

Zur Klinik der Mikrozirkulationsstörungen des Gehirns

F. Aichner, F. Gerstenbrand

Einleitung: Während dem Neuropathologen Licht- und Elektronenmikroskopie zur Erfassung der Mikrozirkulation des Gehirns zur Verfügung stehen, ist die klinische Diagnostik von Mikrozirkulationsstörungen des Gehirns grossen Problemen unterworfen. Eine Differenzierung in grosse, mittlere und kleine Gefässe bzw. in Makro- und Mikrozirkulation kann derzeit fast nur auf neuropathologischer Grundlage erfolgen, im klinischen Bereich ist eine isolierte Darstellung der Mikrozirkulationsstörungen des Gehirns nur bedingt möglich. Die Schwierigkeiten für diagnostische Massnahmen sind einerseits durch das Vorhandensein der knöchernen Schädelkapsel gegeben, liegen andererseits in den Problemen aber auch Bedenken zur Indikation einer Hirnbiopsie. Mit indirekten Methoden der Gefäss- und Nervenbiopsie können jedoch Rückschlüsse auf den Zustand der cerebralen Strukturen erfolgen.

Die Symptomatologie der Mikrozirkulationsstörungen des zentralen Nervensystems (ZNS) ist ein wesentlicher Pfeiler der klinischen Diagnostik, wenngleich moderne Zusatzuntersuchungen wie das Elektroencephalogramm (EEG), die Computertomographie (CT), der Dopplerechflow- und E-Scanner, die cerebrale Angiographie sowie quantitative Untersuchungsmethoden zur Erfassung der Hirndurchblutung und des Hirnstoffwechsels zunehmende Bedeutung erlangen. Mikrozirkulationsstörungen des Gehirns weisen eine breite Palette von Krankheitsbildern und Syndromen auf, die in einer kurzen Übersicht dargestellt werden sollen.

In der Unterteilung der klinischen Symptomatologie der Mikrozirkulationsstörungen des Gehirns sind die Vasculitis, die Mikroembolie, die hypertensive Encephalopathie, die subcorticale arteriosklerotische Encephalopathie, weiters Mikroangiome und Mikroaneurysmen sowie Mikrozirkulationsstörungen bei erhöhter Blutviskosität zu differenzieren.

### Die Vasculitiden des Gehirns

Bei den Vasculitiden des Gehirns sind primäre von sekundären und reaktiven Vasculitiden zu unterscheiden.

Als primäre Vasculitis wird eine Gefässerkrankung bezeichnet, bei der der pathologische Prozess primär die Gefässwand befällt. Dazu zählen als Krankheitsbilder die Polyarteriitis nodosa, die Riesenzellenarteriitis, die allergische Granulomatose und Angiitis, die Wegener Granulomatose und die hypersensitive Angiitis.

Bei der Polyarteriitis nodosa (Panarteriitis, Polyangiitis, nekrotisierende Arteriitis) wird in letzter Zeit als Ursache ein infektiöses Agens wie das Australia-Antigen angenommen, das zu einer Antigen-Antikörperreaktion in mittelgrossen und kleinen Arterien mit gut entwickelter Tunica muscularis führt. Die Polyarteriitis nodosa stellt möglicherweise eine Komplikation einer Hepatitis B dar. Eine ZNS-Beteiligung wird zwischen 8 - 70 % der Fälle beschrieben. Der Beginn der Erkrankung ist abrupt, zwischen 20. und 40. Lebensjahr, Männer sind viermal häufiger betroffen als Frauen. Über längere Zeit ist Kopfschmerz das führende Symptom. Später treten psychoorganische Veränderungen und epileptische Anfälle hinzu. Spontane subarachnoidale Blutungen sind beschrieben. Die Prognose ist in Anbetracht der multiplen Organbeteiligung schlecht.

Die Riesenzellenarteriitis (Arteriitis temporalis, kraniale Arteriitis) bekommt nach letzten Untersuchungen immer mehr den Anschein einer systemischen Gefässerkrankung grosser und mittlerer Gefässe. Aber auch kleinere Gefässe wie die Arteria centralis retinae und mikrovaskuläre Strukturen im vertebro-basilären Gebiet können befallen sein.

