

# Zerebrale Vaskulitiden

## Klinik, Diagnostik und Therapie zerebraler Vaskulitiden

**Voraussetzung für die Behandlung einer zerebralen Vaskulitis ist die korrekte Diagnose. Leitsymptome der zerebralen Vaskulitis sind (multi-)fokale Symptome, eine Enzephalopathie und Kopfschmerzen. Die Behandlung erfolgt kombiniert mit Kortikosteroiden und Immunsuppressiva.**

### Peter Berlit



**D**er Verdacht auf eine zerebrale Vaskulitis ergibt sich meist, wenn bei einem jüngeren Patienten ohne relevante Gefässrisikofaktoren ein zerebrovaskuläres Ereignis auftritt und sich womöglich im Serum Hinweise auf eine Entzündung finden. Klinisch verdächtig ist insbesondere die Kombination von zerebrovaskulären und systemischen Zeichen. Typische Warnsymptome einer Vaskulitis sind Kopfschmerzen, (sub-)febrile Temperaturen, das rote Auge, rheumatische Beschwerden mit geschwollenen Gelenken, Raynaud-Symptomatik oder Erythema nodosum und Hinweise auf eine Nierenmanifestation oder eine Serositis. Liegt eine sogenannte B-Symptomatik mit Abgeschlagenheit, Inappetenz, Gewichtsabnahme vor, die dem Bild des kryptogenen Neoplasmas entspricht, sollte bei einem zerebrovaskulären Ereignis ebenfalls eine Vaskulitis als Ursache erwogen werden. Charakteristische laborchemische Hinweise sind eine Erhöhung der Akute-Phase-Proteine (Blutsenkungsgeschwindigkeit [BSG], C-reaktives Protein [CRP]), eine hypochrome Anämie bei Thrombose und Leukozytose sowie gegebenenfalls krankheitsspezifische Antikörper.

### Diagnostik

Der Verdacht auf eine zerebrale Angiitis macht die kraniale Schnittbildgebung mittels Magnetresonanztomografie (MRT) erforderlich. Dabei sollten nicht nur T1- und T2-gewichtete Sequenzen, sondern auch eine Diffusionswichtung, eine Flair-Wichtung und hämsensitive Sequenzen gefahren werden. Sinnvollerweise wird die Diagnostik durch eine Time-of-Flight-(TOF-) Angiografie und eine kontrastmittelgestützte MR-Angiografie ergänzt.

Bei einer zerebralen Vaskulitis finden sich typischerweise unterschiedlich alte multilokuläre zerebrale Ischämien, häufig mit hämorrhagischer Imbibierung und je nach Alter der Läsionen auch Kontrastmittel-Enhancement. Die MR-Angiografie zeigt oft Gefässabbrüche oder Stenosierungen der intrakraniellen Gefässe. Kontrastmittelgestützte Aufnahmen können die Entzündung der Gefässwand selbst zeigen.

Goldstandard für den Nachweis der zerebralen Vaskulitis in der Bildgebung bleibt die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) mit Vergrößerungsaufnahmen. Es zeigen sich hier vor allem in den mittleren und kleineren Gefässen multilokuläre Einschnürungen, Gefässabbrüche und umschriebene Kollateralkreisläufe.

Stets ist bei Verdacht auf eine zerebrale Angiitis die Liquordiagnostik erforderlich. Typischerweise finden sich entzündliche Veränderungen mit einer leichtgradigen lymphomonozytären Pleozytose (meist unter 100 Zellen), einer leichtgradigen Proteinerhöhung und gegebenenfalls der vorübergehende Nachweis einer intrathekalen Immunglobulinproduktion (positive oligoklonale Banden). Stets sollten erregerebedingte Erkrankungen als Ursache ausgeschlossen werden; serologische Tests auf Syphilis, Borreliose, Hepatitis und HIV-Infektion sind erforderlich.

Insbesondere bei Kranken, die bereits monoklonale Antikörper oder längerfristig höher dosiert andere Immunmodulatoren erhalten haben und flächige Veränderungen in der MRT zeigen, muss die JC-Virus-PCR erfolgen, um eine progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML) auszuschliessen.

Wenn Anamnese, Klinik, Labor und neuroradiologische Befunde für die Diagnose einer zerebralen Vaskulitis sprechen, gilt es abzuklären, ob es sich um eine neurologische Manifestation einer systemischen Vaskulitis handelt oder ob ausschliesslich das Zentralnervensystem betroffen ist. Die Biopsie aus betroffenen Organen sichert die Diagnose ab. Bei der primären Angiitis des ZNS (PANCS) muss eine leptomeningeale und Parenchymbiopsie erfolgen, bevor die Therapie begonnen wird.

