

Entzündliche Erkrankungen und Infektionen des ZNS

Dr. C. Thomas – 11.12.2024

Genese der entzündlichen ZNS Erkrankungen

Infektiös

- Bakteriell
- Viral
- Pilzinfektionen
- Parasitär
- Prion

Immunvermittelt

- Multiple Sklerose
- Andere autoimmun
entmarkende Erkrankungen
- Nicht autoimmun
entmarkende Erkrankungen

Genese der entzündlichen ZNS Erkrankungen

Infektiös

- Bakteriell
- Viral
- Pilzinfektionen
- Parasitär
- Prion

Immunvermittelt

- Multiple Sklerose
- Andere autoimmun
entmarkende Erkrankungen
- Nicht autoimmun
entmarkende Erkrankungen

Klassifikation

Nach Erreger

Bakterieninfektionen
Vireninfektionen
Pilzinfektionen
Rickettsieninfektionen
Parasiteninfektionen

Nach Lokalisation

Meningitis
Enzephalitis
Myelitis
Meningoenzephalitis
Enzephalomyelitis

Nach Verlauf

akut
subakut
chronisch

Genese der entzündlichen ZNS Erkrankungen

Infektiös

- Bakteriell
- Viral
- Pilzinfektionen
- Parasitär
- Prion

Immunvermittelt

- Multiple Sklerose
- Andere autoimmun
entmarkende Erkrankungen
- Nicht autoimmun
entmarkende Erkrankungen

Akute bakterielle Infektionen

1. Meningitis (Leptomeningitis, Pachymeningitis)
2. Abszess
3. Metastatische-septische Herdenzephalitis

1. Meningitis



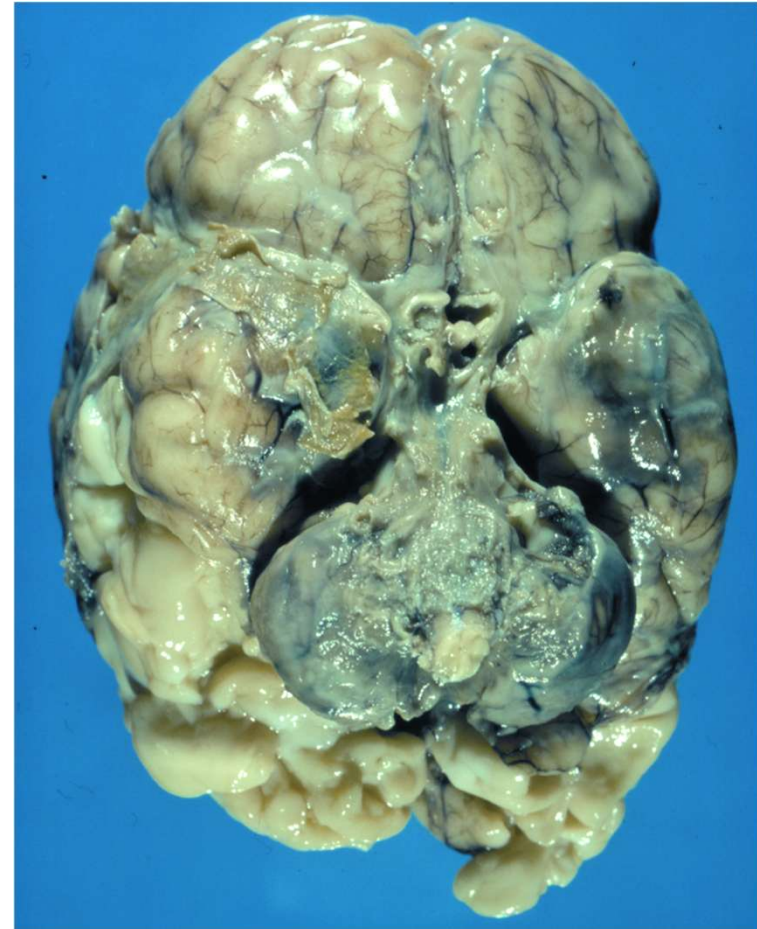
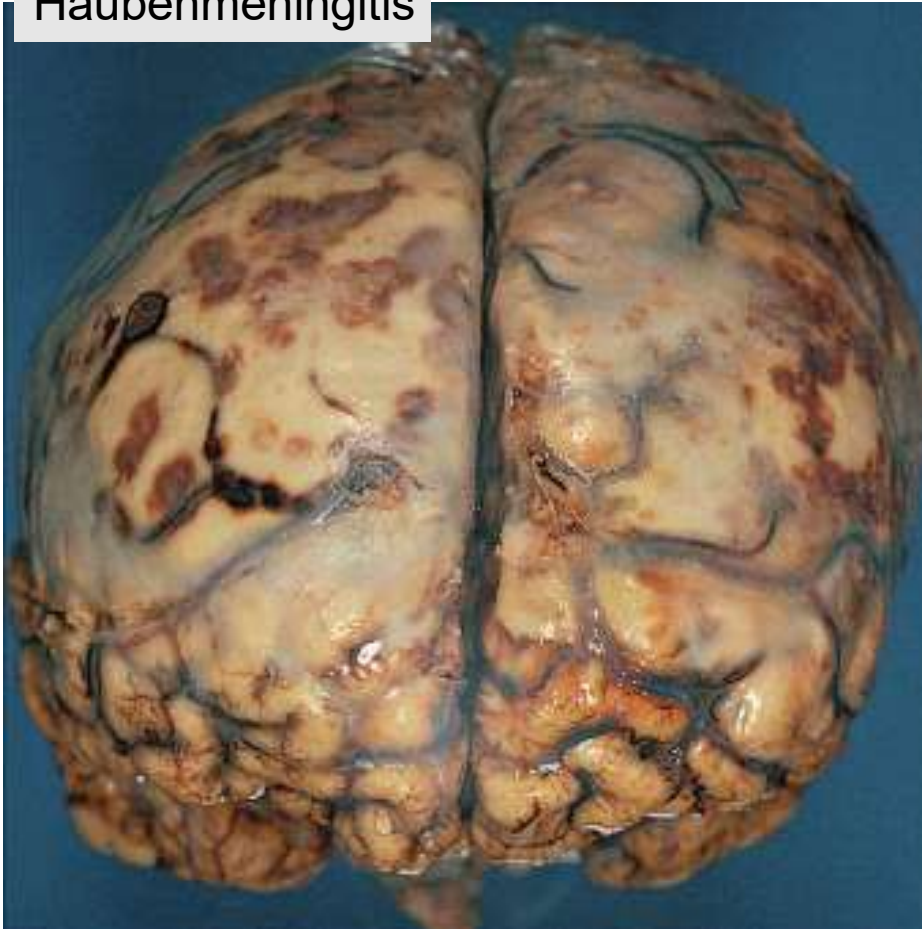
- Eitrige Meningitis der Hirnhäute mit Beteiligung des Liquor cerebrospinalis
- **Inzidenz:** 5-10 Fälle pro 100 000 Einwohner pro Jahr
- **Klinik:** Fieber, Kopfschmerzen, Nackensteife
- **Erreger:**
 - Haemophilus influenzae 30-40%
 - Meningokokken 20-30%
 - Pneumokokken 15-20%
 - Gramnegative Enterobakterien 10%

Meningitiden, Erreger und Altersverteilung

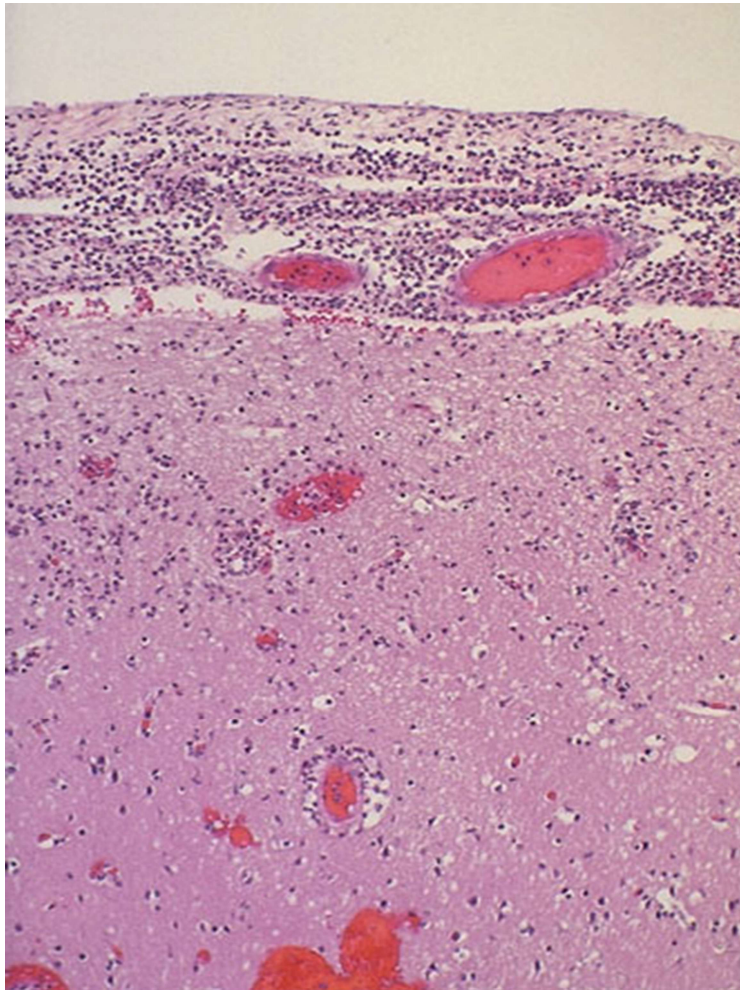
Alter	Erreger	Gram-Färbung
Neugeborene	Escherichia coli Listeria monocytogenes	gramnegative Stäbchen grampositive Stäbchen
Säuglinge Kleinkinder	Hemophilus influenzae	gramnegative Kokken
Jugendliche	Neisseria meningitidis	gramnegative Diplokokken
Erwachsene	Streptococcus pneumoniae Staphylococcus aureus	grampositive Kokken

Bakterielle Meningoenzephalitis: Makro Befund

Haubenmeningitis



Bakterielle Meningoenzephalitis: Mikro Befund



- Granulozyteninfiltration
- Thrombosierung der leptomeningealen Gefäße
- Kortexinfiltration durch Granulozyten
- Liquorbefund: Granulozyten

Bakterielle Meningoenzephalitis: Liquor



- Stark erhöhte Zelldichte (ausgeprägte Pleozytose)
- Überwiegend segmentkernige Granulozyten
- Biochemisch: stark Glucose reduziert

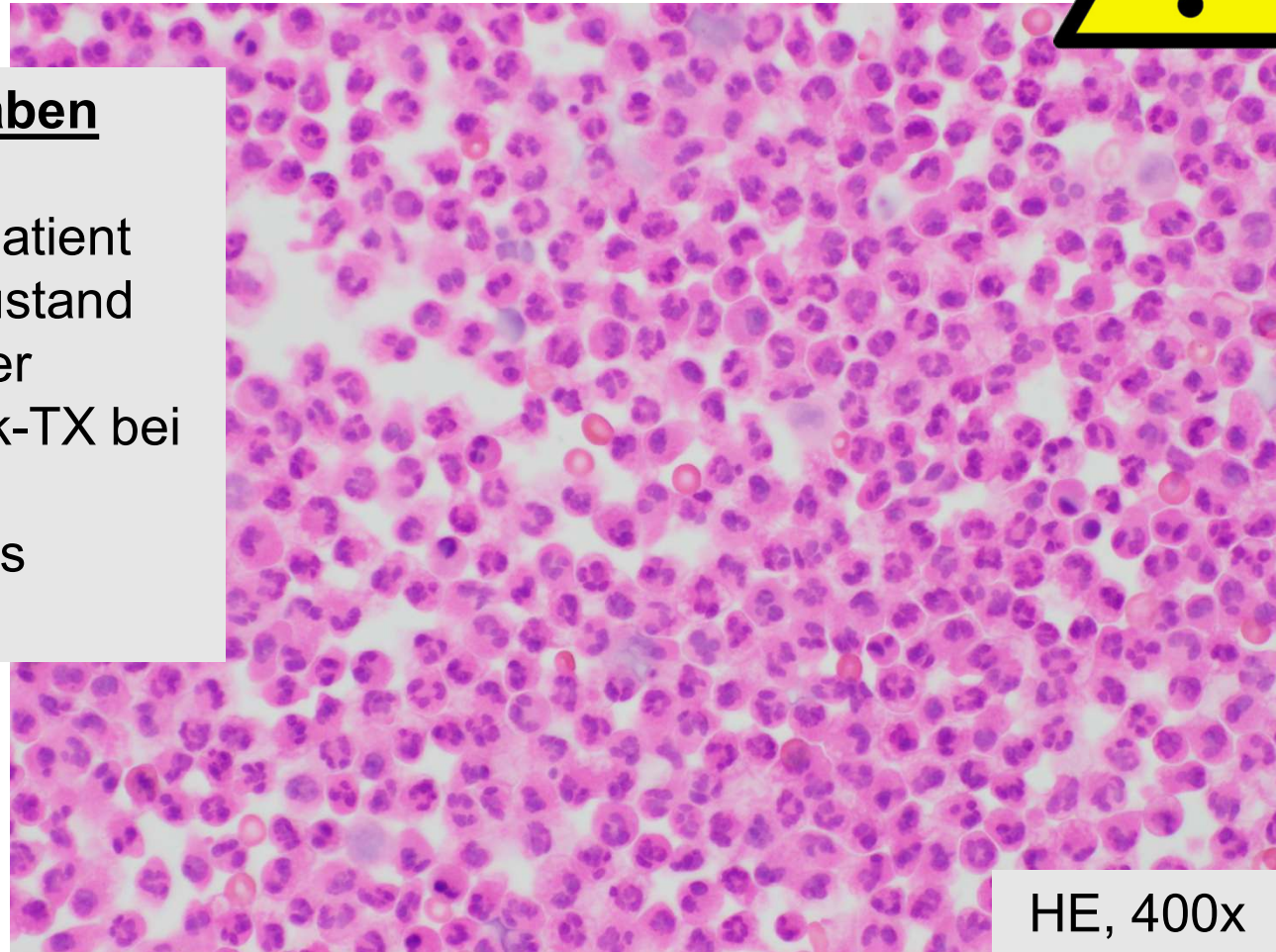


Bakterielle Meningoenzephalitis: Liquor



Klinische Angaben

- 63-jähriger Patient
- GvHD bei Zustand nach allogener Knochenmark-TX bei AML
- V.a. Meningitis



