

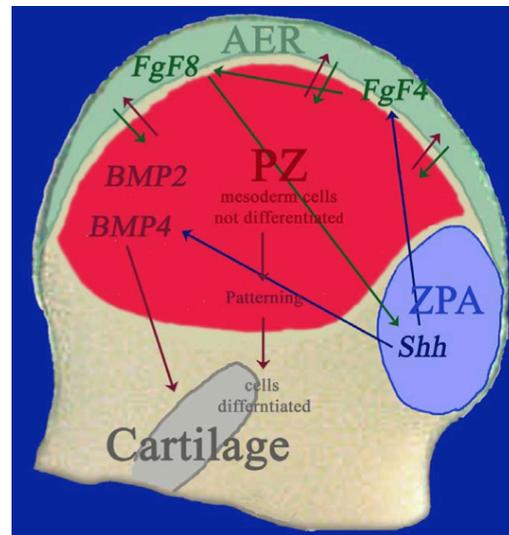
1 Pathologie	2
1.1 Embryologie.....	2
1.1.1 Extremitätenknospe.....	2
1.1.2 Knochenentwicklung.....	2
1.2 Angeborene Erkrankungen des Knochen.....	3
1.2.1 Osteogenesis imperfecta.....	3
1.3 Frakturheilungsstörungen.....	4
1.4 Osteoporose.....	4
1.5 Osteomalazie.....	5
1.6 Osteosarkom.....	5
1.7 Osteochondrom.....	6
1.8 Osteomyelitis.....	6
1.8.1 Grundlagen.....	6
1.8.2 Unspezifische Osteomyelitis.....	7
1.9 Arthritis.....	7
1.9.1 Infektiöse Arthritis.....	7
1.9.2 Chronische Polyarthritis (Rheumatoide Arthritis).....	8
1.9.3 Spondylitis ankylosans (M. Bechterew).....	9
1.9.4 Kristallbedingte Arthritiden.....	9
1.10 Osteoarthrose (Arthrosis deformans).....	10
1.11 Läsionen der Wirbelsäule.....	11
1.11.1 Spondylosis deformans.....	11
1.11.2 Bandscheibenvorfall.....	11
1.12 Armplexusläsion.....	12
2 Neuropathologie	13
2.1 Grundlagen.....	13
2.2 Neurogene Muskelatrophie („Denervationsatrophie“).....	13
2.3 Muskeldystrophie Typ Duchenne.....	13
2.4 Mitochondriale Myopathie.....	14
2.5 Einschlusskörpermyositis.....	15
2.6 Myotonische Dystrophie (Curschmann-Steinert).....	15

1 Pathologie

1.1 Embryologie

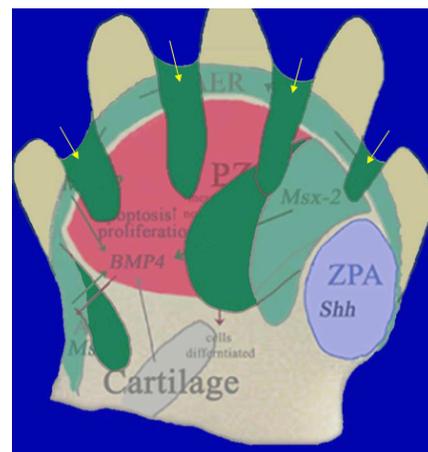
1.1.1 Extremitätenknospe

- Am 26./27. Tag – 29./30. Tag der embryonalen Entwicklung entstehen jeweils am kranialen und kaudalen Ende der längs verlaufenden Ektodermfalte jeweils zwei **Extremitätenknospe**, die aus einem mesenchymalen Kern und einer ektodermalen Hülle bestehen
- Zunächst nehmen alle Knospen durch mesenchymale Proliferation an Länge zu, wobei die oberen Extremitätenknospen den unteren vorausziehen
- An der Spitze jeder Extremitätenknospe verdickt sich das Ektoderm und bildet die sog. **Randleisten (=Apical ectodermal ridge AER)**, welche das Mesenchym zu weiterem Auswachsen anregt, diese Beeinflussung wird über sog. **Fibroblastic Growth Factors (FGF)** reguliert, die also einen inaktivierenden Einfluss auf das Extremitätenmesenchym nimmt
- Mesenchymzellen sammeln sich am posterioren Rand der Extremitätenknospe an und bilden die **Zone polarisierender Aktivität (ZPA)**, welche durch die FGF's zur Produktion des sog. **Sonic-Hedgehog-Proteins (SHH)** angeregt wird
 - Das SHH kontrolliert die Musterbildung entlang der anteroposterioren Achse, so z.B. die Bildung des Radius und der Ulna



Schema einer Extremitätenknospe

- Das unter der Randleiste gelegene Mesenchym besteht aus undifferenzierten, stark proliferierenden Zellen, während die proximal davon gelegenen Mesenchymzellen zu Blutgefäßen und den knorpeligen Knochenanlagen differenzieren
- Etwa am Ende der sechsten Woche kondensiert das Mesenchym in den **Handplatten** und bildet die **Fingerstrahlen (=Fingerknospen)**, die **Zehenstrahlen (=Zehenknospen)** entwickeln sich erst während der 7. Woche
- Die Zwischenräume der digitalen Strahlen enthalten zunächst lockeres Mesenchym, das sich aber durch **programmierten Zelltod (Apoptose)** bald auflöst, sodass sich nun zunächst **Furchen** bilden, sodass gegen Ende der 8. Woche getrennte Finger und Zehen vorliegen
- Der Zelltod in den interdigitalen Regionen wird vermutlich durch osteomorphogenetische Proteine (**bone morphogenetic proteins BMP**) eingeleitet



Fingerseparation, links: Syndaktylie, rechts: Polydaktylie

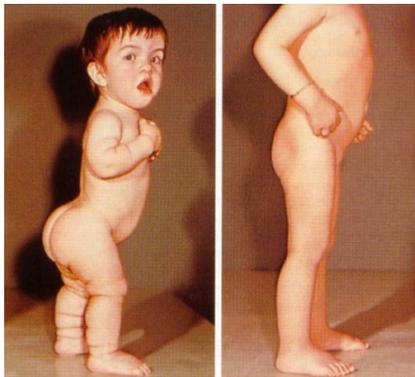
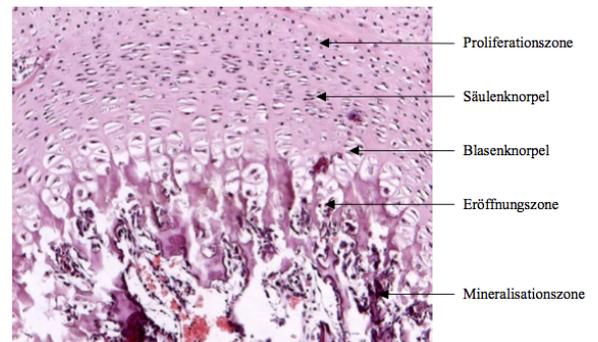
- **Cave:** Ist diese Einleitung durch Blockade von zellulären und/oder molekularen Abläufen der Apoptose gestört, entsteht eine für die **Syndaktylie** verantwortliche „Schwimmhaut“-Bildung oder Fusion von Fingern/Zehen

- **Cave:** Eine Überaktivität der Apoptose in der Extremitätenentwicklung resultiert in einer **Polydaktylie**, die auf einer zu starken Fingerfurchenbildung basiert

1.1.2 Knochenentwicklung

- Knochengewebe kann direkt metaplastisch aus Bindegewebe entstehen (= **Desmale Ossifikation**), was durch Transkriptionsfaktoren wie **Runx-2** und **Osterix** ausgelöst wird, über diesen Weg werden flache Knochen des Schädeldachs, großer Teile des Gesichtsskeletts und der Klavikula gebildet werden
- Das übrige Skelett wird über präformierte Knorpelmodelle (= **Enchondrale Ossifikation**), in denen, ausgehend von Ossifikationszentren, das Knorpelmodell durch Knochen ersetzt wird

- An der Grenze zwischen Epi- und Metaphyse bleibt bis zum Wachstumsabschluss Knorpelgewebe erhalten, dieser Bereich wird **Epiphysenfuge** genannt und ist für das Längenwachstum des Knochens verantwortlich
- Dabei können mehrere zellhaltige Zonen unterschieden werden (**ruhender Knorpel**, **Proliferations-** und **Wachstumszone** mit **Säulen-** und **Blasenknorpel** und **Verkalkungszone**)

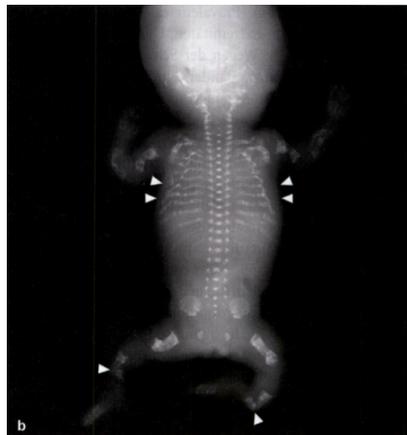
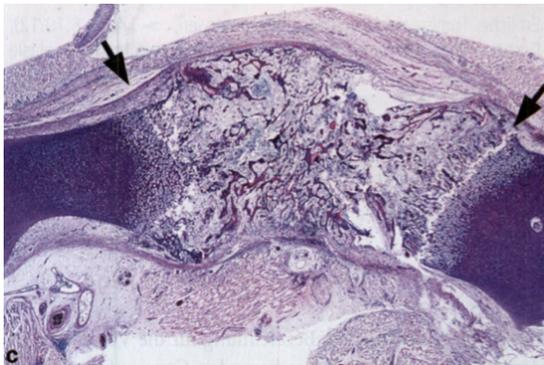


