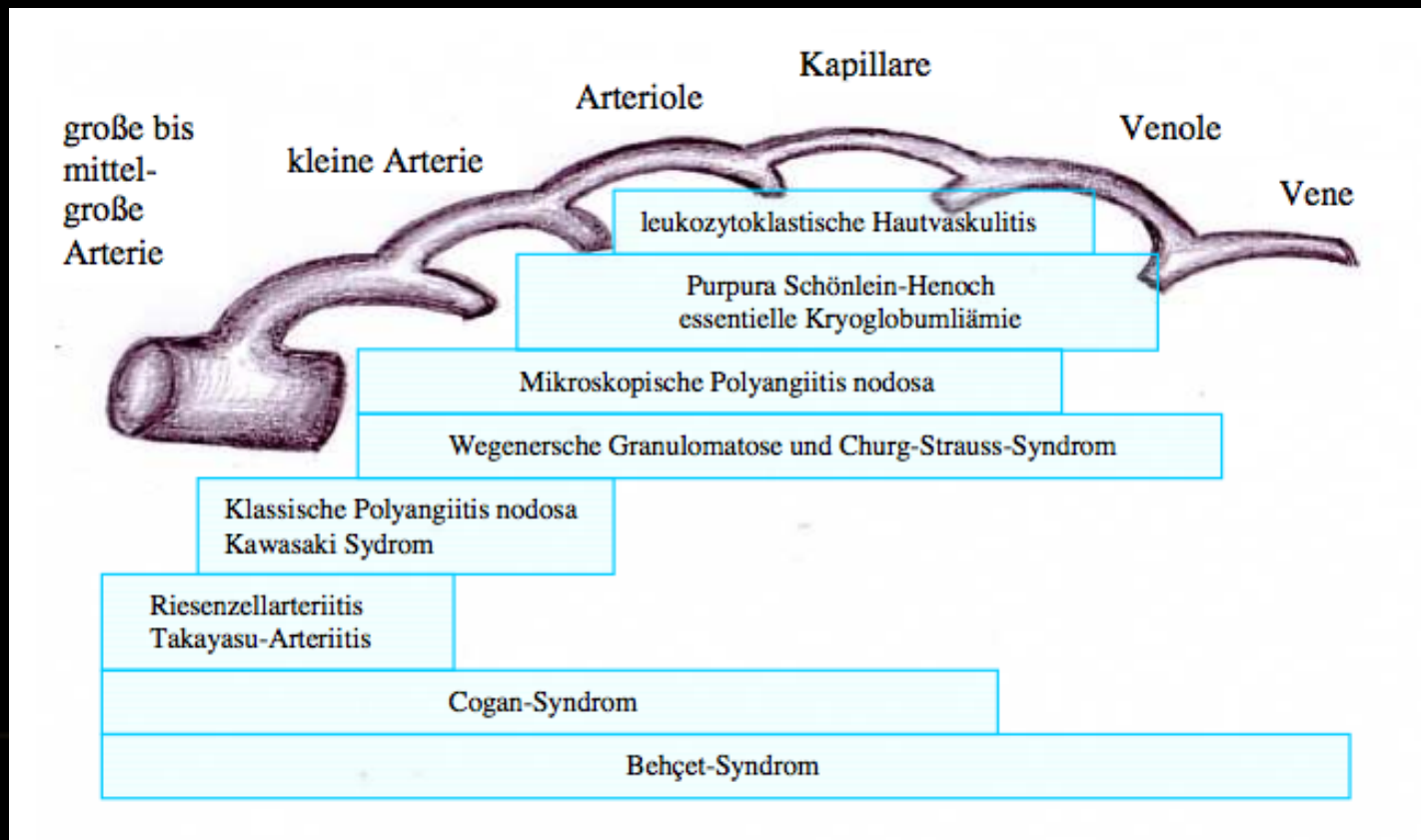


# VASKULITIDEN

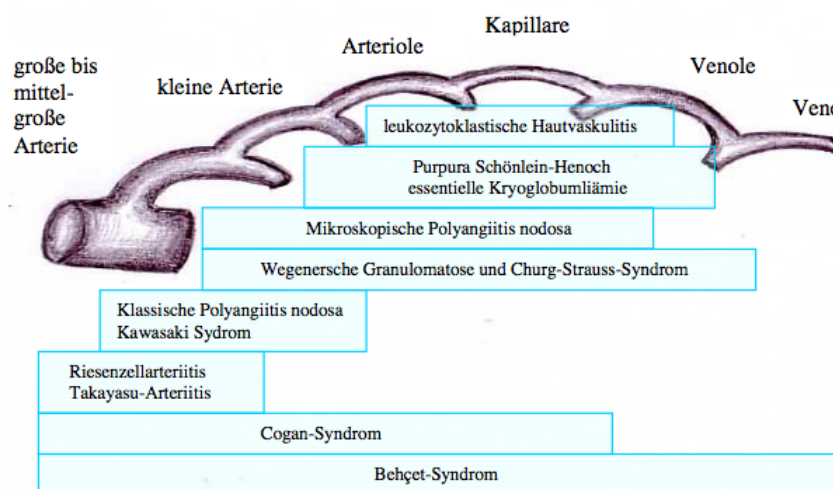
---

OA Dr Philipp Simeschitz

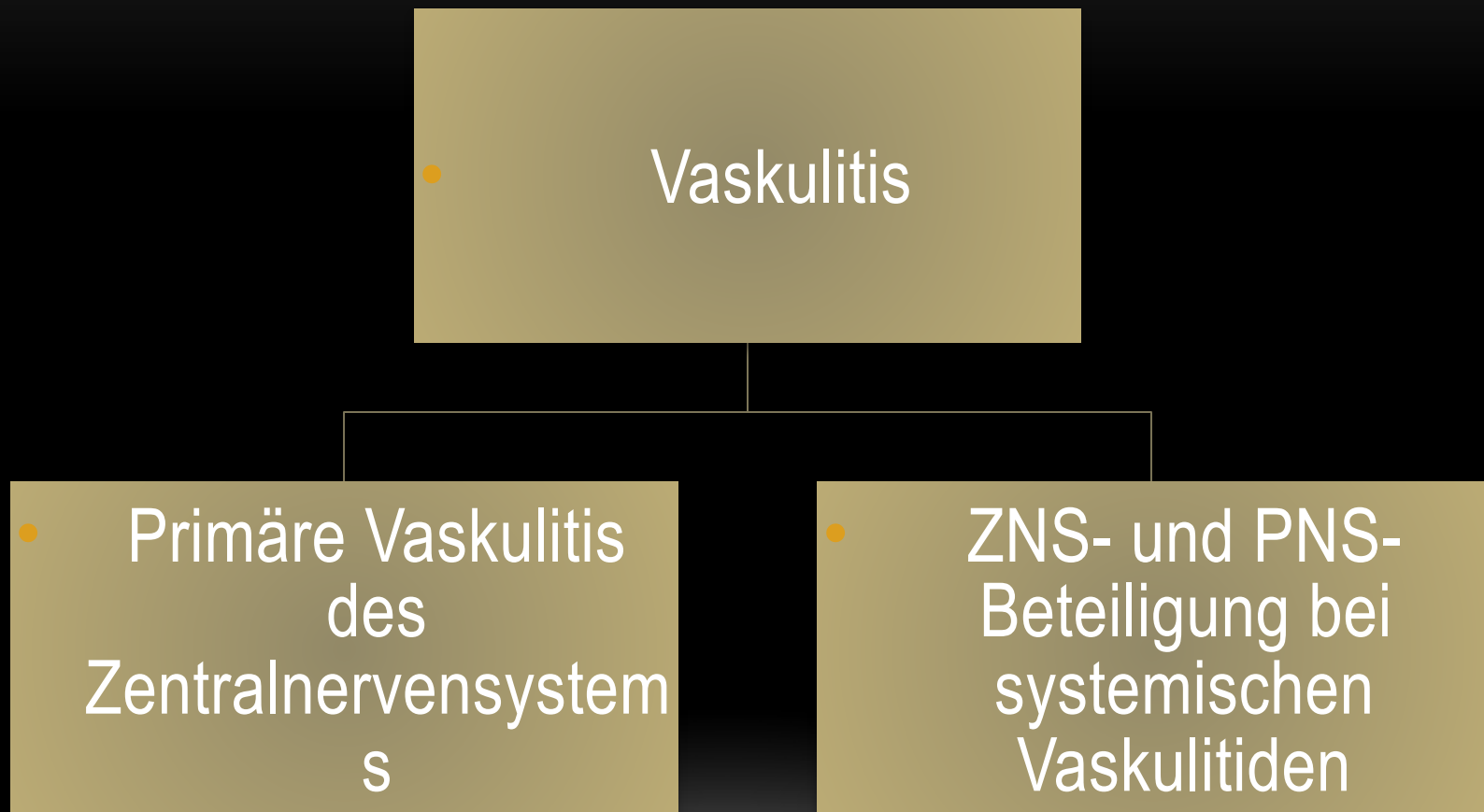
- Der Begriff „Vaskulitis“ bezeichnet eine Entzündung von Blutgefäßen. Sowohl Arterien wie auch Venen aller Größen können hierbei betroffen sein



Gefäßgrößen	
<b>groß</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Riesenzellarteriitis (RZA)</li> <li>– Takayasu-Arteriitis (TA)</li> </ul>
<b>mittel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Polyarteriitis nodosa (PAN)</li> <li>– Kawasaki-Erkrankung (KD)</li> </ul>
<b>klein (mit ANCA)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)</li> <li>– mikroskopische Polyangiitis (MPA)</li> <li>– eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)</li> </ul>
<b>klein (mit Immunkomplexen)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– kryoglobulinämische Vaskulitis (CV)</li> <li>– Behçet-Syndrom (BD)</li> <li>– Kollagenosen (SLE, MCTD, SS)</li> </ul>



# VASKULITIDEN



- PRIMÄRE ANGIITIS  
DES ZNS

---

# PRIMÄRE ANGIITIS DES ZNS

- Die primäre Angiitis des ZNS ist ein seltenes, alle Altersgruppen betreffendes Krankheitsbild, welches ohne bioptische Sicherung wahrscheinlich zu häufig diagnostiziert wird.
- Die Symptome sind unspezifisch und können nicht von anderen Erkrankungen diskriminieren
- Enzephalopathie mit kognitiven und affektiven Auffälligkeiten,
- anhaltende Kopfschmerzen
- multifokale Symptome bei rezidivierenden Ischämien oder Blutungen
- epileptische Anfälle
- Das Rückenmark kann mitbetroffen sein, selten manifestiert sich die PACNS ausschließlich spinal