HE, 400x

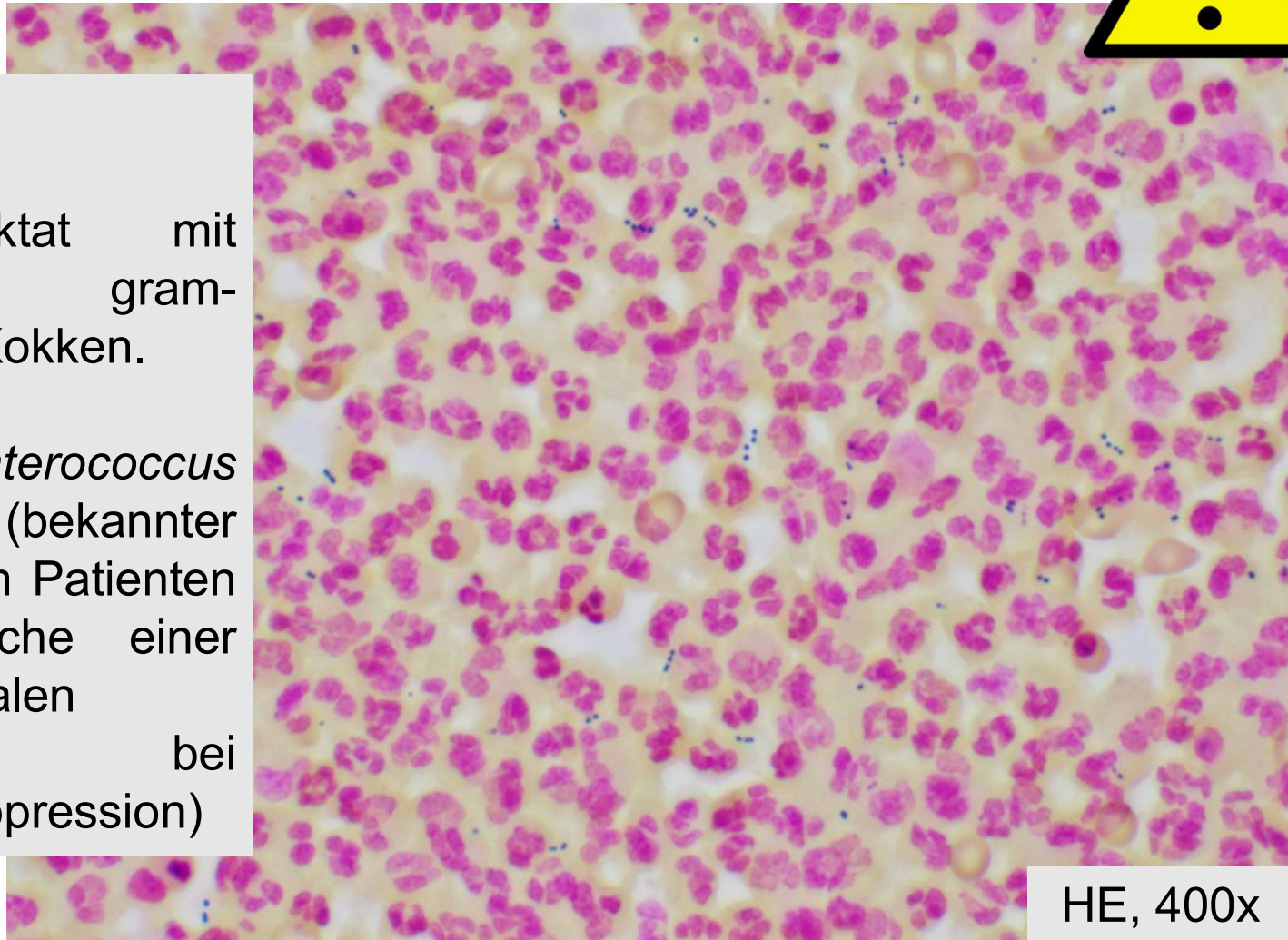
Bakterielle Meningoenzephalitis: Liquor



Diagnose

Eitriges
Liquorpunktat mit
Nachweis gram-
positiver Kokken.

V.a. *Enterococcus
faecium* (bekannter
Keim beim Patienten
als Ursache einer
nosokomialen
Infektion bei
Immunsuppression)



HE, 400x

2. Abszess



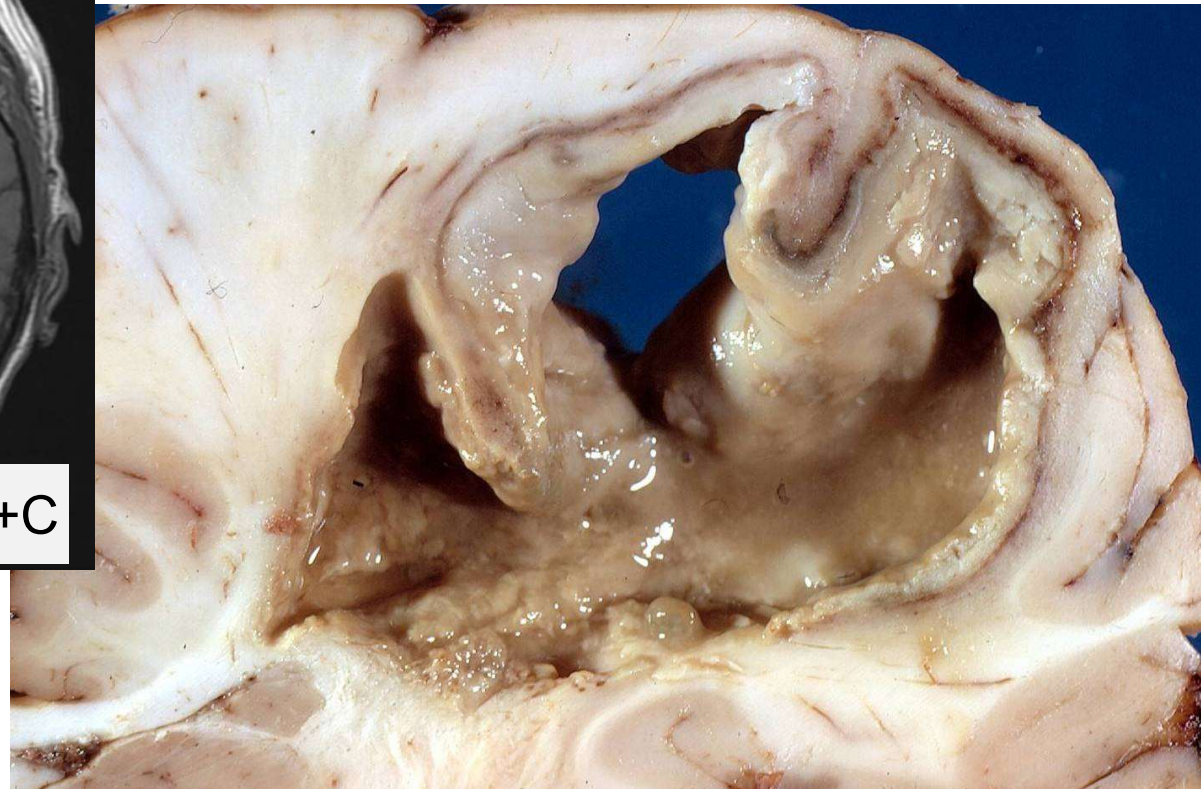
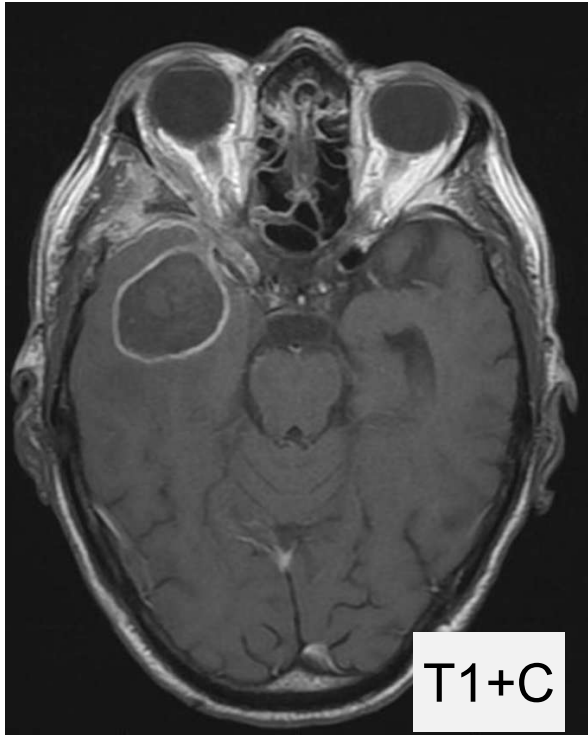
Ursachen:

- 40-50% Fortleitung aus Entzündung vom Nachbarschaftsgewebe
- 25% Sekundäre Infektion des Gehirns durch hämatogen-metastatische Absiedlungen >> Lungenentzündungen, IVDU!!!
- 10% Primäre Infektion des Gehirns durch offene Schädelverletzung oder Operationen
- 10% Unbekannt

Erreger:

- Streptokokken, Enterobakterien, Staphylokokken.
- Bei immunsupprimierten Patienten: auch Pilze, Protozoen, Aktinomyces, Nocardia und Mycobakterien

