

Zerebrale Vaskulitis

Was gibt es Neues?

- In Ergänzung zu den Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) und der Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) wurde eine europäische Klassifikation der Vaskulitiden im Kindesalter entwickelt (European League against Rheumatism – EULAR-Kriterien) und eine Neubewertung der ANCA-assoziierten Vaskulitiden vorgenommen (↑↑).
- Bei der MR-tomographischen Diagnostik der ZNS-Vaskulitis sollten diffusionsgewichtete Aufnahmen mitgefertigt werden, da unterschiedlich alte Läsionen typisch sind und die ischämische Natur der Läsionen differenzialdiagnostisch verwertbar ist. ADC-Maps von Patienten mit ZNS-Vaskulitis zeigen sonst nicht auffällige Regionen erhöhter Diffusibilität. Diffusions- und perfusionsgewichtete MR-Techniken, Gradientenechosequenzen sowie die MR-Angiographie können weitere diagnostisch wichtige Informationen liefern und im Follow-up von Patienten mit ZNS-Vaskulitis hilfreich sein (↑↑).
- Bei der Arteriitis cranialis können die farbkodierte Duplexsonographie und die KM-gestützte MRT (3 Tesla; Multislice T1-w SE mit KM und hoher Auflösung) die Diagnose unterstützen.
- Die klassische Polyarteriitis nodosa (PAN) sollte anhand der ACR-Kriterien erst diagnostiziert werden, wenn ein Churg-Strauss-Syndrom (CSS), eine Wegener-Granulomatose (WG) und eine mikroskopische Polyarteriitis (MPA) ausgeschlossen wurden. Nach den EULAR-Kriterien sind die PAN mit und ohne Hepatitisnachweis zwei unterschiedliche Entitäten; der Nachweis von Hepatitis-B-Viren (HBV) erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Mononeuritis multiplex und verschlechtert die Prognose (↑↑).
- Zur isolierten ZNS-Vaskulitis: In der Literatur wird unter verschiedenen Bezeichnungen das Syndrom einer Angiopathie des ZNS mit guter Prognose beschrieben, das mittelgroße Arterien betrifft, mit angiographischen Veränderungen, jedoch praktisch immer unauffälliger Histologie nach ZNS-Biopsie einhergeht. Die Klassifizierung als Vaskulitis ist eher irreführend, da es sich zumindest zum Teil um eine Gruppe reversibler vasospastischer Syndrome handelt, mit anhaltenden Remissionen unter alleiniger Steroidtherapie und Ansprechen auf Kalziumantagonisten. Klinisch ist die Erkennung solcher Verläufe wichtig in der Abwägung der Notwendigkeit einer Hirnbiopsie und einer kombinierten immunsuppressiven Therapie.
- Als zusätzlicher Marker für die Diagnose des Churg-Strauss-Syndroms (CSS) wurde der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor beschrieben. Eine Mononeuritis multiplex tritt bevorzugt bei ANCA-positiven Varianten des CSS auf, bei den ANCA-negativen Varianten zeigt sich häufiger eine symmetrische Polyneuropathie, die durch eine Gewebsinfiltration mit Eosinophilen hervorgerufen wird.
- Wie die Metaanalyse von 3 randomisierten Studien mit 143 Patienten zeigte, ist die Pulsgabe von Cyclophosphamid (pCYC) effektiver als die orale Gabe (oCYC) in der Remissionsinduktion, verursacht weniger Leukopenien und es werden nur 50% der Kumulativdosis benötigt (↑↑). Die insgesamt zur Pulstherapie verfügbaren Daten weisen darauf hin, dass sich die Effektivität der Pulstherapie durch Verkürzung des Applikationsintervalls von 4 auf 1– 3 Wochen steigern lässt.
- Rituximab war effektiv bei 10/10 PR3-ANCA-positiven Patienten, die gegenüber CYC resistent oder intolerant waren.
- Nach erfolgreicher Remissionsinduktion ist Azathioprin (AZA) über zumindest 18 Monate so wirksam wie oCYC in der Remissionserhaltung (↑↑).

- Bei der Wegener-Granulomatose führt Etanercept zusätzlich zur Standardtherapie nicht zu einer Verbesserung der Remissionserhaltung.
- Bei der Riesenzellerarteriitis zeigte eine Datenbankanalyse, dass die Gabe von ASS 100 mg die Häufigkeit ischämischer Ereignisse (Visusverlust, Hirninfarkt) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung reduziert und bei additiver Gabe zusätzlich zu Steroiden deren Häufigkeit auch im Verlauf signifikant reduziert (↑).
- Bei der Takayasu-Arteriitis ist die Gabe des monoklonalen Antikörpers Infliximab möglich. Minocyclin und Doxycyclin werden als MMP-Inhibitoren in Kombination mit Prednisolon gegeben.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Zur Diagnostik systemischer Vaskulitiden sollten die ACR-Klassifikationskriterien angewendet werden (↑↑)
- In der Regel ist eine Biopsie zur Diagnosesicherung erforderlich (↑).
- 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 die kombinierte Gabe von Kortikosteroiden (1 mg/kg Prednisolon pro Tag) und CYC, meist als Pulstherapie (**A**). Die Steroidtherapie kann als i. v. Pulstherapie über 3 Tage mit je 1000 mg Prednisolon begonnen werden. Bei therapieresistenten Fällen wird eine Plasmapherese empfohlen (**B**). Nach ersten positiven Ergebnissen sind Studien zum Einsatz von Rituximab im Gange (**B**).
- Nach Remission kommen in der Intervalltherapie Mycophenolatmofetil, Methotrexat, Azathioprin oder Ciclosporin A in Frage (**B**). Azathioprin zeigt in der Erhaltungsbehandlung bei ANCA-positiven Vaskulitiden die gleiche Wirksamkeit wie CYC (**A**).
- Bei der Hepatitis-assoziierten Panarteriitis nodosa wird eine niedrigdosierte Steroidtherapie kombiniert mit Virustatika (Interferon-alpha, Vidarabin, Lamivudin, Famciclovir) eingesetzt (**C**).
- In den Five Factor Score (FFS) der PAN und des CSS gehen Proteinurie > 1 g/d, Serum-Kreatinin > 1,58 mg/dl, gastrointestinale, Herz- und ZNS-Beteiligung ein. Der FFS ist für die Behandlung des CSS entscheidend: Immunsuppressiva werden nur bei einem FFS > 1 gegeben (**A**).

Übersicht

Bei der Mehrzahl der systemischen Vaskulitiden handelt es sich um immunologisch bedingte Entzündungen der Gefäßwand, wobei als Auslöser Autoantikörper, zirkulierende Immunkomplexe und zellvermittelte Immunprozesse eine Rolle spielen. Eine Miteinbeziehung des 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 Nachweis der Gefäßwandentzündung im histologischen Befund.

Eine Übersicht über die verschiedenen Vaskulitiden unter Berücksichtigung der Größe betroffener Gefäße, histologischer Charakteristika und vermuteter pathogenetischer Mechanismen gibt **Tabelle 1**.

Tabelle 1 Einteilung der systemischen Vaskulitiden

Gefäßgröße	Granulomatös	Nicht granulomatös
Groß	Riesenzellarteriitiden: <ul style="list-style-type: none"> • Arteriitis cranialis • Takayasu-Arteriitis 	
Mittel		Polyarteriitis nodosa Kawasaki-Erkrankung
Klein (mit ANCA)	Wegener- Granulomatose Churg-Strauss- Syndrom	Mikroskopische Polyangiitis
Klein (mit Immunkomplexen)		Kryoglobulinämische Vaskulitis Behçet-Syndrom

Differenzialdiagnostisch muss insbesondere bei den Small-Vessel-Vaskulitiden das Auftreten im Rahmen von Infektionen (Retrovirus-assoziiert, bei chronischen Hepatitiden mit oder ohne Kryoglobulinämie und postinfektiös bei Borreliose, Varicella-Zoster oder Zytomegalie) bedacht werden. Angiitiden kommen auch im Rahmen lymphoproliferativer Erkrankungen oder paraneoplastisch bei Karzinomen vor; wichtig ist es, an die Möglichkeit einer medikamenten- oder drogeninduzierten Genese (Penicillamin, Propylthiouracil, Amphetamin, Heroin und Kokain) zu denken (Calabrese et al. 2007, Treadwell u. Robinson 2007). Auch Immunsuppressiva wie Tacrolimus können zu einer medikamenteninduzierten Angiitis führen.

Klinik und Diagnostik

Typische **Warnsymptome** sind subfebrile Temperaturen, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und Abgeschlagenheit, vor allem wenn diese Symptome im Rahmen eines rheumatischen Beschwerdekompleses auftreten. Es gibt eine Reihe von **systemischen Symptomen**, die besonders verdächtig auf Vaskulitiden sind. Hierzu zählen Deformierungen der Nase (Sattelnase), das rote Auge (Episkleritis), ein blutiger Schnupfen, Proteinurie, Ödeme und Oligurie als Hinweis auf Nierenbeteiligung, obstruktive Lungensymptome als Hinweis auf ein Asthma bronchiale sowie Veränderungen der Haut und ihrer Anhangsorgane (Purpura, Erythema nodosum, Nagelfalznekrosen, Ulzerationen, Raynaud-Symptomatik).

Wenn sich bei der Kombination von neurologischen und systemischen Symptomen der begründete klinische Verdacht auf eine Vaskulitis ergibt, muss vor Einleiten einer immunsuppressiven Therapie – hierzu zählt auch die Gabe von Kortikosteroiden! – die Diagnose eingegrenzt werden. Hierzu ist in aller Regel in Zusammenarbeit mit einem Rheumatologen eine breite organbezogene und laborchemische Diagnostik erforderlich.

Labordiagnostik

Laborchemisch finden sich typischerweise eine Erhöhung der Akute-Phase-Proteine (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit [BSG], C-reaktives Protein [CRP]), ein

Komplementverbrauch, eine Leuko- und Thrombozytose sowie eine hypochrome Anämie.

Die sinnvolle **Basisdiagnostik** ist in **Tabelle 2** zusammengestellt. Neben der üblichen Laborroutine sollte im Serum nach zirkulierenden Immunkomplexen gefahndet werden. Die Bestimmung der Komplementfaktoren und der Immunglobuline ist erforderlich. Große Bedeutung kommt der differenzierten Untersuchung des Urins zu. Neben der Routine sollte eine Mikroproteinelektrophorese im Urin erfolgen – ein vaskuläres Schädigungsmuster kann Hinweis auf eine Vaskulitis sein. Stets gehört zur Labordiagnostik bei vermuteter neurologischer Beteiligung die genaue Liquoranalyse, die auch die isoelektrische Fokussierung zum Nachweis oligoklonaler Banden umfassen sollte.

