

Zerebrale Vaskulitis

■ A. Bitsch

Neurologische Klinik, Ruppiner Kliniken GmbH, Neuruppin (D)

Summary

Bitsch A. [Cerebral vasculitis.] Schweiz Arch Neurol Psychiatr 2003;154:191–5.

Cerebral vasculitis is a rare disease. Vasculitis of autoimmune origin is most common, either as cerebral vasculitis in the course of a systemic autoimmune disease or as cerebral vasculitis with exclusive manifestation within the central nervous system (primary angiitis of the CNS). Primary angiitis of the CNS is very rare, but may be a diagnostic challenge. Systemic vasculitis syndromes affect the CNS with different frequency, sometimes first as the only manifestation of a systemic autoimmune disease. Some systemic vasculitis syndromes affect the peripheral nervous system more frequently than the CNS (e.g. polyarteritis nodosa). In particular with systemic vasculitis syndromes, interdisciplinary approaches are warranted that take into account the affected organ systems and adapt therapeutic regimens. Specific diagnosis relies on the pattern and extent of organ involvement, neuroimaging and autoantibodies in blood and cerebrospinal fluid (CSF) analyses. CSF findings are non-specific and similar to those seen in multiple sclerosis. They may be even normal. Also neuroimaging findings are non-specific. Although there may be certain patterns of findings that are typical for vasculitis and more frequent in vasculitis than in other diseases, specificity remains low. Therefore, diagnosis should – if possible – always be based on histopathological analyses. This should be performed before the initiation of immunosuppressive treatment apart from very severe cases, which do not allow delay of therapy. If there is no peripheral organ affected outside the central

nervous system, which may be biopsied less invasively, a combined biopsy of leptomeninges and cerebral parenchyma is warranted. If possible, biopsy has to be gained from a gadolinium-enhancing lesion within a clinically silent area of the brain. Treatment of cerebral vasculitis of autoimmune origin first aims at clinical and paraclinical remission. This is normally achieved by prednisolone, which in acute cases is given at a high dose intravenously for several days. In very severe cases, particularly in Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss vasculitis and systemic lupus erythematosus, prednisolone is combined with cyclophosphamide right from the beginning. Cyclophosphamide is either administered orally on a daily basis or intravenously as pulse therapy every 1–3 month. Oral cyclophosphamide long-run therapy may be more effective than intravenous pulse therapy, but has more side effects. During maintenance therapy, oral immunosuppressants like azathioprine or methotrexate are administered in order to reduce the dosage of prednisolone below the Cushing threshold.

Keywords: vasculitis; cerebral vasculitis; cerebral biopsy; primary angiitis of the nervous system

Ätiologie

Zerebrale Vaskulitiden können als Autoimmunerkrankungen isoliert im Zentralnervensystem (ZNS) oder im Rahmen systemischer Autoimmunerkrankungen auftreten (Tab. 1). Auch die nicht autoimmun bedingten Ursachen zerebraler Vaskulitiden sind vielfältig (Tab. 2). Zunehmend wichtig werden toxische Vaskulitiden – insbesondere solche, die mit Drogen assoziiert sind. Infektiöse Vaskulitiden sind selten, insbesondere da die Lues selten geworden ist. Mit steigender Häufigkeit der Tuberkulose werden aber auch die erregerebedingten Vaskulitiden wieder praktisch relevanter werden.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Andreas Bitsch
Neurologische Klinik
Ruppiner Kliniken GmbH
Fehrbelliner Strasse 38
D-16816 Neuruppin
e-mail: a.bitsch@ruppiner-kliniken.de

Tabelle 1 Nosologie der Autoimmunvaskulitiden und Kollagenosen mit ZNS-Beteiligung [1].

Grunderkrankung	ZNS-Beteiligung	typische Manifestationen und Symptome
Arteriitis temporalis (cranialis)	10%	Kopfschmerzen, Visusminderung, «Claudicatio» der Kaumuskulatur, B-Symptomatik (60%)
Churg-Strauss-Syndrom	<10%	zerebrale Granulomatose; Polyneuropathie in 50–75%
M. Behçet [2]	10–40%	Mikroinfarkte, Sinusvenenthrombose, hirnormales Psychosyndrom, Epilepsie
isolierte Angiitis des ZNS [3]	100%	Herdsymptome, hirnormales Psychosyndrom
Panarteriitis nodosa	45%	Hirninfrakte; Polyneuropathie oder Mononeuritis multiplex in 30–50%
Schönlein-Henoch-Purpura	<10%	Epilepsie, neurologische Herdsymptome
Sjögren-Syndrom	2%	aseptische Meningitis, Myelopathie, Hirninfrakte, hirnormales Psychosyndrom, Epilepsie; Polyneuropathie in 10–30%
systemischer Lupus erythematodes (SLE)	50–70%	hirnormales Psychosyndrom, Territorialinfarkte; Polyneuropathie in 10–50%
Takayasu-Arteriitis	10–35%	Hirninfrakte, Steal-Phänomene, fluktuierende Herdsymptome
Wegenersche Granulomatose [4]	25–50%	Hirnnervenausfälle, selten Hirninfrakte; Polyneuropathie in 15–30%