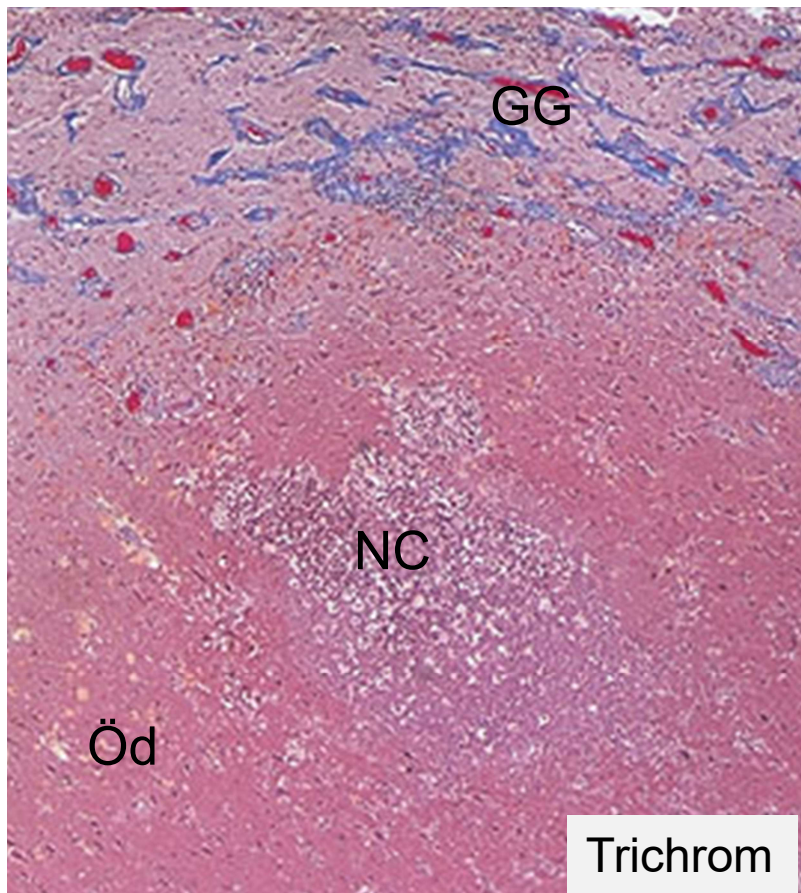
Abszess: Makro Befund



Differentialdiagnosen

- Abszess
- Glioblastom
- Metastase

Abszess: Mikro Befund



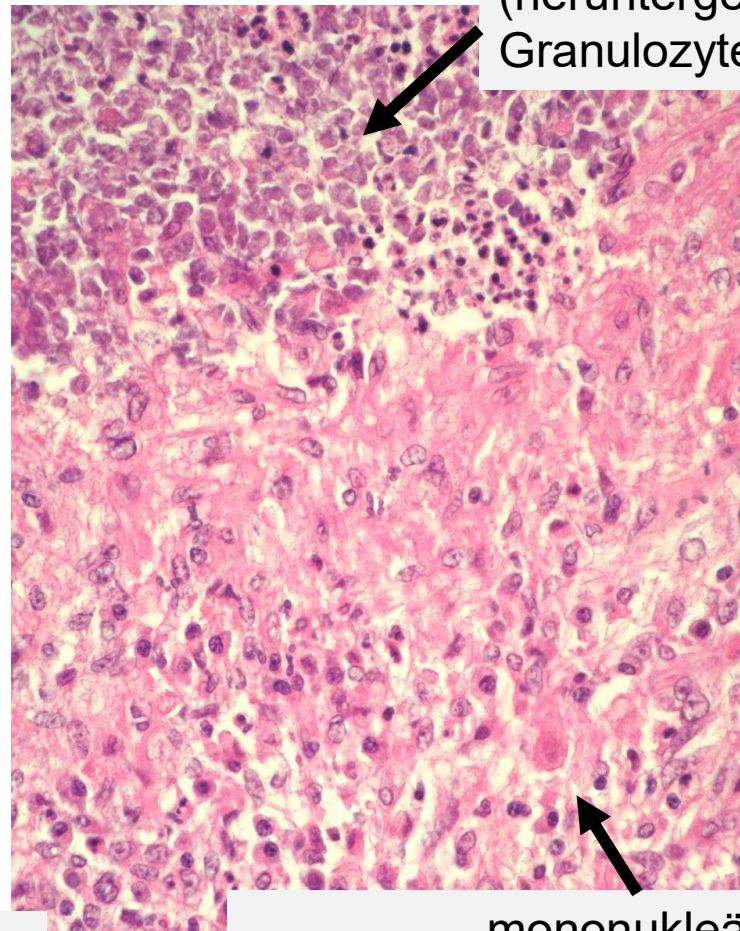
- Nekrotisches Zentrum mit Granulozytenansammlung und eingewanderten Makrophagen (NC)
- Granulationsgewebe (GG) mit Kapillar- und Fibroblastenproliferation
- Ödematöses Hirngewebe mit reaktiven Astrozyten
- Zone mit Lymphozyten und Plasmazellen im Granulationsgewebe

Abszess: Mikro Befund



reaktives
Hirngewebe

Fibroblasten +
Gefäßproliferation



Eiter
(heruntergehende
Granulozyten)

mononukleäre + PZ
Infiltration

Abszess: Liquor

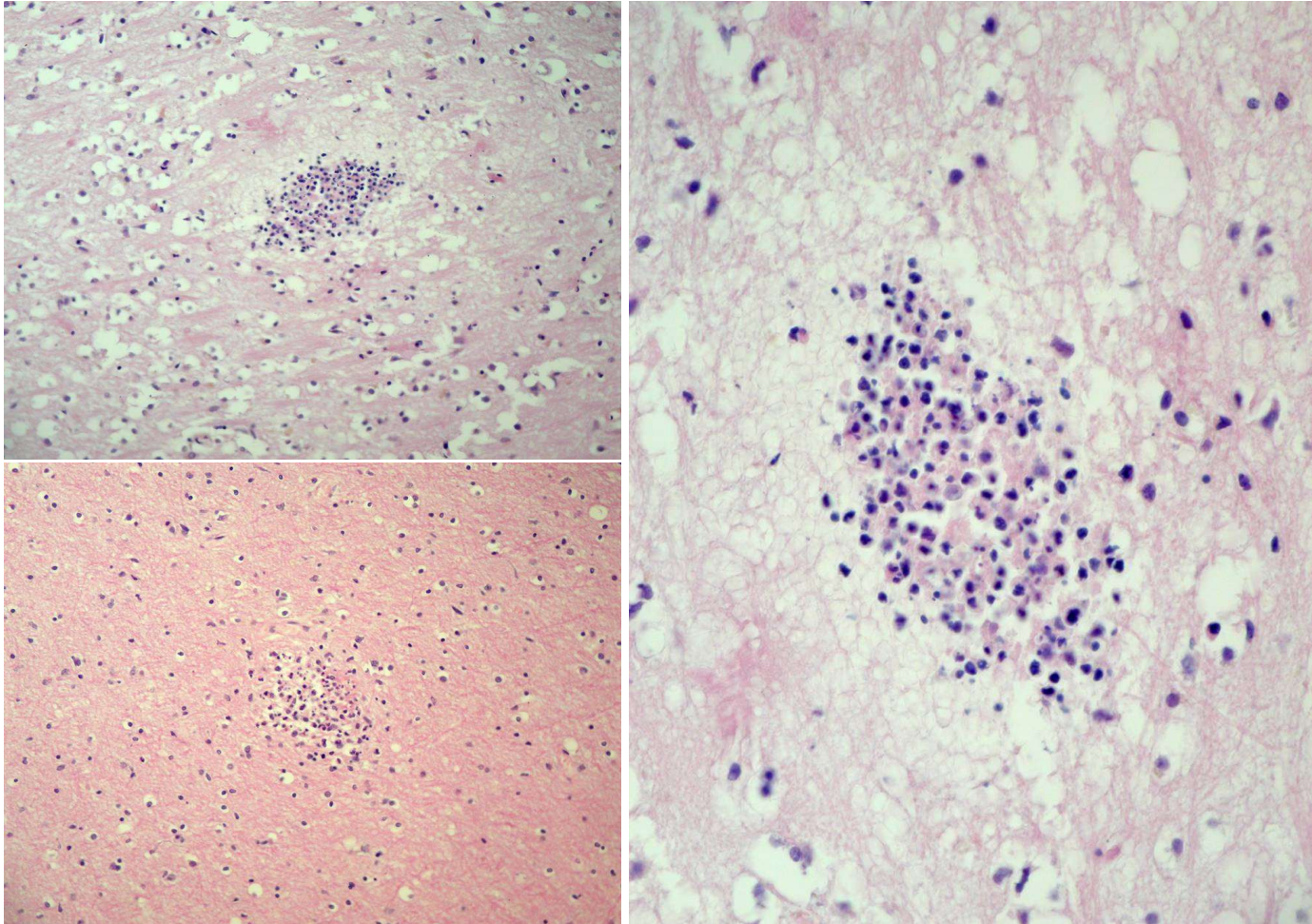


- Unspezifischer Befund!!
- Ggf. leicht erhöhter Zelldichte

3. Metastatische-septische Herdenenzephalitis

- **Ursache:** mikroskopische septische Embolien bei Endokarditiden oder anderen Streuherden (eitrige Lungenabszesse, Bronchiektasien)
- **Morphologie:**
 - **Makroskopisch:** leichtes Hirnödem und fokale Hyperämie
 - **Mikroskopisch:** Mikroabszesse mit zentralen Nekrosen, disseminierten entzündlichen Gefäßwandinfiltraten, kleine Herde, die aus neutrophilen Granulozyten, Mikrogliazellen, Lymphozyten und reaktiven Astrozyten bestehen
 - **Liquorbefund:** unauffällig

Metastatische-septische Herdenenzephalitis



Chronische bakterielle Infektionen

1. Tuberkulose
2. Neurosyphilis (Neurolues)
3. Lyme-Borreliose
4. Morbus Whipple
5. Listeriose

Tuberkulose

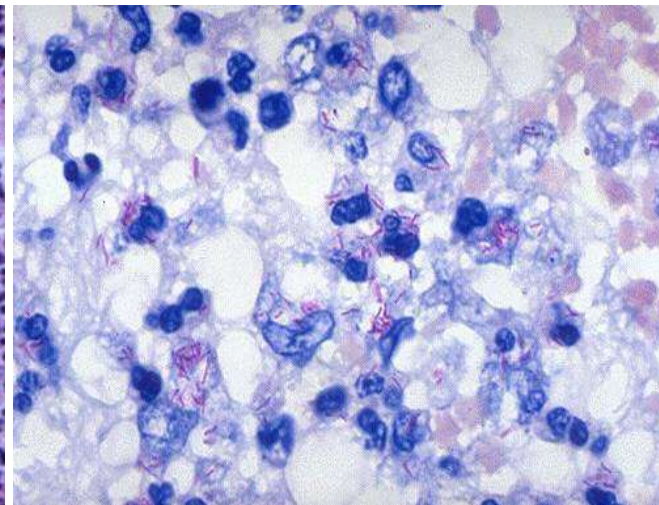
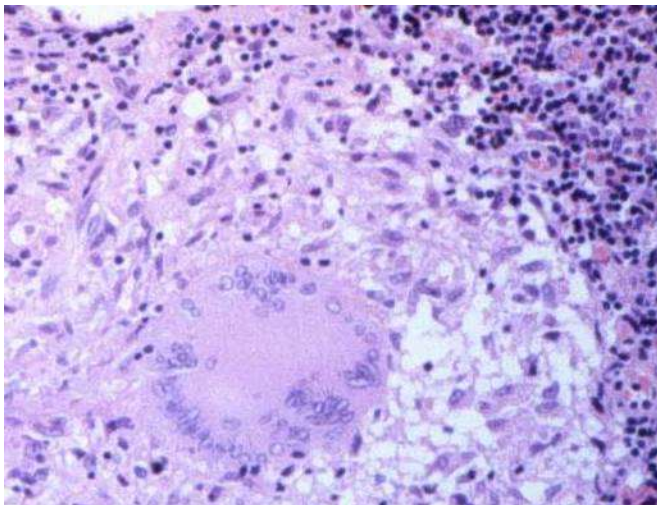
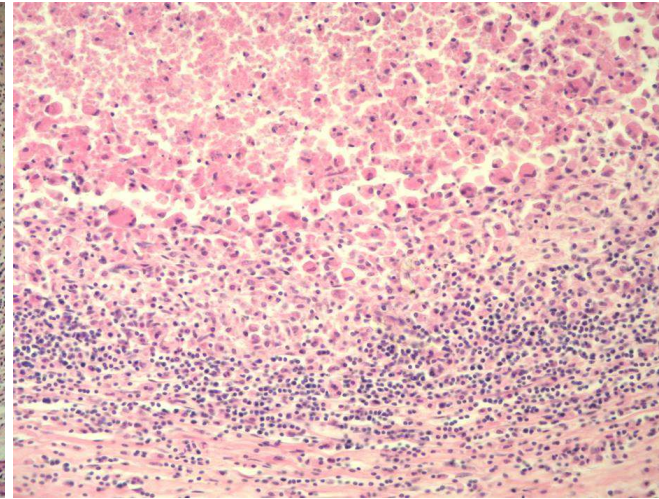
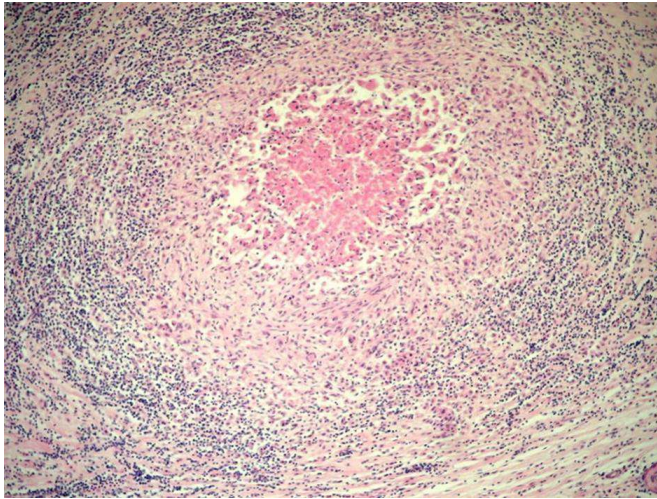
- **Erreger:**
Mycobacterium tuberculosis, auch atypische Mycobakterien
- **Morbidität:**
2 pro 100 000 Einwohner pro Jahr
- Etwa 5-10 der AIDS-Erkrankten entwickeln aktive Tuberkulose, davon mit 5-20% mit zerebraler Beteiligung
- **Klinik:**
Hirnnervenausfälle, Hydrocephalus
- Unbehandelt führt die Meningitis tuberculosa in der Regel innerhalb von 6-8 Wochen zum Tode

Tuberkulose: Mikro Befund/ Liquor



- Granulome mit Verkäsungen, die von Epitheloidenzellen umgeben sind.
- Lymphozyten, Langhans-Riesenzellen, neutrophile Granulozyten.
- Entzündliche Infiltration der Adventitia und Intima der Arterien, auch in Form einer Panarteriitis
- Liquorbefund: Monozytose, Glucose und Na⁺ reduziert

