

Heinz Große Aldenhövel¹,
Ulrich Gallenkamp²
und Bernhard Pfeiff²

Hirnfarkte bei jüngeren Menschen stellen ein großes diagnostisches Problem dar – insbesondere wenn die Symptomatik rezidivierend auftritt. Begleitende typische Hauterscheinungen (Livedo racemosa) sowie zusätzliche internistische Erkrankungen sollten den Blick auf das Sneddon-Syndrom lenken. Die therapeutischen Möglichkeiten sind bisher noch eingeschränkt, die Prognose langfristig daher nicht günstig.

Das Sneddon-Syndrom

Livedo racemosa generalisata und zentralnervöse Komplikationen

In der jüngsten Vergangenheit hat ein Krankheitsbild zunehmende Aufmerksamkeit gefunden, das durch spezifische Hautveränderungen in Kombination mit neurologischen Komplikationen gekennzeichnet ist. Die kutane Symptomatik dieser Erkrankung besteht in einer generalisierten Livedo racemosa, während von neurologischer Seite überwiegend zerebrovaskuläre Läsionen imponieren. Als eigenständige Entität wurde dieser neurokutane Symptomenkomplex erstmals 1965 von dem britischen Dermatologen J. B. Sneddon herausgestellt, wenngleich das Krankheitsbild bereits Jahre zuvor mehrfach beschrieben worden ist (7, 13, 31). Die Erkrankung tritt vor allem bei jüngeren Personen im dritten bis vierten Lebensjahrzehnt auf und betrifft Frauen etwa doppelt so häufig wie Männer (5).

Die Hautsymptome gehen in der Regel den neurologischen Komplikationen um einige Jahre voraus. In der Anamnese der Patienten finden sich nicht selten Gefäßrisikofaktoren wie Nikotinkonsum, arterielle Hypertonie oder Einnahme oraler Kontrazeptiva, gelegentlich auch eine Hyperlipoproteinämie. Darüber hinaus bestehen relativ häufig zusätzliche internistische Erkrankungen, etwa Aortenvitien, chronische Pyelonephritiden, arterielle Verschlusskrankheit, Raynaud-Syndrom, dage-

gen in eher seltenen Fällen ein Diabetes mellitus (15, 18, 22).

Seit der Arbeit von Sneddon im Jahre 1965 wurden in der Folgezeit bis 1987 weltweit lediglich 49 Kasuistiken zu diesem Syndrom publiziert, eine Zahl, die sich bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt etwa verdoppelt hat (5, 8). Obschon dies vermuten lassen könnte, daß es sich beim Sneddon-Syndrom um eine Rarität handelt, konnte im Rahmen einer spanischen Untersuchung gezeigt werden, daß von 3006 Patienten, die zwischen 1977 und 1981 wegen zerebrovaskulärer Erkrankungen hospitalisiert waren, 0,27 Prozent an diesem Syndrom litten (18). Für die Bundesrepublik Deutschland wird die Zahl der Krankheitsfälle auf 1000 bis 1500 geschätzt (15).

Livedo racemosa generalisata

Bei der generalisierten Livedo racemosa handelt es sich um ein

systemisches Gefäßsyndrom, das durch bläuliche oder braun-rot tingierte, baumartig verzweigte, oft an Blitzfiguren erinnernde Hautzeichnungen charakterisiert ist, die ohne scharfe Grenzen in die unauffällige Haut übergehen (14). Prädilektionsstellen sind Beine, Oberarme, Gesäß und Rücken. Die Hautzeichnungen treten häufig bei Abkühlung deutlicher hervor; sie können sich während einer Gravidität verschlimmern oder erstmalig manifestieren.

Im Gegensatz zur generalisierten Livedo racemosa imponiert bei der Livedo reticularis eine netzförmige und marmorartige Hautzeichnung (Cutis marmorata), die sich hauptsächlich an den unteren Extremitäten findet und bei Erhöhung der Außentemperatur verschwindet (14). Diesem Hautsymptom, das mitunter mit einer Livedo racemosa vergesellschaftet ist, liegt eine harmlose vasomotorische Dysfunktion ohne nachweisbare mikromorphologische Veränderungen im peripheren Gefäßsystem zugrunde.