Die hypersensitive Angiitis (small vessel vasculitis, allergische Vasculitis) sowie die allergische Granulomatose und Angiitis haben keine nennenswerte neurologische Bedeutung.

Bei sekundären Vasculitiden des Gehirns handelt es sich um einen Prozess am Blutgefäss im Rahmen einer übergeordneten Erkrankung. Im Bereiche der Mikrozirkulation zählen dazu der systemische Lupus erythematosus, die systemische Sklerodermie

und die cerebrale Amyloidangiopathie.

Beim systemischen Lupus erythematoses ist die periphere Neuro- pathie zwar die häufigste neurologische Komplikation, die Gehirn- beteiligung aber die weitaus gefährlichere Manifestation, was Krankheitsverlauf und Lebenserwartung betrifft. Symptome eines organischen Psychosyndroms werden häufig beobachtet. Epi- leptische Anfälle vom grand mal sowie fokalem Typ treten in etwa 16 - 30 % auf. Daneben kann es zu akuten psychotischen Zustandsbildern kommen. Zusatzuntersuchungen wie EEG, CT, Angiographie und Hirndurchblutungsmessungen sind unspezifisch und lediglich für den Verlauf bedeutsam.

Ein direkter Befall des Gehirns durch die systemische Sklerose ist nur vereinzelt beschrieben. Sekundäre neurologische Störungen durch Alteration innerer Organe sind dagegen häufiger. Die cerebrale Amyloidangiopathie führt über viele Jahre zu einem diffusen Abbau, der von multiloculären Herdsymptomen überlagert sein kann. Wegen der ähnlichen klinischen Symptome ist die Abgrenzung zum Mb. Alzheimer schwierig.

Als reaktive Vasculitis wird ein Gefäßprozess bezeichnet, der durch umliegende Infektionen, Traumen oder Ischämien zustande kommt. Zu den erregerbedingten Vasculitiden gehören die Lues cerebrospinalis, die Tuberkulose, Pilzinfektionen etc. Diese Erkrankungen zeigen vielfältige klinische Zustandsbilder mit Ausfall basaler Hirnstrukturen.

Ein Befall kleiner Arterien sowie von Arteriolen und Kappilaren ist charakteristisch für die Vasculopathie im Rahmen der Plasmodium falciparum Malaria mit der schweren Komplikation nämlich der sogenannten cerebralen Malaria. Die Häufigkeit der cerebralen Malaria zu den gesamten Plasmodium falciparum Infektionen beträgt etwa 1 - 2 %. Die cerebrale Malaria stellt in endemischen Gebieten gleichsam eine Kinderkrankheit dar, wobei der Gipfel zwischen 1. und 3. Lebensjahr liegt. Typisch im Kindesalter ist der plötzliche Beginn mit Fieber, akuten Konvulsionen, die häufig von einem Coma gefolgt sind. Different- ialdiagnostisch können gleichzeitig vorhandene pulmonale und abdominelle Manifestationen grosse Probleme aufwerfen, das Schwarzwasserfieber sowie Meningoencephalitiden lassen sich

dagegen leichter abgrenzen. Die cerebrale Malaria des Erwachsenen beginnt schleichend mit grippeähnlichen Symptomen und erst nach einigen Wochen kommt es zum Auftreten der schweren Malariaencephalopathie. Die frühe Erkennung und der rechtzeitige Therapiebeginn sind für die Prognose entscheidend. Das EEG zeigt eine schwere diffuse Verlangsamung, im CT können keine herdförmigen Veränderungen nachgewiesen werden.

Zu den nicht klassifizierbaren ZNS - Gefässerkrankungen zählen das Ehlers Danlos Syndrom und das Pseudoxanthoma elasticum, wobei es sich um erbliche Erkrankungen handelt, die vorwiegend die elastischen Fasern der Arterien befallen.

Die cerebrale Form der Thrombangiitis obliterans ist in der Ursache völlig ungeklärt, klinisch schwer zu diagnostizieren, bzw. von einer Zirkulationsstörung im Rahmen einer Arteriosklerose schwer abgrenzbar.