Tabelle 2 Stufendiagnostik bei Verdacht auf ZNS-Vaskulitis

1. Allgemein

- Anamnese:
 - Allgemeinsymptome?
 - Organbefall?
 - Vorerkrankungen?
 - Immunsuppression?
 - Medikamente?
 - Drogeneinnahme?
 - Auslandsaufenthalt?
 - Familienanamnese?
-
- Neurologischer Befund
 - Interdisziplinäre internistisch-rheumatologische Untersuchung, gezielt HNO, Dermatologie, Ophthalmologie
-

2. Zusatzuntersuchungen – Basisprogramm bei Verdacht auf zerebrale Vaskulitis

- Kraniales MRT mit Diffusionswichtung, T2*-Sequenz, KM-Gabe und MRA, bei Arteriitis cranialis hochauflösende, fettsupprimierte T1-w SE postkontrast
 - Farbduplexsonographie intra- und extrakraniell, auch A. temporalis und occipitalis
 - EEG, Elektroneurographie, ggf. EMG
 - Kardiologische Diagnostik mit EKG und Echokardiographie (TEE)
 - Labor: BSG, CRP, Differenzialblutbild, CK, Leber, Niere inkl. GFR*, Gerinnung, TSH, Serumelektrophorese, Rheumafaktoren, ANA, SS-A, SS-B, c- und p-ANCA (Myeloperoxidase [MPO]-spezifisch?), Antiphospholipid-Antikörper, Lupus-Antikoagulans, Immundefizienz, Drogen-Screening, Blutkulturen
 - Serologie: Lues, Borrelien, Hepatitis B, C, HIV
 - Urinstatus
 - Liquor: Mikroskopie (ggf. Tusche), Zytologie, Kulturen/Antigene (Bakterien, Pilze)
 - Liquor/Serum-Paar (je 5 ml) in Kühlschranks (Untersuchungen s. u.)
 - Serologie: Lues, Herpesgruppe
 - Stuhl: Hämooccult-Test
 - Röntgen-Thorax, ggf. hochauflösendes Thorax-CT
 - Oberbauchsonographie
-

3. Bei fortbestehendem Verdacht auf ZNS-Vaskulitis: gezielte weiterführende Diagnostik

- Labor: LDH, Haptoglobin, Ferritin, ACE, Immunglobuline quantitativ,
-

Kryoglobuline, Schilddrüsen-Auto-AK, ds-DNA, Histone, ENA, Komplement, Kälteagglutinine, Coombs-Test, Urinelektrophorese, Katecholamine i. U., Lymphozytentypisierung, Thrombophiliediagnostik, Humangenetik (bei V. a. CADASIL auch Hautbiopsie)

- Serologie: Borrelien, Mykoplasmen, Chlamydien, Toxoplasmose, Zystizerkose
- Liquor (wenn Stufe 1 pathologisch): PCR Herpesgruppe, Konsensus-PCR** für Pilze/Bakterien/Mykobakterien, Toxoplasmen
- Tine-Test, Tb-Diagnostik aus Sputum, Urin
- Katheterangiographie der Hirngefäße
- Fluoreszenzangiographie des Fundus
- Ganzkörper-FDG-PET (Suche nach systemischem Tumor/Entzündung)

4. Obligat (mit Ausnahme Takayasu- und Behçet-Syndrom)

- Gezielte Biopsie aus Temporalarterie, Nasenschleimhaut (mehrfach!), Konjunktiven, Lymphknoten, Haut, Muskel, Nerv, Niere, Lunge, Leber, Knochenmark

und/oder

- ZNS-Biopsie (inkl. Bakteriologie mit säurefesten Stäbchen, PCR** auf Mykobakterien, Bakterien und Pilze, bei entsprechendem Verdacht auch Virus-PCR)

** Die Bestimmung der Kreatinin-Clearance heute durch rechnerische Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) überflüssig, SS-A neben der ANA-Bestimmung einziger notwendiger „ ENA“ , da aufgrund niedriger Konzentration und der Herauslösung des Antigens bei Fixierung für die ANA nicht miterfasst. Alle anderen setzen positiven ANA-Titer voraus.*

*** PCR-Verfahren zum Nachweis von Bakterien und Pilzen sind komplementäre Verfahren zur konventionellen Diagnostik. Bei potenziell hoher Sensitivität wird die Aussagekraft vor allem durch exogene DNA-Kontamination (falsch positiv) eingeschränkt. Klinische/labordiagnostische Plausibilitätskontrolle ist wichtig.*

Wenn die Basisdiagnostik mit einer Vaskulitis vereinbar ist, sollte in Abhängigkeit vom klinischen Befund gezielt weiter untersucht werden:

- Besteht der Verdacht auf eine Polyarteriitis nodosa, 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 das Churg-Strauss-Syndrom und die mikroskopische Polyarteriitis nodosa mit p-ANCA und die Wegener-Granulomatose mit c-ANCA einhergehen.
- Legt der klinische Befund die Verdachtsdiagnose einer Kollagenose 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. 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 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 gefahndet werden.

- Bei entsprechenden Hautveränderungen erlaubt der Nachweis von **Anti-SCL 70-Antikörpern** die Untermauerung der Verdachtsdiagnose einer Sklerodermie.
- **RNP-Antikörper** stützen die Diagnose einer Mixed Connective Tissue Disease (Sharp-Syndrom).

Bildgebende Verfahren

In der zerebralen Bildgebung ist die Computertomographie (CT) nicht aussagekräftig genug; bei Verdacht auf eine Vaskulitis ist die Magnetresonanztomographie (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 in Einzelfällen ergänzend eine MR-Spektroskopie oder eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) durchgeführt.

Arteriitis cranialis

Die Arteriitis cranialis (Arteriitis temporalis Horton, Riesenzellarteriitis) ist die häufigste primäre systemische Vaskulitis. Bei einer Prävalenz von 15– 30/100000 sind fast alle Patienten älter als 50 Jahre. Im Durchschnitt liegt der Krankheitsbeginn um 70 Jahre. Die Arteriitis ist bei Frauen deutlich häufiger (F:M = 3:1) (Nordborg u. Bengtsson 1989, 1990). Histologisch findet sich eine granulomatöse Panarteriitis mittelgroßer und großer Arterien mit Riesenzellen, lymphomononukleärer Infiltration und Stenosierung des Lumens durch Intimaproliferation. Prädilektion im Bereich der Carotis-externa-Äste (A. temporalis, seltener A. occipitalis). In 30% der Fälle sind die A. ophthalmica und Aa. ciliares posteriores, bei 10– 15% der Aortenbogen und Aortenbogenäste befallen. Selten (< 1%) sind intrakranielle Gefäße, Koronarien oder andere Organsysteme betroffen. Die Assoziation mit einer Polymyalgia rheumatica (PMR) liegt bei 50– 70% vor, wobei auch diese vaskulitischer Genese ist (Blockmans et al. 1999).

Es handelt sich um ein T-Zell-abhängiges Immungeschehen bei genetischer Prädisposition (immungenetische Assoziation mit HLA-DR4 bzw. DRB1*04-Allelen); als Auslöser wurden verschiedene infektiöse Agenzien diskutiert (VZV, Mycoplasma pneumoniae, Parvoviren, Chlamydien).

Klinisches Bild und neurologische Manifestationen

Leitsymptom sind in > 70% neu aufgetretene Kopfschmerzen von bohrend-stechender Qualität, häufig unilateral, meist frontotemporal betont. Die Kopfschmerzen sind von starker Intensität, verstärken sich beim Husten und beim Kauen. Ein pathognomonisches Symptom ist die Claudicatio masticatoria (30% der Fälle). Beim Kauen fester Speisen kommt es zu zunehmenden oder neu auftretenden Schmerzen im Bereich der Schläfe, so dass beim Essen Pausen eingelegt werden müssen. Dieses Symptom ist ein typischer klinischer Hinweis auf eine Beteiligung der die Massetermuskulatur versorgenden Äste der A. carotis externa. Häufig wird eine Empfindlichkeit der Kopfhaut angegeben (Gonzales-Gay et al. 2001, 2005a, b).

Den Kopfschmerzen gehen oft konstitutionelle Symptome voraus. Zu dieser B-Symptomatik gehören Inappetenz, Gewichtsabnahme, subfebrile Temperaturen, Abgeschlagenheit und allgemeines Krankheitsgefühl. Diese Patienten wirken oft wie Tumorkranke.

Gefürchtet ist die Erblindung eines oder beider Augen durch Miteinbeziehung der Ziliararterien (30%).

Der (häufig irreversible) Erblindung durch eine anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION) können flüchtige Sehstörungen unter dem Bild der Amaurosis fugax, als Flimmerskotom oder flüchtige partielle Gesichtsfeldausfälle vorausgehen. Der Befall der Augenmuskulatur führt zu Augenbewegungsschmerz, Doppelbildern und Ptose. Wesentlich seltener sind auch andere Hirnnerven betroffen.

In 30– 70% der Fälle treten die Arteriitis cranialis und eine Polymyalgia rheumatica assoziiert auf. Zu den diagnostischen Kriterien der Polymyalgia rheumatica gehören subakut auftretende Schmerzen im Bereich der Schulter-, Becken- und Nackenmuskulatur, die häufig symmetrisch sind, mit einer Morgensteifigkeit einhergehen und sich im Laufe des Tages bessern. Manchmal besteht begleitend eine depressive Verstimmung.

Das zentrale Nervensystem wird durch zerebrale Ischämien bei Befall hirnversorgender Gefäße (< 2%), am häufigsten im Posteriorstromgebiet durch Bevorzugung der A. vertebralis, miteinbezogen.

Das periphere Nervensystem (14%) kann in Form einer Mononeuritis multiplex (< 10%) betroffen sein (Caselli et al. 1988a, b).

Die großen Gefäße sind bei der Arteriitis cranialis in bis zu 12% mitbetroffen. Der Befall von Aortenbogen und Aortenbogenästen führt zu Blutdruckseitendifferenz, abgeschwächten Handgelenkspulsen und einer Claudicatio-Symptomatik der Arme. Die thorakale Aortitis (3%) tritt spät im Verlauf auf und geht mit einer deutlich erhöhten Inzidenz von Aortenaneurysmen und -dissektionen einher. Haut, Niere, Lunge, Herz (Befall von Koronararterien) sind seltene Organmanifestationen.

Diagnostik

ACR-Klassifikationskriterien

- Alter > 50 Jahre
- Neuartige oder neu auftretende Kopfschmerzen
- Abnorme Temporalarterien (Druckdolenz, abgeschwächte Pulsation)
- BSG > 50 mm in der ersten Stunde
- Histologische Veränderungen bei Biopsie der Temporalarterie

Bei Erfüllen von 3 der 5 Kriterien wurden eine Sensitivität von 93,5%, eine Spezifität von 91,2% in der Abgrenzung von anderen systemischen Vaskulitiden errechnet (Rao et al. 1998). Der positiv prädiktive Wert der klinischen Kriterien in einer nicht selektierten Population liegt allerdings bei unter 50%.