Im angloamerikanischen Schrifttum ist bislang nicht zwischen einer razemösen und retikulären Livedo differenziert worden, was zu erheblichen diagnostischen Verwirrungen Anlaß gibt, da die dort verwendete Bezeichnung „Livedo reticularis“ keinen detaillierten Krankheitsterminus darstellt, sondern als Sammel-

¹ Abteilung für Neurorehabilitation (Chefarzt: Diplom-Psychologe Dr. med. Heinz Große Aldenhövel)
Bethesda-Klinik, Tschugg/Schweiz

² Abteilung für Neurologie (Chefarzt: Dr. med. Ulrich Gallenkamp) und Abteilung für Dermatologie (Chefarzt: Professor Dr. med. Helmut Pullmann), Kreiskrankenhaus Lüdenscheld, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Bonn

begriff für völlig unterschiedliche Erkrankungen oder exogene Schädigungen benutzt wird.

Die Livedo racemosa kann nach dem klinischen Bild in eine primär generalisierte und eine primär zirkumskripte Form eingeteilt werden, die jeweils mit oder ohne zusätzliche Hautveränderungen einhergehen können (15). Die generalisierte Form ohne zusätzliche Hautsymptome kennzeichnet das Bild beim Sneddon-Syndrom. Sie wurde erstmals von Ehrmann zu Beginn dieses Jahrhunderts beschrieben, der es ursprünglich für ein Lues-spezifisches kutanes Symptom hielt (10). Die histologischen Veränderungen sind bereits 1907 von Ehrmann gut beschrieben und einige Jahre später von Polak ergänzt worden. Die Autoren fanden endarteriitische Wucherungen im Grenzbereich zwischen Cutis und Subcutis mit unspezifischen perivaskulären Lymphozyten- und Leukozyteninfiltraten; das Endothel der Viren war nicht oder nur stellenweise angedeutet verdickt (10, 17).

Bei den Hautbiopsien von Patienten mit Sneddon-Syndrom wurden ebenfalls überwiegend lymphohistiozytäre Infiltrate mit einer begleitenden Intimaproliferation und einer perivasalen Bindegewebsverbreiterung gefunden (5, 22).

Neurologische Komplikationen

Bei etwa 75 Prozent der Patienten mit einer Livedo racemosa treten im weiteren Krankheitsverlauf neurologische Komplikationen auf (15). Dabei handelt es sich ganz überwiegend um Hirninfarkte und reversible Ischämiesyndrome; darüber hinaus wurden vereinzelt auch Grands maux, transiente globale Amnesien, Migraine accompagnée und hirnorganische Psychosyndrome beobachtet (5, 15, 20). Computer- oder kernspintomographisch fanden sich bei der Mehrzahl der Patienten neben der fokalen Substanzschädigung mehr oder weniger ausgeprägte Erweiterungen der Seitenventrikel, zum Teil kombiniert mit einer zentro-parietal akzentuierten kortikalen