Pathogenese und pathologische Anatomie

Je nach Krankheitsbild sind Gefässe unterschiedlicher Grösse betroffen (Tab. 3). Typisch ist die Infiltration von Gefässwänden mit weissen Blutkörperchen – überwiegend mononukleären Zellen. Hierdurch kann die Architektur der Gefässwand wesentlich geschädigt werden (z.B. die Elastica) bis hin zur Ausbildung von Nekrosen, so dass die Permeabilität der Gefässe und damit auch der Blut-Hirn-Schranke gesteigert ist. In Extremfällen kann das Gefäss ein Aneurysma ausbilden (z.B. mykotisches Aneurysma bei septischen Pro-

zessen) oder rupturieren und zu einer intrazerebralen oder subarachnoidalen Blutung führen (selten: isolierte Blutung). Bei einigen Vaskulitiden werden Granulome gebildet. Durch die entzündlichen Prozesse in der Gefässwand wird das Gerinnungssystem aktiviert und Thromben können entstehen, die zu ischämischen Infarkten unterschiedlicher Grösse führen. Durch die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke, die Migration von mononukleären Zellen in das Hirnparenchym und die Synthese von Entzündungsmediatoren durch diese Zellen entsteht ein Ödem unterschiedlichen Ausmasses. Auch kann es durch die toxischen Entzündungsmediatoren und auch durch direkte zelluläre Zytotoxizität zu einer Schädigung von Axonen, Neuronen, Oligodendrozyten und Myelin kommen. Folge kann sowohl eine Demyelinisierung als auch ein axonaler Schaden und schliesslich eine Neurodegeneration sein [5]. Histopathologisch kann es manchmal schwer sein, eine Multiple Sklerose klar abzugrenzen. Bei der Multiplen Sklerose sind die demyelinisierten Areale aber häufig grösser und konfluierend. Dies ist bei zerebralen Vaskulitiden selten. Auch bei der Multiplen Sklerose kann es aber zu einer entzündlichen Gefässwandinfiltration kommen, die insbesondere in den Anfangsstadien der Erkrankung und bei akuten Verläufen (z.B. Typ Marburg) von einer Vaskulitis schwer zu unterscheiden ist, wenn noch keine weit reichende Demyelinisierung eingesetzt hat. Bei der Multiplen Sklerose ist die strukturelle Schädigung der Gefässwände allerdings in der

Tabelle 2 Ätiologie zerebraler Vaskulitiden.

Autoimmunerkrankungen (Tabelle 1)
erregerassoziierte Vaskulitis (Auswahl)
Viren: VZV, andere Herpesviridae, HBV, HCV, HIV
Bakterien: <i>T. pallidum</i> , <i>Borrelia</i> , <i>Pneumokokken</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Pilze: <i>Aspergillus</i>
alle Formen septischer Erkrankungen
toxische Vaskulitis
Kokain
Ecstasy u.a. Designerdrogen
Medikamente (Hydralazin, Phenytoin, Thyreostatika, Thiazide, Penizillin, Sulfonamide, Morphin)
paraneoplastische Vaskulitis (vermutlich autoimmune Pathogenese)

Tabelle 3 Nosologie der Vaskulitiden nach der Grösse der überwiegend betroffenen Gefässe.

grosse Arterien	
	Arteriitis cranialis
	Takayasu-Arteriitis
mittlere und kleine Arterien	
	Polyarteriitis nodosa (klassisch)
	Kawasaki-Syndrom
kleine Arterien	
	mikroskopische Polyangiitis
	Wegenersche Granulomatose
	Churg-Strauss-Vaskulitis
	Hypersensitivitätsvaskulitis
	Drogen-/Medikamenten-induzierte Vaskulitis
	essentielle Kryoglobulinämie

Regel nicht so stark ausgeprägt wie bei der Vaskulitis, Nekrosen kommen praktisch nicht vor. Ausserdem sind praktisch ausschliesslich kleine Gefässe betroffen. Bei der Vaskulitis findet sich häufig eine Beteiligung leptomenigealer Gefässe (auch diagnostisch verwertbar!), bei der Multiplen Sklerose ist das die Ausnahme.