#### Cerebrale Mikroembolien

Kardiale, pulmonale, arterielle und systematische Emboliequellen werden unterschieden. Als Embolusmaterial finden sich Thromben, Tumore, Fremdkörper, Fett, Luft, Öl etc.

Herzrhythmusstörungen sind durch ihr intermittierendes Auftreten charakterisiert, sodass sie oft Standard - EKG - Ableitungen entgehen. Die klinischen Symptome cerebraler Mikroembolien nach Herzrhythmusstörungen sind sehr variabel. Unsystematischer Schwindel, kurzdauernde Sehstörungen, plötzliche Bewusstlosigkeit mit und ohne Krampfanfällen werden beschrieben. Im zeitlichen Profil entsprechen derartige Störungen einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA).

Mikrozirkulationsstörungen des ZNS bei Endocarditis kommen in ca 30 - 50 % vor.

Die Gesamtkomplikationsrate von Herzkatheteruntersuchungen liegt mit 1,5 % relativ tief, bei etwa einem Viertel davon handelt es sich um neurologische Krankheitsbilder. Die klinischen Ausfälle zeigen in der Regel eine gute Rückbildungstendenz. Neurologische und psychiatrische Erscheinungsbilder nach Herzoperationen werden wesentlich häufiger beobachtet (5 - 13 %).

Arterielle Emboliequellen als Ausgangspunkt für cerebrale Mikroembolien sind vorwiegend arteriosklerotische Plaques an den Carotisbifurkationen, die mit Hilfe des Echoflow- und B - Scanners sowie angiographisch nachweisbar sind. Mit der Fluoreszinangiographie ist es gelungen, atheromatöse Mikroembolismen in retinalen Gefässen nach Amaurosis fugax aufzuzeigen.

Die Symptomatologie der systemischen Fettembolie soll eingehender dargestellt werden. Während die cerebrale Fettembolie aus neuropathologischer Sicht als häufigste und bestdefinierte Erkrankung beschrieben wird, der eine Mikroembolisierung des ZNS zugrunde liegt, ist das klinische Syndrom der cerebralen Fettembolie bis heute nicht ausreichend bearbeitet und definiert. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass sich die klinische Diagnose aus einer Vielfalt von Symptomen subsummiert, die in einem zeitlichen Zusammenhang zu einem Knochen trauma stehen und keine Labortests eine systemische Fettembolie beweisen können. Knochen traumen gehen oft mit Schädelhirnverletzungen einher, sodass die Differenzierung zwischen primärem Schädelhirn trauma und den Folgen einer systemischen Fettembolie schwierig ist. THOMAS (1972) berichtet aus der Mayo Klinik über 1227 Patienten (1955 - 1970) mit einer cerebralen Embolie. Davon hatten 24 Patienten eine cerebrale Fettembolie. Folgende Kriterien sind für die klinische Diagnose gegeben: einzelne oder multiple Knochenfrakturen, die nach einem symptomfreien Intervall von etwa 12 Stunden zu pulmonalen und cerebralen Störungen führen; primäre Schädelhirn traumen sind ebenso wie primäre Störungen des Elektrolyt-, Wasser-, Säure- und Basenhaushaltes sowie metabolische und toxische Ursachen auszuschließen. Klinisch besteht generell eine Bewusstseinsstörung verschiedenen Grades, neuropsychiatrische Symptome gehen dem Coma voraus. Akute Konvulsionen und Herdausfälle sind seltener. Petechiale Blutungen der Haut und Konjunktiven sowie Retinaembolien, die zu Maculamikroinfarkten führen, haben grosse diagnostische Bedeutung. Das EEG ist unspezifisch, die CT - Diagnostik nur insoferne hilfreich, als dass intracranielle Raumforderungen ausgeschlossen werden können.

Die Prognose der cerebralen Fettembolie ist ernst, die Mortalitätsrate wird zwischen 80 und 100 % angegeben, wobei 100 - 200 % nach unserer Meinung der Realität am nächsten kommt.