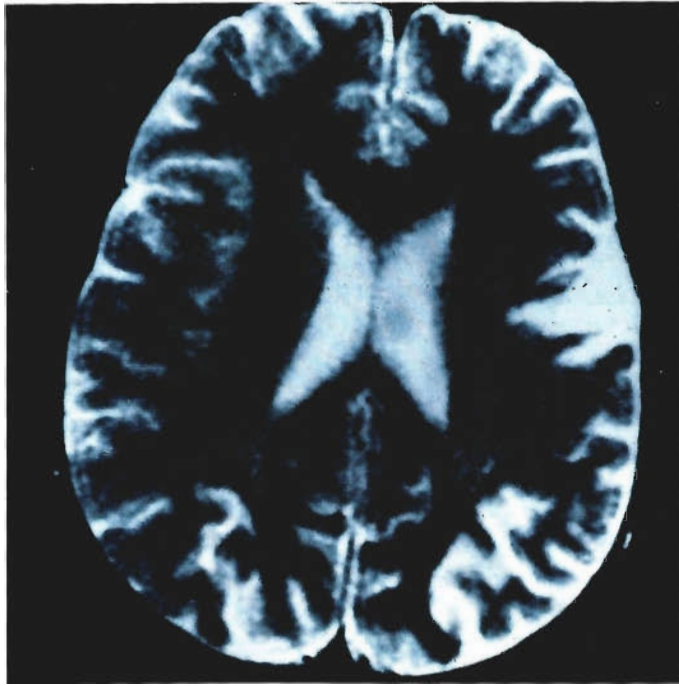


Abbildung 1: Das T2-gewichtete Bild läßt zwei signalintensive ischämische Bezirke links präzentral und parietal erkennen. Die Seitenventrikel sind leicht erweitert.

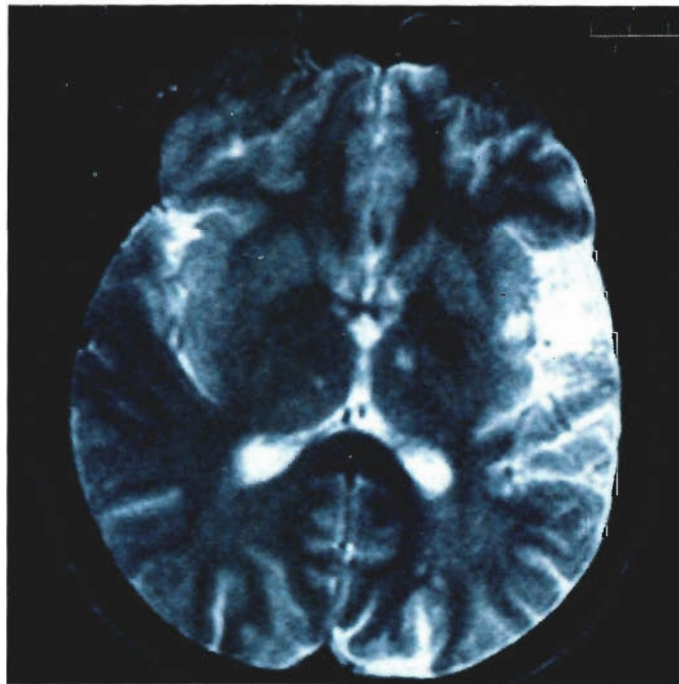


Abbildung 2: Mehrere signalintensive plaqueförmige Läsionen im Stammganglienbereich beidseits und links okzipital im Marklager, ferner ausgedehnter Ischämiebezirk links frontozentral und ein kleiner Bezirk an der rechten Konvexität

Atrophie (18, 22). Bei zerebralen Angiographien kamen häufig periphere Kalibereinigungen und Gefäßabbrüche der intrakraniellen Arterien mit teilweise Moya-Moya-ähnlichen kapillären Gefäßnetzen zur Darstellung. Ähnliche Veränderungen zeigten sich auch bei Angiographien der Hände. Dagegen wurden eindeutige histo-pathologisch entzündliche Veränderungen nicht gefunden (5, 15, 18, 22).

Fallbeschreibung

Zwischen 1986 und 1989 behandelten wir einen jetzt 35jährigen männlichen Patienten fünfmal wegen wiederholter Hirninfarkte und transitorischer ischämischer Attacken. Außer einem etwa 10jährigen Nikotinkonsum von 10 bis 15 Zigaretten/Tag bestanden bei dem Patienten keine weiteren Gefäßrisikofaktoren. Der Blutdruck lag stets im

normotonen Bereich um 120/80 mmHg.

Laborbefunde: BSG, rotes und weißes Blutbild, Differentialblutbild, Thrombozyten, Gerinnungsparameter, Serumelektrolyte, Lipidprofil, Bilirubin, Gesamtprotein und Proteinelektrophorese, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Blutzuckertagesprofil, Enzymaktivitäten von AP, γ -GT, GOT, GPT, LDH, CK, CHE und SP sowie Luesserologie unauffällig. Immunserologie: Immunelektrophorese, C3c, C4, CH50 im Normbereich; anti-ENA, anti-ds-DNA, Antikörper gegen glatte und quergestreifte Muskulatur und gegen Gefäße, Rheumafaktoren, zirkulierende Immunkomplexe, Cardiolipin IgG-AK und Cardiolipin IgM-AK, Kryoglobuline, Kryofibrinogen und Paraproteine negativ beziehungsweise nicht nachweisbar. Liquor: Bei mehrfacher Kontrolle keine Pleozytose, Gesamteiweiß, IgG-Index, IgG- und Albumin-Quotient im Normbereich, kein Nachweis oligoklonaler Banden.