Tuberkulose: Mikro befund



Genese der entzündlichen ZNS Erkrankungen

Infektiös

- Bakteriell
- Viral
- Pilzinfektionen
- Parasitär
- Prion

Immunvermittelt

- Multiple Sklerose
- Andere autoimmun
entmarkende Erkrankungen
- Nicht autoimmun
entmarkende Erkrankungen

Virusinfektionen

- Die graue Substanz ist vorwiegend betroffen
- **Verlauf:** akut bis subakut verlaufenden Enzephalitiden
- **Krankheitsform**
 - Meningitis
 - Meningoenzephalitis
 - Enzephalitis
 - Myelitis, Enzephalomyelitis
 - Leukoenzephalomyelitis

Virusinfektionen: Lokalisation / Mikro Befund

- Adenoviren: M, ME
- Arboviren: M, ME
- Arenaviren: ME, M, EMy
- Herpesviren: E, ME, M, My
- Myxoviren: E, EMy, M, ME
- Picornaviren: M, selten E
- Pockenvirus: My
- Rötelnvirus: E
- Rhabdoviren: EMy

Allgemeine Morphologie:

- Lymphomonozytäre Infiltration
- Nekrose
- Erythrodiapedese/Hämorrhagien
- Gliaknötchen
- Demyelinisierung
- Vaskulitis
- Einschlusskörper

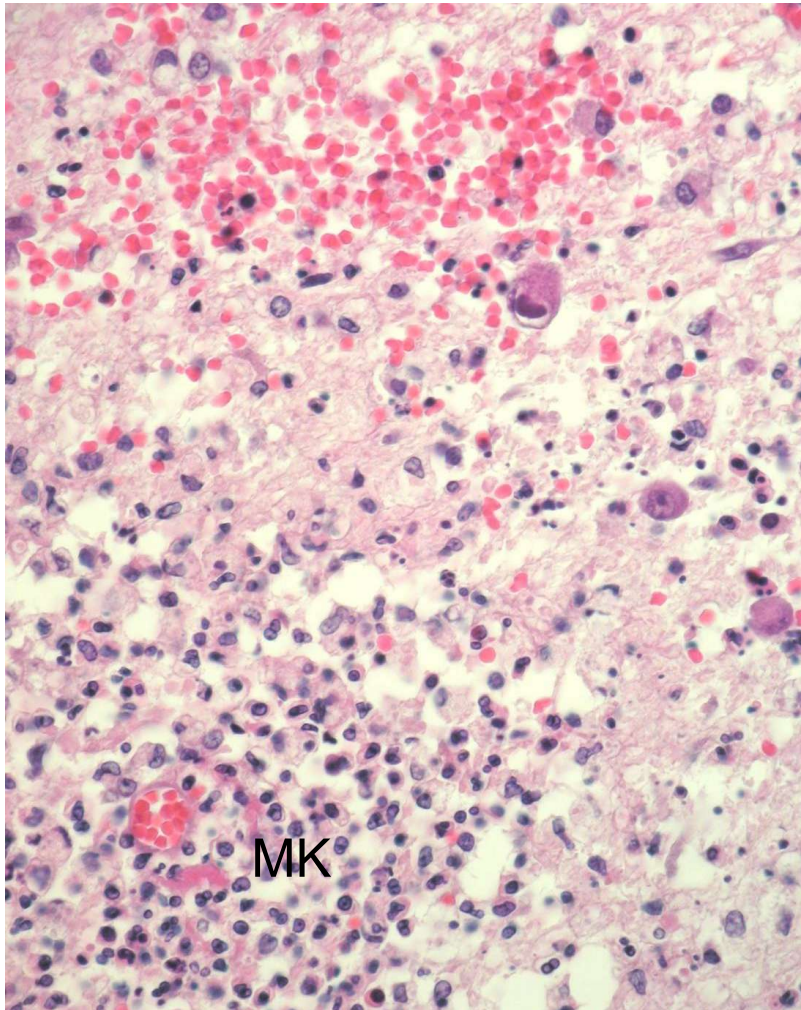


E: Enzephalitis, **EMy:** Enzephalomyelitis, **M:** Meningitis, **ME:** Meningoenzephalitis, **My:** Myelitis

Akute Virusinfektionen

- **Poliomyelitis:** Enteroviren
- **Frühsommermeningoenzephalitis (FSME):** Arboviren
- **Tollwut (Rabies, Rhabdoviren):** Enzephalomyelitis
- **Rubella (Rötelnvirus):** Pränatal; Enzephalitis und Rötelnembryopathie
- **Herpesvirusinfektionen:**
 - Herpes-simplex-Enzephalitis (HSE)
 - Klassische HSE (HSV-1): Temporallappenzephalitis, Nekrose!
 - Neonatale HSE (HSV-2, selten HSV-1): Enzephalitis
 - Varicella-Zoster-Virus: Meningitis, Meningoenzephalitis, Myelitis
 - Epstein-Bar-Virus (EBV): Meningitis, Hirnstammenzephalitis
 - Zytomegalievirus (CMV): Meningitis, Meningoenzephalitis

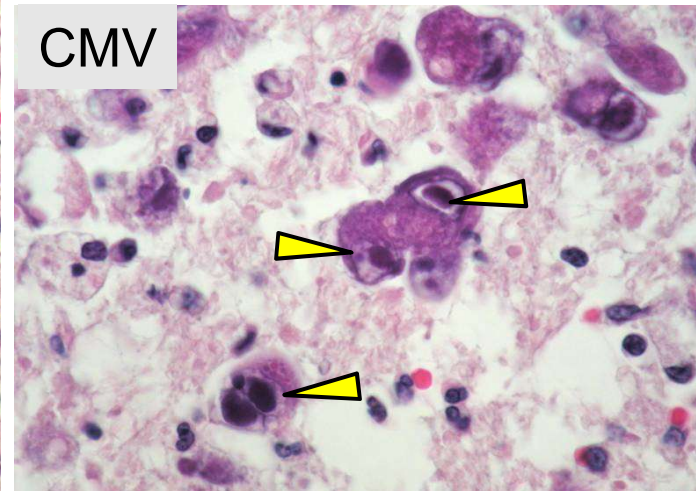
Akute Virusinfektionen: Mikro Befund



Herpesenzephalitis



CMV



Chronische Virusinfektionen

- **Subakut sklerosierende Panenzephalitis (SSPE, Masernvirus)**
 - Lymphoplasmazelluläre Infiltrate
 - Mikroglia- und Astrozytenproliferation
 - Eosinophile intranukleäre und intrazytoplasmatische Einschlusskörperchen in Nervenzellen und Oligodendrozyten
- **Progressive Rötelnenzephalitis** > Ähnlich SSPE
- **Zytomegalie (CMV)**
 - Subklinische Infektion mit milder Meningitis und Polyradikulitis
- **HIV-Enzephalopathie**
 - Perivaskuläre geringe lymphozytäre Infiltration mit multinukleären Riesenzellen
 - Mikrogliaknötchen
 - Demyelinisierung

PML(JC-Virus) > Wird mit den entmarkenden Erkrankungen beschrieben!

Genese der entzündlichen ZNS Erkrankungen

Infektiös

- Bakteriell
- Viral
- Pilzinfektionen
- Parasitär
- Prion

Immunvermittelt

- Multiple Sklerose
- Andere autoimmun
entmarkende Erkrankungen
- Nicht autoimmun
entmarkende Erkrankungen

Pilzinfektionen

- Besonders bei **immunsupprimierten** Patienten (z.B. Langzeittherapie mit Kortikosteroiden, Immunsuppressive Therapie, Maligne Erkrankungen, AIDS, u.a.)
- Am häufigsten **hämatogen** oder seltener fortgeleitet aus der Nachbarschaft bei Sinusitis oder Otitis.
- Erreger
 - *Candida albicans* (Kandidose)
 - *Cryptococcus neoformans* (Kryptokokkose, *häufigste zerebrale Pilzerkrankung bei AIDS*)
 - *Aspergillus fumigatus* (Aspergillose)
 - *Histoplasma capsulatum* (Histoplasmose)
 - Sonstige Pilzinfektionen (Blastomykose, Kokzidiomykose)

Pilzinfektionen

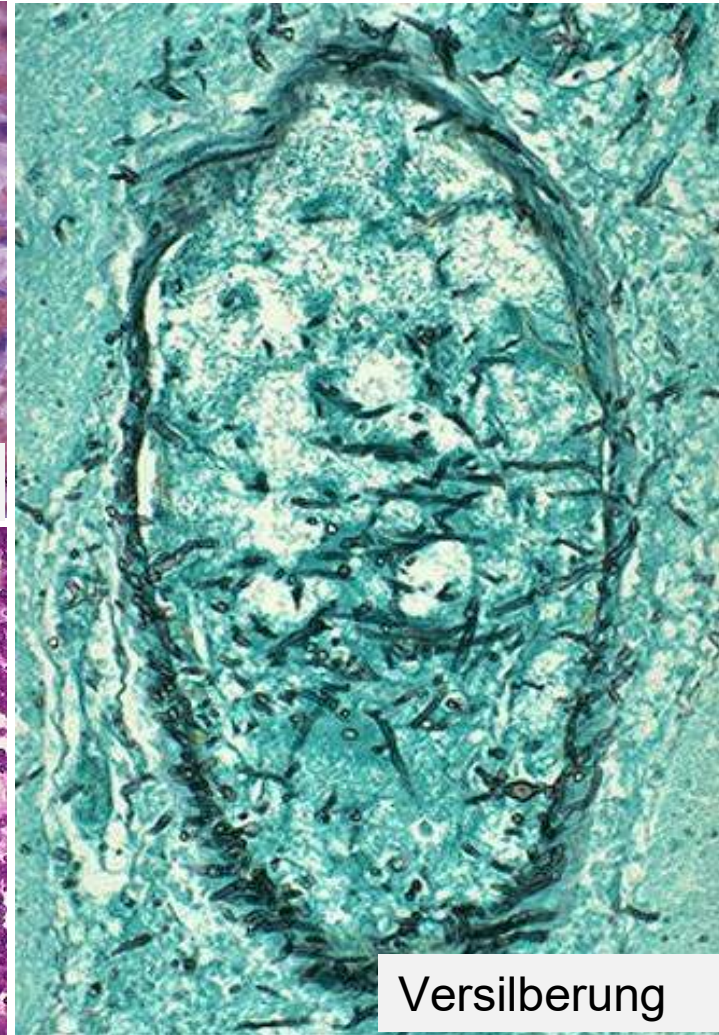
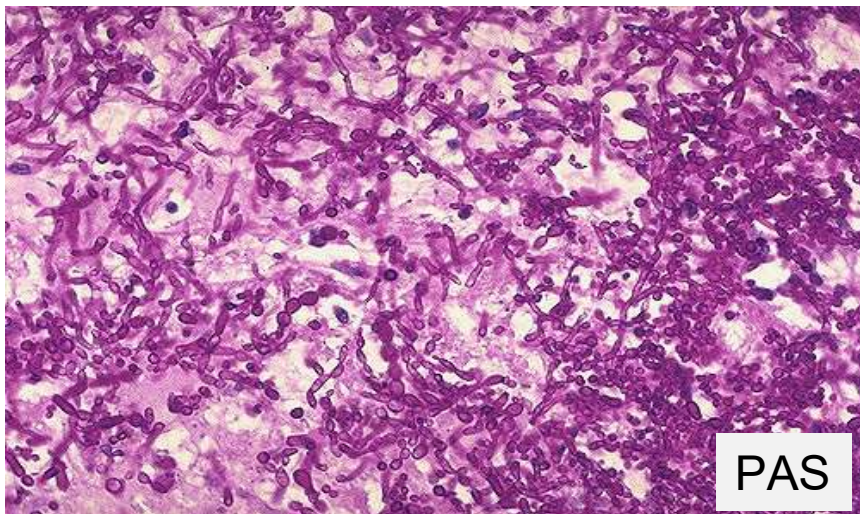
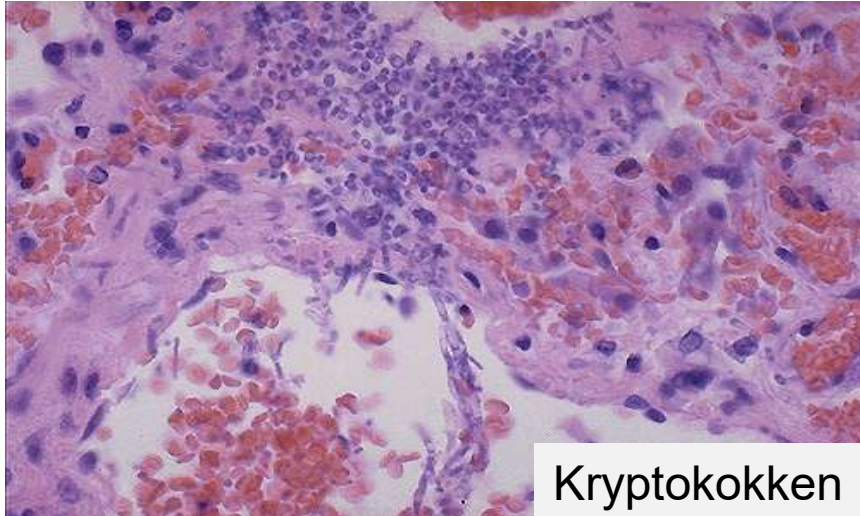
Krankheitsformen der Pilzinfektionen

- Meningitiden
- Meningoenzephalitiden
- Abszesse
- Granulome
- Metastatische-septische Herdenenzephalitis

Allgemeine Morphologie:

- lymphogranulozytäre Infiltration
 - Nekrose
 - Granulome
 - Pilzhyphen
- Der Erregernachweis gelingt durch PAS-Reaktion und Versilberung.

Pilzinfektionen: Mikro Befund



Genese der entzündlichen ZNS Erkrankungen

Infektiös

- Bakteriell
- Viral
- Pilzinfektionen
- Parasitär
- Prion

Immunvermittelt

- Multiple Sklerose
- Andere autoimmun
entmarkende Erkrankungen
- Nicht autoimmun
entmarkende Erkrankungen

Parasiteninfektionen

- **Toxoplasmose**
- **Malariainfektionen:** Plasmodium falciparum
 - *Mikrothrombosen durch infizierte Erythrozyten*
 - *Ödem, petechiale Blutungen*
- **Amöbeninfektionen:** Naegleria fowleri, Acanthamoeba, Entamoeba histolytica
 - *Hämorrhagisch-nekrotisierende Meningoenzephalitis*
 - *Seltener: granulomatöse Amöbenenzephalitis (Acanthamoeba)*
- **Trypanosomiasis: Trypanosoma brucei**
 - *Perivaskuläre Infiltration mit Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen*
 - *Petechiale Blutungen*

Parasiteninfektionen

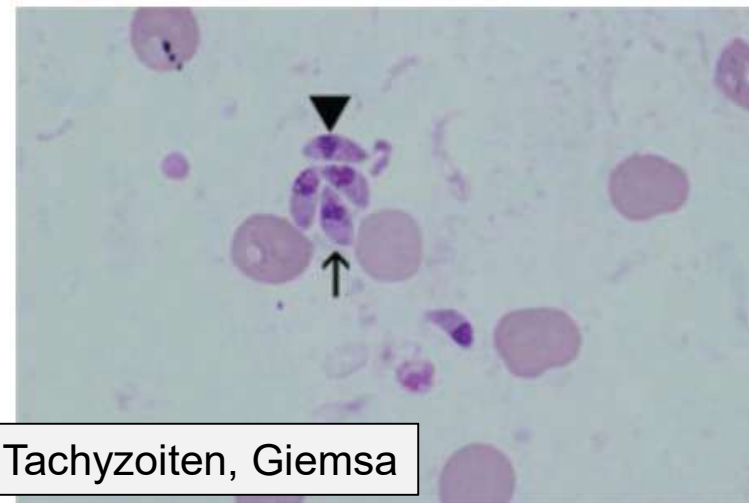
- **Helmintheninfektionen:** Zystizerkose (die häufigste Wurmerkrankung des ZNS)
 - *Entzündungsreaktion mit Lymphozyten, Plasmazellen und eosinophilen Granulozyten*
 - *Fremdkörperriesenzellen im Granulationsgewebe*
 - *Erreger: Hundebandwurm*

Toxoplasmose

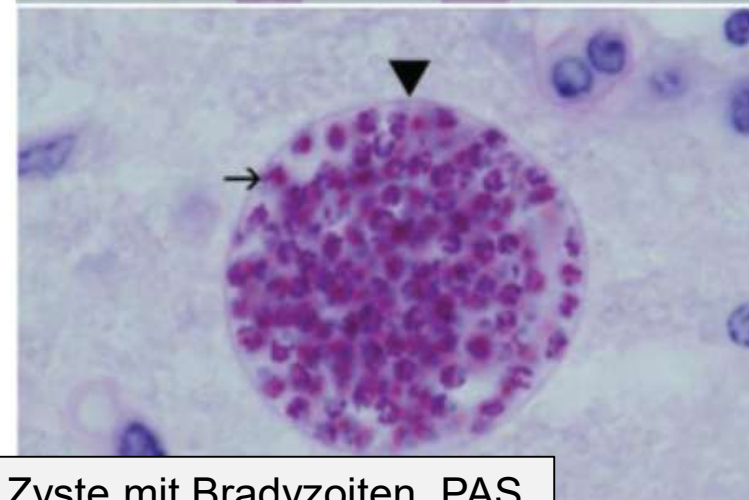
- **Erreger:** *Toxoplasma gondii*
- Bei immunkompetenten Personen klinisch inapparent oder mit milden Symptomen
- Bei Immunsupprimierten (zB. AIDS) eine fokale (Abszessbildung) oder diffuse (Meningoenzephalitis, seltener Enzephalomyelitis) Toxoplasmainfektion
- **Prädilektionsstellen:**
kortikomedullärer Übergang, Basalganglien
- **Koninatale Toxoplasmose:**
Chorioretinitis (70%), Mikrozephalie (20%), Hydrozephalus (20%), Verkalkungen (35%)

Toxoplasmose

- **Latente Verlaufsform:**
 - parasitenhaltige Zyste
 - keine Entzündung
 - keine Nekrose
- **Akute Infektionsphase:**
 - Vaskulitis
 - Entzündungen
 - Gliaproliferation
- **Chronische Verlaufsform:**
 - Gewebsnekrose
 - Entzündung
 - Toxoplasma gefüllten Zysten
- **Liquorbefund:** Eosinophilie

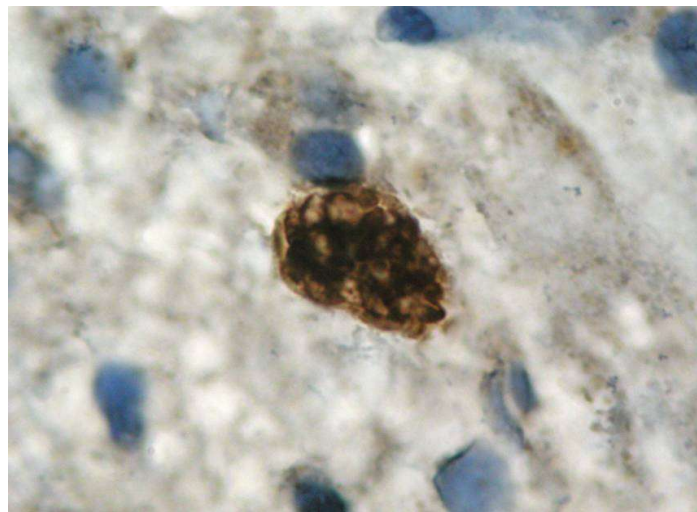
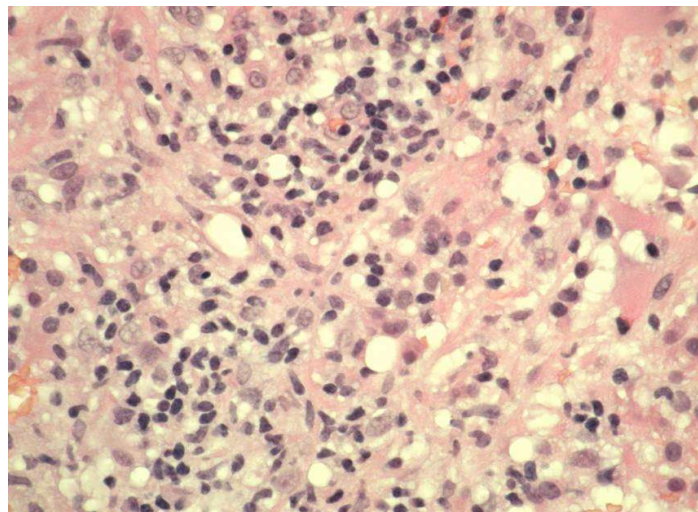
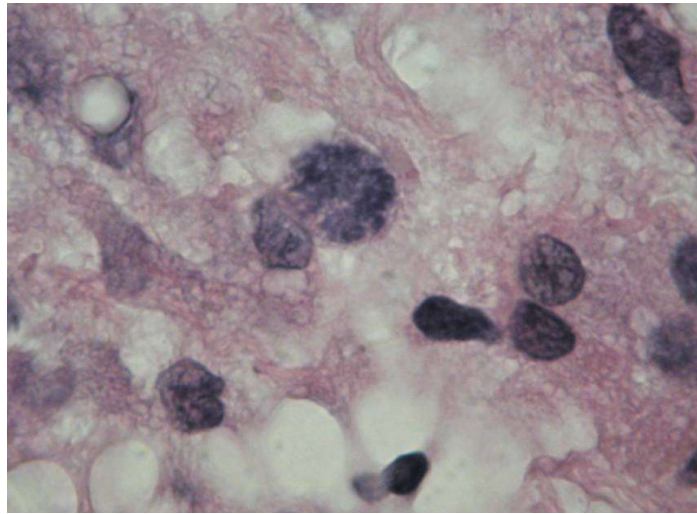