# PRIMÄRE ANGIITIS DES ZNS

- Es handelt sich um eine ätiologisch unklare Entzündung der kleinen und mittleren Gefäße ausschließlich des Zentralnervensystems, wobei sich die Entzündung histologisch mit Nachweis einer granulomatösen Gefäßwandentzündung mit und ohne  $\beta$ -Amyloid-Ablagerung, mit transmuralen lymphozytären Infiltraten oder fibrinoiden Nekrosen der Gefäßwand zeigt
- Unterschieden wurden eine Small-Vessel-Variante (SV-PACNS) mit hohem Rezidivrisiko und eine Medium-Vessel-Variante (MV-PACNS) mit besserer Prognose

### Erweiterte Diagnosekriterien der primären Angiitis des ZNS (PACNS, nach Birnbaum & Hellmann 2009)

#### **definitive Diagnose einer PACNS**

Die definitive Diagnose einer PACNS kann nur dann gestellt werden, wenn diese bioptisch gesichert wurde.

#### **wahrscheinliche Diagnose einer PACNS**

Wenn eine bioptische Sicherung der Diagnose einer PACNS nicht erfolgt ist, so kann die wahrscheinliche Diagnose einer PACNS nur dann gestellt werden, wenn angiographisch ein typischer und MR-tomographisch ein pathologischer Befund neben einem für die PACNS charakteristischen Liquorprofil vorhanden sind.



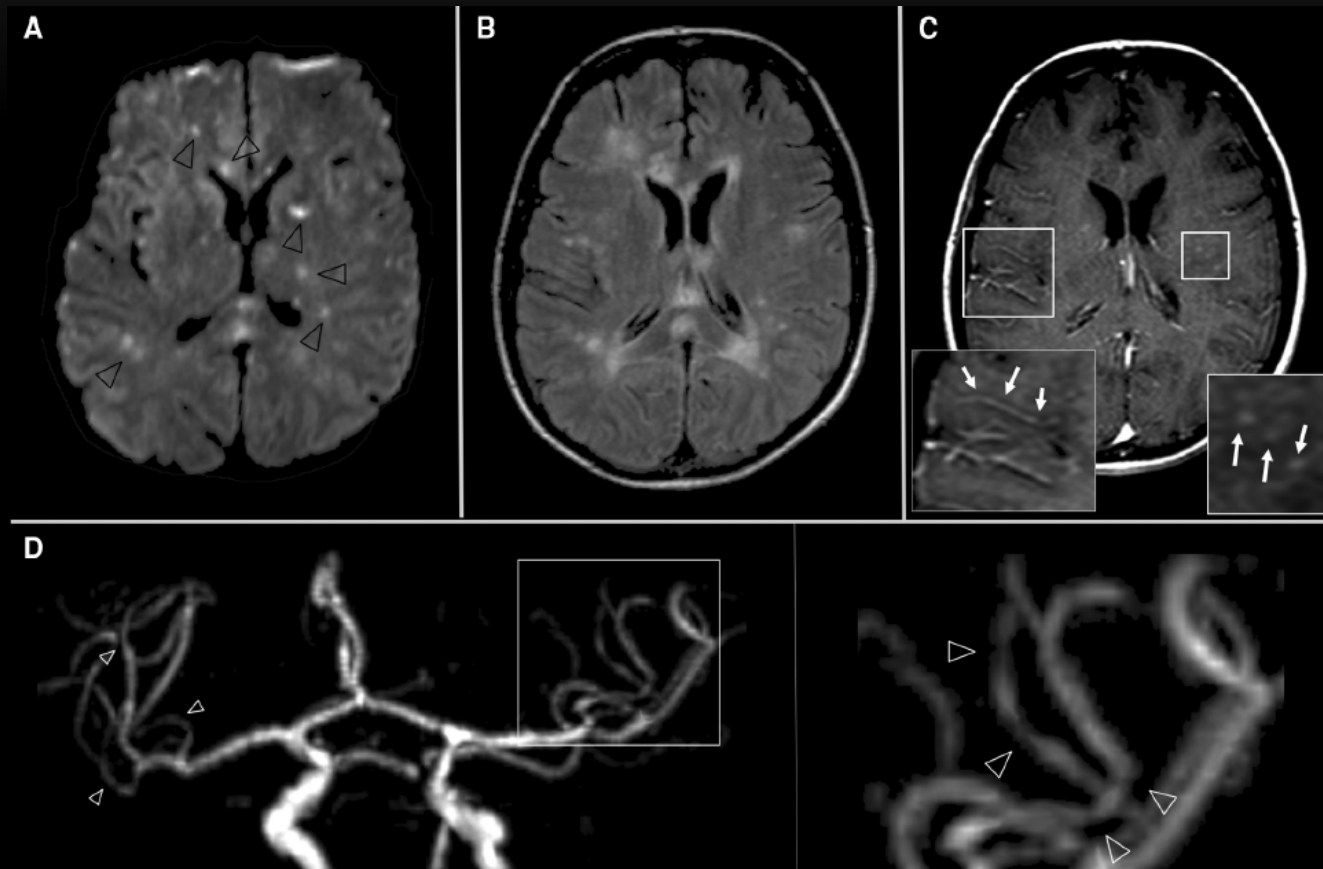
# ANAMNESE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNG

- Eine gewissenhafte Anamnese und klinische Untersuchung können einen Großteil der Differenzialdiagnosen unwahrscheinlich machen.
- Die Anamnese sollte eine detaillierte Familienanamnese und die Frage nach auslösenden Faktoren (u.a. Drogen) beinhalten.
- Bei der klinischen Untersuchung sollte auf rheumatologische und dermatologische Symptome wie z.B. eine Livedo racemosa oder Angiokeratome, Hinweise auf Dysmorphien oder eine Bindegewebserkrankung wie Hyperlaxidität der Haut und Gelenke geachtet werden. Die Anwesenheit all dieser erfragten und untersuchten Symptome macht eine PACNS unwahrscheinlich.
- Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß werden bei der PACNS nur selten beschrieben (Salvarani, Brown et al. 2007).
- Differenzialdiagnostisch müssen eine hereditäre Vasopathie, ein Morbus Fabry, eine Bindegewebserkrankung und eine infektiöse Genese besonders bedacht werden.

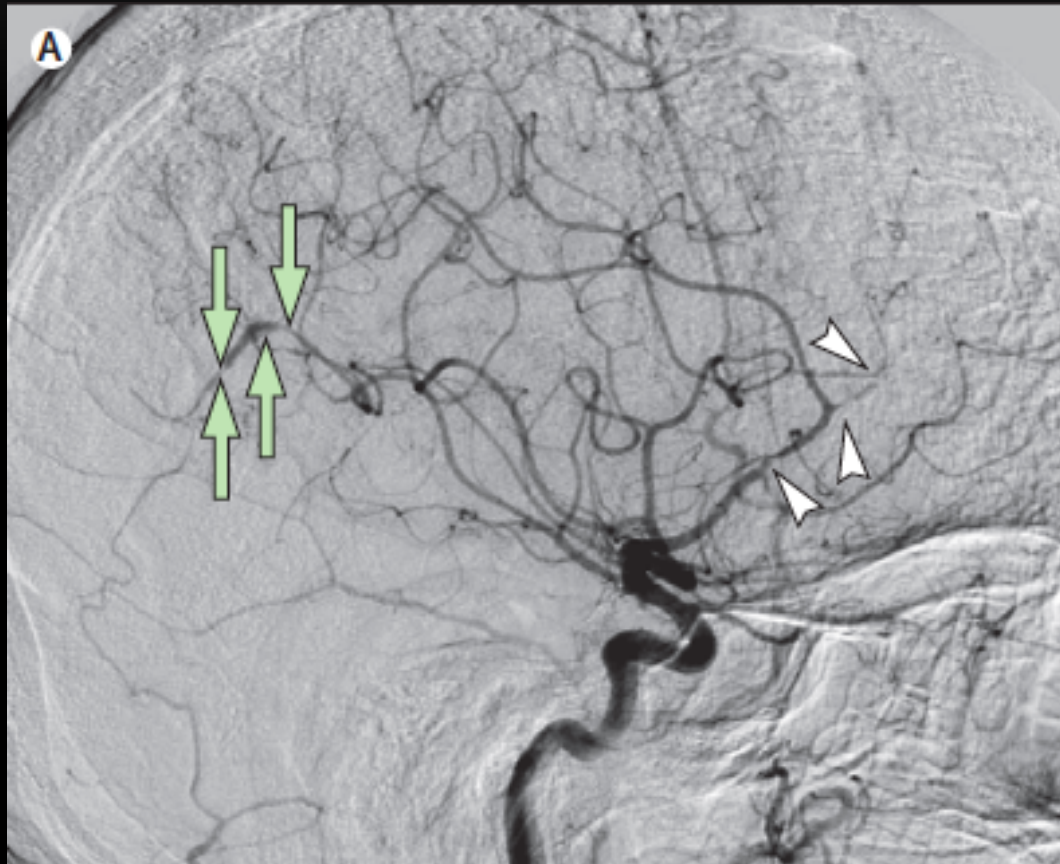
# MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE

- Eine PACNS ist bei unauffälligem MRT sehr unwahrscheinlich (Birnbaum & Hellmann 2009).
- MR-tomographisch zeigen sich multifokale Läsionen in der weißen Substanz, die MR-Angiographie zeigt nicht immer Auffälligkeiten (47–59%) (Salvarani, Brown et al. 2007, White, Hadley et al. 2007).
- Die PACNS kann in der MRT tumorähnlich imponieren (Molloy, Singhal et al. 2008, Lee, Kim et al. 2009, Tanei, Nakahara et al. 2011)
- Bei der MR-tomographischen Diagnostik der ZNS- Vaskulitis sollten diffusionsgewichtete Aufnahmen und ADC-maps mitgefertigt werden, da unterschiedlich alte Veränderungen (White, Hadley et al. 2007) und die ischämische Natur der Läsionen differenzialdiagnostisch verwertbar sind. Gradientenecho-Sequenzen können diagnostisch wichtige, petechiale Hämorrhagien darstellen (Ay, Sahin et al. 2002).

# MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE

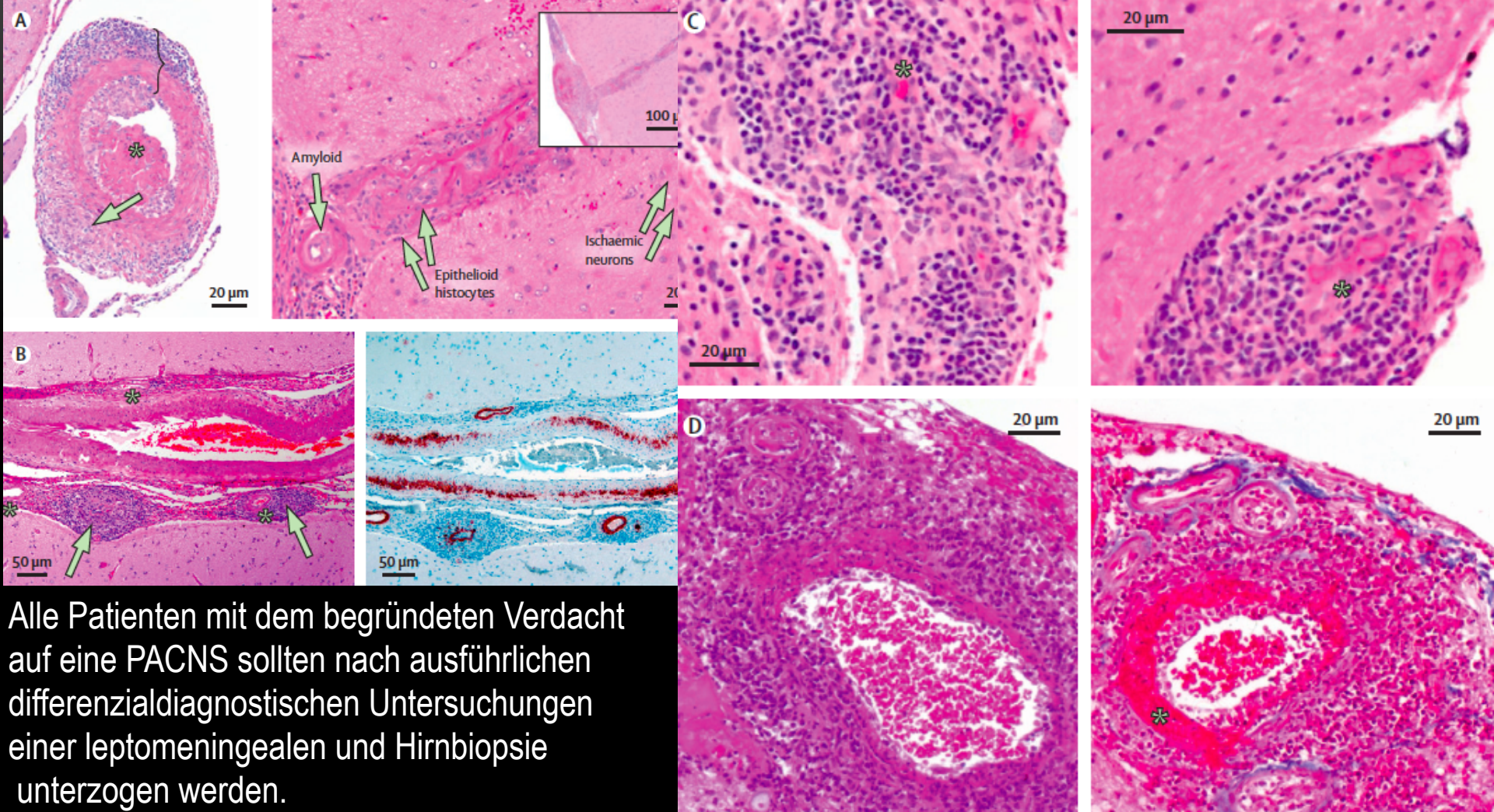


# DIGITGALE SUBTRAKTIONSSANGIOGRAPHIE



# LABOR UND LIQUORBEFUNDE

- Im Serum sind allenfalls Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit [BSG] und C-reaktives Protein [CRP] erhöht, dies jedoch bei weniger als einem Viertel der Patienten (Salvarani, Brown et al. 2007). Die sonstige serologische Labordiagnostik dient dem Ausschluss von Differenzialdiagnosen.
- Da der Liquor in 90% eine pathologische lymphomonozytäre Pleozytose oder eine Eiweißerhöhung zeigt (Berlit & Kraemer 2014, Salvarani, Brown et al. 2015, Becker, Horn et al. 2017), macht ein regelrechter Liquorbefund eine PACNS unwahrscheinlich. Die Zellzahl- und Proteinerhöhungen sind nur leicht oder moderat ausgeprägt.
- Eine bei Pleozytose  $> 250/\mu\text{l}$  sollte an andere, v.a. infektiöse Erkrankungen gedacht werden (Birnbäum & Hellmann 2009). Entscheidend ist die Liquordiagnostik zum Nachweis oder Ausschluss von Infektionen.



Alle Patienten mit dem begründeten Verdacht auf eine PACNS sollten nach ausführlichen differenzialdiagnostischen Untersuchungen einer leptomenigealen und Hirnbiopsie unterzogen werden.

histologische Muster der PACNS:

- granulomatös mit multinukleären Zellen, oft auch mit Beta-Amyloid-Ablagerungen (58%),
- lymphozytäre Vaskulitis (28%)
- nekrotisierende Vaskulitis mit fibrinoiden Nekrosen und häufig intrazerebralen Blutungen (14%) (Miller, Salvarani et al. 2009, Salvarani, Brown et al. 2017).