Apparative Diagnostik: Röntgen-Thorax und Schädel ohne pathologischen Befund. 24-Std.-Langzeit-EKG: 75 VES und 24 SVES (formalanalytisch Lown I). Echokardiogramm unauffällig. EEG: leichte diffuse zerebrale Funktionsstörung ohne Herdbefund. Sämtliche evozierten Potentiale (VEP, Tibialis-SEP, AEP) regelrecht. Selektive Angiographie mit Ausnahme eines Mikroaneurysmas im Bereich der linken A. cerebri media unauffällig. Kernspintomographie des Schädels: ausgedehnter Ischämiebezirk links fronto-zentral, ferner mehrere signalintensive Bezirke im Stammganglienbereich beiderseits sowie links okzipital und an der rechten Konvexität, darüber hinaus leichte Erweiterung der Seitenventrikel (siehe Abbildungen 1 und 2).

Hautbefund: generalisierte Livedo racemosa mit Betonung im Bereich der Oberschenkel und Gesäßpartien (Abbildung 3). Exzisiert aus gesunder belichteter Haut: Nach Inkubation der Schnitte mit monospezifischen Antikörpern gegen IgG, IgA, IgM, C3, C4, Fibrin und Fibrinogen kein Nachweis von Immunglobulinpräzipitaten, kein Anhalt für eine Aktivierung des Gerinnungs- oder

Komplementsystems, keine Darstellung von Cytoid-Körpern. Hautbiopsie rechte Gesäßhälfte: Im oberen Corium zahlreiche weitgestellte und wandstarke Gefäße mit zum Teil angedeutet knopfförmiger Proliferation von Endothelien, an einigen Stellen Mikrothromben; schütterere perivaskuläre Rundzellvermehrung.

Diagnostik

Die generalisierte Livedo racemosa ist ein „blickdiagnostisch“ zu erfassendes Hautsymptom. Diese