Bildgebende Verfahren

Die hochauflösende farbkodierte Duplexsonographie mit einer 10-MHz-Sonde stellt eine Alternative zur Temporalisbiopsie dar, wobei das Halozeichen die Vaskulitis von arteriosklerotischen Veränderungen abgrenzt (mediane Spezifität 97% in 13 Studien; Schmidt u. Blockmans 2005). Die bislang nur in einem Zentrum systematisch untersuchte Untersuchung der Gefäße mittels Gadolinium-gestützter hochauflösender 1,5- oder 3-Tesla-Magnetresonanztomographie (MRT) erlaubt den Nachweis der Entzündung auch in anderen Ästen der A. carotis externa (z. B. A. occipitalis), so dass bei Bestätigung durch andere Untersucher und standardisierten Bedingungen zukünftig nichtinvasive Verlaufskontrollen möglich werden könnten (Bley et al. 2005).

Die Untersuchung mittels ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (FDG) PET detektiert mit höherer Sensitivität als die MRT die erhöhte metabolische Aktivität in der Gefäßwand bei der Riesenzellerarteriitis und bei der Takayasu-Arteriitis im Bereich der Aorta, ihrer abgehenden Hauptstämme, der A. femoralis und der A.

pulmonalis (nicht im Bereich der hirnversorgenden Gefäße). Diese Untersuchung kann z. B. bei Patienten mit B-Symptomatik und einer auf eine Vaskulitis der großen Gefäße hinweisenden Gefäßsituation z. B. bei negativer Biopsie sinnvoll sein.

Therapie

Routinemäßig wird zur Ersttherapie 1 mg/kg KG Prednisolon oral gegeben. Nach frühestens 4 Wochen kann eine Tagesdosis von 30 mg erreicht werden (Nordborg u. Nordborg 2003). Danach Reduktion um 2,5 mg alle 2 Wochen. Nach Erreichen einer täglichen Dosis von 15 mg Reduktion um 1 mg pro Monat. Voraussetzungen für die Reduktion sind klinische Remission und CRP < 5 mg/l (Berlit 1997). Beim Auftreten eines Rezidivs ist die Erhöhung auf die letzte wirksame Dosis plus 10 mg Prednisolon erforderlich (**A**). Wenn Kortikoide eingespart werden müssen, erfolgt die Gabe von Methotrexat (MTX) 10– 25 mg/Woche plus Folsan.

Zu den erforderlichen Supportivmaßnahmen zählen die Osteoporoseprophylaxe mit Kalzium und Vitamin D, der Magenschutz mit Pantozol 20 mg, der Gefäßschutz mit ASS 100 mg (**B**) sowie regelmäßige Blutzuckerkontrollen.

Bei drohender Erblindung oder anderen schwerwiegenden Symptomen Beginn mit i. v. Prednisolon 500– 1000 mg täglich über 3– 5 Tage, danach Wechsel auf oral 1 mg/kg KG (**B**).

Takayasu-Arteriitis

Riesenzellarteriitis der großen vom Aortenbogen abgehenden Gefäße (**A**. subclavia beidseits, Truncus brachiocephalicus und **A**. carotis communis links). Der Befall der **A**. subclavia beidseits führt zu nicht tastbaren Radialispulsen („ pulseless disease“) und zu einem nicht messbaren Blutdruck an den oberen Extremitäten. Die in der Regel gleichzeitig bestehende arterielle Hypertonie lässt sich indirekt an der Linksherzverbreiterung und am Fundus hypertonicus erkennen. Frauen erkranken häufiger als Männer (F:M = 8:2), erste Symptome treten typischerweise vor dem 40. Lebensjahr auf. Im Kindesalter kann der Hypertonus einziges Symptom der Erkrankung sein. Während in asiatischen Ländern die Takayasu-Arteriitis eine der häufigsten Ursachen des renovaskulären Hochdrucks ist, ist das Krankheitsbild bei uns selten.

Diagnostik

ACR-Kriterien für die Diagnose der Takayasu-Arteriitis

- Patient bei Erstmanifestation der Krankheit < 50 Jahre
- Claudicatio der Extremitäten
- Verminderter Brachialarterienpuls
- Blutdruckdifferenz > 10 mmHg zwischen beiden Armen
- Geräusch über der **A**. subclavia oder Aorta
- Auffälligkeiten bei der Arteriographie

Bei 3 dieser 6 Kriterien: Sensitivität 90,5%, Spezifität 97,8%.

EULAR-Kriterien für die Diagnose der Takayasu-Arteriitis im Kindesalter

Angiographische Veränderungen der Aorta und ihrer Äste plus einer der folgenden Befunde:

- Claudicatio der Extremitäten

- Verminderter peripherer Arterienpuls
- Blutdruckdifferenz > 10 mmHg zwischen beiden Armen
- Geräusch über der Aorta oder ihren Ästen
- Hypertonie

Bildgebung und Laboruntersuchungen

Die MRT ist wertvoll in der Beurteilung der Wandbeschaffenheit der Aorta, ihrer Abgänge und anderer großer Arterien; die MR-Angiographie kann bei der Bestimmung der Krankheitsausdehnung die in der Vergangenheit als Goldstandard geltende konventionelle Katheterangiographie häufig ersetzen. Durch die Anwendung von Inversion-Recovery-Gradientenecho-Sequenzen nach Gadoliniumgabe lässt sich ein verzögertes Enhancement in der Wand der Aorta bei dieser Form der Riesenzellerarteriitis nachweisen (Desai et al. 2005).

Zu den typischen Entzündungsparametern zählen die beschleunigte BSG und das erhöhte C-reaktive Protein. Pathophysiologisch scheinen Autoantikörper gegen das Aortenendothel eine Rolle zu spielen (Arnaud et al. 2006, Chauhan et al. 2006). Bei korrigierenden gefäßchirurgischen Eingriffen sollte Arterienwand zur Biopsie entnommen werden, da hier oft eine laborchemisch nicht erkennbare Vaskulitis nachweisbar ist, die dann die Indikation zur weiteren immunsuppressiven Therapie darstellt.

Die Diagnose der Takayasu-Arteriitis kann ohne histologische Sicherung gestellt werden. Bei älteren Patienten kommt ein entsprechendes Bild allerdings auch bei fortgeschrittener Arteriosklerose und im Rahmen der Arteriitis cranialis vor.

Therapie

Standardmäßig werden Prednisolon 1 mg/kg mit vorsichtiger Reduktion und MTX 20 mg/Woche eingesetzt. Alternativen sind die Kombination mit Bolus-Cyclophosphamid (CYC) i. v. 500 mg/m² KOF 3– 6x in monatlichem Intervall oder die Gabe des monoklonalen Antikörpers Infliximab: 5 mg/kg i. v. an Tag 1, 14 und 42, danach alle 6 Wochen (Tanaka et al. 2006). Auch Minocyclin und Doxycyclin werden als MMP-Inhibitoren in Kombination mit Prednisolon gegeben (Matsuyama et al. 2005). Supportiv werden niedermolekulares Heparin, ASS und Sildenafil empfohlen.

Polyarteriitis nodosa (PAN)

Nekrotisierende systemische Vaskulitis mittelgroßer Arterien mit kardiovaskulären und neurologischen Symptomen sowie im Verlauf Nierenbeteiligung. In einem relevanten Teil der Fälle besteht die Assoziation mit einer Hepatitisinfektion. Die jährliche Inzidenz beträgt 1,6 pro Million, das mediane Erkrankungsalter 46 Jahre (Selga et al. 2006). Von dieser „klassischen“ PAN ohne ANCA muss die häufigere mikroskopische Polyangiitis (MPA), eine ANCA-assoziierte Small-Vessel-Vaskulitis, abgegrenzt werden (Jennette et al. 1994, Watts et al. 2007). Neurologische Symptome treten vor allem bei der klassischen Form auf. Die klassische Polyarteriitis nodosa (PAN) sollte anhand der ACR-Kriterien erst diagnostiziert werden, wenn ein Churg-Strauss-Syndrom, eine Wegener-Granulomatose und eine mikroskopische PAN ausgeschlossen wurden (Watts et al. 2007).

Nach den EULAR-Kriterien sind die klassische PAN mit und ohne Hepatitisnachweis zwei unterschiedliche Entitäten (Özen et al. 2006); der Nachweis von HBV erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Mononeuritis multiplex und verschlechtert die Prognose. Die Häufigkeit der klassischen PAN scheint abzunehmen, die mikroskopische Form ist hingegen konstant.

Klinik

In etwa 70% der Fälle subakute schmerzhaft und mit deutlichen Paresen einhergehende Mononeuritis multiplex, in 50% Muskel- und Hautbeteiligung. Typischerweise bestehen in diesem Stadium gleichzeitig Symptome der systemischen Erkrankung mit Gewichtsabnahme, Myalgien, Abgeschlagenheit und subfebrilen Temperaturen. In 20% der Fälle Beteiligung des zentralen Nervensystems (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. Die Prognose hängt deutlich von den Organmanifestationen ab (Five Factor Score – FFS). Die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt von 90% bei einem FFS von 0 auf 65% bei einem FFS von ≥ 2 (Guillevin et al. 1996, Gayraud et al. 2001).

Five Factor Score der PAN und des CSS

- Proteinurie > 1 g/d
- Serum-Kreatinin $> 1,58$ mg/dl
- Gastrointestinale Beteiligung
- ZNS-Beteiligung
- Herzbeteiligung

Diagnostik

Laborchemisch finden sich eine BSG- und CRP-Erhöhung, gelegentlich ein Komplementverbrauch (C 3 und C 4 niedrig) und zirkulierende Immunkomplexe. Bei 40% ist die HBV-Serologie positiv, seltener liegen eine Hepatitis C oder HIV-Infektion zugrunde. Das angiographische Bild der Vaskulitis mit Aneurysmen zeigt sich im Bereich der Nieren- und hirnversorgenden Gefäße. Die angiographischen Befunde können die Diagnose stützen, sie muss histologisch gesichert werden (Niere, Haut, Nerv-Muskel).

ACR-Kriterien für die Klassifikation der Polyarteriitis nodosa

- Gewichtsverlust > 4 kg seit Krankheitsbeginn
- Livedo reticularis
- Unerklärter Hodenschmerz oder Schwellung
- Myalgie, Schweregefühl in den Beinen
- Mononeuritis oder Polyneuropathie
- Diastolische Blutdruckerhöhung > 90 mmHg
- Serum-Kreatininerhöhung $> 1,5$ mg/dl
- Hepatitis-Virusnachweis im Serum
- Pathologisches Arteriogramm (Aneurysmata, Verschlüsse)
- Typische Histologie

Bei 3 dieser 10 Kriterien: Sensitivität 82,2%, Spezifität 86,6%, wenn andere Ursachen für das klinische Bild ausgeschlossen wurden (Rao et al. 1998).

Therapie

Bei der Behandlung müssen unbedingt die Hepatitisserologie und das Vorliegen einer Kryoglobulinämie beachtet werden. Bei der HBV-assoziierten Form (HBV-PAN) werden Prednisolon

und Lamivudin kombiniert, in schweren Fällen erfolgt eine Plasmaaustauschbehandlung (**B**). Bei der HCV-PAN sollten Interferon-alpha und Ribavirin gegeben werden (**B**). Bei der Non-Hepatitis-PAN werden Prednisolon und CYC kombiniert, eine Plasmaaustauschbehandlung kommt infrage. Alternativ werden Rituximab oder intravenöse Immunglobuline (IVIG) eingesetzt. Bei Kryoglobulinämie Plasmaaustauschbehandlung und Gabe von Kortikosteroiden.

