

**Neuropathologische Diagnosefindung der primären Angiitis des
ZNS: Auswertung klinisch-pathologischer Korrelationen und
Etablierung neuer neuropathologischer Diagnoseverfahren**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)
an der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:
Anna-Isabell Wiesner
aus
Koblenz

2024

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Markus Glatzel

Gutachter:in der Dissertation: PD Dr. Berta Puig-Martorell

Vorsitz der Prüfungskommission: PD Dr. Berta Puig-Martorell

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Tim Magnus

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Frank Ückert

Datum der mündlichen Prüfung: 15.06.2026

Inhaltsverzeichnis

1	Arbeitshypothese und Fragestellung	4
2	Einleitung	5
3	Material und Methoden.....	10
3.1	Patientenkohorte	10
3.2	Neuropathologische Untersuchungsverfahren	11
3.3	Statistische Analyse	14
4	Ergebnisse	15
4.1	Beschreibung der Studiengruppen.....	15
4.2	Färbungen.....	19
4.3	Statistische Analyse	23
4.3.1	CD3.....	23
4.3.2	CD4.....	25
4.3.3	CD20.....	28
4.3.4	CD68.....	30
4.3.5	IBA-1.....	32
4.3.6	TMEM119	34
5	Diskussion.....	36
6	Zusammenfassung.....	41
6.1	Zusammenfassung auf Deutsch	41
6.2	Summary in English	42
7	Literaturverzeichnis	43
8	Abkürzungsverzeichnis	47
9	Abbildungsverzeichnis.....	48
10	Tabellenverzeichnis.....	50

11	Erklärung des Eigenanteils	51
12	Eidesstattliche Versicherung	52
13	Danksagung	53
14	Anhang	54

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Mit dieser wissenschaftlichen Arbeit werden neuropathologische Untersuchungsverfahren mittels immunhistochemischer Färbungen bei der primären Angiitis des zentralen Nervensystems (PACNS) hinsichtlich ihrer Aussagekraft überprüft. Dazu werden die Färbungen der Zielproteine CD3, CD4 und CD20 zur Darstellung spezifischer Lymphozyten und die Färbungen der Zielproteine CD68, IBA-1 und TMEM119 zur Darstellung spezifischer Mikroglia verwendet. Untersucht werden jeweils ein repräsentatives Gefäß sowie ein Bereich der unmittelbar umliegenden Region um das Gefäß in einer definierten Größe. Es finden Vergleiche zwischen bereits durch eine Biopsie gesicherte PACNS und eine durch weitere klinische und insbesondere bildgebende Verfahren gesicherte PACNS statt. Kontrollgruppen sind Patienten mit Schlaganfällen anderer Genese als PACNS und anderen inflammatorischen Erkrankungen.

Untersucht wird, ob sich ein spezifisches Expressionsprofil bei der Erkrankung PACNS durch die verwendeten Zellmarker darstellen lässt, um gegebenenfalls sichere Merkmale zur Diagnosestellung anhand der Biopsie identifizieren zu können. Zudem stellt sich die Frage, ob sich in den bioptisch negativ gewerteten, aber klinisch/bildmorphologisch diagnostizierten PACNS Fällen spezifische Merkmale darstellen lassen, die eine Diagnose anhand der Biopsie letztendlich doch möglich machen können.

2 Einleitung

Die primäre (isolierte) Angiitis des ZNS („Primary angiitis of the Central Nervous System“/ „PACNS“) ist eine seltene, inflammatorische Erkrankung unbekannter Ätiologie, welche ausschließlich Blutgefäße des zentralen Nervensystems betrifft. Es wird vermutet, dass es sich um einen primären Prozess handelt (Sarti et al., 2020). Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen und das Durchschnittserkrankungsalter beträgt ca. 50 Jahre (Salvarani et al., 2017). Bei Kindern ist die PACNS die häufigste Ursache für inflammatorische ZNS-Erkrankungen (Twilt and Benseler, 2016). Die Liste möglicher Differentialdiagnosen ist lang und beinhaltet unter anderem nicht-inflammatorische Vaskulopathien (insbesondere das reversible Vasokonstriktionssyndrom), Infektionen (bspw. Varizella zoster), demyelinisierende Syndrome, systemische Vaskulitiden (bspw. Granulomatose mit Polyangiitis, eosinophile Polyangiitis, Polyarteritis nodosa etc.) und maligne Erkrankungen (Birnbaum and Hellmann, 2009). Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung sind entscheidend und verringern das Risiko eines schwerwiegenden bis letalen Verlaufs (Salvarani et al., 2017, Hajj-Ali and Calabrese, 2020).

Die klinische Präsentation umfasst unspezifische neurologische Symptome. Laut einer Auswertung von Daten von 585 veröffentlichten Fällen durch Sarti et al. gehören zu den Hauptsymptomen Kopfschmerzen, Schlaganfälle, kognitive Beeinträchtigung und fokale neurologische Defizite. Weitere Symptome können Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen und psychiatrische Störungen sein (Sarti et al., 2020). Eine Behandlung der Erkrankung erfolgt zumeist mit Glucocorticoiden und Cyclophosphamid zur Induktion einer Remission gefolgt von einer aufrechterhaltenden immunsuppressiven Therapie (Nehme et al., 2023b).

Die Erkrankung wurde erstmals in den 1950ern in einer post-mortem Analyse durch Newman und Wolf und später durch Cravioto und Feigin beschrieben (Hajj-Ali and Calabrese, 2020, Cravioto and Feigin, 1959). Im Jahr 1988 definierten Calabrese und Mallek erstmals Diagnosekriterien für PACNS: 1. Das Vorhandensein nicht anders erklärbarer neurologischer Symptome, 2. Anzeichen einer Vaskulitis in einer

zerebralen Angiographie und/oder Gewebeuntersuchung und 3. Ausschluss einer systemischen Vaskulitis oder anderer Erkrankungen, welche die klinische Symptomatik erklären können (Calabrese and Mallek, 1988).

Aufgrund neuerer Erkenntnisse wurden 2009 von Birnbaum und Hellmann neue Diagnosekriterien eingeführt: 1.: Die Diagnose PACNS ist definitiv, wenn eine Bestätigung in der Gewebeuntersuchung vorliegt. 2.: Die Diagnose PACNS ist wahrscheinlich, wenn hochverdächtige Veränderungen in einem Angiogramm oder MRT bestehen und ein typisches Liquorprofil vorliegt (Birnbaum and Hellmann, 2009). Hiermit wurde insbesondere versucht, eine Differenzierung zwischen der PACNS und dem reversiblen Vasokonstriktionssyndrom zu berücksichtigen, welche sich bildmorphologisch sehr ähnlich präsentieren können. Diese Definition fand auch Einzug in die PACNS-Leitlinie der European Stroke Organisation von 2023 (Pascarella et al., 2023). Powers fordert gar, dass solche Patienten, welche keine Bestätigung in der Gehirnbiospie erhalten haben, nicht die Diagnose PACNS erhalten sollen (Powers, 2015). Laut Rice and Scolding sei er mit dieser Ansicht aber weit entfernt von der akademisch akzeptierten Meinung (Rice and Scolding, 2020).

Entsprechend der Definition umfassen die wichtigsten diagnostischen Verfahren Gehirnbiospien, bildgebende Verfahren und Liquoruntersuchungen. Gut bekannte laborchemische Parameter wie CRP, BSG, rheumatische Antikörper sowie oligoklonale Banden dienen nur zum Ausschluss von Differentialdiagnosen (Strunk et al., 2019).

Typische angiographische Veränderungen manifestieren sich in der Regel in mehreren zerebralen Gefäßen. Häufig zeigen sich abwechselnd Bereiche mit Gefäßwandverengungen oder -verschlüssen und Gefäßerweiterungen zahlreicher zerebraler Gefäße. Einzelne auftretende Veränderungen sind eher untypisch für die PACNS (Salvarani et al., 2017). Die Sensitivität für angiographische Veränderungen variiert zwischen 40% und 90%, während die Spezifität unter 30% liegt (Salvarani et al., 2012). Für die PACNS typische angiographische Veränderungen können auch bei Vasospasmen, ZNS Infektionen, Lymphomen, zerebralen arteriellen Embolien und Arteriosklerose auftreten (Salvarani et al., 2017). Auch in einer MRT zeigen sich mit einer hohen Sensitivität (90%-100%) und niedrigen Spezifität auffällige Befunde

(Birnbaum and Hellmann, 2009). Die häufigsten MRT- Befunde bei PACNS zeigen Infarkte, wobei Hämorrhagien seltener auftreten. Am häufigsten betroffen sind die subkortikale weiße Substanz, gefolgt von der kortikalen grauen Substanz, der tiefen grauen Substanz, der tiefen weißen Substanz und dem Zerebellum (Pomper et al., 1999). Ein weiteres Diagnoseverfahren ist die MRT mit Gefäßwanddarstellung (Black Blood Imaging). Diese spezielle MRT-Technik verbessert die Visualisierung der Gefäßwände und kann Entzündungen oder Verdickungen der Gefäßwände identifizieren, die typisch für die PACNS sind (Pfefferkorn et al., 2013, Arnett et al., 2022, Küker et al., 2008, Patzig et al., 2022). Neuroradiologische Befunde wurden insgesamt nach Häufigkeit in Haupt- und Nebenfunde unterteilt: Hauptbefunde umfassen multiple parenchymale Läsionen, parenchymale oder meningeale Kontrastverstärkungen, Gefäßveränderungen (einzelne oder multiple Stenosen/Okklusionen) und Gefäßwandkontrastverstärkungen. Zu den Nebenfunden gehören parenchymale oder subarachnoidale Hämorrhagien und einzelne parenchymale Läsionen (Sarti et al., 2020).

Ergänzend sollte eine Liquoruntersuchung durchgeführt werden. Eine leichtgradige Pleozytose und Proteinerhöhung sind häufige (in 80% bis 90%) Veränderungen, die Spezifität ist allerdings gering (Birnbaum and Hellmann, 2009, Kraayvanger et al., 2018). In einer Untersuchung an Patienten mit PACNS waren erhöhte Leukozytenzahlen im Liquor mit einer Verschiebung hin zu einer Lymphozytose assoziiert (Strunk et al., 2018).

Für eine definitive Diagnostik gilt die Gehirnbiopsie als der Goldstandard (Birnbaum and Hellmann, 2009, Salvarani et al., 2012, Hajj-Ali and Calabrese, 2014, Strunk et al., 2019, Stoecklein et al., 2021). Allerdings weist auch dieses Verfahren nur eine Sensitivität zwischen 50% (Birnbaum and Hellmann, 2009), 63% (Miller et al., 2009) und 71% (Calabrese and Mallek, 1988) auf. Es wird angenommen, dass falsch-negative Biopsiebefunde unter anderem auf einen falschen Entnahmeort in gesundem Gewebe zurückzuführen sind. So konnte bei Patienten mit unauffälligen Biopsien eine weitere post-mortem durchgeführte Gewebeuntersuchung die Diagnose PACNS doch bestätigen (Lie, 1992, Birnbaum and Hellmann, 2009).

Bei den Biopsien sollten optimalerweise Anteile sowohl von der Dura, den Leptomeningen als auch vom darunter liegenden Kortex und der weißen Substanz entnommen werden. Die Biopsieentnahme in einer radiologisch auffälligen Region erhöht die Sensitivität der Biopsien. Sollte es keine fokale Läsion geben, sollte eine Biopsieentnahme an der Temporallappenspitze der nondominanten Hemisphäre erfolgen (Parisi and Moore, 1994).

Die transmurale Inflammation mit einer Schädigung der Gefäßwand wird als diagnostisch wegweisend für die Diagnose der Vaskulitis beschrieben (Miller et al., 2009). Die histopathologischen Erscheinungsbilder umfassen eine granulomatöse Vaskulitisform, welche sich durch das Vorhandensein von Granulomen und Riesenzellen auszeichnet, eine lymphozytäre Vaskulitisform, in welcher überwiegend Infiltrationen durch Lymphozyten vorgefunden werden, sowie eine nekrotisierende Vaskulitis (Miller et al., 2009). In einer Review-Analyse von Biopsie-gesicherten PACNS Patienten zeigten sich am häufigsten die lymphozytäre (49/76 (64,5%)), gefolgt von der granulomatösen (13/76, (17,1%)) und der nekrotisierenden Vaskulitis (3/76, (3,9%)) (Lu et al., 2023). Die Vaskulitisformen können auch überlappend auftreten (Giannini et al., 2012). Von manchen Autoren wird die Amyloid- β assoziierte Angiitis als eine Untergruppe der PACNS beschrieben (Salvarani et al., 2015). Hierbei treten neben der transmuralen Gefäßinflammation Amyloid- β Ablagerungen auf (Moussaddy et al., 2015).

Subtypen der PACNS werden anhand der Gefäßgröße beteiligter Gefäße in eine „Klein“- und „Groß-Gefäß“- Vaskulitis unterteilt (MacLaren et al., 2005). Es zeigte sich, dass bei biopsisch gesicherten PACNS Fällen in der Angiographie häufig keine oder nur geringe Auffälligkeiten vorhanden sind. Dies wurde darauf zurückgeführt, dass in diesen Fällen überwiegend kleine Gefäße betroffen sind. Im Gegensatz dazu sind bei bildmorphologisch bestätigten Fällen häufig keine Auffälligkeiten in den Biopsien zu sehen (Schuster et al., 2017, Thaler et al., 2019, