

## Atypisches klinisches Erscheinungsbild

# Ungewöhnliche Kopfschmerzen und Asthenie

Dr. med. Said Chiheb<sup>a</sup>, PD Dr. med. Gregor John<sup>b,c</sup>, Dr. med. Delia Palaghiu<sup>a</sup>, PD Dr. med. Susanne Renaud<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Département de Médecine Interne, Hôpital neuchâtelois, La Chaux-de-Fonds; <sup>b</sup> Service de Médecine Interne Générale, Hôpitaux universitaires de Genève, Genève; <sup>c</sup> Département de Médecine Interne, Hôpital neuchâtelois, Neuchâtel; <sup>d</sup> Département de Médecine Interne, Service de Neurologie, Hôpital neuchâtelois, Neuchâtel



## Fallbeschreibung

Es geht um einen 65-jährigen asiatischstämmigen Patienten, der uns bereits aufgrund seiner Vorgeschichte mit normokardem Vorhofflimmern bekannt ist. Seit einem thromboembolischen Schlaganfall im Jahr 2016 mit Folgeschäden in Form einer Hemiparese rechts, einer leichten Lähmung der rechten Gesichtshälfte, einer mittelgradigen Aphasie sowie einer sekundären Epilepsie erhält er Antikoagulanzen. Vier Tage vor der Konsultation waren Kieferschmerzen aufgetreten und nach 40 Minuten spontan wieder abgeklungen. Seitdem leidet der Patient nach seiner Aussage beständig an Kopfschmerzen in der rechten Schädelhälfte, ungewöhnlicher Asthenie und einer zeitweiligen Hyperästhesie der Kopfhaut. Bei der systematischen Anamnese erinnert er sich an einen vorausgegangenen, beklemmenden, nicht ausstrahlenden Brustschmerz, der nach zehn Minuten spontan wieder abgeklungen war. Bei der Untersuchung sind die Vitalparameter unauffällig mit einem an beiden Armen symmetrischen Blutdruck und an allen Gliedmassen tastbaren peripheren Pulsen sowie einer neurologischen Untersuchung, deren Resultat mit dem der letzten neurologischen Konsultation vergleichbar ist. Die Kopfhaut ist berührungsempfindlich, ebenso wie bei der Palpation die rechte Arteria temporalis. Bei der Auswertung der Labortests stellen wir eine Blutsenkungsgeschwindigkeit von 35 mm/h nach einer Stunde, einen CRP-Wert von 118 mg/l sowie eine Hyperleukozytose mit 12500 Leukozyten/mm<sup>3</sup> fest. Die Thoraxröntgenaufnahme zeigt eine baso-apikale Durchblutungsumverteilung, ein erweitertes Venensystem sowie eine hauptsächlich linksventrikuläre Hypertrophie.



Said Chiheb

**Frage 1: Welches bildgebende Verfahren ordnen Sie als Erstes an?**

- d) Eine Schädel-Magnetresonanztomographie (MRT)
- b) Eine native Schädel-Computertomographie (CT)
- c) Eine PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie/CT)
- d) Eine Kontrastmittel-CT des Schädels mit Darstellung der Gefässachsen
- e) Eine Thorax-CT

Eine MRT ermöglicht eine genaue Untersuchung des Hirnparenchyms und erlaubt die Darstellung der Gefässachsen, sie ist jedoch in der Mehrheit der Zentren nicht ständig verfügbar. Daher ist meist eine Kontrastmittel-CT die Untersuchungsmethode erster Wahl, wenn eine MRT in einem Zentrum nicht rasch verfügbar ist. Ein natives Schädel-CT liefert nur wenige Anhaltspunkte, welche die diagnostische Hypothese untermauern könnten. Eine PET-CT könnte Aufschluss über eine entzündlich oder infektiös bedingte Erkrankung geben, ist jedoch nicht dringend indiziert.

Die Angaben in der Krankengeschichte deuten nicht darauf hin, dass als Erstes eine Thorax-CT durchgeführt werden müsste. Daher veranlassen wir eine Schädel-CT (mit Kontrastmittelinjektion); diese lässt keine aktuellen ischämischen oder hämorrhagischen Läsionen feststellen.