Differenzialdiagnosen der PACNS	
andere entzündliche Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Autoimmunenzephalitiden</li> <li>- Susac-Syndrom</li> </ul>
noninflammatorische Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Atherosklerose</li> <li>- Neurofibromatose</li> <li>- fibromuskuläre Dysplasie, Ehlers-Danlos IV, Marfan-Syndrom</li> <li>- genetische Mikroangiopathien (COL4A1, CTC1, TREX)</li> <li>- CADASIL, CARASIL</li> <li>- Leukodystrophien</li> <li>- MELAS</li> <li>- idiopathische Moyamoya-Erkrankung</li> <li>- Morbus Fabry</li> <li>- Sneddon-Syndrom</li> <li>- Hyperkoagulabilität</li> </ul>
demyelinisierende Syndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Multiple Sklerose</li> <li>- ADEM</li> <li>- NMOSD</li> </ul>
ZNS-Beteiligung bei systemischer Vaskulitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Großgefäßvaskulitiden: Riesenzellarteriitis, Takayasu-Arteriitis</li> <li>- Mittelgefäßvaskulitiden: Polyarteriitis nodosa, Kawasaki-Erkrankung</li> <li>- Kleingefäßvaskulitiden: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ANCA-assoziierte Vaskulitiden (Granulomatose mit Polyangiitis, mikroskopische Polyangiitis, eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis)</li> <li>- Immunkomplex-assoziierte Erkrankungen (IgA-Vaskulitis – Purpura Schönlein-Henoch, kryoglobulinämische Vaskulitis)</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Embolien einer subakuten bakteriellen</li> </ul>

Differenzialdiagnosen der PACNS	
Beteiligung bei Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endokarditis</li> <li>- VZV-Vasopathie</li> <li>- HSV, HIV, Hepatitis B, C, Parvoviren, Borrelien, Lues, Tuberkulose, Rickettsien, Pilze, Protozoen</li> <li>- parainfektiose Syndrome</li> </ul>
Beteiligung bei Systemerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Systemischer Lupus erythematodes</li> <li>- Sjögren-Syndrom</li> <li>- Sklerodermie</li> <li>- Neurosarkoidose</li> <li>- Neurobehçet</li> </ul>
Reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrome	
medikamentöse oder drogeninduzierte Syndrome	
maligne Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- primäres ZNS-Lymphom</li> <li>- intravaskuläre Lymphome</li> <li>- lymphomatoide Granulomatose</li> </ul>

# THERAPIE

- Grundsätzlich sollt die Therapie mit Glucocorticoiden oder gar Immunsuppressiva als „blinde“ Therapie vermieden werden. Die publizierten (empirischen) Kriterien verlangen zur Einleitung einer immunsuppressiven Therapie zumindest den histopathologischen Ausschluss einer anderen Erkrankung (Berlit & Kraemer 2014)
- Die Therapie der Wahl besteht aus der Gabe von 1 mg/kg KG Glucocorticoiden nach initialer Pulstherapie und Cyclophosphamid 0,75 g pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche.
- Aufgrund des Nebenwirkungsprofils von CYC raten viele Autoren nach einer CYC-Therapie von 6 Monaten zu einer Erhaltungstherapie mit *AZA*, *MMF* oder *MTX*



# REVERSIBLES CEREBRALES VASOKONSTRIKTIONSSYNDROM

	PCNSV	RCVS
Precipitating factor	None	Post-partum onset or onset after exposure to vasoactive substances
Onset	More insidious, progressive course	Acute onset followed by a monophasic course
Headaches	Chronic and progressive	Acute, thunderclap type
CSF findings	Abnormal (leucocytosis and high total protein concentration)	Normal to near normal
MRI	Abnormal in almost all patients	Normal in 70% of patients
Angiography	Possibly normal; otherwise, diffuse abnormalities are often indistinguishable from RCVS; irregular and asymmetrical arterial stenoses or multiple occlusions are more suggestive of PCNSV; abnormalities might be irreversible	Always abnormal, strings of beads appearance of cerebral arteries; abnormalities reversible within 6–12 weeks
Cerebral biopsy	Vasculitis	No vasculitic changes
Drug treatment	Prednisone with or without cytotoxic agents	Nimodipine

PCNSV=primary CNS vasculitis. RCVS=reversible cerebral vasoconstriction syndrome. CSF=cerebrospinal fluid.

**Table 2: Characteristics of primary CNS vasculitis and reversible cerebral vasoconstriction syndrome**

# ZNS- UND PNS- BETEILIGUNG BEI SYSTEMISCHEN VASKULITIDEN

---

# ZNS- UND PNS-BETEILIGUNG BEI SYSTEMISCHEN VASKULITIDEN

- Bei der Mehrzahl der systemischen Vaskulitiden handelt es sich um immunologisch bedingte Entzündungen der Gefäßwand, wobei in der Auslösung Autoantikörper, zirkulierende Immunkomplexe und zellvermittelte Immunprozesse eine Rolle spielen.
- Eine Miteinbeziehung des zentralen Nervensystems führt zu Kopfschmerzen, multifokalen Symptomen und Enzephalopathie.
- Die Beteiligung des peripheren Nervensystems zeigt sich oft unter dem Bild der asymmetrischen schmerzhaften Mononeuritis multiplex.
- Die Diagnose stützt sich auf das klinische Verteilungsmuster, Laborbefunde sowie den bioptischen Nachweis der Gefäßwandentzündung.

