

Testen Sie Ihr Fachwissen

Autoren

M. Schnegelsberg¹, P. Dibaj^{1,2},
R. Kröger³, S. Müller⁴,
M. Obermann¹

Institute

¹ Zentrum für Neurologie,
Asklepios Kliniken Schildaual,
Seesen

² Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, Göttingen

³ Zentrum für Radiologie,
Asklepios Kliniken Schildaual,
Seesen

⁴ Pathologisches Institut der
LMU München

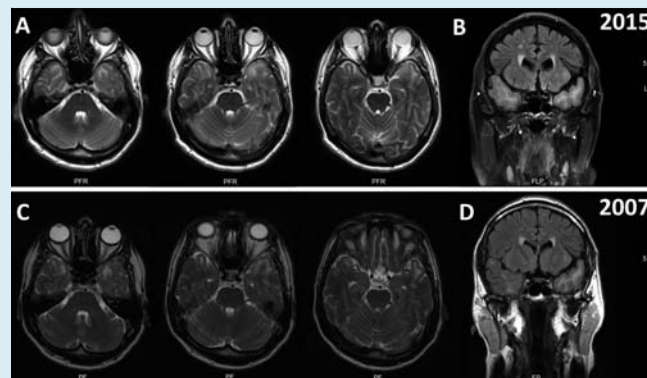


Abb. 1 A: transversale T2-Wichtung, B: koronale T2-TIRM-Wichtung mit temporopolen subkortikalen Signalanhebungen. C: transversale T2-Wichtung, D: koronale T2-TIRM-Wichtung. Acht Jahre zuvor waren die subkortikalen, beidseitigen temporopolen Signalanhebungen weniger ausgeprägt.

Fallbeschreibung

Der inzwischen 52-jährige Patient erlitt im Alter von 44 Jahren ein Knalltrauma mit nachfolgender Taubheit links. Im Zuge der damaligen Diagnostik wurden in einer zerebralen Computertomografie multiple Marklagerhypodensitäten gesehen, die zur Durchführung einer Kernspintomografie des Schädels führten, in dem beidseitige Marklagerläsionen mit frontotemporaler Betonung als vaskulär eingeordnet wurden, aber zu keiner weiteren Diagnostik führten. Die jetzige stationäre Einweisung erfolgte aufgrund eines ungerichteten Schwankschwindels, der sich 4 Wochen vor der jetzigen stationären Aufnahme plötzlich eingestellt hatte. Insbesondere bestand die Frage, ob die Marklagerläsionen möglicherweise einer chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankung zuzuordnen sind. An zerebrovaskulären Risikofaktoren besteht eine arterielle Hypertonie, die mit Ramipril eingestellt wurde, sowie ein Diabetes mellitus Typ 2, der zurzeit mit Metformin behandelt wird.

In der neurologischen Untersuchung des normgewichtigen Mannes war bis auf eine Taubheit links der übrige Hirnnervenstatus regelrecht. Die Muskelreflexe waren seitengleich mittelbehaftet auslösbar ohne Nachweis pathologischer Reflexe. Bei der Kraftüberprüfung bestanden weder manifeste noch latente Paresen. Die Koordinations-, Gang- und Standprüfungen waren bis auf eine minimale Unsicherheit beim Einbeinstand ohne pathologische Auffälligkeiten. Die Sensibilität war bezüglich Berührungs-, Schmerz- und Vibrationsempfinden seitengleich intakt.

Die vor 9 Jahren und aktuell erfolgte Kernspintomografie des Schädels ergab den in **Abb. 1** dargestellten Befund.

Das EEG ergab einen Normalbefund, ebenso wie die motorisch-evozierten Potenziale. Die visuell-evozierten Potenziale zeigten bei einem Visus von 1,0 ohne Brille eine Latenzverzögerung des linken

Auges auf 122 ms (P100-Latenz bis 104 ms). Elektoneurografisch wurde keine Polyneuropathie der Beine festgestellt. In der Doppler- und Duplexsonografie der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Gefäße zeigten sich minimale Plaques im Karotisbulbus rechts ohne höhergradige oder hämodynamisch relevante Stenosen.

Bei der laborchemischen Diagnostik ergaben sich Normalwerte für das Blutbild, Differenzialblutbild, die Gerinnungsparameter, das Kreatinin, das Cholesterin inklusive dem LDL-Cholesterin, das Magnesium, Natrium, Kalium und Kalziumchlorid; der HbA1c-Wert war auf 7,7% erhöht.

Zum weiteren Ausschluss einer chronisch-entzündlich assoziierten Marklagerveränderung wurden die Rheumafaktoren, C3/C4-Komplement, ANA, ENA, Anti-dsDNS-Antikörper, P- und C-ANCA, eine Immundefixation im Serum, Syphilis-TPPA und VDRL-Test durchgeführt, es ergab sich jeweils ein normaler Befund.