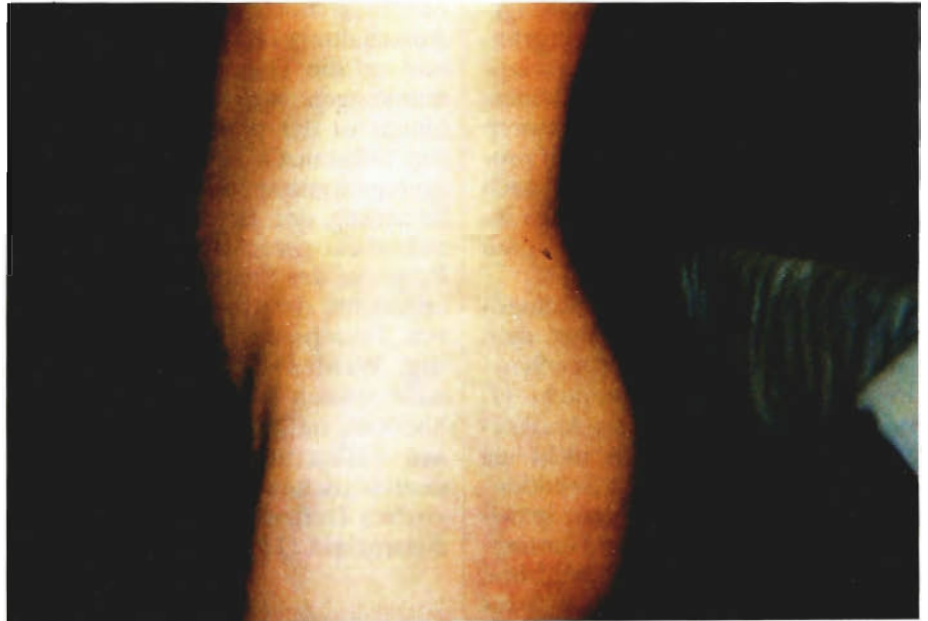


Abbildung 3: Livedo racemosa im Bereich der linken unteren Glutealregion

Blickdiagnose kann zum einen dadurch erschwert sein, daß die Hautveränderungen häufig erst bei Abkühlung deutlich hervortreten, zum anderen muß die Möglichkeit des gemeinsamen Auftretens mit einer Livedo reticularis berücksichtigt werden. Die racemöse Livedo kann im übrigen nicht nur mit neurologischen Symptomen assoziiert sein, sondern beispielsweise auch mit einer rheumatoiden Arthritis, Periarteriitis nodosa, Polycythaemia vera, Dermatomyositis, Tuberkulose, Kryoglobulinämie, mit einem primären Anticardiolipin-Syndrom oder einem systemischen Lupus erythematoses (5, 13, 15). Tritt dieses Hautsymptom zusammen mit zerebralen Ischämien, Krampfanfällen, Ictus amnesique,

Migräne oder mit Verschlüssen der A. centralis retinae auf, dürfte in den meisten Fällen ein Sneddon-Syndrom vorliegen. Differentialdiagnostisch müssen allerdings Immunkulitiden mit ebenfalls gleichzeitigem Befall von Haut und Gehirn ausgeschlossen werden (5, 8).

Weitere Differentialdiagnosen umfassen die seltene leptomenigeale Angiomatose „Divry-Bogaert“ und die zerebrale Thrombangiitis obliterans (5, 9, 18). Die Abgrenzung gelingt in der Regel schon aufgrund der beim Sneddon-Syndrom fehlenden Entzündungszeichen und der

unauffälligen Immunserologie. Gegen die zerebrale Thrombangiitis obliterans spricht auch die deutliche Präferenz des weiblichen Geschlechts beim Sneddon-Syndrom. Im Gegensatz zu dem nahezu ausschließlich Männer betreffenden peripheren Winiwarter-Bürger-Syndrom finden sich bei der zerebralen Form der Thrombangiitis obliterans häufiger Frauen; allerdings dominieren auch hier Männer in einer Größenordnung von etwa drei zu eins bis vier zu eins (2).

Ätiologie

Die Ätiopathogenese und nosologische Stellung des Sneddon-

Syndroms ist bislang nicht geklärt. Sneddon selbst betrachtete das Krankheitsbild als eine Form der Endangiitis obliterans und vermutete Ähnlichkeiten mit der granulomatösen Angiitis vom Typ des Takayasu-Syndroms (21). Auch noch später wurde es mit einer zerebralen Verlaufsform der Endangiitis obliterans in Verbindung gebracht (22). Bezüglich der Pathogenese wurde angenommen, daß Nikotinkonsum und orale Kontrazeptiva das Auftreten des Krankheitsbildes begünstigen und daß diese Noxen über eine Endothelproliferation zu einem einer Angiitis ähnlichen histologischen Bild führen (19). Dieser Erklärungsansatz wird trotz seiner vordergründigen Plausibilität dadurch relativiert, daß derartige Noxen keineswegs obligat sind. Andere Autoren sehen das ätiologische Agens in proliferierenden Myozyten, die nach Durchdringen der Intima elastica interna die Gefäßlumen obliterieren (16).

In jüngster Zeit wurde das Sneddon-Syndrom vor allem mit dem „Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom“ in Verbindung gebracht (1, 6). Diese Antikardiolipin-Antikörper erwiesen sich jedoch nicht als pathognomonisch für das Sneddon-Syndrom, sondern konnten inzwischen auch bei der Chorea Huntington, beim Guillain-Barré-Syndrom, dem Degos-Syndrom und dem systemischen Lupus erythematoses nachgewiesen werden (1, 11, 12). Die Fokussierung auf dieses Antikörper-Syndrom könnte dennoch erheblich zur Klärung der Pathogenese des Sneddon-Syndroms und ähnlicher Syndrome beitragen, da belegt werden konnte, daß der Antikardiolipin-Antikörpernachweis beim systemischen Lupus erythematoses stark mit dem Risiko ischämischer Hirninfarkte assoziiert ist (6).