→ Proliferation, Wachstum und Differenzierung stehen unter dem Einfluss von **FGF** und **BMP**, finden hier **mutationsbedingte Veränderungen** statt, kann dies zu **Entwicklungsstörungen des Skeletts**, den **Osteochondrodysplasien** (= **Achondroplasie**=**Parrot-Syndrom**=**Chondrodysplasie**), hierbei haben die Patienten **kurze Extremitäten**, **große Schädel**, **Achsenfehlstellungen**, **Wirbelsäulen-** und **Beckenveränderungen**

1.2 Angeborene Erkrankungen des Knochens

1.2.1 Osteogenesis imperfecta

- Grundlage der Osteogenesis imperfecta sind unterschiedliche Veränderungen im **Gen für das Kollagen1**, die meist als Neumutationen auftreten, seltener autosomal-rezessiv/dominant
- Obwohl Kollagen I überall im BW benötigt wird, ist der Phänotyp der Mutation überwiegend durch Knochenveränderungen gekennzeichnet
- Der dominante Effekt der Mutation im Kollagen-I-Gen basiert auf der komplexen Weiterverarbeitung entstehender Proteinketten zu tripelhelikalen Makromolekülen, so kann ein Basenaustausch in nur einem Allel zur Folge haben, dass **kaum Kollagen-1-Moleküle** gebildet werden können



Links: Ein fetaler Röhrenknochen bei Osteogenesis imperfecta ist im Bereich des ruhenden und des wachsenden Knorpels unauffällig, an den Stellen der enchondralen Ossifikation findet sich jedoch nur eine spärliche Knochenbildung, rechts: Rö Bild mit zahlreichen Frakturen an Röhrenknochen und Rippen

- Klinisch imponieren **blaue Skleren**, Zahnschmelz mit konsekutiv erhöhter Brüchigkeit, Otosklerose und **erhöhter Blutungsneigung**, darüber hinaus auch O-/X-Beine und Herzklappeninsuffizienzen



1.3 Frakturheilungsstörungen

- Unter Frakturheilung versteht man die adaptiven Mechanismen des Organismus zur Wiederherstellung der mechanischen Stabilität des Knochens, dabei wird zwischen **primärer** und **sekundärer Frakturheilung**

Primäre Frakturheilung	Sekundäre Frakturheilung
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bei stabiler Verbindung der Frakturrenden und Fixation unter Druck kommt es zur Frakturheilung <i>ohne Kallusbildung</i> ➤ Spaltheilung: schmaler Spalt zwischen den Frakturrenden, der innerhalb von 3-4 Wochen von Granulationsgewebe überbrückt wird, dabei wandeln sich Fibroblasten zu Osteoblasten um und bilden Faserknochen, der sekundär zu Lamellenknochen wird ➤ Kontaktheilung: bei direktem Kontakt zwischen den Frakturrenden kommt es zur normalen Bildung kortikaler Osteone, dabei schieben sich Osteoklasten aus eröffneten Havers-Kanälen in die gegenüberliegende Frakturfläche, die nachfolgenden Osteoblasten kleiden den Resorptionskanal mit Osteoid aus 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bei breitem Frakturspalt verläuft die Knochenheilung in mehreren Schritten, weshalb man von sekundärer Frakturheilung spricht ➤ Zunächst entsteht ein Frakturhämatom im Frakturspalt und in den angrenzenden Weichteilen, das innerhalb von 1-2 Wochen von Granulationsgewebe organisiert wird (bindegewebiger Kallus) ➤ Am frakturierten Ende wird der Knochen auf ca. 1-2mm nekrotisch und dann osteoklastisch resorbiert ➤ Wenn die mechanischen Verhältnisse im Frakturspalt stabil sind, folgt eine desmale Faserknochenbildung (Knochenkallus) mit anschließender lamellärer Umwandlung

- Als Komplikation der Frakturheilung kann sich eine sog. **Pseudarthrose** ausbilden, die durch starke Beweglichkeit der Frakturrenden, ungenügende knöcherne Überbrückung oder zu frühe Belastung entsteht, Folge ist ein **bindegewebiger Verschluss der Markräume führt zu einem „Falschgelenk“** mit zentralem Spalt und entsprechender Gelegenheit

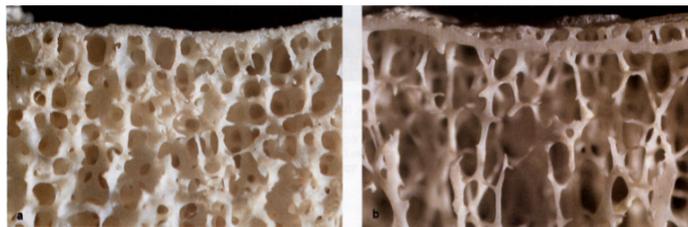


1.4 Osteoporose

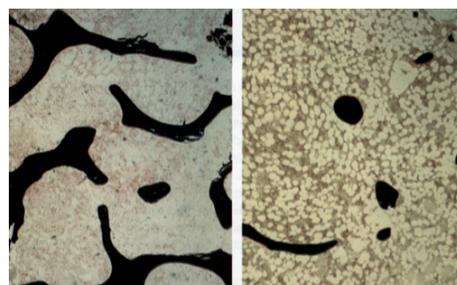
- Charakteristikum dieser Gruppe von Krankheiten ist ein **Verlust an Knochenmasse**, der mit einer **Mikroarchitekturstörung** des Knochengewebes einhergeht (zu viel Osteoklastenaktivität und zu wenig Osteoblastenaktivität) und so eine verminderte Festigkeit und erhöhte Frakturanfälligkeit zur Folge hat
- Ganz allgemein beruhen alle Formen der Osteoporose auf einem **gestörten Zusammenspiel von Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten**, die nach neusten Studien bereits im 3. Lebensjahrzehnt beginnt, wofür in erster Linie die durch oxidativen Stress bedingte Verkürzung der Lebenszeit der Knochenzellen verantwortlich ist
- Eine Einteilung der Osteoporose ist in nebenstehender Tabelle nachzuvollziehen

Primäre Osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Juvenile Osteoporose ➤ Postmenopausale Osteoporose (nur auf Stammskelett konzentriert!) ➤ Altersosteoporose (auf gesamtes Skelett konzentriert!)
Sekundäre Osteoporosen	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Steroidosteoporose ➤ Inaktivitätsosteoporose ➤ bei Hyperthyreose ➤ bei Hypogonadismus ➤ nach Thyroidektomie ➤ nach Magenresektion ➤ Sonstige Medikamente
1	

- **Makroskopisch** ist der fortschreitende Verlust an Knochengewebe charakteristisch, der sich röntgenmorphologisch als eine **Reduktion der Knochenmasse von mehr als 30%**, daraus können sehr leicht sog. Sinterungsfrakturen oder an der Wirbelsäule Kompressionsfrakturen entstehen, darüber hinaus können sie an den ventralen Wirbelsäulenkörperabschnitten sog. **Keilwirbel** bilden, die zu einer stärkeren Brustkyphose führen
- **Histologisch** sieht man bei unentkalkter Kunststoffeinbettung erheblich verminderte und verschmälerte, gelegentlich perforierte oder mikrofrakturierte, oft isoliert liegende Knochenbälkchen ohne Verbreiterung der Osteoidräume



Oben links: Normale Knochenspongiosa, Oben rechts: Osteoporotischer Wirbel mit deutlicher Rarefizierung der horizontalen Spongiosabälkchen, unten links: Normale Histologie einer Spongiosastruktur, unten rechts: Rarefizierte Spongiosabälkchen



1.5 Osteomalazie

- Die Osteomalazie ist eine **generalisierte Skeletterkrankung mit unzureichender Mineralisierung der Knochensubstanz**, die nach Abschluss des Skelettwachstums auftritt
- Der Erkrankung liegen **Störungen im Vitamin-D-Stoffwechsel** zugrunde, die durch folgende Ursachen begründet sein können:
 - Verminderte intestinale Vit-D-Resorption
 - Verminderte Vit-D-Aufnahme mit der Nahrung
 - Leber- und Nierenerkrankungen, die über eine Hydroxylierungsstörung des resorbierten Vitamins zu einer Osteomalazie führen
 - Den Vit-D-Haushalt beeinflussende Medikamente wie Antiepileptika
- **Morphologisch** ist das Charakteristikum der Osteomalazie die **Osteoidvermehrung (Osteoidose)**, wobei die Trabekel erheblich verbreitert sind und überwiegend aus Osteoid bestehen, auch die Resorptionslakunen sind mit nicht mineralisierter Grundsubstanz gefüllt
- Die verminderte enterale Kalziumaufnahme, die ebenfalls Vit-D-abhängig ist, kann zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus mit Fibroosteoklasie führen
- **Klinisch** weisen die Patienten einen Glockenthorax, Kyphoskoliosen, X-/O-Beine und pathologische Frakturen auf, prinzipiell werden die Knochen „weicher“
- Das klinische Äquivalent der Osteomalazie im Kindesalter ist die **Rachitis**