Bei bakteriellen Vaskulitiden, insbesondere den septischen, sind die destruktiven Gefässwandveränderungen stärker ausgeprägt, Granulozyten können das Bild dominieren. Es können Mikroabszesse entstehen. Auch (Mikro-)Blutungen sind hier häufiger als bei den autoimmunen oder vira-

len Vaskulitiden. Sekundäre immunpathologische Prozesse spielen bei erregerassoziierten Vaskulitiden möglicherweise eine grössere Rolle als die direkte Einwirkung von Bakterien oder Bakterienbestandteilen. Dies drückt sich auch darin aus, dass Vaskulitiden im Rahmen bakterieller Erkrankungen in der Regel erst im Verlauf entstehen – trotz adäquater antibiotischer Therapie – und häufig auf eine immunsupprimierende Therapie mit Kortikosteroiden ansprechen. Bei jedem Verdacht auf eine erregerassoziierte Vaskulitis sollte im Falle einer Biopsie der Erregernachweis im Gewebe versucht werden.

Die histopathologischen Veränderungen können fokal, multifokal (typisch), disseminiert oder diffus auftreten. Letzteres kommt besonders häufig beim systemischen Lupus erythematodes vor, bei dem allerdings nicht immer eine Vaskulitis, sondern häufig auch direkte Antikörpereffekte für die ZNS-Beteiligung verantwortlich sind. Das klinische Bild wird beim diffusen Befall eher von einem hirnrorganischen Psychosyndrom geprägt als von neurologischen Herdsymptomen. Auch das Rückenmark kann in den vaskulitischen Prozess mit einbezogen werden; nur selten ist dies aber isoliert der Fall.

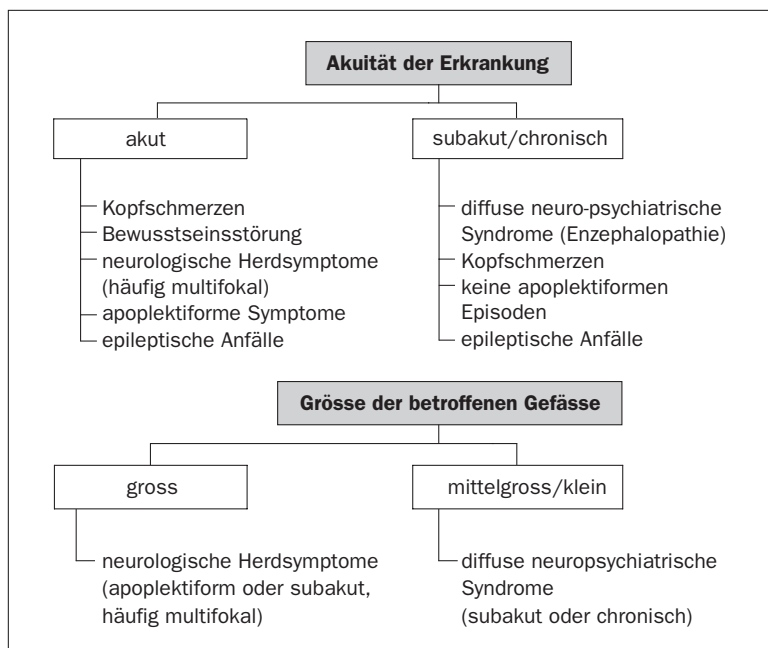
Klinische Symptomatik

Die Ausprägung der klinischen Symptomatik hängt von verschiedenen Kriterien ab (Abb. 1). Insgesamt ist das klinische Bild ausserordentlich bunt und unspezifisch. Kopfschmerzen finden sich häufig. Immer ist nach anderen Organmanifestationen zu suchen. Die Inspektion der Haut sollte immer zur Routineuntersuchung gehören.