Therapie und Prognose

Die Therapie des Sneddon-Syndroms kann angesichts der bisher noch unbekanntem Ätiologie lediglich symptomatisch sein. Bisherige Behandlungsversuche mit Acetylsalicylsäure, Kortikoiden und Beta-Re-

zeptoren-Blocker blieben ohne sicheren Erfolg (15). Dagegen wurde bei der Livedo racemosa mit Sommerulzerationen über Besserungen nach einer langfristigen Azathioprin-Therapie berichtet (4). Das „primäre Antiphospholipoid-Syndrom“ wird mit Marcumar in Verbindung mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure behandelt (1).

Auch bei der Endangiitis obliterans waren mit einer Kombination von Azathioprin und Kortikoiden zufriedenstellende Ergebnisse zu erzielen (3). Erfahrungen mit dieser Substanz liegen bislang beim Sneddon-Syndrom nicht vor. Hier ist die Behandlung noch vorrangig auf die Ausschaltung begünstigender Noxen und auf die Therapie der Begleiterkrankungen ausgerichtet. Darüber hinaus ist der pragmatische Einsatz von Substanzen zur Thrombozytenaggregationshemmung und zur Verbesserung der Erythrozytenfluidität sicherlich gerechtfertigt (23). Die Prognose des Sneddon-Syndroms ist angesichts der bisher wenig effektiven Therapieansätze relativ ungünstig. Werden die meist wiederholt auftretenden zerebralen Ischämien überlebt, stellt sich in fortgeschrittenen Fällen neben den körperlich-neurologischen und neuropsychologischen Defiziten eine Multiinfarktdemenz ein (18).

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über die Verfasser.

Anschrift für die Verfasser:

Dr. med. Ulrich Gallenkamp
Chefarzt der
Neurologischen Abteilung
Kreiskrankenhaus Lüdenscheid
Paulmannshöherstraße 14
W-5880 Lüdenscheid

Populationen mit niedrigen Cholesterin-Werten haben auch ein Koronarrisiko

Der Cholesterinspiegel steht in direkter Relation zur Mortalität durch koronare Herzerkrankung selbst bei einer Population mit nach westlichem Standard als „niedrig“ zu bezeichnenden Werten. Es besteht kein Nachweis einer negativen Auswirkung des Cholesterins auf andere Todesursachen.

Zu dieser Schlußfolgerung kamen die Autoren in einer prospektiven Studie bei 9021 Männern und Frauen aus dem Stadtbezirk Shanghai, China, wo der mittlere Serum-Cholesterinspiegel weitaus niedriger ist als bei westlichen Populationen. Der durchschnittliche Serum-Cholesterinspiegel betrug 4,2 mmol/l bei der Eingangsuntersuchung, und nur 43 (sieben Prozent) der Todesfälle traten innerhalb des Nachuntersuchungszeitraumes von 8 bis 13 Jahren aufgrund einer koronaren Herzerkrankung auf. Es bestand aber eine stark positive Relation zwischen dem Serum-Cholesterinspiegel und dem Tod durch koronare Herzerkrankung, und innerhalb des Bereiches der untersuchten Serum-Cholesterinspiegel (3,8 bis 4,7 mmol/l) konnte kein Nachweis einer Grenze erbracht werden.

Es bestand andererseits aber keine signifikante Relation zwischen höherem Serum-Cholesterinspiegel und dem Tod durch Schlaganfall oder jeglicher Art von Krebs. Die 79 Todesfälle aufgrund von Leberkarzinomen oder anderer chronischer Lebererkrankungen standen in umgekehrter Relation zum Serum-Cholesterinspiegel zu Beginn der Untersuchung. Ing

Chen, Z. et al.: Serum Cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations, *British Medical Journal* 303 (1991) 276-282.

Dr. Zhengming Chen, Medical Research Council and Imperial Cancer Research Fund, Clinical Trial Service Unit, Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Radcliffe Infirmary, Oxford OX2 6HE, Großbritannien.