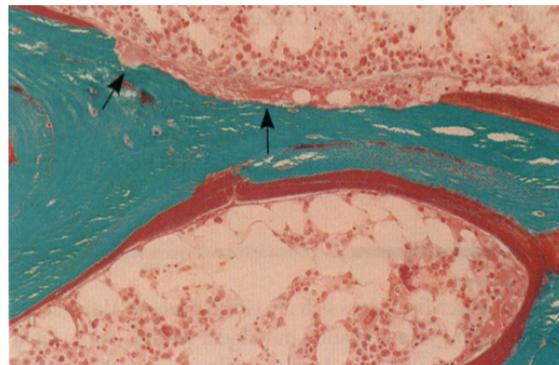
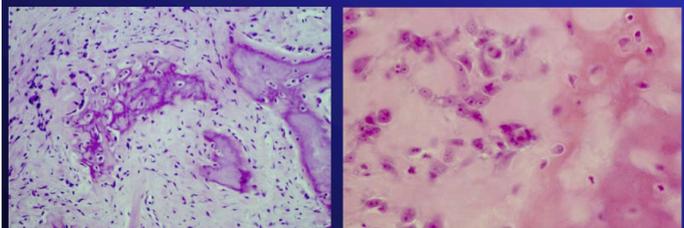
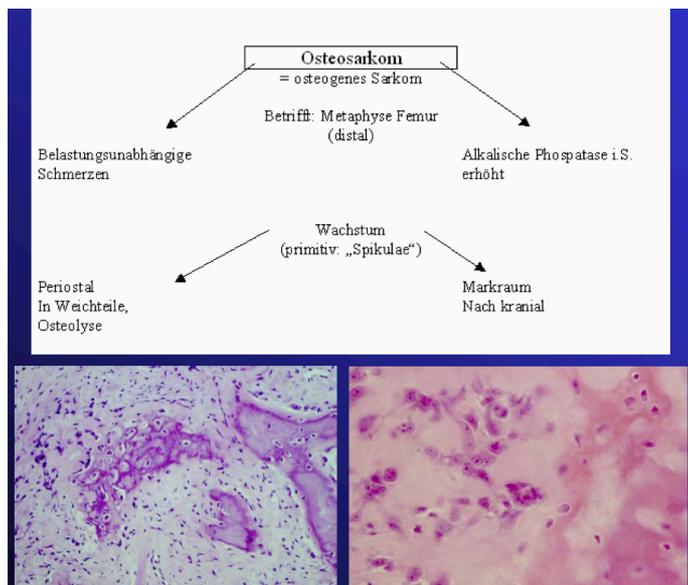


Abb. 44.14 Osteomalazie. Stark verbreiterte, rot gefärbte osteoide Säume (Oberflächenosteoidose) bei Osteomalazie. In der oberen Bildhälfte ist eine breitflächige, teils von Osteoklasten besetzte flache Resorptionslakune (Pfeile) zu erkennen, die einer gesteigerten Knochenresorption bei sekundärem Hyperparathyreoidismus entspricht (Folge der verminderten enteralen Kalziumaufnahme bei Vitamin-D-Mangel). Goldner, unentkalkte Kunststoffeinbettung, Vergr. 50-fach.

1.6 Osteosarkom

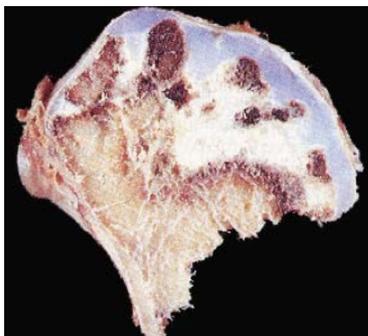
- Das Osteosarkom ist mit einer Inzidenz von 2-5/1.000.000. Einwohner der häufigste **primäre maligne Knochentumor** in Europa, wobei es sich in den allermeisten Fällen um das **hochmaligne konventionelle Osteosarkom** handelt, Prädilektionsorte sind dabei distales Femur, proximale Tibia, sowie der proximale Humerus, Unter- und Oberkiefer
- Nahezu alle Osteosarkome zeigen zytogenetisch komplexe numerische und strukturelle chromosomale Aberrationen, wobei bei hereditären Formen v.a. p53 als Tumorsuppressorgen betroffen ist
- Klinisch typisch sind belastungsunabhängige Schmerzen des befallenen Knochens, die auf eine symptomatische Behandlung nicht ansprechen

- **Morphologisch** erscheint das Röntgenbild sklerotisch oder osteolytisch, die **Makroskopie** präsentiert eine von einem **grauweißen Tumor durchsetzte Metaphyse**, wobei **oft ein extraskelletaler Anteil** besteht
- **Histologisch** ist das hochmaligne Osteosarkom durch **atypische mesenchymale Zellen** gekennzeichnet, die Tumorosteoid bilden, sie sind oft polymorph und zeigen zahlreiche atypische Mitosen



1.7 Osteochondrom

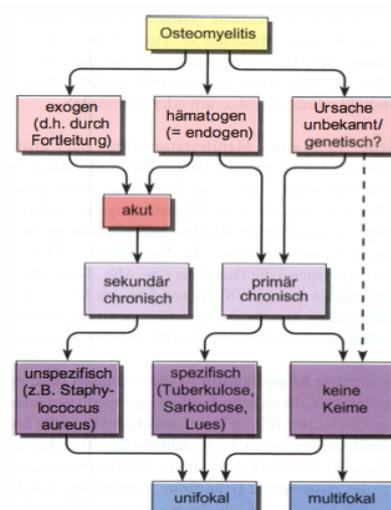
- Das Osteochondrom ist mit etwa 40% die **häufigste gutartige** NEoplasie des Knochens, die i.d.R. solitär, selten auch multipel i.R. der autosomal dominant vererbten **Exostosenkrankheit** vorkommt, es tritt bevorzugt in den ersten 3 Lebensdekaden auf
- Ursächlich können Mutationen im Ext1 oder Ext2-Gen auf Chromosom 8 zugrunde liegen
- Prädilektionsorte des Osteochondroms sind Femur, proximale Tibia, proximaler Humerus und Beckenknochen, wobei **röntgenologisch pilzförmig gestielte oder breitbasige dem Knochen aufsitzende ossäre Strukturen** imponieren
- **Makroskopisch** findet sich eine Kappe mit knollig-knorpeliger Oberfläche und angrenzendem spongiösem Knochen, wobei **histologisch** die oberflächliche hyaline Knorpelkappe über eine Schicht verzerter enchondraler Ossifikation in spongiösem Knochen auffällt
- **Klinisch therapeutisch** ist eine Therapie mit vollständiger Entfernung des Osteochondroms an der Ansatzstelle des Trägerknochens nur dann notwendig, wenn es zu störenden Symptomen kommt, oder sich die Läsion nach Abschluss des Skelettwachstums vergrößert



1.8 Osteomyelitis

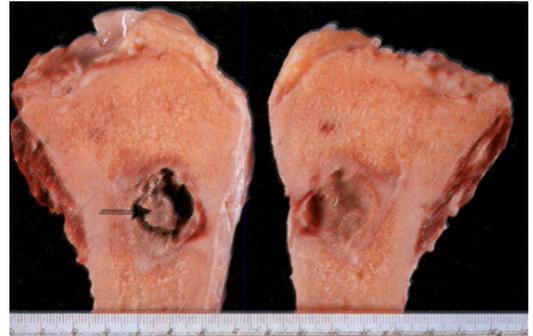
1.8.1 Grundlagen

- Der Begriff Osteomyelitis bezeichnet alle (überwiegend mikrobielle) Entzündungen des Knochens und des Knochenmarks, wobei sie entweder auf dem **Blutweg (hämatogen)** oder durch **Fortleitung (exogen)** nach offenen Frakturen oder chirurgischen Eingriffen, sowie bei Gefäßinsuffizienzen i.R. eines DM entsteht
- Die exogene Osteomyelitis ist in etwa doppelt so häufig wie die endogene Formvariante, wobei beide Erkrankungen einen ähnlichen Verlauf zeigen und oft zu einer sekundären chronischen Osteomyelitis führen