Tachyzoiten, Giemsa

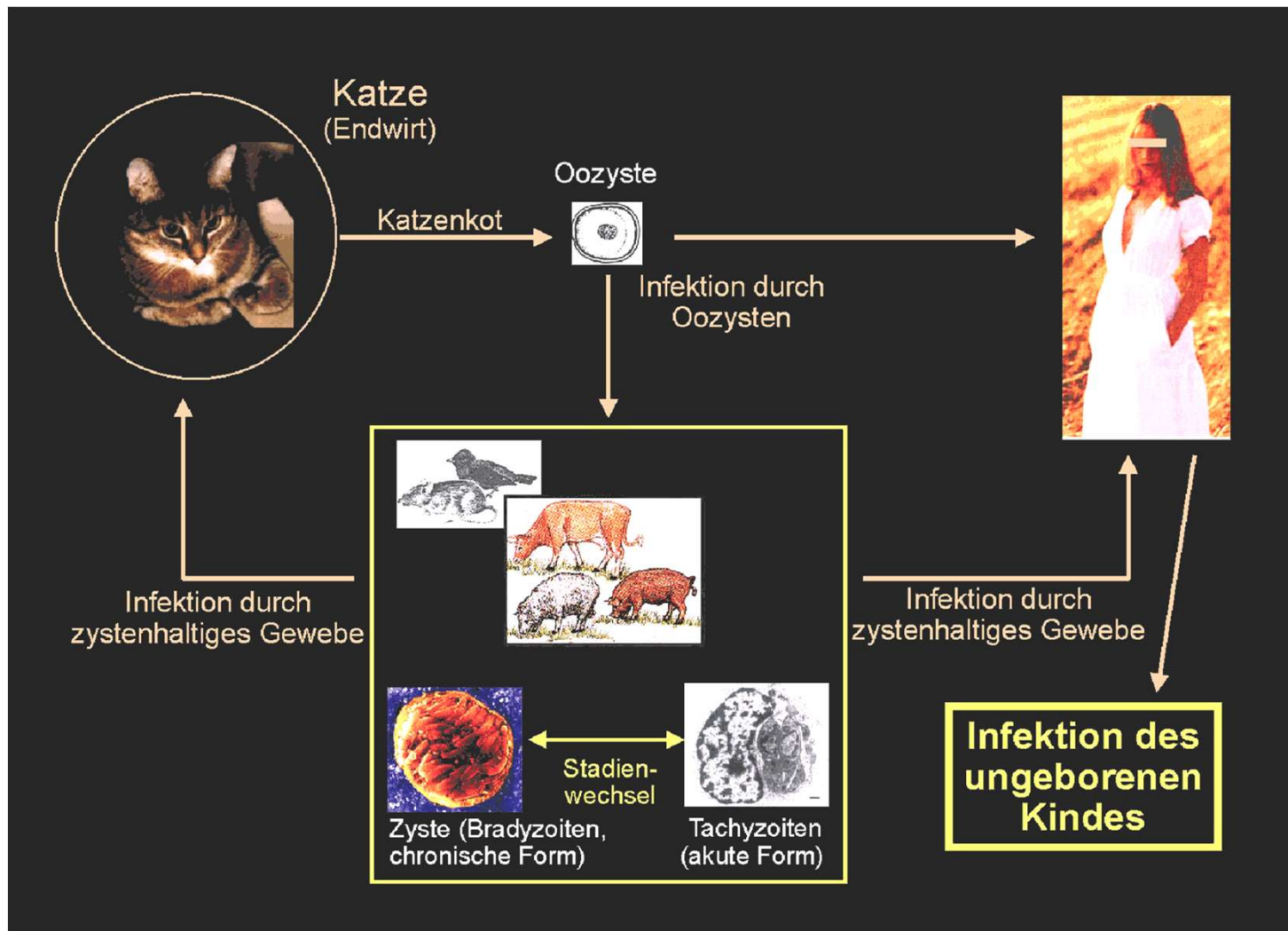


Zyste mit Bradyzoiten, PAS

Toxoplasmose: Makro / Mikro Befund



Toxoplasmose: Zyklus von Toxoplasma



Genese der entzündlichen ZNS Erkrankungen

Infektiös

- Bakteriell
- Viral
- Pilzinfektionen
- Parasitär
- Prion

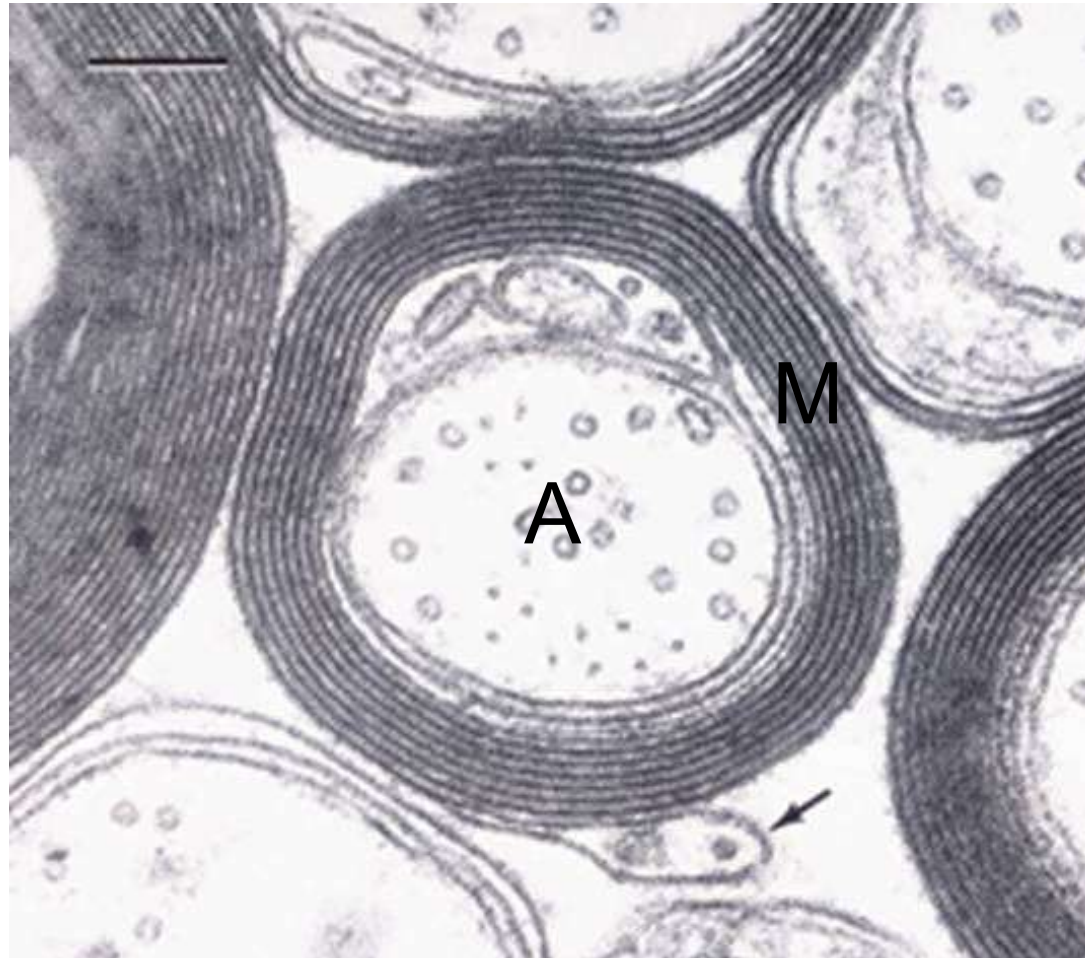
Immunvermittelt

- Multiple Sklerose
- Andere autoimmun
entmarkende Erkrankungen
- Nicht autoimmun
entmarkende Erkrankungen

Entzündlich entmarkende Erkrankungen

- Multiple Sklerose (MS)
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)
- Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM)
/ Akute hämorrhagische Leukencephalitis (Weston-Hurst)
>>> postinfektiös/ postimmunisierung
- Zentrale pontine Myelinolyse (CPM)
>>> schnellen Korrektur einer Hyponatriämie
- Neuromyelitis optica (NMOSD)
>>> Anti-AQP4 Antikörper (Erkrankung der Astros mit sek. Entmarkung)

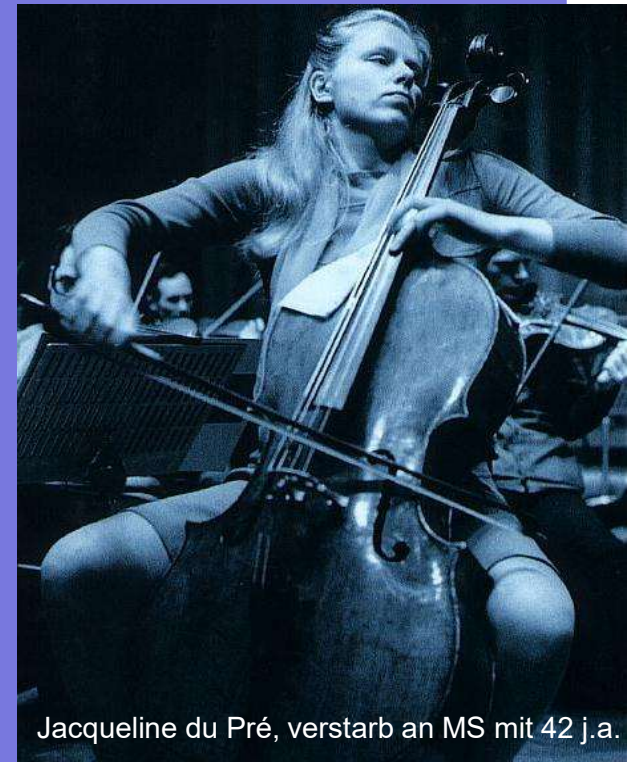
Entmarkung: Myelinverlust bei Axonerhalt



Multiple Sklerose

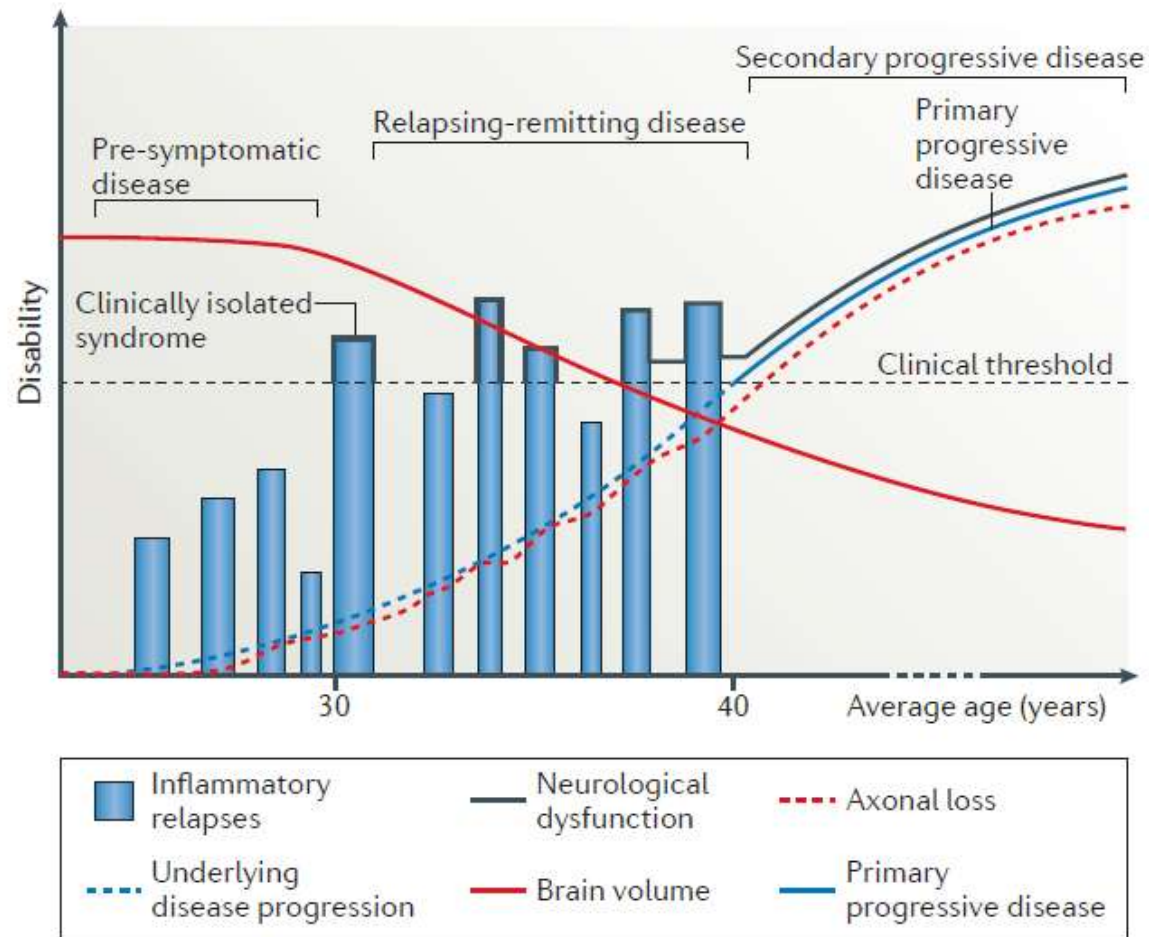


- **Epidemiologie**
 - Prävalenz in Mitteleuropa: 50-120 / 100000
 - Vorwiegend junge Erwachsene
 - F:M 2:1
- **Klinische Symptomatik > je nach Lokalisation der Läsionen!**
 - Visusminderung – Doppelbilder
 - Paresen
 - Sensible Störungen
 - Ataxie
 - Schwindel
 - Tremor
 - Blasenstörungen
- **Klinische Diagnose nach McDonald (räumliche/zeitliche Diss.)**



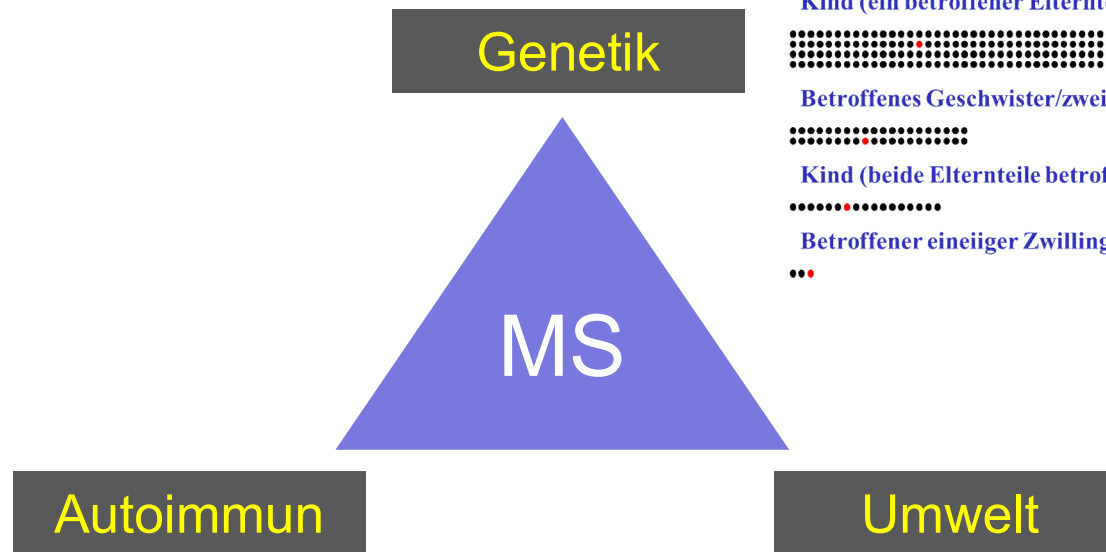
Jacqueline du Pré, verstarb an MS mit 42 j.a.

MS: Verlaufsformen



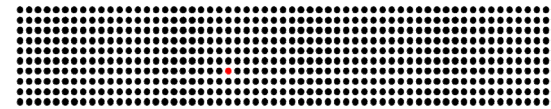
Schub: Akute, ohne assoziierte Infekte oder Fieber auftretende neurologische Ausfälle, die mindestens 24 Stunden lang anhalten.