### Arteriitis cranialis

Die Arteriitis cranialis (Arteriitis temporalis, Riesenzellarteriitis) ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters mit Erstmanifestation jenseits des 50. Lebensjahrs. In Europa beträgt die Inzidenz 18 auf 100 000 Einwohner und Jahr, die Prävalenz liegt zwischen 15 und 30 auf 100 000 Einwohner.

Bei der Arteriitis cranialis können die intrakranielle A. carotis interna oder das vertebrobasiläre Stromgebiet mitbetroffen sein. Entsprechend kommt es zu zerebralen Ischämien im Media- oder Posteriorstromgebiet. Leitsymptome sind anhaltende Kopfschmerzen und in 50 Prozent der Fälle eine assoziierte Polymyalgia rheumatica. Ein pathognomonisches Symptom stellt die Claudicatio masticatoria mit oder ohne Kieferklemme dar. Beim Kauen fester Speisen kommt es zu einer Ischämie der Masseteren, welche zu Pausen beim Essen zwingt.

Häufiger als die zerebrale Gefässbeteiligung ist die Mitteinbeziehung der Ziliararterien, was zu Amaurosis fugax, Flimmerskotomen oder irreversibler Erblindung (arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie [AION]) führen kann.

### Wegener-Granulomatose

Bei dieser systemischen Vaskulitis sind schwerpunktmäßig die Luftwege und die Nieren betroffen. Wenn die Wegener-Granulomatose auf den HNO-Bereich limitiert ist, können die Granulome zu einer Drucksymptomatik im Bereich der Schädelbasis führen. Typische neurologische Symptome hierbei sind der Exophthalmus, multiple Hirnnervensymptome (insbesondere Augenmuskelnerven, N. trigeminus und N. facialis) und rote Augen. Neurologisch sind ein Diabetes insipidus und Kopfschmerzen bei sterilen Begleitmeningitiden möglich. Die eigentliche zerebrale Angiitis tritt nur bei der generalisierten Form der Wegener-Granulomatose (mit Lungen- und Nierenbeteiligung) auf.

### Behçet-Syndrom

An das Behçet-Syndrom ist besonders bei Mitbürgern türkischer oder griechischer Abstammung zu denken. Im Mittelmeerraum ist diese Erkrankung deutlich häufiger als in Nordeuropa. Leitsymptome sind wiederholte orale Ulzerationen bei Stomatitis aphthosa in Verbindung mit Augenentzündungen. In der Regel gehen die typischen ophthalmologischen (Iridozyklitis) und dermatologischen Symptome der neurologischen Erstmanifestation um Jahre voraus. Etwa ein Drittel aller Patienten mit Behçet-Syndrom entwickeln nach durchschnittlich fünf Jahren eine neurologische Beteiligung; nur bei 3 Prozent stellen die neurologischen Symptome die Erstmanifestation der Erkrankung dar. Etwa 80 Prozent aller Patienten mit Neuro-Behçet-Syndrom erkranken unter dem Bild einer Hirnstamm- oder Stammganglienmeningoenzephalitis mit motorischen Ausfällen. Etwa 20 Prozent aller Patienten mit Neuro-Behçet-Syndrom erkranken unter dem Bild des Pseudotumor cerebri (anhaltende Kopfschmerzen, bilaterale Stauungspapillen, unauffällige zerebrale Bildgebung). Zugrunde liegt typischerweise eine Sinusvenenthrombose. Der Liquor ist typischerweise entzündlich verändert.

### Systemischer Lupus erythematoses

Beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) sind neuropsychiatrische Symptome und epileptische Anfälle häufig. Seltener kommt es zu Hirninfarkten oder einer Myelopathie. Ursächlich sind in der Regel nicht eine zerebrale Angiitis, sondern Komplikationen anderer Organmanifestationen (Embolien bei Endokarditis, Libman-Sacks-Syndrom, Enzephalopathie bei Nierenbeteiligung) oder autoantikörperbedingte Symptome (zerebrale Ischämie bei sekundärem Antiphospholipid-syndrom).

### Primäre Angiitis des ZNS

Die primäre Angiitis des zentralen Nervensystems ist eine seltene Erkrankung. Leitsymptome sind Kopfschmerzen, multilokuläre neurologische Ausfälle bei Ischämien und kognitive Einschränkungen. Der Liquor ist in der Regel entzündlich verändert, die MRI ist immer pathologisch, allerdings meist unspezifisch.

