher Genehmigung des Thieme-Verlags)



Abb. 1.15 Zerebrale Computertomographie einer akuten intrazerebralen Stammganglienblutung (mit Einbruch in das Ventrikelsystem). Die Blutung wird bereits von einem schmalen Begleitödem umgeben. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. V. Nicolas, Institut für Radiologische Diagnostik, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil, Bochum)

A. cerebri media) und der kleinen Hirngefäße (z. B. Aa. lenticulostriatae) unterschieden werden muss. An den großen Gefäßen verursacht ein arterieller Hypertonus die klassischen atherosklerotischen Wandveränderungen mit Bildung von Atheromen und Gefäßplaques sowie eine Hypertrophie der Tunica media. Die Hypertrophie der

Gefäßmuskulatur ist eine Reaktion auf den erhöhten systemischen Blutdruck mit dem Ziel, den zerebralen Perfusionsdruck stabil zu halten (► Abschn. 1.1). Dennoch kommt es bei chronischem Hypertonus zu einer Hochregulation des zerebralen Perfusionsdruckes und als Folge zu einer erhöhten Druckbelastung des intrazerebralen Gefäßsystems.

Kleinere Arterien und Arteriolen reagieren auf eine chronische Druckbelastung mit verschiedenen pathologischen Veränderungen: Insbesondere im höheren Lebensalter findet sich eine **hyaline Arteriolosklerose**. Hierbei kommt es durch die erhöhte (Gefäß-) Wandspannung zum Verlust kontraktiler und elastischer Elemente und schließlich zur Degeneration der Tunica media mit Einlagerung von Fibroblasten und Kollagenfasern. Folgen sind die Verengung des Gefäßlumens mit zunehmender Rigidität und Elongation der Gefäße.

Daneben kann es im Rahmen eines arteriellen Hypertonus zu einer fokalen Degeneration und einem nekrotischen Untergang der Gefäßwandstrukturen, vor allem des Gefäßendothels und der glatten Gefäßmuskulatur, kommen (**fibrinoide Nekrose**). In einzelnen Abschnitten ist hierbei eine verstärkte Abfiltration von Plasmabestandteilen und Fibrinogen aus dem Blut in die Gefäßwand zu beobachten. Fibrinogen wird innerhalb der Gefäßwand proteolytisch zu Fibrin gespalten

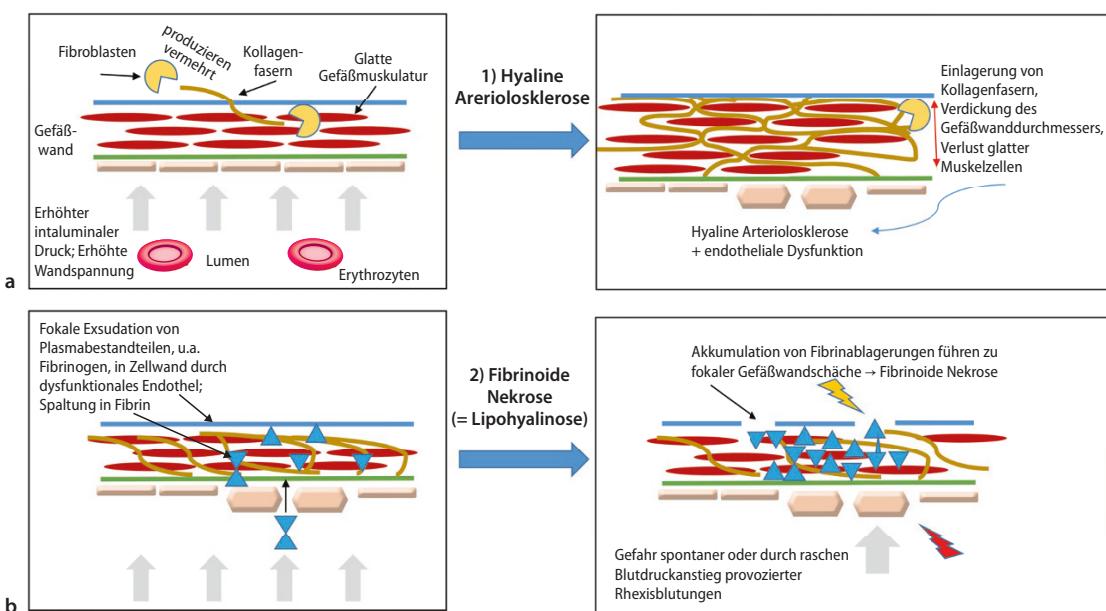


Abb. 1.16a, b Mechanismen der Gefäßwandschädigung bei chronischem Hypertonus: a die hyaline Arteriolosklerose, b fibrinoide Nekrose (Details s. Text und Übersicht)

und verursacht dort fokale Nekrosen (Abb. 1.16 und Übersicht).

### Mechanismen der Gefäßwandschädigung bei chronischem Hypertonus

#### Hyaline Arteriolosklerose

Die hyaline Arteriolosklerose ist histopathologisch gekennzeichnet durch die Einlagerung von Kollagenfasern, degenerierten glatten Muskelzellen und Fibroblasten. Elektronenmikroskopisch zeigt sich die Hyalinisierung zunächst in einer Verdickung der Basalmembran. Im Verlauf kommt es zur Hypertrophie der Media mit Einwanderung glatter Muskelzellen in die Intima. Schließlich folgt eine Atrophie der Muskelzellschicht (Abb. 1.16a).

#### Fibrinoide Nekrose

Infolge einer erhöhten Permeabilität des Gefäßendothels kommt es zur Abfiltration von Plasmabestandteilen (insbesondere Fibrinogen) in die Gefäßwand. Die Spaltung des Fibrinogens in Fibrin verursacht lokale Nekrosen und begünstigt eine lokale Entzündung. In diesen Bereichen kommt es zu einer besonderen Vulnerabilität der Gefäßwand, sodass spontane Blutungen meist an diesen Regionen auftreten (Abb. 1.16b).

Die Ursache der Extravasation von Plasmabestandteilen scheint eine Störung des Gefäßendothels zu sein. Einerseits wird eine fokale Ischämie der Gefäßwandstrukturen als ursächlich diskutiert, die durch Mikroatherome und eine lokal gestörte Gefäßautoregulation der vorgeschalteten Gefäßabschnitte zu einer lokalen Minderperfusion und Schädigung des entsprechenden Gefäßabschnittes bzw. der Gefäßendothelschicht führen. Andererseits kann auch die hypertonusbedingte erhöhte Gefäßwandspannung zu einer endothelialen Dysfunktion mit Störung der „tight junctions“ führen. Durch die proteolytische Spaltung von Fibrinogen in Fibrin kommt es zusätzlich zur Einwanderung von Granulozyten und Makrophagen. Die Gefäßregionen, in denen es zu einer fibrinoiden Nekrose kommt, weisen histopathologisch eine fragile Gefäßwandstruktur auf und prädisponieren zu spontanen Rhexisblutungen. Ob sich infolge der fibrinoiden Nekrose auch Mikroaneurysmen bilden, wird weiterhin kontrovers diskutiert.

► **Während sich infolge des arteriellen Hypertonus in den großen Hirngefäßen typische arteriosklerotische Veränderungen zeigen, kommt es im Bereich der Arterien und Arteriolen zu Hyalin-Einlagerung sowie zur fibrinoiden Nekrose der Wandstrukturen.**

### 1.2.2.2 Folgen der Gefäßruptur

Die chronische Belastung des intrazerebralen arteriellen Gefäßsystems führt zu einer Degeneration von Gefäßwandstrukturen wie oben beschrieben. Hierdurch können strukturell veränderte Gefäßabschnitte infolge einer intrazerebralen Druckerhöhung (hypertensive Krise, Pressen o. Ä.) spontan einreißen. Auch ohne vorherige Druckbelastung kann es aufgrund der fortschreitenden Degeneration zu einem spontanen Einreißen der vorgeschädigten Gefäße kommen.

#### ■■ Direkte mechanische Schädigung des Hirngewebes

Nach der Gefäßruptur kommt es zu einem zunächst ungebremsten Einstrom von arteriellem Blut in das umliegende Hirngewebe. In der Frühphase bedeutet das zunächst eine direkte mechanische Schädigung der umliegenden Neuronen und Astrozyten.

#### ■■ Frühe Hämatomausdehnung

In der Frühphase der ICB kommt es bei mehr als einem Drittel der Patienten innerhalb der ersten 3 Stunden zu einer raschen Hämatomausbreitung von  $\geq 30\%$  gegenüber der initialen Bildgebung, was mit einem schlechten funktionellen Outcome und einer erhöhten Mortalität einhergeht. Die relevanten Mechanismen der Hämatomexpansion sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Einer Hypothese liegt das „Schneeballprinzip“ zugrunde, wonach der lokal verdrängende Effekt einer intraparenchymatösen Blutung Scherkräfte verursacht, die ihrerseits eine Ruptur fragiler arterieller Gefäße in der unmittelbaren Nachbarschaft bewirkt und somit ein zentrifugales Hämatomwachstum induziert.

Eine andere mögliche Erklärung ist die herabgesetzte vasomotorische Reagibilität arteriolosklerotisch alterierter Gefäße infolge z. B. langjährig bestehender kardiovaskulärer Risikofaktoren. Im Falle einer weiter distal gelegenen Blutung könnte dann die insuffiziente Vasokonstriktion der vorgeschalteten Gefäßabschnitte die Blutstillung erschweren.

## ■■ Kaskade sekundärer Schädigungen durch die Einblutung

Während die zentrifugale Hämatomexpansion durch den arteriellen Blutaustritt zu einer unmittelbaren direkten traumatischen Schädigung von Neuronen und Astrozyten führt, kommt es im weiteren Verlauf durch unterschiedliche Mechanismen zu einer progradienten sekundären Schädigung des die Blutung unmittelbar umgebenden Hirngewebes. Zu den wichtigen Schädigungsmechanismen gehören unter anderem

- der Einstrom von Thrombin und osmotisch wirksamen Blutplasmaproteinen,
- die lokale Inflammation durch eingewanderte humorale Immunzellen und Komplementfaktoren,
- die Exzitotoxizität von Glutamat und
- zytotoxische Effekte durch den Abbau von Hämoglobin.

Im Zentrum dieser Zellschädigung steht die Bildung reaktiver Sauerstoffmetabolite (ROS) unterschiedlicher Genese mit einer in der Folge auftretenden neuronalen und glialen Zellapoptose und Störung der Blut-Hirn-Schranke. Auf dem Boden dieser sekundären Hirnschädigung bildet sich ein Begleitödem aus, das sich um die initiale Blutung entwickelt. Das Begleitödem vereint aufgrund seiner diversen und zeitlich dynamischen Pathophysiologie verschiedene Hirnödemmechanismen (osmotisch, zytotoxisch, vasogen, s. auch ▶ Abschn. 1.1).

Im Folgenden wird zusammengefasst, aus welchen Mechanismen heraus dieses Begleitödem entsteht und welche sekundären Schäden Blut und Blutplasmapbestandteile nach einer ICB im Hirngewebe verursachen können. Als gesichert scheint zu gelten, dass die jeweilige Ausdehnung des Begleitödems direkt negativ mit dem funktionellen Outcome der Patienten korreliert. Es wird deutlich, warum neben der Frage, ob und in welchem Ausmaß eine frühe Blutdrucksenkung sinnvoll ist, in der aktuellen Forschung zur frühen Therapie einer ICB auch neuroprotektive Verfahren, z. B. im Sinne einer Reduktion anfallender reaktiver Sauerstoffspezies, durch den Einsatz von Eisenchelatoren oder verschiedene antiinflammatorische Medikamente erforscht werden.

## ■■ Begleitödem und sekundäre Schädigungsmechanismen

Innerhalb der ersten 72 Stunden nach einer intrazerebralen Blutung entwickelt sich ein um die Blu-

tungsregion gelegenes Begleitödem. Pathophysiologisch kann zwischen dem früh auftretenden, osmotisch bedingten Hirnödem sowie einem darauffolgenden zytotoxischen und vasogenen Hirnödem unterschieden werden, die sich zunächst zeitlich aufeinander folgend entwickeln (Abb. 1.17).

In der frühen Phase (<24 Stunden) einer ICB kommt es zum Austritt von Blutplasmapbestandteilen mit zahlreichen Proteinen (u. a. Albumin), Glukose und Elektrolyten in den Extrazellulärraum. Osmotisch bedingt folgt hier auch Flüssigkeit und sorgt für die frühe Ausbildung eines die ICB umgebenden Ödemsraumes. Auch die bereits unmittelbar nach dem Beginn einer ICB einsetzende Gerinnungskaskade führt u. a. über die massenhafte Bildung von Fibrin und den Gerinnungsmechanismus an sich zu einem initial **osmotisch bedingten Hirnödem**.

## ■■ Freisetzung des Neurotransmitters Glutamat

Die mechanische Reizung des Hirngewebes führt innerhalb der ersten Stunden (Abb. 1.17) zu einer Freisetzung von exzitatorisch wirkendem Glutamat und nachfolgendem Einstrom von Kalzium in die umgebenden Neuronen. Kalzium wird unter anderem in die Mitochondrien aufgenommen und induziert dort die Bildung radikaler Sauerstoffmetaboliten mit einer Schädigung der Mitochondrienmembran und einer darauffolgenden Zellschwellung bis hin zur Apoptose. Eine neuronale Zellschwellung ist das pathophysiologische Korrelat eines lokalen **zytotoxischen Hirnödems** und trägt zur Ausbildung des Begleitödems einer intrakraniellen Blutung bei.

## ■■ Thrombinaktivierung und inflammatorische Reaktion

Der Übertritt von Blut und Plasmapbestandteilen in das Hirngewebe führt, neben der Akkumulation von zahlreichen Plasmaproteinen (wie Thrombin), Komplementfaktoren und Immunzellen, auch zu einer Aktivierung der plasmainigenen Gerinnungskaskade. Der aktivierte Faktor X verursacht eine Spaltung von Prothrombin zu Thrombin, das wiederum die Spaltung von Fibrinogen in Fibrin induziert. Eine Erhöhung der Thrombin-Konzentration führt u. a. zu einer Aktivierung von Matrix-Metalloprotease n (MMP-9). MMPs sind Enzyme, die Bestandteile der extrazellulären Matrix (z. B. Kollagen) proteolytisch aufspalten.

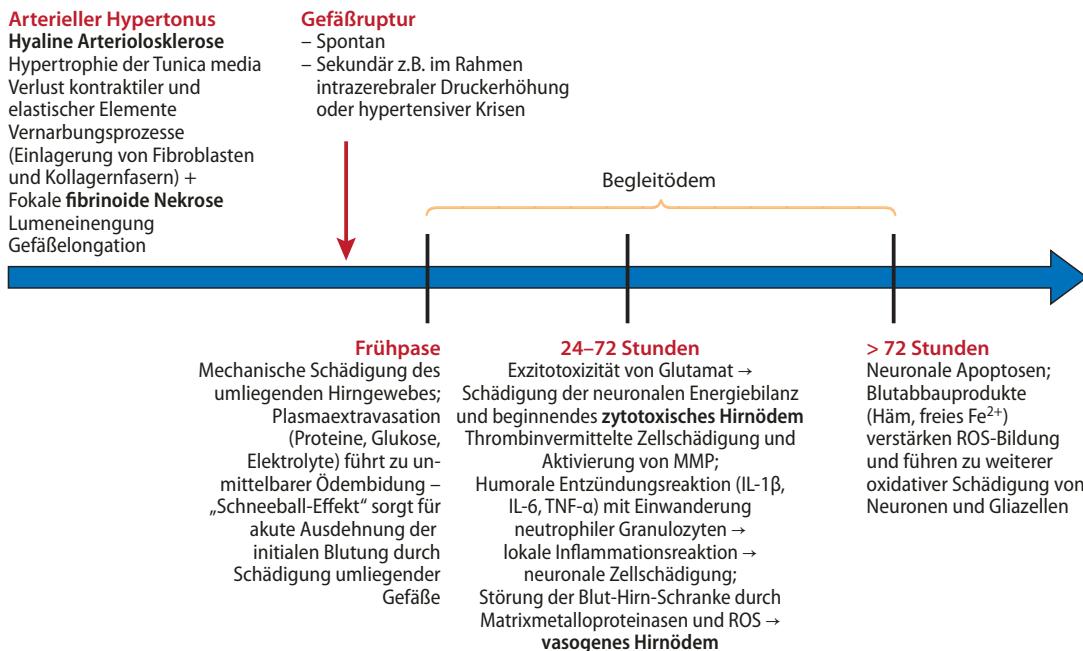


Abb. 1.17 Kaskade sekundärer Schädigungsmechanismen nach intrazerebraler Blutung

Dies führt zu einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke.

Thrombin ist zudem in der Lage, unabhängig von seiner Wirkung im Rahmen der Gerinnungskaskade über verschiedene Protease-aktivierte Rezeptoren (PAR 1, 3, 4) eine neuronale Apoptose zu induzieren und die Aktivität des NMDA-Rezeptors zu stimulieren. Über diese Mechanismen wird eine weitere Schädigung der umgebenen Neurone vermittelt.

Die zerebrale Mikroglia setzt wenige Stunden nach dem Extravasat von Blut eine lokale Entzündungskaskade und die Aktivierung weiterer Immunzellen in Gang. Über die Freisetzung von TNF- $\alpha$  und Interleukin-1 $\beta$  wandern neutrophile Granulozyten in das geschädigte Hirngewebe ein. Zerebrale Mikroglia und die aktivierte neutrophile Granulozyten verursachen zusätzlich eine erhöhte Produktion freier Sauerstoffradikale. Sowohl die freigesetzten ROS als auch die Mikroglia selbst führen schließlich zu einer vermehrten Synthese und Aktivierung von Matrix-Metalloproteininasen mit konsekutiver Schädigung des umliegenden Bindegewebes und einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke.

Daneben tragen auch die humoralen Komplementfaktoren und die Ausschüttung von proapoptotischen Molekülen durch die Mikroglia (z. B. TNF- $\alpha$ ) zu einer neuronalen Apoptose bei.

Es wird zudem diskutiert, ob humorale Komplementfaktoren über den sogenannten membranangreifenden Komplex (MAC) Neurone, Endothelzellen und Astrozyten direkt schädigen können und somit ebenfalls u. a. zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke beitragen. Es scheint gesichert zu sein, dass der MAC zumindest an der Lyse von Erythrozyten und der konsekutiven Freisetzung von Hämoglobin beteiligt ist.

Die Folge einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke ist eine erhöhte Permeabilität für Wasser und Plasmaproteine und so die Grundlage des nun ebenfalls einsetzenden **vasogenen Hirnödems**.

### ■ Zytotoxische Effekte des einströmenden Blutes

Nach ca. 72 Stunden erreicht die Freisetzung von Hämoglobin und Häm aus den intraparenchymatischen gelegenen Erythrozyten ihren Höhepunkt. Hämoglobin kann über den Mechanismus der Lipidperoxidation die Zellmembran von Neuronen schädigen. Beim weiteren Abbau von Hämoglobin durch die Häm-Oxygenase werden über das freiwerdende Eisen (Fe $^{2+}$ ) ROS erzeugt, die ebenfalls einen direkten zytotoxischen Effekt auf umliegende Neurone und die Funktion der Blut-Hirn-Schranke haben und in dieser Phase wesentlich zu der Aufrechterhaltung des Begleitödems beitragen.

➤ **Infolge der Gefäßruptur kommt es primär zu einer druckbedingten Schädigung des umliegenden Nervengewebes mit Ausstrom osmotisch wirksamer Plasmabestandteile. Hieraus entwickelt sich zunächst ein osmotisch bedingtes Hirnödem. Infolge des Zelluntergangs und auf dem Boden der begleitenden inflammatorischen Reaktion entwickeln sich zusätzlich ein vasogenes sowie zytotoxisches Hirnödem.**

#### Rolle der Blutdruckeinstellung in der akuten Phase/ Langzeit-Blutdruckeinstellung und Rezidivrisiko

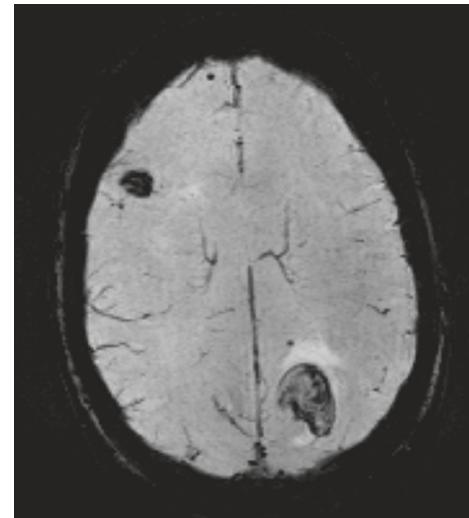
Die Rolle der frühen Blutdrucksenkung nach einer ICB ist bislang nicht abschließend geklärt. Die INTERACT-II-Studie (Qureshi et al. 2014) konnte vor einigen Jahren zeigen, dass eine forcierte Blutdrucksenkung innerhalb der ersten Stunden auf systolische Blutdruckwerte von  $\leq 140$  mm Hg (im Vergleich zur Standardblutdrucksenkung erst bei Werten  $> 180$  mm Hg) keine signifikante Verbesserung des klinischen Outcomes (ermittelt durch die modifizierte Ranking-Skala) innerhalb der ersten 90 Tage nach Blutung mit sich bringt. Ein Effekt auf die Größe des Hämatoms zeigte sich ebenfalls nicht.

Eine parallel angelegte Studie (ATACH-II; Anderson CS et al. 2013) ergab ebenfalls keinen Vorteil einer sehr intensiven RR-Senkung auf Werte von 110–139 mm Hg im Vergleich zur Standardtherapie (140–179 mm Hg) in Bezug auf das funktionelle Outcome, sodass in der Frühphase einer ICB für eine möglichst rasche Senkung des systolischen Blutdruckes durch Gabe intravenöser Antihypertensiva gegenüber einem moderaten Blutdruckregime gegenwärtig keine Evidenz besteht.

Sicher ist jedoch, dass eine langfristige antihypertensive Therapie *nach* stattgehabter ICB das Rezidivrisiko senkt.

### 1.2.3 Zerebrale Amyloidangiopathie (CAA)

Die zerebrale Amyloidangiopathie ist ein weiterer häufiger Risikofaktor für spontane intrakranielle Blutungen. Es handelt sich dabei meist um sog. „atypisch“ gelegene lobäre Blutungen außerhalb des Stammganglienareals (Abb. 5). Überwiegend finden sich CAA-Ablagerungen mit assoziierten (Mikro-)Blutungen in den kortikal-subkortikalen und leptomeningealen Gefäßabschnitten mit besonderer Betonung des Okzipitallappens. Histo-pathologisch werden zwei Subtypen der CAA unterschieden: Typ 1 geht mit einer Ablagerung von Amyloid in den kortikalen-subkortikalen Kapillargefäßen einher, wobei es bei Typ 2 eher zu Ablagerungen in den leptomeningealen und kortikalen Arteriolen kommt. Das Risiko einer CAA-verursachten Blutung steigt signifikant mit



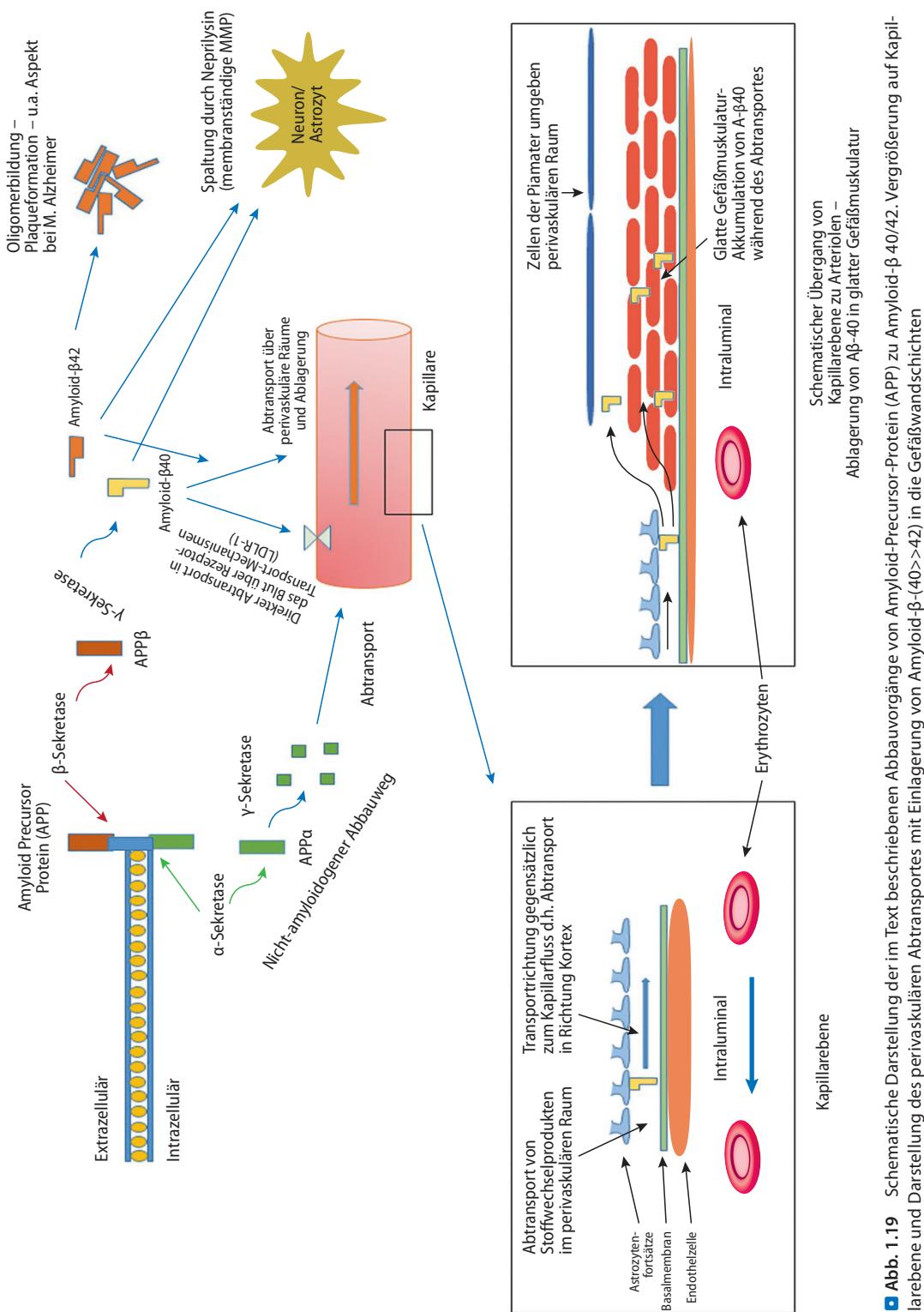
➤ Abb. 1.18 Links parietookzipital und rechts frontal gelegene lobäre intrazerebrale Blutungen bei zerebraler Amyloidangiopathie. MRT-Bild mit Suszeptibilitätsgewichteter Sequenz (schwarz: intraparenchymatöser Hämosiderin/Blutnachweis). (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. V. Nicolas, Institut für Radiologische Diagnostik, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil, Bochum)

dem Lebensalter. Die Folgen des akuten Blutverlusts in das Hirngewebe sind auf zellulärer Ebene die gleichen wie auch bei der Hypertonus-assoziierten intrakraniellen Blutung, wobei eine frühe Hämatomausdehnung bei der CAA-bedingten ICB nicht so ausgeprägt zu beobachten ist.

#### 1.2.3.1 Amyloid-Precursor-Protein und Amyloid- $\beta$ 40/42

Das Amyloid-Precursor-Protein (APP) ist ein Typ-1- oder Single-pass-Transmembranprotein, das in Neuronen des zentralen Nervensystems vorkommt und dessen genaue Funktion noch nicht bekannt ist (s. auch ▶ Abschn. 4.2). Es soll an der Ausbildung von Synapsen und der Organisation neuronaler Plastizität beteiligt sein. Der Abbau von APP erfolgt durch spezifische Enzyme, sogenannte Sekretasen, auf 2 verschiedenen Wegen (➤ Abb. 1.19). Durch die  $\alpha$ -Sekretase wird ein nicht amyloides Abbauprodukt erzeugt (APP $\alpha$ ), das durch die  $\gamma$ -Sekretase weiter verstoffwechselt wird. Die  $\beta$ -Sekretase erzeugt das APP $\beta$ -Peptid, das durch  $\gamma$ -Sekretasen in das Amyloid- $\beta$ -Protein umgewandelt wird.

Hiervon existieren zwei Subtypen, die sich hinsichtlich der Länge ihrer Aminosäuresequenzen unterscheiden: Zum einen das Amyloid- $\beta$ 40



mit einer Kettenlänge von 39–40 Aminosäuren (AS), zum andern das Amyloid- $\beta$ 42 (A- $\beta$ 42) mit einer Länge von 41–43 AS. Das A- $\beta$ 42 ist die unlöslichere und das A- $\beta$ 40 die löslichere Form. Physiologisch liegt ein Verhältnis von 1:10 zugunsten des A- $\beta$ 40 vor. Die originäre Rolle von Amyloid- $\beta$  ist ebenfalls ungeklärt. Die Aggregation von A- $\beta$ 42 spielt eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des Morbus Alzheimer (► Abschn. 4.2), wohingegen es bei der CAA infolge eines relativen A- $\beta$ 40-Überschusses zu Amyloidablagerungen vorwiegend in der Tunica media zerebraler Gefäße kommt.

### 1.2.3.2 Pathophysiologie der zerebralen Amyloidangiopathie

Im zentralen Nervensystem findet eine kontinuierliche neuronale Produktion von Amyloid- $\beta$ -Polypeptiden durch Spaltung des membranständigen APPs statt. Neben der proteolytischen Aufspaltung durch Sekretasen muss auch ungespaltenes Amyloid- $\beta$  aus dem ZNS abtransportiert werden. Die Elimination von Amyloid- $\beta$ -Polypeptiden erfolgt nach aktuellem Kenntnisstand über 3 Wege:

Extrazelluläres Amyloid- $\beta$  wird direkt über „low-density-lipoprotein-receptor-related-protein in 1“- (LRP-1-Rezeptor) vermittelte Vorgänge von extrazellulär nach intravasal in die hirneigenen Kapillaren aufgenommen und mit dem Blutstrom aus dem ZNS abtransportiert.

Amyloid- $\beta$  kann extrazellulär durch die membranständige Metalloprotease Neprilysin proteolytisch gespalten werden. Die wirksame Domäne dieser Protease ist nach extrazellulär gerichtet und kann zahlreiche Aminosäuren spalten. Neprilysin kommt in der Membran von Neuronen und Astrogliazellen vor. Der Funktionseinschränkung von Neprilysin wird eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von A- $\beta$ 42-Plaques im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung zugesprochen (► Abschn. 4.2).

Im zentralen Nervensystem werden Neurone und Gliazellen von ca. 300 ml Extrazellulärflüssigkeit umgeben, die am Abtransport von Stoffwechselprodukten des Neuronen- und Gliazellstoffwechsels beteiligt ist. Das Gehirn verfügt über kein eigenes lymphatisches System mit Lymphgefäßen, wie es im übrigen Körper existiert. Deshalb erfolgt die Drainage der Extrazellulärflüssigkeit und der dort gelösten Stoffwechsel(end-)produkte über einen eigenen perivaskulären „lymphoiden“ Drainageweg. Dieser Drainageweg beginnt auf ka-

pillärer Ebene, wo zwischen der Basalmembran des Endothels und den Fortsätzen der Astrozyten ein Hohlraum liegt, in dem der Abtransport der Extrazellulärflüssigkeit und des Amyloid- $\beta$  beginnt (► Abb. 1.19).

Im weiteren Verlauf führt dieser Transportweg zu den kortexnahen Arteriolen, die bereits von einer Schicht Pia-mater-Zellen umgeben werden. In diesem perivaskulären Raum und zwischen den glatten Muskelzellen der Tunica media wird die Extrazellulärflüssigkeit weiter in Richtung der perivaskulären Räume der leptomeningealen Gefäße transportiert. Von dort erfolgt der weitere Abtransport wahrscheinlich entlang der Adventitia der großen intrakraniellen Gefäße bis zu den zervikalen Lymphknoten. Obgleich in Maus- und Rattengehirnen nachgewiesen, fehlt beim Menschen bislang der histologische Beleg für eine Verbindung zwischen den perivaskulären Räumen des intrakraniellen Gefäßnetzes und dem extrakraniellen lymphatischen System.

Der pulsatile Blutfluss in den Arteriolen und Kapillaren „drückt“ die Extrazellulärflüssigkeit also entlang des oben beschriebenen Weges in die entgegengesetzte Richtung hin zur Hirnoberfläche.

### 1.2.3.3 Ablagerung von Amyloid- $\beta$ in die Gefäßwände

Die CAA ist eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters, und Erklärungsversuche hinsichtlich einer progradienten Ablagerung von Amyloid- $\beta$  in die Gefäßwände folgen dem Grundprinzip einer Abnahme der Eliminationsfähigkeit von Amyloid- $\beta$ . Die Pathophysiologie der progradienten Ablagerung von Amyloid- $\beta$  in die Gefäßwände ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.

So wird mit steigendem Lebensalter sowohl eine Abnahme der proteolytischen Spaltung von Amyloid- $\beta$  durch Neprilysin diskutiert als auch eine Veränderung der Gefäßwandflexibilität der intrazerebralen Gefäße. So nimmt einerseits die enzymatische Spaltung von Amyloid- $\beta$  ab, und andererseits entsteht durch Veränderungen der Gefäßwandstrukturen eine Abnahme des perivaskulären Abtransports von Amyloid- $\beta$  mit zunehmender Ablagerung in die Gefäßwände.

► Neben dem chronischen arteriellen Hypertonus nimmt die CAA eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der ICB ein. Durch pathologische Ablagerung von Amyloid- $\beta$

**kommt es zu Veränderungen der Gefäßarchitektur wie erhöhter Fragilität und Ausbildung von Mikroaneurysmen, die für eine spontane Rhexisblutung prädisponieren.**

### 1.2.3.4 Histopathologische Befunde

Primär lagert sich Amyloid- $\beta$  (nach aktuellem Kenntnisstand überwiegend A- $\beta$ 40 und zu einem kleineren Teil A- $\beta$ -42) vorwiegend in der Tunica media und der Tunica adventitia der Arteriolen ab. Diese Akkumulation führt im Verlauf zu einem Verlust der Muskelzellen der Tunica media. Die Substitution der glatten Muskelzellen durch Amyloid führt zu einer rigiden Gefäßstruktur, kann aber auch eine Dislokation der Tunica media von der Tunica adventitia mit Ausbildung von zwei Gefäßlumina bedingen („Double-barrel-Lumen“). Neben der hierdurch hervorgerufenen, erhöhten Fragilität der Gefäßwand kann auch die Entstehung fibrinoider Nekrosen (s. oben) sowie die Ausbildung von Mikroaneurysmen mit einem erhöhten Risiko für spontane Rhexisblutungen einhergehen.

### 1.2.3.5 Die Rolle von Apolipoprotein-E

Apolipoprotein-E (ApoE) nimmt eine wichtige Rolle im Fettstoffwechsel und Fettsäuretransport im gesamten Körper ein.

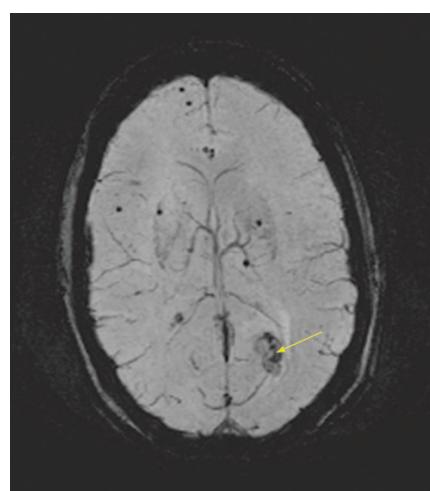
Es gibt drei wichtige Polymorphismen des Apolipoprotein-E-Genes (E 2, E 3, E 4), die durch den Austausch jeweils einzelner Aminosäuren unterschiedliche Isoformen des ApoE kodieren (► Abschn. 4.2). ApoE 3 scheint die normal funktionierende und ApoE4 sowie ApoE 2 „dysfunktionale“ Isoformen zu kodieren. Bereits der Austausch einer einzelnen Aminosäure führt zu einer veränderten Faltstruktur des Proteins. Aus den oben genannten Allelen ergeben sich nun folgende Genotypen: ApoE 2,2; ApoE 2,3; ApoE 2,4; ApoE 3,4; ApoE 3,3; ApoE 4,4.

Eine genetische Prädisposition für die Entwicklung von Amyloid- $\beta$ -Ablagerungen in kortikalen und leptomeningealen Gefäßen wird einzelnen Polymorphismen des Apolipoprotein-E-Gens zugesprochen. So zeigen bereits heterozygote Träger des ApoE 2- oder ApoE 4-Allels eine bis zu 4-fach höhere Wahrscheinlichkeit, an einer CAA zu erkranken, als homozygote ApoE 3-Träger. Auch bei homozygoten ApoE 4-Individuen sind eine klare Häufung von Amyloid- $\beta$ 40- und -42-Ablagerungen in den Gefäßwänden und eine hohe Ereignisrate an ICBs belegt.

Menschen, die sowohl das Apolipoprotein-E 2 als auch das E 4-Allel (Genotyp ApoE 2,4) in sich tragen, zeigen ebenfalls eine frühe Ablagerung von Amyloid in den Gefäßwänden, und es wird, da diese Individuen besonders früh betroffen sind, von einem synergistisch pathologischen Effekt beider Polymorphismen ausgegangen. Das ApoE 4-Genprodukt wird mit einer Beschleunigung von Amyloid- $\beta$ -Ablagerungen im Gefäßsystem assoziiert, wohingegen das ApoE 2 zu einer frühen, pathophysiologisch unklaren Gefäßschädigung führen soll. Der lipidbindende Teil des ApoE 4-Genproduktes scheint, sofern er nicht mit Lipiden beladen ist, zu einer Komplexbildung mit Amyloid- $\beta$  zu tendieren, wohingegen die ApoE 3-assoziierte Isoform dies nicht verursacht.

### 1.2.3.6 Radiologische Veränderungen im MRT

Neben den spontanen großen Parenchymblutungen kommt es bei der CAA zu einer Vielzahl kleiner Hämorrhagien. Die erhöhte Gefäßfragilität führt zu zerebralen Mikroblutungen. Das residuelle Hämosiderin verursacht in entsprechenden MRT-Sequenzen (T2\*w-Gradientenechosequenz, SWI-Sequenz) Signalveränderungen und dient als Diagnosekriterium einer CAA (► Abb. 1.20).



► Abb. 1.20 MRT-Bildgebung mit SWI-Sequenz einer zerebralen Amyloidangiopathie (CAA). Als schwarze Punkte zeigen sich hier zahlreiche Hämosiderinablagerung in disseminierter Verteilung über beide Hemisphären hinweg. Größere Einblutung links okzipital (Pfeil). Typisches Bild einer CAA. (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. V. Nicolas, Institut für Radiologische Diagnostik, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil, Bochum)

## 7 Fragen zur Lernkontrolle

- Wie verändert sich das intrazerebrale Gefäßsystem bei chronischem Bluthochdruck?
- Wo sind hypertensive intrazerebrale Blutungen zumeist lokalisiert und wo finden sich intrazerebrale Blutungen auf dem Boden einer Amyloidangiopathie?
- Hat nach aktueller Studienlage eine forcierte Blutdrucksenkung (<140/80 mm Hg) in der Frühphase einen positiven Effekt auf das Outcome, und wenn ja, welchen?
- Wie findet in Grundzügen der Abtransport von Amyloid- $\beta$ -Polypeptiden aus dem ZNS statt? Welche Wege sind bislang beschrieben?

## 1.3 Subarachnoidalblutungen

R. Rehmann, M. Kitzrow

### ■■ Zum Einstieg

(Nichttraumatische) Subarachnoidalblutungen zeichnen sich durch eine hohe Mortalität und Morbidität aus. In diesem Beitrag werden zunächst die pathophysiologischen Grundlagen der Entstehung eines Aneurysma verum sowie die Prozesse, die zu dessen Ruptur disponieren, dargelegt. Anschließend findet sich eine Beschreibung der frühen zerebralen Schädigungsmechanismen infolge der spontanen intrakraniellen Blutung („early brain injury“, EBI) und einer graduell gestörten Hirnperfusion. In engem Zusammenspiel und kausal mit einzelnen Aspekten der EBI verknüpft, gewährt der Beitrag zudem Einblick in die sekundären Folgen der Subarachnoidalblutung. Dies umfasst die pathophysiologischen Grundlagen der Entstehung des Hydrocephalus occulus und communicans sowie der „delayed zerebral ischemia“ auf dem Boden sich entwickelnder Vasospasmen, der „cortical spreading depolarisation“ und anderer Faktoren.

### Subarachnoidale Blutung

- Nicht traumatische Subarachnoidalblutungen machen ca. 5% aller Schlaganfälle aus, insbesondere junge Menschen sind häufiger von einer SAB als von einem ischämischen Infarkt betroffen.

### ■ Inzidenz in Mitteleuropa:

- 7,8 pro 100.000 Einwohner.
- Mittleres Erkrankungsalter 50 Jahre.
- Bis zum 50. Lebensjahr Männer häufiger betroffen, ab dem 50. Lebensjahr Frauen (w:m = 1,6:1)

### ■ Klassische Symptome:

- akut aufgetretener schwerster Kopfschmerz (70–80% der Fälle).
- In 20% vorausgegangene Synkope oder epileptischer Anfall.
- In ca. 25% der Fälle „Warning-leak-Blutungen“ Tage bis Wochen vorher.

### ■ Diagnostik: Aneurysmanachweis durch CT-Angiographie/digitale Subtraktionsangiographie

- 80–90% aller Aneurysmen in der vorderen Zirkulation (A. cerebri anterior, A. communicans anterior, A. cerebri media, A. carotis interna).
- 10–20% in der hinteren Zirkulation (A. vertebralis, A. basilaris, A. cerebri posterior)

### ■ Prognose:

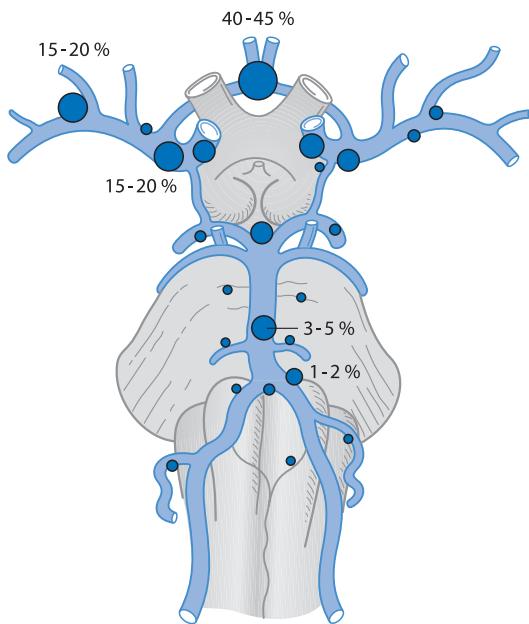
- Hohe Mortalität: 15–25% der Patienten versterben in der Prähospitalphase, ca. 10% im Krankenhaus, insgesamt ca. 30–50% im Verlauf.
- Die Hälfte der Überlebenden trägt langfristig gravierende Hirnschäden davon.

Subarachnoidalblutungen (SAB) lassen sich in traumatische und nichttraumatische SABs einteilen. Von den nichttraumatischen SABs, die im Folgenden behandelt werden, sind 85% auf eine Aneurysmablutung, 10% auf eine perimesenzephale Blutung ohne Aneurysmanachweis und weitere 5% auf unterschiedliche Ursachen zurückzuführen (MacDonald und Schweizer 2017).

## 1.3.1 Pathophysiologische Grundlagen

### 1.3.1.1 Entstehung von zerebralen Aneurysmen

Die Pathophysiologie der Entstehung intrazerebraler Aneurysmen ist noch nicht vollständig geklärt. Im Folgenden wird auf die Entwicklung



■ Abb. 1.21 Typische Lokalisation und prozentuale Häufigkeit von zerebralen Aneurysmen. (Aus: Hacke 2016)

eines Aneurysma verum (Aussackung aller drei Wandschichten der Gefäßwand) eingegangen. Das Aneurysma verum lässt sich morphologisch zwischen sakkulärer (sackförmig) und fusiformer (spindelförmig) Gestalt unterscheiden.

Aktuell gibt es kontroverse Ansichten zum Begriff des sakkulären und des fusiformen Aneurysmas. Einige Autoren sind der Meinung, dass „fusiform“ zusätzlich zur – im Wortsinne beschriebenen – äußeren Gestalt auch immer eine symptomatische Genese des betreffenden Aneurysmas impliziert. Das bedeutet, es liegen lokale prädisponierende Faktoren vor. Fusiforme Aneurysmen finden sich somit im Bereich eines Gefäßabgangs (z. B. gegenüber der A. ophthalmica) oder an Stellen eines umschrieben gestörten Wandaufbaus.

Dieser Abschnitt zur Entstehung eines zerebralen Aneurysmas konzentriert sich auf die Entwicklung sakkulärer Aneurysmen, die mit >80% den häufigsten Anteil an Aneurysmen im fortgeschrittenen Lebensalter einnehmen. ■ Abb. 1.21 stellt die Lokalisation und Häufigkeit zerebraler Aneurysmen dar.

Die Entstehung von zerebralen Aneurysmen folgt, aktuellen Vorstellungen nach, einem Zusammenspiel aus **genetischer Prädisposition** und **erworbenen Gefäßrisikofaktoren** wie einem arteriellen Hypertonus (und damit einer einher-

gehenden erhöhten Druckbelastung des zerebralen Gefäßsystems), Rauchen und systemischer Arteriosklerose.

Eine Arteriosklerose ist zumindest teilweise als „physiologische“ Alterung des Gefäßsystems mit einhergehender Rarefizierung elastischer Fasern und nachfolgend bindegewebigem Ersatz anzusehen.

Die individuell unterschiedliche Ausprägung dieses Prozesses ist im Wesentlichen anlagebedingt. Die erhöhte Prävalenz und das frühere Rupturrisiko intrazerebraler Aneurysmen bei Patienten mit einer erblich bedingten Bindegewebserkrankung (z.B. polyzystische Nierenkrankung, Marfan-Syndrom etc.) oder bei Verwandten ersten Grades von Patienten mit einem zerebralen Aneurysma weisen auf eine hereditäre pathogenetische Komponente hin.

Hinzu kommt, dass – im Kontrast zu den extrakraniellen Arterien – bei den intrakraniellen Arterien die Tunica media schwächer ausgebildet ist und eine Lamina elastica externa fehlt, was als Erklärungsgrundlage für überproportionale Häufung von intra- im Vergleich zu extrakraniellen Aneurysmen herangezogen wird.

Auf Gefäßebene scheint die lokale Degradation der Lamina elastica interna und die daraus folgende erhöhte Druckbelastung der darunterliegenden Tunica media der zentrale Entstehungsmechanismus zu sein.

### 1.3.1.2 Lokale Veränderungen der Gefäßwand/hämodynamischer Effekt und zellulärer Umbau

Der Aufbau von intrazerebralen Gefäßen ist in ■ Abb. 1.22 dargestellt. In einem gesunden intrazerebralen Gefäßsystem wird der intravasale Druck von der Lamina elastica interna und den darunterliegenden glatten Muskelzellen aufgefangen und reguliert (► Abschn. 1.1). Infolge von Gefäßrisikofaktoren, wie u. a. dem arteriellen Hypertonus und einer damit einhergehenden erhöhten hämodynamischen Belastung des Gefäßsystems, dem Zigarettenkonsum und einer genetischen Prädisposition kommt es zu einer Beschleunigung multifaktoriell bedingter Umbauvorgänge der Gefäßwandtextur.

Wesentliches histopathologisches Merkmal ist eine Degeneration der elastischen Fasern innerhalb der Lamina elastica interna und deren Substitution durch Kollagen. Gefäßbifurkationen sind aufgrund einer besonderen Belastung durch die

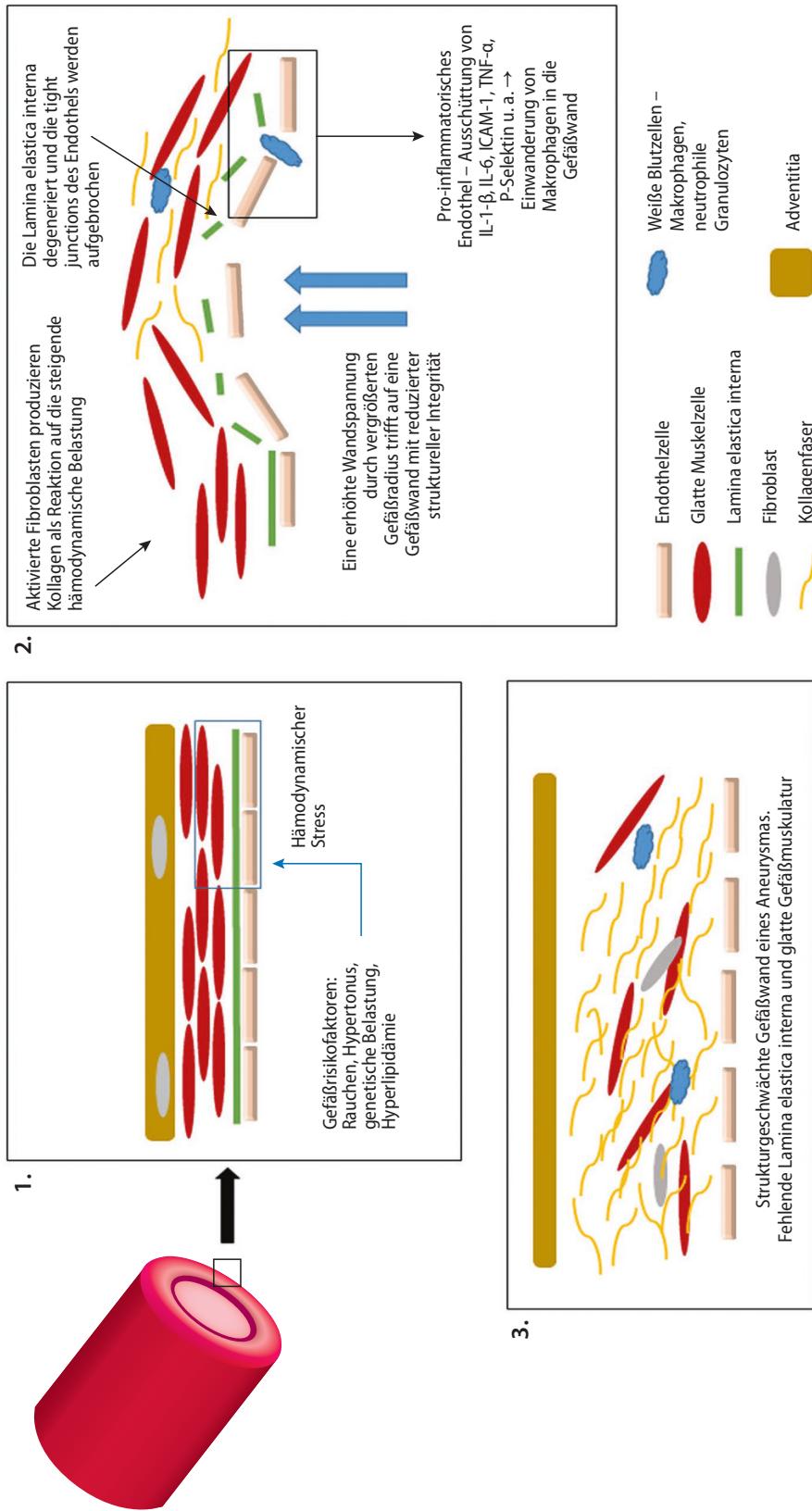


Abb. 1.22 Entwicklung eines zerebralen Aneurysmas. Eine erhöhte Wandspannung plus Gefäßrisikofaktoren und/oder eine genetische Prädisposition führen zu einer lokalen Degeneration der Lamina elastica interna. In diesem Bereich steigt die transmurale Wandspannung, die Kontinuität der Endothelzellen wird durchbrochen und es kommt zur Einwanderung von Makrophagen sowie zur Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine (s. auch ▲ Abschn. 1.2). Dies führt zu einer weiteren Degeneration der Gefäßwand mit sekutiver Bildung von Kollagenfasern I und V sowie zur Ausbildung eines Aneurysmas. Modifiziert nach Ertman et al., 2016.

lokale Einwirkung erhöhter häodynamisch bedingter Scherkräfte Prädilektionsstellen für die Entstehung einer Arteriosklerose. Es wird angenommen, dass die oben genannten Gefäßrisikofaktoren ausgehend vom Gefäßendothel ein proinflammatorisches Remodelling der Gefäßwandstrukturen bedingen. Dabei führt zunächst eine Veränderung der systemischen Hämodynamik zu einer lokalen Veränderung der Gefäßwandkomposition mit Apoptosen von Gefäßendothelzellen und Veränderung von glatten Muskelzellen. Konsekutiv entsteht ein sogenannter **pro-inflammatorischer Status** (Meng et al. 2014).

Der proinflammatorische Status wird initiiert durch die endotheliale Ausschüttung von Entzündungsmediatoren (Zytokinen wie E-Selektin, ICAM-1, TNF- $\alpha$ , IL-1- $\beta$ , IL-6), die ihrerseits die Einwanderung von Monozyten in die Gefäßwandschichten bewirken. Die – nun als (Gewebs-)Makrophagen bezeichneten – Immunzellen sezernieren u. a. Matrix-Metalloproteininasen mit der Folge der oben beschriebenen Degeneration der Lamina elastica interna.

Der pro-inflammatorische Status wird u. a. durch Rauchen wesentlich beschleunigt. Raucher haben ein 3- bis 10-fach erhöhtes Risiko für eine Subarachnoidalblutung. Es wird angenommen, dass Zigarettenkonsum zu einem systemischen Ungleichgewicht zwischen Proteasen (proteolytischen Enzymen) und Antiproteasen (z. B.  $\alpha$ 1-Antitrypsin) führt und hierüber insbesondere einen beschleunigten Abbau der für die intrazerebrale Gefäßstabilität essenziellen Lamina elastica interna induziert (Etminan und Rinkel 2016).

Folgen der lokalen Veränderungen des Gefäßabschnittes sind eine verminderte Toleranz gegenüber dem intravasalen Druck und eine beginnende lokale Aussackung der Gefäßwandstrukturen mit konsekutiver Verschmälerung der Tunica media. Dies wiederum führt zu einem lokal erhöhten Gefäßradius, und es steigt (gemäß dem **Laplace-Gesetz**, s. unten) auch die transmurale Wandspannung weiter an und führt letztlich zur Ausbildung eines Aneurysmas.

Als Reaktion auf die **steigende Wandspannung** kommt es zu einer Aktivierung von Fibroblasten, die aus der Adventitia in die Tunica media einwandern und mit der Synthese von Kollagenfaser (Typ I und V) beginnen. Halten sich Wandspannung und kompensatorische Wandumbauprozesse mit vermehrter Kollagensynthese die

Waage, kommt es im weiteren Verlauf zu einem „steady state“

Das so entstandene Aneurysma kann man sich als bindegewebige Aussackung vorstellen, deren Innenfläche aus einer dünnen Schicht von Endothelzellen und deren äußere Hülle aus kollagenem Bindegewebe besteht. Durch die fehlende Tunica media und die fehlenden elastischen Kollagenfasern der Lamina elastica interna können z. B. spontane Blutdruckspitzen oder eine spontane häodynamische Belastung innerhalb des Aneurysmas kaum kompensiert werden und zu einer Ruptur mit nachfolgender Subarachnoidalblutung führen (s. unten).

#### Laplace-Gesetz

Das Laplace-Gesetz beschreibt den Einfluss des intravasalen Gefäßdruckes (p) auf Wandspannung (K), Wanddicke (d) und Gefäßradius (r). Es kann auch für Hohlorgane wie das Herz zu Rate gezogen werden.

Für Gefäße gilt:

$$K = p \cdot r/d$$

### 1.3.1.3 Wachstum und Ruptur eines zerebralen Aneurysmas

Das Wachstum von zerebralen Aneurysmen wird durch das Wechselspiel von Degradation der Gefäßwandstrukturen und Reparaturvorgängen über die Bildung von Kollagen Typ I und V aus aktivierten Fibroblasten bedingt (s. oben). Aneurysmen wachsen hierbei jedoch nicht kontinuierlich. Nach aktuellem Wissensstand kommt es alternierend zu Phasen akzelerierten Wachstums und Phasen mit relativer Größenkonstanz. Voraussetzung für eine Wachstumsperiode ist eine Verschiebung des Gleichgewichtes hin zur Gefäßdegradation. Diese Veränderungen fußen im Wesentlichen auf zwei synergistischen Pathomechanismen:

Die ursächliche mechanische Komponente beruht auf einer Veränderung der lokalen Häodynamik mit entsprechender intermittierender Erhöhung der lokalen Wandspannung innerhalb des Aneurysmas. Die dadurch verursachte umschriebene Disruption der Wandstrukturen mit kompensatorischer Neubildung von Kollagenfaserung bewirkt u. a. die weitere Vergrößerung des Aneurysmas.

Zum anderen können durch die erhöhte Wandspannung und den turbulenten Blutfluss lokale Inflammationsreaktionen in Gang gesetzt werden; so lassen sich z. B. eine verstärkte Einwanderung von Leukozyten aus dem Blut in die Aneurysmawand und eine Aktivierung von Gewebsmakrophagen nachweisen.

Die Verschlechterung der lokalen immunologischen Homöostase durch Ausschüttung von Matrix-Metalloproteininasen aus Zellen der körpereigenen Abwehr und die Bildung reaktiver Sauerstoffmetabolite führen ebenfalls zu Wandschädigungen.

Die genannten Mechanismen werden durch Gefäßrisikofaktoren (u. a. Rauchen, Hypertonus) beschleunigt.

Wenn die lokale hämodynamische Belastung die im Bereich des Aneurymas herabgesetzte Kompensationsfähigkeit überschreitet, kommt es zur Gefäßruptur. Dies ist besonders häufig in Situationen mit einem schlagartigen Anstieg des Blutdruckes (erhöhte Wandspannung) oder der Herzfrequenz (erhöhte pulsatile Belastungsfrequenz der Aneurysmawand) der Fall, wie z. B. beim Toilettengang, sportlicher Betätigung (Gewichtheben), sexueller Aktivität, Ärger und emotionalem Stress.

Nicht alle Aneurysmen ab einer bestimmten Größe müssen zwangsläufig rupturiert. Andererseits kann es auch bei relativ kleinen Aneurysmen zu spontanen Rupturen kommen.

In einigen Fällen geht einer aneurysmatischen SAB eine kleinere Blutung („**Warning-leak-Blutung**“) voraus. Pathophysiologisch ist dieses Ereignis bislang wenig erforscht. Grundlage einer „Warning-leak-Blutung“ könnte sein, dass es zunächst zu einer kleineren umschriebenen Disruption der Aneurysmawand in einem Teilbereich des Aneurysmas kommt, an dem, eventuell vermittelt durch einen turbulenten Blutstrom, die lokale Wandspannung noch relativ niedrig ist. So könnten Gerinnungsmechanismen nach einer kurzen Blutungszeit zu einem provisorischen Verschluss der kleinen Ruptur führen. Auch die individuelle Morphologie des jeweiligen Aneurysmas spielt für das Rupturrisiko eine gewisse Rolle. So zeigen irregulär (nicht sphärisch) konfigurierte Aneurysmen mit mehreren Aneurysmasäcken und solche mit einer geraden Einstrombahn in den Aneurysmabdom eine erhöhte Rupturrate (Kusaka et al. 2004).

Die individuelle Wachstums- und Rupturprognose eines diagnostizierten Aneurysmas ist zum

aktuellen Zeitpunkt Gegenstand der Forschung und noch nicht abschließend geklärt.

### 1.3.2 Direkte Folgen der Gefäßruptur: „early brain injury“

Die direkten Folgen einer Aneurysmablutung in den Subarachnoidalraum und deren Verlauf über die nachfolgenden 72 Stunden werden aktuell unter dem Begriff der „early brain injury (EBI)“ zusammengefasst (Serrone et al. 2015). Hierunter vereinen sich unterschiedliche Schädigungsmechanismen, die sich u. a. in die **direkte mechanische Schädigung** durch den Austritt von Blut, Vasokonstriktion und die Veränderung des zerebralen Perfusionsdruckes sowie die **Veränderung von Neurotransmitterausschüttung, Störung der Blut-Hirn-Schanke und neuronale Apoptosen** aufteilen lassen (MacDonald und Schweizer 2017). Die Pathophysiologie und insbesondere die Hierarchie der oben genannten Schädigungsmechanismen, die im Rahmen einer SAB bedingten EBI auftreten, sind jedoch noch nicht vollständig geklärt.

Nach der Ruptur eines intrazerebralen Aneurysmas tritt arterielles Blut in den Subarachnoidalraum ein. In vielen Fällen kommt es nach einer Aneurysmaruptur durch eine Vasokonstriktion der vorgesetzten Gefäßabschnitte (und weniger durch die Tamponade der Blutung mit einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes) zu einem spontanen Sistieren der Blutung und zur Thrombosierung des symptomatischen Aneurysmas (Abb. 1.23) (van Lieshout et al. 2017). Die ausgetretene Blutmenge und die Dauer des Blutungsereignisses korrelieren hierbei weniger mit dem initialen klinischen Zustand des Patienten, sondern mehr mit der mittel- bis langfristigen Prognose.

Der akute Blutaustritt in den Subarachnoidalraum sorgt für einen raschen Anstieg des intrakraniellen Drucks (ICP) innerhalb der ersten Minuten nach dem Ereignis (Chen et al. 2014). Der ICP kann schlagartig von seinem Normalwert um 10–15 mm Hg auf bis zu 120 mm Hg ansteigen. Dieser schlagartige Druckanstieg mit einer Distension der umliegenden Meningen führt zu dem klinischen Symptom des plötzlich einsetzenden „donnerschlagartigen“ Kopfschmerzes.

Der erhöhte intrakranielle Druck kann sich in den folgenden 10–15 Minuten nach dem Initial-

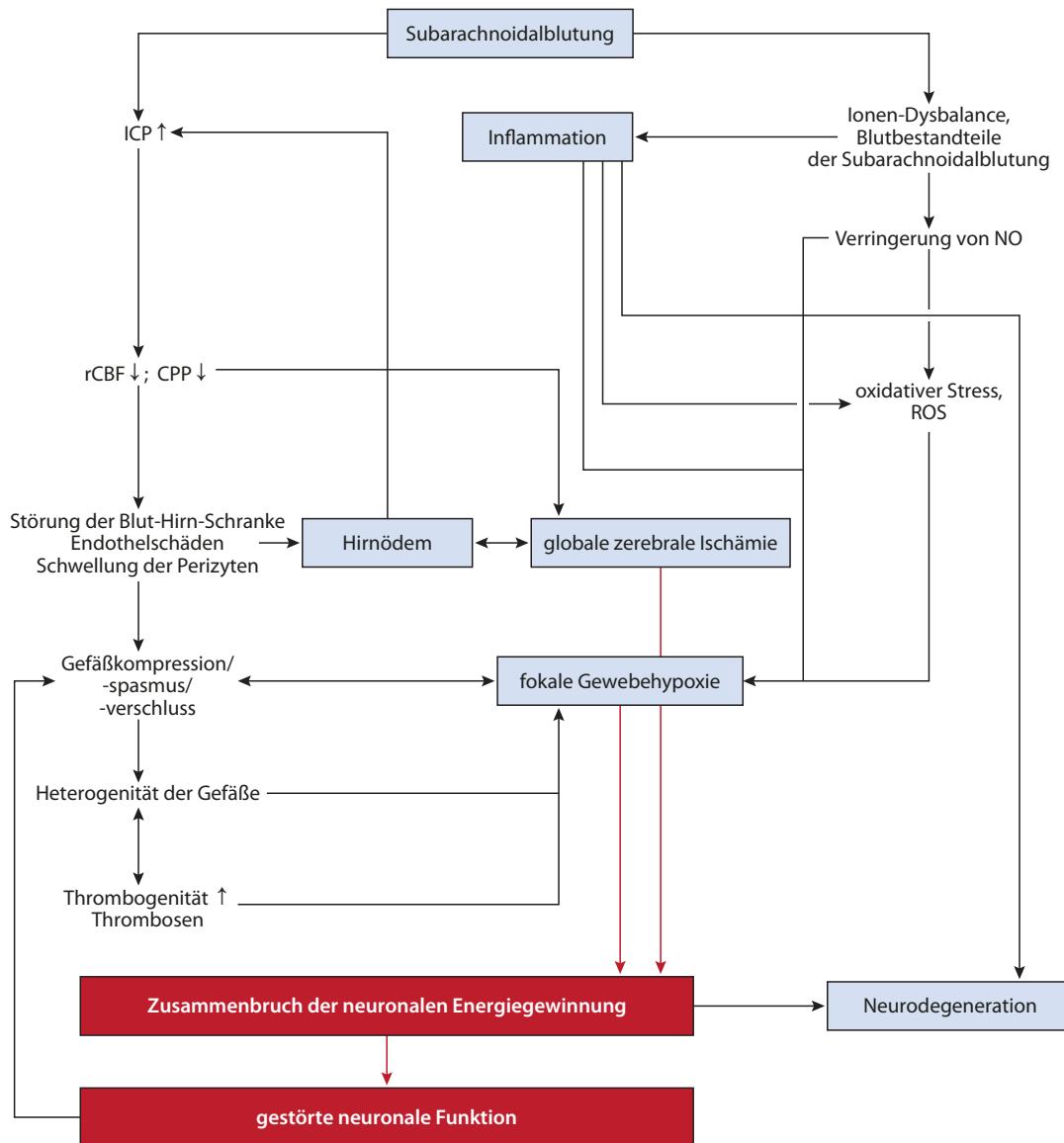


Abb. 1.23 Mechanismen der „early brain injury“. Schematische Übersicht der sich wechselseitig beeinflussenden Schädigungsmechanismen in der (Per-)Akutphase

einer Subarachnoidalblutung (0–72 Stunden). (Adaptiert nach van Lieshout et al. 2017)

ereignis durch einen kompensatorisch erhöhten Liquorabfluss wieder nahezu normalisieren, wenn das Blutungsvolumen nicht weiter zunimmt und es zu keinem akuten Hydrozephalus kommt (s. „Monroe-Kellie-Doktrin“, ▶ Abschn. 1.1). Bei großen Blutvolumina, Ausbildung eines akuten Hydrozephalus und/oder eines vasogenen Hirnödems kommt es aufgrund fehlender Ausgleichsmechanismen zu einem prolongierten Anstieg des ICP mit einer insgesamt schlechten Prognose.

#### Zerebraler Perfusionsdruck (CPP)

Der zerebrale Perfusionsdruck (CPP) entspricht der Differenz zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) und dem intrakraniellen Druck (ICP):

$$\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP}$$

Steigt der ICP, kommt es zu einem Abfall des CPP und, abhängig von der Schwere und Dauer des intrakraniellen Druckanstiegs, sogar bis zum zerebralen Perfusionstillstand. In der Regel ist bei der SAB der zerebrale Blutfluss (CBF) für viele Stunden nach dem initialen Schädigungereignis messbar reduziert, auch wenn sich ICP und CPP bereits wieder normalisiert haben (Schmieder et al. 2006). Grund hierfür ist eine früh einsetzende, multifaktorielle Störung der zerebralen Gefäßautoregulation. Als Grundlage hierfür werden unter anderem eine verminderte endotheliale Freisetzung von NO (Friedrich et al. 2012) sowie eine herabgesetzte Sensitivität des Endothels gegenüber NO (Schmieder et al. 2009) diskutiert.

In einem gesunden Gehirn sorgen die dem Kapillarnetz vorgesetzten Arteriolen durch Kontraktion oder Relaxation für einen dem Energiestoffwechsel des nachgeschalteten Hirngewebes angepassten Perfusionsdruck, wobei die Vasmotorik vorwiegend durch das Gefäßendothel vermittelt wird. Beispielsweise führt ein erhöhter neuronaler Sauerstoffbedarf zu einer reflektorischen Dilatation der zuführenden Arteriolen. Bei einer Schädigung der Endothelzellen fällt dieser Mechanismus aus, und es kann zu einer Gewebeischämie kommen.

Nach einer Aneurysmablutung kommt es infolge der lokalen Minderperfusion bereits nach wenigen Minuten zu Apoptosen und Nekrosen von Gefäßendothelzellen, Neuronen und Astrogliazellen im distal des Aneurysmas liegenden Gefäßnetz (Cahill et al. 2006).

Zusätzlich führt das austretende Blut durch die Verschiebung der intrazerebralen Druckgradienten zu einer Veränderung des globalen zerebralen Blutflusses (s. oben). Hierbei korreliert die Menge und Dauer des Blutaustrettes mit der Dauer und Schwere der Einschränkungen des zerebralen Blutflusses. Hierdurch kommt es – auch über den Bereich der SAB hinaus – zum Untergang von Gefäßendothelen und Nervenzellen, in deren Folge die zerebrale Gefäßautoregulation insgesamt beeinflusst wird.

➤ **Das Konzept der „early brain injury“ beschreibt die früh auftretenden pathophysiologischen Folgen einer aneurysmatischen SAB. Die Veränderungen der intrakraniellen und intrazerebralen Druckverhältnisse (ICP ↑, CPP ↓, CBF ↓) sowie der direkte zytotoxische Effekt von Blut und Blutabbaupro-**

**dukten initiieren sekundäre Störungen wie eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke, Inflammation und Freisetzung reaktiver Sauerstoffmetabolite, die in ihrer Gesamtheit zum neuronalen Zelltod führen.**

Zusammengenommen treten als Folge der lokalen und/oder auch globalen Minderdurchblutung und der gewebetoxischen Effekte des einströmenden Blutes zahlreiche Schädigungsmechanismen nebeneinander auf. Sie werden im Folgenden ohne chronologische Zuordnung dargestellt (s. auch □ Abb. 1.23).

### 1.3.2.1 Mechanismen der ischämieinduzierten Apoptose

Diverse zentrale Schädigungsmechanismen münden in der Apoptose unterschiedlicher Zelltypen und führen so zum Funktionsverlust (Miller et al. 2014). Besonders hypoxiesensibel sind die Neurone des **Hippocampus**. Hier kommt es infolge der Gewebeischämie besonders früh zu Zelluntergängen, was als Erklärung von kognitiven Leistungseinbußen nach überstandener Subarachnoidalblutung herangezogen wird. Dabei korrelieren die Menge und die Dauer des ausgetretenen Blutes (und die damit korrespondierende Dauer der Verminderung des zerebralen Blutflusses) mit dem klinischen Outcome.

Hinsichtlich der Apoptosemechanismen gibt es unterschiedlich ablaufende molekulare Wege: Es wird zwischen der Caspase-abhängigen und -unabhängigen sowie der mitochondrial vermittelten Apoptose unterschieden. Letztlich setzen sowohl die Minderperfusion als auch das in den Subarachnoidalraum ausgetretene Blut im Sinne eines externen Triggers eine Kaskade an Zelluntergangsmechanismen in Gang, die vor allem Neurone und Endothelzellen, aber auch Astrozyten betrifft (Miller et al. 2014).

#### ■■ Neuronale Schädigung und Exzitotoxizität von Glutamat

Bereits wenige Minuten nach dem Blutungereignis kommt es, als Folge des abnehmenden CBF, zur Schädigung von Neuronen, Zellen der neurovaskulären Einheit und Astrogliazellen.

Eine Astrozytenschädigung führt zu einer unkontrollierten Freisetzung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat. Hierdurch kommt es zu einer Überaktivierung neuronaler NMDA-Rezeptoren mit einem initial verstärkten Einstrom

von Natrium. Durch diese Veränderung des Membranpotenzials und der neuronalen Erregbarkeit kommt es zur Zellschwellung und, bei anhaltender Aktivierung, zu einem verstärkten neuronalen Einstrom von Kalzium mit konsekutiver mitochondrial vermittelter Apoptose.

Die resultierende neuronale Schwellung entspricht pathophysiologisch dem zytotoxischen Hirnödem, was wiederum zu einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks führt. Darüber hinausgehend führt eine Störung der neurovaskulären Einheit im Verlauf auch zum Phänomen der „cortical spreading depolarisation“ (► Abschn. 1.1).

### 1.3.2.2 Störung der Blut-Hirn-Schranke (BHS)

Unter physiologischen Bedingungen erlaubt die BHS nur den Durchtritt von Wasser, Ionen, kleineren Polypeptiden und anderen Substraten – überwiegend über rezeptorvermittelte Transportvorgänge. Makromoleküle, Blutplasmabestandteile sowie Immunzellen können die BHS praktisch nicht durchdringen. Das Gefäßendothel nimmt dabei eine Schlüsselposition in der Aufrechterhaltung der Schrankenfunktion der „neurovaskulären Einheit“ ein.

Durch eine ischämisch bedingte Apoptose der Endothelzellen in den intrazerebralen Arteriolen und Kapillaren kommt es zu einer Störung der BHS. Dies führt zu einer Permeabilitätssteigerung für intravasales Albumin sowie weiterer Makromoleküle und Flüssigkeit. Dies führt zur Ausbildung eines vasogenen Hirnödems.

Eine früh einsetzendes vasogenes Hirnödem trägt zu einer prolongierten intrakraniellen Druckerhöhung bei.

Daneben bildet die Störung der BHS die Grundlage für eine spätere Penetration von Immunzellen und Plasmabestandteilen in das ZNS (Miller et al. 2014; van Liesholt et al. 2017).

#### ■■ Zytotoxische Effekte des einströmenden Blutes

Die Anwesenheit von Blut und Blutbestandteilen im Subarachnoidalraum führt zu direkten Schäden an den umliegenden Gefäßen und dem Hirnparenchym (► Abschn. 1.2). Die Degradation von Blutbestandteilen und der Abbau von Hämoglobin, Methämoglobin und Oxyhämoglobin führen zu einer Entzündungsreaktion mit Bildung proentzündlicher Zytokine (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) sowie konsekutiver Bildung von reaktiven

Sauerstoffmetaboliten und tragen so zur weiteren Schädigung der BHS bei. Bei gestörter Integrität der BHS vermittelt eine zusätzliche Zytokinaktivierung die Einwanderung von Immunzellen wie neutrophilen Granulozyten in das Gehirn. Die Folge ist eine **lokale inflammatorische Reaktion**.

Auch die zerebrale Mikroglia und die aktivierten Leukozyten produzieren freie Sauerstoffradikale.

Sowohl die freigesetzten reaktiven Sauerstoffmetabolite (ROS) als auch die Mikroglia bewirken eine vermehrte Synthese und Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen mit Schädigung des umliegenden Bindegewebes und einer lokalen Störung der Blut-Hirn-Schranke. Zudem bewirken auch die plasmatischen Komplementfaktoren und von Mikrogliazellen sezernierte proapoptotische Moleküle (z. B. TNF- $\alpha$ ) eine neuronale Apoptose (Chen et al. 2017).

Durch diese Vorgänge verfestigt sich u. a. die Ausbildung des vasogenen und zytotoxischen Hirnödems. Zudem bilden sie einen fließenden Übergang zu den „sekundären Folgen der aneurysmatischen Subarachnoidalblutung“ („delayed cerebral ischaemia, DCI/cerebral infarction“) als Folge von Vasospasmen, „cortical spreading depolarisation“ (CSD), Mikrothrombosen, Inflammation, oxidativem Stress u. a. m.; s. unten).

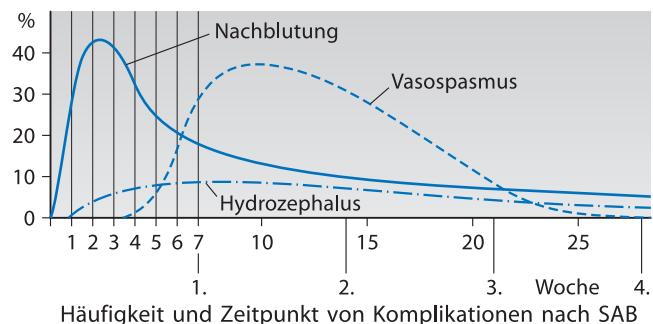
### 1.3.3 Sekundäre Folgen der aneurysmatischen SAB

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach stattgehabter aneurysmatischer SAB sind Patienten insbesondere durch spontane Nachblutungen, sekundäre zerebrale Ischämien oder die Entwicklung eines Hydrozephalus gefährdet (► Abb. 1.24). Daneben sind auch epileptische Anfälle, Elektrolytstörungen sowie kardiale Dysregulationen schwere Komplikationen, die eine engmaschige (intensivmedizinische) Überwachung notwendig machen. Im Folgenden soll insbesondere auf die pathophysiologischen Grundlagen von Vasospasmen, kortikalen Depolarisationswellen sowie auf die Entwicklung eines Hydrozephalus eingegangen werden.

#### 1.3.3.1 Hydrozephalus infolge einer aneurysmatischen SAB

Bei rund 25% aller SAB-Patienten bildet sich im frühen Verlauf, meist akut innerhalb der ersten

■ Abb. 1.24 Schematische Darstellung und zeitliche Einordnung der drei häufigsten Komplikationen nach aneurysmatischer SAB. (Aus: Hacke 2016)



72 Stunden nach dem Blutungsergebnis, ein Hydrozephalus aus. Weitere 10–20% der Betroffenen erkranken jenseits der ersten 2 Wochen an einer chronischen Störung der Liquorhomöostase.

Grundsätzlich kann zwischen dem Hydrocephalus occlusus (besser: Hydrencephalus non-communicans) und – für die SAB bedeutsamer – dem Hydrocephalus communicans unterschieden werden (► Abschn. 9.2).

Im Folgenden wird die **gegenwärtig schlüssigste Hypothese** zur Entstehung des SAB-assoziierten Hydrocephalus communicans erörtert. Sie beruht führend auf der Annahme einer **gestörten intrakraniellen Hydrodynamik**.

#### ■■ Intrakranielle Hydrodynamik – Grundlagen

Gemäß der auf dem Grundsatz einer fehlenden Komprimierbarkeit von Flüssigkeiten beruhenden Monro-Kellie-Doktrin (► Abschn. 1.1) bleibt in der Summe das intrakranielle Volumen, zusammengesetzt aus den vier Hauptbestandteilen Hirngewebe, Liquor, arterielles und venöses Blut, stets konstant, und die Ausdehnung eines Kompartimentes führt zwangsläufig zur Reduktion eines anderen.

Folglich bewirkt die Ausdehnung der (elastischen) arteriellen Gefäße in der Systole kompensatorisch einerseits einen Ausstrom von Liquor über das Foramen magnum in den Spinal sack und andererseits einen nach *extrakraniell* gerichteten Blutfluss in den venösen Sinus der Dura mater. Dabei verhindert die durch den rasch ansteigenden Druck verursachte Kompression der terminalen Abschnitte der Brückenvenen einen Rückstrom von Blut ins Hirngewebe.

Die von der Pulswelle hervorgerufene Ausdehnung der großen intrakraniellen Arterien bewirkt unmittelbar einen lokalen Druckanstieg im umgebenden Liquorraum. Entsprechend dem Pascal'schen Gesetz kommt es jedoch umgehend

zu einem Angleich des ICP im gesamten Schädelinnenraum.

► **Voraussetzung für einen gleichbleibenden intrakraniellen Druck ist ein (in der Summe) konstantes Volumen von Hirngewebe, arteriellem Blut, venösem Blut und Liquor, also der vier den Hirnschädel ausfüllenden Komponenten.**

Unter physiologischen Bedingungen gewährleisten insbesondere die intrakraniellen Venen und der spinale Durasack eine hohe Compliance (s. unten) innerhalb des Hirnschädel. Dadurch wird die Transmissionsgeschwindigkeit der Pulsdrukewelle auf ein 1/300 (5 m/s) gegenüber dem Medium Wasser abgebremst. Naturgemäß ist der zerebrale Blutfluss deutlich langsamer mit einer mittleren Durchgangszeit von 3,5 s von den zerebralen Arterien zu den zerebralen Venen. Diese Periode entspricht ca. 4 Herzschlagzyklen. Daher kann die über den Liquorraum vom Eintritt in den Hirnschädel bis zu den Brückenvenen übertragene Pulsdrukewelle über einen relativ langen Zeitraum mit dem zerebralen Blutfluss interagieren (► Abb. 1.25).

Die Kompression der venösen Einmündungsstellen (Brückenvenen) in die duralen Sinus verursacht einen venösen Gegendruck, der zu einer Dilatation des weiter „stromaufwärts“ gelegenen venösen Schenkels des Kapillarbettes führt. Zeitgleich erreicht die arteriell fortgeleitete Pulsdrukewelle das Kapillarnetz von der anderen Seite her. Auf diese Weise werden die Kapillaren offen gehalten, und der totale zerebrale Gefäßwiderstand sinkt.

Auch während der Diastole verursacht der elastische Gegendruck (ausgehend vom Durasack) eine leichte Kompression der terminalen Brückenvenen, sodass während des gesamten Herzschlagzyklus kein Kollaps im Niederdruck-

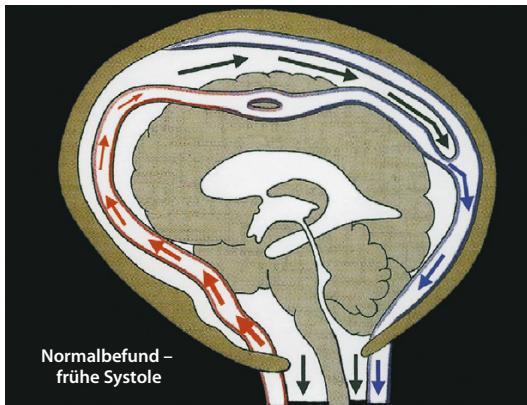


Abb. 1.25 Transmission der Pulsdruckwelle innerhalb des Cavum cranii. Die Dicke der Pfeile entspricht dabei den im jeweiligen Abschnitt der schematischen Zeichnung herrschenden Druckverhältnissen. „Rot“ markiert den arteriellen Blutfluss, „blau“ den venösen Blutfluss, „schwarz“ die Liquorvolumenbewegung. (Aus: Greitz 2004)

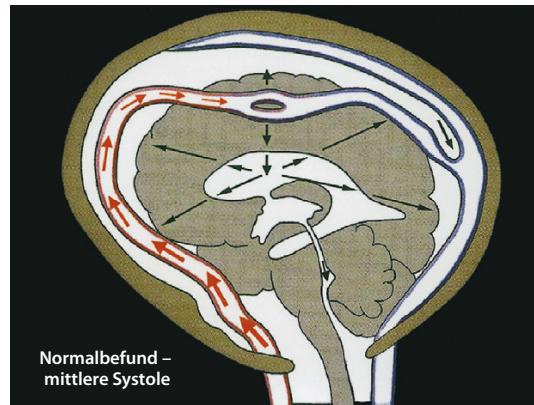


Abb. 1.26 Physiologische intrakranielle und spinale Compliance-Verhältnisse. Bei einer ungestörten Compliance verursacht die bei Erreichen des Kapillarnetzes stark abgeschwächte Pulswelle nur eine leichte Ausdehnung des Hirngewebes und somit auch nur einen geringfügigen „pulsatilen Stress“. (Aus: Greitz 2004)

system auftritt. Der venöse Gegendruck in Kombination mit einem anhaltenden diastolischen Fluss, aufrechterhalten durch die Windkesselfunktion der Arterien, reduziert den vaskulären Widerstand und ermöglicht dadurch einen kontinuierlich hohen Blutstrom im Kapillarbett.

Die in den Schädel eintretende systolische Pulswelle führt zu einer Expansion der großen Arterien. Dadurch reduziert sich unmittelbar der intraarteriell herrschende Druck. Im Gegenzug wird ein großer Teil der Druckenergie auf den umgebenden Liquor cerebrospinalis des Subarachnoidalraumes übertragen. Der durch die Ausdehnung der Hirnarterien erzeugte Liquor-Volumenshift ist nach okzipital und kaudal gerichtet und verursacht dabei einerseits eine Kompression der terminalen Brückenvenen, andererseits erhöht sich der systolische Blutfluss in den venösen Hirnsinus. Gleichzeitig kommt es zur Verschiebung des Liquors in den Spinalkanal hinein. Auf diese Weise gelangt die Pulswelle unter weitgehender Umgehung des Hirngewebes selbst durch die Schädelhöhle.

Die wesentlichen Grundvoraussetzungen für eine intakte intrakranielle Hydrodynamik sind eine hohe Compliance des Duralsacks, die erhaltene elastische Dehnfähigkeit der großen Hirnarterien und die Kompression der Einmündungsstellen der Brückenvenen in die duralen Sinus.

## ■ ■ Physiologische hydrodynamische Verhältnisse

Die systolische Volumenzunahme der intrakraniellen, extrazerebral gelegenen Arterien beträgt 1,5 ml und entspricht der Summe des am kraniozervikalen Übergang am Foramen magnum aus dem Schädel ausströmenden Liquors (0,8 ml) und des aus den venösen Sinus abfließenden Blutes (0,7 ml). Demgegenüber beträgt die durch die Erweiterung des Kapillarbetts hervorgerufene Expansion des Hirngewebes während der Systole nur 0,03 ml. Diese Volumenausdehnung ist (überwiegend) einwärts gerichtet und wird durch den Liquorabfluss über das Aquädukt (0,03 ml/Herzschlag) ausgeglichen.

Die physikalische Erklärung für die beschriebene Ausdehnungsrichtung ist, dass sich bei elastisch expandierenden Körpern die auf ihre Oberfläche einwirkende Kraft reziprok zur deren Größe verhält. Da nun die Grenzfläche des Hirngewebes hin zum Ventrikelsystem (kleiner Radius) weitaus geringer ist als die zum Subarachnoidalraum (großer Radius), wirkt sich die durch die hydrodynamischen Effekte hervorgerufene Massenverschiebung primär nach innen aus (Abb. 1.26).

Wesentliche Bedingung für eine physiologische intrakranielle Hydrodynamik ist die direkte Weitergabe der durch die Pulswelle hervorgerufenen Volumenausdehnung, ausgehend von den basalen Arterien über den externen Liquorraum, hin zu den duralen (venösen) Sinus und dem Spinalkanal.

Dabei wird das Hirnparenchym einschließlich seiner Kapillaren umgangen (► Abb. 1.25, □ Abb. 1.26). Dies erfordert eine intakte Windkesselfunktion der großen Hirnarterien; durch die Elastizität der Gefäßwand kann ein Teil der hydrodynamischen Energie der einlaufenden Pulswelle absorbiert werden. Nachfolgend wird das entstandene „Reservoir“ verzögert wieder entleert und auf diese Weise der ursprünglich pulsatile in einen überwiegend kontinuierlichen Blutfluss transformiert.

Des Weiteren ist eine ausreichende intrakranielle (Gesamt-) Compliance erforderlich, damit überhaupt erst eine Ausdehnung der basalen Hirnarterien in den Subarachnoidalraum hinein stattfinden kann.

#### ■■ Gestörte intrakranielle Hydrodynamik beim Hydrocephalus communicans

Grundsätzlich lassen sich alle Mechanismen, die zur Ausbildung eines Hydrocephalus communicans führen, mit einer herabgesetzten intrakraniellen Compliance erklären. Der Verlust der Fähigkeit zum raschen intrakraniellen Volumenausgleich führt zu einer erheblichen Beeinträchtigung oder sogar zum vollständigen Zusammenbruch der Windkesselfunktion der großen Arterien; damit zu einer erhöhten Pulsatilität, Abnahme des diastolischen Blutflusses und, in Kombination mit einem erhöhten Strömungswiderstand, auch zu einer Verringerung des mittleren arteriellen Blutflusses.

Als unmittelbare Folge finden sich bei einlaufender arterieller Pulswelle kurzfristig teils erheblich erhöhte intrakranielle Druckwerte (bei normalem oder nur geringfügig erhöhtem *mittlerem ICP*) und ein verringertes, kompensatorisch am kraniozervikalen Übergang aus dem Hirnschädel austretendes Volumen (Liquor und venöses Blut).

Darstellbar sind die durch die reduzierte Compliance hervorgerufenen Störungen der Hydrodynamik u. a. als erhöhter Pulsatilitätsindex (PI) bei der transkraniellen Doppler-Sonographie oder auch als intermittierend auftretende Phasen erhöhten ICPs, sogenannte A- und B-Wellen (► Abschn. 9.2) bei der intrakraniellen Druckmessung (Rainov et al. 2000).

Des Weiteren führen die veränderten Druckverhältnisse zu einer Kompression der Kapillaren und Venen mit konsekutiv erhöhtem Gefäßwandwiderstand und hierdurch erschwertem Flüssig-

keitsaustausch zwischen Interstitium und Intravasalraum.

MRT-basierte Untersuchungen haben gezeigt, dass unter diesen pathologischen Verhältnissen das zum Ausgleich der Pulswelle in den Spinalkanal austretende Liquorvolumen um 50% und die Menge des den Schädelinnenraum über die Hirnsinus verlassenden venösen Blutes um gut 30% reduziert sind. Gleichzeitig lassen sich gegenüber gesunden Personen bis zu 6-fach erhöhte Pulsdruckspitzen im Subarachnoidalraum messen.

Unter den Gegebenheiten einer verringerten Expansionsmöglichkeiten der Hirnarterien kann weniger Energie der Pulswelle über die Gefäßwand absorbiert werden. Zudem reduziert sich das Ausmaß der direkten Volumenübertragung über den subarachnoidalen Liquorraum und die venösen Sinus unter Umgehung des Hirnparenchyms (s. oben) wesentlich. Gemäß dem Energieerhaltungssatz muss folglich stattdessen ein entsprechend größerer Anteil der hydrodynamischen Energie über das Kapillarnetz fortgeleitet und schlussendlich von der Hirnsubstanz absorbiert werden. Daraus resultiert ein erhöhter Hirngewebedruck mit konsekutiv zunehmenden venösen Druckverhältnissen, verringertem Perfusionsdruck und Abnahme des zerebralen Blutflusses.

Schlussendlich mündet die durch die Kompression der Kapazitätsgefäße (Kapillaren und Venen) hervorgerufene weitere Abnahme der intrakraniellen Compliance in einen Circulus vitiosus.

► **Eine reduzierte intrakranielle (und intraspinale) Compliance behindert die systolische Expansion der Hirnarterien, wodurch ein unphysiologisch großer Anteil der hydrodynamischen Energie über das Kapillarnetz auf das Hirngewebe übertragen wird und dort einen erhöhten Gewebedruck verursacht.**

#### ■■ Beeinträchtigung der Liquorabsorption beim Hydrocephalus communicans

Die Übertragung der systolischen hydrodynamischen Energie von den Kapillaren auf die Hirnsubstanz bewirkt eine Verringerung des transkapillären Druckgradienten zwischen umgebendem Hirngewebe und Intravasalraum; der Ausstrom interstitieller Flüssigkeit (u. a. auch Liquor) nimmt folglich ab.

Die reduzierte intrakranielle Compliance verursacht überdies eine Druckübertragung in um-

gekehrter Richtung – nämlich ausgehend vom Liquorraum hin zum Gefäßsystem. Die Druckverhältnisse in diesen beiden Kompartimenten sind eng aneinandergekoppelt und gleichen sich umso schneller an, je niedriger die Compliance ist. Demzufolge gelingt es kaum, das als treibende Kraft für die Liquorabsorption benötigte Druckgefälle ausreichend lange aufrecht zu erhalten.

Weitere relevante Faktoren für die Malabsorption sind der reduzierte zerebrale Blutfluss und der erhöhte Gefäßwandwiderstand, verursacht durch die Kompression der Hirnkapillaren bei ansteigendem Druck des umgebenden Hirngewebes.

#### ■■ Erklärung der isolierten Erweiterung der inneren Liquorräume beim Hydrocephalus communicans

Die durch den „pulsatilen Stress“ hervorgerufene Ausdehnung des Hirngewebes ist, wie oben beschrieben, zentripetal („nach innen“) gerichtet. Die Druckübertragung erfolgt daher primär auf den Inhalt der (Seiten-) Ventrikel und verursacht zunächst einen forcierten Liquorfluss durch das Aquädukt (sichtbar als „Flow-void-Zeichen“ bei der MRT-Bildgebung). Die intraventrikuläre Drucksteigerung verteilt sich rasch gleichmäßig im gesamten eingeschlossenen Volumen und bewirkt so ein dynamisches Rebound-Phänomen,

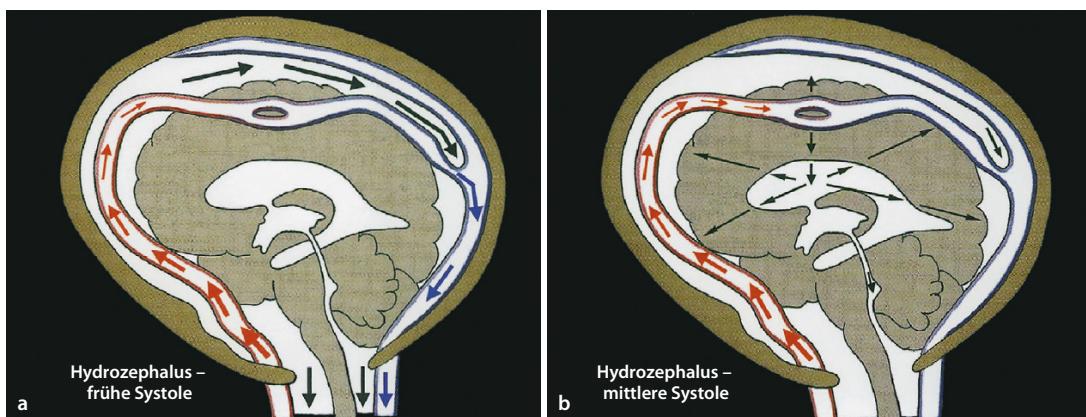
das mit jeder Pulswelle eine Verdichtung der Hirnsubstanz an ihrer Grenzfläche zum inneren Liquorraum hervorruft. Dies lässt sich am einfachsten als „systolische Selbstkompression des Gehirns am Ventrikelsystem“ beschreiben.

Da im Gegensatz zu nicht komprimierbaren Flüssigkeiten das Hirngewebe leicht verformbar ist, kumulieren diese durch den pulsatilen Stress generierten Effekte mit der Zeit in einer Verschmälerung der Hirnsubstanz, ausgehend von der Seite der größten Druckeinwirkung. Folglich erweitern sich kompensatorisch die Ventrikel, und es kommt zur Ausbildung eines Hydrocephalus communicans (Abb. 1.27).

#### ■■ Unmittelbare Ursachen einer gestörten intrakraniellen Hydrodynamik infolge einer SAB

Mehrere Faktoren tragen infolge einer SAB zur gestörten Hydrodynamik – und somit zur Entwicklung eines Hydrocephalus communicans bei:

- Bereits kleinere Einblutungen in den Subarachnoidalraum können dort Adhäsionen („Verklebungen“) verursachen, wodurch die Volumenaufnahme erschwert, damit die Compliance reduziert und letztlich die arterielle Expansion behindert wird. In diesem Fall kann als Ausdruck der zugrundeliegenden



■ Abb. 1.27a, b Übertragung der Pulsdrukewelle auf das Hirngewebe beim Hydrocephalus communicans. a Bei einer herabgesetzten intrakraniellen Compliance wird die systolische Expansion der großen Hirnarterien behindert. Konsekutiv ist die Übertragung der Druckenergie auf den subarachnoidal Liquorraum vermindert und gleichfalls die Liquor-Volumenverschiebung eingeschränkt. Als Folge kommt es u. a. zu einem reduzierten systolischen Blutfluss in den venösen Hirnsinus und zu einem geringeren Austritt von Liquor am Foramen magnum in den Spinalkanal.

b Stattdessen erreicht die kaum abgeschwächte intraarterielle Pulsdrukewelle die Hirnkapillaren und bewirkt dort eine schlagartige Volumenausdehnung. Die so verursachte Expansion des Hirngewebes ist primär nach zentripetal gerichtet und trifft schließlich auf die mit nicht komprimierbarem Liquor gefüllten (Seiten-) Ventrikel. Kompensatorisch steigt die Liquorflussrate im Aquädukt. Schlussendlich bewirkt der (chronische) pulsatile Stress eine Verschmälerung des Hirngewebes mit Ausbildung eines Hydrocephalus communicans. (Aus: Greitz 2004)

Pathophysiologie auch der Begriff „**restricted arterial pulsation hydrocephalus**“ verwendet werden. Die von der systolischen Puls-welle induzierten Liquorflüsse und Druckgradienten sind am kraniozervikalen Übergang am ausgeprägtesten. Deshalb haben Hämorrhagien im Bereich der basalen Zisternen/der Fossa cranii posterior besonders gravierende Folgen für die Hydrodynamik. Bei einer Einschränkung der Compliance, ausgehend von dieser Lokalisation, ist meist auch eine Erweiterung des vierten Ventrikels zu beobachten, da der „pulsatile Stress“ zusätzlich in transzerebellärer Richtung wirkt und das Kleinhirn schlussendlich verschmälert.

- Naturgemäß verhindert auch ein **Vasospasmus** (s. unten) als Folge einer SAB die Ausdehnung der großen Hirnarterien und verringert konsekutiv ebenfalls die Volumentransmission unter Umgehung des Hirngewebes.
- Als ein weiterer ursächlicher Faktor wird aktuell auch eine **Störung des Gleichgewichtes von gebildetem zu absorbiertem Liquorvolumen** aufgrund veränderter osmotischer Verhältnisse angenommen. Im Zuge einer Einblutung in die Ventrikel und/oder den Subarachnoidalraum kommt es dort zu einem Exzess unterschiedlichster Makromoleküle. Hierdurch erhöht sich schlagartig der kolloidosmotische Druck mit nachfolgend vermehrtem Einstrom von Wasser aus dem Intravasalraum und dem Interstitium. Dieser Zustand bleibt zunächst erhalten, da große Moleküle die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können und ihre Clearance, vorwiegend entlang des perivaskulären Raums mit anschließender Aufnahme in ortsständige immunkompetente Zellen, erst mit zeitlicher Latenz erfolgt. Übersteigt die Menge des so gebildeten Liquors die Absorptionskapazität des Kapillarnetzwerkes, führt dies zu einer intrakraniellen Volumenvermehrung mit konsekutiver Abnahme der Compliance (Krishnamurthy und Li 2014). Entsprechend der dargelegten physikalischen Eigenschaften bewirkt der dadurch erhöhte pulsatile Stress eine vermehrte Kompression des Hirngewebes und schlussendlich auch der Kapazitätsgefäße (Kapillaren und Venen). Insofern kann dieses Phänomen auch als „**venous congestion hydrocephalus**“ bezeichnet werden.

- Das gleiche Prinzip lässt sich ebenfalls auf die Entstehung des Hydrocephalus occlusus bei einer Obstruktion im Bereich der inneren Liquorräume anwenden. Beim Übergang in ein chronisches Stadium wird ein neues Äquilibrium mit wieder fast normalen intrakraniellen Druckverhältnissen erreicht (Greitz 2004; Krishnamurthy und Li 2014).
- Des Weiteren setzt subarachnoidales Blut auch **sekundäre inflammatorische Prozesse** in Gang, was zu einer lokalen Fibrosierung und Verdickung der Leptomeninx führen kann. Inwiefern hierdurch in relevantem Umfang die Liquorpassage entlang des perivaskulären Raumes zum Ort der Liquorabsorption, den Hirnkapillaren, kompromittiert wird, ist gegenwärtig noch ungeklärt.

### Compliance

Unter Compliance versteht man das Ausmaß der Kapazität eines Systems, sich ändernden Volumenverhältnissen anzupassen. Sie ist definiert als Volumenänderung geteilt durch Druckänderung:

$$\text{dV}/\text{dp}$$

Es handelt sich dabei also um eine dynamische Größe, die nicht direkt gemessen werden kann. Beispielsweise lassen sich durch die Kombination von flusssensitiven MRT-Aufnahmen und zeitgleicher intrakranieller Druckmessung die durch die arterielle Pulsation hervorgerufenen intrakraniellen Volumen- und Druckänderungen bestimmen und so die Compliance ermitteln.

### 1.3.4 „Delayed cerebral ischaemia (DCI)/cerebral infarction“

Dieser Abschnitt behandelt die wichtigsten Ursachen der DCI nach einer SAB.

Hierzu gehören Vasospasmen, die „cortical spreading depolarisation“ (CSD), **Mikrothrombosen, Inflammation** und der **oxidativen Stress**.

In der Vergangenheit wurden die frühen sowie die mit einer Latenz einsetzenden Komplikationen nach subarachnoidalner Blutung meist getrennt betrachtet. Nicht zuletzt wegen des Fehlens einer

1

belastbaren wissenschaftlichen Evidenz für Therapiestrategien, die auf die Prävention sekundärer Komplikationen wie beispielsweise den Vasospasmus abzielen, hat ein Paradigmenwechsel in diesem Bereich stattgefunden. Heutzutage fasst man die durch das Blutungsergebnis angestoßenen pathophysiologischen Abläufe als ein chronologisches Kontinuum von aufeinander aufbauenden und ineinander greifenden Prozessen auf, die schlussendlich eine klinisch objektivierbare Verschlechterung des neurologischen Status zu Folge haben. Der Terminus „Early brain injury“ (EBI), der die überwiegend stereotypen, unmittelbar innerhalb der ersten 72 Stunden einsetzenden Hirnschädigungen umfasst, hat zwar weiterhin Bestand, wird jedoch nicht mehr als abgeschlossene Erkrankungsphase, sondern vielmehr als Vorbereitung für später auftretenden Defizite und Störungen verstanden.

Eine DCI ist definiert als ein unvorhersehbar auftretendes, ischämiebedingtes klinisches Syndrom mit fokal-neurologischen und/oder kognitiven Defiziten, das sich bei 20–40% aller Patienten mit einer spontanen aneurysmatischen SAB 3–14 Tage nach dem initialen Blutungsergebnis beobachten lässt. Sofern die Perakutphase der Erkrankung überstanden wird, bestimmen primär das Auftreten und das Ausmaß dieser mit Latenz einsetzenden Komplikation die weitere individuelle Prognose hinsichtlich Mortalität und (dauerhafte) Behinderung (Dorsch und King 1994).

Die zugrundeliegenden Pathomechanismen sind umfangreich und umfassen u. a. die „cortical spreading depolarisation“, verzögert auftretende/prolongierte Vasospasmen, die neuronale und gliale Apoptose, die Entstehung von Mikrothromben, eine anhaltende Störungen der zerebralen Autoregulation/Mikrozirkulationsstörungen, eine zerebrale Ödembildung, anhaltende Elektrolytstörungen sowie eine proinflammatorische Diathese.

Im Folgenden wird daher hier eine Auswahl der verschiedenen Schädigungsfaktoren, die überwiegend erst in ihrem komplementären Zusammenwirken eine sekundäre Hirnschädigung im Sinne einer DCI herbeiführen, explizit dargestellt.

### 1.3.4.1 Vasospasmen

Im Anschluss an eine SAB lassen sich bei bis zu 70% der Patienten radiographisch Vasospasmen nachweisen, von denen jedoch nur ein geringer Anteil (20–30%) symptomatisch wird (Lin et al. 2014). Lange Zeit wurde diese Komplikation als

alleinige, oder zumindest wesentliche Ursache der DCI betrachtet. Allerdings konnte bis heute im Rahmen diverser Therapiestudien weder eine Korrelation zwischen einer effektiven Vasospasmusreduktion und einer positiven Prognose noch umgekehrt die Abhängigkeit eines verbesserten klinischen Outcomes von einer objektivierbaren effektiven Gefäßspasmolyse (u. a. CONSCIOUS-1-Trial) belegt werden (Archavlis und Nievas 2013; MacDonald et al. 2008). Andererseits ist der Nachweis von Gefäßspasmen mit einer 3-fach erhöhten Mortalitätsrate innerhalb der ersten 2 Wochen nach einer akuten SAB assoziiert (Archavlis und Nievas 2013). Als negative Outcome-Prädiktoren gelten der Nachweis eines generalisierten, gefolgt von einem multisegmentalen Verteilungsmuster und hochgradige Lumeneinengungen (Einteilung von Grad I–IV), gemessen im proximalen Abschnitt der A. cerebri media und der A. cerebri anterior.

Des Weiteren bestimmt offensichtlich auch die Menge subarachnoidal Blutes die Prognose des Patienten.

Die Pathophysiologie der Vasospasmusentstehung ist heterogen und in Teilen kontrovers diskutiert. Im Folgenden werden einige wichtige Einflussfaktoren vorgestellt (Abb. 1.28):

Im Anschluss an eine SAB kommt es unter anderem zu einer **Up-Regulation des vasokonstriktionsvermittelnden Endothelin-Rezeptors** an den Hirngefäßen. Aus diesem Grund können bereits minimal erhöhte Serumkonzentrationen seines Liganden (Endothelin-1, ET-1) eine massive Lumeneinengung der Gefäße verursachen (Archavlis und Nievas 2013; Cossu et al. 2014).

Des Weiteren bewirkt in der Akutphase der SAB die Exposition der zerebralen Arterien gegenüber extravasalem Hämoglobin eine **Erhöhung der Menge an intrazellulärem  $\text{Ca}^{2+}$** . Dies wiederum führt zu einer vermehrten **Phosphorylierung von Myosin-Leichtketten** mit nachfolgend **transienter Kontraktion** der glatten Gefäßmuskelzellen.

Demgegenüber liegen dem *langanhaltenden* Vasospasmus Mechanismen zugrunde, die nicht mit einer gesteigerten zytosolischen  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration einhergehen. Unterschiedliche Protein-kinasen vermitteln im Zusammenspiel mit dem reaktiv freigesetzten ET-1 aus Endothelzellen, Astrozyten und Leukozyten eine **erhöhte Empfindlichkeit der Gefäßmuskelzellen gegenüber  $\text{Ca}^{2+}$** . Die ET-1-abhängige Wirkung ist extrem langanhaltend, da u. a. das Peptid bis zu 48 Stunden an

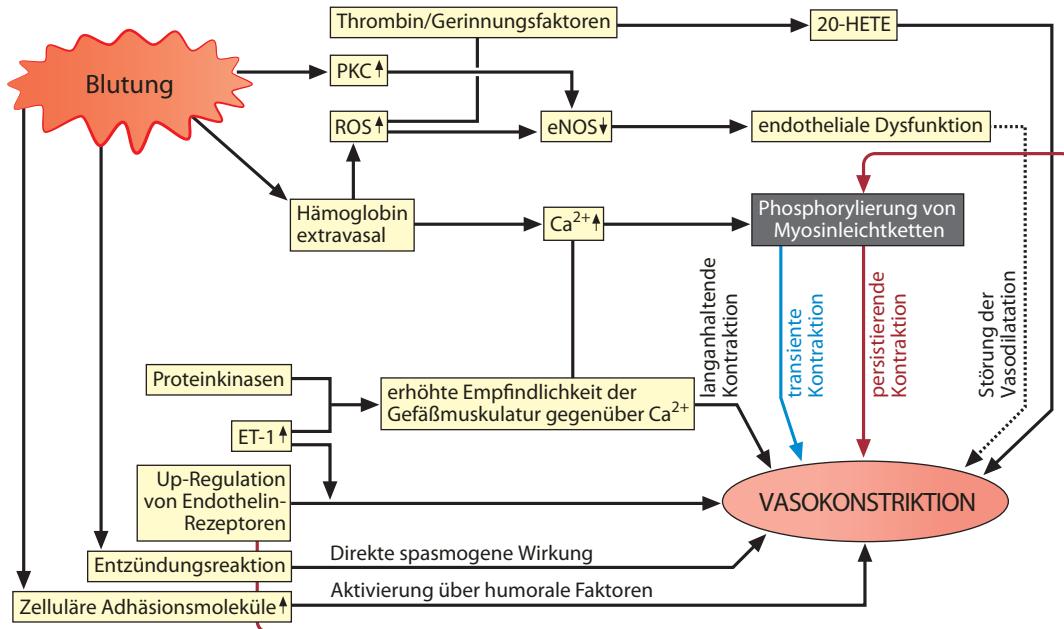


Abb. 1.28 Schematische Darstellung einiger unterschiedlicher Einflussfaktoren im Zusammenhang mit der

Entstehung von Vasospasmen infolge einer aneurysmatischen SAB wie im Text beschrieben.

seinen Rezeptor bindet. Verschiedene nachgeschaltete intrazelluläre Signalwege führen zu einer Potenzierung der Ca<sup>2+</sup>-Sensibilisierung mit einer am Ende stehenden verstärkten Phosphorylierung von Myosin-Leichtketten, woraus schlussendlich die *persistierende* Muskelkontraktion resultiert (Edvinsson 2009; Kikkawa et al. 2012).

**Freie Sauerstoffradikale** (ROS) fungieren als ein weiterer wesentlicher Faktor bei der Generierung anhaltender Vasospasmen nach einer SAB: Ihre enzymatische Bildung erfolgt u. a. unter dem Einfluss der Autoxidation von extravasalem Hämoglobin. ROS bewirken eine endotheliale Dysfunktion, indem sie über den Zwischenschritt der Bilirubinoxidation die Bildung von eNOS (endotheliale Stickstoffmonoxidsynthetase) hemmen, sodass die NO-anhängige und von cGMP (zyklisches Guanosinmonophosphat) vermittelte Vasodilatation kompromittiert wird (Pluta 2008). Des Weiteren stimulieren Sauerstoffradikale zusammen mit **Thrombin und anderen Gerinnungsfaktoren** die Synthese von 20-HETE (20-Hydroxyeicosatetraensäure), ein vasokonstriktorisch wirkender Metabolit der Arachidonsäure, der kalziumaktivierte Kaliumkanäle blockiert (Archavlis und Nievä 2013).

Darüber hinaus kommt die Depletion von NO auch durch eine Schädigung NO-produzier-

render Endothelzellen im Rahmen des Hämoglobinabbaus und durch induzierte apoptotische sowie inflammatorische Prozesse zustande. Eine **Down-Regulation der eNOS** lässt sich auch unter dem Einfluss der nach einer SAB vermehrten gebildeten Proteinkinase C (PKC) beobachten (Archavlis und Nievä 2013).

Die durch extravasales Blut ausgelöste **Entzündungsreaktion** führt zur Einwanderung von Leukozyten und Thrombozyten in die Gefäßwand. Verschiedene aus diesen Zellen freigesetzte Mediatoren (u. a. ET-1, Thromboxan A2, Serotonin) wirken direkt spasmogen. Überdies findet sich lokal eine erhöhte Gewebeexpression unterschiedlicher Proteine, darunter auch Adhäsionsmoleküle, sodass auch die Voraussetzungen für ein **Mitwirken humoraler Faktoren** an der Vasokonstriktion gegeben sind (Fassbender et al. 2000; Prunell et al. 2005).

Mit Ausnahme von kleinen GefäßwandeinrisSEN verursacht eine SAB in der Regel distal der Rupturstelle eine bedeutsame Hirnischämie mit Abfall des Gewebesauerstoffpartialdruckes und des pH-Wertes. Im Perakut stadium gehen von diesem Mechanismus auch protektive Effekte aus, indem die Stase der Blutung begünstigt wird. Im weiteren zeitlichen Verlauf überwiegen jedoch die negativen Auswirkungen kaskadenhaft induzier-

ter molekularer Prozesse, an deren Ende, überwiegend nach initialer Aktivierung des „hypoxia inducible factor-1“ (HIF-1), eine Störung der Blut-Hirn-Schranken-Integrität, eine endotheliale Apoptose und ebenfalls Vasospasmen stehen (Archavlis und Nievias 2013).

➤ **Da traumatische Subarachnoidalblutungen in der Regel durch Rhexisblutungen aus kleineren Gefäßen im Bereich der Großhirnkonvexitäten entstehen, kommen die hier genannten Mechanismen überwiegend nicht zum Tragen, weshalb infolge traumatischer SABs deutlich seltener Vasospasmen auftreten.**

Die durch die „cortical spreading depolarisation“ (CSD) hervorgerufenen Gefäßkonstriktionen und Zellnekrosen betreffen die kleinen Arterien und Arteriolen und werden deshalb im nachfolgenden Abschnitt gesondert erörtert.

### 1.3.4.2 „Cortical spreading depolarisation“ (≠ „depression“)

#### „Cortical spreading depolarisation“ (CSD)

Der Begriff „cortical spreading depolarisation“ (CSD) bezeichnet den abrupten, nahezu kompletten Kollaps des Ruhemembranpotenzials von Nervenzellen (sowie Gliazellen). Bei der „cortical spreading depression“ hingegen handelt es sich um eine unmittelbare Folge der CSD in Form einer Unterdrückung der spontanen oder evozierten neuronalen Aktivität, die sich im EEG messbar mit einer Geschwindigkeit von 2–5 mm/min über die Hirnoberfläche ausbreitet. Allerdings kann auch bereits der primäre Schädigungsmechanismus das betroffene Hirngewebe elektrisch unerregbar machen. Deshalb sind die Termini nicht synonym zu verwenden.

Das Auftreten des Phänomens der CSD lässt sich einerseits sowohl unmittelbar nach dem Einsetzen der subarachnoidalalen Einblutung als auch während der anschließenden 1–2 Wochen nachweisen. Es handelt sich dabei nicht um ein exklusiv SAB-assoziiertes Spezifikum, sondern um einen **dynamischen Prozess**, der auch im Rahmen anderer pathologischer Zustände wie mechanische Hirnverletzungen, Migräneäuren, Hirnischämien u. a. nachweisbar ist (Lauritzen et al. 2011).

#### ■■ Ablauf der CSD

Die CSD beginnt mit einem (prolongierten) **Zusammenbruch der membranübergreifenden Ionengradienten** und führt so zunächst zu einer **massiven Ionenverschiebung**, der **Ausschüttung von Neurotransmittern** und schlussendlich zur Ausprägung eines **zytotoxischen Ödems**.

In gesundem Hirngewebe folgt auf eine kurze Phase der Vasokonstriktion eine Gefäßdilatation, sodass der für die Zellrepolarisation erforderliche, deutlich erhöhte metabolische Bedarf ausreichend gedeckt werden kann. Diese neurovaskuläre Kopplung ist bei unterschiedlichen Erkrankungen, darunter auch die SAB, nachhaltig gestört oder sogar ganz aufgehoben. Dabei kann der energetische Umsatz einzelner CSDs meist noch kompensiert werden. Die unter pathologischen Gegebenheiten jedoch in Clustern auftretenden Depolarisationswellen hingegen führen zu einer z. T. exzessiven O<sub>2</sub>- und Substratdepletion (v. a. Glukose und ATP), wodurch – auch im Zusammenspiel mit weiteren Faktoren – eine Gewebenekrose verursacht werden kann (Winkler et al. 2012; Bosche et al. 2010).

Die genaue Pathophysiologie der CSD-Initiierung ist komplex und noch nicht abschließend verstanden. Im Rahmen einer SAB korreliert die Menge des ausgetretenen Blutes, die Entstehung sulcaler Gerinnsel sowie deren Dicke mit dem Auftreten, der Ausdehnung und der Frequenz kortikaler Depolarisationswellen und in der finalen Konsequenz auch mit der Ausbildung sekundärer (kortikaler) Ischämien/Nekrosen (Hartings et al. 2017).

#### ■■ Initialphase der CSD

Der Beginn der CSD-Cluster fällt interessanterweise mit der maximalen Ausprägung der Hämolyse im Subarachnoidalraum zusammen. Insofern scheinen aus Erythrozyten freigesetzte **Abbauprodukte** neben einer ansteigenden **extrazellulären K<sup>+</sup>-Gewebekonzentration** wesentliche Trigger des plötzlichen Zusammenbruchs des Membranpotenzials kortikaler Neurone zu sein. Zusätzlich prädisponieren offensichtlich auch hypoxische Zustände im Zuge reaktiver Vasospasmen vorgeschalteter großer Hirnarterien oder eine kompromittierte Perfusion distal der Aneurysmaruptur für die Entstehung von CSDs (Hartings et al. 2017; Claassen 2017).

Die Verschiebung des extrazellulären Gleichstrompotenzials in Richtung eines negativen

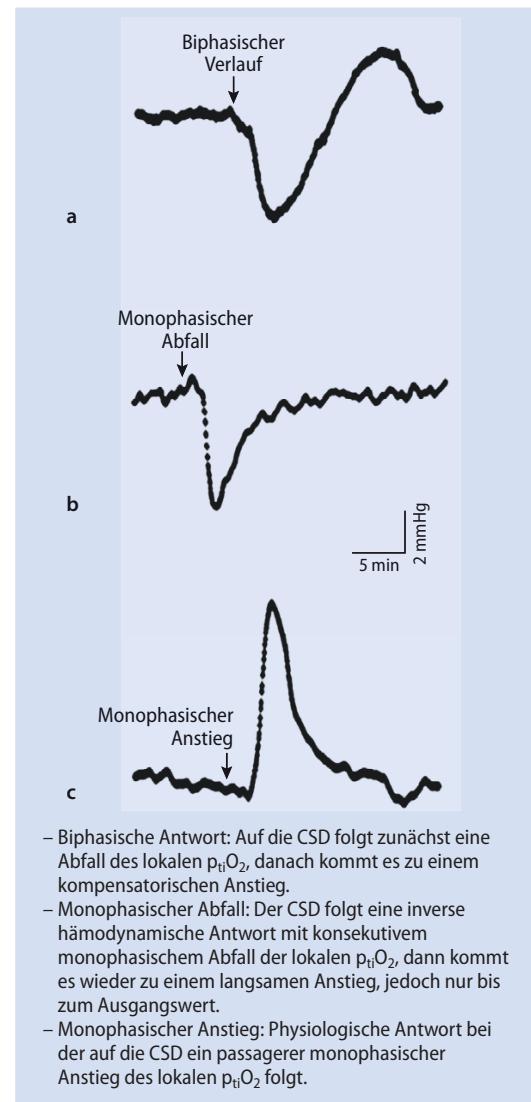
Ladungsbereichs (es wurden unter klinischen Bedingungen bei Patienten Werte bis  $-20$  mV gemessen) wird von einem massiven  $\text{Na}^+$ - und  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom in die Zelle eingeleitet. Im Gegenzug erhöht sich auf der Außenseite der Zellmembran die  $\text{K}^+$ -Konzentration, und die  $\text{Cl}^-$ -Konzentration fällt. Aus dem Überwiegen eines nach intrazellulär gerichteten Nettostroms positiver Ladungsträger resultiert einerseits die **lokale Depolarisation**, andererseits folgt Wasser entlang des entstehenden osmotischen Gradienten. Es bildet sich daraufhin ein **zytotoxisches Ödem** mit konsekutiver Abnahme des Extrazellularraums aus. Zudem fällt der pH-Wert auf Werte unter 7. Der Depolarisation folgt eine exzessive Freisetzung **exzitatorischer Neurotransmitter** wie Glutamat und Aspartat.

Als eine weitere Folge des reduzierten Membranpotenzials kommt es zu einer Aufhebung des spannungsabhängigen  $\text{Mg}^{2+}$ -Blockes von ***N*-Methyl-D-Aspartat- (NMDA) Rezeptoren**. Dieser Vorgang verursacht eine Sensibilisierung der entsprechenden Neurone gegenüber Glutamat. Bereits eine geringfügig erhöhte extrazelluläre Glutamat-Konzentration ist dann in der Lage, eine weitere Ausschüttung von  $\text{K}^+$  und exzitatorischen Neurotransmittern zu triggern. Auf diese Weise werden angrenzende Abschnitte der Hirnoberfläche in den Prozess mit einbezogen, und es resultiert ein **Voranschreiten der Depolarisationswelle** (Dreier et al. 2009).

#### ■■ Fehlende oder fehlgeleitete Kompensationsmechanismen im Rahmen der CSD

Astrozyten sind in der Lage, ansteigende extrazelluläre  $\text{K}^+$ -Konzentrationen abzupuffern sowie Glutamat aufzunehmen. Sie können damit der Initiierung der CSD entgegenwirken. Diese intrinsische „Schutzfunktion“ geht jedoch bei begleitender Schädigung dieser Zellen verloren (Munoz-Guillén et al. 2013).

Unter physiologischen Bedingungen sorgt die umgehende Aktivierung der ATP-abhängigen  $\text{Na}^+$ - und  $\text{Ca}^{2+}$ -Pumpen für eine rasche Korrektur des intrazellulären Kationenexzesses. Um eine Depletion der erforderlichen Energieträger sowie von Sauerstoff zu vermeiden, setzt in dieser Phase unmittelbar eine passagere Vasodilatation ein, der regionale zerebrale Blutfluss nimmt zu und damit auch der Sauerstoffpartialdruck im Gewebe ( $\text{p}_{\text{ti}}\text{O}_2$ ). Im Fall einer SAB ist diese neurovaskuläre Koppelung nachhaltig gestört. Es kommt zu einer **inver-**



- Biphasische Antwort: Auf die CSD folgt zunächst eine Abfall des lokalen  $\text{p}_{\text{ti}}\text{O}_2$ , danach kommt es zu einem kompensatorischen Anstieg.

- Monophasischer Abfall: Der CSD folgt eine inverse hämodynamische Antwort mit konsekutivem monophasischem Abfall der lokalen  $\text{p}_{\text{ti}}\text{O}_2$ , dann kommt es wieder zu einem langsamen Anstieg, jedoch nur bis zum Ausgangswert.
- Monophasischer Anstieg: Physiologische Antwort bei der auf die CSD ein passagerer monophasischer Anstieg des lokalen  $\text{p}_{\text{ti}}\text{O}_2$  folgt.

■ Abb. 1.29a–c Inverse hämodynamische Antwort. Dargestellt sind die drei möglichen Verläufe der Änderung des Sauerstoffpartialdrucks im Hirngewebe ( $\text{p}_{\text{ti}}\text{O}_2$ ) in räumlicher und zeitlicher Assoziation zu jeweils einer durch den Pfeil markierten CSD: a biphasische Antwort, b monophasischer Abfall, c physiologischer monophasischer Anstieg. (Aus Bosche et al. 2010, mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and Sons)

sen **hämodynamischen Antwort** (■ Abb. 1.29 und Übersicht), wobei erst auf eine initiale Vasokonstriktion die Vasodilatation folgt oder als prognostisch ungünstiges Vollbild sogar eine monophasische Vasokonstriktion auftritt (Bosche et al. 2010).

Die Vasomotorenreagibilität gegenüber dem sich ändernden lokalen  $\text{O}_2$ -Gewebepartialdruck ( $\text{p}_{\text{ti}}\text{O}_2$ ) ist in noch vitalem, jedoch bereits vorgeschiedigtem Hirngewebe eingeschränkt.

## ■■ Auswirkungen der CSD auf vorgeschädigtes Hirngewebe

CSD-Cluster bewirken über verschiedene Mechanismen eine weitere Verschlechterung der neurovaskulären Kopplung. Die repetitiven Depolarisationen verursachen in miterfassten glatten Gefäßmuskelzellen eine intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Akumulation, wodurch wiederum mikrovaskuläre Vasospasmen und eine relative Resistenz gegenüber dem vasodilatierenden Effekt von NO hervorgerufen wird. Darüber hinaus kommt es zu einer Depletion von NO durch Bindung an freigesetzte Hämoglobinabbauprodukte (Dreier et al. 2009). Im Rahmen der stattfindenden Hämolyse und als Ausdruck eines Energiemangelzustandes steigt die extrazelluläre  $\text{K}^+$ -Konzentration an.  $\text{K}^+$ -Ionen besitzen ihrerseits eine vasokonstriktorische Wirkung. Ferner führt die Aktivierung von Matrix-Metalloproteinase 9 zu einer zusätzlichen **Dysfunktion der neurovaskulären Einheit**.

Die der Vasokonstriktion folgende reduzierte Sauerstoff- und Substratzufuhr führt zur weiteren Freisetzung von  $\text{K}^+$ -Ionen, sodass schlussendlich ein Circulus vitiosus entsteht, in dessen Folge die Zellrepolarisation gehemmt und die Gewebehypoxie verstärkt wird (Bosche et al. 2010).

Unter Ischämiebedingungen entwickelt sich zudem rasch ein Mangel an ATP, das für die Relaxation der glatten Muskelzellen benötigt wird. Adenosin, ein Intermediärprodukt des ATP-Abbaus, kann bei eingeschränktem Metabolismus wiederum seine physiologische gefäßweiternde Wirkung im Anschluss an eine Gewebedepolarisation nicht entfalten.

Auf diese Weise führen die durch CSD-Cluster hervorgerufenen repetitiven Vasokonstriktionen in vulnerablen Hirnarealen zu einer **verminderter Vasomotorenreagibilität** mit gradueller Abnahme von Dauer und Ausprägung der kompensatorischen Vasodilatation und damit schlussendlich zu kortikalen Mikrogefäßspasmen. Die sich aufgrund der inversen hämodynamischen Antwort an der Hirnoberfläche ausbreitende Ischämiezone („cortical spreading ischaemia“ = CSI) folgt daher in ihrem Verlauf den auslösenden Depolarisationswellen. Das expandierende Perfusionsdefizit bedingt einen zusätzlichen Substratmangel, sodass der für die Repolarisation erforderliche erhöhte Energiebedarf nicht mehr gedeckt werden kann. Die Depletion von Sauerstoff, Glukose und ATP verursacht dabei in letzter Konsequenz, v. a. in Bereichen mit herabgesetzter Ischä-

mietoleranz, sekundäre (kortikale) Infarkte (= DCI). Ein enger räumlicher Bezug zum Ort der Blutung muss dabei nicht bestehen (Lauritzen et al. 2011; Winkler et al. 2012; Bosche et al. 2010; Hartings et al. 2017; Claassen 2017).

### 1.3.4.3 Mikrothrombosen

Das Auftreten von Mikrothrombosen korreliert mit der Ausdehnung der subarachnoidalen Blutung und dem Vorhandensein kortikaler Ischämien.

Bereits wenige Minuten nach dem Einsetzen einer SAB lässt sich eine **Aktivierung des Gerinnungssystems** nachweisen, was ein früher Prädiktor für die DCI und zerebrale Infarkte ist (Munoz-Guillén et al. 2013). Kausal verantwortlich sind endotheliale Schädigungen, hervorgerufen durch die Aneurysmaruptur selbst sowie durch Blutabbauprodukte und konsekutive akute Ischämien. Davon ausgehend kommt es zu einer **Aktivierung der humoralen Gerinnungskaskade** bei gleichzeitiger **Hemmung der Fibrinolyse**. Als Reaktion auf das durch die SAB entstandene Trauma werden zudem **inflammatorische Prozesse** in Gang gesetzt, die zur weiteren Eskalation der thrombotischen Diathese beitragen. Die sich daraufhin ausbildenden, fragilen wandständigen Thromben verursachen schließlich eine Embolisierung der zerebralen Endstrombahnen.

Der zusätzliche Einfluss intramuraler, thrombozytenaktivierender Faktoren gewinnt demgegenüber offensichtlich erst mit einer gewissen zeitlichen Latenz sowohl in den großen als auch in den kleinen Hirngefäßen an Bedeutung. Innerhalb der ersten 4 Tage nach dem initialen Blutungseignis lassen sich bei Patienten ansteigende Serum- (und auch Liquor-) Spiegel von von-Willebrand-Faktor und von CSF-tissue-factor nachweisen. Auch dies begünstigt die Ausbildung von Mikrothromben in den distalen Gefäßabschnitten (Pluta et al. 2008).

### 1.3.4.4 Inflammation und oxidativer Stress

Das in den Subarachnoidalraum ausgetretene Blut führt neben den oben beschriebenen vasoaktiven und membrandepolarisierenden Effekten auch zur Initiierung der Kaskade proinflammatorischer Faktoren. Diese Prozesse umfassen vaskuläre Zelladhäsionsmoleküle für Leukozyten (VCAM 1, ICAM 1, E-Selektin), Zytokine (TNF- $\alpha$ , Interleukin-1 und -6) sowie die Komplementfaktoren C3a und C5a. Dadurch kommt es zu einer Akzeleration der Hämolyse und in der Folge u. a. zu einer

verstärkten Freisetzung gefäßspasmogener Mediatoren (s. oben). Die Höhe der bei SAB-Patienten gemessenen Serum- und Liquorospiegel der oben genannten proinflammatorischen Faktoren korreliert positiv mit dem Auftreten einer DCI und einem schlechteren klinischen Outcome (Munoz-Guillén et al. 2013). Zudem lässt sich eine Verschiebung der physiologischen Balance von *antioxidativ* wirksamen hin zu *prooxidativen* Molekülen nach einer SAB beobachten. Zum einen wird die Freisetzung von Hyperoxidianionen als die wichtigsten freien Radikale (ROS) durch Oxyhämoglobin im Subarachnoidalraum stimuliert, zum anderen entsteht bei der Oxidation von Hämoglobin zu Methämoglobin Wasserstoffperoxid, das quasi einer „Vorstufe“ der ROS entspricht.

Der Überschuss an hochreaktiven Sauerstoffradikalen verursacht zelluläre Schäden an Endothelzellen, u. a. mit konsekutiver Störung der Blut-Hirn-Schranke sowie an glatten Gefäßmuskelzellen und induziert eine Apoptose. Darüber hinaus trägt die blutungsassoziierte Schwächung des endogenen antioxidativ wirkenden Systems zu einer weiteren Verschlechterung der neurologischen Symptomatik betroffener Patienten bei (Munoz-Guillén 2013; Rowland et al. 2012; Brandon et al. 2014).

Zusätzlich begünstigen auch Elektrolytstörungen (v. a. Hyponatriämie und/oder Hypomagnesiämie), eine gestörte oder gar aufgehobene zerebrale Autoregulation, raumfordernde Effekte des entstehenden Hirnödems und eine ggf. bereits vorbestehende eingeschränkte vaskuläre Kollateralkapazität die Entstehung einer DCI mit möglichen dauerhaften Residuen.

### 1.3.5 Therapie

Aufgrund der Vielschichtigkeit der geschilderten pathophysiologischen Prozesse kann konsequenterweise nur ein multimodaler Therapieansatz effektiv zur Verhinderung oder zumindest Abmilderung SAB-bedingter sekundärer Hirnschädigungen beitragen. Daher verwundert es auch nicht, dass in der Vergangenheit der Nachweis eines klinischen Nutzens einzelner im Rahmen von Therapiestudien getesteter Behandlungsregimes überwiegend ausgeblieben ist.

### ?

### Fragen zur Lernkontrolle

- Welche Mechanismen führen zu einem Aneurysmawachstum und welche zur Aneurysmaruptur?
- Was ist unter dem Begriff „early brain injury“ zu verstehen und auf welchen Mechanismen basiert diese?
- Was ist gemäß der hydrodynamischen Theorie die wesentliche Voraussetzung für die Entstehung eines Hydrocephalus communicans?
- Was sind die wichtigsten Einflussfaktoren für die Ausbildung zerebraler Vasospasmen nach einer Subarachnoidalblutung (SAB)?

### Literatur

#### Literatur zu ▶ Abschn. 1.1

- Aikawa M, Libby P (2004) The vulnerable atherosclerotic plaque. *Cardiovasc Pathol* 13:125–138. doi:10.1016/S1054-8807(04)00004-3
- Ainslie PN, Duffin J (2009) Integration of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296:R1473. doi:10.1152/ajpregu.91008.2008
- Al-Ali F, Perry BC (2013) Spontaneous cervical artery dissection: the borgess classification. *Frontiers Neur* 4:133. doi:10.3389/fneur.2013.00133
- Berlit P (Hrsg) (2014) Basiswissen Neurologie. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, Ayata C, Bacska BJ, Frosch MP, Viswanathan A, Greenberg SM (2017) Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain* doi:10.1093/brain/awx047
- Chen H, Yoshioka H, Kim GS, Jung JE, Okami N, Sakata H, Maier CM, Narasimhan P, Goeders CE, Chan PH (2011) Oxidative stress in ischemic brain damage: mechanisms of cell death and potential molecular targets for neuroprotection. *Antioxidants Redox Signaling* 14:1505–1517. doi:10.1089/ars.2010.3576
- Debette S (2014) Pathophysiology and risk factors of cervical artery dissection: what have we learnt from large hospital-based cohorts? *Curr Opin Neurol* 27:20–28. doi:10.1097/WCO.0000000000000056
- Del Sette M, Eliasziv M, Streifler JY, Hachinski VC, Fox AJ, Barnett HJ (2000) Internal borderzone infarction: a marker for severe stenosis in patients with symptomatic internal carotid artery disease. For the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy (NASCET) Group. *Stroke* 31:631–636
- Dichgans M (2007) Genetics of ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 6:149–161. doi:10.1016/S1474-4422(07)70028-5
- Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA (1999) Pathobiology of ischaemic stroke: An integrated view. *Trends in Neurosciences* 22:391–397. doi:10.1016/S0166-2236(99)01401-0

- Dohmen C, Sakowitz OW, Fabricius M, Bosche B, Reithmeier T, Ernestus R-I, Brinker G, Dreier JP, Woitzik J, Strong AJ, Graf R (2008) Spreading depolarizations occur in human ischemic stroke with high incidence. *Ann Neurol* 63:720–728. doi:10.1002/ana.21390
- Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP (2008) Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology* 55:310–318. doi:10.1016/j.neuropharm.2008.01.005
- Droge W (2002) Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 82:47–95. doi:10.1152/physrev.00018.2001
- Fann DY-W, Lee S-Y, Manzanero S, Chunduri P, Sobey CG, Arumugam TV (2013) Pathogenesis of acute stroke and the role of inflammasomes. *Ageing Res Rev* 12:941–966. doi:10.1016/j.arr.2013.09.004
- Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, Topper JN, Annex BH, Rundback JH, Fabunmi RP, Robertson RM, Loscalzo J (2004) Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation* 109:2617–2625. doi:10.1161/01.CIR.0000128520.37674.EF
- Filosa JA, Morrison HW, Iddings JA, Du W, Kim KJ (2016) Beyond neurovascular coupling, role of astrocytes in the regulation of vascular tone. *Neuroscience* 323: 96–109. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.03.064
- Gryglas A, Smigiel R (2017) Migraine and Stroke: What's the Link? What to Do? *Curr Neurol Neurosci Rep* 17:22. doi:10.1007/s11910-017-0729-y
- Hartings JA, Shuttleworth CW, Kirov SA et al. (2016) The continuum of spreading depolarizations in acute cortical lesion development: Examining Leao's legacy. *J Cerebral Blood Flow Metab*. doi:10.1177/0271678X16654495
- Hossmann KA (1994) Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 36:557–565
- Hossmann KA, Heiss WD (op. 2010) Neuropathology and pathophysiology of stroke. In: Brainin M, Heiss WD, Heiss S (Hrsg) *Textbook of stroke medicine*. Cambridge University Press, Cambridge, S 1–27
- Huang J, Upadhyay UM, Tamargo RJ (2006) Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia. *Surg Neurol* 66:232–245. doi:10.1016/j.surneu.2005.12.028
- Keith J, Gao F-Q, Noor R, Kiss A, Balasubramaniam G, Au K, Rogaeva E, Masellis M, Black SE (2017) Collagenosis of the Deep Medullary Veins: An Underrecognized Pathologic Correlate of White Matter Hyperintensities and Periventricular Infarction? *J Neuropathol Exp Neurol* 76:299–312. doi:10.1093/jnen/nlx009
- Li L, Yiin GS, Geraghty OC, Schulz UG, Kuker W, Mehta Z, Rothwell PM (2015) Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: A population-based study. *Lancet Neurol* 14:903–913. doi:10.1016/S1474-4422(15)00132-5
- Marsh BJ, Stenzel-Poore MP (2008) Toll-like receptors: novel pharmacological targets for the treatment of neurological diseases. *Curr Opin Pharmacol* 8:8–13. doi:10.1016/j.coph.2007.09.009
- McBryde FD, Malpas SC, Paton JFR (2017) Intracranial mechanisms for preserving brain blood flow in health and disease. *Acta Physiologica* (Oxford, England) 219:274–287. doi:10.1111/apha.12706
- McDonald JW, Bhattacharyya T, Sensi SL, Lobner D, Ying HS, Canzoniero LM, Choi DW (1998) Extracellular acidity potentiates AMPA receptor-mediated cortical neuronal death. *J Neurosci* 18:6290–6299
- Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U (2005) Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nature reviews. Neuroscience* 6:775–786. doi:10.1038/nrn1765
- Momjian-Mayor I, Baron J-C (2005) The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: Review of cerebral perfusion studies. *Stroke* 36:567–577. doi:10.1161/01.STR.0000155727.82242.e1
- Muir KW, Buchan AM, Kummer R von, Rother J, Baron J-C (2006) Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol* 5:755–768
- Nilsson J, Hansson GK (2015) The changing face of atherosclerotic plaque inflammation. *J Intern Med* 278:430–432. doi:10.1111/joim.12403
- Norenberg MD, Rao KVR (2007) The mitochondrial permeability transition in neurologic disease. *Neurochem Int* 50:983–997. doi:10.1016/j.neuint.2007.02.008
- Norrving B (op. 2010) Common causes of ischemic stroke. In: Brainin M, Heiss WD, Heiss S (Hrsg) *Textbook of stroke medicine*. Cambridge University Press, Cambridge
- Pantoni L (2002) Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. *Cerebrovasc Dis* (Basel, Switzerland) 13 Suppl 2:7–10
- Pantoni L (2010) Cerebral small vessel disease; From pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 9:689–701. doi:10.1016/S1474-4422(10)70104-6
- Prass K, Meisel C, Hoflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, Ruscher K, Victorov IV, Priller J, Dirnagl U, Volk H-D, Meisel A (2003) Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by post-stroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med* 198:725–736. doi:10.1084/jem.20021098
- Schievink WI (2001) Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *New Engl J Med* 344:898–906. doi:10.1056/New Engl J Med200103223441206
- Shin HK, Dunn AK, Jones PB, Boas DA, Moskowitz MA, Ayata C (2006) Vasoconstrictive neurovascular coupling during focal ischemic depolarizations. *J Cerebral Blood Flow Metab* 26:1018–1030. doi:10.1038/sj.jcb-fm.9600252
- Singhal AB, Biller J, Elkind MS, Fullerton HJ, Jauch EC, Kittner SJ, Levine DA, Levine SR (2013) Recognition and management of stroke in young adults and adolescents. *Neurology* 81:1089–1097. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a4a451
- Stol M, Hamann GF (2002) Die zerebrovaskuläre Reservekapazität. *Nervenarzt* 73:711–718. doi:10.1007/s00115-002-1313-4
- Strong AJ, Anderson PJ, Watts HR, Virley DJ, Lloyd A, Irving EA, Nagafuji T, Ninomiya M, Nakamura H, Dunn AK, Graf R (2007) Peri-infarct depolarizations lead to loss of perfusion in ischaemic gyrencephalic cerebral cortex. *Brain* 130:995–1008. doi:10.1093/brain/awl392
- Vertinsky AT, Schwartz NE, Fischbein NJ, Rosenberg J, Albers GW, Zaharchuk G (2008) Comparison of

- multidetector CT angiography and MR imaging of cervical artery dissection. *AJNR. American journal of neuroradiology* 29:1753–1760. doi:10.3174/ajnr.A1189
- Vidale S, Consoli A, Arnaboldi M, Consoli D (2017) Postischemic Inflammation in Acute Stroke. *J Clin Neurol (Seoul, Korea)* 13:1–9. doi:10.3988/jcn.2017.13.1.1
- Volker W, Dittrich R, Grewe S, Nassenstein I, Csiba L, Herczeg L, Borsay BA, Robenek H, Kuhlenbaumer G, Ringelstein EB (2011) The outer arterial wall layers are primarily affected in spontaneous cervical artery dissection. *Neurology* 76:1463–1471. doi:10.1212/WNL.0b013e318217e71c
- Willeit J, Kiechl S (2000) Biology of arterial atheroma. *Cerebrovasc Dis (Basel, Switzerland)* 10 Suppl 5:1–8
- Literatur zu ▶ Abschn. 1.2**
- Anderson CS et al. (2013) Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *New England J Medicine* 368: 2355–2365
- Bergström P et al. (2016) Amyloid precursor protein expression and processing are differentially regulated during cortical neuron differentiation. *Sci Rep* 6: 29200. doi: 10.1038/srep29200
- Boulouis G, Charidimou A, Greenberg SM (2016) Sporadic Cerebral Amyloid Angiopathy: Pathophysiology, Neuroimaging Features, and Clinical Implications. *Semin Neurol* 36: 233–243
- Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, Ayata C, Bacska BJ, Frosch MP, Viswanathan A, Greenberg SM (2017) Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 140 (7):1829–1850 Review
- Charidimou A, Gang Q Werring DJ (2012) Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 83: 124–137
- Etminan N, Rinkel GJ (2016) Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol* 12(12): 699–713
- Fisher CM (1971) Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol* 30: 536–550
- Greenberg, S. M. et al. (1998) Association of apolipoprotein E epsilon 2 and vasculopathy in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 50: 961–965
- Hu X et al. (2016) Oxidative Stress in Intracerebral Hemorrhage: Sources, Mechanisms, and Therapeutic Targets. *Oxid Med Cell Longev* 3215391. doi: 10.1155/2016/3215391
- Katsu M et al. (2010) Hemoglobin-induced oxidative stress contributes to matrix metalloproteinase activation and blood-brain barrier dysfunction in vivo. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 30: 1939–1950
- Lammie G (2002) A. Hypertensive cerebral small vessel disease and stroke. *Brain Pathol.* 12, 358–370
- Lim-Hing K, Rincon F (2017) Secondary Hematoma Expansion and Perihemorrhagic Edema after Intracerebral Hemorrhage: From Bench Work to Practical Aspects. *Front Neurol* Apr 7; Review
- Pantoni L (2010) Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 9 (7): 689–701. Review
- Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF (2009) Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 373, 1632–1644
- Qureshi AI, Palesch YY, Martin R, Toyoda K, Yamamoto H, Wang Y, Wang Y, Hsu CY, Yoon BW, Steiner T, Butcher K, Hanley DF, Suarez JI (2014) Interpretation and Implementation of Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage Trial (INTERACT II). *J Vasc Interv Neurol* 7 (2): 34–40
- Rosenblum WI (2008) Fibrinoid necrosis of small brain arteries and arterioles and miliary aneurysms as causes of hypertensive hemorrhage: a critical reappraisal. *Acta Neuropathol* 116 (4): 361–9. doi: 10.1007/s00401–008–0416–9
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (2006) *Prometheus LernAtlas der Anatomie, Kopf und Neuroanatomie*. Thieme, Stuttgart
- Sun X Chen WD, Wang YD (2015)  $\beta$ -Amyloid: the key peptide in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front Pharmacol* 6: 221
- Wardlaw JM (2010) Blood-brain barrier and cerebral small vessel disease. *J Neurol Sci* 299: 66–71
- Weller RO, Subash M, Preston SD, Mazanti I, Carare RO (2008) Perivascular drainage of amyloid-beta peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 18 (2): 253–66
- Wu TY, Sharma G, Strbian D, Putala J, Desmond PM, Tatlisumak T et al. (2017) Natural history of perihematomal edema and impact on outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 48 (4): 873–879
- Xi G, Keep RF, Hoff JT (2006) Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 5: 53–63
- Literatur zu ▶ Abschn. 1.3**
- Archavlis E, Nievais M (2013) Cerebral vasospasm: a review of current developments in drug therapy and research. *J Pharm Technol Drug Res* 2: 18
- Bosche B, Graf R, Ernestus R-I et al. (2010) Recurrent spreading depolarizations after subarachnoid hemorrhage decreases oxygen availability in human cerebral cortex. *Ann Neurol* 67: 607–617
- Brandon A, Miller, Turan N, Chau M et al. (2014) Inflammation, vasospasm and brain injury after subarachnoid hemorrhage. *BioMed Research Int.* 2014
- Cahill J, Cahill WJ, Calvert JW, Calvert JH, Zhang JH (2006) Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab* (11): 1341–53
- Chen S, Feng H, Sherchan P, Klebe D, Zhao G, Sun X et al. (2014) Controversies and evolving new mechanisms in subarachnoid hemorrhage. *Prog Neurobiol* 115: 64–91
- Chen S, Luo J, Reis C et al. (2017) Hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *BioMed Research Int* 2017: 8584753. doi: 10.1155/2017/8584753
- Claassen J (2017) Spreading depolarization and acute ischaemia in subarachnoid haemorrhage: the role of mass depolarization waves. *Brain* 140; 2527–2529
- Cossu G, Messerer M, Oddo M et al. (2014) To look beyond vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *BioMed Research Int* 2014: 628597. doi: 10.1155/2014/628597

- Dorsch N, King M (1994) A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part I: incidence and effects. *J Clin Neurosci* 1: 19–26
- Dreier J, Major S, Manning A et al. (2009) Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain* 132:1866–1881
- Edvinsson L (2009) Cerebrovascular endothelin-receptor upregulation in cerebral ischemia. *Curr Vasc Pharmacol* 7: 26–33
- Etminan N, Rinkel GJ (2016) Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol* 12 (12): 699–713
- Fassbender K, Hodapp B, Rossol S et al. (2000) Endothelin-1 in subarachnoid hemorrhage: An acute-phase-reactant produced by cerebrospinal-fluid leukocytes. *Stroke* 31: 2971–2975
- Fisher C, Roberson G, Ojemann R (1977) Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm - the clinical manifestations. *Neurosurgery* 1 (3): 245–248
- Friedrich V, Flores R, Sehba FA (2012) Cell death starts early after subarachnoid hemorrhage. *Neurosci Lett* 512 (1): 6–11
- Greitz D (2002) On the active vascular absorption of plasma proteins from tissue: rethinking the role of the lymphatic system. *Med Hypoth* 59: 696–702
- Greitz D (2004) Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev* 27: 145–165
- Greitz D (2004) The hydrodynamic hypothesis versus the bulk flow hypothesis. *Neurosurg Rev* 27: 299–300
- Hacke W (Hrsg) (2016) *Neurologie*, 14. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Hartings J, York J, Carroll C et al. (2017) Subarachnoid blood acutely induces spreading depolarizations and early cortical infarction. *Brain* 140: 2673–2690
- Kikkawa Y, Matsuo S, Kameda K et al. (2012) Mechanisms underlying potentiation of endothelin-1-induced myofilament Ca (2+)-sensitization after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 32: 341–52
- Krishnamurthy S, Li J (2014) New concepts in the pathogenesis of hydrocephalus. *Transl Pediatr* 3 (3): 185–194
- Kusaka G, Ishikawa M, Nanda A, Granger DN, Zhang JH (2004) Signaling Pathways for Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 24 (8): 916–25
- Lauritzen M, Dreier J, Fabricius M et al. (2011) Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 31: 7–35
- Lin C-L, Dumont A, Zhang J et al. (2014) Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: mechanism and therapies. *BioMed Research Int* 2014: 679014. doi: 10.1155/2014/679014
- Macdonald L, Kassell N, Mayer S et al. (2008) Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke* 39 (11): 3015–3021
- Macdonald RL, Schweizer TA (2017) Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet Lond Engl* 389 (10069): 655–66
- Meng H, Tutino VM, Xiang J, Siddiqui A (2014) High WSS or low WSS? Complex interactions of hemodynamics with intracranial aneurysm initiation, growth, and rupture: toward a unifying hypothesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 35 (7): 1254–62
- Miller BA, Turan N, Chau M, Pradilla G (2014) Inflammation, vasospasm, and brain injury after subarachnoid hemorrhage. *BioMed Res Int* 2014: 384342
- Munoz-Guillén N, León-López R, Túnez-Finanab I et al. (2013) From vasospasm to early brain injury: New frontiers in subarachnoid haemorrhage research. *Neurologia* 28 (5): 309–316
- Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, Beez T, Beseoglu K, Turowski B et al. (2017) Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Dtsch Ärztebl Int* 114 (13): 226–36
- Pluta R (2008) Dysfunction of nitric-oxide-synthases as a cause and therapeutic target in delayed cerebral vasospasm after SAH. *Acta Neurochir Suppl* 104: 139–47
- Prunell G, Svendgaard N, Alkass K et al. (2005) Inflammation in the brain after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 56: 1082–1092
- Rainov N, Weise J, Burkert W (2000) Transcranial doppler sonography in adult hydrocephalic patients. *Neurosurg Rev* 23: 34–38
- Rowland M, Hadjipavlou G, Kelly M et al. (2012) Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *Br J Anaesth* 109 (3): 315–29
- Schmieder K, Möller F, Engelhardt M, Scholz M, Schregel W, Christmann A et al. (2006) Dynamic cerebral autoregulation in patients with ruptured and unruptured aneurysms after induction of general anesthesia. *Zentralbl Neurochir* 67 (2): 81–7
- Serrone JC, Maekawa H, Tjahjadi M, Hernesniemi J (2015) Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: pathobiology, current treatment and future directions. *Expert Rev Neurother* 15 (4): 367–80
- Stephensen H, Tisell M, Wikkelsö C (2002) There is no transmantle pressure gradient in communicating or noncommunicating hydrocephalus. *Neurosurgery* 50: 763–771
- van Lieshout JH, Dibué-Adjei M, Cornelius JF, Slotty PJ, Schneider T, Restin T et al. (2017) An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. doi: 10.1007/s10143-017-0827-y
- Winkler M, Chassidim Y, Lublinsky et al. (2012) Impaired neurovascular coupling to ictal epileptic activity and spreading depolarization in a patient with subarachnoid hemorrhage: possible link to blood-brain barrier dysfunction. *Epilepsia* 53: 22–30

# Entzündliche Erkrankungen

C. Warnke, J. Havla, M. Kitzrow, A. Biesalski, S. Knauss

## 2.1 Multiple Sklerose – 53

- 2.1.1 Definition der MS – 53
- 2.1.2 Diagnostische Kriterien der MS – 54
- 2.1.3 Ätiologie der MS – 55
- 2.1.4 Makroskopische Veränderungen der MS – 57
- 2.1.5 Histopathologische Veränderungen der MS – 58
- 2.1.6 Pathophysiologische Prinzipien der MS – 58
- 2.1.7 Therapie – 62

## 2.2 Ambulant erworbene bakterielle Meningitis/ Meningoenzephalitis – 66

- 2.2.1 Erregerspektrum – 67
- 2.2.2 Aufbau und Funktion der Blut-Hirn-Schranke – 69
- 2.2.3 Pathophysiologie der bakteriellen Meningoenzephalitis – 70
- 2.2.4 Perspektiven – 76

## 2.3 Herpes-Enzephalitis – 77

- 2.3.1 Herpesviren – 78
- 2.3.2 Pathologie/Histopathologie – 79
- 2.3.3 Klinischer Verlauf und Pathophysiologie – 80
- 2.3.4 Sekundäre Autoimmunprozesse – 83
- 2.3.5 Immunsuppressive Therapie bei NMDA-positiver Herpes-Enzephalitis? – 84
- 2.3.6 Grundprinzipien der Therapie – 85

<b>2.4</b>	<b>Limbische Enzephalitis und Autoimmunenzephalitis – 86</b>
2.4.1	Grundlagen/Nomenklatur – 86
2.4.2	Das limbische System – 87
2.4.3	Entstehungsmechanismus immunvermittelter Enzephalitiden – 88
2.4.4	Grundprinzipien der Pathophysiologie unterschiedlicher Enzephalitiden – 89
2.4.5	Klinische und therapeutische Implikationen – 94
	<b>Literatur – 95</b>

## 2.1 Multiple Sklerose

C. Warnke, J. Havla

### ■■ Zum Einstieg

Die multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche, immunvermittelte Erkrankung des zentralen Nervensystems. Während sie in der Frühphase oft von schubförmig auftretenden, häufig reversiblen neurologischen Ausfällen dominiert wird, kommt es mit längerer Erkrankungsdauer zunehmend zu einem progredienten Krankheitsverlauf. Hier steht dann ein nicht mehr reversibler und fortschreitender Verlust von motorischen, sensiblen und kognitiven Fähigkeiten im Zentrum der Erkrankung. Ausgehend von aktuellen Erkenntnissen zur Ätiologie und Pathogenese der MS gibt dieses Kapitel zudem eine Übersicht über die aktuell revidierten Kriterien einer klinischen Diagnosestellung sowie die Grundprinzipien der Wirkungsweise von MS-gerichteter Immuntherapie. Die Herausforderungen und Risiken der immuntherapeutischen Langzeitintervention werden dabei nicht ausgespart.