MS: Physiopathologie



- Invasion von T-Lymphozyten
- Makrophageninfiltration
- Oligonale IgG- Banden im Liquor

Nordeuropäer 1:600



Kind (ein betroffener Elternteil) 1:200



Betroffenes Geschwister/zweieiiger Zwilling 1:40



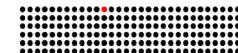
Kind (beide Elternteile betroffen) 1:17



Betroffener eineiiger Zwilling 1:3



MHC Klasse II Assoziation
(DR15/DQ6)
(jeweils 1:150)



Neue Regionen aus den Genom-
Untersuchungen 1:24



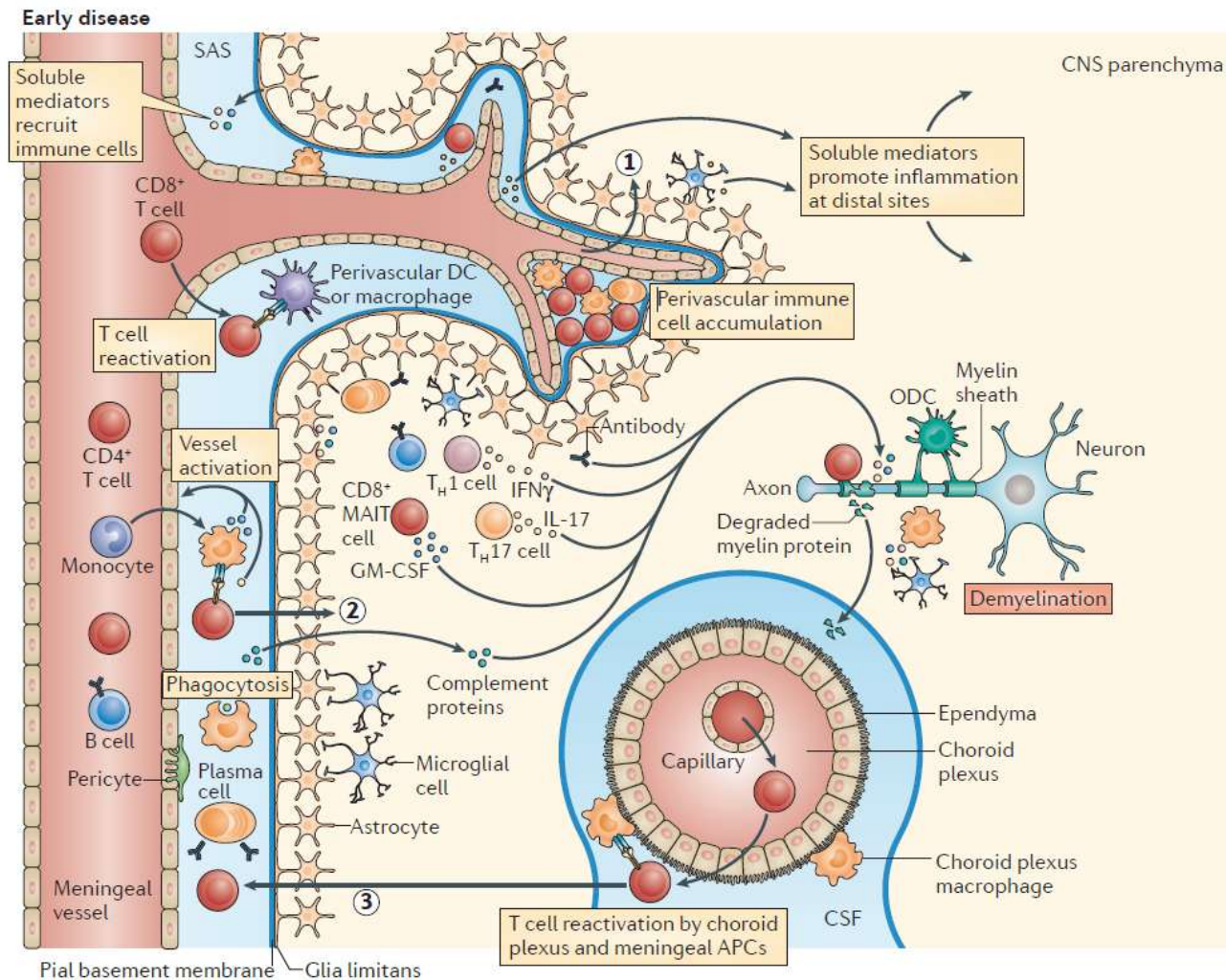
Nord-Süd Gefälle

steigende Inzidenz zu Polnähren

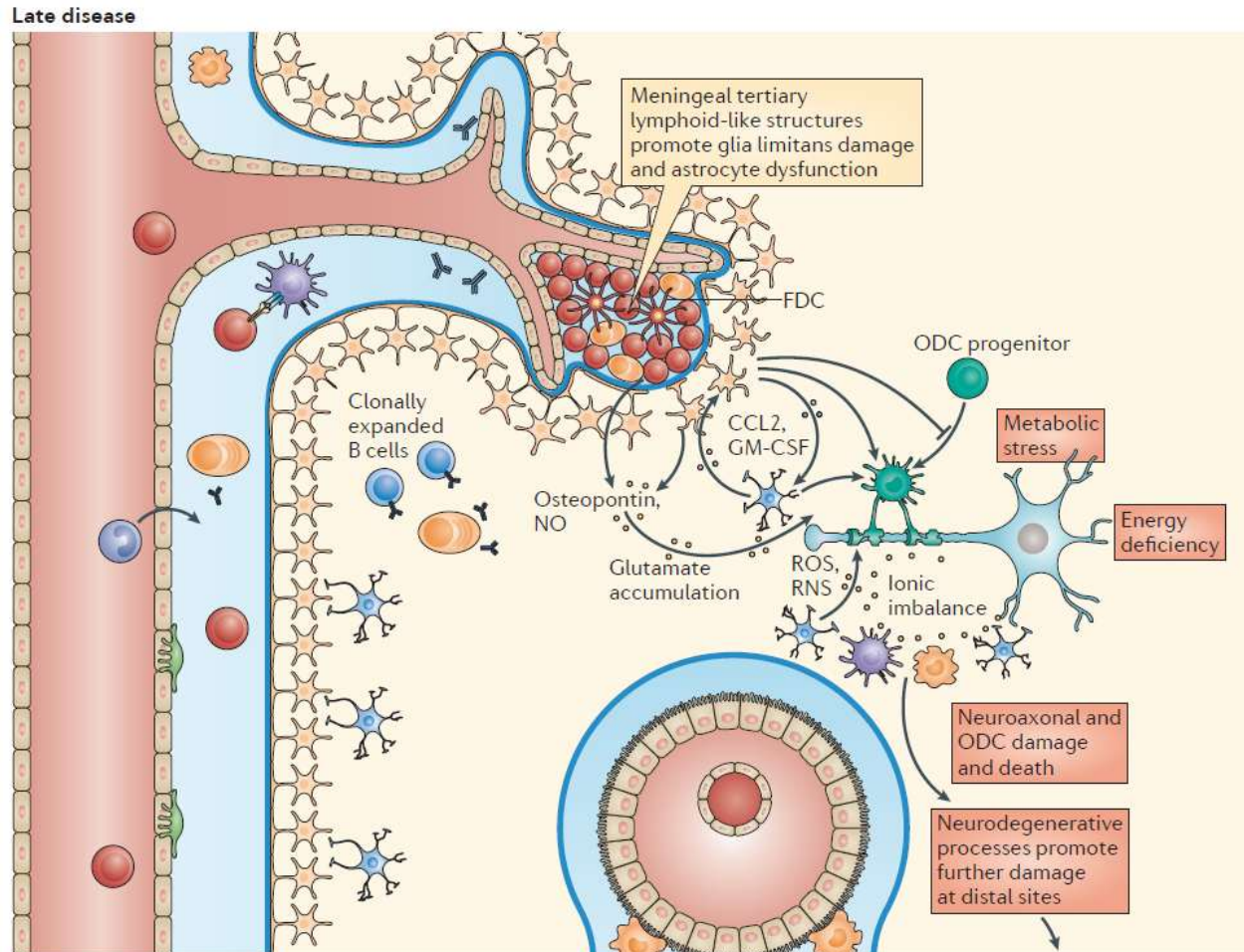
Migrationsstudien

Migranten nehmen ihr spezifisches Risiko mit wenn sie älter als 15 Jahre sind. Determination in Kindheit? Virale Infektion mit langer Latenzzeit?

MS: Physiopathologie (Frühstadien)

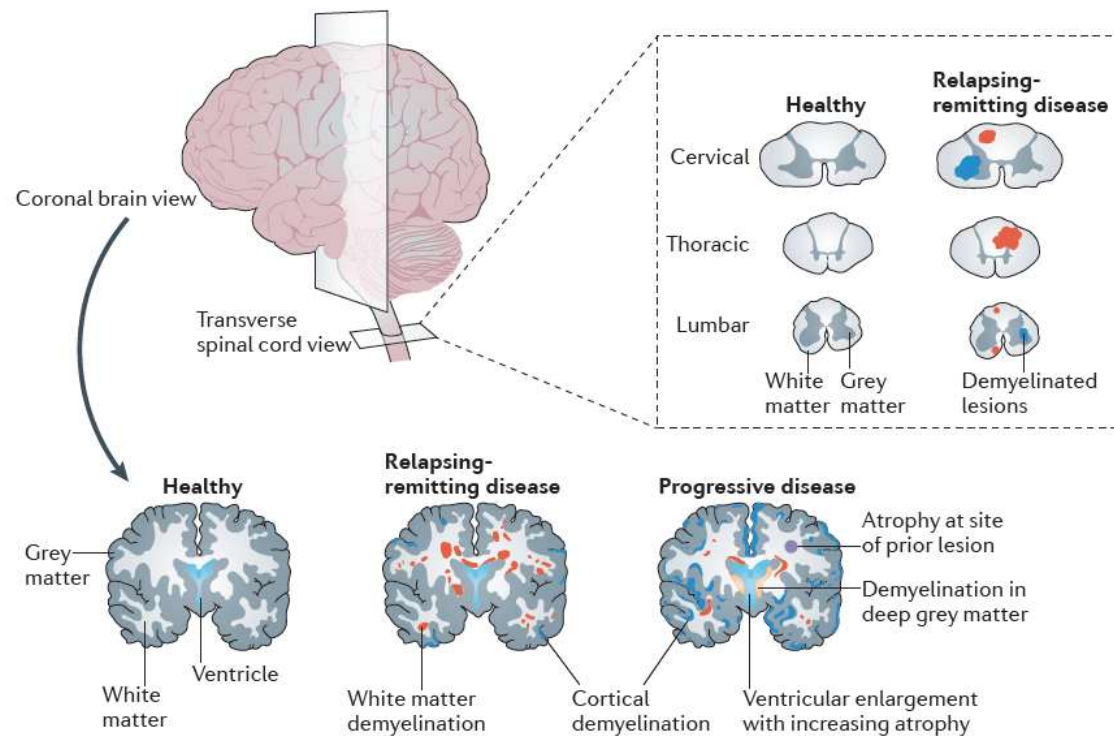


MS: Physiopathologie (chronische Stadien)

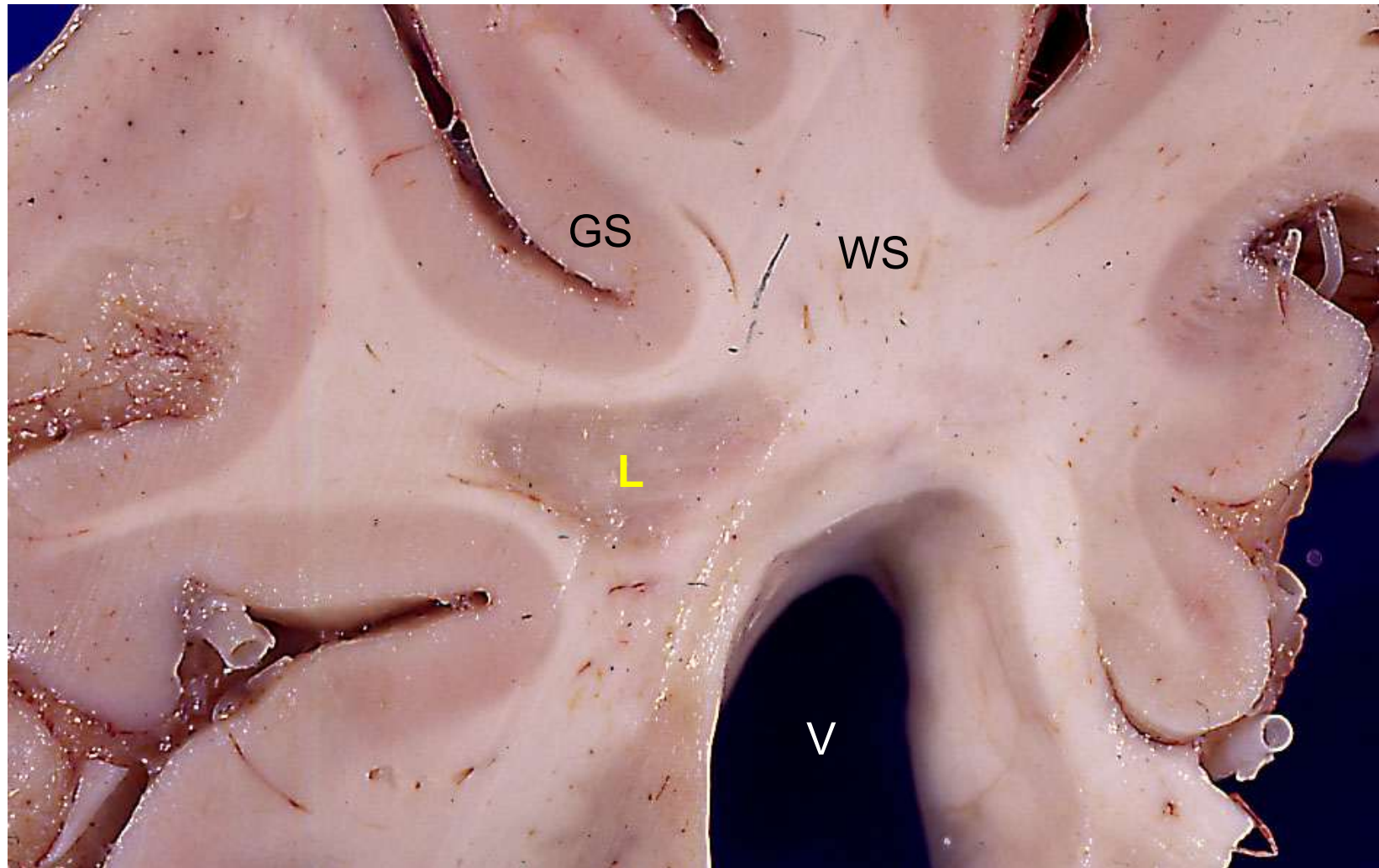


MS: Lokalisation der Läsionen

- Periventrikulär
- Juxtakortikal
- Kleinhirn
- Hirnstamm
- Spinal
- N.optikus



MS: Makro Befund (Plaque)