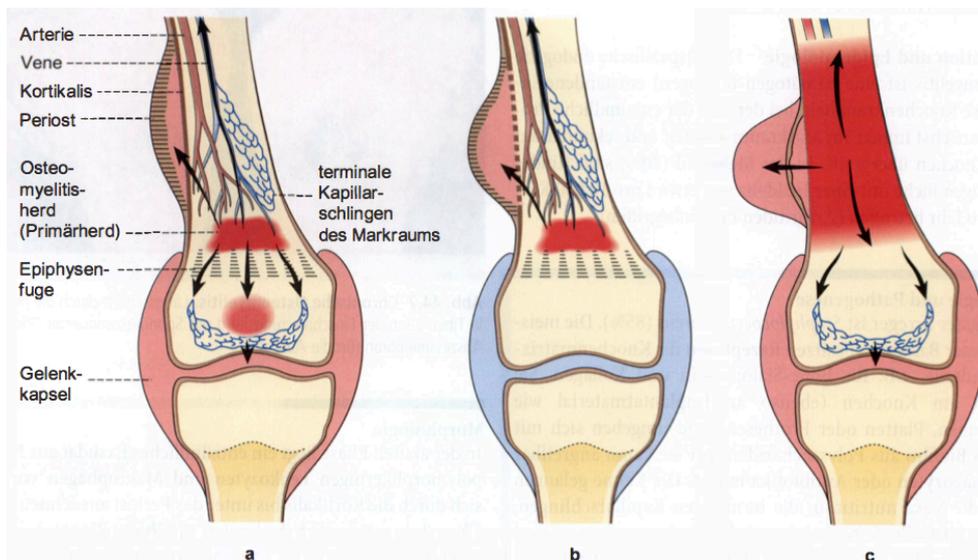


1.8.2 Unspezifische Osteomyelitis

- Diese Form ist eine **hämatogene Form** der Osteomyelitis und stellt eine infektiöse Knochenkrankheit dar, bei der sich der inflammatorische Prozess **immer im Markraum** abspielt und sekundär auf den Knochen übergreift, wobei in der Mehrzahl (80%) Kinder betroffen sind
- Häufigster Erreger ist in 85% der **Staphylococcus aureus**
- **Morphologisch** zeigt sich in der akuten Phase ein **entzündliches Exsudat aus Fibrin, polymorphkernigen Leukozyten und Makrophagen**, welches sich durch die Kortikalis bis unter das Periost ausdehnen kann
- Der dadurch entstehende erhöhte Binnendruck quetscht die Blutversorgung ab, wodurch es zu **Nekrosen der Spongiosa (=Sequester)** kommt, die bevorzugt von Keimen besiedelt werden und daher die EZ unterhalten
- Das durch das entzündliche Exsudat angehobene Periost verknöchert sekundär (radiologische Differentialdiagnostik zum Tumor!)
- I.d.R. sind die **langen Röhrenknochen (80%)** befallen, wobei im Kindesalter eher Metaphyse, im Erwachsenenalter eher Diaphyse oder Wirbelsäule befallen sind
- Wichtige **Komplikation** ist die chronisch rezidivierende Osteomyelitis, die außerordentlich langwierig verlaufen kann und zu einer **Amyloidose** führen kann



Chronische Osteomyelitis mit Längsschnitt durch die proximale Tibia und zentralem Einschmelzungsherd mit Spongiosasequester und Abszess Membran



Verlauf der hämatogenen Osteomyelitis: a) Säugling: Befall der Metaphyse mit Durchbruch unter das Periost sowie über Fugen kreuzende Gefäße in die Epiphyse mit Gelenkdurchbruch, b) Kind: Befall der Metaphyse mit sekundärem Durchbruch unter das Periost, perforierende Gefäße und Epiphysenbefall fehlen, c) Erwachsener: Gemeinsamer Kreislauf von Meta-, Dia- und Epiphyse mit Durchbruch unter das Periost und in das Gelenk

1.9 Arthritis

- Die Arthritiden sind eine Gruppe von **Gelenkentzündungen**, die auf **infektiöse, immnologische** oder **chemisch-physikalische** Ursachen zurückzuführen sind, wobei sie entweder isoliert ein Gelenk (**Monoarthritis**) oder mehrere Gelenke (**Polyarthritis**) betreffen können und je nach Fall einen akuten, chronischen oder rezidivierenden Verlauf einnehmen

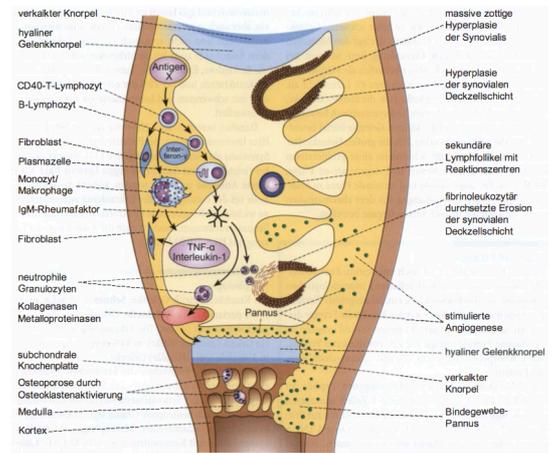
1.9.1 Infektiöse Arthritis

- Infektiöse Arthritiden sind entweder durch **Bakterien, Viren** oder **Pilze** hervorgerufen, die entweder *direkt* über offene Wunden, oder *hämatogen* ins Gelenk gelangen
- Bei der **akuten unspezifischen Arthritis** handelt es sich um eine exsudativ-eitrige, meist **bakteriell** bedingte Gelenkentzündung, am häufigsten mit Staphylococcus aureus, Streptokokken, Gonokokken oder Haemophilus
- Charakteristischerweise ist **nur ein Gelenk** betroffen, welches sich in der klinischen Untersuchung **geschwollen, gerötet** und **schmerzhaft** präsentiert, wobei sich histologisch in der Synovialmembran und -flüssigkeit überwiegend **neutrophile Granulozyten und Histiozyten** finden, in geringer Zahl auch Lymphozyten oder Plasmazellen

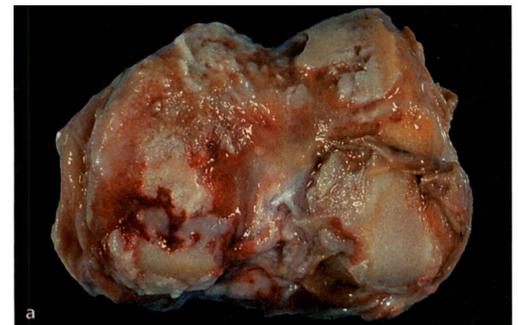
- Die Synovialis zeigt eine **aktive Hyperämie, Nekrosen** und **aufgelagertes Fibrin**, infolge der Aktivität von leukozytären Proteasen kommt es zu Ernährungsstörungen und **degenerativen Veränderungen** des Gelenkknorpels, sowie bei Übergriff auf den Knochen zu einer **Osteomyelitis**

1.9.2 Chronische Polyarthrit (Rheumatoide Arthritis)

- Bei der cP handelt es sich um eine über Jahre verlaufende EZ v.a. der Gelenke, die mit einer Prävalenz von 2-3% sehr häufig ist und prinzipiell mehr Frauen als Männer betrifft, wobei initial häufig die kleinen distalen Gelenke und letztendlich hauptsächlich die Extremitätengelenke meist symmetrisch affiziert sind
- Die genaue Ätiologie der Erkrankung ist unklar, wobei generell wie bei anderen rheumatoiden Erkrankungen **genetische Faktoren** (HLA-DRB1), sowie **Autoimmunmechanismen** eine Rolle spielen, so v.a. der bei ca. 80% aller Patienten gefundene **Rheumafaktor**, einem Autoantikörper gegen das Fc-Fragment des IgG, darüber hinaus werden Zusammenhänge mit bakteriellen und viralen Infekten wie z.B. **EBV-Infektionen** diskutiert
- **Makroskopisch** sind Gelenke und Weichteile **geschwollen** und **gerötet**, **histologisch** fallen folgende Veränderungen auf:

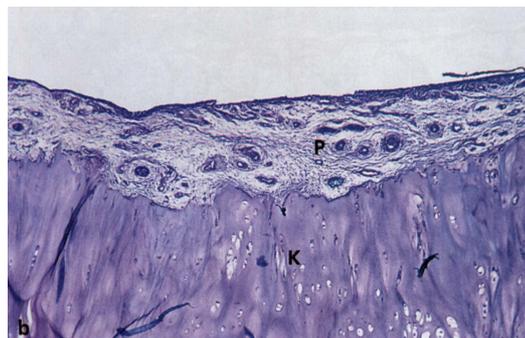
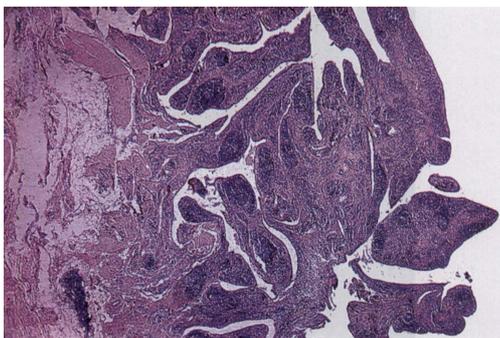