- Verlaufsmodifizierend: immunmodulierende oder immunsuppressive Medikamente.

### 2.1.1 Definition der MS

Die MS gehört mit geschätzten 200.000 Erkrankten in Deutschland und über 2 Millionen Betroffenen weltweit zu den häufigsten Erkrankungen in der Neurologie. Das Manifestationsalter liegt typischerweise im jungen Erwachsenenalter (20.–40. Lebensjahr), und Frauen sind 2- bis 3-mal häufiger betroffen (Kip et al. 2016), wie man es oft bei Erkrankungen mit vermuteter Immunpathogenese findet, ohne dass die Ursache hierfür geklärt wäre (Reich et al. 2018).

Der Begriff MS ist zunächst deskriptiv und beschreibt die an verschiedenen Stellen auftretenden („multiple“) Vernarbungen („Sklerose“). Der Terminus „Encephalomyelitis disseminata“ wird synonym verwendet. Er bringt zum Ausdruck, dass die MS eine entzündliche Erkrankung („...itis“) des zentralen Nervensystems (ZNS: Gehirn und Rückenmark) ist und beinhaltet auch, dass die Erkrankung definitionsgemäß an verschiedenen Stellen (sog. räumliche Dissemination) und zu verschiedenen Zeiten (zeitliche Dissemination) auftritt (Reich et al. 2018). Charakterisiert wird die Erkrankung vor allem in ihrer Frühphase von schubförmig auftretenden, zunächst oft reversiblen neurologischen Störungen (schubförmige MS, RMS).

#### Multiple Sklerose (MS)

- **Definition:** Chronisch-entzündliche, immunvermittelte Erkrankung des zentralen Nervensystems (Gehirn und Rückenmark).
- **Epidemiologie:**
  - Inzidenz: 8/100.000,
  - Prävalenz: 200/100.000,
  - Mortalität: 1–2/100.000,
  - Lebenszeitverkürzung 7–14 Jahre.
  - mehr als 2 Millionen MS-Kranke weltweit.
- **Ätiologie:**
  - Unklar, komplexe Interaktion von Genetik und Umweltfaktoren, bei der es zu einer fehlgeleiteten Immunantwort gegen Strukturen von Gehirn und Rückenmark kommt.
  - Zielantigen bislang nicht definiert.
- **Diagnostik:** Ausschlussdiagnose basierend auf klinischen Befunden, Magnetresonanztomographie und Labor
- **Therapie:**
  - Akut (Schubtherapie): Glukokortikosteroide und Plasmaseparation/ Immunadsorption.

#### Schub

Ein Schub ist über eine durch den Patienten berichtete oder objektiv erfasste Episode neurologischer Störungen definiert, die typisch für einen entzündlichen demyelinisierenden Prozess im ZNS ist, mindestens 24 Stunden anhält und nicht von Fieber oder einer Infektion begleitet wird.

Infolge eines Schubes kann es bei unvollständiger Rückbildung zu Behinderung kommen. Eine fortschreitende Behinderung, zumeist gemessen auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Kurtzke 1983), kann jedoch auch schubunabhängig eintreten, wobei dies sowohl bei der schubförmigen MS, als auch bei chronisch progredienten Varianten (s. unten) beobachtet wird.

Ein charakteristisches Frühsymptom der MS ist die sog. Neuritis nervi optici (Entzündung des Sehnervs), die typischerweise mit retrobulbären Augenschmerzen, Rotentsättigung sowie Latenzverzögerung in den visuell evozierten Potenzialen (VEPs) einhergeht. Weitere frühe Symptome sind Sensibilitätsstörungen und Schmerzen sowie neuromogene Blasenstörungen, Obstipation und/oder Sexualfunktionsstörungen.

Motorische Störungen (Spastik, Muskelschwäche, Ataxie, Tremor) führen oft erst im weiteren Verlauf zu einer progredienten Gangstörung, die in einem deutschen Kollektiv nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von knapp 13 Jahren bei 28% der Patienten zur Abhängigkeit von einer Gehhilfe führte und in 6% der Fälle zur Rollstuhlpflichtigkeit. Zunehmend werden auch schwerer fassbare Symptome wie kognitive Störungen, neuropsychiatrische Veränderungen und reduzierte Belastbarkeit/Fatigue als wichtige, behindernde Elemente der Erkrankung wahrgenommen (Kip et al. 2016).

Im Verlauf der Erkrankung kommt es häufig zum Übergang in einen progredienten Krankheitsprozess, in dem eine Erholung von einem Schub nicht mehr oder nur noch eingeschränkt stattfindet. Der Übergang in diese als sekundär chronisch-progrediente MS (SPMS) bezeichnete Form tritt im Mittel nach 10–15 Krankheitsjahren ein (Ontaneda et al. 2017). Davon lässt sich eine kleinere Gruppe von etwa 7% aller Patienten abgrenzen, bei der die Erkrankung primär progredient verläuft (PPMS) (Kip et al. 2016).

**➤ Unabhängig von der Verlaufsform ist die Erkrankung mit einem individuell unterschiedlichen und nur bedingt vorhersagbaren, über die Jahre kumulierenden Risiko einer bleibenden Behinderung, mit einer durchschnittlich um 7–14 Jahre verkürzten Lebenserwartung und einer reduzierten Lebensqualität assoziiert.**

## 2.1.2 Diagnostische Kriterien der MS

Für die Diagnose der multiplen Sklerose sind international gegenwärtig die 2001 veröffentlichten (McDonald et al. 2001) und 2017 zuletzt überarbeiteten sogenannten McDonald-Kriterien gültig (Thompson et al. 2018). Die Diagnose MS kann gestellt werden, sofern diese Kriterien erfüllt sind

und sich keine Hinweise auf eine konkurrierende, die Beschwerden des Patienten besser erklärende Erkrankung finden. Die McDonald-Kriterien ziehen insgesamt auf eine frühere Diagnosestellung ab, sodass inzwischen häufig bereits nach dem ersten klinischen Ereignis (Schub) die Diagnose einer MS gestellt werden kann. Wie im Folgenden ausgeführt, erfolgt die Diagnose bei typischer Klinik in der Regel mit Hilfe des MRTs sowie der Liquordiagnostik.

### 2.1.2.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die örtliche und zeitliche Dissemination der Erkrankung wird entweder anhand von objektivierbaren klinischen Läsionen in verschiedenen Arealen des ZNS zu verschiedenen Zeiten oder anhand von Kriterien der Ergebnisse der Zusatzdiagnostik nachgewiesen (s. Übersicht). Diese Kriterien ermöglichen dabei die Diagnose der MS bereits nach einem ersten Schub, der in der klinisch-neurologischen Untersuchung, im VEP bei Patienten mit Sehstörung oder in der MRT objektivierbar ist (Thompson et al. 2018).

#### Kriterien zur Diagnose der schubförmigen MS anhand von MR und Liquor

- **Örtliche Dissemination:**  $\geq 1$  T2-Läsionen in mindestens 2 von 4 der folgenden Regionen:
  - periventrikulär
  - juxtakortikal/kortikal
  - infratentoriell
  - spinal
- **Zeitliche Dissemination** (eines von 3 Kriterien muss erfüllt sein):
  - gleichzeitiger Nachweis von MRT-Läsionen mit und ohne Schrankenstörung
  - neue oder schrankengestörte T2-Läsion in der Verlaufs-MRT, ungeachtet der zeitlichen Abstände
  - Nachweis von isolierten oligoklonalen Banden im Liquor

(nach Thompson et al. 2018)

### 2.1.2.2 Liquor

Der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis kommt bei der Sicherung der zeitlichen Dissemi-

nation (Übersicht s. oben) sowie im Rahmen der Ausschlussdiagnostik eine zentrale Bedeutung zu (Thompson et al. 2018). Als alternative Erkrankungen gilt es beispielsweise, die Neuroborreliose, die Neurosyphilis, eine systemische rheumatische Erkrankung (z. B. den SLE mit ZNS-Beteiligung) oder eine Neurosarkoidose von der MS abgrenzen.

Üblicherweise erfolgt in Deutschland neben der Bestimmung des IgG-Quotienten im Quotientenschema und der Untersuchung auf oligo-klonale Banden (OKB) auch die Analyse auf autochthone, intrathekale Produktion von Antikörpern gegen Masern-, Röteln- und Varizella-zoster-Viren (sog. MRZ-Reaktion), die bei moderater Sensitivität (etwa 60%) die höchste Spezifität für die Diagnose der MS aller Liquorparameter aufweist (Jarius et al. 2017). Zytologisch findet sich häufig eine milde Pleozytose mit lymphomonozytärem Zellbild.

### 2.1.2.3 Weitere Zusatzdiagnostik

Evozierte Potenziale bei der Diagnosestellung der MS werden zur Objektivierung von berichteten oder auch klinisch untersuchbaren funktionellen Defiziten eingesetzt. Zunehmend wird auch die optische Kohärenztomographie (OCT) eingesetzt, um eine subklinische oder klinisch nachvollziehbare Pathologie zu objektivieren und insbesondere die retinale Nervenfaserschicht (RNFL) in Verlaufsuntersuchungen darzustellen. Noch spielt die OCT keine Rolle in offiziellen Diagnosekriterien der MS, könnte aber perspektivisch an Bedeutung gewinnen, z. B. auch zum nichtinvasiven Monitoring von therapeutischen Effekten (Petzold et al. 2017).

## 2.1.3 Ätiologie der MS

Die Ätiologie der MS ist noch unklar (Goodin 2016). Bislang ist nicht einmal bekannt, ob eine oder mehrere Ursachen zur MS führen. Im Allgemeinen geht man jedoch von einer komplexen Erkrankung aus, bei der wahrscheinlich genetische Disposition und Umweltfaktoren mit bislang unzureichend definierten zusätzlichen Einflüssen zusammenwirken, wobei die einzelnen Faktoren auch miteinander interagieren können. Somit kann das Erkrankungsrisiko auch bei der Präsenz einzelner Ursachen bislang nicht zuverlässig vorhergesagt werden. Entsprechend liegt das Wieder-

holungsrisiko für dizygote Zwillinge bei etwa 5% und für monozygoten Zwillinge bei etwa 30%. Aber auch das Risiko für Kinder eines MS-erkrankten Elternteils, eine MS zu bekommen, ist im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung gering erhöht (circa 2–4% vs. 0,1%).

Einen Hinweis auf die Interaktion mit beteiligten Umweltfaktoren geben Ergebnisse der Migrationsstudien. Dabei korreliert das MS-Risiko mit dem Alter bei der Auswanderung. Emigriert ein Mensch erst im Erwachsenenalter, behält er das Erkrankungsrisiko des verlassenen Landes. Wandert er schon als Kind aus, übernimmt er das Erkrankungsrisiko des neuen Ziellandes (Goodin 2016).

### Zwillingsstudie

An der Ludwig-Maximilians-Universität München gibt es aktuell eine deutschlandweite Zwillingsstudie, für die bereits >50 monozygote Zwillingspaare rekrutiert wurden ([http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Institut-fuer-Klinische-Neuroimmunologie/de/aktuelles/neuigkeiten\\_MS/20161119\\_Zwillingsstudie.html](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Institut-fuer-Klinische-Neuroimmunologie/de/aktuelles/neuigkeiten_MS/20161119_Zwillingsstudie.html)), bei denen mindestens ein Zwilling an MS erkrankt ist. Die Studie hat sich zum Ziel gesetzt, die Auslösung und Entstehung der multiplen Sklerose und ganz besonders das komplizierte Zusammenspiel von Umweltfaktoren und Erbfaktoren besser zu verstehen. Anhand von detaillierten Interviews, klinischen und kernspintomographischen Untersuchungen sowie Analysen von Proben (Blut-, Liquor- und Stuhlproben) werden in verschiedenen Projekten zahlreiche Fragestellungen untersucht, u. a. der Einfluss der Darmflora (s. unten: Info „Mikrobiom“) und anderer Umweltfaktoren auf die Entstehung der MS sowie der Einfluss möglicher Risikogene auf die Krankheitsentstehung. Derartige Studien sind von großer Bedeutung für ein besseres Verständnis dafür, warum trotz einer identischen genetischen Prädisposition und ähnlichen Umweltfaktoren in den ersten Lebensphasen nur ein Teil der Zwillingspaare hinsichtlich des klinischen Phänotyps MS-konkordant sind.

### 2.1.3.1 Viren und MS

Mit der Erstbeschreibung der MS Ende des 19. Jahrhunderts kam der weiterhin nicht vollständig ausgeräumte Verdacht auf, dass es sich bei der MS um eine Viruserkrankung handeln könnte. Jedoch gelang es nicht, pathognomonische histopathologische Befunde zu erheben, die für die MS als spezifische Viruserkrankung sprechen, und auch der direkte Nachweis eines spezifischen krankheitsverursachenden Virus gelang nicht (Mentis et al. 2017). Unter den mit einem erhöhten MS-Risiko einhergehenden Faktoren (s. Übersicht) findet sich aber die Infektion mit dem Epstein-Barr Virus (EBV).

### Definierte MS-Umweltrisikofaktoren

- Infektion mit Epstein-Barr Virus (EBV) bzw. Anamnese einer infektiösen Mononukleose
- Niedriger Vitamin-D-Spiegel/gemäßigte Klimazonen
- Zigarettenrauchen
- Erhöhter Body-Mass-Index (BMI)

Nahezu alle Patienten mit MS haben eine positive EBV-Serologie (im Vergleich zu etwa 90–95% der Vergleichspopulation), und eine besondere Risikoerhöhung besteht für Individuen, die im Jugendalter eine infektiöse Mononukleose als symptomatische Infektion mit EBV erlitten haben. Somit wird die EBV-Infektion allgemein als Voraussetzung, nicht jedoch als alleinige Ursache für die Entwicklung einer MS betrachtet. Andere Viren der Herpesfamilie (u. a. HHV6, CMV und VZV) wurden ebenfalls als Auslöser der multiplen Sklerose diskutiert, ein möglicher Zusammenhang ließ sich jedoch bislang nicht erhärten (Mentis et al. 2017).

Aufmerksamkeit erlangten zuletzt auch humanoide endogene Retroviren (HERV), die ihre umgeschriebene RNA in das menschliche Genom integrieren können und unter bestimmten Umständen auch Genprodukte hervorbringen können. Daraus entwickelte sich die Hypothese, dass von HERVs gebildete Eiweiße mögliche Kofaktoren bei der Entstehung der MS darstellen könnten, z. B. durch die Aktivierung von Toll-like-Rezeptoren oder durch die Hemmung von zellulären Reparaturvorgängen. Ein rekombinanter monoklonaler Antikörper gegen ein Hüllprotein von HERV-W verfehlte in einer Phase-IIb-Studie allerdings den Studienendpunkt in Bezug auf kontrastmittelaufnehmende Läsionen in der MRT, sodass sich ein möglicher Zusammenhang zwischen HERV-W und MS bislang nicht durch einen innovativen Therapieansatz belegen ließ.

### 2.1.3.2 Immunsystem und multiple Sklerose

Ab den 1930-er Jahren bildet sich parallel mit der Entwicklung von experimentellen Tiermodellen verstärkt die Immunhypothese der MS heraus. Gestützt wird diese Hypothese durch genetische Assoziationsstudien, die sog. „genome-wide association studies“ (GWASs), die zeigten, dass insbe-

sondere HLA-Klasse-II-Gene und insgesamt mehr als 200 weitere „Immungene“ das Risiko der Entwicklung einer MS mit beeinflussen (Axisa und Hafler 2016; Beecham et al. 2013; Andlauer et al. 2016). Der Beitrag jeder Genvariante ist jedoch äußerst klein. Am relevantesten ist der HLA DRB1\*1501-Haplotyp mit einer „odds ratio“ (QR; Quotenverhältnis) von ungefähr 3. Diese Risikogenvarianten beeinflussen jedoch wahrscheinlich auch nur die Entstehung, nicht aber den Verlauf der MS (Kalinkic et al. 2013).

Weitere Argumente für die Immunpathogenese sind nachweisbare Immunzellinfiltrate in MS Läsionen mit zum Teil auch klonal expandierten T-Lymphozyten, entzündliche Veränderungen im Liquor von Patienten mit MS und die weiter unten diskutierte zumindest partielle Wirksamkeit einer Vielzahl von Immuntherapeutika (Hohlfeld und Wekerle 2015; Warnke et al. 2013).

### 2.1.3.3 Weitere definierte Einflussfaktoren auf die MS

Zu den weiteren definierten MS-Risikofaktoren zählen

- die **geographische Verteilung** mit einer höheren Inzidenz in nördlichen Klimazonen,
- ein **erniedrigter Vitamin-D-Spiegel**,
- das **Zigarettenrauchen** sowie
- **Übergewicht**.

Alle diese Faktoren könnten jeweils über die Beeinflussung von Immunvorgängen wirksam werden, die unten genauer diskutiert werden.

Neben diesen bekannten und gut untersuchten Risikofaktoren geht man davon aus, dass zudem **Ernährungsfaktoren** wie z. B. der Salzgehalt der Nahrung oder Veränderungen im Stoffwechsel bestimmter Fettsäuren sowie das **Mikrobiom** über die Beeinflussung von Immunvorgängen für die Entwicklung einer MS von Bedeutung sein könnte (Hohlfeld und Wekerle 2015; Haase et al. 2018).

#### Mikrobiom

Man geht gegenwärtig davon aus, dass die individuelle Darmflora, auch „Mikrobiota“ genannt, entscheidenden Einfluss auf die Funktion des Immunsystems ausüben könnte. Im Rahmen der nationalen Zwillingstudie (s. oben) wurde die Darmflora eineriger Zwillingspaare, bei denen jeweils nur ein Zwilling an MS erkrankt ist, miteinander verglichen. Als wichtigstes Ergebnis dieser Untersuchung zeigte sich, dass genetisch veränderte (transgene) Mäuse (im Modell der spontanen „experimental autoimmune encephalomyelitis“, EAE), die mit Darmbakterien von MS

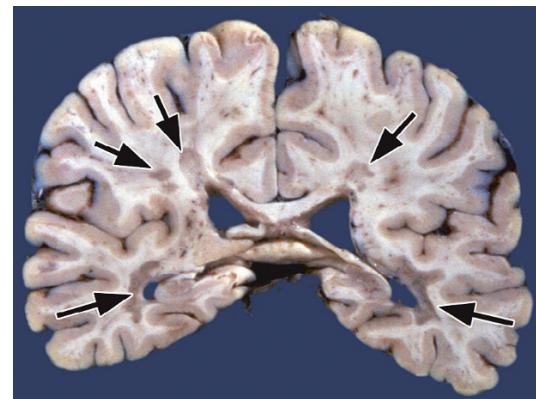
Zwillingen besiedelt wurden, häufiger eine der menschlichen MS sehr ähnliche Hirrentzündung entwickelten als Mäuse, die mit Darmbakterien gesunder Zwillinge besiedelt wurden (Berer et al. 2017).

Dabei bleibt aber noch unklar, wie die unterschiedliche Zusammensetzung der Darmbakterien eine Autoimmunreaktion auslösen kann, die letztlich zu einer entzündlichen ZNS-Erkrankung führt. Zudem ist die mögliche Bedeutung der Darmflora für die MS-Pathologie noch nicht beim Menschen selbst gezeigt.

## 2.1.4 Makroskopische Veränderungen der MS

Das pathologische Korrelat der MS sind multiple Entmarkungsherde (Demyelinisierung) sowie die fortschreitende Zerstörung von Nervenzellfasern im ZNS (axonaler Schaden). Prädilektionsstellen sind:

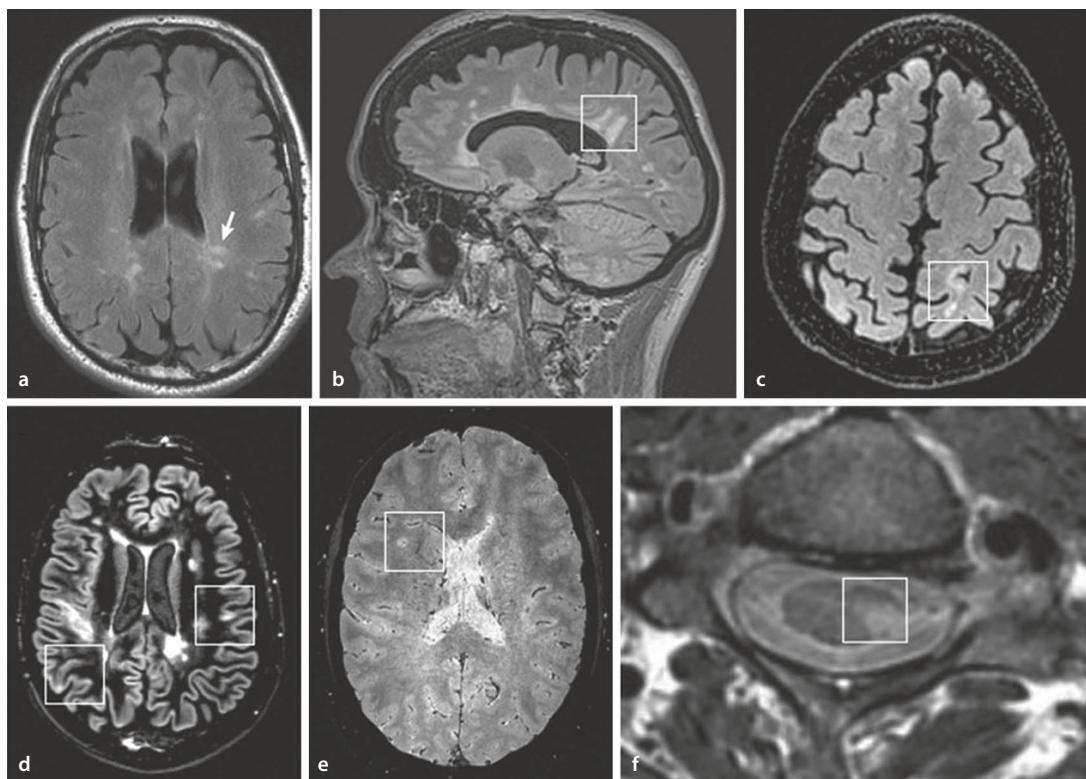
- der Sehnerv,
- der Hirnstamm,
- das Rückenmark,



■ Abb. 2.1 Makroskopisch nachweisbare MS-typische Läsionen. (Aus: Paulus und Schröder 2012)

- das Kleinhirn sowie
- die balkennahe weiße Substanz.

Demyelinisierende Herde lassen sich direkt im pathologischen Präparat (■ Abb. 2.1) oder indirekt in der MRT (■ Abb. 2.2) darstellen.



■ Abb. 2.2a-f Typische Charakteristika einer multiplen Sklerose in der Magnetresonanztomographie. a Sogenannte Dawson-Finger (Pfeil, axiale FLAIR-Sequenz).

b Dawson-Finger (Rahmen, sagittale FLAIR-Sequenz).

c Juxtakortikale Läsion (Rahmen, axiale FLAIR-Sequenz).

d Kortikale Läsion (Rahmen, axiale DIR-Sequenz). e Zentrales Venenzeichen (Rahmen, axiale T2\*-Sequenz).

f Exzentrische kurze Myelonläsion (Rahmen, axiale T2-Sequenz). (Aus: Geraldes et al. 2018)

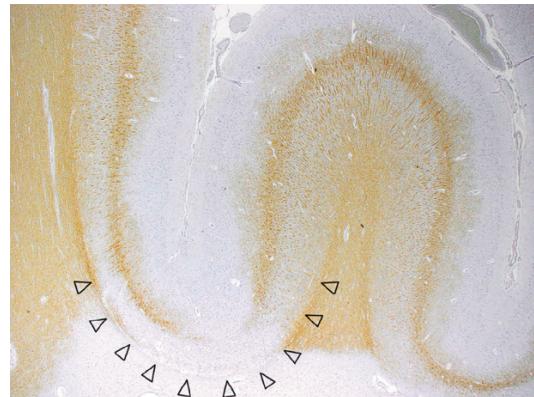
## 2.1.5 Histopathologische Veränderungen der MS

Die MS gilt historisch als Erkrankung der weißen Substanz. In den „aktiven“ Plaques der schubförmigen MS findet sich ein ausgeprägter Myelinverlust mit Verlust von Oligodendrozyten, jedoch auch Anzeichen einer akuten axonalen Schädigung sowie eine reaktive Astrogliose (Schumacher et al. 2017). Zudem lassen sich in akuten, demyelinisierenden Läsionen deutlich mehr Zellen des Immunsystems (vor allem aktivierte Mikroglia, Makrophagen und T-Lymphozyten) nachweisen als in zellarmen „ausgebrannten Plaques“.

Der Versuch, die durchaus heterogenen histopathologischen Befunde in vier Subtypen einzuteilen, ist weiterhin Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion. Die Subtypen werden neuropathologisch auch in Patterns eingeteilt. Pattern I wird durch eine makrophagenvermittelte, Pattern II durch eine antikörpervermittelte Demyelinisierung definiert. Der Pattern III zeigt neuropathologisch vermehrte Apoptose von Oligodendrozyten, der Pattern IV eine primäre Oligodendropathie (Lucchinetti et al. 2000).

Im Laufe der Erkrankung mit zunehmender klinischer Behinderungsprogression ändert sich auch das histopathologische Erscheinungsbild der weißen Substanz hin zu einer diffusen, zunehmend läsionsunabhängigen Schädigung. Diese Veränderungen entstehen auch in der makroskopisch ansonsten normal erscheinenden weißen Substanz und gelten als Korrelat einer diffusen Mikrogliaaktivierung mit fortschreitendem Axonverlust, einer flächigen Einwanderung von T-Lymphozyten und einer perivaskulären Ansammlung von mononukleären Zellen (Schumacher et al. 2017).

Durch histopathologische Studien ist inzwischen geklärt, dass es bereits frühzeitig bei der MS auch zu einer Schädigung der grauen Substanz kommt. Auch hier kann man fokale Läsionen von einer diffusen Schädigung abgrenzen. Allerdings stellt sich der histopathologische Befund der kortikalen Entzündung mit nur einem vereinzelten Nachweis von Makrophagen oder T-Zellen im Vergleich zu den fokalen Läsionen in der weißen Substanz unterschiedlich dar (Schumacher et al. 2017; □ Abb. 2.3). Als Generator der (kortikalen) Entzündung werden hier u. a. auch ektopie meningealer Lymphfollikel vermutet, die aus B- oder T-Zellen, Makrophagen sowie Plasmazellen bestehen können (□ Abb. 2.4).



□ Abb. 2.3 Kortikale Läsionen sind ein häufiges Phänomen bei MS-Patienten. Die Pfeilköpfe markieren die Grenze zwischen Marklager und Kortex. (Aus: Paulus und Schröder 2012)

Für die klinische Behinderungsprogression bei MS-Patienten ist die **Atrophie der grauen Substanz** wahrscheinlich von größerer Bedeutung als die fokalen Läsionen der weißen Substanz. Diese Atrophie wird durch neurodegenerative Prozesse angetrieben, d. h. beispielsweise durch den Untergang axonaler Verbindungen oder die Abnahme kortikaler Nervenzellen. Welche pathophysiologischen Ursachen der Atrophie zugrunde liegen, wird derzeit in unterschiedlichen Hypothesen überprüft (Schumacher et al. 2017). Als möglicherweise kausal werden unter anderem diskutiert:

- entzündliche oder zytotoxische Mediatoren wie Zytokine, Chemokine oder Komplementfaktoren,
- freie Radikale und oxidativer Stress,
- Störungen des Glutamathaushaltes.

Diese pathomechanistischen Erklärungsmodelle basieren auf der Annahme einer entzündlichen Reaktion als Antrieb der Neurodegeneration bei MS. Ein primär neurodegenerativer Prozess erscheint weniger wahrscheinlich.

## 2.1.6 Pathophysiologische Prinzipien der MS

Die Destruktion des Hirngewebes mit fokalen und diffusen Läsionen der weißen und grauen Substanz wird durch eine **fehlgerichtete Immunantwort** ausgelöst. Zellen des adaptiven (T-Lymphozyten, B-Lymphozyten) und des angeborenen Immunsystems (z. B. Makrophagen) wirken dabei

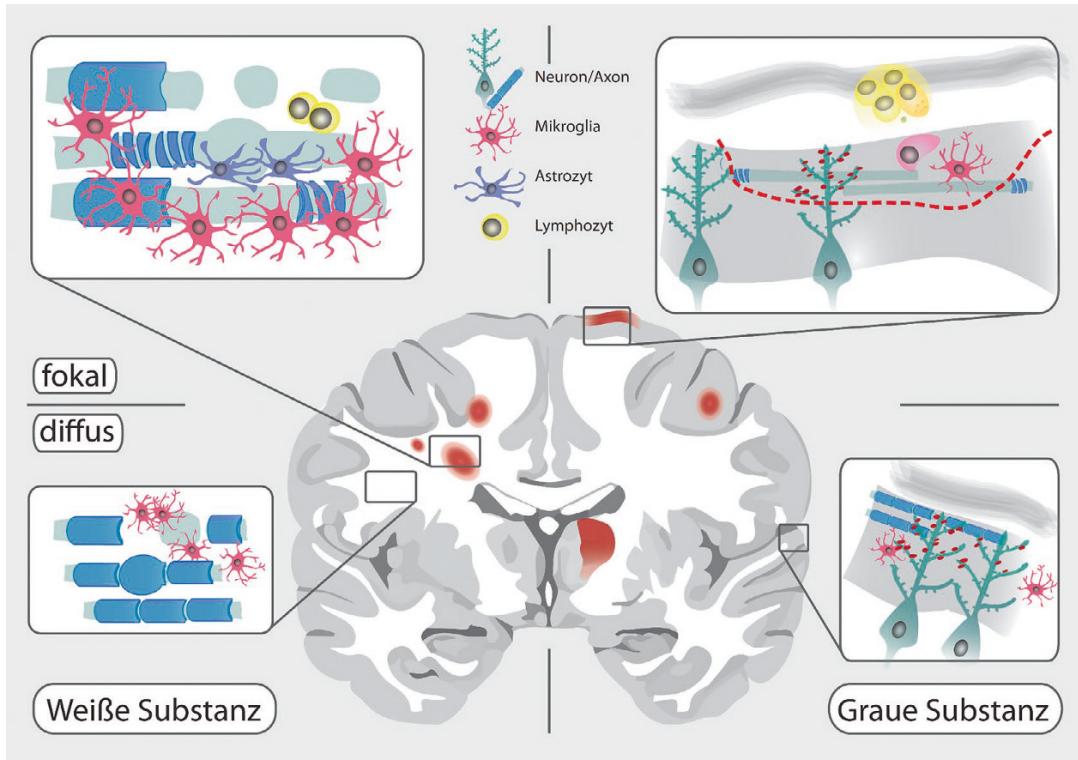
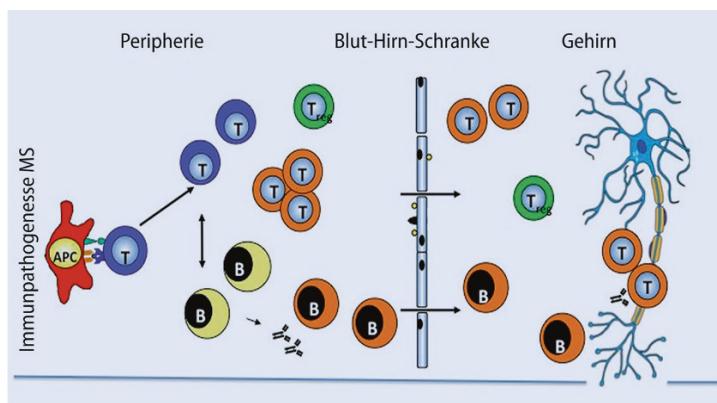


Abb. 2.4 Fokale und diffuse Schädigung in weißer und grauer Substanz bei der multiplen Sklerose. (Mod. nach Schumacher et al. 2017)

Abb. 2.5 Vereinfachte Darstellung der Immunpathogenese der MS. In peripheren Organen werden T-Lymphozyten (T, blau) mit Hilfe von Antigen-präsentierenden Zellen (APC, rot) und B-Lymphozyten (B, gelb) aktiviert und moduliert und vice versa. Aktivierte T- (T, orange) und B- (B orange) Lymphozyten können im Gehirn Nervenstrukturen angreifen, wenn sie klonal expandieren und sich der Kontrolle von regulatorischen T-Zellen (T, grün) entziehen. (Mod. nach Warnke et al. 2013)



u. a. mit humoralen Faktoren zusammen, sodass schließlich myelinbildende Oligodendrozyten des ZNS ebenso wie Nervenfasern indirekt und direkt geschädigt werden.

Wie in Abb. 2.5 illustriert, wird das Gehirn durch die Blut-Hirn-Schranke vom peripheren, systemischen Immunkompartiment relativ abgetrennt. Zellen des adaptiven Immunsystems, unter anderem T-Lymphozyten, befinden sich in der Peripherie und werden über die Interaktion mit

Antigen-präsentierenden Zellen aktiviert. B-Lymphozyten werden wiederum durch T-Zellen moduliert und vice versa. Aktivierte, potenziell auch gegen das ZNS gerichtete T- und B-Lymphozyten gehören auch zum physiologischen Immunreertoire, werden aber durch regulatorische T-Zellen kontrolliert.

Über diese aktivierte Lymphozyten, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, ist eine lokale Immunüberwachung des ZNS gewährleis-

2

tet. Diese Zellen dienen u. a. der Abwehr von Infektionen und der Verhinderung von Neoplasien. Bei der MS werden derartige T- und B-Lymphozyten jedoch so aktiviert, dass sie klonal expandieren und sich der Kontrolle der regulatorischen Zellen entziehen.

### 2.1.6.1 Zielstrukturen in der Immunpathogenese der MS

In autoimmunen Tiermodellen der MS werden MS-ähnliche Krankheitsbilder zumeist bei Nagern durch bestimmte definierte Autoantigene induziert. Bei der MS selbst ist dagegen das Antigen nicht eindeutig definiert (Hohlfeld et al. 2016a). Hierin unterscheidet sich die MS von anderen immunvermittelten Erkrankungen, so z. B. der antikörperpositiven Myasthenia gravis (s. Kapitel 7.1) oder auch der Gruppe der Antikörper-assoziierten Enzephalitiden (z. B. der anti-NMDA Rezeptor-Enzephalitis, ▶ Abschn. 2.4). Lediglich bei einer Subgruppe von Patienten, die an einer Autoantikörper-positiven Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) leiden, ist das Antigen bekannt.

Bei der NMOSD handelt es sich um eine primär die Sehnervenen und das Rückenmark betreffende entzündliche Erkrankung des ZNS mit Gemeinsamkeiten zur MS, bei der dem Nachweis von Anti-Aquaporin4-Autoantikörpern (Lennon et al. 2004) und zunehmend auch Anti-Myelin-Oligodendrocyte-Glycoprotein (MOG)-Antikörpern (Jarius et al. 2016) ein hoher diagnostischer Wert wie auch eine pathophysiologische Relevanz zugeschrieben werden.

#### NationMS und NationNMO des KKNMS (Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose)

Das *Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)* ist ein interdisziplinäres, deutschlandweites Forschungsnetzwerk ([www.kompetenznetz-multiplesklerose.de](http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de)). Es ist eines von 21 Kompetenznetzen in der Medizin, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) initiiert wurden. Sie alle verfolgen das Ziel, Forscher zusammenzubringen, um die Patientenversorgung zu verbessern.

Eines der Kernprojekte des KKNMS ist die *Kohortenstudie NationMS*, die seit der ersten Förderperiode besteht und auf eine Gesamtauflaufzeit von mindestens 10 Jahren angelegt ist. Der MS-Kohortenstudie wird mit Beginn der dritten Förderperiode eine *NMO-Kohorte (NationNMO)* zur Seite gestellt. Ziel ist es unter anderen, die Patienten beider Kohorten zu vergleichen und so auch die Diagnosekriterien der NMOSD zu verfeinern.

Große Sichtbarkeit hat inzwischen das Qualitätshandbuch des KKNMS erlangt, das ein wichtiger Ratgeber für Neurologen bei der Verschreibung von Immuntherapeutika dar-

stellt und frei im Internet abgerufen werden kann (<http://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/fachinformationen/qualitaetshandbuch/>).

Die Rolle von CD4+-T-Lymphozyten, CD8+-T-Zellen, B-Zellen und Antikörpern in der Pathogenese der MS wurden in den letzten Jahren detailliert erforscht. Dabei wurden die Erkenntnisse zum einen aus dem autoimmunen Tiermodell der MS (EAE) wie auch aus humanen Studien gewonnen (Hohlfeld et al. 2016a). T- und B-Zellen exprimieren Antigen-spezifische Oberflächenrezeptoren, die sogenannten T-Zell- (TCRs) und B-Zell-Rezeptoren (BCRs), die eine sehr hohe Vielfalt aufweisen. Durch genetische Rekombination und auch zufällige Prozesse können beispielsweise bis zu  $10^{15}$  verschiedene TCRs gebildet werden, wobei das menschliche Immunsystem hieraus mehr als 25 Millionen verschiedene T-Zell-Klone selektiert.

Die Vielfalt der BCRs ist sogar noch höher, bedingt durch die Fähigkeit von B-Zellen, sich im Rahmen der Affinitätsreifung noch weiter anzupassen (Hohlfeld et al. 2016a). Für das Verständnis der Autoimmunpathogenese ist es wichtig zu wissen, dass TCRs viele verschiedene Antigene erkennen können, die allerdings häufig strukturverwandt sind. Diese Polyspezifität erklärt, weshalb Immunantworten, z. B. gegen bestimmte Pathogene, in einigen Fällen Autoimmunerkrankungen triggern können. Zudem ist inzwischen bekannt, dass Autoimmunität zu einem gewissen Grad physiologisch ist und B- und T-Zellen vor allem dann zerstört werden, wenn sie eine hohe Bindungsstärke zu Autoantigenen aufweisen. B- und T-Zellen mit geringerer Bindungsstärke hingegen können überleben und werden von den sogenannten regulatorischen B- und T-Zellen kontrolliert.

#### ■■ CD4+-T-Zellen in der MS

Lange Zeit galt diese Zellpopulation („T-Helferzellen“) als Schlüsselement in der Pathogenese der MS. Die Annahme beruhte auf der Tatsache, dass genetische Studien starke Assoziationen mit HLA-Klasse-II-Genen zeigten, deren Proteinprodukte Antigenfragmente spezifisch gegenüber CD4+-Zellen, nicht jedoch gegenüber CD8+-T-Zellen präsentieren.

Auf der Suche nach Ziel-Antigenen in der Pathogenese der MS wurden im Tiermodell zahlreiche Immunisierungsexperimente durchgeführt, die zeigten, dass Gewebe des ZNS, aber auch ver-

schiedene isolierte Myelinproteine („myelin basic protein“ [MBP], MOG oder „proteolipid protein“ [PLP]) wie auch der Transfer von aufgereinigten MBP-spezifischen CD4+-T-Zellen eine EAE hervorrufen können (Hohlfeld et al. 2016a). Anschließend konnte auch bei MS-Patienten gezeigt werden, dass z. B. MBP- oder auch MOG-spezifische T-Zellen aus dem Blut kultiviert werden können, und dass das Haplotypeallel, HLA-DRB1\*1501, unter anderen zu den MBP-präsentierenden HLA-Molekülen zählt.

Da allerdings Myelin-Antigen-spezifische CD4+-T-Zellen auch aus dem Blut von Gesunden isoliert werden können (und Transferexperimente bei Menschen unethisch wären), gibt es bisher keinen direkten Beweis für deren pathogenetische Relevanz für die MS. Indirekte Hinweis für deren Relevanz sind jedoch beispielsweise eine höhere Frequenz dieser Zellen bei Patienten mit MS sowie Ergebnisse aus humanisierten Mausmodellen, wobei diese Mäuse Myelin-Antigen-spezifische humane TCRs zusammen mit humanen HLA Klasse II Molekülen exprimierten und spontan eine EAE entwickeln konnten.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass Myelin-Antigen-spezifische CD4+-T-Zellen wahrscheinlich eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der MS spielen. Da jedoch eine Vielzahl von Antigenen relevant zu sein scheinen und die Antigenprofile sogar beim einzelnen Patienten über die Zeit fluktuieren können, lassen sich bislang nicht ein oder mehrere „MS-Antigene“ definieren, was wiederum die Entwicklung von Immunisierungen gegen die MS oder auch die Personalisierung der Therapie der MS erschwert (Hohlfeld et al. 2016a).

### ■■ CD8+-T-Zellen in der MS

CD8+-T-Zellen („zytotoxische T-Zellen“) finden sich in aktiven MS-Läsionen häufig in größerer Zahl als CD4+-T-Zellen, und Untersuchungen des TCR-Repertoires zeigen an, dass diese Zellen lokal im ZNS expandieren. Diese Erkenntnisse implizieren eine **hohe Relevanz dieser Zellpopulation** in der MS-Pathogenese. Der experimentelle Beweis hierfür gestaltet sich jedoch schwieriger als für CD4+-T-Zellen, unter anderem weil die Isolation und Kultur von Antigen-spezifischen CD8+-T-Zellen eine Herausforderung darstellt.

Zudem können CD8+-T-Zellen auch vor autoimmuner Erkrankung schützen, indem sie

enzephalogene CD4+-T-Zellen eliminieren. Entsprechend entwickeln beispielsweise CD8+-depletierte Mäuse eine schwerere Form der EAE als der Wild-Typ. Zusammenfassend bleibt daher bislang unklar, ob CD8+-T-Zellen primär pathogene Effektorzellen sind, regulatorische Zellen oder nur nicht-kausale Bystander-Infiltrate (Hohlfeld et al. 2016b).

### ■■ B-Zellen und Antikörper-Antworten in der MS

Insbesondere auch durch die Publikation einer ersten positiven Studie zur Therapie auch primär progredienter Formen der MS mit einem B-Zell-gerichteten Therapeutikum, dem Anti-CD20-Antikörper Ocrelizumab (Montalban et al. 2017), schreibt man den B-Zellen eine zunehmend größere Bedeutung in der MS-Pathogenese zu. B-Zellen sind dabei nicht nur die Antikörper-produzierende Zellpopulation, sondern sie haben auch wichtige Antigen-präsentierende und regulatorische Funktionen. Schon lange ist bekannt, dass sich bei etwa 90% der Patienten mit MS eine intrathekale polyspezifische Antikörper-Antwort im Sinne von OKB finden. Dabei handelt es sich in der Regel um Antikörperantworten der IgG-Klasse.

Bei etwa 40% der Patienten finden sich jedoch auch IgM-Banden. Diese Banden sind im einzelnen Individuum oft über die Zeit stabil. Trotz intensiver Forschung ist es bislang nicht gelungen, die Zielstrukturen dieser Banden eindeutig zu identifizieren.

Ein weiteres Charakteristikum von Patienten mit MS ist der Nachweis der intrathekalen Produktion von Antikörpern gegen häufig vorkommende Virusinfektionen, insbesondere gegen Masern, Röteln und Zoster (sog. MRZ-Reaktion). Diese Reaktion wird jedoch allgemein als Zeichen einer polyspezifischen Immunaktivierung im ZNS gewertet, und eine pathogenetische Relevanz wird dieser Antwort nicht zugeschrieben.

In EAE-Experimenten richten sich Antikörperantworten häufig gegen das an der Myelin-Oberfläche befindliche MOG. Der alleinige Transfer von Anti-MOG-Antikörpern im EAE-Modell ist nicht krankheitsverursachend, da diese Antikörper nicht in hinreichender Konzentration das ZNS erreichen (Hohlfeld et al. 2016b). Allerdings verstärken beispielsweise MOG-spezifische Antikörper die durch MBP-spezifische CD4+-T-Zellen induzierte EAE. Im Blut von Patienten mit MS

konnte gezeigt werden, dass sich eine starke anti-MOG-Antikörperantwort bei etwa 20–40% der Kinder mit akuter disseminierter Enzephalomyelitis (ADEM) oder auch kindlicher MS findet. Longitudinale Untersuchungen deuten darauf hin, dass Anti-MOG-Antikörper-Antworten bei Kindern mit einer monophasischen ADEM-Erkrankung im Verlauf nicht mehr, dagegen bei Kindern mit MS länger nachweisbar sind. Bei Erwachsenen mit MS finden sich diese Antikörper in der Regel nicht mehr, wohl aber, wie oben bereits erwähnt, bei einer Subgruppe von etwa 20% aller Patienten mit NMOSD und fehlendem Nachweis von Anti-Aquaporin 4-Antikörpern.

Mittels zahlreicher unterschiedlicher Screeningmethoden wurde auch nach anderen Zielstrukturen von Antikörper-Antworten gesucht, wobei u. a. Antikörper gegen Neurofascin, KIR4.1 und Anotamin2 beschrieben wurden. Die Datenlage ist hier jedoch uneinheitlich, sodass weitere Studien erforderlich bleiben (Hohlfeld et al. 2016 b).

Im Kontext mit der Erforschung der Rolle von B-Zellen in der MS werden zunehmend Analysen des Immunrepertoires mittels „Next-Generation Sequencing“ (NGS) durchgeführt, um nachzuvollziehen, wo die Affinitätsreifung stattfindet. Dabei gelten aktuell die zervikalen Lymphknoten, die über durale Lymphgefäße mit dem ZNS-Kompartiment kommunizieren können, ebenso als Kandidaten wie ektopes meningeales lymphatisches Gewebe (Lehmann-Horn et al. 2016).

## 2.1.7 Therapie

➤ **Gegenwärtig gibt es keine Heilung der MS. Somit ist das Ziel der Behandlung die Unterdrückung der Krankheitsaktivität.**

Dabei ist die Akutbehandlung im Falle eines klinischen Schubereignisses von der verlaufsmodifizierenden Therapie abzugrenzen.

### 2.1.7.1 Schubtherapie

Die Schubtherapie erfolgt mittels Glukokortikosteroiden (GKS). Dabei sind die Effekte der intravenösen Pulstherapie auf eine raschere Symptomrückbildung im Rahmen des MS-Schubes besser belegt als die Wirkung auf die funktionelle Erholung/das residuelle Defizit nach einem längeren Beobachtungszeitraum. Im Allgemeinen kommt

Methylprednisolon in einer Dosierung von 500–1000 mg/d über 3–5 Tage zum Einsatz.

GKS wirken über verschiedene Mechanismen. Die Effekte werden zum überwiegenden Teil über einen spezifischen Glukokortikoid-Rezeptor vermittelt. Dieser befindet sich ohne die Anwesenheit von GKS inaktiv im Zytosol und wandert nach Substratbindung in den Zellkern, wo er durch Bindung an bestimmten DNA-Sequenzen unter anderem die Expression verschiedener (häufig proinflammatorischer) Zytokine reguliert.

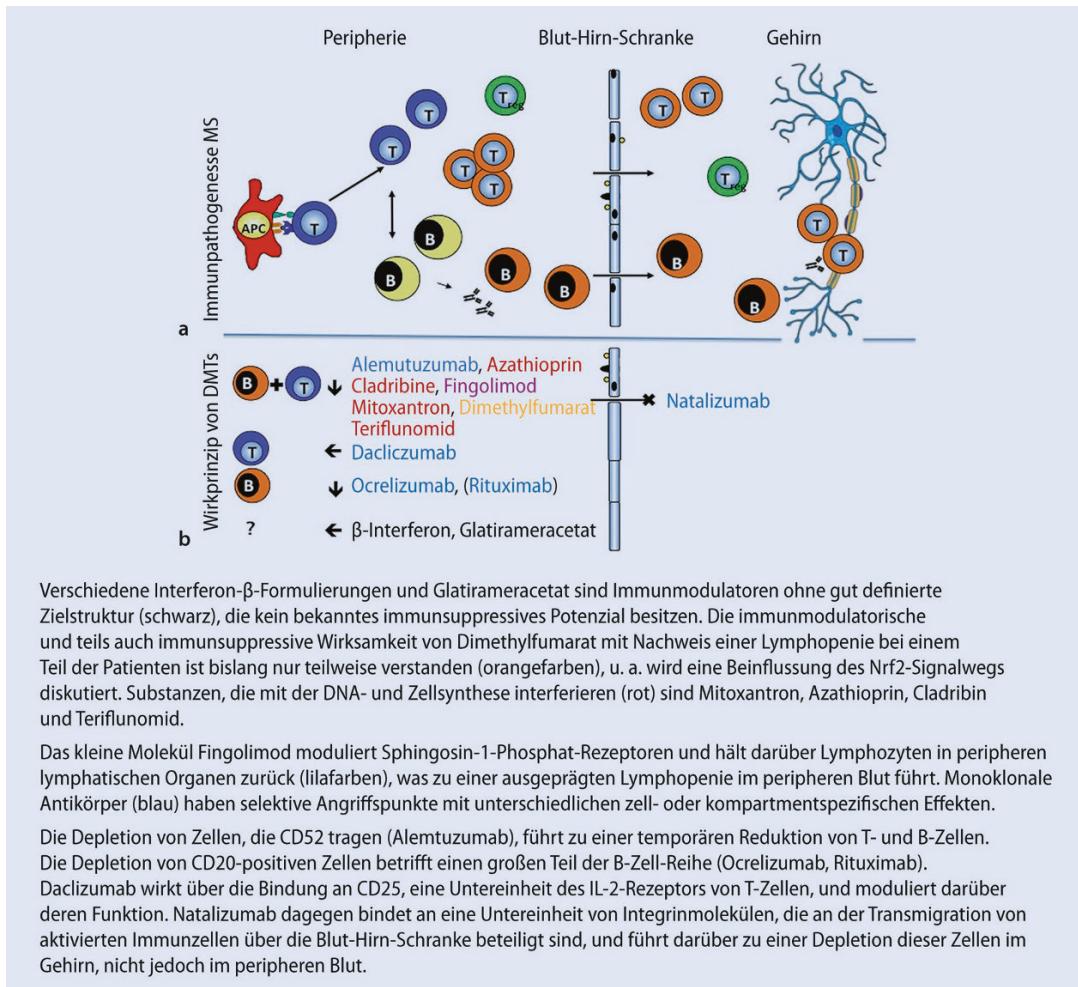
Darüber hinaus beeinflussen GKS über nicht genomische Mechanismen verschiedene zelluläre Transskriptionsfaktoren wie z. B. Nf-κB κ Nicht zuletzt stärken GKS die Integrität der Blut-Hirn-Schranke und verhindern so eine Migration weiterer Immunzellen in das ZNS. Auch proapoptotische Effekte auf T-Lymphozyten (im Besonderen CD4<sup>+</sup>-Zellen) sind bekannt (Tischner und Reichhardt 2007).

Bei unzureichender Symptomrückbildung innerhalb von 14 Tagen nach Steroidpulsttherapie kommen neben der erneuten, ultrahochdosierten i.v. Glukokortikosteroidgabe (2 g/Tag über 3–5 Tage) die Plasmapherese bzw. Immunadsorption in Frage.

### 2.1.7.2 Verlaufsmodifizierende Therapie

Seit Mitte der 1990-er Jahre wurde eine Vielzahl neuer Medikamente für die Behandlung der MS entwickelt und zugelassen. Dabei haben sich parallel auch die Therapieziele weiterentwickelt. Während zunächst die Reduktion der Schubrate und Verzögerung des Eintritts bzw. Verlangsamung oder Stopp der bestätigten Behinderungsprogression das Therapieziel waren, wird zunehmend ein zusammenfassendes Erfolgskriterium der Therapie („fehlende Evidenz für Krankheitsaktivität“, „No Evidence of Disease Activity“; NEDA) als Therapieziel ausgegeben.

Neben Schub- und Progressionsfreiheit wird dabei auch eine fehlende MRT-Aktivität (d. h. keine neuen Gadolinium-anreichernden T1-, keine neuen oder sich vergrößernden T2-Läsionen, keine beschleunigte Hirnvolumenminderung) angestrebt, wobei dieser kombinierte Endpunkt bislang – auch aufgrund praktischer Hürden in der MS-Versorgung (standardisierte MRT-Untersuchungen) – unter Alltagsbedingungen noch keine klinische Relevanz erlangt hat (Havla et al. 2016).



Verschiedene Interferon- $\beta$ -Formulierungen und Glatirameracetat sind Immunmodulatoren ohne gut definierte Zielstruktur (schwarz), die kein bekanntes immunsuppressive Potenzial besitzen. Die immunmodulatorische und teils auch immunsuppressive Wirksamkeit von Dimethylfumarat mit Nachweis einer Lymphopenie bei einem Teil der Patienten ist bislang nur teilweise verstanden (orangefarben), u. a. wird eine Beeinflussung des Nrf2-Signalwegs diskutiert. Substanzen, die mit der DNA- und Zellsynthese interferieren (rot) sind Mitoxantron, Azathioprin, Cladribin und Teriflunomid.

Das kleine Molekül Fingolimod moduliert Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren und hält darüber Lymphozyten in peripheren lymphatischen Organen zurück (lilafarben), was zu einer ausgeprägten Lymphopenie im peripheren Blut führt. Monoklonale Antikörper (blau) haben selektive Angriffspunkte mit unterschiedlichen zell- oder kompartmentspezifischen Effekten.

Die Depletion von Zellen, die CD52 tragen (Alemutuzumab), führt zu einer temporären Reduktion von T- und B-Zellen. Die Depletion von CD20-positiven Zellen betrifft einen großen Teil der B-Zell-Reihe (Ocrelizumab, Rituximab).

Dacliczumab wirkt über die Bindung an CD25, eine Untereinheit des IL-2-Rezeptors von T-Zellen, und moduliert darüber deren Funktion. Natalizumab dagegen bindet an eine Untereinheit von Integrinmolekülen, die an der Transmigration von aktivierten Immunzellen über die Blut-Hirn-Schranke beteiligt sind, und führt darüber zu einer Depletion dieser Zellen im Gehirn, nicht jedoch im peripheren Blut.

Abb. 2.6 Vereinfachte Darstellung der Wirkprinzipien der verlaufsmodifizierenden Therapeutika (sog. „disease modifying drugs“, DMTs)

**Grundprinzip der verlaufmodifizierenden Therapeutika ist es, durch Modulation oder Suppression von fehlgeleiteter Immunantwort, gerichtet gegen Gehirn und Rückenmark, MS-Krankheitsaktivität zu unterdrücken.**

Inzwischen gibt es eine Vielzahl von Therapeutika mit unterschiedlichen Wirkprinzipien (Abb. 2.6).

Tab. 2.1).

Interferon- $\beta$  liegt in unterschiedlichen Formulierungen vor, muss jedoch ebenso wie Glatirameracetat subkutan oder intramuskulär verabreicht werden (Tab. 2.1). Diese bereits seit den 1990-er Jahren verfügbaren Präparate sind vielfach noch heute Erstlinientherapeutika, obgleich für einige der Nachfolgesubstanzen eine Überlegenheit in

Bezug auf die klinische Wirksamkeit gezeigt wurde. Dies begründet sich in dem guten Langzeitsicherheitsprofil.

Mit der Zulassung des ersten monoklonalen Antikörpers für die MS-Therapie (Natalizumab) wurde rasch erkennbar, dass eine erhöhte Wirksamkeit in Bezug auf die MS-Krankheitsaktivität erreichbar ist. Diese erhöhte Wirksamkeit geht jedoch auch mit einem erhöhten therapeutischen Risiko einher (Warnke et al. 2013). Der vermeidlich selektive Eingriff in das Immunsystem durch Natalizumab, z. B. ohne Absinken der Lymphozytentanzahl im peripheren Blut, birgt dennoch ein klinisch relevantes Risiko, da die Immunüberwachung des Gehirns verändert wird (Warnke et al. 2010). Das in Studien erstbeobachtete und nach Zulassung weiter gestiegene Risiko, unter

■ **Tab. 2.1** Wirkstoffe und deren Nebenwirkungsprofil (mod. nach Havla et al. 2016, mit Erweiterung um neue Therapeutika) – alphabetische Reihung

Wirkstoff	Administrationsweg/-häufigkeit	Nebenwirkungen (unsystematische Auswahl nach Häufigkeit oder Schwere)
Alemtuzumab	intravenös, jährlich oder: – 5 Tage i.v. (1. Jahr) – 3 Tage i.v. (2. Jahr)	Infusionsreaktionen, sekundäre Autoimmunerkrankungen (z. B. der Schilddrüse, des blutbildenden Systems, der Niere), Herpesreaktivierung, Listerienmeningitis
Cladribin	Oral, Behandlungsphasen über 4–5 Tage in Monat 1 und 2 in 2 Behandlungsjahren oder oder alternativ: 2× 5 Tage /Jahr p.o. über insgesamt 2 Jahre	Kopf- und Extremitätsenschmerz, Lymphopenie, Malignomrisiko?, Herpesreaktivierung
Dimethylfumarat	Oral, 2× täglich	Flushing, Diarrhö, Oberbauchschmerzen, Lympho-/Leukopenien, sehr selten PML
Fingolimod	Oral, täglich	Transaminasenerhöhung, Bradyarrhythmie, Makulödem, selten opportunistische Infektionen (Kryptosporidiose, PML), Basalzellkarzinom, Lymphom
Glatiramerazetat	Subkutan, täglich bzw. 3× wöchentlich	Infektionsstellenreaktionen
Interferon-β-1a	Intramuskulär, 1× wöchentlich	Grippeartige Symptome, Transaminasenerhöhung, Infektionsstellenreaktionen, neutralisierende Antikörper, Auftreten oder Verschlechterung depressiver Symptome
Interferon-β-1a	Subkutan, 3× wöchentlich	
Interferon-β-1a pegyliert	Subkutan, 14-tägig	
Interferon-β-1b	Subkutan, jeden 2. Tag	
Mitoxantron	Intravenös, alle 3 Monate	Transaminasenerhöhung, kumulative Kardiotoxizität, (promyelozytische) Leukämie
Natalizumab	Intravenös, monatlich	PML, Hepatotoxizität, Herpesreaktivierung
Ocrelizumab	Intravenös, alle 6 Monate	Infusionsreaktionen, Reaktivierung viraler und bakterieller Infektionen, Mammakarzinom, Basalzellkarzinom
Teriflunomid	Oral, täglich	Lebertoxizität, Teratogenität

PML = progressive multifokale Leukenzephalopathie

Therapie mit Natalizumab eine JC-Polyomavirus-assozierte, **progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)** zu entwickeln, begrenzt dessen klinischen Einsatz (Warnke et al. 2015, 2016), auch vor dem Hintergrund, dass inzwischen zahlreiche Alternativpräparate zugelassen wurden.

Aber auch diese alternativen Substanzen haben jeweils ein spezifisches Risikoprofil. So ist kürzlich die Zulassung von Daclizumab zurückgenommen worden, nachdem es trotz Notfalltransplantation zu einem tödlichen Fall von Autoimmunhepatitis kam und in der Folge neben wei-

teren Fällen von Autoimmunhepatitis auch mindestens 8 Fälle von Autoimmunenzephalitiden bekannt wurden.

Die Kontraindikationen zum Einsatz von Fingolimod wurden kürzlich um „kardiale Vorerkrankungen“ erweitert. Zudem wurde auf ein mögliches Neoplasierisiko bei der Behandlung mit Fingolimod hingewiesen, und ähnliche mögliche Risiken werden für kürzlich zugelassene Präparate wie Cladribin und Ocrelizumab erwartet.

Unter dem Einsatz von Alemtuzumab kam es bereits in Studien zu tödlichen Komplikationen,

u. a. aufgrund von häufig beobachteter sekundärer Autoimmunität, die insbesondere dann bedrohlich werden kann, wenn sie das blutbildende System oder die Niere betrifft (Havla et al. 2016).

### ! Cave

**Da es durch den Einsatz „moderner“ MS-Therapeutika zu mitunter letalen Nebenwirkungen kommen kann, ist eine genaue Kenntnis über den Nutzen und die möglichen Risiken der eingesetzten Präparate obligat.**

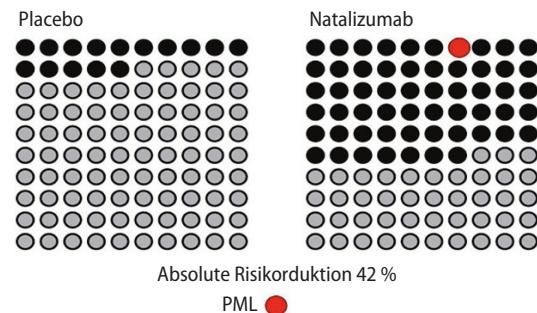
Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die moderne Immuntherapie einen Durchbruch für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit MS bedeutet. Sie macht jedoch umfangreiche Kenntnisse über die eingesetzten Präparate notwendig und häufig ein langfristiges Konzept zum Risikomanagement (bei Alemtuzumab z. B. eine Überwachung über mindestens 5 Jahre nach der letzten Infusion). Dies stellt eine zunehmende Herausforderung für Beteiligte des Gesundheitssystems dar. Als hilfreich für die Praxis erweisen sich in diesem Zusammenhang die Aufklärungsbögen sowie das Qualitätshandbuch zur Therapie der MS sowie der NMOSD (<http://www.kompetenznetzmultiplesklerose.de/fachinformationen/qualitaetshandbuch/>).

#### 2.1.7.3 Risiko und Nutzen der MS-Therapie

Die Zulassung von Immuntherapeutika zur Behandlung erfolgt in Deutschland nach sorgfältiger Prüfung von Nutzen und Risiken in zulassungsrelevanten Phase-III-Studien durch die europäische Zulassungsbehörde. Auch nach der Zulassung eines Präparates müssen Risiko und Nutzen gegeneinander abgewogen werden, was **Abb. 2.7** verdeutlicht.

Ein schwarzer Punkt in **Abb. 2.7** steht in dieser schematischen Darstellung für 1% aller Patienten, die in der jeweiligen Gruppe (Placebo oder Natalizumab) keine neue Krankheitsaktivität in der MRT (hier gemessen als neue oder sich vergrößernde T2-Läsion über 2 Jahre) zeigten. Ein grauer Punkt steht dagegen für jeweils 1% der Patienten, die weiterhin neue oder sich vergrößernde T2-Läsionen in der MRT zeigten.

Die absolute Risikoreduktion durch die Therapie liegt also – bezogen auf den hier illustrierten MRT-Endpunkt für eine Behandlung über 2 Jahre – bei 42% (Polman et al. 2006), eine Zahl, die im



**Abb. 2.7** Risiko und Nutzen der MS-Therapie am Beispiel von Natalizumab (Details s. Text)

Vergleich zu zugelassenen Therapien in anderen Indikationen hoch ist. Allerdings korreliert die Kontrolle der Krankheitsaktivität in der MRT nicht zwingend mit klinischen Parametern der Erkrankung wie beispielsweise der Schubaktivität oder einem Stillstand der Behinderungsprogression, weshalb klinische Größen für die Zulassung einer Therapie der MS als Endpunkte primär zu erfassen sind. Dennoch suggerieren die hier dargestellten MRT-Daten, dass ein großer Anteil beispielsweise auch von schub- oder über 2 Jahre progressionsfreien Patienten langfristig einen Nutzen von der Therapie haben könnte, da subklinische MR-Aktivität limitiert wird und weniger „Narben“ im Gehirn und Rückenmark entstehen. Dem gegenüber stehen jedoch die möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen; bei der Natalizumab-Therapie insbesondere das Risiko der Entwicklung einer PML.

Wie also ist der Nettonutzen der Behandlung einzuschätzen unter der Annahme, dass 1 Patient von 100 behandelten Patienten langfristig infolge der Behandlung an einer PML verstirbt oder eine hochgradige neue Behinderung erleidet? Eindeutig kann diese Frage nicht beantwortet werden. Dies liegt unter anderem auch darin begründet, dass der individuelle Nutzen einer Therapie bei zugleich schlecht abzuschätzendem Verlauf bisher nicht ausreichend vorhergesagt werden kann. Wie weiter oben erläutert, ist die unbehandelte MS mit schwerer Behinderung und reduzierter Lebenserwartung assoziiert, sodass es in vielen Fällen unausweichlich ist, dieses Risiko gegen das therapeutische Risiko abzuwägen. Damit ist zu erklären, weshalb eine Behandlung, die per definitivem „gelegentlich bis häufig“ mit einer potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkung einhergeht, weiterhin eine – wenn auch eingeschränkte – Zulassung zur Behandlung der MS besitzt.

## ?

### Fragen zur Lernkontrolle

- Welche Umweltfaktoren tragen zum Risiko der Entwicklung einer MS bei?
- Welche Rolle spielt die Genetik bei der MS?
- Welche Viren werden mit der Pathogenese der MS in Verbindung gebracht?
- Für welche „Variante“ der MS wurde ein spezifisches Antigen definiert und um welches Antigen handelt es sich?

## 2.2 Ambulant erworbene bakterielle Meningitis/ Meningoenzephalitis

*M. Kitzrow*

### ■■ Zum Einstieg

Bei der bakteriellen oder auch eitrig (= purulent) genannten Meningitis/Meningoenzephalitis handelt es sich immer um eine potenziell lebensbedrohliche entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems bzw. seiner Hüllen, verursacht durch Bakterien. Die Virulenz des Erregers und die Immunkompetenz des Wirtsorganismus sind dabei sowohl für die Krankheitsmanifestation als auch für die Prognose entscheidend. Im vorliegenden Beitrag werden zunächst die Charakteristika einiger wichtiger ZNS-pathogener Bakterien und Maßnahmen des Infektionsschutzes zu deren Eindämmung dargestellt. Danach folgt eine Beschreibung der Mechanismen, die die Mikroorganismen zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke befähigen, und schließlich wird die Entstehung und Ausbreitung der Entzündung im Hirngewebe erläutert.

### Bakterielle Meningitis/Meningoenzephalitis

#### — Epidemiologie:

- Aktuelle Inzidenz in den westlichen Industrienationen bei ca. 1/100.000 pro Jahr, mit teils erheblichen Unterschieden im internationalen Vergleich.
- Höchstes Erkrankungsrisiko während der ersten 2 Lebensjahre und in der Altersgruppe der über 65-Jährigen.
- Nationale Impfprogramme führen zu abnehmender Erkrankungsinzidenz und Verschiebung des Erregerspektrums.

- Nachweis vieler potenziell ZNS-pathogener Erreger auf Haut und/oder Schleimhäuten asymptomatischer Träger.

#### — Diagnostik:

- Bei begründetem Verdacht (ggf. nach Ausschluss eines relevanten Hirndrucks) schnellstmögliche Liquordiagnostik zur Diagnosesicherung und zum Erregernachweis.

#### — Therapie:

- Bereits bei begründetem Verdacht sofort und noch vor definitiver Diagnosesicherung Beginn einer empirischen systemischen Antibiotikabehandlung.
- Nach erfolgtem Erregernachweis respektive in Kenntnis des jeweiligen Antibiotogramms ist ggf. eine Anpassung der antimikrobiellen Therapie erforderlich.

➤ **In der Literatur werden die Begriffe „Meningitis“ und „Meningoenzephalitis“ vielfach synonym benutzt, wobei letzterer die bereits eingetretene Ausbreitung der Entzündung über die Pia mater hinaus ins Hirnparenchym umfasst und deshalb im folgenden Text Verwendung finden soll. Eine anatomische Barriere zwischen weicher Hirnhaut und dem darunterliegenden Gewebe existiert zudem auch nicht.**

Die bakterielle Meningoenzephalitis ist eine der bedrohlichsten Erkrankungen in der Neurologie. Einer raschen (liquorchemischen) Diagnostik und dem zügigen Beginn einer antimikrobiellen Therapie kommt daher ein hoher Stellenwert zu. Dieser Beitrag rekapituliert zunächst die wichtigsten Erreger einer bakteriellen Meningoenzephalitis. Nachfolgend werden der physiologische Aufbau der Blut-Hirn-Schranke sowie die im Rahmen einer Meningoenzephalitis ablaufenden Pathomechanismen dargestellt.

#### ! Cave

**Eine bakterielle Meningitis/Meningoenzephalitis ist immer eine invasive und lebensbedrohliche Erkrankung. Die Infektion erfolgt meist hämatogen, seltener per continuitatem.**

## 2.2.1 Erregerspektrum

Das bakterielle Erregerspektrum variiert in den unterschiedlichen Altersgruppen. So wird eine bakterielle Meningoenzephalitis bei Kindern und Erwachsenen überwiegend durch *Streptococcus pneumoniae* („Pneumokokken“) und *Neisseria meningitidis* („Meningokokken“) hervorgerufen. Insbesondere mit zunehmendem Lebensalter (>50 Jahre) und bei herabgesetzter Immunkompetenz sind in abnehmender Häufigkeit auch *Listeria monocytogenes* (<5%), *Staphylokokken* (1-9%), gramnegative Enterobakterien und *Pseudomonas aeruginosa* (< 10%) sowie *Haemophilus influenzae* (1-3%) ursächlich.

Im Säuglingsalter werden innerhalb der ersten 3 Lebensmonate insbesondere Gruppe-B-Streptokokken (*Streptococcus agalactiae*) und *Listeria monocytogenes*, seltener auch *E. coli* als pathogene Erreger nachgewiesen (Al Bekairy et al. 2014; Brouwer et al. 2010)

Tab. 2.2 fasst die wichtigsten Erreger einer eitrigen Meningoenzephalitis zusammen.

### Epidemiologische Surveillance (Überwachung) und Auswirkungen nationaler Immunisierungsprogramme

Seit Beginn dieses Jahrtausends hat sich die Häufigkeit der bakteriellen Meningitis/Meningoenzephalitis in den westlichen Industrienationen nahezu halbiert (Castelblanco et al. 2014; European Centre for Disease Prevention and Control 2014). Diese Entwicklung ist das Resultat der konsequenten Durchführung nationaler Immunisierungsprogramme, der prophylaktischen Antibiotikagaben während der Schwangerschaft nach positivem Screeningbefund (Streptokokken der Gruppe B) und, in begrenztem Umfang, auch der Implementierung suffizienter Hygienerichtlinien im Umgang mit potenziell erkrankten Personen. Allerdings sind die publizierten Erkrankungszahlen wegen der in den meisten Ländern (darunter auch Deutschland) nur für die *invasive Meningokokkenerkrankung (IME)* bestehenden, generellen gesetzlichen ärztlichen Meldepflicht (Krankheitsverdacht, Erkrankung, Tod) nur bedingt reliabel.

Nachfolgend werden Aspekte der Immunisierungsprogramme in Bezug auf die in Tab. 2.2 genannten Erreger aufgeführt:

**Streptococcus pneumoniae:** Die im Rahmen der nationalen europäischen Immunisierungsprogrammen eingesetzten Impfstoffe sind gegen 10, 13 oder 23 der über 90 bekannten Serotypen gerichtet. In Deutschland empfiehlt die ständige Impfkommission (STIKO) für Kinder im 1. und 2. Lebensjahr generell die Vakzination mit einem Pneumokokkenkonjugatimpfstoff (13-valenter Impfstoff), anschließend sollen nur noch Angehörige einer Risikogruppe eine entsprechende Immunisierung erhalten (Stand: 2017) (Htar et al. 2015).

**Neisseria meningitidis:** Schon 2006 wurde von der STIKO die Empfehlung zur generellen Durchführung einer Meningitis-C (MenC)-Impfung für Kinder im 2. Lebensjahr ausgesprochen. Daraufhin ist vom Robert Koch-Institut (RKI) bereits für den Berichtszeitraum 2012 bis 2015 gegenüber 2009 bis 2011 eine Abnahme der jährlichen IME-Inzidenz von 0,51 auf 0,40 Erkrankungen/100.000 Einwohner dokumentiert worden. 2014 ließ sich bei den 14 europäischen Staaten, die die MenC-Impfung mit einem Konjugatimpfstoff fest in ihre nationalen Immunisierungsprogramme für Kinder implementiert hatten, eine Halbierung der Rate entsprechender Erkrankungsfällen gegenüber dem Rest Europa beobachten (14% vs. 27%). Allerdings kommt es bereits innerhalb der ersten 12–18 Monate nach erfolgter einmaliger Vakzination im Säuglings- oder Kleinkindesalter (u. a. Deutschland) meist bereits wieder zu einem deutlichen Abfall des individuellen Antikörpertiters, sodass im Falle einer Exposition kein effektiver Schutz mehr gegeben ist. Endemisch betrachtet beruht der protektive Effekt für die Gesamtbevölkerung also darin, durch eine möglichst flächendeckende Immunisierung die Anzahl der (asymptomatischen) Meningokokken-C-Träger weitestgehend zu reduzieren und damit auch das Infektionsrisiko für Risikogruppen.

2013 erhielt ein oberflächenproteinbasiertes Impfstoff (4CMenB) gegen Meningokokken der Serogruppe B in Europa seine Zulassung. Die enthaltenen insgesamt 4 immunogenen Epitope werden jedoch nur auf ca. 80% der betreffenden Krankheitserreger exprimiert. Gegenwärtig liegen noch keine Daten zur Wirksamkeit bezüglich klinischer Endpunkte vor. Die Ergebnisse der Zulassungsstudien legen bei Impfungen von Säuglingen und Kleinkindern eine anfänglich sehr gute Wirksamkeit der induzierten Immunantwort gegenüber den abgedeckten Stämmen nahe. Aber auch hier kommt es bereits nach einem Jahr wieder zu einem deutlichen Abfall des Antikörpertiters. Bei Jugendlichen ließ sich eine stabile Persistenz beobachten.

Für Deutschland kommt die STIKO zu dem Schluss, dass aus der rezenten Studienlage (2016) noch keine ausreichende Evidenz resultiert, die eine generelle Impfempfehlung zulässt. Allerdings sollten Menschen mit spezifischen Grunderkrankungen zusätzlich zu einer Vakzination mit einem quadrivalenten Konjugatimpfstoff gegen Meningokokken der Serogruppen A, C, W<sub>135</sub> und Y auch gegen Meningokokken der Serogruppe B immunisiert werden (Cohn et al. 2013; Borrow et al. 2013; Vogel et al. 2013).

**Haemophilus influenzae:** *Haemophilus influenzae* zählte vor Einführung des entsprechenden Konjugatimpfstoffes gegen den Serotyp B (Hib) Anfang der 1990-er Jahre zu den 3 häufigsten Erregern der Meningoenzephalitis bei Kleinkindern und Kindern bis zum Alter von 5 Jahren. Heutzutage kommen invasive *Haemophilus-influenzae*-Erkrankungen (IHIE) in den wirtschaftsstarken Nationen nur noch selten vor. Im Jahr 2014 wurde für Europa eine durchschnittliche Inzidenzrate von nur noch 0,6/100.000 Einwohner dokumentiert. Diese Entwicklung veranschaulicht eindrücklich Sinnhaftigkeit und Nutzen der flächendeckenden Implementierung von Standardimpfungen in die medizinische Grundversorgung der Bevölkerung. Unbekapselte Stämme von *Haemophilus influenzae* sind nach Einführung dieser nationalen Hib-Vakzinationspro-

**Tab. 2.2** Wichtige bakterieller Erreger einer eitrigen Meningoenzephalitis mit spezifischen Charakteristika der einzelnen Erreger\*. (Nach Brouwer et al. 2010; RKI Epidemiologisches Bulletin 2016; European Center for Disease Prevention and Control 2016)

Erreger	Charakteristika	
Streptococcus pneumoniae: (grampositive Kokken)	Infektionsweg	I. d. R. endogene Infektionen, ausgehend von den Schleimhäuten des oberen Respirationstraktes (natürliches Habitat!)
	Unterteilung	90 unterschiedliche Serovare, nur ein Teil ist pathogen
	Inzidenz/Jahr	<i>IPE</i> : 4,8/100.000, ca. 1/3 davon mit Meningoenzephalitis mit steigender Tendenz seit Einführung der Konjugat-Impfstoffe
	Risikogruppe	V. a. $\geq 65$ -Jährige (13,8/100.000), gefolgt von Säuglingen $\leq 1$ Jahr (11,3/100.000)
	Verhältnis m:w	Leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechtes
	Saisonales Auftreten	Anstieg der Erkrankungsrate im Herbst, Gipfel im Dezember (wie bei respiratorischen Infektionserkrankungen typisch)
	Letalität der IPE	Bis zu 20%
	Besonderheiten	Häufigster Erreger der bakteriellen Meningoenzephalitis in Europa und Nordamerika; in Deutschland Meldepflicht für IPE nur in den neuen Bundesländern (Stand 2017)
Neisseria meningitidis: (gramnegative Kokken)	Infektionsweg	Über Nasopharynx, entweder als endogene Infektion (ca. 10% der Gesunden sind kolonisiert) oder als „Tröpfcheninfektion“
	Unterteilung	13 unterschiedliche Serogruppen: B (64%, fallende Tendenz) > C (16%) >> Y (cave: bei $> 65$ -Jährigen aber ca. 30%) und W (steigende Tendenz!)
	Inzidenz/Jahr	<i>IME</i> : 0,5/100.000, davon ca. 40% mit Meningoenzephalitis
	Risikogruppe	Säuglinge $\leq 1$ Jahr (10,1/100.000) > Kinder von 1–4 Jahren (2,5/100.000) > Adoleszenz (16–24 Jahre) (0,7/100.000)
	Verhältnis m:w	Annähernd ausgeglichen
	Saisonales Auftreten	Maximum der Erkrankungen in den Wintermonaten mit beständigem Rückgang bis Juli/August
	Letalität der IME	Insgesamt bis 10%
	Besonderheiten	Generelle ärztliche Meldepflicht In 10–20% der Fälle verbleiben relevante neurologisch Langzeitfolgen Haupterregerreservoir: Altersgruppe der Adoleszenten
Listeria monocytogenes: (grampositive, begeißelte Stäbchen)	Infektionsweg	I. d. R. oral durch Inkorporation kontaminierte Lebensmittel (Rohmilchkäse, rohe und gekochte Fleischwaren, Speiseeis u. a.) Seltener als Weichteilinfektion
	Unterteilung	13 unterschiedliche Serovare
	Inzidenz/Jahr	<i>ILE</i> : 0,6/100.000, allerdings werden nur schwere Verläufe erfasst, in 15–30% liegt eine Meningoenzephalitis vor
	Risikogruppe	Säuglinge $\leq 1$ Jahr (2,8/100.000), gefolgt von den $\geq 65$ -Jährigen (1,9/100.000 mit steigender Tendenz), immunkompromittierte Personen
	Verhältnis m:w	Männer:Frauen = 1,2:1
	Saisonales Auftreten	Höchste Erkrankungsinzidenz im Januar, allerdings zweiter Gipfel im Juli bis September
	Letalität der ILE	9,5%, (20–30% bei Listerien-Meningoenzephalitis), erhebliche Schwankungen in Abhängigkeit von der individuellen Immunkompetenz
	Besonderheiten	Häufig subakute Verläufe mit viral/apurulent anmutendem Liquorbefund Resistent gegenüber Cephalosporinen („Listerienlücke“)

■ Tab. 2.2 (Fortsetzung)

Erreger	Charakteristika	
Haemophilus influenzae (gramnegative Stäbchen)	Infektionsweg	Meist „Tröpfcheninfektion“ über den Nasopharynx, selten endogene Infektion (bei 30–50% der Gesunden Bestandteil der Schleimhautflora der oberen Atemwege)
	Unterteilung	6 unterschiedliche Serovare, allerdings auch kapsellose und somit nicht typisierbare Stämme
	Inzidenz/Jahr	IHIE: 0,6/100.000, davon ca. 11% mit Meningoenzephalitis
	Risikogruppe	Säuglinge $\leq 1$ Jahr (4,0/100.000), gefolgt von den $\geq 65$ -Jährigen (1,7/100.000)
	Verhältnis m:w	Annähernd ausgeglichen
	Saisonales Auftreten	Maximum der Erkrankungen während der Wintermonate mit Abnahme der Fallzahl zum Sommer hin (Minimum im August)
	Letalität	3–8%
	Besonderheiten	Erheblicher Rückgang der Inzidenz, v. a. im Säuglingsalter seit Implementierung der Hib-Schutzimpfung

\* Die Angaben entsprechen jeweils den ermittelten (Durchschnitts-) Werten für Gesamteuropa.

**Abkürzungen:** IPE = invasive Pneumokokkenerkrankung (Pneumonie und Bakteriämie/Sepsis oder Meningitis/Meningoenzephalitis und/oder Bakteriämie/Sepsis), IME = invasive Meningokokkenerkrankung (Meningitis/Meningoenzephalitis und/oder Bakteriämie/Sepsis), ILE = invasive Listerienerkrankungen, IHIE = invasive Haemophilus-influenzae-Erkrankung. Hib = Haemophilus influenzae Typ B

gramme gegenwärtig für ca. 80% aller IHIE (mit vorliegendem Ergebnis eines Typisierungsverfahrens) in Europa verantwortlich. Ihre Quote nahm dabei während der letzten 5 Jahre einen beständig ansteigenden Verlauf. Auf den am stärksten humanpathogenen Serotyp B (bekapselt) entfallen hingegen nur noch 6% aller Erkrankungen, auf den ebenfalls bekapselten Serotyp F 9%. Liegt das Patientenalter allerdings über 25 Jahre, findet sich mit 57% der Fälle weiterhin vorrangig der Serotyp B (Puig et al. 2014; Collins et al. 2016).

Gegen *Listeria monocytogenes* existiert zurzeit keine Impfung.

## 2.2.2 Aufbau und Funktion der Blut-Hirn-Schranke

Die Blut-Hirn-Schranke (BHS) ist eine physiologische Barriere zwischen dem Gefäßsystem und dem zentralen Nervensystem (ZNS). Ihre Aufgabe ist es, das Hirngewebe vor Krankheitserregern und Toxinen zu schützen.

Im Bereich der Kapillaren des ZNS bilden spezifische Endothelzellen, eine Basallamina (bestehend aus extrazellulären Matrixproteinen), die Perizyten sowie fußartige Fortsätze der Astrozyten gemeinsam die Blut-Hirn-Schranke, die auch „neurovaskuläre Einheit“ genannt wird (Daneman

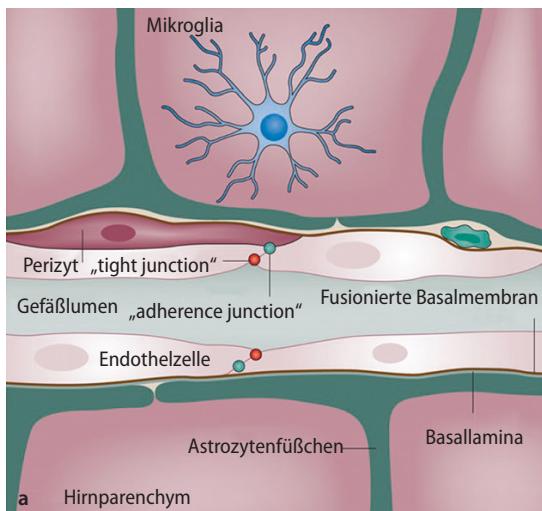
2012; Armulik et al. 2005; Carmignoto et al. 2010) (Abb. 2.8). Diese sowohl strukturelle als auch funktionelle Barriere verhindert die Passage nahezu aller Moleküle, mit Ausnahme sehr kleiner und lipophiler Teilchen, und gewährleistet so ein neutrales Mikromilieu innerhalb des zentralen Kompartmentes. Zwischen den Ausläufern der Astrozyten befindliche, perivaskuläre Makrophagen gewährleisten die erste Stufe der ortsständigen Immunabwehr nach Überwindung der BHS (Carmignoto et al. 2010).

### Neurovaskuläre Einheit

Eine neurovaskuläre Einheit besteht aus einer Kapillare im Bereich des ZNS und der sie umgebenden Strukturen (Endothel, Basallamina, Perizyten und Astrozyten).

Die **Endothelzellen** des ZNS unterscheiden sich grundlegend von denen aller anderen Gewebe. Einerseits sind diese mitochondrienreichen Zellen hoch polarisiert, wodurch in Kombination mit den in großer Zahl vorhandenen, durch transmembranöse Proteine gebildeten „**tight junctions**“ (TJ) der parazelluläre Transfer selbst für Ionen erheblich begrenzt wird, andererseits fehlen

## Kapillaren (neurovaskuläre Einheit)



a Hirnparenchym

## Post-kapilläre Venolen und Venen

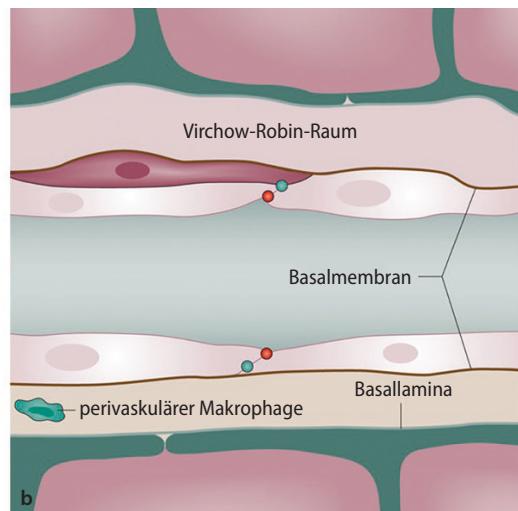


Abb. 2.8a, b Schematischer Aufbau der Blut-Hirn-Schranke: a im Bereich der Kapillaren (neurovaskuläre Einheit), b im Bereich postkapillärer Venolen und Venen. (Aus: Coureuil et al. 2017)

Fensterungen im Endothel, und die niedrige Anzahl zytoplasmatischer Vesikel führt zu einer geringen Pino- und Transzytoserate.

Der elektrische Gradient ermöglicht zudem die Ausbildung spezieller transmembranöser Transporteigenschaften; darunter sogenannte Efflux-Carrier für niedermolekulare lipophile Toxine, die zuvor passiv die BHS überwunden haben, sowie Transportmoleküle zur Versorgung des Gehirns mit essenziellen Nährstoffen.

Wie in anderen Bereichen des Körpers verfügen auch die Endothelien des ZNS über „adherence junctions“ (AJ), die, ähnlich den TJ, über ein Transmembranprotein die Zell-Zell-Adhäsion bewirken. An der Membraninnenseite sind diese Makromoleküle mit den Aktinfilamenten des Zytoskeletts vernetzt und/oder haben Verbindung zu intrazellulären Signalproteinen. Somit sind AJ und TJ in eine Vielzahl von Endothelfunktionen wie der Aufrechterhaltung der Membranpolarität, der Membranstabilität und auch der Permeabilität der BHS involviert. Auch eine direkte Interaktion zwischen diesen beiden Kontaktstrukturen selbst wurde mittlerweile belegt (Daneman 2012; Armulik et al. 2005).

Lumenwärts ist das Endothel von einer Polysaccharidschicht, der **Glykokalyx**, überzogen. Diese innerste Barriere spielt eine entscheidende Rolle beim Aufbau des kolloidosmotischen Druckgradienten und behindert die Interaktion zwischen Blutbestandteilen und der Endotheloberfläche.

Auch **Astrozyten** und **Perizyten** beeinflussen die Funktion der BHS direkt. Zudem sind beide Zelltypen in die Regulierung des Muskeltonus der muralen glatten Muskelzellen involviert und somit auch an der Kontrolle des zerebralen Blutflusses beteiligt (Carmignoto et al. 2010). Ihr Beitrag zur Verhinderung des Eindringens von Mikroorganismen ins ZNS ist jedoch nur ansatzweise bekannt.

Eine besondere Bedeutung bei der Regulation der Wasserhomöostase des Gehirns kommt den Astrozyten zu, deren lumenwärts gerichtete Fortsätze die Aquaporin-4-Wasserkanäle exprimieren (Haj-Yasein et al. 2011).

## 2.2.3 Pathophysiologie der bakteriellen Meningo-enzephalitis

Die an der Entstehung und Entwicklung einer Meningoenzephalitis beteiligten Mechanismen sind äußerst umfangreich. Sie umfassen u. a. Funktionsstörungen der BHS sowie immunologische underregerinduzierte Reaktionen der neurovaskulären Einheit, direkte und indirekte toxische Wirkungen der ZNS-pathogenen Mikroorganismen selbst, Konsequenzen der Aktivierung der körpereigenen Infektabwehr, Effekte exzitatorischer Neurotransmitter und sekundäre Erkrankungsfolgen wie zerebrale Ischämien oder Gewebehypoxien.

Eine Vielzahl der potenziell Meningoenzephalitis verursachenden Keime, darunter auch *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* und *H. influenzae*, besiedeln die Haut, den Nasooropharynx, den oberen Respirationstrakt, den Gastrointestinaltrakt oder auch die vaginale Schleimhaut gesunder Menschen. Die Kolonisation kann permanent, vorübergehend oder intermittierend sein.

In der Regel kommt es nur unter besonderen Umständen (Verletzungen, Immunschwäche) zu einer Penetration der Bakterien durch die äußeren Zellbarrieren und zu einer lokalen Entzündung. Hiervon ausgehend ist eine systemische Aussaat über den Blutkreislauf, in selteneren Fällen auch eine Ausbreitung per continuitatem (z. B. bei Mittelohrprozessen), Voraussetzung für den Befall des ZNS. Für einige Erreger (u. a. *Hib* und *S. pneumoniae*) existieren Hinweise auf eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß der Bakteriämie und der Wahrscheinlichkeit, an einer Meningoenzephalitis zu erkranken. Ob hingegen auch für (hochvirulente) Keime wie *N. meningitidis* eine solche Beziehung mit einem krankheitsauslösenden Schwellenwert existiert, ist bislang ungeklärt.

Das Überleben im Blutstrom des Wirtes – trotz der körpereigenen Immunabwehr (wesentlich in Form von komplement- und antikörpervermittelter Phagozytose) – ist daher ein grundlegendes Virulenzmerkmal solcher ZNS-pathogener Bakterien. Diese Resistenzegenschaft beruht z. T. darauf, dass schlagartig nach Erreichen des Intravasalraumes bei den Erregern eine Modifikation des (bakteriellen) genomischen Transkriptionsprofils einsetzt und damit eine Veränderung der Zellwandbeschaffenheit, eine gesteigerte Expression von komplementregulierenden Proteinen sowie eine vermehrte Eisenaufnahme bewirkt wird. Andere Mikroorganismen (z. B. *E. coli*) entziehen sich der Körperabwehr durch die Aufnahme in antigenpräsentierende Zellen (APC, wie Makrophagen, dendritische Zellen) und in neutrophile Granulozyten. Nach der rezeptorvermittelten Phagozytose vermehren sich diese Bakterien dann intrazellulär und damit geschützt vor den Einflüssen des Immunsystems (Van Sorge und Doran 2012).

Die Erreger, die in ausreichender Anzahl im Blutstrom überlebt haben, gelangen schlussendlich mit dem Kreislauf ins Gehirn. Die Mechanismen, über die ZNS-pathogene Keime die zunächst noch intakte BHS überwinden, sind unterschiedlich und zum Teil komplex. Eine genauere Beschreibung folgt im nächsten Abschnitt.

Zunächst kann die bakterielle Entzündung auf die Meningen begrenzt bleiben, häufig folgt jedoch eine Invasion in das angrenzende Hirnparenchym mit daraus resultierender zusätzlicher diffuser oder lokaler Enzephalitis. Als Konsequenz der inflammatorischen Prozesse kommt es zu einer zunehmenden Störung der BHS-Funktion mit erhöhter Permeabilität. Im Zuge des graduellen Zusammenbruchs dieser Barriere gelingt weiteren Bakterien, aber auch zellulären und humoralen Bestandteilen des Immunsystems, nun die Passage aus der Blutbahn ins Gehirn, woraus sich eine Akzeleration und Ausdehnung der Entzündung ergibt. Im Liquor cerebrospinalis bilden sich diese Vorgänge als (granulozytäre) Pleozytose mit >1000 Zellen/ $\mu$ l, begleitet von einer mitunter exzessiven Eiweißvermehrung ab.

### 2.2.3.1 Eigenschaften pathogener Bakterien zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke

Prinzipiell stellt die Blut-Hirn-Schranke ein unüberwindbares Hindernis für Makromoleküle und damit auch für alle körperfremden Zellen dar. Daher sind ein ausreichendes Ausmaß der Bakteriämie und die Bindung der Erreger an die mikrovaskuläre ZNS-Endothelzell-Schicht sowie deren anschließende Invasion unabdingbare Voraussetzungen für die Entstehung einer Meningoenzephalitis.

Bereits eine intakte zerebrale Mikrozirkulation hat direkte Auswirkungen auf das Erkrankungsrisiko. Ein physiologischer Blutfluss verursacht Scherkräfte, die wiederum die endotheliale Funktion in den Kapillaren und Arteriolen des ZNS verbessern. So ist für *N. meningitidis* eine schlechtere luminale Adhäsion bei guter lokaler Perfusion belegt (Van Sorge und Doran 2012).

Viele potenzielle Meningoenzephalitis-Erreger weisen Gemeinsamkeiten bei der initialen Interaktion mit der ZNS-Endothelschicht auf:

Zunächst verfügt ein Großteil der entsprechenden Bakterien über Pili (Härchen) oder kleine Fibrillen, über die der erste Kontakt zustande kommt. Im Weiteren erfolgt eine Downregulation der Expression bestimmter bakterieller Kapsel-Polysaccharide, die während des Transports im Blutstrom eine gewisse immunologische Resistenz bewirkt haben, nun aber die Passage der BHS behindern würden. Schließlich schütten diverse Erreger spezifische Toxine aus, die die Endothelzellen schädigen und so die Permeabilität der

Barriere erhöhen (Van Sorge und Doran 2012; Kim 2008).

Eine Vielzahl von Liganden auf der Oberfläche von Bakterien und lumenwärts ausgerichtete Rezeptoren des Endothels, die überwiegend durch Kopplung an ein G-Protein intrazelluläre Signallewege aktivieren, wurden bereits identifiziert und ausgiebig untersucht. Trotz einer erheblichen Diversität im Detail zwischen den unterschiedlichen Spezies finden sich doch prinzipielle Übereinstimmungen in Bezug auf die bei der Überwindung der BHS stattfindenden Prozesse (Kim 2008).

### ■■ Bindung ZNS-pathogener Bakterien an die neurovaskuläre Einheit

Die Invasion eines Bakteriums ins ZNS beginnt mit der Bindung zwischen sogenannten mikrobiellen Adhäsinen und Rezeptoren der Endothelzelle. Der Laminin-Rezeptor (LR) und der „platelet activating factor receptor“ (PAFr) sind dabei die für die wichtigsten ZNS-pathogenen Keime (*N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*) gemeinsamen Bindungsstellen.

Die Interaktion mit der BHS erfolgt dabei nicht immer direkt, z. T. sind auch „Bridging-Moleküle“ der Extrazellulärarmatrix involviert (z. B. Fibronectin) (Banerjee et al. 2011; Kim et al. 2011; Kim 2006).

Die sequenzielle Bindung an Rezeptoren setzt endothelial unterschiedliche intrazelluläre Signallewege in Gang. Dies ist eine wesentliche Voraussetzung für den Transfer des Bakteriums durch die BHS (Abb. 2.9).

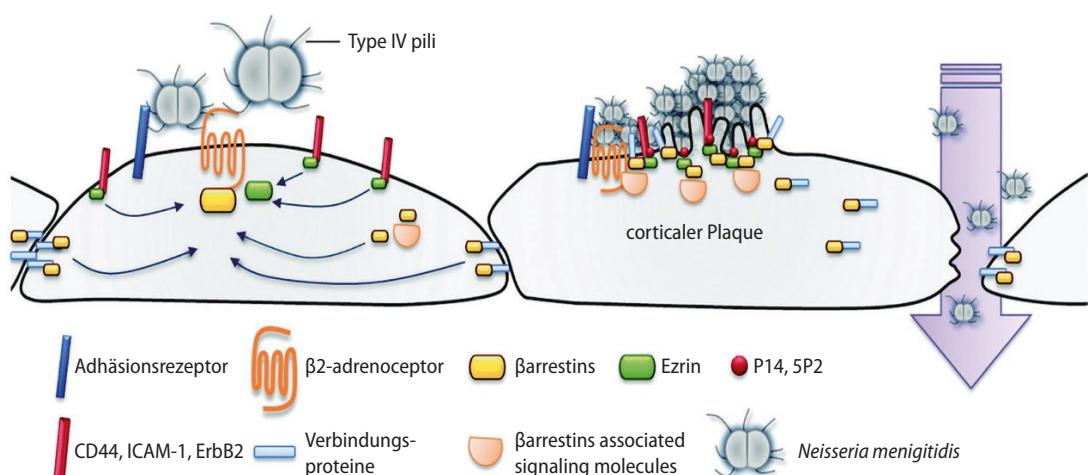
Die Ausschüttung von inflammatorischen Zytokinen bewirkt eine vermehrte Expression von bakterienbindenden Rezeptoren auf Wirtszellen und/oder von intrazellulären Botenstoffen. Einige Spezies, darunter auch *S. pneumoniae*, nutzen diesen Mechanismus, indem sie selbst die Chemokinliberation induzieren und so ihre Aufnahme in Endothelzellen forcieren. Wichtig ist in diesem Kontext, dass sich diese durch Mikroorganismen gezielt hervorgerufene Freisetzung von Mediatoren hinsichtlich ihrer Zusammensetzung an Zytokinen von der generellen Immunantwort des Wirtes auf potenzielle Krankheitserreger wesentlich unterscheidet (Kim 2008).

Abgesehen von Infektionen mit *N. meningitidis* und *Hib* wird die Ausschüttung der stark proinflammatorisch wirkenden Zytokine TNF- $\alpha$  und Interleukin-1 (IL-1) typischerweise nicht induziert. Hierin ist möglicherweise die Erklärung zu sehen, weshalb die beiden genannten Spezies durch eine außergewöhnlich hohe Virulenz und sehr fulminante Krankheitsverläufe gekennzeichnet sind (Van Sorge und Doran 2012).

### ■■ Passage ZNS-pathogener Bakterien durch die neurovaskuläre Einheit

Grundsätzlich existieren drei Möglichkeiten der Passage durch die BHS: Im Einzelnen handelt es sich um

- I – den transzellulären Transfer (u. a. *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *E. coli*) ohne Zerstörung der „tight junctions“ und ohne Bakterienvermehrung in der Endothelzelle,



■ Abb. 2.9a–c Liganden-Rezeptor-Bindung, Induktion intrazellulärer Signallewege und deren Effekte auf die BHS

Permeabilität am Beispiel von *N. meningitidis*. Weitere Details s. Text. (Aus Coureuil et al. 2012)

- **II – den parazellulären Transfer** (u. a. *Borrelia* spp.) mit oder ohne Zerstörung der „tight junctions“ und
- **III – das „Trojanisches-Pferd-Prinzip“** (unter anderem *L. monocytogenes*), wobei die Transmigration pathogener Mikroorganismen innerhalb einer infizierten phagozytierenden Zelle des Immunsystems erfolgt (Abb. 2.10).

**Die Passage eines Bakteriums durch die BHS kann auf drei unterschiedliche Arten erfolgen:**

- **als Transfer direkt durch die Endothelzellen selbst (I)**
- **zwischen den Zellen der neurovaskulären Einheit hindurch (II) oder**
- **nach dem Prinzip des „Trojanischen Pferdes“ (III), wie (I) ebenfalls über einen transzellulären Transportweg.**

Einige Spezies gelangen auf mehr als eine dieser Arten ins Hirngewebe.

Beim transzellulären Transfer (siehe I) muss zunächst rezeptorvermittelt eine Reorganisation des Aktinzytoskeletts (Aktinpolymerisation) der Endothelzelle induziert werden. Beim sogenannten „Zipper-Mechanismus“ wird das Bakterium passiv über eine Membranausstülpung inkorporiert. Beim „Trigger-Mechanismus“ sind zusätzlich in die Wirtzelle injizierte Mediatoren für die Einschleusung erforderlich (Kim 2008). Nach der Internalisierung in eine Vakuole, bestehend aus einem Abschnitt der Zellmembran, passieren die Erreger die BHS und verlassen auf der lumenabgewandten Seite wieder die Endothelzelle. Einige Spezies sind in der Lage, während des Transfers zusätzlich intrazelluläre Signalwege zu modulieren. Beispielsweise verhindern Bakterien wie *E. coli* auf diese Weise ihre eigene Zersetzung während der Passage, indem sie die Fusion der Vakuolen mit Lysosomen unterbinden (Kim 2006, 2008).

### 2.2.3.2 Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke

Mit der Progression des Entzündungsprozesses kommt es zu einer zunehmenden Zerstörung der Integrität der BHS. Daran sind eine Vielzahl von Faktoren beteiligt.

Neben der transzellulären Passage gewinnt insbesondere mit fortschreitender Erkrankungsdauer die parazelluläre Translokation ins Hirnpa-

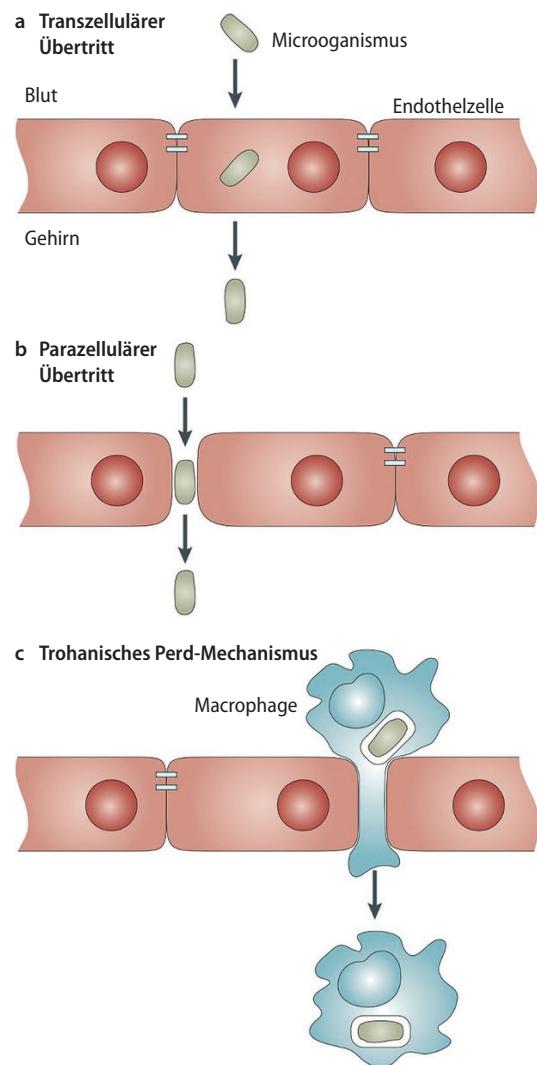


Abb. 2.10 Passage der Bakterien durch die Blut-Hirn-Schranke (BHS). (Aus: Kim 2008)

renchym an Bedeutung. Hierfür ist entweder eine Zerstörung der TJ und AJ, überwiegend durch direkte Einwirkung sezernierter Bakterientoxine, erforderlich, oder es bedarf einer spezifischen Interaktion zwischen diesen Strukturen und dem eindringenden Mikroorganismus, sodass die „Schranke“ quasi vorübergehend geöffnet wird (Van Sorge und Doran 2012).

Unter anderem schüttet *S. pneumoniae* Giftstoffe aus, die eine regelrechte „Durchlöcherung“ der BHS verursachen. Darüber hinaus bewirken die freigesetzten Toxine eine Verstärkung der Immunantwort des Körpers mit gesteigerter Zytokin-/Chemokin-Ausschüttung, die, wie oben bereits erwähnt, ihrerseits selbst die Schranken-

funktion negativ beeinflussen können. Beispielsweise ist für bestimmte Erreger (s. oben) eine gesteigerte systemische Expression von TNF- $\alpha$  mit einer erhöhten Permeabilität der BHS vergesellschaftet, für andere hingegen nicht (Barichello et al. 2011).

Daneben induzieren einige Bakterien (u. a. *E. coli*, *S. pneumoniae*) die Bildung von Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) in ZNS-Endothelzellen, wodurch ebenfalls die Migration der Erreger ins Hirngewebe erleichtert wird.

Neben diesen eher unspezifischen Methoden zur Störung der BHS-Integrität greifen einige Spezies zum Verlassen der Blutbahn auch auf komplexere Strategien zurück. *N. meningitidis* und *E. coli* benutzen ihre Oberflächenadhäsionsmoleküle (Typ-IV-Pili bei *N. meningitidis*, OmpA bei *E. coli*), um über die Aktivierung intrazellulärer Signallewege schlussendlich eine Konformitätsänderung im Bereich bestimmter AJ-Proteine (u. a. „vascular endothelial cadherin“) zu bewirken, wodurch die parazelluläre Translokation ermöglicht wird. Zusätzlich induziert *N. meningitidis* die Freisetzung von Matrix-Metalloproteinase 8 (MMP 8) aus neutrophilen Granulozyten des Wirtes, die eine spezifische Spaltung des TJ-Proteins Occludin verursacht und zu einer weiteren Schwächung der Barrierestruktur beiträgt.

Andere Mikroorganismen (z. B. *Bacillus anthracis*) wiederum injizieren Proteasen und/oder Toxinkomplexe in die Endothelzellen und bewirken dadurch eine weitgehende Unterbindung des endosomalen Proteintransports. Dadurch kommt nicht nur das Recycling von Konnektivitätsstrukturen der AJs und TJs zum Erliegen, sondern mit weiterreichenden Folgen auch die Zell-zu-Zell-Kommunikation (Van Sorge und Doran 2012).

Schlussendlich tragen auch diverse Faktoren der Immunantwort des Wirtsorganismus zum Zusammenbruch der BHS bei. Zwar sind neutrophile Granulozyten entscheidend für die Verhinderung und Eindämmung einer bakteriellen Sepsis, jedoch ist in unterschiedlichen Tiermodellen zur Pneumokokken- und Hib-Meningoenzephalitis die Prävention der Leukozytenmigration ins ZNS mittels Anti-CD18-Antikörpern mit einer signifikant verringerten Letalität vergesellschaftet (Banarjee et al. 2011).

Die o. g. Vorgänge können sich auch im Bereich des die Ventrikel auskleidenden Ependyms abspielen.

### 2.2.3.3 Aufrechterhaltung und Expansion der Meningo-enzephalitis

Die von den Komponenten der BHS vermittelte Immunantwort auf die Bakterämie und den initialen Kontakt eines pathogenen Agens mit dem ZNS-Endothel ist essenziell für eine effektive Beiseitigung des entsprechenden Mikroorganismus, bevor es diesem gelingt, in das Hirnparenchym einzudringen. Zeitpunkt und Ausmaß der Bereitstellung neutrophiler Granulozyten sind entscheidend für den Erkrankungsverlauf (Van Sorge und Doran 2012).

Andererseits verursacht eine anhaltende Exposition gegenüber neurotropen Erregern in vielen Fällen eine inadäquat starke Aktivierung der neurovaskulären Einheit mit konsekutiv überschießender Inflammation, wodurch sowohl die Schrankenfunktion weiter kompromittiert wird, als auch unmittelbar eine neuronale Schädigung hervorgerufen werden kann (Banarjee et al. 2011).

Es gibt jedoch auch konträre Krankheitsverläufe mit einer Down-Regulation der physiologischen Abwehrmechanismen. Die Proliferation und Ausbreitung von *B. anthracis* im Gehirn wird beispielsweise durch die induzierte Suppression der Chemotaxis neutrophiler Granulozyten begünstigt.

Die Untersuchungen zu den komplexen Abläufen, die der veränderten Regulation der genomischen Transkription in Zellen der neurovaskulären Einheit unter dem Einfluss bakterieller Entzündungsvorgänge zugrunde liegen, stehen erst am Anfang.

Viele Bakterien bewirken nicht erst durch die Invasion der Endothelzellen, sondern bereits durch ihren Kontakt mit lumenseitigen Strukturen der neurovaskulären Einheit die Auslösung der Immunantwort des Wirtsorganismus mit zum Teil exzessiver Zytokinfreisetzung. Daher liegt in der gezielten Blockade spezifischer Ligand-Rezeptor-Bindungen ein erfolgversprechender Ansatz zur Abschwächung insbesondere inflammatorischer Prozesse im Rahmen der Pathogenese der Meningoenzephalitis (Van Sorge und Doran 2012).

#### ■■ Zusammenbruch des physiologischen ZNS-Milieus

Die durch ZNS-pathogene Mikroorganismen hervorgerufene Permeabilitätssteigerung der BHS

betrifft nicht nur die jeweiligen Krankheitserreger, sondern auch immunkompetente Zellen des peripheren Blutes wie Monozyten und Granulozyten sowie aus dem Blutplasma stammende Mediatoren und Proteine. Hierdurch kommt es zu einer gravierenden Veränderung gegenüber dem physiologischen ZNS-Milieu bei intakter Schrankenfunktion mit der Folge einer Verstärkung und Beschleunigung der Inflammation und damit auch des neuronalen Schadens (Kim 2008). Ein bedeutsamer Faktor ist in diesem Zusammenhang die Freisetzung proteolytischer Enzyme und Entzündungsmediatoren (einschließlich freier Radikale) aus den eingewanderten Leukozyten.

#### ■■ Direkte Gewebetoxizität ZNS-pathogener Bakterien

Meningoenzephalitiserreger selbst verursachen ebenfalls Gewebeschädigungen im ZNS. Nach der Passage der BHS proliferieren die Bakterien im Subarachnoidalraum und können von dort weiter in das Gehirn vordringen (Nau und Gerber 2003). Unterschiedlichste Substanzen pathogener Mikroorganismen besitzen eine direkt neurotoxische Wirkung. Pneumolysin (aus *S. pneumoniae*) beispielsweise ist ein porenbildendes Toxin, das u. a. Neurone durch den so vermittelten ungehemmten Einstrom von extrazellulärem Kalzium schädigt.

Neben den im Rahmen des Entzündungsgehehens aktivierte Granulozyten, Makrophagen, Mikroglia- und Endothelzellen sind auch einige Bakterien selbst in der Lage, freie Radikale zu produzieren, die dann eine Oxidation von Membranlipiden und DNA-Aberrationen bewirken. Der durch den oxidativen Stress hervorgerufene Verlust der Membranintegrität geht mit einem exzessiv hohen Energieverbrauch einher, der schließlich die Apoptose betroffener Zellen einleitet (Koedel und Pfister 1999). Des Weiteren können freie Radikale auch durch Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-κB die Transkription verschiedener Entzündungsmediatoren forcieren.

Auch diverse Bakterienbestandteile (v. a. der subkapsulären Zellwand) wie Lipopolysaccharide, Teichonsäure u. a. m. besitzen eine unmittelbare Toxizität gegenüber Nervengewebe und/oder Gliazellen.

#### ■■ Energiedepletion, Gewebeischämie und Apoptose

Glutamat und andere exzitatorische Aminosäuren sind im Rahmen bakterieller Meningoenzephalitis-

tiden deutlich erhöht. Dies führt insbesondere an Nervenzellen zu einer verstärkten Depolarisation der Zellmembran durch Induktion eines Kalziumeinstroms, der seinerseits einen unphysiologisch hohen Energieverbrauch verursacht und damit schlussendlich zur neuronalen Schädigung beiträgt (Nau und Gerber 2003).

Die Effekte unterschiedlicher bereits oben genannter Noxen wie Pneumolysin und exzitatorische Neurotransmitter sowie oxidativer Stress konvergieren u. a. in der Freisetzung von Cytochrome C aus den Mitochondrien. In der weiteren Abfolge der Signalkaskade kommt es dann zur Aktivierung von Caspasen, die ihrerseits maßgeblich apoptotische Abläufe in Gang setzten und unterhalten (Koedel und Pfister 1999).

Ischämische respektive hypoxische Läsionen des Hirngewebes sind bei bakteriell verursachten ZNS-Infektionen verbreitet und überwiegend multifaktoriell bedingt. Ursächlich können – jeweils alleine, meist jedoch in Kombination (Nau und Gerber 2003; Pfister et al. 1992) – sein:

- Vasospasmen oder Vaskulitiden bis hin zum konsekutiven Verschluss arterieller Gefäße,
- ein Hirnödem mit Anstieg des intrakraniellen Drucks, Abfall des zerebralen Perfusionsdrucks und/oder transtentorieller bzw. transforaminaler Herniation und
- eine Kompromittierung der zerebralen Auto-regulation

#### 2.2.3.4 Zerebrale Komplikationen der bakteriellen Meningoenzephalitis

In absteigender Häufigkeit erleiden betroffene Patienten im akuten Erkrankungsstadium die nachstehenden, das ZNS einschließlich seiner Gefäße sowie einzelne Nervi craniales betreffende Komplikationen. Anzuführen sind im Einzelnen zerebrovaskuläre Mitbeteiligungen in Form von Vaskulitiden, Vasospasmen und Störungen der zerebralen Autoregulation, daneben aber auch septische Sinus- und Hirnvenenthrombosen, ferner vestibulocochleäre Defekte (Hörstörungen, Schwindel), die Ausbildung eines Hydrozephalus und/oder eines Hirnödems mit der Gefahr der Herniation, Hirnnervenausfälle, symptomatische epileptische (Früh-) Anfälle bis hin zur Manifestation einer sekundären Epilepsie, eine diffuse Zerebritis (Hirnphlegmone) und selten Hirnabszesse oder subdurale Empyeme (Pfister et al. 1992).

Die assoziierten Schäden können im individuellen Fall prognosebestimmend sein.

## 2 ■ ■ ■ Frühe systemische Komplikationen der bakteriellen Meningoenzephalitis und der Septikämie

In der Akutphase der Erkrankung liegt, je nach Virulenz des Krankheitserregers und immunologischer Kompetenz des Wirtsorganismus, eine hinsichtlich des Schweregrades variabel ausgeprägte Septikämie vor. Die in diesem Rahmen fakultativ auftretenden extrakraniellen Organmanifestationen weisen z. T. ein speziesspezifisches Verteilungsmuster auf. Zu den Erkrankungsbildern zählen der septische Schock, die Verbrauchskoagulopathie (= disseminierte intravasale Gerinnung, DIC), das „adult respiratory distress syndrome“ (ARDS), Arthritiden v. a. großer Gelenke (septisch oder auch reaktiv verursacht), Rhabdomyolysen, Pankreatitiden, die septische einseitige (selten beidseitige) Endophthalmitis oder Panophthalmitis sowie spinale Komplikationen aufgrund einer Myelitis oder Ischämie bei Vaskulitis der rückenmarkversorgenden Arterien.

Im Sinne einer Fernwirkung der durch die entzündlichen Prozesse im Gehirn hervorgerufenen Schäden können sich – unter anderem infolge des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), des zerebralen Salzverlustsyndroms oder auch eines zentralen Diabetes insipidus – zentralbedingte Elektrolytstörungen, überwiegend in Form der Hyponatriämie, entwickeln (Koedel und Pfister 1999; Pfister et al. 1992).

Bei Nachweis einer Sinusitis, Mastoiditis oder Otitis media handelt es sich nicht um septische Absiedelung, sondern in der Regel um den extra-meningealen Infektfokus, den es konsequent zu sanieren gilt.

### ! Cave

**Im Rahmen einer bakteriellen Meningoenzephalitis kann es zu schwerwiegenden systemischen Komplikationen kommen. Hierzu gehören die Verbrauchskoagulopathie ebenso wie der septische Schock oder zentralbedingte Elektrolytstörungen. Eine intensivmedizinische Überwachung ist deshalb obligat!**

## 2.2.4 Perspektiven

Auch zukünftig wird infolge der nun verfügbaren Impfstoffe gegen die beiden häufigsten Auslöser der bakteriellen Meningoenzephalitis (S. pneumoniae, N. meningitidis) sowie gegen H. influenzae eine weitere Änderung des Erregerpektrums zu beobachten sein. Insbesondere ist dabei aber von einem Shift hin zu anderen Serogruppen/Serovaren innerhalb der einzelnen Spezies auszugehen, die nicht von den jeweils eingesetzten, meist polyvalenten Impfstoffen mit abgedeckt werden (Htar et al. 2015). Dies unterstreicht die Sinnhaftigkeit einer nationalen epidemiologischen Surveillance, einschließlich der Dokumentation des jeweiligen klinischen Syndroms als obligates Instrument für die zeitnahe dynamische Anpassung der Impfstoffe und anderer präventiver Maßnahmen.

Für die Entwicklung maßgeschneiderter Therapien der Zukunft ist zudem eine profunde Kenntnis über die genauen Abläufe der immunologischen Antwort der neurovaskulären Einheit auf die Exposition gegenüber potenziell ZNS-pathogenen Bakterien wichtig. Genaue Kenntnisse über die Aktivierung von Signalwegen und die intrazelluläre Informationsweitergabe nehmen dabei eine Schlüsselposition ein. Die Herausforderung besteht darin, durch eine gezielte Modulation der Immunantwort protektive Effekte gegenüber eingedrungenen Krankheitserregern zu fördern und negative Folgen, wie beispielsweise den Verlust der BHS-Integrität und die überschießende Inflammation bis hin zur Generierung eines neuronalen Schadens, zu minimieren.

Dass dieses Konzept prinzipiell anwendbar ist, zeigen die klinischen Studien zum Einsatz von Dexamethason bei der bakteriellen Meningoenzephalitis. Zwar konnte ein signifikanter Nutzen bisher nur für Erkrankungen infolge einer S. pneumoniae-Infektion belegt werden, allerdings lässt sich auch für andere hochvirulente Erreger wie N. meningitidis zumindest ein tendenzieller Vorteil hinsichtlich des Outcomes erkennen (De Gans und van de Beek 2002; Brouwer et al. 2015; Heckenberg et al. 2012). Gegenüber der nur unspezifischen Immunsuppression mit Steroiden ist zukünftig von einer gezielten Blockade oder auch Aktivierung pathophysiologisch bedeutsamer Signalwege der Zellen der neurovaskulären Einheit eine höhere Effektivität bei der Behandlung der bakteriellen Meningoenzephalitis zu erwarten.

### Gabe von Dexamethason bei bakterieller Meningo-enzephalitis

Die bakterizide Wirkung gängiger Antibiotika zur Behandlung der septischen Meningoenzephalitis hat die Lyse der ursächlichen Bakterien zufolge. Damit ist eine Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren (z. B. Pneumolysin), insbesondere in den Subarachnoidalraum, mit prognostisch ungünstigen Auswirkungen vergesellschaftet. Eine aktuelle Cochrane-Analyse unter Einschluss von 25 Studien belegt für den Einsatz von Dexamethason bei Nachweis von Pneumokokken eine signifikante Reduktion der Letalität und von Hörschäden. Dieser Effekt ist bisher für andere Erreger, darunter auch Meningokokken, weniger eindrücklich oder gar nicht nachzuweisen. Allerdings war bei keiner der Untersuchungen die Steroidbehandlung mit relevanten klinischen Komplikationen vergesellschaftet; vielmehr zeigte sich sogar zusätzlich eine (tendenzielle) Reduktion anderer neurologischer Folgeschäden.

**Therapeutische Konsequenzen:** Daher wird gegenwärtig beim Verdacht auf das Vorliegen einer bakteriellen Meningoenzephalitis die Gabe von Dexamethason in einer Dosierung von 10 mg alle 6 Stunden, jeweils unmittelbar vor oder mit der antimikrobiellen Therapie empfohlen. Bei positivem Nachweis von *S. pneumoniae* ist das Regime über 4 Tage so beizubehalten, in allen anderen Fällen sollte die Behandlung beendet werden (De Gans und van de Beek 2002).

### Frage zur Lernkontrolle

- Welches sind die häufigsten ZNS-pathogenen Keime, die im Erwachsenenalter eine bakterielle Meningoenzephalitis verursachen?
- Auf welche drei Arten gelangen pathogene Bakterien prinzipiell durch die Blut-Hirn-Schanke?
- Welche zerebralen und systemischen Komplikationen können im Zuge einer bakteriellen Meningoenzephalitis auftreten?
- Was ist die Rationale für den Einsatz von Dexamethason in Kombination mit Antibiotika zur Behandlung der bakteriellen Meningoenzephalitis?

## 2.3 Herpes-Enzephalitis

### A. Biesalski

#### ■■ Zum Einstieg

Verschiedene Virusinfektionen können sich im ZNS manifestieren. Klinisch häufig und zumeist unkompliziert ist die virale, lymphozytäre Meningitis, die mit Kopfschmerz, (mäßigem) Fieber und Nackensteifigkeit einhergeht und innerhalb einiger Tage von alleine wieder abklingt. Treten zu-

sätzlich Bewusstseinsstörungen oder fokal-neurologische Symptome auf, sind sie ein wichtiger Hinweis auf das Übergreifen der Entzündung auf das Hirnparenchym und somit die Entwicklung einer (Meningo-)Enzephalitis. Zu den Viren, die das Nervensystem befallen, gehören – neben einigen Vertretern der Herpesviren – auch Enteroviren (z. B. Poliovirus), Paramyxoviren (z. B. Masern-, Mumpsviren) oder Arboviren (z. B. FSME).

Die Herpes-Enzephalitis, als häufigste sporadisch auftretende Virusenzephalitis in unseren Breiten, stellt eine hochakute und lebensbedrohliche Erkrankung dar, die im Folgenden vorgestellt werden soll.

### Herpes-Enzephalitis

- Sporadisch auftretende, viral ausgelöste Entzündung des Hirnparenchyms, die unbehandelt in mindestens 70% der Fälle tödlich verläuft.
- **Inzidenz:** 1–4/1.000.000 Einwohner/Jahr.
- **Erreger:**
  - Herpes-simplex-Virus Typ 1 (HSV 1): > 90%, akuter Beginn, zumeist schwerwiegender Verlauf.
  - Herpes-simplex-Virus Typ 2 (HSV 2): 5–10%, schleicher Beginn, milder Verlauf, „Mollaret-Meningitis“.
- **Verlauf:**
  - Bei HSV 1 Prodromalphase über mehrere Tage mit Kopfschmerz, (sub-)febriler Temperatur und Unwohlsein. Dann akutes Auftreten von Bewusstseinsstörung (Somnolenz bis Psychose), fokal-neurologischen Symptomen (Aphemie, Hemiparese, epileptische Anfälle), Temperaturanstieg, Meningismus, Koma.
  - Bei HSV 2 oft schleicher Beginn, Kopfschmerz, ggf. Kaudaradikulitis oder -myelitis.
- **Therapie:** Frühestmögliche virustatische Therapie mit Aciclovir i.v. (in Sonderfällen Foscarnet); ggf. ergänzende Kortison-Gabe.
- **Prognose:** Die Mortalität der HSV 1-Enzephalitiden liegt auch bei rechtzeitiger Therapie bei 20–30%, in fast allen Fällen verbleiben bei Überlebenden neurologische Defizite wie Gedächtnisstörungen. Bei HSV 2-Enzephalitis bzw. -Meningitis ist die Prognose gut.

■ Tab. 2.3 Übersicht über die humanpathogenen Herpesviren. Die mit \* gekennzeichneten Viren können generell das ZNS befallen.

Gruppe	Vertreter	Übertragungsweg	Assoziierte Erkrankungen
α-Herpesviren	Herpes-simplex-Virus Typ 1 und 2 (HSV 1, HSV 2)*	HSV 1: vorwiegend oral über Speichel und Haut/Schleimhautkontakt HSV 2: sexuelle Übertragung, perinatal	Herpes labialis (HSV 1), Herpes genitalis (HSV 2), Herpes-Enzephalitis (HSV 1), Herpes neonatorum (zumeist HSV 2), Keratokunjunktivitis herpetica
	Varicella-zoster-Virus (VZV)*	Tröpfcheninfektion, Übertragung aerogen oder durch Kontakt mit Bläscheninhalt	Primärinfektion (meist Kinder): „Windpocken“ Rezidiv: „Gürtelrose“ (Zoster)
β-Herpesviren	Zytomegalievirus (CMV)*	Übertragung über Körperflüssigkeiten (Speichel, Urin, Muttermilch) über direkten Schleimhautkontakt, sexuell, iatrogen	Zumeist inapparenter Verlauf mit „grippalen“ Symptomen Bei intrauteriner Übertragung oder Immunsuppression schwere, z. T. lebensbedrohliche Verläufe oder Spätschäden möglich
	Humanes Herpesvirus 6 (HHV 6)	Speichel, enger Haut-/Schleimhautkontakt	Exanthema subitum („Dreitagefieber“), selten Meningoenzephalitis
	Humanes Herpesvirus 7 (HHV 7)	Speichel, enger Haut-/Schleimhautkontakt	Häufig inapparenter Verlauf, Exanthema subitum
γ-Herpesviren	Epstein-Barr-Virus (EBV)*	Orale Übertragung, „kissing disease“	Infektiöse Mononukleose in unterschiedlicher Ausprägung („Pfeiffer'sches Drüsenvieber“), maligne Tumorerkrankungen (Magenkarzinom, unterschiedliche Lymphome)
	Kaposi-Sarkom-Herpesvirus (KSHV/HHV 8)	Speichel, sexuelle Übertragung	Kaposi-Sarkom, KSHV/HHV8-assoziierte Lymphome

### 2.3.1 Herpesviren

Es sind neun verschiedene humane Herpesviren bekannt, die in unterschiedlicher Weise pathogen wirken können (■ Tab. 2.3).

#### 2.3.1.1 Lebenszyklus der Herpes-simplex-Viren

Einige Merkmale sind vielen Viren gemein: Sie nutzen den Stoffwechsel infizierter Wirtszellen zur eigenen Replikation, können vorübergehend in eine Art „Ruhezustand“ treten, durch Reaktivierung eine erneute Virusaussaat verursachen und zur Infektion anderer Individuen führen. Je nach Art des Virus werden unterschiedliche Wirtszellen befallen.

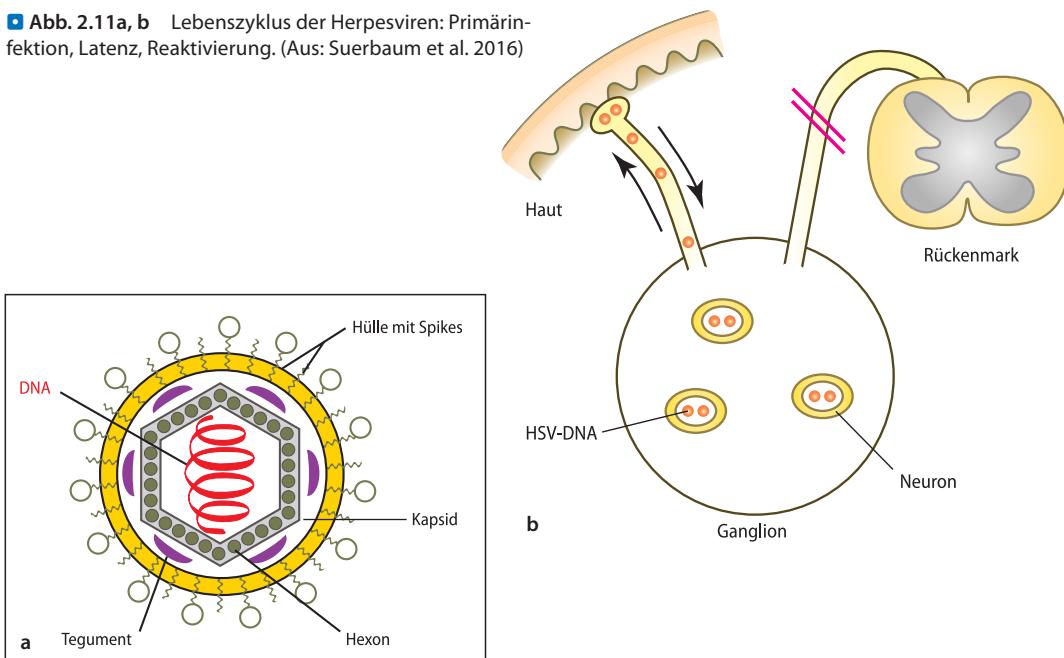
Herpesviren sind große, doppelsträngige DNA-Viren, die gut an den Menschen angepasst sind: Sie verursachen eine lebenslange Infektion, führen in der Mehrzahl der Fälle nicht zum Tod

ihres Wirtes und können leicht auf andere Menschen übertragen werden.

Der Lebenszyklus der Herpes-simplex-Viren ist in ■ Abb. 2.11 dargestellt: Sie treten über die Schleimhäute des Mund- und Nasen-Rachen-Raumes (HSV 1) oder genital (HSV 2) in den Organismus ein. Im Epithel der Haut oder Schleimhaut erfolgt die Virusreplikation, die sich über Bläschenbildung (HSV 1, Herpes labialis) im Bereich der Mundschleimhaut äußern kann, häufig aber unbemerkt bleibt. Das Virus infiziert sensorische Neurone und kann über **retrograden axonalen Transport** in den Nervenzellkörper sensibler Ganglien vordringen, wo es eine **Latenz** etabliert (bei oraler Infektion zumeist in Ganglien des N. trigeminus, bei genitaler Infektion in lumbosakralen Ganglien).

Während der Latenzphase ist die Virusinfektion asymptomatisch. Die viralen DNA-Genome persistieren hierbei im Nukleus der Nervenzellen

Abb. 2.11a, b Lebenszyklus der Herpesviren: Primärinfektion, Latenz, Reaktivierung. (Aus: Suerbaum et al. 2016)



und sind während dieser Phase serologisch nicht nachweisbar. Es kann zu einer **Reaktivierung** und **Replikation** der Viren kommen, die über **anterograden axonalen Transport** zurück in die Peripherie gelangen und dort erneut zur Infektion innervierter Hautareale führen. Treten dann klinische Symptome auf, spricht man von **Rekurrenz** oder Rezidiv. Rezidive treten in der Regel spontan auf, können jedoch durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst werden. Hierzu gehören unter anderem emotionaler Stress, Fieber, Gewebebeschäden oder Immunsuppression (Whitley et al. 2007).

### 2.3.1.2 HSV 1

Mit HSV 1, auch bekannt als „orales“ Herpes-simplex-Virus, sind weltweit mehr als 90% der Erwachsenen infiziert. In der Mehrzahl der Fälle verläuft die Infektion inapparent, bleibt jedoch ein Leben lang als latente Infektion bestehen. Herpes labialis stellt die mit Abstand häufigste Manifestation eines HSV 1-Rezidivs dar und tritt bei bis zu 30% der erwachsenen Bevölkerung ein- oder mehrfach im Leben auf.

Die Herpes-Enzephalitis tritt überwiegend im Rahmen einer Primärinfektion mit HSV 1 auf. Es bestehen Hinweise darauf, dass bei den betroffenen Patienten ein milder Immundefekt vorliegt, der das Erkennen und adäquate Reagieren auf das

Virusantigen erschwert (genetische Mutation von TLR3, s. unten). Patienten, die regelmäßig an Herpes labialis leiden, sind *nicht* häufiger von Herpes-Enzephalitis betroffen. In mindestens der Hälfte der Fälle unterscheidet sich der virale Stamm, der für die Enzephalitis verantwortlich ist, von dem Stamm, der bei demselben Patienten herpetische Hautläsionen verursacht (Bradshaw und Venkatesan 2016). Nach aktuellem Kenntnisstand bestehen keine *beeinflussbaren* Risikofaktoren, die für die Erkrankung prädisponieren.

#### 2.3.1.3 HSV 2

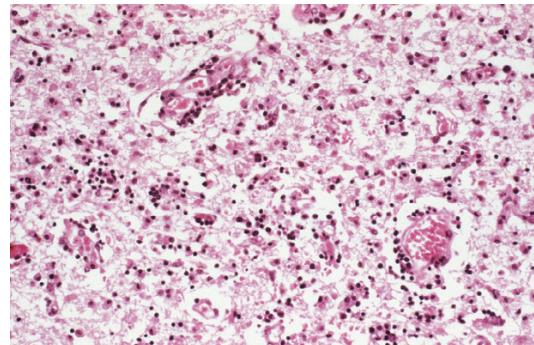
Infektionen mit HSV 2, das als „genitales“ Herpes-simplex-Virus gilt, gehören zu den sexuell übertragbaren Erkrankungen. Eine Primärinfektion kann zum Herpes genitalis führen, der mit Bläschenbildung am weiblichen Genital oder dem Penis einhergeht. Eine Herpes Mening(oencephal)itis mit HSV 2 ist sehr selten, verläuft meist milde und hat eine gute Prognose.

### 2.3.2 Pathologie/Histopathologie

Die Herpes-Enzephalitis geht beim Erwachsenen mit Entzündungen, Stauungszeichen der lokalen Gefäße und/oder Blutungen einher, die anfangs asymmetrisch (zumeist links beginnend) im Be-



■ Abb. 2.12 Präparat eines Patienten, der in seinem Leben eine HSV 1-Enzephalitis überlebt hatte. Im Temporallappen besteht eine große Defekthöhle mit bräunlich verfärbten Wänden. (Aus: Paulus und Schröder 2012)



■ Abb. 2.13 Floride HSV-Enzephalitis des Temporallappens mit hämorrhagischer Nekrose und perivaskulären, diffus das zerfallende Gehirnparenchym durchsetzenden lymphozytären Infiltraten. (Aus: Paulus und Schröder 2012)

reich der Temporallappen auftreten und sich im Verlauf bitemporal und bifrontal ausbreiten. Limbische Strukturen sind ebenso betroffen wie die angrenzenden Meningen.

Bei unzureichender Therapie entstehen innerhalb von zwei Wochen umfangreiche Nekrosen und Hämorrhagien, die (beim Überleben der Erkrankung) resorbiert werden und mit verbleibenden Defekten verheilen (■ Abb. 2.12).

**Histologisch** zeigen sich bereits früh im Krankheitsverlauf unspezifische Veränderungen. Es bestehen Stauungen von Kapillaren und kleinen Gefäßen sowie kortikale und subkortikale Petechien. In den Meningen sind Makrophagen und Lymphozyten in mäßiger Zahl nachweisbar. In etwa der Hälfte der Fälle lassen sich zu Beginn der Erkrankung typische intranukleäre Einschlüsse, sogenannte Cowdry-Typ A nachweisen, die sich bei unterschiedlichen Herpesinfektionen (auch HSV 2, VZV) zeigen.

Innerhalb der zweiten und dritten Woche entwickeln sich hämorrhagische Nekrosen und eine ausgedehnte Entzündungsreaktion, die weit über das makroskopisch sichtbare Areal hinausgeht und den „wahren“ Infektionsbereich widerspiegelt (■ Abb. 2.13). Ab Ende der zweiten Woche treten Mikrogliaknötchen sowie perineuronale leukozytäre Satellitosen auf. Spät im Krankheitsverlauf entwickelt sich eine gliale Nekrose.

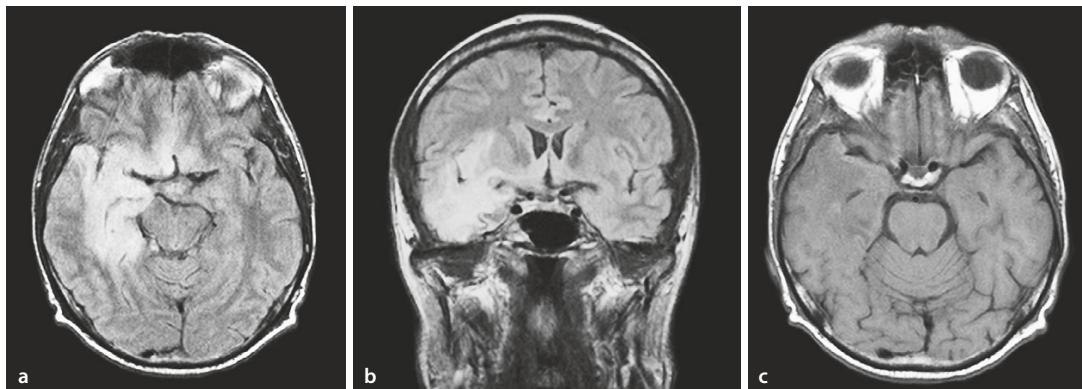
### 2.3.3 Klinischer Verlauf und Pathophysiologie

Die HSV-Enzephalitis zeigt einen meist typischen klinischen Verlauf, der die pathophysiologischen Prozesse der Erkrankung widerspiegelt. Aus diesem Grund werden im Folgenden die klinischen Erkrankungsstadien, die typischen diagnostischen Beobachtungen sowie die pathophysiologischen Mechanismen dargestellt. Einen Überblick über die zeitlichen Zusammenhänge gibt ■ Abb. 2.16.

#### 2.3.3.1 Klinischer Verlauf der Herpes-Enzephalitis

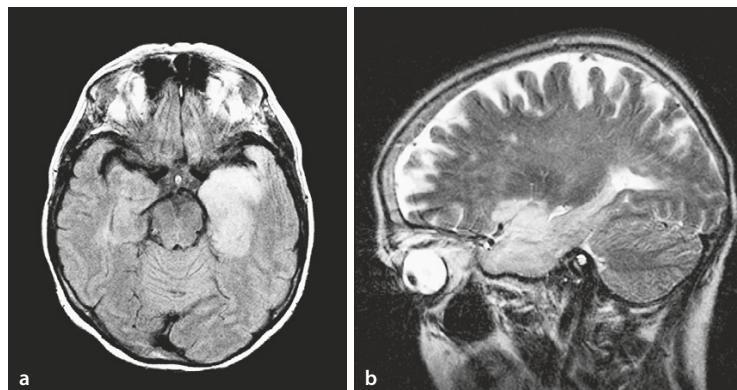
Die Herpes-Enzephalitis beginnt mit einem Prodromalstadium aus unspezifischen Symptomen wie allgemeinem Krankheitsgefühl und Fieber (sehr häufig, 90–100% der Fälle), Bewusstseinstörungen (recht häufig, 70–90%), epileptischen Anfällen (häufig, 40–70%) Kopfschmerz, Wesensänderung sowie fokalneurologischen Defiziten (z. B. Aphasie, Hemiparesie), das mehrere Tage andauern kann. Während dieser Frühphase zeigen sich unauffällige cCT- sowie anfangs auch cMRIT-Befunde, ggf. bilden sich im EEG unspezifische Allgemeinveränderungen sowie ein temporaler Herdbefund ab.

Im Liquor besteht anfangs häufig eine gemischtzellige Pleozytose, die sich innerhalb der ersten Tage zu einer lymphozytären Pleozytose entwickelt (bis 500 Zellen/ $\mu$ l, in <5% der Fälle ist auch eine normale Zellzahl möglich). Typischerweise bestehen eine mäßige bis ausgeprägte Eiweißverhöhung (Gesamteiweiß 1,0–1,5 g/l) sowie



■ Abb. 2.14a–c Rechtsseitige Herpes-Enzephalitis. Die Frontobasis links ist beginnend mitbetroffen. a, b FLAIR, c T1 nativ. (Aus: Linn et al. 2011)

■ Abb. 2.15a, b Herpes-Enzephalitis bilateral, links ausgedehnter als rechts. a FLAIR, b T2.  
(Aus: Linn et al. 2011)



ein leichter Laktatanstieg (bis 4,0 mmol/l). In der Liquor-PCR kann die HSV-Infektion bereits innerhalb der ersten 5 Tage mit hoher Sensitivität nachgewiesen werden, ein Nachweis spezifischer IgG-Antikörper ist jedoch frühestens ab dem 10. Tag möglich.

Im Anschluss an das Prodromalstadium entwickeln sich Fieber und Nackensteifigkeit, es treten manifeste neurologische und/oder neuropsychologische/-psychiatrische Störungen auf, die von einer allgemeinen Verwirrtheit oder Bewusstseinstrübung bis hin zu psychoseähnlichen Zuständen reichen können. Fokale neurologische Symptome (Aphasie, Hemiparese) und insbesondere epileptische Anfälle treten häufig entsprechend der Lokalisation des Virusbefalles auf. Im cCT/cMRT zeigen sich einseitig temporale hypodense Läsionen (■ Abb. 2.14), im EEG bestehen bereits schwerwiegende diffuse Hirnfunktionsstörungen.

#### ! Cave

Die CT-Bildgebung ist in den ersten Tagen der Erkrankung häufig unauffällig. Entscheidend ist die frühe MRT-Diagnostik!

Unbehandelt nehmen die Symptome innerhalb von Stunden oder wenigen Tagen fulminant zu, klinisch entwickelt sich dann in der Regel zusätzlich eine schwere quantitative Bewusstseinstörung. Die Entzündung breitet sich nach kontralateral aus, es entstehen bitemporale und bifrontobasale hämorrhagische Nekrosen (■ Abb. 2.15), die zu einem massiven Anstieg des intrakraniellen Druckes mit nachfolgender Herniation führen können. Während dieser Phase zeigen sich im EEG charakteristische „periodische lateralisierte Komplexe“ (PLEDs), auch Sharp Waves oder Sharp-Slow-Waves können sichtbar werden.

Mehr als zwei Drittel der unbehandelten Patienten versterben während dieser Phase.

- **Die Herpes-Enzephalitis hat einen typischen rasch-progredienten Verlauf, stellt sich aber in der Frühphase häufig unspezifisch dar. Bereits im Verdachtsfall ist – auch bei unauffälliger Bildgebung – frühestmöglich eine virustatische i.v.-Therapie einzuleiten, um verheerende Spätfolgen zu verhindern.**

### 2.3.3.2 Hirnnerven als Leitstruktur des Virenbefalles

Der Grund für die Lokalisation der charakteristischen mesiotemporalen Hirnläsionen bei der Herpes-Enzephalitis liegt vermutlich in der Neuroanatomie. Es wird angenommen, dass der Virusbefall entweder den N. trigeminus oder den N. olfactorius betrifft und das Virus über retrograden axonalen Transport das Gehirn erreichen kann. Für den N. olfactorius als Leitstruktur der Virusinfektion spricht insbesondere seine direkte Verbindung zu frontalen und mesiotemporalen Gehirnstrukturen sowie dem limbischen System, dessen Schädigung das bereits frühe Auftreten von Bewusstseinsstörungen erklären könnte. Der N. trigeminus andererseits innerviert die Meningen und erreicht den Lobus orbitofrontalis als auch den Lobus temporalis, was ebenfalls eine Eintrittspforte für das Virus sein könnte. Die Ausbreitung des Virusbefalls auf die kontralaterale Seite läuft vermutlich entlang der vorderen Kommissur. Bei Neugeborenen ist die Infektion hingegen üblicherweise nicht auf rhinenzephale Strukturen begrenzt, sondern zeigt eine diffuse Verteilung.

In sehr seltenen Fällen kann auch der Hirnstamm von der Virusinfektion betroffen sein.

### 2.3.3.3 Mutationen des TLR3-Signalweges

Untersuchungen der vergangenen Jahre konnten Faktoren identifizieren, die für eine Herpes-Enzephalitis prädisponieren. Hierzu gehören unterschiedliche Mutationen in für den Toll-like-Rezeptor-3 (TLR3)-Signalweg kodierenden Genen. TLR3 gehört zu den „Muster-Erkennungsrezeptoren“ und wird im zentralen Nervensystem, in epithelialen sowie in dendritischen Zellen exprimiert. Es ist wichtiger Protagonist im Rahmen der angeborenen (unspezifischen) Immunantwort.

Bei einer HSV-Infektion wird die virale DNA durch TLR3 erkannt und löst eine Signalkaskade aus, die (unter anderem) die Produktion proin-

flammatorischer Zytokine (insbesondere IFN- $\alpha$ , - $\beta$  und/oder IFN- $\lambda$ ) anregt und die Immunantwort initiiert. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind 6 Gene bekannt, die am TLR3-Signalweg beteiligt sind (TLR3, UNC93B1, TRIF, TRAF3, TBK1 und IRF3). Die Mutation in einem dieser Gene verursacht eine Störung des TLR3-Signalweges und führt zu einer verminderten Interferonproduktion und damit zu einer inadäquaten Immunantwort. Zugleich ließ sich in mehreren In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass die Virusreplikation in genetisch prädisponierten Zellen deutlich schneller verläuft als in Zellpopulationen ohne genetische Mutation. Von unterschiedlichen Gruppen wurde deshalb bereits eine ergänzende Interferonbehandlung von an Herpes-Enzephalitis erkrankten Patienten vorgeschlagen.

Zusammengenommen weisen diese Beobachtungen auf eine genetisch bedingte – möglicherweise erbliche – Immundefizienz hin (Bradshaw und Venkatesan 2016; Zhang und Casanova 2015). Bislang handelt es sich hierbei jedoch insgesamt um Erkenntnisse aus experimentell-wissenschaftlichen Studien, die im klinischen Setting weiterer Überprüfung bedürfen.

### 2.3.3.4 Pathophysiologie der Herpes-Enzephalitis

Die schwerwiegenden Schäden der HSV 1-Enzephalitis sind auf mindestens zwei Mechanismen zurückzuführen. Einerseits die **direkten Auswirkungen des Virus** auf das infizierte Gewebe, andererseits die Schädigung, die durch die **Immunantwort** des Wirtes hervorgerufen wird.

#### ■■ Direkte Auswirkung des Virus

Herpes simplex gehört zu den *lytischen* Viren, die die infizierte Wirtszelle zerstören bzw. ihre Apoptose, also den programmierten Zelltod herbeiführen. Zu Beginn der Erkrankung gelangt das Virus über axonalen Transport (s. oben) in das zentrale Nervensystem. Aufgrund einer angeborenen oder erworbenen Immundefizienz erfolgt in dieser frühen Krankheitsphase allenfalls eine inadäquate Immunantwort – selbst bei beginnendem Zelluntergang von Neuronen und Gliazellen. Während dieser Phase zeigen sich bereits Allgemeinveränderungen im EEG als Ausdruck der schweren Zellschädigung, wohingegen die cCT-Bildgebung – möglicherweise aufgrund der fehlenden Immunreaktion und Ausbleiben eines perifokalen Ödems – noch unauffällig ist.

Interessanterweise korreliert die Viruslast im Liquor nicht mit der Schwere der Erkrankung oder den zerebralen Läsionen in der MRT-Bildgebung. Diese Beobachtung gab bereits früh Hinweise auf einen zusätzlichen, die Krankheit erschwerenden, Immunprozess (Wildemann et al. 1997).

► **Der zytopathische Effekt („cytopathic effect“, CPE) beschreibt typische morphologische Veränderungen virusinfizierter Wirtszellen, die sich *in vitro* nachweisen lassen. Hierzu gehören u. a. eine Abkugelung und Lyse der betroffenen Zelle, die Bildung von Riesenzellen (Synzytien) sowie das Auftreten klassischer nukleärer Einschlüsse (z. B. Cowdry-Typ A bei HSV-Infektion). Der zytopathische Effekt ist auch im Falle der HSV-Enzephalitis für den Zelltod der betroffenen Neuronen verantwortlich.**

#### ■ ■ Auswirkungen der (überschießenden) Immunantwort

In unterschiedlichen, sowohl klinischen, als auch tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass es bei der HSV-Enzephalitis zu sekundären, Virus-unabhängigen Schädigungen des Hirnparenchyms kommt (Martinez-Torres et al. 2008). Einer der Gründe hierfür ist offenbar die (letztlich) überschießende Immunantwort des Wirtes.

Neben den Effekten der angeborenen und der erworbenen Immunantwort könnten auch sekundäre Autoimmunmechanismen eine Rolle spielen (► Abschn. 2.3.4).

Denkbar wäre eine – in erster Instanz – beeinträchtigte angeborene Immunreaktion (genetische Störung des TLR3-Signalweges mit verminderter Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, s. oben), die das Erkennen und adäquate Bekämpfen des eingedrungenen Virus erschwert. Nach Infiltration und Ausbreiten des Virus kommt es vermutlich zu einem Überschreiten der spezifischen Immunantwort, die den verheerenden Entzündungsprozess der Akutphase verursacht.

Verschiedene Hinweise sprechen für eine derartig fehlgeleitete, **ausufernde Immunreaktion** (Martinez-Torres et al. 2008): Hierzu gehört die Beobachtung eines deutlich schwerwiegenderen Krankheitsverlaufes der Herpes-Enzephalitis bei immunkompetenten gegenüber immunschwächen Patienten. Hinzu kommen Studien,

die den Nutzen einer ergänzenden Kortison-Therapie bei ähnlichen Erkrankungen mit überschießender Entzündungsreaktion (z. B. bakterielle Meningitis, herpetische Keratitis) darstellen konnten. Auch die erfolgreiche alleinige Anwendung von Kortison – bevor Aciclovir zur Verfügung stand – gibt Hinweis auf den positiven Effekt einer ergänzenden immunsuppressiven Behandlung der HSV-Enzephalitis.

Vor diesem Hintergrund kann eine Kortison-Gabe aktuell als Ultima Ratio (z. B. bei kritischem Anstieg des Hirndruckes) in Erwägung gezogen werden (s. auch DGN Leitlinie 2015).

Zusammenfassend scheinen der zytopathische Effekt der Virusinfektion und die Folgen der überschreitenden Immunantwort gemeinsam für den rasanten und hochdramatischen Verlauf der Erkrankung verantwortlich zu sein (► Abb. 2.16).

Die Bedeutung eines sekundären Autoimmunprozesses soll im Folgenden dargestellt werden.

#### 2.3.4 Sekundäre Autoimmunprozesse

Obwohl die HSV-Enzephalitis als monophasische Erkrankung gilt, treten in bis zu 27% der Fälle innerhalb der ersten 4 Monate nach Abklingen der Symptome Rezidive auf (Armangue et al. 2014). Oft zeigt sich hierbei klinisch ein etwas anderes Bild als zuvor: Die Patienten werden auffällig durch Bewegungsstörungen oder psychiatrische Symptome, wohingegen epileptische Anfälle oder fokal-neurologische Störungen in den Hintergrund rücken. Diese Beobachtung, die zumeist negative Virus-PCR in erneuten Liquoruntersuchungen, ein schlechtes Ansprechen auf die wiederholte Aciclovir-Gabe und fehlende Zunahme der MR-tomographischen Läsionen lenken den Verdacht auf ein autoimmunvermitteltes Geschehen.

Hinzu kommen mehrere Fallberichte der vergangenen Jahre über biphasische Verläufe von HSV-Enzephalitiden, bei denen NMDA-Rezeptor-Antikörper nachgewiesen werden konnten und das erneute Auftreten enzephalitischer Symptome als Autoimmunenzephalitis gewertet – und so therapiert werden konnte.

Ein zufälliges Zusammentreffen von viraler und autoimmuner Enzephalitis erscheint – ob der Seltenheit beider Entitäten – eher unwahrscheinlich, sodass man von einer durch die Virusinfek-

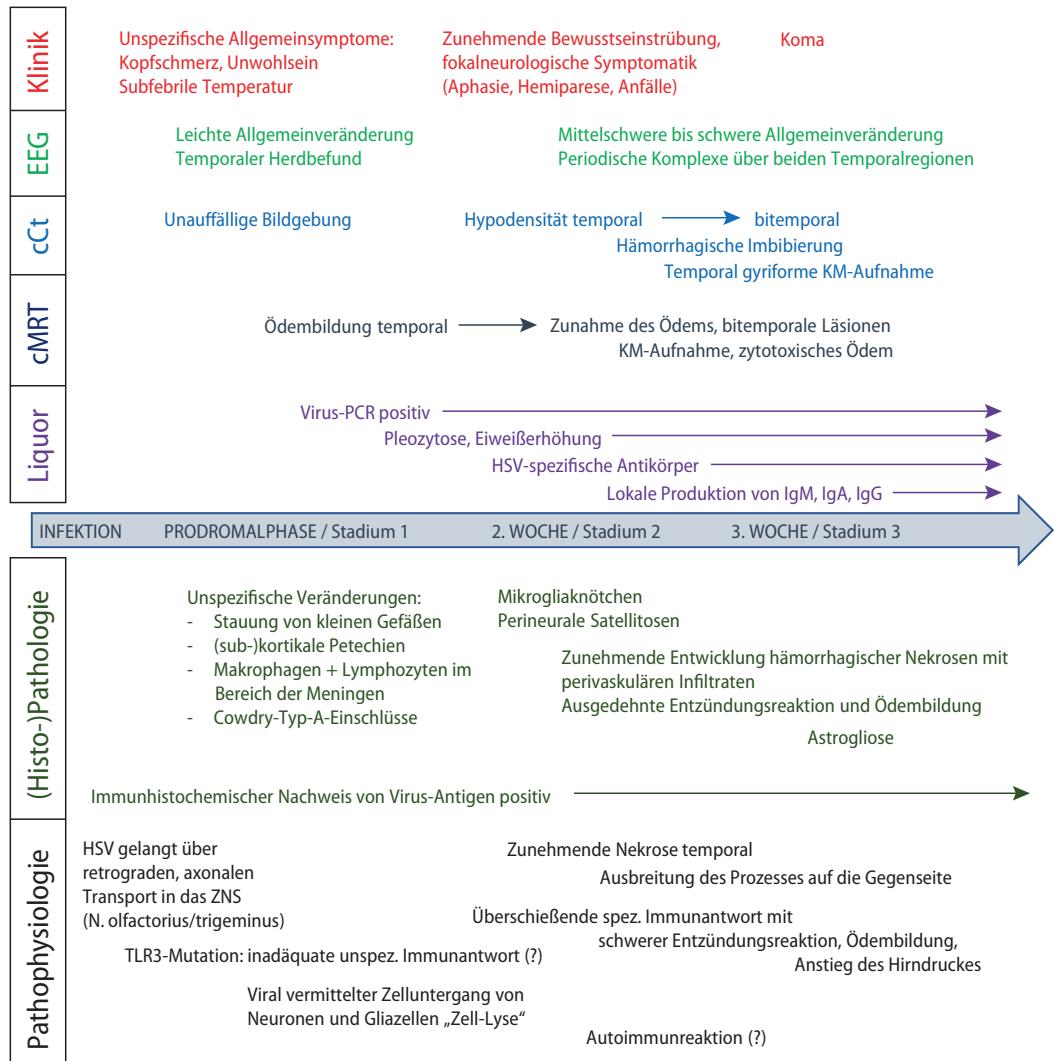


Abb. 2.16 Klinischer Verlauf, Diagnostik und Pathophysiologie der HSV-Enzephalitis

tion getriggerten Antikörperbildung ausgehen kann. Als Ursachen hierfür wurden unterschiedliche Hypothesen aufgestellt. Hierzu gehören beispielsweise eine gemeinsame genetische Prädisposition oder eine durch die virusinduzierte neuronale Schädigung (mit Freisetzung neuronaler Antigene) angestoßene Autoimmunreaktion. Daneben wurden von verschiedenen Autoren eine unspezifische B-Zell-Aktivierung und/oder ein molekulares Mimikri durch strukturelle Ähnlichkeiten zwischen Virus und Autoantigenen in Betracht gezogen.

Bemerkenswerterweise ließen sich NMDA-Rezeptor-Antikörper auch bei einigen Patienten nachweisen, die keine erneute Enzephalitis durch-

lebten. Welche Rolle die pathologischen Antikörper in diesem Falle spielten, ist gegenwärtig nicht geklärt (Prüss et al. 2012).

### 2.3.5 Immunsuppressive Therapie bei NMDA-positiver Herpes-Enzephalitis?

In der Mehrzahl der beschriebenen NMDA-Enzephalitis-Fälle infolge einer HSV-Enzephalitis wurde die Therapie um Immunsuppressiva ergänzt oder damit weitergeführt (s. auch ▶ Abschn. 2.4).

Die Beobachtung der zusätzlichen Autoimmunreaktion gibt Hinweise darauf, dass die

schwere Hirnschädigung im Rahmen der HSV-Enzephalitis nicht alleine auf die Virusinfektion mit konsekutivem Zelluntergang sowie die überschießende Immunantwort zurückzuführen ist, sondern auch durch Autoimmunmechanismen verstärkt wird. Vor diesem Hintergrund könnte eine Therapie mit immunsuppressiven Substanzen – allen voran Kortikosteroiden, in manchen Fallberichten aber auch Cyclophosphamid oder Rituximab – eine *mögliche zusätzliche* Option darstellen. Entgegen der Befürchtung, eine derartige Therapie könnte die HSV-Infektion verstärken, konnte dies weder im Tiermodell noch in einzelnen Fallstudien nachgewiesen werden (Nosadini et al. 2017).

- ➊ Bei erneutem Auftreten oder anhaltenden/zunehmenden enzephalitischen Symptomen einer Herpes-Enzephalitis sollte sowohl an eine unzureichende Primärtherapie gedacht als auch eine autoimmun vermittelte Genese in Betracht gezogen werden. Eine Untersuchung auf NMDA-Rezeptor-Antikörper sowie auf andere potenzielle Antikörper (gegen Zelloberflächen/synaptische Antigene) sollte durchgeführt werden, um ggf. eine Immuntherapie einleiten zu können.

### 2.3.6 Grundprinzipien der Therapie

Bereits beim klinisch begründeten Verdacht auf eine Herpes-Enzephalitis sollte unverzüglich eine virustatische Therapie mit **Aciclovir** eingeleitet werden, da der pathologische Prozess ansonsten nicht aufgehalten werden kann.

Aciclovir wurde bereits in den 1970-er Jahren entwickelt und ist seither in unterschiedlicher Form (Suspension, Tabletten, Infusion) verfügbar. Es ist ein Prodrug, das zunächst in die virusinfizierten (Wirts-)Zellen aufgenommen und dort phosphoryliert – und damit aktiviert – wird. Die erste Phosphorylierung (zu Aciclovir-Monophosphat) erfolgt durch die viruscodierte Thymidinkinase, die weiteren (zu Aciclovir-Triphosphat) durch körpereigene Enzyme.

Nach seiner Aktivierung wird Aciclovir-Triphosphat anstelle von Guanin-Nukleotid in die Virus-DNA eingebaut. Dies hat letztlich einen Kettenabbruch der Virus-DNA zur Folge, da keine weiteren Nukleotide angeknüpft werden können und die virale DNA-Polymerase am Aciclovir fi-

xiert bleibt. Da weder Eppstein-Barr- noch Zytomegalieviren eine Thymidinkinase besitzen, ist Aciclovir bei diesen Erkrankungen nicht wirksam.

#### ! Cave

**Die Aciclovir-Gabe sollte stets mit Bedacht erfolgen: Durch seine geringe Wasserlöslichkeit und zugleich niedrige Bioverfügbarkeit von unter 50% bei i.v.-Gabe (Plasmahalbwertszeit ca. 2,5–3 Stunden) ist eine hochdosierte Gabe notwendig. Zugleich werden etwa 70% des Pharmakons unverändert renal ausgeschieden. Hier können hohe und zu schnell applizierte Dosierungen auskristallisieren und nephrotoxisch wirken. Es gilt deshalb: strenge Indikationsstellung, langsame i.v.-Gabe, ausreichende Flüssigkeitszufuhr und regelmäßige Kreatinin-Kontrollen!**

Sollte eine Aciclovir-Unverträglichkeit oder -Resistenz bestehen, kann auf das Virustatikum **Foscarnet** zurückgegriffen werden. Foscarnet ist ein selektiver Inhibitor viraler Enzyme (durch Blockade der Pyrophosphatbindungsstelle der DNA-Polymerase) und kann so die Replikation und Virusvermehrung unterbrechen.

Eine **Kortison-Gabe** kann bei kritisch erhöhtem Hirndruck als *Ultima Ratio* erwogen werden, bislang existieren keine Ergebnisse zur generellen Wirksamkeit einer ergänzenden Glukokortikoid-Therapie.

#### ?

#### Fragen zur Lernkontrolle

- Welche Besonderheit besteht beim Herpes-simplex-Virus gegenüber anderen Herpesviren?
- Welche Faktoren können (mutmaßlich) für eine Herpes-Enzephalitis prädisponieren?
- Welchen klassischen Verlauf nimmt eine Herpes-Enzephalitis und wie lassen sich die unterschiedlichen Phasen pathophysiologisch erklären?
- Welche therapeutischen Optionen bestehen bei Herpes-Enzephalitis und auf welcher Grundlage wirken die Therapeutika?

## 2.4 Limbische Enzephalitis und Autoimmunenzephalitis

S. Knauss

### ■■ Zum Einstieg

Limbische Enzephalitiden (LE) sind eine Gruppe entzündlicher Erkrankungen des ZNS, die überwiegend das limbische System betreffen und lebensbedrohlich sein können. Etwa 60% der Fälle sind mit Neoplasien assoziiert (paraneoplastische LE). Sie werden von den nicht-paraneoplastischen limbischen Enzephalitiden unterschieden. Ein grundsätzliches Verständnis der unterschiedlichen Entitäten ist wichtig, da sich Diagnostik und Therapie in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Ätiologie unterscheiden. Neben der Einteilung paraneoplastisch vs. nicht-paraneoplastisch können LE auch nach der Lokalisation des Antigens (extrazellulär vs. intrazellulär) eingeteilt werden. In den letzten Jahren konnten neben einer Neoplasie auch zahlreiche weitere Triggerfaktoren dieser Erkrankung, wie eine Infektion des zentralen Nervensystems, identifiziert werden.

#### Limbische Enzephalitis und Autoimmunenzephalitis

- Heterogene Gruppe entzündlicher ZNS-Erkrankungen im Bereich des limbischen Systems.
- Bislang keine verbindliche Klassifikation, Unterscheidung *hier* in
  - limbische (paraneoplastische) Enzephalitis,
  - Autoimmunenzephalitis (fakultativ paraneoplastisch, z. B. NMADR-Enzephalitis, LGI1-Enzephalitis),
  - weitere (z. B. infolge einer ZNS-Infektion).
- **Klinik** der autoimmunen limbischen Enzephalitis: Subakuter Beginn (schnelle Progression innerhalb von weniger als 3 Monaten), Gedächtnisstörung (insbesondere Arbeits- und Kurzzeitgedächtnis), psychiatrische Symptome, Wesenveränderungen, epileptische Anfälle.
- **Diagnostik:**
  - MRT: bilaterale Auffälligkeiten der medialen Temporallappen in T2-gewichteten FLAIR-Sequenzen,

- Liquor: Pleozytose (>5 Zellen/ $\mu$ l),
- EEG: epileptische oder Slow-Wave-Aktivität im Bereich der Temporallappen, Ausschluss von Differenzialdiagnosen.

- **Therapie:** Je nach Grunderkrankung; immunsuppressive/-modulatorische Therapie, Tumorthерапie nach onkologischer Maßgabe.
- **Prognose:** Sehr variabel, je nach Grunderkrankung. Prognoseentscheidend ist der möglichst frühe Therapiebeginn.

#### Limbische Enzephalitis

Die limbische Enzephalitis (LE) ist eine Entzündung des Gehirns, die hauptsächlich Strukturen betrifft, die zum **limbischen System** gehören. Ihre Ätiologie kann vielfältig sein. Die Ursachen einer limbischen Enzephalitis umfassen infektiöse (z. B. im Rahmen einer Herpes-simplex-Enzephalitis, s. ▶ Abschn. 2.3), aber auch paraneoplastische und nicht-paraneoplastische autoimmune Prozesse.

### 2.4.1 Grundlagen/Nomenklatur

Klassische paraneoplastische limbische Enzephalitiden treten häufig in Verbindung mit Tumorerkrankungen auf, ohne dass sie direkt durch den Tumor, dessen Metastasen, metabolische oder therapiebedingte Ursachen erklärbar wären. Sie sind typischerweise mit Antikörpern gegen **intrazelluläre Zielantigene** assoziiert. Die Antikörper sind mutmaßlich nicht direkt pathogenetisch relevant. Als primär ursächlich für die neuronale Schädigung wird ein T-Zell-vermittelter Prozess angenommen (Bien et al. 2012).

Im Gegensatz dazu scheinen bei den 2007 erstmals beschriebenen und nur *fakultativ* paraneoplastischen Autoimmunenzephalitiden mit Antikörpern gegen **neuronale Oberflächenantigene** die Antikörper eine entscheidende pathogenetische Rolle zu spielen (Dalmau et al. 2008).

Die klassische Trennung zwischen paraneoplastischen und den neuen *fakultativ* paraneoplastischen Enzephalitiden, häufig synonym als **Autoimmunenzephalitiden** bezeichnet, ist haupt-

sächlich historischer Natur. Auch therapeutisch relevanter ist eine **Unterscheidung nach pathophysiologischer Relevanz der Antikörper**. In Abhängigkeit vom Antikörpertypen ist bei frühzeitigem Therapiebeginn unter Umständen ein sehr gutes Therapieansprechen zu erwarten (Graus et al. 2009).

In diesem Beitrag wird aus Konventionsgründen eine Trennung in klassische paraneoplastische limbische Enzephalitis und Autoimmunenzephalitis beibehalten. Insbesondere die Autoimmunenzephalitiden mit Antikörpern gegen neuronale Oberflächenantigene stellen ein sich rasch entwickelndes neues Feld der Neurologie dar. Jährlich werden neue Subentitäten beschrieben, und für viele ist der genaue Pathomechanismus unbekannt. Es sollen daher einige Grundprinzipien der Pathophysiologie für die häufigsten autoimmunen Entitäten dargestellt werden.

### Differenzialdiagnose der autoimmunen und paraneoplastischen limbischen Enzephalitis

- Infektiös:
  - HSV, VZV, HHV6, Lues, HIV, Morbus Whipple, Creutzfeld-Jakob-Krankheit
- Rheumatologisch:
  - Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom, Sarkoidose
- Neoplastisch:
  - Gliome
- Metabolisch:
  - Wernicke-Korsakow-Syndrom, hepatische Enzephalopathie, septische Enzephalopathie
- Vaskulär:
  - ischämisch, z. B. Verschluss der Percheron-Arterie mit bithalamischen Infarkten

## 2.4.2 Das limbische System

Das limbische System ist eine unscharfe Beschreibung von kortikalen und subkortikalen Strukturen und deren Verbindungen, denen insbesondere eine Bedeutung für komplexe assoziative Funktionen (Emotionen, Gedächtnis, Affekt, Antrieb) und die Regulation vegetativer Funktionen zugeschrieben werden. Der zuerst von MacLean ver-

wendete Begriff geht auf Paul Brocas Beschreibung des „grand lobe limbique“ (lat. Limbus: Gürtel) zurück, der den Gyrus cinguli und den Gyrus parahippocampalis als Gürtel aneinanderliegender Rindenfelder beschrieb. Da keine eindeutige Definition des limbischen Systems existiert, ist der Begriff weiterhin umstritten, hat sich jedoch als Konzept integrativer Aspekte der beteiligten Regionen und aus didaktischen Gründen durchgesetzt. Regelmäßig dazu gezählt werden:

- der Hippocampus mit seinen Faserverbindungen,
- Gyrus parahippocampalis (mit Area entorhinalis, -perirhinalis, -presubicularis und -parahippocampalis caudalis),
- Gyrus cinguli,
- telenzephale Kerngebiete (Area septalis, Ncl. accumbens, Corpus amygdaloideum),
- thalamische Kerngebiete (Ncl. anteriores),
- hypothalamische Kerngebiete (Corpus mammillare).

Insbesondere die Verbindungen zwischen diesen Strukturen (z. B. Papez-Neuronenkreis) sind von entscheidender Bedeutung für die physiologische Funktion des limbischen Systems. Störungen in diesem System sind als Bestandteil zahlreicher neurologischer Erkrankungen beschrieben (z. B. Korsakow-Syndrom mit amnestischen Konfabulationen bei Schädigung der Corpora mammillaria, Alzheimer-Demenz bei neurodegenerativem hippocampalen Neuronenuntergang, Temporal-lappenepilepsie bei Hippocampussklerose oder Schizophrenie bei Verminderung der glutamatergen Neurone des Gyrus parahippocampalis und Hippocampus). Eine akute oder subakute Funktionseinschränkung von Strukturen des limbischen Systems kann zum Bild der limbischen Enzephalitis führen.

### Papez-Neuronenkreis

Der sogenannte Papez-Neuronenkreis ist einer der wichtigsten Schaltkreise des limbischen Systems. Er wurde von James Papez 1937 beschrieben und als Grundlage der Emotionsregulation postuliert (Papez 1937). Wie heute bekannt ist, sind die tatsächlichen Verschaltungen der beteiligten Hirnstrukturen weitaus komplexer, sodass auch der hier dargestellte Schaltkreis eher als didaktisches Konzept dient.

Ausgehend vom Ammonshorn und dem Subiculum des Hippocampus führt er über den Fornix postcommissuralis zum Corpus mammillare. Von dort zieht er über mammillo-thalamische Bahnen zu anterioren Thalamuskernen und zum Gyrus cinguli. Über das Cingulum und Presubiculum

erreicht er schließlich die Area entorhinalis. Von dort schließt sich der Kreis zum Subiculum und Hippocampus. Alkoholtoxisch und im Rahmen von Polioenzephalitiden kann es zu Schädigungen insbesondere der Corpora mammillaria und damit zu Unterbrechungen dieses Schaltkreises kommen. Klinische Folge ist das sog. Korsakow-Syndrom mit amnestischen Konfabulationen.

### 2.4.3 Entstehungsmechanismus immunvermittelter Enzephalitiden

Die Pathogenese der einzelnen Unterformen der immunvermittelten Enzephalitiden unterscheiden sich deutlich voneinander. Trotzdem sind die Grundmechanismen für die Entwicklung einer antineuronalen Immunreaktion in beiden Fällen ähnlich.

#### 2.4.3.1 Paraneoplastische limbische Enzephalitis

Im Falle der klassischen paraneoplastischen limbischen Enzephalitis wird angenommen, dass die **ektope Präsentation neuronaler Antigene** ein wichtiger Trigger für eine epitopspezifische Autoimmunität darstellt. Eine den Tumor umgebende Entzündungsreaktion könnte dabei im lymphatischen System eine Immunreaktion induzieren, die sich nicht nur gegen die Antigene des Tumors selbst, sondern auch gegen neuronale Strukturen richtet. Die häufigsten im Zusammenhang mit einer klassischen paraneoplastischen limbischen Enzephalitis gefundenen Antikörper sind Anti-Hu, Anti-Ma/Ta und Anti-CRMP5/CV2, die sich allesamt **gegen intrazelluläre neuronale Antigene** richten (► Tab. 2.4).

Die Namen der Antikörper beziehen sich dabei häufig auf die Initialen der Patienten, bei denen sie zuerst gefunden wurden. Die häufigsten assoziierten Tumoren sind kleinzellige Lungen-tumoren für Anti-Hu und -CRMP5/CV2 bzw. Hoden- und Keimzelltumoren für Anti-Ma/Ta.

Für die assoziierten Tumoren konnte eine ektope Expression der jeweiligen Antigene nachgewiesen werden (Albert et al. 1998). Ein Grund für die Induktion der Immunreaktion gegen diese Tumorantigene könnte daher in der **körpereigenen Tumorabwehr** liegen. Für zahlreiche Fälle konnte gezeigt werden, dass das Auftreten eines paraneoplastischen Syndroms, wie z. B. der limbischen Enzephalitis, mit einem längeren Überleben oder sogar einer Regression des Tumors einher-

geht (Keime-Guibert et al. 1999; Darnell und DeAngelis 1993). Dies vermag womöglich auch zu erklären, warum sich in einer Mehrzahl der Fälle die Tumoren bei Auftreten paraneoplastischer Syndrome noch in einem frühen Stadium befinden oder erst Monate oder Jahre später in Erscheinung treten. Es ist jedoch unklar, ob bereits das Auftreten der Antikörper oder erst eine klinisch relevante Immunreaktion – im Sinne eines paraneoplastischen Syndroms – mit einer relevanten Tumorsuppression einhergeht (Monstad et al. 2004). Diese Diskrepanz ist insbesondere pathophysiologisch interessant, da für die klassischen paraneoplastischen Syndrome ein T-Zell-vermittelter Effekt angenommen wird (s. unten).

► Die häufigsten Antikörper bei einer paraneoplastischen limbischen Enzephalitis sind Anti-Hu, -YO, -Ri und -Ma2/Ta.

#### 2.4.3.2 Autoimmunenzephalitis

Im Gegensatz zur klassischen paraneoplastischen limbischen Enzephalitis wird bei den limbischen Enzephalitiden mit **Antikörpern gegen neuronale Oberflächenantigene** ein direkter Effekt durch die Antikörper angenommen (s. unten). Auch für diese Gruppe der Autoimmunenzephalitiden ist jedoch die ektope Expression von neuronalen Antigenen durch Tumoren ein wichtiger Triggerfaktor.

Die NMDAR-Enzephalitis, die mit Abstand am häufigsten vorkommende Autoimmunenzephalitis, ist bei erwachsenen Frauen in ca. 50% der Fälle mit einem Ovarialteratom assoziiert. Ovarialterome enthalten regelhaft neuronales Gewebe mit Expression von NMDAR-Untereinheiten (Tabata et al. 2014).

Zahlreiche Fallbeschreibungen legen zudem die Vermutung nahe, dass generell die Exposition von neuronalen Antigenen in Zusammenhang mit einer Entzündungsreaktion zur Bildung von anti-neuronalen Antikörpern führen kann. Die Herpes-simplex-Enzephalitis kann beispielsweise selbst eine limbische Enzephalitis mit NMDA-Rezeptor-Antikörpern triggern (s. ► Abschn. 2.3). Als Auslöser wird eine Exposition neuronaler Antigene durch virusinduzierte Zerstörung neuronaler Gewebes angenommen. Ähnliches konnte für eine ZNS-Infektion mit Varicella-zoster-Viren, im Verlauf einer schubförmig remittierenden multiplen Sklerose, Glioblastomen und bei Zerstörung peripheren Nervengewebes beobachtet werden (Prüß 2016).

■ Tab. 2.4 Häufige und gut charakterisierte paraneoplastische Antikörper. Der häufigste mit dem Antikörper assoziierte Tumor ist fett gedruckt hervorgehoben

Antikörper	Art des Antigens	Klinische Präsentation	Tumorassoziation
Hu (ANNA-1)	Antigene in neuronalen Zellkernen des zentralen und peripheren Nervensystems	Enzephalomyelitis, Hirnstamm-enzephalitis, limbische Enzephalitis, zerebelläre Ataxie, Denny-Brown-Syndrom, gastrointestinale Pseudoobstruktion, autonome Neuropathie, Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom (OMS)	<b>SCLC</b> , [„small cell lung cancer“ (kleinzelliges Bronchialkarzinom)], Prostatakarzinom, Neuroblastom, Thymom
Ri (ANNA-2)	Antigene in neuronalen Zellkernen des zentralen Nervensystems	OMS, zerebelläre Ataxie, Encephalomyelitis	<b>Mamma-</b> , Ovarialkarzinom, SCLC, Medulloblastom
Yo (PCA-1)	„Yo-Antigen“ in Purkinje-Zellen des Kleinhirns	zerebelläre Ataxie	Gynäkologische Tumoren ( <b>Ovarial</b> -, Mamma-, Endometriumkarzinom)
CV2/CRMP5	Antigen ist das intrazelluläre „collapsing response mediator protein 5“, das vor allem im Kortex und im Kleinhirn exprimiert wird	Encephalomyelitis, limbische Enzephalitis, zerebelläre Ataxie, Neuropathie	<b>SCLC</b> , Thymom
Ma-1	Antigen in Nucleoli, v. a. von Neuronen des Kleinhirns	Hirnstammenzephalitis, LE und Neuropathie	Mammakarzinom, Bronchialkarzinom, Kolonkarzinom
Ma-2/Ta	Antigen in Nucleoli, v. a. von Neuronen des Kleinhirns	Hirnstammenzephalitis und LE	Keimzelltumoren
Tr (DNER)	Antigen ist der <i>Delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor</i>	Zerebelläre Ataxie	Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom

Allen diesen Konstellationen gemeinsam ist die Exposition von neuronalen Proteinen, die ansonsten dem Immunsystem nicht zugänglich sind. Das saisonale Häufigkeitsmuster des Auftretens von Autoimmunenzephalitiden bei Kindern mit einem Peak in den warmen Monaten von April bis September ist zudem eine interessante Beobachtung, die weitere Umweltfaktoren für die Entwicklung einer Autoimmunenzephalitis nahelegt. Denkbar wäre eine saisonale Verbreitung von Infektionserregern als Ursache. Die genauen Mechanismen und mögliche Suszeptibilitätsfaktoren, die in einigen Fällen zur Bildung von anti-neuronalen Antikörpern und zum klinischen Bild einer autoimmunen limbischen Enzephalitis führen, sind jedoch weiterhin nicht gut verstanden.

#### 2.4.4 Grundprinzipien der Pathophysiologie unterschiedlicher Enzephalitiden

Insbesondere auf der Grundlage histologischer und funktioneller Untersuchungen konnte in den letzten Jahren das Verständnis der Pathomechanismen der autoimmunen und paraneoplastischen limbischen Enzephalitis deutlich erweitert werden. Vor allem die Lokalisation des Zielantigens der Antikörper scheint dabei eine wichtige Rolle zu spielen.

➤ **Die klassische paraneoplastische limbische Enzephalitis ist häufig mit Antikörpern gegen intrazelluläre Zielantigene assoziiert, wohingegen die Gruppe der Autoimmunenzephalitiden typischerweise Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene zeigt.**

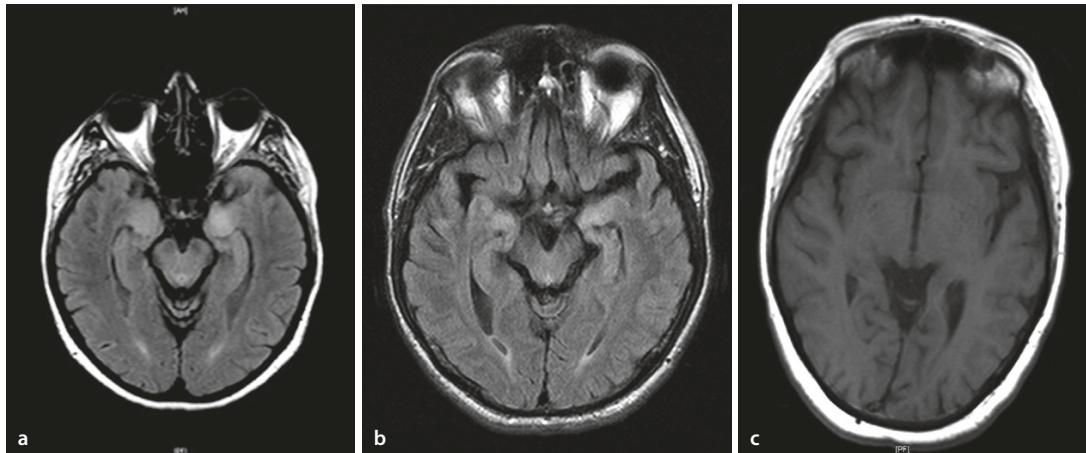


Abb. 2.17 MRT-Bildgebung bei unterschiedlichen limbischen Enzephalitiden. **a** Bei einer Anti-Hu-assoziierten paraneoplastischen Enzephalitis kommt es typischerweise zu einer hyperintensen Signalveränderung der Hippocampi beidseits. **b** Auch bei der LGI1-Enzephalitis sind im Stadium

der limbischen Enzephalitis häufig die Hippocampi betrofen. **c** Bei der NMDAR-Enzephalitis finden sich in 50–75% der Fälle keine Signalveränderungen in der MRT. (Abbildung von PD Dr. Harald Prüß, Klinik für Neurologie Charité Universitätsmedizin Berlin, mit freundlicher Genehmigung)

#### 2.4.4.1 Paraneoplastische LE

Mit Ausnahme von Antikörpern gegen die Glutamat-Dehydrogenase (GAD) und Amphiphysin konnte für praktisch keinen Antikörper gegen intrazelluläre Antigene eine direkte Pathogenität im Tiermodell oder im Menschen gezeigt werden.

Histologische Untersuchungen legen vielmehr einen **zytotoxischen T-Zell-vermittelten Effektormechanismus** nahe. Der zum Teil deutliche Neuronenverlust und die erhöhte Dichte eingewanderter T-Zellen in Biopsie- und Autopsiematerial von Patienten mit paraneoplastischen LE gaben erste Hinweise auf eine inflammatorische neuronale Schädigung. Durch die Darstellung der direkten Assoziation von aktivierten zytotoxischen T-Zellen (definiert durch die Expression von CD107a und Granzym-B) mit neuronalen Strukturen wurde der Verdacht auf einen durch zytotoxische T-Zellen vermittelten Neuronenverlust weiter erhärtet. Auch die erhöhte Rate von zytotoxischen T-Zellen (CD8/CD3 Ratio) im Hirngewebe von Patienten mit einer paraneoplastischen limbischen Enzephalitis würde zu diesem Schädigungsmechanismus passen (Bien et al. 2012; Albert et al. 1998).

Sowohl die Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) als auch die MRT-Bildgebung zeigen in einer Mehrzahl der Fälle typische bildgebende Korrelate einer Ent-

zündungsreaktion in wichtigen Strukturen des limbischen Systems (Abb. 2.17).

Praktisch alle Patienten mit einer LE mit Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene zeigen mesiotemporal einen gestörten Glukosemetabolismus in der FDG-PET. Auch im MRT lassen sich in einem Großteil der Fälle meist hyperintense Signalveränderungen in diesen Regionen nachweisen (Baumgartner et al. 2013). Es ist somit davon auszugehen, dass die neurologische Symptomatik direkt durch die inflammatorische Schädigung der Neuronen hervorgerufen wird (Stich und Rauer 2013).

Bei den klassischen paraneoplastischen limbischen Enzephalitiden sind nicht die Antikörper selbst, sondern wahrscheinlich eine zelluläre Immunantwort zytotoxischer T-Zellen für die Symptome verantwortlich.

#### 2.4.4.2 Autoimmunenzephalitis

Histologische Untersuchungen von Patienten mit einer Autoimmunenzephalitis konnten zeigen, dass das Ausmaß der Infiltration des Hirngewebes durch Entzündungszellen maßgeblich vom jeweiligen Antikörper-Zielantigen abhängig ist. Die Autoimmunenzephalitiden lassen sich hiernach in drei Hauptgruppen aufteilen:

- **Neurotransmitter-Rezeptoren** (NMDAR, AMPAR, mGluR5, GABAAR, GABABR, GlyR),

■ Tab. 2.5 Übersicht über die wichtigsten Autoimmunenzephalitiden

Antigen	Art des Antigens	Klinische Präsentation	Tumorassoziation	Angenommener Mechanismus
NMDAR	Ionotroper Glutamat-Rezeptor	Enzephalitis mit primär psychiatrischer Präsentation	Altersabhängig, bei erwachsenen Frauen in 50% Ovarialterartom	Internalisierung der Rezeptoren mit reduzierter Oberflächenexpression
LGI1	Extrazelluläres VGKC-assoziiertes Protein	FBDS, LE mit ausgeprägter Gedächtnisstörung	10%, meist Thymom	Störung der transsynaptischen Signaltransduktion
AMPAR	Ionotroper Glutamat-Kanal	LE, epileptische Anfälle, Psychosen	70%, v. a. Bronchial- und Mammakarzinom	Internalisierung der Rezeptoren
GABABR	Metabotroper GABA-Rezeptor	LE mit häufigen epileptischen Anfällen	50% der Fälle Bronchialkarzinom, v.a. SCLC (kleinzelliges Bronchialkarzinom)	Blockade des Rezeptors ohne Internalisierung
mGluR5	Metabotroper Glutamat-Rezeptor	LE, Ophelia-Syndrom (Depression, Agitation, Halluzinationen, Gedächtnisstörung, Wesensänderungen)	Hodgkin-Lymphom	Unbekannt
CASPR2	Extrazelluläres VGKC-assoziiertes Protein	LE, zerebelläre Symptomatik, Morvan-Syndrom (Neuromyotonie + LE)	<10% (bei Morvan ca. 40%) dann meist Thymome	Veränderung des Synapses (Gephyrin)
GAD	GABA-synthetisierendes Enzym	LE, zerebelläre Ataxie, Stiff-Person-Syndrom	Selten paraneoplastisch (Thymom, Mamma-, Kolonkarzinom)	Unbekannt

- **Ionenkanaluntereinheiten bzw. Zelladhäsionsmoleküle (LGI1, CASPR2, DPPX, IgLON5) sowie**
- **gliale Strukturen (GFAP).**

Aussagekräftige Studien liegen hauptsächlich für die beiden häufigsten Subtypen mit Antikörpern gegen NMDAR und LGI1 vor, weshalb sie hier vornehmlich behandelt werden. In ■ Tab. 2.5 sind zudem die wichtigsten Autoimmunenzephalitiden mit ihren jeweiligen Zielantigenen aufgeführt.

- Bei der **NMDAR- und der LGI1-Enzephalitis führen die Antikörper direkt zu einer Funktionseinschränkung, die zumindest im frühen Stadium prinzipiell reversibel ist. Der wichtigste Prognosefaktor bei der NMDAR- und LGI1-Enzephalitis ist daher die frühzeitige Diagnose mit ausreichend aggressiver Immuntherapie.**

### ■ ■ NMDAR-Enzephalitis

Die NMDA-Rezeptor-Antikörper-assoziierte Autoimmunenzephalitis ist mit Abstand die häufigste und am besten verstandene Erkrankung der Gruppe der Autoimmunenzephalitiden. Bei der NMDAR-Enzephalitis, wie auch bei den meisten anderen Autoimmunenzephalitiden mit Antikörpern gegen extrazelluläre Antigene, sind die Antikörper direkt pathogenetisch relevant und führen z. B. durch eine Internalisierung des Rezeptorkomplexes zu einer synaptischen Funktionsstörung.

Auch bei einer NMDAR-Enzephalitis finden sich Entzündungszellinfiltrate im Hirngewebe (■ Abb. 2.18). Sie sind jedoch deutlich weniger stark ausgeprägt als bei anderen Enzephalitiden. Es dominieren Plasmazellinfiltrate, passend zu der für die Autoimmunenzephalitiden typischen, intrathecalen Immunglobulinsynthese (Martinez-Hernandez et al. 2011). Eine direkte Assoziation

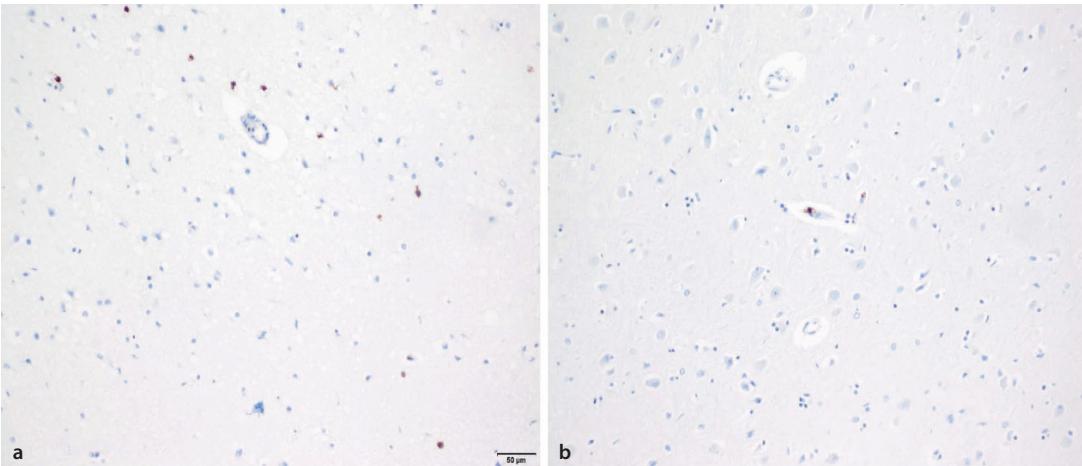


Abb. 2.18a, b Geringe Infiltration von CD8+ zytotoxischen T Zellen im temporalen Kortex bei NMDAR-Enze-

phalitis. (Mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Neuropathologie der Charité Universitätsmedizin Berlin)

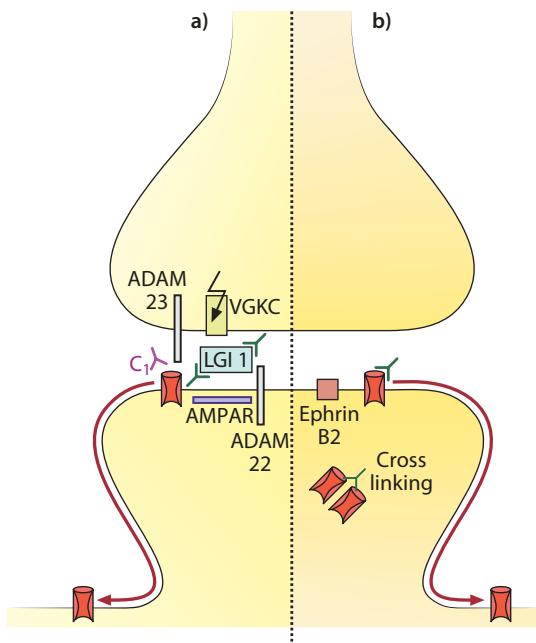


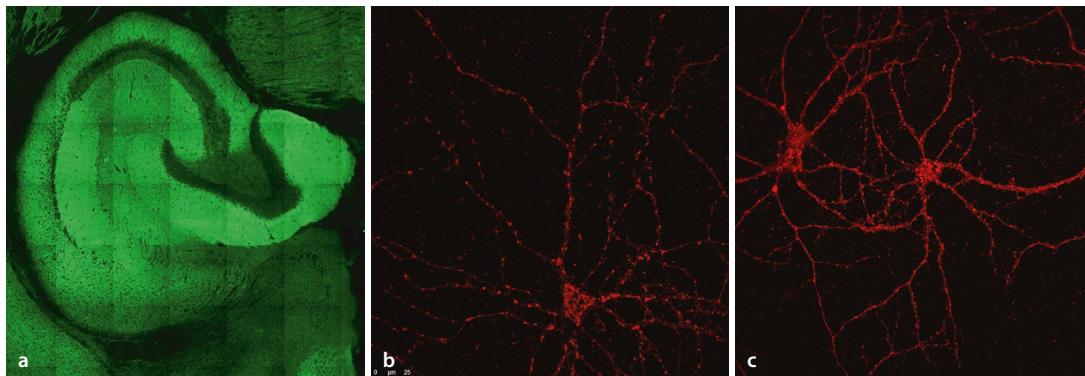
Abb. 2.19a, b Pathogenität der Antikörper bei a LGI1- und b NMDAR-Enzephalitis. a Binden Antikörper an LGI1, kommt es zu einer Störung der transsynaptischen Signaltransduktion der Proteine ADAM22 und ADAM23. Dadurch wird zum einen die Kanalfunktion der VGKC moduliert, zum anderen kommt es zu einer Delokalisation des AMPAR aus der Synapse. b Durch Bindung von Antikörpern an die N1-Untereinheit des NMDA-Rezeptors kommt es, nach einer vorübergehenden Aktivierung des Rezeptors und gestörter Ephrin-B2-Interaktion, zur Dislokation und Kreuzvernetzung („cross linking“) der NMDA-Rezeptoren, die zur Internalisierung des Komplexes führt. Nach Transport ins Lysosom und Endosom wird der Rezeptor-Antikörper-Komplex abgebaut.

mit Neuronen und ein Neuronenverlust konnten nicht nachgewiesen werden (Bien et al. 2012).

Hippocampale Strukturen weisen die höchste Dichte an NMDA-Rezeptoren auf. So ist es nicht verwunderlich, dass in diesen Regionen auch eine besonders ausgeprägte Bindung der Antikörper an Neurone gezeigt werden konnte. Eine Komplementaktivierung und damit eine irreversible Schädigung der Nervenzellen durch diese Antikörper scheint jedoch nicht oder zumindest nicht unmittelbar stattzufinden (Martinez-Hernandez et al. 2011).

Es stellt sich also die Frage, wie die Antikörper zu diesen teilweise schwerwiegenden neurologischen Symptomen führen, ohne eine ausgeprägte neuronale Schädigung zu hinterlassen. Erste Erkenntnisse dazu beruhen auf neuronalen Zellkulturexperimenten mit Patientenliquor: Die Behandlung von Zellkulturen mit Liquor von Patienten mit einer NMDAR-Enzephalitis führte zu einer selektiven Verminderung der NMDAR-Dichte auf den Dendriten, die nach Auswaschen des Liquors reversibel war (Dalmau et al. 2008). Mittlerweile ist der zugrunde liegende Mechanismus dieser Beobachtung besser verstanden (Abb. 2.19):

Die Bindung der Antikörper an die NR1-Untereinheit des NMDA-Rezeptors scheint u. a. durch eine gestörte Interaktion des Rezeptors mit Ephrin B2 zu einer lateralen Dislokation des Rezeptors aus dem synaptischen Spalt zu führen (Mikasova et al. 2012). Durch eine Kreuzvernetzung („cross-linking“) der Rezeptoren durch den



■ Abb. 2.20a–c Fluoreszenzmikroskopische Darstellung der Antikörperbindung und Verringerung der Clusterdichte nach NMDAR-Antikörperbehandlung. a NMDAR-Antikörper binden insbesondere an hippocampale Neurone; Neuronen zeigen nach Behandlung mit NMDAR-Antikörpern (b)

eine geringere Rezeptorclusterdichte im Vergleich zur Behandlung mit Kontrollantikörpern (c). (Abbildung von PD Dr. Harald Prüß, Klinik für Neurologie Charité Universitätsmedizin Berlin, mit freundlicher Genehmigung)

Antikörper kommt es zudem zur Internalisierung des Rezeptorkomplexes und damit zu einer Abnahme der Rezeptorclusterdichte (■ Abb. 2.20). Nach der Internalisierung folgt der Transport und Abbau des Komplexes im Lysosom und Endosom (Moscato et al. 2014).

Die unveränderte Dichte anderer synaptischer Proteine und der Synapse selbst legt eine hohe Selektivität der Antikörper nahe. Zusätzlich scheint bereits die Mutation einer einzelnen Aminosäure in der Proteinstruktur des Rezeptors zum Verlust der Antikörperbindung zu führen.

Die insgesamt gestörte synaptische Signaltransduktion in Strukturen des limbischen Systems führt also zum klinischen Bild der NMDAR-Enzephalitis. Diese Ergebnisse passen ebenso zu den häufig unauffälligen Befunden der MRT-Bildgebung (■ Abb. 2.17). Auch wenn die MRT-Bildgebung unauffällig bleibt, kann sich in der FDG-PET das typische Muster eines frontotemporalen Hypermetabolismus und eines okzipitalen Hypometabolismus zeigen. Diese Ergebnisse legen eine über das limbische System hinausgehende Pathologie durch die Antikörper nahe.

#### Epileptische Anfälle bei NMDAR-Enzephalitis

Interessanterweise konnte in Untersuchungen von Zellkulturen der NMDAR-Enzephalitis durch Behandlung mit Patientenserum eine Abnahme der Dichte inhibitorischer Synapsen auf hippocampalen exzitatorischen Neuronen gezeigt werden, was als Ursache für die häufig beobachteten epileptischen Anfälle bei NMDAR-Enzephalitis angenommen wird.

Auch unabhängig von klinisch manifesten epileptischen Anfällen lässt sich in vielen Fällen im Elektroenzephalogramm ein typisches Muster nachweisen. Charakteristisch

für dieses als „extreme delta brush“ bezeichnete Muster ist eine rhythmische Delta-Aktivität (1–3 Hz) mit aufgelagerten „bursts“ rhythmischer Beta-Aktivität (20–30 Hz). In allen Fällen waren die synaptischen Veränderungen nach Entfernen der Antikörper vollständig regredient und konnten auch *in vivo* nachgewiesen werden.

#### ■ ■ LGI1-Enzephalitis

Die zweithäufigste Subentität der Autoimmunenzephalitiden ist die LGI1-Enzephalitis. LGI1 ist ein mit dem makromolekularen Kanalkomplex des spannungsgesteuerten Kaliumkanals (VGKC) assoziiertes Protein, das im gesamten Gehirn, vor allem jedoch im Hippocampus und Neokortex, exprimiert wird. Ursprünglich wurde aufgrund der Ko-Lokalisation angenommen, dass sich die Antikörper gegen den VGKC selbst richten würden.

Einer limbischen Enzephalitis geht regelhaft eine Phase mit – für die LGI1-Enzephalitis pathognomonischen – faziobrachialen dystonen Anfällen (FBDS) voraus. Die Ursache für dieses klinische Bild ist bislang nicht geklärt, es hat sich jedoch gezeigt, dass es in der Regel nicht durch Antikonvulsiva beeinflussbar ist, wohingegen eine Immuntherapie, z. B. mit Steroiden, die Anfallsfrequenz unmittelbar senken kann. Die zweite Phase der limbischen Enzephalitis ist gekennzeichnet durch ein ausgeprägtes und rasch progredientes demenzielles Syndrom, das auch durch aggressive Immuntherapie häufig nur noch unzureichend behandelt werden kann.

Die beiden Stadien der LGI1-Enzephalitis zeigen vermutlich unterschiedliche vorherrschende Schädigungsmechanismen.

Einerseits scheinen die Antikörper die Funktion des VGKCs und die Dichte von Glutamatrezeptoren vom AMPA-Typ zu modulieren, indem sie die Bindung von LGI1 an die synaptischen, und für eine Zell-Zell-Interaktion wichtigen, Proteine ADAM22 und ADAM23 (Abb. 2.19) und somit die transsynaptische Signalkaskade stören (Ohkawa et al. 2013). Symptome sind vor allem die im Stadium 1 auftretenden FBDS.

Andererseits führt die Antikörperbindung (im Gegensatz zu Anti-NMDAR) zu einer Aktivierung des Komplementsystems und damit zu einer direkten neuronalen Schädigung (Bien et al. 2012) vor allem in hippocampalen und parahippocampalen Strukturen. Klinisches Korrelat ist die im Stadium 2 auftretende limbische Enzephalitis.

Dementsprechend unterscheiden sich auch **bildgebende Befunde** in diesen beiden Stadien. Während im Stadium der FBDS Auffälligkeiten in der Bildgebung eine Seltenheit sind, zeigt der Großteil der Patienten im Stadium der limbischen Enzephalitis uni- oder bilaterale T2/FLAIR-Hyperintensitäten im medialen Temporallappen. Im Verlauf kommt es häufig zu einer Hippocampusatrophie als Korrelat des Neuronenverlustes. Abhängig vom Krankheitsstadium kommt es auch zu einer veränderten Darstellung des Glukosemetabolismus im Temporallappen und den Basalganglien in der FDG-PET (Heine et al. 2015). Bei der LGI1-Enzephalitis scheinen also sowohl eine direkte Funktionseinschränkung durch die Antikörperbindung als auch eine sekundäre neuronale Schädigung durch Komplementaktivierung eine Rolle zu spielen.

## 2.4.5 Klinische und therapeutische Implikationen

Die frühzeitige Diagnose und ätiologische Zuordnung einer limbischen Enzephalitis sind für die Therapieentscheidung und damit für die Prognose essenziell. Neben klinischer Untersuchung und Bildgebung nimmt die Antikörperdiagnostik aus Liquor und Serum eine Schlüsselrolle ein. Um eine unnötige Verzögerung des Therapiebeginns zu vermeiden, muss jedoch häufig vor allem anhand des klinischen Bildes und nach Ausschluss von Differenzialdiagnosen eine Therapieentscheidung getroffen werden. Sowohl bei Verdacht auf eine klassische paraneoplastische LE als auch bei Hinweisen auf eine Autoimmunenzephalitis sollte so

früh wie möglich mit einer effektiven Immuntherapie begonnen werden.

**Paraneoplastische limbische Enzephalitiden** sind, insbesondere bei assoziierten Anti-Hu-Antikörpern, häufig von anderen charakteristischen paraneoplastischen neurologischen Syndromen begleitet (Tab. 2.4), die einen Schlüssel zur richtigen Diagnose darstellen können. Trotz der, auf den ersten Blick sehr breit gefächerten Symptomatik, zeigen auch Autoimmunenzephalitiden häufig einen sehr typischen Verlauf.

Die **NMDAR-Enzephalitis** beispielsweise zeigt ein charakteristisches Syndrom, das sich nur mit einer schweren, auch über das limbische System hinausgehenden, zerebralen Affektion erklären lässt: Nach einem Prodromalstadium mit subfebrilen Temperaturen oder Kopfschmerzen kommt es typischerweise zu einem Syndrom mit Wesensveränderungen, Wahn und Halluzinationen, gefolgt von typischen perioralen Dyskinesien, Vigilanzveränderungen, epileptischen Anfällen und vegetativen Störungen bis hin zur Hypoventilation, die eine intensivmedizinische Behandlung notwendig machen.

Auch die **LGI1-Enzephalitis** zeigt ein charakteristisches klinisches Bild: In der Frühphase oft übersehen oder falsch zugeordnet werden die eigentlich für dieses Krankheitsbild pathognomischen FBDS (s. oben). Die hierauf folgende limbische Enzephalitis ist insbesondere durch ausgeprägte Gedächtnisstörungen, aber auch psychiatrische Auffälligkeiten, epileptische Anfälle und Hyponatriämie gekennzeichnet. Die Ursache für die Hyponatriämie ist bislang nicht eindeutig geklärt. Aufgrund des hohen Vorkommens von LGI1 im Hypothalamus ist eine hypothalamische Ursache – im Sinne einer exzessiven ADH-Ausschüttung – jedoch denkbar.

### 2.4.5.1 Prognostische Bedeutung der Therapie

Das pathophysiologische Verständnis – insbesondere der Unterschiede – zwischen den klassischen paraneoplastischen limbischen Enzephalitiden (mit zumeist intrazellulären onkoneuronalen Antikörpern) und der neuen Gruppe der Autoimmunenzephalitiden (mit Antikörpern gegen neuronale Oberflächenantigene) ist bei häufig zunächst ähnlicher klinischer Präsentation für die Wahl des richtigen langfristigen Therapiekonzepts entscheidend. Während bei den paraneoplastischen LE die Tumorsuche absolute Priorität hat, da ein

Ansprechen auf eine Immuntherapie in der Regel nicht zu erwarten ist, steht bei den Autoimmunenzephalitiden die Immuntherapie im Vordergrund.

Die neurologische Symptomatik der paraneoplastischen limbischen Enzephalitis wird durch eine inflammatorische neuronale Schädigung hervorgerufen und ist somit zumindest teilweise irreversibel. Selbst bei vollständiger Entfernung des assoziierten Malignoms beträgt die mittlere Überlebensdauer bei einem Anti-Hu-Syndrom lediglich 6–16 Monate (Orange et al. 2012).

Im Gegensatz dazu ist die Funktionseinschränkung bei einem Großteil der Autoimmunenzephalitiden direkt durch die Bindung der Antikörper an neuronale Zielstrukturen verursacht und somit bei frühem Therapiebeginn prinzipiell reversibel. Bei frühem Therapiebeginn und Ansprechen auf die Erstlinientherapie zeigen 97% der Patienten mit NMDAR-Enzephalitis ein gutes Endergebnis nach zwei Jahren.

### GAD-Enzephalitis

Enzephalitiden mit Antikörpern gegen Glutamat-Dehydrogenase (GAD) nehmen eine interessante Sonderstellung ein. Zwar handelt es sich bei GAD um ein intrazelluläres Antigen, In-vitro- und In-vivo-Experimente mit gereinigtem IgG von Patienten mit GAD-Antikörpern deuten jedoch auch auf eine direkte Pathogenität der Antikörper hin.

Neben der limbischen Enzephalitis finden sich GAD-Antikörper auch im Zusammenhang mit schwer beherrschbaren Temporallappenepilepsien, dem Stiff-person-Syndrom, zerebellären Ataxien und Diabetes mellitus Typ 1. In seltenen Fällen kommt ein assoziierter Tumor vor. GAD ist ein an der Synthese von GABA, dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter, beteiligtes Enzym mit zwei Isoformen – GAD 65 und GAD 67. Meist richten sich die Antikörper gegen GAD 65, das sich vor allem präsynaptisch findet. Obwohl GAD 65 intrazellulär liegt, wird angenommen, dass es während der synaptischen Vesikelfreisetzung zu einer kurzfristigen Antigen-Antikörper-Interaktion kommt. In-vitro-Studien an Hirnschnitten deuten auf eine verminderte inhibitorische synaptische Signaltransmission hin. Allerdings konnte dieser Effekt nur bei Antikörpern von Patienten mit zerebellärer Ataxie und nicht bei solchen mit limbischer Enzephalitis beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre eine unterschiedliche Epitopspezifität, die auch die unterschiedlichen klinischen Präsentationen erklären könnte. Passend zu diesen Befunden ist auch das schlechte Therapieansprechen von Patienten mit limbischer Enzephalitis und Anti-GAD 65 im Gegensatz zu einem 50%igen Therapieansprechen bei GAD 65-assoziierter zerebellärer Ataxie.

Eine direkte pathogenetische Relevanz der GAD 65-Antikörper wird daher hauptsächlich für die GAD 65-assozierte zerebelläre Ataxie angenommen. Die genaue Rolle der Anti-GAD 65-Antikörper bleibt jedoch weiterhin ungeklärt.

### Frage zur Lernkontrolle

- Welche wichtigen grundsätzlichen Unterscheidungsmerkmale existieren zwischen limbischen Enzephalitiden?
- Welcher Pathomechanismus wird als Ursache der Symptome einer paraneoplastischen Enzephalitis in erster Linie vermutet?
- Welche Besonderheiten sollte man in der zerebralen Bildgebung bedenken?
- Was sind typische Zielstrukturen der Antikörper einer Autoimmunenzephalitis?

### Literatur

#### Literatur zu ▶ Abschn. 2.1

- Andlauer TFM, Buck D, Antony G et al. (2016) Novel multiple sclerosis susceptibility loci implicated in epigenetic regulation. *Sci Adv* 2: (6): e1501678
- Axisa P-P, Hafler DA (2016) Multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 29: (3): 345–353
- Beecham AH, Patsopoulos NA et al. (2013) International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet* 45 (11): 1353–1360
- Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E et al. (2017) Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 114 (40): 10719–10724
- Geraldes R, Ciccarelli O, Barkhof F et al., on behalf of the Magnims study group (2018) The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Nature Rev Neurol* 14: 188–213 (<https://www.nature.com/articles/nrneurol.2018.14#f1>)
- Goodin DS (2016) The epidemiology of multiple sclerosis: insights to a causal cascade. *Handb Clin Neurol* 138: 173–206
- Haase S, Haghikia A, Gold R et al. (2018) Dietary fatty acids and susceptibility to multiple sclerosis. *Mult Scler*. 24 (1): 12–16
- Havla J, Warnke C, Derfuss T, Kappos L, Hartung HP, Hohlfeld R (2016) Interdisciplinary Risk Management in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Dtsch Ärztebl Int* 113 (51–52): 879–886
- Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H (2016a) The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: auto-reactive CD4+ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets. *Lancet Neurol* 15 (2): 198–209
- Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H (2016b). The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8+T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research. *Lancet Neurol* 15 (3): 317–331
- Hohlfeld R, Wekerle H (2015) Multiple sclerosis and microbiota. From genome to metagenome? *Nervenarzt* 86 (8): 925–933

- 2**
- Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D et al. (2017) The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J Neurol* 264 (3): 453–466
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I et al. (2016) MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation* 13 (1): 280
- Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D et al. (2017) The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J Neurol* 264 (3): 453–466. doi:10.1007/s00415-016-8360-4
- Kalincik T, Guttmann CR, Krasensky J et al. (2013) Multiple sclerosis susceptibility loci do not alter clinical and MRI outcomes in clinically isolated syndrome. *Genes Immun* 14: 244–248
- Kip M, Schönfelder T, Bleß HH (Hrsg) (2016) Weißbuch Multiple Sklerose. Versorgungssituation in Deutschland. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Kurtzke JF (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33 (11): 1444–1452
- Lehmann-Horn K, Wang S-Z, Sagan SA, Zamvil SS, Büdingen von HC (2016) B cell repertoire expansion occurs in meningeal ectopic lymphoid tissue. *JCI Insight* 1 (20)
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al. (2004) A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364 (9451): 2106–2112. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X
- Linn J, Wiesmann M, Brückmann H (Hrsg) (2011) Atlas der klinischen Neuroradiologie des Gehirns. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 379
- Lucchinetti CF, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H (2000) Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47: 707–717
- McDonald WI, Compston A, Edan G et al. (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50 (1): 121–127
- Mentis A-FA, Dardiotis E, Grigoriadis N, Petinaki E, Hadjigeorgiou GM (2017) Viruses and endogenous retroviruses in multiple sclerosis: From correlation to causation. *Acta Neurol Scand* 136 (6): 606–616
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al. (2017) Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 376 (3): 209–220
- Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, Cohen JA (2017) Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet* 389 (10076): 1357–1366
- Paulus W, Schröder JM (Hrsg) (2012) Pathologie/Neuropathologie. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA et al. (2017) Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 16 (10): 797–812
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al. (2006) A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 354 (9): 899–910
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69 (2): 292–302
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA (2018) Multiple sclerosis. *Longo DL* (ed) *N Engl J Med* 378 (2): 169–180
- Schumacher A-M, Mahler C, Kerschensteiner M (2017) Pathologie und Pathogenese der progredienten Multiplen Sklerose: Konzepte und Kontroversen. *Aktuelle Neurologie* 44 (07): 476–488
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al. (2018) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 17 (2): 162–173
- Tischner D, Reichardt HM (2007) Glucocorticoids in the control of neuroinflammation. *Mol Cell Endocrinol* 15:275 (1–2): 62–70
- Warnke C, Menge T, Hartung HP et al. (2010) Natalizumab and progressive multifocal leukoencephalopathy: what are the causal factors and can it be avoided? *Arch Neurol* 67 (8): 923–930
- Warnke C, Kieseier BC, Hartung HP (2013) Biotherapeutics for the treatment of multiple sclerosis: hopes and hazards. *J Neural Transm (Vienna)* 120 Suppl 1 (S1): 55–60
- Warnke C, Olsson T, Hartung HP (2015) PML: The dark side of immunotherapy in multiple sclerosis. *Trends Pharmacol Sci* 36 (12): 799–801
- Warnke C, Wattjes MP, Adams O et al. (2016) Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Nervenarzt* 87 (12): 1300–1304
- Literatur zu ▶ Abschn. 2.2**
- Al Bekairy AM, Al Harbi S, Alkatheri AM et al. (2014) Bacterial meningitis: An update review. *Afr J Pharm Pharmacol* 8: (18): 469–478
- Armulik A, Abramsson A, Betsholtz C (2005) Endothelial/pericyte interactions. *Circ Res* 97: 512–523
- Banerjee A, Kim B, Carmona E et al. (2011) Bacterial Pili exploit integrin machinery to promote immune activation and efficient blood-brain barrier penetration. *Nat. Commun* 2: 462
- Barichello T, Pereira J, Savi G et al. (2011) A kinetic study of the cytokine/chemokines levels and disruption of blood-brain barrier in infant rats after pneumococcal meningitis. *J. Neuroimmunol* 233: (1–2): 12–17
- Borrow R, Abad R, Trotter C et al. (2013) Effectiveness of meningococcal serogroup C vaccine programmes. *Vaccine* 31: 4477–4486
- Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D (2010) Epidemiology, diagnosis and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 23: (3): 467–492
- Brouwer M, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D (2015) Corticosteroids for acute bacterial meningitis, *Cochrane Database Syst Rev* 9: CD004405
- Carmignoto G, Gomez-Gonzalo M (2010) The contribution of astrocyte signalling to neurovascular coupling. *Brain Res Rev* 63: 138–148.

- Castelblanco RL, Lee M, Hasbun R (2014) Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis* 14: 813–819
- Collins S, Vickers A, Ladha S, et al. (2016) Clinical and molecular epidemiology of childhood invasive non-typeable *Haemophilus influenzae* disease in England and Wales. *Pediatr Infect Dis J* 35: (3): e7684
- Coureuil M, Join-Lambert OF, Lécuyer H, Bourdoulous S, Marullo S, Nassif X (2012) Mechanism of meningeal invasion by *Neisseria meningitidis*. *Virulence* 3 (2): 164–172. doi: 10.4161/viru.18639
- Coureuil M, Lécuyer H, Bourdoulous S, Nassif X (2017) A journey into the brain: insight into how bacterial pathogens cross blood-brain barriers. *Nat Rev Microbiol* 15 (3): 149–159. doi: 10.1038/nrmicro.2016.178
- Daneman R (2012) The blood-brain barrier in health and disease. *Ann Neurol* 72: 648–672
- De Gans J, van de Beek D (2002) Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *New Engl J Med* 347: (20): 1549–1556
- European Centre for Disease Prevention and Control (2014) Annual Epidemiological Report. Vaccine-preventable diseases – invasive bacterial diseases. Stockholm: ECDC; 2015
- European Centre for Disease Prevention and Control (2016) Annual epidemiological report 2016 – Invasive pneumococcal disease. [Internet]. ECDC, Stockholm
- Haj-Yasein N, Vindedal G, Eilert-Olsen M, et al. (2011) Glial-conditional deletion of aquaporin-4 (Aqp4) reduces blood-brain water uptake and confers barrier function on perivascular astrocyte endfeet. *Proc Natl Acad Sci* 108: 17815–17820
- Heckenberg S, Brouwer M, van der Ende A, van de Beek D (2012) Adjunctive dexamethasone in adults with meningococcal meningitis. *Neurology* 79: 1563–1569
- Htar MT, Christopoulou D, Schmitt HJ (2015) Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. *BMC Infect Dis* 15: 419
- Kim KS (2006) Microbial translocation of the blood-brain barrier. *Int J Parasitol* 36: 607–614
- Kim KS (2008) Mechanisms of microbial traversal of the blood-brain barrier. *Nat Rev Microbiol* 6: 625–634
- Kim S, Turnbull J, Guimond S (2011) Extracellular matrix and cell signalling: the dynamic cooperation of integrin, proteoglycan and growth factor receptor. *J. Endocrinol* 209: (2): 139–151
- Koedel U, Pfister HW (1999) Oxidative stress in bacterial meningitis. *Brain Pathol* 9: 57–67
- Nau R, Gerber J (2003) Neuronale Schäden bei der bakteriellen Meningitis – Entstehungsmechanismen und mögliche Konsequenzen für die Behandlung. *Neuroforum* 1/03
- Pfister HW, Borasio G, Dirnagl U, et al. (1992) Cerebrovascular complications of bacterial meningitis in adults. *Neurology* 42: 1497–1504
- Prevention and Control of Meningococcal Diseases: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). Recommendations and reports. Prepared by Cohn AC, McNeil JR, Clark TA et al. 22 March 2013/62: (RR02): 1–2
- Puig C, Grau I, Martí S, et al. (2014) Clinical and Molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae* causing invasive disease in adult patients. *PLoS one* 9: (11): e112711
- RKI – Robert Koch-Institut (2016) Epidemiologisches Bulletin, Ausgabe 43/2016. DOI 10.17886/EpiBull-2016-064.2
- Van Sorge N, Doran K (2012) Defense at the border: the blood-brain barrier versus bacterial foreigners. *Future Microbiol* 7: (3): 383–394
- Vogel U, Taha M-K, Vazquez J, et al. (2013) Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis* 13: (5): 416–425
- Literatur zu ▶ Abschn. 2.3**
- Armangue T, Leypoldt F, Málaga I, Raspall-Chaure M, Martí I, et al. (2014) Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol* 75 (2): 317–23
- Bradshaw MJ, Venkatesan A (2016) Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: Pathophysiology, diagnosis, management. *Neurotherapeutics* 13: 493–508
- DeBiasi RL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Richardson-Burns S, Tyler KL (2002) Central Nervous System Apoptosis in Human Herpes Simplex Virus and Cytomegalovirus Encephalitis. *The J Infectious Diseases* 186: 1547–57
- Hacohen Y, Deiva K, Pettingill P, Waters P, Siddiqui A, Chretien P, Menson E, Lin JP, Tardieu M, Vincent A, Lim MJ (2014) N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. *Mov Disord* 29 (1): 90–6.
- Linn J, Wiesmann M, Brückmann H (Hrsg) (2011) *Atlas der klinischen Neuroradiologie des Gehirns*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Martinez-Torres F, Menon S, Pritsch M, Victor N, Jenetzky E, Jensen K, Schielke E, Schmutzhard E, de Gans J, Chung CH, Luntz S, Hacke W, Meyding-Lamadé U, GACHE Investigators (2008) Protocol for German trial of Acyclovir and corticosteroids in Herpes-simplex-virus-encephalitis (GACHE): a multicenter, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled German, Austrian and Dutch trial. *BMC Neurol* 29: 40
- Meyding-Lamadé U, et al. (2015) DGN-Leitlinie „Virale Meningoenzephalitis“. [https://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2014/PDFs\\_Download/030100\\_DGN\\_LL\\_virale\\_meningoenzephalitis.pdf](https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2014/PDFs_Download/030100_DGN_LL_virale_meningoenzephalitis.pdf)
- Nosadini M, Mohammad SS, Corazalla F, Ruga EM, Kothur K, Perilongo G, Frigo AC, Toldo I, Dale RC, Sartori S (2017) Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. *Dev Med Child Neurol* 59: 796–805
- Prüss H, Finke C, Höltje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, Borowski K, Ahnert-Hilger G, Harms L, Schwab JM, Ploner CJ, Komorowski L, Stoecker W, Dalmau J, Wandinger KP (2012) N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol* 72 (6): 902–11
- Rabinstein AA (2017) Herpes Virus Encephalitis in Adults. Current knowledge and old myths. *Neurol Clin* 35: 695–705

- 2**
- Sköldenberg B, Aurelius E, Hjalmarsson A, Sabri F, Forsgren M, Andersson B, Linde A, Strannegård O, Studahl M, Hagberg L, Rosengren L (2005) Incidence and pathogenesis of clinical relapse after herpes simplex encephalitis in adults. *J Neurol* 253 (2): 163–70
- Smith G (2012) Herpesvirus Transport to the nervous system and back again. *Annu Rev Microbiol* 66: 1–28
- Suerbaum S et al. (2016) Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Whitley R, Kimberlin DW, Prober CG (2007) Pathogenesis and disease. In: rvin A, Campidelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R (eds) *Human herpesviruses: biology, therapy and immunoprophylaxis*. Cambridge University Press, Cambridge, pp 589–601
- Wildemann B, Ehrhart K, Storch-Hagenlocher B, Meyding-Lamadé U, Steinorth S, Hacke W, Haas J (1997) Quantitation of Herpes Simplex Virus Type 1 DNA in cells of cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex virus encephalitis. *Neurology* 48: 1341–1346
- Zhang SY, Casanova JL (2015) Inborn errors underlying herpes simplex encephalitis: From TLR3 to IRF3. *Exp Med* 212 (9): 1342–1343
- Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S et al. (2007) TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. *Science* 317: 1522–1527
- Literatur zu ▶ Abschn. 2.4**
- Albert ML et al. (1998) Tumor-specific killer cells in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Nature Med* 4 (11): 1321–1324
- Baumgartner A et al. (2013) Cerebral FDG-PET and MRI findings in autoimmune limbic encephalitis: correlation with autoantibody types. *J Neurol* 260 (11): 2744–2753
- Bien CG et al. (2012) Immunopathology of autoantibody-associated encephalitides: clues for pathogenesis. *Brain* 135 (5): 1622–1638
- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, Dessain SK, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R, Lynch DR (2008) Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7 (12): 1091–1098
- Darnell RB, DeAngelis LM (1993) Regression of small-cell lung carcinoma in patients with paraneoplastic neurological antibodies. *Lancet* 341 (8836): 21–22
- Finke, C et al. (2012) N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol* 72 (6): 902–911
- Graus F et al. (2016) A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet* 15 (4): 391–404
- Graus F, Saiz A, Dalmau, J (2009) Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 257 (4): 509–517
- Heine J et al. (2015) Imaging of autoimmune encephalitis—Relevance for clinical practice and hippocampal function. *Neuroscience* 309: 68–83. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.037
- Keime-Guibert F et al. (1999) Clinical outcome of patients with anti-Hu-associated encephalomyelitis after treatment of the tumor. *Neurology* 53 (8): 1719–1719
- Martinez-Hernandez E et al. (2011) Analysis of complement and plasma cells in the brain of patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurology* 77 (6): 589–593
- Mikasova L et al. (2012) Disrupted surface cross-talk between NMDA and Ephrin-B2 receptors in anti-NMDA encephalitis. *Brain* 135 (5): 1606–1621
- Monstad SE et al. (2004) Hu and voltage-gated calcium channel (VGCC) antibodies related to the prognosis of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22 (5): 795–800
- Moscato EH et al. (2014) Acute mechanisms underlying antibody effects in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol* 76 (1): 108–119
- Ohkawa T et al. (2013) Autoantibodies to Epilepsy-Related LGI1 in Limbic Encephalitis Neutralize LGI1-ADAM22 Interaction and Reduce Synaptic AMPA Receptors. *J Neuroscience* 33 (46): 18161–18174
- Orange D et al. (2012) Cellular Immune Suppression in Paraneoplastic Neurologic Syndromes Targeting Intracellular Antigens. *Arch Neurol* 69 (9): 1–9
- Papez JW (1937) A Proposed Mechanism Of Emotion. *Arch Neurol Psychiat* 38 (4), p.725
- Prüß, H (2016) Pathophysiologie und Prognosefaktoren der Autoimmunenzephalitiden. *Fortschr Neurol Psychiat* 84 (05), p.264
- Stich O, Rauer S (2013) Paraneoplastic neurological syndromes. *Nervenarzt* 84 (4): 455–460
- Tabata E et al. (2014) Immunopathological Significance of Ovarian Teratoma in Patients with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis. *Eur Neurol* 71 (1–2): 42–48

# Epilepsien

J. Geithner, F. von Podewils, A. Strzelczyk, E.-L. von Rüden

## 3.1 Epileptische Anfälle, Epilepsie und Status epilepticus – 100

### 3.2 Grundlagen: synaptische Erregungsübertragung – 100

3.2.1 Epilepsiediagnostik – 100

### 3.3 Fokale Epilepsien – 101

3.3.1 Pathophysiologie fokaler Anfälle – 103

3.3.2 Temporallappenepilepsien (TLE) – 103

3.3.3 Extratemporale Epilepsien – 104

### 3.4 Generalisierte Epilepsien – 105

3.4.1 Entwicklung theoretischer Konzepte – 106

3.4.2 Pathophysiologische Mechanismen – 107

3.4.3 Genetische Grundlagen – 108

### 3.5 Therapeutisches Vorgehen – 109

3.5.1 Antikonvulsiva – 109

### 3.6 Status epilepticus – 113

3.6.1 Pathophysiologie des Status epilepticus – 114

3.6.2 Therapie und Outcome des Status epilepticus – 114

## Literatur – 114

### 3.1 Epileptische Anfälle, Epilepsie und Status epilepticus

#### Epilepsie

- **Ursachen:** Idiopathisch (genetisch), symptomatisch (strukturell-metabolisch), unbekannt.
- **Prävalenz:** ca. 0,5–0,8% in Industrieländern.
- **Klinik:** Epileptische Anfälle werden nach ihrem Ursprung in fokale, primär generalisierte und nicht klassifizierbare Anfälle unterteilt.
- **Therapie:** Langfristige Gabe von Antikonvulsiva.
- **Mortalität:** ca. 3-fach erhöhte Mortalität gegenüber nicht Betroffenen.

#### ■■ Zum Einstieg

Epileptische Anfälle sind ein häufiges klinisches Phänomen, die Lebenszeitprävalenz beträgt bis zu 5%. Epileptische Anfälle dauern in der Regel Sekunden bis 2 Minuten an. Ab einer Dauer von 5 Minuten sinkt die Wahrscheinlichkeit für ein Sistieren der Anfallsaktivität und es ist von einem Status epilepticus (SE) auszugehen (Trinka et al. 2015).

Anfälle werden grundsätzlich nach ihrem Ursprung in fokale, primär generalisierte und nicht klassifizierbare Anfälle unterteilt, das Epilepsiesyndrom wird nach Art der Anfälle und der Ätiologie bestimmt (Scheffer et al. 2017).

Im Folgenden werden die pathophysiologischen Ursachen fokaler und generalisierter Epilepsien, pharmakologische Behandlungsprinzipien sowie die Besonderheiten des Status epilepticus erläutert.

### 3.2 Grundlagen: synaptische Erregungsübertragung

Die synaptische Erregungsübertragung wird wesentlich durch Veränderungen des Membranpotenzials bestimmt. Präsynaptisch kommt es durch eingehende Aktionspotenziale zur Ausschüttung von Neurotransmittern aus Vesikeln in den intersynaptischen Spalt, wodurch postsynaptisch die Öffnung spezifischer Ionenkanäle induziert wird.

Einer der wesentlichen exzitatorischen Neurotransmitter im zentralen Nervensystem ist **Glutamat**. Die ionotropen Glutamat-Rezeptoren (N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA-)), Kainat- und  $\alpha$ -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolpropiionsäure-(AMPA)Rezeptoren sind ligandensteuerte Ionenkanäle (Dingledine 2012), die bei Aktivierung geöffnet und damit durchlässig für verschiedene Kationen werden. Natrium- und teilweise auch Kalziumionen strömen in die Zelle ein, Kalium strömt von intra- nach extrazellulär. Da insgesamt der Kationeneinstrom in die Zelle überwiegt, wird das Ruhemembranpotenzial in Richtung Depolarisation verschoben. Natriumkanäle liegen in der Umgebung des Axoninitialsegmentes in besonders hoher Dichte vor (im menschlichen Gehirn vor allem die Natriumkanalsubtypen NaV1.1, NaV1.2 und NaV1.6), wodurch die Auslösung und Weiterleitung von Aktionspotenzialen begünstigt wird, was in der Epileptogenese eine entscheidende Rolle spielt (Mantegazza und Catterall 2012).

$\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) ist ein wesentlicher inhibitorischer Transmitter, der an GABA<sub>A</sub>-, GABA<sub>B</sub>- oder GABA<sub>C</sub>-Rezeptoren bindet. Die Aktivierung postsynaptischer GABA<sub>A</sub>- und GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren führt zu einer Erhöhung der Leitfähigkeit für Chlorid- und geringer auch Bikarbonationen, wodurch das Ruhepotenzial in Richtung Hyperpolarisation verschoben und die Entstehung weiterer Aktionspotenziale verhindert wird.

#### 3.2.1 Epilepsiediagnostik

##### 3.2.1.1 EEG

Die Elektroenzephalographie (EEG) ist ein nicht-invasives Verfahren, mit dem spontane hochsynchronisierte Entladungen kortikaler Neuronengruppen nachgewiesen werden können. Aktionspotenziale einzelner Synapsen können mit dem Oberflächen-EEG nicht dargestellt werden, jedoch summierte postsynaptische Potenziale von Neuronengruppen, die sich beispielsweise als **Spike-Wave-Komplexe** zeigen. Die Spike-Komponente entsteht dabei durch eine hochsynchrone Depolarisation von Neuronengruppen (exzitatorisches Potenzial), was zur Induktion eines umgebenden inhibitorischen Potenzials führt. Diese Hyperpolarisation stellt sich im EEG als langsame Welle („slow wave“) dar. Das EEG zu Beginn oder während eines epileptischen Anfalls (iktales EEG)

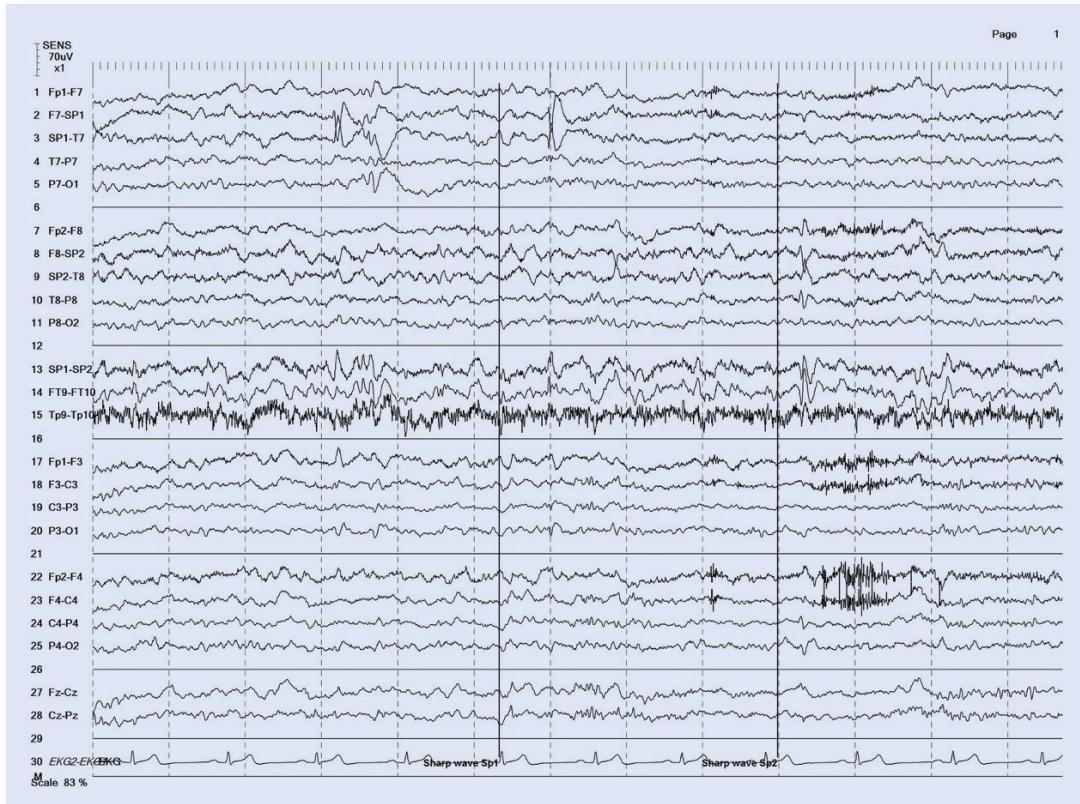


Abb. 3.1 EEG mit Darstellung bitemporaler „sharp waves“ mit Phasenumkehr an den Sphenoidalektroden Sp1 und Sp2. (Aus: Brazel et al. 2016)

ist metamorph und charakterisiert durch eine Evolution der Amplitude, der Frequenz und der Verteilung der pathologischen EEG-Veränderungen. Bei der Temporallappenepilepsie (TLE) zeigen sich beispielsweise interiktale „sharp waves“ (Abb. 3.1) sowie ictal eine rhythmische Aktivität im  $\alpha$ -,  $\theta$ - oder  $\delta$ -Frequenzbereich mit räumlicher und zeitlicher Ausbreitung (Abb. 3.2).

### 3.2.1.2 Bildgebende Verfahren

Neben dem EEG ist die radiologische Diagnostik von entscheidender Bedeutung in der Differentialdiagnose fokaler Epilepsien. Die zerebrale CT eignet sich nur zur Diagnostik in der Akutsituation, beispielsweise bei dem Verdacht auf eine akut-symptomatische Ursache des Anfalls wie einer intrazerebralen Blutung oder zum Ausschluss einer anfallsbedingten traumatischen Schädigung. Nur mittels MRT können strukturelle Veränderungen des Gehirns mit hinreichender Sicherheit nachgewiesen werden, weshalb diese in der Epilepsiediagnostik einen hohen Stellenwert hat und nach einem „Epilepsieprotokoll“ durchge-

führt werden sollte. Zu diesem gehören in der Regel eine Sequenz in T1-, T2- und FLAIR-Wichtung, senkrecht zum Hippocampus angulierte Schichten in T2 oder FLAIR, blutsensitive Sequenzen sowie eine Schichtdicke von  $\leq 3$  mm über das gesamte Gehirn (Wellmer et al. 2013).

Weitere diagnostische Modalitäten wie die Positronenemissionstomographie (PET; mittels  $18\text{F}$ -Desoxyglucose) und die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT; mit Hilfe eines radioaktiv markierten Tracers werden regionale Veränderungen der Perfusion des Gehirns nachgewiesen) werden insbesondere im Rahmen der prächirurgischen Epilepsiediagnostik bei pharmakoresistenten fokalen Epilepsien eingesetzt.

## 3.3 Fokale Epilepsien

Bei fokalen Epilepsien ist die Anfallsursprungszone auf eine umschriebene Region des Kortex zu lokalisieren. Bei der Mehrzahl der Patienten findet sich in der Bildgebung mittels Magnetresonanz-

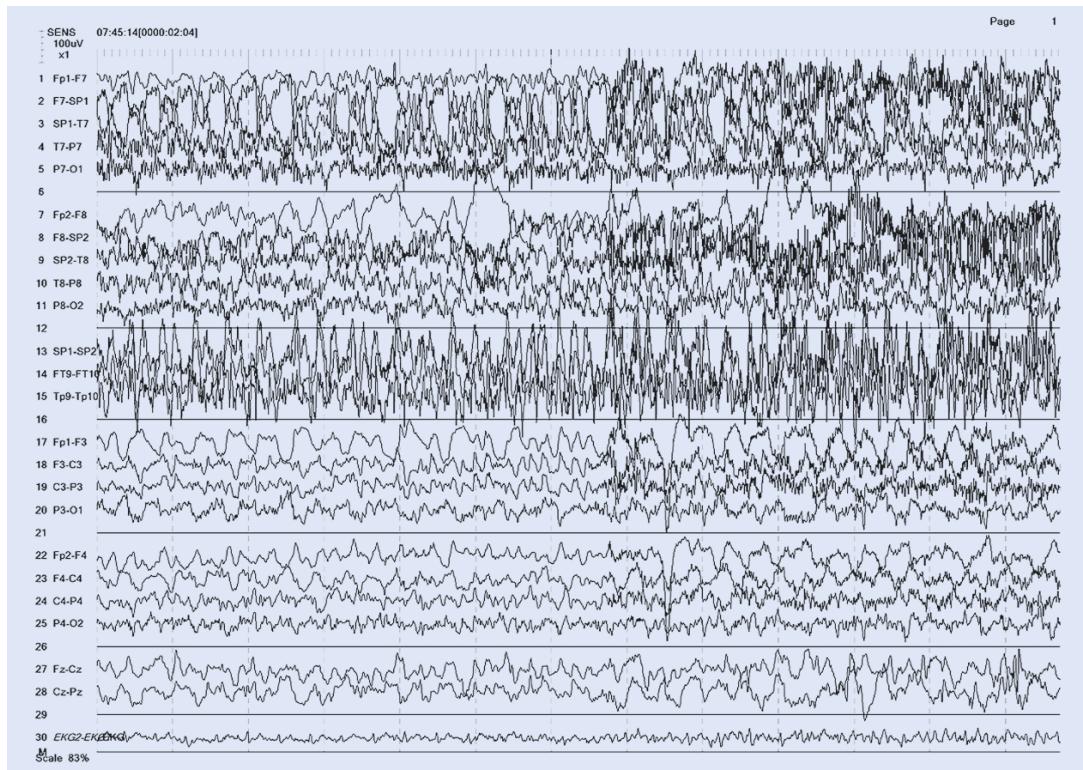


Abb. 3.2 EEG mit Darstellung eines links temporalen Anfallsmusters mit Maximum an der Sphenoidalelektrode Sp1. (Abb. von Prof. Strzelczyk, mit freundlicher Genehmigung)

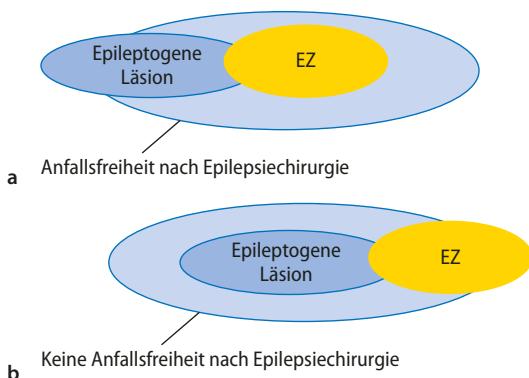


Abb. 3.3a, b Prinzip der epileptogenen Zone nach Lüders (EZ = epileptogene Zone, hellblau sind mögliche Resektionsgrenzen beim epilepsiechirurgischen Eingriff eingezeichnet)

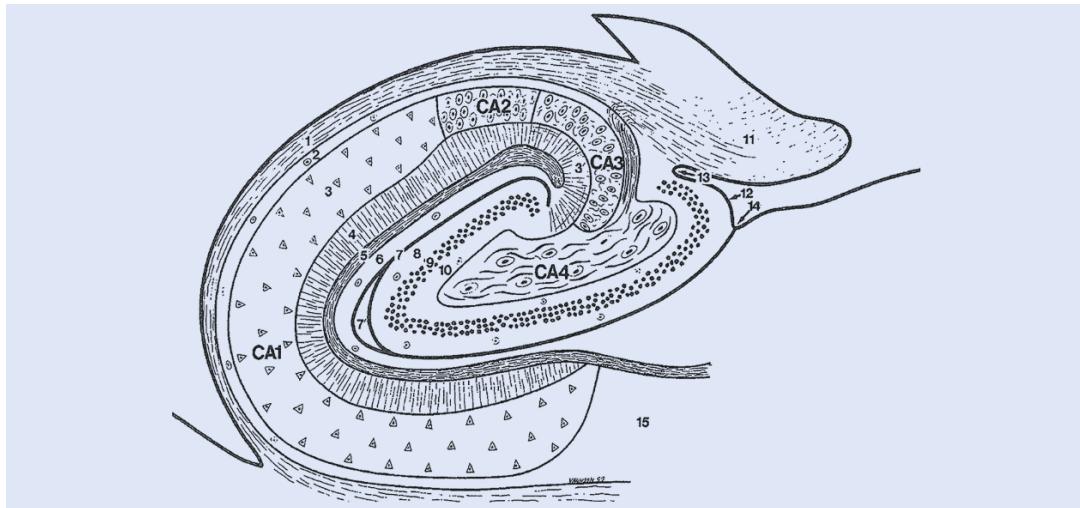
tomographie (MRT) oder Computertomographie (CT) eine ursächliche strukturelle Veränderung des Kortex. In diesen Fällen wird von einer symptomatischen Epilepsie (strukturell-metabolisch) gesprochen (Scheffer et al. 2017). Als Ursache struktureller Läsionen kommen beispielsweise kortikale Entwicklungsstörungen, zerebrale Isch-

Tab. 3.1 Überblick der kortikalen Zonen und der relevanten Diagnostik

Kortikale Zone	Methode
Symptomatogene Zone	Anamnese, Video
Irritative Zone	EEG, MEG, EEG/fMRI
Anfallsursprungszone	EEG, ictales SPECT
Zone des funktionellen Defizits	Untersuchung, Neuropsychologie, EEG, PET, SPECT

ämien, Traumata, Enzephalitiden und Neoplasien in Frage. Kann eine strukturelle Veränderung als Ursache der fokalen Epilepsie nicht nachgewiesen werden, wird von einer kryptogenen Epilepsie (unbekannter Ursache) gesprochen (Scheffer et al. 2017). Bei fokalen Epilepsien führt die vollständige Resektion der epileptogenen Zone zu Anfallsfreiheit (Abb. 3.3, Tab. 3.1).

Idiopathische fokale Epilepsien des Kindesalters sind an bestimmte Reifungsperioden des Gehirns gebunden und heilen zumeist bis zur



■ Abb. 3.4 Der menschliche Hippocampus (CA = Cornu ammonis). (Aus: Duvernoy et al. 2013). CA1–CA4, fields of the cornu Ammonis. Cornu Ammonis: 1 alveus, 2 stratum oriens, 3 stratum pyramidale, 3' stratum lucidum, 4 stratum radiatum, 5 stratum lacunosum, 6 stratum moleculare, 7 vestigial hippocampal sulcus (note a

residual cavity, 7'). Gyrus dentatus: 8 stratum moleculare, 9 stratum granulosum, 10 polymorphic layer, 11 fimbria, 12 margo denticulatus, 13 fimbriodentate sulcus, 14 superficial hippocampal sulcus, 15 subiculum, 16 choroid plexuses, 17 tail of caudate nucleus, 18 temporal (inferior) horn of the lateral ventricle

Pubertät aus. Hierzu gehören beispielsweise die Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes (Rolando-Epilepsie) oder die benignen okzipitalen Epilepsien des Kindesalters wie das Panayiotopoulos- oder Gastaut-Syndrom.

### 3.3.1 Pathophysiologie fokaler Anfälle

Bei fokalen Anfällen kommt es durch Aussetzen der physiologischen GABA-vermittelten Inhibition der Interneurone zu einer spontanen paroxysmalen Depolarisation eines lokalen oder regionalen Neuronenverbandes, während die Aktivität glutamaterger Rezeptoren anhält. Dadurch überwiegen exzitatorische Mechanismen. Aufgrund der fehlenden GABA-vermittelten Inhibition kann sich die Depolarisation ausbreiten und kann bei einer ausreichend großen Zahl involvierter Zellen zu einem klinischen Anfall führen. Breitet sich die Aktivität auf das gesamte Gehirn aus, entsteht ein sekundär generalisierter Anfall. Der Kaliumausstrom im Rahmen der Depolarisation führt zudem zu einem Anstieg der extrazellulären Kaliumkonzentration, wodurch das Ruhemembranpotential destabilisiert und die Entstehung weiterer Depolarisationen begünstigt wird. Dadurch wird die Ausbreitung des Anfalls gefördert.

### 3.3.2 Temporallappenepilepsien (TLE)

Die mesiale Temporallappenepilepsie (mTLE) ist das am meisten untersuchte und vermutlich auch häufigste Epilepsiesyndrom unter den fokalen Epilepsien (French et al. 1993). Es kommt zu Anfällen mit einer charakteristischen Semiologie, die orale und manuelle Automatismen sowie komplexe Handlungsabläufe bei gestörtem Bewusstsein einschließt. Über 90% der Patienten haben Auren, wobei epigastrische Auren besonders häufig berichtet werden (French et al. 1993).

Bei der Entstehung der mTLE kommt dem Hippocampus eine entscheidende Bedeutung zu. Der Hippocampus besteht aus dem Cornu ammonis sowie dem Gyrus dentatus und befindet sich am mesialen Rand des Temporallappens.

Das Ammonshorn wird nach Lorente de Nò in 4 Regionen, CA1–CA4, eingeteilt (■ Abb. 3.4) (Lorente de Nò 1934). Grundlage für diese Gliederung sind die unterschiedlichen Aspekte der Pyramidenzellen. Als besonders vulnerabel gilt die CA1-Region (Sommer-Sektor), geringer auch die CA4-Region, wobei unter anderem vaskuläre Ursachen vermutet werden (Scharrer 1940). Ein Nervenzellverlust speziell in diesen Regionen verursacht das klassische Bild der Ammonshornsklerose oder **Hippocampussklerose** (HS) und kann

neben Gedächtnisdefiziten auch zu Temporallappenfällen führen.

Ferner ist bei der HS die Zahl der GABAergen Interneurone im Gyrus dentatus deutlich reduziert. Im normalen Neuronenverband würde einer Depolarisation eine Hyperpolarisation folgen. Diese Hyperpolarisation fällt bei der HS aufgrund der fehlenden GABAergen Inhibition weg und wird schließlich durch eine erneute Depolarisation ersetzt. Bei dieser paroxysmalen Depolarisation wird vermehrt Glutamat aus den Speichervesikeln freigesetzt und der durch die überschließende Aktivierung von Glutamatrezeptoren ausgelöste Kalziumioneinstrom kann – wegen der toxischen Überladung der Mitochondrien mit Kalzium – Ursache für einen Zellverlust im Hippocampus sein. Da die CA1-Region besonders viele NMDA-Rezeptoren enthält, ist diese auch vorrangig vom Zelluntergang betroffen. 60–80% aller Patienten mit pharmakoresistenter TLE zeigen das Bild einer HS. Häufig zeigt sich bei einer HS der einen Seite auch eine geringe Affektion des kontralateralen Hippocampus.

#### Tiermodelle von Temporallappenepilepsien

Tiermodelle dienen der Erforschung der Epileptogenese sowie Iktogenese und können auch eine manifeste Epilepsie widerspiegeln. Die Anforderungen, die ein Tiermodell erfüllen muss, sind zum einen die Reproduktion der menschlichen Pathologie, zum anderen die epileptogene Aktivität *in vivo*. Für die TLE mit HS finden z. B. die prokonvulsiven Substanzen **Kainat** und **Pilocarpin** Verwendung, die intrazerebral oder systemisch appliziert werden können.

**Kindling** ist ein weiteres wichtiges Modell, um verschiedene Aspekte der TLE zu untersuchen. Dabei führen wiederholte elektrische intrazerebrale Stimulationen mit unterschiedlicher Reizstärke zu einer zunehmenden Dauer der Nachentladungen in bestimmten Kortexarealen und letztendlich stimulusabhängig zu epileptischen Anfällen. Vorteil dieses Modells gegenüber dem Kainat- bzw. Pilocarpin-Modell ist, dass die Lokalisation des epileptogenen Fokus gezielter gewählt werden kann. Zudem kann über die Dauer und die Frequenz der Stimulation die Ausprägung der Anfälle beeinflusst werden (Pitkänen et al. 2006).

### 3.3.3 Extratemporale Epilepsien

Der Neokortex ist etwa 2–3 mm dick und besteht aus sechs Zellschichten (► Abb. 3.5), wobei die laminäre Struktur des Kortex regionale Unterschiede aufweist. In Lamina V befinden sich die neokortikalen Pyramidenzellen, die teilweise den „**Intrinsically Bursting Cells**“ zugeordnet werden. Diese Zellen können auf einen einzelnen Reiz hin hochfrequente Cluster von Aktionspotenzialen,

sog. „bursts“, generieren und existieren sowohl im Neo- als auch im Allokortex. Sie adaptieren nicht wie die „**regular spiking pyramidal cells**“, bei denen die Spikefrequenz bei anhaltender Reizung abnimmt. Man spricht auch von einem paroxysmalen Depolarisationsshift. Fällt die GABAerge Hemmung durch die Korbzellen weg, werden synchrone Entladungen der Pyramidenzellen begünstigt, die dann im Kortex vertikal sowie horizontal propagieren können.

► **Besonders bei traumatischen Hirnläsionen kommt es einerseits zu einem Verlust inhibitorischer Interneurone und andererseits, durch die kortikale Reorganisation, zu einem Einsprossen von Axonen der Pyramidenzellen aus Lamina V in das geschädigte Gewebe, wodurch spontane Entladungen der Pyramidenzellen begünstigt werden.**

#### 3.3.3.1 Frontallappenepilepsien

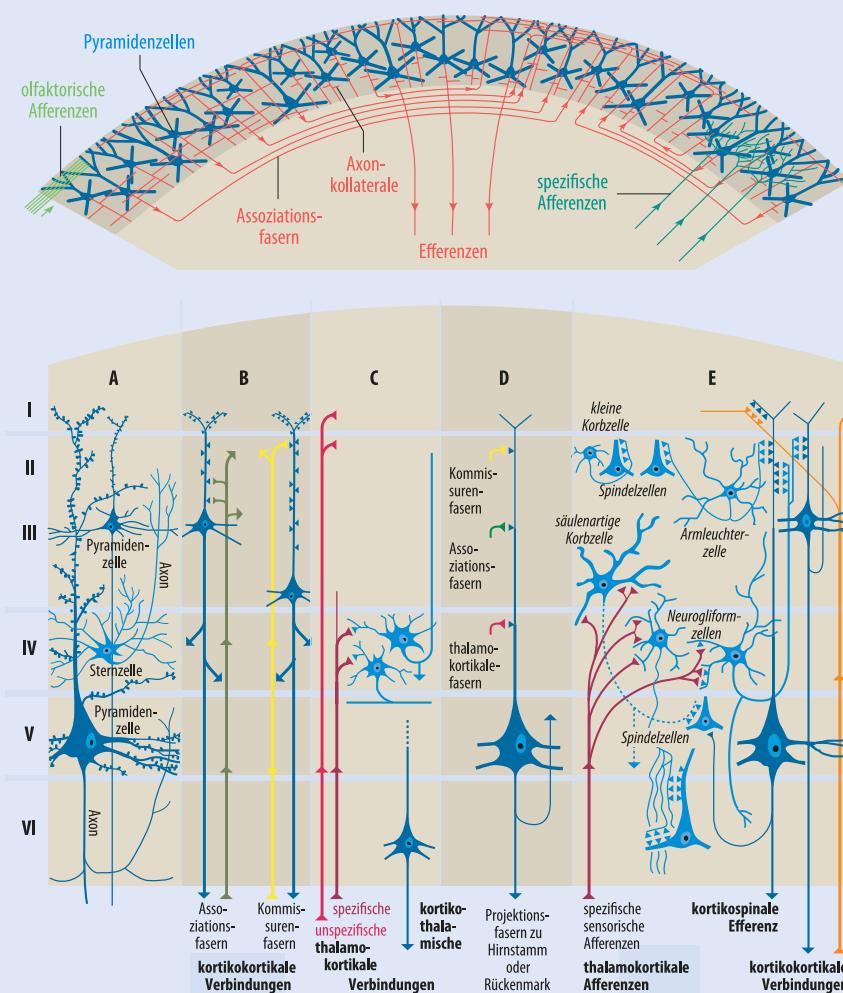
Epilepsien des Frontallappens stellen unter den extratemporalen Epilepsien die häufigste Lokalisation dar. Semiologisch sind hypermotorische, dyskognitive oder – bei Involvierung der Supplementärregion – asymmetrisch tonische Anfälle charakteristisch. Sind die Sprachregionen der dominanten (in der Regel linken) Hemisphäre beteiligt, können Anfälle mit aphasischen Phänomenen auftreten. Bekannt sind weiterhin Jackson-Anfälle aus dem Gyrus praecentralis, bei denen sich die Kloni von distal nach proximal ausbreiten (engl. „Jackson march“).

Nicht selten folgt auf motorische Anfälle eine Parese oder eine Plegie der betroffenen Körperregion (Todd'sche Lähmung) als Ausdruck der postiktalen neuronalen Hyperpolarisation oder als Effekt iktal freigesetzter Peptide. Die **Todd'sche Parese** steht in Beziehung zur Dauer der Anfälle und kann wenige Minuten bis zu 48 Stunden anhalten.

Ätiologisch finden sich bei Frontallappenepilepsien häufig hirneigene Tumoren oder fokale kortikale Dysplasien (FCD). Bei den FCD handelt es sich um regionale oder lokalisierte Störungen der kortikalen Architektur, die durch eine vermehrte Expression von Glutamat-Rezeptoren zur Anfallsgenerierung beitragen.

#### 3.3.3.2 Parietallappenepilepsien

Etwa 5–6% aller Patienten mit fokalen Epilepsien zeigen einen parietalen Fokus. Semiologisch kommt es bei Anfällen aus dem Gyrus postcentra-



Kortikale Neurone, ihre Schaltkreise und ihre afferenten und efferenten Verbindungen. Stark vereinfachte und schematisierte Darstellung auf dem Hintergrund der Schichtenstruktur der Hirnrinde. A Lage und Aussehen der zwei Haupttypen kortikaler Neurone. B Eingangs-Ausgangs-Beziehungen kortikokortikaler Verbindungen (Assoziations- und Kommissurenfasern). C Charakteristika thalamokortikaler (unspezifischer und spezifischer) und kortikothalamischer Verbindungen. D Synaptische Eingangszonen einer Pyramidenzelle, deren Axon zu subthalamischen Hirnregionen projiziert (Hirnstamm, Rückenmark). E Zusammenschau der Verknüpfung kortikaler Neurone.

Abb. 3.5 Laminäre Struktur des Kortex. (Aus: Schmidt et al. 2010)

lis zu somatosensorischen Phänomenen wie z. B. einem Gefühl von Taubheit, Kribbeln oder Schmerz.

### 3.3.3.3 Okzipitallappenepilepsien

Okzipitallappenepilepsien haben eine Inzidenz von 8%, wobei man zwischen den symptomatischen Okzipitallappenepilepsien und den oben genannten kindlichen Epilepsien unterscheiden muss. Klinisch-semiologisch zeigt sich initial eine visuelle Aura. Aufgrund einer schnellen Ausbreitung nach frontal, temporal oder parietal

generalisieren Okzipitallappenanfälle häufig. Periiktal können bei Okzipitallappenanfällen Kopfschmerzen auftreten, sodass eine Abgrenzung zur Migräne Schwierigkeiten bereiten kann (Strzelczyk et al. 2017).

## 3.4 Generalisierte Epilepsien

Die Unterscheidung in fokale und generalisierte epileptische Syndrome ist insbesondere aufgrund therapeutischer und prognostischer Besonderhei-

ten sinnvoll. Zu den generalisierten Anfallsformen werden Absencen, tonisch-klonische, tonische, atonische (astatische) sowie myoklonische Anfälle gezählt. Kryptogene und symptomatische generalisierte Epilepsien, wie beispielsweise das Lennox-Gastaut-Syndrom, treten bei diffusen Hirnschädigungen auf und zeigen ein variables Anfallsbild, wobei neben primär generalisierten Anfällen auch fokale Anfälle auftreten können. Insbesondere die symptomatisch generalisierten Epilepsien werden daher auch als multifokale Epilepsien angesehen. Die ätiologische Klassifizierung als „idiopathisch“ wird verwendet, wenn genetische Varianten mutmaßlich eine Bedeutung bei der Entstehung der Epilepsie haben.

Der Anteil idiopathisch generalisierter Epilepsien (IGE) an allen Epilepsien bei Kindern und Erwachsenen liegt bei etwa 15–20% (Jallon 2005). Charakteristisch sind das Auftreten generalisierter Anfallsformen (Absencen, bilaterale myoklonische Anfälle und/oder tonisch-klonische Anfälle) sowie generalisierter Spike-wave-Aktivität (SW) in der EEG bei sonst normaler Hintergrundaktivität. Bei einfachen Absencen zeigt sich ein charakteristischer 3-Hz-Spike-wave-Rhythmus. Typisch sind des Weiteren ein altersabhängiger Beginn und eine normale psychomotorische Entwicklung (Weber 2011).

Nach der Kombination der auftretenden Anfallsformen werden die Absence-Epilepsie des Schulalters, die juvenile Absence-Epilepsie (JAE), die juvenile myoklonische Epilepsie (JME, Janz-Syndrom), die IGE mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (IGE-GTKA) und die Aufwach-Grand-mal-Epilepsie (EGMA) unterschieden. Übergänge zwischen diesen Epilepsiesyndromen sind möglich. Im Kindesalter treten zudem die benignen (familiären) Neugeborenenkrämpfe und die benigne myoklonische Epilepsie des Kleinkindalters auf. Eine pathologische Photosensibilität findet sich je nach Epilepsiesyndrom bei 40–90% (Lu et al. 2008).

### Begriffsbestimmung

- Neuere Ansätze der International League Against Epilepsy (ILAE) zur Klassifikation schlagen die Bezeichnung „genetisch“ statt „idiopathisch“ vor, da zuletzt mehrere Gene mit einer Bedeutung bei der Entstehung der IGE identifiziert werden konnten.

- Da eine *alleinige* genetische Ursache jedoch nicht nachweisbar ist, wird in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN; Stand 2017) der Begriff IGE weiterverwendet.

### 3.4.1 Entwicklung theoretischer Konzepte

Die Pathophysiologie der IGE ist nicht eindeutig geklärt, und Erklärungen beschränken sich bis heute auf verschiedene Theorien. Anders als bei fokalen Anfällen ist die Anfallssemiologie bei IGE vergleichsweise konstant. Insbesondere für Absencen sind ein plötzlicher Beginn und Ende der klinischen Symptomatik sowie hochsynchrone bilaterale SW im EEG charakteristisch, weshalb Daten experimenteller Studien insbesondere für die Absencenepilepsie als „Modellsyndrom“ vorliegen.

Bei fehlendem Hinweis auf einen kortikalen Ursprung wurde in frühen Konzepten zunächst von einem subkortikalen, in beide Hemisphären projizierenden Schrittmacher ausgegangen (Jasper 1941). Im Tierversuch konnten an Katzen durch 3-Hz-Stimulation der Nuclei intralaminares thalami bilaterale synchrone 3Hz Spike-waves und auch absencenähnliche Verhaltensmuster induziert werden (Jasper et al. 1946), woraus die **centrencephale Theorie** abgeleitet wurde („primäre bilaterale Synchronisierung“) (Penfield und Jasper 1954).

Andere Theorien gehen hingegen davon aus, dass kortikale Stimuli bei der SW-Generierung eine besondere Bedeutung haben. Gloor entwickelte das Konzept der **kortikoretikulären Epilepsie**, wonach sowohl kortikale Mechanismen als auch das retikuläre System (Thalamus und Hirnstamm) bei der Generierung von SW involviert sind (Gloor 1969). Unter der Voraussetzung einer diffusen Erregbarkeitssteigerung des Kortex induzieren afferente thalamokortikale Stimuli in kortikalen Neuronen die Generierung von SW (Gloor et al. 1990). Mittels Tiefenelektrodenableitungen am Menschen konnte jedoch auch gezeigt werden, dass bei generalisierten SW initial Potenziale im Kortex nachzuweisen waren, die sich erst dann kortikokortikal und auch auf thalamokortikale Netzwerke ausbreiteten (Bancaud 1969). Dadurch wird die Bedeutung eines „kortikalen Fokus“ bei

der Generierung generalisierter SW als Trigger der thalamischen Aktivität in den Vordergrund gestellt. Diese **kortikale Theorie** stützend konnten insbesondere im mesiofrontalen Kortex kortikale Mikrodysgenesien bei Patienten mit verschiedenen IGE-Syndromen nachgewiesen werden (Meencke und Janz 1985).

Derzeit wird davon ausgegangen, dass Netzwerke thalamokortikaler Neurone bei der Generierung von generalisierten SW von Bedeutung sind. In simultanen kortikalen und thalamischen Ableitungen bei Menschen konnten äquivalente burstartige neuronale Entladungen im Nucleus reticularis thalami (RTN) und in thalamokortikalen Relais-Zellen nachgewiesen werden, die dann auf den Kortex übergeleitet wurden (Buzsaki 1991).

➤ **Mittels Diffusion Tensor Imaging (DTI) konnten Störungen der mikrostrukturellen Integrität insbesondere thalamokortikaler und frontaler Netzwerke bei IGE nachgewiesen werden, was eine pathophysiologische Bedeutung dieser strukturellen Veränderungen bei der Generierung von SW und epileptischen Anfällen vermuten lässt.**

### 3.4.2 Pathophysiologische Mechanismen

#### 3.4.2.1 Thalamokortikale Netzwerkneurone

Wie fokale Epilepsien sind auch die IGE durch eine veränderte Funktion bzw. Expression von Ionenkanälen bedingt (Kanalopathie) (Noebels 2003). Die kortikokortikale und kortikothalamische Ausbreitung kortikaler Potenziale als Grundlage der für IGE charakteristischen generalisierten SW ist maßgeblich auf eine mangelnde  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA)-vermittelte Inhibition zurückzuführen (Meeren et al. 2002). Die neokortikale Aktivierung führt physiologisch zu einer Aktivierung thalamischer Neurone insbesondere im RTN, die daraufhin den inhibitorischen Transmitter GABA ausschütten und dadurch postsynaptische GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren aktivieren. In der Folge wird die Leitfähigkeit insbesondere für Chlorid-, aber auch für Bikarbonationen erhöht, wodurch ein inhibitorisches postsynaptisches Potenzial (IPSP) generiert und damit die Entstehung weiterer Aktionspotenziale verhindert wird (Slow-wave-Komponente der SW).

Zusätzlich zu dieser **phasischen Inhibition** an der postsynaptischen Membran kommt es bei der **tonischen Inhibition** zu einer extrasynaptischen Aktivierung von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren, bei der auch metabotrope GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren aktiviert werden, die zu einer zusätzlichen Verstärkung des IPSP führen (Walker und Kullmann 2012). Eine Störung dieser GABA-vermittelten Inhibition führt zu einer verminderten Suppression epileptischer Aktivität, was Grundlage für die Generierung von SW bei Absencen und anderen generalisierten Anfallsformen ist.

Die tonische GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-vermittelte Inhibition kann jedoch, abhängig von der intrazellulären Chloridkonzentration, auch eine vermehrte Depolarisationsneigung bewirken, was die paradoxen exzitatorischen Effekte erklärt. Mit steigender GABA-Konzentration nimmt die Erregbarkeit der Interneurone ab, sodass die phasische Inhibition geringer wird, bis sie letztendlich ganz ausfällt. Da auch die extrasynaptische GABA-Konzentration steigt, kommt es hingegen zu einer Zunahme der tonischen extrasynaptischen Inhibition, was zu einer Öffnung von Ionenkanälen und, abhängig von den elektrochemischen Gradienten für Chlorid- und Bikarbonationen, zu einer Veränderung des Membranpotenzials führt (Rivera 2005).

Ob die Aktivierung der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren eine Hyper- oder Depolarisation bewirkt, hängt also maßgeblich von den Gradienten ab. Je höher die intrazelluläre Chloridkonzentration, desto höher ist die Depolarisationsneigung und damit der exzitatorische Effekt. Da es mit zunehmender Reifung der Neuronen zu einer Zunahme des für den Transport von Chloridionen von intra- nach extrazellulär verantwortlichen Kalium/Chlorid-gekoppelten Ko-Transporter kommt, nimmt die intrazelluläre Chloridkonzentration mit steigendem Alter ab und damit die inhibitorische Wirkung der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren zu (Rivera 2005; Cossette 2012). In nicht ausgereiften Neuronen ist die Chloridkonzentration hingegen hoch, was mit dem charakteristischen Entstehungsalter der Absencenepilepsien korreliert und eine mögliche Erklärung für die mit steigendem Alter oft beobachtete Verringerung der Epileptogenität der IGE und insbesondere der Absencenepilepsien darstellt.

### 3.4.2.2 Spannungsabhängige Kalziumkanäle

Bei der Generierung von SW bei primär generalisierten Epilepsien spielen „low-voltage activated“ Kalziumkanäle (T-Typ-Kalziumkanäle) eine entscheidende Rolle. In den Neuronen des RTN führen neokortikale Trigger zu einer Öffnung von T-Typ-Kalziumkanälen, wodurch ein Kalziumeinstrom entlang eines elektrochemischen Gradien-ten in die Zelle einsetzt. Werden ausreichend Kalziumkanäle synchron aktiviert, führt dies zur Generierung von „low threshold spikes“ (LTS) (Cain und Snutch 2012). Diese können wiederum durch Depolarisation der Membran zu einer Öffnung von Natrium- und Kaliumkanälen führen, wodurch hochfrequente Aktionspotenziale induziert werden, die sich den LTS überlagern. Dadurch entstehen burst-artige Entladungsmuster, die Grundlage der SW sind (Cain und Snutch 2012; Blumenfeld 2005).

An Rattenmodellen zur Absencenepilepsie konnte gezeigt werden, dass insbesondere die CaV3.1 und CaV3.2 Isoformen der T-Typ Kalziumkanäle hierbei eine besondere Bedeutung ha-

ben. Innerhalb des thalamokortikalen Netzwerkes sind die T-Typ Kalziumkanäle im RTN und in den Neuronen des ventrobasalen Thalamus interiktal und im Wachzustand zumeist inaktiviert (Cain und Snutch 2012). Im Non-REM-Schlaf wie auch bei der Aktivierung durch neokortikale Trigger wird durch die burstartigen Entladungen im RTN eine GABAerg vermittelte Hyperpolarisation in den Neuronen des ventrobasalen Thalamus induziert, was wiederum eine De-Inaktivierung von CaV3.1 T-Typ-Kalziumkanälen zur Folge hat. Dies führt in einem Rückkopplungsmechanismus zu einer neokortikalen Depolarisierung, wodurch die Entstehung von SW und Absencen begünstigt wird (Cain und Snutch 2012; Huguenard und McCormick 2007).

### 3.4.3 Genetische Grundlagen

Idiopathisch generalisierte Epilepsien stellen sowohl genotypisch als auch phänotypisch eine heterogene Gruppe verschiedener Epilepsiesyndrome dar. Dennoch ließ sich bestimmten Genveränderungen

■ Tab. 3.2 Relevante molekulargenetische Befunde bei Epilepsien: relevante Genveränderungen, die zu einer IGE prädisponieren

IGE-Syndrom	Gen	Proteinprodukt	Ionenkanal
CAE	CACNA1H	Ca <sub>v</sub> 3.2	Kalziumkanal
	GABRA1	α1-Untereinheit	GABA <sub>A</sub> -Rezeptor
	GABRG2	γ2-Untereinheit	GABA <sub>A</sub> -Rezeptor
	GABRB3	β3-Untereinheit	GABA <sub>A</sub> -Rezeptor
JME	EFHC1		„non-ion channel gene“
	GABRA1	α1-Untereinheit	GABA <sub>A</sub> -Rezeptor
	CACNB4	β4-Untereinheit	Kalziumkanal
IGE	CACNA1H	CaV3.2	Kalziumkanal
	CACNB4	β4-Untereinheit	GABA <sub>A</sub> -Rezeptor
	CLCN2	CLC-2	Chloridkanal
	GABRA1	α1-Untereinheit	GABA <sub>A</sub> -Rezeptor
GEFS+	SCN1A	Na <sub>v</sub> 1.1	Natriumkanal
	SCN1B	β1-Untereinheit	Natriumkanal
	GABRG2	γ2-Untereinheit	GABA <sub>A</sub> -Rezeptor
	GABRD	δ-Untereinheit	GABA <sub>A</sub> -Rezeptor
EOAE	SLC2A1	GLUT1	Glucosetransporter Typ I

IGE = Idiopathisch generalisierte Epilepsie; CAE = „childhood absence epilepsy“; JME = Juvenile myoklonische Epilepsie (Janz-Syndrom); GEFS+ = Generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus; EOAE = „early onset absence epilepsy“.

eine besondere Bedeutung bei der phänotypischen Ausprägung einzelner Syndrome zuordnen. T-Typ-Kalziumkanäle (speziell CaV3.1 und CaV3.2) haben eine entscheidende pathophysiologische Bedeutung bei der Generierung von generalisierten SW. Veränderungen in den kodierenden Genen CACNA1G (CaV3.1) und CACNA1H (CaV3.2) ließen sich hierbei sowohl mit dem sporadischen Auftreten kindlicher Absencenepilepsien als auch mit anderen Subtypen idiopathisch generalisierter Epilepsien in Verbindung bringen (Heron et al. 2007; Singh et al. 2007; Chen et al. 2003).

Tierexperimentell konnte zudem in GAERS (Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg) Rattenmodellen gezeigt werden, dass eine Aktivitätssteigerung oder Überexpression dieser Kalziumkanäle in Neuronen des thalamokortikalen Systems durch eine Verkürzung der inaktiven Phase der T-Typ Kalziumkanäle zu einer erhöhten Burstrate und Aktionspotenzialrate pro Burst führt, was die Induktion von SW und auch Absencen fördert (Talley et al. 2000; Tsakiridou et al. 1995; Powell et al. 2009). Ebenso ließ sich ein Zusammenhang zwischen Defekten in Genen der GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Untereinheiten GABRA1 (α1-Untereinheit), GABRG2 (γ2-Untereinheit), GABRB3 (β3-Untereinheit) und GABRD (δ-Untereinheit) mit verschiedenen IGE Syndromen nachweisen (Weber et al. 2012; Cossette et al. 2012). Aus einer verminderten Funktionsfähigkeit der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren resultiert hierbei eine verminderte GABAerge Inhibition, wodurch SW und epileptische Anfälle wiederum gefördert werden. Eine Übersicht über relevante Genveränderungen sind in □ Tab. 3.2 zusammengefasst.

### 3.5 Therapeutisches Vorgehen

#### 3.5.1 Antikonvulsiva

Zentrale Säule der Therapie von epileptischen Anfällen ist die Gabe von Antikonvulsiva (engl. „antiepileptic drugs“, AEDs). Diese wirken nicht „antiepileptogen“, sondern hemmend auf die neuronale Erregung und deren Weiterleitung. Die Erregungsschwelle, die im Falle einer Epilepsie erniedrigt ist, wird somit wieder erhöht, sodass das Risiko für das Auftreten von weiteren epileptischen Anfällen herabgesetzt wird. Daher werden die Medikamente dieser Gruppe auch als Antikonvulsiva bezeichnet.

Eine kausale medikamentöse Therapie der Epilepsie und somit eine Heilung ist nicht möglich. AEDs müssen daher häufig über Jahre oder lebenslang eingenommen werden. Das oberste Ziel einer Behandlung mit AEDs liegt in der **Anfallsfreiheit**, möglichst bei nebenwirkungsfrei vertragener Medikation. Allerdings führen die Medikamente bei ca. einem Drittel der Patienten, die an einer Epilepsie leiden, nicht oder nicht vollständig zu einer Anfallsfreiheit (Brodie et al. 2012), und es kann kein zufriedenstellender Behandlungserfolg erzielt werden. In diesem Fall wird von einer **pharmakoresistenten Epilepsie** gesprochen (Kwan et al. 2010).

In den letzten 150 Jahren wurde eine Vielzahl verschiedener AEDs eingeführt, die historisch gesehen nach Generationen (1., 2., 3. Generation) eingeteilt werden. Diese Einteilung ist jedoch nicht immer eindeutig. Hier werden die AEDs daher in „alte“ (Zulassung bis 1980) und „neue“ (Zulassung ab 1980) AEDs eingeteilt (□ Tab. 3.3).

Ebenso wie die große Anzahl der verfügbaren AEDs sind auch deren Wirkmechanismen vielfältig. Besondere Bedeutung hat die Beeinflussung von spannungsabhängigen Natrium-, Kalzium- und Kaliumkanälen sowie des GABAergen Systems und der Glutamatrezeptoren. Häufig wirken die AEDs über eine Kombination aus den oben genannten Wirkmechanismen.

Das Hauptziel – und damit die **erwünschte Wirkung** der AEDs – liegt in der antikonvulsiven Wirkung.

#### ■■ Wirkmechanismen

□ Tab. 3.3 führt die Hauptwirkungsmechanismen für ausgewählte AEDs auf. Im Folgenden wird kurz auf die Grundlagen der verschiedenen Wirkmechanismen eingegangen.

**Beeinflussung spannungsabhängiger Natriumkanäle** Gut die Hälfte der klinisch genutzten AEDs, z. B. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Lacosamid, Lamotrigin, Phenytoin u. v. m., zielen auf die Inaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle. Dadurch wird ein „hochfrequentes Feuern“ der Neurone verhindert. Diese Wirkung ist bei Neuronen mit besonders hohen Aktionspotenzialen und ausgeprägter Depolarisation (= epileptische Entladungen) verstärkt, wohingegen physiologische Entladungen kaum beeinflusst werden. Aus diesem Grund wird auch von einem „use-dependent-block“ gesprochen.

Tab. 3.3 Wirkungsmechanismen und Einfluss auf den Metabolismus von Antikonvulsiva (AEDs; alphabetische Ordnung)

	Antiepileptikum (INN)	Abkürzung	Wirkmechanismus				Einfluss auf Cytochrom-P450-Enzyme in der Leber		
			Na <sup>+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	K <sup>+</sup>		GABA <sub>A</sub>	GABA <sub>A</sub> ↑	Glut
„Alte“ AEDs (Zulassung bis 1980)	Bromid	Br					?		ohne Enzyminduktion
	Carbamazepin	CBZ	++	+(L)			?		Enzyminduktion
	Ethosuximid	ESM		++ (T)		?			Enzyminduktion
	Mesuximid	MSM							
	Phenobarbital*	PB				++			Enzyminduktion
	Phenytoin*	PHT	++	?					Enzyminduktion
	Primidon	PRM				++			Enzyminduktion
	Sultiam	STM							
	Valproinsäure*	VPA	+	+(T)		?	+	NMDA	Enzyminhibitor
	Brivaracetam*	BRV	+					++#	Enzyminduktion
„Neue“ AEDs (Zulassung ab 1980)	Eslcarbazepinacetat	ESC; ESL	++						Enzyminduktion
	Felbamat	FBM	+	+(L)		+	+	NMDA	Enzyminduktion
	Gabapentin	GBP	?		++ (N, P/Q)		?		ohne Enzyminduktion
	Lacosamid*	LCM	++\$						ohne Enzyminduktion
	Lamotrigin	LTG	++		++ (N,P/Q,R,T)				Enzyminduktion
	Levetiracetam*	LEV		+ (N)		+	?	++#	ohne Enzyminduktion
	Oxcarbazepin	OXC	++	+ (N,P)			?		Enzyminduktion
	Perampanel	PER						AMPA	Enzyminduktion
	Pregabalin	PGB		++ (N,P/Q)					ohne Enzyminduktion
	Retigablin	RTG			KCNQ2/3 (M-Typ)	+			ohne Enzyminduktion

Rufinamid	RUF	++						Enzyminduktion
Stiripentol	STP							Enzyminhibitor
Tiagabine	TGB							ohne Enzyminduktion
Topiramat	TPM	+	+ (L)					Enzyminduktion
Vigabatrin	VGB							Enzyminduktion
Zonisamid	ZNS	++	++ (N, P, T)					Enzyminduktion

++ = Hauptmechanismus; + = Nebenmechanismus; ? = kontrovers; Na<sup>+</sup> = Hemmung von Na<sup>+</sup>-Kanälen; Ca<sup>2+</sup> = Hemmung von Ca<sup>2+</sup>-Kanälen (betroffene Kanaltypen in Klammern); GABA<sub>A</sub> = Verstärkung von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren; GABA<sub>A</sub>↑ = Zunahme von GABA; Glut = Glutamat Rezeptoren; GABA = γ-Aminobuttersäure; KA = Kainat; AMPA = α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionate; NMDA = N-Methyl-D-Aspartat.

§ Aktiviert die langsame Inaktivierung von spannungsabhängigen Natriumkanälen.

# Bindung an das Vesikelprotein SV2A → verminderte Freisetzung von Glutamat aus dem präsynaptischen Vesikel.  
\* Intravenöse Verabreichungsformen zur Schnellaufsättigung in Notfallsituationen verfügbar.

**Beeinflussung spannungsabhängiger Kalziumkanäle** Die spannungsabhängigen Kalziumkanäle werden unterteilt in Kalziumkanäle, die durch hohe Spannungen aktiviert werden (HVA; L-, R-, P/Q- und N-Typ-Kalziumkanäle) und solche, die durch niedrige Spannungen aktiviert werden (LVA; T-Typ, s. oben). Die Regulation der Kalziumspiegel an den neuronalen Membranen ist maßgeblich an der Reizweiterleitung und Neurotransmitterfreisetzung beteiligt. Dies erklärt die antikonvulsiven Effekte von AEDs, die an HVA-Kalziumkanälen hemmend wirken.

Die LVA-Kalziumkanäle vom T-Typ sind involviert in die Regulation neuronaler Entladung und sind insbesondere auf thalamokortikalen Neuronen exprimiert. Diese Neurone zeigen zwei unterschiedliche Erregungsmuster: langsames, gleichförmiges Feuern bei normalem Ruhepotenzial und hochfrequentes Feuern bei Hyperpolarisation.

Diese Erregungsmuster sind auf die Kalziumkanäle vom T-Typ zurückzuführen. Bei einem physiologischen Ruhepotenzial sind die T-Typ-Kanäle inaktiv und nicht aktivierbar. In einen aktivierbaren Zustand gehen sie erst durch eine Hyperpolarisation über. Eine hochfrequente Entladung von diversen thalamokortikalen Neuronen tritt bei epileptischen Anfällen vom Absence-Typ auf. Durch eine Blockade von T-Typ-Kanal-Kalziumströmen kann diese Form der neuronalen Aktivität und damit der Anfall unterdrückt werden. Zu dieser Gruppe der AEDs zählen u. a. Ethosuximid und Pregabalin.

**Beeinflussung spannungsabhängiger Kaliumkanäle** Kaliumkanäle beeinflussen die Kontrolle der neuronalen Erregbarkeit und stabilisieren das Membranpotenzial. Sie spielen aber als Zielstrukturen für AEDs eher eine untergeordnete Rolle. Retigabine erhöht die Öffnungswahrscheinlichkeit von spannungsabhängigen Kaliumkanalsubtypen KCNQ2/3- und KCNQ3/5 vom M-Typ, stabilisiert die depolarisierten Nervenzellen und wirkt so antikonvulsiv (Barrese et al. 2010).

**Beeinflussung der GABAergen Inhibition** GABA ist der wichtigste hemmende Neurotransmitter im Gehirn und spielt daher in der Erregungswiederleitung eine zentrale Rolle. Durch die pharmakologische Inhibition von GABA lassen sich Anfälle generieren, wohingegen mit einer Aktivierung des GABAergen Systems antikonvulsive Effekte erzielt

werden können (Löscher 1989). Eine Aktivierung kann über verschiedenste Mechanismen erzeugt werden: So hat eine Hemmung des GABA-Abbaus eine Erhöhung des Neurotransmitters zur Folge (z. B. durch Vigabatrin), eine Hemmung der Wiederaufnahme von GABA aus dem synaptischen Spalt führt ebenfalls zu erhöhten GABA-Konzentrationen (z. B. durch Tiagabine) ebenso wie eine erhöhte GABA-Synthese über eine verstärkte Induktion des synthetisierenden Enzyms (z. B. durch Gabapentin). Darüber hinaus wirken einige AEDs potenzierend auf GABA-Rezeptoren und führen zu erhöhten Öffnungs frequenzen (z. B. Benzodiazepine) oder zu einer verlängerten Öffnungs dauer (z. B. Barbiturate). Eine Wirkung auf den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor wurde auch für Felbamat und Topiramat nachgewiesen.

**Beeinflussung der glutamatergen Exzitation**  
Glutamat gilt als der wichtigste erregende Neurotransmitter im Gehirn und nimmt daher ebenfalls eine zentrale Position in der Pathophysiologie von Epilepsien ein. Die zentrale Erregung wird über ionotrope (NMDA-, AMPA- und Kainatrezeporen) und metabotrope Glutamatrezzeptorsubtypen vermittelt. Eine Blockade inotroper Glutamatrezeporen, die eine verminderte Freisetzung des erregenden Neurotransmitters zur Folge hat, wirkt antikonvulsiv (Löscher et al. 1994). Die Entwicklung von Substanzen, die selektiv an nur einem der inotropen Rezeptorsubtypen (z. B. an NMDA-Rezeptoren) hemmend angreifen, führte in der Vergangenheit zu starken Nebenwirkungen und nur geringer antikonvulsiver Wirkung. Daher gilt diese Entwicklungsstrategie als Misserfolg (Löscher et al. 1994).

Dem gegenüber steht der Wirkstoff Perampanel, der bei guter Verträglichkeit als nicht kompetitiver Antagonist selektiv an AMPA-Rezeptoren bindet, damit zu herabgesetzten Glutamatkonzentrationen im ZNS und so zu einer Unterdrückung der epileptischen Anfälle bzw. ihrer Ausbreitung im Gehirn führt (Rogawski 2011; Hanada et al. 2011).

### ■■ Wechselwirkungen

Viele AEDs beeinflussen Enzyme der Cytochrome-P450-Familie. Diese Enzyme sind zumeist in der Leber zu finden und haben eine große Bedeutung in der Biotransformation von Medikamenten (Conner et al. 2011). AEDs können diese Enzyme hemmen oder ihre Aktivität erhöhen und werden somit auch als Enzyminhibitoren bzw.

Enzyminduktoren klassifiziert. □ Tab. 3.3 gibt die Eingruppierung der verschiedenen AEDs wieder.

**Enzyminhibitoren** sind Substanzen, die die Aktivität von Cytochrom-P450-Enzymen reduzieren. Dadurch kann beispielsweise der Abbau eines Wirkstoffs herabgesetzt werden, und das Risiko für dosisabhängige, toxische Nebenwirkungen steigt. **Enzyminduktoren** sind hingegen Substanzen, die die Aktivität von Cytochrom-P450-Enzymen erhöhen. Dies hat eine verstärkte Metabolisierung der Cytochrom-P450-Substrate zur Folge.

Auf Basis der Enzyminduktion/Enzymhemmung durch AEDs lassen sich viele Wechselwirkungen zwischen AEDs und anderen Arzneimitteln erklären. So besteht z. B. eine Wechselwirkung zwischen enzyminduzierenden AEDs mit hormonellen Kontrazeptiva, sodass es zu einem Wirkungsverlust der Pille kommen kann (Reimers et al. 2015). Dies muss in der Aufklärung von jungen Frauen mit Epilepsie berücksichtigt werden. Des Weiteren kann die Metabolisierung von ausgewählten Antidepressiva, Antiinfektiva, Zytostatika, Antipsychotika, Benzodiazepinen, kardiovaskulär wirksamen Substanzen, Immunsuppressiva, Steroiden und anderen AEDs beschleunigt werden.

Eine weitere Wechselwirkung, die durch Enzym-P450-induzierende AEDs hervorgerufen werden kann, ist eine vermehrte Aktivität von Enzymen des Vitamin-D-Stoffwechsels. In der Folge wird Kalzium vermindert resorbiert, und es kann zu einem sekundären Hyperparathyroidismus mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel (Osteopathia antiepileptica) kommen (Meier und Kraenzlin 2011).

### ■■ Antikonvulsiva in der Schwangerschaft

Viele AEDs wirken teratogen (Morrow et al. 2006), sodass hier die Auswahl eines adäquaten AEDs als auch die Aufklärung und Beratung von Frauen im gebärfähigen Alter eine große Rolle spielen.

Insbesondere für Valproinsäure sind während der Schwangerschaft teratogene Effekte und auch eine verminderte kognitive Entwicklung sowie Autismus beschrieben worden (Meador et al. 2009). Für die Verminderung der Teratogenität ist eine Dosisbeziehung beschrieben worden, sodass für Valproinsäure, auf die bei vielen idiopathischen generalisierten Epilepsien nicht verzichtet werden kann, eine Empfehlung zu einer Niedrigdosistherapie besteht (Morrow et al. 2006). Frauen im Fortpflanzungsalter müssen schriftlich über die Teratogenität von Valproat aufgeklärt werden.

Des Weiteren kann eine Schwangerschaft eine Veränderung der Eiweißbindung und der Enzyminduktion hervorrufen und somit einen Einfluss auf die Medikamentenspiegel der AED haben. Diese können in der Schwangerschaft abfallen. Daher wird empfohlen, die Medikamentenspiegel nach der 12. Schwangerschaftswoche monatlich zu kontrollieren und die Dosierung ggf. an die Ausgangswerte anzupassen, dies trifft insbesondere für Lamotrigin zu, das einer beschleunigten Metabolisierung in der Schwangerschaft unterliegt.

### 3.6 Status epilepticus

Der Status epilepticus gehört zu den wichtigsten neurologischen Notfallsituationen, die eine sofortige medizinische Behandlung erfordern, da er mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität von 15–20% assoziiert ist (Strzelczyk et al. 2017). In Deutschland treten bei einer Jahresinzidenz von ca. 20/100.000 mindestens 16.000–20.000 Fälle pro Jahr auf (Knake et al. 2001).

Semilogisch kann es im SE zu jeglicher Form fokaler und generalisierter Anfälle oder der

Evolution eines SE aus mehreren Anfallsformen kommen. Die Zeitgrenze für eine Anfallsdauer von über 5 Minuten zur Feststellung eines SE, die in der Leitlinie der DGN verwendet wird, geht auf eine operationale Definition von Lowenstein et al. aus dem Jahr 1999 zurück, die eine schnellstmögliche Behandlung gewährleisten sollte (Lowenstein et al. 1999).

Die aktuelle Definition der ILAE führt zwei Zeitgrenzen ( $t_1, t_2$ ) auf, die den Übergang eines Anfalls in Abhängigkeit von der Semiologie in einen SE ( $t_1$ ) definieren und den Beginn ( $t_2$ ) einer neuronalen Schädigung für wahrscheinlich erachten. Im Hinblick auf den Beginn einer Behandlung des SE ( $t_1$ ) wird die Zeitgrenze bei 5 Minuten für einen SE generalisierter tonisch-klonischer Anfälle (GT-KSE), bei 10 Minuten für einen SE komplex-fokaler Anfälle und bei 10–15 Minuten für einen Abscencenstatus gesetzt (Trinka et al. 2015). Eine neuronale Schädigung durch den SE wird ab einer Dauer ( $t_2$ ) von 30 Minuten für den GTKSE und ab 60 Minuten für den SE komplex-fokaler Anfälle angenommen (Trinka et al. 2015). Somit hängt die Dringlichkeit der Therapie auch von der Statusform ab und ist beim GTKSE am wichtigsten.