#### Hypertensive Encephalopathie

Der Begriff der hypertensiven Encephalopathie wurde 1928 von OPPENHEIMER und FISHBERG für ein klinisches Syndrom geprägt, das Bewusstseinsstörungen, epileptische Anfälle und transiente focale Ausfälle in Zusammenhang mit einer malignen arteriellen Hypertonie aufweist. Die maligne Hypertonie ist als ein diastolischer Blutdruck von mehr als 130 mm Hg definiert. Der klinische Verlauf lässt drei Phasen unterscheiden. In der ersten Phase - einem Zeitraum von 3 - 6 Jahren - ist der Patient asymptomatisch, zufällig wird eine arterielle Hypertonie entdeckt, eine Durchuntersuchung ergibt lediglich eine Proteinurie. In der zweiten Phase - einem Zeitraum von 2 - 4 Jahren - kommt es zum Auftreten schwerer Kopfschmerzen, transienten Visusstörungen, Krampfanfällen und Bewusstseinsstörungen. Extravasculäre Retinalläsionen, eine zunehmende Proteinurie und Niereninsuffizienz bei einer begleitenden Herzinsuffizienz treten hinzu. In der dritten Phase mehren sich die Krankenhausaufenthalte wegen massiver Hypertonie trotz antihypertensiver Dauertherapie. Die Remissionen werden immer kürzer, die klinische Differenzierung zwischen hypertensiver oder urämischer Encephalopathie ist nicht mehr möglich.

Neuropathologisch wird die Kombination vasculärer Veränderungen (fibrinoide Nekrose und Fibrinthromben der Arteriolen und Kapillaren) und parenchymaler Läsionen (Infarkte) als typisches Merkmal für die Diagnose angenommen.

In der Pathogenese stehen mehrere Mechanismen zur Diskussion: Hirnödem, Vasospasmus, focale structurelle Läsionen, intravasculäre Koagulation sowie eine Störung der Autoregulation der cerebralen Durchblutung. Neuere experimentelle Untersuchungen haben ergeben, dass ein Durchbrechen der Autoregulation und eine maximale Gefässerweiterung der wesentliche pathogenetische Faktor zu sein scheint.

Subcorticale arteriosklerotische Encephalopathie (BINSWANGER-Encephalopathie, SAE)

BINSWANGER beschrieb 1894 die Pathomorphologie von 8 Fällen mit einer Atrophie der weissen Substanz und einem Hydrocephalus. ALZHEIMER wies 1902 mehrere Herde mit Gliosen der weissen Substanz nach und brachte diese in Zusammenhang mit einer Arteriosklerose der langen tiefen Gefässe. OLSZEWSKY (1965) hat den Terminus SAE geprägt, wobei betont werden muss, dass die SAE bislang eine neuropathologische Diagnose darstellt. Parallelen zur hypertensiven Encephalopathie werden diskutiert. Nach CERVOS-NAVARRO wird formalgenetisch eine anoxische Leukencephalopathie als Folge von arteriosklerotisch-hypertonen Veränderungen angenommen. CAPLAN (1978) berichtet über klinische Befunde von 5 Patienten mit einer SAE, die pathohistologisch verifiziert wurden. In einer eigenen Studie wurden 795 Patienten mit der klinischen Diagnose einer cerebrovasculären Insuffizienz klinisch und CT-mässig analysiert. In 2 % (16 Fälle) bestand eine signifikante Dichteminderung der weissen Substanz im CT. Die klinische Untersuchung ergab in allen 16 Fällen das Vorhandensein einer Demenz sowie einer arteriellen Hypertonie. Die Möglichkeit des Bestehens einer SAE wurde klinisch und computertomographisch in Erwägung gezogen. Andere Erkrankungen der weissen Substanz wie Liquorzirkulationsstörungen, Leukodystrophien, Mucopolysaccharidosen, Neurolipidosen, als auch entzündliche, traumatische und Bestrahlungsläsionen konnten abgegrenzt werden. Keiner der Patienten ist verstorben, sodass neuropathologische Befunde nicht zur Verfügung stehen.

In Erarbeitung des klinischen Korrelates zum neuropathologischen Befund einer SAE scheinen folgende Kriterien von Bedeutung.