# ZNS- UND PNS-BETEILIGUNG BEI SYSTEMISCHEN VASKULITIDEN

- Differenzialdiagnostisch muss bei Kleingefäßvaskulitiden an das Auftreten im Rahmen von Infektionen (Retrovirus-assoziiert, bei chronischen Hepatitiden mit oder ohne Kryoglobulinämie und postinfektiös bei Borreliose, VZV oder Zytomegalie) gedacht werden.
- Angiitiden kommen auch im Rahmen lymphoproliferativer Erkrankungen oder paraneoplastisch bei Karzinomen vor.
- medikamenten- oder drogeninduzierten Vaskulopathie (insbesondere eines RCVS) als Differenzialdiagnose (Penicillamin, Propylthiouracil, Tacrolimus, Amphetamin, Heroin und Kokain) zu denken (Calabrese, Dodick et al. 2007, Treadwell & Robinson 2007).

# KLINISCHE SYMPTOME

- Typische Warnsymptome sind subfebrile Temperaturen, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Abgeschlagenheit
- Es gibt eine Reihe von systemischen Symptomen, die besonders verdächtig auf Vaskulitiden sind.
- Blutiger Schnupfen, Deformierungen der Nase (Sattelnase), das rote Auge (Episkleritis und Uveitis), Proteinurie, Ödeme, Oligurie und neu aufgetretene arterielle Hypertonie als Hinweis auf eine Nierenbeteiligung, obstruktive Lungensymptome als Hinweis auf ein Asthma bronchiale sowie Veränderungen der Haut und ihrer Anhangsorgane (palpable Purpura, Erythema nodosum, Nagelfalznekrosen, Ulzerationen, Raynaud-Symptomatik) sind als Symptome besonders verdächtig auf eine Vaskulitis.

# DIAGNOSTIK

- Vor Einleitung einer Therapie muss eine Zuordnung der Erkrankung erfolgen. Das gilt im Besonderen für die Gabe von Glucocorticoiden
- Erhöhung der Akute-Phase-Proteine BSG und CRP,
- ein Komplementverbrauch (bei Immunkomplexvaskulitiden),
- eine Leuko- und Thrombozytose
- hypochrome Anämie
- mikroskopische Urinsedimentuntersuchung mit Nachweis von dysmorph veränderten Erythrozyten (sogenannten Akanthozyten) oder Erythrozytenzylindern geben starke Hinweise auf eine glomeruläre Nierenbeteiligung und kann auch im Verlauf der Erkrankung als Aktivitätsmarker gewertet werden
- Stets gehört zur Labordiagnostik bei vermuteter neurologischer Beteiligung die genaue Liquoranalyse, welche auch die isoelektrische Fokussierung zum Nachweis oligoklonaler Banden umfassen sollte

# DIAGNOSTIK

- Besteht der Verdacht auf eine PAN, ist die Hepatitis-Serologie erforderlich, da in bis zu 60% eine Hepatitis B oder C vorliegt.
- Bei Verdacht auf andere systemische Vaskulitiden sollte stets die Suche nach Antikörpern gegen das Zytoplasma neutrophiler Leukozyten erfolgen (ANCA), wobei die EGPA und die mikroskopische Polyangiitis (MPA) mit p-ANCA (anti-MPO-ANCA) und die GPA mit c-ANCA (anti-PR3-ANCA) einhergehen.
- Legt der klinische Befund die Verdachtsdiagnose einer Kollagenose mit oder ohne sekundäre Vaskulitis nahe, sollte als Suchtest nach antinukleären Antikörpern (ANA) gefahndet werden. Erhöhte ANA-Titer finden sich bei nahezu allen Kollagenosen, vereinzelt aber auch bei andersartigen entzündlichen Erkrankungen.

# ANTIKÖRPERDIAGNOSTIK

- Dieser Parameter ist sehr sensitiv, aber nur wenig spezifisch. Andererseits ist eine aktive Kollagenose bei regelrechtem ANA-Titer sehr unwahrscheinlich. Wenn die ANA hochtitrig positiv sind, erfolgt die ANA-Differenzierung unter Berücksichtigung der klinischen Symptome:
  - Legen Fotosensibilität (Schmetterlingserythem) und Polyserositis den Verdacht auf einen systemischen Lupus erythematoses (SLE) nahe, sollte nach Doppelstrang-DNA-Antikörpern gefahndet werden.
  - Sofern ein Sicca-Syndrom vorliegt (trockene Augen, trockener Mund) muss mittels Bestimmung von Anti-Ro (SS-A)- und Anti-La (SS-B)-Antikörpern nach einem Sjögren-Syndrom (SS) gefahndet werden.
  - Bei entsprechenden Hautveränderungen erlaubt der Nachweis von Anti-SCL70-Antikörpern die Untermauerung der Verdachtsdiagnose einer Sklerodermie; U1-RNP-Antikörper stützen die Diagnose einer Mixed connective tissue disease (MCTD; Sharp-Syndrom).