Pathogenese cP



Makroskopiepräparat der pannösen Knorpeldestruktion

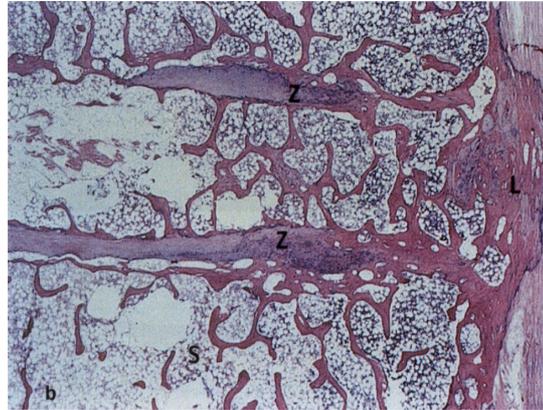
- **Hyperplastische Synovialzellschicht**, wobei sich in der Synovialmembran im akuten Stadium neutrophile Granulozyten, im späteren Verlauf überwiegend mononukleäre Zellen nachweisen lassen
- Die Synovialis kann **fokale Fibrinablagerungen** oder **fibrinoide Nekrosen** aufweisen
- Folge ist eine **granulierende Entzündung** mit **Verdickung der Synovialmembran** und **Ausbildung ödematöser, gefäßreicher Zotten**
- Das die Gelenkoberfläche bedeckende Granulationsgewebe wird als **Oberflächenpannus** bezeichnet, welcher in den subchondralen Knochen einwächst und eine osteoklastische Resorption des Knochens induziert
- Auch **Sehnen, Muskeln** und **periartikuläres Gewebe** werden in den Entzündungsprozess einbezogen mit der Folge einer **fibrösen** oder **knöchernen Gelenkversteifung (Ankylose)** oder **Gelenkdeformationen**
- Bei ca. 30% kommt es zur Ausbildung von **subkutanen Rheumaknoten** v.a. am Ellenbogen
- Klinischer Leitbefund ist der **Gelenkschmerz** und darüber hinaus neben einer symmetrischen Schwellung und Rötung der Gelenke (insbesondere Hand) die **morgendliche Gelenksteifigkeit**, sowie eine im späteren Verlauf charakteristische **Ulnardeviation** der Finger



Links: Zottige Hyperplasie der Synovialis mit teils follikulär angeordneten lymphoplasmazellulären EZ-Infiltraten, Mitte: Gefäßreicher Pannus (p) und Knorpel (k), Rechts: Typische Ulnardeviation bei chronischer Polyarthrit

1.9.3 Spondylitis ankylosans (M. Bechterew)

- Der M. Bechterew setzt bei 80% der meist männlichen Patienten zwischen dem 16. und 40. LJ ein und betrifft in erster Linie das Achsenskelett, was nach ca. 15-20 Jahren zu einer typischen **Kyphose und Ankylose der Wirbelsäule** führt
- Im Frühstadium finden sich **entzündliche destruktive Granulationsgewebe** der Zwischenwirbelscheiben, Zwischenwirbelgelenke und der Sakroiliakgelenke, während sich die EZ an peripheren Gelenken in **lymphoplasmazellulären Infiltraten** und **fibrinoiden Nekrosen** (ähnlich der rheumatoiden Arthritis) äußert
- Es kommt zur typischen **Verknöcherung des Bandapparats** und der **Bandscheiben**, mit brückenartiger Verbindung der Wirbelkörper und -gelenke („**Bambusstabwirbelsäule**“)
- Begleitmanifestationen können Iridozyklitiden (25%), Aortitiden (10%) oder sekundäre Amyloidosen (4-5%) sein



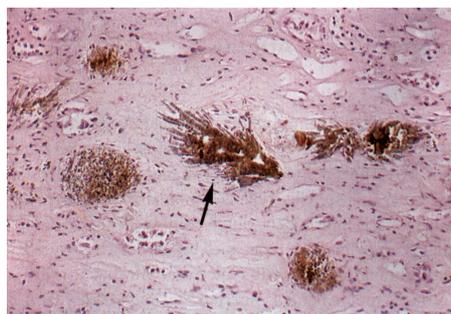
Rechts: Seitliches Rö der unteren LWS und ISG, die ISG sind akylosiert (Pfeilspitzen). Schmale Syndesmophyten als Ausdruck der Verknöcherung des Anulus fibrosus ziehen von einem Wirbelkörper zum nächsten (Pfeile). Links: Wirbelkörper mit verdünnten Zwischenwirbelscheiben (Z) und rarefizierten Spongiosabälkchen (S) als Hinweis auf Osteoporose werden durch das verknöcherte Längsband (L) überbrückt und verbunden, Ergebnis ist eine starre Wirbelsäule

1.9.4 Kristallbedingte Arthritiden

- Diese morphologisch gut abgrenzbaren Erkrankungen können durch **Kalziumpyrophosphatablagerungen (-> Pseudogicht)** oder **Uratablagerungen (-> Gicht)** bedingt sein
- Aufgrund der charakteristischen Morphologie lassen sie sich bereits röntgenologisch vermuten, wobei sich die Kristalle neben der Gelenkhaut auch im angrenzenden Bindegewebe, den Menisken und im Gelenkknorpel finden

➤ **Gicht:**

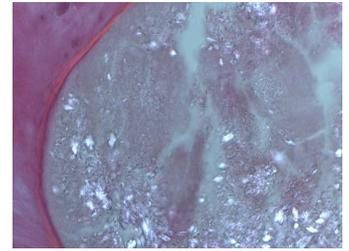
- Bei einer Überschreitung von 7mg/dl Harnsäure im Serum kommt es zur Kristallablagerung, wobei die Hyperurikämie entweder durch Defekte im **Purinstoffwechsel** (meist renale Eliminierungsstörung = *primäre Gicht*) oder durch andere Grunderkrankungen mit Entgleisungen des Purinstoffwechsels (z.B. vermehrter Zellerfall bei Hämolyse = *sekundäre Gicht*) verursacht wird
- **Morphologisch** charakteristisch sind **intraartikuläre Uratkristalle**, die von Lymphozyten, Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen umgeben sind (Makroskopisch imponieren diese Komplexe als weißlich-milchige **Gichttophi**)
- Neutrophile Granulozyten, die Uratkristalle phagozytieren und dabei lysosomale Enzyme und andere Entzündungsmediatoren freisetzen, können einen **akuten Gichtanfall** auslösen
- Das bevorzugt befallene Gelenk ist das **Großzehengrundgelenk**, nach Häufigkeit gefolgt vom Sprung- und Fußwurzelgelenk, sowie den Hand- und Fingergelenken und dem Kniegelenk
- Die Synovialzellschicht ist hyperplastisch und mit Fibrin bedeckt, bleibt die Erkrankung unbehandelt, kommt es zu einer Knorpel und Knochendestruktion mit finaler Zerstörung des Gelenks



Links: Gichttophus in der Haut als Büschelförmiger Harnsäurekristall umgeben von Fremdkörpergranulomen mit mehrkernigen Riesenzellen, Rechts: Oben Gelenktophus am Großzehengrundgelenk, unten: Weißer Belag von Natriumuratkristallen auf Gelenkflächen

➤ **Pseudogicht:**

- Diese Erkrankung wird auch Kalziumphosphatarthropathie genannt, wobei man eine **primäre Pseudogicht** (infolge multipler genetischer Aberrationen mit Auswirkung auf den Phosphatstoffwechsel) von einer **sekundären Pseudogicht** (häufig bei Nierenerkrankungen, Hyperparathyreoidismus oder Hypothyreose) unterscheidet
- Im Gegensatz zur Gicht werden die Kristalle **vornehmlich in großen Gelenken**, v.a. dem **Kniegelenk** abgelagert (**Differentialdiagnose!**), wobei radiologisch auch Verdichtungen in den Menisken feststellbar sind
- Diagnostisch beweisend ist der histologische Befund, in dem sich bei H.E.-Färbung **rot/lilafarbene kristalline Strukturen** darstellen, die sich gut von Gichttophi unterscheiden lassen
- Das Ausbrechen der Kristalle in den Gelenkbinnenraum löst akute Gelenkschmerzen aus und kann mit einem Gichtanfall verwechselt werden (daher der Name)



1.10 Osteoarthrose (Arthrosis deformans)

➤ Die Arthrosis deformans ist eine fortschreitende Degeneration mit schließlichem Verlust des Gelenkknorpels, welche vor allem große beanspruchte Gelenke betrifft und eine **Sklerose des subchondralen Knochens** und **Osteophytenbildung** zur Folge hat, man unterscheidet prinzipiell zwei Formen:

- **Primäre Arthrose:** Knorpeldegeneration ohne erkennbare Ursache, evt. durch einen endogenen Knorpelbildungsdefekt, die degenerativen Veränderungen nehmen mit dem Alter zu, eine familiäre Häufung wird beobachtet
- **Sekundäre Arthrose:** Hier sind spezifische Ursachen identifizierbar, wobei *mechanische Einflüsse* den größten Anteil ausmachen, diese Arthroseform manifestiert sich v.a. bei **übermäßiger Belastung** und **traumatisch geschädigten Gelenken**, aber auch bei Infektionen und Kristallablagerungen