Der Beginn der Erkrankung liegt um das 50. - 60. Lebensjahr. Es kommt zu einer langsam sich progredient entwickelnden organischen Demenz über einen Zeitraum von 10 Jahren, sodass das Krankheitsbild über Phasen stabil erscheint. Eine arterielle Hypertonie muss immer vorhanden sein. Im späteren Verlauf können akute vasculäre Ereignisse wie eine TIA oder ein Schlaganfall das Krankheitsbild ergänzen.

### Mikroangiome und Mikroaneurysma des Gehirns

Mikroangiome und Mikroaneurysmen sind im weitesten Sinne den Mikrozirkulationsstörungen des Gehirns zuzuordnen. Neben dem vasomotorischen Kopfschmerz sind epileptische Anfälle verschiedener Art häufige Symptome von Mikroangiomen, bevor es zu spontanen intracerebralen Hämatomen oder einer subarachnoidalen Blutung kommt. Wenn nach Bestehen eines Anfallsleidens eine subarachnoidale Blutung auftritt, so ist das pathognomonisch für das Vorliegen einer arteriovenösen Fehlbildung. Die Anfälle entstehen vermutlich durch eine marginale Durchblutung, die ihrerseits wiederum durch Stealphänomene bedingt ist. Um das 25. Lebensjahr kommt es zum Auftreten erster Symptome von Mikroangiomen, während die Diagnose klinisch meist erst etwa zehn Jahre später erfolgt. HOUSER et al (1973) stellen an Hand einer Übersicht von 98 Patienten fest, dass die Grösse der Missbildung in umgekehrten Verhältnis zur Blutungshäufigkeit steht. Die wegen ihrer Kleinheit angiographisch oft kaum erfassbaren Gefässmissbildungen können nach Kontrastgabe im CT anspeichern bzw. nach erfolgter Blutung einen indirekten Hinweis für ein Mikroangiome geben.

Kleine nur histologisch nachweisbare Ausbuchtungen der Hirnarterien werden als Mikroaneurysmen bezeichnet. Sie treten oft multipel auf, die Grösse wird bis zu 2 mm Durchmesser angegeben, an Gefässen mit einem Durchmesser von 250  $\mu$ . Klinisch äussern sich Mikroaneurysmen in Form von kleinen intracerebralen Blutungen (maximal 3 cm im Gross- und Kleinhirn, maximal 1,5 cm im Hirnstamm). Während zwischen Mikroaneurysmen und kleinen intracerebralen Blutungen eine signifikante Korrelation besteht, gibt es keinen Zusammenhang zwischen Mikroaneurysmen und kleinen Infarkten. COLE und Yates (1967) fanden multiple Mikroaneurysmen in 46 % der Hypertonikergruppe und nur in 7 % der Normotoniker. In beiden Gruppen nehmen sie mit dem Alter zu, wobei der Gipfel zwischen 65. und 70. Lebensjahr liegt.

### Blutviskosität und Mikrozirkulationsstörungen des Gehirns

Im wesentlichen sind hämatologische Erkrankungen anzuführen, die sekundär zu einer gestörten Fliesseigenschaft und Gerinnungs-

fähigkeit des Blutes führen und dadurch eine Mikrozirkulationsstörung des Gehirns bedingen. Klinisch lassen sich in Relation zum zeitlichen Profil des Auftretens der Grunderkrankung langsam progrediente neurologische Zustandsbilder von apoplektischen Verläufen unterscheiden.

Die Inzidenz mikrozirkulatorischer Störungen des ZNS bei Sichelzellanämie beträgt etwa 4 - 26 %.

Die thrombotisch-thrombocytopenische Purpura, eine Kombination einer Thrombopenie mit einer hämolytischen Anämie, hat in 92 % neurologische Manifestationen. Diese bestehen in Bewusstseinsstörungen, Herdausfällen, epileptischen Anfällen und Psychosen. Im Rahmen einer Polycythaemia vera werden Kopfschmerzen, Hörstörungen mit Schwindel, Sehstörungen als auch TIAs beobachtet. Die Verbrauchskoagulopathie führt nach pathologisch-anatomischen Untersuchungen in 23 % zu einer Affektion des ZNS, die klinisch meist sich in Form einer TIA oder einer intracerebralen Blutung äussert.

