

NEUROPATHOLOGI.

Förändringar i nervcellen:

Inlagring

lipofuscin (åldrande, neurometabola sjukdomar)
neuromelanin
andra neurometabola sjukdomar

Degenerativa förändringar

neurofibrillära förändringar (tangles)
Lewy-bodies

Virusinklusioner

Cellsvullnad

excitotoxisk skada
central kromatolys
spongiform encefalopati

Nervcellsnekros - apoptos

Förändringar i centralt och perifert myelin:

Sekundär myelindestruktion: Destruktion av axoner (t ex vid Wallersk degeneration eller axonopati) leder sekundärt till att deras myelin bryts ner.

Primär myelindestruktion: Myelinet destrueras genom en immunologisk-inflammatorisk mekanism. Axonerna överlever.

Förändringar i astroglia:

Glios

Cytotoxiskt ödem

Förändringar i blodkärl:

Atheroskleros

Cerebrovaskulär amyloidos

Småkärlssjukdom (hypertoni, diabetes mellitus)

Neurodegenerativa sjukdomar: Degeneration och förlust av olika nervcellspopulationer beroende på typ av sjukdom. Den närmre orsaken ofta okänd. Leder till hjärnparenkymatrofi av varierande grad och lokalisation. Nervcellsförlusten leder till substituerande glios, dvs proliferation och förstoring av astrocyter, vilka bildar fibriller. En del neurodegenerativa tillstånd kännetecknas av specifika cytoplasmatiske nervcellsförändringar.

Exempel:

Parkinsons sjukdom. Degeneration och förlust av pigmenterade dopaminerga nervceller i substantia nigra. Lewy bodies. Substituerande glios.

Huntingtons chorea.

Alzheimers sjukdom.

Amyotrofisk lateralskleros (ALS)

DEMENS-SJUKDOMAR.

En rad neurodegenerativa och andra sjukdomar kan orsaka demens:

Alzheimers sjukdom (Early och late onset; morfologiskt mycket lika)

Creutzfeldt-Jakobs sjukdom/BSE

Parkinsons sjukdom

Huntingtons chorea

Pick's sjukdom

Vaskulär demens

Normaltryckshydrocephalus

Nutritionella sjukdomar

Metabola sjukdomar

Tumörer

Trauma

Läkemedel

Alzheimers sjukdom är den vanligaste orsaken till demens (ca 50%). Drabbar medelålders och äldre personer. (Early onset: yngre än 65 år vid insjuknandet. Late onset: äldre än 65 år vid insjuknandet.) Minnesstörning är vanligen ett tidigt symptom och kan vara det dominerande problemet under lång tid. Dessutom tillkommer störningar i en rad andra kognitiva funktioner. Det finns ännu ingen effektiv behandling.

De morfologiska förändringarna liknar varandra vid de två typerna av sjukdomen. Hjärnan visar varierande grad av atrofi. Gyri kan delvis vara kraftigt förtunnade med vidgade mellanliggande fåror. Även centralt parenchym atrofierar, vilket kan medföra betydande vidgning av hjärnans ventriklar samt förtunning av corpus callosum. Histologiskt finner man förlust av nervceller, samt i kvarvarande sådana patologiska filament vilka kan färgas med silversalter (neurofibrillära förändringar, "tangles") samt är immunhistokemiskt positiva för Tau-protein och ubiquitin. Dessutom ses s.k. senila plaques, vilka är rundade anhopningar av degenererade nervcellskott, vilka också färgas med silversalter. Plaques centrum består av beta-amyloid. Sådan kan också ansamlas i hjärnans blodkärl (Kongofil angiopati).

Vaskulär demens är en annan vanlig orsak till demens-sjukdom (c:a 25%). Dessa patienter är ofta generellt kärlsjuka med en utbredd svår atheroskleros även i andra artärområden. Demensen kan ha sin orsak i förlust av hjärnvävnad i samband med upprepade hjärninfarkter, men kan också bero på en bristande perfusion i den vita substansen till följd av förträngningar i tillförande artärgrenar och hjärtinsufficiens. Förutom demenssymtom har patienterna ofta även fokalneurologiska bortfall till följd av sina hjärninfarkter.

Speciellt i det äldre Alzheimerklientelet förekommer ibland samtidig cerebrovaskulär sjukdom. Fall med en **kombination av Alzheimers sjukdom och vaskulär demens** svarar för ytterligare c:a 13% av demensfallen.

Creutzfeldt-Jakobs sjukdom är en ovanlig demensform med c:a 1-2 nyinsjuknanden per miljon invånare och år. Orsakas av prioner. (Ett infektiöst agens som består av protein utan något inlag av nukleinsyra.)