Der Liquor zeigte neben einer Schranken-funktionsstörung mit einem Albuminquotienten von 14,7 eine leichte Laktaterhöhung auf 2,4 mmol/l. Die Quotienten im Reiberdiagramm als auch die oligoklonalen Banden im Liquor und Serum waren regelrecht.

Bei Erhebung der Familienanamnese ergab sich die Information, dass der Vater des Patienten im Alter von 45 Jahren einen Hirnstamminfarkt, im Alter von 50 Jahren einen Mediainfarkt erlitt und mit 51 Jahren plötzlich an Herzversagen starb.

Fragen

- ▶ Welche differenzialdiagnostischen Erwägungen kommen für Sie bei Betrachtung der MRT-Aufnahmen infrage?
- ▶ Welche weitere Diagnostik empfehlen Sie?

Die Auflösung finden Sie auf der nächsten Seite.

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-115476>
Akt Neurol 2016; 43: 519–521
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0302-4350

Korrespondenzadresse

Margret Schnegelsberg
Zentrum für Neurologie,
Asklepios Kliniken Schildaual
Karl-Herold-Str. 1
38723 Seesen
m.schnegelsberg@asklepios.com

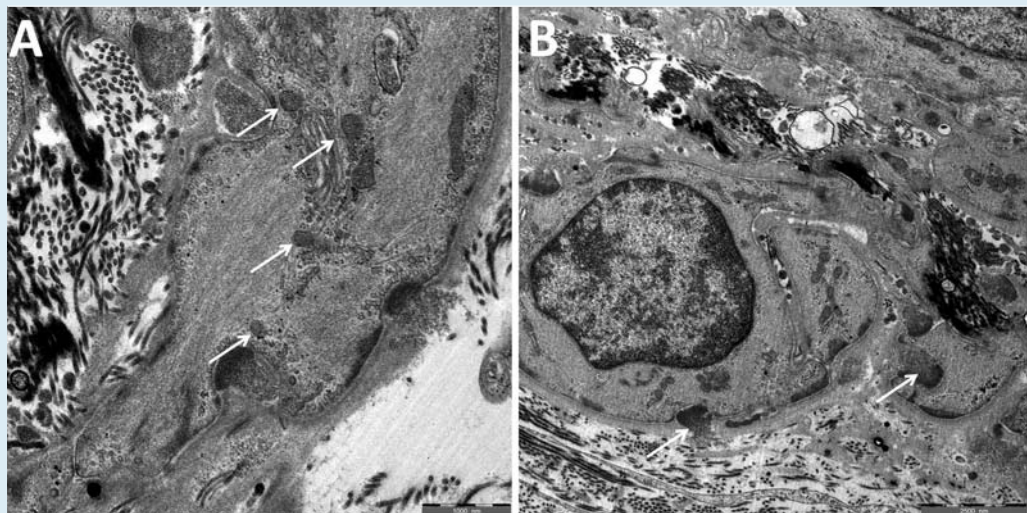


Abb. 2 Elektronenmikroskopische Darstellung eines Ultradünnschnittes der Hautbiopsie mit Nachweis osmiophiler Depots (Pfeile) in der Basalmembran. Die Aufnahmen wurden freundlicherweise von Frau PD Dr. med. Susanna Müller, Pathologisches Institut der LMU München, zur Verfügung gestellt.

Auflösung

Die bereits im Alter von Anfang 40 Jahren dargestellten frontotemporal betonten Marklagerläsionen mit deutlicher Befundprogredienz in den nächsten 8 Jahren, weder akut noch chronisch entzündlich veränderten Liquor, unergiebigem Kollagenosen-Screening sowie der Familienanamnese mit Schlaganfällen im frühen Alter des Vaters lenkten den Verdacht auf ein CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy)-Syndrom, sodass zur weiteren Diagnostik eine Hautbiopsie erfolgte, in der sich die typischen elektronenmikroskopisch dargestellten Befundkonstellationen mit Nachweis von zahlreichen osmiophilen Granula in der Basalmembran der untersuchten Arteriolen ergaben, die unseren Verdacht bestätigten (▶ **Abb. 2**).