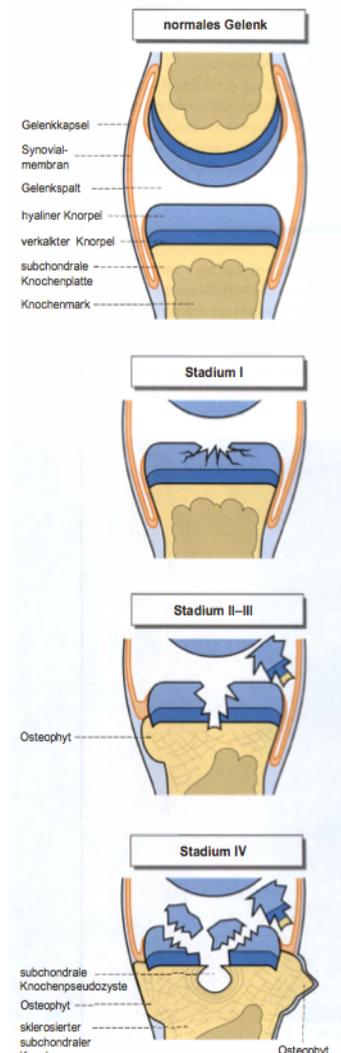
➤ Hüft- und Kniegelenk sind am häufigsten betroffen, seltener das Schultergelenk, es können aber auch kleinere Gelenke erkranken, insbesondere das Großzehengrundgelenk

➤ **Morphologisch** unterscheidet man **vier Stadien:**

- **1. Stadium:** **Oberflächliche Knorpelrinne**
- **2. Stadium:** **Tiefere Knorpelrinne** bis in den knochennahen Knorpel und konsekutiven Chondrozytenproliferationen (= "Knorpelbrutkapseln")
- **3. Stadium:** **Tiefe Knorpelfissuren** bis auf knöchernde Gelenkfläche, sowie durch Eindringen von Synovialflüssigkeit bedingte **frei liegende Knorpelstücke** im Gelenkraum, darüber hinaus **reaktive Granulationsgewebsbildung** und **Entzündung der Synovia**
- **4. Stadium:** Knorpeldefekte mit **Freilegung der knöchernen Oberfläche** im Gelenk, sowie **reaktiver Verdickung** und **Sklerosierung der subchondralen Knochenplatte**, darüber hinaus finden sich **Osteophyten**, die nach Einbrechen in den oberflächlichen Knochen dort eine reaktive Fibrose und Entzündung induzieren können (= **Geröllzysten**)



Li o: Interphalangealabstand ist verschmälert, die Gelenkflächen unregelmäßig konfiguriert, die angrenzende subchondrale Knochenplatte zeigt eine Sklerose neben kleinen Geröllpseudozysten, Li u: Gonarthrose mit unregelmäßiger Struktur und partieller Destruktion des Gelenkknorpels sowie Osteophyten (Pfeile), Re: 4 Stadien der Arthrosis deformans



➤ Klinische Hauptsymptomatik sind der sog. **Anlaufschmerz**, sowie der **belastungsabhängige Dauerschmerz**, der sich nach Beendigung der Belastung zurückbildet

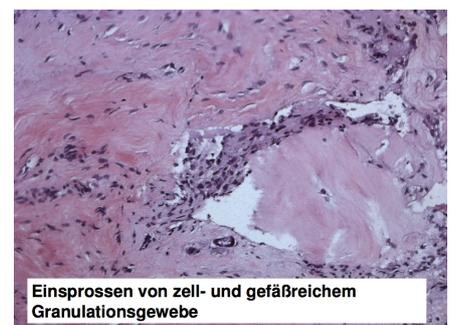
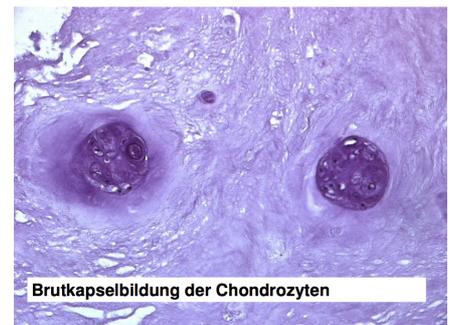
1.11 Läsionen der Wirbelsäule

1.11.1 Spondylosis deformans

- Ursache der Spondylosis deformans ist die **Bandscheibendegeneration** die bei ca. 80-90% der über 60-Jährigen zu finden ist und auf einem mit dem Alter zunehmenden **Verlust an Protein- und Polysaccharidgehalt** der Bandscheibe und konsekutivem **Elastizitätsverlust** derselben basiert
- Folge dieses Elastizitätsverlust sind **Einrisse im Anulus fibrosus** infolge von Belastung, die zu einer Verlagerung von Bandscheibengewebe nach lateral führen
- Durch die dadurch bedingte Überbelastung der lateralen Anteile des vorderen Längsbandes, sowie durch periostale Knochenneubildung und enchondrale Ossifikationsprozesse im verlagerten Bandscheibengewebe bilden sich **Knochenwülste**
- **Morphologisch** finden sich **Knochenwülste** seitlich des vorderen Längsbandes, die bei starker Ausprägung mehrere Wirbelkörper knöchern verbinden können, darüber hinaus finden sich in der **histologischen Untersuchung** der Bandscheibe **Nekrosen, Fissuren** und eine **Brutkapselbildung der Chondrozyten**

1.11.2 Bandscheibenvorfall

- Beim Bandscheibenvorfall handelt es sich um eine **Verlagerung des Nucleus pulposus** und von **Teilen des Anulus fibrosus über die normale Begrenzung der Bandscheibe hinaus**, wobei folgende Verlagerungsrichtungen möglich sein können:
 - **In den Knochen** des kranialen oder kaudalen Wirbelkörpers unter Bildung sog. **Schmorl-Knötchen**
 - **Nach ventral** als Ursache der Spondylosis deformans (s. oben)
 - **Nach dorsal in den Wirbelkanal**
- Die Schmorl-Knötchen entstehen aufgrund einer Schwäche der knöchernen Schlussplatte der Wirbelkörper, wodurch Bandscheibenmaterial in den Wirbelkörper eindringen kann, die ventrale/dorsale Verlagerung ist Folge von Rissen im Anulus fibrosus
- Je nach Lokalisation des Bandscheibenvorfalles kann eine sog. **radikuläre Schmerzsymptomatik** durch Druckausübung des Bandscheibenmaterials auf die Nervenwurzel im Foramen intervertebrale entstehen
 - **Cave: Die häufigsten Bandscheibenvorfälle befinden sich in den Segmenten L4/5, L5/S1!, dies ist durch die hohe Belastung am lumbosakralen Übergang (Übergangsregionen immer gefährdet!) und die hier vorliegende schräge Gelenkebene bedingt!**
- Neuropathologisch lassen sich in der operativ entfernten Bandscheibe **histologisch** folgende Veränderungen feststellen:



1.12 Armplexusläsion

- Der Begriff Armplexusläsion bezeichnet eine **Schädigung des Plexus brachialis**, der von den Nervenwurzeln C4 bis Th1 gebildet wird, wobei über 50% aller Plexusverletzungen auf **Motorradunfälle** mit Ausriss oder Zerrung zurückzuführen sind, seltener finden sich auch **geburtstraumatische Plexusläsionen**

- Prinzipiell werden zwei verschiedene Läsionsformen unterschieden:

→ **Typ Duchenne-Erb = Obere Plexuslähmung C5 und C6 (80%)**

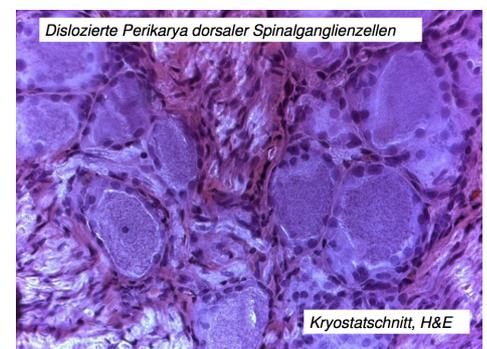
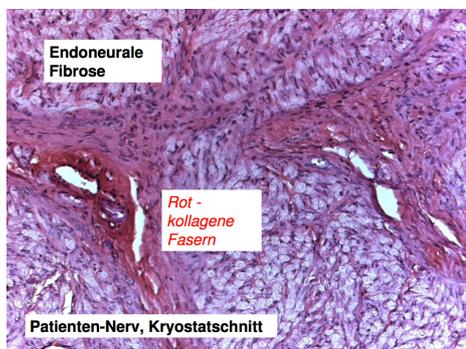
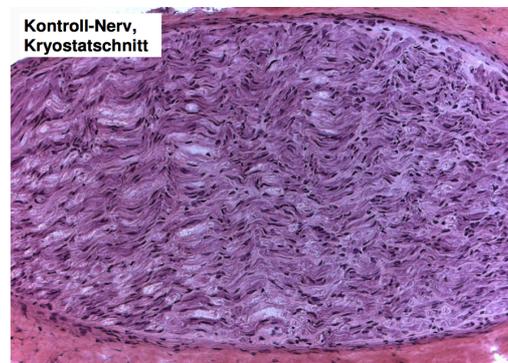
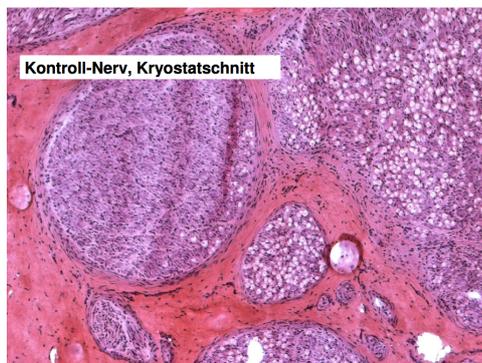
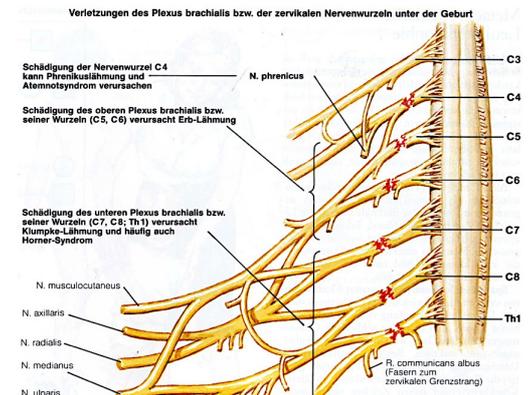
→ **Typ Klumpke = Untere Plexuslähmung C7/C8/Th1 (20%)**