**Frage 2: Welche Diagnose halten Sie nach diesen anamnestischen und paraklinischen Befunden für die wahrscheinlichste?**

- a) Virusmeningitis
- b) Migräne mit Aura
- c) Takayasu-Arteriitis
- d) Kopfschmerzen vom Spannungstyp
- e) Riesenzellarteriitis

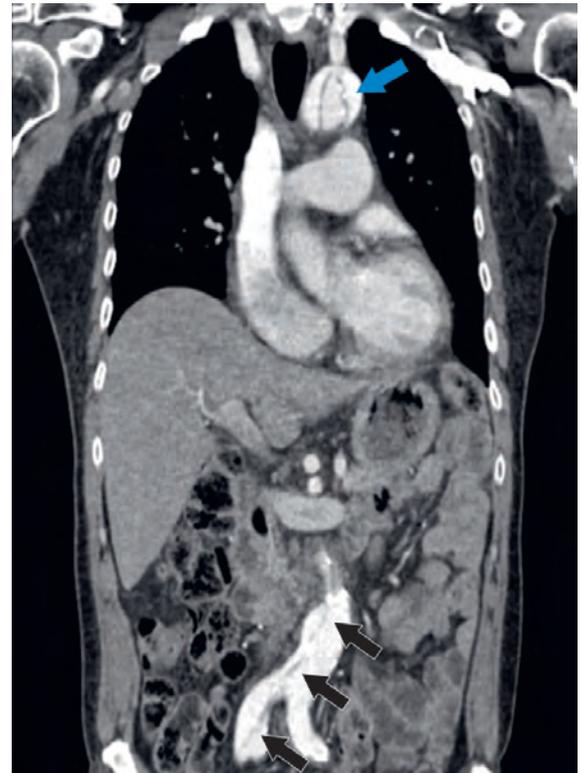
Obgleich die klinische Symptomtrias bei Meningitis (Nackensteife, Fieber und veränderter Bewusstseinszustand) lediglich eine Sensitivität von unter 50% aufweist, ist diese Diagnose eher unwahrscheinlich, da kein Fieber und keine Bewusstseinsstörungen vorliegen. Die Schmerzen entsprechen ebenfalls nicht den klassischen Migränekriterien (Tab. 1) und auch die Tatsache, dass zuvor keine identischen Symptome aufgetreten sind, spricht gegen diese Hypothese. Bei Kopfschmerzen vom Spannungstyp sind die Alltagsaktivitäten nicht eingeschränkt und die Begleitsymptome deuten eher auf eine Alternativdiagnose hin. Von der Takayasu-Arteriitis sind eher junge Frauen unter 40 Jahren betroffen. Die beschriebenen klinischen Zeichen des Falles entsprechen nicht den Diagnosekriterien des «American

**Tabelle 1:** Diagnosekriterien für migräneartige und Kopfschmerzen vom Spannungstyp gemäss «The International Headache Classification» (ICHD-2).