Prionprotein är ett cellmembranprotein som förekommer normalt, särskilt rikligt i nervceller. Sjukdomen anses kunna uppstå genom spontanmutation eller via en nedärvd genetisk defekt som leder till produktion av ett defekt prionprotein. C:a 90 % av fallen är sporadiska och bedöms bero på spontanmutationer eller modifierad prionmetabolism. Sjukdomen kan överföras mellan varmblodiga djur. Antalet humana fall som uppkommer genom smitta beräknas dock vara en liten minoritet. Man har inte noterat någon ökad frekvens hos vårdpersonal och inte ens hos patologer som sedan långt tillbaka i tiden hanterat material från sjuka individer utan särskilda säkerhetsåtgärder. Konstaterad human smitta har skett via hornhinne-transplantat, neurokirurgiska instrument samt genom injektion av kontaminerade hormoner utvunna ur mänsklig hypofys.

Sjukdomen orsakar spongiform encefalopati, en snabbt förlöpande demenssjukdom, som i regel leder till döden inom ett år efter symtom-debuten. Inkubationstiden anses kunna vara mycket lång - upp till 30 år. Symtomen liknar dem vid andra demenssjukdomar men dessutom noteras ofta spasticitet, myoklonus, rigiditet, tremor och ataxi.

Histologiskt noteras en grav nervcellförlust i hjärnans grå substans samt dessutom en finvakuolär (spongiform) uppluckring av densamma, vilken beror på svullnad i nervcellskott. Trots att sjukdomen betraktas som infektiös ser man ingen inflammatorisk reaktion i vävnaden. Däremot är gliosen framträdande.

BSE (bovine spongiform encephalopathy; galna kosjukan):

Nötboskap i Storbritannien fick avfall från scrapieinfekterade fårkadaver i sitt foder. (Scrapie är en form av spongiform encefalopati hos får som inte är överförbar direkt på människa.). En teori går ut på att passagen via nötboskap gjort att scrapie-sjukdomen blivit smittsam för människa och kan leda till ett Creutzfeldt-Jakob-liknande tillstånd med tidigt insjuknande.

Huntingtons chorea. En dominant nedärvd sjukdom som leder till chorea (danssjuka) och demens. Orsakar en nervcellsförlust som framför allt drabbar caudatuskärnorna och putamen men som också drabbar andra delar av hjärnan såsom neocortex. Makroskopiskt ses atrofi i drabbade områden, histologiskt nervcellsförlust och substituerande glios.

SJUKDOMAR SOM DRABBAR MOTORNEURON

Spinala muskeltrofier (SMA)

De nedre motoriska nervcellerna (i hjärnnervskärnor och ryggmärgens framhorn) degenererar medan de övre (i gyrus precentralis) bevaras. De proximala musklerna drabbas svårare än de distala. Hereditära sjukdomar med okänd patogenes. Kan vara av olika

svårighetsgrad och drabba olika åldrar.
En svår infantil form är Werdnig-Hoffmans sjukdom (SMA typ 1)

Amyotrofisk lateralskleros (ALS)

En typ av degenerativ sjukdom hos vuxna, vilken drabbar såväl de övre som nedre motorneuronen i centrala nervsystemet. Okänd orsak. I regel ej hereditär. Leder till gradvis tiltagande förlamning av skelettmuskulaturen och oftast slutligen andningsförlamning. Spastiskt inslag till följd av skada på övre motoriska neuron. Debuterar i 45-60 årsåldern. 90% avlider inom 5 år efter diagnos. Klassiskt s.k "bulbära symtom" med tal- och sväljningssvårigheter (dysartri).

Histologiskt ser man förlust av nervceller i gyrus precentralis och nervfiberförlust i pyramidbanorna. Dessutom förlust av motoriska nerv-celler i hjärnnervskärnor och ryggmärgens framhorn liksom atrofi i moto-riska kranialnerv och ventrala spinalrötter.

MYELINETS SJUKDOMAR

MULTIPEL SKLEROS

Immunologisk sjukdom vars orsak ej är helt klarlagd. Såväl genetisk predisposition som exogena faktorer (virus) diskuteras. Isolerings-substansen (myelinet) kring axonerna går förlorad inom vissa områden, men axonerna överlever. Man ser speciellt tidigt i förloppet också en kronisk inflammatorisk reaktion inom samma områden. Med tiden ökande glios till följd av astrocytproliferation och gliafibrillbildning. Lesionerna respekterar ej anatomin, utan är till synes slumpvis lokaliserade i vävnaden.

Debuterar i regel i vuxen ålder. Ger mycket varierande symtom beroende på den mycket varierande lokaliseringen från fall till fall. Kan ge olika fokalneurologiska störningar såsom förlamning och känselbortfall. Kan också ge kognitiva och affektiva symtom. Förloppet kan vara "relapsing/remitting", d.v.s. komma i skov eller vara mer kontinuerligt progressivt.