Wegener-Granulomatose, Churg-Strauss-Syndrom und mikroskopische Polyangiitis

Diese Vaskulitiden sind assoziiert mit **antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA)**. Dabei unterscheidet sich die ANCA-Spezifität bei den verschiedenen Vaskulitisformen und in unterschiedlichen ethnischen Gruppen (Watts et al. 2007). Vor allem Myeloperoxidase-ANCA (MPO-ANCA) scheinen auch pathogenetisch eine Rolle zu spielen. Häufig findet sich eine Nierenbeteiligung.

Wegener-Granulomatose (WG)

Die Wegener-Granulomatose (WG) zeigt eine nekrotisierende granulomatöse Entzündung des Respirationstrakts mit einer Entzündung kleiner und mittelgroßer Gefäße (auch Venen) und Ausbildung einer Glomerulonephritis im Verlauf. Der Nachweis von c-ANCA gegen den Plasmabestandteil Proteinase 3 (PR3-ANCA) ist bei Kaukasiern diagnostisch wegweisend; bei Asiaten dominieren MPO-ANCA (Watts et al. 2007). Die Inzidenz beträgt 1 auf 1 Million. Erstmanifestation in der 5. Lebensdekade, Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

Klinik

Beteiligung des ZNS und PNS in 10% bzw. 30– 50% der Fälle (de Groot et al. 2001). Es lassen sich eine limitierte nekrotisierende Granulomatose mit Befall nur der oberen Luftwege und die generalisierte Vaskulitis mit Befall von oberen und unteren Luftwegen sowie der Nieren unterscheiden. Bei der limitierten Form kommt es durch die destruiierende Granulome im HNO-Bereich und an der Schädelbasis zu vorwiegend druckbedingten Symptomen wie Ausfällen der Hirnnerven II, VI, VII, restriktiver Okulomotorikstörung mit Exophthalmus sowie Diabetes insipidus oder steriler Meningitis. Diese Patienten haben häufig eine Sattelnase und ein rotes Auge (Episkleritis). Neben der lokal destruiierenden Form sind die hypertrophe Pachymeningitis und eine Vaskulitis des ZNS-Parenchyms wichtigste ZNS-Manifestationen der WG (Seror 2006).

Wenn es im Verlauf zur systemischen Vaskulitis kommt, sind die Lungen und die Nieren in Form einer Glomerulonephritis mit oligurischem Nierenversagen betroffen. In dieser Phase treten ZNS-Symptome auf (Ischämien, Blutungen, Enzephalopathie und Kopfschmerzen).

Diagnostik

Richtungweisend sind eine ausführliche Anamnese und eine interdisziplinäre klinische Diagnostik. Wichtige bildgebende Verfahren sind MRT der Nasennebenhöhlen und des ZNS, Röntgen und CT des Thorax. Laboruntersuchungen inklusive der Akutphasenproteine sind in der Frühphase oft nicht oder nur minimal verändert. Die Spezifität der c-ANCA/PR-3-Antikörper bei Kombination von Immunfluoreszenz und ELISA beträgt 95% für die aktive generalisierte WG. c-ANCA sind aber nur in ca. 50% der limitierten Wegener-Fälle (Watts et al. 2007) nachweisbar. Die Diagnose wird durch die

histologische Untersuchung eines Biopsats aus dem betroffenen Bereich gestellt, wobei im HNO-Bereich bis zu 3 Biopsien nötig werden können; die erste Biopsie ist nur in 30% der Fälle diagnostisch. Daneben können Biopsate auch aus Muskel, Haut, N. suralis oder Niere sinnvoll sein.

ACR-Kriterien für die Klassifikation der Wegener-Granulomatose

- Entzündung in Nase oder Mund (ulzerierend/hämorrhagisch/purulent)
- Infiltration der Lunge im Röntgen-Thorax (Rundherde, Kavernen, „ fixe“ Infiltrationen)
- Nephritisches Urinsediment (Erythrozyturie [> 5 Erythrozyten/Gesichtsfeld], Erythrozyten-Zylinder)
- Histologisch granulomatöse Entzündung (in der Gefäßwand, peri- und extravaskulär)

Bei 2 dieser 4 Kriterien: Sensitivität 88%, Spezifität 92%.

Therapie

Standardbehandlung der WG ist die kombinierte Gabe von CYC (2 mg/kg) per os (oCYC) und Prednisolon (1 mg/kg ausschleichend auf < 10 mg Prednison/Tag innerhalb von 3 Monaten). Dieses „ Fauci-Protokoll“ (Fauci u. Wolff 1973) wurde mehrfach modifiziert wegen der doch erheblichen Toxizität. Zu den Nebenwirkungen gehören schwere Infektionen, das sehr große Risiko sekundärer Tumoren (Blasenkarzinom 33-fach und Lymphom 11-fach erhöhtes Risiko) und die Ovarialinsuffizienz. Beim modifizierten Fauci-Schema erfolgt eine CYC-Bolus-Therapie (pCYC) mit 750– 1000 mg/m² alle 4 Wochen. Eine Metaanalyse von 3 randomisierten Studien mit 143 Patienten legte nahe, dass pCYC effektiver in der Remissionsinduktion ist als oCYC, weniger Leukopenien verursacht und nur 50% der Kumulativdosis benötigt (de Groot et al. 2001). Auch in der CYCLOPS Studie (de Groot et al. 2005) waren oCYC und pCYC bei „ immanent renal failure“ gleichwertig in Remissionsinduktion und Rezidivrate.

Alternativ werden 15– 25 mg MTX pro Woche gegeben (de Groot et al. 2005). Es zeigte sich, dass MTX initial gleich gut wie CYC wirkt, aber in 70% mit Rezidiven innerhalb von 18 Monaten zu rechnen ist. Eine schwere Organmanifestation (u. a. jede neurologische Beteiligung) war bei den Studien allerdings Ausschlusskriterium.

Aufgrund dieser Daten sollte die Remissionsinduktion mit Puls-CYC (15– 20 mg/kg) in Kombination mit Prednisolon i. v. erfolgen, eine Wiederholung ist bis zu 6-mal monatlich möglich. Eine CYC-Kumulativdosis von 30 g darf nicht überschritten werden. Zu den supportiven Maßnahmen der pCYC-Behandlung zählen die Antiemese mit Zofran, der Blasen- und Nierenschutz mit 2 l NaCl-Lösung nach CYC-Infusion und Uromitexan-Perfusor über 12 Stunden sowie die Ovarialprotektion bei gebärfähigen Frauen mit GnRh-Analoga (z. B. Zoladex 1x/Monat). Nach den von de Groot zusammengefassten Daten scheint eine Verkürzung des Zyklusintervalls eine die Remissionsrate erhöhende Möglichkeit der Eskalation darzustellen.

Eine Alternative als Rescue-Therapeutikum ist der monoklonale Antikörper Rituximab (Gottenberg et al. 2005). Die Substanz war effektiv bei 10/10 PR3-ANCA-positiven Patienten, die gegenüber CYC resistent oder intolerant waren (Keogh et al. 2006); eine prospektive Studie (RAVE) zu Rituximab versus „ Standard-Fauci“ ist im Gang. Die WGET-Studie zeigte, dass Etanercept bei WG die Remissionserhaltung nicht verbessert, wenn es zunächst als Add-on- und dann alleinige Therapie verwendet wird (Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial [WGET] Research Group 2005). Unter Etanercept zeigten sich in Kombination mit „ Standard-Fauci“ darüber hinaus mehr Infekte und mehr Malignome. Unklar ist allerdings, ob gegenüber konventioneller Immunsuppression refraktäre Patienten von TNF-alpha-Antagonisten profitieren können; zudem ist deren Wirksamkeit bei der

Remissionsinduktion und insbesondere der Effekt anderer Substanzen dieser Gruppe, z. B. von Infliximab, noch nicht abschließend beurteilbar. Mehrere unkontrollierte Studien zeigten einen positiven Effekt von Infliximab bei sonst therapierefraktären Patienten (Hellmich et al. 2006).

Wie die EUVAS-Studie gezeigt hat (Jayne et al. 2003), ist nach erfolgreicher Induktion Azathioprin (AZA) so wirksam wie oCYC in der Remissionserhaltung. Alternativ können auch Leflunomid, MTX, Mycophenolatmofetil (MMF) oder Ciclosporin A eingesetzt werden. Co-Trimoxazol (TMS 160/800 mg p. o. 2x tgl.), eingesetzt in der Initialphase beim limitierten WG, ist für die Therapie neurologischer Manifestationen nicht geeignet (Reinhold-Keller et al 1996).

Churg-Strauss-Syndrom (CSS)

Das Churg-Strauss-Syndrom (CSS; Synonym: allergische Angiitis oder allergische Granulomatose) ist eine systemische nekrotisierende Vaskulitis kleiner bis mittelgroßer Gefäße (auch Venen) mit extravaskulärer eosinophiler granulomatöser Entzündung, besonders des Respirationstraktes. Die jährliche Inzidenz liegt zwischen 0,5 und 6,8 auf 1 Million; Prävalenz in Europa: 10,7– 13 auf 1 Million (Harrold et al. 2005). Geschlechtsunterschiede bestehen nicht.

Klinik

Klinisch ist das CSS mit einem allergischen Asthma bronchiale und einer Bluteosinophilie assoziiert. Bei etwa 40% der Patienten sind p-ANCA (MPO-ANCA) nachweisbar. In der Vorgeschichte meist allergische Diathese mit Rhinitis, asthmoider Bronchitis oder Asthma bronchiale. Zum Vollbild des CSS (Generalisationsstadium) gehört die Vaskulitis, die typischerweise mit Hypereosinophilie und extravaskulären Granulomen einhergeht. Röntgenologisch sichtbare wechselnde pulmonale Infiltrate (77%), kutane Eruptionen (70%), gastrointestinale Manifestationen (50%), eine segmentale Glomerulonephritis (30– 40%) und eine kardiale Beteiligung (30– 60%) werden beschrieben.

Das Nervensystem ist vor allem in Form der Mononeuritis multiplex betroffen (50– 78%), gelegentlich mit Fazialisparese oder Hörverlust (Moore u. Richardson 1998). Die Mononeuritis multiplex tritt bevorzugt bei ANCA-positiven Varianten des CSS auf, wobei die p-ANCA in der Pathogenese wahrscheinlich eine Rolle spielen. Bei den ANCA-negativen Varianten der allergischen Granulomatose zeigt sich häufiger eine symmetrische Polyneuropathie, die durch eine Gewebsinfiltration mit Eosinophilen hervorgerufen wird (**Tab. 3**) (Sinico et al. 2005).

Das ZNS ist in bis zu 15% der Fälle betroffen, wobei eine Enzephalopathie und ischämische Optikopathie häufiger sind als Hirninfarkte oder intrazerebrale Blutungen (Sable-Fourtassou et al. 2005, Sinico et al 2005). Auch für die Prognose des CSS gilt der FFS (s. o.).