- Klinisch findet sich bei der Oberen Plexuslähmung ein **Ausfall der schulterführenden Muskulatur**, sowie der **Beuger und Supinatoren am Unterarm**, was eine charakteristische Stellung des Armes in **Adduktion und Innenrotation** bei

proniertem Unterarm (=Erb-Hand), bei der Unteren Plexusläsion liegt eine **Lähmung der Streckmuskulatur des Armes, der Fingerbeuger** und der **Handinnenmuskulatur** vor, ebenso wie eine **Horner-Trias**

- Therapeutisch ist bei nachgewiesenem kompletten Wurzelaustriss die **neurochirurgische Rekonstruktion** mit Hilfe der noch intakten Wurzeln indiziert, wobei nach 1-2 Jahren mit keiner nervösen Regeneration mehr gerechnet wird

- Neuropathologisch lassen sich folgende Befunde im intraoperativen Schnellschnitt zur Beurteilung der Möglichkeit einer Rekonstruktion erheben, wobei intakte und beschädigte Wurzeln verglichen werden:

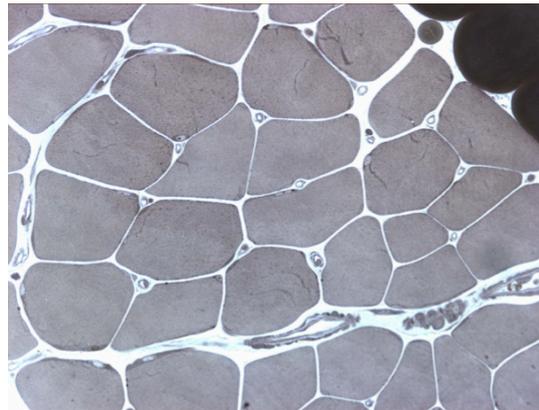


Oben: Normaler Vergleichsbefund des Plexus, Unten: Präparat bei Z.n. kindlicher Plexusläsion mit endoneuraler Fibrosierung und Silozierung von dorsalen Spinalganglienzellen in Wurzel C7, eine Regeneration des Nerven ist in dieser Lokalisation nicht zu erwarten

2 Neuropathologie

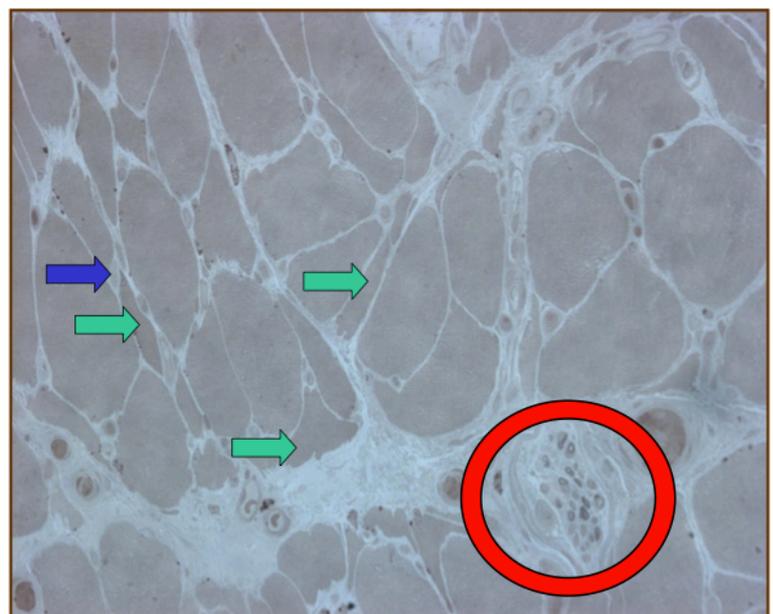
2.1 Grundlagen

- **Cave:** I.d.R. erfolgt eine Nervenbiopsie aufgrund akuter oder chronischer Nervenschwunde, oder Absterben peripherer motorischer/sensorischer Neurone unklarer Genese, für die Untersuchung wird eine Biopsie des **rein sensiblen N. suralis am Außenknöchel des Fußes** vorgenommen
- Rechts ist ein weitgehend **normales Muskelpräparat** zu sehen



2.2 Neurogene Muskelatrophie („Denervationsatrophie“)

- Die Neurogene Muskelatrophie ist eine **Rückbildung des Skelettmuskelgewebes aufgrund einer Schädigung der peripheren motorischen Nervenzellen**
- Sie tritt i.d.R. **im Rahmen von Polyneuropathien** auf, die meist motorische und sensorische Nervenzellen gemeinsam betreffen und meistens auf einen **chronischen Alkoholismus, Diabetes mellitus** oder **entzündliche Erkrankungen** zurückzuführen sind
- Verlieren Skelettmuskelzellen den Kontakt zu den sie innervierenden Strukturen, fangen sie an zu atrophieren, initial ist bei Reinnervation der Prozess reversibel, bei längerer Denervation tritt eine **irreversible Einlagerung von Binde- und Fettgewebe** in den betroffenen Muskel ein



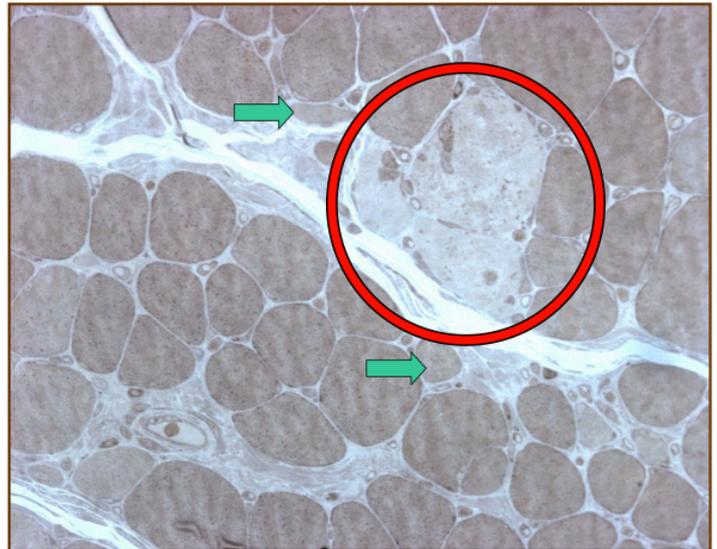
Grüne Pfeile: Atrophierte, abgeflachte, angulierte Muskelfasern, Blauer Pfeil: perikapilläre verdickte Basallamina, Roter Kreis: Teilweiser Ausfall markhaltiger Nervenzellen

Makroskopie	Mikroskopie
<ul style="list-style-type: none">➤ Muskelpräparat kaum merklich gelblich verfärbt➤ Hinweise auf geringe Fetteinlagerungen	<ul style="list-style-type: none">➤ Neben Muskelfasern mit normal großen Kalibern zwischen 40-70µm finden sich reichlich teilatrophierte Muskelfasern mit Kalibern zwischen 20-40µm, die abgeflacht und angulär sind➤ Es zeigt sich eine verdickte perikapilläre Basallamina➤ z.T. findet sich ein Ausfall markhaltiger Nervenzellen im Nervenfaszikel

2.3 Muskeldystrophie Typ Duchenne

- Die Duchenne'sche Muskeldystrophie ist eine **hereditär determinierte Erkrankung mit progressivem, primär myogenem Muskelschwund** und einer Inzidenz von 1:4000
- Es handelt sich um einen x-chromosomal-rezessiven Erbgang, wobei die Mutation innerhalb des **Dystrophin-Gen** auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms liegt (hier liegt auch Mutation des Typ: Becker)

- Die Erkrankung manifestiert sich am häufigsten zwischen dem 3. und 7. LJ, wobei initial im **Beckengürtel**, später auch dem **Schultergürtel** und andere Muskelregionen eine **Hypotonie der Muskulatur** einstellt
- Die Kinder stützen sich beim Aufrichten an den eigenen Beinen ab, was man als **Gowers-Zeichen** bezeichnet, darüber hinaus weisen sie eine **Hyperlordose**, sowie eine **erhöhte Creatinkinase** im Serum auf
- In der klinischen Untersuchung finden sich **pseudohypertrophe Waden, Scapulae alatae**, sowie verbreitete Paresen und eine verminderte Intelligenz (IQ i.d.R. 85)
- Langfristig kommt es zum **Tod bis zum 20. LJ infolge pulmonaler/kardialer Komplikationen**