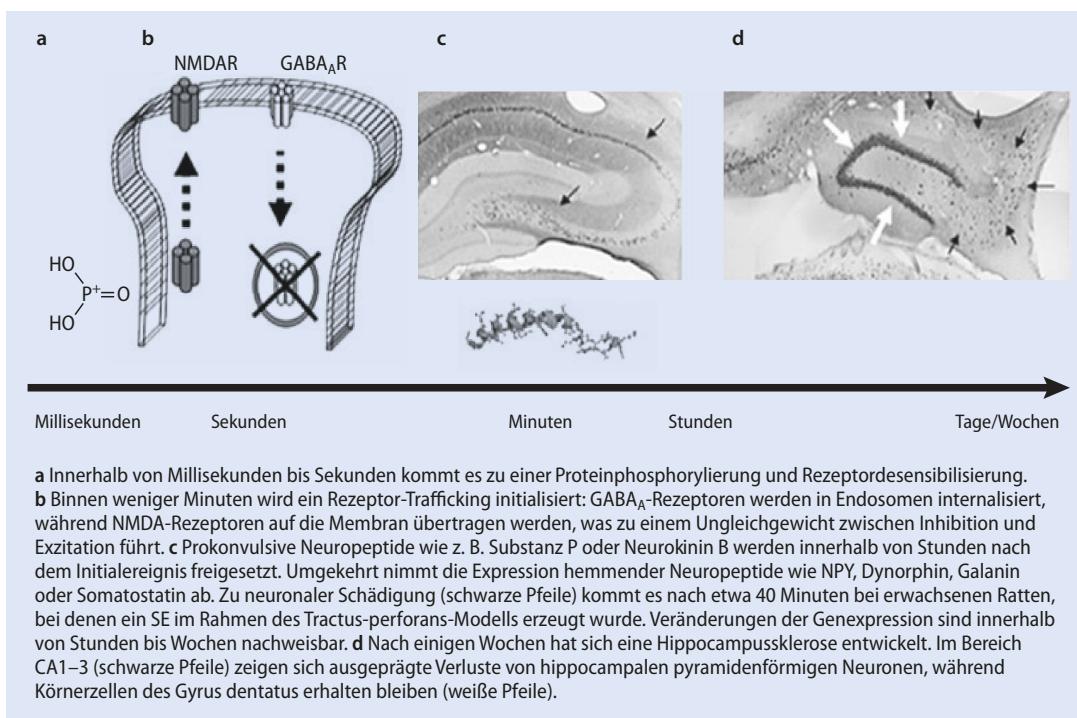


Abb. 3.6a–d Ablauf der Epileptogenese und neuronalen Schädigung in einem Tiermodell mit initialem Status epilepticus, ausgelöst durch elektrische Stimulation des Tractus perforans. (Aus: Bauer und Norwood 2013)

### 3.6.1 Pathophysiologie des Status epilepticus

Klinische und experimentelle Daten zeigen, dass ein verspäteter Behandlungsbeginn mit einer geringeren Chance auf eine zeitnahe Durchbrechung des SE mit der ersten Therapie korreliert. Sowohl klinisch (Lowenstein und Alldredge 1993; Alldredge et al. 2001) als auch tierexperimentell (Kapur und Macdonald 1997) ist gesichert, dass eine möglichst frühe Behandlung des SE entscheidend ist, da ein progredienter Rückgang der GABAergen Inhibition im SE das therapeutische Ansprechen der meisten Antikonvulsiva im Verlauf erschwert (Chen und Waterlain 2006; Bauer und Norwood 2013). □ Abb. 3.6 zeigt beispielhaft die Veränderungen bei einem SE und deren Folgen. Bei diesem Tractus-perforans-Modell der Epileptogenese wird ein SE induziert, der zu akuten Veränderungen führt und eine Hippocampusklerose erzeugt.

### 3.6.2 Therapie und Outcome des Status epilepticus

Aus den oben genannten Gründen sollte eine Therapie so früh wie möglich, am besten schon vor Erreichen der Klinik begonnen werden. Zur Therapie des SE stehen mehrere antikonvulsive Substanzen zur Verfügung, die **stufenadaptiert** eingesetzt werden sollten. Neben den für das Outcome nicht beeinflussbaren Prädiktoren wie Ätiologie, Komorbiditäten und Alter des Patienten spielt aus pathophysiologischen und klinischen Überlegungen heraus das schnelle Einleiten einer ausreichend hoch dosierten Behandlung mit Benzodiazepinen und weiteren Antikonvulsiva eine große Rolle (Strzelczyk et al. 2017; Rossetti et al. 2008).

Die Therapie sollte soweit möglich auf einer neurologischen Intensivstation erfolgen, insbesondere wenn Phenytoin, Phenobarbital oder eine Intubationsnarkose notwendig werden. Die Etablierung eines Behandlungspfades vor Ort ist wichtig, um die entsprechende Behandlungsempfehlungen schnell umsetzen zu können.

#### Frage zur Lernkontrolle

- Welche grundlegenden theoretischen Konzepte zur Entstehung generalisierter Epilepsien gibt es?
- Welche Rolle wird dem Hippocampus im Rahmen von Epilepsien zugeschrieben?
- Welcher Mechanismus steht hinter der Ausbildung einer Todd'schen Parese?
- Welche AEDs beeinflussen spannungsabhängige Natriumkanäle?

### Literatur

- Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM et al. (2001) A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 345: 631–637
- Bancaud J (1969) Physiopathogenesis of generalized epilepsies of organic nature (stereoecephalographic study). In: Gastaut H, Jasper HH, Bancaud J et al. (eds) *The Physiopathogenesis of the Epilepsies*. Charles C Thomas, Springfield, IL; pp 158–185
- Barrese V, Miceli F, Soldovieri MV et al. (2010) Neuronal potassium channel openers in the management of epilepsy: role and potential of retigabine. *Clin Pharmacol* 2: 225–236
- Bauer S, Norwood BA (2013) What can we learn from animal models of convulsive status epilepticus? *Z Epileptol* 26: 70–74
- Blumenfeld H (2005) Cellular and network mechanisms of spike-wave seizures. *Epilepsia* 46 Suppl 9: 21–33
- Brazel H, Reif PS, Bauer S et al. (2016) Erfolgreiche Epilepsie-chirurgie bei seit über 20 Jahren therapierefraktärer Temporallappenepilepsie und multiplen Voreingriffen. *Z Epileptol* 29: 156–160
- Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA et al. (2012) Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 78: 1548–1554
- Bumanglag AV, Sloviter RS (2008) Minimal latency to hippocampal epileptogenesis and clinical epilepsy after perforant pathway stimulation-induced status epilepticus in awake rats. *J Compar Neurol* 510: 561–580
- Buzsaki G (1991) The thalamic clock: emergent network properties. *Neuroscience* 41: 351–364
- Cain SM, Snutch TP (2012) Voltage-Gated Calcium Channels in Epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA et al. (eds) *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US)
- Chen JW, Wasterlain CG (2006) Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006; 5: 246–256
- Chen Y, Lu J, Pan H et al. (2003) Association between genetic variation of CACNA1H and childhood absence epilepsy. *Ann Neurol* 54: 239–243
- Conner KP, Woods C, Atkins WM (2011) Interactions of Cytochrome P450s with their Ligands. *Arch Biochem Biophys* 507: 56–65

- Cossette P, Lachance-Tuchette P, Rouleau GA (2012) Mutated GABA<sub>A</sub> receptor subunits in idiopathic generalized epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA et al. (eds) *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*, 4th edn. National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD)
- Dingledine R (2012) Glutamatergic Mechanisms Related to Epilepsy: Ionotropic Receptors. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA et al. (eds) *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*, 4th edn. National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD)
- Duvernoy H, Cattin F, Risold P (2013) *The Human Hippocampus. Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI*, 4th edn. Springer, Berlin Heidelberg New York, p 18
- French JA, Williamson PD, Thadani VM et al. (1993) Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 34: 774–780
- Gloor P, Avoli M, Kostopoulos G (1990) Thalamocortical relationships in generalized epilepsy with bilaterally synchronous spike-and-wave discharge. In: Avoli M, Gloor P, Kostopoulos G et al. (eds) *Generalized epilepsy: neurobiological approaches*. Birkhauser, Boston, MA, pp 190–212
- Gloor P (1969) Neurophysiological bases of generalized seizures termed centrencephalic. In: Gastaut H, Jasper HH, Bancaud J et al. (eds) *The physiopathogenesis of the epilepsies*. Charles C Thomas, Springfield, IL, pp 209–236
- Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N et al. (2011) Perampanel: A novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia* 52: 1331–1340
- Heron SE, Khosravani H, Varela D et al. (2007) Extended spectrum of idiopathic generalized epilepsies associated with CACNA1H functional variants. *Ann Neurol* 62: 560–568
- Huguenard JR, McCormick DA (2007) Thalamic synchrony and dynamic regulation of global forebrain oscillations. *Trends Neurosci* 30: 350–356
- Jallon P, Latour P (2005) Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 46 Suppl 9: 10–14
- Jasper HH, Droogleever-Fortuyn J (1946) Experimental studies on the functional anatomy of petit mal epilepsy. *Res Publ Ass Res Nerv Ment Dis* 26: 272–298
- Jasper HH, Kershman J (1941) Electroencephalographic classification of the epilepsies. *Arch Neurol Psychiatr* 45: 903–943
- Kapur J, Macdonald RL (1997) Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn<sup>2+</sup> sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABA<sub>A</sub> receptors. *J Neurosci* 17: 7532–7540
- Knake S, Rosenow F, Vescovi M et al. (2001) Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 42: 714–718
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT et al. (2010) Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 51: 1069–1077
- Lorente de Nò R (1934) Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the Ammonic system. *J Psychol Neurol* 46: 113–177
- Löscher W, Rogawski MA (1994) Epilepsy. In: Lodge D, Danysz W, Parsons CG, Hrsg. *Ionotropic glutamate receptors as therapeutic target*. Graham Publ, Johnson City, TN, pp 91–132
- Löscher W, Schmidt D (1994) Strategies in antiepileptic drug development: is rational drug design superior to random screening and structural variation? *Epilepsy Res* 17: 95–134
- Löscher W (1989) GABA and the epilepsies. Experimental and clinical considerations. In: Bowery NG, Nisticò G (eds) *Basic research and clinical applications*. Pythagora Press, Rome, pp 260–300
- Lowenstein DH, Alldredge BK (1993) Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology* 43: 483–488
- Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL (1999) It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 40: 120–122
- Lu Y, Waltz S, Stenzel K et al. (2008) Photosensitivity in epileptic syndromes of childhood and adolescence. *Epileptic Disorders: international epilepsy journal with videotape* 10: 136–143
- Mantegazza M, Catterall WA (2012) Voltage-Gated Na<sup>+</sup> Channels: Structure, Function, and Pathophysiology. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA et al. (eds) *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 4th edn National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD)
- Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. (2009) Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *New Engl J Med* 360: 1597–1605
- Meencke HJ, Janz D (1985) The significance of microdysgenesis in primary generalized epilepsy: an answer to the considerations of Lyon and Gastaut. *Epilepsia* 26: 368–371
- Meeren HK, Pijn JP, Van Luijtelaar EL et al. (2002) Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci* 22: 1480–1495
- Meier C, Kraenzlin ME (2011) Epilepsie, Antiepileptika und Osteoporose. *Epileptologie* 28: 42–50
- Morrow J, Russell A, Guthrie E et al. (2006) Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 77: 193–198
- Noebels JL. (2003) The biology of epilepsy genes. *Annu Rev Neurosci* 26: 599–625
- Penfield W, Jasper HH (1954) Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Little Brown & Co., Boston, MA.
- Pitkänen A, Schwartzkroin PA, Moshe SL (2006) Models of seizures and epilepsy. Elsevier, London
- Powell KL, Cain SM, Ng C et al. (2009) A Cav3.2 T-type calcium channel point mutation has splice-variant-specific effects on function and segregates with seizure expression in a polygenic rat model of absence epilepsy. *J Neurosci* 29: 371–380

- 3**
- Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A (2015) Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure* 28: 66–70
- Rivera C, Voipio J, Kaila K (2005) Two developmental switches in GABAergic signalling: the K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter KCC2 and carbonic anhydrase CAⅦ. *J Physiol* 562: 27–36
- Rogawski MA (2011) Revisiting AMPA Receptors as an Antiepileptic Drug Target. *Epilepsy Curr* 11: 56–63
- Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA et al. (2008) Status Epilepticus Severity Score (STESS): a tool to orient early treatment strategy. *J Neurol* 255: 1561–1566
- Scharrer E (1940) Vascularization and vulnerability of the cornu ammonis in the opossum. *Arch Neurol Psychiat* 44: 483–506
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58: 512–521
- Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg) (2010) *Physiologie des Menschen*, 31. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 165
- Singh B, Monteil A, Bidaud I et al. (2007) Mutational analysis of CACNA1G in idiopathic generalized epilepsy. Mutation in brief #962. *Online. Human Mutation* 28: 524–525
- Strzelczyk A, Ansorge S, Hapfelmeier J et al. (2017) Costs, length of stay, and mortality of super-refractory status epilepticus: A population-based study from Germany. *Epilepsia* 58: 1533–1541
- Strzelczyk A, Gaul C, Rosenow F et al. (2017) Visuelle Auren im Grenzgebiet zwischen Epilepsie und Migräne. *Z Epileptol* 30: 21–27
- Strzelczyk A, Kay L, Kellinghaus C et al. (2017) Concepts for Prehospital and Initial In-hospital Therapy of Status Epilepticus. *Neurol Int Open* 01: E217-E223
- Talley EM, Solorzano G, Depaulis A et al. (2000) Low-voltage-activated calcium channel subunit expression in a genetic model of absence epilepsy in the rat. *Brain Res Mol Brain Res* 75: 159–165
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D et al. (2015) A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 56: 1515–1523
- Tsakiridou E, Bertolini L, de Curtis M et al. (1995) Selective increase in T-type calcium conductance of reticular thalamic neurons in a rat model of absence epilepsy. *J Neurosci* 15:3110–3117
- Walker MC, Kullmann DM (2012) Tonic GABA<sub>A</sub> Receptor-Mediated Signaling in Epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA et al. (eds) *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*, 4th edn. National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD)
- Weber YG, Sander T, Lerche H (2011) Idiopathische generalisierte Epilepsien. *Z Epileptol* 24: 100–107
- Wellmer J, Quesada CM, Rothe L et al. (2013) Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. *Epilepsia* 54: 1977–1987

# Neurodegenerative Erkrankungen

A. Biesalski, J.S. Becktepe, T. Bartsch, C. Franke

## 4.1 Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) – 118

- 4.1.1 Genetische Hintergründe – 118
- 4.1.2 Pathologie – 121
- 4.1.3 Bildgebung – 123
- 4.1.4 Pathophysiologie – 123

## 4.2 Demenzen – 127

- 4.2.1 Gedächtnis – 128
- 4.2.2 Krankheitsübergreifende pathophysiologische Prinzipien – 129
- 4.2.3 Pathophysiologische Aspekte der Demenz vom Alzheimer-Typ – 131
- 4.2.4 Pathophysiologische Aspekte der frontotemporalen Demenzen – 137
- 4.2.5 Pathophysiologische Aspekte der Lewy-Körperchen-Demenz – 142

## 4.3 Idiopathisches Parkinson-Syndrom, atypische Parkinson-Syndrome und sekundäre Parkinson-Syndrome – 143

- 4.3.1 Parkinson-Syndrome – 143
- 4.3.2 Neuroanatomische und funktionelle Grundlagen – 144
- 4.3.3 Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) – 146
- 4.3.4 Hereditäre (familiäre) Parkinson-Syndrome – 155
- 4.3.5 Atypische Parkinson-Syndrome – 155
- 4.3.6 Symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome – 159

## Literatur – 161

## 4.1 Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

A. Biesalski

### ■■ Zum Einstieg

Die amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine rasch progrediente und zum Tode führende neurodegenerative Erkrankung des ersten und zweiten Motoneurons, die mit voranschreitenden Lähmungen der Skelettmuskulatur einhergeht. Bislang ist keine kurative Therapie bekannt. Es sind inzwischen mehrere genetische Mutationen bekannt, die einen Risikofaktor für die meist sporadisch auftretende Erkrankung darstellen. Histologisch lassen sich Einschlussskörperchen im Zytosol der erhaltenen kortikalen Motoneurone, im Vorderhorn sowie im Hirnstamm nachweisen, die man als neuropathologischen Marker der ALS verstehen kann. Es bestehen unterschiedliche Hypothesen zur Ausbreitung der Neurodegeneration, die in diesem Beitrag vorgestellt werden.

Daneben sollen einige der (bislang bekannten) für die ALS typischen Genmutationen aufgeführt sowie aktuelle Erkenntnisse der Pathophysiologie zusammengefasst werden.

#### Amyotrophe Lateralsklerose

- Rasch-progradient verlaufende und zum Tode führende neurodegenerative Erkrankung des ersten und zweiten Motoneurons, mittlere Überlebenszeit 2–4 Jahre nach Diagnosestellung.
- Etwa 95% sporadisches Auftreten (sALS), 5% familiäre Häufung (fALS).
- Inzidenz ca. 2,5–3,5/100.000.
- Klinik der klassischen ALS:
  - **Bulbäre Verlaufsform** (ca. 30%): Initial Sprech- und Schluckstörungen, im Verlauf sowohl schlaffe als auch spastisch/rigide Paresen der Extremitätenmuskulatur.
  - **Spinale Verlaufsform:** An den Händen/Armen (ca. 25%) oder Füßen/Beinen (ca. 25%) beginnende Muskelatrophen und Faszikulationen mit kontinuierlicher Ausbreitung der Paresen auf benachbarte Körperregionen oder auf die Gegenseite.

— **Seltener zusätzliche Symptome:** Störungen der Sensibilität, kognitive Beeinträchtigung (frontale Defizite bis zur frontalen Demenz bei 5%), Verhaltensauffälligkeiten (z. B. Affektlabilität).

— **Therapie:** Keine Heilung möglich, ein lebensverlängernder Effekt ließ sich bislang lediglich für den Glutamatantagonisten Riluzol und zuletzt für Edaravone nachweisen, wobei letzteres in Europa bislang nicht zugelassen ist. Daneben haben symptomatische Therapien (Physiotherapie, Logopädie, Muskelrelaxantien etc.) sowie nichtinvasive Beatmung („Heimbeatmung“) und hochkalorische Ernährung einen hohen Stellenwert in der Therapie der ALS.

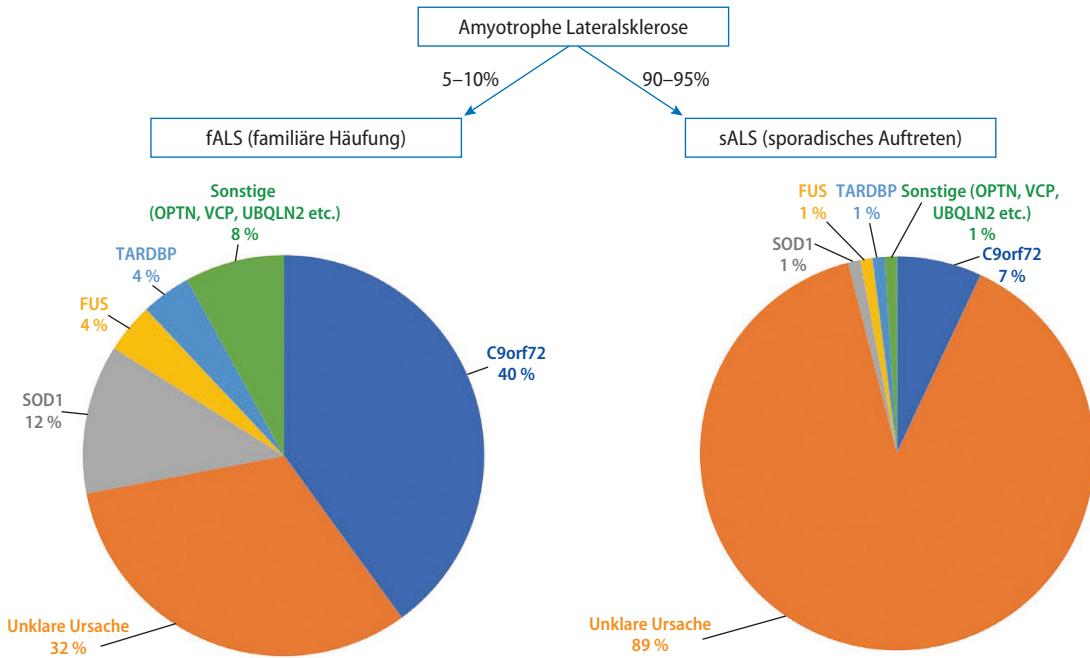
### 4.1.1 Genetische Hintergründe

Es konnten inzwischen mehrere genetische Mutationen nachgewiesen werden, die – wenn nicht alleine verantwortlich – doch einen erheblichen Risikofaktor für ALS darstellen können. Die 5 häufigsten „ALS-Gene“, die bei über 80% der europäischen familiären ALS-Patienten gefunden wurden, sind *c9orf72*, *SOD1*, *FUS*, *TARDBP* und *TBK1*. Bei der sporadischen ALS können bislang nur <10% der Fälle anhand bekannter Genmutationen erklärt werden (Abb. 4.1, Tab. 4.1).

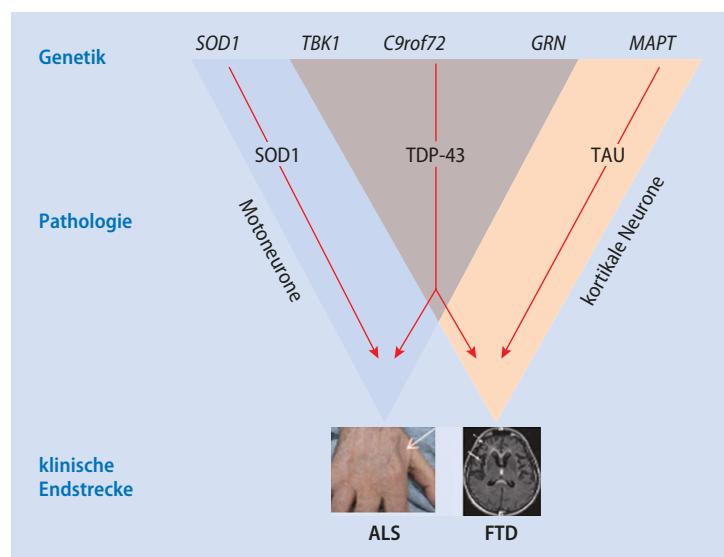
Auffällig sind die häufigen Überschneidungen der genetischen Mutationen und gleichartigen Pathogenesen von ALS und frontotemporaler Demenz (FTD) (s. auch ▶ Abschn. 4.2). Die beiden Erkrankungen werden zum gegenwärtigen Zeitpunkt als klinische Manifestationen sich überschneidender genetischer und neuropathologischer Prozesse angesehen. Abb. 4.2 zeigt exemplarisch die häufigsten ALS/FTD-Gene sowie ihre Schnittmengen.

#### 4.1.1.1 Superoxid-Dismutase 1 (SOD1)

Die wohl bekannteste, da bereits 1993 entdeckte, Genmutation ist die der (Kupfer-Zink-) Superoxiddismutase 1 (SOD1). Ca. 15% der fALS und 1–2% der sALS sind auf Mutationen der SOD1 zurückzuführen. Inzwischen sind weit über 100 verschiedene SOD1-Mutationen bekannt. Die tierexperimentelle Forschung an ALS findet



**Abb. 4.2** Überschneidungen von ALS und FTD. Die Abbildung zeigt beispielhaft häufige genetische Mutationen sowie gemeinsame neuro-pathologische Prozesse der beiden Erkrankungen. (Aus: Synofzik et al. 2017)



bislang überwiegend am SOD-Mausmodell statt.

Bei SOD handelt es sich um ein im Zytosol vorliegendes Enzym, das freie Sauerstoffradikale in Wasserstoffperoxid umwandelt und die Zelle so entgiftet. Eine Fehlfunktion des Enzyms mit resultierendem Anstieg der Sauerstoffradikale ist jedoch nicht als ursächlich für die Schädigung der Motoneurone anzusehen. Vielmehr kommt es am

hesten durch den fehlerhaften Aufbau des Proteins zu einer Akkumulation innerhalb des Zytosols mit resultierender Beeinträchtigung und schließlich Schädigung der Zelle.

#### 4.1.1.2 Open-reading-frame 72 auf Chromosom9 (C9orf72)

Das C9orf72-Gen ist auf dem kurzen Arm von Chromosom 9 lokalisiert. Bislang ist nicht ab-

■ **Tab. 4.1** Übersicht über die häufigsten „ALS-Gene“. Hinweis: Aufgrund der Vielfalt bekannter Mutationen wurden hier nur diejenigen aufgenommen, die jeweils für mindestens 1% der fALS-Fälle identifiziert werden konnten

Gen	Locus (Chromosom)	Funktion des kodierten Proteins	Klinische Ausprägung, Besonderheiten
SOD1	21q22.1	Schutz der Zelle vor oxidativem Stress	Je nach Mutation sehr unterschiedlicher Verlauf; selten auch <i>keine</i> Erkrankung <i>trotz</i> Mutation
C9orf72	9p21.2	Abbau fehlerhafter Proteine? Autophagie?	Oft rasche Progredienz, häufige FTD-Komorbidität, inkomplette Penetranz
FUS	16q11.2	RNA-Regulation, DNA-Reparatur	Klassische ALS-Verlaufsform
TDP-43	1p36.2	RNA-Regulation	Klassische ALS, teilweise mit kognitiven Defiziten bis hin zum Vollbild einer FTD
TBK1	12q14.2	Autophagie, Immunantwort	z. T. höheres Alter bei Erkrankungsbeginn, ALS, FTD oder ALS/FTD
OPTN	10p15-p14	Proteinhomöostase	Zumeist ALS, Komorbidität mit FTD möglich

schließend geklärt, welche Funktionen das hier kodierte Protein hat. Es findet sich u. a. im Zytosoma von Neuronen sowie in präsynaptischen Nervenendigungen und spielt möglicherweise eine Rolle beim Abbau von fehlerhaften oder unbrauchbaren Proteinen.

Mutationen im C9orf72-Gen im Sinne von Hexanukleotid-Repeat-Expansionen finden sich bei ca. 25% der fALS und in bis zu 5% der sALS-Patienten und stellen somit das häufigste bekannte ALS-Gen in der kaukasischen Bevölkerung dar. Bei ALS-Patienten mit C9orf72-Mutationen zeigt sich häufiger ein primär bulbärer sowie ein insgesamt aggressiver Verlauf der Erkrankung. Die Genmutation von C9orf72 stellt aktuell die größte Schnittmenge von ALS und FTD dar (■ Abb. 4.2). Zugleich gibt es jedoch auch C9orf72-Mutationsräger, die weder an ALS noch an FTD erkranken (unvollständige Penetranz) (Renton et al. 2014).

#### 4.1.1.3 Fused in sarcoma (FUS)

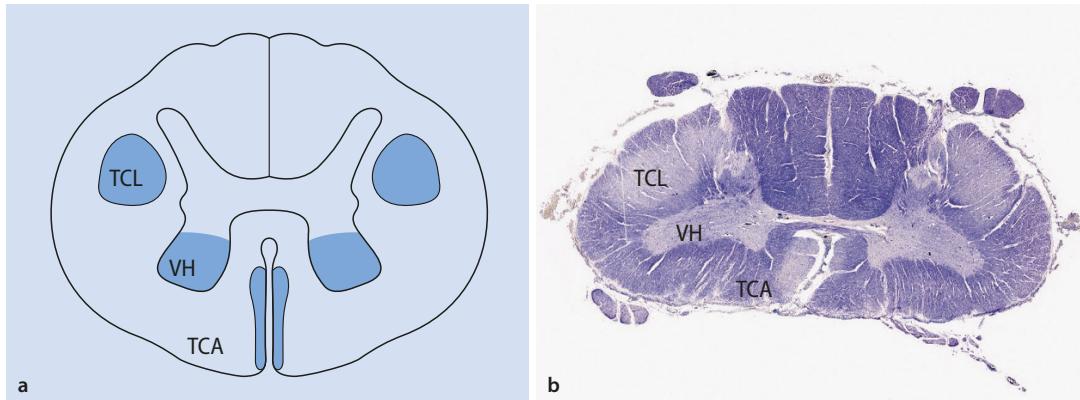
Mutationen im FUS-Gen finden sich in ca. 4% der fALS-Fälle. Das FUS-Protein hat eine Bedeutung für die Synthese, die Prozessierung sowie den Transport von RNA. Es wurden bereits mehr als 40 verschiedene FUS-Genmutationen beschrieben, die meist zu einer klassischen klinischen Verlaufsform der ALS führen. Selten treten zusätzlich kognitive Defizite oder eine begleitende FTD auf.

#### 4.1.1.4 TAR-DNA-bindendes Protein (TDP-43)

Das Gen TAR-DNA-bindendes Protein (TARDBP) kodiert für das Protein TDP-43 („transactive response DNA binding protein 43 kDa“). Das Protein TDP-43 findet sich insbesondere nuklear und spielt eine wichtige Rolle in der RNA-Synthese (im Rahmen des alternativen Spleißens). TARDBP-Genmutationen finden sich in ca. 4% der fALS-Fälle und ca. 1% der sALS-Fälle. Der Krankheitsverlauf infolge der Mutation ist meist der einer klassischen ALS, es können jedoch auch hier zusätzlich kognitive Defizite auftreten, bis hin zum Bild einer schweren FTD (mit oder ohne ALS). Bei fast allen an ALS (oder FTD) erkrankten Patienten können pathologische TDP-43-Proteinaggregate in Einschluskkörperchen im neuronalen Zytosoma nachgewiesen werden – auch, wenn keine TARDBP-Mutation vorliegt. Hierauf wird im Verlauf genauer eingegangen.

#### 4.1.1.5 Tank-binding-kinase 1 (TBK1)

Die TBK1 gehört zu den jüngsten beschriebenen Genmutationen bei ALS. Die Häufigkeit der Mutation variiert stark – ja nach Kohorte („Founder-Effekt“) und liegt zwischen 2–4% der fALS. Das Protein TBK1 übernimmt eine wichtige Rolle in der Autophagozytose sowie im Rahmen der zellulären Immunantwort. Insbesondere die Störung der Autophagie infolge einer TBK1-Mutation wird aktuell als wichtiger Einflussfaktor der ALS-Pathogenese diskutiert (Oakes et al. 2017).



■ Abb. 4.3a, b Schematische Darstellung der klassischen ALS-Läsionen (a): Schädigung des Tractus corticospinalis lateralis (TCL) und anterior (TCA) sowie des Vor-

derhorns (VH). (Aus Berlit 2012). b Deutlich erkennbare Degeneration der absteigenden kortikospinalen Bahnen (Holmes-Luxol) Aus: Remmle 2012)

■ Tab. 4.1 gibt eine Übersicht über die häufigsten „ALS-Gene“.

## 4.1.2 Pathologie

Die ALS-Degeneration betrifft vorwiegend das 2. Motoneuron (spinal im Bereich des Vorderhorns und kaudale motorische Hirnnerven) sowie das 1. Motoneuron im Bereich des Motorkortex (Betz-Pyramidenzellen). Die okulomotorischen Hirnnervenkerne (III, IV und VI) bleiben üblicherweise – trotz ihrer motorischen Anteile – ausgespart. Die Okulomotorik ist zumeist nur geringfügig betroffen – und klinisch von nachrangiger Bedeutung.

➤ **ALS wird heute zunehmend als Multisystemdegeneration verstanden. Hinweise auf diese Annahme sind – unter anderem – die häufig zusätzlich auftretenden kognitiven Störungen. Sie können von leichten frontalen Defiziten, wie einer Störung der Wortflüssigkeit (bis zu 50% der Fälle) bis hin zum Vollbild der frontotemporalen Demenz (2–5% der Fälle) reichen. Daneben werden leichtgradige Störungen der Okulomotorik beobachtet und extrapyramidalmotorische Beeinträchtigungen wie ein rigider Muskeltonus (Hübers et al. 2016; Synofzik et al. 2017).**

### 4.1.2.1 Histopathologie

Mikroskopisch lässt sich eine sekundäre Schädigung mit Entmarkung, Einwanderung von Makrophagen sowie einer reaktiven Astro- und Mikrogliaose erkennen, die über die Motoneurone hinausgehen und – beispielsweise im Rückenmark – die Vorder- und Seitenstränge betreffen kann (■ Abb. 4.3). Häufig zeigt sich ein Mischbild unterschiedlich alter Läsionen. Auffällig ist, dass die Schädigung von motorischen Neuronen mit hoher mitochondrialer Aktivität und hohem Neurofilamentgehalt ausgeprägter ist als die anderer Neurone.

### 4.1.2.2 Einschlusskörperchen

In bis zu 97% der ALS-Fälle lassen sich in den noch erhaltenen Motoneuronen, im Vorderhorn sowie im Hirnstamm spezifische zytosolische Einschlüsse nachweisen, die man als neuropathologischen Marker der ALS verstehen kann (ähnlich beispielsweise den Synukleineinschlüssen bei Morbus Parkinson oder  $\beta$ -Amyloid- oder Tau-Ablagerungen bei Morbus Alzheimer).

Drei unterschiedliche Einschlüsse seien hier genannt:

- **Bunina-Körper** finden sich in praktisch allen ALS-Fällen im neuronalen Zytosplasma. Hierbei handelt es sich um kleine, eosinophile, hyaline Einschlüsse, die weder für Ubiquitin, noch für TDP-43 immunreaktiv sind
- Daneben zeigen sich **Ubiquitin- und TDP-43-immunreaktive Einschlüsse** im Zytosplasma. Sie stellen sich strähnenartig („skein-like inclusions“) oder kompakt dar und erinnern

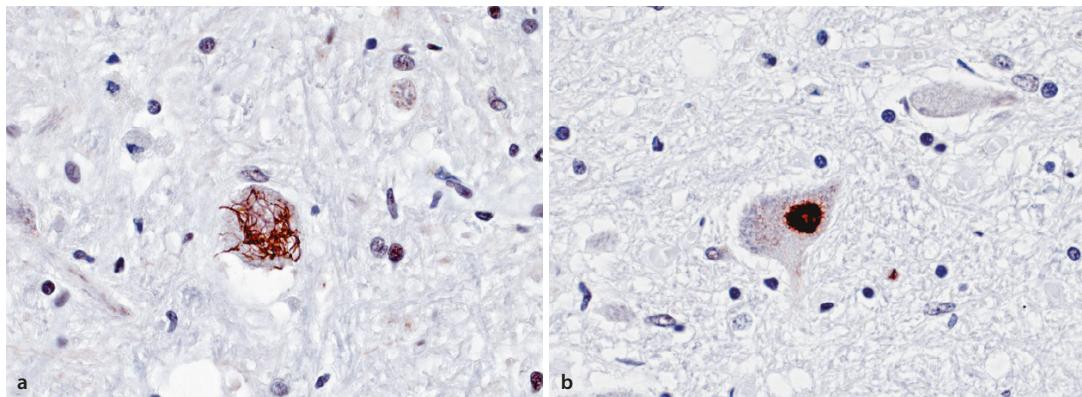


Abb. 4.4a, b Typische intrazytoplasmatische Einschlüsse in verbliebenen Vorderhornneuronen bei ALS. (a) fädig/strähnenartig (skein-like) oder (b) kompakt („dense

body“). Immunhistochemische Färbung mit einem Antikörper gegen TDP-43. (Aus: Remmele 2012)

an Lewy-Körperchen (Abb. 4.4). Die Einschlüsse konnten lange lediglich mit Hilfe des unspezifischen Markerproteins Ubiquitin dargestellt werden, bis es schließlich 2006 gelang, das Protein TDP-43 als Hauptbestandteil der Einschlüsse zu identifizieren (Neumann et al. 2006).

- In seltenen Fällen finden sich auch **FUS-positive Einschlüsse**. **SOD-Aggregate** können sowohl intra- als auch extrazellulär nachgewiesen werden.

#### 4.1.2.3 Die Rolle von TDP-43

Ein besonderes Augenmerk muss auf die TDP-43-Einschlüsse im Zytosol gelegt werden. Wie bereits beschrieben, lassen sie sich bei nahezu allen ALS- sowie einem Teil der FTD-Patienten nachweisen. Beobachtungen zeigten, dass das Maß der Neurodegeneration und die Anzahl der TDP-43-Einschlüsse miteinander korrelieren (Brettschneider et al. 2013). Im Rahmen der Erkrankung findet eine Umverteilung des Kernproteins TDP-43 aus dem Nukleus in das Zytosol statt. Zudem liegt das Protein in fehlerhafter Faltung vor. Während des Prozesses der **Delokalisation** und **Fehlfaltung** wird TDP-43 zudem phosphoryliert, ubiquitiniert und verkürzt und findet sich schließlich als *pTDP-43* in Form von **Proteinaggregaten** in den typischen Einschlusskörperchen. Bislang ist nicht geklärt, ob der Neuronenuntergang Folge der Fehlfunktion von TDP-43 ist oder, ob die voranschreitende Akkumulation der TDP-43-Aggregate die neuronale Funktion beeinträchtigt und auf diesem Wege zum vorzeitigen Zelltod führt.

#### 4.1.2.4 Läsionen nicht-motorischer Neurone und Gliazellen

Neben dem Untergang der Motoneurone zeigen sich bei ALS auch Läsionen der angrenzenden Oligodendrozyten, teilweise ebenfalls mit TDP-43-Einschlüssen. Vermutlich kommt es aufgrund der engen Kontakte der beiden Zellarten zum Austausch toxischer Substrate und so zur konsekutiven Schädigung. Es fällt jedoch auf, dass weder weiter entfernt gelegene Oligodendrozyten noch Satellitenzellen, die sich entlang der Zellsoma betroffener Neurone befinden, eine Schädigung erfahren. Dies führte zu der Annahme, dass sich die TDP-43-Pathologie entlang des Axons ausbreitet (► Abschn. 4.1.4).

Die Dysfunktion der Oligodendrozyten führt schließlich zur Demyelinisierung und trägt zum weiteren Funktionsverlust der Neurone bei.

Im Bereich des Kortex sind – insbesondere im Frontallappen – auch nicht-motorische Neurone der Pyramidenzellschicht II und III von der Neurodegeneration betroffen (Brettschneider et al. 2013).

- **In fast allen ALS-Fällen finden sich Ubiquitin- und TDP-43-positive Einschlusskörperchen im Zytosol der noch vorhandenen Motoneurone. Sie können als neuropathologischer Marker der ALS angesehen werden. Treten ALS und FTD als gemeinsame Erkrankung auf, finden sich – neben einer Neuronenschädigung und sekundärer Astrogliose – dieselben Einschlüsse auch im Bereich des temporalen und frontalen Kortex. Die Veränderungen können auch zu einer alleinigen FTD führen.**

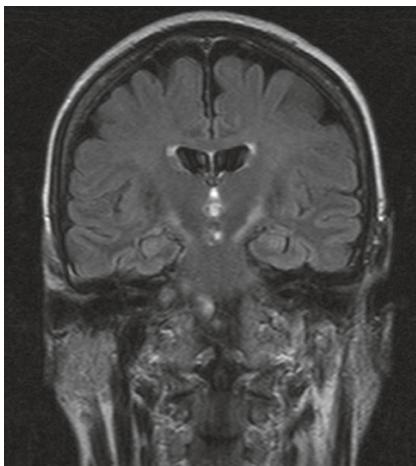


Abb. 4.5 Leichte Hyperintensität der Pyramidenbahn in der FLAIR-gewichteten MRT-Bildgebung. (Aus: Hacke 2016)

### 4.1.3 Bildgebung

Die Diagnose einer ALS ist eine Ausschlussdiagnose. Bislang bestehen keine Möglichkeiten, die Erkrankung anhand spezifischer Biomarker oder einer charakteristischen Bildgebung sicher zu diagnostizieren.

Dennoch können sich in FLAIR-gewichteten MRT-Aufnahmen spezifische Veränderungen zeigen, die auf eine ALS hinweisen können (Abb. 4.5). Aktuell entwickeln sich Verfahren, ALS auch anhand der Bildgebung diagnostizieren zu können. Hierzu gehört die Diffusionswichtung der Pyramidenbahn ebenso wie die PET-Diagnostik.

### 4.1.4 Pathophysiologie

Die Mechanismen, die der Neurodegeneration bei ALS zugrunde liegen, sind multifaktoriell. Vermutlich besteht ein komplexes Zusammenspiel zwischen genetischen Mutationen und molekularen Dysfunktionen. Welchen Einfluss zudem Umweltfaktoren spielen, bleibt bislang unklar.

Es ist wichtig, neben Erkenntnissen aus experimentellen Studien auch den klinischen Verlauf der Erkrankung vor Augen zu haben, um die pathophysiologischen Erkenntnisse richtig bewerten zu können.

#### 4.1.4.1 Klinische Beobachtungen

Das klinische Bild der ALS ist heterogen und beinhaltet 4 Subformen, die in unterschiedlicher Weise das 1. oder 2. Motoneuron – oder beide gleichermaßen – betreffen können (Tab. 4.2).

Klinisch schreiten die Paresen betroffener Patienten nach gewissen Regeln voran, die 2014 von Ravits systematisch beschrieben wurden (Ravits 2014):

Hiernach beginnt die Lähmung scheinbar **zufällig an einem definierten Fokus** (z. B. Daumenballenmuskulatur, Zunge o. Ä.), was einen ebenso zufällig lokalisierten Fokus im Nervensystem vermuten lässt.

Es folgt eine **kontinuierliche Ausbreitung** der Paresen, entweder zur Gegenseite oder zu einer benachbarten Körperregion (z. B. linker Arm → linkes Bein oder linker Arm → rechter Arm). Demnach kann man sowohl kortikal als auch spinal von einem Übergreifen der Pathologie auf benach-

Tab. 4.2 Varianten der ALS gemäß revidierter El-Escorial-Kriterien (2015)

ALS-Variante	Pathologische Veränderungen	Typische Klinik
Progressive Bulbärparalyse	Kombinierte Schädigung des 1. und (insbesondere) 2. Motoneurons	Paresen ausschließlich der bulbären Muskulatur, rasche Progredienz
Flail-Arm- bzw. Flail-Leg-Syndrom	Insbesondere Schädigung des 2. Motoneurons	Initial asymmetrische periphere Parese der Arme oder Beine, häufig vergleichsweise langer Krankheitsverlauf ohne funktionelle Beeinträchtigung anderer Regionen
Progressive Muskelatrophie	Insbesondere Schädigung des 2. Motoneurons	Hohe Ähnlichkeit zur klassischen ALS mit rasch progredientem Verlauf. Meist fehlende oder späte Paresen der bulbären Muskulatur
Primäre Lateral-sklerose	Insbesondere Schädigung des 1. Motoneurons	Langsam progrediente, zumeist spastische Paresen der Skelettmuskulatur mit kontinuierlicher Ausbreitung. Zumeist Übergang in klassische ALS.

barte oder funktionell verbundene Motoneurone ausgehen.

Klinisch scheint die Pathologie dabei **vorerst auf eines der Systeme** (1. Motoneuron oder 2. Motoneuron) **begrenzt** zu bleiben.

Zugleich zeigt sich jedoch zu Beginn der Erkrankung, während die Paresen noch fokal begrenzt sind, eine – der fokalen Symptomatik entsprechende – **Degeneration sowohl des 1. als auch des 2. Motoneurons**. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass zu Beginn der Erkrankung die funktionelle Einheit aus Muskel, 1. Motoneuron und 2. Motoneuron – quasi im Sinne eines Netzwerkes – von der fokalen Schädigung betroffen ist.

Zudem scheint die **Art der Ausbreitung** die **Geschwindigkeit der klinischen Progression** zu bestimmen.

#### 4.1.4.2 Hypothesen zur Ausbreitung der Neurodegeneration

Angelehnt an den klinischen Verlauf der ALS, bildgebende Verfahren sowie anhand histopathologischer Untersuchungen von TDP-43-Ablagerungen konnten Erkenntnisse zur Ausbreitung der Neurodegeneration gewonnen werden.

##### ■■ Zell-zu-Zell-Ausbreitung

Obgleich zwischen den betroffenen Regionen (Motorischer Cortex, Hirnnervenkerne, Vorderhornzellen im Rückenmark) ein beträchtlicher räumlicher Abstand liegt, sind diese Bereiche axonal miteinander verbunden. Dies legt den Schluss nahe, dass sich die Degeneration sowohl axonal als auch durch synaptische Kontakte zwischen den Nervenzellen auszubreiten vermag. Angelehnt an die Prionen-Forschung wurden Hypothesen aufgestellt, wie eine Zell-zu-Zell-Übertragung der TDP-43-Pathologie aussehen kann. Hierzu gehören sogenannte „Nanotunnel“, die bei Stress in die Zellmembran eingebaut werden können und den Übertritt der pathologischen Substrate von einer Zelle zur nächsten ermöglichen (Zhang 2011). Daneben wird postuliert, dass der neuronale Schaden, der durch TDP-43 entsteht, zu einer erhöhten Membran durchlässigkeit führt, was die Verbreitung der pathologischen Proteine erleichtern würde (Ludolph und Brettschneider 2015). Es stellt sich jedoch die Frage, warum in der Hauptsache Motoneurone von der Degeneration betroffen sind und nicht generell benachbarte Zellen im Mitleidenschaft gezogen werden.

##### ■■ Axonaler Transport

Es wird angenommen, dass der Ursprung der Neurodegeneration im Bereich des Neokortex liegt und die Ausbreitung anterograd entlang der motorischen Neurone erfolgt. Das Auslassen der okulomotorischen Hirnnervenkerne kann möglicherweise dadurch erklärt werden, dass diese ihre Afferenzen zu einem beträchtlichen Teil aus nicht-kortikalen Faserbahnen erhalten. Histopathologisch zeigt sich, dass TDP-43 innerhalb des Zellsoma als auch in den dendritischen Fortsätzen der Neurone, insbesondere in Aggregaten vorkommt, während es im Axon in seiner löslichen Form im Zytosol vorliegt (Braak et al. 2013). Hieraus entwickelte sich die These, dass das intraaxonal lösliche TDP-43 sekundäre Läsionen in topographisch entfernten, aber vom Ursprungneuron innervierten Neuronen anstößt.

##### ■■ Stadienhafte Ausbreitung

Braak und Brettschneider konnten 2013 anhand von 76 Autopsien nachweisen, dass die Neurodegeneration der ALS tatsächlich ein geordneter und sequenziell-gerichteter Prozess ist, der sich an neuronalen Netzwerken orientiert und in 4 Stadien unterteilt werden kann (Abb. 4.6).

Dieser stadienhafte Verlauf konnte zuletzt auch *in vivo* MR-graphisch mittels Faserverfolgungsbildgebung („diffusion tensor imaging“, DTI) dargestellt werden (Kassubek et al. 2016).

In **Stadium 1** beginnt die Pathologie im Bereich des Motorkortex in den Brodmann-Arealen 4 und 6. Zugleich zeigt sich TDP-43 in den motorischen Hirnnervenkernen sowie in spinalen Neuronen. Man nimmt an, dass die Schädigung zu Beginn allein auf den Motorkortex beschränkt ist und sich von hier aus über axonalen Transport (s. oben) entlang der Motoneurone ausbreitet.

In **Stadium 2** dehnt sich die Degeneration auch auf die prämotorischen und präfrontalen Kortexareale aus; zudem, im Bereich des Hirnstammes, auf die Formatio reticularis, den Nucleus ruber sowie die präcerebellären Kerne (insbesondere die Ncl. olivares inferiores). Die Schädigung der präcerebellären Kerne ließe klinisch die Symptome einer Kleinhirnläsion erwarten (wie beispielsweise eine cerebelläre Ataxie), was bei ALS jedoch zumeist nicht der Fall ist. Erklärt wird dies – unter anderem – mit den im Vordergrund stehenden Paresen, die eine ataktische Bewegungsstörung möglicherweise maskieren. Darüber hinaus können differenzierte Analysen Okulo-

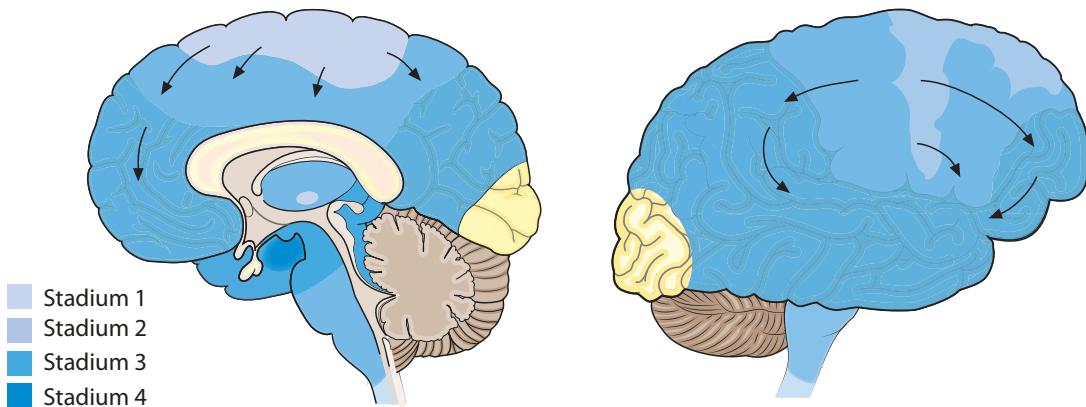


Abb. 4.6 Stadienhaftes Ausbreiten von pTDP-43 bei ALS nach Brettschneider. (Adaptiert nach Braak et al. 2013)

motorikstörungen wie verlangsame vertikale Sakkaden bis hin zu einer vertikalen Blickparese nachweisen, die sich anhand der präcerebellären Kernläsionen erklären lassen.

Die anderen im Hirnstamm liegenden Kerne, deren Hauptafferrenzen aus dem Rückenmark kommen, enthalten kaum oder gar keine TDP-43-Einschlüsse.

In **Stadium 3** sind nahezu alle Kortexareale betroffen – mit einer Betonung des präfrontalen Kortex. Die frontale Ausdehnung der TDP-43-Pathologie könnte erklären, warum bis zu 50% der Patienten mit ALS kognitive Defizite entwickeln, die sich hauptsächlich auf die Exekutivfunktion beziehen. Auch im Rahmen der Autopsien von Brettschneider et al. zeigten sich bei allen Patienten, die im Verlauf der Erkrankung eine Demenz entwickelt hatten, TDP-43-Aggregate im präfrontalen Kortex.

Subkortikal erreicht die Degeneration die Basalganglien: TDP-43 findet sich in Neuronen des Nucleus caudatus und im Putamen, die zusammengekommen das Striatum bilden. Das Striatum erhält seine Afferenzen insbesondere aus dem motorischen Kortex, was die These des axonalen Transportes stützen könnte.

In **Stadium 4** erreicht die Pathologie schließlich den anteromedialen Temporallappen, sowie – vermutlich über Axone aus den temporalen Assoziationsfeldern – den Hippocampus.

#### ■ Kortikale Übererregbarkeit und Glutamat-Exzitotoxizität

Es bestehen Hinweise darauf, dass auch eine kortikale Übererregbarkeit ein wichtiger pathophysiologischer Faktor der ALS ist. Sie ist möglicherweise

zurückzuführen auf eine Degeneration inhibitorischer GABAerger Neurone sowie auf eine gesteigerte Aktivität exzitatorischer kortikaler Interneurone. Daneben scheint ein erhöhter Glutamat-Spiegel im synaptischen Spalt – möglicherweise infolge einer verminderten astrozytären Resorption – exzitotoxische Wirkung zu haben und die Neurodegeneration mit anzutreiben. Dies könnte auch die prognoseverbessernde Wirkung des anti-glutamatergen Medikaments Riluzol erklären.

Die verschiedenen molekularen Prozesse der Neurodegeneration sind in Abb. 4.7 im Einzelnen dargestellt.

■ **Dying-forward-Dying-Backward-Hypothese**  
Neben der bereits beschriebenen stadienhaften Ausbreitung der TDP-43-Pathologie wurden – ausgehend von der kortikalen Übererregbarkeit – drei Modelle zur Neurodegeneration vorgeschlagen (Abb. 4.8).

- Die **Dying-Forward-Hypothese** schlägt einen zentralen Beginn der ALS vor, bei dem die Glutamat-vermittelte Exzitotoxizität vom Motorkortex ausgeht und zur Degeneration der Vorderhornzellen führt.
- Dem gegenüber steht die **Dying-Backward-Hypothese**, die annimmt, dass die Neurodegeneration am 2. Motoneuron bzw. im Bereich der neuromuskulären Endplatte beginnt und sich retrograd bis zum Kortex ausbreitet.
- Die **unabhängige Degenerationshypothese** geht davon aus, dass Schädigungen unabhängig voneinander an unterschiedlichen Stellen des motorischen Systems auftreten und sich schließlich zu einer Gesamtpathologie zusammenfügen.

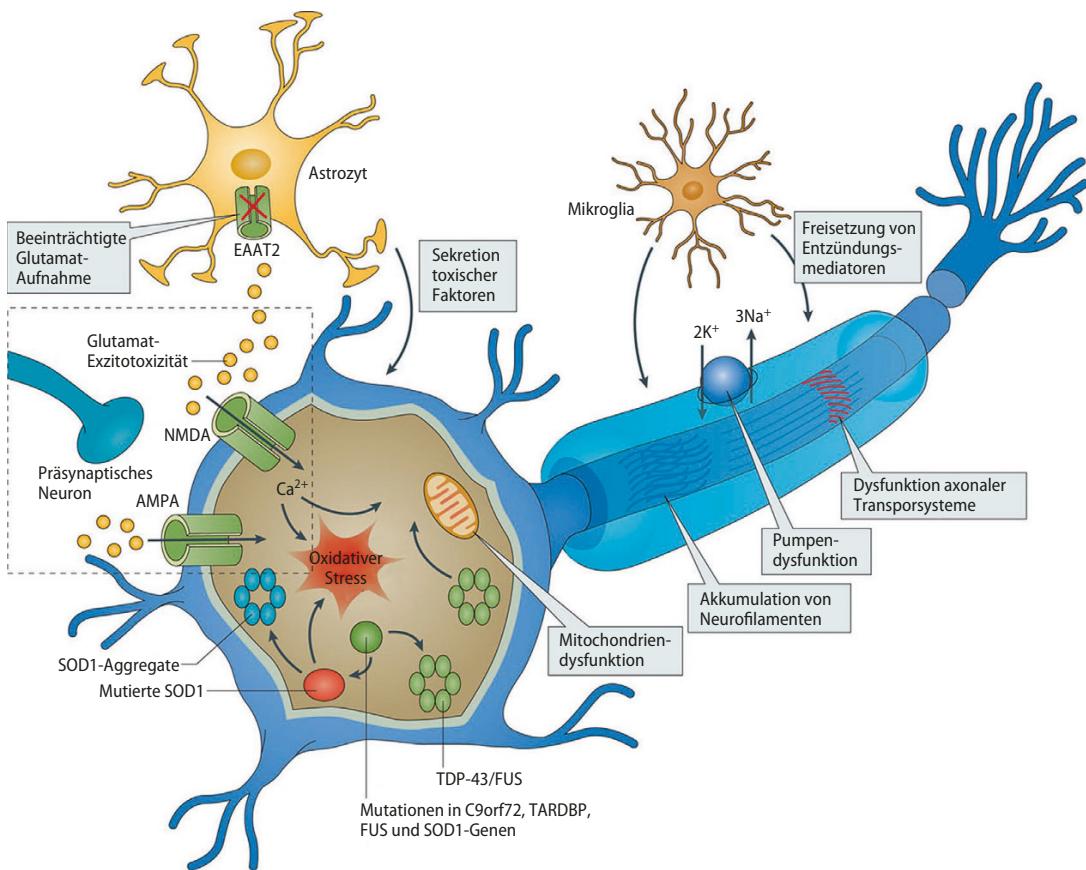


Abb. 4.7 Überblick über die unterschiedlichen Mechanismen der Zellschädigung bei ALS. (Aus Geevasinga et al. 2016)

### Ist ALS eine Prionerkrankung?

Betrachtet man die histologischen Befunde der ALS – mit pathologischen Proteinaggregaten im Zytosol –, erscheint die Frage naheliegend, ob es sich um eine durch Prionen verursachte Erkrankung handeln könnte.

Prionerkrankungen (auch „transmissible spongiform encephalopathie“ TSE) – als bekannteste unter ihnen sei die Creutzfeld-Jakob-Erkrankung genannt – sind tödlich verlaufende, neurodegenerative Erkrankungen, die Tiere ebenso wie Menschen betreffen können. Prionerkrankungen können genetisch verursacht sein oder sporadisch auftreten. Zudem ist eine infektiöse Übertragung möglich, wie es beispielsweise durch den Verzehr von verseuchtem Rindfleisch in den 1990-er Jahren der Fall gewesen ist. Im Rahmen einer TSE finden sich abnorm gefaltete Proteine (= Prionen) insbesondere im Gehirngewebe der Betroffenen, die Aggregate bilden und sich – durch „Ansteckung“ anderer Proteinstrukturen – vermehren. Das Fortschreiten der Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine schwammartige (= spongiforme) Degeneration des Gehirns mit fadenförmigen, proteinhaltigen Ablagerungen.

Zwischen Prionerkrankungen und der ALS bestehen einige Ähnlichkeiten. Hierzu gehören in erster Linie die ALS-typischen Einschlusskörperchen, die fehlgefaltete Proteine wie SOD1 oder TDP-43 enthalten. Studien an Zelllinien

oder im Tiermodell deuten zudem darauf hin, dass sich die Proteinaggregate innerhalb der Neurone ausbreiten und an benachbarte Zellen übertragen werden können. Auch der fokale Beginn der Erkrankung mit allmählicher Ausbreitung könnte Hinweis auf einen TSE-ähnlichen Verlauf geben. Jüngste Studien konnten außerdem zeigen, dass auch ALS-typische Proteine – vergleichbar den Prionen – eine kettenreaktionsähnliche Proteinfehlfaltung und fortschreitende Aggregation induzieren können (Ludolph und Brettschneider 2015).

Dem gegenüber stehen die Übertragungswege der TSE sowie die Infektiosität der Prionen, auf die es bei ALS keinerlei Hinweis gibt, sodass allenfalls der Begriff „prionenähnlich“ („prion-like“) gebraucht werden sollte. Die ALS – ebenso wie die anderen neurodegenerativen Erkrankungen, die typische Einschlusskörper zeigen ( $\beta$ -Amyloid, Tau,  $\alpha$ -Synuklein etc.) – werden aktuell als *prion-ähnliche Erkrankungen* zusammengefasst und die gemeinsamen Merkmale beider Gruppen intensiv beforscht. Insbesondere die Ähnlichkeiten der zellulären Übertragungsmechanismen können wichtige Ansätze zur Therapie der ALS aufzeigen.

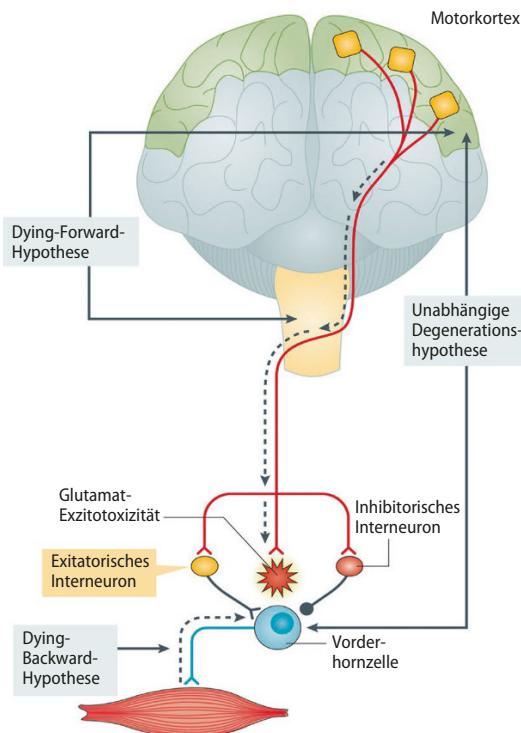


Abb. 4.8 Verschiedene Hypothesen zum Voranschreiten der Neurodegeneration bei ALS. (Aus Geevasinga et al. 2016)

### Hypermetabolismus bei ALS

Ein bekanntes Phänomen der ALS ist der progradiente Gewichtsverlust, der unabhängig vom Verlust der Muskelmasse eintritt. Bislang ist nicht geklärt, welche Mechanismen hierfür die entscheidende Rolle spielen. In einigen Fällen besteht ein erhöhter Ruhestoffwechsel, häufig zeigen sich auch Störungen im Lipidstoffwechsel. Noch ist unklar, ob die metabolischen Veränderungen Folge der Neurodegeneration sind oder als eigene Krankheitsentität angesehen werden müssen.

Tierexperimentelle Daten gaben Hinweise auf einen gestörten Glukose-Stoffwechsel sowohl in der Muskulatur als auch im Nervensystem. Mehrere Studien zeigten zudem einen Zusammenhang zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) erkrankter Patienten und der mittleren Überlebenszeit. Zudem zeigte eine prospektive Untersuchung an über 1 Million Menschen, dass das Risiko, an ALS zu erkranken bei adipösen Menschen um 30–40% geringer ist als bei Normalgewichtigen (O'Reilly et al. 2013). Bekannt ist auch,

dass ein hoher Lipidspiegel sich günstig auf die Prognose der Erkrankung auswirkt.

Diesen Beobachtungen folgend erscheint es mehr als vernünftig, ALS-Patienten hochkalorisch zu ernähren, um das Körpergewicht stabil zu halten und den Krankheitsverlauf zu verlangsamen. Sowohl im Tiermodell als auch in ersten klinischen Studien konnte der positive Effekt einer hochkalorischen Ernährung nachgewiesen werden (Dupuis et al. 2011; Tesfaye et al. 2016).

### 2 Fragen zur Lernkontrolle

- Welche genetischen Veränderungen sind Risikofaktoren für die Entwicklung einer ALS?
- Welche histopathologischen Veränderungen zeigen sich bei ALS?
- Welchen Regeln folgt die Ausbreitung der ALS – klinisch?
- In welchen Stadien verläuft die Ausbreitung der TDP-43-Pathologie?

## 4.2 Demenzen

J.S. Becktepe, T. Bartsch

### ■■ Zum Einstieg

Demenzen sind neuropsychiatrische Krankheitsbilder, die mit einer zunehmenden Störung kognitiver Leistungen einhergehen und zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Alltagsaktivität führen. Bei den Demenzen wird zwischen primären neurodegenerativen und sekundären, durch „äußere“ Einflüsse bedingten Demenzen unterschieden. Die klinischen Symptome resultieren aus der anatomischen Verteilung der Pathologien, den involvierten Transmittersystemen und dem Ausmaß der Zellschädigung, lassen jedoch häufig nur begrenzte Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Pathologie zu. In diesem Beitrag wird zunächst auf die Grundlagen von Gedächtnis und Kognition sowie die gemeinsamen zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen eingegangen. Anschließend werden die einzelnen Krankheitsentitäten im Einzelnen betrachtet.

### ICD-10-Definition der Demenz

- **Ursachen:** Primär neurodegenerativ oder sekundär als Folge äußerer Einflüsse (z. B. zerebrovaskuläre Läsionen, metabolische Erkrankungen).
- **Prävalenz:** Mit dem Alter zunehmend, ca. 8% der über 65-Jährigen leiden an einer Demenzerkrankung.
- **Therapie:** Für die primären neurodegenerativen Demenzformen sind bislang nur symptomatische Therapieformen zuge lassen.

(Weitere Details in Abb. 4.9)

### ICD-10-Definition der Demenz (F00–F03)

- Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns
- Störung vieler höherer kortikaler Funktionen (Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung etc.)
- Keine Störung des Bewusstseins
- Symptome seit mindestens 6 Monaten
- Sinnesorgane funktionieren im für die Person üblichen Rahmen
- Mögliche begleitende Veränderungen von emotionalen Kontrolle, Sozialverhaltens oder Motivation
- Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen

Abb. 4.9 ICD-10-Klassifikation der Demenz. (Adaptiert nach Dilling et al. 2015)

Gemäß der ICD-10-Klassifikation wird Demenz anhand der in Abb. 4.9 aufgeführten Kriterien definiert (Dilling et al. 2015). Im DSM-5 wird der Begriff „Demenz“ durch den Begriff „neurokognitive Störung“ ersetzt, der eine oder mehrere Beeinträchtigungen in den folgenden kognitiven Domänen zugrunde liegen (APA 2013):

- komplexe Aufmerksamkeit,
- exekutive Funktionen,
- Lernen und Gedächtnis,
- Sprache,
- perzeptuell-motorische Fähigkeiten,
- soziale Kognition.

## 4.2.1 Gedächtnis

Das Gedächtnis erlaubt uns das Speichern und den Abruf von Informationen, die nicht mehr in der Umwelt präsent sind. In der aktuellen Taxonomie werden anhand der Dimensionen Zeit und Inhalt verschiedene Gedächtnissysteme unterschieden, eine Übersicht gibt Abb. 4.10 (Bartsch et al. 2014). Den unterschiedlichen Gedächtnisformen liegen verschiedene anatomische Strukturen und Transmittersysteme zugrunde.

### 4.2.1.1 Das Arbeitsgedächtnis

**Funktion** Kurzfristiges und unmittelbares Vorhalten sowie die aktive und verhaltenssteuernde Manipulation von Information, die nicht mehr in der Umwelt vorliegt.

**Neurofunktionelle Korrelate** Das Arbeitsgedächtnis ist nicht in einer spezifischen Hirnregion lokalisiert, sondern wird durch eine funktionelle Interaktion des präfrontalen Kortex mit anderen präfrontalen, prämotorischen und parietalen Hirnregionen gewährleistet.

#### 4.2.1.2 Das Langzeitgedächtnis

**Funktion** Gewährleistung einer langfristigen Verhaltensmodifikation sowohl durch bewusste als auch unbewusste Lernvorgänge (klassische Konditionierung, Priming, prozedurales Lernen).

**Neurofunktionelle Korrelate** Das Langzeitgedächtnis wird in unterschiedliche Gedächtnissysteme unterteilt, an denen verschiedene neuroanatomische Strukturen beteiligt sind ( Abb. 4.10). Es gibt dabei mehrere Stufen der Informationsverarbeitung mit Beteiligung spezifischer funktioneller Einheiten. Für das semantische und episodische Gedächtnis sehen diese folgendermaßen aus (Bartsch et al. 2014):

- **Registrierung:** Initiale Wahrnehmung über sensorische Bahnen.
- **Enkodierung:** Frühe Informationsverarbeitung im limbischen System, Corpus amygdaloideum und hippocampaler Formation.
- **Konsolidierung:** Weitere Enkodierung und Einbettung von Informationen in bestehende Repräsentationen (Hippocampus und Neokortex).
- **Speicherung:** Weitergabe der Informationen an neokortikale Speicherregionen, Bildung einer stabilen Repräsentation.
- **Abruf:** Reproduktion von Information und wiederum Re-Enkodierung von abgerufener

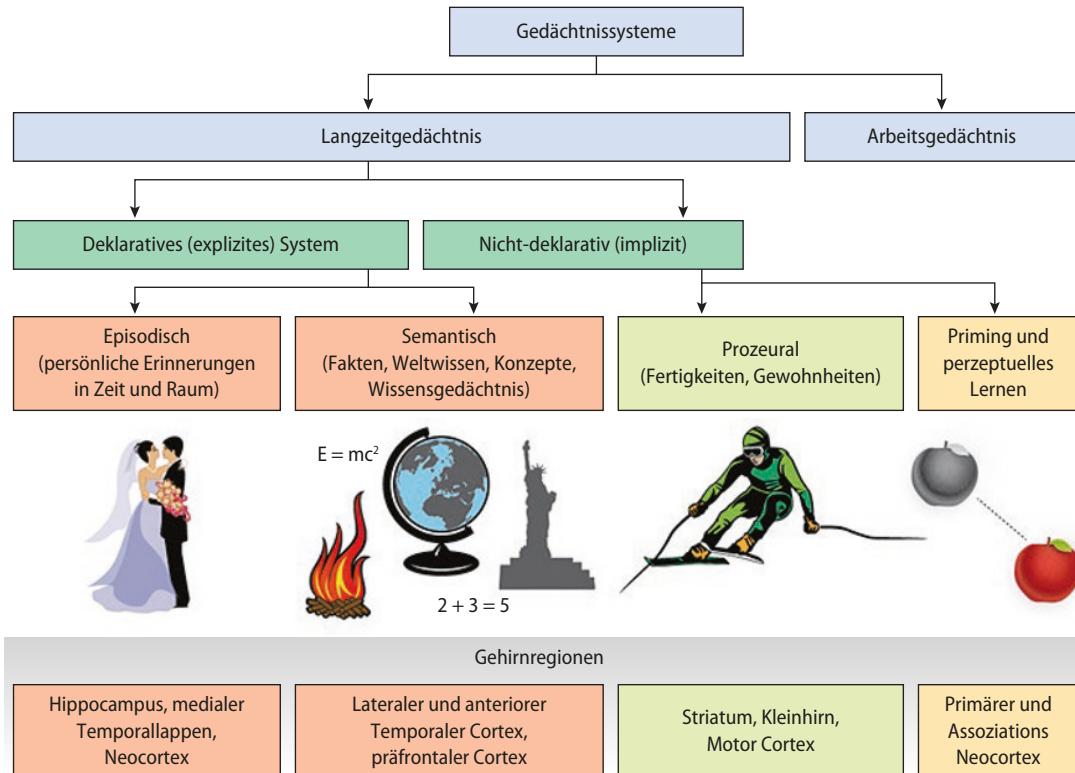


Abb. 4.10 Taxonomie der Gedächtnissysteme und beteiligte Hirnregionen. (Aus: Bartsch 2015)

Information. Dabei beteiligt sind: orbitofrontaler Kortex, präfrontale Regionen, anterolaterale Areale des temporalen Pols, mediale temporale Regionen, posteriorer Gyrus cinguli und retrosplenialer Kortex.

► **Komplexe Gedächtnissysteme wie das episodische und semantische Langzeitgedächtnis zeichnen sich durch ihren „Netzwerkcharakter“ aus: Als neurofunktionelles Korrelat dienen nicht einzelne Hirnstrukturen, sondern das zeitliche und räumliche Zusammenspiel mehrerer Hirnregionen.**

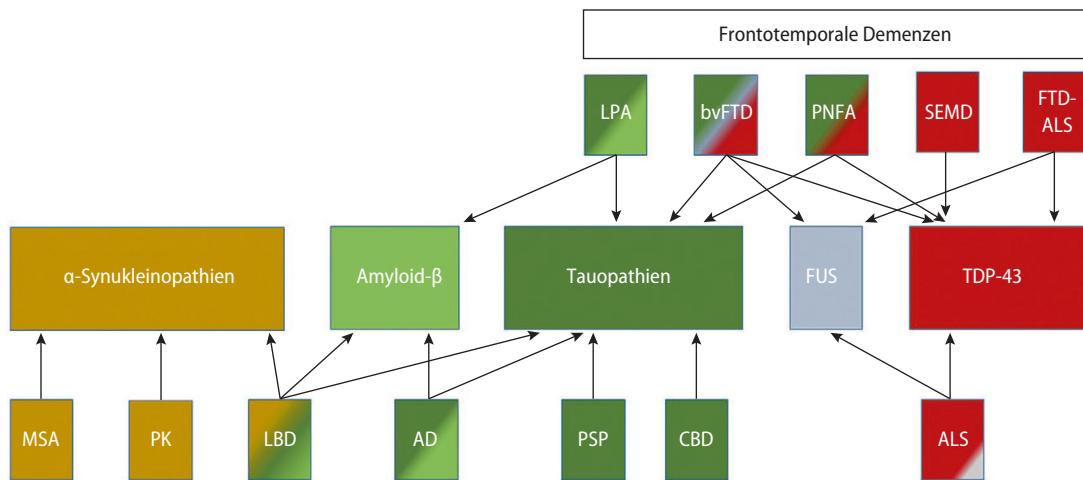
## 4.2.2 Krankheitsübergreifende pathophysiologische Prinzipien

### 4.2.2.1 Ablagerung fehlgefalteter Proteine

In der Pathogenese der meisten neurodegenerativen Demenzen spielen abnorme Ablagerungen von fehlgefalteten, krankheitsspezifischen Pro-

teinen eine zentrale Rolle. Dabei ist nicht immer klar, inwieweit die Eiweißablagerungen ursächlich an der Krankheitsgenese beteiligt oder eher ein Begleitprodukt des neurodegenerativen Prozesses sind. Anhand der vorherrschenden Art der Proteinaggregate können die neurodegenerativen Erkrankungen klassifiziert werden.

Abb. 4.11 gibt einen Überblick über die verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen anhand der vorherrschenden Eiweißablagerungen. Dabei kommt es bei vielen Erkrankungen zu Überlappungen der histopathologischen Charakteristika. So zeigen Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz (LBD) regelhaft neben den typischen  $\alpha$ -Synuklein-Ablagerungen auch Alzheimer-typische Veränderungen wie Amyloid-Plaques und Tau-Ablagerungen. Etwa ein Drittel der Alzheimer-Patienten weist neben den klassischen Amyloid- $\beta$  und Tau-Aggregaten auch TDP-43-Ablagerungen auf.



**Abb. 4.11** Einteilung verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen anhand histopathologischen Merkmale. ALS = amyotrophe Lateralsklerose; bvFTD = Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz; CBD = Cortikobasale Degeneration; FTD-ALS = Frontotemporale Demenz mit einer Motoneuronerkrankung; FUS = Fused in

sarcoma; LBD = Lewy-Körper-Demenz; LPA = logopenische Variante einer primär progressiven Aphasie; MSA = Multisystematrophie; PK = Parkinson Krankheit; PNFA = progressive nichtflüssige Variante einer primären Aphasie; PSP = progressive supranukleäre Paralyse; SemD = semantische Demenz. (Adaptiert nach Witt et al. 2013)

#### 4.2.2.2 Amyloidstrukturen als zentrales Element

Die bei den verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen beteiligten Eiweiße besitzen trotz unterschiedlicher Primärstrukturen wichtige Gemeinsamkeiten in ihren biophysikalischen Eigenschaften (s. auch ▶ Abschn. 4.1 und ▶ Abschn. 4.3). Durch Fehlfaltungen können aus  $\beta$ -Faltblatt-„angereicherten“ Proteinen (Monomeren) über oligomere Zwischenstufen letztlich Amyloidfibrillen entstehen. Diese Polypeptidaggregate zeichnen sich durch eine sogenannte Cross- $\beta$ -Struktur aus, in der regelmäßige Stapel von  $\beta$ -Strängen durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zu  $\beta$ -Faltblättern verbunden sind und die ihnen eine hohe thermodynamische Stabilität verleihen. Mittlerweile sind mindestens 30 verschiedene Vorläuferproteine krankheitsassozierter Amyloidfibrillen bekannt (Jucker et al. 2013).

#### 4.2.2.3 Toxische Oligomere

Die Amyloidfibrillen selbst besitzen zwar prinzipiell lokale toxische Eigenschaften. Die Ausprägung und Lokalisation der reifen Amyloidablagerungen korrelieren jedoch nicht unbedingt mit der klinischen Beeinträchtigung der jeweiligen Erkrankungen, was gegen eine maßgebliche krankheitsrelevante Toxizität der reifen Amyloidverbünde spricht. Vielmehr scheinen insbesondere die oligo-

meren Zwischenformen eine deutlich höhere Toxizität als die reifen Aggregate aufzuweisen.

Durch intrazelluläre Proteinaggregate kommt es wahrscheinlich zu einer Überlastung der zellulären Abbausysteme, was letztlich zum Zelltod führt.

#### 4.2.2.4 Ausbreitung entlang neuroanatomischer Strukturen

Die charakteristischen pathologischen Veränderungen bei den verschiedenen Erkrankungen treten zunächst an spezifischen Lokalisationen auf. Im Verlauf sind weitere Hirnareale entlang anatomischer Verbindungen in prädeterminierter Sequenz betroffen. Mittlerweile konnte für verschiedene krankheitsspezifische Proteinaggregate häufiger neurodegenerativer Erkrankungen in experimentellen Krankheitsmodellen eine Transmission von Zelle zu Zelle mit Induktion weiterer Fehlfaltungen, sogenanntem „seeding“, gezeigt werden. Hierzu zählen  $\alpha$ -Synuklein beim idiopathischen Parkinson-Syndrom und der Lewy-Körperchen-Demenz (LBD),  $\beta$ -Amyloid und Tau-Protein bei der Alzheimer-Krankheit (AD) und Tau-Protein sowie „transactivation response dna-binding protein“ (TDP-43) bei den frontotemporalen Demenzen sowie der amyotrophen Lateralsklerose (ALS). Dieser Mechanismus ähnelt in wesentlichen Merkmalen der Ausbreitung des

Prionproteins bei den Prionerkrankungen (Goedert 2015) (s. auch Infobox in ▶ Abschn. 4.1.4).

- ❸ **Die klinische Symptomatik unterschiedlicher Demenzformen ist zurückzuführen auf die anatomische Verteilung der Pathologie entlang funktioneller Systeme sowie das Ausmaß der Zellschädigung.**

#### 4.2.2.5 Neuroinflammation

Bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen wird eine neuroinflammatorische Reaktion induziert. Hierzu zählen insbesondere die Alzheimer-Erkrankung und die  $\alpha$ -Synukleopathien. Ebenso findet sich bei den FTLD eine ausgeprägte Mikrogliaaktivierung und reaktive Astrogliose. Zunehmend wird die Neuroinflammation als wichtiges Element in der Pathogenese sowie als potenzieller therapeutischer Angriffspunkt angesehen.

Mikrogliazellen stellen die wichtigsten Vertreter des autochthonen Immunsystems im ZNS dar und durchziehen netzartig das Hirnparenchym. Sie sind an ihrer Oberfläche mit zahlreichen Transportern, Kanälen und Rezeptoren für die Erkennung von Neurotransmittern, Neuromodulatoren, Zytokinen und Chemokinen ausgestattet. Zudem besitzen sie sogenannte „pattern recognition receptors“ (PRR) zur Erkennung von Gefahrensignalen. Hierzu zählen molekulare Strukturen von Krankheitserregern, sog. „pathogen-associated molecular patterns“ (PAMP), jedoch auch körpereigene Strukturen wie ATP oder freie DNA, die im Rahmen von Entzündungen und Zelluntergang freigesetzt werden und als „danger-associated molecular patterns“ (DAMP) bezeichnet werden. Auch pathologische Amyloidaggregate (s. oben) können durch Bindung an derartige Rezeptoren eine proinflammatorische Reaktion mit Aktivierung der Mikrogliazellen und nachfolgender Zytokinausschüttung auslösen.

Infolge dieser Neuroinflammation werden die adulte Neurogenese und axonale Transportvorgänge sowie die Freisetzung neurotropher Faktoren gestört. Durch die erhöhte Konzentration bestimmter Zytokine (z. B. Interleukin 1- $\beta$ ) wird die Phagozytoseleistung der Mikroglia reduziert und letztlich auch der Abbau der fehlgefalteten pathologischen Proteine beeinträchtigt (Heneka et al. 2015).

#### 4.2.2.6 Prodromalphase

Typischerweise beginnen die pathologischen Veränderungen auf zellulärer Ebene schon Jahre bis Jahrzehnte, bevor die ersten klinischen Symptome auftreten. Während dieser Prodromalphase findet eine erfolgreiche Kompensation ausgefallener Systeme durch funktionell ähnliche Einheiten statt.

#### 4.2.3 Pathophysiologische Aspekte der Demenz vom Alzheimer-Typ

##### Demenz vom Alzheimer-Typ

- **ICD-10-Definition:** Primär degenerative zerebrale Krankheit mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen.
- **Prävalenz:** Steil zunehmend im Alter:
  - 0,5% bei 60-Jährigen,
  - 50% bei 85-Jährigen,
  - 60% bei 100-Jährigen.
- **Symptome:** Störungen des episodischen Langzeitgedächtnisses, visuell-räumliche Störungen, zeitliche und räumliche Desorientierung, Sprachstörung (initial v. a. Dysnomie), im Verlauf auch retrograde Amnesie (Störung des Altgedächtnisses), Apraxie, visuelle Agnosie.
- **Therapie:** Symptomatisch, Acetylcholinesterase-Hemmer, Memantine.

Die Krankheitskaskade der Alzheimer-Demenz mit der Ablagerung von Eiweißfibrillen in den betroffenen Nervenzellen des Gehirns beginnt schon 15–20 Jahre vor Auftreten der ersten klinischen Symptome. Das milde kognitive Defizit (MKD) ist hierbei ein Intermediärstadium zwischen normalen Altersvorgängen und Auftreten einer Demenz. Störungen der Orientierung und Navigation im Raum als auch des räumlichen Lernens sind charakteristische Symptome in der Frühphase eines milden kognitiven Defizits oder einer Alzheimer-Demenz.

Trotz der enormen medizinischen Relevanz existieren derzeit nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten der Alzheimer-Demenz. Derzeitige medikamentöse Therapieverfahren greifen ledig-

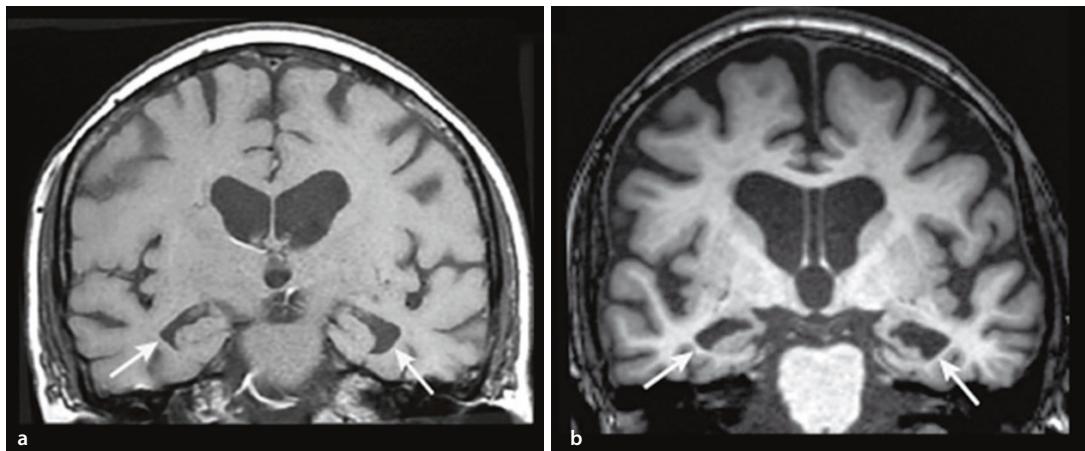


Abb. 4.12a, b In der MRT-Koronaraufnahme des Hippocampus deutlich sichtbare Atrophien bei einem Patienten mit Alzheimer-Demenz.

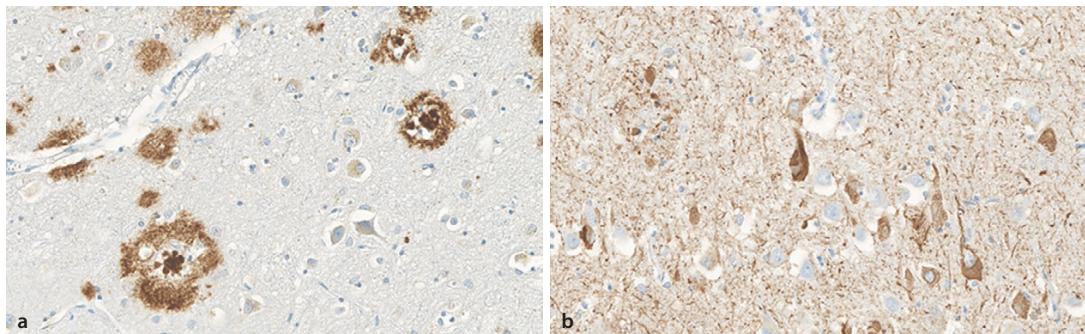


Abb. 4.13a, b Amyloidablagerungen bei Alzheimer-Demenz (a). „Neurofibrillary tangles“ bei Alzheimer-Demenz (b). (Abbildung mit freundlicher Genehmigung

von PD Dr. Matschke, Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

lich auf einer symptomatischen Ebene ein und zeigen kleine bis mittlere Wirkeffekte. Die laufende pharmakologische Forschung zielt auf eine Beeinflussung der molekularen Krankheitsprozesse wie die Entstehung und Ablagerung von Amyloid und Tau ab.

### ■■ Pathologie/Histopathologie

Bei der Alzheimer-Erkrankung kommt es zu einem zunehmenden Verlust von Nervenzellen in kortikalen und subkortikalen Arealen, mit innerer (Ausweitung des Ventrikelsystems) und äußerer (verschmälerte Gyri und erweiterte Sulci) Atrophie des Gehirns. Am deutlichsten sind temporale und parietale Hirnregionen einschließlich des Hippocampus betroffen (Abb. 4.12), ferner auch der Frontallappen.

Auf histopathologischer Ebene treten bei der AD zwei krankheitsdefinierende Kardinalveränderungen auf (Abb. 4.13):

- Extrazelluläre „senile Plaques“: mit Amyloid- $\beta$  als Hauptproteinkomponente.
- Intraneuronale „neurofibrilläre Bündel“: Phosphoryliertes Tau-Protein bildet mit MAP-1 („microtubule associated protein“), MAP-2 und Ubiquitin unlösliche gepaarte helikale Tau-Filamente und neurofibrilläre Bündel.

Daneben zeigen sich charakteristischerweise aktivierte Mikrogliazellen, Synapsen- und Nervenzellverluste sowie eine Amyloidangiopathie.

### 4.2.3.1 Amyloid-β

**Struktur und Funktion** Amyloid-β (Aβ) entsteht als physiologisches Spaltprodukt aus dem transmembranösen Amyloid-Precursor-Protein (APP). Seine physiologische Funktion ist nicht abschließend geklärt. APP ist ein Typ-I-Membranprotein mit einer großen extrazellulären Domäne und einem kurzen zytoplasmatischen Anteil. Die Spaltung von APP erfolgt durch die  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretasen an jeweils spezifischen Stellen. Die dadurch entstehenden verschiedenen  $\beta$ -Amyloid-Peptide weisen unterschiedliche biologische Eigenschaften auf.

#### ■■ Abbauwege von APP

APP kann auf einem „nicht amyloidogenen“ und einem „amyloidogenen“ Weg prozessiert werden.

**Nicht amyloidogener Weg** Durch Spaltung mit Hilfe der  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Sekretasen wird APP innerhalb der Amyloid- $\beta$ -Region gespalten, und es entstehen wasserlösliche nicht toxische Peptide, die in den Extrazellulärraum abgegeben werden. Die initiale Spaltung durch die  $\alpha$ -Sekretase schließt somit einen nachfolgenden Einsatz der  $\beta$ -Sekretase aus.

**Amyloidogener Weg** Durch Proteolyse mit Hilfe der  $\beta$ -Sekretase („beta amyloid cleaving enzyme 1“, BACE 1) entsteht zunächst ein 99 Aminosäuren langes membranständiges Fragment (C99), das anschließend durch die  $\gamma$ -Sekretase zu  $\beta$ -Amyloid gespalten wird. Hierbei entstehen unterschiedliche Aβ-Peptide, wobei Fragmente mit 39/40 Aminosäuren (Aβ 1–40) oder 42/43 Aminosäuren (Aβ 1–42) am häufigsten sind. Entscheidend für die Pathogenese ist dabei das Verhältnis von Aβ 1–42 zu Aβ 1–40. Aβ 1–42 enthält zwei hydrophobe Aminosäuren (Alanin und Isoleucin) mehr als die Aβ 1–40-Variante, wodurch sich die Aggregationsneigung erhöht. Im Extrazellulärraum bindet Aβ an die verschiedenen ApoE-Isoformen (s. unten, Abschn. „Genetik“) und wird auf verschiedenen Wegen abgebaut:

Durch die Blut-Hirn-Schranke, das Insulin Degrading Enzym (IDE) oder Neprilysin. Störungen in diesem Reaktionsweg, z. B. durch vermehrte Bildung der zur Aggregation neigenden Aβ 1–42-Variante, verminderte Clearance, durch Vorliegen der ApoE4-Isoform oder verminderte Expression von Neprilysin oder IDE können zu einer vermehrten Aβ-Akkumulation und letztlich

Ausbildung einer Alzheimer-Pathologie führen. Die bei einem Großteil der Alzheimer-Patienten nachweisbaren Aβ-Ablagerungen in den zerebralen Blutgefäßen deuten auf die Relevanz eines gestörten Abtransports der Aβ-Spezies aus dem Parenchym in die Blutgefäße hin.

► **In der Liquordiagnostik zeigen sich bei der Alzheimer-Erkrankung erniedrigte Amyloid- $\beta$  1–42-Werte und erhöhte Gesamt-Tau-Proteinwerte. Diese Konstellation ist jedoch nicht absolut spezifisch und kann auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen auftreten. Die Bestimmung von phosphorylierten Tau-Isoformen und Berechnung des Amyloid- $\beta$  1–42/1–40-Quotienten soll die Sensitivität in der Differenzialdiagnostik erhöhen**

### 4.2.3.2 Genetik

Die Alzheimer-Erkrankung ist in der überwiegenden Zahl der Fälle multifaktoriell bedingt. Weniger als 3% aller Fälle werden monogen autosomal-dominant vererbt. Bislang sind drei Gene bekannt, die bei autosomal-dominant vererbten Formen der Alzheimer-Erkrankung pathogene Mutationen tragen können. Es handelt sich um die Gene Präsenilin 1 und Präsenilin 2 auf den Chromosomen 14 bzw. 1, sowie um das auf Chromosom 21 gelegene Gen für das Amyloid-Precursor-Protein (► Tab. 4.3).

Zusätzlich sind eine Reihe von Suszeptibilitätsgenen bekannt, deren Risikoallele das Erkrankungsrisiko modifizieren, jedoch nicht unbedingt zu einer Erkrankung führen. APOE, das Gen für Apolipoprotein E, ist das Alzheimer-Suszeptibilitätsgen mit dem stärksten Effekt. Daneben gibt es eine Reihe weiterer Suszeptibilitätsgene, die jedoch deutlich weniger zum Erkrankungsrisiko beitragen.

#### ■■ APP-Mutationen

Eine Reihe pathogener Punktmutationen im APP Gen machen etwa 17% der autosomal-dominant vererbten Formen der AD aus.

Die Mutationen liegen mehrheitlich in dem Bereich des Gens, der für die Transmembrandomäne von APP kodiert bzw. ihr benachbart ist (Exon 16 und 17). Es resultiert eine vermehrte Bildung von Aβ-Peptiden. Auch eine Duplikation des APP-Gens führt zur Entwicklung einer AD. Beispielsweise entwickeln Patienten mit Trisomie 21

■ Tab. 4.3 Autosomal-dominant vererbte Formen der Alzheimer-Demenz

Gen	Chromosom	Protein	Erkrankungsalter	Häufigkeit
PSEN1	14q24.3	Präsenilin 1	Früh	70%
PSEN2	1q31-q42	Präsenilin 2	Früh	4%
APP	21q21.2	Amyloid Precursor Protein	Früh	17%

mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits im mittleren Lebensalter eine Alzheimer-Erkrankung, was durch die 1,5-fach erhöhte Gendosis des auf Chromosom 21 liegenden APP-Gens erklärt werden kann. Mittlerweile konnte im APP-Gen zudem eine Punktmutation gefunden werden, die zu einer verminderten Produktion von A $\beta$ -Peptiden führt und in Einklang mit der „Amyloid-Kaskaden-Hypothese“ (s. unten) einen protektiven Effekt hinsichtlich der Entwicklung einer AD hat (Jonsson et al. 2012).

#### ■■ Präsenilin-Mutationen

Präseniline sind eine Familie von Transmembranproteinen, die zusammen mit einigen anderen Proteinen den  $\gamma$ -Sekretase-Komplex bilden. Diese Enzyme sind in der Lage, APP auch innerhalb von Membranen zu schneiden. Mutationen im PSEN1-Gen sind die häufigste Ursache der familiären AD, Mutationen in PSEN2 treten deutlich seltener auf. Die Mutationen führen vorwiegend zu einer vermehrten Bildung von Amyloid- $\beta$  1–42, das zur Aggregation neigt. Somit entstehen vermehrt unlösliche Protofibrillen und Amyloidplaques mit A $\beta$  1–42 als Hauptbestandteil.

#### ■■ APOE-Polymorphismus

APOE ist das auf Chromosom 19 liegende Gen für Apolipoprotein E (ApoE). Dabei handelt es sich um ein 299 Aminosäuren langes Protein, das von Bedeutung für den Lipidstoffwechsel ist und zudem als Chaperon eine Rolle beim Abbau von Amyloid- $\beta$  spielt (s. unten). Das APOE-Gen unterliegt einem Polymorphismus und weist beim Menschen drei häufige Allele, nämlich e2, e3 und e4 auf (somit resultieren 6 Genotypen: e2/e2, e2/e3 etc.). Die kodierten Proteine unterscheiden sich in Abhängigkeit des Genotyps nur in einer oder zwei Aminosäuren an den Positionen 112 und/oder 158. Die Aminosäuresubstitutionen beeinflussen jedoch die Gesamtstruktur und -funktion

des Proteins. Somit wird das Bindungsverhalten an zellulären Rezeptoren und Lipoproteinpartikeln verändert. Zudem wird ApoE in Abhängigkeit der vorliegenden Isoform in seiner Funktion als Chaperon und damit die Clearance bzw. Ablagerung von Amyloid- $\beta$  im ZNS beeinflusst.

Beim Menschen ist der e3/e3-Genotyp mit 60% am häufigsten. Durch Vorliegen des e4-Alles im heterozygoten Zustand erhöht sich das Risiko, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, um das 4-Fache, bei homozygotem Vorliegen dieses Allels sogar um das 12-Fache. Zudem ist das e4-Allel mit einem früheren Krankheitsbeginn assoziiert. Das e2-Allel hingegen senkt das Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung. Etwa 50% der sporadischen Alzheimer-Erkrankungen werden auf das e4-Allel zurückgeführt (Ashford 2004).

#### ■■ Die Amyloid-Kaskaden-Hypothese

Die Amyloid-Kaskaden-Hypothese ist die am meisten favorisierte Hypothese zur Pathogenese der Alzheimer-Erkrankung (Hardy et al. 2002). Sie besagt, dass nicht aggregiertes A $\beta$  am Beginn der Krankheit steht, zur Bildung von Oligomeren und Plaques führt, direkte neurotoxische Effekte besitzt und zur Phosphorylierung und Fibrillenbildung von Tau-Protein führt.

Wichtigstes Argument für die Amyloid-Kaskaden-Hypothese ist, dass ausschließlich Mutationen, die den APP-Abbau betreffen, zu einer AD führen, nicht jedoch Mutationen im MAPTau-Gen, dem Gen für Tau-Protein. Während bei der autosomal-dominanten Form der AD jedoch kausale Mutationen bekannt sind, ist bei der viel häufigeren sporadischen AD die Ursache der vermehrten A $\beta$ -Ablagerungen weniger gut verstanden. Zudem konnte mittlerweile hyperphosphoryliertes Tau bereits im Gehirn von Kindern und Jugendlichen nachgewiesen werden – ohne Hinweise auf eine vorbestehende A $\beta$ -

Pathologie. Dabei ist allerdings nicht klar, ob dies bereits frühe Zeichen einer sich erst viele Jahrzehnte später voll ausprägenden Alzheimer-Pathologie sind.

### ■■ Insulinerge Signalkaskade

Die insulinerge Signaltransduktion ist an der neuronalen Synapse an Lern- und Gedächtnisprozessen beteiligt. Zudem ist mittlerweile gut belegt, dass sich die vom Insulinrezeptor ausgehende Signalkaskade und der APP-Metabolismus sowie die Tau-Phosphorylierung in relevantem Ausmaß gegenseitig beeinträchtigen. Eine Störung der insulinergen Neurotransmission führt bei der sporadischen AD zu einer vermehrten Bildung von A $\beta$  und hyperphosphoryliertem Tau-Protein. Umgekehrt hemmt A $\beta$  die Bindung von Insulin an die  $\alpha$ -Untereinheit des Insulinrezeptors und stört damit die nachfolgende Signalkaskade:

Bei einer Hemmung der neuronalen Insulinrezeptorfunktion werden die Aktivität der Phosphatidylinositol-3-Kinase sowie der Proteinkinase B herabgesetzt. Hierdurch wird über weitere Zwischenschritte sekretiertes APP sowie A $\beta$  vermindert von intra- nach extrazellulär freigesetzt. Durch die intrazelluläre Akkumulation der Derivate kommt es schließlich zur Zellyse, das freigesetzte A $\beta$  akkumuliert zu extrazellulären Plaques.

Über eine Enthemmung der Glykogensynthaseskinasen 3 $\beta$  kommt es letztlich zu einer gesteigerten Phosphorylierung von Tau-Protein.

### ■■ Regionale und systemische inflammatorische Reaktion

Aggregiertes Amyloid- $\beta$  stimuliert Mikrogliazellen, vermutlich über eine Aktivierung des CD36-Oberflächenrezeptors. Hierdurch kommt es zu einer Aktivierung des nukleären Faktors  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). Amyloid- $\beta$  wird durch Phagozytose in die Mikroglia aufgenommen und nach weiterer Aggregation aus brüchigen Lysosomen ins Zytosol freigesetzt. Es kommt zu einer Aktivierung des NLRP3-Inflammasoms und letztlich zu einer Sekretion des Zytokins Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Dies hemmt die Ausbildung von Synapsen und die Phagozytoseleistung von Mikrogliazellen.

Über den NF- $\kappa$ B-Signalweg induzieren TLR-Liganden und proinflammatorische Zytokine (z. B. IL-1 $\beta$  oder TNF- $\alpha$ ) auch die NO-Synthase 2. Das vermehrt entstehende NO besitzt selbst direkte neurotoxische Effekte, indem es Axone und

Synapsen schädigt, die mitochondriale Atmungskette beeinträchtigt sowie die Apoptose induziert. Andererseits kann NO auch das A $\beta$ -Peptid, durch eine Nitrierung der Aminosäure Tyrosin an Position 10, posttranslational modifizieren. Durch diese Modifizierung werden die Aggregationsneigung und der negative Einfluss auf die synaptische Plastizität von Amyloid- $\beta$  gesteigert (Heneka et al. 2015).

### ■■ Weitere Krankheitsmechanismen

**Oxidativer Stress** Tierexperimentell führt fehlgefaltetes Amyloid- $\beta$  zu oxidativem Stress. Bei der AD finden sich im Bereich der Plaques sowie auch systemisch vermehrt Marker, die auf eine oxidative Schädigung durch reaktive Sauerstoffspezies hindeuten.

**Mitochondriale Dysfunktion** Mitochondrien produzieren ATP und stellen somit den wichtigsten Energiefieberanten der Zelle dar, zudem sind sie in der Regulation von oxidativem Stress von Bedeutung. Sowohl A $\beta$  als auch Tau-Protein scheinen in den Mitochondrien eine Deregulation der Atmungskette zu bewirken. In Hirnregionen, die von der AD-Pathologie betroffen sind, kommt es zu einem Defizit der ATP-Produktion.

**Gestörte axonale Transportfunktion** Einerseits kommt es durch die Tau-assoziierten Pathomechanismen zu einer axonalen Destabilisierung mit Störung des axonalen Transports und letztlich einer Störung der synaptischen Funktion. Andererseits führen wahrscheinlich auch Amyloid- $\beta$ -Oligomere zu einer Beeinträchtigung des axonalen Transports. Als Folge werden auch Reparaturprozesse direkt gestört, z. B. durch verminderte Freisetzung neurotropher Faktoren.

### ■■ Störung der Neurotransmission

Im Rahmen der Alzheimer-Demenz kommt es zu komplexen Veränderungen der Neurotransmission:

**Acetylcholinerges System** Der frontobasal, in der Substantia innominata gelegene Ncl. basalis Meynert stellt eine zentrale Schaltstelle des cholinergen Systems dar und ist relativ früh in der Pathogenese betroffen. Von diesem Kern aus nimmt der Hauptteil der in den Neokortex, die Amygdala und den Hippocampus projizierenden, cholinergen Fasersysteme seinen Ursprung. Im

Rahmen der AD wird zunächst die präsynaptische acetylcholinerge Neurotransmission gestört. Hierdurch wird weniger Acetylcholin gebildet und konsekutiv vermindert in den synaptischen Spalt freigesetzt. Zumindest im frühen Krankheitsverlauf ist die Postsynapse nicht geschädigt, sodass durch die ACh-Esterase weiterhin ACh im synaptischen Spalt abgebaut wird.

Ein Teil der typischen klinischen Symptome der AD wird mit der Dysfunktion dieses Systems in Verbindung gebracht, hierzu zählen:

- Störung der Aufmerksamkeitsleistung und Lernfähigkeit,
- Merkfähigkeitsverlust und
- Orientierungsstörungen.

Die zur symptomatischen Behandlung der AD zugelassenen Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, Rivastigmin und Galantamin wirken über eine reversible oder irreversible Hemmung der zentralen ACh-Esterase auf den Abbau von ACh im synaptischen Spalt. Ein positiver Effekt auf die Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten sowie auf die kognitiven Funktionen hierdurch wurde nachgewiesen.

**Noradrenerges System** Neben dem cholinergen System werden auch vom Locus coeruleus ausgehende noradrenerge Bahnen sowie von den Raphekernen ausgehende serotonerge Fasersysteme beeinträchtigt. Dopaminerige Systeme scheinen in geringerem Ausmaß zu degenerieren. Bei einem Teil der Alzheimer-Patienten (etwa 25%) kommt es im Spätstadium jedoch zu einer relevanten Beeinträchtigung des dopaminerigen Systems, und sie entwickeln im Krankheitsverlauf eine Parkinson-Symptomatik.

**Glutamaterges System** Das glutamaterge System stellt das am weitesten verbreitete exzitatorische Neurotransmittersystem dar. Insbesondere ionotrope NMDA-Rezeptoren sind direkt an der Langzeit-Potenzierung (engl.: „long term potentiation“, LTP) beteiligt, einer Form der synaptischen Plastizität, bei der es zu einer langanhaltenden Verstärkung der synaptischen Übertragung kommt und die als wichtiger Mechanismus für die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten gilt. Bei der AD kommt es vermutlich durch eine Interferenz von Amyloid- $\beta$  mit Glutamat zu einer Erhöhung der Glutamatspiegel im synaptischen Spalt sowie einer gesteigerten Aktivierung von NMDA-Rezeptoren.

Dies führt zu einer Störung der intraneuronalen Kalziumhomöostase und letztlich einem exzitotoxischen Neuronenuntergang.

Das zur Behandlung der AD zugelassene Präparat Memantin wirkt als selektiver, niedrig-affiner Antagonist des L-Glutamatrezeptors vom NMDA-Typ und moduliert somit die pathologisch gesteigerte glutamaterge Neurotransmission. Die physiologische Signaltransduktion soll jedoch nicht beeinflusst werden, um unerwünschte kognitive Funktionsstörungen oder halluzinogene Effekte zu vermeiden.

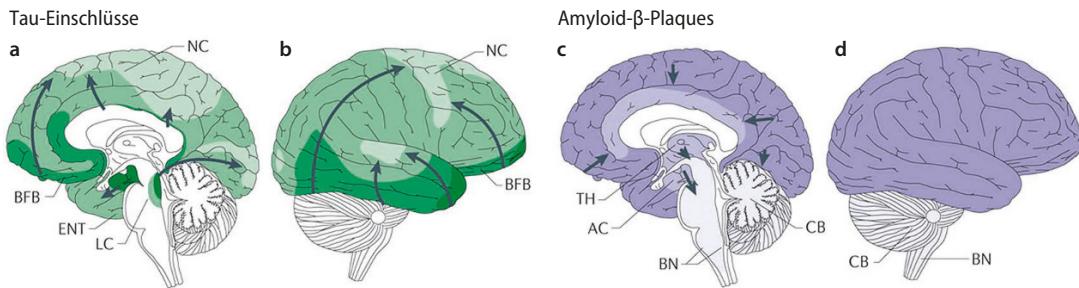
### ■ ■ Anatomische Ausbreitung der Alzheimer-Pathologie und klinische Korrelate

Die pathologischen Veränderungen bei der AD folgen einem prädeterminierten anatomischen Muster und beginnen bereits viele Jahre vor dem Auftreten der ersten klinischen Symptome. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befindet sich dieser Prozess bereits in seinen Endstadien. Die klinischen Kernsymptome der AD korrelieren mit dem Ausmaß und der anatomischen Verteilung der Tau-Ablagerungen (deutlich geringer hingegen mit der Verteilung der Amyloid-Plaques):

- **Störung des Neu- oder Langzeitgedächtnisses:** Hippokampus, Gyrus parahippocampalis, benachbarte temporomediale Areale.
- **Störung des visuell-räumlichen Denkens:** Parietaler Assoziationskortex beidseits.
- **Sprachstörungen:** Wernicke-Areal und Umgebung im hinteren Drittel der oberen Schläfenhirnwandung links.
- **Apraxie:** Parietallappen links.
- **Visuelle Agnosie:** Okzipitallappen und beidseitiger basaler temporaler Neokortex.

In Abb. 4.14 ist die neuroanatomische Ausbreitung von Tau-Einschlüssen und A $\beta$ -Plaques bei der Alzheimer-Erkrankung schematisch dargestellt (Brettschneider et al. 2015). Die ersten Tau-Aggregate finden sich im entorhinalen Kortex und Locus coeruleus. Anschließend wird der Hippocampus involviert und in späteren Krankheitsstadien finden sich die beschriebenen Pathologien in weiten Arealen des Neokortex (Braak et al. 1991).

A $\beta$ -Ablagerungen finden sich in frühen Phasen zunächst im parietotemporalen und orbitofrontalen Neokortex (Phase 1). Anschließend treten die Veränderungen im entorhinalen Kortex, der Inselrinde und im Hippocampus auf



**Abb. 4.14a–d** Schematische Darstellung der neuroanatomischen Ausbreitung von Tau-Einschlüssen (a, b) und A $\beta$ -Plaques (c, d) bei der Alzheimer-Krankheit. AC = Allocortex; BFB = basal forebrain (basales Vorderhirn); BN = brainstem nuclei (Hirnstammkerne), BSM = brains-

tem somatomotor nuclei (=somatomotorische Hirnstammkerne); ENT = entorhinal cortex (entorhinaler Kortex), MTC = mesiotemporal cortex (mesiotemporaler Kortex); TH = Thalamus. (Aus: Brettschneider et al. 2015)

(Phase 2). Im Verlauf werden zunehmend auch subkortikale Regionen einbezogen, wie die Basalganglien, Thalamus und Hypothalamus sowie die weiße Substanz (Phase 3). Erst spät breiten sich die Amyloidablagerungen auf den Hirnstamm und das Kleinhirn aus (Phasen 4 und 5) (Thal et al. 2002).

#### 4.2.4 Pathophysiologische Aspekte der frontotemporalen Demenzen

Die frontotemporalen Demenzen sind eine Gruppe von genetisch, pathologisch und klinisch heterogenen Erkrankungen, deren gemeinsames Merkmal eine Degeneration des frontalen und anterioren Temporallappens des Gehirns ist (frontotemporale Lobardegeneration, FTLD).

##### Frontotemporale Demenzen

- **Prävalenz:** 10–30 pro 100.000 bei 35- bis 65-Jährigen; somit sind die FTD nach der AD die zweithäufigste Ursache für präsenile Demenzen.
- Das **klinische Spektrum** der FTD überlappt mit den atypischen Parkinson-Syndromen, den Motorneuronerkrankungen und der Alzheimer-Demenz. Es umfasst folgende Syndrome:
  - **Behaviorale Variante der frontotemporalen Demenz** (bvFTD): Enthemmung, Apathie/Passivität, Verlust von Mitleid/Einfühlungsvermögen, perse-
- **Progressive supranukleäre Blickparese** (PSP):
  - Meist symmetrische Akinese und axial betonter Rigor, Stand-/Gangunsicherheit mit Fallneigung, supranukleäre vertikale Blickparese, schlechtes Ansprechen auf L-Dopa;
  - Kognition: Verlangsamung, reduzierte Aufmerksamkeit, herabgesetzte

veratives, stereotypes oder zwanghaftes/ritualisiertes Verhalten.

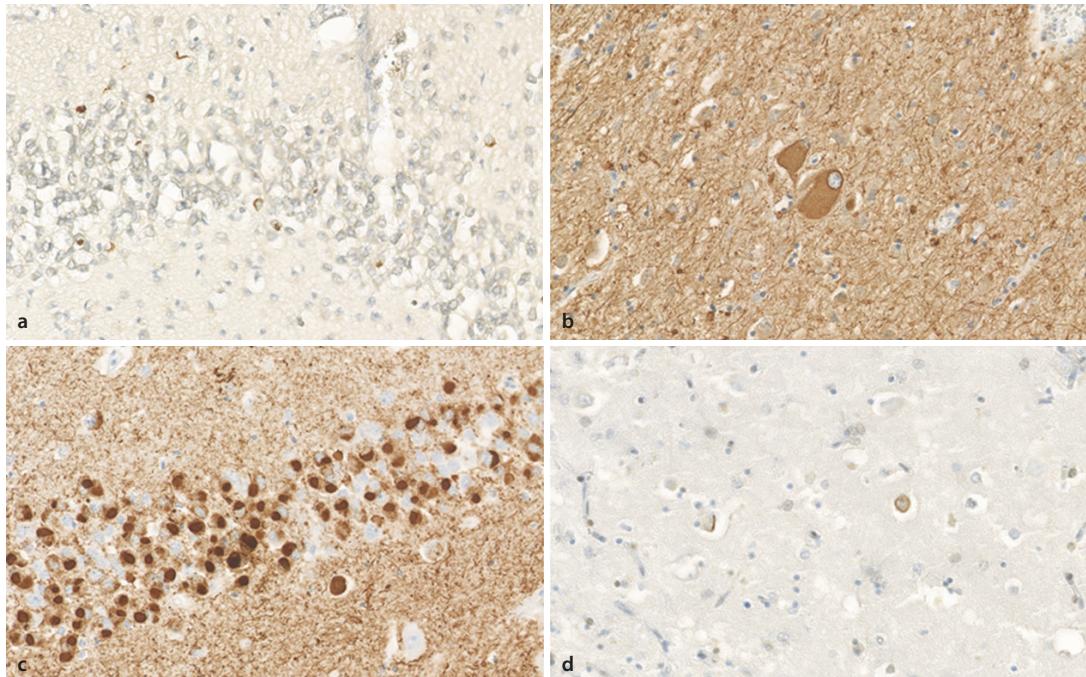
— **Primär progressive Aphasie** (PPA) mit den Varianten:

- **agrammatisch/nicht flüssig** (nfvPPA): Agrammatismus in der expressiven Sprache, stockendes Sprechen mit Lautfehlern und Lautentstellungen (Sprechapraxie),
- **semantisch** (svPPA): beeinträchtigtes Benennen, beeinträchtigtes Einzelwortverständnis,
- **logopenisch** (lvPPA): Wortfindungsstörungen für Einzelworte in der Spontansprache und beim Benennen, Nachsprechstörung.

— **FTD mit amyotropher Lateralsklerose** (FTD-ALS): ca. 15% der FTD-Patienten erfüllen die Diagnosekriterien einer ALS, bei 40% lassen sich motorische Defizite nachweisen; umgekehrt erfüllen 15% der ALS-Patienten Diagnosekriterien einer FTD, ca. 50% zeigen frontale Defizite (s. auch ▶ Abschn. 4.1).

— **Progressive supranukleäre Blickparese** (PSP):

- Meist symmetrische Akinese und axial betonter Rigor, Stand-/Gangunsicherheit mit Fallneigung, supranukleäre vertikale Blickparese, schlechtes Ansprechen auf L-Dopa;
- Kognition: Verlangsamung, reduzierte Aufmerksamkeit, herabgesetzte



■ Abb. 4.15a–d a TDP-43-Ablagerungen bei FTD-TDP; b „ballooned neurons“ bei Morbus Pick; c Tau-Ablagerungen bei Morbus Pick; d FUS-Ablagerungen bei FTD-TDP.

(Abbildung von PD Dr. Matschke, Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, mit freundlicher Genehmigung)

Wortflüssigkeit, erhöhte Interferenzanfälligkeit und Perseverations-tendenz, dabei meist gut erhaltene Gedächtnisleistungen (s. auch ▶ Abschn. 4.3).

- **Kortikobasales Syndrom (CBS):**
  - Asymmetrisches akinetisch-rigides Syndrom mit Apraxie, Dystonie, Tremor und Myoklonus, schlechtes Ansprechen auf L-Dopa;
  - Kognition: Störung frontal-exekutiver Funktionen, seltener auch Gedächtnisstörungen und/oder verminderte Sprachproduktion (s. auch ▶ Abschn. 4.3).

Etwa 30–50% der frontotemporalen Demenzen sind genetisch bedingt. Etwa die Hälfte der FTD-Familien lassen sich durch bekannte Mutationen erklären. Im Gegensatz zur Alzheimer-Erkrankung scheint ein zunehmendes Lebensalter kein Risikofaktor für die Entwicklung einer FTD zu sein. Die neuropathologische Einteilung erfolgt

anhand der jeweils vorliegenden, ubiquitinierten Proteinaggregate in Zytoplasma und Zellkernen der Neurone und Gliazellen (■ Abb. 4.15). Die Einschlüsse enthalten bei den meisten FTLD-Formen Tau-Protein, TDP-43 oder FUS. Das regionale Ausmaß der TDP-43 und Tau-Ablagerungen korreliert sehr gut mit dem Nervenzellverlust.

### ■ ■ Tau-Protein

Tauopathien sind eine große Gruppe von mindestens 26 Erkrankungen mit Ablagerungen intrazellulärer Tau-Aggregate. Die Ablagerungen zeigen je nach Art der Tauopathie morphologische Unterschiede, was auf jeweils spezifische Eigenschaften der Tau-Filamente zurückzuführen ist. Zudem können die Ablagerungen verschiedene Zelltypen (Neurone, Gliazellen) betreffen und sich auf unterschiedliche anatomische Regionen ausdehnen.

**Struktur und Funktion** Tau-Protein liegt physiologisch im Zytosol von Axonen und Dendriten vor. Über seinen carboxyterminalen Anteil bindet und stabilisiert es die Mikrotubuli und ist somit an der Aufrechterhaltung der zellulären Morphologie

sowie dem axonalen Transport von Organellen, Vesikeln oder Molekülen beteiligt. Es wird durch das „Mikrotubuli-assoziierte Protein Tau“ (MAPTau)-Gen auf Chromosom 17 kodiert. Im menschlichen Gehirn werden durch alternatives Splicing vornehmlich der Exone 2, 3 und 10 insgesamt 6 Isoformen exprimiert. Anhand des Vorhandenseins von 3 oder 4 „tandem repeats“ im carboxyterminalen Ende des Proteins werden jeweils drei 3- und 4-Repeat (3R/4R)-Tau-Isoformen unterschieden. Die 4R-Form hat dabei eine stärkere Affinität zu den Mikrotubuli. Physiologischerweise treten im adulten Gehirn 3R- und 4R-Tau in einem ausgeglichenen Verhältnis auf.

**Pathologische Konformationen** Während Tau-Protein physiologisch in einem löslichen, entfalteten Zustand vorliegt, finden sich in den pathologischen Tau-Filamenten  $\beta$ -Faltblatt-reiche Strukturen, die charakteristisch für Amyloidfibrillen sind. Aufgrund seiner hydrophilen Natur bildet Tau-Protein unter normalen Bedingungen keine Fibrillen aus. Verschiedene Faktoren können die Aggregationsneigung von Tau-Protein jedoch verstärken. Hierzu zählen die Phosphorylierung oder proteolytische Spaltung des carboxyterminalen Teils, der normalerweise die Bildung von Fibrillen hemmt. Bei den Tauopathien kommt es zu einer Hyperphosphorylierung von Tau.

**Genetik des Tau-Proteins** Es sind über 40 krankheitsassoziierte Mutationen im MAPT-Gen bekannt. Die Mehrzahl wird autosomal-dominant und mit hoher Penetranz vererbt. Die Pathogenität kann vermutlich aus 3 verschiedenen Mechanismen resultieren (Irwin 2016):

- Störung der Bindung von Tau an Mikrotubuli,
- Steigerung der Aggregationsneigung,
- gestörtes Splicing von Exon 10 und daraus resultierendes Ungleichgewicht von 3R- und 4R- Isoformen.

In Abhängigkeit der zugrundeliegenden Mutation im MAPT-Gen entstehen sowohl neuronale als auch gliale Einschlüsse oder nur neuronale Einschlüsse.

Auch bei sporadischen FTD-Formen mit Tau-Aggregaten kommt es aus nicht vollständig geklärter Ursache zu einer Phosphorylierung des Tau-Proteins und Störung der Mikrotubulibindung. Die Phosphorylierung von Tau ist normalerweise

durch ein Gleichgewicht der Aktivitäten von Kinasen (z. B. Glykogensynthasekinase 3 $\beta$ ) und Phosphatasen (z. B. PP-1) geregelt. Die Phosphorylierung hemmt die Bindung an die Mikrotubuli, was zu einer Störung des axonalen Transports und Destabilisierung des Zytoskeletts führt („loss of function“). Zudem aggregiert das ungebundene Tau in Zellkörper und Zellfortsätzen und bildet neurotoxische Einschlüsse („gain of function“).

■ Tab. 4.4 gibt eine Übersicht über vorherrschende Tau-Isoformen und -Morphologien bei unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen.

### ■■ TDP-43

**Struktur und Funktion** TDP-43 ist ein normalerweise im Zellkern lokalisiertes, 414 Aminosäuren zählendes Protein, das an der Gen-Regulation sowie dem Splicing von mRNA beteiligt ist. Es wird durch das TARDBP-Gen auf Chromosom 1 kodiert.

**Pathologische Konformationen** Bei den TDP-43-Erkrankungen kommt es letztlich zu einer Umverteilung des Proteins aus dem Zellkern ins Zytoplasma, wo es aggregiert. Wahrscheinlich führt dann eine Kombination aus nukleärem Funktionsverlust und zytoplasmatischer Aggregationstoxizität zum Untergang der Zellen mit TDP-43-Einschlüssen. Bei den FTD-TDP korreliert die Dichte der TDP-Einschlüsse in den frontotemporalen Regionen mit der Neurodegeneration und der klinischen Symptomatik (s. auch ▶ Abschn. 4.1).

### ■■ Genetik

**TARDBP** Direkte Mutationen des TARDBP-Gens, das für TDP-43 kodiert, liegen nur in ca. 1% den FTD-TDP-Fällen zugrunde. Etwas häufiger können diese Mutationen zur ALS führen (s. auch ▶ Abschn. 4.1).

**C9orf72** Als häufigste Ursache liegt bei ca. 21% der familiären FTD (und ca. 40% der familiären ALS-Fälle) eine Expansion eines Hexanukleotid-Repeats (GGGCC) im ersten Intron, also einer nicht kodierenden Sequenz, des C9orf72 (Chromosom 9, Open Reading Frame 72)-Gens zugrunde. Bei Gesunden ist dieses Repeat 2- bis maximal 30-mal vorhanden. Krankheitsverursachend sind Expansionen, die bei deutlich über 50 Repeats (bis hin zu mehr als 1000 Repeats) liegen. Diese Mutations-

■ Tab. 4.4 Unterschiedliche Tau-Isoformen und Morphologien bei verschiedenen Tauopathien.

Pathologische Diagnose	Dominante Tau-Isoform	Morphologie und Lokalisation der Tau-Ablagerungen
<b>Primäre Tauopathien</b>		
FTD-TAU (MAPT-Mutation)/FTDP-17	4R > 3R	Hyperphosphoryliertes Tau-Protein in glialen und/oder neuronalen Zellen; Verteilungsmuster variiert in Abhängigkeit der Mutation
Silberkornkrankheit	4R	„Argyrophile Körnchen“: Spindelige oder kommaförmige, Tau-positive Einschlüsse in neuronalen Dendriten, im Hippokampus und limbischen Regionen „Coiled Bodies“: oligodendrogliale Einschlüsse in der subkortikalen weißen Substanz
Morbus Pick	3R > 4R	Residuale ballonierte Neurone („Pick-Zellen“) und argyrophile Einschlusskörperchen („Pick-Kugeln“) aus hyperphosphoryliertem Tau; v. a. Frontal- und Temporallappen
Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)	4R	Gliofibrilläre Bündel und „coiled bodies“: Tau-positive Neurofibrillenbündel, Neuropilfäden und Tau-Ablagerungen in Astrozyten und Oligodendrozyten; v. a. Hirnstamm und Stammganglien
Kortikobasale Degeneration (CBD)	4R	Achromatische, ballonierte, Tau-immunreaktive Neurone sowie Neurofibrillenbündel-ähnliche Einschlüsse, Neuropilfäden, Tau-positive Gliaeinschlüsse; v. a. Kortex und Stammganglien
<b>Sekundäre Tauopathien</b>		
Alzheimer-Erkrankung	3R und 4R	„Neurofibrillary tangles“ (NFT): Argyrophile fibrilläre Auftreibungen des neuronalen Zytoskeletts, Neuropilfäden, zugrunde gegangene Neurone hinterlassen sog. „ghost tangles“

tion scheint auch die häufigste Ursache für – scheinbar – sporadische FTD- und ALS-Fälle zu sein. Das C9orf72-Gen kodiert ein Protein, das vermutlich an der Regulation des Membranaustauschs beteiligt ist. Obwohl die Hexanukleotid-Expansion in einer nicht kodierenden Region des C9orf72-Gens liegt, werden durch alternative Translation mutierte Proteine aus Dipeptid-Repeats (DPR) von erheblicher Länge exprimiert, die zur Aggregation neigen. Die verlängerte Repeat-RNA sequestriert zudem in sog. „Foci“ im Zellkern RNA-bindende Proteine und besitzt somit ebenfalls einen „toxischen“ Effekt (s. auch ► Abschn. 4.1).

**Progranulin** In etwa 20% der familiären FTD-TDP Fälle liegt eine Loss-of-Function-Mutation im Progranulin-Gen (GRN) vor. Progranulin fördert als Wachstumsfaktor neuronales Überleben und Axonwachstum und findet sich in Neuronen und Mikroglia. Durch die Mutation kommt es im Sinne einer Haploinsuffizienz zu einer 50%igen Reduktion des Progranulins. Der Pathomechanismus ist nicht genau geklärt, eine inadäquate Ant-

wort auf neuronale Schädigungen wird vermutet. Die sehr seltenen homozygoten GRN-Mutationen führen zu einer lysosomalen Speicherkrankheit mit Lipofuszinablagerungen (neuronale Ceroid-Lipofuszinose 11).

**Weitere Mutationen** Weitere, deutlich seltener pathogene Mutationen bei FTD-TDP betreffen die Gene TBK1, VCP, OPTN, UBQLN2 u. a. Einige dieser Gene kodieren für Schlüsselenzyme des Autophagiesystems, was vermutlich ebenfalls in einem gestörten Proteinabbau resultiert (Majcher et al. 2015).

### ■■ Fused In Sarcoma (FUS)

**Struktur und Funktion** Fused In Sarcoma ist ein aus 526 Aminosäuren bestehendes Protein. Wenn es im Zellkern lokalisiert ist, wirkt es an der Regulation der Transkription sowie am mRNA-Splicing mit. Im Zytoplasma lokalisiert scheint es am mRNA-Transport beteiligt zu sein und in der neuronalen Synapse die Proteinsynthese zu unterstützen.

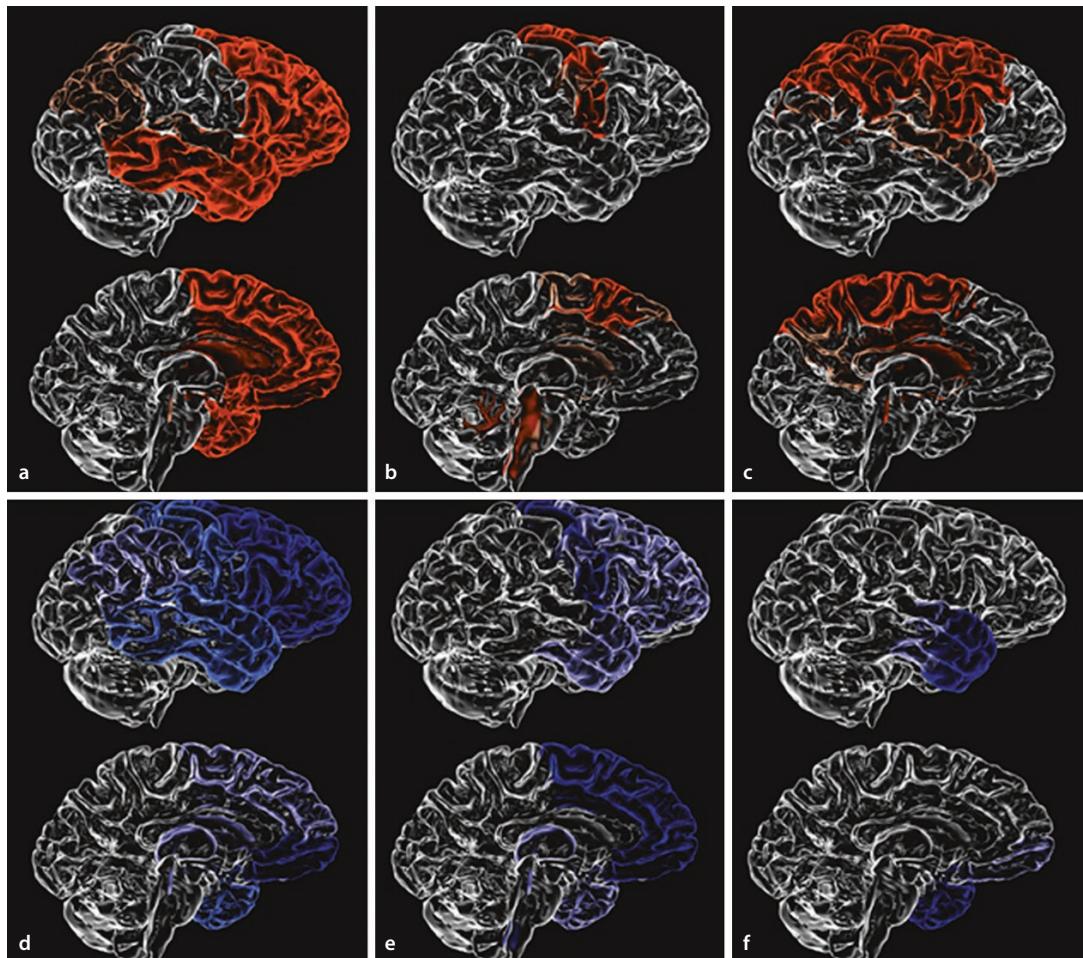


Abb. 4.16a-f Atrophiemuster bei Subtypen der FTLD. a Morbus Pick; b PSP; c kortikobasale Degeneration; d FTLD-Typ A; e FTLD-Typ B; f FTLD-Typ C (s. auch Text). (Aus: Bang et al. 2015, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier GmbH)

**Pathologische Konformationen** Es sind mindestens 14 Mutationen im FUS-Gen bekannt, die etwa 4% der familiären FTD-Fälle ausmachen. Infolge der Mutationen scheint der Transport des FUS-Proteins in den Zellkern gestört zu sein, was zur Akkumulation des Proteins im Zytoplasma führt. Vermutlich tragen sowohl der Funktionsverlust im Zellkern als auch eine Toxizität der Aggregate selbst zur Pathogenese bei.

#### ■■ Anatomische Ausbreitung

Bei der FTD-TDP zeigen sich anhand der histopathologischen Veränderungen und neuroanatomischen Atrophiemuster verschiedene Subtypen, die eine gewisse Korrelation zur klinischen Phänotypenologie aufweisen (Abb. 4.16) (Bang et al. 2015):

- FTLD-TDP Typ A
  - Atrophiemuster: *asymmetrisch dorsal*, Frontallappen und anteriore, mediale und posteriore Regionen des Temporallappens, orbitofrontaler Kortex, vorderer Gyrus cinguli, Striatum, Pallidum.
  - Klinik: häufig nicht flüssige Variante der PPA, seltener kortikobasale Degeneration oder behaviorale Variante der FTD mit oder ohne Motoneuronenerkrankung.
- FTLD-TDP Typ B:
  - Atrophiemuster: *medial*, Einbeziehung des medialen und polaren Temporallappens, anteriorer Insel, Gyrus cinguli, medialer präfrontaler Kortex und orbitofrontaler Kortex.

- 4
- Klinik: häufig FTD-ALS, behaviorale Variante der FTD.
  - FTLD-TDP Typ C:
    - Atrophiemuster: *unilateral* (links- oder rechtshemisphäral) führende anteriore Temporallappenatrophie, zusätzlich Amygdala, Hippocampus, orbitofrontaler Kortex, insulärer Kortex.
    - Klinik: häufig semantische Variante der PPA, „temporale“ bvFTD.

Eine sequenzielle Ausbreitung der Proteinablagerungen konnte bei verschiedenen Subtypen der FTD sowohl für TDP-43 als auch für Tau-Protein gezeigt werden (Brettschneider et al. 2014) (Abb. 4.16).

#### 4.2.5 Pathophysiologische Aspekte der Lewy-Körperchen-Demenz

##### Lewy-Körperchen-Demenz

- Demenzielles Syndrom, das durch das Auftreten von Lewy-Körperchen in Hirnstamm und Neokortex definiert ist.
- **Prävalenz:** Mit dem Alter zunehmende Häufigkeit, etwa 20% aller Demenzen.
- **Klinik:** Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigungen der exekutiven und visuoperzeptiven Funktionen, Fluktuationen der Aufmerksamkeit und Wachheit, visuelle Halluzinationen sowie Parkinson-Symptome. Die Gedächtnisfunktion ist initial meist noch gut erhalten. Ebenfalls typisch sind Verhaltensstörungen im REM-Schlaf sowie eine ausgeprägte Neuroleptika-Überempfindlichkeit.

Die Lewy-Körperchen-Demenz (lewy body dementia, LBD) zählt gemeinsam mit dem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS), der Parkinson-Demenz und den Multisystematrophien zu den  $\alpha$ -Synukleinopathien, auf die im ▶ Abschn. 4.3.3 ebenfalls näher eingegangen wird. Bei der LBD findet sich  $\alpha$ -Synuklein als Hauptbestandteil in intraneuronalen Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten sowie ein Neuronenverlust.

Die bei der LBD im Gegensatz zum IPS klinisch im Vordergrund stehenden kognitiven Defizite

erklären sich durch das unterschiedliche Verteilungsmuster der pathologischen Veränderungen (s. unten). Ein erheblicher Teil der LBD-Patienten weist zudem zusätzliche Alzheimer-typische A $\beta$ -Plaques auf. Letztlich gibt es jedoch keinen klaren Konsens, inwiefern die LBD als eigene Krankheitsentität gegenüber dem IPS abgegrenzt werden kann oder ob es sich eher um ein kontinuierliches Erkrankungsspektrum handelt (Walker et al. 2015).

##### ■ ■ $\alpha$ -Synuklein

**Struktur und Funktion**  $\alpha$ -Synuklein ist ein aus 140 Aminosäuren bestehendes Protein, das durch das SNCA-Gen auf Chromosom 4 kodiert wird. Unter physiologischen Bedingungen ist es vor allem in den präsynaptischen Nervenendigungen zu finden, wo es an der Neurotransmission und vermutlich der synaptischen Plastizität beteiligt ist.

**Pathologische Konformationen** Ähnlich wie Amyloid- $\beta$  unterliegt  $\alpha$ -Synuklein einem Fehlfaltungsprozess, an dessen Ende fibrilläre unlösliche Aggregate stehen. Diese Aggregate besitzen eine Amyloidstruktur und zeigen sich gegenüber proteasomaler Degradierung und Autophagie resistent (Jucker und Walker 2013). Zudem wirken sie wahrscheinlich auch direkt zytotoxisch, indem sie die Bildung von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> katalysieren. Die Ursache für das Auftreten der Proteinaggregate bei den mehrheitlich sporadisch auftretenden Krankheitsfällen ist nicht geklärt.

Verschiedene Punktmutationen im SNCA-Gen bewirken eine verstärkte Aggregationsneigung von  $\alpha$ -Synuklein und liegen neben anderen Mutationen den hereditären Formen des IPS zugrunde. Dabei sind die hierbei auftretenden neuropathologischen Veränderungen jedoch teilweise eher vergleichbar mit der Pathologie der sporadischen LBD als dem IPS. Auch eine verstärkte Genexpression durch Triplikation oder Duplikation des gesamten  $\alpha$ -Synuklein-Gens kann zu einer autosomal-dominant erblichen Form des IPS führen, somit scheint die erhöhte zelluläre Konzentration des Proteins per se seine Aggregationsneigung zu erhöhen.

Ein wichtiger genetischer Risikofaktor für die Entwicklung einer  $\alpha$ -Synuklein-Pathologie sind heterozygote Mutationen im Gen für die Glukoze-rebrosidase. Im homozygoten Zustand verursachen diese Mutationen die autosomal-rezessive lysosomale Speicherkrankheit Morbus Gaucher.

Im heterozygoten Zustand wird das Risiko, an einem Parkinson-Syndrom zu erkranken, um den Faktor 5–10 erhöht. Diese Patienten zeigen deutlich häufiger kognitive Störungen als Patienten mit IPS. Neben dem dopaminergen System ist frühzeitig auch das cholinerge System mit seinen aus den basalen Vorderhirnkernen zu Neokortex und Hippokampus ziehenden Projektionen betroffen. Das Auftreten von visuellen Halluzinationen scheint insbesondere mit der Ausprägung der Lewy-Körperchen-Pathologie im Temporallappen zu korrelieren.

Für das sporadische IPS konnte gezeigt werden, dass die spezifischen histopathologischen Veränderungen im Gehirn auf topographischer Ebene einem prädeterminierten Ausbreitungsmuster entlang axonaler Projektionen in kaudorostraler Orientierung folgen. Für die LBD werden ähnliche Ausbreitungsmuster angenommen, wenngleich auch Abweichungen hiervon bekannt sind (Walker et al. 2015) (s. auch ▶ Abschn. 4.3).

#### 7 Fragen zur Lernkontrolle

- Nennen Sie die verschiedenen Stufen der Informationsverarbeitung und beteiligte neuroanatomische Strukturen bei basalen Gedächtnisprozessen.
- Welches sind die histopathologischen Kardinalveränderungen bei der Alzheimer-Demenz?
- In welche Neurotransmittersysteme greifen die unterschiedlichen Antidementiva ein?
- Welche Eiweiße lagern sich bei den häufigsten Formen der frontotemporalen Demenzen ab?

### 4.3 Idiopathisches Parkinson-Syndrom, atypische Parkinson-Syndrome und sekundäre Parkinson-Syndrome

C. Franke

#### ■■ Zum Einstieg

Um Parkinson-Syndrome zu verstehen und behandeln zu können, bedarf es der Kenntnisse von Funktion und Funktionsstörungen der Basalganglien. Das Zusammenspiel von afferenten und efferenten Verbindungen zwischen Kortex, Thala-

mus, limbischem System und den Basalganglien, geprägt durch die Ausschüttung exzitatorischer sowie inhibitorischer Neurotransmitter, stellt die Grundlage zum Verständnis der Erkrankung dar. Die Ätiologie und Pathogenese des idiopathischen Parkinson-Syndroms, aber auch der atypischen und sekundären Parkinson-Syndrome ist in vielen Bereichen bislang immer noch unverstanden. Der vorliegende Beitrag soll das klinische Auftreten von Parkinson-Syndromen und die zugrundeliegende Neuropathologie verknüpfen und erläutern.

#### 4.3.1 Parkinson-Syndrome

Im Jahr 2015 wurden durch eine Arbeitsgruppe der International Parkinson and Movement Disorders Society (MDS) neue klinische Diagnosekriterien für die Parkinson-Erkrankung vorgestellt. Das Parkinson-Syndrom wird somit nun definiert durch das gleichzeitige Auftreten einer Akinese/Bradykinese zusammen mit Rigor und/oder Ruhetremor (4–6 Hz) (Postuma et al. 2015). Die Neudefinition des Parkinson-Syndroms trägt der Vielfalt der Erkrankung mit den verschiedenen motorischen und nicht-motorischen Symptomen und Verlaufsformen sowie den genetischen und pathophysiologischen Grundlagen Rechnung. Insbesondere das zunehmende Verständnis von der progradienten Neurodegeneration hat zur Definition verschiedener Phasen der Parkinson-Erkrankung und einer Einteilung in eine präklinische, prodromale und klinische Phase geführt. Hierbei spielen neuropathologische Veränderungen eine elementare Rolle.

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS, Morbus Parkinson) ist nach der Alzheimer-Demenz die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung (de Rijk et al. 1997). Neben dem IPS, das nach der klinischen Verlaufsform in mindestens drei Typen unterteilt werden kann (s. Übersicht), gibt es eine Reihe weiterer Erkrankungen, die mit ähnlichen Symptomen einhergehen können. Dazu gehören die familiären/genetischen Formen des Parkinson-Syndroms, die atypischen Parkinson-Syndrome (APS) und eine gemischte Gruppe verschiedener Krankheitsentitäten, die als symptomatische bzw. sekundäre Parkinson-Syndrome bezeichnet werden.

### Klassifikation der Parkinson-Syndrome

1. Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS) (Einteilung nach klinischer Verlaufsform)
  - Akinetisch-rigider Typ.
  - Äquivalenz-Typ.
  - Tremordominanz-Typ.
  
2. Hereditäre (familiäre) Parkinson-Syndrome
  - Aktuell 19 Genloci bekannt (10 autosomal-dominant, 9 autosomal-rezessiv).
  
3. Atypische Parkinson Syndrome (APS)
  - Multisystematrophie (MSA): Parkinson-Typ (MSA-P) und zerebellärer Typ (MSA-C).
  - Lewy-Körperchen-Erkrankung (Lewy Body Diseases, LBD): Parkinson-Erkrankung mit demenzieller Entwicklung (Parkinson's disease with dementia, PDD) und Lewy-Körperchen-Demenz (Dementia with Lewy bodies, DLB).
  - Progressive supranukleäre Blickparese (PSP):
    - progressive supranukleäre Blickparese mit prädominantem Parkinsonismus (PSP-P) und Richardson-Syndrom (RS),
    - pure Akinesie mit Gang-Freezing (PAGF),
    - progressive nicht flüssige Aphasie (PNFA) und
    - behaviorale Variante der frontotemporalen Demenz (bvFTD), kortikobasales Syndrom (CBS)
  - Kortikobasale Degeneration (CBD, neuropathologische Diagnose): kortikobasales Syndrom (CBS, klinische Manifestation)
  
4. Symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome
  - Vaskulär (subkortikale vaskuläre Enzephalopathie).
  - Medikamenteninduziert (z. B. klassische Neuroleptika, Antiemetika, Lithium, Valproinsäure).
  - Posttraumatisch.
  - Toxininduziert (z. B. durch Kohlenmonoxid, Mangan).
  - Entzündlich.
  - Metabolisch (z. B. Morbus Wilson, Hypoparathyreoidismus).

4

Auch die Definition der atypischen Parkinson-Syndrome (APS) befindet sich im Wandel. Die bislang noch gültige syndrombasierte Klassifikation in die **Synukleinopathien** mit der Multisystematrophie (MSA) und der Lewy-Körperchen-Erkrankung (LBD) und in die **Tauopathien** mit der kortikobasalen Degeneration (CBD) und der progressiven supranukleären Blickparese (PSP) entspricht nicht mehr dem aktuellen Wissenstand. Zahlreiche klinisch-pathologische Studien konnten zeigen, dass die klinische Diagnose nicht mit der molekularpathologischen Diagnose übereinstimmt und aktuelle therapeutische Studien mit molekularem Angriffspunkt eine pathogenetisch orientierte Diagnose erfordern. Dennoch existieren korrespondierende neuropathologische Krankheitsentitäten für die klinischen Syndrome MSA, DLB und PSP. Bei der klinischen Erkrankung kortikobasales Syndrom (CBS) gibt es eine Vielzahl von pathologischen Entitäten, die zum Teil einer CBD, aber auch anderen Tauopathien oder einer Alzheimer-Pathologie entsprechen (Chahine et al. 2014).

### 4.3.2 Neuroanatomische und funktionelle Grundlagen

Um die Pathophysiologie akinetisch-rigider Bewegungsstörungen zu verstehen, ist es von zentraler Bedeutung, die beteiligten Strukturen – insbesondere die Basalganglien mit ihren komplexen Verbindungen – zu kennen. Dem vorliegenden Beitrag sei aus diesem Grund eine kurze Wiederholung der neuroanatomischen Grundlagen vorangestellt.

#### 4.3.2.1 Basalganglien

Historisch betrachtet wird das motorische Nervensystem in das pyramidale und das extrapyramidal-motorische System (EPS) unterteilt. Zum pyramidalen System gehören der motorische Cortex mit dem Tractus corticospinalis (= 1. Motoneuron, „Pyramidenbahn“) sowie die Vorderhornzellen des Rückenmarks (= 2. Motoneuron). Die Basalganglien bilden das extrapyramidale System. Allerdings sind diese Begrifflichkeiten veraltet und sollen im Folgenden nicht erneut aufgegriffen werden, da es sich insgesamt um ein motorisches System handelt, das funktionell und strukturell miteinander kommuniziert.

Neben ihrer zentralen Bedeutung für die **Motorik**, haben die Basalganglien, durch ihre

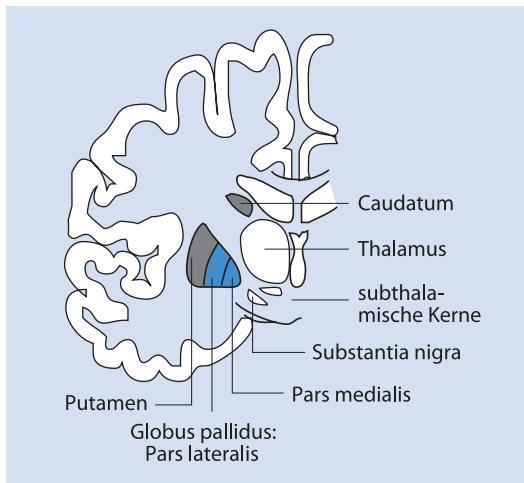


Abb. 4.17 Schematische Darstellung der Basalganglien und ihrer Lage im Bereich des Mittelhirns. (Aus: Hacke 2016)

zahlreichen Verbindungen zu umgebenden Strukturen wie dem limbischen System und dem Thalamus, auch **nicht-motorische Funktionen**. Beispielhaft sei die Kognition genannt: Wahrnehmung und Aufmerksamkeit sowie die Verarbeitung von Emotionen und der Affekt werden von den Basalganglien moduliert.

### ■■ Anatomie

Die Basalganglien, als subkortikal gelegene Kerngebiete (Abb. 4.17) innerhalb der weißen Substanz des Telenzephalons, sind ein elementarer Bestandteil des motorischen Systems mit besonderer Bedeutung für die **Planung und Umsetzung von Bewegungen** und die **Regulierung des Muskeltonus**.

Die vier Hauptkerngebiete umfassen

- das Striatum, bestehend aus Nucleus caudatus und Putamen (von einigen Autoren wird auch der Nucleus accumbens als Teil des Striatums betrachtet),
- den Globus pallidus, den man in den Globus pallidus, Pars lateralis und den Globus pallidus, Pars medialis unterteilt,
- den Nucleus subthalamicus und
- die Substantia nigra, bestehend aus der Substantia nigra Pars compacta und der Substantia nigra Pars reticulata.

Der hohe Gehalt an Melanin und die daraus resultierende dunkle Färbung führen zur Namensgebung der Substantia nigra. Das Putamen und

der Globus pallidus werden zusammen auch als Nucleus lentiformis bezeichnet.

Die Basalganglien bilden ein essenzielles Verbindungsglied zwischen Neokortex sowie subkortikalen Regionen und dem Thalamus, von dem aus Informationen an frontale Kortexregionen inklusive prä- und supplementär motorische Regionen weitergeleitet werden.

### ■■ Neurotransmitter und Kommunikationsstruktur der Basalganglien

Dreh- und Angelpunkt der Basalganglienschleifen sind die beteiligten Neurotransmitter und ihre Rezeptoren, die entweder exzitatorisch (erregend) oder inhibitorisch (hemmend) als auch in beide Richtungen wirken können. Wichtige Neurotransmitter innerhalb der Basalganglien sind Glutamat,  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA), Dopamin, Acetylcholin, Serotonin und Noradrenalin.

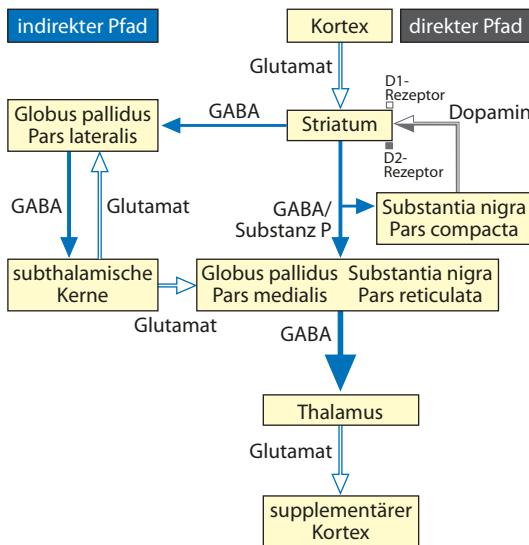
☞ **GABAerge Neurone wirken inhibitorisch, glutamaterge wirken exzitatorisch. Dopaminerge Neurone können – je nach Rezeptortyp – sowohl erregend als auch hemmend wirken.**

Das Striatum stellt die **Eingangsstation** der Basalganglien dar. Über glutamaterge Neurone erhält es (exzitatorische) Informationen aus vielen Regionen des Telenzephalons, insbesondere aus motorischen Anteilen des Frontallappens, aber auch aus dem Thalamus und der Substantia nigra. Vom Striatum aus führen überwiegend GABAerge Bahnen zum Globus pallidus (Pars lateralis et medialis) sowie zur Substantia nigra (Pars reticulata).

Einen wichtigen Einfluss auf die Projektionen des Striatums übt die Pars compacta der Substantia nigra aus, die über dopaminerige Afferenzen sowohl hemmend als auch erregend wirken kann.

Die Pars reticulata der Substantia nigra sowie der Globus pallidus (Pars lateralis) stellen die **Ausgangsstationen** der Basalganglien dar, von denen aus GABAerge Afferenzen zum Thalamus bzw. subthalamischen Kerngebieten ziehen. Der Thalamus projiziert über glutamaterge Neurone zum supplementär motorischen Kortex, wodurch sich die kortikothalamokortikale Schleife „schließt“ (Abb. 4.18).

Obgleich die komplexen Funktionen der Basalganglien noch immer nicht vollständig erforscht sind, bilden der direkte und der indirekte Pfad (Basalganglienschleifen) wichtige Modelle zum Verständnis der Bewegungsmodulation.