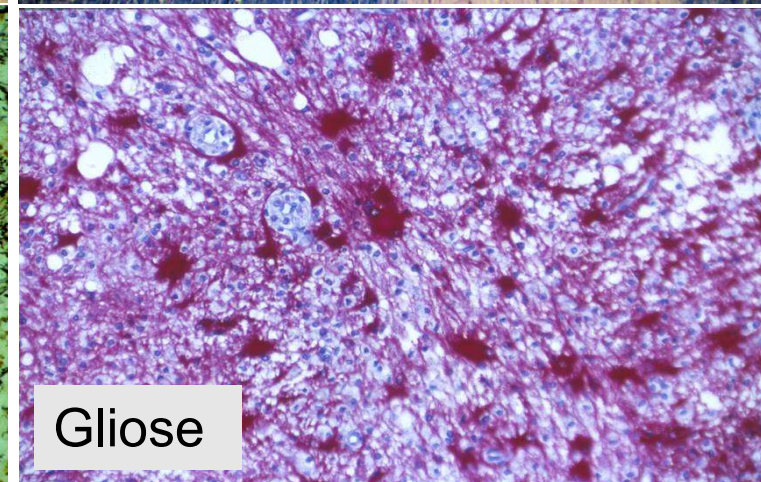


Multiple Sklerose: Mikro Befund

- **Myelin (WS)**: Vollständig entmarkte, teils konfluierende Läsionen der weißen Substanz (kein Myelin erkennbar)
- **Myelin (GS)**: Kortikale Entmarkung
- Reduktion der **Oligodendrozyten** in der Läsion (leicht)
- **Axone** in der Läsion reduziert aber erhalten
- Reaktive **Astrogliose** (Astrozyten reaktiv)
- Je nach Aktivität der Läsion, **Makrophagen** am Rand der Läsion, Myelinophagie
- Perivaskuläre **lymphozytäre** Cuffs periläsional



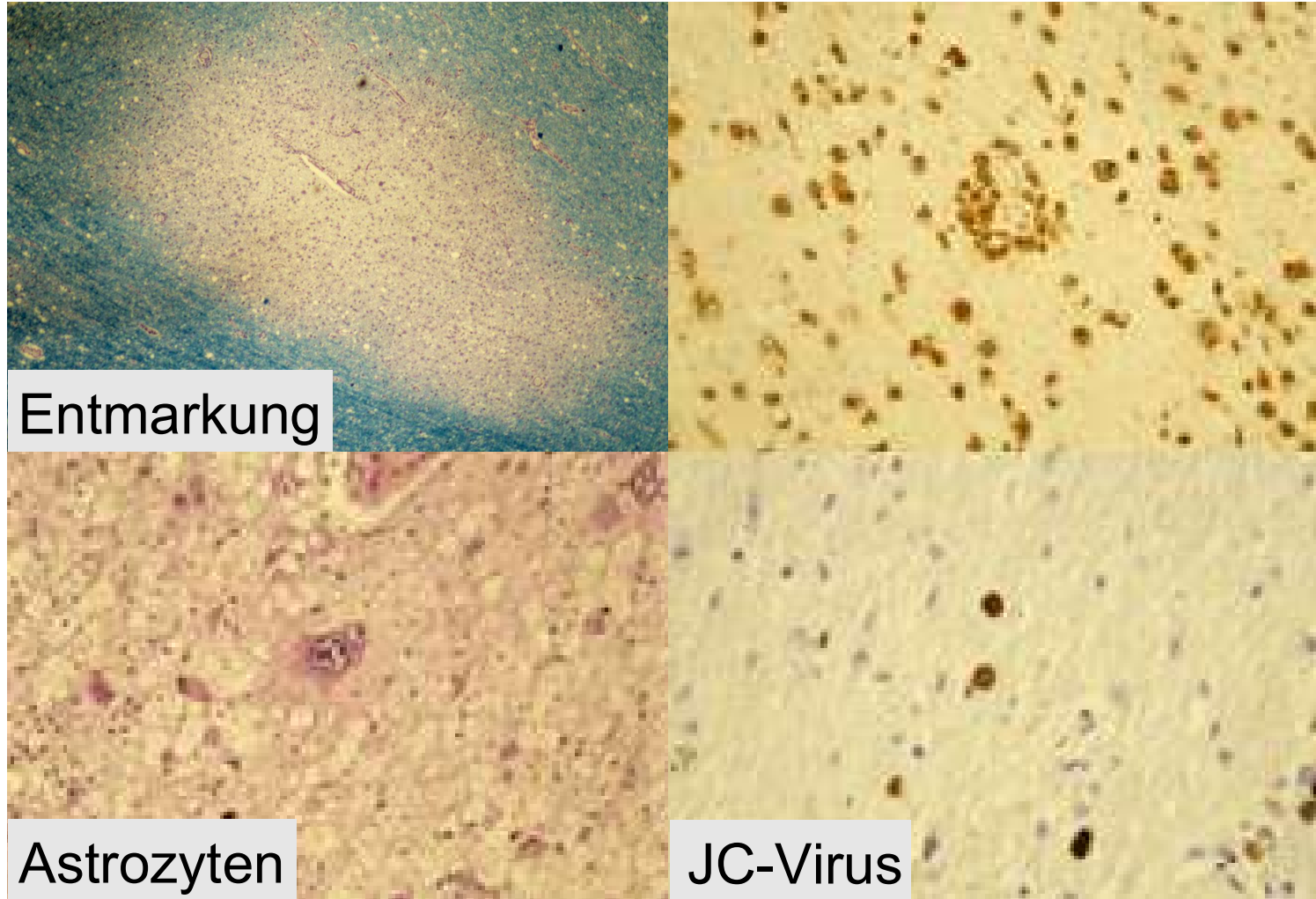
MS: Mikro Befund



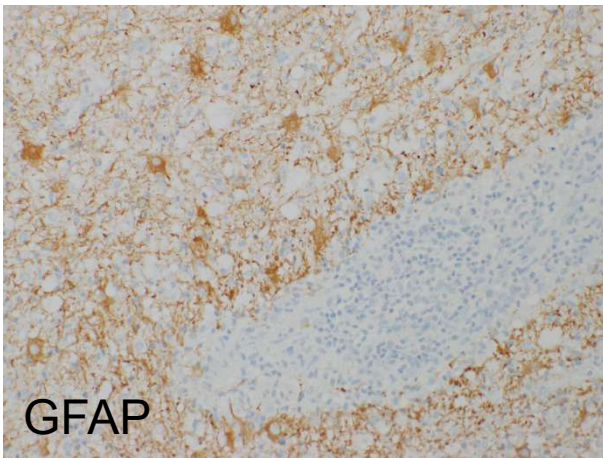
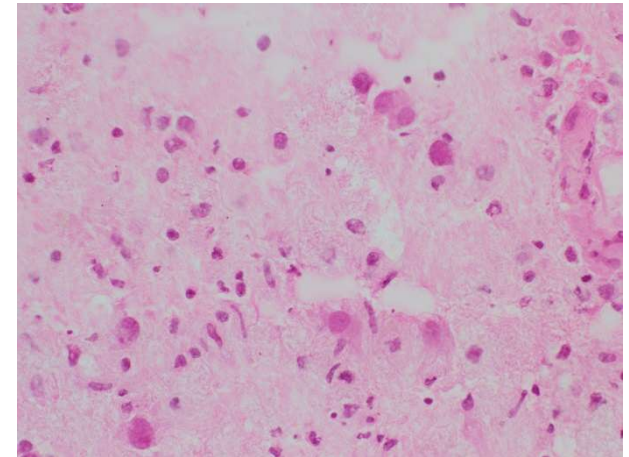
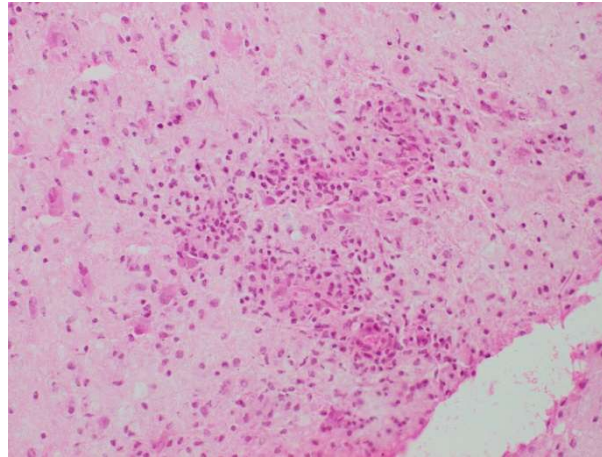
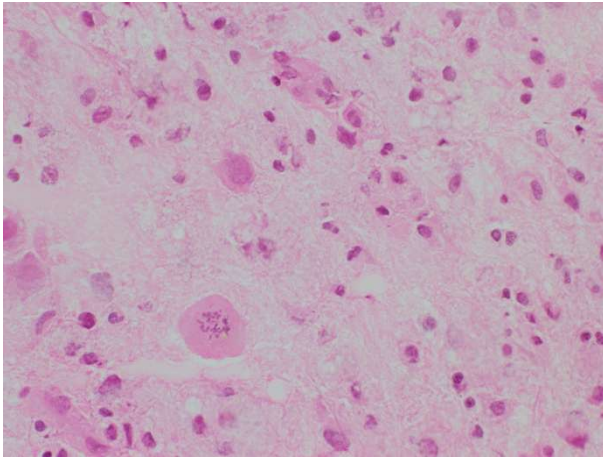
Progressive multifokale Leukencephalopathie (PML)

- Virusinfektion des ZNS mit JC-Viren (Papova- Viren), die hauptsächlich **immunsupprimierte** Patienten betrifft
- **Oligodendrozyten** sind das Ziel der Virusinfektion
- Mikro Befund:
 - diffuse, konfluierende Entmarkung
 - Oligodendrozyten vergrößert mit bizarren, abnormen Zellkerne
- Die Diagnose wird durch den **immunhistochemischen Nachweis** von JC-Virus geführt

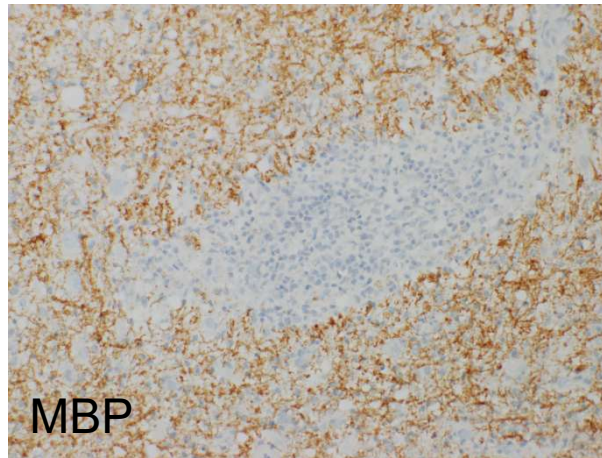
PML: Mikro Befund



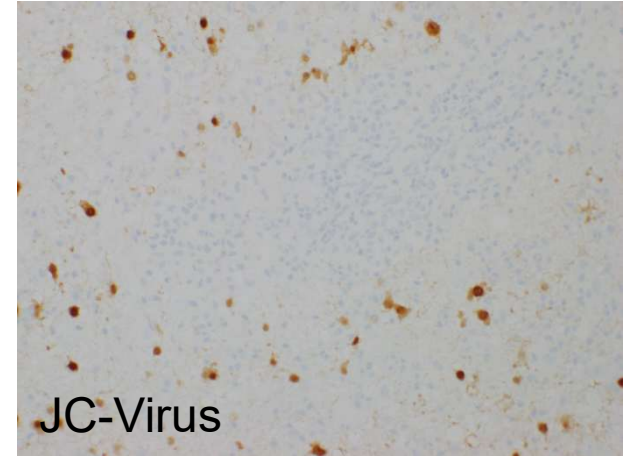
PML: Mikro Befund



GFAP



MBP



JC-Virus

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



Bei Fragen, Anmerkungen, Lob/ Kritik 😊

Carolina.Thomas@medizin.uni-leipzig.de