Tabelle 3 Formen des CSS

	ANCA-positiv (MPO)	ANCA-negativ
Häufigkeit	40%	60%
Klinik	Nekrotisierende Glomerulonephritis Pulmorenales Syndrom Mononeuritis multiplex Purpura	Nasale Polyposis Lungeninfiltrate Kardiomyopathie Mono-/Poly- neuropathie Eosinophile Gastritis
Histologie	Small-Vessel-Vaskulitis	Gewebsinfiltration mit Eosinophilen
Patho- genese	ANCA-assoziiert	Toxische Produkte von Eosinophilen

Diagnostik

Hilfreiche Laborbefunde sind allgemeine Entzündungsparameter, eine normochrome normozytäre Anämie, eine IgE-Erhöhung im Serum und der Nachweis von ANCA in 40%. Als zusätzlicher Marker für die Diagnose des CSS wurde der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor beschrieben (Mitsuyama et al. 2006). Wichtig sind außerdem EKG, Röntgen-Thorax und eventuell bronchoalveoläre Lavage. Diagnostischer Goldstandard ist die Histologie, wobei der Muskel-Nerv-Biopsie neben der Biopsie aus Nasenschleimhaut, Haut und Lunge eine wichtige Rolle zukommt. Eine neurologische Beteiligung wird als schwere Organmanifestation angesehen.

ACR-Kriterien zur Klassifikation des Churg-Strauss-Syndroms

- Asthma bronchiale
- Eosinophilie (> 10% im Differenzialblutbild)
- Allergie
- Mono-/Polyneuropathie
- Lungeninfiltration (migratorisch, transitorisch)
- Paranasale Sinusauffälligkeit
- Histologisch: Blutgefäß mit extravaskulärer Eosinophilenakkumulation

Bei 4 dieser 7 Kriterien: Spezifität 99%, Sensitivität 85% (Watts et al 2007).

Therapie

Nur etwa 45– 52% aller CSS-Patienten benötigen ein Immunsuppressivum. Der FFS (s. o.) ist für die Behandlung des CSS entscheidend: Bei FFS < 1 Monotherapie mit Prednisolon (1 mg/kg KG, dann reduzieren; evtl. Pulstherapie initial); Immunsuppressiva werden nur bei einem FFS > 1 gegeben.

Eingesetzt werden bei milden Formen Azathioprin, MTX, Ciclosporin A, Interferon-alpha oder IVIG, bei schweren Formen CYC oder Rituximab.

Unterstützend werden Antihistaminika (H₁-Blocker wie Fexofenadin oder H₂-Blocker wie Cimetidin) verabreicht.

Mikroskopische Polyangiitis (MPA)

Die Mikroskopische Polyangiitis (MPA) ist eine nekrotisierende nichtgranulomatöse Angiitis kleiner Gefäße ohne Immunkomplexablagerungen und häufig assoziiert mit nekrotisierender Glomerulonephritis und pulmonaler Kapillaritis (pulmorenales Syndrom). Die Häufigkeit ist mit 2– 3 pro Million konstant. ANCA (meist p-ANCA/MPO-ANCA) finden sich bei über 90% der Patienten. Eine neurologische Beteiligung z. B. in Form einer hypertrophen Pachymeningitis ist sehr selten (Furukawa et al. 2004).

Behçet-Syndrom

Small-Vessel-Vaskulitis der Venen; Assoziation mit zirkulierenden Immunkomplexen und dem Gewebsantigen HLA-B5. Die Ätiopathogenese ist unbekannt. Diskutiert werden infektiöse Trigger, autoimmunvermittelte Prozesse, prothrombotische Anomalien des Gerinnungssystems und eine genetische Prädisposition. Die jährliche Inzidenz beträgt 1 auf 500000 Einwohner in Deutschland; in der Türkei jedoch 300– 500 auf 100000, so dass bei türkischen Mitbürgern an das Krankheitsbild gedacht werden muss. Männer sind doppelt so häufig und schwerer als Frauen betroffen. Hauptmanifestationsalter ist das 20. bis 40. Lebensjahr.

Klinik und Diagnostik

Remittierende aphthöse Stomatitis mit oralen Ulzerationen, rezidivierende genitale Ulzerationen, Augenentzündungen (Uveitis) und Hautveränderungen sind Leitsymptome. Die oralen Ulzerationen liegen lediglich bei 3% der Patienten nicht vor; sie treten typischerweise mindestens dreimal pro Jahr auf und heilen ohne Hinterlassung von Narben ab. Die genitalen Ulzerationen zeigen sich im Bereich von Skrotum oder Labien und hinterlassen Narben, nach denen im Intervall gesucht werden kann. Im Bereich der Augen anteriore oder posteriore Uveitis, Glaskörperinfiltrate oder retinale Vaskulitis. Zu den Hautveränderungen zählen das Erythema nodosum, Pseudofollikulitiden oder papulopustuläre Läsionen. Eine papulopustulöse nichtspezifische Reaktion 24– 48 Stunden nach lokalem Nadelstich wird als positiver Pathergietest bezeichnet. Dabei ist die entstehende Pustel steril.

Grundsätzlich ist die Behçet-Krankheit eine Multisystemerkrankung vaskulitischer Genese, bei der neben Haut/Schleimhäuten und Augen die Gelenke (Mono- oder Oligoarthritis), der Magen-Darm-Trakt (Schleimhautulzerationen im Ileum oder Zökum), die Lunge (Pulmonalarterienarteriitis) und die Aorta bzw. Extremitätengefäße (Thrombophlebitis, Arteriitis mit Entwicklung von Pseudoaneurysmen) betroffen sein können.

Diagnosekriterien des Behçet-Syndroms

(International Study Group for Behçet's Disease 1990)

- Rezidivierende orale Ulzerationen (aphthös oder herpetiform, mindestens 3x in 12 Monaten)
- **und** 2 der folgenden klinischen Zeichen:
 - Rezidivierende genitale Ulzerationen
 - Augenläsionen (Uveitis, retinale Vaskulitis, Glaskörperinfiltration),
 - Positiver Pathergietest.

Sensitivität 91%, Spezifität 96%.

Neuro-Behçet

Eine neurologische Beteiligung findet sich bei 10– 40% aller Behçet-Patienten (Farah 1998, Akman-Demir et al. 1999, Kidd et al. 1999). Manifestation 5 Jahre nach Beginn der Schleimhaut-, Haut- und Augenmanifestationen in der 3. und 4. Lebensdekade. Nach dem Verteilungsmuster werden der **parenchymatöse** und der **vaskuläre** 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 et al. 1999).

Motorische Ausfälle mit spastischen Zeichen und Hirnstammsymptomen sowie mentale Auffälligkeiten in Form von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörung sind Leitsymptome des parenchymatösen Neuro-Behçet (80% aller Neuro-Behçet-Patienten). Der Symptombeginn ist in der Regel akut, der Verlauf schubförmig.

Die MRT zeigt typischerweise kontrastmittelaufnehmende ausgedehnte Läsionen, vorzugsweise in den Basalganglien oder im Hirnstamm und bis nach diencephal reichend. Diese Läsionen halten sich nicht an Gefäßterritorien und führen im Verlauf zu einer Hirnstammatrophie (Al Kawi et al. 1991, Banna u. el-Ramahl 1991, Coban et al. 1999). Bei 10– 20% ist das Rückenmark mit betroffen. Seltener sind eine aseptische Meningitis und Patienten mit rein psychopathologischen Auffälligkeiten. Im Liquor zeigt mindestens die Hälfte der Patienten eine Pleozytose und Eiweißvermehrung. Meist finden sich eine lymphozytäre, seltener eine gemischtzellige oder vorwiegend granulozytäre Pleozytose (0– 485, median 30/ μ l) oder isolierte Eiweiß erhöhungen. Während in 70% der Fälle ein pathologischer IgG-Index vorliegt, sind die oligoklonalen Banden oft nur vorübergehend positiv (Akman-Demir et al. 1999, Kidd et al. 1999).

Der vaskuläre Neuro-Behçet (20% der Gesamtgruppe) zeigt als Leitsymptom eine intrakranielle Hypertension. Sinusvenenthrombosen werden in der MR-Angiographie, Gewebeläsionen in der MRT dargestellt. Hirninfarkte bei Übergreifen der Entzündung auf die Arterien sind selten (Akman-Demir et al. 1999, Kidd et al. 1999). Beim vaskulären Neuro-Behçet ist der Liquor bis auf einen erhöhten Öffnungsdruck meist normal.

Therapie

Es gibt für das Behçet-Syndrom keine evidenzbasierte Standardtherapie (Farah et al. 1998). Die Gabe von Kortikosteroiden als intravenöse Pulstherapie (500– 1000 mg Methylprednisolon) über 5– 7 Tage gilt im akuten Erkrankungsschub als Therapie der Wahl (**B**); ein orales Ausschleichen über 2– 3 Monate soll frühen Rezidiven vorbeugen (**B**). Manche Patienten mit einem Neuro-Behçet benötigen eine Dauerintervalltherapie mit niedrig dosierten Kortikoiden. Typischerweise wird diese Behandlung kombiniert mit einem steroidsparenden Immunsuppressivum, wobei in kleineren Studien Azathioprin, Chlorambucil, Cyclophosphamid und Methotrexat alleine oder in Kombination versucht wurden (**C**). Die Behandlung mit Immunsuppressiva hat jedoch keinen sicheren Einfluss in der Prävention einer neurologischen Beteiligung, auf die Verhütung von ZNS-Rezidiven oder eine Progression. Von einer Therapie mit Ciclosporin A, das eine hohe Effektivität in der Behandlung okulärer Läsionen hat, wird in der Behandlung neurologischer Komplikationen abgeraten, da die darunter gelegentlich beobachteten ZNS-Nebenwirkungen nur schwer von den Symptomen der Grunderkrankung differenziert werden können. Sinusthrombosen im Rahmen des Morbus Behçet werden antikoaguliert (**B**).

Isolierte Angiitis des ZNS (IAN)

Die isolierte Angiitis des ZNS (IAN; primäre ZNS-Vaskulitis) ist ein seltenes, alle Altersgruppen betreffendes Krankheitsbild, das ohne bioptische Sicherung wahrscheinlich zu häufig diagnostiziert wird. Leitsymptome sind eine Enzephalopathie mit kognitiven und affektiven Auffälligkeiten, anhaltende Kopfschmerzen sowie multifokale Symptome bei rezidivierenden Ischämien oder vereinzelt Blutungen. Auch zerebrale Anfälle können vorkommen. Selten ist das Rückenmark isoliert betroffen. Es handelt sich um eine idiopathische Entzündung der kleinen und mittleren Gefäße ausschließlich des Zentralnervensystems, wobei sich die Entzündung nur histologisch durch zelluläre Infiltrate der Gefäßwände und des Parenchyms nachweisen lässt.