■ Abb. 4.18 Modell der Basalganglienverschaltung mit jeweiligen Neurotransmittern. Offene Pfeile: exzitatorisch; gefüllte Pfeile: inhibitorisch. (Adaptiert nach Hacke 2016)

#### ■ Direkte und indirekte Basalganglienschleife

Die Basalganglien haben, durch ihre efferenten Verbindungen über den Thalamus zum Kortex, einen modulierenden Einfluss auf die Motorik. Hierzu verfügen sie über zwei Wege der Verarbeitung – den direkten, bewegungsfördernden und den indirekten, bewegungshemmenden Pfad (Abb. 4.18).

Vom Kortex erhält das Striatum ständig glutamaterge, exzitatorische Informationen.

Der **direkte Pfad** beschreibt die Projektionsbahn vom Striatum zum Globus pallidus, Pars medialis, über den es zur GABAergen Inhibition des Thalamus kommt. Der Kortex kann somit – über die Stimulation des Striatums und damit eine *vermehrte Hemmung* des Thalamus – die Bewegung fördern.

Der **indirekte Pfad** führt über den Globus pallidus, Pars lateralis, und den Nucleus subthalamicus. Die hier durchlaufene zweimalige Inhibition führt so zu einer vermehrten Glutamatfreisetzung aus den subthalamischen Kernen auf den Globus pallidus internum, was eine Inhibition des Thalamus und somit letztlich eine Bewegungshemmung zur Folge hat.

Als drittes wird seit einigen Jahren auch ein **hyperdirekter Pfad** angenommen (in der Abbildung nicht dargestellt), der vom Kortex aus direkt auf den Nucleus subthalamicus projiziert und so letztlich ebenfalls eine Bewegungshemmung bewirkt.

Ein wichtiger Modulator der Projektionsbahnen ist die Substantia nigra, die über Dopamin den direkten Weg über D1-Neurone fördert und gleichzeitig den indirekten Weg über D2-Neurone hemmt. Die Substantia nigra wirkt zusammengekommen also *bewegungsfördernd* auf die Basalganglienschleifen.

#### ■ Erkrankungen aufgrund von Basalganglienstörungen

Schädigungen im Bereich der Basalganglien können komplexe Bewegungsstörungen und kognitive Beeinträchtigungen zur Folge haben. Man unterscheidet hypokinetische Erkrankungen mit einem Mangel an Bewegung von hyperkinetischen bzw. choreatisch-ballistischen Syndromen, die durch ein Zuviel an Bewegung oder abnorme Bewegungsabläufe gekennzeichnet sind. Zeitgleich zur Hypo- bzw. Hyperkinesie kann eine Veränderung des Muskeltonus auftreten. Dystone Syndrome können Resultat einer isolierten Muskeltonusveränderung sein.

Ein Beispiel für eine hypokinetische Störung ist das idiopathische Parkinson-Syndrom, daneben aber auch die atypischen und die sekundären Parkinson-Syndrome, die durch eine Bewegungsarmut gekennzeichnet sind. Der Morbus Huntington ist ein Beispiel für hyperkinetische Syndrome.

#### 4.3.3 Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS)

##### Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS, Morbus Parkinson)

- Progrediente neurodegenerative Erkrankung des extrapyramidal-motorischen Systems, asymmetrischer Beginn.
- **Prävalenz:** 0,16% der Bevölkerung mit exponentieller Zunahme im höheren Lebensalter (1% der 60-Jährigen, 3% der 80-Jährigen), mittleres Erkrankungsalter 55 Jahre (17–80 Jahre).
- **Klinische Verlaufsformen:** Äquivalenztyp, Tremordominantyp, akinetisch-rigider Typ.
- **Klinik:**
  - **Motorische Leitsymptome:** zunächst einseitig auftretende Akinese mit Bradykinese, Hypokinese und/oder Rigor und/oder Ruhetremor. Progre-

- dienter Verlauf und Übergreifen auf die kontralaterale Seite; gutes Ansprechen der Symptomatik auf L-Dopa.
- **Nichtmotorische Leitsymptome:** Der motorischen Symptomatik zum Teil schon Jahre vorausgehende neuro-psychiatrische, autonome und sensorische Störungen.
- **Diagnostik:** Levodopa-/Apomorphintest, olfaktorische Testung, Hirnparenchymsonographie, ggf. Labor, Tremoranalyse, Bildgebung (cMRT, PET, SPECT, Szintigraphie).
- **Therapie:**
  - **Medikamentös:** Levodopa + Decarboxylasehemmer, Dopaminagonisten, MAO-B-/COMT-Hemmer, Anticholinergika, NMDA-Antagonisten, symptomatische Therapie.
  - **Nichtmedikamentös:** Physiotherapie, Logopädie, Ergotherapie.
  - **Interventionell:** Pumpenbehandlung mit Apomorphin oder Duodopa, Tiefenhirnstimulation (THS).

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS, auch Morbus Parkinson) ist mit einem Anteil von ca. 75% das häufigste Parkinson-Syndrom.

Die Ätiologie der Erkrankung ist bislang nicht bekannt, vermutet wird eine multifaktorielle Genese, die sowohl Umwelteinflüsse als auch genetische, metabolische, toxische und immunologische Faktoren miteinschließt.

Zum Ausschluss symptomatischer Ursachen eines idiopathischen Parkinson-Syndroms wird bei Diagnosestellung empfohlen, eine kraniale Kernspintomographie durchzuführen. Diese ist beim IPS in der Regel unauffällig. Zur weiteren Diagnostik bei unklarem klinischen Syndrom und zur Abgrenzung von differenzialdiagnostischen Syndromen mit Parkinsonismus können verschiedene hirnszintigraphische Untersuchungen durchgeführt werden, die den Mangel an Dopamin mit Hilfe eines verabreichten Radionuklids nachweisen können. Dies geschieht entweder durch Darstellung der präsynaptischen dopaminergen Neurone, z. B. indirekt über die Beurteilung der Dopaminsynthese in den dopaminergen Neuronen mittels <sup>18</sup>F-Fluorodopa PET oder durch Messung der spezifischen Bindung an striatale

Dopamintransporter mittels Dopamintransporterszintigraphie (DATScan).

Grundlage der Erkrankung – sowie therapeutischer Angriffspunkt – ist ein Mangel an Neurotransmittern innerhalb der Basalganglien – allen voran Dopamin. Daneben sind aber auch weitere Neurotransmitter (z. B. Noradrenalin, Serotonin, Acetylcholin) vermindert. Wie viele dopaminerge Neurone geschädigt sein müssen, bevor es zur klinischen Manifestation des IPS kommt, wird kontrovers diskutiert. Neuropathologische Studien gehen von einem präklinischen Verlust dopaminerger Neurone von bis zu 50% aus. Andere Untersuchungen geben an, dass 30–70% der dopaminergen Neurone untergegangen sein müssen, bevor klinische Symptome auftreten, und bildgebende Untersuchungen zeigten einen Verlust von 30–40% vor dem Auftreten klinischer Symptome (Michel et al. 2002; Antonini und DeNotaris 2004).

#### 4.3.3.1 Pathologie/Histopathologie

Häufig lässt sich bereits **makroskopisch** an Mittelhirnquerschnitten betroffener Patienten eine Abblässung der Substantia nigra erkennen, deren Ausprägung bis hin zum vollständigen Pigmentverlust reichen kann (Abb. 4.19). Sie ist verursacht durch den Untergang melaninhaltiger und Tyrosinhydroxylase-positiver Nervenzellen in der Substantia nigra, die für die physiologische Pigmentierung verantwortlich sind. Residuell zeigen sich Lewy-Körperchen und -Neuriten (s. unten) in den verbliebenen Neuronen.

**Histopathologisch** zeigt sich ein Untergang der melaninhaltigen, dopaminergen Neurone insbesondere in den zelldichtesten Arealen der Pars compacta der Substantia nigra, seltener auch in der Area retrorubralis und im ventralen Tegmentum. Das freiwerdende Melanin wird zumeist phagozytiert, was das Verbllassen der schwarzen Substanz (s. oben) erklären kann. Reaktiv zeigt sich eine Astro- bzw. Mikrogliareaktion (Abb. 4.19b).

Im Zytoplasma der verbleibenden Neuronen der Substantia nigra zeigen sich Einschlusskörperchen aus ubiquitinierten, pathologischen Proteinen, die sogenannten **Lewy-Körperchen** (Abb. 4.20a). Der wesentliche Bestandteil dieser Proteine ist  $\alpha$ -Synuklein (s. unten). Daneben finden sich auch Synphilin-1, Ubiquitin, Parkin, Synaptophysin,  $\alpha$ -Tubulin und Tau-Protein als Bestandteile der Lewy-Körperchen. Zudem zeigen sich Aggregate in den Neuriten und Axonen, die sogenannten **Lewy-Neuriten**, die typisch für das



Abb. 4.19a, b Substantia nigra: a Mittelhirnquer-schnitte: Deutliche Abblässung der Substantia nigra bei Parkinson-Krankheit (links) im Vergleich zur kräftigen Pig-

mentierung bei einer Kontrollperson (rechts). b Nervenzellverluste und reaktive Gliose in der Pars compacta der Substantia nigra. (Aus: Remmeli 2012)

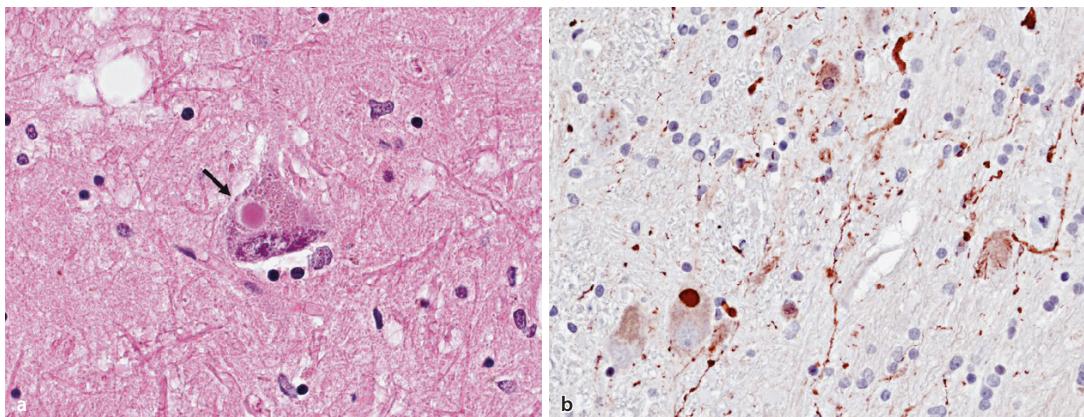


Abb. 4.20a, b In einer noch verbliebenen Nervenzelle der Substantia nigra findet sich ein Lewy-Körper (a, Pfeil). In der immunhistochemischen Färbung mit einem Anti-

körper gegen  $\alpha$ -Synuklein zeigen sich Lewy-Körper und zahlreiche Lewy-Neuriten (b). (Aus: Remmeli 2012)

IPS und die Demenz mit Lewy-Körperchen sind (Jenner et al. 1996).

Lewy-Körperchen und -Neuriten sind jedoch nicht nur in der Substantia nigra, sondern auch in zahlreichen Kerngebieten des Hirnstammes, im Neokortex und in Teilen des limbischen Systems nachweisbar. In späten Stadien der Parkinson-Erkrankung finden sich die Einschlussskörperchen in zahlreichen Regionen des Großhirns. Auch peripher können Lewy-Körperchen, auch bereits präsymptomatisch, auftreten.

➤ Ein neuronaler Zelluntergang in der Substantia nigra Pars compacta und das Auftreten von Lewy-Körperchen sind pathognomisch für das idiopathische Parkinson-

**Syndrom. Jedoch lassen sich auch in pathologischen Untersuchungen von Gehirnen klinisch Gesunder bei bis zu 13% Lewy-Körperchen nachweisen.**

#### ■■ Pathogenität der Lewy-Körperchen

Lewy-Körperchen sind pathologische, im Zytosol der Nervenzellen liegende Einschlussskörperchen, die vorwiegend fehlgefaltetes  $\alpha$ -Synuklein enthalten.

$\alpha$ -Synuklein ist ein hydrophiles, 140 Aminosäuren fassendes Protein, das üblicherweise löslich im Zytosol vorliegt, jedoch mit hoher Affinität an die Membran synaptischer Vesikel bindet. Es findet sich in vielen (jedoch nicht in allen) menschlichen Nervenzellen.

Die physiologischen Funktionen von  $\alpha$ -Synuklein sind nicht vollständig aufgeklärt. Unter anderem wird eine regulierende Rolle in der Dopaminausschüttung vermutet.

Vermutlich kommt es infolge einer fehlerhaften Membraninteraktion zu einer Konformationsänderung des  $\alpha$ -Synukleins – hin zu einer pathologischen  $\beta$ -Faltblattstruktur – und Aggregation der fehlerhaften Proteine (Suzuki et al. 2018). Die Proteinaggregate sind umgeben von einem schmalen Saum radiär liegender Neurofilamente – und in ihrer Gesamtheit als Lewy-Körperchen erkennbar.

Bemerkenswert ist die Beobachtung, dass bei Weitem nicht alle Neurone pathologische Proteinaggregate enthalten. Trotz ihrer räumlichen Nähe zueinander bleiben einige Neuronentypen unbeeinträchtigt: Während beispielsweise somato- und viszerosensorische Zentren überwiegend nicht betroffen sind, zeigen sich die Lewy-Einschlusskörperchen insbesondere in Zellen mit langen, dünnen Axonen, die zudem nur eine geringe oder keine Myelinisierung aufweisen – sie gehören überwiegend dem motorischen System an (Braak et al. 2004). Die Ursachen hierfür sind jedoch unbekannt, und es besteht eine sehr große interindividuelle Variabilität.

In welchem Zusammenhang die Lewy-Körperchen mit der Neurodegeneration stehen, ist nicht vollständig aufgeklärt. Unterschiedliche Autoren postulieren, dass es weniger die Einschlusskörperchen selbst sind, sondern vielmehr die übermäßige Synthese und schließlich Fehlfaltung des  $\alpha$ -Synukleins, die zum Untergang der betroffenen Nervenzellen führen. Vor diesem Hintergrund könnten die Lewy-Körperchen eher eine zytoprotektive Funktion haben.

☞ **Lewy-Einschlusskörperchen bilden sich nur in wenigen der zahlreichen Arten von Nervenzellen des menschlichen ZNS. So finden sich die pathologischen Proteinaggregate ausschließlich in nicht oder dünn myelinisierten Projektionsneuronen des motorischen Nervensystems, nicht jedoch in kurzen, „robusten“ Axonen anderer Zentren. Eine Ausnahme bildet hier lediglich das olfaktorische System, in dessen Neuronen sich beim IPS grundsätzlich Lewy-Körperchen nachweisen lassen.**

#### 4.3.3.2 Stadienhafte Ausbreitung nach Braak

Unter klinischen Gesichtspunkten unterteilt man das idiopathische Parkinson-Syndrom in eine prä-symptomatische und in eine symptomatische Phase. Vor Auftreten der ersten Symptome beginnt ein krankheitsauslösender pathologischer Prozess, der möglicherweise durch ein unbekanntes neurotropes Pathogen induziert wird und dann stetig und unaufhaltsam voranschreitet. Frühe prä-symptomatische Stadien dieses Prozesses können mit den bestehenden diagnostischen Möglichkeiten in der klinischen Routine jedoch bislang nicht erkannt werden. Neue wissenschaftliche Untersuchungen konnten allerdings Ablagerungen von phosphoryliertem  $\alpha$ -Synuklein in Hautbiopsien Parkinson-Erkrankter nachweisen (Doppler et al. 2017).

Ein neuropathologischer Meilenstein gelang Braak et al. zu Beginn dieses Jahrtausends. Die Arbeitsgruppe konnte anhand neuropathologischer Untersuchungen von Gehirnen mit Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten **6 Stadien** identifizieren, nach denen die Neuronendegeneration bei der Parkinson-Erkrankung voranschreitet (Abb. 4.21). Diese in immer wiederkehrender Weise auftretende Ausbreitung der Erkrankung unterliegt nur geringfügigen interindividuellen Schwankungen. So konnten die Autopsiefälle den verschiedenen neuropathologischen Stadien zugeordnet werden.

Die frühesten Einschlüsse (**Stadium 1**) finden sich im dorsalen, motorischen Vaguskern und zeitgleich im Bereich des Bulbus olfactorius.

In **Stadium 2** sind die Nervenzellen der unteren Raphekerne der Formatio reticularis und des

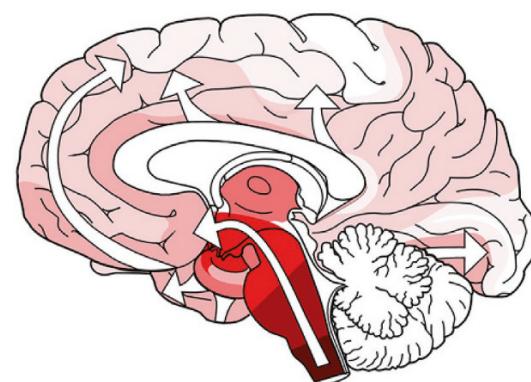


Abb. 4.21 Stadien der Ausbreitung der Lewy-Körper-Pathologie nach Braak. (Aus: Braak et al. 2004)

Locus coeruleus betroffen. Efferente Bahnen dieser im Stadium 1 und 2 betroffenen Gebiete erreichen das enterische Nervensystem.

Ab **Stadium 3** sind das Mittel- und Vorderhirn neben den Kerngebieten des unteren Hirnstamms betroffen. In diesem Stadium entwickeln sich auch erste Einschlüsse in den Nervenzellen der Substantia nigra. In den nachfolgenden Stadien kommt es zu einem deutlichen Funktionsverlust dieser für die motorischen Funktionen so wichtigen Nervenzellen. Der Dopaminmangel kann zu diesem Zeitpunkt noch zufriedenstellend durch eine beginnende Substitutionstherapie ausgeglichen werden.

In **Stadium 4** zeigen sich erste Veränderungen der Hirnrinde, insbesondere im Mesokortex des Temporallappens. Bilaterale Beeinträchtigungen begründen die kognitiven Einschränkungen der Patienten. Eine Reduktion des Antriebs bis hin zur Apathie ist durch eine Beteiligung des Frontalhirns zu erklären.

In **Stadium 5** kommt es zum Befall des Neokortex.

Im **Stadium 6** sind die prämotorischen sowie die primär motorischen Felder des Neokortex betroffen. In diesen beiden letzten Stadien besteht das klinische Vollbild der Erkrankung. Neben den autonomen und motorischen Störungen kommt es nun auch zu Beeinträchtigungen der Hirnrinde.

Zusammenfassend stellen die ersten 3 Stadien die präsymptomatischen Phasen dar und zeigen kein klinisches Korrelat. Ab Stadium 3 beginnt die symptomatische, klinische Phase der Erkrankung. Neben den von Braak vorgeschlagenen Stadien finden sich in der Literatur auch andere neuropathologische Einteilungen, die weitere Aspekte der Erkrankung mit einbeziehen (s. nächster Abschnitt). Prinzipiell unterstreichen solche Einteilungen aber den stadienhaften Verlauf der Erkrankung. Die Ausbreitung der Pathologie korreliert zum Teil gut mit der klinischen Symptomatik im Krankheitsverlauf.

#### 4.3.3.3 Pathophysiologie in der präklinischen Phase: die „Dual-hit-Hypothese“

Zu den nicht-motorischen Symptomen, die der Diagnose einer Parkinson-Erkrankung um Jahre vorausgehen können, gehören Verdauungsstörungen mit reduzierter Stuhlfrequenz durch eine verlangsamte Magen-Darm-Passage oder eine anorektale Dysfunktion sowie eine Hyposmie (Tofaris

et al. 2007). Ursächlich hierfür sind neurodegenerative Prozesse in autonomen Zentren des enterischen Nervensystems und, in fortgeschrittenen Stadien, die Beteiligung des zentralen Nervensystems (Cersosimo et al. 2008).

Die Gruppe um Braak beschrieb bereits früh, dass sich schon in präklinischen Stadien Lewy-Körperchen im dorsalen, motorischen Vaguskern als auch im Bulbus olfactorius finden lassen und postulierte den „dual hit“: Sie schlugen vor, dass ein möglicherweise virales neurotropes Pathogen über Nasensekret und Speichel (a) in den Bulbus olfactorius und von hier aus über **anterograden Transport** in den Temporallappen als auch (b) aus dem Magen und über den Meissner-Plexus durch transsynaptische Transmission den N. vagus erreicht (Hawkes et al. 2007). Tierexperimentelle Studien legen hingegen nahe, dass die Ausbreitung der Lewy-Pathologie über die parasympathischen und sympathischen Nerven verläuft, indem  $\alpha$ -Synuklein durch **Freisetzung in den Extrazellularraum** und dann durch **Endozytose** von Neuron zu Neuron transportiert wird (Desplats et al. 2009).

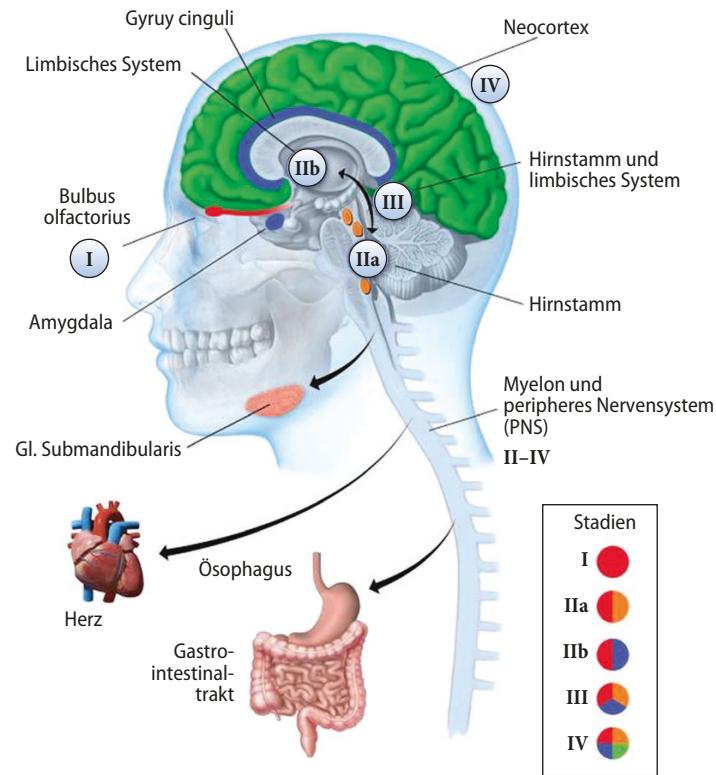
Zwei große skandinavische Registerstudien konnte zudem zeigen, dass eine vollständige Vagotomie einen protektiven Effekt auf die Entwicklung eines IPS hat und somit das Risiko für eine Parkinson-Erkrankung reduziert (Svensson et al. 2015; Liu et al. 2017).

Es gibt jedoch auch Zweifel an der Dual-hit-Hypothese, da sich in Autopsiestudien anderer Gruppen in knapp 10% keine  $\alpha$ -Synukleinopathien im N. vagus nachweisen ließen (Attems J et al. 2008).

Als gesichert erscheint aktuell die frühe Beteiligung des Bulbus olfactorius, der als primär betroffene Region der Lewy-Pathologie angesehen wird. Adler und Beach schlugen deshalb das *Unified Staging System für Lewy Body Disorders (USSLB)* vor, in dem die Pathologie des Bulbus olfactorius am Anfang steht und die Neurodegeneration von hier aus zu den Strukturen des limbischen Systems, zum Hirnstamm sowie dem Rückenmark voranschreitet (► Abb. 4.22). Diese Theorie würde unterschiedliche klinische Verläufe mit zum Teil frühzeitigen kognitiven Beeinträchtigungen erklären (Adler et al. 2016).

Unabhängig vom Ursprungsort und der Art der Ausbreitung erscheint die Zell-zu-Zell Propagation von  $\alpha$ -Synuklein ähnlichen Mechanismen wie bei Prionenerkrankungen zu unterliegen (► Abschn. 4.1.4, Hintergrundinformation).

■ Abb. 4.22 Unified Staging System for Lewy Body Disorders (USSLB). (Aus: Adler et al. 2016, mit freundlicher Genehmigung von John Wiley & Sons)



### Welche Rolle spielt der Magen-Darm-Trakt zu Beginn der Erkrankung?

Unabhängig von den auf den Magen-Darm-Trakt zu beziehenden Frühsymptomen und der Lewy-Körper-Pathologie bestehen im Hinblick auf das Verdauungssystem weitere interessante Befunde bei Patienten mit einem IPS.

So finden sich bei betroffenen Patienten beispielsweise bestimmte Bakterienstämme und -kolonien in hoher Konzentration im Darm. Externe Faktoren wie Kaffee- und Nikotinkonsum sind mit einem reduzierten Erkrankungsrisiko assoziiert, was wahrscheinlich durch eine durch den Konsum bedingte Veränderung des Darmmikrobioms induziert wird.

Daneben existiert die Hypothese, dass ein neurotropes Pathogen den pathologischen Prozess mit anstößt. Durch die unzureichende Myelinisierung der Nervenzellen des enterischen Nervensystems besteht eine potenzielle Vulnerabilität, durch die Pathogene besonders leicht eindringen könnten. Vom enterischen Nervensystem aus besteht eine Verbindung über motorische vagale Axone, die besonders dicht den Magen innervieren, über den motorischen Kern des N. vagus, zum zentralen Nervensystem. Über diesen Weg könnte einem Pathogen der Eintritt in das ZNS gelingen.

### ■ Pathophysiologie medikamentöser Therapieoptionen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom

Ansatzpunkt der medikamentösen Therapie des IPS ist die Gabe von **Levodopa (L-Dopa)** in Kom-

bination mit einem peripheren **Dopa-Decarboxylaseinhibitor**, damit die Blut-Hirn-Schranke überwunden werden kann und der Wirkstoff an die zentralen Dopaminrezeptoren gelangt. Hierbei handelt es sich nicht nur um eine reine Substitutionstherapie, da die genaue Wirkung von L-Dopa nur teilweise verstanden ist (Nutt 2003).

Für die Passage von L-Dopa aus dem gastrointestinalen Trakt ins Blut und vom Blut in das Gehirn bedarf es vielfältiger Transportmechanismen. Diese Transportmechanismen können durch die zeitgleiche Aufnahme von Medikamenten und proteinreicher Nahrung behindert werden, was zu einem verminderten medikamentösen Effekt führt. L-Dopa wird wahrscheinlich primär von den dopaminergen Neuronen, aber auch von anderen Neuronen und Gliazellen aufgenommen.

L-Dopa kann zu zahlreichen peripheren Nebenwirkungen führen. Hinsichtlich der zentralen Nebenwirkungen sind insbesondere das Auftreten von Halluzinationen und Delir zu nennen. Im Langzeitverlauf kommt es klinisch durch das Fortschreiten der Erkrankung und die Gabe von L-Dopa zu dem sogenannten Levodopaspätsyndrom. Dies äußert sich motorisch durch Fluktuationen und Dyskinesien.

Auch durch den zentralen Abbau von L-Dopa können freie Radikale entstehen, die zu einer zellulären Schädigung dopaminerger Neurone führen. Drei Enzyme führen zum Abbau von Dopamin aus dem synaptischen Spalt. Hierbei handelt es sich um die Monoaminoxidase-B (MAO-B), die Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT) und die Dopamin-β-Hydroxylase. Die medikamentösen Optionen zur Hemmung des L-Dopa Abbaus umfassen die **MAO-B-Inhibitoren** und die **COMT-Inhibitoren**.

Experimentell wurde wiederholt ein protektiver Effekt von MAO-B Inhibitoren auf dopaminerger Neurone postuliert, der jedoch von anderen Studien widerlegt wurde. Gezeigt werden konnte, dass durch die Hemmung des Enzyms MAO-B verhindert freie Radikale produziert werden, es zugleich aber mutmaßlich zu einer vermehrten Autooxidation von L-Dopa kommt. Auch bei der Behandlung mit COMT-Inhibitoren kommt es zu einer höheren Konzentration von L-Dopa im synaptischen Spalt.

Neben der Therapie mit Levodopa ist die Gabe von Dopaminagonisten ein fest etablierter Bestandteil der Therapie des IPS. Diese Substanzen binden direkt an Dopaminrezeptoren. Die Spezifität der Bindung und somit die Wirksamkeit ist bei den sogenannten **Non-Ergot-Dopaminagonisten** höher im Vergleich zu den **Ergot-Dopaminagonisten**.

Insgesamt ist der klinisch zu erwartende Effekt der Dopaminagonisten und die Verträglichkeit der Medikamente hinsichtlich der Nebenwirkungen geringer im Vergleich mit L-Dopa. Der Einsatz dieser Medikamentengruppe führt jedoch nicht zu einer Schädigung der dopaminerger Neurone (s. oben). Das Nebenwirkungsspektrum umfasst die auch unter L-Dopa berichteten Nebenwirkungen, manche dieser Nebenwirkungen treten aber unter Dopaminagonistentherapie häufiger und schwerer auf. Auch für Glutamatagonisten und Anticholinergika konnte experimentell kein negativer Effekt auf dopaminerger Neurone nachgewiesen werden.

Es versteht sich von selbst, dass *Dopaminagonisten* bei Patienten mit einem IPS kontraindiziert sind. Dies umfasst auch die klassischen Neuroleptika (z. B. Haloperidol), einige der Kalziumantagonisten (z. B. Flunarizin) und das Analgetikum Indometacin (Mena 2006).

#### 4.3.3.4 Ursachen motorischer Symptome

Durch die progrediente Degeneration der dopaminergen Neurone der Substantia nigra entsteht ein Dopaminmangel mit Folgen für die nachgeschalteten Neurone – also insbesondere im Bereich des Striatums. Es ist davon auszugehen, dass bei Krankheitsmanifestation bereits ca. 70% des striatalen Dopamins und ca. 50% der dopaminergen Neurone der Substantia nigra untergegangen sind (Engelender und Isacson 2017). Bemerkenswert ist die Tatsache, dass sich trotz der im fortgeschrittenen Stadium der Parkinson-Erkrankung weitreichenden Ausbreitung der Lewy-Körper-Pathologie der Neuronenverlust im Wesentlichen auf die dopaminergen Neurone der Substantia nigra beschränkt.

Der Dopaminmangel hat Einfluss auf den direkten und indirekten Weg der Basalganglien-Schleife und führt letztlich zu einer überschießen-

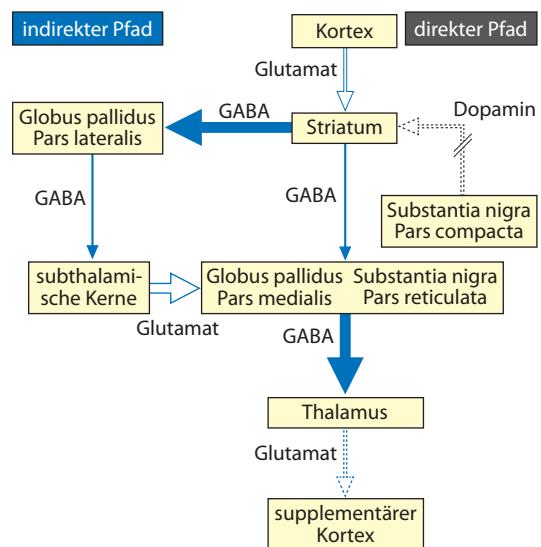


Abb. 4.23 Vereinfachte Darstellung der Neurotransmitterausschüttung infolge des Dopaminmangels. Durch die verminderte dopaminerger Innervation des Striatums kommt es auf dem indirekten Pfad zur Enthemmung GABAerger striataler Neurone zum Globus pallidus, Pars lateralis, was zu einer verminderte GABAergen Hemmung der subthalamischen Kerne führt. Hieraus entsteht eine übermäßige glutamaterge Erregung des Globus pallidus, Pars medialis, die ihrerseits eine übermäßige Hemmung des Thalamus bewirkt. Auf dem direkten Weg entfällt die direkte striatale Hemmung der Substantia nigra, Pars reticulata, und des Globus pallidus, Pars medialis, was ebenfalls zu einer übermäßigen Hemmung des Thalamus führt. Dicke Pfeile: vermehrte Ausschüttung des Transmitters; dünne Pfeile: verminderte Ausschüttung des Transmitters

den Hemmung des Thalamus, in deren Folge die thalamokortikale Aktivierung herabgesetzt ist (Abb. 4.23).

Die thalamokortikale Minderaktivierung führt zu einer Unterdrückung der Willkürmotorik. Klinisch besteht eine **Hypo- oder Akinese**.

Über efferente (dopaminerge) Faserverbindungen der Substantia nigra zur Formatio reticularis kann der Kernkomplex hemmenden Einfluss auf Motorik und Muskeltonus nehmen. Das Kardinalsymptom **Rigor** mag durch die fehlende Hemmung retikulospinaler Neurone erklärbar sein.

Der **Tremor** ist vermutlich durch die fehlende Hemmung von in der Formatio reticularis gelegenen „Rhythmusgeneratoren“, die pulsatile Signale zum Thalamus senden, zu erklären.

Vielfache neuronale Mechanismen führen insgesamt zu einer Dysfunktion der Basalganglien. Hierbei ist nicht alleine das dopaminerge System betroffen, es bestehen auch Veränderungen der serotonergen, glutaminergen, adrenergen und cannabinoiden Rezeptoren und Signalwege.

#### L-Dopa-Dyskinesien

In fortgeschrittenen Stadien des IPS zeigen sich neben den genannten Kernsymptomen auch sogenannte Levodopa-induzierte Dyskinesien und Wirkfluktuationen. Ursächlich hierfür ist einerseits die durch die dysfunktionellen Neuronen verursachte präsynaptische Transmitterspeicherung und -freisetzung von exogen zugeführtem Levodopa, die zu einer irregulären Ausschüttung von Dopamin in den synaptischen Spalt führt (Obeso et al. 1989; Cenci und Lundblad 2006). Andererseits wird vermutet, dass eine pulsatile und diskontinuierliche Stimulation der Rezeptoren durch Einnahme von exogenem Levodopa zu einer unphysiologischen Erregung und Modifikation der Zielzellen der dopaminergen Innervation, den sogenannten „medium spiny neurons“ (MSN) im dorsalen Striatum, führt und somit Dyskinesien und Wirkfluktuationen auslöst (Olanow et al. 2000).

Eine andere Theorie zur Pathophysiologie der Dyskinesien und Wirkfluktuationen stellt die „False-transmitter-Hypothese“ dar. Hierbei wird davon ausgegangen, dass serotonerge Neurone versuchen, die Funktion der dopaminergen Neurone zu kompensieren, indem sie die Umwandlung von Levodopa in Dopamin und dessen Freisetzung übernehmen (Arai et al. 1995; Maeda et al. 2005). Serotonerge Neurone verfügen aber nicht über die notwendigen Regulationsmechanismen, und es kommt zu einer unphysiologischen irregulären Ausschüttung von Dopamin (Carta et al. 2010). Dieser Befund konnte tierexperimentell durch Schädigung serotonerger Neurone bei IPS Ratten und dadurch reduziertem Auftreten von Dyskinesien gezeigt werden (Tanaka et al. 1999). Die Transplantation serotonerger Raphe-Zellen im Tiermodell führte hingegen zum Auftreten von Dyskinesien (Carta et al. 2007).

#### 4.3.3.5 Ursachen nicht-motorischer Symptome

Im Fokus der klinischen Betrachtung des IPS stehen neben den motorischen Symptomen zunehmend auch die nicht-motorischen Symptome, da sie einen bedeutenden Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben. Neben dem zentralen Nervensystem (ZNS) kann die typische  $\alpha$ -Synukleinopathie auch im peripheren Nervensystem (PNS) nachgewiesen werden (s. oben). Im Folgenden sollen die Hypothesen zu Pathomechanismen einiger spezifischer nicht-motorischer Störungen vorgestellt werden.

##### ■■ Hyposmie

Als frühes, den motorischen Symptomen meist um Jahre vorausgehendes Symptom ist die Hyposmie zu nennen. Wie bereits beschrieben finden sich bei nahezu allen Patienten  $\alpha$ -Synukleinablagerung im Bulbus olfactorius sowie im primären olfaktorischen Kortex. Darüber hinaus ist die Hyposmie auch mit der REM-Schlaf-Verhaltensstörung assoziiert (s. unten: „Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung als Vorbote des Morbus Parkinson“).

##### ■■ Autonome Störungen

Auch **Darmmotilitätsstörungen** werden von der überwiegenden Anzahl der IPS-Patienten berichtet.  $\alpha$ -Synukleinablagerungen konnten im gastrointestinalen Trakt mit Betonung auf den myenterischen Plexus sowie im motorischen Kern des N. vagus und im Seitenstrang des sakralen Rückenmarks nachgewiesen werden. In welchem Ausmaß dies ursächlich für die Darmmotilitätsstörungen beim idiopathischen Parkinson-Syndrom ist, bleibt nach aktueller Studienlage offen.

Die häufig berichtete und für die Patienten sehr störende **Hypersalivation** ist bedingt durch eine **Dysphagie**. Pathologisch finden sich auch hierbei  $\alpha$ -Synukleinablagerungen in den pharyngealen Nerven (insbesondere im N. laryngeus internus superior, Mu et al. 2013), die eine neurogene Dysphagie verursachen. Allerdings fördern auch andere Störungen, wie neuropsychiatrische Symptome, die Dysphagie bei Parkinson-Patienten.

Im Hinterhorn des spinalen Rückenmarks konnten  $\alpha$ -Synuklein-Ablagerungen gefunden werden, was ursächlich für die Entwicklung von **Blasenstörungen** sein könnte (Schapira et al. 2017).

Die **orthostatische Hypotension** kann beim idiopathischen Parkinson-Syndrom, aber auch bei

atypischen Parkinson-Syndromen (insbesondere bei der MSA), auftreten und ist wahrscheinlich multifaktoriell bedingt. Bei IPS-Patienten konnten sowohl eine kardiale **sympathische Denervierung** als auch  $\alpha$ -Synuklein-Ablagerungen in sympathischen Ganglien der Nebenniere und im Herzgewebe nachgewiesen werden (Adler et al. 2016)

#### ■■ Neuropsychiatrische Symptome

Die neuropsychiatrischen, nicht-motorischen Symptome umfassen Störungen wie **Angst, Apathie, Depression, Impulskontrollstörung, Dysthymie, psychotische Symptome und kognitive Defizite bis hin zur Demenz** (Ehgoetz et al. 2017; Gallagher und Schrag 2012).

40–70% aller IPS Patienten leiden unter **Depressionen** oder **Angststörungen**, die häufig den motorischen Symptomen vorausgehen können und nicht adäquat auf eine dopaminerge Medikation ansprechen (Barone et al. 2009; Weintraub et al. 2015). Ursächlich hierfür sind Störungen der serotonergen und noradrenergen Signalwege aufgrund der Degeneration dopaminerger Neurone der frontalen und subkortikalen Regionen. Hierbei sind insbesondere die Raphekerne sowie der Locus coeruleus betroffen (Ferreira und Guerra 2015). Zuletzt wurde postuliert, dass neuroinflammatorische Prozesse eine serotonerge Störung auslösen und somit eine Depression beim IPS verursachen könnten (Santiago et al. 2016).

**Fatigue** tritt häufig bei IPS Patienten auf und ist gekennzeichnet durch starke Ermüdbarkeit und fehlende Energie. In neuronalen Ruhenetzwerken zeigen sich metabolische Änderungen in kortikalen Regionen sowie Störungen in Verbindungen zwischen Neostriatum und präfrontalem Kortex (Cho et al. 2017; Pauletti et al. 2017), die in Zusammenhang mit dem Auftreten einer Fatigue-Symptomatik gebracht werden.

Die **Apathie** ist häufig assoziiert mit Depression, Fatigue und Demenz und klinisch gekennzeichnet durch fehlende Erregbarkeit und Reaktion auf äußere Reize (Fitts et al. 2015). Eine reduzierte Aktivität konnte u. a. in den Parietalregionen sowie in der Verbindung zwischen präfrontalem Kortex und den Basalganglien nachgewiesen werden (Levy und Dubois 2006). Andererseits besteht wohl eine gesteigerte Aktivität im orbitofrontalen Kortex (Aminian und Strafella 2013).

Kognitive Beeinträchtigungen beim IPS umfassen **leichte kognitive Defizite** („mild cognitive impairment“, MCI) bis hin zur **Demenz**. Das neu-

ropathologische Korrelat sind wahrscheinlich  $\alpha$ -Synukleinablagerungen im Bereich des Neokortex (Aarsland et al. 2005), im Bereich des Hirnstamms oder in limbischen Regionen (Jellinger et al. 2010). Bislang konnte nicht nachgewiesen werden, ob noch weitere Faktoren eine übergeordnete pathophysiologische Rolle bei der Entwicklung dieser Symptome spielen.

Pathologisch zeigen sich Überlappungen zwischen der Demenz beim IPS und der Alzheimer-Demenz.

Drei pathologische Subgruppen konnten bei der „Parkinson-Demenz“ identifiziert werden:

- überwiegend Synukleinopathie, vereinbar mit den Braak-Stadien 5 und 6 (ca. 38% der untersuchten Fälle),
- Synukleinopathie mit Amyloid- $\beta$ -Ablagerung und geringer Tauopathie (56% der untersuchten Fälle),
- Synukleinopathie mit neokortikaler Tauopathie (3% der untersuchten Fälle) (Buddhala et al. 2015).

Es besteht also eine deutliche neuropathologische Heterogenität bei der Parkinson-Demenz (Toledo et al. 2016).

#### Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung als Vorbote des Morbus Parkinson

Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung wurde erstmals in den 1980er-Jahren beschrieben und erst später in Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen gebracht.

REM steht für „rapid eye movement“ und ist mit der Traumphase des Schlafs assoziiert. Im physiologischen REM-Schlaf besteht eine generelle Muskelatonie. Eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung zeigt im Gegensatz dazu einen erhöhten Tonus. Gemessen wird dies mittels polysomnographischer Ableitung an der Kinnmuskulatur. Zudem können bei betroffenen Patienten während dieser Schlafphase ausgeprägte Bewegungen, insbesondere der Extremitäten auftreten, die auch zu Selbstverletzungen oder zu Verletzungen des Bettnachbarn führen können. Auch ein begleitendes Sprechen, Schreien oder Lachen im Schlaf ist nicht selten.

Als Ursache der REM-Schlaf-Verhaltensstörung wird eine Dysfunktion im Hirnstamm und insbesondere im dorsolateralen pontinen Tegmentum vermutet.

Gagnon et al. konnten zeigen, dass in einem Beobachtungszeitraum von 12 Jahren 50% der Patienten mit einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung eine neurodegenerative Erkrankung entwickelten (Gagnon et al. 2002). Bezüglich des Auftretens von REM-Schlaf-Verhaltensstörung bei idiopathischem Parkinson-Syndrom liegen die Angaben je nach Studie bei bis zu 46% der untersuchten IPS-Patienten (Sixel-Döring et al. 2011).

Bildgebend konnte bei Patienten mit einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung ein pathologischer DaTSCAN nachgewiesen werden, was auf eine Überschneidung zum IPS

hinweist. Des Weiteren ist ein gehäuftes Auftreten einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung mit anderen Frühzeichen eines IPS wie einer Riechstörung, kognitiven Beeinträchtigungen und anderen Schlafstörungen bekannt.

Unter einer Behandlung mit Clonazepam in einer Dosierung von 0,5–1,0 mg zur Nacht kann eine Besserung der Patienten mit REM-Schlaf-Verhaltensstörung verzeichnet werden. Die Erhöhung der dopaminergen Medikation scheint hingegen keinen Effekt auf die Symptomatik zu haben.

#### 4.3.4 Hereditäre (familiäre) Parkinson-Syndrome

In den letzten 20 Jahren wurden immer weitere genetische Mutationen, die mit dem Auftreten eines Parkinson-Syndroms assoziiert sind, beschrieben. Aktuell sind 23 Loci und 19 krankheitsauslösende Gene für Parkinsonismus bekannt und werden durch das HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) systematisiert. Die genetischen Veränderungen werden nach ihrem Vererbungsmodus unterteilt. Aktuell sind 10 autosomal-dominante und 9 autosomal-rezessiv vererbte Gene bekannt (eine X-chromosomale Vererbung wurde bis heute nur in einem Fall berichtet (Tab. 4.5).

#### 4.3.5 Atypische Parkinson-Syndrome

Unter dem Überbegriff der atypischen Parkinson-Syndrome (APS) fasst man neurodegenerative Erkrankungen mit einer extrapyramidal-motorischen Bewegungsstörung im Sinne einer Parkinson-Erkrankung und zusätzlichem Auftreten krankheitsspezifischer Charakteristika und Begleitsymptomatiken zusammen. Neuropathologisch werden die APS in **Synukleinopathien** und **Tauopathien** unterteilt. Die Terminologie befindet sich zurzeit in einem deutlichen Wandel, da zwischen klinischem Syndrom und den der Erkrankung zugrundeliegenden Neuropathologien unterschieden werden muss.

Im Folgenden soll jedoch auf die bekannten neuropathologischen Besonderheiten eingegangen werden.

##### 4.3.5.1 Synukleinopathien

Bereits 1912 wurden Lewy-Körperchen (s. auch ▶ Abschn. 4.3.3.1) erstmals durch den Neuropathologen Friedrich Lewy (1885–1950) beschrieben. Er konnte die eosinophilen Einschlüsse im

Zytoplasma des dorsalen Vaguskernes von Parkinson-Patienten nachweisen. Im Verlauf wurde  $\alpha$ -Synuklein als Hauptbestandteil der pathologischen Einschlüsse erkannt.

$\alpha$ -Synuklein stellt eine Vorstufe des Nicht-Amyloid- $\beta$ -Proteins dar. Dem Protein wird – wenn es zur Ablagerung durch eine Konformitätsänderung im Nervensystem kommt – eine neurotoxische Wirkung, insbesondere auf Neurone, zugeschrieben.

Zu den Synukleinopathien zählen die Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) sowie die Multisystematrophie (MSA). Analog zum IPS finden sich neuronale Ablagerungen von  $\alpha$ -Synuklein. Die Ätiologie und Pathogenese der Synukleinopathien ist überwiegend unverstanden (Dickinson 2017).

##### ■ ■ Multisystematrophie (MSA)

###### Multisystematrophie (MSA)

- Parkinson-Typ (MSA-P).
- Zerebellärer Typ (MSA-C).
- **Prävalenz, Inzidenz:** 5/100.000 Personen, mittleres Erkrankungsalter 60.–70. Lebensjahr.

###### — Klinische Leitsymptomatik:

- MSA-P: vorherrschend eher symmetrisches, hypokinetisch-rigides Parkinson-Syndrom, reduzierte Levodopa-Responsivität, häufiger irregulärer, höherfrequenter Haltetremor.
- MSA-C: Gang- und Extremitätenataxie, Okulomotorikstörung, skandierende Dysarthrie, Intentionstremor, begleitend Dysarthrie, inspiratorischer Stridor, Dysphagie, Dystonie.

- **Diagnostik:** Vorhandensein von mindestens einem Symptom der vegetativen Dysfunktion, progrediente Parkinson-Symptomatik (MSA-P) oder Ataxie (MSA-C).

- **Bildgebung:** cMRT (Atrophie von Putamen, mittlerem Kleinhirnstiel, Pons und Cerebellum, „hot cross bun“-Zeichen (kreuzförmige Hypointensität im Pons) und Putamen-Randzeichen (hypointenses Putamen mit hyperintensem Randsaum)).

- **Therapie:** Levodopa in höheren Dosierungen (bis maximal 1,5 g/Tag), Logopädie, Ergotherapie und Physiotherapie.

Tab. 4.5 Bekannte Genloci und krankheitsauslösende Gene bei der Parkinson-Krankheit

Gen	Locus (Chromosom)	Vererbungsmodus
SNCA (synuklein alpha gene)	PARK1/PARK 4 4q22.1	AD
PRKN	PARK 2 6q26	AR
PARK3	PARK 3 2p13	AD
Ubiquitin C-terminal hydrolase L1gene (UCHL1)	PARK 5 4p13	AD
PINK1	PARK 6 1p36	AR
PARK7	PARK7 1p36.23	AR
Leucine rich repeat kinase 2 (LRRK2)	PARK8 12q12	AD
PARK9	ATP13A2 1p36.13	AR
PARK10	PARK 10 1p32	unklar
GRB10 interacting GYF protein 2	PARK11 2Q37.1	AD
PARK12	PARK12 Xq21-q25	X-chromosomal
HTRA2	PARK13 2P13.1	AD
Phospholipase A2 group VI (PLA2G6)	PARK14 22q13.1	AR
F-box protein 7 (FBXO7)	PARK15 22q12.3	AR
PARK 16	PARK 16 1q32	unklar
VPS35 retromer complex component	PARK17 16q11.2	AD
Eukaryotic translation initiation factor 4 gamma 1 (EIF4G1)	PARK18 3q27.1	AD
DnaJ heat shock protein family (HSP40) member C6 (DNAJC6)	PARK19 1p31.3	AR
Synaptosomal protein 1 (SYNJ1)	PARK 20 21q22.1	AR
Transmembrane protein 230 (TMEM230)	PARK 21 20p13	AD
Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 2 (CHCHD2)	PARK 22 7p11.2	AD
Vacuolar protein sorting 13 homolog C (VPS13C)	PARK 23 15q22.2	AR
RIC3 acetylcholine receptor chaperone (RIC3)	11p15.4	AD

AR = autosomal-rezessiv, AD = autosomal-dominant.

$\alpha$ -Synukleinablagerungen finden sich bei der Multisystematrophie in unterschiedlichem Verteilungsmuster; insbesondere als gliale Zytoplasmaleinschlüsse in Oligodendrozyten, aber auch in den Neuronen selbst. Die Degeneration der spezifischen Hirnregionen (Zerebellum, Pons, Basalganglien) hat Auswirkungen auf die im Vordergrund stehende klinische Symptomatik. Die autonome Dysfunktion ist durch einen supraspinalen Zelluntergang gekennzeichnet. Der Untergang der parasympathischen und sympathischen präganglionären Nervenzellen führt zu vegetativen Symptomen wie Blasen- und Mastdarmstörungen bzw. orthostatischer Dysregulation.

#### ■■ Lewy-Körperchen-Erkrankung (Lewy Body Diseases, LBD)

##### Lewy-Körperchen-Erkrankung (Lewy Body Diseases, LBD)

- Parkinson-Erkrankung mit demenzieller Entwicklung (Parkinson's disease with dementia, PDD).
- Lewy-Körperchen Demenz („dementia with Lewy bodies“, DLB).
- **Prävalenz/Inzidenz:** 0,4% der über 65-Jährigen Personen, mittleres Erkrankungsalter: 50.–80. Lebensjahr
- **Klinische Leitsymptomatik:** progrediente Minderung der kognitiven Leistungen (insbesondere Aufmerksamkeit, Exekutivfunktion und visuell-räumliche Fähigkeit) mit Fluktuation der Symptomatik, optische Sinnestäuschungen/Halluzinationen, hypokinetisch-rigides Parkinson-Syndrom.
- **Diagnostik:** Anamnese, klinische Untersuchung, neuropsychologische Testung.
- **Bildgebung:** cMRT (Atrophie in Caudatum, Putamen und Thalamus), ggf. SPECT oder PET.
- **Therapie:**
  - Demenz: Cholinesterase-Inhibitoren (z. B. Donepezil, Rivastigmin),
  - hypokinetisch-rigides Parkinson-Syndrom: Levodopa,
  - psychotische Symptomatik: Clozapin, Quetiapin.

Bei der DLB finden sich in unterschiedlichen Hirnarealen Lewy-Körper mit einem hohen An teil an  $\alpha$ -Synuklein-Aggregaten in den Neuronen

(► Abb. 4.24). Hierzu zählen der Neokortex, das limbische System und der Hirnstamm. Die Verteilung der Lewy-Körper zeigt Ähnlichkeiten und mitunter fließende Übergänge zum IPS, und eine rein morphologische Abgrenzung der beiden Erkrankungen ist nicht möglich. Pathologisch kann man die Erkrankungsformen nach der Verteilung ihrer Proteinablagerungen in hirnspezifische Verlaufsformen unterteilen, die jedoch keine Korrelation mit der klinischen Symptomatik zeigen. Selten können auch neurofibrilläre „tangles“ und Amyloidplaques auftreten, wie man sie bei der senilen Demenz vom Alzheimer-Typ findet.

#### 4.3.5.2 Tauopathien

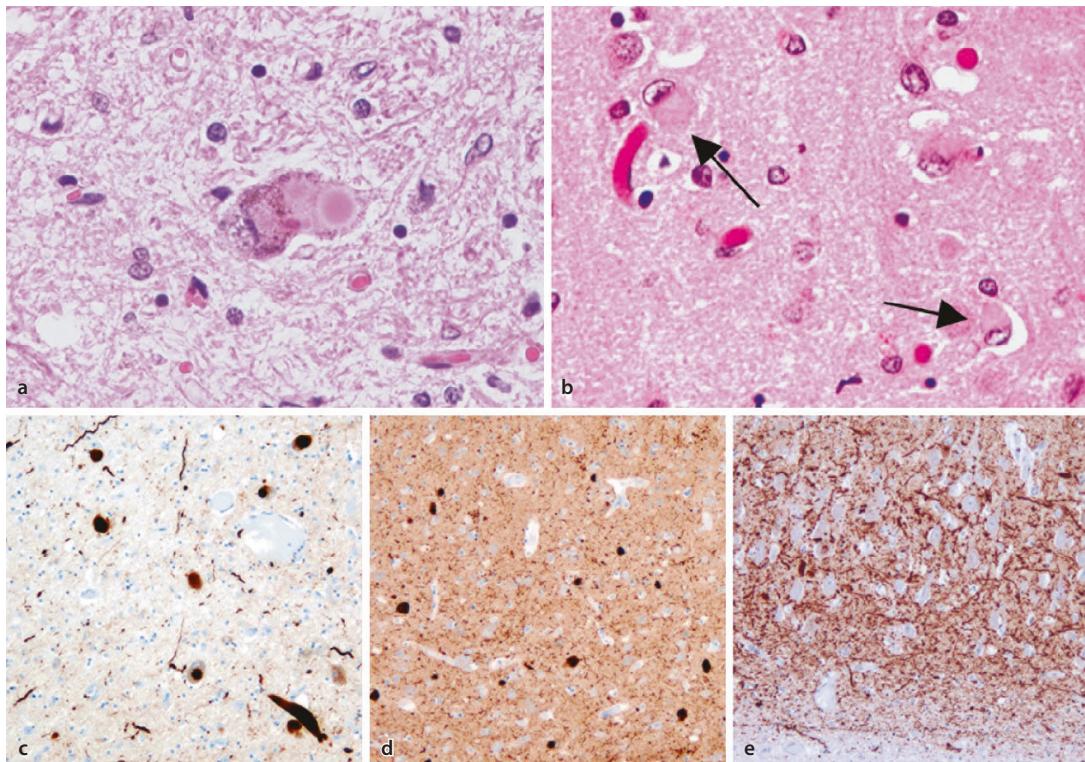
Die Tauopathien umfassen eine Gruppe von Krankheitsbildern, deren gemeinsames Merkmal eine Ansammlung von Tau-Protein in Neuronen, Oligodendrozyten und Astrozyten ist. Das Tau-Protein ist ein zytosolisches Protein, das Mikrotubuli bindet. Sechs Isoformen des Proteins sind bekannt und unterscheiden sich in der Anzahl bestimmter Domänen ab dem C- bzw. N-terminalen Ende. C-terminal verfügen die Isoformen über drei (3Repeat, 3R) oder vier (4Repeat, 4R) Mikrotubulin-bindende Domänen. Das Tau Protein tritt überwiegend in der 4R-Form auf (Litvan 2003) und wird daher als 4R-Tauopathie gekennzeichnet.

Zu den Tauopathien zählen unter anderem die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und die kortikobasale Degeneration (CBD), die hier dargestellt werden sollen. Morphologisch zeigen sich Unterschiede der astrozytären Tau-Ablagerungen bei der PSP im Vergleich zur CBD. Die weiteren neurodegenerativen Erkrankungen mit zugrundeliegender Tauopathie werden in ► Abschn. 4.2 („Demenzen“) besprochen.

#### ■■ Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)

##### Progressive supranukleäre Blickparese (PSP)

- Progressive supranukleäre Blickparese mit prädominan tem Parkinsonismus (PSP-P).
- Richardson-Syndrom (RS).
- Pure Akinesie mit Gang-Freezing (PAGF).
- Progressive nicht flüssige Aphasie (PNFA).
- Behaviorale Variante der frontotemporalen Demenz (bvFTD).



■ Abb. 4.24a–e Lewy-Körper-Demenz. a Lewy-Körperchen vom Hirnstamm-Typ, b Kortikale Lewy-Körperchen (Pfeile), c– Immunhistochemie für  $\alpha$ -Synuklein mit Darstel-

lung von Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten. (Aus: Remmeli 2012)

- Kortikobasales Syndrom (CBS).
- **Prävalenz/Inzidenz:** 5–10/100.000 Personen, mittleres Erkrankungsalter: 60.–70. Lebensjahr.
- **Klinische Leitsymptomatik:**
  - Richardson-Syndrom (40%): levodoparesistente, axiales, hypokinetisch-rigides Parkinson-Syndrom mit posturaler Instabilität und vertikal betonter supranukleärer Blickparese, Frontalhirnsyndrom mit Apathie, Exekutivfunktionsstörung, pseudobulbäre Sprech- und Schluckstörung,
  - PSP-P (20%): vorherrschend eher symmetrisches, hypokinetisch-rigides Parkinson-Syndrom, mit später auftretender zusätzlicher Symptomatik wie Okulomotorikstörung,
  - PAGF (5%): hypokinetisches Parkinson-Syndrom mit plötzlichen Gangblockaden ohne Rigor und Tremor,

- PNFA (5%): im Vordergrund stehende Aphasie,
- bvFTD (15%): ▶ Abschn. 4.2 („Demenzen“),
- CBS (10%): s. unten.
- **Bildgebung:** cMRT (Atrophie des Frontal- und Mittelhirns („Kolibri-Zeichen“), ggf. SPECT/PET).
- **Therapie:** Levodopa in höheren Dosierungen (bis maximal 1,5 g/Tag), Logopädie, Ergotherapie, Physiotherapie.

Bei der PSP zeigen sich 4R-Tau-Aggregate in den Basalganglien und im Hirnstamm, insbesondere in der Formatio reticularis. In den degenerierten Neuronen befinden sich neurofibrilläre Stäbchen, in den Oligodendrozyten imponieren die Tau-Ablagerungen in Form von „coiled bodies“ und in den Astrozyten in Form von Büscheln, den sogenannten „tufts“ (■ Abb. 4.25).

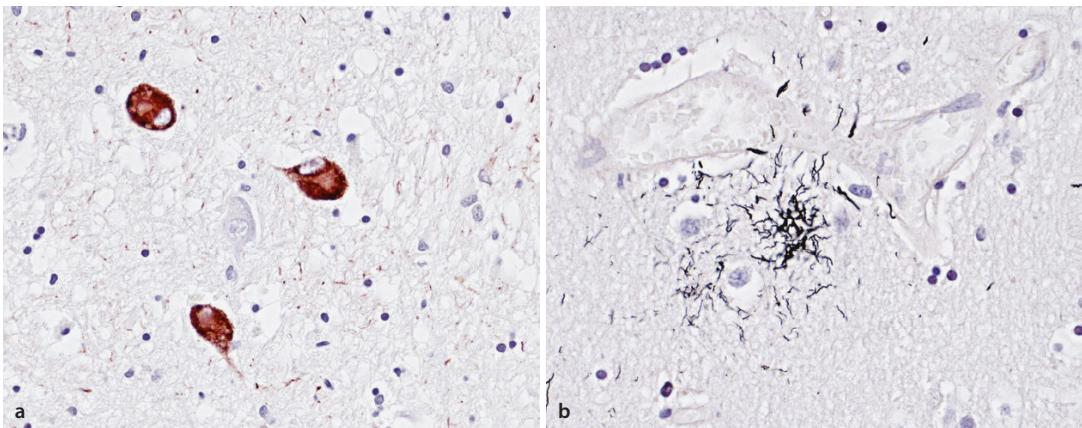


Abb. 4.25a, b Histopathologie bei PSP (Gallyas-Versilberung): a „globose tangles“ im Striatum (phosphorylierte Tau-Proteine). b „Tufted astrocyte“. (Aus: Remmeli 2012)

#### ■ ■ Kortikobasale Degeneration

##### Kortikobasale Degeneration (CBD, neuropathologische Diagnose): kortikobasales Syndrom (CBS, klinische Manifestation)

- **Prävalenz/Inzidenz:** 1/100.000 Personen, mittleres Erkrankungsalter: 60.–70. Lebensjahr.
- **Klinische Leitsymptomatik:** hypokinetisch-rigides Parkinson-Syndrom mit Dystonie und Myoklonus, reduzierte Levodopa-Responsivität, Alien-limb-Phänomen, Apraxie, kortikaler Sensibilitätsverlust, Aphasie, Verhaltensstörung.
- **Diagnostik:** Mindestens ein kortikales und ein extrapyramidales Symptom, neuropsychologische Testung.
- **Bildgebung:** cMRT (Parietallappenatrophie), SPECT oder PET.
- **Therapie:** Levodopa in höheren Dosierungen (bis maximal 1,5 g/Tag), Logopädie, Ergotherapie, Physiotherapie.

Die kortikobasale Degeneration ist ausschließlich eine pathologische Diagnose. Bei der CBD treten die Tau-Aggregate in den Astrozyten in Form von Plaques auf und ermöglichen somit pathologisch eine Abgrenzung zur PSP (Dickson 2002). Auch hier finden sich „coiled bodies“ in den Oligodendrozyten und neurofibrillären Stäbchen sowie zusätzlich ballonierte, achromatische Neurone (Abb. 4.26).

Der Neuronenuntergang umfasst überwiegend die Basalganglien. Die klinische Diagnose

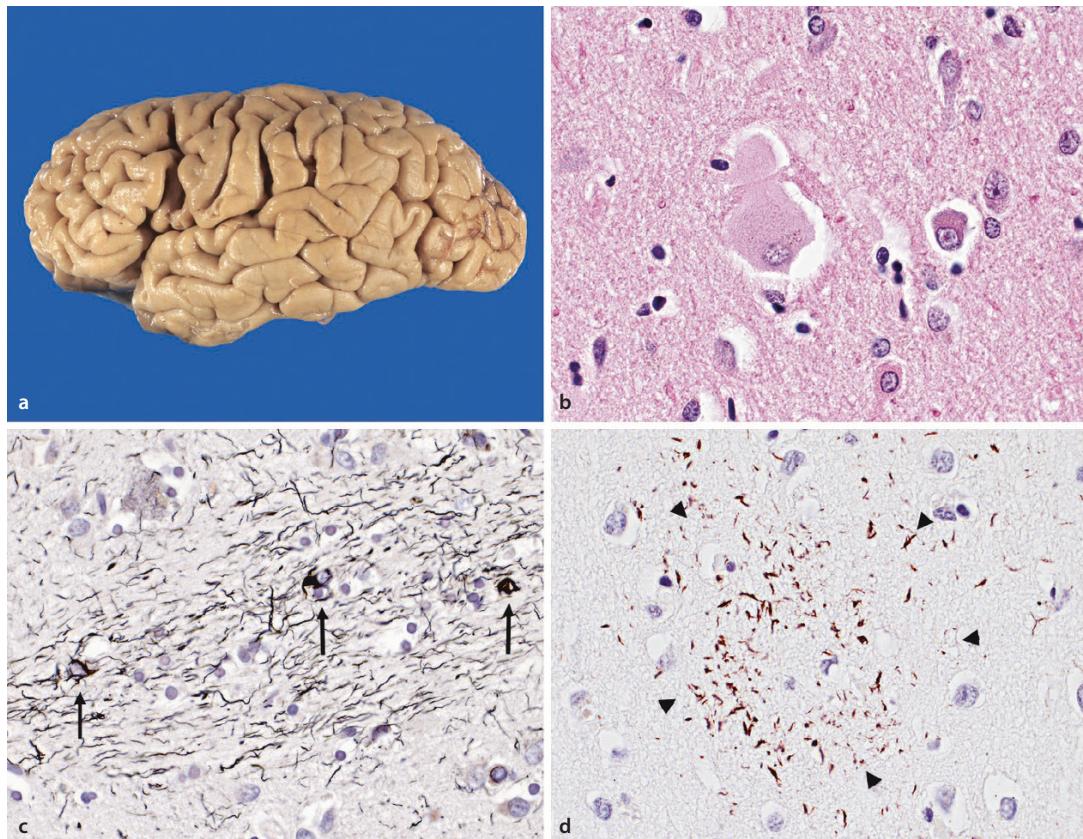
eines kortikobasalen Syndroms (CBS) kann auch mit anderen neuropathologischen Befunden vergesellschaftet sein. Die klinisch-pathologische Zuordnung ist somit nur eingeschränkt möglich und führt zum Auftreten zahlreicher, teilweise überlappender klinischer Syndrome.

#### 4.3.6 Symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome

Den sekundären Parkinson-Syndromen liegt primär eine nicht neurologisch bedingte Störung zu grunde. Die klinische Symptomatik ist exogen ausgelöst oder Begleiterscheinung einer spezifischen Therapie oder Erkrankung.

##### 4.3.6.1 Medikamenteninduzierte Parkinson-Syndrome

Medikamenteninduzierte Parkinson-Syndrome werden insbesondere durch Medikamente ausgelöst, die antagonistisch an Dopaminrezeptoren wirken. Hierzu zählen insbesondere die klassischen und atypischen Neuroleptika. Das Parkinson-Syndrom tritt meist in zeitlich engem Zusammenhang zur Einnahme des auslösenden Medikamentes auf. Die Kalziumkanalblocker Flunarizin und Cinarizin verfügen ebenfalls über eine antagonistische Wirkung an Dopaminrezeptoren. Die Liste der Medikamente, die ein symptomatisches Parkinson-Syndrom auslösen, ist lang und umfasst auch häufig verordnete Medikamente, wie die Gruppe der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer sowie verschiedene Antikonvulsiva. Viele dieser Medikamente lösen jedoch nur sehr selten ein



**Abb. 4.26** Kortikobasale Degeneration: **a** Rindenatrophie in der Präzentralregion. **b** Balloniertes Neuron im prämotorischen Kortex. **c** Zahlreiche fadenförmige neuritische Einschlüsse („threads“) und oligodendrogliale Ein-

schlüsse (Gallyas-Versilberung). **d** „Astrocytic plaque“ markiert durch Pfeilspitzen (phosphorylierungsunabhängiger Antikörper gegen Tau). (Aus: Remmele 2012)

Parkinson-Syndrom aus. Die zugrundeliegenden Pathomechanismen sind zumeist unverstanden. Medikamenteninduzierte Parkinson-Syndrome sind grundsätzlich reversibel (Mena M 2006).

#### 4.3.6.2 Toxininduzierte Parkinson-Syndrome

Auch die Exposition gegenüber Giftstoffen kann zum Auftreten eines sekundär ausgelösten Parkinson-Syndroms führen. Allen voran ist hier 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin (MPTP) zu nennen. MPTP führt zu einem umschriebenen Untergang von dopaminerigen Neuronen der Substantia nigra. Traurige Berühmtheit erlangte MPTP durch die Intoxikation von Drogenabhängigen in Kalifornien zu Beginn der 1980-er Jahre (Langston 1983). Den Effekt von MPTP macht man sich im Tiermodell der Parkinson-Erkrankung zu Nutze. Vergiftungen mit Mangan, Zyanid, Methanol und Kohlenmonoxid führen zu Schä-

den im Striatum und Globus pallidus und können dadurch ebenfalls ein Parkinson-Syndrom induzieren. Ein Therapieversuch mit Levodopa sollte bei diesen irreversiblen Schädigungen probatorisch erfolgen.

#### 4.3.6.3 Metabolisch bedingte Parkinson-Syndrome

Ein klinisches Parkinson-Syndrom kann in seltenen Fällen auch als Begleitsymptomatik bei einer (neuro-)metabolischen Erkrankung auftreten. Bei der posthypoxischen Enzephalopathie kann man bildgebend Läsionen in Striatum und Globus pallidus nachweisen. Als weitere metabolische Ursachen von Parkinson-Syndromen sind der Morbus Gaucher, Morbus Niemann-Pick-Typ C, die Gangliosidosen und Mitochondriopathien zu nennen (Stern 2014).

#### 4.3.6.4 Sonstige sekundäre Parkinson-Syndrome

Die subkortikale, arteriosklerotische Enzephalopathie (SAE) kann durch Gefäßveränderungen klinisch zu einem vaskulären Parkinson-Syndrom führen. Auch posttraumatisch, z. B. infolge eines Schädel-Hirn-Traumas, kann durch Schädigung der Basalganglien ein Parkinson-Syndrom entstehen. Nicht zuletzt können auch Entzündungen des ZNS klinisch zum Bild eines Parkinson-Syndroms führen.

#### 7 Fragen zur Lernkontrolle

- Welche Funktion hat Dopamin in der Basalganglienschleife?
- Wie viele Genloci sind beim hereditären (familiären) Parkinson-Syndrom bekannt?
- Was besagt die „False-Transmitter-Hypothese“?
- Was ist der Unterschied zwischen einem kortikobasalen Syndrom (CBS) und einer kortikobasalen Degeneration (CBD)?

#### Literatur

##### Literatur zu ▶ Abschn. 4.1

- Berlit P (Hrsg) (2012) Klinische Neurologie 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 507
- Braak H, Brettschneider J, Ludolph AC, Lee VM, Trojanowski JQ, Del Tredici K (2013) Amyotrophic lateral sclerosis – a model of corticofugal axonal spread. *Nat Rev Neurol* 9 (12): 708–14
- Brettschneider J, Arai K, Del Tredici K et al. (2014) TDP-43 pathology and neuronal loss in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord. *Acta Neuropathol* 128 (3): 423–37
- Brettschneider J, Del Tredici K, Toledo JB et al. (2013) Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 74 (1): 20–38
- Chiò A, Pagani M, Agosta F, Calvo A, Cistaro A, Filippi M (2014). Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis: Insights into structural and functional changes. *Lancet Neurol* 13: 1228–1240
- Dupuis L, Pradat PF, Ludolph AC, Loeffler JP (2011) Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 10: 75–82
- Hacke W (Hrsg) (2016) Neurologie, 14. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York, Abb. 33.3
- Geevasinga N, Menon P, Özdinler PH, Kiernan MC, Vucic S (2016) Pathophysiological and diagnostic implications of cortical dysfunction in ALS. *Nat Rev Neurol* 12 (11): 651–661
- Hübers A, Ludolph AC, Rosenbohm A, Pinkhardt EH, Weishaupt JH, Dorst J (2016) Amyotrophe Lateral-sklerose. Eine Multisystemdegeneration. *Nervenarzt* 87: 179–188
- Hübers A, Weishaupt JH, Ludolph AC (2013) Genetik der Amyotrophen Lateral-sklerose. *Nervenarzt* 84: 1213–1219
- Kassubek J, Müller HP, Del Tredici K et al. (2014) Diffusion tensor imaging analysis of sequential spreading of disease in amyotrophic lateral sclerosis confirms patterns of TDP-43 pathology. *Brain* 137 (Pt 6): 1733–40
- Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, Burrell JR, Zoing MC (2011) Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 377: 942–955
- Klöppel G, Kreipe HH, Remmeli W, Paulus W, Schröder JM (Hrsg.) *Neuropathologie* 3. Aufl. Springer-Verlag 2011
- Ludolph AC, Brettschneider J (2015) TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis – is it a prion disease? *Eur J Neurol* 22: 753–761
- Neumann M, Sampathu DM et al. (2006) Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314 (5796): 130–133
- Oakes JA, Davies MC, Collins MO (2017) TBK1: a new player in ALS linking autophagy and neuroinflammation. *Mol Brain* 10 (1): 5
- O'Reilly ÉJ, Wang H, Weisskopf MG, Fitzgerald KC, Falcone G, McCullough ML et al. (2013). Premorbid body mass index and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 14, 205–211
- Ravits J (2014) Focality, stochasticity and neuroanatomic propagation in ALS pathogenesis. *Exp Neurol* 262: 121–126
- Renton AE, Chiò A, Traynor BJ (2014) State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nature Neurosci* 17: 17–23
- Remmeli W (2012) *Neuropathologie*, 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 231
- Shynrye L, Hyung-Jun K (2014) Prion-like Mechanism in Amyotrophic Lateral Sclerosis: are Protein Aggregates the Key? *Exp Neurobiol* 24 (1): 1–7
- Synofzik M, Otto M, Ludolph AC, Weishaupt JH (2017) Genetische Architektur der amyotrophen Lateral-sklerose und frontotemporalen Demenz. Überlappung und Unterschiede. *Nervenarzt* 88: 728–735
- Tesfaye W, Tefera TW, Borges K (2016) Metabolic Dysfunctions in Amyotrophic Lateral Sclerosis Pathogenesis and Potential Metabolic Treatments. *Front Neurosci*. 2016; 10: 611
- Zhang Y (2011) Tunneling-nanotube. A new way of cell-cell communication. *Commun Integr Biol* 4 (3): 324–325

##### Literatur zu ▶ Abschn. 4.2

- American Psychiatric Association – APA (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. Arlington: American Psychiatric Publishing
- Ashford JW (2004) APOE genotype effects on Alzheimer's disease onset and epidemiology. *J Mol Neurosci* 23 (3): 157–165
- Bang J, Spina S, Miller BL (2015) Frontotemporal dementia. *Lancet* 386 (10004): 1672–1682
- Bartsch TP (2015) Störungen der Gedächtnisfunktion: Ein Überblick. Springer, Berlin Heidelberg New York

- 4**
- Bartsch T, Falkai P (2014) Gedächtnisstörungen: Diagnostik und Rehabilitation, Springer, Berlin Heidelberg New York
- Braak H, Braak E (1991) Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82 (4): 239–259
- Brettschneider J, Del Tredici K, Irwin DJ et al. (2014) Sequential distribution of pTDP-43 pathology in behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD). *Acta Neuropathol* 127 (3): 423–439
- Brettschneider J, Del Tredici K, Lee VM, Trojanowski JQ (2015) Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies. *Nat Rev Neurosci* 16 (2): 109–120
- Dilling H, Mombour W, Schmidt MH; WHO (1991) Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F, klinisch-diagnostische Leitlinien)
- Goedert M (2015) Neurodegeneration. Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled Abeta, tau, and alpha-synuclein. *Science* 349 (6248): 1255555
- Hardy J, Selkoe DJ (2002) The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297 (5580): 353–356
- Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J et al. (2015) Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 14 (4): 388–405
- Irwin DJ (2016) Tauopathies as clinicopathological entities. *Parkinsonism Relat Disord* 22 Suppl 1: S29–33
- Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S et al. (2012) A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature* 488 (7409): 96–99
- Jucker M, Walker LC (2013) Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature* 501 (7465): 45–51
- Majcher V, Goode A, James V, Layfield R (2015) Autophagy receptor defects and ALS-FTD. *Molecular and Cellular Neuroscience* 66: 43–52
- Schneider F, Fink GR (2013) Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Thal DR, Rub U, Orantes M, Braak H (2002) Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 58 (12): 1791–1800
- Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D (2015) Lewy body dementias. *Lancet* 386 (10004): 1683–1697
- Witt K, Deuschl G, Bartsch T (2013) Frontotemporal dementias. *Nervenarzt* 84 (1): 20–32
- Literatur zu ▶ Abschn. 4.3**
- Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard C (2005) Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol* 58 (5): 773–6
- Adler CH, Beach TG (2016) Neuropathological basis of nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Mov Disord* 31 (8): 1114–9
- Aminian KS, Strafella, AP (2013) Affective disorders in Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology* 26 (4): 339–44
- Antonini A, DeNotaris R (2004) PET and SPECT functional imaging in Parkinson's disease. *Sleep Med* 5 (2): 201–6
- Arai R, Karasawa N, Geffard M, Nagatsu I (1995) L-DOPA is converted to dopamine in serotonergic fibers of the striatum of the rat: a double-labeling immunofluorescence study. *Neurosci Lett* 11;195 (3): 195–8
- Attems J and Jellinger KA (2008) The dorsal motor nucleus of the vagus is not an obligatory trigger site of Parkinson's disease. *Neuropathol. Appl. Neurobiol* 34 (4): 466–7
- Barone P, Antonini A, Colosimo C et al. (2009) The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 15;24 (11): 1641–9
- Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K (2004) Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 318: 121–134
- Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K (2006) Gastric a-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 20;396 (1): 67–72
- Buddhala C, Loftin SK, Kuley BM, Cairns NJ, Campbell MC, Perlmuter JS (2015) Dopaminergic, serotonergic, and noradrenergic deficits in Parkinson disease. *Annals of Clinical Translational Neurology* 2 (10): 949–959
- Carta M, Carlsson T, Kirik D, Björklund A (2007) Dopamine released from 5-HT terminals is the cause of L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats. *Brain* 130 (Pt 7): 1819–33
- Carta M, Carlsson T, Muñoz A, Kirik D, Björklund A (2010) Role of serotonin neurons in the induction of levodopa- and graft-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25 Suppl 1: 174–9
- Cenci MA, Lundblad M (2006) Post- versus presynaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neurochem* 99 (2): 381–92
- Cersosimo MG, Benarroch EE (2008) Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. *Mov Disord* 15;23 (8): 1065–75
- Chahine LM, Rebeiz J, Rebeiz JJ et al. (2014) Corticobasal syndrome: Five new things. *Neurol Clin Pract* 4 (4): 304–312
- Cho SS, Aminian K, Li C, Lang AE, Houle S, Strafella AP (2017) Fatigue in Parkinson's disease: The contribution of cerebral metabolic changes. *Human Brain Mapping* 38 (1): 283–292
- de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S et al. (1997) Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. *European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 62 (1): 10–5
- Deng H, Wang P, Jankovic J (2017) The genetics of Parkinson disease. *Ageing Res Rev* 42: 72–85
- Desplats P, Lee HJ, Bae EJ, Patrick C et al. (2009) Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein. *Proc Natl Acad Sci USA* 4;106 (31): 13010–5
- Dickinson DW (2017) Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 46 Suppl 1: 30–33
- Dickson DW, Bergeron C, Chin SS et al. (2002) Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal

- degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 61 (11): 935–46
- Dilling H, Mombour W, Schmidt M (Hrsg) (2015) ICD-10 – Internationale Klassifikation psychischer Störungen, 10. Aufl. Hogrefe Verlag, Göttingen
- Doppler K (2017) Dermal phospho-alpha-synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 133 (4): 535–545
- Ehgoetz Martens, KA & Lewis, SJ (2017) Pathology of behavior in PD: What is known and what is not? *J Neurol Sci* 15;374: 9–16
- Engelander S, Isaacson O (2017) The Threshold Theory for Parkinson's Disease. *Trends Neurosci* 40 (1): 4–14
- Fahn S, Cohen G (1992) The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease: evidence supporting it. *Ann Neurol* 32 (6): 804–12
- Ferreira D, Guerra A (2015) Depression and Parkinson's disease: Role of the locus coeruleus. *European Psychiatry* 30, Suppl 1; 28–31
- Fitts W, Weintraub D, Massimo L, Chahine L, Chen-Plotkin A, Duda JE (2015) Caregiver report of apathy predicts dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disord* 21 (8): 992–5
- Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML, Petit D, Panisset M, Rompré S, Carrier J, Montplaisir J (2002) REM sleep behaviour disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 27;59 (4): 585–9
- Gallagher DA, Schrag A (2012) Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 46 (3): 581–9
- Gasser T (2005) Genetics of Parkinson's Disease. *Curr Opin Neurol* 18 (4): 363–9
- Hacke W (Hrsg) (2016) Neurologie, 14. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York, Abb. 24.1, 33.3
- Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H (2007) Parkinson's disease: a dual hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 33 (6): 599–614
- Jellinger KA (2010) Neuropathology in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Acta Neuropathol* 20 (6): 829–30
- Jenner P, Olanow CW (1996) Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* 47 (6 Suppl 3): 161–70
- Kaufmann H, Nahm K, Purohit D, Wolfe D (2004) Autonomic failure as the initial manifestation of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 28;63 (6): 1093–5
- Langston JW, Ballard P, Irwin I (1983) Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 25;219 (4587): 979–80
- Levy R, Dubois B (2006) Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortexbasal ganglia circuits. *Cerebral Cortex* 16 (7): 916–28
- Litvan I (2003) Update on epidemiological aspects of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 18 Suppl 6: S43–50
- Liu B, Fang F, Pedersen NL, Tillander A, Ludvigsson JF, Ekbom A, Svensson P, Chen H, Wirdefeldt K (2017) Vagotomy and Parkinson disease. A Swedish register-based match-cohort study. *Neurology* 23;88 (21): 1996–2002
- Maede T, Nagata K, Yoshida Y, Kannari K (2005) Serotonergic hyperinnervation into the dopaminergic denervated striatum compensates for dopamine conversion from exogenously administered L-DOPA. *Brain Res* 7;1046 (1–2): 230–3
- Mena MA, de Yébenes JG (2006) Drug-induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf* 5 (6): 759–71
- Michel PP, Hirsch EC, Agid Y (2002) Parkinson's disease: cell death mechanisms. *Rev Neurol* 158 (122): 24–32
- Mu L, Sobotka S, Chen J et al. (2013) Arizona Parkinson's Disease Consortium. Parkinson disease affects peripheral sensory nerves in the pharynx. *J Neuropathol Exp Neurol* 72 (7): 614–23
- Nutt JG (2003) Long-term L-DOPA therapy: challenges to our understanding and for the care of people with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 184 (1): 9–13
- Obeso JA, Grandas F, Vaamonde J, Luquin MR, Artieda J, Lera G, Rodriguez ME, Martinez-Lage JM (1989) Motor complications associated with chronic levodopa therapy in Parkinson's disease. *Neurology* 39 (11 Suppl 2): 11–9
- Olanow W, Schapira AH, Rascol O (2000) Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 23 (10 Suppl): 117–26
- Pauletti C, Mannarelli D, Locuratolo N, Pollini L, Curra A, Marinelli L (2017) Attention in Parkinson's disease with fatigue: Evidence from the attention network test. *J Neural Transmission* 124 (3): 335–345
- Postuma RB, Berg D, Stern M et al. (2015) MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 30 (12): 1591–601
- Remmele W (2012) Neuropathologie, 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Santiago, RM, Vital, MABF, Sato, MDO, Adam, GP (2016) Depression in Parkinson's disease is associated with a serotonergic system change secondary to neuroinflammation. *Int J Neurol Neurother* 3: 061
- Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P (2017) Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* 18 (7): 435–450
- Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C (2011) Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology* 13;77 (11): 1048–54
- Stern G (2014) Niemann-Pick's and Gaucher's diseases. *Parkinsonism Relat Disord* 20 Suppl 1: 143–6
- Suzuki M, Sango K, Wada K, Nagai Y (2018) Pathological role of lipid interaction with a-Synuclein in Parkinsons disease. *Neurochem Int* 3: 197–186 (17)30445-X
- Svensson E, Horváth-Puhó E, Thomsen RW, Djurhuus JC, Pedersen L, Borghammer P, Sorenson HT (2015) Vagotomy and subsequent risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 78 (4): 522–9
- Tanaka H, Kannari K, Maeda T, Tomiyama M, Suda T, Matsunaga M (1999) Role of serotonergic neurons in L-DOPA-derived extracellular dopamine in the striatum of 6-OHDA-lesioned rats. *Neuroreport* 25;10 (3): 631–4
- Tofaris GK, Spillantini MG (2007) Physiological and pathological properties of alpha-synuclein. *Cell Life Mol Sci* 64 (17): 2194–201
- Toledo JB, Gopal P, Raible K, Irwin DJ, Brettschneider J, Sedor S (2016) Pathological alpha-synuclein distri-

- bution in subjects with coincident Alzheimer's and Lewy body pathology. *Acta Neuropathologica* 131 (3): 393–409
- Weintraub D, Simuni T, Caspell-Garcia C, Coffey C, Lasch S, Siderowf A (2015) Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease. *Mov Disord* 30 (7): 919–27

# Vitaminmangel-Erkrankungen

A. Biesalski, D. Sturm

## 5.1 Wernicke-Enzephalopathie – 166

- 5.1.1 Thiamin – 166
- 5.1.2 Wichtige Thiaminquellen – 166
- 5.1.3 Thiaminstoffwechsel – 167
- 5.1.4 Pathologie/Histopathologie – 168
- 5.1.5 Pathophysiologische Folgen des Thiaminmangels – 168

## 5.2 Funikuläre Myelose – 171

- 5.2.1 Cobalamin (Vitamin B<sub>12</sub>) – 171
- 5.2.2 Wichtige Cobalaminquellen – 172
- 5.2.3 Ursachen eines Cobalaminmangels – 172
- 5.2.4 Cobalaminstoffwechsel – 172
- 5.2.5 Pathophysiologische Auswirkungen des Cobalaminmangels – 174
- 5.2.6 Pathologie/Histopathologie – 176
- 5.2.7 Neurologische Manifestation – 177

## Literatur – 177

## 5.1 Wernicke-Enzephalopathie

A. Biesalski, D. Sturm

### ■■ Zum Einstieg

Die Wernicke-Enzephalopathie ist ein klinisch heterogenes Krankheitsbild, das durch einen Mangel an Vitamin B<sub>1</sub> (Thiamin) hervorgerufen wird. Die typische Symptomtrias besteht aus Augenbewegungsstörung, Bewusstseinsstörungen und einer Ataxie. Durch die zentrale Rolle des B-Vitamins im zellulären Energiestoffwechsel setzen Mangelzustände unterschiedliche zellschädigende Mechanismen in Gang, die in diesem Beitrag näher betrachtet werden. Zudem wird eine Verknüpfung zu histopathologischen Befunden der Erkrankung hergestellt. Nur eine frühzeitige Substitutionstherapie dieser potenziell letal verlaufenden Erkrankung verringert das Risiko residualer neurologischer Störungen.

#### Wernicke-Enzephalopathie

- Neurodegenerative Erkrankung, durch einen Mangel an Vitamin B<sub>1</sub> (Thiamin)
- Ursachen: Alkoholismus, gastrointestinale Operationen, medikamenteninduziert.
- Prävalenz: In der BRD auf 0,3–0,8% geschätzt.
- Klinik: Charakteristische Symptomtrias aus Augenbewegungsstörungen, Bewusstseinsstörungen und Ataxie. Das Spektrum an Symptomen ist jedoch bedeutend weiter; rund 20% aller Patienten mit Wernicke-Enzephalopathie weisen keines der Kardinalsymptome auf. Die vollständige Trias zeigt sich nur bei 16–20% der Patienten.
- Therapie: (intravenöse oder intramuskuläre) Gabe von Thiamin.
- Mortalität: Unbehandelt wird die Mortalität auf 17% geschätzt, eine vollständige Restitutio ad integrum ist selten, insbesondere mnestische Störungen haben eine schlechte Rückbildungstendenz (Korsakow-Syndrom).

Die Wernicke-Enzephalopathie ist eine neurodegenerative Erkrankung, die auf einen Mangel an Vitamin B<sub>1</sub> (Thiamin) zurückzuführen ist. In westlichen Industrienationen sind insbesondere

alkoholabhängige Menschen von der Erkrankung betroffen, die Mangelerscheinung kann jedoch ebenfalls Folge gastrointestinaler Operationen oder medikamenteninduziert sein (Rodriguez-Pardo et al. 2015; Kröll et al. 2015). Neben zentralnervösen Strukturen kann sich ein Vitamin B<sub>1</sub>-Mangel auch am peripheren Nervensystem und kardial manifestieren (Beriberi).

Die Mortalität der Erkrankung wird auf 17% geschätzt – im Akutfall kann es zu lebensbedrohlichen Zuständen kommen, sie gehen einher mit vegetativer Dysregulation (Tachykardien, Hypo-/Hyperthermie) und können zum Koma führen. In diesem Beitrag werden die Grundlagen des Thiaminstoffwechsels dargestellt. Anschließend wird auf die pathophysiologischen Folgen eines Thiaminmangels eingegangen.

### 5.1.1 Thiamin

Vitamin B<sub>1</sub> (Thiamin) ist ein lebenswichtiges, wasserlösliches Vitamin, das mit der Nahrung aufgenommen wird (Abb. 5.1).

- Gesamtkörperbestand 25–30 mg,
- 40% in der Muskulatur,
- normaler Serumspiegel 5–12 µg/dl,
- täglicher Bedarf 1,1–1,4 mg/Tag,
- biologische Halbwertszeit 9,5–18,5 Tage,
- keine Speicherung möglich, Ausscheidung renal,
- erhöhter Bedarf bei kritisch erkrankten Menschen, schwangeren/stillenden Frauen und Kindern.

### 5.1.2 Wichtige Thiaminquellen

Thiamin ist nahezu in allen pflanzlichen und tierischen Nahrungsmitteln vorhanden.

- **Pflanzlich** (nicht phosphorylierte Form) findet es sich insbesondere in ungemahlenem Getreide, Nüssen, Sonnenblumenkernen und Bohnen.
- **Tierisch** (überwiegend als biologisch aktives Thiaminpyrophosphat, TPP (= Thiamindiphosphat, TDP) zeigen sich hohe Konzentrationen in Leber, Nieren oder magerem Schweinefleisch.

Durch Kochen der Nahrung wird das hitzeempfindliche Vitamin zerstört.

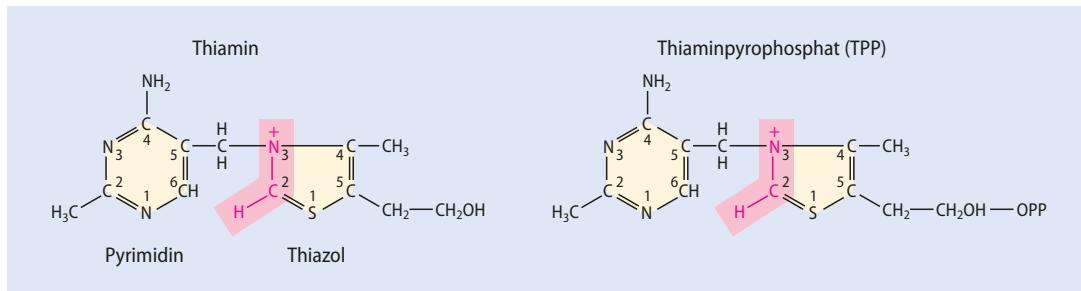


Abb. 5.1a, b Thiamin (a) besteht aus einem Thiazol- und einem Pyrimidinring, die über eine Methylengruppe miteinander verbunden sind. Durch Phosphorylierung

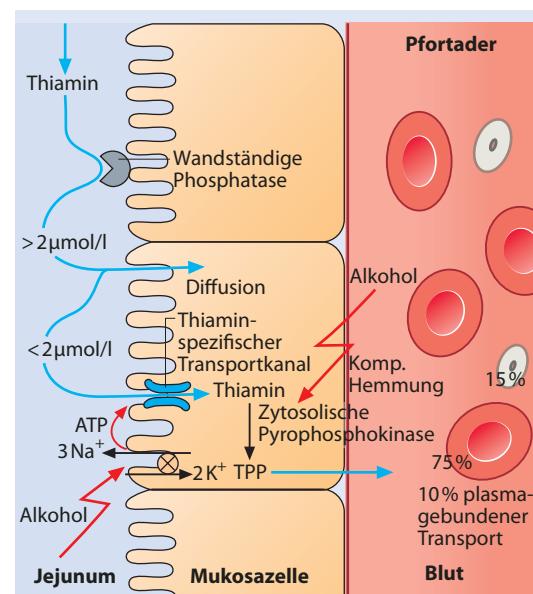
wird es in seine biologisch aktive Form Thiaminpyrophosphat (TPP) umgewandelt (b).

### 5.1.3 Thiaminstoffwechsel

Im menschlichen Körper kann Vitamin B<sub>1</sub> nur in Form von TPP genutzt werden. Im Blut liegt das Vitamin innerhalb der Erythrozyten (75%), Leukozyten (15%) oder plasmatisch, (z. B. an Albumin gebunden) vor. Es gelangt über die Pfortader in die Leber und von dort zu den Zielorganen (Abb. 5.2). Das Vitamin wird insbesondere in Leber, Niere, Gehirn (hier vor allem in Astrozyten) und im Herzmuskel gebraucht – dort finden sich Zellen, die zur Aufrechterhaltung ihres Stoffwechsels auf eine besonders hohe Glukosezufuhr angewiesen sind. Um die Gehirnzellen zu erreichen, überwindet Thiamin die Blut-Hirn-Schranke sowohl durch aktive als auch durch passive Transportmechanismen.

**Thiaminpyrophosphat** (TPP) ist Ko-Enzym aller oxidativen Decarboxylierungen (Abb. 5.3). Insbesondere in drei Reaktionen übernimmt TPP eine wichtige Funktion in der Kohlehydrat- bzw. Glukoseverwertung. Sie sind innerhalb der Mitochondrien lokalisiert und dienen der Energiebereitstellung für die Zelle.

- TPP wirkt als Ko-Enzym der  $\alpha$ -Ketoglutarat-Dehydrogenase. Dabei wird  $\alpha$ -Ketoglutarat im Zitratzyklus zu Succinyl-CoA und  $\text{CO}_2$  verstoffwechselt. Succinyl-CoA wird zudem zur Bildung von Häm gebraucht, was antioxidative Wirkung hat. Eine der ersten Folgen eines TPP-Mangels ist ein Funktionsverlust dieses Enzyms.
- TPP ist Ko-Enzym der Pyruvat-Dehydrogenase. Es katalysiert die Umwandlung von Pyruvat zu Acetyl-CoA und  $\text{CO}_2$ .
- TPP ist Ko-Enzym der Transketolase. Dieses Enzym wird an verschiedenen Stellen im Pentosephosphatweg gebraucht



Die Resorption von Thiamin erfolgt konzentrationsabhängig insbesondere im Jejunum. Nach Dephosphorylierung durch Phosphatasen in der Darmwand gelangt es ab jejunalen Konzentrationen  $> 2 \mu\text{mol/l}$  über (passive) Diffusion in die Mukosazellen. Bei Konzentrationen  $< 2 \mu\text{mol/l}$  wird Thiamin über ATP-abhängige, Thiamin-spezifische Transportkanäle aufgenommen. Intrazellulär wird das Thiamin durch die zytosolische Pyrophosphokinase zum ko-enzymatisch wirksamen TPP phosphoryliert. Der Konsum von Alkohol verhindert die Thiaminresorption durch Hemmung der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. Dies führt zur Down-Regulation der Thiamin-spezifischen Transportkanäle. Auch die intrazelluläre Aktivierung des Vitamins kann von Alkohol durch kompetitive Hemmung der zytosolischen Pyrophosphokinase verhindert werden.

Abb. 5.2 Thiaminstoffwechsel

- Darüber hinaus hat TPP einen Einfluss auf den Stoffwechsel verzweigtkettiger Aminosäuren (Ko-Enzym der verzweigtkettigen Ketosäuren-Dehydrogenase).

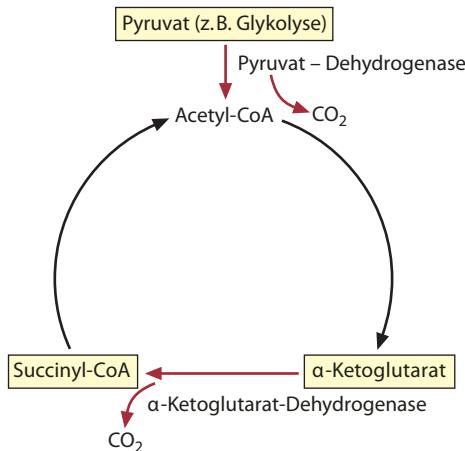


Abb. 5.3 Thiaminpyrophosphat (TPP) ist Ko-Enzym für Schlüsselreaktionen innerhalb des Zitratzyklus. Dargestellt sind nur die für Thiamin relevanten Teilschritte

#### 5.1.4 Pathologie/Histopathologie

Von einem Thiaminmangel sind in erster Linie die hypoglykämieempfindlichen Hirnregionen betroffen. Zu ihnen gehören der Thalamus, die Mammillarkörper, die Colliculi inferiores im Mesencephalon sowie die im Hirnstamm gelegenen Vestibularis- und Olivenkerne (Hazell und Butterworth 2009). Es zeigen sich petechiale Einblutungen und ein spongiöser Gewebezerfall dieser Bereiche, die Corpora mammillaria stellen sich verkleinert und rostbraun verfärbt dar.

**Mikroskopisch** zeigen sich Ischämien im Bereich des Thalamus und der Olivenkerne. Die Schädigungen betreffen überwiegend Gliazellen. Daneben finden sich spongiöse Einblutungen in Teilen des Hirnstamms, insbesondere des Colliculus inferior, als Folge der lokalisierten Blutungsneigung, sowie eine Proliferation der Mikroglia (Alfadhal et al. 2014).

Die neuropathologischen Veränderungen betreffen jedoch nicht jeden Patienten in gleicher Weise: Lediglich Läsionen der dorsomedialen Anteile des Thalamus sind in großer Regelmäßigkeit nachweisbar. Schädigungen der Mammillarkörper betreffen nur 50% der Patienten, und nur in etwa einem Drittel der Fälle sind auch Teile des Kleinhirnwurmes (Vermis cerebelli) geschädigt (Sechi und Serra 2007). Diese Heterogenität erklärt das nur selten einheitliche klinische Bild der Wernicke-Enzephalopathie.

**MR-tomographisch** lassen sich typischerweise symmetrische Veränderungen der betroffenen

Regionen erkennen (Abb. 5.4). Anhand der Läsionen lässt sich bildmorphologisch keine Aussage über die Ätiologie einer Wernicke-Enzephalopathie (z. B. alkoholisch vs. nicht alkoholisch) treffen. Zeigt sich im MRT eine kortikale Beteiligung, spricht das für eine schlechte Prognose. Abhängig von einer schnellen Thiaminsubstitution können die MRT-Veränderungen reversibel sein.

#### 5.1.5 Pathophysiologische Folgen des Thiaminmangels

Sind die Thiaminvorräte des Körpers aufgebraucht, leiden alle Körperzellen, die auf Energie aus den Mitochondrien angewiesen sind, darunter. Im Gehirn sind insbesondere hypoglykämieempfindliche Regionen wie der Thalamus oder die Corpora mammillaria von dem Vitaminmangel betroffen. Die resultierenden Schädigungen lassen sich in **vier wichtige pathophysiologische Wege** einteilen, die im Folgenden beschrieben sind (s. auch Abb. 5.5).

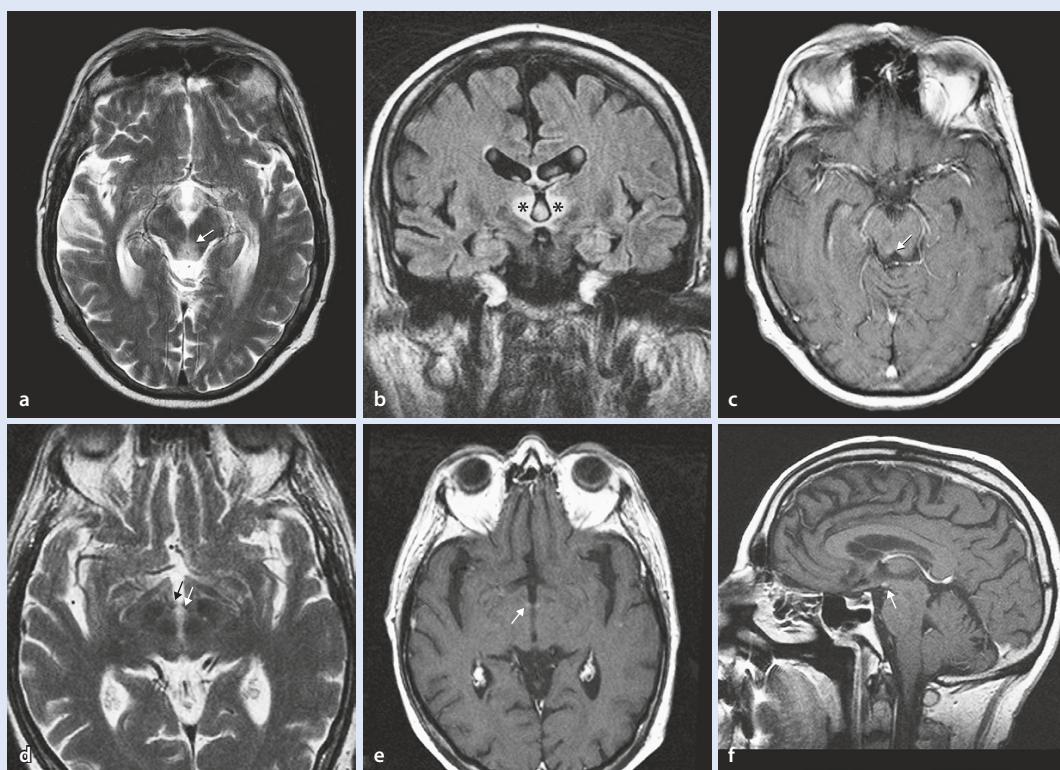
➤ **Astrozyten als zentrale, Glukose verstoffwechselnde Zellen sind besonders früh von einem Thiaminmangel betroffen. Fast alle Enzyme des Zitratzyklus bzw. thiaminabhängige Enzyme sind in Astrozyten in wesentlich höheren Konzentrationen enthalten als in Neuronen. Fehlt TPP als Ko-Enzym der α-Ketoglutarat-Dehydrogenase, entfällt der Zitratzyklus als Energielieferant. Das Fehlen von ATP führt zu einer Störung der Membran- und Zellfunktion der Astrozyten.**

#### ■ Die Rolle der Astrozyten in der Wernicke-Enzephalopathie

Astrozyten sind wesentlich mehr als die „Stützzellen des Nervensystems“. Sie haben eine zentrale Rolle innerhalb des Kohlehydratstoffwechsels. Fast alle Enzyme des Zitratzyklus (wie die Alpha-Ketoglutarat-DH und Pyruvat-DH) als auch die Transketolase, sind in Astrozyten in wesentlich höheren Konzentrationen enthalten als in Neuronen. Dadurch sind sie von einem Thiaminmangel in erster Linie betroffen.

Zu den Aufgaben der Astrozyten gehören (u. a.):

- Regulierung der Kaliumkonzentration im extrazellulären Raum,
- Aufnahme und Inaktivierung freigesetzter Neurotransmitter (z. B.: Glutamat via GLT-1



Bei der Wernicke-Enzephalopathie zeigen sich charakteristische Veränderungen in der MRT-Untersuchung des Gehirns. Sie finden sich sowohl in T2-gewichteten Sequenzen (T2w und FLAIR), als auch in (kontrastmittelgestützten) T1-gewichteten Sequenzen. T2-Hyperintensitäten korrelieren neuropathologisch mit einer spongiformen Degeneration des Neuropils. Kontrastmittelaufnehmende Läsionen in T1-gewichteten Bildern hingegen stellen das bildmorphologische Korrelat einer gestörten Blut-Hirn-Schranke dar. Häufig treten symmetrische Veränderungen auf, die typischerweise in den Thalamus, den Corpora mamillaria, dem Tegmentum mesencephali und periaquäduktalen Regionen lokalisiert sind.

Pathologische Befunde finden sich auch in den diffusionsgewichteten Sequenzen der MRT. Dabei entsprechen Hyperintensitäten mit einem parallel vorliegenden normalen oder gesteigerten ADC einem vasogenen Ödem und Hyperintensitäten mit einem erniedrigtem ADC einem zytotoxischen Ödem.

■ Abb. 5.4a-f a-c Wernicke-Enzephalopathie bei Alkoholabusus. Signalsteigerung und KM-Aufnahme im perimesencephalen Grau (Pfeile in a und c), sowie Signalsteigerungen im medialen Thalamus bilateral (Sterne in b).

(a T2w; b FLAIRw; c T1w + KM). d-f Chronische Wernicke-Enzephalopathie. Atrophie und KM-Aufnahme der Corpora mammillaria (Pfeile). (a T2w; b, c T1w+KM). (Aus Linn et al. 2011)

und GLAST in der Astrozytenmembran) und Kommunikation mit Neuronen (z. B. über den Austausch von Laktat oder Glutamin),

- Aufrechterhaltung der Flüssigkeits- und Elektrolythomöostase (z. B. über Aquaporin-4-Kanäle),
- Bildung der Blut-Hirn-Schranke.

### 5.1.5.1 Störung der Zellfunktion

Durch die Störung der Membranfunktion wird die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase in ihrer Funktion beeinträchtigt. Folge ist ein Anstieg der Kaliumkonzentration im extrazellulären Raum. Darüber hinaus kommt es

zur Down-Regulation der Glutamatrezeptoren GLT-1 und GLAST in der Astrozytenmembran, deren Aufgabe normalerweise die Aufnahme des Neurotransmitters ist: Der resultierende Anstieg des Glutamats im extrazellulären Raum geht einher mit einer exzitotoxischen Wirkung des Neurotransmitters auf umliegende Zellen. Daneben kommt es zu einer gestörten Zellkommunikation zwischen Astrozyten und Neuronen.

### 5.1.5.2 Lokale Gerinnungsstörung

Es wird eine lokale Gerinnungshemmung beobachtet. Sie ist möglicherweise Ursache der neuro-

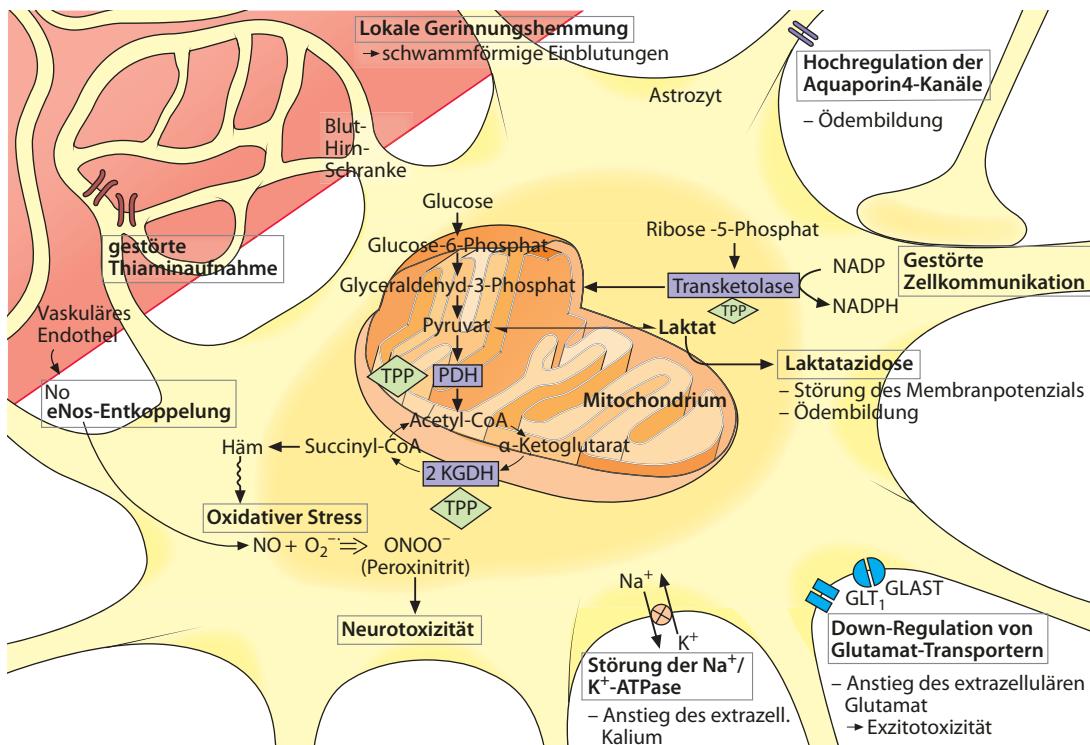


Abb. 5.5 Übersicht über pathophysiologische Vorgänge bei der Wernicke-Enzephalopathie

pathologisch beschriebenen, spongiösen Hämorrhagien.

### 5.1.5.3 Ausbildung eines Zellödems

Daneben wurde eine verstärkte Expression der Aquaporin-4-Wasserkanäle in der Membran betroffener Astrozyten beobachtet, die letztlich zum Einstrom von Wasser in die Zelle führt und so die Bildung eines Zellödems verstärkt.

### 5.1.5.4 Immunreaktion/Inflammation

Neben der schwerwiegenden Beeinträchtigung der Astrozyten wurde eine Proliferation der Mikroglia beobachtet, die sich auf eine frühe Immunreaktion zurückführen lässt. Es kommt zur Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine (IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$ , AIF1, Osteopontin), Chemokine (MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP- $\beta$ , GRO-1) und Interferone (IFNs), die die lokale Entzündungsreaktion und Bildung eines zytotoxischen Ödems weiter fördern. Möglicherweise sind genetische Ursachen für eine gesteigerte Entzündungsreaktion in den hypoglykämieempfindlichen Hirnregionen verantwortlich.

Durch den gestörten Ablauf des Zitratzyklus (bzw. konsekutiv auch der Atmungskette) fallen zusätzlich freie Radikale an. Es entsteht oxidativer

Stress. Durch die Bildung von Peroxinitrit ( $ONOO^-$ ) verstärkt sich die Entzündungsreaktion der betroffenen Zellen.

#### Glukosegabe bei Verdacht auf einen Thiaminmagel: ja oder nein?

In vielen Lehrbüchern wird zu einer Thiaminsubstitution vor einer Glukosegabe geraten. Die theoretische Idee dahinter ist, dass eine primäre Gabe von Glukose durch Ankurbelung der Stoffwechselwege, in denen Thiamin als Ko-Faktor benötigt wird, das letzte im Körper befindliche Thiamin verbraucht. Als Folge wird das beschleunigte Auftreten einer Wernicke-Enzephalopathie postuliert. Tatsächlich gibt es dafür keine überzeugenden wissenschaftlichen Belege. Seit den 1950-er Jahren wurden nur wenige Case Reports und Fallserien zu diesem Thema publiziert. Darin wurden intensivmedizinisch betreute Patienten beschrieben, die über mehrere Tage hinweg ausschließlich parenteral Glukoselösungen erhielten und in der Folge eine schwere Wernicke-Enzephalopathie entwickelten. Die heutzutage eingesetzten Produkte zur Ernährung schwerkranker Patienten enthalten in der Regel ausreichende Mengen zugesetzter Vitamine.

**In Notfallsituationen sollte zunächst eine Hypoglykämie ausgeglichen werden und insbesondere bei mangelernährten oder alkoholkranken Patienten generell auf eine sofortige, ergänzende Thiaminsubstitution geachtet werden.**

## 2 Fragen zur Lernkontrolle

- Für welche Enzyme ist Thiamin von essentieller Bedeutung?
- Warum sind insbesondere alkoholabhängige Menschen gefährdet, an einer Wernicke-Enzephalopathie zu erkranken?
- Was sind wesentliche pathophysiologische Mechanismen der Wernicke-Enzephalopathie auf zellulärer Ebene?
- Welche neuropathologischen Befunde finden sich bei der Wernicke-Enzephalopathie?

## 5.2 Funikuläre Myelose

### A. Biesalski

#### ■■ Zum Einstieg

Die funikuläre Myelose ist die neurologische Manifestation eines Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels und geht mit einer subakuten bis akuten Degeneration der Hinter- und zum Teil auch der Seitenstränge des Rückenmarks einher. Die Vitamin B<sub>12</sub>-Mangelerkrankung kann im Rahmen unterschiedlicher gastrointestinaler Resorptionsstörungen, nach Magen-Darm-Operationen, durch Mangernahrung, infolge eines gesteigerten Bedarfs oder durch Medikamenten Nebenwirkungen hervorgerufen werden. Selbst bei frühzeitiger Diagnosestellung und Vitaminsubstitution verbleiben bei ca. 50% der Patienten Residuen bis hin zu schweren Behinderungen. Im vorliegenden Beitrag werden die Ursachen des Vitaminmangels sowie die Pathomechanismen der spinalen Degeneration dargestellt. Auch parallel auftretende Symptome wie hämatologische und gastrointestinale Störungen werden am Rande behandelt.

### Funikuläre Myelose

- Ein Mangel an Vitamin B<sub>12</sub> führt zu einem Nebeneinander hämatologischer, gastrointestinaler sowie neurologischer und/oder psychiatrischer Symptome. Sie können sowohl gemeinsam als auch einzeln in Erscheinung treten.
- **Ursachen:** Gastrointestinale Erkrankungen/Resorptionsstörungen, gesteigerter Bedarf, vegane Ernährung, chronischer Alkoholabusus, Medikamenten Nebenwirkungen.

- Beide Geschlechter gleichermaßen betroffen, selten unterhalb des 40. Lebensjahres.
- **Klinik:** Etwa 40–50% der Patienten mit niedrigem Vitamin B<sub>12</sub>-Serumspiegel zeigen neurologische Symptome. Daneben finden sich häufig Veränderungen des Blutbildes, meist in Form einer makrozytären Anämie. Nur ca. 1/3 der neurologisch erkrankten Patienten weist zugleich hämatologische Veränderungen auf.
- **Therapie:** Gabe von Vitamin B<sub>12</sub> in Kombination mit Folsäure.
- **Prognose:** Bei frühzeitigem Therapiebeginn können sich v. a. sensible Beschwerden innerhalb von wenigen Wochen vollständig zurückbilden. In mindestens 50% der Fälle wird *keine Restitutio ad integrum* erreicht.

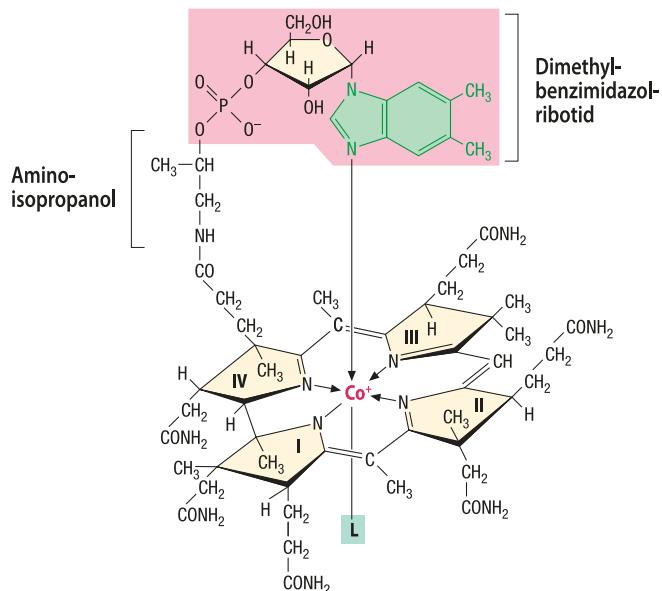
Der Begriff funikuläre Myelose beschreibt die subakute Degeneration von Hinter- und Seitensträngen des Rückenmarks infolge eines Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels. Die Mangelerkrankung hat nicht nur neurologische Folgen, sondern betrifft ebenso das hämatologische sowie gastrointestinale Organ- system. In diesem Beitrag wird zunächst auf den Cobalaminstoffwechsel sowie die Ursachen eines erworbenen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels eingegangen. Anschließend werden die pathophysiologischen Auswirkungen der Mangelerkrankung betrachtet. Schwerpunkt ist hierbei die spinale Degeneration.

### 5.2.1 Cobalamin (Vitamin B<sub>12</sub>)

Vitamin B<sub>12</sub> ist ein lebenswichtiges, wasserlösliches Vitamin, das mit der Nahrung aufgenommen wird (Abb. 5.6).

- Gesamtkörperbestand 2–5 mg, täglicher Bedarf 2–3 µg/Tag,
- Speicherung zu ca. 60% in der Leber, ca. 30% in der Skelettmuskulatur,
- normaler Serumspiegel 150–300 ng/l,
- biologische Halbwertszeit 1–2 Jahre,
- kaum renale Ausscheidung, überwiegende Rückresorption des Vitamins im terminalen Ileum,
- erhöhter Bedarf bei schwangeren/stillenden Frauen, alten sowie kritisch erkrankten Menschen.

Abb. 5.6 Vitamin B<sub>12</sub> enthält ein zentralgelegenes Cobalt-Atom sowie mehrere Aminogruppen, was ihm den Namen Cobalamin einbrachte. Die biologisch aktiven Derivate des Vitamins enthalten zusätzlich eine Methylgruppe (Methylcobalamin) oder eine Adenosylgruppe (Adenosylcobalamin). (Aus: Heinrich et al. 2014)



## 5.2.2 Wichtige Cobalaminquellen

Cobalamin wird von Mikroorganismen des Darms produziert. Die Aufnahme erfolgt ausschließlich über tierische Produkte. Innereien wie Leber oder Niere, aber auch Muskelfleisch oder Fisch enthalten ausreichende Mengen des Vitamins. Auch Milch, Käse oder Eier vermögen den Bedarf an Cobalamin zu decken. Auch im menschlichen Kolon finden sich Bakterien, die das B-Vitamin produzieren. Da dies jedoch distal des terminalen Ileums geschieht, geht das Vitamin durch die Ausscheidung verloren.

## 5.2.3 Ursachen eines Cobalaminmangels

Die häufigste Ursache eines Cobalaminmangels ist die mangelnde Resorption des B-Vitamins infolge eines absoluten oder relativen Mangels an „intrinsic factor“ (IF). Ausgangspunkt hierfür ist häufig eine atrophische Gastritis Typ A mit Bildung von Antikörpern gegen Parietalzellen der Magenschleimhaut. Auch mildere Gastritisformen oder eine Achlorhydrie mit verminderter Magensäureproduktion können die Aufnahme von Cobalamin negativ beeinflussen (Abb. 5.7). Hinzu kommen gestörte Resorptionsmechanismen durch Erkrankungen des Ileums (beispielsweise Colitis ulcerosa, Divertikulose u. v. m.), die die Aufnahme des Cobalamin-IF-Komplexes erschweren.

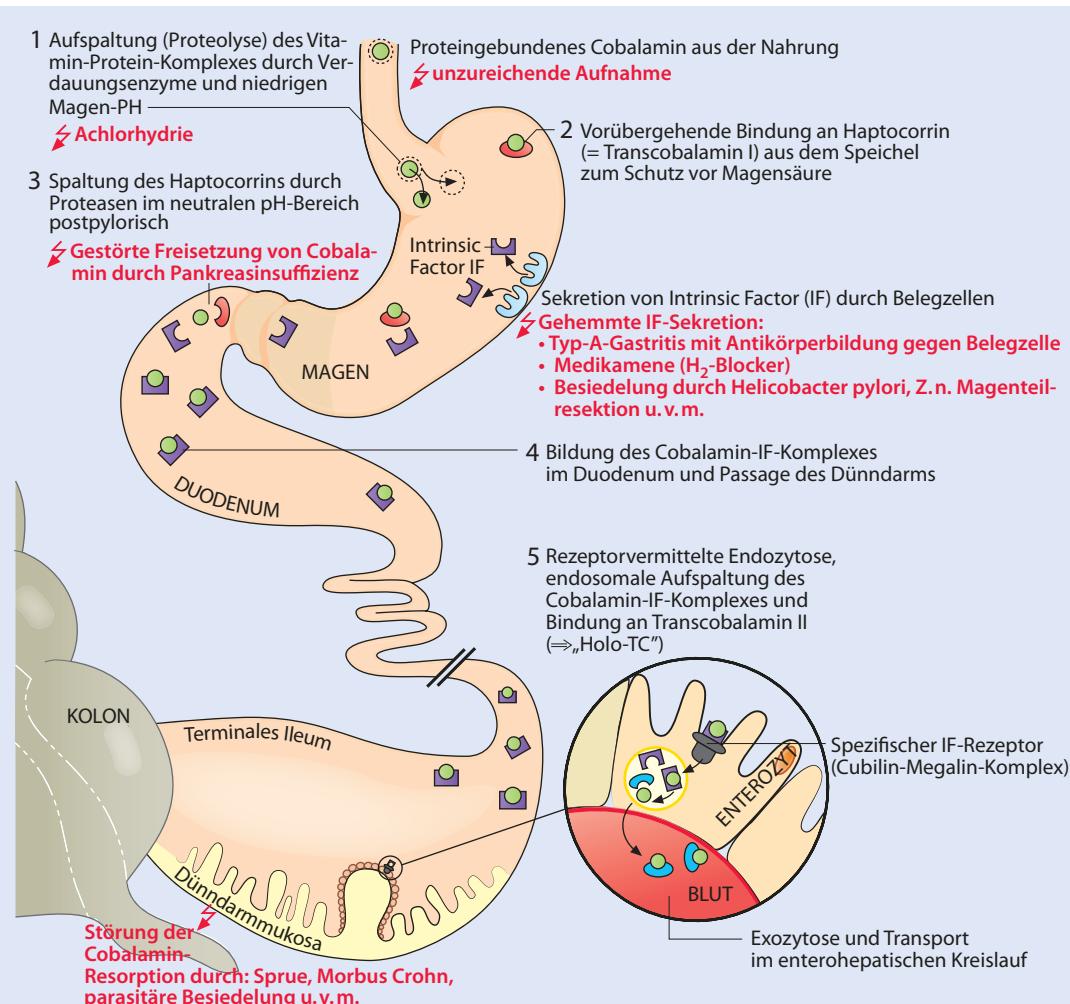
Ebenso können Medikamenteninteraktionen (z. B. H1-Blocker) die Aufnahme von Cobalamin negativ beeinflussen. Essstörungen, chronischer Alkoholismus oder Mangelernährung im Alter können ebenfalls zum Cobalaminmangel führen. Hereditäre (genetische) Störungen des Vitamin B12-Stoffwechsels sind seltener.

Da die menschliche Leber eine hohe Speicherkapazität für Cobalamin besitzt, führt ein Cobalaminmangel häufig erst nach mehreren Jahren zu manifesten neurologischen Symptomen.

Abb. 5.7 zeigt die Aufnahme und Resorption von Cobalamin sowie mögliche Störfaktoren.

## 5.2.4 Cobalaminstoffwechsel

Im menschlichen Körper sind ca. 10–30% des Cobalamins an Transcobalamin II (Holo-TC) gebunden. Lediglich das gebundene Vitamin ist für den Körper nutzbar. Die verbleibenden bis zu 90% liegen in freier Form vor und sind somit inaktiv. Bei Verdacht auf eine Vitamin B<sub>12</sub>-Mangelerkrankung ist eine alleinige Testung des Vitamin B<sub>12</sub>-Serumspiegels dementsprechend nur bedingt sinnvoll. Vielmehr lohnt sich die Untersuchung des Holo-TC-Spiegels. Sie erlaubt, aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Transportkomplexes von nur wenigen Stunden die sehr frühe Diagnostik eines Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels.



Cobalamin liegt in der Nahrung überwiegend an Proteine gebunden vor. Durch die Magensäure sowie Verdauungsenzyme in Speichel und Magensaft (Pepsin, Trypsin) kommt es zunächst zur Freisetzung des Vitamins. Zum Schutz vor dem sauren Milieu des Magens wird es vorübergehend an Haptocorrin (= Transcobalamin I) gebunden. Nach Passage des Pylorus wird das Vitamin schließlich im neutralen bis alkalischen pH-Bereich des Duodenums erneut freigesetzt und bindet an den von den Belegzellen (= Parietalzellen) des Magens produzierten intrinsischen Faktor (IF).

Der Cobalamin-IF-Komplex passiert den Dünndarm bis zum terminalen Ileum. Hier erfolgt die aktive Resorption des Komplexes über receptorvermittelte Endozytose in die Enterozyten. Intrazellulär wird der Cobalamin-IF-Komplex lysosomal aufgespalten und das Vitamin an das Transportprotein Transcobalamin II (= Holo-TC) gebunden. Über den Pfortaderkreislauf gelangt es zu den Zielzellen.

Die roten Pfeile markieren mögliche Störfaktoren der Aufnahme und der Resorption des B-Vitamins.

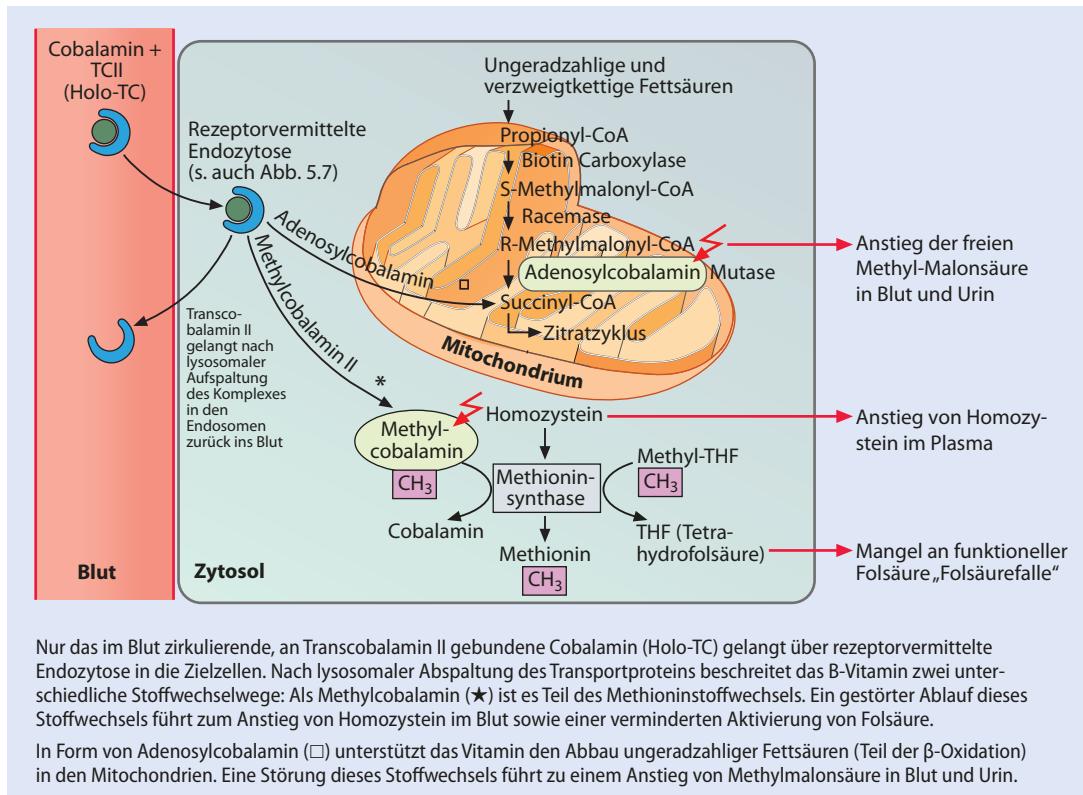
Abb. 5.7 Aufnahme und Resorption von Cobalamin (die roten Pfeile markieren mögliche Störfaktoren der Aufnahme und der Resorption des B-Vitamins)

### 5.2.4.1 Intrazellulärer Cobalaminstoffwechsel

Das in Holo-TC gebundene Cobalamin gelangt über den Pfortaderkreislauf zu den Zielzellen. Nahezu alle Zellen des menschlichen Körpers besitzen spezifische Rezeptoren zur Aufnahme des Vitamins (Abb. 5.8). Intrazellulär ist Cobalamin

(bzw. seine Derivate Methylcobalamin und Adenosylcobalamin) an zwei wichtigen Stoffwechselwegen beteiligt:

- Methylcobalamin ist ein Ko-Faktor der Methioninsynthase im Zytosol. Die Methioninsynthase katalysiert den Abbau von Homozystein und hilft zugleich bei der



Umwandlung von Methyl-Tetrahydrofolat in Tetrahydrofolat (THF) – auch bekannt als aktive Folsäure.

— **Adenosylcobalamin** ist Ko-Enzym der Methylmalonyl-CoA-Mutase im Mitochondrium. Dieses Enzym ist ein essenzieller Ko-Faktor beim Abbau von ungeradzahligen Fettsäuren, Cholesterin und Aminosäuren.

➤ Zur Diagnostik eines Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels eignet sich die Laboruntersuchung von **Holo-TC** (im Serum, erniedrigt) sowie der Metabolite **Methylmalonsäure** (im Serum, erhöht) und **Homozystein** (im Plasma, erhöht). Bei alleiniger Testung des Vitamin B<sub>12</sub>-Serumspiegels kann ein Mangel übersehen werden.

## 5.2.5 Pathophysiologische Auswirkungen des Cobalaminmangels

Eine Herausforderung bei der Beurteilung der neuropathophysiologischen Folgen eines Cobala-

minmangels stellt die Vielfalt der wissenschaftlichen Erkenntnisse dar: Untersuchungen an Menschen als auch Tieren sowie *in vitro* zeigen zum Teil sehr unterschiedliche Ergebnisse. Während sich neurologische Folgen des Cobalaminmangels beim Erwachsenen klassischerweise primär an Hintersträngen und Pyramidenbahnen finden, zeigen sich beim Kind mit einer angeborenen Störung des Cobalaminstoffwechsels überwiegend Läsionen des Gehirns. Im Tierversuch bestehen zudem Unterschiede hinsichtlich der Symptome zwischen verschiedenen Tierarten.

➤ Abb. 5.9 zeigt eine Synopsis der vielfältigen Pathomechanismen des Cobalaminmangels. Der gestörte Methioninstoffwechsel verursacht einerseits einen funktionellen Folsäuremangel mit schwerwiegenden Folgen für die Hämatopoiese und DNA-Synthese, andererseits führt er zum Anstieg von Homozystein, das als Risikofaktor mehrerer neurodegenerativer Erkrankungen angesehen wird. Daneben kommt es durch die Störung im Fettsäureabbau zum Anstieg der Methylmalonsäure, die als myelinischädigend gilt. Weitere Studien weisen zudem darauf hin, dass

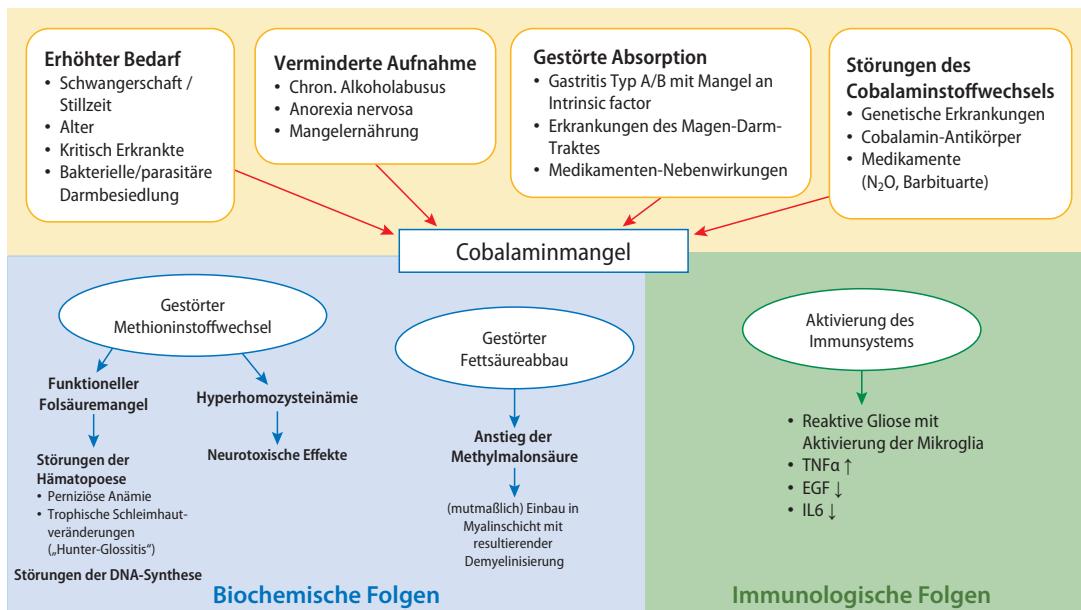


Abb. 5.9 Der Cobalaminmangel hat biochemische wie auch immunologische Folgen: Der gestörte Methioninstoffwechsel verursacht einerseits einen funktionellen Folsäuremangel mit schwerwiegenden Folgen für die

Hämatopoese und DNA-Synthese, andererseits führt er zum Anstieg von Homozystein, das als Risikofaktor mehrerer neurodegenerativer Erkrankungen angesehen wird

der Cobalaminmangel in direktem Zusammenhang mit Fehlregulationen des Immunsystems steht (Battaglia-Hsu et al. 2009; Scalabrino 2001; Scalabrino 2005).

### 5.2.5.1 Störungen des Methioninstoffwechsels

#### ■■ Die Folsäurefalle

Aufgrund der oben genannten Verknüpfungen ist es nicht sinnvoll, den Cobalaminstoffwechsel unabhängig vom Folsäure-Metabolismus zu betrachten.

Nach Aufnahme von Folsäure über die Nahrung liegt das Molekül in den Zellen überwiegend als Methyl-Tetrahydrofolat (Methyl-THF) vor. Um es in seine aktive Form, das Tetrahydrofolat (THF), zu überführen, gibt es seine Methylgruppe an Cobalamin ab. Fehlt Cobalamin, kann dieser essenzielle Schritt nicht erfolgen. Es entsteht die sogenannte **Folsäurefalle**, bei der zwar ausreichend Methyl-THF vorhanden ist, es jedoch nicht genutzt werden kann. Hierdurch werden wichtige Schritte in der Biosynthese u. a. der Nukleinsäuren Purin und Pyrimidin beeinträchtigt (Abb. 5.8). Folge ist eine Störung der DNA-Synthese, die sich primär im blutbildenden System bemerkbar macht. Laborchemisch findet sich häufig eine megaloblastäre (perniziöse) Anämie.

Das Vorliegen einer hämatologischen Störung infolge eines Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels ist indes nicht zwangsläufig mit einer neurologischen Symptomatik vergesellschaftet. Nur etwa ein Drittel der Patienten mit Vitamin B<sub>12</sub>- und/oder Folsäuremangel weisen *sowohl* neurologische *als auch* hämatologische Störungen auf. Zudem können sich neurologische Symptome infolge eines Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels bereits lange vor hämatologischen Störungen bemerkbar machen.

Der Vitamin B<sub>12</sub>-Stoffwechsel ist von einer ausreichenden Folsäureaufnahme abhängig. Beim Mangel eines der beiden Vitamine ist deshalb eine kombinierte Gabe von Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure sinnvoll.

#### ■■ Hyperhomozysteinämie

Infolge des gestörten Methioninstoffwechsels kommt es zum Anstieg von Homozystein im Blut (Abb. 5.8). Homozystein wird als unabhängiger Risikofaktor für neurodegenerative Erkrankungen sowie Erkrankungen der (zerebralen) Gefäße angesehen. Es bestehen unterschiedliche Hypothesen zu den möglichen neurotoxischen und inflammatorischen Effekten einer Hyperhomozysteinämie. Welche Rolle die Hyperhomozysteinämie bei der

Entstehung einer funikulären Myelose spielt, ist bislang nicht aufgeklärt.

### ■■ Störung des Fettsäureabbaus

In Form von Adenosylcobalamin ist Vitamin B<sub>12</sub> Ko-Enzym im Rahmen der  $\beta$ -Oxidation. Kommt es infolge des Cobalaminmangels zu Störungen dieses Stoffwechsels, fällt Methylmalonyl-CoA an und wird zu Methylmalonsäure metabolisiert. Methylmalonsäure wie auch die anfallenden Fettsäuren werden möglichweise direkt in Myelin eingelagert und könnten über diesen Mechanismus zur Demyelinisierung von Hinter- und Seitensträngen maßgeblich beitragen. Hierfür spricht die Tatsache, dass ein reiner Folsäuremangel eine solche Schädigung nicht hervorzurufen vermag und die Ursachen der Demyelinisierung somit im folsäureunabhängigen Stoffwechsel zu suchen sind (Guéant et al. 2013). Allerdings ließ sich diese Theorie nicht im Tierversuch bestätigen: Im Rückenmark gastrektomierter Ratten finden sich keine Lipidablagerungen (Scalabrino 2005).

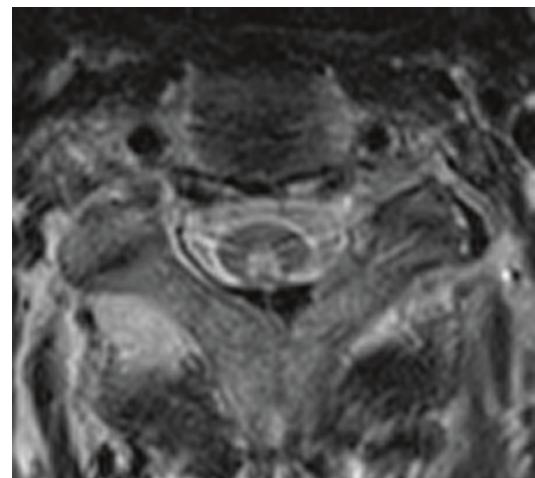
#### 5.2.5.2 Immunologische Veränderungen

Auch immunologische Veränderungen stehen im Fokus der Aufmerksamkeit. Ausschlaggebend hierfür ist unter anderem die Beobachtung einer reaktiven Gliose in Rückenmarkpräparaten verstorberer Patienten mit funikulärer Myelose infolge eines erworbenen Cobalaminmangels. Zudem ließen sich im Tierversuch eine Zunahme der Immunaktivität von Astrozyten als auch eine Aktivierung von Gliazellen nachweisen. Ebenso zeigten sich Veränderungen in der Ausschüttung neuroprotektiver sowie neurotoxischer Immunmodulatoren: Infolge eines Cobalaminmangels kommt es einerseits zu einer vermehrten Produktion des myelinschädigenden Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ) und andererseits zu einer Abnahme der neuroprotektiven Zytokine IL-6 und „epidermal growth factor“ (EGF) (Scalabrino 2005).

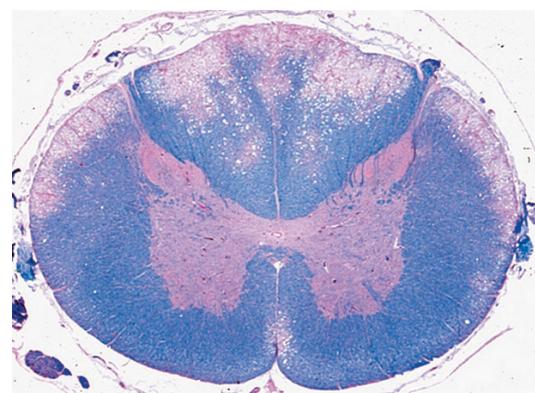
#### 5.2.6 Pathologie/Histopathologie

##### ■■ Pathologie

Die neuropathologischen Folgen des Cobalaminmangels betreffen in erster Linie die Hinter- und Seitenstränge des Zervikal- und Thorakalbereichs, was sich auch MR-tomographisch darstellen lässt



■ Abb. 5.10 Funikuläre Myelose. Die axiale T2-w Sequenz auf Höhe des mittleren zervikalen Myelons zeigt eine dreiecksförmige Signalanhebung im Bereich der Hinterstränge ohne Volumenzunahme. (Aus: Hacke 2016)



■ Abb. 5.11 Querschnitt des Rückenmarks mit spongiformer Degeneration der weißen Substanz von Hinter- und Seitensträngen. (Abbildung von Dimitri P. Agamanolis, mit freundlicher Genehmigung [<http://neuropathology-web.org/chapter8/chapter8Nutritional.html>])

(■ Abb. 5.10). Makroskopisch zeigt sich die Demyelinisierung zumeist als symmetrisch auftretende, unscharf begrenzte, herdförmige Degeneration der weißen Substanz, die im Verlauf konfluieren kann (■ Abb. 5.11, ■ Abb. 5.12).

##### ■■ Histopathologie

Mikroskopisch besteht eine spongiforme Vakuolisierung der Myelinschicht. Mit Voranschreiten der Erkrankung kommt es – im Sinne einer Waller'schen Degeneration – zu phagozytären Abräumreaktionen, axonaler Degeneration und letztlich zur gliotischen Vernarbung. In sehr selte-

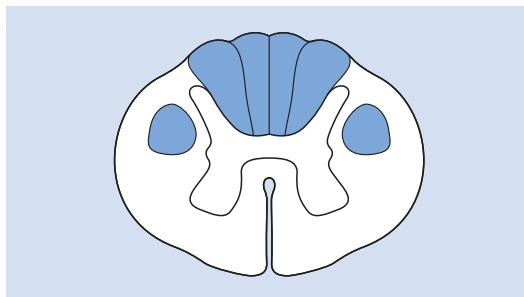


Abb. 5.12 Schematische Darstellung der Läsionen bei funikulärer Myelose. (Aus: Berlit 2014)

nen Fällen können auch anteriore Anteile des Rückenmarks, Teile des Großhirns oder die Nervi optici von der Degeneration betroffen sein.

### 5.2.7 Neurologische Manifestation

Die Schädigungen infolge des erworbenen Cobalaminmangels betreffen beim Erwachsenen primär die Hinterstränge und Pyramidenbahnen und breiten sich, ausgehend vom Thorakal- und den kaudalen Anteilen des Zervikalmarks, aus. Vor diesem Hintergrund ist nachvollziehbar, dass sensible Störungen wie Parästhesien und eine ataktische Gangstörung zu den Initialsymptomen gehören. Klinisch bestehen zu Beginn meist eine Pallhyp- oder Pallanästhesie, Störungen der Lageempfindung und Stereognosie sowie eine sensible Ataxie. Paresen sowie gesteigerte Muskeleigenreflexe bzw. das Auftreten pathologischer Reflexe (Babinski-Zeichen) als Zeichen der geschädigten Pyramidenbahn können sich innerhalb weniger Wochen ausbilden.

Etwa 25% der Patienten leiden zudem an einer Blasenstörung. Autonome Dysfunktionen und psychiatrische Störungen sind seltener, können das „bunte Bild“ der funikulären Myelose jedoch ergänzen.

#### Cave

**Im Rahmen einer funikulären Myelose können die Muskeleigenreflexe sowohl gesteigert – als Zeichen der geschädigten Pyramidenbahnen – als auch vermindert sein oder gänzlich fehlen – infolge einer begleitenden Polyneuropathie**

### Funktioneller Cobalaminmangel durch Lachgas-inhalation

Distickstoffmonoxid ( $N_2O$ ), auch bekannt als Lachgas, ist als inhalatives Analgetikum und Sedativum in der Anästhesie und der Geburtshilfe weit verbreitet, wird aufgrund seiner euphorisierenden und anxiolytischen Wirkung jedoch auch als Partydroge missbraucht. Das farb- und geruchlose Gas führt im Organismus zur irreversiblen Oxidation des Cobalzentrums von Cobalamin und inaktiviert es. Es kommt zum funktionellen Cobalaminmangel.

In der Literatur finden sich wiederholt Berichte von durch Lachgasnarkose ausgelösten funikulären Myelosen. Hier waren zumeist latente Cobalaminmangelzustände im Vorfeld nicht erkannt worden. Hinzugekommen sind in den vergangenen Jahren außerdem Fallberichte von Patienten, die infolge eines dauerhaften Lachgasmisbrauchs an schweren neurologischen sowie hämatologischen Störungen erkranken (Linn et al. 2011; Singer et al. 2008). Die biochemische Wirkung von Lachgas wird in Tierversuchen genutzt, um einen Cobalaminmangel gezielt hervorzurufen.

### Fragen zur Lernkontrolle

- Warum ist die alleinige Labordiagnostik des Vitamin  $B_{12}$ -Serumspiegels bei Verdacht auf einen Mangel nicht sinnvoll?
- Warum sollte Vitamin  $B_{12}$  stets in Kombination mit Folsäure substituiert werden?
- Welche Bereiche des Zellstoffwechsels werden durch Cobalaminmangel beeinträchtigt?
- Welche Theorien bestehen zur Neuropathophysiologie der funikulären Myelose?