Das Hyperviskositätssyndrom, gekennzeichnet durch eine hohe Konzentration an Makroglobulinen im Serum, führt nach abruptem Beginn zu schwersten Ausfallerscheinungen des ZNS. Die Therapie besteht bei Myelomen und bei der Waldenströmschen Makroglobulinämie in einer Plasmapherese und Chemotherapie.

Schliesslich sind noch die Hyperlipidämien zu erwähnen, die zu einer Blutviskositätserhöhung und Staseneigung mit konsekutiver Hypoxie führen. Zusätzlich bedeckt der Lipidfilm die Oberfläche der Erythrocyten und Thrombocyten und erschwert den Sauerstofftransport. Neben diesem Mechanismus ist das erhöhte Arterioskleroserisiko dieser Stoffwechselstörungen zu berücksichtigen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist festzustellen, dass ein Teil der Mikrozirkulationsstörungen des Gehirns eine langsam progrediente diffuse Funktionsstörung des Gehirns mit organischer Demenz bis hin zum apallischen Syndrom zur Folge hat. Krankheitsverläufe dieser Art sind bei der SAE, der hypertensiven Encephalopathie und zum Teil bei den Vasculitiden zu beobachten.

Multiloculäre cerebrale Symptomenbilder finden sich hingegen

bei den Embolien, im Rahmen von Mikrozirkulationsstörungen bei erhöhter Viscosität des Blutes sowie bei Mikroangiomen und Mikroaneurysmen. Häufig kommt es nach multiloculären Läsionen zum diffusen cerebralen Abbau. Insgesamt ist festzustellen, dass aus klinischen Symptomen allein mit allen modernen Zusatzuntersuchungen einschliesslich der Immunologie der zugrunde liegende Prozess <sup>oft</sup> nicht oder erst zu spät erfasst werden kann. Eine Gehirnbiopsie zur diagnostischen Klärung wird in sehr seltenen Fällen durchgeführt, unserer Meinung nach nicht immer zurecht.

#### Literatur

1. Samter, M.: Immunological diseases. Little, Brown and Company 3rd edition, 1978
2. Aichner, F., Bauer, G., Gerstenbrand, F., Schmutzhard, E.: Cerebral malaria. A clinical report of 49 patients. In press
3. Cervós-Navarro, J., Schneider, H.: Pathologie des Nervensystems. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1980
4. Gänshirt H.: Der Hirnkreislauf. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1972
5. Thomas, J.E., Ramaswami Ayyar D.: Systemic fat embolism. Arch. Neurol, Vol 26, 517 - 523, 1972
6. Chester, E.M., Agamanolis, D.P., Banker, B.Q., Victor, M.: Hypertensive encephalopathy: a clinicopathological study of 20 cases. Neurology 28: 928 - 939, 1978
7. Caplan, L.R., Schone W.C.: Clinical features of subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger disease). Neurology 28: 1206 - 1215, 1978
8. Mayr, U., Aichner, F.: Computertomographische Veränderungen der weissen Substanz bei Arteriosklerosis cerebri. 9. Intern. Symp. zur Koord. neurol. Wissenschaften. Graz, 1980
9. Mc Cormick, W.F., Nofzinger, J.D.: "Cryptic" vascular malformations of the central nervous system. J. Neurosurg. 24, 865-875, 1966
10. Cole, F.M., Yates, P.: Intracerebral microaneurysms and small cerebrovascular lesions. Brain 90 : 759 - 768, 1967
11. Toole, J.F., Patel, A.N.: Zerebrovaskuläre Störungen. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1980

Sonderdruck aus

284

# Störungen der Mikrozirkulation

## 16. Angiologisches Symposium in Kitzbühel

Verhandlungsbericht herausgegeben von

**K. Breddin, D. Gross, W. Rotter**

Mit 53 Abbildungen und 2 Tabellen



1981

F. K. SCHATTAUER VERLAG · STUTTGART · NEW YORK