Beschrieben wurden eine **Small-Vessel-Variante (SV-IAN)** mit hohem Rezidivrisiko und meist schweren neurologischen Ausfällen und eine **Medium-Vessel-Variante (MV-IAN)** mit besserer Prognose (MacLaren et al. 2005). Die SV-IAN zeigte dabei öfters eine pathologische Akute-Phase-Serologie, keine Auffälligkeiten in der Angiographie, zum Teil jedoch positive Befunde in der Hirnbiopsie. Bei der MV-IAN wurden angiographische Veränderungen beschrieben. Benigne, angiographisch diagnostizierbare Verläufe der IAN sind jedoch eine heterogene Gruppe wahrscheinlich reversibler vasospastischer Syndrome (Calabrese et al. 2007); anhaltende Remissionen unter alleiniger Steroidtherapie und Ansprechen auf Kalziumantagonisten wurden beobachtet. Die Einordnung dieser Varianten ist aufgrund des in den meist fehlenden pathologischen Goldstandards unklar und die Klassifizierung als Vaskulitis eher irreführend. Klinisch ist die Erkennung solcher Verläufe wichtig in der Abwägung der Notwendigkeit einer Hirnbiopsie und einer kombinierten immunsuppressiven Therapie.

Diagnostik

Da es sich in der Regel um ein subakut bis chronisch verlaufendes Krankheitsbild handelt, ist genügend Zeit, eine Beteiligung bei systemischer Vaskulitis oder andersartiger Erkrankung auszuschließen. MR-tomographisch zeigen sich multifokale Läsionen in der weißen Substanz, die Angiographie zeigt nur bei einer Beteiligung mittlerer Gefäßkaliber in einem Drittel der Fälle Auffälligkeiten. Bei der MR-tomographischen Diagnostik der ZNS-Vaskulitis sollten diffusionsgewichtete Aufnahmen und ADC-Maps mitgefertigt werden, da unterschiedlich alte Veränderungen (Lee et al. 2003, Sener et al. 2003, White et al. 2007) und die ischämische Natur der Läsionen differenzialdiagnostisch verwertbar ist. Gradientenechosequenzen können diagnostisch wichtige, petechiale, klinisch stumme Hämorrhagien darstellen (Ay et al. 2002). Die DSA lieferte in einer kleinen retrospektiven Studie keine zusätzlichen diagnostischen Hinweise auf das Vorliegen einer möglichen ZNS-Vaskulitis, wenn die MR-Angiographie mehr als 2 Stenosen in unterschiedlichen Gefäßterritorien zeigte (Demaerel et al. 2004). Diffusionsgewichtete Aufnahmen und MR-Angiographie können im Follow-up von Patienten mit ZNS-Vaskulitis hilfreich sein (Moritani et al. 2004, Krasnianski et al. 2004). Im Serum sind allenfalls CRP und BSG pathologisch. Entscheidend ist die Liquordiagnostik, die eine lymphomonozytäre Pleozytose und/oder Eiweißerhöhung zeigt. Ein regelrechter Liquorbefund macht eine isolierte ZNS-Vaskulitis unwahrscheinlich!

Diagnostische Kriterien für die Diagnose einer IAN

- Klinische Symptome einer multifokalen oder diffusen ZNS-Erkrankung mit rezidivierendem oder progredientem Verlauf
- Zerebrale Angiographie, Liquor und/oder MRT mit Befund, der die Diagnose einer Vaskulitis unterstützt

- Ausschluss einer zugrunde liegenden systemischen Infektion oder Entzündung (systemische Symptome und/oder BSG/CRP-Erhöhung möglich)
- Histologischer Nachweis einer leptomeningealen oder parenchymatösen Vaskulitis und Ausschluss einer Infektion, Neoplasie oder anderen primären Gefäßerkrankung

Mindestens 3 der 4 Kriterien sollten erfüllt sein; eine Biopsie wird vor Immunsuppressivgabe empfohlen (Moore 1989).

Differenzialdiagnose

Die IAN kann Erstsymptom eines Morbus Hodgkin sein (Sheehy et al. 2003). Verwechslungen mit der posterioren Leukenzephalopathie oder einer Rasmussen-Enzephalitis kommen vor (Derry et al. 2002), Übergänge zur Amyloidangiopathie (Scolding et al. 2005) sowie eine eosinophile Variante werden beschrieben (Sommerville et al. 2007).

Die klinische Diagnose der isolierten ZNS-Vaskulitis unter Einsatz von MRT und konventioneller Angiographie, aber ohne Biopsie, führt zu häufigen Fehldiagnosen (Berlit 2004). Entscheidend ist es, erregerbedingte differenzialdiagnostisch in Frage kommende Entzündungen sicher auszuschließen. Hierzu zählen die bakterielle Endokarditis, virale (Retroviren) oder bakterielle (Borrelien, Tuberkulose) Infektionen.

Die Entnahme einer leptomeningealen und parenchymatösen Biopsie sollte möglichst in einem MR-tomographisch oder angiographisch betroffenen Bezirk erfolgen. Bevorzugter Biopsieort ist die rechte Hemisphäre, nicht im Bereich eloquenter Areale. Wenn strenge Selektionskriterien angelegt werden, liegt die Treffsicherheit der Biopsie bei etwa 70%, das heißt, auch hier kommen falsch negative Befunde vor.

Therapie

Grundsätzlich sollte bei der Verdachtsdiagnose einer IAN die „blinde“ Behandlung mit Kortikosteroiden oder gar Immunsuppressiva vermieden werden. Die publizierten (empirischen) Kriterien verlangen zur Einleitung einer immunsuppressiven Therapie zumindest den histopathologischen Ausschluss einer anderen Erkrankung. Sowohl das klinische als auch das neuroradiologische und liquorchemische Bild können imitiert werden durch infektiöse Erkrankungen, z. B. die Endokarditis mit rezidivierenden septischen Embolien oder erregerbedingte Vaskulitiden. In diesen Fällen kann die „blinde Behandlung“ zum Tod des Patienten führen. Vor Einleitung der Behandlung ist deshalb die Hirnbiopsie klinischer Standard.

In einer retrospektiven Studie an 25 Kranken mit vermuteter ZNS-Vaskulitis und nichtdiagnostischer Biopsie zeigten 6 von 10 immunsuppressiv behandelten und 8 von 15 unbehandelten Patienten eine günstige 1-Jahres-Prognose (Alreshaid u. Powers 2003). Die Studie erlaubt aufgrund methodischer Einschränkungen keine generellen Rückschlüsse über den Nutzen einer immunsuppressiven Therapie bei negativer Biopsie. Die Entscheidung muss im Einzelfall von der Dynamik des Krankheitsgeschehens abhängig gemacht werden.

Die Therapie der Wahl besteht aus der kombinierten Gabe von Kortikosteroiden (1 mg/kg KG Prednisolon) und pCYC (**B**). Bei alleiniger Steroidtherapie soll die Erfolgsquote geringer bzw. die Rezidivrate höher sein. Die notwendige Behandlungsdauer ist aufgrund der kleinen Fallzahlen unklar. Moore (1989) beschreibt im eigenen Kollektiv eine Rezidivrate von 30% bei einer Behandlungsdauer von 6 Monaten nach klinischer Remission sowie von unter 10% bei Behandlung über 1 Jahr. Das Behandlungsmonitoring erfolgt klinisch und mittels MRT, ggf. auch mittels Liquor und DSA.

Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Systemische Autoimmunerkrankung mit einer Inzidenz von ca. 7/100000 (Ruiz-Irastorza et al. 2001a). In Mitteleuropa ist die Prävalenz mit 10– 60 auf 100000 Einwohner und Jahr hoch, Frauen sind zehnmal häufiger als Männer betroffen, Hauptmanifestationsalter ist das 15. bis 30. Lebensjahr. Ursache ist eine Störung der Immunregulation, die zum Verlust der immunologischen Toleranz für nukleäre Autoantigene mit Bildung von Antikörpern führt und über die Perpetuierung dieses Prozesses eine zunehmende Ausweitung der Autoreaktivität gegenüber anderen Autoantigenen verursacht. Die Beteiligung des ZNS ist meist durch eine thrombotische Vasopathie bedingt; die pathogenetische Wirkung von Autoantikörpern gegen Glutamatrezeptoren ist umstritten. Die selten auftretende, meist immunkomplexvermittelte Vaskulitis, betrifft vorwiegend die kleinen Gefäße (Kumar et al. 2007).

Klinik

Leitsymptome sind Haut- und Schleimhautveränderungen (Schmetterlingserythem im Gesicht, Photosensibilität), Arthritiden und Serositiden, die Nieren- und Muskelbeteiligung, pulmonale Symptome, die Karditis mit Klappenveränderungen und Koronaritis sowie die Leberbeteiligung.

Neurologische Begleitsymptome werden variabel in 14– 75% beschrieben (Appenzeller et al. 2006); dabei sind die Enzephalopathie (60% aller Neurolupus-Fälle), epileptische Anfälle (60%) und zerebrovaskuläre Syndrome (40%) am häufigsten. Seltener sind Bewegungsstörungen wie choreatische Syndrome oder Ataxien (20%) bzw. Polyneuropathien und Hirnnerven neuropathien (20%). Myelopathien und die Beteiligung der neuromuskulären Synapse bei einer koexistenten Myasthenie sind mit jeweils 10% selten. Der Verlauf ist chronisch progredient mit Schüben. Einen spezifischen Lupus-Kopfschmerz gibt es nicht (Mitsikostas et al. 2004).

Neurologische Symptome beim SLE sind pathogenetisch sehr heterogen (Berlit 2007). Neben womöglich direkt antikörperassoziierten Symptomen (Psychose, Epilepsie, extrapyramidales Syndrom) kommt es auch zu indirekt antikörperbedingten Symptomen (zerebrale Ischämien bei Koagulopathie), vaskulopathisch bedingten Symptomen (Enzephalopathie, Migräne) und unspezifischen Begleitsymptomen (Depression, Angst, Affektlabilität, chronische Müdigkeit). Eine Enzephalopathie kann sekundär metabolisch bedingt sein. Hirninfarkte sind oft embolisch bedingt, z. B. bei Endokarditis Libman-Sacks oder sonstigen Klappenveränderungen. Eine Emboliedetektion kann dabei zielführend sein (Dahl et al. 2006). Eine immunkomplexvermittelte Vaskulitis ist sehr selten. Schließlich müssen in der Differenzialdiagnose stets Medikamentennebenwirkungen bedacht werden: So können hochdosierte Kortikosteroide zu psychopathologischen Auffälligkeiten führen, eine Chloroquindauertherapie kann eine Polyneuropathie bedingen. Eine Klassifikation der neuropsychiatrischen Manifestationen des SLE liegt vor (Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature 1999).

Diagnostik

In über 95% der Fälle liegen antinukleäre Antikörper vor. Die spezifischen Doppelstrang-DNA-Antikörper sind bei 80% vorhanden. Histonantikörper weisen auf einen medikamentös induzierten Lupus hin. Weitere Autoantikörper können mit bestimmten Organmanifestationen assoziiert sein (ribosomale P-Antikörper – Psychose [Chapman 2005]; Jo-1-Antikörper – Polymyositis; Zellmembran-Antikörper – Thrombozytopenie, Anämie, Lymphopenie; Neuronen-Antikörper – Epilepsie, Enzephalopathie). Ein sekundäres

Antiphospholipid-Syndrom besteht bei ca. 25% aller SLE-Fälle.