### Literatur

#### Literatur zu ▶ Abschn. 5.1

- Afadlal S, Labetoulle R, Hazell AS. Role of Astrocytes in thiamine deficiency (2014) *Metab Brain Dis* 29: 1061–1068
- Baker KG, Harding AJ, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG (1999) Neuronal loss in functional zones of the cerebellum of chronic alcoholics with and without Wernicke's encephalopathy. *Neuroscience* 91 (2): 429–438
- Desjardins P, Butterworth F (2005) Role of Mitochondrial Dysfunction and oxidative stress in the pathogenesis of selective neuronal loss in Wernicke's encephalopathy. *Molecular Neurobiology* 2005; 31: 17–25
- Galvin R, Brathen G, Ivashynka A, Hillbom M, Tanasescu R, Leone MA (2010) EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol* 17 (12): 1408–1418
- Harper C. Wernicke's encephalopathy: a more common disease than realised. (1979) A neuropathological study of 51 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 42 (3): 226–231
- Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R (1986) Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analy-

- sis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 49 (4): 341–345
- Hazell AS, Rama Rao KV, Canbolt NC, Pow DV, Butterworth RF (2001) Selective down-regulation of the astrocyte transporters GLT-1 and GLAST within the medial thalamus in experimental Wernicke's encephalopathy. *J Neurochem* 78: 560–568
- Kröll D, Laimer M, Borbely MB, Laederach K, Candinas D, Nett PC (2015) Wernicke Encephalopathy: A future problem even after sleeve Gastrectomy? A systematic review. *Obes Surg* 26 (1): 2015–212
- Latt N, Dore G (2014) Thiamine in the treatment of Wernicke encephalopathy in patients with alcohol use disorders. *Intern Med J* 44 (9): 911–5.
- Manzanares W, Hardy G (2011) Thiamine supplementation in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 14 (6): 610–617
- Pittella JEH, Giannetti AV (1994) Morphometric study of the neurons in the medial mammillary nucleus in acute and chronic Wernicke's encephalopathy. *Clin Neuropathol* 13 (1): 26–31
- Qin L, Crews FT (2014) Focal thalamic degeneration from ethanol and thiamine deficiency is associated with neuroimmune gene induction, microglial activation and lack of Monocarboxylic Acid Transporters. *Alcohol Clin Exp Res* 38, 3: 657–671
- Rodríguez-Pardo J, Puertas-Muñoz I, Martínez-Sánchez P, Díaz de Terán J, Pulido-Valdeolivas I, Fuentes B (2015) Putamina involvement in Wernicke encephalopathy induced by Janus Kinase 2 inhibitor. *Clin Neuropharmacol* 38 (3): 117–8
- Scalzo SJ, Bowden SC, Ambrose ML, Whelan G, Cook MJ (2015) Wernicke-Korsakoff syndrome not related to alcohol use: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*
- Schabelmann E, Kuo D (2012) Glucose before thiamine for Wernicke encephalopathy: A literature review. *J Emerg Med* 42 (4): 488–494
- Sechi G, Serra A (2007) Wernicke's encephalopathie: new clinical setting and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 6 (5): 442–55
- Tran ND, Correale J, Schreiber SS, Fisher M (1999) Transforming growth factor-beta mediates astrocyte-specific regulation of brain endothelial anticoagulant factors. *Stroke* 30: 1671–1678
- Literatur zu ▶ Abschn. 5.2**
- Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger JL, Blicklé JF (2004) Vitamin B<sub>12</sub> (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 171 (3): 251–259
- Biesalski HK, Fürst P, Kasper H et al. (2004) Ernährungsmedizin. Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer, 3. Aufl. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (2002) Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Prävention und Therapie mit Mikronährstoffen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Carmel R, Melnyk S, James SJ (2003) Cobalamin deficiency with and without neurologic abnormalities: differences in homocysteine and methionine metabolism. *Blood* 101 (8), 3302–3308
- Durga J, van Boxtel MP et al. (2006) Folate and the methylenetetrahydrofolate reductase 677C → T mutation correlate with cognitive performance. *Neurobiol Aging* 27 (2), 334–343
- Guéant JL, Caillerez-Fofou M, Battaglia-Hsu S, Alberto JM, Freund JN, Dulluc I, Adjalla C, Maury F, Merle C, Nicolas JP, Namour F, Daval JL (2013) Molecular and cellular effects of vitamin B12 in brain, myocardium and liver through its role as co-factor of methionine synthase. *Biochimie* 95 (5): 1033–40
- Healton, EB, Savage, DG, Brust, JC, Garrett, TJ, Lindenbaum, J (1991) Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine*70 (4), 229–245
- Hacke W (Hrsg) (2016) Neurologie, 14. Auflage. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Heinrich PC, Müller M, Graeve L (Hrsg) (2014) Löffler/Petrides: Biochemie und Pathobiochemie, 9. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Herrmann W, Lorenzl S, Obeid R (2007) Hyperhomocysteämie und B-Vitaminmangel bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen. Aktueller Kenntnisstand und vorläufige Empfehlungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 75 (9): e1–e18
- Lindenbaum J, Healton EB et al. (1988) Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or acrocytosis. *New Engl J Med* 318 (26): 1720–1728
- Linn J, Wiesmann M, Brückmann H (Hrsg) (2011) Atlas der klinischen Neuroradiologie des Gehirns. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Mattson MP, Shea TB (2003) Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 26 (3): 137–146
- Renard D, Dutray A, Remy A, Castelnovo G, Labauge P (2009) Subacute combined degeneration of the spinal cord caused by nitrous oxide anaesthesia. *Neurological Sci* 30 (1), 75–76
- Reynolds E (2006) Vitamin B<sub>12</sub>, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 5 (11): 949–60
- Saperstein DS, Wolfe GI, Gronseth GS, Nations SP, Herbelin LL, Bryan WW, Barohn RJ (2003). Challenges in the identification of cobalamin-deficiency poly-neuropathy. *Archives of neurology*, 60 (9) 1296–1301
- Scalabrin G (2005) Cobalamin (vitamin B12) in subacute combined degeneration and beyond: traditional interpretations and novel theories. *Exp Neurol* 192 (2): 463–479
- Singer MA, Lazaridis C, Nations SP, Wolfe GI (2008) Reversible nitrous oxide-induces myelinopathy with pernicious anemia: case report and literature review. *Muscle Nerve* 37: 125–129
- Solomon LR (2007) Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 21: 113–130
- Troen AM (2005) The central nervous system in animal models of hyperhomocysteinemia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatr* 29 (7): 1140–1151



# Erkrankungen peripherer Nerven

D. Sturm, K. Pitarokoili

## 6.1 Diabetische Polyneuropathie – 180

6.1.1 Pathophysiologie zellulärer Strukturen – 180

6.1.2 Pathophysiologie beteiligter Stoffwechselwege – 184

## 6.2 Guillain-Barré-Syndrom (GBS)/chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) – 187

6.2.1 Autoimmunneuropathien – 188

6.2.2 Chronische inflammatorisch demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) – 194

## Literatur – 197

## 6.1 Diabetische Polyneuropathie

D. Sturm

### ■■ Zum Einstieg

Der Diabetes mellitus ist eine der häufigsten Ursachen für eine Polyneuropathie (PNP). Klinisch stehen dabei symmetrische, distal-sensible Symptome im Vordergrund. Im Rahmen der Diabeteserkrankung kommt es auf neuronaler Ebene zu einer Störung verschiedener Stoffwechselwege und zellulärer Signalkaskaden unter Einbeziehung unterschiedlicher zellulärer Strukturen. Alle Prozesse münden in einer gemeinsamen Endstrecke, deren Folge eine neuronale Funktionsstörung ist. Dieser Beitrag stellt sowohl die beteiligten zellulären Strukturen als auch die auftretenden Störungen im Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel vor und beleuchtet auch die in diesem Kontext auftretenden Störungen der Zellhomöostase.

#### Diabetische Polyneuropathie

- **Epidemiologie:** Prävalenz der symptomatischen Polyneuropathie (PNP) bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern 15–30%. Häufigste (metabolische) PNP der „westlichen Welt“.
- **Risikofaktoren:**
  - erhöhtes Lebensalter,
  - Dauer der Diabeteserkrankung,
  - Höhe des HbA<sub>1c</sub>.
- **Typischer klinischer Befund:** distal-symmetrische PNP mit im Vordergrund stehenden sensiblen Symptomen.
- **Sonderformen:**
  - diabetische Amyotrophie,
  - Monoparesen,
  - Hirnnervenparesen,
  - autonome Neuropathie,
  - Small-fiber-Neuropathie.

Die diabetische Polyneuropathie (dPNP) ist mit Abstand die häufigste metabolische Polyneuropathie und stellt (neben der äthyloxischen PNP) die häufigste Form einer PNP überhaupt dar. Klinisch findet sich in der klassischen (und somit häufigsten) Form eine distal-symmetrische Symptomatik. Im Vordergrund stehen sensible Symptome. Dabei kann zwischen „Plus“- (z. B. Parästhesien) und „Minus“-Symptomen (z. B. Hypästhesie) unterschieden werden. Motorische Ausfälle treten in der Regel erst nach längeren Krankheitsverläufen

auf. Elektrophysiologisch finden sich führend axonale Läsionen sensibler Nerven, wobei prinzipiell auch Mischbilder möglich sind.

Neben der klassischen Verlaufsform (s. oben) gibt es auch Sonderformen der dPNP (diabetische Amyotrophie, Monoparesen, Hirnnervenparesen, autonome Neuropathie, Small-fiber-Neuropathie). Dieser Beitrag stellt pathophysiologische Mechanismen der klassischen Verlaufsform dar. Zwischen den unterschiedlichen Subtypen der Diabeteserkrankung wird hierbei keine Unterscheidung vorgenommen. Zunächst werden die beteiligten zellulären Strukturen des peripheren Nervensystems dargestellt. Nachfolgend wird auf die beteiligten Stoffwechselwege eingegangen, denen eine Beteiligung an pathophysiologischen Mechanismen zugeschrieben wird. Obwohl viele der hier vorgestellten Mechanismen auch im Rahmen der dPNP beim Menschen eine Rolle spielen dürften, ließen sich viele Befunde bis heute nur im Tierversuch nachweisen und nicht auf humane Modelle der Erkrankung übertragen.

### 6.1.1 Pathophysiologie zellulärer Strukturen

#### 6.1.1.1 Neurone/Axone

Viele periphere Nerven sind gemischte Nerven. Das heißt, sie können sowohl efferent als auch afferent bzw. motorische und sensible Informationen übermitteln. Grundsätzlich können bis zu 6 Fasertypen in peripheren Nerven unterschieden werden. Die Ausführungen dieses Beitrags umfassen die (mutmaßlich) im Rahmen einer dPNP relevantesten Fasern (A $\alpha$ -, A $\beta$ -, A $\delta$ - und C-Fasern).

Unter anatomischen Gesichtspunkten ist es wichtig, dass die Nervenzellkörper motorischer Axone (A $\alpha$ -Fasern) im Vorderhorn des Rückenmarks liegen und damit im Gegensatz zu den Nervenzellkörpern sensibler Neurone (A $\beta$ -, A $\delta$ - und C-Fasern) durch die Blut-Hirn-Schranke effektiver vor systemisch-metabolischen Veränderungen geschützt werden, was in Zusammenhang mit der typischen klinischen Symptomatik der dPNP gebracht werden kann.

### ■■ Histopathologische Veränderungen an Axonen im Rahmen einer dPNP

Unmyelinisierte C-Fasern bzw. dünnmyelinisierte A $\delta$ -Fasern machen einen Großteil der Fasern in peripheren Nerven aus. Histopathologische dege-

nerative Veränderungen werden zuerst bei diesem Fasertyp beobachtet. In der Folge finden sich (der klinischen Symptomatik folgend, von distal nach proximal) **fokale De-/Remyelinisierungen** (s. unten). In Biopsien des N. suralis wurde in späteren Krankheitsstadien auch eine Abnahme der Anzahl myelinisierter Axone nachgewiesen. Auch Strukturen, die auf eine erhöhte Autophagierate (Lysosomen, Phagophoren, Autophagosomen) hinweisen, ließen sich detektieren.

**Axone** haben einen hohen Energiebedarf, der sich in einer großen Anzahl an Mitochondrien widerspiegelt. Sie finden sich vor allem in den terminalen Nervenendigungen oder paranodalen Regionen. Im Rahmen eines Diabetes mellitus zeigen sich nicht nur Veränderungen in der Expression mitochondrialer Gene, sondern auch morphologische Zeichen einer beeinträchtigten mitochondrialen Integrität innerhalb des Axons. Viele der hier beschriebenen Stoffwechselstörungen münden in einer **mitochondrialen Dysfunktion**.

Bei der dPNP tragen verschiedene Faktoren zu einer gestörten (Neu-)Aussprossung von Axonen bei. Beispielsweise führt eine Aktivierung des Polyolweges (s. unten) im Tierversuch zu einer **Störung der Synthese von Neurofilamenten und Mikrotubuli**.

Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass auch Veränderungen innerhalb verschiedener zellulärer Signalkaskaden (z. B. Rho/ROCK) oder Veränderungen der extrazellulären Matrix (verringerte Expression von Matrix-Metalloproteinase Typ 2) eine **axonale Aussprossung** modulieren können. Insulin hingegen stellt einen potennten neurotrophischen Faktor dar. Diese Beobachtung wird durch die prinzipielle Möglichkeit einer Stabilisation oder Verbesserung verschiedener Befunde, wie vor allem sensibler Symptome einer dPNP unter einer optimierten Insulintherapie (im Typ-1-Diabetes) unterstrichen. Insulinrezeptoren werden unter anderem in sensiblen und motorischen Neuronen sowie an neuronalen Mitochondrien exprimiert, wo sie innerhalb verschiedener Signalkaskaden wirken. Ihre genaue Rolle ist dabei noch weitestgehend unverstanden.

Axone exprimieren in hoher Anzahl Ionenkanäle wie spannungsabhängige Natriumkanäle oder Natrium/Kalzium-Austauscher. Störungen des Energiestoffwechsels führen über einen Ausfall der Natrium/Kalium-ATPase zu einer konsekutiven **Anhäufung von intrazellulärem Kalzium mit sekundärer axonaler Schädigung**. Axone

sensibler Neuronen scheinen über das exprimierte „Profil“ von spannungsabhängigen Natriumkanälen ebenfalls anfällig für diesen Mechanismus zu sein.

### Schmerzhafte diabetische PNP

Mindestens 25% aller Patienten mit einer dPNP entwickeln Schmerzen. Diese Beschwerden entsprechen einem neuropathischen Schmerz (s. auch ▶ Abschn. 8.3). Obwohl die genauen Entstehungsmechanismen einer schmerhaften dPNP noch nicht vollständig verstanden sind, ließen sich in den vergangenen Jahrzehnten viele Einzelbefunde erheben, die mit einer schmerhaften dPNP assoziiert sind. Auf Ebene des peripheren Nervensystems findet sich führend eine veränderte Expression von Ionenkanälen. Neben Kalzium- und (in geringerem Umfang) auch spannungsabhängigen Kaliumkanälen sind hier in erster Linie spannungsabhängige Natriumkanäle betroffen, deren Expression entweder gesteigert oder herabreguliert ist. Zudem kann die Funktion dieser Ionenkanäle moduliert sein. Ein möglicher Modulator ist Methylglyoxal. Methylglyoxal kann im Rahmen der Glykolyse aus verschiedenen Zwischenschritten als Nebenprodukt entstehen und ist neben posttranslationalen Modifikationen an Ionenkanälen auch an der Bildung von „advanced glycation end products“ (AGEs, s. unten) beteiligt. In der Summe führen Veränderungen in der Ionenkanalexpression zu einer Hyperexzitabilität sensibler Neurone.

Daneben scheinen verschiedene Prozesse des zentralen Nervensystems an der Entstehung einer schmerhaften dPNP beteiligt zu sein. Diese finden sich sowohl auf spinaler als auch auf supraspinaler Ebene. Ein Kernbefund auf spinaler Ebene ist die Hyperexzitabilität spinaler Neurone im Hinterhorn des Rückenmarks (hier erfolgt die synaptische Umschaltung der C- und A $\delta$ -Fasern auf ein zentrales Neuron). Dieser Prozess ist mit einer Modulation der NMDA-/GABA Transmittersysteme vergesellschaftet („zentrale Sensibilisierung“).

Auf supraspinaler Ebene ließen sich veränderte Aktivitätsmuster in verschiedenen zentralen Strukturen nachweisen. Wichtige beteiligte Strukturen sind neben dem Thalamus (im Besonderen der Nucleus ventralis posterolateralis) und Teilen des Hirnstamms (rostroventromediale Medulla oblongata) unterschiedliche kortikale Areale, wie z. B. der cinguläre Kortex. Möglicherweise spielt zudem die Aktivierung von Migroglia auf zentraler Ebene eine Rolle, wobei die zugrunde liegenden Mechanismen dabei weitestgehend unverstanden sind.

### 6.1.1.2 Schwann-Zellen

Die Rolle der Schwann-Zellen (SZ) im Rahmen einer dPNP ist komplex. Störungen im Stoffwechsel der SZ führen direkt oder indirekt zu axonalen Störungen oder einer endothelialen Dysfunktion auf mikrovaskulärer Ebene. Obwohl eine wesentliche Funktion der SZ die Myelinisierung von Axonen und die Sicherstellung der saltatorischen Erregungswiederleitung im peripheren Nervensystem ist, übernehmen nicht alle SZ diese Rolle.

Nichtmyelinisierte C-Fasern (s. oben) werden zwar auch von SZ umschlossen, liegen aber in „Rillen“ der SZ-Membran ohne eigentliche Myelinschicht.

#### Remak-Bündel

Unterschiedliche C-Fasern, die von der Membran einer SZ umschlossen sind, bezeichnet man als „Remak-Bündel“.

#### ■■ Histopathologische Veränderungen von Schwann-Zellen im Rahmen einer dPNP

In histopathologischen Präparaten des N. suralis finden sich sowohl eine **zu dünne Myelinisierung** als auch eine fokale **Demyelinisierung**, die bei gleichzeitig normaler Textur des Axons eigenständige pathophysiologische Abläufe der Schwann-Zellen nahelegen. Als weiterer Befund findet sich in Schwann-Zellen eine **Verdickung der Basalmembran**. Ultrastrukturell lassen sich zudem vergrößerte Mitochondrien, Glykogeneinschlüsse und Akkumulationen von Lipiden und Lysosomen im Zytosol von SZ nachweisen.

Die Ursachen der gestörten Bildung von Myelin durch die Schwann-Zellen sind noch nicht vollständig verstanden. Denkbar ist jedoch, dass die verminderte Expression bestimmter Proteine (Myelin Glykoprotein 0, Myelin-assoziiertes Glykoprotein, Caveolin-1) in Schwann-Zellen unter diabetischen Bedingungen damit in Zusammenhang steht.

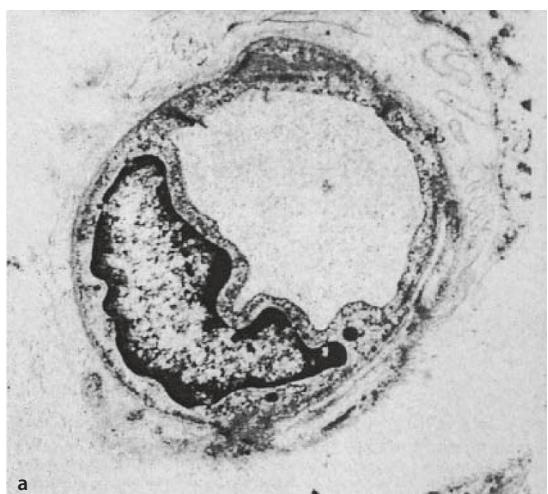
Schwann-Zellen sezernieren eine Reihe von Faktoren, wie „beta-nerve growth factor“ (NGF) oder NT-3, die für die Aussprossung von Axonen eine Rolle spielen. Im Tierversuch war die Produktion dieser Faktoren im Rahmen einer diabetischen Stoffwechselleistung herabgesetzt. Auf die Schwann-Zellen selbst scheinen hohe Glukosekonzentrationen *in vitro* eine Apoptose zu induzieren oder zumindest fundamentale Einflüsse auf die normale Zellfunktion auszuüben.

#### 6.1.1.3 Endothel und vaskuläre Dysfunktion

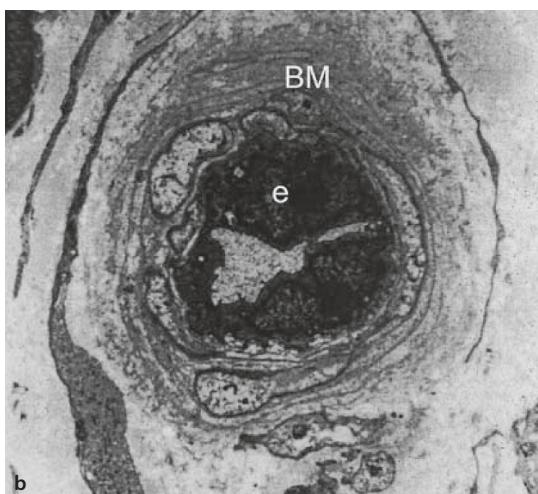
Mikrovaskuläre Veränderungen sind ein weiterer Baustein im pathophysiologischen Modell der dPNP. Im Unterschied zu anderen neurologischen Komplikationen im Rahmen einer Diabeteserkrankung, wie z. B. kranialen Mononeuropathien, wo sie als wesentliche Ursache der Störung gelten, sind sie im Rahmen der dPNP mit verschiedenen weiteren Mechanismen eng verknüpft.

#### ■■ Histopathologisch-vaskuläre Veränderungen

Histopathologisch-vaskuläre Veränderungen an peripheren Nerven im Kontext eines Diabetes mellitus sind schon seit Jahrzehnten bekannt. Dabei weisen Patienten mit einer dPNP in Biopsaten des N. suralis eine **Zunahme der Dicke der Basalmembran**, eine **Degeneration der Perizyten** sowie eine **Endothellzellhyperplasie** auf (Abb. 6.1). Nachweisbar ist zudem eine **gestörte Textur** der



■ Abb. 6.1a, b Endoneurale Kapillare aus einem N.-suralis-Biopsat. a Patient mit Diabetes ohne dPNP. b Patient mit dPNP. Die Verdickung der Basalmembran



(BM) sowie die Endothellzellproliferation (e) führen zu einem verkleinerten vaskulären Lumen. (Aus: Cameron et al. 2001)

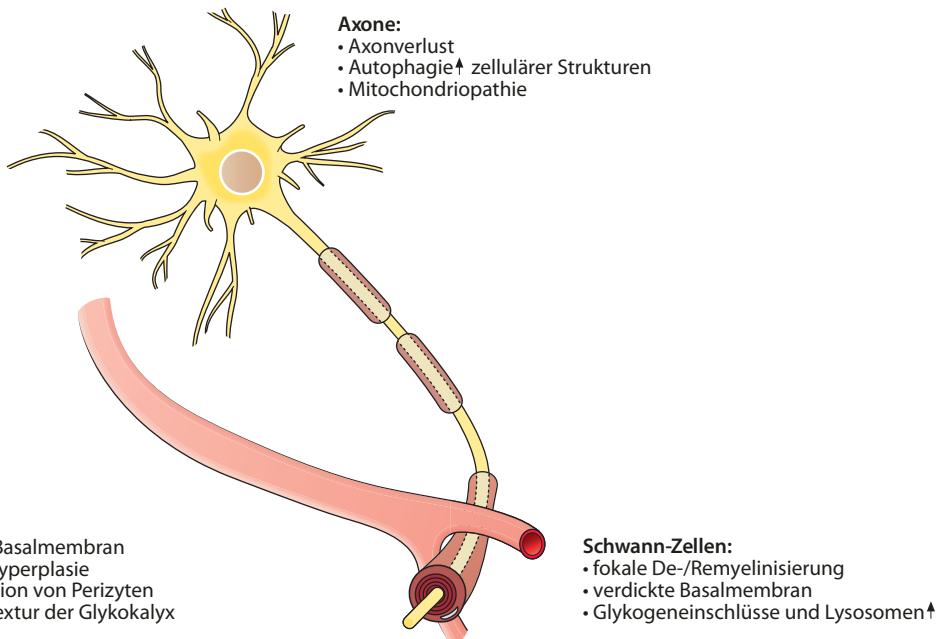


Abb. 6.2 Wichtige histopathologische Befunde von Axonen, Schwann-Zellen und Kapillaren im Rahmen einer dPNP.

**Glykokalyx**, die eine Funktion in der Homöostase des kapillären Blutflusses zugeschrieben wird.

Die genannten histologischen Veränderungen sind bei Patienten mit einem Diabetes und einer dPNP wesentlich deutlicher ausgeprägt als bei Patienten mit einem Diabetes ohne eine dPNP. Daneben fand sich auch eine veränderte Zusammensetzung der extrazellulären Matrix (gemeint ist hier das Kompartiment zwischen vaskulären und nervalen Strukturen). Bei Patienten mit einer dPNP wurde in diesem Raum eine verstärkte **Ab-lagerung verschiedener Kollagentypen** nachgewiesen.

Die Folge dieser Veränderungen ist ein verkleinertes Lumen der Kapillaren. Verschiedene weitere Faktoren (Fibrinablagerungen, Thrombozytenaktivierung, Erythrozytenaggregation) können zu einer kapillären Okklusion führen. Histologische Zeichen einer eigentlichen Ischämie finden sich nur selten.

Als Kernbefund verschiedener Studien wurde lange Zeit ein verminderter (absoluter) endoneuraler Blutfluss angenommen. Neuere Befunde legen jedoch nahe, dass eine **ungleichmäßige kapilläre Perfusion** zur Störung der Sauerstoffversorgung mit konsekutiver **Hypoxie der Nervenfaser** führt. Bereits die Hypoxie alleine ohne zusätzliche metabolische Einflüsse scheint ein Faktor für die Entwicklung einer neuronalen Dysfunktion zu

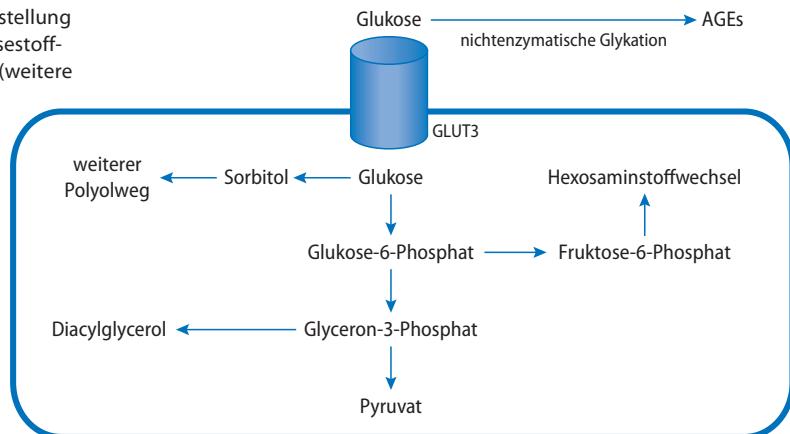
sein. Neben einer Störung der zellulären Energiegewinnung (oxidative Phosphorylierung) stellen auch ein hypoxieinduzierter „**inflammatorischer Stimulus**“, die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) bis hin zu Störungen der Neurotrophik und die Induktion einer neuronalen Apoptose wesentliche Schädigungsmechanismen dar.

Unmyelinisierte Nervenfasern besitzen zudem eine Steuerungsmöglichkeit arteriovenöser Shunt-systeme und haben somit Einfluss auf den endoneuralen Blutfluss. Ein Funktionsverlust dieser Fasern (typischerweise früh im Rahmen einer dPNP) kann eine endoneurale Hypoxie daher noch verstärken.

Auf Ebene des Endothels beeinflusst eine Diabeteserkrankung das Gleichgewicht vasodilatatorischer und vaskonstriktorischer Systeme (z. B. über Veränderungen der endothelialen NO-Freisetzung bzw. einer veränderten Endothelin-1-Freisetzung). Zudem existiert ein Zusammenspiel mit verschiedenen Stoffwechselwegen (unterschiedliche Mechanismen im Glukosestoffwechsel, AGEs, ROS), was eine weitere endotheliale Dysfunktion auf mikrovaskulärer Ebene begünstigt. Nicht zuletzt ist von den Veränderungen auf vaskulärer Ebene auch die Funktion der Schwann-Zellen kompromittiert.

Abb. 6.2 fasst die histologischen Kernbefunde aller beteiligten Strukturen zusammen.

■ Abb. 6.3 Schematische Darstellung einzelner Teilschritte des Glukosestoffwechsels im Rahmen der dPNP (weitere Details s. Text).



## 6

## 6.1.2 Pathophysiologie beteiligter Stoffwechselwege

Obwohl sich alle vorgestellten Mechanismen prinzipiell auch alleine schädigend auswirken können, laufen viele der nachfolgenden Prozesse parallel ab.

- Die beteiligten Stoffwechselwege laufen nicht exklusiv im axonalen Kompartiment ab. Prinzipiell können alle oben genannten zellulären Strukturen betroffen sein.

### 6.1.2.1 Glukosestoffwechsel

Glukose wird über spezielle Transporter in die Zelle aufgenommen. Prinzipiell kann dabei zwischen *insulinabhängigen* und *insulinunabhängigen* Glukosetransportern unterschieden werden. Die Aufnahme von Glukose in Axone und Schwann-Zellen erfolgt insulinunabhängig per erleichterter Diffusion, vor allem über den Glukosetransporter 3 (GLUT 3). Intrazellulär erfolgt die Phosphorylierung des Glukose-Moleküls mit Bildung von Glukose-6-Phosphat, sodass – einem Konzentrationsgradienten folgend (auch bei Insulinmangel) weiter Glukose in die Zellen aufgenommen wird.

Die intrazelluläre Glukose wird dann nicht nur über die Glykolyse verstoffwechselt, sondern es kommt im Rahmen der dPNP zur Einbeziehung weiterer Stoffwechselwege.

Das Endprodukt der Glykolyse ist Pyruvat. Im Rahmen eines Substratüberschusses bzw. einer gesteigerten Glykolyse kommt es also auch zu einem Pyruvatüberschuss, der Neuronen über zwei Mechanismen schädigen kann: Einerseits interfeiert das exzessiv anfallende Pyruvat unter aeroben Bedingungen mitochondrial mit den Komple-

xen der Atmungskette (vor allem Komplex I). Konsekutiv entstehen ROS, die zur Zellschädigung führen. Unter anaeroben Bedingungen kommt es zum Shift von Pyruvat zu Laktat. Dieser Stoffwechselweg ist eine Art „Sackgasse“: Zum einen kommt es bei der inversen Reaktion von Laktat zur Pyruvat zur Erschöpfung von intrazellulären NAD-Spiegeln, was zu einer Hemmung der Glykolyse führt. Obwohl Nervenzellen in gewissem Ausmaß zur Verwertung von Laktat fähig sind, kann andererseits kumulierendes Laktat selber über die Ausbildung einer Laktatazidose zellschädigende Wirkungen ausüben.

- Verschiedene Zwischenprodukte der Glykolyse können über unterschiedliche Mechanismen zur Entwicklung der dPNP beitragen.

Im Rahmen einer gesteigerten Glykolyse durch eine Hyperglykämie fällt ein Zwischenprodukt der Glykolyse, Glyceron-3-Phosphat (auch Dihydroxy-Aceton-Phosphat), vermehrt an, was wiederum in Diacylglycerol (DAG) umgewandelt werden kann (■ Abb. 6.3). DAG kann in verschiedenen Geweben (auch dem peripheren Nervensystem) kumulieren und aktiviert dort das Enzym Proteinkinase C. Insbesondere die  $\beta$ -Isoform dieses Enzyms greift nachfolgend in verschiedene zelluläre Prozesse (Störung der Natrium/Kalium-ATPase, Vermittlung einer Insulinresistenz) ein und ist zudem über die Synthese verschiedener Zytokine wie dem „vascular endothelial growth factor“, Nf- $\kappa$ B und dem „transforming growth factor  $\beta$ “ an mikrovaskulären Veränderungen (Endothelproliferation, Verdickung der Basalmembran etc.) im Rahmen einer dPNP beteiligt.

### 6.1.2.2 Polyolstoffwechsel

Ein erhöhtes Substratangebot an Glukose (wie auch wahrscheinlich eine Hypoxie auf dem Boden einer kapillären Dysfunktion, s. oben) führt zu einer Aktivierung des „Polyolweges“. Dieser Stoffwechselweg ermöglicht die Bildung von Fruktose aus Glukose und vice versa. Dabei entsteht in einem Teilschritt aus Glukose Sorbit (auch Sorbitol genannt). Katalysierendes Enzym dieser Reaktion ist die Aldose-Reduktase.

Erfolgt nun die Aktivierung des Polyolweges im Falle eines intrazellulären Glukoseüberschusses, kommt es zu einer vermehrten Bildung und sekundär zu einer kompensatorischen intrazellulären Anhäufung von Sorbitol (Abb. 6.3). Dies führt zu einem osmotischen Ungleichgewicht der Zelle, da bestimmte Stoffe die Zelle kompensatorisch verlassen (z. B. Taurin und Myoinositol, wobei letzteres essentieller Bestandteil der neuronalen Natrium/Kalium-ATPase ist und somit eine Störung dieses Ionentransportes entstehen kann). Die Folge sind eine intrazelluläre Natriumakkumulation und eine Zell-/Axonschwellung.

Eine Störung der Natrium/Kalium-ATPase ist mit einer verlangsamten Nervenleitgeschwindigkeit assoziiert. Daneben führt eine erhöhte Aktivität des Enzyms Aldose-Reduktase über verschiedene Zwischenschritte einerseits zur Bildung und Anhäufung von ROS, was letztlich für sich genommen zu einer Zellschädigung führt („metabolic flux hypothesis“) und andererseits zu einer verminderten Produktion des Vasodilatators NO.

Vor allem die verminderte NO-Freisetzung und die Tatsache, dass die Aldose-Reduktase in Endothelzellen perineuraler Gefäße exprimiert wird (aber nicht nur, sondern auch in Schwann-Zellen), führten zwischenzeitlich zur Vermutung, dass diese Prozesse für mikrovaskuläre Veränderungen im Rahmen einer dPNP verantwortlich sind. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass eine gesteigerte Aktivität der Aldose-Reduktase Einflüsse auf die intrazelluläre Konzentration bestimmter Botenstoffe (Neurotrophine) haben könnte.

Im Tierersuch konnten Inhibitoren der Aldose-Reduktase verschiedene Befunde einer dPNP bessern. Obgleich es bereits erhebliche Anstrengungen gab, ließ sich bis dato kein human-wirksamer/-verträglicher Aldose-Reduktase-Inhibitor entwickeln.

### 6.1.2.3 Hexosaminstoffwechsel

Eine gesteigerte Glykolyse kann auch zur Aktivierung des Hexosaminstoffwechselweges führen (Abb. 6.3). Dieser Stoffwechselweg hat eine physiologische Rolle bei der Bildung von „Aminozuckern“, die wiederum ein wichtiges Element in der Synthese von Glykoproteinen sind. Nachdem im Rahmen der Glykolyse aus Glukose zunächst Glukose-6-Phosphat und nachfolgend Fruktose-6-Phosphat entstanden ist, kann dieses Molekül im Hexosaminstoffwechselweg weiter abgebaut werden. Über verschiedene Zwischenschritte entsteht UDP-N-Acetyl-Glucosamin. Dieser Aminozucker kann an Serin-/Threonin-Reste von Transkriptionsfaktoren wie Sp-1 binden. Eine Glykosylierung von Sp-1 führt zu einer verstärkten Synthese bestimmter Proteine wie „transforming growth factor  $\beta 1$ “ und „plasminogen activator inhibitor-1“, denen wiederum eine Rolle in der Entstehung mikrovaskulärer Pathologien zugeschrieben wird.

### 6.1.2.4 Bildung von „advanced glycation end products“ (AGEs)

Eine Glykierung (oder Glykation) ist eine nichtenzymatische Reaktion von Kohlenhydraten mit verschiedenen Stoffen wie Proteinen oder Lipiden. In dieser Weise reagieren z. B. Carbonylgruppen von Kohlenhydraten wie Glukose mit Aminogruppen von Proteinen. Im Kontext eines Diabetes mellitus gilt dieses Prinzip auch bei der Bildung des HbA<sub>1c</sub>. Über bestimmte (weitere) chemische Modifikationen kommt es zur Bildung von AGEs. AGEs haben häufig eine – im Vergleich zum Ausgangsstoff – veränderte Funktion, die in den normalen Zellstoffwechsel eingreift und diesen stört. Die physiologische Funktion von AGEs ist nicht genau bekannt.

AGEs binden an spezifische Rezeptoren (RAGE), über die verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden (Aktivierung von NF- $\kappa$ B, s. unten) oder die Bildung von ROS getriggert werden. Die Folge dieser Aktivierung sind

- die Initiierung inflammatorischer Prozesse,
- eine defizitäre Versorgung der Axone (Störung neurotrophischer Faktoren),
- eine Störung in der Oxygenierung peripherer Nerven bis hin zur Induktion einer Apoptose (Abb. 6.4).

In experimentellen Studien zur dPNP wurden RAGE in verschiedenen Strukturen, wie epider-

malen Axonen, sensorischen Neuronen im Ganglion an der hinteren spinalen Wurzel und Schwann-Zellen exprimiert. Versuche einer pharmakologischen Inhibition der AGE-Bildung schlügen bislang fehl.

### 6.1.2.5 Lipidstoffwechsel

Störungen des Lipidstoffwechsels spielen sich maßgeblich in den Schwann-Zellen ab. Diese Zellen haben einen aktiven Lipidstoffwechsel, der durch die Aufnahme freier Fettsäuren mit Hilfe des „fatty acid binding protein“ beschleunigt wird (eine Fettstoffwechselstörung tritt vor allem kombiniert mit einer Typ-2-Diabeteserkrankung auf). Die freien Fettsäuren werden in die Zelle aufgenommen und dienen im Rahmen der Beta-Oxidation der zellulären Energiegewinnung. Als Zwischenschritt kommt es dabei zur Bildung von Acylcarnitin.

Bei einer Überlastung dieses Stoffwechselweges, z. B. durch einen Substratüberschuss, kommt es zu einer konsekutiven Anhäufung der Acylcarnitine in der Schwann-Zelle. Sie kumulieren zunächst und werden nachfolgend aus der Schwann-Zelle in das Axon transportiert. Dort triggern die eingeschleusten Acylcarnitine einen Einstrom von Kalziumionen, der wiederum eine Funktionsstörung axonaler Mitochondrien auslöst. Die Folge ist eine insuffiziente Energiegewinnung des Axons.

Auch weitere Mechanismen innerhalb des Lipidstoffwechsels scheinen in die Pathophysiologie der dPNP involviert zu sein: Vor allem bestimmte Lipoproteine, die „low density lipoproteins“ (LDL), spielen eine Rolle. Im Tierversuch mit exzessiver Zufuhr fetthaltiger Nahrung kumulieren oxidierte LDLs im peripheren Nerven und führen zur Abnahme der Nervenleitgeschwindigkeiten und Ausbildung sensorischer Defizite. Daneben können auch LDLs eine Glykation (s. oben) durchlaufen und tragen über die Bindung an Toll-like-Rezeptoren und RAGE (im Wesentlichen exprimiert durch Schwann-Zellen) zu einer Entzündungsreaktion bei (s. unten).

In In-vitro-Untersuchungen hemmten hohe extrazelluläre Glukosekonzentrationen die Bildung von Phospholipiden in Schwann-Zellen. Diese Beobachtung wurde durch Aldose-Reduktase-Hemmer rückgängig gemacht, was auf eine mögliche Verbindung zwischen Polyolweg und Lipidstoffwechsel der Schwann-Zellen hinweist. Eine Fettstoffwechselstörung wird zudem mit der

Entwicklung einer Insulinresistenz in Verbindung gebracht. So führen erhöhte Lipidspiegel im Blut zur Internalisierung von Insulinrezeptoren in verschiedenen Geweben.

➤ Auch andere vaskuläre Risikofaktoren wie eine Fettstoffwechselstörung können zur Genese der dPNP beitragen. Daher kommt der Behandlung aller vaskulären Risikofaktoren eine Bedeutung zu.

### 6.1.2.6 Oxidativer Stress und mitochondriale Dysfunktion

Während des physiologischen Ablaufs der Atmungskette und der oxidativen Phosphorylierung („ATP-Produktion“) entstehen in geringem Umfang ROS, die durch Antioxidanzien wie Glutathion entsorgt werden. Im Vergleich zu Axonen besitzen SZ möglicherweise eine höhere Kompen-sationsfähigkeit gegenüber ROS – sie tragen durch die Bildung von ROS jedoch durchaus zur neuro-  
nalen Funktionsstörung bei.

Ein durch Substratexzess gesteigerter Gluko-  
se-/Fettstoffwechsel führt zu einem Überangebot der Elektronenüberträger (NADH, FADH<sub>2</sub>) an die Komplexe der Atmungskette. Die Folge sind ein gestörter intramitochondrialer Protonengradient mit konsekutiv gestörter oxidativer Phosphorylierung, eine gestörte ATP-Synthese und eine vermehrte Bildung von ROS. ROS können multiple inflammatorische (s. unten) und apoptoseför-  
dernde Prozesse in Gang setzen.

Wichtige Quellen von ROS im Rahmen einer dPNP sind die (exzessive) Glykolyse, der Polyol-  
weg, AGEs und die Aktivierung der Proteinkinase C, wobei daneben auch weitere zelluläre Mechanismen beteiligt sind (z. B. Aktivierung der Poly [ADP-Ribose]-Polymerase). Das Antioxidans α-Liponsäure ist als Substanz, die in diesen Pathomechanismus eingreift, bei einer dPNP zu-  
gelassen und kann symptomatisch bei einer schmerhaften dPNP eingesetzt werden.

Zu einer Funktionsstörung und Schädigung der Mitochondrien kommt es nicht nur durch ROS. Wie bereits beschrieben induziert z. B. auch der Acylcarnitin-vermittelte Einstrom von Kalzi-  
umionen eine Mitochondriopathie. Geschädigte Mitochondrien können die Bildung eines Apoptosoms induzieren und werden letztlich in Autophagosomen eingeschlossen.

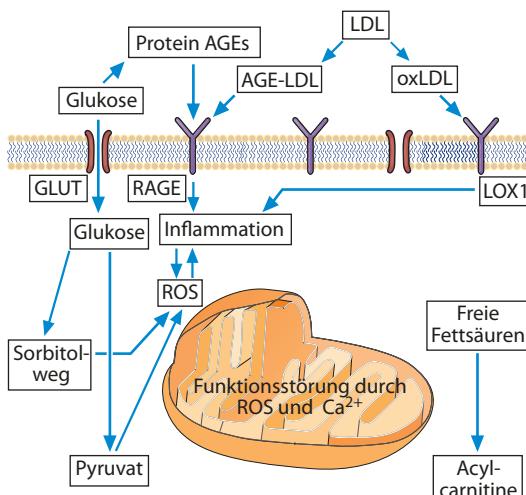


Abb. 6.4 Schematische Darstellung wichtiger pathophysiologischer Elemente in der Pathophysiologie der diabetischen PNP (weitere Details im Text; Abkürzungen: GLUT = Glukosetransporter, AGE = „advanced glycation endproduct“, RAGE = „receptor for advanced glycation endproducts“, LDL = „low density lipoprotein“, oxLDL = oxidierte „low density lipoprotein“, ROS = reaktive Sauerstoffspezies, LOX1 = Rezeptor für oxidiertes LDL), modifiziert nach Vincent, 2011.

### 6.1.2.7 Inflammation

Auch inflammatorische Prozesse nehmen Einfluss auf die Entwicklung einer dPNP, zumal sie häufig Teil der gemeinsamen Endstrecke der vorgestellten pathophysiologischen Mechanismen sind. Ein zentrales Element der Inflammation ist der Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B, der durch verschiedene Stimuli wie eine Hyperglykämie bzw. AGEs, ROS oder proinflammatorische Zytokine aktiviert wird.

Die Aktivierung von NF- $\kappa$ B führt zu einer verstärkten Transkription proinflammatorischer Zytokine, Chemokine und von Entzündungsmediatoren wie den Interleukinen-1 $\beta$ , -2, -6 und -8, dem C-reaktiven Protein, TNF- $\alpha$ , Cox-2, CCL2 oder CXCL1, die wiederum einen fortlaufenden Entzündungsprozess mit sekundärer neuronaler Schädigung aufrechterhalten. Insbesondere tragen sie in einem Circulus vitiosus die Produktion von ROS (Abb. 6.4).

Zu einem nicht unwesentlichen Teil erfolgt die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen in Schwann-Zellen (SZ) und wird hier durch AGE/RAGE-Interaktionen und oxidierte LDLs vermittelt (s. oben).

### Frage zur Lernkontrolle

- Was ist der Polyolweg und welche Bedeutung hat er im Rahmen der diabetischen Polyneuropathie (dPNP)?
- Wie entstehen AGEs und welche Funktion haben sie?
- Was sind typische histologische Veränderungen von Axonen, Schwann-Zellen und Kapillaren im Rahmen einer dPNP?
- Welches sind die wichtigsten Quellen von reaktiven Sauerstoffspezies im Rahmen einer dPNP?

## 6.2 Guillain-Barré-Syndrom (GBS)/chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)

K. Pitarokoili

### ■■ Zum Einstieg

Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS, auch akute inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie, AIDP) ist die häufigste Ursache für eine akute bis subakute paralytische Polyradikuloneuritis mit einer Mortalität von 3–7% und einer jährlichen Inzidenz von 0,5–2/100.000. 50–70% der Fälle treten 1–2 Wochen nach einer Atemwegs- oder Magen-Darm-Infektion oder einem anderen Immunstimulus auf, der eine fehlgerichtete Autoimmunantwort gegen periphere Nerven und ihre Wurzeln hervorruft.

Die chronische inflammatorisch demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist die häufigste behandelbare chronische Polyneuroradikuloneuritis weltweit.

Beide Krankheiten sind pathophysiologisch durch eine Autoimmunreaktion charakterisiert, die gegen spezifische Komponenten des peripheren Myelins oder des Axons gerichtet ist. Im Falle eines GBS bleiben auch nach einer Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen oder einer Plasmapherese bis zu 30% der Patienten dauerhaft körperlich behindert. Bei einer CIDP ist eine immunsuppressive Therapie bei zwei Dritteln der Patienten auch trotz möglicher schwerwiegender Nebenwirkungen vorteilhaft.

## 6.2.1 Autoimmunneuropathien

Die Autoimmunneuropathien werden ihrem Verlauf nach in zwei Gruppen eingeteilt. Die bekannteste akut verlaufende Neuropathie ist das Guillain-Barré-Syndrom (GBS). Die CIDP ist der häufigste Vertreter der chronisch verlaufenden Autoimmunneuropathien. Beide Erkrankungsgruppen zeigen eine autoimmunologisch bedingte entzündliche Schädigung des Myelins mit Infiltration von Makrophagen und Lymphozyten.

In diesem Beitrag soll beispielhaft auf die jeweils häufigsten Erkrankungen beider Verlaufsformen eingegangen werden. Die verschiedenen Subtypen (Abb. 6.5) werden – wo nötig oder didaktisch sinnvoll – am Rande behandelt.

### 6.2.1.1 Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

#### Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

**Ursache:** 50–70% der Fälle treten 1–2 Wochen nach einer Atemwegs- oder einer Magen-Darm-Infektion oder einem anderen Immunstimulus auf.

**Jährliche Inzidenz:** 0,5–2/100.000. Die Inzidenzrate nimmt mit dem Alter zu. Männer sind etwa 1,5-mal häufiger betroffen als Frauen.

#### Klinik:

- Aufsteigende schlaffe Paresen über einen Zeitraum von bis zu 8 Wochen (maximale klinische Ausprägung innerhalb von 4 Wochen), ggf. Hirnnervenbeteiligung,
- Hypo- oder Areflexie (initial manchmal Normo- oder sogar Hyperreflexie).
- Nur milde (meistens vorrübergehende) sensorische Ausfälle oder Schmerzen.
- Autonome Dysfunktionen können zu Komplikationen wie Atemstillstand, Aspirationspneumonie, Herzrhythmusstörungen, Blutdruckschwankungen und Harnverhalt führen.

#### Wegweisende Diagnostik:

- Zytalbuminäre Dissoziation im Liquor.
- Elektrophysiologisch pathologische Befunde der F-Wellen, Verminderung der Nervenleitgeschwindigkeit, Nachweis von Leitungsblöcken.

- **Therapie:** Immunmodulatorische Behandlung:
  - intravenöse Immunglobuline,
  - Plasmapherese.

**Mortalität:** 3–7%.

Die erste Beschreibung einer „aufsteigenden Lähmung“ wurde von Jean-Baptiste Octave Landry de Thézillat schon im Jahre 1859 dokumentiert. Das klinische Bild, einschließlich der charakteristischen Liquorbefunde, wurde von Georges Guillain, Jean-Alexandre Barré und André Strohl im Jahre 1916 festgelegt. Mittlerweile lassen sich verschiedene Verlaufsformen definieren, die sich insbesondere hinsichtlich ihrer histopathologischen Ausprägung unterscheiden. Die häufigsten Subtypen sind in Abb. 6.5 aufgeführt.

#### Pathologie/Histopathologie

Eine Biopsie des N. suralis ist im Falle eines GBS nur selten notwendig, da die klinischen, laborchemischen und elektrophysiologischen Befunde zu meist für die Diagnosestellung ausreichend sind. Der biotische Befund ähnelt histologisch dem einer CIDP (s. unten). Es zeigen sich Zeichen der segmentalen Demyelinisierung, selten auch axonale Schädigungen (bei einer akuten motorischen axonalen Neuropathie, AMAN oder einer akuten motorischen axonalen und sensiblen Neuropathie, AMSAN). Zeichen für die Entzündungsreaktion sind typischerweise ausgeprägte endoneurale und perikapilläre mononukleäre Infiltrate mit großen, runden (aktivierten) Makrophagen. Zeichen einer Regeneration wie beispielsweise eine „Zwiebelschalenformation“ (s. unten) sind eher hinweisgebend auf ein chronisches Geschehen.

#### Pathophysiologische Grundlagen

Pathophysiologisch zeigt sich bei der akuten Autoimmunneuropathie eine Infiltration peripherer Nerven durch Lymphozyten und vor allem Makrophagen, mit einer spezifischen Immunantwort gegen Bestandteile des Myelins oder des Axons. Diese entzündliche Infiltration führt zu einer Demyelinisierung und einem primären oder sekundären Schaden der Axone. Im Folgenden werden zunächst grundlegende immunologische Mechanismen der Erkrankung dargestellt und dann auf deren Bedeutung innerhalb einzelner

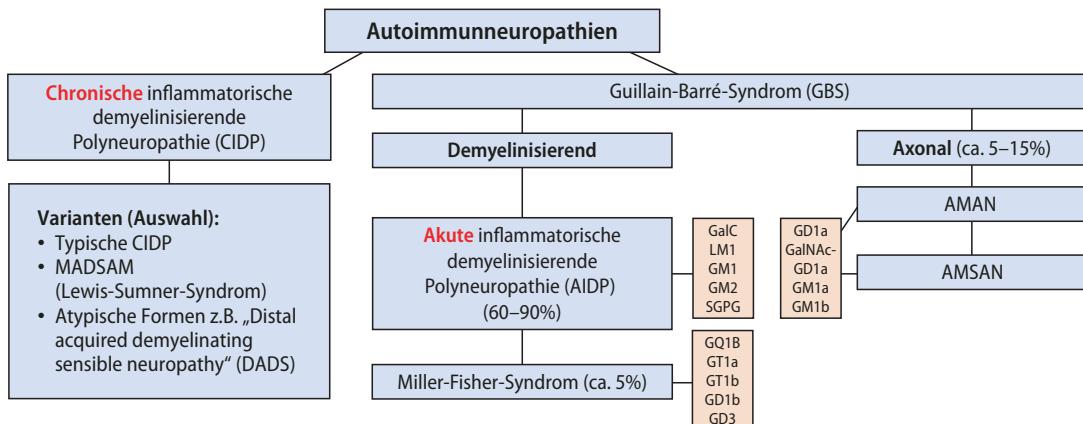


Abb. 6.5 Übersicht über die häufigen Autoimmunneuropathien mit jeweils typischen Antikörpern.

Krankheitsphasen eingegangen. Hierbei wird, u. a. aufgrund unterschiedlicher Theraperegimes, zwischen humoraler und zellulärer Immunpathogenese unterschieden.

### ■ Humorale Immunpathogenese

Verschiedene Befunde deuten darauf hin, dass zirkulierende Serumfaktoren eine Hauptrolle in der Pathogenese des GBS spielen. Dies beruht auf folgender Datenlage (Dalakas et al. 2014):

- In Serum von GBS-Patienten wurden sowohl eine Vielzahl von Autoantikörpern gegen Myelin-Proteine oder Glykolipide (Ganglioside) als auch gegen aktivierte Komplementkomponenten nachgewiesen.
- Immunhistochemische Untersuchungen an peripheren Nerven von GBS-Patienten zeigten Ablagerungen von IgG- und IgM-Antikörpern sowie Membranangriffskomplexe (im Wesentlichen bestehend aus Faktoren des Komplementsystems).
- Serum von GBS-Patienten in der akuten Phase kann in experimentellen Tiermodellen eine Demyelinisierung an peripheren Nerven induzieren.
- Die intravenöse Gabe von Immunglobulinen sowie auch die Plasmapherese entfalten ihre therapeutische Wirkung vermutlich durch eine Hemmung (oder Entfernung) pathogener Antikörper bzw. anderer entzündlicher Mediatoren.

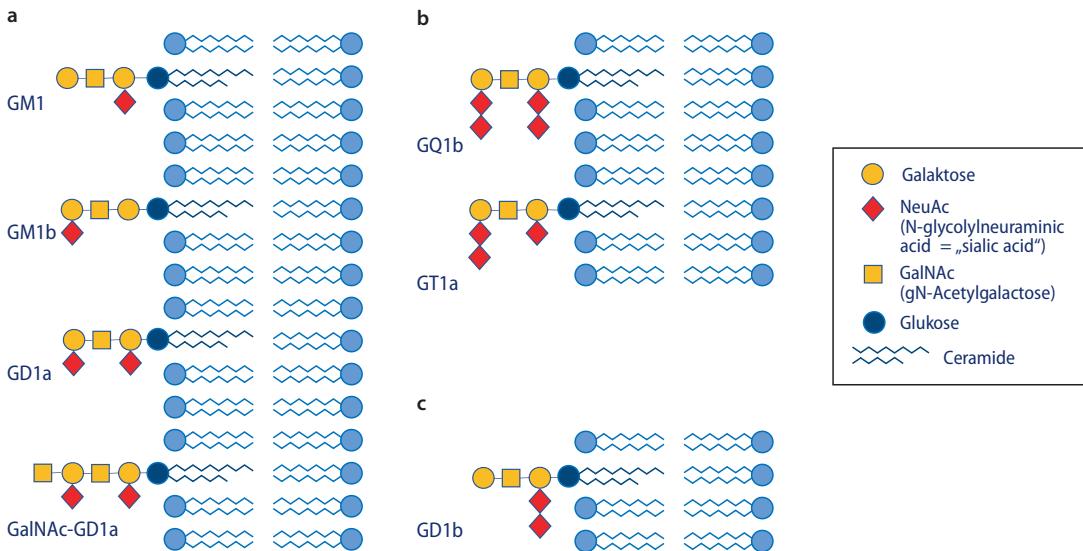
### ■ Die Rolle von Anti-Gangliosid-Antikörpern

Bei bis zu zwei Dritteln aller GBS-Patienten finden sich im Serum Antikörper gegen Ganglioside.

Ganglioside sind wichtige Bestandteile der Zellmembran. Ihr biochemischer Aufbau ähnelt dem der Glykolipide (Sphingolipide). Über ihren Lipidanteil sind sie in der Zellmembran verankert. Sie finden sich als sog. „lipid rafts“ in speziellen Domänen der Zellmembran peripherer Nerven. Im Nervensystem spielen sie für die Strukturerhaltung und Informationsübertragung eine wichtige Rolle und können eine Immunantwort hervorrufen. Dies geschieht über „Signaturzuckerreste“, die auf der extrazellulären Oberfläche exprimiert sind und ein oder mehrere Sialinsäuremoleküle tragen, wie z. B. Gangliosid GM1 mit einem, GD1a mit zweien, GT1a mit drei oder GQ1b mit vier Sialinsäuremolekülen. Es sind mehr als 60 unterschiedliche Ganglioside bekannt, die sich hinsichtlich der Anzahl und Position der Sialinsäurereste unterscheiden (Abb. 6.6).

➤ **Ganglioside sind Teil der äußeren Zellmembran und haben insbesondere im Nervensystem eine wichtige Bedeutung. Ihr Lipidanteil ist in der Membran verankert, während eine verzweigte Oligosaccharidkette nach außen ragt und für die Zellerkennung oder neuronale Informationsübertragung wichtig ist. Im Rahmen einer Autoimmunneuropathie bilden sich spezifische Antikörper gegen diese Ganglioside.**

Bestimmte Antikörper gegen Ganglioside sind spezifisch für die unterschiedlichen Subtypen eines GBS. Demnach kann man von einem pathophysiologischen Zusammenhang zwischen der Art der Gangliosidantikörper und der klinischen Symptomatik ausgehen. Auch verschiedene tierexperimentelle Studien geben Hinweise darauf.



**Abb. 6.6a-c** Schematischer Aufbau einiger Ganglioside innerhalb der Zellmembran. **a** Ganglioside, deren Antikörper häufig bei AMAN/AMsan gefunden werden. **b** Ganglioside, deren Antikörper häufig bei Miller-Fisher-

Syndrom gefunden werden. **c** Ganglioside, deren Antikörper häufig bei einer akuten sensorischen Neuropathie gefunden werden.

Jedoch lassen sich bei einigen GBS-Patienten auch Antikörper gegen andere Glykoproteine oder verschiedene Myelinbestandteile nachweisen, was die Identifizierung der wesentlichen Zielstruktur der Autoimmunreaktion deutlich erschwert.

**Das Miller-Fisher-Syndrom und der GQ1b-Antikörper**  
Das Miller-Fisher-Syndrom stellt einen seltenen Subtyp des GBS dar. Klinisch zeigt sich in typischen Fällen eine Symptomtrias aus Ophthalmoplegie, sensibler Ataxie und Areflexie. Anders als beim GBS sind Lähmungen der Extremitätenmuskulatur allenfalls nur gering ausgeprägt, und auch der Verlauf der Erkrankung gestaltet sich meist günstiger.

In über 90% der Fälle lassen sich im Patientenserum GQ1b-Antikörper nachweisen, was wegweisend für die Diagnosestellung sein kann. GQ1b-Antikörper finden sich auch bei postinfektiösen Ophthalmoplegien und bei GBS-Patienten mit Ophthalmoplegie, nicht jedoch bei GBS-Patienten ohne Ophthalmoplegie. Dies beruht vermutlich auf der Tatsache, dass GQ1b auch in den paranodalen Regionen der okulomotorischen Nerven III, IV und VI exprimiert wird und die lokale Immunreaktion infolge der Antikörperbildung zu einer Störung der Hirnnerven führt. Man vermutet, dass die GQ1b-Antikörper die Impulsgeneration an den Ranvier'schen Schnürringen blockieren und so einen Leitungsblock hervorrufen.

Auch bei einem weiteren seltenen Subtyp des GBS, der AMAN finden sich häufig spezifische Antikörper gegen das Gangliosid GM1. Eine Erklärung könnte sein, dass dieses Gangliosid häufiger in ventralen als in dorsalen Wurzeln vorkommt, was

die klinische Präsentation dieser überwiegend motorischen Neuropathie verständlich macht. Im Gegensatz dazu sind spezifische Gangliosidantikörper im häufigsten hierzulande auftretenden Subtyp dieser Erkrankung, der AIDP, seltener nachweisbar, und die Zielantigene und pathophysiologische Bedeutung sind noch nicht vollständig aufgeklärt.

### ■ Auslösende Faktoren: die Theorie der molekularen Mimikry

Zwei Drittel der Patienten mit GBS berichten von einer grippeähnlichen Erkrankung oder den Symptomen einer Gastroenteritis, die der Entwicklung eines GBS um 1–3 Wochen vorausgingen.

Vorangegangene Infektionen mit viralen oder bakteriellen Erregern stehen im Verdacht, die immunologische Toleranz zu brechen und für die Autoimmunreaktion gegen körpereigenes Myelin verantwortlich zu sein. Grundlage für diese Annahme ist die Theorie des molekularen Mimikry, die davon ausgeht, dass immunogene Epitope zwischen Viren- bzw. Bakterien- und Myelinproteinen Ähnlichkeiten aufweisen und zu einer Aktivierung autoreaktiver T- oder B-Zellen führen.

Viren wie Herpes-simplex-Virus 1 und 2 (HSV1/2), Zytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Hepatitis A und E, Influenza A, Enterovirus D68 oder HIV sowie Bakterien wie

Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae und Campylobacter jejuni (C. jejuni) können einer GBS-Erkrankung vorausgehen. In seltenen Fällen wurde ein GBS im Zusammenhang mit Impfungen u. a. gegen Influenza A/H1N1 (im Jahre 1976/2009) beobachtet. Ein Auftreten nach Insekten- und Zeckenstichen und nach Operationen ist noch seltener (Dalakas et al. 2014).

Die Infektion mit **C. jejuni** zeigt beispielhaft die Theorie der molekularen Mimikry. **C. jejuni** ist eine der häufigsten Ursachen für Durchfallerkrankungen, sowohl in Deutschland, als auch weltweit. Mehr als 20 Spezies des grammnegativen, meist spiral- oder stäbchenförmigen Bakteriums sind inzwischen bekannt. Es ist jedoch ein bestimmter Serotyp, die **Penner D:19-Serogruppe**, die sich von den anderen enteritisverursachenden Subspezies unterscheidet: Sie enthält Gene für Enzyme, die GM1-, GD1a- oder GQ1b-ähnliche Sialinsäuren synthetisieren.

Hohe Titer von IgG- oder IgM-**C. jejuni**-spezifischen Antikörpern können bei der klassischen Form eines GBS auftreten, noch häufiger allerdings lassen sie sich bei axonalen Formen nachweisen (bei bis zu 30% der Patienten mit einer AMAN und 20% der Patienten mit einem Miller-Fisher-Syndrom). Daneben kann **C. jejuni** bereits früh aus dem Stuhl von Patienten, die an einem akuten GBS erkrankt sind, isoliert werden (Willison and Yuki 2002).

Eine Infektion mit **C. jejuni**, das ein GM1- oder GD1a-ähnliches Lipooligosaccharid trägt, kann demnach Antikörper gegen GM1 oder GD1a induzieren und auf diesem Weg den GBS-Subtyp einer AMAN verursachen. Im Gegensatz dazu kann die Infektion durch **C. jejuni**, das ein GQ1b-ähnliches Lipooligosaccharid trägt, das Miller-Fisher-Syndrom hervorrufen.

➤ **Molekulares Mimikry bedeutet, dass Sequenzähnlichkeiten zwischen fremden und körpereigenen Peptiden ausreichen, um eine Kreuzaktivierung von autoreaktiven T- oder B-Zellen hervorzurufen.**

## ■■ Zelluläre Immunpathogenese

Neben den humoralen Faktoren spielen zelluläre Mechanismen bei der Initiierung und dem Verlauf der Autoimmunantwort beim GBS eine ähnlich wichtige Rolle.

Neben den oben beschriebenen perivaskulären und endoneuralen entzündlichen Infiltraten

der peripheren Nerven fand sich eine durch Makrophagen vermittelte segmentale Demyelinisierung. Ebenso wurden erhöhte Mengen von IL-2 und löslichen IL-2-Rezeptoren im Serum von Patienten während der akuten Phase eines GBS nachgewiesen, was auf eine (fortlaufende) T-Zell-Aktivierung hindeutet. In-vitro-Studien zeigten darüber hinaus, dass Lymphozyten von GBS-Patienten auf myelinisierte Axone toxisch-demyelinisierende Effekte ausüben (Hughes et al. 2005).

Die Beteiligung eines T-Zell-vermittelten Prozesses im Rahmen eines GBS wurde durch weitere Beobachtungen im tierexperimentellen Modell einer autoimmunen Neuritis (EAN) verstärkt. Die EAN kann durch aktive Immunisierung von genetisch anfälligen Tierstämmen mit verschiedenen Proteinbestandteilen des Myelins induziert werden.

Diese Tiere entwickeln klinisch und elektrophysiologisch Zeichen einer EAN mit segmentaler Demyelinisierung und mononukleären Zellinfiltraten, bestehend aus Makrophagen und T-Zellen. Die peripheren T-Zellen dieser Tiere sind gegen Myelin sensibilisiert und können die Krankheit passiv auf gesunde Tiere übertragen.

### Experimentelle autoimmune Neuritis (EAN)

Die experimentelle autoimmune Neuritis (EAN) ist ein etabliertes Tiermodell, das zahlreiche pathophysiologische Mechanismen sowohl des GBS als auch der CIDP widerspiegelt. Somit ist die EAN gut geeignet, um sowohl immunologische Grundlagen, als auch die folgende Demyelinisierung und axonale Degeneration im peripheren Nervensystem (PNS) zu untersuchen.

Eine EAN kann, im aktuell am besten etablierten Modell bei Ratten, auf zwei verschiedene Arten ausgelöst werden. In einem Fall erfolgt dieses durch eine aktive, subkutane Immunisierung mit einem peripheren Myelin-Antigen (z. B. P2 Protein, gereinigtes PNS-Myelin, rekombinantes humanes P2 Protein oder P2-Peptid) in einem niedrigdosierten Adjuvans in empfindlichen Rattenstämmen. Dabei kommt es im Anschluss an eine immunologische Induktionsphase zur Effektorphase und zum Auftreten typischer Symptome.

Neben dieser sogenannten „aktiv induzierten EAN“ kann auch nur die Effektorphase der Erkrankung ausgelöst werden. Dies geschieht im Modell der „passiven EAN“ nach Injektion enzephalitogener (z. B. P2-spezifischer) T-Zellen (passive bzw. *adaptive transfer* P2-EAN, AT-EAN). Die hierdurch entstandenen Antigen-spezifischen, autoaggressiven T-Zelllinien waren ein wichtiger Schritt für ein besseres Verständnis der EAN. Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass T-Zelllinien, die mit P0 oder P2-Protein oder einem weiteren Myelin-Antigen reagieren, die Krankheit übertragen können. Damit lieferte das Modell der AT-EAN grundlegende Befunde für die zentrale pathogene Rolle von T-Zellen bei einer EAN.

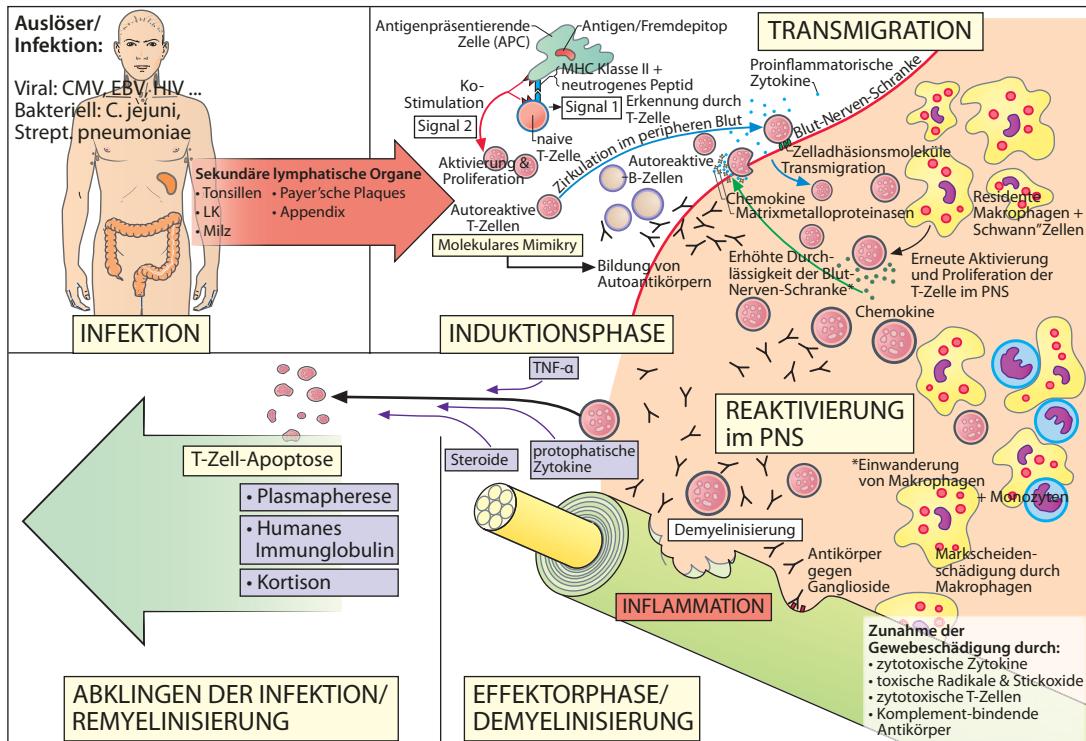


Abb. 6.7 Zeitlicher Ablauf eines Guillain-Barré-Syndroms (schematisch), wie im Text beschrieben.

EAN-Modelle konnten dazu beitragen, weitere neuritogene Autoantigene wie Myelin-basisches Protein (MBP), PMP 22 und/oder Myelin-assoziiertes Glycoprotein zu identifizieren sowie die Effektivität von verschiedenen immuno-modulatorischen Substanzen wie Laquinimod, Dimethylfumarat und Fingolimod zu untersuchen.

### ■■ Zeitlicher Ablauf der pathophysiologischen Mechanismen

Die vorgestellten Grundlagen sollen nun in einen Zusammenhang zum zeitlichen Ablauf eines GBS gesetzt werden. Der zeitliche Ablauf der Erkrankung kann wie folgt gegliedert werden (Abb. 6.7):

- Infektion,
- Induktionsphase/Initiierung der Immunantwort,
- Transmigration der Immunzellen in das periphere Nervensystem (PNS),
- Reaktivierung der Immunzellen im PNS,
- Effektorphase/Demyelinisierung bzw. axonale Degeneration,
- Abklingen der Inflammation.

Es ist nicht abschließend geklärt, welche Mechanismen der Autoimmunreaktion zugrunde liegen. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass es sich um eine infektassoziierte Fehlreaktion des Immunsystems

handelt, die in den peripheren lymphatischen Organen ihren Anfang nimmt.

**Induktionsphase** Primär erfolgt die Präsentation der immunogenen Epitope durch Antigen-präsentierende Zellen (APC) an naive T-Zellen, die dadurch zur Aktivierung und klonalen Expansion angeregt werden. In diesem Rahmen wird das immunogene Peptid durch den Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) Klasse II der APC präsentiert, was von einem passenden T-Zell-Rezeptor (TCR) erkannt wird. Voraussetzung für die Aktivierung und Proliferation der T-Zelle ist ein paralleles Antigen-unabhängiges Signal, das durch die Verbindung von ko-stimulatorischen Molekülen auf der Oberfläche der APC (z. B. B7.1 und B7.2) und der T-Zelle (z. B. CD28) zustande kommt („immunologische Synapse“ zwischen T-Zellen und APC).

Zudem entstehen autoreaktive B-Zellen in den sekundären lymphatischen Organen, wo die Antigene auf der Oberfläche der dendritischen Zellen präsentiert werden.

Polysaccharid-Antigene werden dabei wohl von B-Zellen erkannt und diese zur Antikörperproduktion angeregt. Peptid-Antigene werden zu-

nächst von CD4+-T-Helfer-Zellen erkannt. Danach erfolgt die B-Zellen-vermittelte IgM- und später auch IgG-Produktion. Diese Antikörper binden an Fc-Rezeptoren auf Makrophagen, die zur Aktivierung des klassischen Komplementkaskade führen.

**Transendotheliale Migration** Die aktivierte, autoreaktiven T-Zellen zirkulieren im peripheren Blut und sind in der Lage, die Blut-Nerven-Schranke zu überwinden und im peripheren Nervensystem ihre Zielantigene zu finden. Die wesentliche Voraussetzung für ihre transendotheliale Migration ist der Kontakt mit Zelladhäsionsmolekülen (z. B. ICAM-1, LFA-1 auf Endothelzellen und VLA-4, L-Selectin auf Lymphozyten).

In-vitro- und In-vivo-Studien bei der EAN (s. oben) zeigten, dass aktivierte T-Zellen durch die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen (z. B. TNF- $\alpha$ ), die Expression von Zelladhäsionsmolekülen hochregulieren können, während Chemokine und Matrix-Metalloproteininasen die Transmigration von aktivierte Zellen in das PNS weiter fördern.

**Reaktivierung im PNS** Im PNS werden die autoreaktiven T-Zellen durch die Erkennung des Autoantigens auf ortsständigen Makrophagen oder auf Schwann-Zellen im Kontext von MHC Klasse-II-Molekülen und ko-stimulatorischen Signalen erneut aktiviert. Anschließend kann diese angestoßene Immunreaktion im PNS durch die Produktion von Chemokinen die Durchlässigkeit der Blut-Nerven-Schranke erhöhen und weitere Immunzellen, vor allem Monozyten und Makrophagen, rekrutieren. Das Muster (axonal oder demyelinisierend) und der Schweregrad der Autoimmunantwort hängen von der Art (axonales Zielantigen oder Myelinkomponente) und Membranverteilung der Autoantigene ab. Durch die morphologischen Veränderungen an der Blut-Nerven-Schranke haben auch zytotoxische CD8+-T-Zellen und komplementbindende Antikörper Zutritt zum PNS.

**Effektor-Phase** Beim hierzulande häufigsten Subtyp des GBS ist der Demyelinisierungsprozess mit der Infiltration von Makrophagen, CD8+-zytotoxischen T-Zellen und CD4+-T-Helfer-Zellen in das PNS verbunden. Die anti-Myelin-IgG-Antikörper vermitteln die Zerstörung von Myelin über folgende Hauptmechanismen:

- (a) IgG-Antikörper-abhängige Zellzytotoxizität, vermittelt durch natürliche Killerzellen,
- (b) rezeptorvermittelte Phagozytose durch Opsonisierung mit IgG- oder Komplement-C3b-Proteinen und
- (c) Aktivierung der klassischen Komplementkaskade durch IgM und IgG und Bildung eines Membranangriffskomplexes.

Die Hauptvermittler des Angriffs gegen Myelin sind Makrophagen, die Fc-Rezeptoren für Antigen-gebundenes IgG und Rezeptoren für oberflächengebundenes C3b exprimieren. Eine weitere Förderung der makrophagenassoziierten Toxizität ist auch auf die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen aus CD4+-T-Helfer-Zellen zurückzuführen. Die daraus resultierende Zerstörung von Myelin durch Immunzellen und Membranangriffskomplexe führt zur klinischen Manifestation der klassischen, schnell fortschreitenden, akuten Polyneuropathie mit Leitungsblöcken.

**Abklingen der Inflammation** Die Immunreaktion wird durch die Apoptose autoaggressiver T-Zellen oder durch die Entfernung der humoralen autoreaktiven Faktoren beendet. Die zelluläre Apoptose kann durch exogen zugeführte Steroide oder selbstlimitierend durch die Produktion von TNF- $\alpha$  oder pro-apoptotische Faktoren (z. B. FasL, TRAIL) vermittelt werden.

Die Therapie mit humanen Immunglobulinen blockiert unspezifisch die meisten Schritte der Effektorphase (T-Zellen-Reaktivierung, Komplementbindung, Fc-Rezeptor-Bindung), während die Plasmapherese die humoralen Komponenten der Autoimmunreaktion (Autoantikörper, Komplement) entfernt. Dies führt zu einer relativ schnellen klinischen Erholung und einer Remyelinisierung. Im Gegensatz dazu ist die klinische Remission bei den akuten axonalen Formen durch eine langsamere Erholung aufgrund der langsamer voranschreitenden Regeneration und Neuausprägung von Axonen gekennzeichnet. Das fehlende Ansprechen eines GBS auf Kortikosteroide ist am ehesten auf das Überwiegen humoraler Anteile der Immundysregulation zurückzuführen.

## 6.2.2 Chronische inflammatorisch demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)

### Chronische inflammatorisch demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP)

- **Epidemiologie:** Je nach Region und Kriterienkatalog ca. 1–9/100.000. Der Verlauf kann chronisch-progredient (häufiger) oder schubförmig sein. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu.
- **Klinik:**
  - Typisch (50%): Proximale und distale symmetrische Paresen sowie eine distal betonte sensible Störung, die sich über mindestens 8 Wochen entwickeln.
  - Atypisch (24–35%): z. B. distale sensomotorische Neuropathie.
  - Multifokale erworbene sensomotorische Neuropathie (MADSAM; 8–15% der Fälle).
- **Wegweisende Diagnostik:**
  - Zytalbuminäre Dissoziation im Liquor,
  - elektrophysiologisch pathologische Befunde der F-Wellen,
  - Verminderung der Nervenleitgeschwindigkeit,
  - Nachweis von Leitungsblöcken.
- **Therapie:** Immunmodulatorische Behandlung:
  - Intravenöse Immunglobuline,
  - Kortikosteroide,
  - Plasmapherese,
  - Immunsuppression (Azathioprin, Ciclosporin A, Cyclophosphamid, Mycophenolat-Mofetil, Rituximab etc.).
- **Prognose:** 60–80% der Patienten verbessern sich unter einer Therapie.

Die chronische entzündliche demyelinisierende Neuropathie (CIDP) wurde erstmals 1958 von Austin et al. bei zwei Patienten mit entzündlicher Neuropathie und Ansprechen auf Kortikosteroide berichtet. Die Einführung als eigene Krankheitsentität erfolgte erst Mitte der 1970-er Jahre nach der histologischen Charakterisierung von 53 CIDP-Patienten. Eine Besonderheit der CIDP sind ihre mannigfaltigen klinischen Varianten. Es

können führend sowohl sensible als auch motorische Nerven beteiligt sein. Auch das klinische Verteilungsmuster (distal/proximal) unterscheidet sich mitunter deutlich voneinander. Die CIDP kann im Rahmen unterschiedlichster immunologischer Erkrankungen oder einer iatrogenen Immunsuppression (z. B. nach einer Organ- oder Knochenmarktransplantation) auftreten.

Auch über die pathophysiologischen Mechanismen der CIDP ist wenig bekannt. Die pathophysiologische Relevanz der wenigen, bei CIDP-Patienten nachweisbaren, spezifischen Antikörper ist umstritten. Das kann einerseits an den komplizierteren humoralen Mechanismen liegen, andererseits daran, dass andere Immunmechanismen, wie z. B. die zelluläre Autoimmunität, im Vordergrund stehen.

### 6.2.2.1 Pathologie/Histopathologie

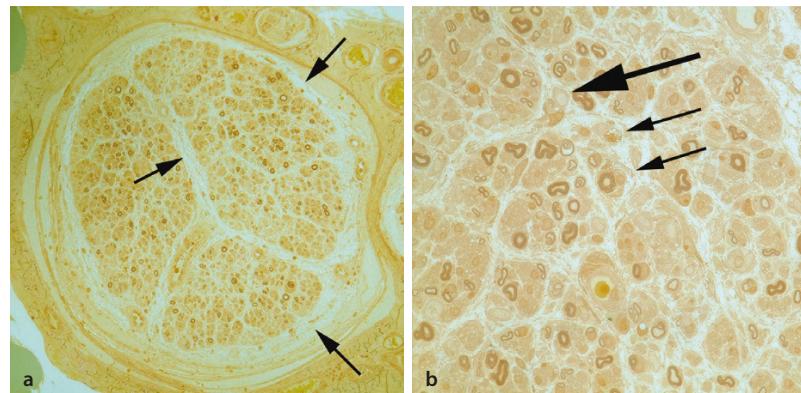
Auch bei der CIDP ist eine Nervenbiopsie nicht zwingend notwendig, kann aber zur Differenzierung bei untypischen Verläufen oder zur Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen (z. B. Vasculitis, Sarkoidose) hilfreich sein. Histologisch zeigt sich zumeist ein endoneurales Ödem mit Vermehrung endoneuraler T-Zellen oder T-Zell-Infiltraten um epi- oder perineurale Gefäße. Auffällig ist ein „clustering“ – d. h. die Vermehrung und Vergrößerung endoneurial liegender Makrophagen. Die Prozesse der De- und Remyelinisierung sind erkennbar durch unterschiedlich ausgeprägte Myelinscheiden sowie typische „Zwiebelschalenformationen“. Diese entstehen durch eine Proliferation von Schwann-Zellen und deren Zellausläufer, die sich zwiebelschalenartig um die Axone legen. Sie können auch nach Abklingen der Erkrankung auf eine durchlaufene Demyelinisierung hinweisen (Abb. 6.8).

### 6.2.2.2 Humorale Faktoren

Das schnelle Therapieansprechen von CIDP-Patienten, z. B. auf eine Plasmapherese, deutet auf einen zirkulierenden Faktor – vermutlich einen Antikörper – als Ursache für die Demyelinisierung hin. Zusätzlich wurden komplementfixierende IgG- und IgM-Ablagerungen auf der Myelinscheide der peripheren Nerven bei Patienten mit einer CIDP nachgewiesen. Im Gegensatz zu einigen GBS-Formen (s. oben) konnte bislang jedoch kein spezifischer Antikörper identifiziert werden.

Antikörper gegen die Ganglioside LM1, GM1 oder GD1b wurden bei einigen CIDP-Patienten

Abb. 6.8a, b Nervenbiopsie bei CIDP (Semidünn schnitte). a Es zeigt sich ein ausgeprägtes endo- und subperineurales Ödem (Pfeile). b Es finden sich nackte Fasern (großer Pfeil) sowie Myelintrümmer in Makrophagen als Zeichen der Demyelinisierung (kleine Pfeile). (Aus: Stangel und Mäurer 2012)



nachgewiesen, allerdings deutlich seltener als bei einem GBS.

Im Gegensatz zum GBS, bei dem ein molekulares Mimikry mit bakteriellen oder viralen Antigenen die Krankheit wesentlich mit auszulösen scheint, gibt es keinen überzeugenden Beweis dafür, dass Infektionen eine CIDP auslösen können.

Insgesamt ist das in Abb. 6.7 dargestellte pathophysiologische Schema, das die Rolle von T-Zellen, Zytokinen, B-Zellen und Autoantikörpern für das GBS zusammenfasst, auch für die CIDP relevant.

### 6.2.2.3 Zielantigene in den Knotenregionen

Jüngste Studien weisen darauf hin, dass insbesondere die Proteine innerhalb der Ranvier'schen Knoten-/Paranodalregionen und in den Schwann-Zellen Ziele des Immunangriffs sind. Dies könnte die rasche (positive) Veränderung der klinischen Symptomatik erklären, die sich nach Beginn einer Therapie mit Immunglobulinen oder einer Plasmapherese beobachten lässt. Ein Rückgang der klinischen Symptomatik tritt oftmals innerhalb weniger Tage nach Beginn der Behandlung ein und kann somit nicht durch eine strukturelle Remyelinisierung erklärt werden. Vielmehr ist eine funktionelle Blockierung, die durch humorale Faktoren gegen Proteine im Bereich der Ranvier'schen Knoten induziert wird, wahrscheinlich (Dalakas et al. 2014).

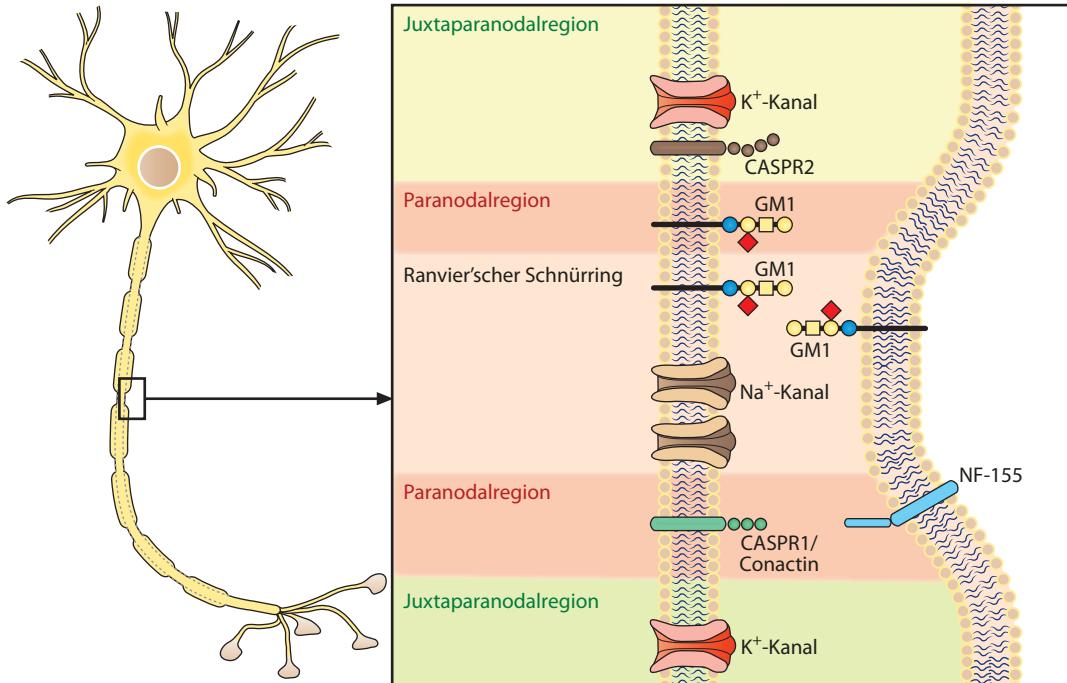
Einige der mutmaßlich pathophysiologisch relevanten Proteine in diesen Regionen sind (Abb. 6.9)

- Ranvier'scher Knoten:
  - Neurofascin (NF186),
  - Gliomedin,
  - Natriumkanäle,

- Ankyrin G oder
- Spektrin.
- Paranodal:
  - Neurofascin 155,
  - contactin/CASPR 1,
  - Connexin.
- Juxtanodal:
  - transiente axonale Glycoprotein-1 (TAG-1)/CASPR 2 und
  - Kaliumkanäle.

In gleicher Weise gilt, dass die häufig beobachtete klinische Verschlechterung der Patienten gegen Ende eines Behandlungszyklus am ehesten auf das Wiederauftreten einer funktionellen Blockade im Bereich der Ranvier'schen Knoten zurückzuführen ist. Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Nervenbiopsaten von Patienten mit einer CIDP haben in den Schwann-Zellen im Vergleich zu gesunden Probanden mehrere Veränderungen in den Knoten- und Paranodalregionen gezeigt. So war z. B. die Verteilung von KCNQ2, einer Kaliumkanaluntereinheit, die in Knotenregionen vorhanden ist, in Nerven von CIDP-Patienten vermindert, während Paranodin (CASPR), ein an den Paranoden exprimierte axonales Membranglycoprotein, entlang der Axone stärker nachweisbar war als bei gesunden Kontrollpersonen.

Ergebnisse kleinerer Studien an Mensch als auch Tieren lassen zudem vermuten, dass entweder der Verlust verschiedener Proteine bzw. das Auftreten von Antikörpern gegen bestimmte Proteine der Paranodalregion mit verschiedenen klinischen Phänotypen und einem unterschiedlichen Therapieansprechen assoziiert ist (Doppler et al. 2016).



**Abb. 6.9** Rolle der Paranodalsektion in der Myelin-Axon-Interaktion. Die molekulare und zytoarchitektonische Struktur der Paranodalsektion ist der Schlüssel zur räumlichen Trennung von  $K^+$ - und  $Na^+$ -Kanälen und zur

Nervenleitung. GM1 ist an den Paranodien mit „lipid rafts“ (Bereiche mit hohem Lipidgehalt) angereichert, wo es die Gliederung der Adhäsionsproteine NF-155 und Contactin/Caspr1 vermittelt.

#### 6.2.2.4 Zelluläre Faktoren

##### ■■ Makrophagen

Die zelluläre Immunantwort spielt wahrscheinlich ebenfalls eine wesentliche Rolle bei der CIDP. Biopsien des N. suralis bei CIDP-Patienten zeigen im Vergleich zu T-Zell-Infiltraten anteilig mehr Makrophagen, die gestreut oder in Clustern um endoneurale Gefäße herum lokalisiert sind (Vallat et al. 2010). Die Makrophagen werden am ehesten (ähnlich zum GBS) durch Zytokine sowie von autoreaktiven ortsständigen oder zirkulierenden T-Zellen aktiviert und sind Haupteffektorzellen der Erkrankung. Sie dringen in die Basalmembran der Schwann-Zellen ein, teilen die Myelinlamellen auf und führen zu einer fokalen Zerstörung der Myelinscheide (makrophagenvermittelte Demyelinisierung). Zusätzlich spielen die Makrophagen zusammen mit den Schwann-Zellen eine Rolle bei der lokalen Antigen-Präsentation.

##### ■■ T-Zellen

Daten aus kleinen Studien zeigen, dass die wenigen endoneuralen CD8+- und CD4+-T-Zellen ein T-Zell-Rezeptor-Repertoire aufweisen, das mit dem von peripheren Blutzymphozyten der Patien-

ten übereinstimmt. Diese Beobachtung lässt eine Antigen-getriggerte T-Zell-Antwort gegen spezifische periphere Nervenantigene vermuten. Bemerkenswerterweise wird nach erfolgreicher Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen dieses Repertoire modifiziert, was auf einen positiven Effekt dieser Therapie hinweist (Dalakas et al. 2014).

##### ■■ Pro-inflammatorisches – anti-inflammatorisches Gleichgewicht

Bei CIDP-Patienten wird eine höhere Anzahl proinflammatorischer Th17-positiver Zellen (einer T-Zell-Subpopulation) zusammen mit einer erhöhten Konzentration von IL-17 beobachtet, wodurch der Autoimmunprozess weiter verstärkt wird. Diese Zellen (in Kombination mit einer Dysfunktion immunregulatorischer T-Zellen) könnten insofern eine Rolle spielen, als dass sie die lokale intraneurale entzündliche Mikroumgebung beeinflussen und die Immunantwort aufrechterhalten.

##### ■■ Immunologische Mechanismen der CIDP-Therapie

**Zelluläre Faktoren** Die entzündungshemmende Wirkung von Kortikosteroiden im Rahmen der

CIDP-Therapie wird am ehesten durch die direkte zytotoxische Wirkung auf entzündliche Immunzellpopulationen erklärt. Darüber hinaus wirken Immunsuppressiva hauptsächlich über die Modulation der zellulären Autoimmunität durch Lymphozyten-Aktivierungsfaktoren wie IL-2 (Ciclosporin A), über die Beeinflussung des Lymphozytenüberlebens (z. B. vermittelt durch den Antipurinmetaboliten Azathioprin oder die alkylierende Substanz Cyclophosphamid) und die Blockade der De-Novo-Purinsynthese für B- und T-Zellen (z. B. vermittelt durch die Substanz Mycophenolat-Mofetil) (Mahdi-Rogers et al. 2013).

**Humorale Faktoren** First-Line-Behandlungsmöglichkeiten mit Immunglobulinen und einer Plasmapherese üben nur eine indirekte Wirkung auf die Produktion und Funktion der Autoantikörper aus (Lünemann et al. 2015). B-Zell-spezifische Behandlungen – mit Ausnahme des monoklonalen Antikörpers gegen CD20<sup>+</sup>-B-Zellen, Rituximab – fehlen. Rituximab führte in unkontrollierten Studien, auch bei Patienten mit Antikörpern gegen paranodale Antigene, zu einer klinischen Besserung um 50%. Allerdings sprechen viele Patienten mit einer aggressiven Verlaufsform nicht auf eine anti-CD20-Behandlung an, was potenziell die Rolle von weiteren Subpopulationen der B-Zell-Reihe im Rahmen der Erkrankung nahe legt (Querol et al. 2015).

Weitere therapeutische Ansätze aus dem breiten Spektrum der Neuroimmunologie, z. B. Inhibitoren der Immunzellmigration, Modulatoren der ko-stimulatorischen Moleküle, Therapien zur Beeinflussung der B-Zell-Reihe, Komplementinhibitoren, oder Modulatoren der Makrophagenaktivität sind potenzielle therapeutische Strategien bei einer CIDP.

## Frage zur Lernkontrolle

- In welche Phasen gliedert man den zeitlichen Ablauf der Immunantwort eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS)?
- Was ist ein „molekulares Mimikry“ und welche Bedeutung hat es für Immunneuropathien?
- Wie unterscheiden sich die AIDP und die CIDP voneinander?
- Welche Mechanismen erklären das schnelle Ansprechen einer CIDP-Therapie?

## Literatur

### Literatur zu ▶ Abschn. 6.1

- Cameron NE, Eaton SEM, Cotter MA, Tesfaye S (2001) Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 44 (11): 1973–1988
- Feldman EL, Nave K-A, Jensen TS, Bennett DLH (2017) New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron* 93 (6): 1296–1313
- Gonçalves NP, Vægter CB, Andersen H, Østergaard L, Calcutt NA, Jensen TS (2017) Schwann cell interactions with axons and microvessels in diabetic neuropathy. *Nature Rev Neurol* 13 (3): 135–147
- Malik RA (2014) Pathology of human diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 126: 249–59. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00016-3. Review
- Østergaard L, Finnerup NB, Terkelsen AJ, Olesen RA, Drasbek KR, Knudsen L et al. (2014) The effects of capillary dysfunction on oxygen and Glukose extraction in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 58 (4): 666–677
- Pop-Busui R, Ang L, Holmes C, Gallagher K, Feldman EL (2016) Inflammation as a Therapeutic Target for Diabetic Neuropathies. *Curr Diabetes Rep* 16 (3): 2285
- Román-Pintos LM, Villegas-Rivera G, Rodríguez-Carrizalez AD, Miranda-Díaz AG, Cardona Muñoz EG (2016) Diabetic Polyneuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus: Inflammation, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function. *J Diabetes Res* 2016 (1): 1–16
- Sango K, Mizukami H, Horie H, Yagihashi S (2017) Impaired Axonal Regeneration in Diabetes. Perspective on the Underlying Mechanism from In Vivo and In Vitro Experimental Studies. *Frontiers Endocrinol* 8 (Suppl 2): 668
- Schreiber AK (2015) Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World J Diabetes* 6 (3): 432–444
- Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL (2011) Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nature Rev Neurol* 7 (10): 573–583
- Vincent AM, Calabek B, Roberts L, Feldman EL (2013) Biology of diabetic neuropathy. *Peripheral Nerve Disorders* (Vol. 115, pp 591–606). Elsevier, Amsterdam
- Zenker J, Ziegler D, Chrast R (2013) Novel pathogenic pathways in diabetic neuropathy. *Trends in Neurosciences* 36 (8): 439–449. <http://doi.org/10.1016/j.tins.2013.04.008>
- Literatur zu ▶ Abschn. 6.2**
- Dalakas MC (2014) Mechanistic effects of IVIg in neuroinflammatory diseases: conclusions based on clinicopathologic correlations. *J Clin Immunol* 34 Suppl 1: 120–126
- Dalakas MC (2015) Pathogenesis of immune-mediated neuropathies. *Biochim Biophys Acta* 1852 (4): 658–66
- Doppler K, Appeltshauser L, Villmann C, Martin C, Peles E, Krämer HH, Haarmann A, Buttmann M, Sommer C (2016) Auto-antibodies to contactin-associated protein 1 (Caspr) in two patients with painful inflammatory neuropathy. *Brain* 139 (Pt 10): 2617–2630
- Hughes RA, Cornblath DR (2005) Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 366 (9497): 1653–66. Review

- Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision. *J Peripher Nerv Syst* 15 (3): 185–95
- Kadlubowski M, Hughes RA (1979) Identification of the neuritogen for experimental allergic neuritis. *Nature* 277 (5692): 140–1
- Kieseier BC, Tani M, Mahad D, Oka N, Ho T, Woodroffe N, Griffin JW, Toyka KV, Ransohoff RM, Hartung HP (2002) Chemokines and chemokine receptors in inflammatory demyelinating neuropathies: a central role for IP-10. *Brain* 125 (Pt 4): 823–34
- Lünemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC (2015) Intravenous immunoglobulin in neurology—mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol* 11 (2): 80–9
- Mahad DJ, Howell SJ, Woodroffe MN (2002) Expression of chemokines in the CSF and correlation with clinical disease activity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72 (4): 498–502
- Mahdi-Rogers M, van Doorn PA, Hughes RA (2013) Immuno-modulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. (6): CD003280
- Malkki H (2016) CNS infections: Zika virus infection could trigger Guillain-Barré syndrome. *Nat Rev Neurol* 12 (4): 187
- Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, Martinez-Hernandez E, Diaz-Manera J, Suárez-Calvet X, Navas M, Araque J, Gallardo E, Illa I (2013) Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 73 (3): 370–80
- Stangel M, Mäurer M (Hrsg) (2012) Autoimmunerkrankungen in der Neurologie, 1. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 122
- Vallat JM, Sommer C, Magy L (2010) Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. *Lancet Neurol* 9 (4): 402–12
- Willison HJ, Yuki N (2002) Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 125 (Pt 12): 2591–625. Review
- Yan WX, Archelos JJ, Hartung HP, Pollard JD (2001) P0 protein is a target antigen in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 50 (3): 286–92
- Yuki N, Hartung HP (2012) Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 366 (24): 2294–304

# Muskelerkrankungen

A. Biesalski

## 7.1 Myasthenia gravis – 200

- 7.1.1 Anatomie und Funktion der neuromuskulären Endplatte – 201
- 7.1.2 Grundsätzliche Pathomechanismen der Myasthenia gravis – 202
- 7.1.3 Pathologie/Histopathologie – 206
- 7.1.4 Beteiligte Antikörper – 207
- 7.1.5 Die Bedeutung des Thymus – 210
- 7.1.6 Therapeutische Optionen – 213

## Literatur – 214

## 7.1 Myasthenia gravis

### ■ Zum Einstieg

Die Myasthenia gravis ist eine Erkrankung der neuromuskulären Endplatte mit Bildung von Autoantikörpern gegen nikotinerge ACh-Rezeptoren sowie unterschiedliche andere Antigene der postsynaptischen Membran (MuSK, LRP4, Agrin etc.). In einigen Fällen, wie einer paraneoplastisch bedingten Myasthenie, lassen sich Antikörper gegen Proteine der Muskulatur (z. B. Titin) oder, bei einem Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS), gegen präsynaptische spannungsgesteuerte Kalziumkanäle (VGCC) nachweisen.

Klinisch imponiert eine abnorme belastungsabhängige Ermüdbarkeit der Muskulatur, die entweder okulär oder generalisiert (mit teils okulärer oder bulbärer Betonung) auftreten kann. Akute myasthene Krisen können lebensbedrohlich sein und müssen intensivmedizinisch behandelt werden.

Im Folgenden werden die Grundlagen der neuromuskulären Transmission wiederholt. Anschließend wird auf die Ursachen und die Immunpathogenese sowie auf häufig beteiligte Antikörper eingegangen.

#### Myasthenia gravis

- Autoimmunologische Erkrankung der neuromuskulären Endplatte mit Bildung unterschiedlicher Antikörper, insbesondere gegen postsynaptische nikotinerge ACh-Rezeptoren. Eine myasthene Krise kann lebensgefährlich sein und muss intensivmedizinisch behandelt werden.
- **Inzidenz:** 0,25–2/100.000 Einwohner/Jahr, Prävalenz bis 78/100.000 Einwohner.
  - **Zwei Erkrankungsgipfel:**
    - ca. 20% der Fälle:  $\leq 45$  Jahre („early-onset“), Frauen häufiger betroffen, m:w = 1:3.
    - ca. 45% der Fälle:  $\geq 45$  Jahre („late-onset“), Männer häufiger betroffen, m:w = 5:1.
    - Die verbleibenden ca. 35% der Fälle verteilen sich auf unterschiedliche Subtypen der Myasthenia gravis bzw. andere myasthene Syndrome
- **Einteilung nach typischer Klinik:**
  - **Okuläre Myasthenie:** Meist im Tagesverlauf zunehmende oder fluktuierende

rende Schwäche der äußeren Augenmuskeln mit wechselnden Doppelbildern und/oder ein- oder beidseitiger Ptosis, zumeist Voranschreiten in eine generalisierte Myasthenie innerhalb von 2 Jahren.

- **Generalisierte Myasthenie:** Proximalbetonte belastungsabhängige Schwäche der gesamten Skelettmuskulatur in unterschiedlicher Ausprägung, bei ausgeprägter Beteiligung der Schlund- und Atemmuskulatur erhöhte Gefahr für eine myasthene Krise.
- **Paraneoplastische Myasthenie:** Auftreten myasthener Symptome infolge eines Thymoms (10–15% der Myasthenia-gravis-Patienten). Eine weitere Sonderform ist das Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) mit Assoziation vor allem zu kleinzelligen Bronchialkarzinomen.
- **Modifizierte Klassifikation nach Schweregrad und Ausprägungsmuster** gemäß der amerikanischen Myasthenia-gravis-Gesellschaft (MGFA). Therapie- und Verlaufskontrolle mittels verschiedener Myasthenie-Scores (beispielsweise Besinger-Toyka-Score).

#### Therapie:

- Symptomatische Therapie mit dem ACh-Esterasehemmer Pyridostigmin (Mestinon/Kalymin), zusätzlich immunsuppressive Basistherapie (z. B. Kortikosteroide, Azathioprin oder andere steroidsparende Immunsuppressiva), ggf. Eskalationstherapien (Eculizumab, Rituximab, Cyclophosphamid).
- Therapie der myasthenen Krise (Plasmapherese, IVIG, Immunadsorption), ggf. Thymektomie, ggf. Behandlung einer neoplastischen Grunderkrankung.

Die ersten klinischen Beschreibungen der Myasthenia gravis fanden sich bereits im 17. Jahrhundert. Bis zur Entdeckung der klassischen ACh-Rezeptor-Antikörper in den 1970-er Jahren vergingen jedoch mehr als 300 Jahre. Inzwischen konnte eine Vielzahl weiterer Antikörper identifi-

ziert werden, die eine Myasthenia gravis oder andere myasthene Syndrome hervorrufen können. Für das Verständnis der Erkrankung und ihrer Therapie sind grundlegende Kenntnisse der Anatomie und Physiologie der neuromuskulären Endplatte unerlässlich – weshalb sie diesem Beitrag vorangestellt werden.

### 7.1.1 Anatomie und Funktion der neuromuskulären Endplatte

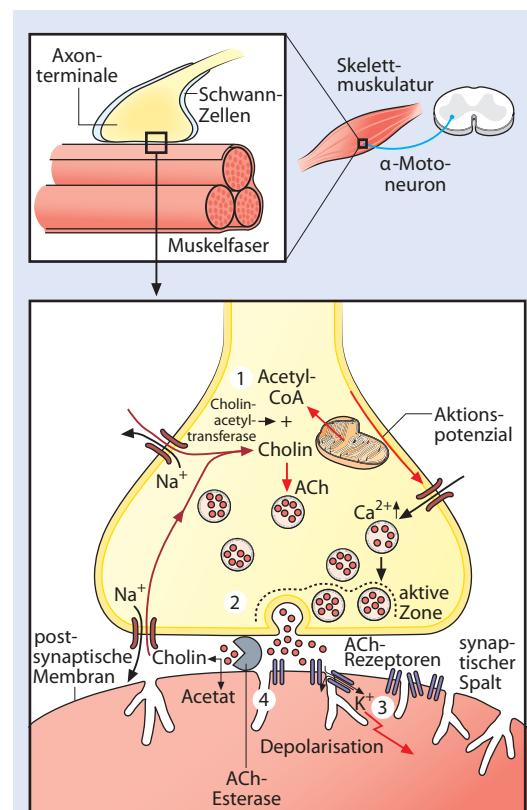
Die aus dem Vorderhorn des Rückenmarks austretenden Axone der  $\alpha$ -Motoneurone verzweigen sich vielfältig in der Muskulatur und bilden neuromuskuläre Synapsen mit einzelnen Muskelfasern aus („motorische Einheit“). Bemerkenswert sind hierbei die Unterschiede zwischen verschiedenen Muskelgruppen. Während beispielsweise in der äußeren Augenmuskulatur jeweils eine motorische Nervenfaser weniger als 10 Muskelfasern innerviert, liegt dieses Verhältnis bei größeren Muskeln, wie dem M. triceps surae, bei ca. 1:2000. Dieses Verhältnis bestimmt die jeweilige Präzision und Kraftentfaltung eines Muskels.

#### Motorische Einheit

Die motorische Einheit stellt die kleinste funktionelle Einheit zur Steuerung der Muskulatur dar. Sie setzt sich zusammen aus einem Motoneuron sowie allen von ihm innervierten Muskelfasern.

Die neuromuskuläre Endplatte ist das klassische Beispiel einer chemischen Synapse. Sie setzt sich aus der Axonterminale des  $\alpha$ -Motoneurons, die von spezialisierten, terminalen Schwann-Zellen umgeben ist, der präsynaptischen Membran, dem synaptischen Spalt sowie der postsynaptischen Muskelfasermembran zusammen. Insbesondere im Bereich der postsynaptischen Membran bestehen multiple Einfaltungen zur Vergrößerung der Kontaktfläche.

Als chemischer Transmitter dient Acetylcholin, das im Zytoplasma des präsynaptischen Axons synthetisiert, in synaptischen Vesikeln gespeichert und aus diesen mittels Exozytose in den synaptischen Spalt ausgeschüttet wird. Die Bindung von ACh an den nikotinischen ACh-Rezeptor löst das exzitatorische postsynaptische Potenzial (EPSP, auch Endplattenpotenzial EPP) aus, das letztlich zur Muskelkontraktion führt. Der physiologische



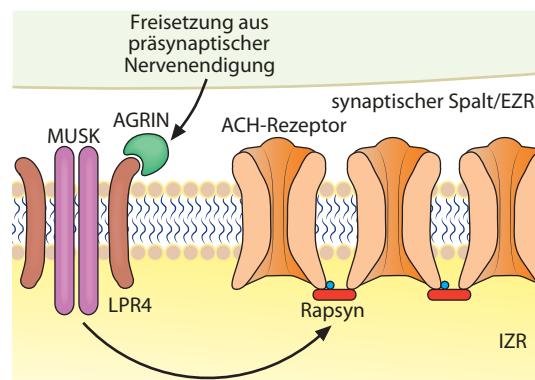
- Acetylcholin wird im Zytosol des terminalen Motoneurons aus AcetylCoA, das aus Mitochondrien stammt, und Cholin synthetisiert. Cholin stammt überwiegend aus der extrazellulären Flüssigkeit und stellt den limitierenden sowie geschwindigkeitsbestimmenden Faktor der ACh-Synthese dar.
- Die Aufnahme und Speicherung des ACh erfolgt in neurosekretorischen Speichervesikeln, die jeweils bis zu 10.000 Acetylcholinmoleküle enthalten. Durch ein eintreffendes Aktionspotential kommt es zum Kalziumanstieg in der präsynaptischen Endigung. Über die Bindung von Kalzium an Synaptotagmin sowie die Interaktion von Syntaxin und SNAP-25 in der präsynaptischen Membran und Synaptobrevin in der Vesikelmembran (hier nicht dargestellt) erfolgt die Exozytose von ACh in den synaptischen Spalt.
- Es binden jeweils zwei ACh-Moleküle an die nikotinischen ACh-Rezeptoren der postsynaptischen Membran (= N-Cholinrezeptoren). Hierbei handelt es sich um ligandengekoppelte Ionenkanäle, die sich durch die ACh-Bindung kurzzeitig (ca. 1 ms) öffnen und den Kationeneinstrom insbesondere von  $\text{Na}^+$  gewährleisten. Die Offenwahrscheinlichkeit der nikotinischen ACh-Rezeptoren wird somit durch die ACh-Konzentration im synaptischen Spalt bestimmt. Durch den Natriumeinstrom kommt es zur Depolarisation der postsynaptischen Muskelzellmembran und somit zu einem Endplattenpotenzial, das sich über die ganze Muskelfaser ausbreitet und in dessen Folge den Kalziumeinstrom (über mehrere weitere Zwischenschritte) zu einer Muskelkontraktion führt.
- Bereits nach kurzer Zeit diffundieren die ACh-Moleküle wieder von ihren Bindungsstellen ab und werden im synaptischen Spalt mit Hilfe der Acetylcholinesterase in Acetat und Cholin gespalten. Das Cholin wird über einen Natrium-Cholin-Sympporter wieder aus dem synaptischen Spalt aufgenommen und steht erneut für die ACh-Synthese zur Verfügung.

Abb. 7.1 Physiologische Vorgänge an der motorischen Endplatte

Ablauf der neuromuskulären Reizübertragung ist in □ Abb. 7.1 dargestellt.

### Endplattenpotenzial (EPP)

Als Endplattenpotenzial (EPP) wird das Potenzial bezeichnet, das infolge des Natriumeinstroms an der postsynaptischen Membran entsteht. Es breitet sich entlang der postsynaptischen Membran aus und aktiviert spannungsgesteuerte  $\text{Na}^+$ -Kanäle, die die Depolarisation verstärken und so eine Muskelkontraktion herbeiführen.



□ Abb. 7.2 Rezeptor-Clustering der ACh-Rezeptoren. Vereinfachte Darstellung (MuSK = muskelspezifische Tyrosinkinase, LRP4 = „low density lipoprotein receptor-related protein 4“)

#### 7 7.1.1 Struktur und Organisation der Acetylcholin-Rezeptoren

Die ACh-Rezeptoren stellen Ionenkanäle dar, die aus 5 Untereinheiten bestehen (2  $\alpha$  und je ein  $\beta$ -,  $\gamma$ -, und  $\delta$ -Anteil) und in die Membran eingelagert sind. An beide  $\alpha$ -Untereinheiten muss jeweils ein ACh-Molekül binden, um eine Öffnung des Ionenkanals und damit den Natriumein- und Kaliumausstrom zu gewährleisten.

Die **Konzentration** der Rezeptoren ist im Bereich der subsynaptischen Einfaltungen am höchsten. Die **Dichte** und **Organisation** der Rezeptoren folgt klaren biochemischen „Regeln“, die als Rezeptor-Clustering bezeichnet werden. Am Beginn der komplexen Signalkaskade steht die muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK). MuSK wird durch das Enzym **Agrin**, das an ebenfalls membranständiges **LRP4** bindet, aktiviert und führt, über mehrere Zwischenschritte, zur Phosphorylierung der ACh-Rezeptoren (s. auch □ Abschn. 7.1.4). Hierdurch wird das rezeptorassoziierte Protein **Rapsyn** aktiv. Rapsyn enthält eine cAMP-abhängige Proteinkinase-Phosphorylierungsstelle, die es ihm ermöglicht, die ACh-Rezeptoren in ihrer Verankerung zu stabilisieren und untereinander sowie mit dem Zytoskelett der Postsynapse zu verbinden. Agrin seinerseits wird freigesetzt aus der präsynaptischen Nervenendigung; hierdurch kann das Axonterminal des Motoneurons quasi selbst Einfluss auf das Rezeptor-Clustering nehmen (□ Abb. 7.2).

Da diese Signalkaskade die Dichte, Funktion und Konformation der ACh-Rezeptoren an der postsynaptischen Membran reguliert, kann jede Störung dieses komplexen Ablaufes eine Muskel schwäche bis hin zur vollständigen Lähmung hervorrufen.

#### ACh-Rezeptor-Clustering

Das ACh-Rezeptor-Clustering ist ein dynamischer Prozess im Bereich der postsynaptischen Membran, der die Dichte und Verankerung der ACh-Rezeptoren reguliert und so einen bedeutenden Einfluss auf die Muskelfunktion hat.

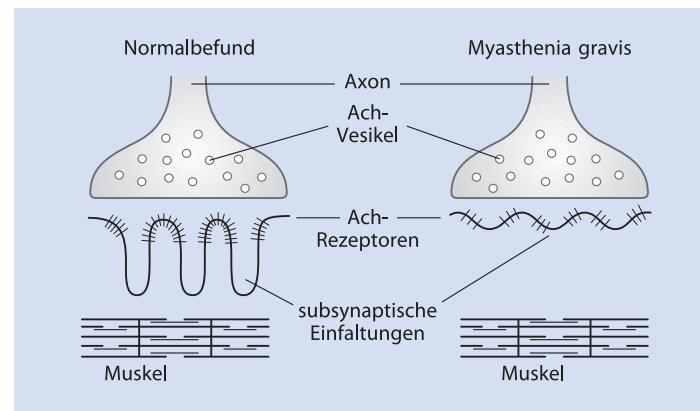
#### 7.1.2 Grundsätzliche Pathomechanismen der Myasthenia gravis

Die Neurotransmission an der muskulären Endplatte kann auf unterschiedlichen Ebenen gestört werden und so eine muskuläre Schwäche hervorrufen (□ Abb. 7.6).

Im Falle der „klassischen“ Myasthenia gravis führen zirkulierende Autoantikörper gegen Bestandteile der neuromuskulären Endplatte zu einer teilweisen oder vollständigen Blockade der Signalübertragung. In bis zu 90% der Fälle finden sich hierbei Antikörper gegen die ACh-Rezeptoren der postsynaptischen Membran. In den vergangenen Jahren konnten zudem Antikörper identifiziert werden, die sich gegen die muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK), das „low-density lipoprotein receptor-related protein“ (LRP4) oder das Protein Agrin richten und damit das Rezeptor-Clustering stören.

Im Rahmen von paraneoplastischen Myastheniesyndromen finden sich Antikörper gegen spannungsabhängige Kalziumkanäle vom P/Q-Typ

Abb. 7.3 Schematische Darstellung der neuromuskulären Übertragung bei Gesunden versus Patienten mit Myasthenia gravis. Deutlich sichtbar ist die Reduktion der Rezeptoren sowie der subsynaptischen Einfaltungen mit Abflachung der postsynaptischen Membran und Erweiterung des synaptischen Spaltes. (Aus: Berlit 2012)



(VGCC-Antikörper, beim kleinzelligen Bronchialkarzinom) oder gegen das Titinmolekül, ein Strukturprotein des Sarkomers (s. unten).

Folge der Antikörperbindung an die ACh-Rezeptoren ist weniger die direkte *Blockade* der betroffenen Rezeptoren, sondern insbesondere:

- eine **vermehrte Internalisierung** der Rezeptoren in das Zellinnere, wodurch sie für Acetylcholin unerreichbar werden,
- eine **Komplexbildung** („Kreuzvernetzung“/ „cross linking“) benachbarter Rezeptormoleküle durch Bindung bivalenter Antikörper („Antigenmodulation“) sowie
- eine **Komplementaktivierung** mit konsekutiver Schädigung der postsynaptischen Membran.

Letztlich wird durch diese strukturelle Veränderung der postsynaptischen Membran auch die Anzahl der ACh-Rezeptoren reduziert. Zusätzlich verändert sich die Morphologie der Membran: Die subsynaptischen Einfaltungen sind reduziert und flacher als bei Gesunden (Abb. 7.3).

**Infolge der Antikörperbindung kommt es in fast allen Fällen zu einer Komplementaktivierung, deren Endstrecke die lytische Zerstörung und/oder Internalisierung des Rezeptors ist und die eine Schädigung der postsynaptischen Membran mit Verbreiterung des synaptischen Spaltes nach sich zieht.**

Die **okuläre Muskulatur** ist häufig früh und besonders ausgeprägt von der Muskelschwäche betroffen. Dies ist auf einige Besonderheiten im Aufbau ihrer neuromuskulären Endplatten zurückzuführen: In der okulären Muskulatur finden

sich weniger postsynaptische Einfaltungen und damit eine geringere Anzahl an ACh-Rezeptoren und spannungsgesteuerten Natriumkanälen. Zusätzlich handelt es sich um schnellzuckende Muskelfasern, die rasch ermüdbar sind. Zuletzt exprimieren sie weniger intrinsische Komplementregulatoren und sind hierdurch anfälliger für die Antikörper-vermittelte Komplementaktivierung und konsekutive Zellyse (Conti-Fine et al. 2006).

### ■ ■ Elektrophysiologie

Eine wichtige Untersuchung bei myasthenen Syndromen stellt die elektrophysiologische Diagnostik dar. Insbesondere in der **elektroneurographischen Untersuchung (ENG)** mit **repetitiver supramaximaler Stimulation** (3/s) zeigt sich im Falle einer Myasthenia gravis, aber auch des LEMS das typische Bild eines Amplitudenabfalls – das sogenannte **Dekrement** (Abb. 7.4).

Unter physiologischen Umständen führt eine wiederholte Muskelstimulation zur immer gleichen Reizantwort, die sich graphisch stets mit derselben Amplitude darstellt. Dies erklärt sich folgendermaßen:

Nachdem ACh an den postsynaptischen ACh-Rezeptor gebunden hat, kommt es nach dem Natrium- und Kalziumeinstrom über die Ionenkanäle in die Postsynapse zu einer lokalen Depolarisation. Diese führt zu einem kurzen negativen Miniatur-Endplattenpotenzial (MEPP), das allein nicht fortgeleitet wird. Die Auslösung eines MEPP folgt dem Alles-oder-nichts-Prinzip und ist physiologisch nicht beeinflussbar. Die Gesamtheit aller spontanen MEPP kann in der Elektromyographie im ruhenden Muskel als „Endplattenrauschen“ nachgewiesen werden. Erst durch

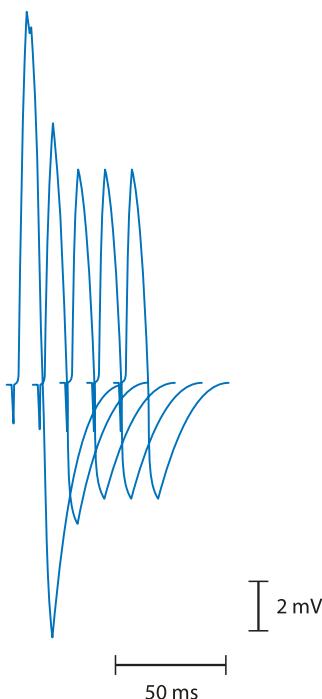


Abb. 7.4 Repetitive Reizung des N. accessorius mit Ableitung des muskulären Summenpotenzials am M. trapezius bei einem Patienten mit Myasthenia gravis. Es ist eine Abnahme von 40% vom 1. zum 5. Summenpotenzial nachweisbar. (Aus: Berlit 2012)

die zeitliche Synchronisation vieler MEPP entsteht ein Endplattenpotenzial (EPP), das letztlich fortgeleitet wird und zu einer Kontraktion der Muskelfaser führt. Durch die supramaximale elektrische Stimulation eines motorischen Nervs wird eine solche synchrone Entladung vieler MEPP hervorgerufen, die dann zu einem EPP führt. Für die Auslösung eines EPP ist somit nicht die Amplitude der einzelnen MEPP, sondern die zeitliche Summation vieler MEPP entscheidend.

ACh liegt in der Präsynapse in drei Speichern vor: der primäre ACh-Speicher befindet sich unmittelbar in Membrannähe und enthält ca. 1.000 ACh-Moleküle (Abb. 7.1: „Aktive Zone“). Der sekundäre ACh-Speicher, auch Mobilitätspeicher genannt, enthält ca. 10.000 ACh-Moleküle und dient der schnellen Wiederauffüllung des primären Speichers. Der tertiäre ACh-Speicher, auch Reservespeicher genannt, enthält große ACh-Reserven und befindet sich entfernt im Soma oder terminalen Axonen.

Durch eine hochfrequente („repetitive“) Stimulation der Endplatte wird ACh aus dem tertiären Speicher mobilisiert, um die sekundären Speicher zu füllen. Hierdurch wird mehr ACh verfügbar und die cholinerge Transmission für ca. 1–2 Minuten verbessert (**posttetanische Potenzierung** oder **Fazilitierung**). Daraus resultiert eine Zunahme der aktivierten Muskelmasse, die sich als größere Fläche unter der Kurve des Muskelsummenaktionspotenzials (MSAP) darstellen lässt.

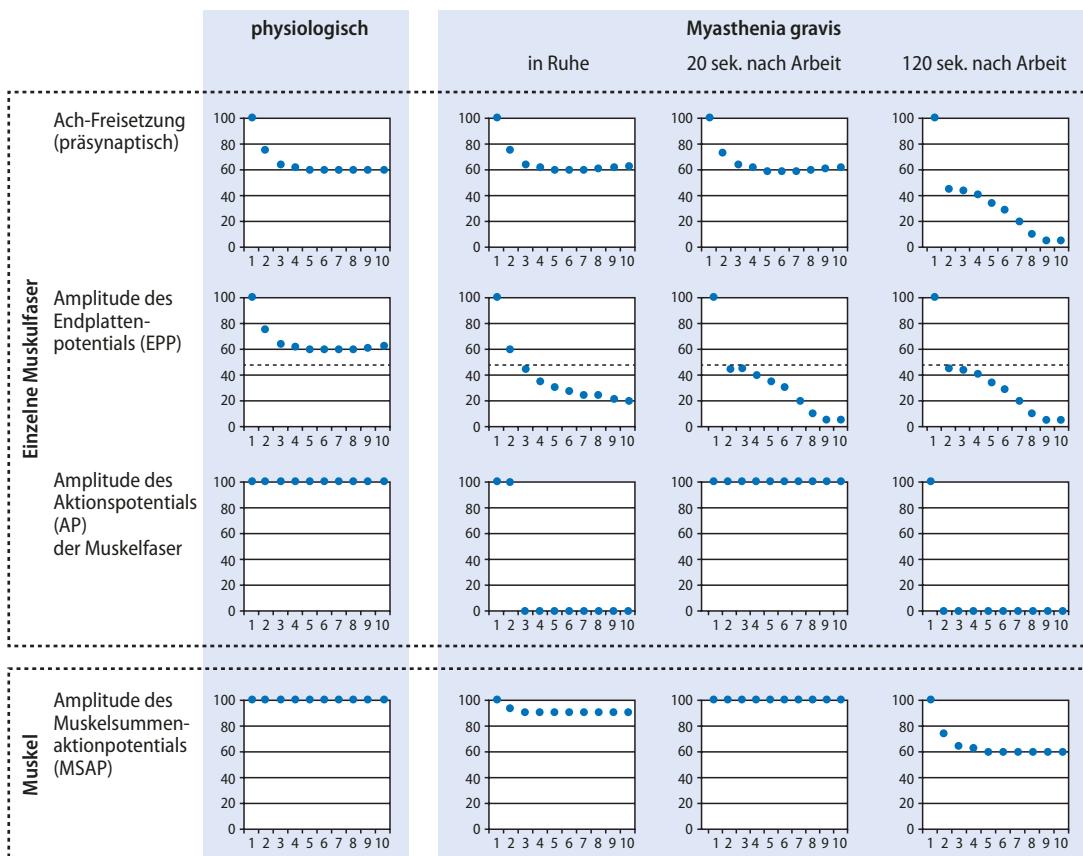
Die posttetanische Potenzierung kann Pathologien an der Postsynapse verwaschen; so kann sie eine verminderte Transmission bei der Myasthenia gravis durch die relative Zunahme der verfügbaren ACh-Moleküle maskieren. Nach der Phase der posttetanischen Potenzierung folgt die posttetanische Erschöpfung im Sinne einer relativen Verarmung an freisetzbaren ACh-Molekülen.

Neben der Ausschüttung von ACh kommt es auch zur Freisetzung von Noradrenalin, das die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Pumpe aktiviert und so zu einer Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran führt. Dies hat eine bessere Synchronisation zur Folge. Hierdurch wird die Amplitude des MSAP erhöht und gleichzeitig die Potenzialdauer verkürzt. Bei diesem als **Pseudofazilitierung** bezeichneten Prozess ändert sich somit die Fläche unter dem MSAP nur gering im Vergleich zur echten Fazilitierung. Daher gilt das Flächendekrement als aussagekräftigerer Befund im Vergleich zum Amplitudendekrement.

Abb. 7.5 stellt den Einfluss der repetitiven Stimulation auf die Muskelfaser dar und vergleicht Befunde beim Gesunden mit denen bei Myasthenia gravis.

Eine Besonderheit stellt das Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom dar, da es sich hierbei um eine präsynaptische Störung handelt: Durch den defizienten Kalziumeinstrom in die Präsynapse ist die ACh-Freisetzung derart reduziert, dass nicht mehr alle ACh-Rezeptoren besetzt werden können. Durch die reduzierte Anzahl an MEPP kann sich ein EPP nur noch vereinzelt bilden, was zu einer Reduktion der Amplitude des MSAP schon bei einem Einzelreiz führt. Eine niedrigfrequente Stimulation kann somit zu einer weiteren Reduktion der ACh-Freisetzung führen, sodass sich ein Dekrement der MSAP bilden kann (s. oben).

Durch die frequenzabhängige präsynaptische Kalziummobilisation und die posttetanische Potenzierung kommt es bei einer höherfrequenten Stimulation zu einer Zunahme der ACh-Freisetzung, was als **Inkrement** der Amplitude des MSAP sichtbar wird.



**Abb. 7.5** Einfluss einer niederfrequenten Reizung (3 Hz) auf die Muskelfaser (ACh-Freisetzung aus der Präsynapse, Amplitude des Endplattenpotenzials (EPP), Amplitude des Aktionspotenzials (AP) der Muskelfaser) und der mittels Oberflächenelektrode bei der Elektro-neurografie abgeleiteten Amplitude des Muskelsummen-aktionpotenzials (MSAP) (links physiologisch bei Gesunden, rechts bei Patienten mit Myasthenia gravis). Bei der niederfrequenten elektrischen Serienstimulation vermindert sich physiologisch zunächst die ACh-Ausschüttung. Nach wenigen Stimuli wird ACh aus dem sekundären Speicher gewonnen, sodass sich ein Gleichgewicht zwischen Freisetzung und ACh-Vorrat bildet. Parallel reduziert sich die Amplitude des EPP, bleibt aber über der Schwelle zur Auslösung des MSAP. Somit führt nach dem Alles-oder-nichts-Gesetz jedes EPP zu einem AP der Muskelfaser. In der Gesamtheit werden alle Fasern erregt, sodass ein stabiles MSAP abgeleitet werden kann (linke Spalte in **Abb. 7.5**).

Bei Patienten mit einer Myasthenia gravis ist die ACh-Freisetzung in Ruhe nicht beeinträchtigt, unterschreitet jedoch aufgrund der Antikörperblockade am postsynaptischen ACh-Rezeptor im Verlauf nicht mehr die Schwelle zur Auslösung eines AP. Da nicht alle Muskelfasern betroffen sind, wird durch die Gesamtheit aller erregten Muskelfasern ein grenzwertiges Dekrement zu erkennen sein.

Bei der tetanischen Arbeitsbelastung wird der Patient aufgefordert, den zu untersuchenden Muskel 2 Minuten maximal isometrisch zu kontrahieren. Bei einer Testung 20 Sekunden nach der maximalen Kontraktion kann es durch die posttetanische Fazilitierung zu einem Verschwinden des Dekrements des MSAP kommen. Empfohlen wird daher die Serienstimulation 120 Sekunden nach der Belastung. Hier führt die posttetanische Erschöpfung letztlich zu einem deutlichen Dekrement.

### Einfluss von Temperatur auf die motorische Einheit

Die Temperatur hat sowohl einen Einfluss auf die spontane als auch auf die durch Willkürbewegung ausgelöste oder elektrisch induzierte ACh-Ausschüttung. Bei einer Temperatur von 20°C kommt es zu einer maximalen Ausschüttung der ACh-Moleküle, die sich bei Temperaturen von 10–20°C und 20–30°C deutlich reduzieren. Um 10°C ist die posttetanische Potenzierung am ausgeprägtesten.

Die Aktivität der ACh-Esterase wird ebenfalls durch das Absenken der Temperatur vermindert, was wiederum eine erhöhte Konzentration von ACh im synaptischen Spalt zur Folge hat. Zudem hat eine erniedrigte Temperatur auch eine längere Öffnung der Ionenkanäle an der Postsynapse zur Folge. Hierdurch lässt sich die kurzzeitige Symptomverbesserung beim **Eisbeuteltest** erklären.

➤ **Abgrenzen ist hier die sehr heterogene Gruppe der kongenitalen Myastheniesyndrome (CMS), die auf genetisch bedingte Defekte verschiedener Proteine der muskulären Endplatte zurückzuführen sind.**

**Hier treten die Symptome meist bereits im frühen Kindesalter auf und haben ein Ausprägungsspektrum vom schweren Floppy-infant-Syndrom bis hin zu leichter muskulärer Schwäche. Antikörper lassen sich in diesen Fällen nicht nachweisen, wohl aber konnten bereits einige ursächliche Genmutationen identifiziert werden.**

### ■ Umwelteinflüsse

In ca. 10% der Fälle wird von einem vorausgehenden Virusinfekt berichtet, der die Autoimmunreaktion zu triggern scheint, oder eine bestehende Myasthenie kann infolge unterschiedlicher Infekte exazerbieren. Zudem bestehen häufig zusätzliche autoimmunologische Erkrankungen wie Hypo- oder Hyperthyreose, Thyreoiditis, entzündliche Darmerkrankungen oder Krankheiten aus dem rheumatischen Formenkreis.

Eine besondere Rolle nimmt der Thymus ein, der in bis zu 80% der Fälle pathologische Veränderungen in Form einer Hyperplasie oder eines Thymoms aufweist. In ▶ Abschn. 7.1.5 wird näher auf diese Beobachtungen eingegangen.

Darüber hinaus gibt es Hinweise, die auf immunologische Kreuzreaktionen zwischen ACh-Rezeptor-Peptiden und viralen/mikrobiellen Proteinen hindeuten. Der Nachweis eines molekularen Mimikrys steht jedoch noch aus (Cavalcante et al. 2012).

### 7.1.2.1 Ursachen der Autoimmunreaktion

Die (klassische) Myasthenia gravis gilt als typisches Beispiel einer humoralen Autoimmunerkrankung. Dennoch kann die Erkrankung sowohl klinisch als auch pathophysiologisch in sehr unterschiedlichen Variationen auftreten. Genannt seien hier beispielsweise das breite Spektrum der klinischen Ausprägung, unterschiedliche Erkrankungsgipfel oder das variable Ansprechen auf die Therapie. Diagnostisch können zudem sehr unterschiedliche Antikörper von Bedeutung sein, deren Ursprung zumeist noch nicht vollständig verstanden ist (s. auch ▶ Abschn. 7.1.4).

Als Trigger für die Autoimmunreaktion werden unterschiedliche Faktoren verdächtigt:

#### ■ Genetische Disposition

In ca. 3–5% der autoimmunen Myasthenia-gravis-Fälle wird eine familiäre Häufung beschrieben. Zudem konnte ein erhöhtes Erkrankungsrisiko von rund 5% für Geschwister von an neuromuskulären Erkrankungen leidenden Menschen nachgewiesen werden (Hemminki et al. 2006), und das Auftreten verschiedener HLA-Antigene (u. a. HLA-B8, -DR3) auf Chromosom 6 ist mit Myasthenia gravis assoziiert.

### 7.1.3 Pathologie/Histopathologie

Aufgrund des typischen klinischen Bildes sowie wegweisender laborchemischer und elektrophysiologischer Befunde ist eine Muskelbiopsie nur selten erforderlich. **Histopathologisch** zeigen sich hierbei deutlich die in □ Abb. 7.3 schematisch dargestellte Abflachung der postsynaptischen Membran mit einem Verlust der typischen Einfaltungen. Die Muskelfasern weisen verschiedene Formen der Schädigung oder eine Atrophie auf, die vor allem bei AChR-Antikörper-positiver Myasthenie besonders ausgeprägt sein kann. Gelegentlich lassen sich herdförmige lymphozytäre Infiltrate („Lymphorrhagien“) als Zeichen der Immunreak-

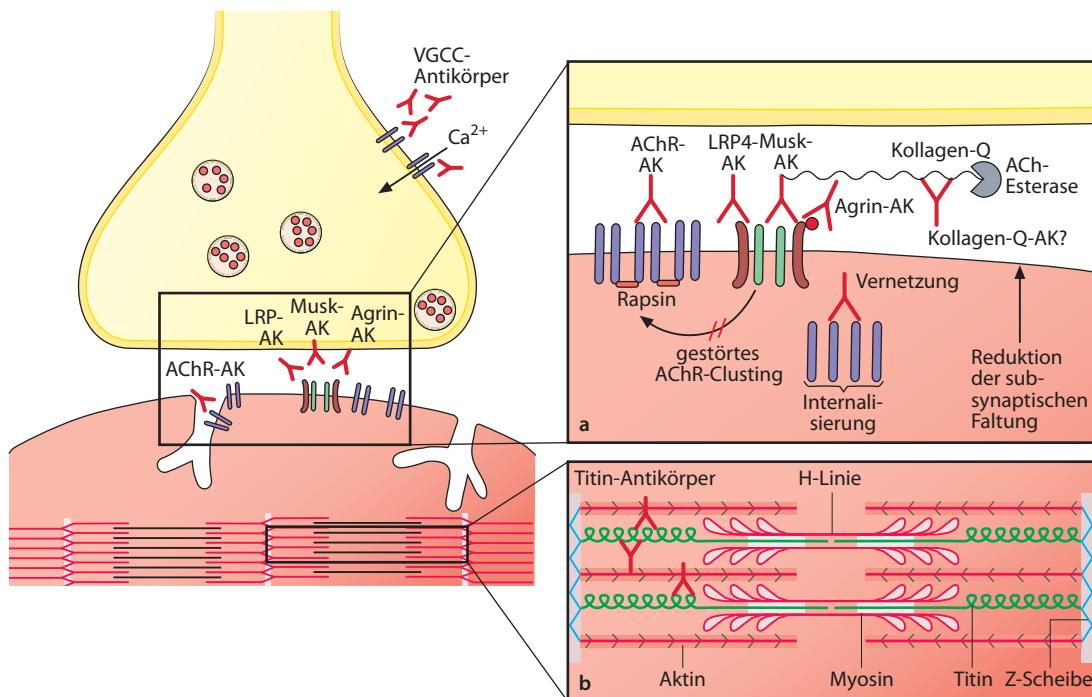


Abb. 7.6a, b Unterschiedliche Antikörper und ihre Antigene im Bereich der neuromuskulären Endplatte.

a Schädigungsmechanismen an der postsynaptischen Membran. b Titinantikörper im Bereich des Sarkomers

tion nachweisen. Im Falle der MuSK-Antikörper-positiven Myasthenia gravis ließen sich Schädigungen der Mitochondrien nachweisen, wohingegen bei ACh-Rezeptor-Antikörper-positiver Myasthenie Zeichen der Muskelatrophie vorherrschend sind (Martignago et al. 2009).

#### 7.1.4 Beteiligte Antikörper

Es konnten inzwischen mehrere unterschiedliche Antikörper identifiziert werden, die zu einer Störung der neuromuskulären Transmission führen und myasthene Syndrome hervorrufen können (Abb. 7.6). In der Mehrzahl der Fälle finden sich Antikörper gegen den **ACh-Rezeptor**. In den verbleibenden Fällen lassen sich am zweithäufigsten (40–70% der verbleibenden Myasthenen) Antikörper gegen **MuSK** nachweisen. Daneben fanden sich inzwischen ebenfalls Antikörper gegen **LRP4** sowie gegen **Agrin**.

Im Falle eines Thymoms können Antikörper gegen **Titin** richtungweisend für die weitere Diagnostik sein.

Beim zumeist paraneoplastisch bedingten Lambert-Eaton-Syndrom hingegen finden sich

Antikörper gegen spannungsabhängige Kalziumkanäle (**VGCC**) der **präsynaptischen** Membran.

Da in den vergangenen Jahren sowohl das Wissen über die molekularen Mechanismen immunologischer Erkrankungen deutlich gewachsen ist, als auch neue Methoden zur Antikörperdiagnostik entwickelt wurden, konnten multiple weitere – seltene – Antikörper untersucht werden. Da ihre klinische Bedeutung in vielen Fällen bislang nicht ausreichend geklärt ist, werden im Folgenden die häufigen und klinisch detektierbaren Antikörper besprochen.

Die Kriterien für eine „seronegative“ Myasthenia gravis werden in der Literatur unterschiedlich definiert. Es ist wahrscheinlich, dass auch bei Patienten ohne jeglichen Nachweis pathogener Immunfaktoren mit entsprechenden Testmethoden Antikörper nachgewiesen werden können. Finden sich trotz weitreichender Antikörperdiagnostik keine Antikörper, sollte ebenfalls eine kongenitale Myasthenie in Betracht gezogen werden, die sich auch noch im Erwachsenenalter manifestieren kann.

### 7.1.4.1 ACh-Rezeptor-Antikörper

In bis zu 90% der generalisierten und bei ca. 50% der okulären Myasthenia-gravis-Fälle finden sich Antikörper gegen die postsynaptischen ACh-Rezeptoren der motorischen Endplatte. Ihre Pathogenität konnte bereits früh nachgewiesen werden.

Bei den ACh-Rezeptor-Antikörpern handelt es sich insbesondere um IgG-Antikörper der Subklassen 1 und 3, die für ihre komplementaktivierende Wirkung bekannt sind.

Es konnten inzwischen mehrere unterschiedliche AChR-Antikörper nachgewiesen werden, die die ACh-Bindungsstelle **blockieren**, den Ionenkanal **modulieren** oder zu einer **kompetitiven Hemmung** der ACh-Bindung führen können.

Die in ▶ Abschn. 7.1.1 beschriebenen Pathomechanismen sind direkte Folgen der Antikörperreaktion an postsynaptischen ACh-Rezeptoren. Bemerkenswert ist zudem, dass durch die IgG-vermittelte Komplementaktivierung offenbar auch spannungsabhängige Natriumkanäle in der postsynaptischen Membran geschädigt werden. Hierdurch wird die Schwelle zum Auslösen eines Muskelpotenzials zusätzlich erhöht (Ruff und Lennon 2008).

Mehr als die Hälfte der bekannten ACh-Rezeptor-Antikörper binden an die extrazellulär gelegenen Bereiche der  $\alpha$ -Untereinheiten („main immunogenic region“, MIR). Diese, stellenweise auch als *MIR-Antikörper* bezeichneten, Immunoglobuline hemmen die ACh-Bindung kompetitiv. Es ist bislang nicht bekannt, ob pro Rezeptor nur ein Antikörper bindet, oder ob möglicherweise mehrere MIR pro Rezeptor existieren (Masuda et al. 2012).

Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der an die MIR-bindenden ACh-Rezeptor-Antikörper mit der Ausprägung und Schwere der Myasthenia gravis korreliert (Masuda et al. 2012). Da sich diese Beobachtung jedoch auf hochspezifische Immundiagnostik bezieht und derartige Verfahren in der klinischen Diagnostik bislang nicht zur Anwendung kommen, kann man aus dem routinemäßig bestimmten Anti-AChR-Titer eines Patienten keine sichere Prognoseeinschätzung ableiten.

#### ■■ Antikörper gegen geclusterte ACh-Rezeptoren

Zuletzt ließen sich auch bei bis zu 50% der AChR-Antikörper-negativen Patienten niedrig affine ACh-Rezeptor-Antikörper nachweisen, die insbe-

sondere an geclusterte ACh-Rezeptoren binden (Cordts et al. 2017). Hierbei handelt es sich vor allem um Patienten im Kindes- oder Jugendalter mit vorherrschend okulären Symptomen und einem insgesamt milden Erkrankungsverlauf (Rodriguez Cruz et al. 2015).

### 7.1.4.2 MuSK-Antikörper

Bei etwa 40% der AChR-Antikörper-negativen (einfach seronegativen) Patienten finden sich Antikörper gegen die muskelspezifische Tyrosinkinase.

MuSK ist wie LRP4 ein Transmembranprotein. Es wird vom MUSK-Gen auf Chromosom 9 kodiert und im Bereich der postsynaptischen Membran gebildet. Als Teil der Agrin-vermittelten Signaltransduktion (s. ▶ Abschn. 7.1.1.1) spielt es eine Schlüsselrolle beim ACh-Rezeptor-Clustering. Zusätzlich trägt es durch Interaktionen mit Matrixproteinen wie Kollagen Q (ColQ), Perlecan und Biglycan zur Stabilisierung der neuromuskulären Synapsen bei (Evoli et al. 2018).

MuSK-Antikörper sind überwiegend Immunoglobuline der Klasse 4. Sie wirken nicht komplementaktivierend, sondern verursachen eine direkte Hemmung der Proteinfunktion. Die Tatsache, dass es sich bei MuSK-Antikörpern um eine andere IgG-Subklasse handelt als bei AChR-Antikörpern, legt nahe, dass auch die Immunpathogenese der Erkrankung eine andere ist (Zhang et al. 2014). Hierfür spricht auch, dass sich MuSK-Antikörper-positive Myasthenien in ihrer Art und Ausprägung von anderen Myasthenien unterscheiden: Das Erkrankungsalter liegt eher in jüngeren Jahren mit einem Höhepunkt in der 3. Lebensdekade. Frauen sind häufiger von der Erkrankung betroffen. Klinisch zeigt sich primär eine generalisierte oder faziale/bulbäre Symptomatik. Okuläre Symptome sind selten voll ausgeprägt.

Die orale Therapie mit Acetylcholinesterasehemmern ist zumeist unwirksam und kann schwere Nebenwirkungen sowie eine Verschlechterung herbeiführen. Grund hierfür ist möglicherweise eine cholinerge Überempfindlichkeit der betroffenen Patienten (Evoli et al. 2017). Andererseits zeigen MuSK-Antikörper-positive Myasthenien – ebenso wie andere durch IgG4-vermittelte Erkrankungen – ein sehr gutes Ansprechen auf immunsuppressive Therapien wie hochdosierte Steroide, Plasmaaustausch oder Rituximab.

Veränderungen des Thymus im Sinne einer Hyperplasie oder eines Thymoms sind in der Regel nicht nachweisbar.

### 7.1.4.3 LRP4- und Agrin-Antikörper

Lassen sich im Falle einer Myasthenie weder gegen ACh-Rezeptoren noch gegen MuSK Antikörper nachweisen, spricht man klinisch zumeist von einer doppelt-seronegativen Myasthenie.

In diesen Fällen können Antikörper gegen LRP4 („low density lipoprotein receptor-related protein 4“) und Agrin für die Symptomatik verantwortlich sein. Beides sind wichtige Proteine im ACh-Rezeptor-Clustering (s. ▶ Abschn. 7.1.1.1) und damit essenzielle Bestandteile der neuromuskulären Synapse.

**LRP4** ist ein Single-pass-Transmembranprotein, das im Muskel exprimiert wird. Es wird auf Chromosom 11 kodiert und gilt als (MuSK-bindender) *Agrin-Rezeptor* im Skelettmuskel.

In unterschiedlichen Untersuchungen an doppelt-seronegativen Myastheniepatienten konnten in 2–50% der Fälle Antikörper gegen LRP4 nachgewiesen werden (die breite Streuung der Ergebnisse ist möglicherweise auf ethnische, geographische oder methodische Unterschiede zurückzuführen). Die Pathogenität der LRP4-Antikörper ist komplex. Hierfür sprechen unterschiedliche Beobachtungen (Shen et al. 2013):

In-vitro-Studien konnten zeigen, dass LRP4-Antikörper den Prozess der ACh-Rezeptor-Clusterbildung stören können, indem sie die Agrin-Bindung verhindern (Zhang et al. 2012). Zusätzlich waren morphologische Veränderungen der Postsynapse nachweisbar, die denen der AChR-Antikörper-vermittelten Myasthenie erheblich ähneln (Internalisierung der Rezeptoren, Verlust der Einfaltungen). Ebenso kommt es zur antikörper-vermittelten Endozytose und reduzierten Oberflächenexpression von LRP4. Zuletzt handelt es sich auch bei den LRP4-Antikörpern überwiegend um Immunglobuline der IgG-Klasse 1, die eine komplementaktivierende Wirkung haben und so zur Schädigung der Postsynapse beitragen können.

LRP4-Antikörper-positive Patienten sind zu Beginn der Erkrankung durchschnittlich etwas älter (>45 Lebensjahre, „late-onset“) und häufiger weiblichen Geschlechts. Eine klassische Therapie mit Acetylcholinesterasehemmern in Kombination mit unterschiedlichen Arten der Immuntherapie kann auch in diesen Fällen zu einer stabilen Remission führen (Pevzner et al. 2011).

**Agrin** ist ein Proteoglycan und gehört zur Gruppe der Heparansulfate. Im Nervensystem findet es sich in hohen Konzentrationen im synaptischen Spalt der neuromuskulären Endplatte.

Agrin-Antikörper lassen sich in ca. 10% der Fälle bei Myastheniepatienten nachweisen – unabhängig davon, ob sie grundsätzlich seronegativ sind oder bereits Antikörper gegen AChR, MuSK oder LRP4 detektiert werden konnten. Bisher liegen nur wenige Daten zur Pathogenität der Agrin-Antikörper vor, und es ist nicht klar, welchen Beitrag sie zu Pathogenese der Erkrankung leisten.

### 7.1.4.4 (Fakultativ) paraneoplastische Antikörper: Anti-Titin-Antikörper

Titin ist ein aus mehreren Filamenten bestehendes, fadenförmiges Protein, das Teil des Sarkomers ist (► Abb. 7.6). Als längstes bislang bekanntes Protein (>30.000 Aminosäuren) fixiert es das Myosinfilament in seiner Verankerung und wirkt – ähnlich einer Feder – der Dehnung des Muskels entgegen. Es spielt eine wichtige Rolle für die Stabilität und Elastizität der Muskulatur und hat einen Einfluss auf den Ruhetonus sowie die Kontraktionsgeschwindigkeit der Muskeln.

Antikörper gegen Titin finden sich bei der Myasthenia gravis **immer** zusammen mit AChR-Antikörpern. Zudem konnten sie bei über 40% der AChR-Antikörper-positiven Patienten nachgewiesen werden (Stergiou et al. 2016). Im Rahmen anderer Erkrankungen kommen sie praktisch nicht vor. Ihre pathophysiologische Rolle ist bisher nicht eindeutig geklärt, es ist am ehesten zu vermuten, dass sie aufgrund eines „Bystander-Effekts“ vorliegen und selbst keinen Einfluss auf die Schwere der Erkrankung haben (Stergiou et al. 2016).

Die Titin-Antikörper haben einen hohen diagnostischen Wert: Sie lassen sich insbesondere bei jungen Patienten mit Thymom finden und können hierdurch Anlass zur weiteren (CT-) Diagnostik geben. In den vergangenen Jahren ließen sie sich jedoch immer häufiger auch bei spät einsetzender Myasthenie („late-onset“) ohne Thymom nachweisen. Somit sind sie oberhalb des 50. Lebensjahres kein sicherer Marker für das Vorhandensein eines Thymoms (Szczudlik et al. 2014).

Neben Antikörpern gegen Titin ließen sich bei Myastheniepatienten auch Antikörper gegen andere Komponenten der quergestreiften Muskulatur (z. B. Aktin, Myosin, Ryanodin etc.) finden, deren pathogene Rolle jedoch weiterhin unbekannt ist.

### 7.1.4.5 VGCC-Antikörper und Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom

Finden sich bei einer klinisch diagnostizierten Myasthenia gravis laborchemisch keine der oben beschriebenen Antikörper, sollte das Vorliegen von Antikörpern gegen den („voltage-gated calcium“) VGCC-Kanal peripherer Nerven in Betracht gezogen werden. Sie sind pathognomonisch für das Vorliegen eines Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndroms (LEMS), bei dem sie in 85% der Fälle nachweisbar sind.

Beim LEMS handelt es sich um eine seltene, paraneoplastisch verursachte (50–60% der Fälle) oder autoimmunvermittelte Erkrankung, die klinisch durch eine **Trias** aus proximal-betonter Muskelschwäche (meist ohne Beteiligung der bulbären oder okulären Muskulatur), Hyporeflexie und autonomen Störungen imponiert. Das autoimmunvermittelte LEMS (aiLEMS) ist häufig auch mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert.

VGCC-Antikörper binden an die spannungsabhängigen Kalziumkanäle vom P/Q-Typ der Präsynapse und führen zu einem verminderten Kalziumeinstrom in die Zelle und somit zur reduzierten ACh-Ausschüttung in den synaptischen Spalt (Abb. 7.6, oben).