### Therapie

Die Behandlung der zerebralen Angiitis erfolgt kombiniert mit Kortikosteroiden und Immunsuppressiva. Für die zerebrale Vaskulitis selbst gibt es keine kontrollier-

ten Studien und damit auch keine evidenzbasierten Empfehlungen. In der Regel orientiert sich die Behandlung der zerebralen Angiitis an den Ergebnissen grosser Multizenterstudien für systemische Vaskulitiden.

Da es sich bei einer Beteiligung von Gehirn und Rückenmark um eine lebensgefährliche Manifestation handelt, erfolgt die Remissionsinduktion typischerweise mit Prednisolon und Cyclophosphamid. Cyclophosphamid wird als monatliche Pulstherapie parenteral gegeben (15 mg/kg Körpergewicht), parallel erfolgt jeweils eine Pulstherapie mit Prednisolon. Die nach dem modifizierten Fauci-Protokoll vorgesehenen Begleittherapien müssen ebenso wie die erforderlichen Laborkontrollen beachtet werden.

Wenn nach durchschnittlich sechs derartigen Zyklen die Remission erreicht ist, sollte auf weniger toxische Substanzen übergegangen werden. Zum Einsatz kommen Azathioprin, Methotrexat und Mycophenolatmofetil. Bei Therapieresistenz können monoklonale Antikörper wie Rituximab oder Infliximab eingesetzt werden. In Akutsituationen kommen auch die Gabe von intravenösen Immunglobulinen oder die Immunabsorption infrage.

Bei der Arteriitis cranialis erfolgt die Behandlung mittels einer Kortikosteroidmonotherapie, bei akuten neurologischen Komplikationen initial mittels Steroidpulstherapie.

**Korrespondenzadresse:**

**Prof. Dr. Peter Berlit**

**Direktor der Klinik für Neurologie**

**Alfried Krupp Krankenhaus**

**Alfried-Krupp Strasse 21**

**D-45117 Essen**

**Tel: +0049-201-434 25 27**

**E-Mail: peter.berlit@krupp-krankenhaus.de**

### Literaturangaben:

- Berlit P: Diagnosis and treatment of cerebral vasculitis. *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3: 29–42.
- Berlit P: Primary angitis of the CNS – an enigma that needs worldwide efforts to be solved. *Eur J Neurol* 2009; 16: 10–11.
- Berlit P: The differential diagnosis of isolated angitis of the CNS and bacterial endocarditis – similarities and differences. *J Neurol* 2009; 256: 792–795.
- Bley TA et al.: Diagnostic Value of High-Resolution MR Imaging in Giant Cell Arteritis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1722–1727.
- Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E: Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Systematic Review. *JAMA* 2007; 298: 655–669.
- Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB: Narrative Review: Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndromes. *Ann Intern Med* 2007; 146: 34–44.
- Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM: Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76–85.
- Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, Rasmussen Loft AG, Thomsen BS, Tvede N et al.: Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008; 35: 100–105.
- Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC, Vargas E, Banares A, Fernandez-Gutierrez: Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 136: 106–114.
- Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert JW et al. and on behalf of the European Vasculitis Study Group (EUVAS). Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1004–1010.
- Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJH, Huston J, Meschia JF et al.: Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007; 62: 442–451.

## INTERVIEW

# Behandlung der zerebralen Vaskulitiden im Schwerpunktzentrum

**Die Klinik für Neurologie mit klinischer Neurophysiologie des Alfried Krupp Krankenhauses in Essen (D) hat sich unter anderem auf die Abklärung von unklaren Schlaganfallursachen bei jüngeren Patienten spezialisiert. Eine besondere Expertise besteht in der Diagnostik und Therapie der seltenen Vaskulitiden. Prof. Peter Berlit, Chefarzt der Neurologie, gibt Auskunft über den Behandlungsablauf im Essener Schwerpunktzentrum.**

*Psychiatrie & Neurologie: Wie häufig behandeln Sie Patienten mit einer zerebralen Vaskulitis?*