Die entzündliche Vasopathie ist angiographisch nicht nachweisbar – eine zerebrale DSA ist für die Diagnosestellung eines Neuro-SLE nicht hilfreich. Obwohl in einzelnen Studien eine höhere Treffsicherheit für die Positronen-Emissionstomographie (PET) und SPECT beim SLE beschrieben wurde, reicht in der Regel für die Abklärung eines Patienten mit SLE die MRT in Verbindung mit Liquordiagnostik aus. Problematisch ist die geringe Spezifität der nuklearmedizinischen Methoden bei Fehlen eines Goldstandards (Sibbitt et al. 1999, Govoni et al. 2004). Hilfreicher sind neuere MR-Techniken wie MR-Spektroskopie, Diffusions- und Perfusionsmessungen, die den frühen Nachweis vaskulärer Läsionen erlauben (Castellino 2004).

Therapie

Prognostisch ungünstige Faktoren sind renale Erkrankung, Thrombozytopenie, sehr aktive Erkrankung zu Beginn und Lungenbeteiligung. Diese Manifestationen und neurologische Komplikationen des SLE machen den kombinierten Einsatz von Kortikosteroiden und Immunsuppressiva (**B**) erforderlich. Steroide werden in Form einer Pulstherapie mit je 1 g Methylprednisolon über 3 Tage mit anschließendem Ausschleichen gegeben (**B**). Die Auswahl des Immunsuppressivums wird nach dem Schweregrad der Organbeteiligung getroffen. CYC gilt als effektivste Substanz zur Behandlung neuropsychiatrischer Manifestationen (**B**) (Ortmann u. Klippel 2000). Der kombinierte Einsatz von pCYC und Steroiden ist dem alleinigen längerfristigen Einsatz von Steroiden bei der Remissionsinduktion der Lupus-Nephritis auch langfristig überlegen (**B**) (Illei et al. 2001, Takada et al. 2001).

Azathioprin wird nach Remissionsinduktion mit CYC gegeben (Mok et al. 2002); Alternativen sind Mycophenolatmofetil (Chan et al. 2000), Ciclosporin A oder IVIG (**B**). Wenn keine neurologischen Manifestationen vorliegen, wird Chloroquin gegeben, das einen steroidsparenden Effekt hat. Bei einem sekundären Antiphospholipid-Syndrom wird zusätzlich zur immunsuppressiven Therapie ASS eingesetzt (**B**). Sind in der Vorgeschichte Thrombosen oder ein Abort aufgetreten, wird eine orale Antikoagulation empfohlen (**B**) (Ruiz-Irastorza et al. 2001b).

Sjögren-Syndrom (SS)

Die Erkrankung kann als primäres SS oder als sekundäres SS in Assoziation mit rheumatoider Arthritis oder anderen Kollagenosen auftreten. Frauen sind häufiger betroffen (F:M = 9:1).

Klinik

Leitsymptome sind die Sicca-Symptomatik der Augen (Xerophthalmie) und des Mundes (Xerostomie). Neurologische Symptome finden sich bei 30%, am häufigsten als distal symmetrische, vorwiegend sensible PNP mit autonomen Symptomen (Adie-Pupillen, orthostatische Dysregulation), die bioptisch mit perivaskulären oder vaskulitischen Infiltraten einhergeht. Sehr charakteristisch ist die ataktische sensible Neuronopathie (Ganglionitis) mit Pseudoathetose, Gangataxie und Dysästhesien. Häufig tritt eine Beteiligung der Hirnnerven, insbesondere der Nn. trigeminus, facialis und statoacusticus auf, seltener eine Enzephalopathie mit multifokalen ZNS-Symptomen und Epilepsie.

Diagnostik

Die Keratoconjunctivitis sicca lässt sich bei der Spaltlampenuntersuchung mit Fluoreszin oder mittels

Schirmer-Test nachweisen. Entzündliche Zellinfiltrate finden sich in der Feinnadelbiopsie aus den Speicheldrüsen. Neben positiven ANA und Rheumafaktoren (70%) lassen sich die spezifischeren Anti-Ro-Autoantikörper (SSA – positiv in 97% der Fälle) bzw. Anti-La-Autoantikörper (SSB – in 78% der Fälle) nachweisen.

Die MRT-Veränderungen des SS können denen der Multiplen Sklerose ähneln. Da auch eine Pleozytose und positive oligoklonale Banden im Liquor nachweisbar sein können, ist die Differenzialdiagnose im Einzelfall schwierig. Der Liquor zeigt oft eine leichtgradige lymphomonozytäre Pleozytose, Eiweißerhöhung sowie oligoklonale Banden, die nach Steroidtherapie verschwinden können. Diese sind jedoch im Unterschied zur Multiplen Sklerose nicht nur im IgG-Bereich, sondern auch im IgA- und vor allem IgM-Band nachweisbar (Reske 2005).

Therapie

Die Behandlung erfolgt kombiniert mit Prednisolon und Azathioprin (B).

Sonstige ZNS-Vaskulitiden und Vaskulopathien

Die **retinocochleozerebrale Vaskulopathie (Susac-Syndrom)** ist eine seltene Erkrankung im jungen Erwachsenenalter; Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Neben einer cochleären Schwerhörigkeit und den Verschlüssen von Netzhautgefäßen zeigen die Patienten mentale Auffälligkeiten und fokale neurologische Ausfälle (Kleinhirn- oder spastische Zeichen). Hirnbiopsien in 5 Fällen erbrachten keine Entzündungszeichen. Im Liquor Eiweißerhöhung bei nur leichter Pleozytose; im MRT sind zentrale Balkenläsionen als typisch beschrieben. Die Prognose ist unsicher.

Zum **Cogan-Syndrom** gehören eine interstitielle Keratitis, Hörstörungen bis zur Ertaubung, Vertigo und neurologische Symptome. Eine Mononeuritis multiplex, Enzephalitis-Episoden und Myelopathien wurden beschrieben. Allgemeine Entzündungszeichen zeigen nur 10% der Patienten. Eine Liquorpleozytose besteht bei 25%.

Bei der **Eales-Krankheit** handelt es sich um eine retinale Angiitis; selten kommt eine meningoenzephalitische oder myelopathische Beteiligung vor.

Ob **ZNS-Manifestationen** bei **Colitis ulcerosa** oder **Morbus Crohn** Ausdruck einer vaskulitischen Beteiligung sind, ist umstritten. Differenzialdiagnostisch ist an thrombembolische Komplikationen zu denken.

Expertengruppe

Prof. Dr. Peter Berlit, Neurologie, Alfried Krupp Krankenhaus Essen

Prof. Dr. Wolfgang L. Gross, Poliklinik für Rheumatologie Universitätsklinikum Lübeck und Rheumaklinik Bad Bramstedt

Prof. Dr. Ulrich Herrlinger, Neurologische Universitätsklinik Bonn

Prof. Dr. Andreas Hetzel, Neurologische Universitätsklinik Freiburg

Prof. Dr. Arthur Melms, Neurologische Universitätsklinik Tübingen

Prof. Dr. med. H. H. Peter, Klinik für Rheumatologie Universitätsklinikum Freiburg

PD Dr. Andreas Steinbrecher, Neurologische Universitätsklinik Regensburg

Federführend: Prof. Dr. Peter Berlit, Neurologie, Alfried-Krupp-Krankenhaus, 45117 Essen, Tel.: 0201/4342527

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

Die Leitlinie entstand im modifizierten Delphi-Verfahren.

Literatur

Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature: ACR nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599.

Al Kawi MZ, Bohlega S, Banna M. MRI findings in neuro-Behçet's disease. *Neurology* 1991;41:405.

Alreshaid AA, Powers WJ. Prognosis of patients with suspected primary CNS angiitis and negative brain biopsy. *Neurology* 2003; 61:831– 833.

Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease:evaluation of 200 patients. *Brain* 1999;122:2171– 2182.

Appenzeller S, Costallat LT, Cendes F. Neurolupus. *Arch Neurol* 2006; 63:458– 460.

Arnaud L, Kahn JE, Girszyn N, et al. Takayasu' s arteritis:An update on physiopathology. *Eur J Intern Med* 2006;17:241– 246.

Ay H, Sahin G, Saatci I, et al. Primary angiitis of the central nervous system and silent cortical hemorrhages. *AJNR* 2002;23: 1561– 1563.

Banna M, el-Ramahl K. Neurologic involvement in Behçet disease: imaging findings in 16 patients. *AJNR* 1991;12:791– 796.

Berlit P. Giant Cell Arteritis. In: Lechtenberg R, Schutta HS, eds. Practice guidelines for neurologic therapy. New York: Marcel Dekker, 1997.

Berlit P. Diagnose und Differentialdiagnose der zerebralen Vaskulitis. *Nervenarzt* 2004;75:105– 112.

Berlit P. Neuropsychiatric disease in collagen vascular diseases and vasculitis. *J Neurol* 2007;254(Suppl 2):II87-II89.

Bley TA, Wieben O, Uhl M, et al. Assessment of the cranial involvement pattern of giant cell arteritis with 3 T magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2005;52:2470– 2477.

Blockmans D, Maes A, Stroobants S, Bobbaers H, Mortelmans L. New arguments for a vasculitic nature of polymyalgia rheumatica using positron emission tomography. *Rheumatology* 1999;38:444– 447.

Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: Reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007;146:34– 44.

Campi A, Benndorf G, Filippi M, et al. Primary angiitis of the central nervous system: serial MRI of brain and spinal cord. *Neuroradiology* 2001;43:599– 607.

Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP. Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology* 1988a;38: 352– 359.

Caselli RJ, Daube JR, Hunder GG, Whisnant JP. Peripheral neuropathic syndromes in giant cell (temporal) arteritis. *Neurology* 1988b; 38:685– 689.

Castellino G. Recent advances and future perspective in neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13:149– 158.

Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1156– 1162.

Chapman J. Anti-ribosomal P-protein and its role in psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus:myth or reality? *Lupus* 2005;14:571– 575.

Chauhan SK, Tripathy NK, Nityanand S. Antigenic targets and pathogenicity of antiaortic endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2326– 2333.

Cloft HJ, Phillips CD, Dix JE, et al. Correlation of angiography and MR imaging in cerebral vasculitis. *Acta Radiol* 1999;40:83– 87.

Coban O, Bahar S, Akman-Demir G, et al. Masked assessment of MRI findings:is it possible to differentiate neuro-Behçet's disease from other central nervous system diseases? *Neuroradiology* 1999; 41:255– 260.