<b>Migräne mit Aura</b>	<b>A</b> Mindestens zwei Migräneanfälle, welche die Kriterien B und C erfüllen.
	<b>B</b> Sehstörungen, Misempfindungen, Wortfindungs- und/oder Sprachstörungen, Koordinationsstörungen, Hirnstammaura, retinale Aura
	<b>C</b> $\geq 2$ der folgenden Symptome: – $\geq 1$ Symptom tritt innerhalb von fünf Minuten auf oder mehrere Symptome folgen aufeinander. – Jedes Symptom hält 5–60 Minuten an. – $\geq 1$ Aurasymptom ist einseitig. – Während der Aura oder innerhalb von 60 Minuten danach treten Kopfschmerzen auf.
	<b>D</b> Die Symptome sind keiner anderen Erkrankung zuzuordnen (insbesondere Ausschluss einer transitorischen ischämischen Attacke [TIA]).
<b>Migräne ohne Aura</b>	<b>A</b> Mindestens fünf Anfälle, welche die Kriterien B bis E erfüllen.
	<b>B</b> Dauer 4–72 Stunden (ohne Behandlung)
	<b>C</b> $\geq 2$ der folgenden Eigenschaften: – einseitige Lokalisation – pulsierender Schmerz – moderate oder starke Intensität – Verschlimmerung durch leichte körperliche Aktivitäten (z. B. Treppensteigen)
	<b>D</b> Während der Kopfschmerzen $\geq 1$ der folgenden Eigenschaften: – Übelkeit und/oder Erbrechen – Licht- und Geräuschempfindlichkeit
	<b>E</b> Die Symptome sind keiner anderen Erkrankung zuzuordnen
<b>Kopfschmerzen vom Spannungstyp</b>	<b>A</b> Art – «Sporadisch auftretend»: mindestens 10 Kopfschmerzepisoden von durchschnittlich $< 1$ Tag/Monat (d.h. $< 12$ Tage/Jahr), welche die Kriterien B–E erfüllen. – «Häufig auftretende Kopfschmerzen»: 1–14 Kopfschmerzepisoden pro Monat, welche die Kriterien B–E erfüllen. – «Chronische Kopfschmerzen»: $> 15$ Kopfschmerzepisoden pro Monat, welche die Kriterien B–E erfüllen.
	<b>B</b> Kopfschmerzdauer: 30 Minuten bis 7 Tage
	<b>C</b> $\geq 2$ der folgenden Eigenschaften: – beidseitige Lokalisation – einschnürender, drückender, nicht pulsierender Schmerz – leichte bis moderate Intensität – keine Verschlimmerung durch leichte körperliche Aktivitäten (Laufen, Treppensteigen ...)
	<b>D</b> Vorliegen von zwei der folgenden Eigenschaften: – keine Übelkeit, kein Erbrechen (Appetitlosigkeit möglich) – keine Licht- oder Geräuschempfindlichkeit (oder nur eines von beiden)
	<b>E</b> Die Symptome sind keiner anderen Erkrankung zuzuordnen

N.B. Episodische Kopfschmerzen vom Spannungstyp können (mit geringerer Sicherheit) vorliegen, wenn  $< 10$  Episoden aufgetreten sind.

College of Rheumatology» (ACR) oder den modifizierten Ishikawa-Kriterien (insbesondere: Claudicatio der Extremitäten, fehlende periphere Pulse, hörbare Gefässgeräusche, Blutdruckdifferenz zwischen beiden Armen). Daher vermuten wir eine Riesenzellarteriitis (RZA).



**Abbildung 1:** Computertomogramm Thorax-Abdomen-Becken (Aortenprotokoll) Der koronare Schnitt zeigt eine Aortendissektion. Am Aortenbogen (blauer Pfeil) sowie an der Aorta abdominalis und der rechten Arteria iliaca communis (schwarze Pfeile) ist der Intimariss sichtbar, der das wahre vom falschen Lumen trennt.

### Frage 3: Was tun Sie zuerst?

- Beginn einer Steroidbehandlung
- Anordnung einer Biopsie der Arteria temporalis vor jeglicher Behandlung
- Ergänzung der Untersuchungen durch eine Schädel-MRT
- Durchführung einer Lumbalpunktion
- Anpassung der Schmerzmittel entsprechend der Kopfschmerzintensität

Da eine Meningitis als Diagnose unwahrscheinlich ist, verzichten wir auf die Durchführung einer Lumbalpunktion. Aufgrund der weiter oben beschriebenen ausreichenden bildlichen Darstellung des Hirnparenchyms ist eine ergänzende Untersuchung in Form einer Schädel-MRT zunächst nicht erforderlich. Bis eine Biopsie der Arteria temporalis durchgeführt wird, beginnen wir eine hochdosierte Kortikoidtherapie. Die Aussagekraft der Biopsie der Arteria temporalis ist von der Zeit zwischen dem Beginn der Behandlung und dem Biopsiezeitpunkt abhängig. Sie sollte innerhalb von ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn erfolgen, es wurden jedoch auch noch nach vierwöchiger Steroidbehandlung positive Biopsieresultate

beschrieben. Die Anpassung der Schmerzmittel erfolgt natürlich parallel zu allen anderen Behandlungsmassnahmen.