Diagnostik

Die Diagnostik beginnt bei klinischem Verdacht zunächst mit nicht oder wenig invasiven Methoden zum Nachweis einer entzündlichen Erkrankung (Blut: allgemeine Entzündungszeichen, Autoantikörper) und einer Pathologie im Hirn- oder Rückenmarkparenchym (MRT, evozierte Potentiale) und der hirnersorgenden Gefässe (Doppler/Duplexsonographie, MRA, DSA) [6, 7]. Typisch sind multilokuläre Hirninfarkte, die häufig an der Grenze von Rinde und Mark gelegen sind (zumeist Aussparung der U-Fasern), und multiple Stenosen, Verschlüsse und Einschnürungen der zerebralen Gefässe. MRT und DSA werden bei der Diagnostik der zerebralen Vaskulitiden aber häufig überschätzt – sowohl was Sensitivität als

Abbildung 1 Klinische Symptomatik zerebraler Vaskulitiden.



auch was Spezifität anbelangt. Neuere bildgebende Verfahren lassen hoffen, dass es bald möglich sein wird, den Entzündungsprozess der Gefässwände – insbesondere grosser Gefässe – nicht-invasiv darzustellen, z.B. mittels Anreicherung radioaktiver Substanzen (FDG-SPECT oder FDG-PET) [8]. Der reine Nachweis einer Minderperfusion z.B. mittels SPECT reicht nicht aus, um die Diagnose Vaskulitis zu erhärten. Duplexsonographisch kann manchmal das Ödem der Gefässwand nachgewiesen werden, v.a. bei der Arteriitis temporalis [9]. Insgesamt sind alle genannten bildgebenden Befunde aber unspezifisch.

Der nächste Schritt in der Diagnostik ist der Versuch des Nachweises einer Entzündung im Liquor. Nicht wenige zerebrale Vaskulitiden gehen aber ohne Liquorveränderung einher. Wenn Liquorveränderungen nachweisbar sind (i.d.R. leichte mononukleäre Pleozytose, ggf. auch intrathekale IgG-Synthese), dann sind auch diese unspezifisch und lassen sich häufig von denjenigen bei der Multiplen Sklerose nicht unterscheiden [10]. Im Falle einer Pleozytose kann diese in der Regel als Aktivitätsparameter genutzt werden. Hilfreich bei der nosologischen Zuordnung sind Autoantikörperbestimmungen im Blut. Das Ausmass dieser Untersuchungen sollte von der klinischen Konstellation (z.B. Beteiligung anderer, extrazerebraler Organe) bestimmt werden. Bei Verdacht auf eine erregerassoziierte Vaskulitis erfolgt die entsprechende mikrobiologische Diagnostik, wobei insbesondere bei den viralen Erkrankungen und der Lues dem Nachweis einer spezifischen intrathekalen Antikörpersynthese grosse Bedeutung zukommt [10].

In der Regel ist eine histologische Sicherung der Diagnose anzustreben, da die Therapie nicht selten nebenwirkungsreich ist und über Monate bis Jahre erfolgt. Eine Ausnahme ist der M. Behçet, der anhand klinischer Kriterien diagnostiziert wird. Es sollte zunächst der Versuch unternommen werden, auf wenig invasive Weise periphere Organe zu biopsieren (z.B. Lymphknoten, Haut). Auch die tiefe Rektumbiopsie kann hilfreich sein. Über ihre Wertigkeit als Screening-Methode besteht jedoch keine Einigkeit. Sollten alle diese Massnahmen keine exakte Diagnose erlauben, so kann bei Beteiligung des peripheren Nervensystems und/oder der Muskulatur eine Nerv/Muskel-Biopsie erfolgen. Ist dies nicht der Fall, so ist eine kombinierte leptomenigeale und Hirnparenchympiopsie notwendig, deren Sensitivität bei adäquater Auswahl des Biopsieortes (Gadolinium-aufnehmende Läsion) bei etwa 75% liegt [11]. In der Hand des erfahrenen Neurochirurgen ist das Risiko gering, vorausgesetzt, es findet sich

eine geeignete Biopsiestelle in einer klinisch stummen Region. Vor allem bei der isolierten Angiitis des ZNS stellt die leptomenigeale und Hirnparenchympiopsie nahezu die einzige Möglichkeit dar, eine klare Diagnose zu stellen.

Therapie

Basis der Therapie [12] ist eine möglichst exakte Diagnose. Die Entscheidung zu einer Biopsie sollte vor Einleitung einer Therapie getroffen werden, da nach Beginn einer immunsuppressiven Therapie die Aussagekraft der histologischen Untersuchungen reduziert wird. Nur in Fällen mit perakutem Verlauf oder bei drohender akuter Entstehung irreversibler neurologischer Defizite (z.B. Visusverlust) muss umgehend eine Therapie erfolgen. Dann sollte eine Biopsie in den darauffolgenden Tagen durchgeführt werden. Beispielsweise bei der Arteriitis temporalis kann so auch noch 1–2 Wochen nach Beginn der Kortikosteroidtherapie eine exakte Diagnose gestellt werden [13].