Das CADASIL-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte zerebrovaskuläre Erkrankung der kleinen Gefäße, die schon im frühen Erwachsenenalter zu zerebralen Ischämien, kognitiven Störungen und schließlich einer demenziellen Entwicklung [1] führen kann. Eine aktuelle Untersuchung an 290 Patienten zeigte, dass es innerhalb

des Untersuchungszeitraums von 36 Monaten bei 55 Patienten (von 278, 19,8%) zu einem ischämischen Schlaganfall gekommen ist, bei 49 Patienten (von 231 nicht dementen Personen, 20%) sich eine Demenz entwickelte, eine moderate oder schwere Behinderung entwickelte sich bei 19 von 210 nicht eingeschränkten Patienten (9%) und 4,8% aller Patienten starben [2]. Dem vorausgehend ist bei ca. jedem dritten Patienten eine Migräne mit Aura. Epileptische Anfälle oder Bewusstseinsstörungen können ebenso auftreten wie Depressionen und Persönlichkeitsveränderungen. Die Symptomausprägung kann intra- und interfamilär variieren. CADASIL betrifft alle ethnischen Gruppen und ist bei Männern genauso häufig wie bei Frauen. In Europa reichen die Schätzungen der CADASIL-Prävalenz von 1/50 000–1/25 000, genaue Angaben liegen nicht vor. Im Jahr 2002 wurde in West-Schottland eine Prävalenz genetisch bestätigter CADASIL-Erkrankungen von 1,98/100 000 Erwachsener beschrieben [4].

Die krankheitsauslösenden Mutationen betreffen das NOTCH3-Gen (19p13.2–p13.1) und wurden 1996 identifiziert. Durch Ablagerung von NOTCH 3-Proteinen in den Gefäßwänden der Arteriolen kommt es zu Störungen der zerebralen Sauer-

Tab. 1 Differenzialdiagnostische Erwägungen bei CADASIL (Beispiele) [5].

entzündlich/immunologisch	metabolisch	genetisch/vaskulär
Multiple Sklerose	metachromatische Leukodystrophie	HERNS
NMO Spektrum Erkrankungen	Hyperhomozysteinämie	RVCL
Vaskulitis des ZNS	Morbus Fabry	CARASIL
HIV-Enzephalitis	Morbus Krabbe	PADMAL
progressive multifokale Leukenzephalopathie	Morbus Refsum	Collagen related disorders

CARASIL (zerebrale autosomal-rezessive Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie)

HERNS (Hereditary Endotheliopathy with Retinopathy, Nephropathy and Stroke)

NMO (Neuromyelitis optica)

RVCL (retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophies)

PADMAL (Pontine autosomal dominant microangiopathy and leukoencephalopathy)

stoffversorgung. Die Gefäßwandveränderungen lassen sich prinzipiell in allen Organen nachweisen, schädigen aber hauptsächlich das Gehirn. Die Diagnose eines CADASIL kann molekulargenetisch, in der Hautbiopsie durch den elektronenmikroskopischen Nachweis typischer osmiophiler Granula in der Basalmembran der Gefäße oder immunhistochemisch erfolgen [3].

Bei ätiologisch unklaren zerebralen Marklagerläsionen, besonders wenn diese temporal betont sind, sollte differenzialdiagnostisch an ein CADASIL-Syndrom gedacht werden und eine entsprechende Diagnostik (Genanalytik bzw. Hautbiopsie) erfolgen, insbesondere wenn bereits in der Familie in frühem Alter zerebrale Ischämien aufgetreten sind, die ätiologisch unklar blieben. Besonders bei jungen Schlaganfallpatienten sollte eine gründliche Familienanamnese bzgl. Schlaganfällen und demenziellen Syndromen einen besonderen Stellenwert einnehmen.

Neben der Minimierung vaskulärer Risikofaktoren, besonders des Rauchens, steht derzeit keine spezifische medikamentöse Therapie zur Verfügung [2]. Eine genetische Beratung der Erkrankten und deren Nachkommen sollte angeboten werden.

Interessenkonflikt



M. Obermann erhielt Unterstützung/Honorare von Biogen, Novartis, Sanofi, Genzyme, Pfizer, Teva, Heel, Allergan und Electrocore. Die anderen Autoren haben keinen Interessenkonflikt.

Literatur

- 1 Goldman JS. Genetic testing and counseling in the diagnosis and management of young-onset dementias. *Psychiatr Clin North Am* 2015; 38: 295–308
- 2 Chabriat H, Hervé D, Duering M et al. Predictors of Clinical Worsening in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy: Prospective Cohort Study. *Stroke* 2016; 47: 4–11
- 3 Choi JC. Genetics of cerebral small vessel disease. *J Stroke* 2015; 17: 7–16
- 4 Razvi SSM, Davidson R, Bone I et al. The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL) in the west of Scotland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 739–741
- 5 Craggs LJJ, Yamamoto Y, Deramecourt V et al. Microvascular pathology and morphometrics of sporadic and hereditary small vessel diseases of the brain. *Brain Pathol* 2014; 24: 495–509

Haben Sie auch einen spannenden Fall gelöst, der Ihre Kollegen richtig herausfordert? Dann reichen Sie ihn als Neuro-Quiz ein!

<https://mc.manuscriptcentral.com/aktneu>