# SPEZIELLE NEUROLOGISCHE ASPEKTE BEI DER DIAGNOSTIK UND THERAPIE VON VASKULITIDEN

---

# ZEREBRALE BILDGEBUNG

- In der zerebralen Bildgebung ist die CT nicht aussagekräftig genug; bei Verdacht auf eine Vaskulitis ist die MRT, sinnvollerweise mit und ohne Kontrastmittel sowie mit Durchführung einer MR-Angiographie indiziert. Dabei sind ADC-Maps, eine Diffusions- und Perfusionsmessung und Gradientenechosequenzen erforderlich. Gezielt wird ergänzend eine MR-Spektroskopie oder eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) durchgeführt.

# RIESENZELLARTERITIS

- Häufigste primäre systemische Angiitis (Prävalenz 15-44/100.000, beinahe ausschließlich Patienten > 50 a, F:M=3:1)
- > 70% neu aufgetretene Kopfschmerzen als Erstmanifestation
- Claudicatio masticatoria
- Erblindung eines oder beider Augen durch Miteinbeziehung der Ciliararterien (30%)
- Das zentrale Nervensystem wird durch zerebrale Ischämien bei Befall intrakranieller Gefäße (< 2%) miteinbezogen

# TAKAYASU-ARTERIITIS

- granulomatöse Aortitis mit Arteriitis der großen vom Aortenbogen abgehenden Gefäße (A. subclavia beidseits, Truncus brachiocephalicus und A. carotis communis), der Pulmonalarterien und der Koronargefäße (überwiegend vom 10. bis 20. Lebensjahr)
- Befall der A. carotis und A. vertebralis

# POLYARTERITIITIS NODOSA (PAN)

- In 20% der Fälle findet sich eine Beteiligung des ZNS.
- Zu den ZNS-Symptomen zählen die variable Kombination von Kopfschmerzen (34%), Retinopathie (32%) und Enzephalopathie (23%).
- Fokale Symptome wie Hemiparesen, Epilepsien und Hirnnervenausfälle sind mit jeweils bis zu 10% seltener.
- Vereinzelt findet sich eine spinale Beteiligung.

# ANCA-ASSOZIIERTE VASKULITIDEN

GRANULOMATOSE MIT POLYANGIITIS, MIKROSKOPISCHE POLYANGIITIS  
EOSINOPHILE GRANULOMATOSE MIT POLYANGIITIS

- Die häufigsten Manifestationen im peripheren Nervensystem sind die Polyneuropathie und Mononeuritis multiplex (Wolf, Schmitt et al. 2013) und im zentralen Nervensystem die ZNS-Vaskulitis.
- Einzelne Fälle mit hypertropher Pachymeningitis wurden bei der GPA beschrieben (Holle, Gross et al. 2011, Comarmond, Pagnoux et al. 2013, Kallenberg 2014, Schirmer, Wright et al. 2016).

# BEHÇET-ERKRANKUNG

- Neurologische Beteiligung bei 10–40% aller Behçet-Patienten (Akman-Demir, Serdaroglu et al. 1999, Kidd, Steuer et al. 1999, Kalra, Silman et al. 2014).
- Manifestation 5 Jahre nach Beginn der Schleimhaut-, Haut- und Augenmanifestationen in der 3. und 4. Lebensdekade.
- Nach dem Verteilungsmuster werden der parenchymatöse (80%) und der nicht parenchymatöse (früher vaskuläre, 20 %) Neuro-Behçet unterschieden.
- Obgleich eine Vaskulitis bei verschiedenen Läsionen (Haut, Genitale, Uveitis) das zentrale pathologische Merkmal darstellt und eine Vaskulitis der Vasa vasorum als Korrelat der Beteiligung großer Gefäße gesichert ist, findet sich eine Vaskulitis im ZNS nicht regelmäßig. Beschrieben wurden auch eine mild ausgeprägte chronische lymphozytäre oder neutrophile Meningoenzephalitis und multifokale Nekrosen in Hirnstamm und Basalganglien (Kidd, Steuer et al. 1999)

# BEHÇET-ERKRANKUNG

- Motorische Ausfälle mit spastischen Zeichen und Hirnstammsymptome sowie mentale Auffälligkeiten in Form von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen sind Leitsymptome des parenchymatösen Neuro-Bechet.
- Der Symptombeginn ist akut, der Verlauf schubförmig
- Der nicht parenchymatöse Neuro-Bechet (20% der Gesamtgruppe) zeigt als Leitsymptom eine intrakranielle Hypertension, Sinus- oder Venenthrombosen und eine aseptische Meningitis (Kalra, Silman et al. 2014).



# ZUSAMMENFASSUNG

- Zur Unterscheidung systemischer Vaskulitiden werden die American College of Rheumatology (ACR)- und Chapel-Hill-Klassifikationskriterien angewendet.
  - In der Regel sollte bei der primären Angiitis des ZNS (PACNS) eine Biopsie zur Diagnosesicherung angestrebt werden.
  - Eine hohe diagnostische Sicherheit ist aufgrund möglicher Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie zu fordern.
  - Es fehlen prospektive Studien zur Therapie der ZNS-Vaskulitiden.
  - Therapie der Wahl zur Remissionsinduktion ist bei der ZNS-Vaskulitis in Analogie zu anderen gravierenden Organmanifestationen (bei systemischen Vaskulitiden) die kombinierte Gabe von GC (1 mg/kg Prednisolon pro Tag) und CYC, meist als Pulstherapie.
-