Die ebenfalls auftretenden acetylcholinergen autonomen Störungen (z. B. verminderter Tränen- und Speichelfluss, Akkomodationsstörungen, Miktions-/Erektionsstörungen, Obstipation) sind dadurch zu erklären, dass auch an muskarinergen Synapsen des autonomen Nervensystems die ACh-Ausschüttung beeinträchtigt ist.

Im Falle eines paraneoplastischen LEMS (pLEMS) ist der Primärtumor zumeist ein kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC), das VGCC exprimiert und so die Antikörperbildung stimuliert. Eine intensivierte Tumorsuche mittels Thorax-CT und ggf. <sup>18</sup>F-Fluorodeoxglukose (FDG)-PET/CT ist beim Nachweis von VGCC-Antikörpern deshalb obligat. Erfolgt diese Diagnostik in regelmäßigen Abständen von 3–6 Monaten, kann in 96% der Fälle innerhalb von 2 Jahren ein SCLC entdeckt und entsprechend therapiert werden.

### 7.1.4.6 Weitere seltene Antikörper

In kleineren Fallserien wurde vom Auftreten unterschiedlicher seltener Antikörper bei der Myasthenia gravis berichtet. Hierzu gehören Antikörper gegen Kollagen Q.

Kollagen Q ist ein Protein, das, vermutlich im Zusammenspiel mit MuSK und weiteren Proteinen, die Acetylcholinesterase im synaptischen Spalt verankert und so einen wichtigen Einfluss auf ihre Funktion nimmt. Die Beeinträchtigung des Kollagen Q könnte zur erhöhten Überlebensdauer des ACh im synaptischen Spalt führen und so ein verstärktes Endplattenpotenzial (EPP) mit einer Endplattenmyopathie zur Folge haben, die mit einer Desensibilisierung der postsynaptischen ACh-Rezeptoren einhergeht (Zoltowska et al. 2014).

#### Wirkung von Medikamenten bei Myasthenia gravis

Es sind eine ganze Reihe unterschiedlicher Medikamente bekannt, die eine bestehende Myasthenie verschlechtern oder eine (zuvor subklinische) Myasthenia gravis auslösen können. Hierzu gehören unterschiedliche **Antibiotika** ebenso wie **Antikonvulsiva**, verschiedene **Antihypertensiva** und **Antiarrhythmika** oder **Neuroleptika**.

Eine besondere Rolle bei einer **Narkose** von Myastheniepatienten nehmen die Muskelrelaxanzien ein, die im Rahmen einer Allgemeinanästhesie teilweise verwendet werden. Hierbei sollte insbesondere auf depolarisierende Muskelrelaxanzien wie Succinylcholin verzichtet werden. Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien (beispielsweise Rocuronium, Atracurium) sollten vorsichtig titriert werden. Eine Antagonisierung mittels Sugammadex (Bridion) ist möglich und sinnvoll.

**Impfungen** stellen generell einen Stimulus für das Immunsystem dar und können eine bestehende Myasthenie verstärken. Generell sind Impfungen mit Totimpfstoffen nach strenger Indikationsstellung und mit engmaschiger Überwachung möglich. Impfungen mit Lebendimpfstoffen hingegen sollten bei immunsupprimierten Patienten generell nicht durchgeführt werden.

## 7.1.5 Die Bedeutung des Thymus

Die pathologischen Thymusveränderungen spielen unbestritten eine zentrale Rolle in der Autoimmunpathogenese der Myasthenia gravis.

### 7.1.5.1 Immunologische Bedeutung des Thymus

Der Thymus gilt als primäres lymphatisches Organ und ist für die Differenzierung von T-Zellen verantwortlich. Innerhalb eines komplexen Reifungsprozesses entstehen aus Thymozyten zunächst T-Lymphozyten gegen unterschiedlichste Zielantigene. Durch einen mehrstufigen Selektionsprozess bilden sich reife, immunkompetente T-Zellen aus, die „ungefährlich“ gegenüber körpereigenen Antigenen sind und in das Blut entlassen werden. Einen wichtigen Einfluss hat hierbei das Protein

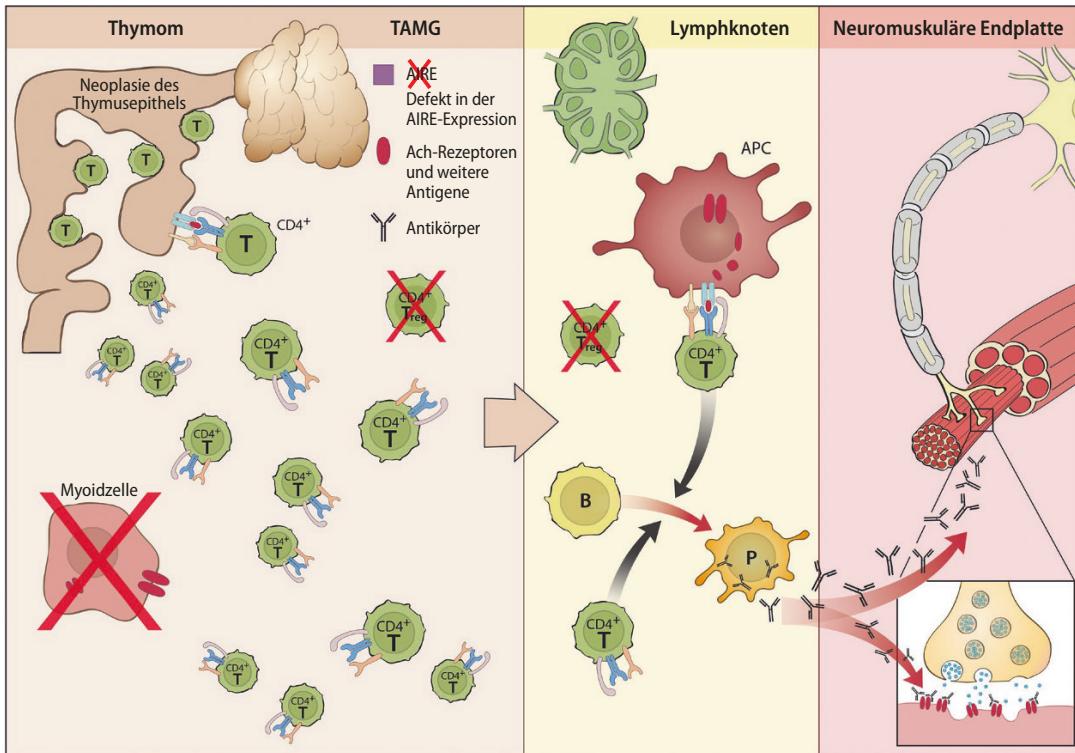


Abb. 7.7 Pathogenese der Antikörperbildung bei thymomassozierter Myasthenia gravis (TAMG). (T = T-Lymphozyt, Treg = regulatorische T-Zelle,

B = B-Lymphozyt, P = Plasmazelle, APC = Antigen-präsentierende Zelle). (Aus: Melzer et al. 2016)

Autoimmunregulator (AIRE) das eine Autoimmunität bei der B-Zell-Reifung verhindern soll. Es steht im Verdacht, an der Ausbildung der Myasthenie-Antikörper beteiligt zu sein. Die genauen Ursachen und Mechanismen der Autoimmunreaktion sind bislang jedoch nicht vollständig bekannt.

### 7.1.5.2 Immunpathogenese bei Thymusveränderungen

Bei bis zu 80% der AChR-positiven Myastheniepatienten lassen sich Thymusveränderungen nachweisen.

In bis zu 30% der Fälle finden sich (meist benigne epitheliale) **Thymome**. Bei einer Myasthenia gravis zeigen sie einige spezifische Merkmale auf:

- eine defekte AIRE-Expression, die eine Autoimmunreaktion begünstigt,
- eine reduzierte Anzahl oder vollständiges Fehlen thymischer Myoidzellen,
- neoplastische Thymusepithelzellen exprimieren abnormale Neurofilamente, die gemeinsame Epitope von AChR-Untereinheiten und

Titin aufweisen und somit ein molekulares Mimikry darstellen könnten.

Durch diese unterschiedlichen Veränderungen werden T-Zellen falsch-positiv selektiert, aufgrund der mangelnden AIRE-Expression nicht erkannt und schließlich als autoreaktive T-Zellen in die Peripherie entlassen, wo sie aktiviert werden und die B-Zell-Antwort und damit Antikörperproduktion stimulieren (Melzer et al. 2016) (Abb. 7.7).

In ca. 70% der Fälle, insbesondere bei jungen Patienten, besteht eine **lymphfollikuläre Thymitis** (auch als Thymushyperplasie bezeichnet). Histologisch bestehen hierbei Lymphfollikel mit Keimzentren. Die Myoidzellen innerhalb des Thymus sind nicht erhöht, bilden aber Aggregate aus, innerhalb derer es zu einer APC-vermittelten Prozessierung von ACh-Rezeptoren an autoreaktive CD4<sup>+</sup>-T-Zellen kommt, die dann ihrerseits Autoantikörper produzierende B-Zellen aktivieren und ihre Differenzierung zu Plasmazellen einleiten (Melzer et al. 2016) (Abb. 7.8).

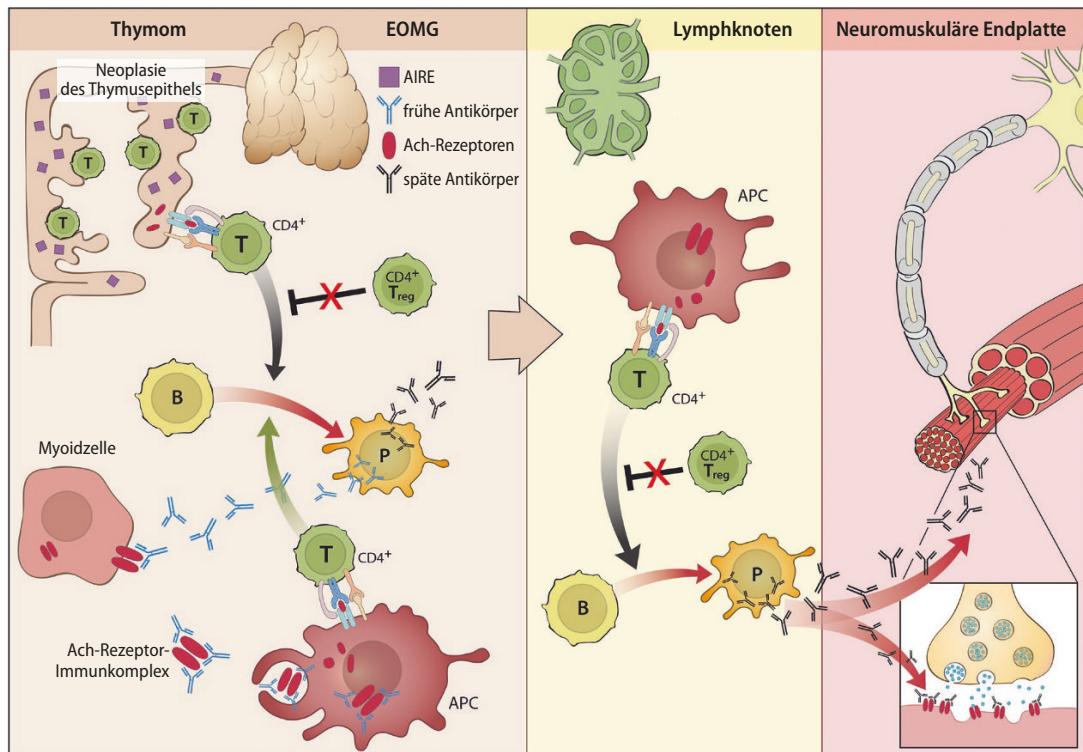


Abb. 7.8 Pathogenese der Antikörperbildung bei Early-onset-Myasthenia gravis (EAMG) mit lymphofollikulärer Thymitis ( $T$ =T-Lymphozyt,  $T_{reg}$ =regulatorische T-Zelle,  $B$ =B-Lymphozyt,  $P$ =Plasmazelle,  $APC$ =Antigen-präsentierende Zelle). (Aus: Melzer et al. 2016)

### 7.1.5.3 Nutzen einer Thymektomie bei Myasthenia gravis

Die Thymektomie als Therapieoption der Myasthenia gravis wird seit bald 80 Jahren durchgeführt und ebenso lang kontrovers diskutiert.

Im Falle eines nachgewiesenen Thymoms besteht eine klare Indikation zur Operation.

Daneben scheinen insbesondere junge Patienten (15.–50. Lebensjahr) mit generalisierter Myasthenie auch ohne Thymom deutlich von einer frühen Thymektomie (innerhalb der ersten 1–2 Jahre nach Diagnosestellung) zu profitieren. Eine stabile Remission der Erkrankung stellt sich häufig jedoch frühestens 2 Jahre nach operativer Entfernung des Thymus bzw. des Thymoms ein. Patienten ohne nachweisbare AChR-Antikörper oder mit MuSK-Antikörpern scheinen keinen Nutzen von einer Thymektomie zu haben.

Zur Klärung des Nutzens einer Thymektomie hat zuletzt die multizentrische, randomisierte *MGTX-Studie* beigetragen. Hierbei wurde das Outcome von Myastheniepatienten mit Prednisolon-Therapie gegenüber solchen mit Thymektomie plus Prednisolon-Therapie verglichen. Ein-

geschlossen wurden insgesamt 126 Patienten zwischen 18 und 65 Jahren mit generalisierter Myasthenia gravis ohne Nachweis eines Thymoms, mit einer Erkrankungsdauer von weniger als 5 Jahren und erhöhten AChR-Antikörper-Titern. Die Untersuchungen erfolgten über 3 Jahre hinweg und orientierten sich am quantitativen Myasthenia gravis-Score.

Die Ergebnisse zeigten signifikante Vorteile für Probanden mit Thymektomie: Sie hatten weniger stark ausgeprägte Myastheniesymptome, und ihre Prednisolon-Dosis lag niedriger als die der nicht thymektomierten Studienteilnehmer. Zusätzlich zeigten sich bei ihnen geringere Prednisolon-bezogene Nebenwirkungen sowie seltener Exazerbationen der Erkrankung (Wolfe et al. 2016).

**Besondere Beachtung sollte in jedem Fall der Operationstechnik geschenkt werden – in mehreren Studien wurde nachgewiesen, dass Patienten von einer unvollständigen Thymektomie nicht profitieren. Eine Operation sollte generell nur im stabilen Intervall erfolgen.**

### Myasthene Krise

Eine myasthene Krise beschreibt eine akut auftretende, schwerwiegende Verschlechterung der myasthenen Grunderkrankung, die aufgrund einer Ateminsuffizienz sowie einer Dysphagie mit Aspirationsgefahr lebensbedrohlich sein kann. Eine sofortige, intensivmedizinische Behandlung mit Intubations-/Beatmungsbereitschaft sowie immunsuppressiver Therapie ist indiziert.

Auslösende Faktoren für eine myasthene Krise finden sich in ca. 70% der Fälle. Hierzu gehören Infektionen der oberen Luftwege, Operationen, Schwangerschaft, Einnahme verschiedener Medikamente (siehe S. 210) oder unterschiedliche Stressfaktoren sowie eine zuvor erfolgte unzureichende immunsuppressive Therapie.

Eine (selten beschriebene) durch die Patienten **eigenmächtig durchgeführte Erhöhung der Acetylcholinesterasehemmer** kann – durch die dauerhafte Depolarisation der Muskelfasern – zu einer generalisierten Muskelschwäche führen, die einer myasthenen Krise zunächst ähnlich sieht. Hierbei bestehen jedoch zusätzlich muskarinische Nebenwirkungen wie Miosis, Diarröh, starkes Schwitzen, Speichel- und Tränenfluss sowie nikotinergische Nebenwirkungen in Form von generalisierten Faszikulationen der Muskulatur.

AChE („Carbamylierung“) und machen sie so unwirksam. Hierdurch steigt die ACh-Konzentration im synaptischen Spalt an, was vermutlich zu einer vollständigeren Aktivierung der noch vorhandenen ACh-Rezeptoren an der postsynaptischen Membran führt. Da sich die AChE schnell regenerieren kann, liegt die Wirkdauer der *reversiblen* AChE-Hemmer üblicherweise zwischen 2 und maximal 6 Stunden.

Da die ACh-Konzentration auch innerhalb des parasympathischen Nervensystems an muskarinergen Rezeptoren ansteigt, gehören Symptome wie Bradykardie, Blutdruckabfall oder Bronchokonstriktion mit der Gefahr eines Asthmaanfalles zu den gefährlichen Nebenwirkungen der Therapie mit Cholinesterasehemmern. Die Therapie muss deshalb sorgfältig angepasst und mehrmals täglich verabreicht werden.

Eine *irreversible* AChE-Hemmung wird beispielsweise in Pflanzenschutzmitteln eingesetzt oder als Nervengift missbräuchlich verwendet. Andere, überwiegend peripher wirkende AChE-Hemmer wie Neostigmin werden beispielsweise in der Anästhesie zur Antagonisierung nichtdepolarisierender Muskelrelaxanzien verwendet, wohingegen zentral wirkende AChE-Hemmer wie Donepezil als Antidementivum bei der Behandlung der Alzheimer-Erkrankung zum Einsatz kommen.

► **Der Edrophonium-Test (früher Tensilon®-Test) kommt zur Diagnostik einer Myasthenia gravis zum Einsatz. Hierbei wird zu meist der schnellwirksame, reversible AChE-Hemmer Edrophonium intravenös verabreicht. Hierbei kann sich innerhalb weniger Minuten eine deutliche Besserung der myasthenen Symptome (z. B. Ptosis, Doppelbilder) zeigen. Aufgrund der vegetativen Nebenwirkungen sollten während des Tests ein Herz-Kreislauf-Monitoring erfolgen und Atropin sowie ein Notfallkoffer bereitstehen.**

### 7.1.6 Therapeutische Optionen

Die Therapie einer klassischen (nicht paraneoplastischen) Myasthenia gravis setzt sich zusammen aus einer symptomatischen Therapie mit Acetylcholinesterasehemmern, einer immunmodulatorischen Therapie sowie ggf. einer Thymektomie. Die Therapie richtet sich dabei generell nach dem Schweregrad der Erkrankung, nicht nach dem Antikörpertiter.

#### 7.1.6.1 Acetylcholinesterasehemmer

Hemmstoffe der Acetylcholinesterase (AChE) werden bereits seit den 1930-er Jahren zur Therapie der Myasthenia gravis eingesetzt. Die AChE-Hemmstoffe entfalten ihre Wirkung überwiegend als Carbaminsäureester. Sie binden zentral an die

#### 7.1.6.2 Immunmodulation

Als immunsuppressive Therapie sind Glukokortikosteroide und Azathioprin Mittel der ersten Wahl. In zweiter Linie können bei Therapiever sagen oder Kontraindikationen auch Immunsuppressiva wie Ciclosporin A, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil oder Tacrolimus eingesetzt werden. Ziel dieser Therapie ist eine Immun-

suppression und Verhinderung der Antikörperbildung. In Einzelfällen kann zu Beginn einer Kortisontherapie insbesondere bei Patienten mit bulbären Symptomen eine passagere Verschlechterung auftreten, weshalb eine engmaschige klinische Kontrolle notwendig ist.

Als Eskalationstherapie, beispielsweise bei schwerer, therapierefraktärer Myasthenie, können monoklonale Antikörper wie Eculizumab, Rituximab oder das Zytostatikum Cyclophosphamid eingesetzt werden. Bei krisenhaften Verschlechterungen werden intravenöse Immunglobuline (IVIG) oder eine Plasmapherese bzw. Immunadsorption zur Therapie empfohlen.

### 7 Fragen zur Lernkontrolle

- Was ist Rezeptor-Clustering und welche Bedeutung hat es bei Myasthenia gravis?
- Welche immunogenen Pathomechanismen tragen zur Antikörperbildung bei der Myasthenia gravis bei?
- An welchen Stellen finden sich bei den unterschiedlichen Myastheniesyndromen pathogene Antikörper und welche Auswirkungen haben sie?
- Welche Rolle spielt der Thymus bei der Entstehung einer Myasthenie?

## Literatur

- Berlit P (Hrsg) (2012) Klinische Neurologie, 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Cavalcante P, Bernasconi P, Mantegazza R (2012) Autoimmune mechanisms in myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol* 25 (5): 621–629
- Conti-Fine B, Milani M, Kaminski H (2006) Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 116 (11): 2843–2854
- Cordts I, Bodart N, Hartmann K et al. (2017) Screening for lipoprotein receptor-related protein 4-, agrin-, and titin-antibodies and exploring the autoimmune spectrum in myasthenia gravis. *J Neurol* (2017) 264: 1193
- Evoli A, Alboini PE, Damato V, Iorio R, Provenzano C, Bartoccioni E, Marino M (2017) Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update. *Ann NY Acad Sci USA* 12 (1):82–89. doi: 10.1111/nyas.13518
- Ghazanfari N, Fernandez KJ, Murata Y, Morsch M, Ngo ST, Reddel SW, Noakes PG, Phillips WD (2011) Muscle specific kinase: organiser of synaptic membrane domains. *Int J Biochem Cell Biol* 43 (3): 295–8
- Helen C. Rountree HC (2005) Pocahontas, Powhatan, Opechancanough: Three Indian Lives Changed by Jamestown. University of Virginia Press, Charlottesville, ISBN 0-8139-2596-7
- Hemminki K, Xinjun L et al. (2006) Familial risks for diseases of myoneural junction and muscle in siblings based on hospitalizations and deaths in Sweden. *Twin Res Hum Genet* 9 (4): 573–579
- Martignago S, Fanin M, Albertini E, Pegoraro E, Angelini C (2009) Muscle histopathology in myasthenia gravis with antibodies against MuSK and AChR. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 35: 103–110
- Masuda T, Motomura M, Utsugisawa K et al. (2012) Antibodies against the main immunogenic region of the acetylcholine receptor correlate with disease severity in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83: 935–940
- Melzer N, Ruck T, Fuhr P et al. (2016) Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol* 263: 1473–1494
- Pevzner A, Schoser B, Peters K et al. (2012) Anti-LRP4 auto-antibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol* 259: 427
- Rodríguez Cruz PM, Belya K, Basiri K et al. (2016) Clinical features of the myasthenic syndrome arising from mutations in GMPPB. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87 (8): 802–9
- Ruff RL, Lennon VA (2008) How Myasthenia Gravis Alters the Safety Factor for Neuromuscular Transmission. *J Neuroimmunol.* 2008 Sep 15; 201–202: 13–20
- Shen C, Lu Y, Zhang B, Figueiredo D et al. (2013) Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. *J Clin Invest* 123 (12): 5190–202
- Skeie O (2000) Skeletal muscle titin: physiology and pathophysiology. *CMLS, CellMolLifeSci* 57 (2000) 1570–1576
- Stergiou C, Lazaridis K, Zouvelou V, Tzartos J et al. (2014) Titin antibodies in „seronegative“ myasthenia gravis – A new role for an old antigen. *J Neuroimmunol* 15; 292: 108–15
- Szczudlik P, Szyluk B, Lipowska M, Ryniewicz B et al. (2014) Antititin antibody in Early- and Late-Onset Myasthenia Gravis. *Acta Neurol Scand* 130: 229–233
- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G et al. (2016) Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 375: 511–522
- Zhang B, Shen C, Bealmear B, Ragheb S, Xiong WC et al. (2014) Autoantibodies to Agrin in Myasthenia Gravis Patients. *PLoS ONE* 9 (3): e91816
- Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M et al. (2012) Autoantibodies to Lipoprotein-Related Protein 4 in Patients With Double-Seronegative Myasthenia Gravis. *Arch Neurol* 69 (4): 445–451
- Zoltowska Katarzyna M, Belya K, Leite M, Patrick W, Vincent A, Beeson D (2014) Collagen Q – a potential target for autoantibodies in myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 15;348 (1–2): 241–4

# Schmerzen/Kopfschmerzen

A. Morschett, S. Nägel, D. Sturm, E. Enax-Krumova

## 8.1 Migräne – 216

8.1.1 Grundlagen der Pathophysiologie – 216

8.1.2 Hypothesen zur Pathophysiologie – 217

## 8.2 Cluster-Kopfschmerz – 222

8.2.1 Neuroanatomische Grundlagen – 223

8.2.2 Pathophysiologie des Cluster-Kopfschmerzes – 224

8.2.3 Aspekte zur Therapie des Cluster-Kopfschmerzes – 226

## 8.3 Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung sowie schmerzmechanismenbasierte Diagnostik- und Therapiekonzepte – 227

8.3.1 Anatomie und Physiologie der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung – 228

8.3.2 Mechanismen der Entstehung und Unterhaltung neuropathischer Schmerzen – 230

8.3.3 Mechanismenbasierte Diagnostik neuropathischer Schmerzen – 234

8.3.4 Mechanismenbasierte Therapie neuropathischer Schmerzen – 236

## Literatur – 238

## 8.1 Migräne

A. Morschett, S. Nägel

### ■■ Zum Einstieg

Die Migräne ist die zweithäufigste Kopfschmerzerkrankung. Sie betrifft ca. 15–20% aller Menschen. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Das klinische Bild und der resultierende Leidensdruck können sehr variabel sein. Die Pathophysiologie ist trotz intensiver Forschung nicht vollständig verstanden. Der Beitrag gibt einen umfassenden Überblick über die involvierten neuroanatomischen Strukturen, genetische Faktoren und den aktuellen Wissensstand zur Pathophysiologie der Erkrankung.

- **Akuttherapie** mit 5-HT1-Agonisten (Triptanen) oder anderen Schmerzmitteln (Acetylsalicylsäure, Ibuprofen, Naproxen).
- **Nichtmedikamentöse Prophylaxe** mit Ausdauersport und Entspannungsverfahren bzw. medikamentöse Prophylaxe (Magnesium, Betablocker, Antidepressiva, Flunarizin, Antikonvulsiva)
- **Verlauf:** Phasenhaft während des Lebens, Verschlechterung z. B. durch Stress, Bewegungsmangel, Lebensereignisse etc. Eine Besserung kann postmenopausal eintreten.

# 8

### Migräne

- **Epidemiologie:**
  - Zweithäufigste primäre Kopfschmerzerkrankung.
  - Frauen > Männer.
  - Hauptmanifestationsalter 20.–40. Lebensjahr.
  - Episodischer und chronischer Verlauf sind möglich.
- **Diagnosekriterien** der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (ICHD-3β):
  - Mindestens 5 Attacken.
  - Dauer der Kopfschmerzattacken 4–72 h.
  - Klinische Charakteristika zur Diagnosestellung (davon mindestens 2):
    - einseitig,
    - pochend/pulsierend,
    - starke Intensität,
    - Zunahme bei Aktivität.
  - Begleitsymptome (davon mindestens 1)
    - Übelkeit und/oder Erbrechen,
    - Licht- und Lärmempfindlichkeit.
- **Varianten (Auswahl):** Migräne mit und ohne Migräneaura (ca. 25–30% der Fälle: typischerweise vor Beginn der Kopfschmerzen, ca. 90% visuell mit Skotom, Fortifikationen), vestibuläre Migräne, familiäre/sporadische hemiplegische Migräne (FHM/SHM), menstruelle Migräne, Status migraenosus (Migräne >72 h anhaltend)

Die Migräne zählt aufgrund ihres häufigen Auftretens und des zum Teil erheblichen Leidensdrucks zu den Erkrankungen, mit denen Neurologen und Allgemeinmediziner regelmäßig konfrontiert sind. Erstaunlicherweise existiert trotz der hohen Prävalenz kein abschließendes Modell zur Pathophysiologie dieser Erkrankung. Der vorliegende Beitrag greift Aspekte aktueller Theorien auf und bündelt diese in einer integrativen Betrachtung.

### 8.1.1 Grundlagen der Pathophysiologie

#### 8.1.1.1 Neuroanatomie

Für das Verständnis der Migräne ist die Kenntnis der involvierten neuroanatomischen Strukturen wichtig. Unter anderem sind z. B. schmerz sensible extra- und intrakranielle Strukturen wie die Dura mater oder intrakranielle Blutgefäße, die von den umgebenden Nervenfasern innerviert werden, beteiligt. Diese Nervenfasern bestehen aus A<sub>δ</sub>- und C-Fasern, also dünn- oder unmyelinisierten Fasern, und stammen überwiegend aus dem ersten Ast des N. trigeminus, dem N. ophthalmicus.

Die Fasern beinhalten u. a. auch vasoaktive Neuropeptide, wie z. B. CGRP („calcitonin gene-related peptide“) und Substanz P, deren Bedeutung in den nachfolgenden Abschnitten erläutert wird. Die erste Umschaltstelle der einlaufenden Afferenzen dieser Fasern ist der sogenannte **trigeminozervikale Komplex**, der aus dem Nucleus trigeminalis caudalis und Anteilen des oberen Zervikalmarks (C1–3) gebildet wird. Dieser Verbindung kommt klinisch eine zentrale Bedeutung zu, da durch die Konvergenz der Fasern ein die

Migräneattacke begleitender Nackenschmerz erklärlich wird.

Aus dem trigeminozervikalen Komplex projizieren die Verbindungen in den Hirnstamm, in den Nucleus raphe magnus, in den Locus coeruleus, in das periaquäduktale Grau, zum Hypothalamus und zum Thalamus. Thalamokortikale Neurone projizieren unter anderem dann in den insulären und in den somatosensorischen Kortex, wodurch sich die Wahrnehmung des eigentlichen Kopfschmerzes erklären lässt.

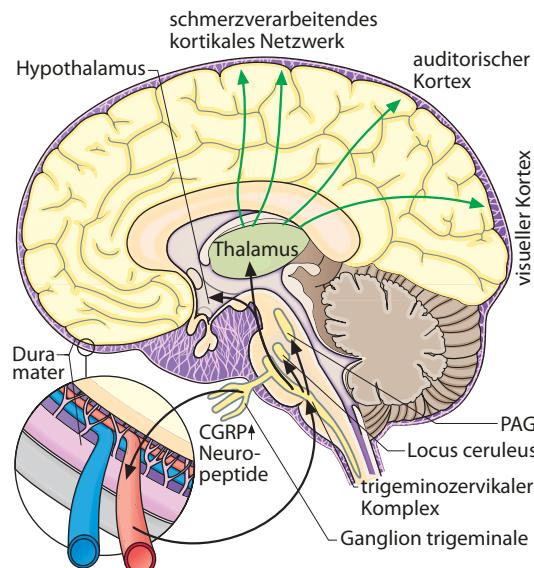
Darüber hinaus bestehen Verbindungen zu multiplen anderen kortikalen Arealen, die z. B. die häufigen Begleitsymptome der Migräne, wie Licht- und Lärmempfindlichkeit, die vegetativen Begleitsymptome (Übelkeit/Erbrechen), aber auch das Auftreten seltenerer Begleitsymptome, wie z. B. Schwindel erklären können (Edvinsson 2011; Naseda und Burstein 2013).

Insgesamt ist die kortikale Schmerzverarbeitung bisher nur unvollständig verstanden, und multiple Kortexareale sind an der Verarbeitung beteiligt. Prinzipiell kann man ein mediales und ein laterales schmerzverarbeitendes System unterscheiden. Der mediale Anteil (z. B. Inselrinde und cingulärer Kortex) ist für Verarbeitung der affektiven Schmerzkomponenten zuständig, der laterale Anteil (u. a. somatosensorischer Kortex) verarbeitet hingegen die „deskriptiven“ Anteile (z. B. Intensität oder Lokalisation). Ältere Studien postulierten zudem einen „Migränegenerator“ im Hirnstamm, neuere Daten vermuten hingegen, dass dem Hypothalamus eine wichtige Rolle als Generator der sogenannten Prodromalphase kommt (s. unten). □ Abb. 8.1 fasst die wichtigsten neuroanatomischen Strukturen der Migräne zusammen.

### 8.1.1.2 Genetik

Insbesondere die Migräne mit Aura tritt familiär gehäuft auf und scheint – zumindest teilweise – genetisch determiniert zu sein. So haben Verwandte ersten Grades ein ca. 4-fach erhöhtes Risiko, ebenfalls an Migräne zu erkranken. Für die Migräne ohne Aura ist das Risiko etwa halb so groß.

Bislang sind 38 Genloci (Gormley et al. 2016) identifiziert, die mit einem erhöhten Migränerisiko einhergehen. Die Genetik spielt zudem bei einer sehr seltenen Sonderform, der monogenetisch, autosomal-dominant vererbten familiären hemiplegischen Migräne (FMH) eine Rolle. Für



□ Abb. 8.1 Schematische Darstellung beteiligter neuroanatomischer Strukturen im Rahmen der Migräne. PAG = periaquäduktales Grau. (Adaptiert nach Tepper, 2017)

diese Sonderform wurden drei ursächliche Gene identifiziert, die für Ionenkanäle bzw. eine Na/K-ATPase kodieren (SCNA1A, ATP1A2 und CACNA1A) (Gormley et al. 2016).

Zusammenfassend ist die Migräne zwar eine genetisch determinierte Erkrankung, sie ist in ihrer Ausprägung und Präsentation jedoch auch von variablen Einflussfaktoren wie Lebensstil, Stress, Schlafmangel oder hormonellen Schwankungen abhängig (Goadsby et al. 2017).

### 8.1.2 Hypothesen zur Pathophysiologie

Die Migräne ist eine intensiv erforschte Erkrankung. Im Laufe der letzten Jahrzehnte kam es zudem immer wieder zu neuen Erkenntnissen, weshalb die bestehenden Theorien modifiziert oder gar verworfen werden mussten. Der nachfolgende Abschnitt greift sowohl aktuelle als auch ältere Modellvorstellungen auf. Dabei wird zunächst auf Theorien eingegangen, die die Ursachen außerhalb des zentralen Nervensystems verorten, nachfolgend werden zentrale Mechanismen vorgestellt.

### 8.1.2.1 Migräne als Erkrankung des peripheren Nervensystems?

#### ■■ Cephalgia vasomotorica

Eine frühe Theorie zur Pathophysiologie der Migräne postulierte, dass der Kopfschmerz durch eine Vasodilatation von extra- und intrakraniellen Gefäßen und die hierdurch entstehende mechanische Aktivierung der Nozizeptoren verursacht wird. Hierfür sprachen die klinisch sichtbare Pulsation und Dilatation extrakranieller Gefäße (z. B. der Temporalarterie) und die therapeutische Wirksamkeit vasokonstriktorischer Substanzen (z. B. von Ergotaminen). Weiter untermauert wurde die Theorie auch dadurch, dass vasodilatatorisch wirksame Substanzen wie Nitroglycerin den Kopfschmerz auslösen können (Tfelt-Hansen und Koehler 2008). Inzwischen konnte aber (u. a. durch dopplersonographische Untersuchungen) gezeigt werden, dass die eigentliche Vasodilatation erst nach dem Kopfschmerz beginnt (Olesen et al. 1990). Die beiden, nach neueren Erkenntnissen, pathophysiologisch relevanten Neuropeptide CGRP („calcitonin gene-related peptide“) (Asghar et al. 2011) und PACAP (Amin et al. 2014) („pituitary adenylatcyclase activating polypeptide“) zeigen allerdings bereits *während* der Migräneattacke eine vasodilatatorische Wirksamkeit.

Zusammenfassend scheint die Vasodilatation ein Begleitphänomen bzw. die Folge einer Mediatorausschüttung und nicht ursächlich für den Kopfschmerz zu sein. Möglicherweise verstärkt sie aber den Kopfschmerz und ist mitverantwortlich für den pulsierenden Schmerzcharakter.

#### ■■ Periphere Sensibilisierung und Neuroinflammation

Eine weitere Hypothese existiert zur neurogenen Entzündung. Diese basiert darauf, dass perivaskulär freigesetzte inflammatorische Mediatoren meningeale sensorischen Fasern und deren Nozizeptoren sensibilisieren (sog. „periphere Sensibilisierung“) und aktivieren. Dies führt zur neuronalen Ausschüttung weiterer inflammatorischer Mediatoren. Im Verlauf der Jahre wurden die verschiedenen und bereits beteiligten Substanzen wie z. B. CGRP, Substanz P, Neurokinin A oder NO identifiziert. Dieser Prozess führt zu einer weitergehenden Vasodilatation, Plasmaextravasation und Degranulation von Mastzellen mit konsekutiver Ausschüttung von z. B. Histamin und somit zur weiteren Verstärkung des Prozesses (Waeber und Moskowitz 2005). Die Plasmaextravasation

wurde auf Basis tierexperimenteller Ergebnisse zwischenzeitlich als zentraler Mechanismus bei der Migräne vermutet. In der Migräneattacke beim Menschen konnte die Relevanz dieses Mechanismus jedoch nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden und ist insgesamt sehr umstritten.

Mehrere therapeutisch wirksame Substanzen greifen potenziell in die Neuroinflammation ein und unterstützen die Relevanz von Teilen dieser Migränetheorie. Triptane sind selektive 5-HT1-Agonisten und können den Prozess über verschiedene Serotoninrezeptoren hemmen (z. B. Hemmung der CGRP-Ausschüttung). Die beim Status migraenosus wirksamen Steroide wirken unspezifisch antiinflammatorisch, was die Relevanz eines entzündlichen Prozesses unterstreicht.

### 8.1.2.2 Migräne als Erkrankung des zentralen Nervensystems?

#### ■■ Kontrolle des 1. und des 2. Neurons

Wie in den neuroanatomischen Grundlagen beschrieben, ist die zentrale Verarbeitung von Schmerzreizen komplex. Bereits die primäre glutamaterge Umschaltung vom peripheren auf das erste zentrale Neuron (im trigeminozervikalen Komplex) wird über multiple Substanzen (z. B. CGRP, Prostaglandine, Nitroxyl) moduliert. Die Neurone des trigeminozervikalen Komplexes (bzw. die trigeminothalamische Transmission) wird durch zwei Systeme im Sinne einer absteigenden Kontrolle durch z. B. opioiderge und cannabinoiderge Interneurone gehemmt und moduliert. Bei diesen Systemen handelt es sich (A) um das noradrenerge System des Locus coeruleus und (B) das serotonerge System des periaquäduktalen Graus (PAG) und der rostralen Medulla oblongata.

Es gibt Hinweise darauf, dass es interiktal zur schlechenden Schwächung dieser Systeme kommt, was dann zu einer übermäßigen trigeminothalamischen-Transmission und somit zur verstärkten (Schmerz-)Wahrnehmung, also zur Attacke führt. Die Erholung der Systeme im Verlauf einer Migräneattacke trägt wahrscheinlich zu ihrer Terminierung bei (Abb. 8.2).

#### ■■ Der trigeminovaskuläre Reflex

Aus dem trigeminozervikalen Komplex projizieren einige Fasern auch in den parasympathischen Nucleus salivatoris superior und von hieraus über das Ganglion sphenopalatinum weiter ins kraniale autonome Nervensystem. Hieraus erklärt sich die bei einigen Migränepatienten bestehende

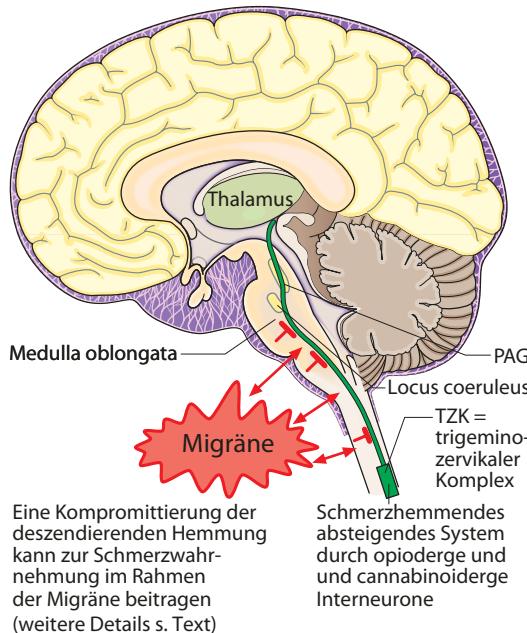


Abb. 8.2 Vereinfachte Darstellung der deszendierenden Hemmung im Rahmen der Migräne (für weitere Details s. Text).

trigemino-autonome Begleitsymptomatik (s. auch ▶ Abschn. 8.2), zum anderen kann aber auch eine zentral vermittelte Vasodilatation erklärt werden.

#### ■■ Kortikale Hyperexzitabilität

Bei Patienten mit Migräne ist die kortikale Erregbarkeit gesteigert, was z. B. die Entstehung von Auren (s. unten) begünstigt (Lang et al. 2004; Aurora et al. 1999). Wie dieser Mechanismus genau zur Entstehung der Migräneattacke beiträgt, ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Es gilt aber als wahrscheinlich, dass das trigeminovaskuläre System durch kortikofugale Projektionen moduliert wird, die kortikale (Dys-)Aktivität die trigeminale Transmission also beeinflusst.

#### ■■ Der Migränegenerator ... oder doch nicht?

Der dorsale Pons wurde aufgrund seiner Aktivierung während einer Migräneattacke in bildgebenden Studien über viele Jahre hinweg als der „Migränegenerator“ angesehen (Weiller et al. 1995). Letztlich wurde diese These im Verlauf kritisiert, da diese Aktivierung auch einfach nur die Aktivität der dort lokalisierten schmerzmodulierenden Systeme bedeuten könnte.

Neuere Studien sehen im Hypothalamus eine Art „Migränegenerator“ (Schulte und May 2016). Dieser ist afferent und efferent mit verschiedenen

beteiligten Systemen des Stammhirns wie z. B. dem spinalen Trigeminuskern verknüpft. Wie auch beim Clusterkopfschmerz kann eine hypothalamische Beteiligung die zirkadiane Rhythmik der Migräne erklären. Des Weiteren sind die Symptome der Prodromalphase wahrscheinlich hypothalamisch gesteuert. Die Prodromalphase geht dem Migränekopfschmerz voraus und ist u. a. gekennzeichnet durch das Auftreten von Heißhunger, Stimmungsschwankungen oder vermehrter Müdigkeit. Die Autoren neuerer bildgebender Studien bezeichnen den Hypothalamus bereits als „neuen Migränegenerator“.

➤ Letztlich bleibt es allerdings ungeklärt, ob eine singuläre Struktur oder nicht eher das „Aufschaukeln“ eines komplexen Netzwerks für die Entstehung einer Attacke verantwortlich ist.

#### 8.1.2.3 CGRP als Schlüsselmolekül

Eine wesentliche Bedeutung bei der Entstehung der Migräneattacke kommt vermehrt dem CGRP zu. Dieses Molekül wirkt sowohl proinflammatorisch als auch vasoaktiv. In Studien konnte eine erhöhte Konzentration der Substanz während einer Migräneattacke im Jugularvenenblut nachgewiesen werden (Goadsby und Edvinsson 1993). Bei Patienten mit chronischer Migräne sind die Spiegel auch interiktal erhöht. Zudem kann die intravenöse Gabe bei Migränepatienten eine Attacke triggern (Lassen et al. 2002). Dabei wirkt CGRP weder direkt schmerzauslösend noch werden CGRP-Rezeptoren auf nozizeptiven peripheren Axonen exprimiert (Levy et al. 2005). Vielmehr tragen arterielle Muskelzellen, Mastzellen, Ganglien- und Gliazellen die entsprechenden Rezeptoren. Die Substanz wird sowohl zentral als auch peripher von aktivierten trigeminalen Neuronen freigesetzt. Zentral scheint CGRP die synaptische Übertragung zu verstärken. Peripher kann es die Sensibilisierung, Neuroinflammation und Vasodilatation beeinflussen.

CGRP hat möglicherweise auch therapeutisch eine hohe Relevanz. Zunächst wurden CGRP-Antagonisten als Therapeutika mit guter Wirksamkeit entwickelt (sog. Gepants). Da aber bei regelmäßiger Einnahme Leberwerterhöhungen beobachtet wurden, sind von dieser Stoffklasse derzeit nur noch zwei Substanzen in klinischer Prüfung. Im Folgenden wurden parenteral applizierbare Antikörper gegen CGRP und dessen

Rezeptor entwickelt, die zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden. Erste Substanzen dieser Medikamentenklasse wurden kürzlich zugelassen.

Interessanterweise ist weiterhin nicht vollständig geklärt, ob CGRP-Antagonisten zentral oder peripher wirken. CGRP selbst ist sicher nicht der biochemische „Migränegenerator“, sondern viel mehr ein zentrales Molekül im komplexen Zusammenspiel verschiedener peripherer und zentraler Prozesse. Zudem scheint es einen Anteil an Patienten zu geben, bei denen CGRP von eher untergeordneter Funktion ist. Möglicherweise wird für diese Patienten PACAP (s. oben) zur Schlüsselsubstanz.

#### 8.1.2.4 Aura und „Cortical Spreading Depolarisation“ (CSD)

Eine Migräneaura geht bei ca. 25–30% aller Migränepatienten dem eigentlichen Migränekopfschmerz voraus (Weiller et al. 1995). Typischerweise dauert eine Aura zwischen 30 und 60 Minuten an und klingt dann vor oder mit dem Beginn der Kopfschmerzen ab (Rückentwicklung). Das isolierte Auftreten einer Aura (ohne nachfolgende Kopfschmerzen) oder prolongierte Auren sind möglich.

90% der Aurasymptome sind visuell und zeigen sich z. B. als Fortifikation und/oder Skotom. Warum gerade visuelle Auren überproportional häufig vorkommen, ist nicht abschließend geklärt. Weitere Aurasymptome sind z. B. Dysästhesien, selten Paresen oder dysphasische Störungen. Ob und wie häufig Auren in „stummen“ Kortexarealen vorkommen, ist ungeklärt. Vorstellbar ist, dass z. B. frontale Auren zu kurzzeitigen Wesens- oder Stimmungsveränderungen führen können.

Das klinische Charakteristikum der Aura ist stets die langsame Entwicklung und Rückbildung, was die Differenzierung zum Schlaganfall meist sehr einfach macht. Ausgesprochen selten können Auren auch Krampfanfälle auslösen, bei einigen Patienten kann dieses imposante Bild dann aber wiederholt/regelmäßig auftreten und wird von einigen Autoren als sog. „Migralepsie“ beschrieben.

Pathophysiologisch liegt der Aura eine sogenannte „cortical spreading depolarisation“ (CSD) oder „Streudepolarisation“ zugrunde (Leao 1947). Hierbei handelt es sich um eine langsame kortikale Erregungswelle. Durch genetische determinierte Dysfunktionen von Ionenkanälen (s. z. B. FHM) wird die Entwicklung einer CSD erleichtert. Im Gegensatz zur Epilepsie läuft diese Erregungsaus-

breitung aufgrund der relativen Stabilität der Exzitabilität geordneter ab. Während der CSD konnten in Studien begleitende Perfusionsveränderungen entlang des Kortex nachgewiesen werden; einer initialen Hyperperfusion folgt eine Hypoperfusion (Cutrer et al. 1998). Der konkrete Mechanismus, der zu einer nachfolgenden Aktivierung des trigeminalen Systems führt, ist jedoch noch nicht vollständig geklärt.

Wiederholte CSDs führen zur Reduktion der deszendierenden Schmerzhemmung (s. oben), was das Auslösen einer Migräneattacke begünstigt (Cutrer et al. 1998). □ Abb. 8.3 zeigt schematisch die Ausbreitung der CSD in Verknüpfung mit einer visuellen Aurasymptomatik.

Die Vorstellungen zur Pathophysiologie der Migräne fokussierten sich im Laufe der Zeit auf unterschiedliche Systeme und unterlagen einem großen Wandel.

Wie oben beschrieben nahmen erste Theorien der modernen Migräneforschung eine Vasodilatation als Hauptursache für die Kopfschmerzen an. Hierbei spielen vor allem die perivaskulären Schmerzfasern in aktuellen pathophysiologischen Modellen eine Rolle. Darauf folgend etablierte sich die „inflammatorische Migränetheorie“ mit einer neurogenen Entzündungsreaktion und einer Sensibilisierung peripherer Neurone. Wie es zu dieser Entzündungsreaktion kommt, ist letztlich offen. Als alleinige Ursache einer Migräne kann dieser Mechanismus jedoch nicht herangezogen werden.

Nach heutigen Kenntnissen muss die Migräne als neurovaskuläre Erkrankung angesehen werden, bei der sowohl die peripheren als auch die zentrale Sensibilisierung eine Rolle spielen. Zunächst ging man hierbei von einem peripheren Beginn der Attacke aus. Neuere Modelle berücksichtigen aber die bis zu 2 Tage vor dem Kopfschmerz beginnende Prodromalphase und postulieren eine zerebrale Dysfunktion, insbesondere im Dienzephalon (inkl. Hypothalamus) und Hirnstamm. Innerhalb des oben genannten komplexen Netzwerkes der Reizverarbeitung kommt es zur reduzierten Modulation und nachfolgend zu einer Filterstörung für multiple Reize inkl. der Nozizeption. Nach dieser Theorie kommt es sekundär (z. B. durch Ausschüttung von CGRP) zur peripheren Sensibilisierung. Vasodilatation und Neuroinflammation scheinen dabei zudem nur ein Begleitphänomen der zentralen Störung zu sein.

In dieser Theorie bleibt die Migräne mit Aura weitgehend nicht berücksichtigt, es ist aber durch-

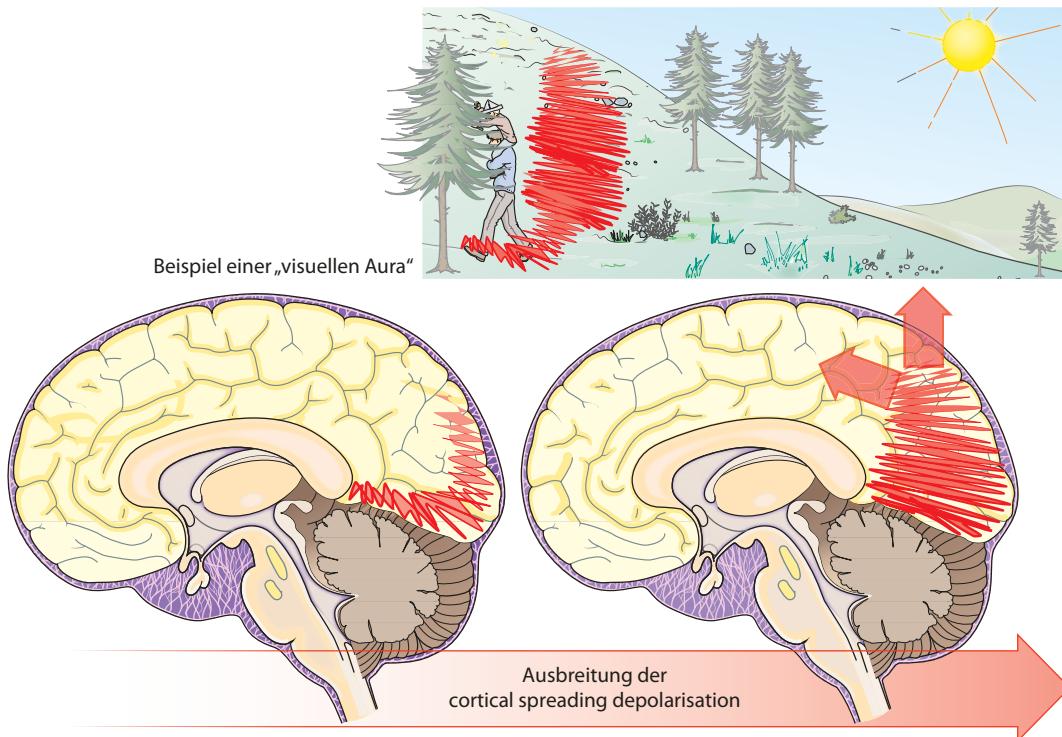


Abb. 8.3 Schematische Darstellung einer CSD in Verbindung mit einer visuellen Aura.

aus plausibel, dass durch die veränderte kortikale und subkortikale Dysfunktion eine Aura angestoßen wird. Letztlich ist es aber ebenso gut denkbar, dass die Aura die Funktionsstörung in tieferen Hirnstrukturen beschleunigt.

#### ■■ Pathophysiologisches Modell für Patienten

Kortikale Hyperexzitabilität, zentrale und periphere Sensibilisierung, neurogene Inflammation ... All diese Begriffe helfen Patienten nicht ausreichend, ihre Erkrankung zu verstehen. Dennoch ist es wichtig, den Patienten ein gutes, wenn auch stark vereinfachtes Krankheitsmodell zu vermitteln. Hierzu gehören Grundkenntnisse über periphere Nozizeptoren und deren Nähe zu den Gefäßen, das Ganglion trigeminale, der trigemino-autonome Reflex und die Information über die Komplexität der zerebralen Verschaltung.

Für Betroffene ist es wichtig, etwas über die Prodromalphase zu erfahren. Nicht selten werden die Anzeichen zwar erkannt, jedoch falsch gedeutet. Wird dem Heißhunger auf Schokolade nachgegeben, ist die Schokolade (und somit der Patient selbst) „schuld“ an der Attacke. Erkennt der Betroffene das Symptom aber als Prodrom, kann er besser damit umgehen und sich ggf. auf die dro-

hende Attacke einstellen. Daneben sollte der Mechanismus der Aura mit bestehender kortikaler Übererregbarkeit und resultierenden CSD vermittelt werden – häufig führt dies bereits zur Beruhigung der Betroffenen und verbessert den Umgang mit der Erkrankung.

Zwei Dinge bereiten den Patienten und teilweise auch medizinischem Fachpersonal erfahrungsgemäß besondere Schwierigkeiten:

**Migräne als Filterstörung** Migräne ist mehr als nur Kopfschmerz. Oft ist der Kopfschmerz das quälendste Symptom, aber auch die Begleitsymptome sind störend. Für den Behandler sind diese aber die beste Möglichkeit, die Migräne als Erkrankung des peripheren und zentralen Nervensystems zu erklären. Die komplexen pathophysiologischen Grundlagen sind aber für viele Patienten verständlicherweise nicht vollständig nachvollziehbar. Man kann vereinfacht erklären, dass bei Migränepatienten eine „Filterfunktionsstörung“ vorliegt, durch die es neben dem Migränekopfschmerz auch zu den Begleitsymptomen kommt. Durch diese Störung werden die diversen Reize, Trigger und Impulse im peripheren und zentralen Nervensystem unzureichend „ausgefiltert“. Bei gesunden Perso-

nen führen intakte Filterfunktionen zum Abwenden von Migräneattacken. Letztlich können die verschiedenen Prozesse durch eine *Filterfunktionsstörung* zusammengefasst werden. Hierdurch wird übermäßiges Empfinden für Schmerz, Sensibilität (= Allodynie), Licht, Geräusche, Informationen aus dem Magen- und Darmtrakt (= Übelkeit) und dem vestibulären System (= Schwindel/verstibuläre Migräne) verständlich.

**Der trigeminozervikale Komplex – und der Nackenschmerz** Fast alle Migränepatienten schildern eine begleitende Verspannung des Nackens, oft beginnen die Attacken mit Nackenschmerzen. Der Nacken wird deswegen häufig als Ursache der Migräne fehlinterpretiert. Dies führt nicht selten zu überflüssigen und gefährlichen „Einenkmanövern“, die das Risiko für Verletzungen von Strukturen mit sich bringen. Die Erklärung, dass die Schmerzverarbeitung im Gehirn für Kopf und Nacken gemeinsam verschaltet ist, hilft, den Nackenschmerz als Symptom der Migräne zu verstehen.

### Frage zur Lernkontrolle

- Was ist eine Migräneaura, wie macht sie sich bemerkbar? Beschreiben Sie das pathophysiologische Erklärungsmodell der Aura.
- Welche verschiedenen Migränetheorien kennen Sie?
- Nennen Sie in der Pathophysiologie wichtige Schlüsselmoleküle.
- Was sind Ansatzpunkte in aktuellen Therapiestudien zur Migräne?

## 8.2 Cluster-Kopfschmerz

### D. Sturm

#### ■■ Zum Einstieg

Der Cluster-Kopfschmerz wird zur Gruppe der trigemino-autonomen Kopfschmerzen gezählt. Klinisch äußert sich diese primäre Kopfschmerzform mit stärksten einseitigen Schmerzattacken im Gesichtsbereich, die von einer autonomen Symptomatik begleitet werden. Dieses typische klinische Muster legt die Beteiligung spezifischer neuroanatomischer Strukturen (trigeminales Nervensystem, vegetatives Nervensystem, Hypothalamus) nahe. Der Beitrag beleuchtet die aktuellen

Kenntnisse der Pathophysiologie unter funktional-anatomischen Gesichtspunkten.

### Cluster-Kopfschmerz

- Häufigste Kopfschmerzentität innerhalb der Gruppe von trigemino-autonomen Kopfschmerzen. Überwiegend episodisches Auftreten (ca. 85%, Episode, auch „bout“ genannt), selten chronisch (ca. 15%).
- **Epidemiologie:**
  - Prävalenz ca. 0,1% der Gesamtbevölkerung.
  - Überwiegend Männer betroffen (m:w = ca. 3:1).
  - Erkrankungsbeginn häufig um das 30. Lebensjahr.
- **Klinik:**
  - Streng einseitige, stärkste periorbitale Schmerzen (in der Regel mit Bewegungsunruhe des Betroffenen). Begleitende autonome Symptome (z. B. ipsilaterale konjunktivale Injektion, ipsilaterales Horner-Syndrom, Lakrimation, nasale Kongestion, Flush).
  - Attackendauer: 15–180 Minuten, 1–8 Attacken pro Tag möglich.
- Die **Diagnose** erfolgt anhand der klinischen Symptomatik. Genaue Diagnosekriterien nach ICHD-3β.
- **Therapie:**
  - Akute Therapie (Beispiele): Sauerstoff, Triptane, (Ergotamin).
  - Prophylaxe: Verapamil, Lithium, Antikonvulsiva (Topimarat, Valproinsäure), Kortison, Methysergid, neurostimulatorische Verfahren.

Der Cluster-Kopfschmerz (CK) ist eine primäre Kopfschmerzerkrankung und wird den trigemino-autonomen Kopfschmerzen zugeordnet. Diese Kopfschmerzform zählt zu den heftigsten Schmerzen, die Menschen erleben können. Für Neurologen ist das klinische Bild überaus eindrücklich. Die Abgrenzung zu anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzen (z. B. der paroxysmalen Hemikranie oder dem „short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing“ = SUNCT-Syndrom) erfolgt führend über die Attackendauer und Attackenfrequenz.

Das Verteilungsmuster der Symptomatik, das zeitliche Auftreten der CK-Attacken und die charakteristischen Begleitsymptome legen eine Beteiligung spezifischer neuroanatomischer Strukturen nahe. Das typischerweise periorbitale Schmerzmaximum deutet auf eine **Miteinbeziehung des trigeminale (nozizeptiven) Systems** hin, die autonome Begleitsymptomatik auf eine **Beteiligung des vegetativen Nervensystems** und das chronologische Auftreten des CKs spricht für eine **hypothalamische Störung**. Einzelbefunde bestätigen die Beteiligung dieser Strukturen, wobei Verknüpfungen und Interaktionen zwischen diesen Systemen nur in Teilen verstanden sind und zum Teil auch Widersprüche zeigen.

Dieser Beitrag rekapituliert zunächst kurserisch die neuroanatomischen Grundlagen der genannten Strukturen und geht dann auf pathophysiologische Aspekte des Krankheitsbildes ein.

## 8.2.1 Neuroanatomische Grundlagen

### 8.2.1.1 Hypothalamus – Grundlagen

Der Hypothalamus ist Teil des Diencephalons. Vereinfacht bildet ein Großteil der hypothalamischen Kerngebiete die Seitenwände des dritten Ventrikels. Orientierend lassen sich topologisch drei unterschiedliche Zonen des Hypothalamus einteilen. Von der Ventrikewand nach außen gerichtet unterscheidet man

- eine periventrikuläre Zone,
- eine mediale Zone sowie
- eine laterale Zone.

Weitere, dem Hypothalamus zugeordnete Kerne sind z. B. die Corpora mamillaria und die Neurohypophyse. Funktionell dient der Hypothalamus als integratives Zentrum vegetativer Funktionen und hat damit zentrale Funktionen in vielen hormonellen Regelkreisen, dem Schlaf-/Wachverhalten (wichtig ist hier der Nucl. suprachiasmaticus als Regulator der „inneren Uhr“), aber auch in der Schmerzverarbeitung.

Der Hypothalamus verfügt über eine Vielzahl von Afferenzen und Efferenzen zu unterschiedlichen zerebralen Strukturen, insbesondere zum trigeminale System, aber auch zu weiteren „schmerzrelevanten“ Hirnregionen, die in der Wahrnehmung und Modulation von Schmerzen eine Rolle spielen (Abb. 8.4).

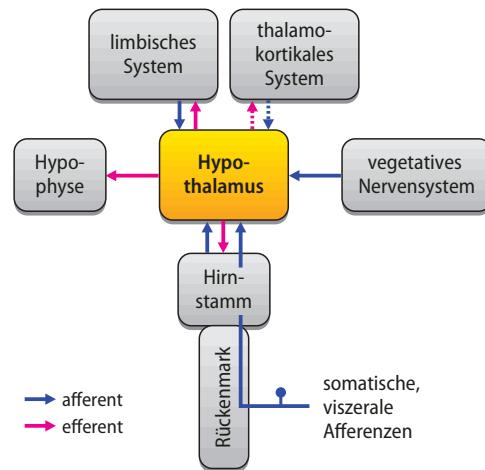


Abb. 8.4 Schematische Darstellung relevanter afferenter/efferenter Bahnsysteme des Hypothalamus. (Adaptiert nach Jäning 2006)

### 8.2.1.2 Trigeminales System

Dieser Abschnitt beschränkt sich auf die sensiblen Anteile des trigeminale Systems. Die pseudounipolaren Neurone entstammen dem Ganglion trigeminale, das in räumlicher Nähe zur Felsenbeinpyramide liegt. Von dort aus formieren sich die drei Hauptstämme des N. trigeminus (V1–V3). Die nach peripher gerichteten Nervenzellfortsätze erreichen unter anderem auch die Dura mater und Gefäße im Kopfbereich (N. ophthalmicus) und können dort – unter anderem – Schmerzreize registrieren (C-Fasern und A $\delta$ -Fasern). Die nach zentral gerichteten Nervenfortsätze bündeln die sensiblen und nozizeptiven Informationen aus diesen Arealen und laufen zu den sensiblen Hirnnervenkernen, die vom Pons bis in das obere zervikale Myelon reichen. Dort konvergieren diese nozizeptiven Afferenzen und bilden mit Anteilen des zervikalen Myelons, den sog. trigeminozervikalen Komplex (s. auch ▶ Abschn. 8.1).

### 8.2.1.3 Vegetatives Nervensystem

Strukturen des vegetativen Nervensystems sind an der Innervation von Drüsen (Tränen-/Nasendrüsen) und Gefäßen im Kopf-Hals-Bereich sowie an der Regulation der Pupillomotorik beteiligt.

In Bezug auf die beim Cluster-Kopfschmerz vorliegende Symptomatik und auf die therapeutischen Optionen nimmt das Ganglion sphenopalatinum (SPG) eine wichtige Stellung ein. In diesem Ganglion erfolgt eine Umschaltung parasympathischer Neurone, die dann mit weiteren Ästen von

V1 und V2 zu ihren Erfolgsorganen (z. B. Tränen-drüse, Nasendrüsen) ziehen. Sympathische Nervenfasern (eine Umschaltung auf das postganglionäre Neuron ist hier bereits im Ganglion cervicale superius erfolgt) und sensible Nervenfasern (V2) laufen durch das Ganglion unverschaltet hindurch.

## 8.2.2 Pathophysiologie des Cluster-Kopfschmerzes

Historische Konzepte zur Pathophysiologie des Cluster-Kopfschmerzes gingen von einer inflammatorischen Genese aus. Vermutet wurde ein entzündlicher Prozess in der Wand des Sinus cavernosus (in der Wand dieses Sinus verlaufen V1 und V2, und auch vegetative Nerven verlaufen durch den Sinus). Ein weiteres Konzept postulierte die intrakranielle Vasodilatation (ipsilateral zur betroffenen Seite) als relevantes pathophysiologisches (und schmerzauslösendes) Prinzip. Diese Vorstellung basierte unter anderem auf der Tatsache, dass Vasodilatatoren wie Alkohol oder Nitroglycerin prinzipiell innerhalb einer Episode in der Lage sind, die typischen CK-Attacken auszulösen. Der Umstand, dass dieses Phänomen jedoch nur innerhalb einer Episode möglich ist, schuf die bis heute gültige Idee eines „permissive state“ („Freigabe-Status“).

Analog zur Pathophysiologie der Migräne (s. auch ▶ Abschn. 8.1) wurden additive (inflammatorische) Phänomene wie eine Plasma-Extravasation für den CK angenommen. Auch diese Theorie ließ sich nicht erhäusern, sodass aktuell eine Inflammation eine eher untergeordnete Rolle in pathophysiologischen Modellen zum CK spielt.

### 8.2.2.1 Genetik

Es besteht ein gesteigertes Risiko für Angehörige ersten Grades eines CK-Patienten, selber einen CK zu entwickeln, was eine hereditäre Komponente der Erkrankung nahelegt, wobei offenbar sowohl autosomal-dominante als auch autosomal-rezessive Vererbungsmuster möglich sind. Letztlich konnte jedoch bis heute keine genetische Mutation sicher mit dem Auftreten eines CK in Verbindung gebracht werden. Befunde, die mit hypothalamisch-neuropeptidergen Störungen (HCRTR2-Gen, das für den Hypocretin 2-Rezeptor kodiert, zur Rolle von Hypocretin s. unten) einhergingen, ließen sich nicht reproduzieren. Da Alkohol potenziell in der Lage ist, bei Betroffenen innerhalb einer

Episode eine CK-Attacke auszulösen, postulierten einige Autoren einen Zusammenhang zwischen einem nachgewiesenen Polymorphismus auf dem Gen der Alkoholdehydrogenase 4 und dem Auftreten eines CK, wobei auch dieser Befund sich in weiteren Studien nicht bestätigen ließ.

### 8.2.2.2 Rolle des trigeminalen Systems

Die Annahme einer Beteiligung des trigeminalen Systems im Rahmen des CK leitet sich aus dem typischen klinischen Verteilungsmuster der Schmerzen ab. Gestärkt wird diese Idee durch die Identifikation von Reflexbögen unter Miteinbeziehung trigeminaler Strukturen, die im nachfolgenden Abschnitt näher erläutert werden. Zudem wird der Effekt von Triptanen im Rahmen des CK mit dem trigeminalen System verknüpft (s. auch ▶ Abschn. 9.2.3).

Das Neuropeptid „calcitonin gene-related peptide“ (CGRP, s. auch ▶ Abschn. 8.1) wird von Neuronen des trigeminalen Systems freigesetzt und spielt eine Rolle in der Prozessierung von Schmerzen. Für verschiedene Substanzen wird angenommen, dass ihre Wirksamkeit beim CK auf einer Reduktion von CGRP beruht. CGRP gilt als „Aktivitätsmarker“ des trigeminalen Systems. Obwohl das typische klinische Bild und entsprechende paraklinische Befunde eine Rolle des trigeminalen Systems in der Pathophysiologie des CKs suggerieren, gibt es auch Fallberichte über Patienten mit einem CK, die Schmerzlokalisationen außerhalb des trigeminalen Systems aufwiesen. Auch symptomatische Ursachen für einen CK stehen nicht zwingend im Kontext zu trigeminalen Strukturen. Die Resektion des N. trigeminus schließt das Auftreten eines CKs zudem nicht aus.

### 8.2.2.3 Trigemino-autonomer Reflex

Wie oben beschrieben, innervieren trigeminale Strukturen unter anderem Gefäße im Kopfbereich („trigeminovaskuläres System“). Die Neurone bündeln ihre Information im trigeminozervikalen Komplex. Dort erfolgt nicht nur eine Weiterleitung der „sensiblen Afferenz“ an zentrale Kerngebiete in verschiedenen Hirnaralen (Hirnstamm, Thalamus, Hypothalamus), sondern es kommt gleichzeitig zu einer Ko-Aktivierung des parasympathischen Nucleus salivatorius superior.

Die Neurone (des eigentlich dem N. facialis zugeordnetem Kern) verlaufen zunächst mit dem Hauptstamm des N. facialis. In Höhe des Ganglion

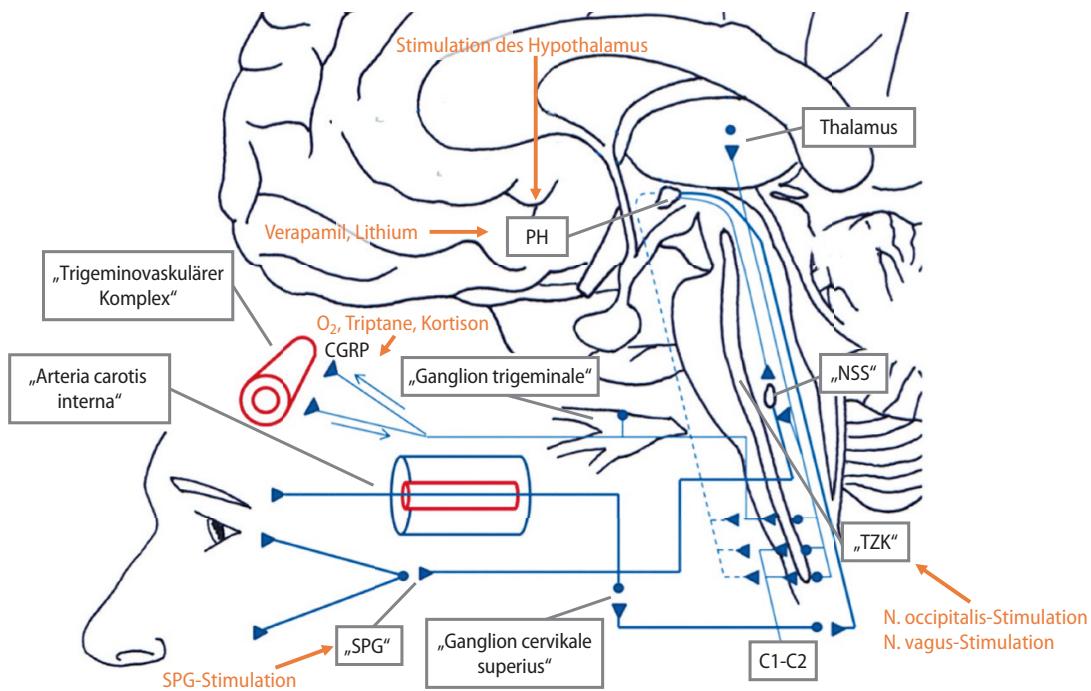


Abb. 8.5 Schematische Darstellung zur Pathophysiologie des Cluster-Kopfschmerzes. In orangefarbener Schrift: Mögliche Angriffspunkte/Wirkmechanismen verschiedener Therapeutika (CGRP = „calcitonin gene-related

peptide“, TZK = trigeminozervikaler Komplex, NSS = Nucl. salivatorius sup., SPG = Ganglion sphenopalatinum). (Adaptiert nach Costa et al. 2015; mit freundlicher Genehmigung)

geniculi trennen sich diese präganglionären parasympathischen Fasern jedoch vom N. facialis ab und ziehen als N. petrosus major in die Fossa pterygopalatinum, wo im SPG eine Umschaltung auf das zweite parasympathische Neuron erfolgt. Die Axone dieser Neurone lagern sich den trigeminalen Hauptstämmen N. ophthalmicus (V1) und N. maxillaris (V2) an. Dadurch erfolgt nicht nur die Ansteuerung von Tränen-/Nasendrüsen, sondern auch eine Rückkopplung zu vaskulären Strukturen, was sich beispielsweise durch eine Flush-Symptomatik (Vasodilatation) bemerkbar macht. Als „Biomarker“ dieses Reflexbogens gelten das CGRP für das trigeminale System und das vasoaktive intestinale Peptid (VIP), deren Konzentrationen während der Attacke in ipsilateral abgenommenem Jugularvenenblut erhöht waren (dieser Befund fand sich allerdings auch bei anderen primären Kopfschmerzformen, wie der Migräne). Somit wird für die autonome Symptomatik im Rahmen des CK eine gesteigerte parasympathische Aktivität angenommen.

Die auftretende Miosis wird hingegen eher durch eine sympathische „Untererregbarkeit“ vermittelt (möglicherweise bedingt durch eine konse-

kutive Wandschwellung der A. carotis mit einer funktionell relevanten Kompression sympathischer Nervenfasern). Interessanterweise scheinen nur die Afferenzen aus dem Innervationsgebiet von V1 in der Lage zu sein, den Reflex zu triggern. Wesentliche Strukturen dieses Reflexbogens sind in Abb. 8.5 dargestellt.

#### 8.2.2.4 Rolle des Hypothalamus

Neben dem trigeminalem System wird dem Hypothalamus eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie des CK zugeschrieben. Mechanistisch deutete das zirkadiane (regelmäßiges Auftreten einer Attacke zu einer bestimmten Uhrzeit) bzw. zirkannualen (mit Schwerpunkten im Frühjahr und Herbst) Auftreten bereits früh auf eine hypothalamische Beteiligung hin.

Eine wesentliche physiologische Rolle des Hypothalamus ist die Steuerung hormoneller Regelkreise. Bei Patienten mit CK sind Veränderungen in verschiedenen Hormonsystemen (Wachstumshormone, Gonadotropine, Melatonin) bereits lange bekannt.

Im Verlauf zeigten dann funktionelle Bildgebungsstudien (zunächst mittels PET) eine Aktivie-

rung des inferioren-posterioren Hypothalamus (ipsilateral zur Seite des Kopfschmerzes) bei experimentell ausgelöstem CK (May, 1998). Neben dem Befund im Hypothalamus fand sich jedoch auch eine Aktivierung weiterer Hirnareale (Thalamus, cingulärer Kortex, Inselrinde, Teile des Kleinhirns). Zudem wurde eine hypothalamische Aktivierung auch bei weiteren primären Kopfschmerzformen nachgewiesen.

Auch mittels MR-Spektroskopie ließen sich metabolische Veränderungen im Hypothalamus (aber auch in anderen Hirnarealen) nachweisen.

Voxel-morphometrische Untersuchungen einer Studie zeigten zudem eine Zunahme der grauen Substanz im Bereich des inferioren-posterioren Hypothalamus, mit Betonung dieses Befundes ipsilateral zur betroffenen Seite (May, 1999). Neuere Untersuchungen mit dieser Methode lieferten diesbezüglich differenziertere Ergebnisse, die darauf hindeuten, dass sich in Abhängigkeit der Erkrankungsphase des CK dynamische Veränderungen der grauen Substanz in verschiedenen Hirnarealen abbilden lassen.

Im Hypothalamus werden eine Vielzahl von Neuropeptiden synthetisiert, darunter auch Orexin A und Orexin B (auch Hypocretine; s. auch ▶ Abschn. 9.1). Orexine sind Neuropeptide, die unter anderem das Schlaf-/Wachverhalten modulieren, aber auch in der Schmerzprozessierung eine Rolle spielen. Die Injektion von Orexin B in den Hypothalamus war im Tierversuch in der Lage, das Entladungsverhalten von Neuronen des Nucleus trigeminialis caudalis zu steigern, allerdings ohne, dass es zum Auftreten vom Kopfschmerzen kam. Dennoch belegt dieser Befund eine direkte Verknüpfung zwischen Hypothalamus und trigeminalem System.

Neuroanatomisch erreichen sensorische Informationen aus dem Gesichtsbereich den Hypothalamus zudem über den trigemino-hypothalami-schen Trakt. Darüber hinaus führte eine tiefe Hirnstimulation (THS) im Hypothalamus (s. unten) zu einem erhöhten Blutfluss in trigeminalen Strukturen, was die funktionelle Verbindung beider Strukturen unterstreicht.

Während der Hypothalamus zeitweise als Generator des CK angesehen wurde, schreibt man ihm durch seine Verknüpfungen (► Abb. 8.5) zu verschiedenen, für die Pathophysiologie des CK relevanten Strukturen, aktuell eher eine modulierende Rolle zu.

## Schlaf und Cluster-Kopfschmerz

Ein Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und Cluster-Kopfschmerz wurde bereits von Bing Mitte des letzten Jahrhunderts erkannt (CK = Bing-Horton-Syndrom). Die Zusammenhänge sind jedoch komplex und beschränken sich nicht ausschließlich auf die Rhythmität (z. B. Attacken 1–2 Stunden nach dem Einschlafen) der Erkrankung. Patienten mit einem CK berichten über eine verminderte Schlafqualität, -dauer bzw. eine verlängerte Einschlafzeit. Im Extremfall können Patienten mit einem CK sogar eine Hypnophobie entwickeln. Polysomnographie-Befunde legen nahe, dass es einen Zusammenhang zwischen REM-Schlafphasen und dem Auftreten von CK-Attacken gibt. Ein monokausaler Zusammenhang ist jedoch nicht belegt. Interessanterweise führte die therapeutische Stimulation des Hypothalamus (neben der Reduktion der CK-Attacken) auch zu einer Normalisierung der Schlafarchitektur.

## 8.2.3 Aspekte zur Therapie des Cluster-Kopfschmerzes

Prinzipiell sind im Rahmen der Therapie des Cluster-Kopfschmerzes zwei unterschiedliche Behandlungsstrategien etabliert. Die *Akuttherapie* hat das Ziel, die einzelne Attacke zu kupieren; die *Prophylaxe* hat das Ziel, die Zahl der Attacken zu verringern. Daneben wurden in den letzten Jahren zunehmend interventionelle (neurostimulatorische) Therapieverfahren untersucht.

### 8.2.3.1 Akute Therapie

#### ■ Sauerstoffgabe

Die klinische Wirkung einer Sauerstoffgabe beim Cluster-Kopfschmerz ist unbestritten. Akute Attacken werden primär mit der Inhalation von Sauerstoff über eine Gesichtsmaske kupiert; dabei ist es wichtig, dass eine ausreichend hohe O<sub>2</sub>-Flussrate (mindestens 7 l über 15 Minuten, 100% Sauerstoff) gewählt wird. Verschiedene Erklärungsansätze zur Wirksamkeit liegen vor: Neben einer Vasokonstriktion bzw. der Verringerung einer Proteinextravasation aus dem Plasma wird eine Modulierung der parasympathischen/trigeminalen Aktivität vermutet. Es ließ sich eine Verringerung der Konzentrationen von CGRP und VIP, die als „Biomarker“ des trigemino-autonomen Reflexes gelten, durch Gabe von Sauerstoff nachweisen.

#### ■ Triptane

Triptane wirken aufgrund ihrer Eigenschaften als 5-HT<sub>1B</sub>-Agonist vasokonstriktorisch und analgetisch. Die agonistische Wirkung auf 5-HT<sub>1D</sub>-Rezeptoren verringert (möglichweise analog zur

$O_2$ -Gabe) zudem die Freisetzung vasoaktiver Peptide wie CGRP. Obwohl Triptane nur schwer die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, gibt es dennoch Hinweise für zentrale Wirkmechanismen dieser Substanzen: Die Stimulation von 5-HT-Rezeptoren im Hirnstamm führt zu einer verringerten Aktivität von Schmerzneuronen in trigeminalen Hirnnervenkernen.

### ■■ Glukokortikoide

Kortison stellt in der Therapie des CKs häufig eine „intermediäre“ Therapie dar, die bis zur Wirkung der Phasenprophylaxe vorübergehend eingesetzt wird. Auch für Methylprednisolon konnte gezeigt werden, dass es die Plasmaspiegel von CGRP im Jugularvenenblut senken kann (Neeb, 2015).

### 8.2.3.2 Prophylaktische Therapie

Unter anderem werden der Kalziumantagonist Verapamil und Lithium zur Phasenprophylaxe in der Behandlung des CK verwendet. Zumindest für Lithium ist die ZNS-Gängigkeit aufgrund der breiten Anwendung in der Behandlung bipolarer Störungen prinzipiell gut belegt.

Mechanistisch wird für beide Substanzen eine Modulation verschiedener Transmittersysteme postuliert (unter anderem Modulation noradrenerger Neurone im Hypothalamus für Verapamil bzw. serotonerger Neurone für Lithium). Ob diese Prinzipien alleine für die Wirksamkeit im Rahmen des CK verantwortlich sind, ist jedoch keinesfalls sicher. Bei der Anwendung von Verapamil ist aufgrund potenzieller kardiovaskulärer Nebenwirkungen (Hypotonie, Bradykardie) ein Monitoring der Patienten mittels Blutdruck-/EKG-Kontrollen erforderlich.

### ■■ Neurostimulation

Neurostimulationen werden in der Regel bei Patienten mit chronischem Cluster-Kopfschmerz und erst **nach Versagen aller** medikamentösen Therapie eingesetzt.

Basierend auf den initialen bildgebenden Studien erfolgten Studien zur tiefen Hirnstimulation des posterioren Hypothalamus. Dabei ließ sich ein positiver Effekt auf die Attackenfrequenz nachweisen. Die Effekte der Stimulation treten jedoch erst nach einer Latenzzeit von einigen Wochen ein, was einen komplexeren Wirkmechanismus nahelegt. Nach der Stimulation wurde ein veränderter Stoffwechsel (zum Teil gesteigert, zum Teil vermindert) in verschiedenen Hirnarealen, die

mit der Verarbeitung von Schmerzen in Zusammenhang stehen, beobachtet. Aufgrund von (auch letalen) periprozeduralen Hirnblutungen spielt die hypothalamische Stimulation keine relevante Rolle unter den neurostimulatorischen Verfahren mehr.

Als relativ neuer Ansatz erfolgt eine Stimulation des SPGs durch einen chirurgisch implantierten Mikrostimulator. Als möglicher Wirkmechanismus wird eine Reduktion der „parasympathischen Aktivität“ postuliert. Obwohl die Stimulation mit dieser Methode nur während der Attacke erfolgt, gibt es auch für diese Methode Hinweise auf einen präventiven Effekt.

Darüber hinaus gibt es Ansätze zur Stimulation anderer nervaler Strukturen wie des N. vagus und des N. occipitalis major. Für beide Methoden wird als ein mögliches Wirkprinzip ein schmerzmodulierender Einfluss auf den trigeminozervikalen Komplex angenommen.

### ?

### Fragen zur Lernkontrolle

- Was ist der trigeminovaskuläre Reflex und wie ist er verschaltet?
- Welche Rolle wird dem Hypothalamus im Rahmen des CK zugeschrieben?
- Welcher Mechanismus wird hinsichtlich der Wirkung von  $O_2$  und Triptanen angenommen?
- Was sind „Aktivitätsmarker“ des trigeminalen Systems?

## 8.3 Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung sowie schmerzmechanismenbasierte Diagnostik- und Therapiekonzepte

### E. Enax-Krumova

### ■■ Zum Einstieg

Schmerzen sind ein häufiges Symptom in der ärztlichen und insbesondere in der neurologischen Praxis. In Abhängigkeit von der Schmerzdauer wird zwischen akuten und chronischen Schmerzen unterschieden. Je nach Schädigungsart unterscheidet man zwischen nozizeptiven und neuropathischen Schmerzformen. Im Gegensatz zu nozizeptiven Schmerzen entstehen neuropathische Schmerzen infolge einer Erkrankung oder Läsion des somatosensorischen Systems. Die Analyse der

sensorischen Veränderungen, die durch das gleichzeitige Auftreten von Plus- und Minus-Symptomen unabhängig von der Krankheitsätiologie charakterisiert sind, erlaubt Rückschlüsse auf die Mechanismen der Schmerzentstehung (peripherie und zentrale Sensibilisierung, Störung der endogenen Schmerzhemmung). Zusätzlich spielen die genetische Veranlagung sowie psychologische Einflussfaktoren eine Rolle in der Schmerzentstehung und -chronifizierung. Die genaue Untersuchung der Schmerzmechanismen kann eine gezielte und effektivere Therapie ermöglichen.

### Schmerz

- Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- oder Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Schädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird (**Definition** der International Association for the Study of Pain, IASP)
- **Einteilung** in nozizeptive, neuropathische und gemischte Schmerzformen je nach zugrundeliegenden Mechanismen.
- Schmerz als **sozioökonomisches Problem**: 28% der Deutschen leiden an ständigen oder häufig auftretenden Schmerzen. Malignombedingte Schmerzen machen hiervon nur einen geringen Teil aus (1,4%).
- **Therapie**: Jeweils unterschiedliche pharmakologische Therapie bei nozizeptiven oder neuropathischen Schmerzen, Notwendigkeit einer multimodalen interdisziplinären Therapie bei chronischen Schmerzen.

### 8.3.1 Anatomie und Physiologie der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung

Die Wahrnehmung von Schmerzen beruht in der Regel auf einer Weiterleitung von Nervenimpulsen über afferente Fasern (sog. nozizeptive Afferenzen) in Richtung des zentralen Nervensystems (ZNS). Peripherie Nerven bestehen aus unterschiedlichen Fasertypen. Fasern, die sensible Reize weiterleiten, lassen sich in drei Gruppen einteilen, die sich entsprechend ihrer Leitgeschwindigkeiten

unterscheiden – die **schnell leitenden dick-myelinisierten A $\beta$ -Fasern** und die jeweils **langsamer leitenden dünn-myelinisierten A $\delta$ -** und **die nicht myelinisierten C-Fasern**. Dabei ist zu beachten, dass die C-Fasern bei den meisten sensiblen Nerven die größte Untergruppe darstellen.

Die verschiedenen Afferenzen sind mit unterschiedlichen Arten von Rezeptoren ausgestattet (Mechanorezeptoren, Thermorezeptoren, Nozizeptoren) und bilden unterschiedliche Sinnesqualitäten ab (► Tab. 8.1).

Peripherie nozizeptive Information werden im Rückenmark auf Neurone des ZNS umgeschaltet und nach Kreuzung der Fasern über den kontralateralen **Vorderseitenstrang** (Tractus spinoreticularis und spinothalamicus lateralis) weitergeleitet.

Kollateralen der afferenten A $\beta$ -Fasern bilden die **Hinterstrangbahn** (sog. lemniskales System), die Informationen über die epikritische Sensibilität (Tastsinn, Propriozeption) zu den zentralen Schaltkreisen weiterleitet. Diese Bahn verläuft im Rückenmark zunächst ipsilateral, also ungekreuzt, nach kranial. Eine Kreuzung der Fasern erfolgt hier erst im Bereich der unteren Medulla oblongata.

**Deszendierende schmerzmodulierende Bahnen**, die aus Hirnstammbereichen (periventrikuläres Grau, Locus coeruleus, Raphekernen, Formatio reticularis) stammen, können die Hinterstrangneurone über serotonerge und opioider-ge Transmission hemmen und sich somit auch auf die wahrgenommene Intensität von Schmerzreizen auswirken.

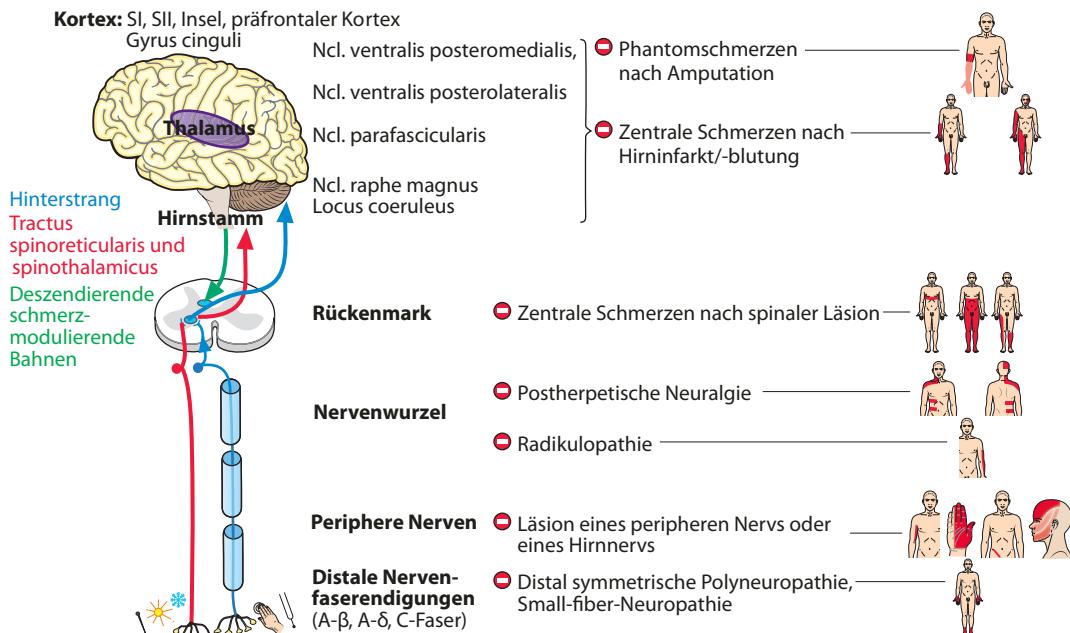
Im **Thalamus**, insbesondere in seinen lateralen Kerngebieten, erfolgt eine weitere Verschaltung von Afferenzen des Tractus spinothalamicus lateralis (und des Tractus trigeminothalamicus für Afferenzen aus dem Gesichtsbereich). Der Thalamus selbst ist Filter- und Verteilerstation für alle Sinnesqualitäten.

Die bewusste Erkennung und Lokalisation von Schmerzen erfolgt in der Großhirnrinde im **Gyrus postcentralis** (SI) und im parietalen Operculum (SII). Die Aktivierung des Gyrus cinguli, als Teil des limbischen Systems, ist mit emotional-affektiven Schmerzanteilen assoziiert.

Läsionen in verschiedenen Höhen des somatosensiblen Nervensystems können zu neuropathischen Schmerzsyndromen führen, die eine charakteristische neuroanatomische Ausbreitung haben (► Abb. 8.6).

■ Tab. 8.1 Reizstimuli, Nervenfasern und zentrale Bahnen

Reizstimulus	Physiologische Sensation	Peripherer Fasertyp	Zentrale Bahnen	Klinische Untersuchung
<b>Mechanisch</b>				
Stumpfe Reize (statisch)	Berührung	A $\beta$	Lemniskales System	Berührung, kalibrierte von-Frey-Filamente
Vibration	Vibration			Stimmgabel, Vibrameter
Stumpfe Reize (dynamisch)	Streicheln			Pinsel, Wattebausch
Spitze Reize (statisch)	Spitze Wahrnehmung, Schmerz	A $\delta$	Tractus spinoreticularis und spinothalamicus lateralis	Kalibrierte von Frey-Filamente, Pinprick-Stimulatoren
<b>Thermisch</b>				
Warm	Wärme	C	Tractus spinoreticularis und spinothalamicus lateralis	Gläserproben mit warmem/heißem Wasser Computergestützter Thermotester mit unter- bzw. überschwelligen Reizen
Kalt	Kälte	A $\delta$		
Schmerhaft heiß	Hitzeschmerz	C, A $\delta$		
Schmerhaft kalt	Kälteschmerz	A $\delta$		



■ Abb. 8.6 Das somatosensible Nervensystem unter physiologischen Bedingungen – vom Rezeptor bis zum ZNS, sowie Beispiele für neuropathische Schmerzsyndrome bei entsprechender Läsion des somatosensiblen Nerven-

systems mit neuroanatomisch plausibler Ausbreitung der Sensibilitätsstörung und der angegebenen Schmerzen. (Adaptiert nach Finnerup et al. 2016)

### 8.3.2 Mechanismen der Entstehung und Unterhaltung neuropathischer Schmerzen

Um eine einheitliche Nomenklatur im Bereich der Schmerzmedizin zu nutzen, werden im Folgenden einige wichtige Begriffe, entsprechend der aktuell gültigen Definitionen der Internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP), vorgestellt (für die vollständige Liste s. online [www.Iasp-pain.org/Taxonomy](http://www.Iasp-pain.org/Taxonomy)).

#### 8.3.2.1 Begriffsbestimmung

**Schmerz** Ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit tatsächlicher oder potenzieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen beschrieben wird.

— **Neuropathischer Schmerz**

Schmerz, entstanden als direkte Folge einer Verletzung oder Erkrankung, die das somatosensorische Nervensystem betrifft.

— **Nozizeptiver Schmerz**

Schmerz, der durch eine stattgehabte oder zu erwartende Schädigung von nicht neuroalem Gewebe durch thermische, chemische oder sonstige Noxen, z. B. bei Ischämie, Trauma, Infektion, ausgelöst wird und infolge von Erregung primär nozizeptiver Nervenendigungen entsteht (im Gegensatz zum neuropathischen Schmerz; s. unten).

— **Evozierbarer Schmerz**

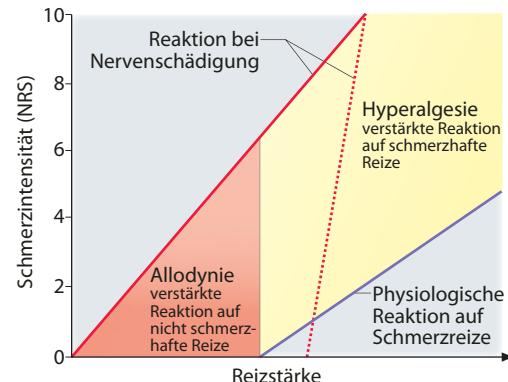
Durch mechanische oder thermische Reize ausgelöster Schmerz (Gegensatz: Spontanschmerz, Schmerz in Ruhe).

**Nozizeption** Neuraler Prozess der Übersetzung und Weiterverarbeitung eines noxischen Reizes im somatosensorischen System.

**Hyperalgesie** Verstärkte Schmerzempfindlichkeit als Antwort auf einen überschwelligen Schmerzreiz (Abb. 8.7).

**Allodynie** Schmerzauslösung durch Reize, die beim Gesunden auch nach langer Applikation keine Schmerzen auslösen (Abb. 8.7).

**Hyperpathie** Überholter, da zu unpräziser Begriff, sollte nicht mehr benutzt werden. Stattdessen sollte zwischen einer Hyperalgesie und einer Allodynie unterschieden werden (s. Definitionen von Hyperalgesie bzw. Allodynie).



■ **Abb. 8.7** Hyperalgesie vs. Allodynie. Die blaue Linie stellt die Reiz-Antwort-Kurve im Gesunden dar. Im pathologischen Zustand (rote Linien) ist die Reiz-Antwort-Kurve nach Applikation von schmerzhaften und nicht schmerzhaften Reizen verschoben. Bei weniger ausgeprägten sensorischen Defiziten kommt es zu einer Verschiebung der Reiz-Antwort-Kurve nach links (rote Linie). Die verstärkte Schmerzempfindlichkeit als Antwort auf einen schmerzhaften Reiz im Vergleich zur physiologischen Reaktion wird als Hyperalgesie bezeichnet. Als Allodynie bezeichnet man die verstärkte Empfindlichkeit für einen unter physiologischen Bedingungen nicht schmerzhafte Reiz, der dann als schmerhaft wahrgenommen wird. Bei ausgeprägten sensorischen Defiziten (rote gestrichelte Linie) werden alle wahrgenommenen Reize übermäßig schmerhaft empfunden. (Mod. nach Jensen und Finne-rup 2014, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier GmbH)

#### 8.3.2.2 Periphere Sensibilisierung

**Periphere Sensibilisierung**

Gesteigerte Antwort und erniedrigte Antwortschwelle eines primären nozizeptiven Neurons nach Stimulation des rezeptiven Feldes der zugehörigen Nervenendigung.

Die **periphere Sensibilisierung** entsteht durch eine Übererregbarkeit des Neurons nach einer Nervenschädigung aufgrund einer veränderten Expression verschiedener Membranproteine.

Die veränderte Expression von **Natriumkanälen** sowohl lokal am Schädigungsort als auch im Spinalganglion kann zu einer erhöhten Spontanaktivität des Neurons und erhöhter Sensibilität gegenüber chemischen, thermischen und mechanischen Reizen führen, d.h. es kommt zu einer ektopen Aktivierung nozizeptiver Neurone mit Generierung von Aktionspotenzialen innerhalb der nozizeptiven Bahnen, ohne einen entsprechenden Stimulus an den peripheren Nervenendi-

gungen. Unterstützt und aufrechterhalten wird die periphere Sensibilisierung durch verschiedene proinflammatorische Zytokine wie TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$ . Dabei kommt es zusätzlich zu einer vermehrten Expression von Natriumkanälen, was die Zunahme der Erregbarkeit der Fasern begünstigt.

#### Klinische Bedeutung spannungsabhängiger Natriumkanäle

Die Bedeutung spannungsabhängiger  $\text{Na}^+$ -Kanäle bei der Entstehung neuropathischer Schmerzen wird anhand genetischer Erkrankungen deutlich: Punktmutationen im SCN9a-Gen können zu einer gesteigerten Funktion (sog. „gain-of-function“) des Nav1.7-Kanals bei Patienten mit einer primären hereditären Erythromelalgie führen, was sich klinisch in dauerhaften, zumeist brennend-pochenden Schmerzen mit zudem paroxysmalen Schmerzattacken darstellt. Hingegen führen „loss-of-function“-Mutationen des SCN9a-Gens zur angeborenen Schmerzunempfindlichkeit. Mutationen in den kodierenden Genen für die Nav1.8 und Nav1.9-Kanäle können sich ebenfalls auf die Schmerzwahrnehmung auswirken. Die Medikamente Carbamazepin und Oxcarbazepin modulieren spannungsabhängige  $\text{Na}^+$ -Kanäle und werden u. a. in der Therapie neuropathischer Schmerzen eingesetzt.

Zusätzlich werden nach einer Nervenläsion vermehrt **nichtselektive Kationenkanäle der TRP-Familie** (TRP = „transient receptor potential“) exprimiert. Sie spielen ebenfalls eine Rolle für die Signaltransduktion im Nervensystem. Der Vanilloid-Rezeptor 1 (TRPV1) wird normalerweise auf C-Fasern exprimiert und durch einen noxischen Hitzereiz aktiviert. Ein Ligand des TRPV1-Kanals ist das Capsaicin, das natürlicherweise in Pflanzen der Gattung Capsicum (z. B. Chili, Peperoni) vorkommt. Die topische Applikation von Capsaicin im Schmerzmodell führt zu einer Hitze- und mechanischer Hyperalgesie. Beim Essen Capsaicinhaltiger Pflanzen entsteht die Schärfe ebenfalls durch die Erregung der Nervenendigungen von C-Fasern in der Mundschleimhaut, die für die Wahrnehmung von Wärme und Schmerz zuständig sind. Des Weiteren wurde im Schmerzmodell gezeigt, dass die Sensibilisierung von kälte- und gleichzeitig Menthol-sensitiven TRP-Kanälen (TRPM8) zu einer Kältehyperalgesie führt. Dieser Mechanismus erklärt, warum Menthol eine kühle Wahrnehmung auslöst.

Nach traumatischen Nervenverletzungen sowie beim komplexen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS) können auch  $\alpha 1$ - und  $\alpha 2$ -Adrenorezeptoren auf sensiblen Afferenzen nachgewiesen werden, die zu einer Sensibilisierung der Neurone für adrenerge Substanzen führen. Klinisch lässt sich

bei einem Teil der Patienten mit neuropathischen Schmerzen nach Nervenläsionen oder CRPS ein sog. sympathisch unterhaltener Schmerz beobachten. Das bedeutet, Kälte induziert über die **Sympathikusaktivierung** eine Zunahme der Spontanschmerzen und der in der Regel vorbestehenden Hyperalgesie.

Daher können bei einem Teil der Patienten Sympathikusblockaden am Ganglion stellatum oder am thorakalen bzw. lumbalen Grenzstrang zu einer kurzzeitigen Schmerzlinderung führen, was diagnostisch eingesetzt wird, um das Vorliegen eines sympathisch unterhaltenen Schmerzes zu untersuchen, und ggf. auch therapeutisch genutzt werden kann.

### 8.3.2.3 Zentrale Sensibilisierung

#### Zentrale Sensibilisierung

Gesteigerte Antwort von nozizeptiven Neuronen im ZNS gegenüber normalem afferentem Input.

Die nozizeptiven Reize der afferenten A $\delta$ - und C-Nervenfasern werden im Hinterhorn des Rückenmarks in Lamina I und II auf das zweite Neuron verschaltet. In Lamina V erfolgt die Reizweiterleitung über **Wide-dynamic-range-Neurone (WDR-Neurone)**, die neben nozizeptiven auch nicht nozizeptive Afferenzen von A $\beta$ -Fasern besitzen. WDR-Neurone haben im Gegensatz zu den Neuronen in Lamina I und II ein großes rezeptives Feld. Zudem variiert ihre Entladungsrate je nach Intensität des afferenten Stimulus. Im krankhaften Zustand kann das zu Veränderungen der Reiz-Answer-Funktion führen.

Vermehrter nozizeptiver Input führt zu sekundären Veränderungen im Hinterhorn des Rückenmarks, was eine gesteigerte Erregbarkeit zentraler nozizeptiver Neurone verursacht. Bei Gesunden werden Reize über den durch die primären Afferenzen freigesetzten exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat nur über AMPA-Rezeptoren weitergeleitet. Im Gegensatz dazu führt im Schmerzzustand eine hochfrequente und wiederholte Aktivierung der Neurone im Hinterhorn zu einer andauernden Membranpolarisierung. Dadurch bedingte Veränderungen der Magnesiumkonzentration sowie auch aus afferenten C-Fasern freigesetzte **„calcitonin gene-related peptide“ (CGRP)** und **Substanz P** können eine Öffnung des NMDA-Rezeptor-Kanals bewirken.

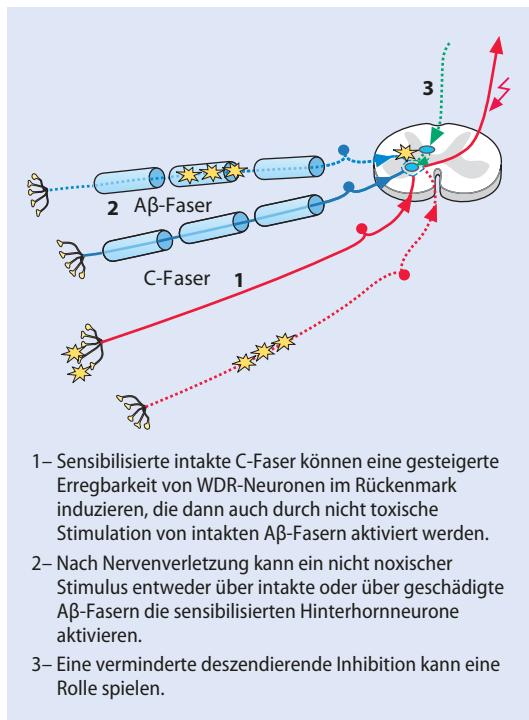


Abb. 8.8 Pathomechanismen der Entstehung und Unterhaltung von dynamisch-mechanischer Allodynie. (Adaptiert nach Maier et al. 2016, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier GmbH)

Über Kalzium- und cAMP-gesteuerte Protein-kinasen kommt es zu einer abnormen Erregbarkeit der zentralen nozizeptiven Neurone und zu einer Vergrößerung der rezeptiven Felder. Somit können die Neurone nicht nur von schmerzleitenden C- und A $\delta$ -Fasern, sondern auch von normalerweise nicht nozizeptiven A $\beta$ -Fasern aktiviert werden. Klinisch äußern sich diese Veränderungen in einer Allodynie oder einer Hyperalgesie für punktuelle Stimuli (Abb. 8.8).

### 8.3.2.4 Störung der endogenen Schmerzhemmung

Die Neurone des Hinterhorns unterliegen einer Kontrolle durch die deszendierenden schmerzmodulierenden Bahnen, die ihren Ursprung im Hirnstamm haben und Serotonin und Noradrenalin als Neurotransmitter nutzen. Diese deszendierenden schmerzhemmenden Bahnen werden sowohl durch zerebrale (Top-down-Effekt) als auch durch spinale (Bottom-up-Effekt) Zentren moduliert. Man vermutet, dass eine Funktionsminderung der absteigenden hemmenden serotonergen und noradrenergen Bahnen zu einer weiteren zentralen

Sensibilisierung und einer Chronifizierung des Schmerzes führt.

Störungen dieses Systems scheinen Phänomene wie die Generalisierung von Schmerzen, die Entstehung sogenannter „funktioneller“ Schmerzsyndrome (z. B. Fibromyalgie, Reizdarmsyndrom, Migräne) zu begünstigen. Eine Funktionsminderung der endogenen Schmerzhemmung gilt auch als ein Risikofaktor, postoperative Schmerzen mit nozizeptiver und neuropathischer Komponente nach einer Thorakotomie, einem Kaiserschnitt und größeren Abdominaleingriffen zu entwickeln.

### 8.3.2.5 Genetische Veranlagung

Die genetische Veranlagung scheint eine große Rolle für die Schmerzwahrnehmung zu spielen. Diese Annahme wird gestützt durch die Identifizierung von spezifischen Genveränderungen, die mit extremen Schmerzphänotypen (entweder mit einer übermäßigen Schmerzempfindlichkeit oder einer Schmerzunempfindlichkeit) assoziiert sind, die jedoch mit einer Gesamtprävalenz von weniger als 1% der Bevölkerung geschätzt werden (Tab. 8.2).

Polymorphismen für die Catechol-O-Methyltransferase (COMT), aber auch für Serotonin-transporter (5-HTT), dopaminerige (D2 und D3) und adrenerge Rezeptoren scheinen ebenfalls eine Rolle für die individuelle Schmerzempfindlichkeit zu spielen, insbesondere für generalisierte Schmerzsyndrome wie die Fibromyalgie, Migräne und das Reizdarmsyndrom.

### 8.3.2.6 Strukturelle Plastizität und kortikale Reorganisation

Mehrere Studien konnten Veränderungen in der Repräsentation von sensorischen und motorischen Arealen bei Patienten mit Phantomschmerzen, CRPS und zentralen Schmerzen nach Querschnittslähmung nachweisen, auch wenn die Diskussionen über die genauen Pathomechanismen zum Teil kontrovers sind. Hierbei ist noch nicht klar, ob die dysfunktionalen kortikalen Veränderungen Ursache oder Folge der Schmerzchronifizierung sind. Die Veränderungen scheinen mit der empfundenen Schmerzstärke zu korrelieren. Die betroffenen Areale können nach bisherigen Kenntnissen unter entsprechender Therapie, wie einer Spiegeltherapie, wieder aktiviert werden. Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen Reduktion der Schmerzen und Normalisierung der kortikalen Repräsentation festgestellt.

■ Tab. 8.2 Beispiele für Genveränderungen, die zu extremen Schmerzphänotypen führen (Liste unvollständig)

Gen	Genprodukt	Syndrom
<b>Hereditäre Schmerzunempfindlichkeit</b>		
SCN9A	Na <sub>v</sub> 1.7 (spannungsabhängiger Natriumkanal, Typ IX, alpha-Untereinheit)	Kanalassoziierte Schmerzunempfindlichkeit
SPTLC1	Serinpalmityltransferase, lange Kette der Untereinheit 1	Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie Typ IA
SPTLC2	Serinpalmityltransferase, lange Kette der Untereinheit 1	Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie Typ IC
ATL1	Atlastin GTPase 1	Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie Typ ID
WNK1	„WNK lysine deficient protein kinase 1“	Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie Typ II
FAM134B	„Family with sequence similarity 134, member B“	Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie Typ IIB
IKBKAP	„Inhibitor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells“, Kinasekomplex-assoziiertes Protein	Familiäre Dysautonomie (Riley-Day-Syndrom)
NTRK1	Neurotrophe Tyrosinkinaserezeptor Typ 1	Angeborene Schmerzunempfindlichkeit mit Anhidrose
NGFB	Nervenwachstumsfaktor (Beta-Polypeptid)	Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie Typ V
<b>Hereditäre Schmerzüberempfindlichkeit</b>		
SCN9A	Na <sub>v</sub> 1.7 (Spannungsabhängiger Natriumkanal, Typ IX, alpha-Untereinheit)	Paroxysmale extreme Schmerzstörung Primäre familiäre Erythromelalgie, Small-fiber-Neuropathie
GLA	Alpha-Galaktosidase	Morbus Fabry
CACNA1A	Spannungsabhängiger Kalziumkanal, Typ P/Q, alpha-1A-Untereinheit	Familiäre hemiplegische Migräne Typ 1
ATP1A2	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> transportierende ATPase, alpha-2-Polypeptid	Familiäre hemiplegische Migräne Typ 2
SCN1A	Na <sub>v</sub> 1.1 (Spannungsabhängiger Natriumkanal, Typ I, alpha-Untereinheit)	Familiäre hemiplegische Migräne Typ 3

### Spiegeltherapie

Die Spiegeltherapie zählt zu den Imaginationstherapien. Sie wird in der Behandlung von Phantomschmerzen nach Amputation einer Extremität angewandt. Dabei wird mit Hilfe von Spiegeln die gesunde Extremität so gespiegelt, sodass für den Patienten seine amputierte Extremität scheinbar wieder vorhanden ist. So kann z. B. der Phantomkörper teil aus einer imaginären schmerhaften Position langsam wieder in Normalposition bewegt werden. Zudem kann man die gesunde Extremität mit verschiedenen Texturen berühren, was vom Gehirn nach entsprechendem Training als Stimulation des amputierten Körperteils interpretiert wird. Bei Patienten mit Phantomschmerzen führt das zu einer Schmerzlinderung. Bei Patienten mit unilateralen Schmerzen anderer Genese, z. B. beim CRPS wurde dieses Verfahren auch eingesetzt, die Ergebnisse in Bezug auf die Schmerzlinderung sind jedoch widersprüchlich.

➤ **Der Begriff des „Schmerzgedächtnisses“ wird kontrovers diskutiert. Letztlich werden darunter verschiedene Mechanismen einer langandauernden gesteigerten synaptischen Übertragung nach wiederholten starken Schmerzreizen (sog. Langzeitpotenzierung, engl. „long-term potentiation“, LTP) zusammengefasst, die zu einer Überempfindlichkeit der nozizeptiven Neurone führen und an der Schmerzchronifizierung beteiligt sind.**

### 8.3.2.7 Psychologische Einflussfaktoren/biopsychosoziale Aspekte

Das **biopsychosoziale Modell** chronischer Schmerzen impliziert, dass die Ursachen für die Schmerzchronifizierung multifaktoriell sind. Neben den biologischen Faktoren (s. oben) spielen auch mehrere psychologische und soziale Faktoren eine Rolle. Auf kognitiver Ebene (Gedanken, Einstellungen, Erwartungen) ist bekannt, dass Patienten mit chronischen Schmerzen eine dysfunktionale Stress- und Schmerzverarbeitung aufweisen. Auf emotionaler Ebene lösen die negativen Erwartungen bezüglich der eigenen Einflussmöglichkeiten auf den Schmerz Gefühle der Hilflosigkeit, gereizte Stimmung bis hin zu manifesten Depressionen aus.

Das nonverbale und verbale Schmerzverhalten führt zu einer vermehrten Aufmerksamkeit und Zuwendung seitens des Umfelds (Angehörige, medizinisches Personal), was einen Risikofaktor für die weitere Chronifizierung darstellt. Ebenso kann das Sozialverhalten von Patienten mit chronischen Schmerzen zu Vereinsamung und sozialer Isolation führen, oder es hat die Funktion, Personen an sich zu binden. Wirtschaftliche Aspekte können durch chronische Schmerzen sowohl negativ (Arbeitsplatzgefährdung oder -verlust) als auch positiv (Entschädigungen, Rentenansprüche) beeinflusst werden. In Fällen, in denen der Schmerz eine funktionelle Rolle (z. B. durch Zuwendung von Partner/Angehörigen, finanzielle Vorteile) gewonnen hat, spricht man von einem **Zielkonflikt**, der in der multimodalen Schmerztherapie besonders berücksichtigt werden muss.

#### Opioidinduzierte Hyperalgesie

Opiode sind stark analgetisch wirksame Substanzen. Ihr Einsatz kann jedoch in bestimmten Situationen durch die Entwicklung einer sog. opioidinduzierten Hyperalgesie kontraindiziert sein. Erste Beschreibungen der opioidinduzierten Hyperalgesie – der Zustand erhöhter Schmerzempfindlichkeit während einer Opioidtherapie – finden sich im 19. Jahrhundert. Obwohl die Studienlage nicht eindeutig ist, wurde das Phänomen sowohl bei früheren Opiatabhängigen während einer Methadon-Ersatztherapie als auch bei Patienten, die im Rahmen der perioperativen Analgesie kurzzeitig Opioide erhalten hatten, beobachtet. Auch bei gesunden Probanden, die im Rahmen von schmerzexperimentellen Untersuchungen kurzfristig Opioide erhielten und bei denen anschließend eine Untersuchung der Schmerztoleranz durchgeführt wurde, konnten entsprechende Befunde erhoben werden. Die klinische Bedeutung dieses Phänomens bei Patienten mit chronischen Schmerzen und einer langfristigen Opioidtherapie ist umstritten,

jedoch gibt es eine Vielzahl an Untersuchungen aus der Grundlagenforschung, die mögliche Mechanismen der opioidinduzierten Hyperalgesie diskutieren.

Dabei scheinen mehrere Signalwege beteiligt zu sein: Eine veränderte Expression von spezifischen Isoformen des  $\mu$ -Opioidrezeptors wurde als eine mögliche Ursache vorgeschlagen (die analgetische Wirkung von Opioiden wird über den  $\mu$ -Opioidrezeptor 7TM vermittelt). Diese Hypothese wird durch eine unterschiedliche Wirkung von Opioiden bei Probanden mit unterschiedlichen Genvarianten unterstützt. Auch eine NMDA-vermittelte opioidinduzierte Apoptose von GABAergen Neuronen im Hinterhorn wurde diskutiert. Des Weiteren scheinen auch eine opioidinduzierte Langzeitpotenzierung auf zellulärer Ebene (s. oben) oder die Aktivierung von deszendierenden faszilitierenden Bahnen aus dem Hirnstamm möglich. Neben den genannten Mechanismen wurden jedoch viele weitere Modelle in tierexperimentellen Studien diskutiert. Verschiedene Opioide scheinen zudem ein unterschiedlich hohes Risiko für die Entwicklung einer opioidinduzierten Hyperalgesie in Abhängigkeit ihrer Pharmakokinetik, Därreichungsform und ihrer Metabolite zu haben.

In der Klinik sollte man an eine möglicherweise vorliegende opioidinduzierte Hyperalgesie denken, wenn Patienten von einer Schmerzzunahme berichten, die zu einer erhöhten Einnahme von Opioiden führt, die nicht durch die Gesamtsituation bzw. Grunderkrankung zu erklären ist. Therapeutisch ist oft ein komplexer Ansatz notwendig, der sowohl die medizinischen als auch die psychologischen Aspekte einschließt.

### 8.3.3 Mechanismenbasierte Diagnostik neuropathischer Schmerzen

Ziel der Diagnostik neuropathischer Schmerzen ist der Nachweis einer Läsion oder Erkrankung, die das somatosensible Nervensystem betreffen.

#### 8.3.3.1 Klinische Untersuchung

In der klinischen Untersuchung ist ein besonderes Augenmerk auf die **Sensibilitätsprüfung** zu legen. Dabei ist auch insbesondere auf eine Beteiligung der kleinen dünn- und nicht myelinisierten Nervenfasern durch eine orientierende Untersuchung der Wahrnehmung thermischer Reize zu achten, da diese in der Schmerzweiterleitung eine besondere Rolle spielen (Tab. 8.1). Ferner sind evozierbare Phänomene wie Dysästhesien, Parästhesien oder eine Allodynie zu erfragen. Dabei ist auch die genaue Erfassung der Hautareale mit einer Sensibilitätsstörung enorm wichtig, da eine neuroanatomisch plausible Verteilung der Sensibilitätsstörungen und der Schmerzausbreitung gefordert wird, um ein neuropathisches Schmerzsyndrom zu diagnostizieren.

### 8.3.3.2 Quantitative sensorische Testung (QST)

Bei der QST wird neben der Funktion der A $\beta$ -Fasern auch die der dünn myelinisierten A $\delta$ - und der nicht myelinisierten C-Fasern und ihrer entsprechenden zentralen Bahnen durch standardisierte Applikation thermischer und mechanischer Stimuli mit unterschiedlicher Intensität und Qualität untersucht. Dabei kann sowohl ein Funktionsverlust als auch eine Funktionszunahme erfasst werden. Das sensorische Profil ist abhängig von Alter, Geschlecht und Untersuchungsareal. Validierte Normdaten existieren für den Hand- und Fußrücken, Gesicht, Rücken- und Thoraxbereich für erwachsene Männer und Frauen sowie Kinder und Jugendliche.

Die QST kann zum Verständnis zugrundeliegender Pathomechanismen neuropathischer Schmerzen beitragen. Bislang wurden drei große Cluster bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen identifiziert:

- **Sensorischer Funktionsverlust** (am häufigsten): Hypästhesie für Berührung, thermische Reize und Hypalgesie für Schmerz, paradoxe Hitzeempfindungen (bei abwechselnder Applikation von Kalt-/Warmreizen wird durch eine Disinhibition der zentralen Bahnen Kälte als Hitze wahrgenommen), selten Allodynie.
- Pathophysiologisch ist eine **Deafferenzierung** der dominierende Mechanismus. Dabei entsteht der Schmerz am ehesten durch ektope Nervenaktivität proximal der geschädigten Nozizeptoren, d. h. im Hinterhorn oder deafferentierten, zentralen nozizeptiven Neuronen.
- **Thermische Hyperalgesie**: Hyperalgesie für Kälte und Hitze trotz unbeeinträchtigter Wahrnehmungsschwellen, selten Allodynie und paradoxe Hitzeempfindungen. Dominierender Pathomechanismus: **periphere Sensibilisierung** (s. oben).
- **Mechanische Hyperalgesie** (am seltensten): Verlust der thermischen Wahrnehmung bei gleichzeitiger Hyperalgesie für Druck und spitze Reize, häufig auch Allodynie. Dominierender Pathomechanismus: **zentrale Sensibilisierung** (s. oben).

### 8.3.3.3 Funktionsprüfung der endogenen Schmerzhemmung

Das Testparadigma der sog. **konditionierten Schmerzmodulation** (engl. „conditioned pain

modulation“, CPM) untersucht die Modulation eines mittelstark schmerhaften Reizes (Testreiz, z. B. ein Hitzeschmerz) durch einen weiteren, anderenorts applizierten tonischen Schmerzreiz (Konditionierungsstimulus, z. B. Kältewasserbad oder langanhaltenden Druckschmerz). Bei Gesunden kommt es darunter zu einer kurz anhaltenden Schmerzreduktion des Testreizes von ca. 10–30%. Als der sogenannte CPM-Effekt wird die Differenz zwischen der Schmerzintensität des Testreizes während und vor (oder alternativ je nach Testprotokoll nach) dem Konditionierungsreiz bezeichnet.

### 8.3.3.4 Hautbiopsie

Mittels Hautbiopsien können die kleinkalibrigen sensiblen Nervenfasern, d. h. die nicht myelinisierten intraepidermalen Nervenfasern, die myelinisierten dermalen Nervenfasern als auch die autonomen Nervenfasern nach standardisierten Protokollen mittels Antikörpern gegen das Protein-Genprodukt 9.5 (PGP 9.5) untersucht werden. Die Quantifizierung der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD) stellt eine anerkannte Technik zur Diagnostik der **Small-fiber-Neuropathie** dar. Zusätzlich können die axonale Schwellung und die Größe und Innervation der Schweißdrüsen mitbeurteilt werden, jedoch ist ihre diagnostische Relevanz in der klinischen Routine noch unklar.

### 8.3.3.5 Korneale konfokale Mikroskopie (CCM)

Die korneale konfokale Mikroskopie (CCM) ist eine Untersuchung des subbasalen kornealen Nervenplexus. Er besteht aus kleinen Nervenfasern, die A $\delta$ - und C-Fasern mit niedrigschwelligen polymodalen Rezeptoren für nozizeptive, mechanische und Kältereize entsprechen. Die wichtigsten Parameter für die Auswertung der erfassten Bilder sind die korneale Nervenfaserlänge, die Nervenfaserdichte und die Anzahl der Verästelungspunkte der Nerven. Der diagnostische Nutzen der CCM für die frühe Detektion von Nervenschäden, insbesondere mit Beteiligung der kleinkalibrigen Nervenfasern, wurde für verschiedene Krankheitsentitäten demonstriert.

### 8.3.3.6 Nozizeptiv evozierte Potenziale

Nozizeptiv-evozierte Potenziale entstehen nach der Reizung nozizeptiver Nervenfasern und der Ableitung der kortikal evozierten Potenziale. Bei den **Laser-evozierten Potenzialen (LEP)** werden

durch ein CO<sub>2</sub>- oder Nd:YAG-Laser gleichzeitig oder selektiv A $\delta$ - und/oder C-Fasern erregt. Bei gleichzeitiger Stimulation beider Fasersysteme entspricht das kortikal evozierte Potenzial jedoch hauptsächlich der primären A $\delta$ -Aktivität.

Die **Kontakthitze-evozierten Potenziale** („**contact heat-evoked potentials**“, **CHEPS**) werden durch wiederholte Gabe von Hitzereizen ausgelöst, sind mit einer Aktivierung von A $\delta$ -Fasern und spätere Anteile mit einer Aktivierung von C-Fasern assoziiert. Die Amplitude dieses Potenzials korreliert mit der intraepidermalen Nervenfaserdichte.

Die **schmerzassoziierten elektrisch-evozierten Potenziale** (**PREPs**) erregen durch elektrische Reize mit niedriger Stromstärke bei hoher Stromdichte und speziellen Oberflächenelektroden bzw. durch die intradermale Platzierung von Nadel-elektroden hauptsächlich in A $\delta$ - und C-Fasern in den oberflächlichen Hautschichten, wobei das kortikal abgeleitete Potenzial hauptsächlich der primären A $\delta$ -Aktivität entspricht.

### 8.3.3.7 Mikroneurographie

Dabei werden Mikroelektroden **in einen Nervenfasikel in vivo** eingebracht und Aktionspotenziale einzelner sensorischer Nervenfasern am wachen Patienten aufgezeichnet, während der periphere Nerv durch elektrische Reize oder Berührungen stimuliert wird. Je nach Reizantwort können die Nozizeptoren dadurch klassifiziert werden (mechanosensibel oder nicht mechanosensibel).

#### Small-fiber-Neuropathie

Eine Small-fiber-Neuropathie kann mit verschiedenen Erkrankungen einhergehen. Neben idiopathischen Formen ohne erkennbare Ursache gibt es

- hereditäre Formen (z. B. im Rahmen eines Morbus Fabry),
- metabolisch bedingte Ursachen (z. B. diabetogene Stoffwechsellage, Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel),
- infektiöse Ursachen (z. B. HIV, Hepatitis),
- toxische Ursachen (z. B. alkoholtoxisch, chemotherapieindiziert),
- immunologisch vermittelte Formen (z. B. bei rheumatischen Erkrankungen, paraneoplastisch) oder
- ischämische Formen bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK, Fontaine-Stadium II–IV).

Die klinische Präsentation von Small-fiber-Neuropathien ist heterogen. Dabei unterscheidet man zwei große Gruppen:

- die distal-symmetrische, längenabhängige Polyneuropathie und
- die längenunabhängige Neuropathie mit zum Teil fleckförmiger Verteilung (Ganglionopathie oder monofokale bzw. multifokale Mononeuropathie).

Interessanterweise wurden Auffälligkeiten in den kleinen Nervenfasern sowohl mittels Hautbiopsien als auch durch eine korneale konfokale Mikroskopie auch bei einer Gruppe von Patienten mit einer Fibromyalgie bzw. bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose beschrieben.

Eine verminderte IENFD und (sogar noch rascher) Veränderungen des kornealen Nervenplexus in Folge der kausalen Therapie einer ätiologisch geklärten Neuropathie (z. B. Horner-Substitution bei Hypothyreoidismus, Verbesserung der diabetogenen Stoffwechsellage, Behandlung einer Sarkoidose) können über Monate hinweg wieder regenerieren.

### 8.3.4 Mechanismenbasierte Therapie neuropathischer Schmerzen

Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass Patienten in Abhängigkeit von den zugrundeliegenden Schmerzmechanismen (Deafferenzierung, periphere oder zentrale Sensibilisierung des nozizeptiven Systems) unterschiedlich auf verschiedene Schmerzmedikamente ansprechen. Abb. 8.9 zeigt Angriffspunkte und Wirkmechanismen verschiedener Substanzen, die bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen eingesetzt werden. Die häufig eingesetzten Medikamentengruppen werden im Folgenden im Hinblick auf die bisherigen Kenntnisse über ein unterschiedliches Therapieansprechen in Abhängigkeit von den zugrundeliegenden Schmerzmechanismen vorgestellt. Bezuglich der ausführlichen Pharmakotherapie bei neuropathischen Schmerzen wird auf die entsprechenden Lehrbücher für Schmerzmedizin verwiesen.

#### 8.3.4.1 Antikonvulsiva

Antikonvulsiva wie Gabapentin und Pregabalin modulieren die  $\alpha$ 2- $\delta$ -Untereinheit **spannungsabhängiger Kalziumkanäle**, die an der Entstehung und Aufrechterhaltung der zentralen Sensibilisierung insbesondere im Rückenmark beteiligt sind. Es wird angenommen, dass nach Bindung von Gabapentin/Pregabalin an die  $\alpha$ 2- $\delta$ -Untereinheit spannungsabhängiger Kalziumkanäle diese internalisiert werden und so die Anzahl der bei neuropathischen Schmerzsyndromen vermehrt vorkommenden membranständigen Kalziumkanäle wieder reduziert wird.

Carbamazepin hingegen moduliert **spannungsabhängige Na<sup>+</sup>-Kanäle**, die eine ektopische Aktivität generieren (s. oben).

Lamotrigin führt möglicherweise durch **Hemmung der Glutamat-Freisetzung** zu einer indirekten **Hemmung von NMDA-Rezeptoren**.

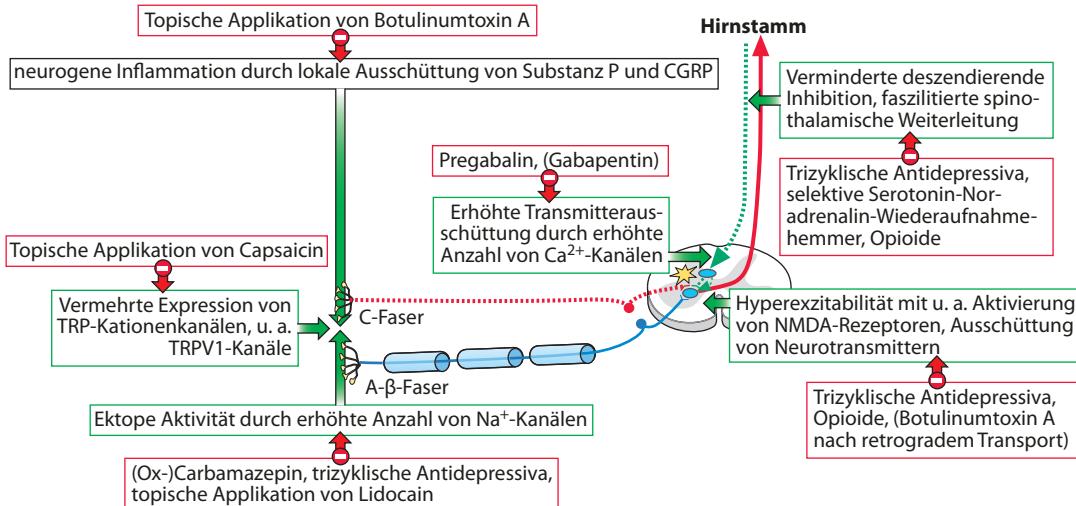


Abb. 8.9 Wirkungsmechanismen der in der Therapie neuropathischer Schmerzen eingesetzten Medikamente.

(Aus: Mainka et al. 2017, mit freundlicher Genehmigung von Georg Thieme-Verlag KG)

Der  $\text{Na}^+$ -Kanalblocker Oxcarbazepin scheint effizienter zur Behandlung neuropathischer Schmerzen bei Patienten mit Hinweisen auf eine Übererregbarkeit der Nozizeptoren bei erhaltener thermischer Wahrnehmung zu sein. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für Pregabalin berichtet, wobei diesbezüglich prospektive randomisierte Studien noch fehlen.

### 8.3.4.2 Antidepressiva

Sowohl trizyklische Antidepressiva als auch selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI) wirken durch die **präsynaptische Wiederaufnahmehemmung von Noradrenalin und Serotonin**. Ihre analgetische Wirkung wird durch eine verstärkte Signalfortleitung der deszendierenden schmerzhemmenden Bahnen erklärt. Die pathophysiologischen Überlegungen, dass bei gestörter deszendierender Schmerzhemmung die Erhöhung der Konzentration von Serotonin/Noradrenalin zu einer Verbesserung der Antinoizeption und somit zu einer Schmerzlinderung führt, wurden im Rahmen einer Studie für den SSNRI Duloxetin bestätigt. Dagegen hatte die zusätzliche Einnahme von Duloxetin bei erhaltener Funktion der deszendierenden Schmerzhemmung keinen weiteren Effekt, da vermutlich die Schmerzen durch andere Mechanismen unterhalten werden.

### 8.3.4.3 Opioide

Opioide wirken **agonistisch am  $\mu$ -Opioidrezeptor** im zentralen Nervensystem. Oxycodon hat zusätzlich eine anticholinerge Wirkung. Tramadol wirkt zusätzlich auch serotonerg am 5-HT-Rezeptor. Tapentadol bewirkt zudem eine Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung. Bei Gesunden wurde durch Oxycodon-Gabe die Latenz und Toleranz von Kälteschmerz deutlich erhöht. Zudem war die Hitzeschmerzschwelle prädiktiv für das Ausmaß der Schmerzreduktion nach Oxycodon-Gaben.

Bislang konnten diese Erkenntnisse in experimentellen Ansätzen nicht für den klinischen Alltag übertragen werden. Für Tapentadol konnte kein Parameter festgestellt werden, der den schmerzlindernden Effekt vorhersagen konnte.

### 8.3.4.4 Substanzen mit topischer Applikationen

Medikamente, die direkt am Nozizeptor angreifen, setzen die Existenz solcher (evtl. noch aktiverter) Nozizeptoren voraus. Ihr Einsatz ist dagegen vermutlich sinnlos, wenn diese Strukturen fehlen.

#### ■ Capsaicin 8%-Pflaster

Capsaicin kommt natürlicherweise in Pflanzen wie Chili und Peperoni vor und wirkt agonistisch am TRPV1-Rezeptorkanal (s. oben). Durch die übermäßige Aktivierung des TRPV1-Rezeptorkanals im Rahmen der topischen Behandlung (was mit einer vorübergehenden Schmerzverstärkung einhergeht) kommt es nach Aktivierung komple-

xer Signalkaskaden zu einer dauerhaften, aber reversiblen Degeneration afferenter Nervenfasern, die letztlich zu einer bis zu 12 Wochen anhaltenden Schmerzlinderung führt. Therapie-Responder waren durch eine Hyperalgesie für Kälte- und Pinprickreize vor Therapiebeginn, also eher durch Plus-Symptome, charakterisiert.

### ■■ Botulinumtoxin A subkutan

Die lokale, subkutane Applikation von Botulinumtoxin A scheint bei Patienten mit weniger thermischen Defiziten und stärkerer mechanischer Allodynie sowie auch mit höherer Anzahl intraepidermaler Nervenfasern vor Beginn der Therapie wirksamer zu sein. Als Grund dafür wird angenommen, dass Nervenfasern vorhanden sein müssen, um das Botulinumtoxin nach Aufnahme weiter retrograd ins zentrale Nervensystem zu transportieren, wo die analgetische Wirkung (zusätzlich zum peripheren Effekt) durch eine Hemmung der zentralen pro-nozizeptiven Neurotransmitterausschüttung vermutet wird.

### ■■ Lidocain 5%-Pflaster

Vor allem Patienten mit postherpetischer Neuralgie und Hinweisen auf eine Nozizeptordegeneration scheinen von einer Therapie mit dem Lidocain 5%-Pflaster zu profitieren (im Vergleich zu Patienten ohne diese Veränderung). Möglicherweise ist eine nur partielle Blockade der Nervenfasern durch Lidocain-Pflaster 5% der Grund dafür. Somit könnte der therapeutische Effekt bei den Patienten mit wenigen verbliebenen, aber mit vielen Nozizeptoren ausgestatteten „hyperaktiven“ C-Fasern am höchsten sein.

### ?

#### Fragen zur Lernkontrolle

- Welche Schmerzformen kennen Sie je nach Art der Schädigung?
- Was ist der Unterschied zwischen Allodynie und Hyperalgesie?
- Welche Pathomechanismen spielen eine Rolle in der Entwicklung und Unterhaltung von neuropathischen Schmerzen?
- Welche Membranproteine spielen eine Rolle in der Schmerzentstehung und können therapeutisch beeinflusst werden?

## Literatur

### Literatur zu ▶ Abschn. 8.1

- Amin FM et al. (2014) Investigation of the pathophysiological mechanisms of migraine attacks induced by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38. *Brain* 137 (Pt 3): 779–94
- Asghar MS et al. (2011) Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol* 69 (4): 635–45
- Aurora SK et al. (1999) The occipital cortex is hyperexcitable in migraine: experimental evidence. *Headache*, 39 (7): 469–76
- Cutrer FM et al. (1998) Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann Neurol* 43 (1): 25–31
- Edvinsson L (2011) Tracing neural connections to pain pathways with relevance to primary headaches. *Cephalgia* 31: 737–747
- Goadsby PJ, Edvinsson L (1993) The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 33 (1): 48–56
- Goadsby PJ et al. (2017) Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* 97 (2): 553–622
- Gormley P et al. (2016) Migraine genetics: from genome-wide association studies to translational insights. *Genome Med* 8: 86
- Lang E et al. (2004) Hyperexcitability of the primary somatosensory cortex in migraine – a magnetoencephalographic study. *Brain* (127): 2459–69
- Lassen LH et al. (2002) CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalgia* 22 (1): 54–61
- Leão AAP (1947) Further Observations on the Spreading Depression of Activity in the Cerebral Cortex. *J Neurophysiol* 10: 409–414
- Levy D, Burstein R, Strassman AM (2005) Calcitonin gene-related peptide does not excite or sensitize meningeal nociceptors: implications for the pathophysiology of migraine. *Ann Neurol* 58 (5): 698–705
- Noseda R, Burstein R (2013) Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain* 154 Suppl 1
- Olesen J et al. (1990) Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 28 (6): 791–8
- Schulte LH, May A (2016) The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 139: 1987–93
- Tepper SJ (2017) Anatomy and Pathophysiology of migraine. In: Mehle ME (ed) *Sinus headache, migraine, and the otolaryngologist*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Tfelt-Hansen PC, Koehler PJ (2008) History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine from 1906 and onward. *Cephalgia* 28 (8): 877–86
- Waeber C, Moskowitz MA (2005) Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology* 64 (10 Suppl 2): 9–15
- Weiller C et al. (1995) Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1 (7): 658–60

**Literatur zu ▶ Abschn. 8.2**

- Barloese MCJ (2017) The pathophysiology of the trigeminal autonomic cephalgias, with clinical implications. *Clin Autonomic Res* 33: 629–10
- Barloese M, Lund N, Jensen R (2014) Sleep in trigeminal autonomic cephalgias: A review. *Cephalgia* 34: 813–822
- Bureta A, Goorah R, Nimeri R, Ahmed F (2016) Current Understanding on Pain Mechanism in Migraine and Cluster Headache. *Anesth Pain Med* 6: e35190
- Costa A, Antonaci F, Ramusino M, Nappi G (2015) the neuropharmacology of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalgias. *Curr Neuropharmacol* 13: 304–323
- Hoffmann J, May A (2018) Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol* 17: 75–83
- Jäning W (2006) Vegetatives Nervensystem. In: Schmidt RF, Schäible H-G (Hrsg) *Neuro- und Sinnesphysiologie*, 5. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, Kap 6
- Láinez MJ, Guillamón E (2016) Cluster headache and other TACs: Pathophysiology and neurostimulation options. *Headache* 57: 327–335
- Leone M, Proietti Cecchini A (2016) Advances in the understanding of cluster headache. *Expert Rev Neurother* 17: 165–172
- May A, Ashburner J, Büchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, Goadsby PJ (1999) Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 5(7): 836–838
- May A, Goadsby PJ (1999) The Trigeminovascular System in Humans: Pathophysiologic Implications for Primary Headache Syndromes of the Neural Influences on the Cerebral Circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 19: 115–127
- May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ (1998) Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 352: 275–278
- Naegel S, Holle D, Obermann M (2014) Structural Imaging in Cluster Headache. *Curr Pain Headache Rep* 18 (5): 415
- Neeb L, Anders L, Euskirchen P et al. Corticosteroids alter CGRP and melatonin release in cluster headache episodes. (2015) *Cephalgia*. 35 (4): 315–326
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH et al. (2015) Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 14 (2): 162–73
- Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D et al. (2016) Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 157 (8): 1599–606
- Jensen TS, Finnerup NB (2014) Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurol* 13 (9): 924–935
- Kuner R, Flor H (2016) Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 18 (1): 20–30
- Lötsch J, Doehring A, Mogil JS, Arndt T, Geisslinger G, Ullrich A (2013) Functional genomics of pain in analgesic drug development and therapy. *Pharmacol Ther* 139 (1): 60–70
- Maier C, Baron R, Enax-Krumova E (2016) Pathophysiologie und allgemeine Diagnostik neuropathischer Schmerzen. In: Maier C, Bingel H-C, Diener U (Hrsg) *Schmerzmedizin*. Elsevier, Berlin, Kap 9, S 168–169
- Mainka T, Maier C, Enax-Krumova EK (2017) Mechanismenbasierte Therapie neuropathischer Schmerzen. *Nervenheilkunde* 5: 303–406
- Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS (2017) The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol* 16 (11): 934–944

**Literatur zu ▶ Abschn. 8.3**

- Backonja M, Attal N, Baron R, Bouhassira D, Drangholt M, Dyck PJ et al. (2013) Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain* 154 (9): 1807–19
- Bouhassira D, Attal N (2016) Translational neuropathic pain research: A clinical perspective. *Neuroscience* 3; 338: 27–35
- Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN (2017) Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 16; 3: 17002



# Sonstige neurologische Erkrankungen

O. Höffken, L. Müller, M. Kitzrow, F. Hopfner

## 9.1 Narkolepsie mit Kataplexie – 242

- 9.1.1 Die Bedeutung von Hypocretin/Orexin – 242
- 9.1.2 Pathogenese – 243
- 9.1.3 Pathophysiologie der Symptome – 245
- 9.1.4 Kataplexie – 247
- 9.1.5 Medikamentöse Therapie – 248

## 9.2 Normaldruckhydrozephalus (NPH) – 248

- 9.2.1 Liquorproduktion und physiologische Liquorzirkulation – 249
- 9.2.2 Pathogenese des primären (idiopathischen) Normaldruckhydrozephalus – 251
- 9.2.3 Pathologische und histopathologische Veränderungen beim NPH – 253
- 9.2.4 Symptome des NPH und pathophysiologische Erklärungsansätze – 254

## 9.3 Essenzieller Tremor – 255

- 9.3.1 Einteilung – 256
- 9.3.2 Epidemiologie und Verlauf – 256
- 9.3.3 Genetik und Epigenetik des ET – 257
- 9.3.4 Pathophysiologie – 257
- 9.3.5 Therapie – 260

## Literatur – 261

## 9.1 Narkolepsie mit Kataplexie

O. Höffken

### ■■ Zum Einstieg

Die Narkolepsie ist eine seltene und aufgrund ihrer klinischen Symptomatik für den untersuchenden Arzt häufig beeindruckende Erkrankung, die mit einer Störung der Schlaf-Wach-Stabilität einhergeht.

Neben der exzessiven Tagesschlaftrigkeit finden sich weitere Symptome wie Kataplexien, Halluzinationen beim Einschlafen und Schlaflähmungen. Ursächlich wird ein immunologisch vermittelter Untergang Hypocretin/Orexin-haltiger Neurone im dorsolateralen Hypothalamus auf dem Boden einer genetischen Prädisposition angenommen.

In diesem Beitrag wird die Pathogenese der Narkolepsie dargestellt und die Bedeutung des hypocretinergen/orexinergen Systems auf die Symptome der Narkolepsie beschrieben.

- Automatisches Verhalten: bei Schlaftrigkeit auftretend, häufig fehlerbehaftete Fortsetzung automatisierter Tätigkeiten.

- Polysomnografisch lassen sich verkürzte Einschlaflatenzen, vorzeitiger REM-Schlaf (Sleep-Onset-REM) und ein gestörtes Schlafprofil nachweisen.

#### ■ Therapie:

- Nichtmedikamentös: verhaltensmodifizierende Maßnahmen, Schlafhygiene, Coping-Strategien, individuell angepasste Tagschlafepisoden.
- Medikamentös: Stimulanzien, Antidepressiva, Natriumoxybat, Histamin-Rezeptor-Modulatoren

Die erste wissenschaftliche Beschreibung der Narkolepsie geht auf Carl Friedrich Otto Westphal (1833–1890) zurück, der sie als „eigentümliche mit Einschlafen verbundene Anfälle“ im Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten veröffentlichte.

### Narkolepsie mit Kataplexie

- **Epidemiologie:** Seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von ca. 2,5–5 Betroffenen pro 100.000 Personen.
- 90–95% sporadisch, selten symptomatische und familiäre Formen.
- Erste Symptome überwiegend in der Jugend.
- **Klinik:** Schlaf-Wach-Störung mit im Vordergrund stehender exzessiver Tageschlaftrigkeit.
- **Weitere Symptome:**
  - Kataplexien: passagere, durch starke Emotionen ausgelöste Tonusverluste der quergestreiften Muskulatur bei erhaltenem Bewusstsein.
  - Schlaflähmungen: beim Übergang vom Wachen zum Schlafen (hypnagog) oder Schlafen zum Wachen (hypnopomp) auftretende Bewegungsunfähigkeit.
  - Hypnagogische Halluzinationen: visuell, im Wach-Schlaf-Übergang auftretend, häufig angstbesetzt.
  - Gestörter Nachtschlaf: lange nächtliche Wachliegezeiten, vermehrte Schlafstadienwechsel.

**Begriff „Narkolepsie“ (Gélineau)** Der französische Arzt Jean-Baptiste-Edouard Gélineau prägte erstmals den Begriff „narcolepsie“ (griechisch: nárkōsis = In-Schlaf-Versetzen, lēpsis = Anfall) in seiner Publikation „Von der Narkolepsie“. 1960 erfolgte die medikamentöse Behandlung der Kataplexien mit trizyklischen Antidepressiva, und erst 1998, 120 Jahre nach der Erstbeschreibung, wurde Hypocretin bzw. Orexin als wesentliche pathogenetische Ursache der Narkolepsie entdeckt.

### 9.1.1 Die Bedeutung von Hypocretin/Orexin

Die größte Bedeutung für die Pathophysiologie der Narkolepsie hat die Entdeckung von Hypocretin bzw. Orexin. Das Neuropeptid Hypocretin oder Orexin wurde annähernd zeitgleich 1998 von zwei Forschergruppen beschrieben, sodass die Bezeichnung bis heute synonym genutzt wird. Im Folgenden wird aus didaktischen Gründen die Bezeichnung Hypocretin genutzt. Die im lateralen Hypothalamus gebildeten Peptide Hypocretin-1 und -2 werden aus demselben Vorläufer Präpro-Hypocretin gebildet und binden an die G-Protein-gekoppelten Hypocretin-Rezeptoren 1 und 2.

- ☞ **Hypocretin ist an verschiedenen neuro-  
nalen Prozessen wie der Stabilisierung von  
Schlaf- und Wachzuständen, neuroendo-  
krinen Funktionen, Essverhalten und Ener-  
giehaushalt beteiligt.**

Hypocretin wird hauptsächlich im Wachsein ausgeschüttet, insbesondere bei starken Emotionen. Mehr als 90% der Patienten mit Narkolepsie und Kataplexie (Typ 1) weisen erniedrigte Hypocretin-Spiegel im Liquor (<110 pg/ml) auf, was in postmortalen Untersuchungen einem Verlust von über 90% der Hypocretin-exprimierenden Neurone im Hypothalamus entspricht (Dauvilliers 2014). Dieser Zusammenhang ist recht spezifisch, da ein begleitender Verlust anderer, benachbart gebildeter Hormone nicht nachgewiesen wurde. Eine ursächliche Veränderung des Hypocretin-Rezeptor-Gens konnte selbst bei einer familiären Häufung dieser Erkrankung nicht gefunden werden.

## 9.1.2 Pathogenese

Die Ätiologie der idiopathischen Narkolepsie ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Am ehesten geht man von einer immunologischen Genese bei genetischer Prädisposition aus.

### 9.1.2.1 Genetische Faktoren

Die Narkolepsie tritt überwiegend sporadisch auf, aber eine familiäre Prädisposition wurde schon früh beschrieben. Das Risiko eines betroffenen Elternteils, ein ebenfalls betroffenes Kind zu haben, liegt bei 1–2%. Selbst bei einem monozygoten Zwilling liegt das Risiko für den anderen

Zwilling, eine Narkolepsie zu bekommen, bei nur 32% (Scammell 2015), was den Schluss zulässt, dass andere Faktoren an der Pathogenese beteiligt sind.

### ■■ HLA-Assoziation

Die Narkolepsie ist die Erkrankung mit der höchsten HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-Assoziation. HLA ist eine Genregion, die den MHC („major histocompatibility complex“) kodiert. Es ist auf Chromosom 6 lokalisiert und in drei Subregionen (Klasse I, II und III) unterteilt (Abb. 9.1).