**Peter Berlit:** Unser Zentrum ist auf die Behandlung der zerebralen Vaskulitiden spezialisiert. Wir sehen Patienten aus dem gesamten deutschen Raum, das heisst, auch Patienten aus Österreich oder der Schweiz. Obwohl die Erkrankung sehr selten ist, kommt diese aufgrund unserer Spezialisierung natürlich überproportional häufig vor. Oftmals sind die Patienten zwischen 20 und 40 Jahre alt. Sie leiden unter Schlaganfällen, Enzephalopathie und Kopfschmerzen. Typischerweise fehlen die charakteristischen Risikofaktoren wie Hypertonie oder Hyperlipoproteinämie. Wir klären im Kernspintogramm die Gefässentzündung ab. Zusätzlich gehört die differenzierte Blut- und Liquoruntersuchung dazu. Bestätigt die Angiografie den Verdacht, führen wir eine Gewebebiopsie durch, um die Diagnose zu bestätigen. Ist nur das Nervensystem betroffen, entnehmen wir die Biopsie zerebral und leptomeningeal dort, wo die Kernspintomografie Auffälligkeiten zeigt.

*Wie lange dauert es bis zur Diagnose?*

**Peter Berlit:** Wir benötigen für die Diagnose in der Regel weniger als eine Woche. Nach der Hirnbiopsie wird der Patient eine Nacht auf der Stroke-Unit überwacht. Dann wird die Therapie eingeleitet. Diese umfasst die Behandlung mit Kortikoiden und Immunsuppressiva. Am häufigsten diagnostizieren wir die Riesenzell-Arteriitis, die eher bei älteren Menschen vorkommt und gut auf Kortikoide anspricht.

*Was sind die häufigsten Ursachen für zerebrale Vaskulitiden?*

**Peter Berlit:** Zu unterscheiden ist zwischen autoimmun- und erregerbedingten Vaskulitiden; Letztere können viralen und bakteriellen Ursprungs sein. Bei den bakteriellen Ursachen überwiegen Infektionen mit Spirochäten, die Neuro-Lues und die Borreliose sowie die Tuberkulose. Bei bakteriell bedingten Vaskulitiden therapieren wir gezielt nach Antibiotogramm. Virale Infektionen sind mehrheitlich durch den Varizellen-Zoster-Virus bedingt. In Grossstädten ist immer auch an HIV-assoziierte Vaskulitiden zu denken. Die autoimmunvermittelten Vaskulitiden treten oft in Zusammenhang mit rheumatischen systemischen Erkrankungen auf.

*Wie sieht es mit drogenassoziierten Vaskulitiden aus?*

**Peter Berlit:** Vaskulitiden können aufgrund der Verwendung von toxischen Substanzen wie Kokain, Heroin oder Amphetaminen entstehen. Das betrifft eher das städtische Einzugsgebiet. Zu denken ist allerdings auch an medikamentenassoziierte Vaskulitiden, zum Beispiel durch Substanzen aus der Rheumatologie wie Tacrolimus oder Methotrexat.

*Wie lässt sich die zerebrale Vaskulitis von einer multiplen Sklerose abgrenzen?*

**Peter Berlit:** Kommen beim scheinbaren MS-Patienten Hinweise auf den Befall innerer Organe hinzu, beispielsweise der Gelenke, Lunge, oder wird der Patient sogar dialysepflichtig, sollte an eine Vaskulitis gedacht werden. Im Gegensatz zur MS kommt es bei einer zerebralen Vaskulitis häufiger auch zur Polyneuropathie.

*Wie sieht die Nachbetreuung aus?*

**Peter Berlit:** Insbesondere bei der isolierten ZNS-Vaskulitis können serielle Angiografien im Verlauf erforderlich werden, um die Remission festzustellen und entscheiden zu können, wann auf ein weniger toxisches Präparat als Cyclophosphamid übergegangen werden kann.

Die Mehrzahl der zerebralen und spinalen Vaskulitiden klingt über einen Zeitraum von zwei bis drei Jahren ab; Rezidive kommen aber auch nach diesem Zeitraum vor. Aus diesem Grund ist in der Regel eine Überwachung über mindestens fünf Jahre nach Erstdiagnosestellung erforderlich. Die Prognose für die neurologischen Ausfallerscheinungen ist gut.

Es wäre allerdings wünschenswert, die richtige Diagnose vor schwereren neurologischen Ausfällen, beispielsweise aufgrund eines Schlaganfalls, zu stellen. Mitunter vergehen drei bis vier Monate, bis die richtige Diagnose gestellt ist. Denn zerebrale Vaskulitiden sind ein seltenes und sehr schwierig zu diagnostizierendes Krankheitsbild.

*Prof. Peter Berlit, wir danken Ihnen für das Gespräch.*

*Das Interview führte Annegret Czernotta.*