Bei autoimmunen Vaskulitiden wird beim akuten Verlauf zunächst eine Stosstherapie mit (Methyl)Prednisolon über 3–5 Tage mit jeweils 1 g i.v. durchgeführt, bevor auf eine orale Erhaltungstherapie von zunächst 1 mg/kg umgestellt wird. Ist die Erkrankung dennoch progredient oder auch nach 2 Wochen noch unverändert, so erfolgt in der Regel eine Cyclophosphamid-Pulstherapie (v.a. bei Wegenerscher Granulomatose, Churg-Strauss-Vaskulitis, SLE, Polyarteriitis nodosa). Bei chronischen oder subakuten Verläufen wird zunächst eine kombinierte Therapie aus Prednisolon (oral) und einem oralen Immunsuppressivum (z.B. Azathioprin) verabreicht. Nur die Arteriitis temporalis wird zumeist mittels Monotherapie bestehend aus Prednisolon behandelt. Orale Immunsuppressiva haben sich hier kaum bewährt. Kürzlich hat eine klinische Studie keinen Vorteil einer kombinierten Therapie mit Prednisolon und Methotrexat zeigen können [14]. Nach Erreichen einer klinischen (und paraklinischen) Remission wird Prednisolon über Monate langsam auf eine niedrige Dosis, die unterhalb der Cushing-Schwelle liegt, vermindert.

Bei der isolierten Angiitis des Zentralnervensystems ist häufig eine Kombination aus Prednisolon und Cyclophosphamid für längere Zeit notwendig, ebenso bei der Wegenerschen Granulomatose und der Panarteriitis nodosa. Ob die intravenöse Cyclophosphamid-Pulstherapie oder die tägliche orale Therapie besser ist, bleibt weiter umstritten. Das Ausmass der Nebenwirkungen ist bei der intravenösen Pulstherapie etwas günstiger,

der remissionserhaltende Effekt scheint aber bei der kontinuierlichen oralen Therapie grösser zu sein.

Bei allen Vaskulitiden muss immer auch der Einsatz von gerinnungsaktiven Substanzen zur Prophylaxe ischämischer Ereignisse geprüft werden. Die Datenlage hierzu ist allerdings schlecht. Bei Thrombosen von Hirnvenen und/oder -sinus (z.B. M. Behçet, SLE) ist die orale Antikoagulation indiziert [15]. Sind grosse arterielle Gefässe betroffen, sollte eine Thrombozytenaggregationshemmung eingeleitet werden. Kommt es während dieser zu einem Rezidiv einer zerebralen Ischämie, ist eine orale Antikoagulation oder eine kombinierte Einstellung auf zwei Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. ASS und Clopidogrel) indiziert.

Erregerassoziierte Vaskulitiden werden kombiniert antibiotisch/antiviral und immunsuppressiv (Kortikosteroide, ggf. Cyclophosphamid) behandelt.

Literatur

- 1 Berlit P. Neurologische Manifestationen von Kollagenosen und Vaskulitiden. *Akt Neurol* 2000;27:405–11.
- 2 Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain* 1999;122:2183–94.
- 3 Rehman HU. Primary angiitis of the central nervous system. *J R Soc Med* 2000;93:586–8.
- 4 de Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, Gross WL, Reinhold-Keller E. Standardized neurologic evaluations of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol* 2001;58:1215–21.
- 5 Brooks WM, Sabet A, Sibbitt WL Jr, Barker PB, van Zijl PC, Duyn JH, et al. Neurochemistry of brain lesions determined by spectroscopic imaging in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997;24:2323–9.
- 6 Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multidisciplinary approach. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:30–8.
- 7 Pomper MG, Miller TJ, Stone JH, Tidmore WC, Hellmann DB. CNS vasculitis in autoimmune disease: MR imaging findings and correlation with angiography. *Am J Neuroradiol* 1999;20:75–85.
- 8 Hara M, Goodman PC, Leder RA. FDG-PET finding in early-phase Takayasu arteritis. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:16–8.
- 9 Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997;337:1336–42.
- 10 Felgenhauer K, Beuche W. Labordiagnostik neurologischer Erkrankungen. Stuttgart: Thieme; 1999.
- 11 Alrawi A, Trobe JD, Blaivas M, Musch DC. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1999;53:858–60.
- 12 Berlit P. Zerebrale Vaskulitis. In: Diener HC, Hacke W, Hrsg. Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme; 2002.
- 13 Levine SM, Hellmann DB. Giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:3–10.
- 14 Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB, Guillemin L, Stone JH, Schousboe J, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1309–18.
- 15 Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GR. Anti-aggregant and anticoagulant therapy in systemic lupus erythematosus and Hughes' syndrome. *Lupus* 2001;10:241–5.