IDIOPATISK POLYRADICULONEUROPATI (GUILLAIN-BARRE´)

En cellmedierad immunologisk reaktion, där makrofager fagocyterar myelin från levande axoner. Kan ge upphov till stigande paralytisk inom timmar/dagar och eventuellt leda till total quadriplegi. Reversibelt tillstånd som kan gå i fullständig remission, men förloppet är varierande och kan bli kroniskt. Insjuknandet kan ofta relateras tidsmässigt till någon form av genomgången virusinfektion.

LEUKODYSTROFIER

Olika former av nedärvda metaboliska rubbningar (t ex brist på något nedbrytande enzym i lipidmetabolismen) som drabbar myelinsyntesen. Exempel: metakromatisk leukodystrofi.

STROKE - CEREBROVASKULÄR SJUKDOM.

Synonymer Slaganfall

Stroke
(Cerebral) insult
(Cerebro)vaskulär insult (CVI)
(Cerebral) apoplexi

Definition: Hastigt uppkomna symtom på rubbning hjärnans funktioner

p.g.a. störning i dess blodcirkulation.
Symtomen skall kvarstå i mer än 24 timmar.

Epidemiologi: C:a 20.000 svenskar insjuknar varje år.
Stroke orsakar c:a 9% av alla dödsfall och är därmed den tredje vanligaste dödsorsaken efter hjärtsjukdomar och tumörer.

Incidensen (antalet nyinsjuknande) ökar kraftigt med åldern

Genomsnittlig insjuknandeålder:

72 år (män)

76 år (kvinnor)

Viktiga

Risikfaktorer: Högt blodtryck
Hög ålder
Rökning
Diabetes mellitus

Orsaker:

Infarkt	80%
Blödning i hjärnvävnaden	15%
Blödning i hjärnhinnorna (subarachnoidalblödning)	5%

INFARKT

Histologiskt förlopp: Förvätskningsnekros p.g.a. avstängt blodflöde (regional ischemi). Makroskopiskt synlig efter c:a 12 timmar som svullnad och diffus gräns mellan grå och vit substans. Speciellt om infarkten orsakats av arteriell embolisering kan den vara hemorragisk (små blödningar f.f.a. i cortex). Efterhand upplösning och resorption. Slutresultatet blir en hålighet, fylld med klar vätska, likvifiering. Histologiskt ses akut inflammatorisk reaktion i det infarcerade parenkymet. Efter 3-4 dagar ett ökande inslag av makrofager.

Orsaker: Atheroskleros i tillförande halsartärer eller i hjärnans egna artärer bildar förträngningar, som kan orsaka otillräcklig perfusion och infarkt i samband med allmän cirkulationssvikt/blodtrycksfall. C:a 90 % av infarkterna orsakas dock av trombos i atherosklerotisk hals- eller hjärnartär eller av arteriell embolisering från tromber i hjärtats kammare, förmak eller från vegetationer på hjärtklaffarna.

Ovanligare orsaker till hjärninfarkt: Inflammation i blodkärlens väggar (vaskulit). Kan uppstå vid en rad olika inflammatoriska sjukdomar som exv. SLE (systemisk lupus erytematosus). Vaskuliter ger oftast multipla smärre hjärninfarkter. Trombotisk ocklusion inom durasinus (sinustrombos). Venös trombotisering, oftast av oklar orsak. Eftersom artärerna kan pumpa in blod i den infarcerade vävnaden blir infarkten i regel starkt hemorragisk.

BLÖDNINGAR I HJÄRNVÄVNADEN (INTRACEREBRALA)

Vanligaste lokaler är basala ganglier (c:a 70%), pons (c:a 20%) och cerebellum (c:a 10%).

Orsaker: Små parenkymatösa artärgrenar skadas och försvagas av högt blodtryck

Kavernösa hemangiomer och arteriovenösa missbildningar i hjärnparenkymet kan brista och ge blödning.

Säckformade aneurysm i de basala hjärnartärerna är visserligen belägna subarachnoidalt, men kan ändå rupturera in i hjärnvävnaden och orsaka parenkymbloodning.

Blödningar kan också uppstå *sekundärt* i infarkter (se ovan) samt i tumörer (exv. metastaser av malignt melanom, glioblastom).

SUBARACHNOIDALBLÖDNING (SAB)

Orsakas av bristningar i säckformade aneurysm på de basala hjärnartärerna eller kärmissbildningar (f.f.a. arteriovenösa). Kan också uppstå vid genombrott av en intracerebral bloodning till subarachnoidalrummet. Trauma mot skallen kan orsaka rupturer i f.f.a. vertebralartärerna med åtföljande SAB.

Komplikationer: Re-bloodning. Sekundär arteriell spasm som leder till ischemisk nekros i hjärnparenkymet. Förorsakas av blodets nedbrytnings-produkter i subarachnoidalrummet.