Spezifische Komponenten der HLA-Klasse II kodieren die HLA-DRB1-, DQA1- und DQB1-Haplotypen, die einen Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder Typ-1-Diabetes haben. Der Haplotyp HLA DRB1\*1501-DQB1\*0602 findet sich bei ca. 90–98% der Patienten mit Narkolepsie und Kataplexien und bei ca. 40% bei Narkolepsie ohne Kataplexien; jedoch weisen auch ca. 20–25% der gesunden Bevölkerung diesen Haplotyp auf (Scammell 2015). Des Weiteren gibt es aber auch Haplotypen, die sich bei Narkolepsiepatienten nur extrem selten finden (HLA DQB1\*0601, \*0501, \*0603 und DQA1\*01), sodass sie als „protektive Gene“ gelten (Hor 2010).

### ■■ Weitere genetische Faktoren

In einer Genom-weiten Analyse konnte zudem eine starke Assoziation zwischen dem Auftreten der Narkolepsie und einem Polymorphismus des T-Zell-Rezeptor-Alpha-Locus (TRC  $\alpha$ ) nachgewiesen werden (Hallmayer 2009). Darüber hinaus wurden Assoziationen mit dem P2RY11 („purinergic receptor subtype 2Y11“)-Gen beschrieben. Dieser Rezeptor wird in zytotoxischen T-Lympho-

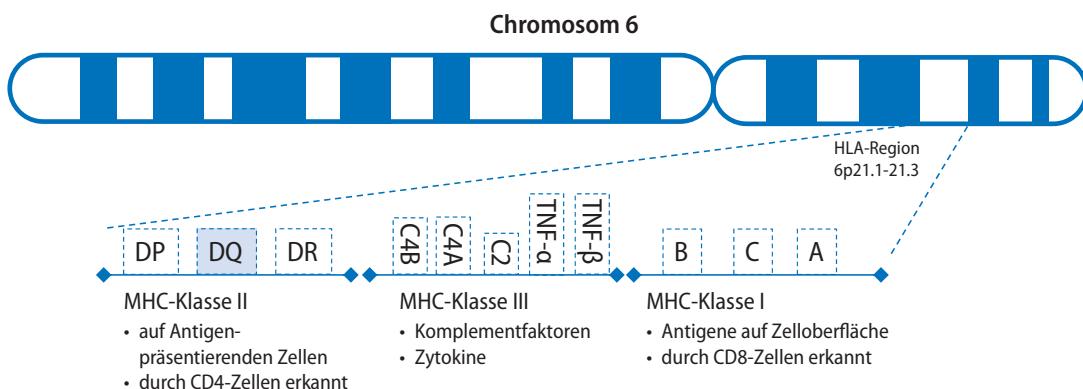


Abb. 9.1 Die HLA-Region auf Chromosom 6 und die entsprechenden MHC-Klassen

zyten exprimiert und spielt eine wichtige Rolle in der Regulation der Zellmigration, der Zytokinausschüttung und für den Zelltod (Dye 2016).

Des Weiteren wurden bei der Narkolepsie eine Genmutation der DNMT 1 (DNA Methyltransferase; Bedeutung bei der Differenzierung von CD4+-Zellen in regulatorischen T-Zellen) (Winkelmann 2012) und die Suszeptibilitäts-Gene CTSH, TCRA, TCRB, P2RY11, EIF3G, ZNF365, IL10RB-IFNAR1, CTSH und TNFSF4 identifiziert (Scammell 2015).

Diese Assoziationen sprechen für eine immunologische Pathogenese der Narkolepsie. Der molekulargenetische Nachweis eines Gen-Ortes für die Narkolepsie gelang bisher nicht, wenn auch weitere genetische Polymorphismen angenommen werden.

### 9 9.1.2.2 Immunologische Faktoren

Viele Patienten berichten über das Auftreten erster Symptome einer Narkolepsie nach Infekten. In Studien konnte ein zeitlicher Zusammenhang mit einer Streptokokkeninfektion und dem Auftreten der Narkolepsie gezeigt werden. So fanden sich insbesondere in der Frühphase der Erkrankung erhöhte Titer von Anti-Streptolysin-O (ASO) und anti-DNAase B (ADB), die im Verlauf abfielen (Burgess 2012). Hierbei scheint auch der Zeitpunkt der Infektion eine Rolle zu spielen, wobei Infekte vor der Pubertät besonders relevant für die spätere Entwicklung einer Narkolepsie zu sein scheinen (Picchioni 2007). Als weiterer Faktor konnten bei Beginn der Erkrankung Antikörper gegen „tribbles homolog 2“, ein Protein, das in vielen Neuronen und Gliazellen, aber auch in Hypocretin-produzierenden Zellen gefunden wird, im Serum nachgewiesen werden (Cvetkovic-Lopes 2010).

Nach Impfung gegen die pandemische H1N1-Influenza 2009/2010 (Schweinegrippe) wurde im August 2010 von der schwedischen Arzneimittelbehörde über Fälle einer Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen nach dieser Impfung berichtet, sodass ein Zusammenhang angenommen wird (Oberle 2017). Trotz unterschiedlicher Impfstoffe konnte die erhöhte Inzidenz an Narkolepsieerkrankungen vor allem bei dem mit dem Adjuvans AS03 versehenen Impfstoff (Pandemrix) nachgewiesen werden. Als ursächlich wird eine Homologie zwischen H1N1-Epitopen und einem Peptid, das in Hypocretin-produzierenden Zellen gebildet wird, angenommen.

Im Rahmen von In-vitro-Studien wurde eine Aktivierung der Transkription des Gens des Transkriptionsfaktors Nrf2 nach Zugabe von  $\alpha$ -Tocopherol (oder Vitamin E; Bestandteil von AS03) zu humanen neuronalen Zellen angenommen (Masoudi 2014a, b). Die Nrf2-Aktivierung ging mit einer vermehrten Bildung von Hypocretin und einer Untereinheit des Proteasoms in diesen Zellen einher, zudem erhöhte sich die Sensitivität der  $\alpha$ -Tocopherol-behandelten neuronalen Zellen gegenüber apoptoseverursachenden Stimuli (Paul-Ehrlich-Institut 2016). Inwiefern das Adjuvans AS03 jedoch die erhöhte Rate an Narkolepsieerkrankungen erklärt, bleibt offen; insbesondere, da in Kanada ebenfalls ca. 12 Millionen Menschen mit einem Vakzin behandelt wurden, das Adjuvans AS03 enthielt, und keine erhöhte Erkrankungsrate festgestellt wurde (Montplaisir 2014).

Ende Oktober 2016 meldete auch das Paul-Ehrlich-Institut in Deutschland 86 Narkolepsieverdachtsfälle nach der Pandemrix-Impfung. Betroffen waren 37 Kinder und Jugendliche im Alter von 7–17 Jahren und 48 Erwachsene (Paul-Ehrlich-Institut 2016).

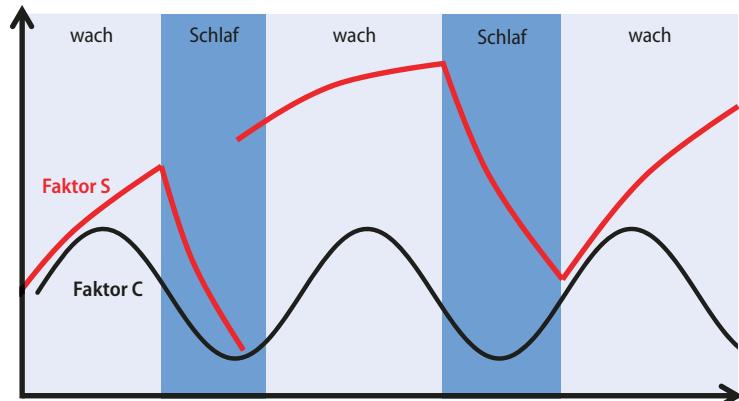
Es gibt aber auch Beobachtungen, die gegen eine immunvermittelte Pathogenese der Narkolepsie sprechen. So konnten bisher kein narkolepsiespezifischer Antikörper nachgewiesen werden. Zudem fehlen Zeichen einer Infektion in der MR-tomographischen Bildgebung des zentralen Nervensystems, im Liquor und in Autopsien. Auch finden sich keine sonstigen immunvermittelten Erkrankungen bei Narkolepsiepatienten, und die Narkolepsie spricht nicht auf eine immunmodulierende Therapie mit Immunglobulinen oder Steroiden an (Dye 2016).

➤ **Zusammenfassend werden nach derzeitigem Kenntnisstand folgende autoimmunvermittelte Mechanismen vermutet: Streptokokken und virale Antigene können T-Zellen und B-Zellen über unterschiedliche Mechanismen aktivieren.**

### ■■ Molekulares Mimikry

Antigene vom H1N1-Virus oder von Streptokokken werden auf der Oberfläche von Antigen-präsentierenden Zellen in der Gegenwart des MHC DQA1\*0102-DQB1\*0602 präsentiert. T-Zellen werden über das Erkennen des Antigens über die T-Zell-Rezeptoren aktiviert. Im Verlauf migrieren sie in das zentrale Nervensystem, erkennen über

■ Abb. 9.2 Zwei-Prozess-Modell von Borbély. Der rhythmische Faktor C (schwarze Kurve) entspricht der inneren Uhr und gibt die tageszeitliche Schwankung der Vigilanz und somit die optimale Zeit zum Schlafen an. Der homöostatische Faktor S (rote Kurve) stellt den Schlafbedarf bzw. die Tiefschlafbereitschaft dar. Sie wird durch Schlaf abgebaut.



eine Kreuz-Reaktivität das Hypocretin-Antigen und attackieren es.

#### ■ Superantigen vermittelte T-Zell-Aktivierung

Superantigene wie Streptokokken können Antigen-unabhängig T-Zellen aktivieren, in dem sie eine Vernetzung zwischen den T-Zell-Rezeptoren der T-Zellen und den MHC-II-Molekülen bilden und so wie Toxine wirken.

#### ■ Bystander-Aktivierung

Da Neurone nur geringe MHC-II-Moleküle exprimieren, ist eine T-Zell-Antwort über den üblichen Antigen-abhängigen Weg eher unwahrscheinlich. Autoreaktive CD4+-T-Zellen können jedoch auch durch eine generalisierte Immunaktivierung unabhängig von spezifischen Antigenen aktiviert werden (Bystander-Aktivierung).

### 9.1.3 Pathophysiologie der Symptome

#### 9.1.3.1 Exzessive Tagesschläfrigkeit und Instabilität von Schlafen und Wachheit

Die physiologische Regulation von Schlaf und Wach unterliegt komplexen, sich gegenseitig beeinflussenden Systemen (Cajochen 2009):

- Ncl. suprachiasmaticus (SCN; ventraler Hypothalamus): „Endogener Schrittmacher“, vermittelt zirkadiane Rhythmus an angrenzende Nuclei des anterioren Hypothalamus (Ncl. paraventricularis, Ncl. subparaventricularis, Nucleus dorsomedialis, mediales präoptisches Areal [MPOA]); diese haben Einfluss auf die Steuerung von Schlaf, der Körper-

kerntemperatur und endokriner Parameter. Der SCN erhält Feedback durch Melatonin aus der Epiphyse, welches bei Dunkelheit ausgeschüttet wird.

- Ventrolaterale präoptische Gegend (VLPO; Hypothalamus): „Initiator des Schlafs“, erhält indirekt Informationen aus SCN, initiiert Schlaf durch Blockade cholinriger, adrenerger und serotonerger Arousal-Systeme im Hirnstamm und histaminerger Arousal-Systeme im posterioren Hypothalamus. VLPO wird durch während Wachheit abgebautes Adenosin angesteuert.
- Ultradianer Oszillatior im Hirnstamm in der mesopontinen Kreuzung: Kontrolliert den regelmäßigen Wechsel zwischen NREM- und REM-Schlaf mittels cholinriger REM-on- und aminergen REM-off-Zellengruppen. Dieser bestimmt auch den chronobiologisch ultradianen Rhythmus mit zyklischem REM- und Non-REM-Wechsel im Schlaf

Zwei Prozesse bestimmen das zeitliche Auftreten, die Länge, die Intensität und die Struktur des Schlafes: ein homöostatischer und ein zirkadianer Prozess (Zwei-Prozess-Modell von Borbély; ■ Abb. 9.2):

- Prozess Z (zirkadian) entspricht der zirkadianen Rhythmus und gibt den eigenen optimalen Zeitraum zum Wach und Schlaf wieder.
- Prozess S (homöostatisch) gibt den Schlafbedarf bzw. den Tiefschlafdruck an. Er baut sich während des Wachens auf und im Schlaf ab.

Als Ursache der Schläfrigkeit bei Narkolepsie werden sowohl gestörte zirkadiane Rhythmen als auch der gestörte Nachschlaf selbst diskutiert

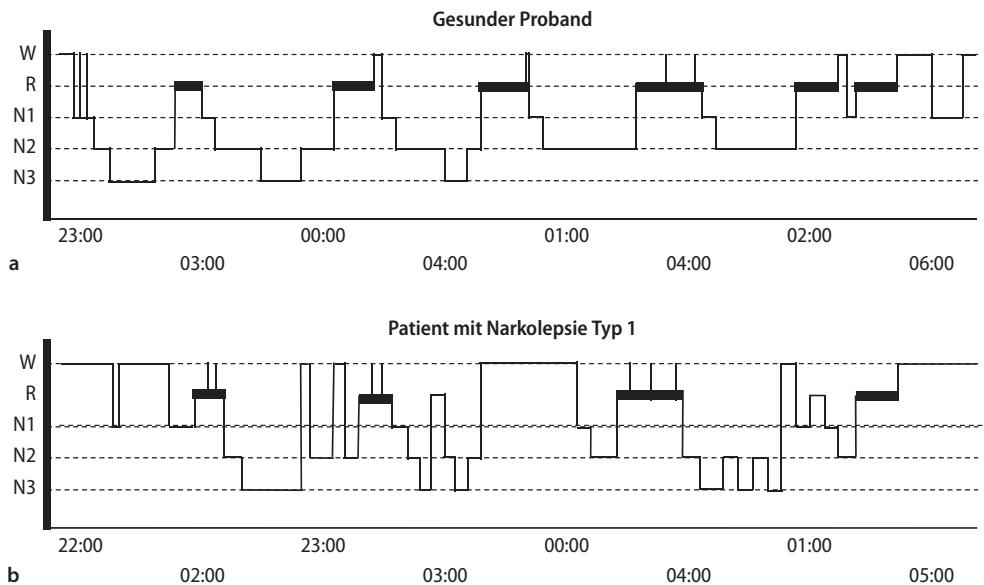


Abb. 9.3a, b Hypnogramme. a Hypnogramm eines gesunden Probanden mit 5-zyklischem Aufbau. b Hypnogramm eines Patienten mit einer Narkolepsie Typ 1 mit vielen Wechseln der Schlafstadien und frühem REM-Schlaf

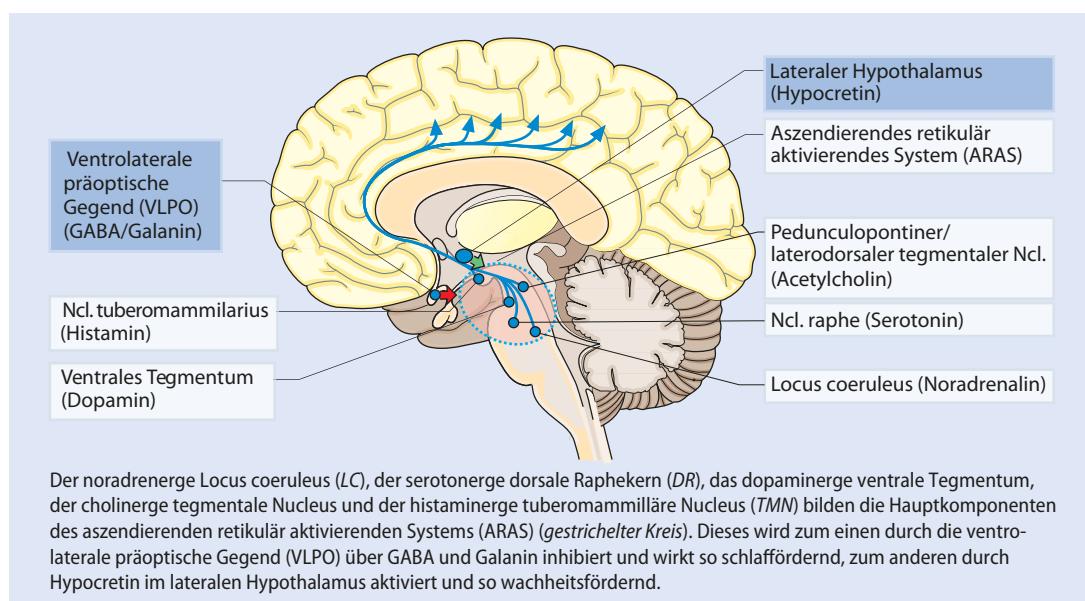


Abb. 9.4 Regulation von Schlaf und Wach

(Abb. 9.3). Jedoch wird die Nachtruhe trotz fragmentiertem Nachtschlaf bei Narkolepsiepatienten häufig als erholsam charakterisiert, und die Tagesschläfrigkeit korreliert nicht mit der Beurteilung der Qualität des Nachtschlafes (Burgess 2012).

Neurophysiologisch kontrollieren zwei wichtige Systeme die Hauptkomponenten des aszendierenden retikulär aktivierenden Systems (ARAS):

- Der laterale Hypothalamus aktiviert das ARAS u. a. mittels Hypocretin und fördert so die Wachheit.
- Neurone in der ventrolateralen präoptischen Gegend (VLPO) inhibieren das ARAS mittels GABA/Galanin und wirken somit schlaffördernd (Abb. 9.4).

Eine Störung von Komponenten dieser Systeme kann Störungen der Schlaf-Wach-Stabilität oder des zyklischen Ablaufes des Schlafes hervorrufen. Der Untergang des hypocretinergen Einflusses führt sowohl zu einer Instabilität des Wachseins als auch des Schlafes und konsekutiv zu einer niedrigen Schwelle für den Wach-Schlaf- und Schlaf-Wach-Übergang. Somit wird das Symptom des fragmentierten Nachschlafes erkläbar (Scammel 2015).

### 9.1.4 Kataplexie

#### Kataplexie

Als Kataplexie wird ein kurzer, durch starke Emotionen getriggerte, unwillkürlicher, bilateraler Tonusverlust der quergestreiften Muskulatur bezeichnet, der bei erhaltenem Bewusstsein auftritt.

Nach der Kataplexie finden sich keine neurologischen Defizite oder eine Amnesie. Die Kataplexie ist pathognomonisch für die Narkolepsie. Kataplexieähnliche Symptome wurden auch für den Morbus Niemann-Pick beschrieben. Im Verlauf der Narkolepsie mit im Vordergrund stehender exzessiver Tagesschläfrigkeit folgen Symptome der Kataplexie häufig innerhalb eines Jahres, wobei sie auch erst Jahre später auftreten können. Kataplexien wurden auch bei Pferden, Hunden und Mäusen beschrieben.

Kataplexien sind manchmal schwierig zu diagnostizieren, da sie sich intra- und interindividuell unterscheiden können; sie reichen von einer partiellen Schwäche, zumeist der mimischen Muskulatur, bis zum vollständigen bilateralen Verlust des Tonus der quergestreiften Muskulatur, der sich zumeist von kranial nach kaudal ausbreitet.

Die Zwerchfellmuskulatur und die äußeren Augenmuskeln sind von einer Kataplexie nicht betroffen

Häufig hat auch das Ausmaß des emotionalen Triggers Einfluss auf die Ausprägung der Kataplexie. Typisch sind eine Sprechstörung, eine Schwäche der mimischen Muskulatur und Zittern des Mundes und des Kopfes. 30% der betroffenen Narkolepsiepatienten weisen nur eine partielle Schwäche auf, 50% erfahren sowohl partielle als auch vollständige Paresen (Overeem 2011). Einige

Betroffene berichten über begleitende Halluzinationen oder ein Entfremdungsgefühl. Verletzungen treten eher selten auf, da eine bevorstehende Kataplexie häufig „erahnt“ wird. Gefährdende Situationen können jedoch dennoch, z. B. beim Schwimmen, auftreten.

Die Dauer einer kataplektischen Episode variiert von einigen Sekunden bis zu einigen Minuten. Lang andauernde oder ständig wiederkehrende Kataplexien werden als **Status cataplecticus** bezeichnet und sind meist Folge des abrupten Absetzens einer antikataplektischen Medikation. Bei Kindern können sich Kataplexien völlig anders im Sinne „negativer“ (Hypotonie) und „positiver“ (Mundöffnen mit Herausstrecken der Zunge, Dyskinesien-Dystonien) Bewegungsauffälligkeiten präsentieren; nicht selten auch ohne erkennbaren emotionalen Trigger (Plazzi 2011).

Die Neigung zu Kataplexien dauert ein Leben lang an, die Frequenz kann sich jedoch im Alter vermindern. Die Frequenz der Kataplexien variiert intra- und interindividuell, von einmal pro Monat bis zu 100-mal am Tag. Eine entspannte Atmosphäre oder Müdigkeit können das Auftreten von Kataplexien fördern. Häufig vermögen es die Betroffenen, durch ein „Emotionsmanagement“ auslösende Situationen zu vermeiden und entsprechende Emotionen nicht an sich heran zu lassen.

Physiologisch wird die Kataplexie häufig mit der REM-Schlaf-Atonie verglichen. Im REM-Schlaf ist nahezu die gesamte quergestreifte Muskulatur aton. Nicht betroffen sind, wie auch bei der Kataplexie, die äußeren Augenmuskeln, die glatte Muskulatur und die Zwerchfellmuskulatur. Kataplexien werden durch starke, zumeist positive Emotionen getriggert (Lachen, Stolz, Erstaunen oder Freude), aber auch negative Emotionen wie Frustration oder Ärger. Auch bei Gesunden kann es beim Lachen zu einer Muskelschwäche kommen, die vor allem die unteren Extremitäten betrifft („weiche Knie“). Elektrophysiologisch kann dieser Befund mit einer verminderten Auslösbarkeit des Hoffmann-Reflexes nachgewiesen werden.

Während einer Kataplexie finden sich in der Polysomnographie ein Mischbild aus Wach und REM sowie ein Verlust der EMG-Aktivität. Es wird vermutet, dass bei der Kataplexie die gleichen absteigenden pontomedullären Bahnen (Aktivierung von Nuclei im dorsalen Pons, laterodorsaler und pedunkulopontiner tegmentaler Nuclei) rekrutiert werden wie bei REM-Schlaf (Abb. 9.5).

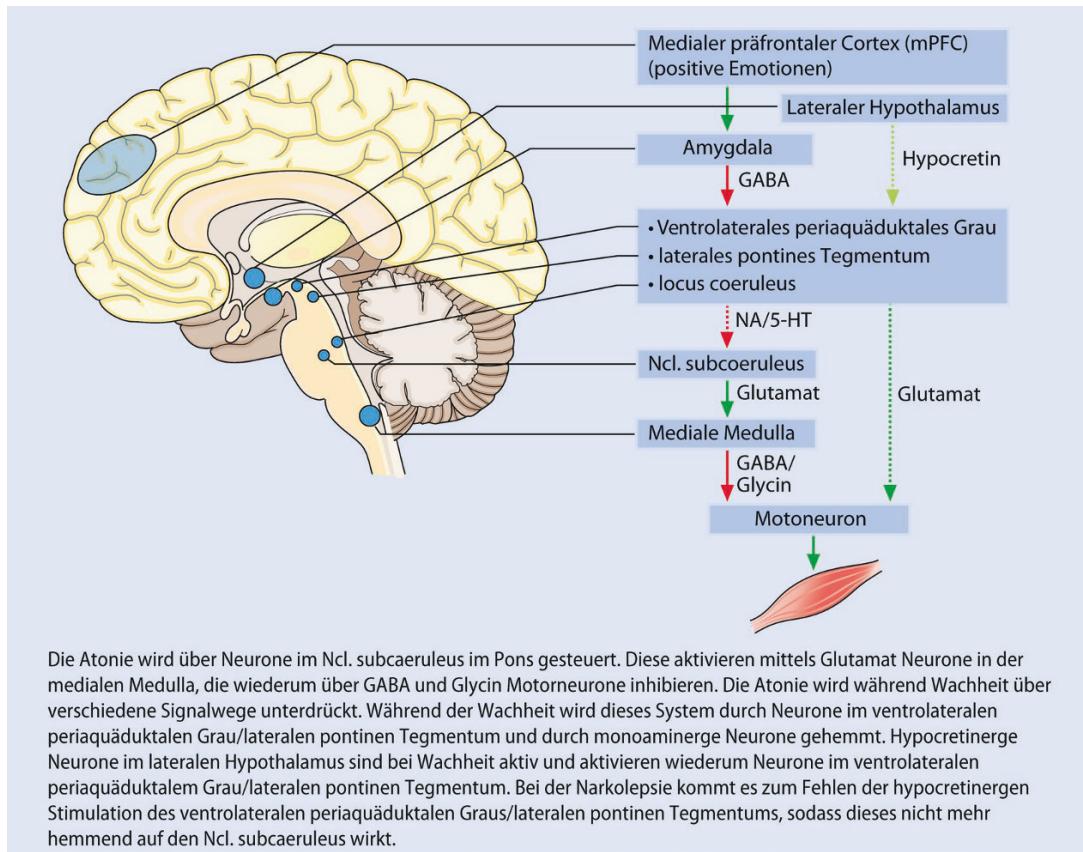


Abb. 9.5 Regulation der Muskelatone

### 9.1.5 Medikamentöse Therapie

Zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit werden primär Stimulanzien eingesetzt, zur Behandlung von Kataplexien, Halluzinationen und Schlafparalysen werden Antidepressiva und  $\gamma$ -Hydroxybutyrat (GHB) genutzt (Tab. 9.1).

#### Fragen zur Lernkontrolle

- Was sind typische Symptome der Narkolepsie?
- Welche immunogenen Pathomechanismen werden als Grundlage des Untergangs hypocretiniger Neurone angenommen?
- Welchen Einfluss hat Hypocretin auf die Symptome der Narkolepsie?
- Welche beiden Systeme kontrollieren die Hauptkomponenten des aszendierenden retikulär aktivierenden Systems (ARAS)?

### 9.2 Normaldruckhydrozephalus (NPH)

L. Müller, M. Kitzrow

#### Zum Einstieg

Der Normaldruckhydrozephalus („normal pressure hydrocephalus“, NPH) ist eine chronische Erweiterung der inneren Liquorräume, die zu meist mit einem unauffälligen Liquordruck einhergeht. Es wird die idiopathische (primäre) Form von der sekundären Form – beispielsweise verursacht durch eine Resorptionsstörung des Liquor cerebrospinalis – unterschieden. Der idiopathische NPH entwickelt sich meist über Monate bis Jahre.

Klinisch zeigt sich häufig die sog. Hakim-Trias aus Gangstörung, Demenz und Harninkontinenz. Therapeutisch kommen wiederholte Entlastungspunktionen sowie eine operative Shunt-Anlage in Frage. Im vorliegenden Kapitel wird auf die bekannten pathophysiologischen Grundlagen eingegan-

■ Tab. 9.1 Auswahl von Wirkstoffen, Dosierungen, Wirkstärke auf Tagesschläfrigkeit (TS), Kataplexien (K), Halluzinationen (H) und Schlafparalysen (SP) sowie deren Wirkmechanismus

Wirkstoff (Dosierung)	TS	K	H/P	Wirkmechanismus
Modafinil 100–400mg/d	✓	✗	≈	– adrenerge Stimulation – Inhibition Dopamin-Transporter – indirekte Erhöhung von Serotonin, Glutamat, Hypocretin Histamin – senkt GABA-Spiegel
Methylphenidat 10–60mg/d	✓	≈	✗	– indirekte Freisetzung von Dopamin – geringer ausgeprägte Effekte hat es auf Noradrenalin und Serotonin
Pitolisant max. 36mg/d	✓	✓		– kompetitiver Antagonismus/inverser Agonismus am H3-Rezeptor
γ-Hydroxybutyrat (GHB) 4,5–9 g/d	✓	✓	✓	– natürlicher Metabolit der γ-Aminobuttersäure (GABA) – wirkt am GHB- und GABA-Rezeptor – moduliert Dopamin-Aktivität
Clomipramin 10–150mg/d	✗	✓	✓	– unspezifische Momoamin- Wiederaufnahmehemmer, insbesondere von Noradrenalin, Serotonin und z. T. auch Dopamin
Venlafaxin 37,5–300mg/d	✓/≈	✓	✓	Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer („off-label“)

gangen und die Entwicklung der typischen Symptome beschrieben.

### Normaldruckhydrozephalus

- **Epidemiologie:** Erkrankung vor allem in der älteren Bevölkerung mit einer Prävalenz von 0,2% bei 70- bis 79-Jährigen und 5,9% bei über 80-Jährigen (Jaraj et al. 2014).
- **Unterteilung:**
  - Primärer (idiopathischer) NPH: Entwicklung chronisch progredient über Monate bis Jahre.
  - Sekundärer NPH: infolge von Traumata, Infektionen u. a. m.; Entwicklung je nach Genese innerhalb von Tagen bis Wochen.
- **Klinik:** In ca. 50% der Fälle zeigt sich das Vollbild der Hakim-Trias mit **Inkontinenz** v. a. mit imperativem Harndrang, subkortikaler **Demenz** und einer **Gangstörung**, wobei letztere als obligates Kriterium angesehen wird (Hakim et al. 2001).
- **Bildgebung:** Überproportional weite Seitenventrikel mit periventrikulären Hypodensitäten und besonderer Betonung der Vorderhörner im CCT (Adams et al. 1965).

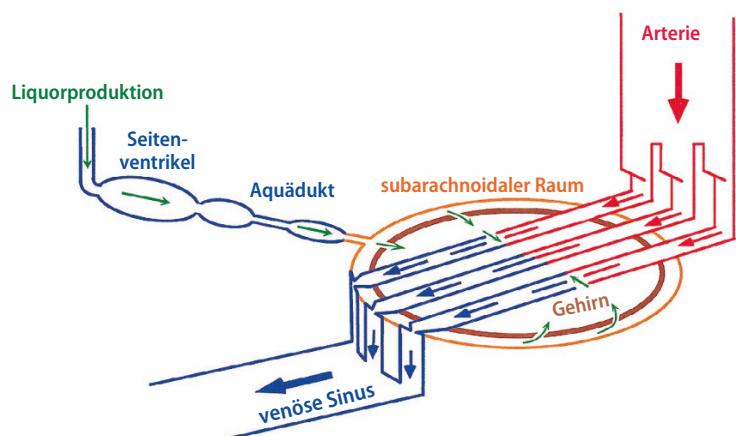
- **Therapie:** Druckentlastung: Zunächst Spinal-Tap-Test mit Entnahme von ca. 30–50 ml Liquor, bei Persistenz lumbale Liquordrainage für mehrere Tage sowie operative ventrikuloperitoneale Shunt-Versorgung

Der Normaldruckhydrozephalus („normal pressure hydrocephalus“, NPH) ist eine chronische Erweiterung der inneren Liquorräume, die zumeist mit einem unauffälligen Liquordruck einhergeht. Man nimmt an, dass der NPH für ca. 1,5–5% der demenziellen Syndrome verantwortlich ist. In diesem Beitrag wird zunächst auf die Grundlagen der Liquorproduktion und -zirkulation eingegangen, anschließend werden die bislang bekannten Pathomechanismen der Erkrankung dargestellt.

## 9.2.1 Liquorproduktion und physiologische Liquorzirkulation

Die Bildung des **Liquor cerebrospinalis** erfolgt weitgehend im Bereich des inneren Liquorraums. Es handelt sich um eine zell- und eiweißarme

Abb. 9.6 Schematische Darstellung des unidirektionalen Liquorflusses, ausgehend vom Ort der Produktion im Ventrikelsystem bis zur Resorption im Bereich der Hirnkapillaren. (Aus: Greitz 2004)



klare Flüssigkeit. Der Hauptanteil (70–80%) wird von dem auf die vier Ventrikel verteilten **Plexus choroideus** gebildet. Speziell differenzierte Epithelzellen sezernieren in einem ATP-abhängigen Transport  $\text{Na}^+$ -,  $\text{Cl}^-$ - und  $\text{HCO}_3^-$ -Ionen. Infolge des resultierenden osmotischen Gradienten kommt es dann zum Austritt von Wasser aus den Plexuskapillaren in den Ventrikelraum. Es besteht dabei eine direkte Assoziation von Liquorproduktion mit der Serumosmolarität und damit v. a. auch mit dem Hydratationszustand des Menschen. Eine Exsikkose kann vor diesem Hintergrund beispielsweise eine (moderate) intrakranielle Hypotension verursachen.

Die übrigen 20–30% des Liquors rekrutieren sich aus interstitieller Flüssigkeit, die wahrscheinlich über die Aquaporin-4-Kanäle der Ependymzellen, einem entsprechenden Konzentrationsgefälle folgend, in das Ventrikelsystem einströmt sowie aus dem Filtrat der Hirnkapillaren, dessen Produktion dem Starling-Prinzip folgt (Krishnamurthy und Li 2014).

Der Liquorfluss ist kraniokaudal ausgerichtet. Treibende Kraft des unidirektionalen „bulk flow“ (Bewegung einer Flüssigkeit durch einen Druckgradienten) ist die vaskuläre Pulsation. Ausgehend von den beiden Seitenventrikeln setzt sich die Bewegung über das Foramen Monroi, den III. Ventrikel, das Aquädukt, den IV. Ventrikel und von da nach Passage der Foraminae Luschkae und des Foramen Magendii in den Subarachnoidalraum fort. Dort erfolgt die Resorption primär via den perivaskulären Raum der kortexnahen Arteriolen (und Venolen) schlussendlich über die Hirnkapillaren (Abb. 9.6, Abb. 9.7). Dieser Prozess entspricht dem Flüssigkeits- und Proteinaustausch zwischen Interstitium und mikrovaskulärem Ge-

fäßbett, wie er auf identische Weise auch in allen übrigen Kompartimenten des Körpers stattfindet (Greitz 2002).

Insofern kommt den zerebralen Arteriolen und Kapillaren eine zentrale Bedeutung hinsichtlich der Regulation und Aufrechterhaltung der Flüssigkeitshomöostase des Gehirns zu, wobei unter physiologischen Bedingungen ein leicht positiver intrakranieller Druck (ICP) generiert wird.

Zu einem geringen Teil wird Liquor auch über die Perineuralscheiden der Spinal- und Hirnnerven, über das lymphatische System sowie unter entsprechenden Voraussetzungen vermutlich auch über das Ependym absorbiert. Ob zudem eine Drainage über die Pacchioni-Granulationen in den Sinus sagittalis und die Diploevenen erfolgt, ist umstritten, nicht zuletzt, da diese Arachnoidalzotten erst im Verlauf der juvenilen Ontogenese nach dem Verschluss der Fontanellen (3.–5. Lebensjahr) angelegt werden.

Die tägliche Liquorproduktion beträgt etwa 500 ml, sodass bei einem Gesamtvolumen des Ventrikelsystems und des Subarachnoidalraums von zusammen 120–150 ml innerhalb von 24 Stunden mehr als 3-mal ein kompletter Austausch erfolgt.

Ein Passagehindernis innerhalb des Ventrikelsystems, einschließlich des Aquäduktes oder im Bereich der in die Cisterna magna drainierenden Foraminae Luschkae bzw. des Foramen Magendii, führt zur Ausbildung eines Hydrocephalus occlusus (= Hydrocephalus non communicans), weil Liquor zwar weitgehend ungehindert gebildet wird, jedoch nicht mehr (ausreichend) in den Intravasalraum abfließen kann. Mit der Zeit stellt

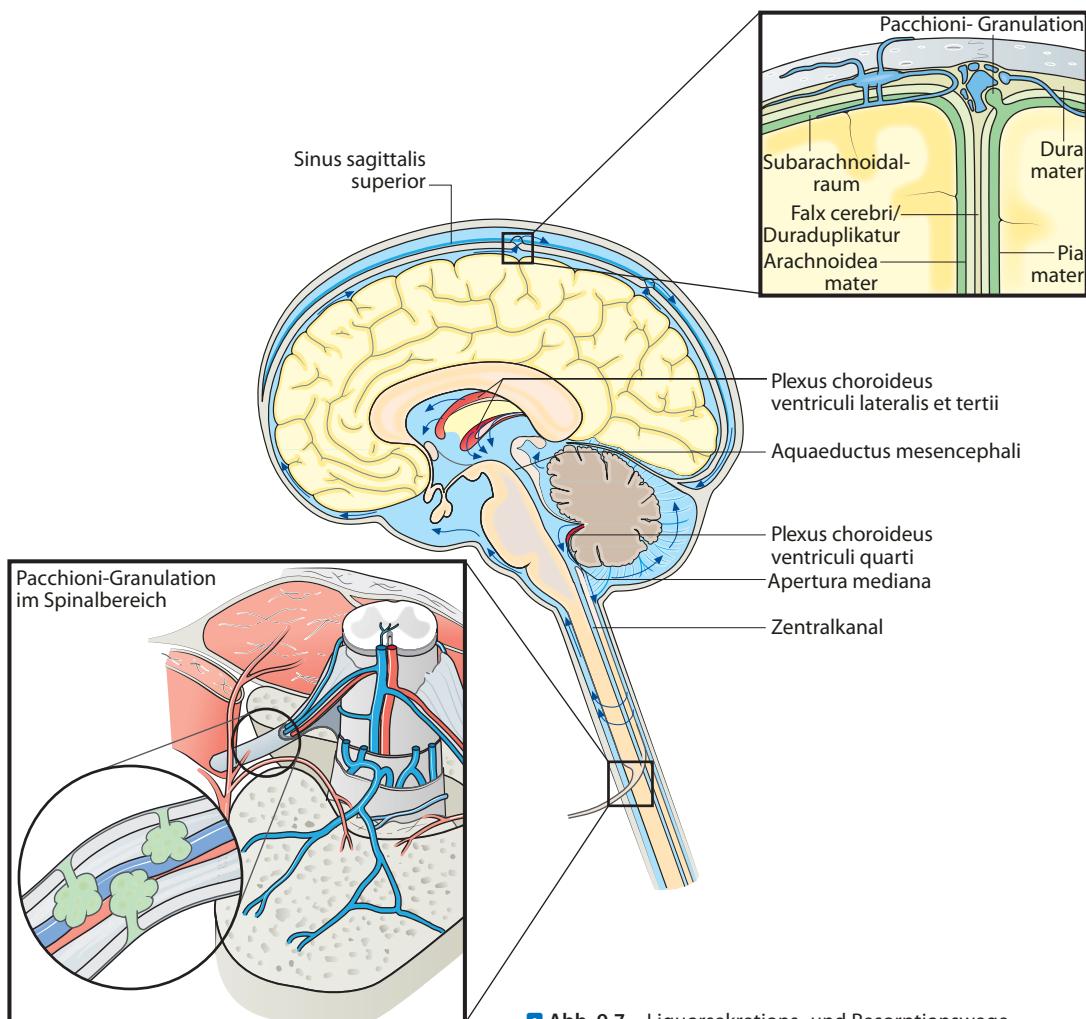


Abb. 9.7 Liquorsekretions- und Resorptionswege

sich oft trotz eines weiterhin kompromittierten Liquorflusses ein neuer „steady state“ mit einem nur gering oder gar nicht erhöhten ICP ein (Greitz 2004; Stephensen et al. 2002).

Ursächlich kann dem Hydrocephalus occclusus entweder eine intraventrikuläre Einblutung oder eine Kompression des Aquäduktes von außen zu grunde liegen.

Demgegenüber ist die genaue Entstehung eines Hydrocephalus communicans komplexer und noch nicht abschließend geklärt. Hierauf wird auch genauer in ▶ Abschn. 1.3 eingegangen. Allein ein Missverhältnis zwischen Liquorproduktion und -Resorption wird der Vielschichtigkeit des Krankheitsbildes keinesfalls gerecht und ist überdies nicht geeignet, die isolierte Dilatation des Ventrikelsystems zu begründen.

## 9.2.2 Pathogenese des primären (idiopathischen) Normaldruckhydrozephalus

Die Pathophysiologie des primären Normaldruckhydrozephalus ist nicht abschließend geklärt. Es finden sich verschiedene pathophysiologische Veränderungen, die jedoch nicht immer unmittelbar in einem Zusammenhang stehen.

Neben dem im ▶ Abschn. 1.3. dargestellten Mechanismus existieren jedoch konkurrierende Modellvorstellungen zur Pathogenese der Erkrankung. Von einigen Autoren wird eine **reduzierte Resorptionsleistung** des Liquor cerebrospinalis als ursächlich gesehen. Diese kann u. a. durch einen reduzierten zerebralen Blutfluss – und damit auch verringerten venösen Abfluss – begründet

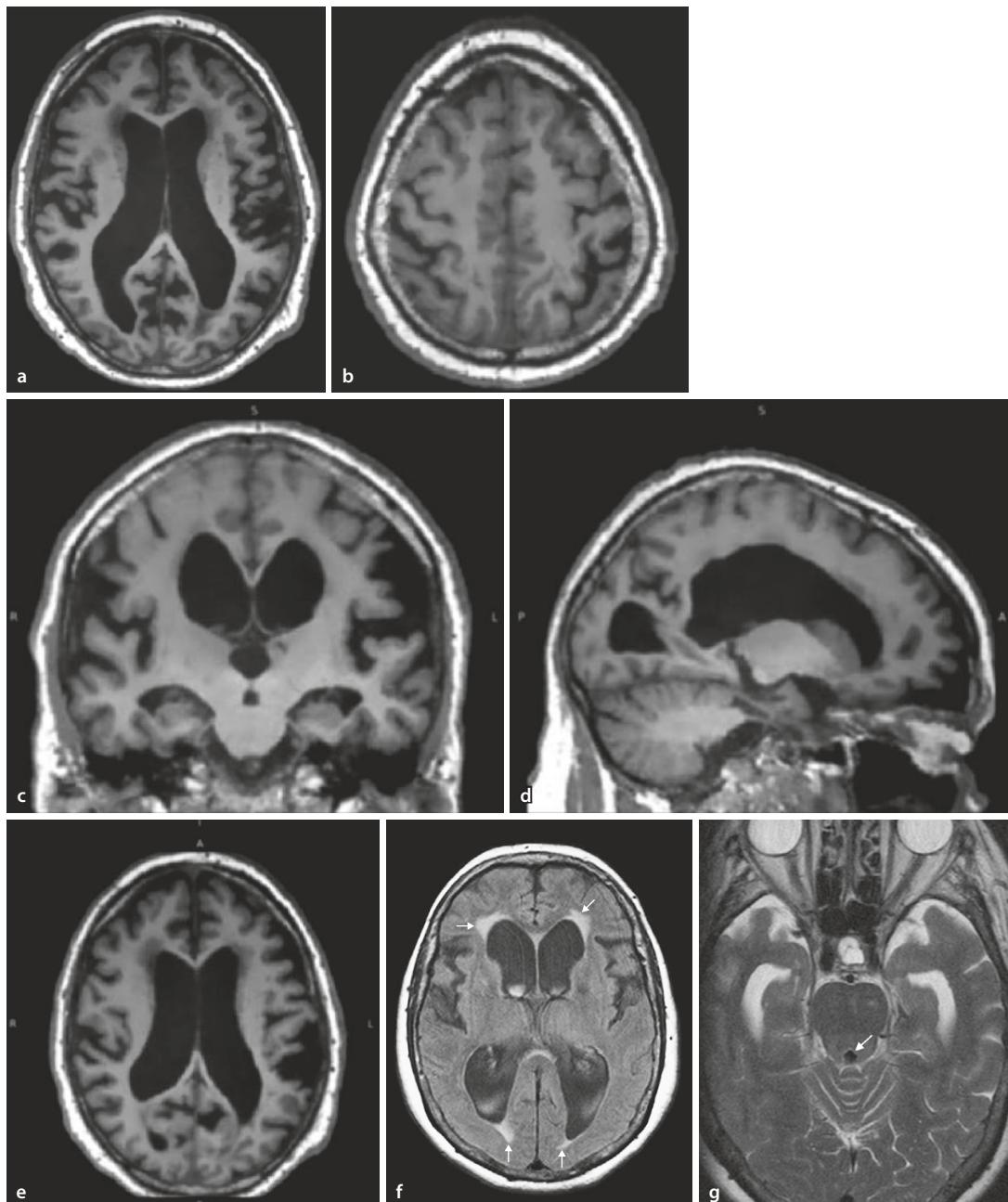


Abb. 9.8a–g Weite innere und eher enge äußere Liquorräume bei einem Patienten mit NPH. a, b CT eines Patienten mit zusätzlicher Hirnatrophie. c–e MRT mit deut-

lich sichtbaren „Polkappen“ (Pfeile in e), FLAIRw, kräftiges „flow void“ im Aquädukt (Pfeil in g), T2w. (Aus: Berlit 2012 [a–e]; Linn et al. 2011 [f, g])

sein, in dessen Folge ebenso der transparenchymale Liquorabfluss gedrosselt ist (Bradley 2002). Dadurch kommt es zunächst zu einem diskreten passageren Liquordruckanstieg, der seinerseits zu einer Kompromittierung der Arachnoidalzotten führt. Hierauf folgt ein weiterer, meist nächtlicher

Druckanstieg mit undulierendem Muster, wodurch sich wiederholte Phasen mit Normaldruckwerten erklären lassen.

Durch die intrakranielle Druckerhöhung kommt es zu einer allmählichen Aufweitung der Ventrikelwände (Levine 2008) (Abb. 9.8). Die

größere Ventrikelfläche reduziert die Compliance des Gewebes, kann zur Ruptur des Ependyms führen und begünstigt die Liquordiapedese – das Nervenwasser wird gewissermaßen in das Hirnparenchym „hineingedrückt“. Wahrscheinlich sind so auch die im Vergleich zum Gesunden erhöhten, pulsbedingten Liquordruckschwankungen zu erklären, die bei kontinuierlichen Messungen erhoben werden (Stephensen et al. 2002).

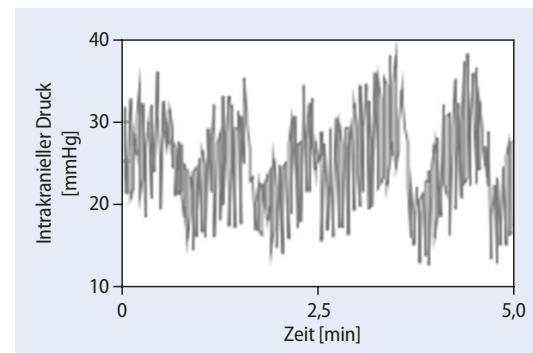
Des Weiteren scheinen **druckbedingte vaskuläre Veränderungen** (mit konsekutiver Abnahme der Compliance der Gefäße) Auswirkungen auf den zerebralen Blutfluss zu haben. Die pathologische Liquordiapedese, die zu einem erhöhten intraparenchymalen Druck führt, stört die Mikrozirkulation. So wird eine regionale Minderperfusion angenommen, die sich insbesondere im Bereich des periventrikulären Marklagers auswirkt (Owler und Pickard 2001). Es kommt zur axonalen Dysfunktion mit im Verlauf auftretender regionaler Schädigung der Marklagerfasern des Hirngewebes, die auch nach Druckentlastung persistiert. Dies kann ein Grund für den variablen Therapieerfolg sein.

➤ **Infolge des erhöhten intrakraniellen Druckes kommt es zu einer Ausweitung der Liquorräume – wodurch sich der Hirndruck vorübergehend normalisiert – dieser unruhige Druckanstieg erklärt die vorherrschenden Phasen des „Normaldruckes“.**

#### ■■ B-Wellen

Bei einer kontinuierlichen Liquordruckmessung über eine Ventrikelseonde oder indirekt über transkranielle Dopplersonografie oder Nahinfrarotspektroskopie können charakteristische Schwankungen – sogenannte B-Wellen – gemessen werden. Dies sind sinusoidale Druckschwankungen, die nach aktueller Definition in einem Zeitfenster von 0,33–3 Zyklen pro Minute auftreten (Spiegelberg et al. 2016). Sie spiegeln die vasogene Aktivität der zerebralen Autoregulation wider.

Als Ursprung werden neben einer sich rhythmisch ändernden  $\text{CO}_2$ -Konzentration mit konsekutiver Variation der Gefäßweite auch andere Mechanismen vermutet. Das Auftreten rampenförmiger B-Wellen (Abb. 9.9) wird als hinweisend auf einen NPH angenommen und könnte die verminderte Compliance des Gewebes wider spiegeln.



➤ **Abb. 9.9** Signal einer Hirndrucksonde mit Darstellung von rampenförmigen B-Wellen bei einem Patienten mit idiopathischem NPH. (Nach Elixmann und Steudel 2016)

#### 9.2.2.1 Sekundärer Normaldruckhydrozephalus

Ursachen für einen sekundären Hydrozephalus können vorangegangene Blutungen oder unterschiedliche Entzündungen des Hirnparenchym und/oder der Meningen sowie Verlegungen des Liquorabflusses, z. B. durch einen Tumor, sein. Auf die Theorien zur Entstehung eines Hydrozephalus infolge einer **Subarachnoidalblutung** wird in ► Abschn. 1.3 ausführlich eingegangen.

➤ **Bei einer generalisierten Störung des Liquorabflusses ohne Beeinträchtigung der Liquorzirkulation spricht man von einem kommunizierenden Hydrozephalus. Kommt es zu einer Unterbrechung der Liquorzirkulation (z. B. infolge einer tumorösen Verlegung des Aquäduktes), so handelt es sich um einen nicht-kommunizierenden Hydrozephalus.**

#### 9.2.3 Pathologische und histopathologische Veränderungen beim NPH

Zu den typischen **makroskopischen Veränderungen** beim Hydrozephalus zählen eine Abflachung der Gyri sowie das Verstreichen der Sulci vor allem nahe der Mittellinie sowie die Erweiterung der inneren Liquorräume – hier insbesondere der Vorder- und Hinterhörner aufgrund des geringeren Strukturwiderstandes der weißen Substanz gegenüber den zellreichen Stammganglien und Thalamen. Im fortgeschrittenen, chronischen Stadium besteht eine Atrophie des Hirngewebes mit

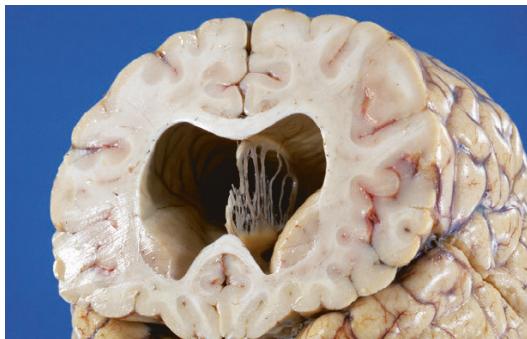


Abb. 9.10 Makroanatomisch sichtbare deutliche Veränderung bei idiopathischem Hydrocephalus mit Ausweitung der Ventrikelräume sowie Zerfaserung und teilweiser Destruktion des Septum pellucidum. (Aus: Paulus und Schröder 2012)

Ausdünnung des Corpus callosum und Septum pellucidum (Abb. 9.10). Handelt es sich um einen nicht-kommunizierenden Hydrozephalus, können häufig ursächliche Aquäduktatresien oder -stenosen zur Darstellung kommen.

**Histopathologisch** zeigen sich insbesondere im Dach der Seitenventrikel Schädigungen des Ventrikelependyms. Es stellt sich abgeflacht dar mit einem Rückgang von Zilien und Mikrovilli. Im Falle eines längerbestehenden, chronischen Hydrozephalus entwickelt sich subependymal eine reaktive Gliose. Die Plexus choroidei zeigen ein atrophiertes Epithel und fibrosiertes Stroma. Die weiße Substanz des Marklagers ist insbesondere periventrikulär infolge des Liquordruckes ödematos geschwollen. Auch hier kann es zu einer reaktiven Astrogliose kommen.

#### 9.2.4 Symptome des NPH und pathophysiologische Erklärungsansätze

Hakim und Adams beschrieben 1965 die noch heute gültige Symptomtrias des NPH (Adams et al. 1965).

##### 9.2.4.1 Motorische Symptome

Der NPH manifestiert sich zumeist in Form einer Gangstörung unterschiedlichen Ausmaßes. Während es zu Beginn der Erkrankung zu einer leichten Gangunsicherheit kommt, folgt im Verlauf in aller Regel der „frontale Abasie/Astasietyl“, der durch eine Hypokinesie der unteren Extremität mit breitbasigem „magnetischen Gang“ sowie

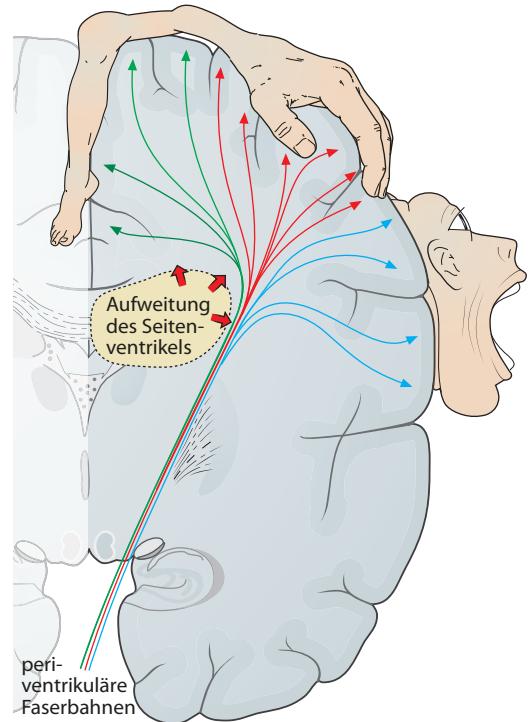


Abb. 9.11 Schematische Darstellung der periventrikulären Faserbahnen mit pathologischer Druckeinwirkung bei NPH.

einer erhöhten Wendeschrittzahl und einer Starthemmung gekennzeichnet ist.

Als mechanistischer Ansatz wird u. a. die Schädigung der periventrikulären Faserbahnen durch die oben genannte Ätiologie angenommen. Vor allem die Gangapraxie mit gesteigerten Reflexen der unteren Extremitäten wird durch den ventrikelnahen Verlauf der Pyramidenbahnaxone entlang der Frontalhörner erklärt, während die Faserbahnen zu den oberen Extremitäten weiter lateral verlaufen und dadurch weniger stark betroffen sind. Zudem wird angenommen, dass die pathologischen Veränderungen auch supramotorische Areale involvieren, womit Projektionen zu den Basalganglien gestört werden (Lenfeldt et al. 2008) (Abb. 9.11).

##### 9.2.4.2 Inkontinenz

Neben der Gangstörung besteht in ca. 40–50% der Fälle eine Harninkontinenz, während eine Stuhlinkontinenz selten und meist nur in fortgeschrittenen Stadien zu finden ist (De Mol 1986). Hierbei sind die frühen Zeichen der Inkontinenz am ehesten auf einen Verlust der willkürlichen supraspinalen Steuerung mit Störungen der Harnblasen-

funktion zurückzuführen, die in einer Urge-Symptomatik resultiert. Die kortikalen Projektionen zu den Sphinkteren verlaufen ebenfalls periventrikulär und werden möglicherweise ähnlich wie die motorischen Bahnen geschädigt (Jurcoane et al. 2014). Im weiteren Verlauf sind zusätzliche Frontalhirnstörungen anzunehmen, die die Aufmerksamkeit und das Bewusstsein der Betroffenen einschränken und damit zur Zunahme der Inkontinenzproblematik führen.

#### 9.2.4.3 Demenz

Kognitive Defizite zeigen sich in den testpsychologischen Verfahren außerordentlich häufig bei NPH-Patienten, während die Alltagskompetenz in sehr unterschiedlichem Ausmaß gestört ist. Durch vorwiegende Beeinträchtigung der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung wird die Demenz als subkortikal klassifiziert. Trotzdem zeigen sich auch Frontalhirn- und Gedächtnisstörungen. Nur selten können schwerwiegende demenzielle Symptome durch eine Liquorentlastungstherapie langfristig gebessert werden, was auf einen im Vergleich zu den vorgenannten Symptomen differenten Schädigungsmechanismus zumindest im Frühstadium hinweist. Es wird eine Störung mikrovaskulärer Prozesse z. B. durch den erhöhten intraparenchymalen Druck angenommen, was zu subkortikalen Läsionen führt. Diese könnten auch die apraktischen Erscheinungen v. a. beim Gehen erklären (Momjian et al. 2004).

#### 9.2.4.4 Therapie des NPH

Ziel der klinischen Therapie ist die anhaltende Liquordrucksenkung, die durch wiederholte Liquorentlastungspunktionen erreicht werden kann. Sollte sich dies zwar initial als erfolgreich erweisen, jedoch keine langfristige Option darstellen, kann bei geeigneten Patienten mit entsprechend niedrigem perioperativem Risiko eine Shunt-Anlage erfolgen. Hierbei wird in einer Mehrzahl der Fälle ein Shunt zwischen einem Seitenventrikel und der Bauchhöhle (ventrikuloperitoneal) bzw. alternativ dem rechten Herzvorhof (ventrikuloatrial) mit zwischengeschaltetem Ventil zur Druckregulation eingebracht.

#### Frage zur Lernkontrolle

- Auf welcher neuroanatomischen Grundlage lassen sich die klassischen Kardinalsymptome des idiopathischen Normaldruckhydrozephalus erklären?

- Welches klinische Zeichen wird beim NPH als obligat für die Diagnosestellung eines NPH gefordert?
- Was messen B-Wellen und wieso spielen sie bei der Diagnostik des NPH eine Rolle?
- Was grenzt den sekundären vom primären NPH ab?

### 9.3 Essenzieller Tremor

F. Hopfner

#### ■■ Zum Einstieg

Der essenzielle Tremor (ET) stellt nach dem Restless-Legs-Syndrom die zweithäufigste Bewegungsstörung dar. Der Tremor tritt in der Regel im Bereich der Arme und Hände auf, aber auch andere Köperteile wie Kopf, Stimme, Rumpf, Gesicht oder Beine können betroffen sein. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 40 Jahren.

Trotz einer starken erblichen Komponente und der Häufigkeit des ETs steht die genetische Forschung noch am Anfang. Es handelt sich um ein nicht neurodegeneratives Tremorsyndrom, das im zentralen Nervensystem entsteht – wahrscheinlich im Bereich des kortiko-olivo-zerebello-thalamischen Netzwerkes. Betablocker stellen die Therapie der Wahl des essenziellen Tremors dar. Sollten diese im Laufe der Zeit an Wirksamkeit verlieren oder mit starken Nebenwirkungen einhergehen, steht als weitere Therapieoption die tiefen Hirnstimulation zur Verfügung.

#### Essenzieller Tremor (ET)

- Zweithäufigste Bewegungsstörung nach dem Restless-Legs-Syndrom, familiäre Häufung.
- An der Entstehung von Tremoroszillationen sind subkortikale (olivo-zerebelläre) Zentren und kortikale motorische Zentren beteiligt
- **Klinik:** Bilateraler Tremor der Hände oder Unterarme mit überwiegendem Halte- und Aktionstremor bei Abwesenheit anderer neurologischer Zeichen (Ausnahme: Zahnradphänomen, Froment-Zeichen, leichte dysmetrische/ataktische Gangstörung).

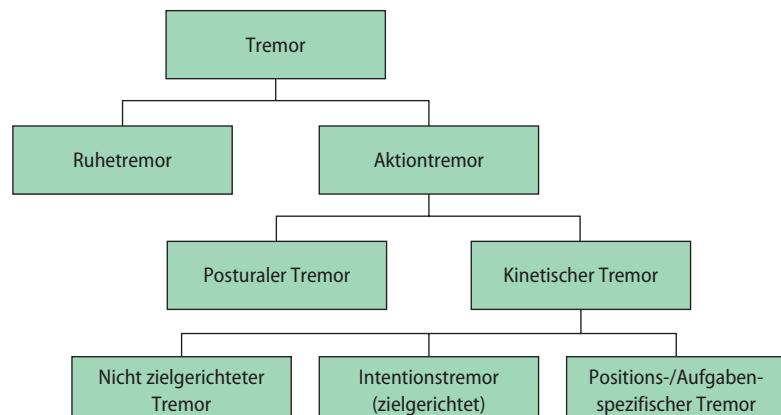
- **Verlauf:** Zweigipflige Verteilung
  - Gruppe 1: junges Alter (ca. 20. Lebensjahr) bei Erkrankungsbeginn, langsamer Krankheitsprogress.
  - Gruppe 2: höheres Alter (50. Lebensjahr) bei Erkrankungsbeginn und schnelleres Voranschreiten der Erkrankung.
- **Medikamentöse Therapie:** Propranolol, Primidon (ggf. in Kombination), Topiramat, Gabapentin.
- **Operative Therapie:** Stereotaktische Therapie (tiefen Hirnstimulation; THS): Implantation von Elektroden in den Nucleus ventralis intermedius des Thalamus bzw. in die unmittelbar subthalamisch gelegene Region der Zona incerta, mit dauerhaft hochfrequenter Stimulation.

9

### 9.3.1 Einteilung

Ein Tremor tritt im Rahmen verschiedener neurologischer Erkrankungen oder isoliert, als eigenständige Erkrankung, auf. Man unterscheidet einen Ruhe- und einen Aktionstremor (Abb. 9.12). Letzterer kann in den posturalen (Halbtrömmer) und den kinetischen Tremor (Tremor bei Bewegung) subklassifiziert werden. Der kinetische Tremor wird weiterhin in einen nicht zielgerichteten, einen zielgerichteten und einen positions- oder aufgabenspezifischen Tremor eingeteilt. Der essenzielle Tremor (ET) tritt zu meist als posturaler und/oder kinetischer Tremor auf.

Abb. 9.12 Schematische Darstellung der phänotypischen Differenzierung von Tremores



### 9.3.2 Epidemiologie und Verlauf

Der essenzielle Tremor ist die häufigste Tremorform und nach dem Restless-Legs-Syndrom (RLS) die zweithäufigste Bewegungsstörung überhaupt. Die Angaben zur Prävalenz schwanken je nach untersuchter Population oder Methodik. Beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen. Inzidenz und Prävalenz nehmen mit dem Alter zu. Es ist anzunehmen, dass ca. 1% der Allgemeinbevölkerung und ca. 5% der über 65-Jährigen betroffen sind (Louis et al. 2010).

Der essenzielle Tremor ist dadurch gekennzeichnet, dass das Zittern beim Halten und Bewegen der Arme auftritt, wenn alltägliche Tätigkeiten wie Essen, Trinken oder Schreiben verrichtet werden. Auch der Kopf, die Stimme, der Rumpf, das Gesicht und die Beine können betroffen sein. Die Erkrankung geht nicht mit einer Neurodegeneration einher. Der Phänotyp des Tremors verändert sich mit zunehmendem Alter. Im Krankheitsverlauf lässt sich eine Abnahme der Frequenz des Tremors bei gleichzeitiger Zunahme der Amplitude beobachten. Gleichzeitig treten vermehrt zerebelläre Begleitsymptome wie ein Intentionstremor und eine leichte Gangataxie sowie eine Konversion des reinen posturalen Tremors in ein Tremor-Syndrom, bestehend aus sowohl posturaler als auch Ruhetremorkomponente, auf (Elble 2016). Bei Patienten, die bei Erkrankungsbeginn älter sind, kommt es deutlich schneller zu den genannten phänotypischen Veränderungen (Deuschl et al. 2015).

➤ **Etwa 80% der Patienten mit einem ET leiden an der familiären Form. Je älter die Betroffenen zu Beginn der Erkrankung sind,**

**desto schneller ist der Krankheitsprogress. Im Verlauf kann der essenzielle Tremor zunehmend eine zerebelläre Symptomatik aufweisen.**

### 9.3.3 Genetik und Epigenetik des ET

Der ET ist häufig mit einer positiven Familienanamnese, meist einem autosomal-dominanten Erbgang folgend, und mit einem frühen Erkrankungsbeginn assoziiert (Bain et al. 1994). In 20% der ET-Fälle liegt die sporadische Form vor.

Obwohl bislang mehr als 70 Studien versuchten, die Genetik des essenziellen Tremors aufzuarbeiten, sind die Ergebnisse begrenzt (Kuhlenbaumer et al. 2014).

Aufgrund der Erblichkeit des ETs und einer hohen Konkordanz des Merkmals „essenzieller Tremor“ bei monozygoten Zwillingen muss eine genetische Prädisposition für das Ausbilden des ETs angenommen werden (s. unten; Abb. 9.14).

Bisher wurden drei genomweite Assoziationsstudien (GWAS) zur Erforschung des genetisch komplexen ET durchgeführt. Die erste GWAS identifizierte eine Assoziation zwischen Polymorphismen im LINGO1-Gen und ET (Thier et al. 2012). In weiteren GWAS wurde ein Polymorphismus im SLC1A2-Gen, rs3794087, beschrieben (Kuhlenbaumer et al. 2014; Stefansson et al. 2009). SLC1A2 kodiert für den wichtigsten Glutamat-Wiederaufnahme-Transporter (EAAT2) im Gehirn. Der Nucleus olivaris inferior, dessen Neurone vor allem über den Pedunculus cerebellaris inferior auf die gegenseitige Hemisphäre des Cerebellums projizieren, exprimiert EAAT2 in einem starken Ausmaß (Berger et al. 1998). Die kürzlich identifizierten häufigen genetischen Varianten in den Genen *STK32B*, *PPARGC1A* und *CTNNA3* bedürfen weiterer Replikationen bzw. weiterer funktioneller Studien, die die möglichen molekularen Mechanismen der identifizierten Gene hinsichtlich der Ausprägung des Tremors näher beleuchten.

Mit der Methode der genomweiten Koppungsstudien wurden drei chromosomal Loci für den essenziellen Tremor kartiert. Für keinen der drei Loci konnten ursächliche Mutationen identifiziert werden. Mittels der Next-generation-sequencing-Technologie konnten drei weitere Gene mit dem ET in Verbindung gebracht werden.

Es wurde eine Stop-Mutation im „Fused in Sarcoma“-Gen gefunden, die mit dem ET segregierte und in Kontrollen nicht vorkam (Merner et al. 2012). Seltene Varianten im Gen *ANO3* wurden in Familien mit einer zervikalen Dystonie und einem Tremor, der phänotypisch einem ET gleicht, nachgewiesen. Des Weiteren konnte in einer großen türkischen Familie eine Variante im Gen *HTRA2* mit essenziellem Tremor und Morbus Parkinson in Verbindung gebracht werden (Unal Gulinser et al. 2014).

Epigenetische Veränderungen wie die Histon-Modifikation, die Methylierung oder kleine nicht kodierende RNA Moleküle sind bisher beim essenziellen Tremor nicht untersucht.

➤ **Verschiedene klinische Aspekte des ET, wie der positive Effekt nach Alkoholkonsum und zerebelläre Symptome, scheinen auf eine Beteiligung der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren zu deuten. Kausale genetische oder epigenetische Veränderungen sind bislang nicht identifiziert.**

### 9.3.4 Pathophysiologie

Rückkoppelungsschleifen oszillatorischer neuronaler Aktivität (Schwingungsgeber) im zentralen Nervensystem spielen eine Rolle bei der Kontrolle der Motorik. Man nimmt an, dass der physiologische Tremor ein Ausdruck dieser Schwingungen in der Peripherie ist. Pathologische Tremores gehen vermutlich auf eine Störung dieser Oszillatoren (Schwingungsgeber) zurück. Verschiedene Rückkoppelungsschleifen („feedforward/feedback loops“) spielen dabei eine Rolle.

Einige pathologische Tremores resultieren vermutlich aus der Störung der zentralen oder peripheren Komponente des physiologischen Tremors, andere entstehen aus de novo pathologischen Oszillationen, wie der mit 2–5 Hz auftretende zerebelläre Tremor, der mit 4–7 Hz auftretende Parkinson-Tremor und der mit 5–8 Hz auftretende ET. Der ET wird durch ein Netzwerk von zentralen Oszillatoren in kortikalen und subkortikalen Zentren, die den Thalamus, das Zerebellum, den Nucleus olivaris inferior und Teile des Motorkortex einschließen, generiert.

Es wurden unterschiedliche Hypothesen zu den Entstehungsmechanismen des essenziellen Tremors formuliert, die im Folgenden kurz darge-

stellt werden sollen. Beim ET findet sich im Gegensatz zu neurodegenerativen Erkrankungen (idiopathisches Parkinson-Syndrom, atypische Parkinson-Syndrome oder zerebelläre Ataxie) in der neuropathologischen Untersuchung kein Korrelat für die klinische Symptomkonstellation.

### 9.3.4.1 Zerebelläre Pathologie

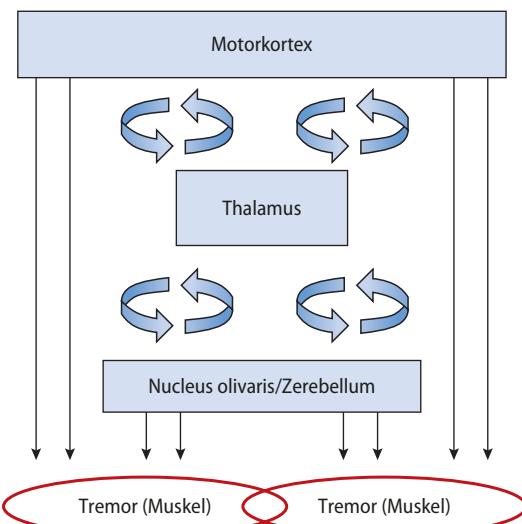
Mit Hilfe von EEG und MRT konnte gezeigt werden, dass neuronale Aktivität in einem Netzwerk bestehend aus frontalem Kortex, Zerebellum, Dienzephalon (mutmaßlich Thalamus) sowie Hirnstamm (mutmaßlich Nucleus olivaris) mit elektromyographisch nachweisbaren Tremoroszillationen einhergeht, sodass eine Veränderung auf funktioneller Ebene angenommen werden muss. Bildgebende Verfahren mittels fMRT, MR-Spektroskopie, PET-CT oder voxelbasierter Morphometrie konnten eine erhöhte zerebelläre Aktivität mit stoffwechselbedingten Veränderungen gegenüber Patienten mit einem physiologischen Tremor feststellen (Jenkins et al. 1993; Fang et al. 2016). Die funktionellen zerebellären Veränderungen beim ET erklären die Ausbildung der oben genannten zerebellären Symptome im Verlauf der Erkrankung.

Viele Patienten stellen eine vorübergehende Linderung des Tremors nach Alkoholkonsum fest. Dies ist Ausdruck der tremordämpfenden Wirkung von Alkohol auf das zentrale Oszillatorennetzwerk. Durch die Aufnahme von Alkohol lässt sich sowohl eine Funktionserhöhung der inhibitorischen Neurotransmitter wie GABA und Neuromodulatoren nachweisen als auch eine Funktionsverringerung der exzitatorischen Neurotransmitter wie Glutamat und Aspartat.

Der Abbau von Alkohol im Körper führt physiologischerweise zu einer vorübergehenden überschließenden Aktivierung des zentralen Oszillatorennetzwerks. Ein Beispiel hierfür ist der Tremor bei Alkoholentzug.

### 9.3.4.2 Erhöhte kortiko-olivo-zerebello-thalamische Aktivität

Weitere bildgebende Studien, die die Vernetzung verschiedener Hirnregionen untersuchten, zeigten, dass ET-Patienten eine erhöhte thalamokortikale funktionelle Konnektivität und eine veränderte Konnektivität im zerebello-dentato-thalamischen Trakt unter Ruhebedingungen aufweisen (Fang et al. 2016). Daher kann angenommen werden, dass der ET mit einer gesteigerten, tremorbedingten Aktivität im kortiko-olivo-zerebello-thalamischen (KOCT) Kreislauf einhergeht (Abb. 9.13).

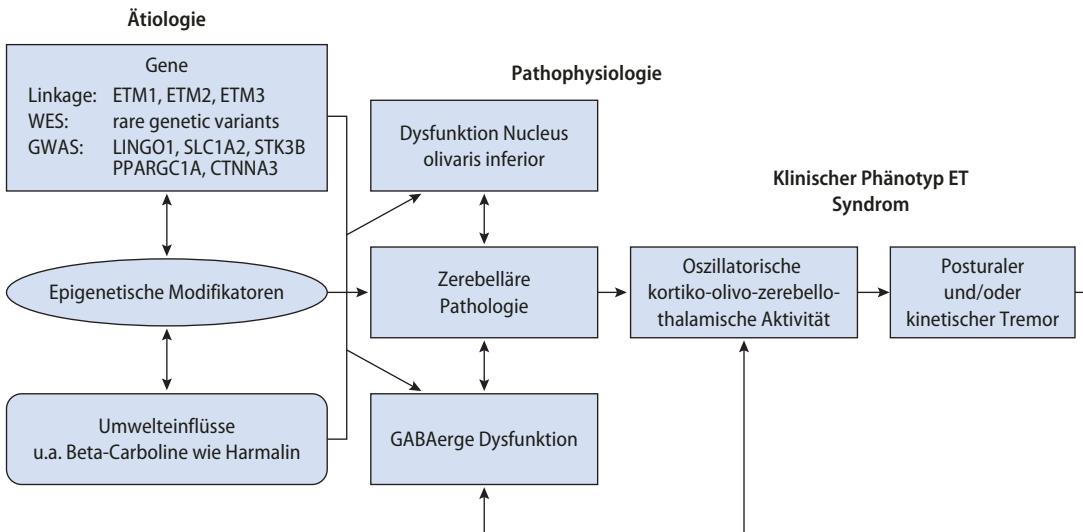


**Abb. 9.13** Zentrales Tremornetzwerk. Vereinfachte schematische Darstellung des zentralen Oszillatorennetzwerks bei Tremor. Gerade Pfeile zeigen Interaktionen im Netzwerk an, die zu Willkürbewegungen führen. Gebogene Pfeile geben Interaktionen im Netzwerk wieder, die sich intermittierend koppeln (symbolisiert durch unterbrochene Pfeillinien, sog. „feedforward/feedback loops“) und Bewegungsschleifen bilden können, was zu unwillkürlicher Oszillation und zum Tremor führt. (Modifiziert nach Raethjen und Deuschl 2012)

Bislang ist nicht geklärt, welche Mechanismen Einfluss auf den Kreislauf haben und zur Entstehung des Tremors beitragen. Der Tremor kann entweder aufgrund einer pathologischen oszillativen Aktivität im Thalamus und Teilen des Motorkortex im Kreislauf entstehen oder aufgrund mangelhafter „feedforward/feedback loops“, die den Kreislauf destabilisieren, was wiederum zu Oszillationen im Kreislauf führt. Für Letzteres spricht, dass der ET durch Willkürbewegungen initiiert wird und, dass das Einsetzen der agonistischen Bursts (Induktion repetitiver Spike-Aktivität beim Aktionspotenzial einer Zelle) während der willkürlichen Aktivierung beim essenziellen Tremor verändert ist.

### 9.3.4.3 Dysfunktion des Nucleus olivaris inferior und des Nucleus dentatus

Einen möglichen weiteren Oszillatoren im KOCT-Kreislauf stellt der Nucleus olivaris inferior dar (Abb. 9.14). Der Nucleus olivaris inferior ist im Harmalin-Mausmodell (Harmalin: psychoaktives Indolalkaloid aus der Gruppe der Harman-Alkaloide, Beta-Carboline) mit einem dem ET ähn-



■ Abb. 9.14 Ätiologie und Pathophysiologie des essenziellen Tremors. Dieses hypothetische Schema verbindet genetische, epigenetische und Umweltfaktoren mit der GABAergen, oliven und zerebellären Dysfunktion, die

zur oszillären (Über-)Aktivität mit Rückkopplungsmechanismen im KOCT-Netzwerk führen kann und im Aktionstremorphänotyp resultiert

lichen Tremor assoziiert und zeigt eine hohe Expression von EAAT2, dem Haupt-Glutamat-Wiederaufnahmeverporter, der auch im Rahmen einer genomweiten Assoziationsstudie beim essenziellen Tremor mit der Erkrankung assoziiert ist. Der Nucleus dentatus, der das größte Kerngebiet im Zerebellum darstellt, erscheint in der Literatur als weiterer möglicher Oszillatator.

Elektrophysiologische Studien haben gezeigt, dass ein Tremor durch rhythmische Stimulation in verschiedenen Hirnarealen evoziert werden kann (Thalamus und Kleinhirn), was gegen das Vorhandensein nur eines Oszillators spricht. Dies unterstützt die Vermutung, dass die Oszillationen vielmehr von einem Netzwerk verschiedener Oszillatoren ausgehen; die genaue Dysfunktion des Netzwerkes (Oszillatator, Instabilität oder beides) ist noch nicht geklärt.

#### 9.3.4.4 Weitere Hypothesen

Neben der KOCT-Netzwerkhypothese existieren noch zwei weitere Theorien, die die Dysfunktion des KOCT-Netzwerkes beim ET erklären könnten:

- die GABA-Hypothese und
- die Hypothese der zerebellären Degeneration (■ Abb. 9.14).

Die Hypothese, dass der ET durch eine GABAerge Dysfunktion ausgelöst werden kann, wird von PET-Bildgebungsstudien, die eine veränderte Bin-

dung von <sup>11</sup>C-Flumazenil an GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren im ventralen Thalamus, dem Nucleus dentatus und prämotorischen Kortex gezeigt haben, unterstützt. Eine Studie an postmortalem Gewebe von ET-Patienten zeigte eine Reduktion von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren (Reduktion um 35%) und GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren (Reduktion um 22–31%) im Nucleus dentatus. Auch in anderen Hirnarealen fanden sich postmortale Marker einer GABAergen Dysfunktion, so z. B. im Nucleus caeruleus und im Pons (Merner et al. 2012). Der GABAergen Dysfunktion wird eine Disinhibition des Nucleus dentatus zugeschrieben, die dann in oszillativer Aktivität resultiert, die wiederum auf das KOCT-Netzwerk einwirkt.

Wie oben beschrieben gibt es keine sicheren Hinweise auf eine Neurodegeneration beim ET. In Einzelarbeiten wurden strukturelle Veränderungen der Purkinje-Zellen und benachbarter neuronaler Zellen, eine geringere Dichte der Purkinje-Zellen, Veränderungen in den synaptischen Verschaltungen von Purkinje-Zellen und Purkinje-Zell-Heterotopen beschrieben. Eine Dysfunktion der zerebellären Purkinje-Zellen könnte ebenfalls zu einer Dysfunktion im KOCT-Netzwerk führen, was wieder zu einer mangelhaften Inhibition des Nucleus dentatus und einem Beitrag zu Oszillationen und einer Instabilität innerhalb des KOCT-Netzwerks führen könnte und somit zu einer beeinträchtigten Koordination der willkürlichen Bewegungen beiträgt.

### 9.3.5 Therapie

#### 9.3.5.1 Medikamentöse Therapie

Aufgrund der bislang nicht geklärten Ursache des essenziellen Tremors fehlen kausale Therapieansätze.

Seit langem sind nichtselektive Betablocker, insbesondere Propranolol, in der Behandlung der Erkrankung etabliert. Vermutlich wirken Substanzen wie **Propranolol** an mehreren Stellen gleichzeitig: Obgleich der genaue Mechanismus des anti-tremorigen Effekts nicht vollständig verstanden ist und weitgehend Übereinstimmung darüber herrscht, dass der ET im *zentralen Nervensystem* generiert wird, ist eine Blockierung nicht kardioselektiver  $\beta_2$ -Adrenozeptoren in peripheren Muskel-spindeln wohl größtenteils verantwortlich für die tremorreduzierende Wirkung von Propranolol. Eine Modulierung zentraler Tremoroszillatoren durch Blut-Hirn-Schranken-gängige  $\beta_2$ -Adrenozeptorblocker wird ebenfalls angenommen. Aufgrund dieser Wirkung verwenden unter anderem Sportschützen Betablocker missbräuchlich. Für bestimmte Sportarten stehen Betablocker daher auf der Doping-Liste.

Das Antikonvulsivum **Primidon** moduliert überwiegend zentrale Tremoroszillatoren, wobei es besonders bei Tremores mit starker Tremoramplitude Wirkung zeigt. Primidon wird im Körper zumindest teilweise zu Phenobarbital verstoffwechselt und wirkt über eine Verstärkung der GABAergen Hemmung an GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren. Die Begleiterscheinungen bei der Einnahme umfassen bei rund einem Viertel der Patienten Müdigkeit, Übelkeit und Schwindel.

Propranolol und Primidon alleine oder in Kombination sind Mittel der 1. Wahl zur Behandlung des ET. Insgesamt haben die eingesetzten Medikamente insbesondere einen Effekt auf die posturale Komponente des Hand- und Armtremors; der Intentionstremor sowie Kopf- und Stimmtrömmer sprechen häufig nur ungenügend an. Eine Behandlung mit **Botulinumtoxin A** in die kraniale Muskulatur des Halses erzielt in einigen Fällen in Kombination mit Propranolol einen zufriedenstellenden Effekt. Botulinumtoxin hemmt die Erregungsübertragung von den Nervenzellen zum Muskel, wodurch die Kontraktion des Muskels je nach Dosierung des Gifts schwächer wird oder ganz ausfällt.

#### 9.3.5.2 Operativ-stereotaktische Therapie

Patienten, denen medikamentös nicht ausreichend geholfen werden kann und die unter alltagsrelevanten Einschränkungen leiden, stehen invasive Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Die tiefe Hirnstimulation (THS), die seit ca. 20 Jahren klinische Anwendung findet, stellt das etablierte stereotaktische Verfahren dar. Bei der THS werden stereotaktisch Elektroden in den Nucleus ventralis intermedius (VIM) des Thalamus bzw. in die unmittelbar subthalamisch gelegene Region der Zona incerta eingebracht, die dann dauerhaft hochfrequent stimuliert werden. Die Stimulationselektroden werden beim essenziellen Tremor, der typischerweise beide Körperseiten betrifft, in der Regel bilateral implantiert.

Inzwischen ist ein meist über Jahre anhaltender Effekt der tiefen Hirnstimulation in verschiedenen Studien gut belegt und die THS in spezialisierten Zentren zur Routinebehandlung des ET geworden und der medikamentösen Therapie in ihrer Effektivität auch bei Kopf- und Intentionstremor deutlich überlegen (Rehncrona et al. 2003).

Neben der THS ist das Verfahren mit fokussiertem Ultraschall, bei dem eine gezielte Thermo-koagulation der Zielregion im Thalamus mit konsekutiver Vernarbung erfolgt, in der klinischen Etablierung begriffen (Elias et al. 2016). Die Thalamotomie wurde jedoch bislang nur unilateral durchgeführt.

Der genaue Wirkmechanismus der tiefen Hirnstimulation auf die Tremorausprägung ist bislang nicht vollständig geklärt. Aus elektrophysiologischen Untersuchungen ist bekannt, dass das KOCT-Netzwerk (sowohl subkortikale als auch kortikale Regionen einschließend) maßgeblich an der Entstehung von Tremoroszillationen beteiligt ist. Der Thalamus stellt dabei wahrscheinlich eine Art „Flaschenhals“ dar, über den die kortikalen und subkortikalen Anteile synchronisiert werden müssen, um das volle Ausmaß der oszillatorischen Aktivität in der Peripherie aufrechtzuerhalten. Dabei befinden sich im Thalamus große Neuronenpopulationen, die selbst in der Lage sind, solche oszillatorische Aktivität aufrechtzuerhalten und zu verstärken. Es erscheint somit plausibel, dass eine Ausschaltung (Thermokoagulation) oder Hemmung bzw. Desynchronisation (tiefe Hirnstimulation) dieser entscheidenden Schaltstelle im zentralen Tremornetzwerk zu einer er-

heblichen Reduktion der oszillatatorischen Aktivität und damit des peripheren Tremors führt.

## Frage zur Lernkontrolle

- Welche zerebellären Strukturen werden in der Pathophysiologie des essenziellen Tremors (ET) vermutet?
- Warum kann Alkohol eine Reduktion der Tremorsymptomatik bewirken?
- Was sind Oszillatoren und wo werden sie beim ET vermutet?

## Literatur

### Literatur zu ▶ Abschn. 9.1

- Borbely AA, Achermann P (1999) Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms* 14 (6): 557–568
- Burgess CR, Scammell TE (2012) Narcolepsy: neural mechanisms of sleepiness and cataplexy. *J Neurosci* 32 (36): 12305–12311
- Cajochen C (2009) Schlaflregulation. *Somnologie* 13: 64–71
- Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S, Maret S, Pradervand S, Dauvilliers Y, Leendreux M, Lammers GJ, Donjacour CE, Du Pasquier RA et al. (2010) Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest* 120 (3): 713–719
- Dauvilliers Y, Siegel JM, Lopez R, Torontali ZA, Peever JH (2014) Cataplexy—clinical aspects, pathophysiology and management strategy. *Nat Rev Neurol* 10 (7): 386–395
- Dye TJ, Gurbani N, Simakajornboon N (2016) Epidemiology and Pathophysiology of Childhood Narcolepsy. *Paediatr Respir Rev* 25: 14–18
- Elixmann I, Steudel WI (2016) In: Leonhardt S, Walter M (Hrsg) Analyse und Regelung des Hirndrucks beim Hydrozephalus. In: *Medizintechnische Systeme*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 400, Abb. 12.33
- Hallmayer J, Faraco J, Lin L, Hesselson S, Winkelmann J, Kawashima M, Mayer G, Plazzi G, Nevsimalova S, Bourgin P et al. (2009) Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat Genet* 41 (6): 708–711
- Hor H, Katalik Z, Dauvilliers Y, Valsesia A, Lammers GJ, Donjacour CE, Iranzo A, Santamaria J, Peraita Adrados R, Vicario JL et al. (2010) Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nat Genet* 42 (9): 786–789
- Masoudi S, Ploen D, Kunz K, Hildt E (2014a) The adjuvant component alpha-tocopherol triggers via modulation of Nrf2 the expression and turnover of hypocretin in vitro and its implication to the pandemic influenza vaccine in Quebec. *PLoS One* 9 (9): e108489
- Masoudi S et al. (2014b) The adjuvant component alpha-tocopherol triggers via modulation of Nrf2 the expression and turnover of hypocretin in vitro and its implication to the development of narcolepsy. *Vaccine* 2014; 32 (25): 2980–2988
- Montplaisir J, Petit D, Quinn MJ, Ouakki M, Deceuninck G, Desautels A, Mignot E, De Wals P (2015) Risk of narcolepsy associated with inactivated adjuvanted (AS03) A/H1N1 (2009) Scammell TE: Narcolepsy. *N Engl J Med* 373 (27): 2654–2662
- Oberle D, Pavel J, Mayer G, Geisler P, Keller-Stanislawski B, German Narcolepsy Study Group (2017) Retrospective multicenter matched case-control study on the risk factors for narcolepsy with special focus on vaccinations (including pandemic influenza vaccination) and infections in Germany. *Sleep Med* 34: 71–83
- Overeem S, van Nues SJ, van der Zande WL, Donjacour CE, van Mierlo P, Lammers GJ (2011) The clinical features of cataplexy: a questionnaire study in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency. *Sleep Med* 12 (1): 12–18
- Paul-Ehrlich-Institut (2016) Aktuelle Informationen zu Narkolepsie im zeitlichen Zusammenhang mit A/H1N1 Influenzaimpfung. <https://www.pei.de/DE/Arzneimit-telsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/narkolepsie/narkolepsie-studien-europa.html>
- Picchioni D, Hope CR, Harsh JR (2007) A case-control study of the environmental risk factors for narcolepsy. *Neuroepidemiology* 2007; 29 (3–4): 185–192
- Plazzi G, Pizza F, Palaia V, Franceschini C, Poli F, Moghadam KK, Cortelli P, Nobili L, Bruni O, Dauvilliers Y et al. (2011) Complex movement disorders at disease onset in childhood narcolepsy with cataplexy. *Brain* 134 (Pt 12): 3477–3489
- Winkelmann J, Lin L, Schormair B, Kornum BR, Faraco J, Plazzi G, Melberg A, Cornelio F, Urban AE, Pizza F et al. (2012) Mutations in DNMT1 cause autosomal dominant cerebellar ataxia, deafness and narcolepsy. *Hum Mol Genet* 21 (10): 2205–2210

### Literatur zu ▶ Abschn. 9.2

- Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH (1965) Symptomatic Occult Hydrocephalus with Normal Cerebrospinal-Fluid Pressure. *New Engl J Med* 273 (3): 117–126
- Bateman GA (2008) The Pathophysiology of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Cerebral Ischemia or Altered Venous Hemodynamics? *AJNR Am J Neuroradiol* 29 (1): 198–203
- Berlit P (Hrsg) (2012) *Klinische Neurologie*, 3. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 794
- Bradley WG (2002) Cerebrospinal fluid dynamics and shunt responsiveness in patients with normal-pressure hydrocephalus. *Mayo Clinic Proceedings* 77 (6): 507–8
- De Mol J (1986) Neuropsychological symptomatology in normal pressure hydrocephalus. *Schweizer Arch Neurol Psychiat* (Zürich, Switzerland; 1985), 137 (4): 33–45
- Greitz D (2002) On the active vascular absorption of plasma proteins from tissue: rethinking the role of the lymphatic system. *Med Hypoth* 59: 696–702
- Greitz D (2004) Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. *Neurosurg Rev* 27: 145–165
- Hakim CA, Hakim R, Hakim S (2001) Normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery Clinics of North America* 12 (4): 761–73

- 9
- Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, Jensen C, Skoog I, Wikkelsø C (2014) Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology* 82 (16): 1449–54
- Jurcoane A, Keil F, Szelenyi A, Pfeilschifter W, Singer OC, Hattingen E (2014) Directional diffusion of corticospinal tract supports therapy decisions in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neuroradiology* 56 (1): 5–13
- Lenfeldt N, Larsson A, Nyberg, L et al. (2008). Idiopathic normal pressure hydrocephalus: increased supplementary motor activity accounts for improvement after CSF drainage. *Brain* 131 (11): 2904–2912
- Krishnamurthy S, Li J (2014) New concepts in the pathogenesis of hydrocephalus. *Transl Pediatr* 3 (3): 185–194
- Levine DN (2008) Intracranial pressure and ventricular expansion in hydrocephalus: Have we been asking the wrong question? *J Neurol Sci* 269 (1–2): 1–11
- Linn J, Wiesmann M, Brückmann H (Hrsg) (2011) *Atlas der klinischen Neuroradiologie des Gehirns*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Momjian S, Owler BK, Czosnyka Z, Czosnyka M, Pena A, Pickard JD (2004) Pattern of white matter regional cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Brain* 127 (5): 965–972
- Owler BK, Pickard JD (2001) Normal pressure hydrocephalus and cerebral blood flow: a review. *Acta Neurologica Scandinavica* 104 (6): 325–342
- Paulus W, Schröder JM (2012) *Neuropathologie*. In: Klöppel G, Kreipe HH, Remmele W (Hrsg) Springer, Berlin Heidelberg New York
- Sakka L, Coll G, Chazal J (2011) Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* 128 (6): 309–316
- Spiegelberg A, Preuß M, Kurtcuoglu V (2016) B-waves revisited. *Interdisciplinary Neurosurgery* 6: 13–17
- Stephensen H, Tisell M, Wikkelsø C (2002) There is no transmantle pressure gradient in communicating or non-communicating hydrocephalus. *Neurosurgery* 50 (4): 763–771
- Jenkins IH, Bain PG, Colebatch JG et al. (1993) A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann Neurol* 34: 82–90
- Kuhlenbaumer G, Hopfner F, Deuschl G (2014) Genetics of essential tremor: meta-analysis and review. *Neurology* 82: 1000–1007
- Louis ED, Ferreira JJ (2010) How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 25: 534–541
- Merner ND, Girard SL, Catoire H et al. (2012) Exome sequencing identifies FUS mutations as a cause of essential tremor. *Am J Hum Genet* 91: 313–319
- Raethjen J, Deuschl G (2012) The oscillating central network of essential tremor. *Clin Neurophysiol* 123: 61–64
- Rehncrona S, Johnels B, Widner H, Tornqvist AL, Hariz M, Sydow O (2003) Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Mov Disord* 18: 163–170
- Stefansson H, Steinberg S, Petursson H et al. (2009) Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet* 41: 277–279
- Thier S, Lorenz D, Nothnagel M et al. (2012) Polymorphisms in the glial glutamate transporter SLC1A2 are associated with essential tremor. *Neurology* 79: 243–248
- Unal Gulsuner H, Gulsuner S, Mercan FN et al. (2014) Mitochondrial serine protease HTRA2 p.G399S in a kindred with essential tremor and Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 111 (51): 18285–90.
- doi: 10.1073/pnas

### Literatur zu ▶ Abschn. 9.3

- Bain PG, Findley LJ, Thompson PD et al. (1994) A study of hereditary essential tremor. *Brain* 117 (Pt 4): 805–824
- Berger UV, Hediger MA (1998) Comparative analysis of glutamate transporter expression in rat brain using differential double *in situ* hybridization. *Anat Embryol* 198: 13–30
- Deuschl G, Petersen I, Lorenz D, Christensen K (2015) Tremor in the elderly: Essential and aging-related tremor. *Mov Disord* 30: 1327–1334
- Elble RJ (2016) The essential tremor syndromes. *Curr Opin Neurol* 29: 507–512
- Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG et al. (2016) A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med* 375: 730–739
- Fang W, Chen H, Wang H et al. (2016) Essential tremor is associated with disruption of functional connectivity in the ventral intermediate Nucleus–Motor Cortex–Cerebellum circuit. *Hum Brain Mapp* 37: 165–178

# Serviceteil

**Glossar** – 264

**Sachverzeichnis** – 268

## Glossar

---

**ADC** ADC steht für „apparent diffusion coefficient“. Hierbei handelt es sich um eine MRT-Darstellung, die im Rahmen der Ischämiediagnostik angewendet wird. Beim akuten ischämischen Schlaganfall wird eine diffusionsgewichtete Sequenz genutzt, um den akuten Infarkt darzustellen. Durch die wiederholte Durchführung der DWI-Sequenz mit unterschiedlich gewichteten Diffusionsmessungen lässt sich der Diffusionskoeffizient („apparent diffusion coefficient“ = ADC) errechnen.

**Alien-limb-Phänomen** Das Alien-limb-Phänomen beschreibt das Fremdheitserleben einer Extremität. Patienten empfinden hierbei einen Körperteil (z. B. den eigenen Arm oder das Bein) als nicht zum Körper gehörend. Das Symptom tritt typischerweise im Rahmen der kortikobasalen Degeneration auf, hier jedoch auch nur in ca. 20–30% der Fälle.

**Amyloidosen** Amyloidosen sind eine Gruppe unterschiedlicher Erkrankungen mit pathologischen Amyloidablagerungen im Extra- und Intrazellulärraum. Amyloide sind abnorm gefaltete Proteine, die zumeist in starrer Fibrillenstruktur auftreten und histochemisch mittels Kongorot-Färbung darstellbar sind. Amyloidosen können beinahe jedes Organ betreffen und zu einer entsprechenden Funktionseinschränkung führen.

**Antigenmodulation** Antigenmodulation ist die Fähigkeit eines Antikörpers, zwei Antigenmoleküle so miteinander zu vernetzen, dass es zur beschleunigten Endozytose und dem Abbau der vernetzten Antigene kommt.

**Atmungskette** Die Atmungskette ist ein zentrales Element des zellulären Energietstoffwechsels und besteht aus mehreren chemischen Reaktionskomplexen in der Mitochondrienmembran. Ein mehrstufiger Transfer elektrisch geladener Teilchen ist Voraussetzung für die Synthese von ATP.

**Beriberi** Beriberi ist eine durch einen Mangel an Thiamin (Vitamin B1) hervorgerufene Erkrankung, die insbesondere zu Schäden der peripheren Nerven- und (Herz-)Muskelzellen führen kann. Besonders vulnerabel sind Zellen mit einem hohen Glukoseumsatz.

**Besinger-Score (auch Besinger-Toyka-Score)** Der Besinger-Score (auch Besinger-Toyka-Score) wird zur klinischen Beurteilung des Schweregrades einer Myasthenia gravis genutzt. Hierbei werden Punktewerte (von 0 = „normal“ bis 3 = „schwer“) für bis zu 8 Einzelitems erhoben. Der Punktewert wird durch die Anzahl der Einzelitems geteilt.

**Beta-Faltblattstruktur** Die Beta-Faltblattstruktur ist eine Sekundärstruktur von Proteinen, wobei die Anordnung der Polypeptidketten flächenhaft einer Ziehharmonika ähnelt.

**Betz-Pyramidenzellen** Betz-Pyramidenzellen kommen als Zelltyp im primär motorischen Kortex (Area 4 des Gyrus praecentralis) vor. Sie besitzen einen großen dreieckigen Zellkörper und entsprechen funktionell dem ersten Motoneuron. Ihre stark myelinisierten, schnell leitenden Axone stellen die wichtigste Efferenz der Pyramidenbahn dar und bilden über Kollateralen glutamaterge exzitatorische Synapsen mit den motorischen Vorderhornzellen.

**Bridging-Moleküle** Bridging-Moleküle können an der Interaktion zwischen mikrobiellen Adhäsinen und Rezeptoren der Endothelzelle beteiligt sein.

**Bystander-Effekt** Als Bystander-Effekt wird eine Antigenunabhängige Aktivierung autoreaktiver T-Zellen in einem „entzündlichen Milieu“ bezeichnet. Zu dieser Aktivierung kommt es wahrscheinlich unter anderem durch Zytokine oder durch sog. ko-stimulatorische Moleküle.

**Caspasen** Caspasen (Cysteine-dependent Aspartate-specific Protease) sind intrazelluläre Proteasen, die eine Peptidbindung hinter Aspartatresten spalten. Sie sind bei der Einleitung der Apoptose beteiligt. Eine Einteilung in Effektor- und Adaptercaspasen ist möglich.

**„coiled bodies“** „Coiled bodies“ sind komma- oder 6-förmig konfigurierte Einschlüsse, die sich typischerweise in Oligodendrozyten finden. Sie bestehen aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein und haben eine wichtige Bedeutung bei unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen wie atypischen Parkinson-Syndromen (z. B. MSA oder PSP) oder beim Morbus Alzheimer.

**Kollagen Q** Kollagen Q (ColQ) ist ein Protein mit einer Tripel-Helix-Struktur, das an der Verankerung von Acetylcholinesterase an der synaptischen Basallamina beteiligt ist.

**Cowdry-Körper** Cowdry-Körper sind eosinophile Kern-einschlüsse, die aus Nukleinsäure und Protein bestehen. Sie finden sich in Zellen, die mit Herpes-simplex-Virus, Varicella-zoster-Virus und Zytomegalievirus infiziert sind. Sie sind nach Edmund Cowdry benannt.

**Cytochrome** Cytochrome sind Hämoproteine, die in Mitochondrien vorkommen und als partikelgebundene Redoxkatalysatoren bei der Zellatmung fungieren.

**eNOS-Entkoppelung** Die endotheliale Stickstoffmonoxid synthase (eNOS) katalysiert die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) aus der Aminosäure L-Arginin und hat u. a. Bedeutung für die Blutdruckregulation und Entwicklung einer Arteriosklerose. Die eNOS-Entkoppelung beschreibt die von der katalytischen Reaktion von Arginin entkoppelte Produktion von Superoxid anstatt Stickstoffmonoxid. Superoxid und Stickstoffmonoxid reagieren

gemeinsam zu Peroxynitrit. Dieses wiederum erhöht den oxidativen Stress in den Blutgefäßen und spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

**ektope Aktivierung** Eine ektone Aktivierung ist eine spontane Erregungsbildung im Neuron ohne adäquaten Stimulus.

**Erythromelalgia** Erythromelalgia ist eine seltene, vererbte oder sekundär erworbene Erkrankung (z. B. im Rahmen eines arteriellen Hypertonus oder einer Polycythaemia vera), die sich durch eine anfallsartige, meist durch Wärmeexposition ausgelöste Rötung und Schmerzen an den Extremitäten präsentiert.

**Exzitotoxizität** Als Exzitotoxizität wird der schädigende Einfluss einer dauerhaften Stimulation auf eine Nervenzelle bezeichnet.

**Founder-Effekt** Founder-Effekt bezeichnet eine verminderte geno- und phänotypische Variabilität bei isolierten Populationen. Bedingt durch die geringere Anzahl an Allelen können sich Erbkrankheiten verstärkt darstellen.

**„Gain of function“** Eine Mutation führt zu einer Verstärkung der Genaktivität oder zu einer neuen Funktion des Gens.

**Gangliosidosen** Gangliosidosen sind Lipidspeichererkrankungen, die durch Akkumulation von Gangliosiden (wasserunlösliche Lipide) entstehen (GM1-, GM2- und GM3-Gangliosidose). Die abnorme Speicherung der Ganglioside in Neuronen kann zu Schädigungen des peripheren und zentralen Nervensystems führen.

**Hexanukleotid-Repeat-Expansionen** Als Hexanukleotid-Repeat-Expansionen werden Expansionen von Einheiten aus 6 Basen, z. B. GGGCCC, bezeichnet. Wie andere Repeat-Expansionen (z. B. Expansionen von Basentriplets) können diese Expansionen zu vererbaren Erkrankungen führen. Diese Erkrankungen werden danach unterschieden, ob es sich um für Aminosäuren kodierende (z. B. Chorea Huntington, spinozerebelläre Ataxie Typ 1, 2, 6, 7, 17 etc.) oder nicht kodierende Repeat-Expansionen (Friedreich-Ataxie, myotone Dystrophie Typ 1 und 2, spinozerebelläre Ataxie Typ 8, 10, 12 etc.) handelt.

**Hot-cross-bun-Zeichen, Semmel-Zeichen** Als Hot-cross-bun-Zeichen oder Semmel-Zeichen wird eine kreuzförmige Signalsteigerung im Pons in der Fluid-attenuated-inversion-recovery- (FLAIR-) und T2-Wichtung bezeichnet, die sich häufig bei der Multisystematrophie findet. Es ist Ausdruck der Degeneration der pontinen Neurone und transversalen Bahnen im Brückenfuß.

**Immunadsorption** Die Immunadsorption ist ein Verfahren zur extrakorporalen Depletion von Antikörpern aus dem Plasma.

**Integrine** Integrine sind in der Zellmembran verankerte Proteine, die zur Signalübertragung eine essenzielle Verbindung zwischen zwei Zellen oder zwischen einer Zelle und der Extrazellulärmatrix herstellen.

**Kainat-Rezeptor** Der Kainat-Rezeptor gehört wie der AMPA-Rezeptor und der NMDA-Rezeptor zu den ionotropen Glutamatrezeptoren. Er ist ein tetramerer Ionenkanal und primär für Natrium und Kalium leitfähig, gering auch für Kalzium.

**Kolibri-Zeichen** Auch „Hummingbird-Zeichen“: Im Rahmen einer PSP häufig im Sagittalschnitt des CT erkennbare morphologische Auffälligkeit des Hirnstamms, wobei das atrope Mesenzephalon an den Kopf (Schnabel zum Chiasma opticum) und der unbeeinträchtigte Pons an den Körper eines Kolibris erinnert.

**Komplementsystem** Das Komplementsystem besteht aus über 20 Proteinen und ist Teil des humoralen Immunsystems. Nach einer kaskadenartigen Aktivierung bedeckt es die Oberfläche von Erregern und hilft bei der Phagozytose.

**Konjugatimpfstoff** Ein Konjugatimpfstoff oder auch konjugierter („vereinigter“) Impfstoff besteht zum einen aus dem die eigentliche Antikörperbildung auslösenden Antigen, zum anderen aus einem Protein, an dem es gebunden ist. Konjugatimpfstoffe werden meist aufgrund der nur geringen Wirkung des Antigens allein insbesondere bei der Impfung von Kindern eingesetzt.

**Korsakow-Syndrom** Das Korsakow-Syndrom ist eine durch eine ausgeprägte anterograde und retrograde Amnesie gekennzeichnete Erkrankung. Es tritt häufig im Verlauf einer Wernicke-Enzephalopathie im Rahmen eines Thiaminmangels auf und wird als chronische Phase der Erkrankung aufgefasst. Zur Klinik gehören typischerweise Desorientierung, Sekundengedächtnis und Konfabulationen, die die Gedächtnislücken füllen.

**Laplace-Gesetz** Das Laplace-Gesetz beschreibt in Bezug auf Gefäße den Zusammenhang zwischen Wandspannung, einwirkendem Druck und Wanddicke. Hierbei wird das Gefäß idealisiert als Zylinder betrachtet:  $K = P_{tm} \times r/d$  ( $K$  = Wandspannung;  $P_{tm}$  = transmuraler Druck;  $r$  = Gefäßinnenradius;  $d$  = Wanddicke).

**Lipidperoxidation** Lipidperoxidation ist die oxidative Degradation von Lipiden, wobei Lipide Elektronen an reaktive Radikale abgeben. Kommt es zur Kettenreaktion, können lipidhaltige Zellmembranen geschädigt werden.

**„Loss of function“** Eine Mutation führt zu einem Verlust der Genaktivität.

**Lymphorrhagie** Häufig herdförmige, lymphozytäre Infiltrate im Muskel als Zeichen einer Immunreaktion.

**Morbus Gaucher** Morbus Gaucher ist eine autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit. Durch eine verminderte Aktivität des Enzyms Beta-Glucocere-

brosidase reichern sich Glucocerebroside in Makrophagen und Monozyten an, was letztlich zu multiplen Organschädigungen führen kann.

**Morbus Niemann-Pick** Morbus Niemann-Pick ist eine durch einen Defekt der Sphingomyelinase gekennzeichnete, vererbte Sphingomyelinlipidose, die zu einer Schädigung verschiedener Organe führen kann.

**„Metabolic-flux hypothesis“** Die Metabolic-flux-Hypothese ist eine Hypothese, die die pathogenetische Bedeutung von oxidativem Stress für die Zellschädigung durch einen erhöhten metabolischen Umsatz infolge einer verstärkten Aktivität der Aldosereduktase beinhaltet.

**MHC** Der MHC („major histocompatibility complex“) beschreibt einen Komplex an Genen, der auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 lokalisiert sind. Die Proteine der kodierenden Gene haben eine Bedeutung für die Wechselwirkung zwischen T-Lymphozyten und Antigen-präsentierenden Zellen (APC) im Rahmen der Immunantwort. Es werden 3 MHC-Klasse-Komplexe unterschieden: MHC I: extrazelluläre Proteinkomplexe auf der Oberfläche von Zellen, die der Antigenpräsentation für zytotoxische T-Zellen dienen; MHC II: von Antigen-präsentierenden Zellen (APC) präsentiert und von T-Helferzellen (CD4+T-Zellen) erkannt; MHC III: Komplementfaktoren und verschiedene Zytokine.

**Mikrogliaknötchen** Mikrogliaknötchen sind knötchenförmige Ansammlungen von Mikrogliazellen, die im Rahmen unterschiedlicher Erkrankungen wie virusinduzierten Enzephalitiden, aber auch bei Sepsis oder bei chronisch entzündlichen ZNS-Erkrankungen im Hirnparenchym (zumeist in HE-Färbung) nachgewiesen werden können.

**Mitochondriopathien** Mitochondriopathien sind Erkrankungen, die auf einer fehlerhaften Funktion oder Schädigung von Mitochondrien basieren. Die Folge sind zumeist Multisystemerkrankungen mit variabler Symptomausprägung.

**Mollaret-Meningitis** Die Mollaret-Meningitis ist eine zumeist viral ausgelöste, aseptische Hirnhautentzündung mit gutartigem Verlauf. Erreger ist häufig das Herpes-simplex-Virus Typ 2, die Erkrankung kann jedoch auch infolge einer Infektion mit VZV oder CMV auftreten.

**Nanotunnel** Nanotunnel können bei Stress in die Zellmembran eingebaut werden und können den Übertritt pathologischer Substrate von einer Zelle zur nächsten ermöglichen.

**Neprilysin** Ein zu den membrangebundenen Metalloproteasen gehörendes Enzym, das für den extrazellulären Abbau zahlreicher Peptidhormone verantwortlich ist und eine große Bedeutung für den Amyloidstoffwechsel hat.

**Neurofibrilläre Tangles** Neurofibrilläre Tangles sind pathologische Aggregate aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein.

**Neuropil** Neuropil besteht aus den nichtmyelinisierten Dendriten benachbarter Zellen und Gliazellfortsätzen und dient vermutlich der Verknüpfung der Zellen untereinander und der Verbesserung der Informationsverarbeitung.

**Neurovaskuläre Einheit** Die neurovaskuläre Einheit ist ein Komplex aus Neuronen, Astrozyten, Perizyten, Gliazellen, glatten Muskelzellen und den Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke.

**Next Generation Sequencing** Next Generation Sequencing ist ein in der Humangenetik angewandtes Verfahren zur beschleunigten, parallelen Sequenzierung von DNA-Fragmenten in einem Sequenzierlauf.

**Pascal'sches Gesetz** Das Pascal'sche Gesetz berechnet den hydrostatischen Druck für Flüssigkeiten in einem homogenen Schwerefeld:  $p(h) = \rho gh + p_0$  ( $p(h)$  = hydrostatischer Druck in Abhängigkeit von der Höhe des Flüssigkeitsspiegels;  $\rho$  = Dichte für Wasser;  $g$  = Erdbeschleunigung;  $h$  = Höhe des Wasserspiegels;  $p_0$  = Luftdruck).

**Pentosephosphatweg** Der Pentosephosphatweg ist ein alternativer Stoffwechselweg zum Abbau von Glukose, der von der Glykolyse abweigt.

**Perizyten** Perizyten sind der Außenwand von Kapillargefäßen anliegende Zellen, die die Kapillarstruktur stabilisieren und eine wichtige Rolle bei der Neubildung von Blutgefäßen spielen.

**Pinprick-Reize** Pinprick-Reize sind schmerzhafte mechanische Reize, die als piekend wahrgenommen werden und über A $\delta$ -Afferenzen vermittelt werden.

**Plasmapherese** Plasmapherese beschreibt die extrakorporale Abtrennung der Plasmafraktion vom restlichen Blut, um diese therapeutisch durch eine Substitutionslösung zu ersetzen.

**Putamen-Randzeichen** Als Putamen-Randzeichen wird ein hypointenses Putamen mit hyperintensem Randsaum in der T2-gewichteten MR-Darstellung bezeichnet, das sich häufig bei Multisystematrophien findet.

**Sarkomer** Das Sarkomer ist die kleinste funktionelle Einheit der Muskelfibrille und besteht aus kontraktilen Elementen (Aktin und Myosin), Verankerungsproteinen (Titin, Desmin, Aktinin etc.) und Regulatorproteinen (Troponin, Tropomyosin).

**Satellitose** Als Satellitose bezeichnet man die *perineurale* Zunahme von Zellen, vorwiegend von Oligodendrozyten, die infolge einer neuronalen Schädigung oder mit zunehmendem Alter auftreten kann.

**Segregieren** Segregieren bedeutet, dass das klinische Merkmal (in dem Fall essenzieller Tremor) mit dem genetischen Merkmal (= Basenveränderung) von einer an die nächste Generation weitergegeben wird. Das kann entweder autosomal-dominant oder rezessiv oder geschlechtsgebunden sein.

**Starling-Prinzip** Das Starling-Prinzip (auch: Frank-Starling-Mechanismus) beschreibt die Kraft-Spannungs-Beziehung am Herzen. Mit zunehmender Ventrikelpfannung nimmt das Schlagvolumen zu. Die Starling-Gleichung beschreibt den durch hydrostatische und onkotische Kräfte verursachten Nettofluss über einer kapillären Membran.

**Suszeptibilitätsgene** Suszeptibilitätsgene sind Gene, die die Empfänglichkeit für eine genetische Schädigung und damit verbundenen Erkrankungen erhöhen.

**Tufts** Tufts sind büschelartige Aggregate von abnorm phosphoryliertem Tau-Protein in Astrozyten.

**Zitratzyklus** Der Zitratzyklus dient, als Abbauweg des Kohlenhydrat-, Protein- und Fettstoffwechsels durch das Oxidieren von Acetyl-CoA, der Gewinnung von Elektronen für die Atmungskette.

# Sachverzeichnis

## A

- Absence 106
  - atonische 106
  - tonische 106
  - tonisch-klonische 106
- Acetylcholinesterase 136, 213
- Acetyl-CoA 167
- Aciclovir 85
- Acylcarnitin 186
- ADAM22 92
- ADAM23 92
- Adenosylcobalamin 176
- adherence junctions 70
- A-Fasern 180
- AGE 185
- Agrin 209
- Agrin-Rezeptor 209
- Aktionspotenziale 100
- Aldose-Reduktase 185
- Alien-limb-Phänomen 159, 264
- Allodynie 230
- Allokortex 104
- Alpha-Ketoglutarat-Dehydrogenase 167, 168
- Alpha-Liponsäure 186
- Alpha-Synuklein 129, 142, 148
- Alpha-Synukleinopathie 131
- Alpha-Tocopherol 244
- ALS. Siehe amyotrophe Lateralsklerose
- Alzheimer-Demenz 131
- AMAN 190
- Aminozucker 185
- Ammonshornsklerose 103
- Amyloid 25
- Amyloidangiopathie, zerebrale 14, 25
- Amyloidfibrillen 130, 139
- Amyloid-Kaskaden-Hypothese 134
- Amyloidose 264
- Amyloidplaques 157
- Amyloid-Precursor-Protein (APP) 133
- Amyloid- $\beta$  27, 30, 129, 133, 135
- amyotrophe Lateralsklerose (ALS) 118
  - Ausbreitung 124
  - Genetik 118
  - Pathophysiologie 123
- Anämie, megaloblastäre (perniziöse) 175
- Aneurysma
  - fusiformes 30
  - Gefäßrisikofaktoren 30
  - Ruptur 33
  - sakkuläres 30
  - verum 30
  - Wandspannung 32

## Anfall

- epileptischer 100
- faziobrachialer dystoner 93
- Jackson-Anfall 104
- myoklonischer 106
- Angststörung 154
- Anti-Aquaporin4-Autoantikörper 60
- Antidepressiva, in der Schmerztherapie 237
- Antigene, intrazelluläre neuronale 88
- Antigenmodulation 203, 264
- Antigen-präsentierende Zellen 59, 192
- Antikonvulsiva 109
  - Schmerztherapie 236
- Antikörper
  - monoklonaler 56
  - neuronale Oberflächenantigene 88
- Apathie 154
- APC 211
- ApoE4-Isoform 133
- Apolipoprotein E 28, 134
- Apoplex 2
- Apoptosom 186
- apparent diffusion coefficient 264
- Aquaporin 4 62
- Aquaporin-4-Kanal 170, 250
- ARAS 246
- Arbeitsgedächtnis 128
- Arteriosklerose 14
  - hyaline 21
- Arteriosklerose 11, 30
- Astrogirose 122
  - reaktive 131, 254
- Astrozyten 70, 168, 170
- Ataxie 54
- Aura
  - epigastrische 103
  - Migräneaura 216, 220
  - visuelle 105
- Autoimmunenzephalitis 86
- Autoimmunerkrankung
  - humorale 206
- Autoimmunregulator (AIRE) 211
- Automatismus
  - manueller 103
  - oraler 103
- Autophagozytose 120
- Autoregulation, zerebrale 2, 75
- Aa-Fasern 180
- A $\beta$ -Fasern 228
- A $\delta$ -Fasern 180, 228

## B

- Bacillus anthracis 74
- Bakteriämie 71
- Barorezeptorreflex 3
- Basalganglien, Anatomie 144
- Basalganglienschleifen 145
- Basalmembran 182
- Begleitödem 23
- Beriberi 264
- Besinger-Toyka-Score 264
- Beta-Faltblattstruktur 130, 149, 264
- Beta-Oxidation 173, 186
- Beta-Sekretase 133
- Betz-Pyramidenzellen 121, 264
- Bewegungsmodulation 145
- Bewusstseinsstörung 81
- Biglycan 208
- Bing-Horton-Syndrom 226
- Biomarker 226
- biopsychosoziales Modell der Schmerzverarbeitung 234
- Blickparese, progressive supranukleäre (PSP) 157
- Blutfluss, zerebraler 3, 35
- Blut-Hirn-Schranke 36, 59, 71, 133, 180
  - Aufbau/Funktion 69
  - Störungen 36
  - Thiamin 167
  - Zusammenbruch 73
- Blut-Nerven-Schranke 193
- Blutung
  - intrazerebrale 19
  - Subarachnoidalblutung 29
  - Warning-leak-Blutung 33
- Body-Mass-Index 127
- Botulinumtoxin A 238, 260
- Bridging-Moleküle 72
- Bulbus olfactorius 149
- Bunina-Körper 121
- Bursts, agonistische 258
- B-Wellen 253
- Bystander 61
- Bystander-Aktivierung 245
- Bystander-Effekt 209, 264
- B-Zellen 61
  - Aktivierung 84
  - Reifung 211
  - Rezeptoren 60

## C

- C9orf72-Gen 119
- CAA 27
- calcitonin gene-related peptide (CGRP) 216, 218, 219, 224, 225, 226, 231, 233

## Sachverzeichnis

- Campylobacter jejuni 191  
 Capsaicin 231, 237  
 Carbaminsäureester 213  
 Caspase 35, 264  
 centrencephale Theorie 106  
 cerebral small-vessel disease 20  
 C-Fasern 180, 228  
 choreatisch-ballistische Syndrome 146  
 chronische inflammatorisch  
 – demyelinisierende Polyradikulo-  
 neuropathie (CIPD) 194  
 Clomipramin 249  
 Cluster-Kopfschmerz 222  
 – Therapie 226  
 Cobalamin 171  
 coiled bodies 158, 264  
 Compliance, intrakranielle 37, 39, 41  
 conditioned pain modulation (CPM) 235  
 cortical spreading depolarisation (CSD)  
 41, 44, 220  
 cortical spreading ischaemia 46  
 Cowdry-Körper 264  
 Cowdry-Typ A 80, 83  
 Creutzfeld-Jakob-Erkrankung 126  
 cross linking 92, 203  
 Cross-β-Struktur 130  
 CSF-tissue-factor 46  
 Cytochrome 264  
 Cytochrom-P450-Familie 112
- D**
- danger-associated molecular patterns (DAMP) 131  
 Darmmotilitätsstörungen 153  
 Deafferenzierung 235  
 – peripher 236  
 – zentrale 236  
 Defizit, kognitives  
 – Demenz ▶ dort  
 – leichtes 154  
 Degenerationshypothese, unabhängige 125  
 Dekrement 203  
 delayed cerebral ischaemia 41  
 Delir 151  
 Delokalisation 122  
 Demenz 127, 137  
 – ALS 140  
 – Alzheimer-Typ 131  
 – Ausbreitung 136, 141  
 – Definition 128  
 – frontotemporale 118, 137  
 – Genetik 133  
 – Hydrozephalus 255  
 – Lewy-Körperchen-Demenz 129, 142, 157  
 – neurodegenerative 129  
 – Parkinson-Syndrom 154, 157  
 – Pathophysiologie 131  
 – Prodromalphase 131
- Demyelinisierung 182, 188, 191  
 – segmentale 188  
 Denervierung, sympathische 154  
 Depolarisation 100, 103, 104, 220  
 Depolarisationsshift 104  
 Depression 154  
 Dexamethason 76  
 Diabetes mellitus 181  
 – Typ-1-Diabetes 243  
 Dissektion 18  
 Dissemination  
 – räumliche 53  
 – zeitliche 53  
 Distickstoffmonoxid 177  
 Dopa-Decarboxylaseinhibitor 151  
 Dual-hit-Hypothese 150  
 Dura mater 216  
 Dying-Backward-Hypothese 125  
 Dying-Forward-Hypothese 125  
 Dyskinesie 151  
 – Levodopa-induzierte 153  
 Dysphagie 153  
 – neurogene 153  
 Dysplasie, fokale kortikale 104  
 dystone Syndrome 146
- E**
- EAN 191  
 early brain injury 33  
 Eculizumab 214  
 Edrophonium 213  
 EEG 100  
 Efflux-Carrier 70  
 Einblutung. Siehe auch Blutung  
 – Hirnstamm 168  
 – petechiale 168  
 Einschlüsse  
 – FUS-positive 122  
 – TDP-43 122  
 – TDP-43-immunreaktive 121  
 – Ubiquitin 121  
 – zytoplasmatische 157  
 – zytosolische 121  
 Einschlusskörperchen 147, 148  
 Eisbeuteltest 206  
 ektope Aktivierung 265  
 elektrischer Gradient 70  
 Elektroneurographie (ENG) 203  
 – Stimulation, repetitive supra-  
 maximale 203  
 El-Escorial-Kriterien 123  
 embolic stroke of undetermined sources 17  
 Embolie, arterioarterielle 10  
 Endothel 183  
 Endothelin 42  
 Endothelzelle 73  
 Endplatte, neuromuskuläre 201  
 Endplattenmyopathie 210  
 Endplattenpotenzial (EPP) 202  
 Endplattenpotenzial (EEP) 210  
 Enzephalitis  
 – Autoimmunenzephalitis 86  
 – Epilepsie 102  
 – GAD-Enzephalitis 95  
 – Herpes-Enzephalitis 77  
 – Herpes-simplex-Enzephalitis 88  
 – LGI1-Enzephalitis 91, 93  
 – limbische 86  
 – Meningoenzephalitis 66  
 – NMDAR-Enzephalitis 88, 91  
 Enzephalomyelitis, akute disseminierte 62  
 Enzephalopathie  
 – subkortikale arteriosklerotische (SAE) 16  
 – Wernicke-Enzephalopathie 166  
 Enzyminduktor 112  
 Enzyminhibitor 112  
 Ependymzellen 250  
 Ephrin B2 92  
 Epilepsie 100  
 – fokale 101  
 – generalisierte 105  
 – idiopathische 106  
 – kortikoretikuläre 106  
 – kryptogene 102  
 – Meningoenzephalitis 75  
 – mesiale Temporallappenepilepsie 103  
 – Okzipitallappenepilepsie 105  
 – Schwangerschaft 112  
 – Status epilepticus 100, 113  
 – symptomatischen 102  
 – Therapie 109, 114  
 Epilepsieprotokoll 101  
 epileptischer Anfall 100  
 epileptogene Zone 102  
 Epitopspezifität 95  
 Epstein-Barr Virus 55  
 Ergot Dopaminagonist 152  
 Erythromelalgie 231, 265  
 essentieller Tremor 255  
 Exsikkose 250  
 extrapyramidales System 144  
 Extrazellularmatrix 72  
 extreme delta brush 93  
 Exzitotoxizität 265
- F**
- False-transmitter-Hypothese 153  
 Fatigue 154  
 faziobrachialer dystoner Anfall 93  
 FBDS 94  
 Fehlfaltung 122  
 Fibrinolyse 46  
 Flow-void-Zeichen 40  
 Fluktuation 151  
 Folsäurefalle 175  
 Folsäuremangel 176

Formatio reticularis 228  
 Foscarnet 85  
 Founder-Effekt 120, 265  
 Frank-Starling-Mechanismus, Definition 267  
 freie Radikale 7  
 funikuläre Myelose 171  
 FUS-Gen 120  
 – Prozessierung 120

## G

GABA 100, 111  
 GABA-Hypothese 259  
 GAD 65 95  
 GAD 67 95  
 GAD-Enzephalitis 95  
 Gain-of-function-Mutation 231  
 Gamma-Aminobuttersäure 100  
 Gamma-Hydroxybutyrat 249  
 Ganglion sphenopalatinum 223  
 Ganglioside 189, 194  
 Gangliosidose 265  
 Gangstörung 254  
 Gaucher, Morbus 142  
 Gedächtnis 128  
 Gefäßruptur 33  
 Gefäßtonus 2  
 Genmutation 118  
 Giftstoffe, assoziiert mit Parkinson-Syndrom 160  
 Gliareaktion  
 – Astrogliareaktion 147  
 – Mikrogliareaktion 147  
 Gliose, reaktive 121, 176  
 Globus pallidus 145  
 Glomus caroticum 3  
 Glukosegabe 170  
 Glukosestoffwechsel 184  
 Glukosetransporter 3 (GLUT 3) 184  
 Glutamat 100, 112, 125, 169  
 Glutamat-Dehydrogenase (GAD) 95  
 Glutamat-Exzitotoxizität 6  
 Glutamatrezeptor, inotroper 112  
 Glutathion 186  
 Glykierung 185  
 Glykogeneinschlüsse 182  
 Glykalkyx 70, 183  
 Glykolipide 189  
 Glykolyse 181, 184  
 GQ1b-Antikörper 190  
 Gradient, elektrischer 70  
 Granulozyten 75  
 – neutrophile 74  
 Granzym-B 90  
 Grenzzeneninfarkte 13  
 Guillain-Barré-Syndrom 188

## H

Haemophilus influenzae 67, 76  
 Hakim-Trias 249  
 Halluzinationen 151  
 Hämatomexpansion 22, 23  
 Hämorrhagie, spongiöse 170  
 Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) 192, 194  
 Hautbiopsie 235  
 Heparansulfat 209  
 Herniation 81  
 Herpes  
 – genitalis 79  
 – labialis 79  
 Herpes-Enzephalitis 77  
 – Herpes-simplex-Enzephalitis 88  
 – Prodromalstadium 80  
 – Rezidiv 83  
 – Therapie 85  
 – Verlauf, klinischer 80  
 Herpesviren 78  
 Hexanukleotid-Repeat-Expansionen 120  
 Hexosaminestoffwechsel 185  
 Hinterstrang 174, 177  
 Hinterstrangbahn 228  
 Hippocampus 35, 87  
 – Alzheimer-Demenz 132  
 – Anatomie 103  
 – Atrophie 94  
 – Epilepsie 103  
 – Sklerose 103  
 Hirninfarkt 2  
 – Grenzzeneninfarkte 13  
 Hirnödem ► Ödem  
 Hirnstimulation, tiefe 260  
 HLA 243  
 HLA-Klasse II 56, 60  
 Homozystein 173, 174, 175  
 Hot-cross-bun-Zeichen 155, 265  
 Hummingbird-Zeichen 265  
 Hydrozephalus 249  
 – chronischer 254  
 – communicans 253  
 – Entlastungspunktionen 255  
 – Hydrocephalus communicans 37, 39, 251  
 – Hydrocephalus non communicans 250  
 – Hydrocephalus occclusus 37, 41, 250  
 – Normaldruckhydrozephalus 249  
 – SAB-assoziierter 37  
 – Symptome 254  
 Hyperalgesie 230  
 – opioidinduzierte 234  
 Hyperexzitabilität 181  
 Hyperglykämie 187  
 Hyperhomozystinämie 175  
 hyperkinetische Erkrankungen 146

Hypermetabolismus 127  
 Hyperparathyroidismus 112  
 Hyperpathie 230  
 Hyperpolarisation 100  
 Hypersalivation 153  
 Hypertonus, arterieller 20  
 Hypocretin 226, 242, 244, 246  
 Hypocretin-Rezeptor 243  
 hypokinetische Erkrankung 146  
 Hyposmie 153  
 Hypotension  
 – intrakranielle 250  
 – orthostatische 153  
 Hypothalamus  
 – Cluster-Kopfschmerz 223, 225  
 – lateraler 246  
 – Migräne 219  
 – Narkolepsie 243  
 – posteriorer 245  
 – ventraler 245

## ICB

ICB 19  
 IgG-Antikörper, Subklasse 208  
 Immunadsorption 265  
 Immundefizienz 82  
 Immunisierung 191  
 Immunsuppressionssyndrom, schlaganfallbedingtes 9  
 Impfung 67, 191  
 – Konjugatimpfstoff 265  
 Infarkt, häodynamischer 13  
 Infarktkern 4, 9  
 Infarkt, lakunärer 16  
 Inflammation 41, 187  
 Inhibition  
 – phasische 107  
 – tonische 107  
 Inkontinenz, bei Hydrozephalus 254  
 Inside-out-Hypothese 18  
 Insulin-Degrading-Enzym (IDE) 133  
 Integrine 7, 265  
 Internalisierung 93, 203  
 intrakranieller Druck 3  
 – Normalwert 33  
 – Subarachnoidalblutung 33  
 intrazerebrale Blutung 19  
 intrinsic factor 172  
 Ischämie, zerebrale 102  
 ischämischer Insult 2

## J

Jackson-Anfall 104  
 JC-Polyomavirus 64

**K**

Kainat-Rezeptor 265  
 Kaliumkanal 111  
 Kalziumkanal  
 – low-voltage activated 108  
 – spannungsabhängiger 111, 236  
 – T-Typ 108  
 Kalziumtoxizität 7  
 Kanalopathie 107  
 Kataplexie 242, 247  
 Keimzentrum 211  
 Kern-Penumbra-Modell 4  
 Kindling 104  
 Kleinhirnwurm 168  
 Kolibri-Zeichen 265  
 Kollagen Q 208, 210, 264  
 Komplementaktivierung 203  
 Komplementkaskade 193  
 Komplementsystem 94, 189, 265  
 Komplexbildung 203  
 komplexes regionales Schmerzsyndrom 231  
 Komplex, trigeminozervikaler 216, 218, 222, 223, 224  
 Konformationsänderung 149  
 Konjugatimpfstoff 265  
 korneale konfokale Mikroskopie (CCM) 235  
 Korsakow-Syndrom 87, 166, 265  
 kortikale Übererregbarkeit 125  
 kortikobasale Degeneration 159  
 Kreuzvernetzung 92, 203

**L**

Lachgas 177  
 Laktat 184  
 Laktatazidose 6, 184  
 Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom 204, 210  
 Lamina elastica  
 – externa 30  
 – interna 30  
 Langzeitgedächtnis 128  
 Laplace-Gesetz 32, 265  
 Levodopa 151  
 Levodopaspätsyndrom 151  
 Lewy-Körperchen 142, 147, 148, 149, 155  
 Lewy-Körperchen-Demenz 129, 142, 157  
 Lidocain 238  
 limbische Enzephalitis 86  
 – paraneoplastische 88  
 limbisches System 86, 87  
 Lipidperoxidation 24, 265  
 Lipidstoffwechsel 186  
 Liquor cerebrospinalis 249, 251  
 Liquordiapedese 253  
 Liquorfluss 250

Liquorproduktion 250  
 Listeria monocytogenes 67  
 Locus caeruleus 228  
 Loss-of-function-Mutation 231, 265  
 low threshold spikes 108  
 lymphatisches Organ 210  
 Lymphfollikel 211  
 – meningealer 58  
 Lymphorrhagie 206, 265  
 Lysosomen 73

**M**

main immunogenic region (MIR) 208  
 major histocompatibility complex 243  
 Makrophagen 75  
 Mammillarkörper 168  
 Mastoiditis 76  
 Matrix-Metalloprotease 23  
 Matrix-Metalloproteinase 193  
 McDonald-Kriterien 54  
 Mechanorezeptor 228  
 Melanin 145  
 Membranangriffskomplex 193  
 Meningitis, bakterielle 66  
 Meningoenzephalitis 71  
 – bakterielle 66  
 – Pathophysiologie 67, 70  
 – Surveillance, epidemiologische 76  
 – Therapie 77  
 – Vakzination 67  
 Meningokokken 77  
 Metabolic-flux-Hypothese 185, 266  
 Methioninstoffwechsel 175  
 Methioninsynthase 173  
 Methylglyoxal 181  
 Methylmalonsäure 174, 176  
 Methylmalonyl-CoA-Mutase 174  
 Methylphenidat 249  
 Methyl-Tetrahydrofolat 175  
 Migräne 216  
 – Aura 220  
 – familiäre hemiplegische 217  
 – Pathophysiologie 218  
 – Prodromalphase 219  
 Migration, transendotheliale 193  
 Mikrobiom 56  
 Mikroglia  
 – Aktivierung 131  
 – Knötchen 80, 266  
 – Proliferation 168  
 – Zellen 131  
 Mikroneurographie 236  
 Mikroorganismus 74  
 Mikrothrombus 41, 46  
 Mikrotubuli 138, 139  
 mild cognitive impairment (MCI) 154  
 Miller-Fisher-Syndrom 190  
 Mimikry, molekulares 84, 190, 211  
 Mitochondrien 75, 186  
 Mitochondriopathien 266  
 Modafinil 249  
 MOG 61  
 MOG-Antikörper 60, 62  
 Mollaret-Meningitis 77, 266  
 Mononukleose, infektiöse 56  
 Monozyten 75  
 Monro-Kellie-Doktrin 3  
 Morbus Gaucher 265  
 Morbus Niemann-Pick 266  
 Motoneuron  
 – 1. 121, 123, 144  
 – 2. 121, 123, 144  
 motorische Einheit 201  
 motorisches System 145  
 Motorkortex 124  
 MRZ-Reaktion 61  
 multifokale erworbene sensomotorische Neuropathie 194  
 multiple Sklerose 53  
 – genome-wide association studies 56  
 – Immunpathogenese 56  
 – McDonald-Kriterien 54  
 – Pathophysiologie 58  
 – primär progrediente 54  
 – Schub 53  
 – sekundär chronisch-progrediente 54  
 – Therapie 62  
 – Umweltfaktoren 55  
 Multisystematrophie (MSA) 155  
 Multisystemdegeneration 121  
 Muskelatonie 154  
 Muskelkrankung Myasthenia gravis 200  
 Muskeltonus 146  
 Muskulatur, okuläre 203  
 Mutationen, genetische 118  
 Mutation, genetische 155  
 myasthene Krise 213  
 Myasthenia gravis 200  
 – early-onset 211  
 – Medikamenten(neben)wirkungen 210  
 – myasthene Krise 213  
 – Pathologie 206  
 – seronegative 207  
 – Therapie 213  
 – thymomassoziierte 211  
 Myastheniesyndrom, kongenitales 206  
 Myelin 190, 191  
 – Antigen 191  
 Myelin-Axon-Interaktion 196  
 Myelitis 76  
 Myelose, funikuläre 171  
 Myoidzellen 211

**N**

Na+/K+-ATPase 169, 181, 185, 217  
 Nanotunnel 124, 266  
 Narkolepsie 242, 247

Natriumkanal  
– Schmerzwahrnehmung 231  
– spannungsabhängiger 109  
Neisseria meningitidis 67, 74, 76  
Nekrose, fibrinoide 21, 28  
Neokortex 104, 145  
Neoplasie, bei Epilepsie 102  
Nephrilysin 27, 133, 266  
Nerv  
– Demyelinisierung 182  
– olfactorius 82  
– Polyneuropathie, diabetische 180  
– trigeminus 82  
– vagus 153  
Netzwerk, neuronales 124  
Neurofascin 62  
neurofibrilläres Bündel 132  
neurofibrilläre Tangles 132, 157, 266  
Neuroinflammation 131  
neurokognitive Störung 128  
neuromuskuläre Endplatte 201  
Neuromyelitis optica 60  
neuronales Netzwerk 124  
Neurone, dopaminerige 147  
Neuropathie  
– akute motorische axonale 190  
– chronische inflammatorisch demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIPD) 194  
– diabetische Polyneuropathie 180  
– multifokale erworbene sensorische 194  
– Small-fiber-Neuropathie 235, 236  
Neuropil 266  
Neurotransmission  
– Störungen 135  
– virale 79  
neurovaskuläre Einheit 3, 35, 69, 70, 74, 76  
– Definition 266  
neurovaskuläre Einheit 46  
neurovaskuläre Kopplung 44, 45  
Next Generation Sequencing 62, 257, 266  
Nf- $\beta$  62  
Nicht-Amyloid- $\beta$  (A $\beta$ )-Protein 155  
NMDA 236  
NMDAR-Enzephalitis 88  
NMDA-Rezeptor 136  
NMDA-Rezeptor-Antikörper 83  
Non-Ergot Dopaminoagonist 152  
Normaldruckhydrozephalus 249  
Nozizeption 230  
Nozizeptoren 218, 228  
Nucleus caudatus 145  
Nucleus lentiformis 145  
Nucleus subthalamicus 145

## O

Ödem 23, 75  
– Begleitödem 23  
– osmotisches 23, 25  
– vasogenes 7, 8, 23, 24, 25, 36  
– zytotoxisches 4, 10, 23, 25, 36, 44, 170  
OKB 61  
okuläre Muskulatur 203  
Okzipitallappenepilepsie 105  
Oligämie 4  
oligoklonale Banden 54  
Olivenkerne 168  
Opiode, in der Schmerztherapie 237  
Orexin 226, 242  
Organ, lymphatisches 210  
Osteopathia antiepileptica 112  
Oszillation 258  
Oszillator, zentraler 257  
Otitis media 76  
Outside-in-Hypothese 18

## P

PACAP 218  
Pacchioni-Granulation 250  
Papez-Neuronenkreis 87  
Paranodin 195  
Parietalzellen 172  
Parkinson-Syndrom 143  
– atypisches 155  
– Braak-Stadien 149  
– familiäres/genetisches 155  
– idiopathisches 143, 146  
– Klassifikation 144  
– Klinik/Symptomatik 153  
– Lewy-Körperchen-Demenz 157  
– medikamenteninduziertes 159  
– Multisystematrophie (MSA) 155  
– sekundäres 161  
– Stadien 149  
– symptomatisches 159  
– toxininduziertes 160  
Pascal'sches Gesetz 37, 266  
pathogen-associated molecular patterns (PAMP) 131  
pattern-recognition receptor (PRR) 8, 131  
Pentosephosphatweg 167, 266  
Penumbra 4, 5, 9  
Perfusions-CT 10  
Perfusionsdruck, zerebraler 3  
Perineuralscheide 250  
periodische lateralisierende Komplexe 81  
Perizyten 69, 70, 266  
Perlecan 208  
permissive state 224  
Pfortaderkreislauf 173  
Phagozytose 131

Phantomschmerzen 233  
Phosphatase 167  
Photosensibilität 106  
Pinprick-Reiz 238  
Pinprick-Test 266  
Pitolisant 249  
pituitary adenylatcyclase activating polypeptide 218  
Plaque 12  
– Amyloidplaques 157  
– komplizierte 12  
– multiple Sklerose 58  
– Ruptur 13  
– senile 132  
– stabile 12  
– Tau-Aggregate 159

Plasmapherese 266  
Pleozytose 71  
Plexus choroidei 254  
Pneumolysin 75, 77  
Polymorphismus 243  
Polyneuropathie  
– akute inflammatorisch demyelinisierende (Guillain-Barré-Syndrom) 187  
– demyelinisierende 187  
– diabetische 180  
Polyolweg 181, 185  
Polyradikuloneuropathie, chronische inflammatorisch demyelinisierende (CIPD) 194  
Pons  
– dorsaler 219  
– Hypointensität 155  
Potenziale, nozizeptiv-evozierte 235  
Präsenilin 133, 134  
Primidon 260  
Prionen 124  
Prionenerkrankung 126, 150  
progressive supranukleäre Blickparese (PSP) 157  
Propranolol 260  
Proteinaggregat 122, 149  
Proteoglycan 209  
Pulsdruckwelle 37  
Purin 175  
Purkinje-Zellen 259  
Putamen 145  
Putamen-Randzeichen 266  
Pyramidenbahn 174, 177  
Pyramidenzellen 104  
Pyramidenzellschicht 122  
Pyrimidin 175  
Pyruvat 167, 168, 184  
Pyruvat-Dehydrogenase 167

## Q

quantitative sensorische Testung (QST) 235

## R

- Radikale, freie 7
- RAGE 185
- Ranvier'scher Knoten 195
- Raphekernen 228
- Rekurrenz 79
- Remak-Bündel 182
- REM-Schlaf
  - Cluster-Kopfschmerz 226
  - Störung 154
- Remyelinisierung 194
- Replikation 78
- Reservekapazität, zerebrale 3
- Response-to-Injury-Hypothese 12
- Retroviren, humane endogene 56
- rezeptives Feld 231
- Rezeptor-Clustering 202, 208
- rheumatoide Arthritis 243
- Riluzol 125
- Ruhemembranpotenzial 103

## S

- Sarkomer 209, 266
- Satellitenzellen 122
- Satellitose 80, 266
- Schaumzellen 12
- Schlaf 154
  - Kataplexie 242, 247
  - Narkolepsie 242, 247
  - NREM-Schlaf 245
  - REM-Schlaf 245, 247
- Schlaganfall 2
  - Immunsuppressionsyndrom, schlaganfallbedingtes 9
- Schmerzen
  - Allodynie 230
  - biopsychosoziales Modell 234
  - Cluster-Kopfschmerz 222
  - Definition 228, 230
  - evozierbarer 230
  - Hyperalgesie 230
    - opioidinduzierte 234
  - Hyperpathie 230
  - komplexes regionales Schmerzsyndrom 231
  - Langzeitpotenzierung, 233
  - Migräne 216
  - neuropathische 230, 234
  - Nozizeption 230
  - nozizeptiver 230
  - Phantomschmerzen 233
  - Schmerzgedächtnis 233
  - Schmerzmodulation, konditionierte 235
  - Schmerzsyndrom, funktionelles 232
  - Schmerzverarbeitung 228
  - Schmerzwahrnehmung 228
- Schock, septischer 76
- Schwann-Zellen 181, 195, 196

## T

- SCN9a-Gen 231
  - Segregation 266
  - Sekretase
    - Amyloid-β (Aβ)40 25
    - Amyloid-β (Aβ)42 27
    - α-Sekretase 25
    - β-Sekretase 25
  - Semmel-Zeichen 265
  - Sensibilisierung
    - peripher 230, 235
    - zentrale 181, 231, 235
  - Sensibilitätsprüfung 234
  - Septikämie 76
  - SIADH 76
  - Sialinsäure 191
  - Signalkaskade Rho/ROCK 181
  - Single-pass-Transmembranprotein 209
  - Sinusitis 76
  - Small-fiber-Neuropathie 235, 236
  - SOD-Aggregate 122
  - Sorbit 185
  - Sorbitol 185
  - Spastik 54
  - Sphingolipide 189
  - Spiegeltherapie 233
  - Spike-Wave-Komplex 100
  - Splicing 139
  - spongiform 126
  - spreading depression 5
  - Starling-Prinzip 250, 267
  - Status cataplecticus 247
  - Status epilepticus 100, 113
  - Stimulation, repetitive supramaximale 203, 211
  - Stop-Mutation 257
  - Streptokokken 244
    - Streptococcus pneumoniae 67, 73, 75, 76
  - Stress, oxidativer 41
  - Striatum 125, 145
  - Subarachnoidalblutung 29
  - Subarachnoidalraum 75, 77
  - Subiculum 87
  - subkortikale arterioskleotische Enzephalopathie (SAE) 16
  - Substantia nigra 145, 150
  - Substanz P 231
  - Succinyl-CoA 167
  - Superoxiddismutase (SOD1) 118
  - Suszeptibilitätsgen 133, 267
  - Synapse, immunologische 192
  - Synukleinopathie 144, 155
  - Synzytien 83
- Tandem repeat 139
  - TARDBP 120
  - Tau-Aggregate 129, 159
  - Tauopathie 138, 144, 155, 157
  - Tau-Protein 135, 157
  - TBK1 120
  - TDP-43 124, 129, 139
  - Tensilontest 213
  - Thalamus 145, 168, 228
  - Thermorezeptor 228
  - Thiamin 166
  - Thiaminpyrophosphat 167
  - Thrombusformation 13
  - Thymidinkinase 85
  - Thymitis 211
  - Thymus 210
  - Thymushyperplasie 211
  - tiefe Hirnstimulation 260
  - tight junctions 69, 73
  - tissue at risk 10
  - Titin 209
  - T-Lymphozyten 210
  - TOAST-Klassifikation 10
  - Todd'sche Parese 104
  - Toll-like-Rezeptor 82, 186
  - Toxine, assoziiert mit Parkinson-Syndrom 160
  - Transcobalamin II 172
  - Transfer
    - parazellulärer 73
    - transzellulärer 72
  - Transketolase 167, 168
  - Transmission, transsynaptische 150
  - Transport
    - anterograd 150
    - axonal 78, 82, 124
  - Tremor
    - Aktionstremor 256
    - essentieller 255
    - Haltetremor 256
    - Intentionstremor 256
    - kinetischer 256
    - multiple Sklerose 54
    - Parkinson-Syndrom 143
    - physiologischen 258
    - posturaler 256
    - Ruhetremor 256
    - Tremor-Syndrom 256
  - trigemino-hypothalamischer Trakt 226
  - trigeminovaskuläres System 224
  - trigeminozervikaler Komplex 216, 218, 222, 223, 224
  - Trigger-Mechanismus 73
  - Triptane 226
  - Trojanisches-Pferd-Prinzip 73
  - Tuft 158, 267
  - Tumorabwehr 88
  - Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α) 176
  - Tunica media 27, 30
  - T-Zellen 210
    - CD4+ 60, 61
    - CD8+ 60, 61
    - Rezeptoren 60

**U**

- Übererregbarkeit
- kortikale 125
- use-dependent-block 109

**V**

- Vaguskern 155
- Vaskulitis 75, 194
- Vasospasmus 41, 42, 44, 75
- Venlafaxin 249
- Vestibulariskern 168
- VIP 226
- Virusenzephalitis
  - Erregerspektrum 77
  - Herpes-Enzephalitis 77
- Virusreplikation 78
- virustatische Therapie 85
- Vitamine
  - B1 (Thiamin) 166
  - B12 171
  - B12-Mangel 171
  - Cobalamin 171
  - D 56
  - Folsäure 175
  - Mangelerscheinung 166
- Vitaminmangelerkrankungen 166
- von-Willebrand-Faktor 46
- Vorderseitenstrang 228

**W**

- Waller'sche Degeneration 176
- Warning-leak-Blutung 33
- WDR-Neurone 231
- Wernicke-Enzephalopathie 166
- white matter lesion 16
- Wide-dynamic-range-Neurone 231
- Windkesselfunktion 39
- Wirkfluktuationen 153
- Wirtszelle 78

**Z**

- Zelladhäsionsmolekül 46
- Zell-zu-Zell-Ausbreitung 124
- zerebrale Reservekapazität 3
- zerebraler Perfusionsdruck 34, 75
- Zipper-Mechanismus 73
- Zitratzyklus 167, 168, 267
- Zwiebelschalenformation 188, 194
- Zytokine 72, 196, 231
  - Freisetzung 74
  - proinflammatorische 187
- zytopathischer Effekt 83