- Dahl A, Omdal R, Waterloo K, Joakimsen O, Jacobsen EA, Koldingsnes W, et al. Detection of cerebral embolic signals in patients with systemic lupus erythematosus. *JNNP* 2006;77:774– 779.
- de Groot K, Adu D, Savage C. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2018– 2027.
- de Groot K, Jayne DR, Tesar V, Savage CO. European, multicenter randomised controlled trial of daily oral versus pulse cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated systemic vasculitis for the European Vasculitis Study Group [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:7A
- Delecoeuillerie G, Joly P, Cohen de Lara A, Paolaggi JB. Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a retrospective analysis of prognostic features and different corticosteroid regimens (11 year survey of 210 patients). *Ann Rheum Dis* 1988;47:733– 739.
- Demaerel P, De Ruyter N, Maes F, Velghe B, Wilms G. Magnetic resonance angiography in suspected cerebral vasculitis. *Eur Radiol* 2004;14:1005– 1012.
- Derry C, Dale RC, Thom M, Miller DH, Giovannoni G. Unihemispheric cerebral vasculitis mimicking Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 2002;58:327.
- Desai MY, Stone JH, Foo TKF, et al. Delayed contrast-enhanced MRI of the aortic wall in Takayasu's arteritis: initial experience. *Am J Roentgenol* 2005;184:1427– 1431.
- Elling P, Olsson AT, Elling H. Synchronous variations of the incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark; association with epidemics of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Rheumatol* 1996;23:112– 119.
- Farah S, Al-Shubaili A, Montaser A, Hussein JM, Malaviya AN, Mukhtar M, et al. Behçet's syndrome: a report of 41 patients with emphasis on neurological manifestations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:382– 384.
- Fauci AS, Wolff SM. Treatment of Wegener granulomatosis. *Medicine* 1973;52:535– 561.
- Finelli PF, Onyiuke HC, Uphoff DF. Idiopathic granulomatous angiitis of the CNS manifesting as diffuse white matter disease. *Neurology* 1997;49:1696– 1699.
- Furukawa Y, Matsumoto Y, Yamada M. Hypertrophic pachymeningitis as an initial and cardinal manifestation of microscopic polyangiitis. *Neurology* 2004;63:1722– 1724.
- Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:666– 675.
- Gonzales-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, et al. Giant cell arteritis. Disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine* 2005a;84:269– 276.
- Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Louzao C, Rodriguez-Ledo P. Biopsy-negative giant cell arteritis: spectrum and predictive factors for positive temporal artery biopsy. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:249– 256.
- Gonzales-Gay MA, Lopez-Diaz MJ, Barros S, et al. Giant cell arteritis. Laboratory tests at the time of diagnosis in a series of 250 patients. *Medicine* 2005b;84:277– 290.
- Govoni M, Castellino G, Padovan M, Borrelli M, Trotta F. Recent advances and future perspective in neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:149– 158.
- Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, et al. for the Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2005;64: 913– 920.
- Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Jarrousse B, Royer I, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:2187– 2198.
- Harrold LR, Andrade SE, Go AS, Buist AS, Eisner M, Vollmer WM, et al. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J Rheumatol* 2005;32:1076– 1080.
- Hatemi G, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, Houman MH, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2007;66:44.
- Hellmich B, Lamprecht P, Gross WL. Advances in the therapy of Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:25 – 32.

- Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1122– 1128.
- Illei G, Austin HA III, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135:248– 257.
- Imbesi SG. Diffuse cerebral vasculitis with normal results on brain MR imaging. *Am J Roentgenol* 1999;173:1494– 1496.
- International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078– 1080.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36– 44.
- Jennette CJ, Milling DM, Falk RJ. Vasculitis affecting the skin. A review. *Arch Dermatol* 1994;130:899– 906.
- Keogh KA, Fervenza FC, Specks U. Rituximab in refractory Wegener's granulomatosis: favorable or not? *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:816.
- Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain* 1999;122:2183– 2194.
- Koo EH, Massey EW. Granulomatous angiitis of the central nervous system: protean manifestation and response to treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1126– 1133.
- Krasnianski M, Schlüter A, Neudecker S, Spielmann RP, Stock K. Serial magnetic resonance angiography in patients with vasculitis and vasculitis-like angiopathy of the central nervous system. *Eur J Med Res* 2004;9:247– 255.
- Kumar N, Choudhary N, Agarwal G, Rizvi Y, Kaul B, Ahlawat R. Extensive medium-vessel vasculitis with SLE: an unusual association. *J Clin Rheumatol* 2007;13:140– 142.
- Lee SY, Chu K, Park KI, Jeong SW, Yoon BW. Diffusion-weighted MR findings in isolated angiitis of the central nervous system (IACNS). *Acta Neurol Scand* 2003;108:346– 351.
- Lie JT. The classification and diagnosis of vasculitis in large and medium-sized blood vessels. *Pathol Annu* 1987;22:125– 162.
- MacLaren K, Gillespie J, Shrestha S, Neary D, Ballardie FW. Primary angiitis of the central nervous system: emerging variants. *QJM* 2005;98:643– 654.
- Matsuyama A, Sakai N, Ishigami M, Hiraoka H, Yamashita S. Minocycline for the treatment of Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 2005;143:394– 395.
- Mitsikostas DD, Sfikakis PP, Goadsby PJ. A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. *Brain* 2004;127:1200– 1209.
- Mitsuyama H, Matsuyama W, Iwakawa J, Higashimoto I, Watanabe M, Osame M, et al. Increased serum vascular endothelial growth factor level in Churg-Strauss syndrome. *Chest* 2006;129:407– 411.
- Mok CC, Ho CT, Chan KW, Lau CS, Wong RW. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthritis Rheum* 2002;46:1003– 1013.
- Moore PM. Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1989;39:167.
- Moore PM, Richardson B. Neurology of the vasculitides and connective tissue diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998;65:10– 22.
- Moritani T, Hiwatashi A, Shrier DA, et al. CNS vasculitis and vasculopathy: efficacy and usefulness of diffusion-weighted echoplanar MR imaging. *Clin Imaging* 2004;28:261– 270.
- Nesher G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Sonnenblick M. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthr Rheum* 2004;50:1332– 1337.
- Nordborg E, Bengtsson BA. Death rates and causes of death in 284 consecutive patients with giant cell arteritis confirmed by biopsy. *Brit Med J* 1989;299:549– 550.
- Nordborg E, Bengtsson BA. Epidemiology of biopsy-proven giant cell arteritis. *J Intern Med* 1990;227:233– 236.
- Nordborg E, Nordborg C. Giant cell arteritis: strategies in diagnosis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2003;16:25– 30.
- Ortmann RA, Klippel JH. Update on cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26:363– 375.
- Özen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006;65:936– 941.
- Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of

- vasculitis. *Ann Intern Med* 1998;129:345– 352.
- Reinhold-Keller E, de Groot K, Rudert H, Nolle B, Heller M, Gross WL. Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on phase of disease. *QJM* 1996;89:15– 23.
- Reske E. Difficulties in the differentiation of chronic inflammatory diseases of the central nervous system-value of cerebrospinal fluid analysis and immunological abnormalities in the diagnosis. *Acta Neurol Scand* 2005;112:207– 213.
- Rosen CL, DePalma L, Morita A. Primary angiitis of the central nervous system as a first presentation in Hodgkin's disease: a case report and review of the literature. *Neurosurgery* 2000;46:1504– 1508.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Castellino G, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2001a;357:1027– 1032.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GR. Antiaggregant and anticoagulant therapy in systemic lupus erythematosus and Hughes' syndrome. *Lupus*. 2001;10:241– 245.
- Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, et al., French Vasculitis Study Group. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005;143:632– 638.
- Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002;347:261– 271.
- Scolding NJ, Joseph F, Kirby PA, Mazanti I, Gray F, Mikol J, et al. A β -related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2005;128: 500– 515.
- Schmidt WA, Blockmans D. Use of ultrasonography and positron emission tomography in the diagnosis and assessment of large-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:9– 15.
- Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, et al. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997; 337:1336– 1342.
- Sener RN. Neuro-Behçet's disease: diffusion MR imaging and proton MR spectroscopy. *AJNR* 2003;24:1612– 1614.
- Selga D, Mohammad A, Sturfelt G, Segelmark M. Polyarteritis nodosa when applying the Chapel Hill nomenclature – a descriptive study on ten patients. *Rheumatology* 2006;45:1276– 1281.
- Seror A. Central nervous system involvement in Wegener's granulomatosis. *Medicine* 2006;85:54– 65.
- Sheehy N, Sheehan K, Brett F, Kay E, Grogan L, Delanty N. Hodgkins disease presenting with granulomatous angiitis of the central nervous system. *J Neurol* 2003;250:112– 113.
- Shoemaker EI, Lin ZS, Rae-Grant AD, Little B. Primary angiitis of the central nervous system: unusual MR appearance. *AJNR* 1994;15: 331– 334.
- Sibbitt WL jr, Sibbitt RR, Brooks WM. Neuroimaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42: 2026– 2038.
- Singh S, John S, Joseph TP, Soloman T. Primary angiitis of the central nervous system: MRI features and clinical presentation. *Australas Radiol* 2003;47:127– 134 .
- Sinico RA, Radice A, Corace C, Di Toma L, Sabadini E. Value of a new automated fluorescence immunoassay (EliA) for PR3 and MPO-ANCA in monitoring disease activity in ANCA-associated systemic vasculitis. *Ann NY Acad Sci* 2005;1050:185– 192.
- Sommerville RB, Noble JM, Vonsattel JP, Delapaz R, Wright CB. Eosinophilic vasculitis in an isolated central nervous system distribution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:85– 88.
- Takada K, Illei GG, Boumpas TD. Cyclophosphamide for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:154– 161.
- Tanaka F, Kawakami A, Iwanaga N, Tamai M, Izumi Y, Aratake K. Infliximab is effective for Takayasu arteritis refractory to glucocorticoid and methotrexate. *Intern Med* 2006;45:313– 316.
- The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus Standard Therapy for Wegener's Granulomatosis. *NEJM* 2005;352:351– 361.
- Treadwell SD, Robinson TG. Cocaine use and stroke. *Postgrad Med J* 2007;83:389– 389.
- Vollmer TL, Guarnaccia J, Harrington W, et al. Idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system:diagnostic challenges. *Arch Neurol* 1993;50:925– 930.
- Wasserman BA, Stone JH, Hellmann DB, Pomper MG. Reliability of normal findings on MR imaging for excluding the diagnosis of vasculitis of the central nervous system. *Am J Roentgenol* 2001; 177:455– 459.
- Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus

methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007;66:222– 227.

Weiner SM, Vaith P, Walker UA, Brink I. Detection of alterations in brain glucose metabolism by positron emission tomography in Takayasu's arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31: 300– 302.

Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, Evans JM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. *Arthritis Rheum* 2000;43:1041– 1048.

Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med* 2003;139:505– 515.

White ML, Hadley WL, Zhang Y, Dogar MA. Analysis of central nervous system vasculitis with diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient mapping of the normal appearing brain. *Am J Neuroradiol* 2007;28:933– 937.

Yazici ZA, Raschi E, Patel A, Testoni C, Borghi MO, Graham AM, et al. Human monoclonal anti-endothelial cell IgG-derived from a systemic lupus erythematosus patient binds and activates human endothelium in vitro. *Int Immunol* 2001;13:349– 357.