Grüne Pfeile: Muskelfaseratrophien, Roter Kreis: Herdförmig gehäufte akut nekrotisierende, hyaline Muskelfasern

Makroskopie	Mikroskopie
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Präparat aus dem M. gastrocnemicus, etwas heller als normal 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Es findet sich sowohl Muskelfaserhypertrophie, als auch Muskelfaseratrophie ➤ Die akut nekrotischen, hyalinen Muskelfasern sind herdförmig gehäuft und weisen regenerierende Fasern mit zentralständigen Kerne auf ➤ Außerdem liegt eine deutliche Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes vor

2.4 Mitochondriale Myopathie

- Bei **mitochondrialen Erkrankungen** die sich durch **strukturell, numerisch oder funktionell abnorme Mitochondrien** kennzeichnen
- Die **mitochondriale Myopathie** ist eine Erkrankung bei der die Symptomatik der **quergestreiften Muskulatur** im Vordergrund steht, wobei auch andere Organsysteme betroffen sein können
- Mitochondrien besitzen ein eigenes unabhängiges Genom aus doppelsträngiger DNS, welches nahezu ausschließlich **maternal** vererbt wird, hier lokalisierte Deletionen/Punktmutationen sind für die Erkrankung verantwortlich, wobei sich neben mosaikförmig im Körper verteilten kranken Mitochondrien auch gesunde Mitochondrien finden
- **Klinisch** charakteristisch ist die **progressive externe Ophthalmoplegie mit beidseitiger Ptose und schlaffem Tonus der Gesichtsmuskulatur** (=“Facies myopathica“), darüber hinaus klagen die Patienten über belastungsabhängige Muskelschmerzen

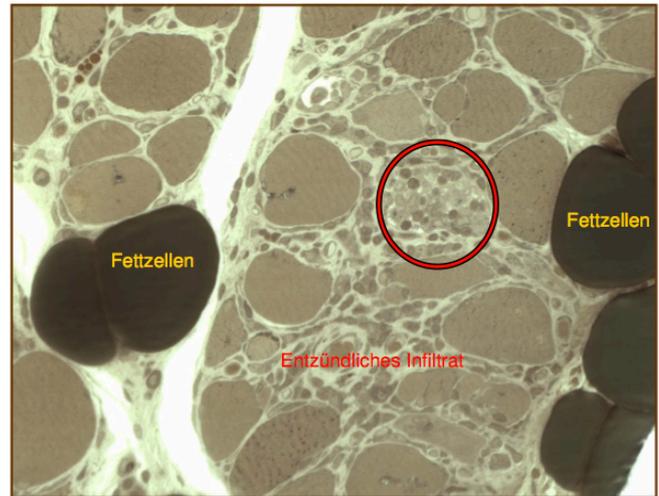
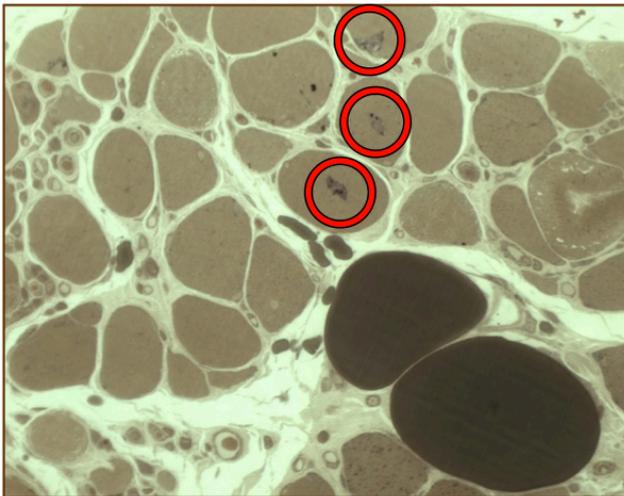


Rote Kreise: Teiltrophe Muskelfasern mit subsarkolemmlen Ablagerungen

Makroskopie	Mikroskopie
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Äußerlich regelrechte, an einem Holzstäbchen orientierte Biopsie aus dem M. deltoideus 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Es finden sich neben normalen auch teiltrophe Muskelfasern mit Kalibern zwischen 20 und 40µm ➤ Einzelne Muskelfasern weisen deutliche intensiv-braun gefärbte Ablagerungen auf, die sich subsarkolemmal zwischen den Myofibrillen befinden, weshalb die Muskelfaser zerrissen erscheint ➤ Bei angewendeter Gefrierschnitttechnik erscheinen die Ablagerungen rot, man nennt sie dann Ragged-Red-Fasern (RRF)

2.5 Einschlusskörpermyositis

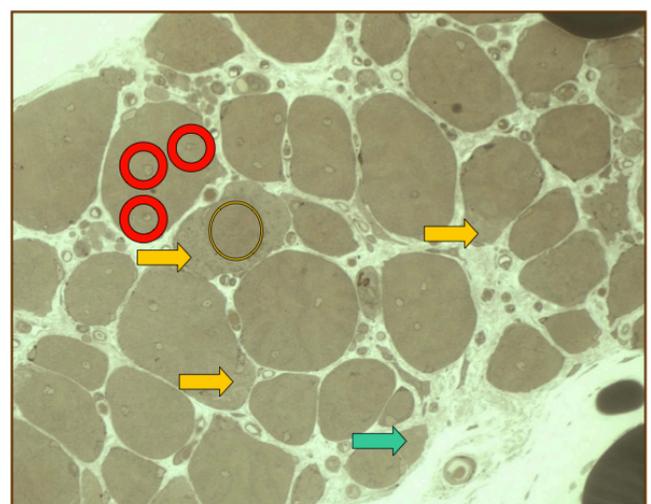
- Hierbei handelt es sich um eine **sporadische Erkrankung der Skelettmuskulatur** aus dem Formenkreis der **autoimmunbedingten Myositiden**
- Der pathogenetische Autoimmunprozess der der Einschlusskörpermyositis zugrunde liegt ist nicht vollständig geklärt, eine **Assoziation mit HLA-DR und -DQ** ist jedoch gesichert, ebenso wie eine Korrelation mit anderen Autoimmunerkrankungen
- **Klinisch** charakteristisch ist die **langsam progressive, steroidresistente Muskelschwäche**
- Es sind folgende **Differenzialdiagnosen** abzugrenzen:
 - **Dermatomyositis:** zusätzlich charakteristische Hautveränderungen mit typischem Erythem und ödematösen Schwellungen
 - **Polymyositis:** Hier liegen keine Einschlusskörper vor
 - **Interstitielle Myositis/Vaskulitis:** Gefäße und BW sind betroffen, nicht die Skelettmuskelfasern



Makroskopie	Mikroskopie
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Keine Besonderheiten 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Es finden sich um Muskelfasern liegende, teilweise muskelfaserinfiltrierende entzündliche mononukleäre Zellinfiltrate ➤ Diagnostisch Ausschlaggebend sind autophagische Vakuolen (Einschlusskörper) im Sarkoplasma und den Kernen der Muskelfasern ➤ Daneben ein verbreitertes Faserkaliberspektrum, sowie Einlagerung von Binde- und Fettgewebe bei chronischem Verlauf

2.6 Myotonische Dystrophie (Curschmann-Steinert)

- Beim M. Curschmann-Steinert handelt es sich um eine **autosomal-dominant** vererbte **Multisystem-Krankheit**, die v.a. zu **Myotonie und Muskelschwund** führt
- Die **hereditäre Ursache** liegt in einer **pathologischen Vermehrung der CTG-Triplets auf dem Chromosom 19** auf Wiederholungen zwischen 50 und mehreren 100 Triplets, wobei der Ausprägungsgrad, sowie der Erkrankungsbeginn mit der Anzahl der Wiederholungen korreliert
- Klinisch imponiert folgende Symptomatik:
 - **Myotonie (Muskelzucken)**, die unterschiedlich stark ausgeprägt ist, und scheinbar auf Hand-/Unterarm- und Zungenmuskulatur beschränkt bleibt und willkürlich und elektrisch induzierbar sind



Gelbe Pfeile: "Sarkoplasmatische Massen", **Gelber Kreis:** Ringbinden, **Roter Kreis:** Zentrale Sarkolemm-Kerne, **Türkiser Pfeil:** Atrophe Muskelfaser

- **Muskeldystrophie**, betrifft initial häufig den M. sternocleidomastoideus, greift jedoch im weiteren Verlauf auf die Gesichtsmuskulatur über, was eine **Facies myopathica**
- Typisch sind weiterhin: Katarakt, Innenohrschwerhörigkeit, Gonadale Atrophie, Kardiale Rhythmusstörungen, Psychische Antriebsschwäche

Makroskopie	Mikroskopie
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Keine Besonderheiten 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Es finden sich ausgeprägte Kaliberdifferenzen der Muskelfasern ➤ Die Sarkolemmkerne sind stark vermehrt und in den Muskelfasern vielfach nach zentral verlagert ➤ Außerdem zeigen sich fehlorientierte Myofibrillen (=Ringbinden), die nicht in Kontraktionsrichtung sondern konzentrisch angeordnet sind ➤ Subsarkolemmal liegen sarkoplasmatische Massen, als abgegrenzte Areale mit Ansammlungen zerstörter Myofibrillen und anderen Organellen