Nach 36 Stunden ergibt die ergänzende CT-Untersuchung mit Darstellung der präzerebralen Gefässachsen eine Dissektion der rechten Karotisarterie, woraufhin eine CT Thorax-Abdomen-Becken durchgeführt wird (Abb. 1). Dabei wird eine Aortendissektion vom Typ Stanford A festgestellt, die sich nach oben bis zu den Arteriae carotides communes und nach unten bis zur rechten Arteria iliaca communis ausgedehnt hat.

Der Patient wird zur sofortigen Operation in ein Universitätszentrum verlegt. Dabei wird zunächst die Aorta ascendens ersetzt. Nach der Operation treten aufgrund einer perioperativen medullären Ischämie eine Paraplegie, von der sich der Patient nur langsam erholt, sowie eine Verschlechterung des rechtsseitigen motorischen Hemisyndroms auf. Im operativ entnommenen Gewebe finden sich keine histologischen Anzeichen für eine RZA. Die Diagnose lautet also akute Aortendissektion (AAD). Die anfänglichen untypischen Entzündungszeichen wurden nicht weiter untersucht.

## Diskussion

Die RZA, früher als Horton-Krankheit bezeichnet, ist eine entzündliche akute bis subakute Erkrankung, die Arterien grossen bis mittelgrossen Durchmessers betrifft. Sie tritt überwiegend am Aortenbogen und den supraaortalen Gefässen auf. Ihre Pathophysiologie ist durch eine Infiltration der Gefässwände mit Lymphozyten, Makrophagen und multinukleären Riesenzellen gekennzeichnet, wodurch erstere porös werden. Sie tritt bei 1% der über 50-Jährigen auf, wobei Frauen häufiger betroffen sind und eine mögliche Assoziation mit dem Allel HLA-DRB1\*04 besteht. Bei der Anamnese sind meist temporale Kopfschmerzen, Myalgien und Fieber anzutreffen. Die beständigsten klinischen Anzeichen sind Kieferschmerzen, Diplopie, Auffälligkeiten bei der Palpation der Arteriae temporales sowie eine berührungsempfindliche Kopfhaut. Bei den Laboruntersuchungen liegen häufig erhöhte Entzündungsparameter (Blutsenkungsgeschwindigkeit oder C-reaktives Protein) vor. Die klinischen Anzeichen sind jedoch nicht spezifisch genug und die biologischen Marker unzuverlässig. Eine Biopsie der Arteria temporalis ist nach wie vor der Goldstandard bei der Diagnosestellung. Diese kann jedoch negativ ausfallen, insbesondere, wenn die entnommene Probe zu kurz ist oder eine ungeeignete Entnahmestelle gewählt wurde, da es sich bei der RZA um eine segmentäre Erkrankung handelt. Die Behandlung wird bereits vor der Bestätigung der Diagnose begonnen, da die gefürchtetste Komplika-

kation die Augen betrifft und zur endgültigen Erblindung führen kann. Aber auch der Umbau des Aortengewebes kann zu lebensbedrohlichen Situationen führen. Im hier besprochenen Fall haben wir es mit einem typischen klinischen Erscheinungsbild zu tun, das jedoch in einer unerwarteten Diagnose endet.

Ogleich die Anamnese, die klinische Untersuchung und in geringerem Masse die Entzündung stark für eine RZA sprachen, wurde auf den CT-Aufnahmen eine eingangs nicht vermutete, schwere AAD festgestellt. Im vorliegenden Fall haben das atypische klinische Erscheinungsbild mit für eine AAD gering ausgeprägten Symptomen, die Aphasie und Dysarthrie des Patienten infolge des früheren Schlaganfalls, durch welche die Kommunikation erschwert war, sowie die eingangs getroffene Entscheidung für eine Kontrastmittel-CT, bei der die Gefässachsen jedoch nicht dargestellt wurden, zu einer Fehldiagnose geführt. Zu diesem Fall sind jedoch noch zwei ergänzende Anmerkungen erforderlich: das klinische Erscheinungsbild einer AAD und die Assoziation zwischen RZA und AAD.

### 4. Welches klinische Symptom dieses Patienten schliesst eine akute Aortendissektion aus?

- a) An allen vier Extremitäten tastbare periphere Pulse
- b) Rücken- statt Brustschmerzen
- c) Starke Kopfschmerzen als Hauptsymptom
- d) Nur geringe und vorübergehende Brustschmerzen
- e) Keines dieser Symptome ohne entsprechende bildgebende Verfahren

Die erste Anmerkung bezieht sich auf das mitunter atypische klinische Erscheinungsbild einer AAD. Pathophysiologisch gesehen, ist eine AAD ein Intimaeinriss, durch den Blut in die Media eindringt und ein falsches Lumen oder Hämatom verursacht, das sich anschliessend nach oben oder unten ausdehnen kann. Das klinische Erscheinungsbild kann dabei sehr unterschiedlich ausfallen. 60–85% der Patienten klagen über einen plötzlich einsetzenden Schmerz, bei 15–20% verläuft das Ereignis schmerzfrei [1]. Die Lokalisation der Schmerzen ist variabel (thorakal, Nacken, Rücken, abdominal). Die Untersuchung der peripheren Pulse ist zwar erforderlich, jedoch nicht entscheidend, da diese nicht immer fehlen. Demzufolge gestaltet sich die klinische Diagnosestellung, sogar mithilfe biologischer Marker (D-Dimere), schwierig. Stattdessen sollten bildgebende Verfahren angewendet werden. Da bei einer AAD die Halsgefässe betroffen sein können, kann es natürlich zu Kopfschmerzen kommen. In einigen Fallberichten ist übrigens auch ein klinisches Erscheinungsbild zu finden, das hauptsächlich durch heftige Kopfschmerzen gekennzeichnet ist [2]. Ferner gibt es

kein klinisches Zeichen, anhand dessen eine AAD ausgeschlossen werden könnte.

#### 5. Was ist am seltensten mit einer RZA assoziiert?

- a) Ein Aortenaneurysma
- b) Ein Schlaganfall
- c) Eine Aortendissektion
- d) Ein Verschluss der Arteria ophthalmica
- e) Nicht tastbare peripherere Pulse

Die zweite Anmerkung bezieht sich auf das Auftreten einer AAD infolge einer RZA. Da die Gefässwände aufgrund der Erkrankung porös werden, begünstigt dies Aortendissektionen. Bei dieser Komplikation ist die Sterblichkeit stark erhöht [3]. Wenn eine RZA diagnostiziert wird, kann bei 45% der Patienten eine Aortopathie, hauptsächlich in Form eines Aortenaneurysmas, festgestellt werden (69%) [4]. In der Population mit diagnostizierter Aortopathie leiden 6% an einer Aortendissektion [4]. Eine Durchblutungsstörung der Gliedmassen muss abgeklärt werden (17%). Die seltenste Assoziation ist das gleichzeitige Auftreten eines Schlaganfalls (5%). Die Bedeutung der Anwendung bildgebender Verfahren bei der Erstuntersuchung und der Folgebehandlung der RZA ist noch zu prüfen, scheint jedoch hoch zu sein. In einer prospektiven Kohortenstudie hat eine Erstuntersuchung mittels MRT/CT eine Läsion der grossen Gefässe (hauptsächlich der Arteria axillares und subclaviae) bei  $\frac{2}{3}$  der Patienten ergeben [5]. Bei einem Follow-up mit bildgebenden Verfahren wiesen diese Patienten (mit initialer Läsion der grossen Gefässe) ein hohes Risiko für weitere Gefässläsionen auf, die häufig symptomlos waren respektive ohne klinische Aktivitätskriterien einer RZA auftraten [5]. Ferner bietet die PET-CT-Untersuchung interessante Vorteile, sowohl bei der Diagnostik [6] als auch bei der Bestimmung der RZA-Aktivität [7].

Ogleich eine RZA bei asiatischstämmigen Patienten 20-mal seltener auftritt [8], sollte auch in dieser Population eine entsprechende Differentialdiagnostik erfolgen. Bis zur Diagnosestellung und bei einem RZA-Verdacht muss rasch mit einer Steroidbehandlung begonnen werden, um schwerwiegende Komplikationen (ophthalmologische Folgeschäden [25%], Läsion

der grossen Gefässe) zu vermeiden. Da die RZA eine Gefässerkrankung mit erhöhtem Schlaganfallrisiko ist, werden Aufnahmen der intrazerebralen und zervikalen Arterien mit dem Aortenbogen mittels angemessener bildgebender Verfahren empfohlen, um eventuelle Komplikationen wie eine Stenose oder einen Gefässverschluss abzuklären und sich vor einer Biopsie der Arteria temporalis superficialis über Kollateralgefässe zu informieren.

Beim klinischen Erscheinungsbild einer RZA sollte unbedingt an die Möglichkeit ophthalmologischer sowie anderer gefürchteter vaskulärer Komplikationen mit Beteiligung der grossen Gefässe gedacht werden. Bei einer AAD handelt es sich um eine schwerwiegende Diagnose, die bereits bei einem einfachen Verdacht abgeklärt und durch bildgebende Verfahren bestätigt oder entkräftet werden muss.

#### Verdankung

Wir danken Dr. med. N. Durmishi von der Abteilung für bildgebende Verfahren des Spitals Neuenburg, Dr. med. D. Reineke von der Abteilung für kardiovaskuläre Chirurgie des Inselspitals und Prof. Dr. med. L. Alessandro vom Institut für Pathologie der Universität Bern für ihre wertvolle Zusammenarbeit.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

- 1 Mussa FF, Horton JD, Moridzadeh R, Nicholson J, Trimarchi S, Eagle KA. Acute Aortic Dissection and Intramural Hematoma: A Systematic Review. *JAMA*. 2016;316(7):754–63.
- 2 Tatuene JK, Excoffier S, Vallee JP, Kleinschmidt A. Putative pathophysiological mechanisms in recurrent hemiparesis from aortic dissection: a case report. *BMC Res Notes*. 2015;8:246.
- 3 Nueninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, McClelland RL, Matteson EL. Mortality of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum*. 2003;48(12):3532–7.
- 4 Kebed DT, Bois JP, Connolly HM, Scott CG, Bowen JM, Warrington KJ, et al. Spectrum of Aortic Disease in the Giant Cell Arteritis Population. *Am J Cardiol*. 2018;121(4):501–8.
- 5 Kermani TA, Diab S, Sreih AG, Cuthbertson D, Borchin R, Carrette S, et al. Arterial lesions in giant cell arteritis: A longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 May pii:S0049-0172(18)30094-5.
- 6 Prieto-González S, Depetris M, García-Martínez A, Espígol-Frigolé G, Tavera-Bahillo I, Corbera-Bellata M, et al. Positron emission tomography assessment of large vessel inflammation in patients with newly diagnosed, biopsy-proven giant cell arteritis: a prospective, case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1388–92.
- 7 Grayson PC, Alehashemi S, Bagheri AA, Civelek AC, Cupps TR, Kaplan MJ, et al. Positron emission tomography as an imaging biomarker in a prospective, longitudinal cohort of patients with large vessel vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(3):439–49.
- 8 Pereira LS, Yoon MK, Hwang TN, Hong JE, Ray K, Porco T, McCulley TJ. Giant cell arteritis in Asians: a comparative study. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(2):214–6.

Korrespondenz:  
PD Dr. med. Gregor John  
Hôpital neuchâtois  
Rue de la Maladière 45  
CH-2000 Neuchâtel  
Gregor.john[at]h-ne.ch

#### Antworten:

Frage 1: d; Frage 2: e; Frage 3: a, Frage 4: e;  
Frage 5: b.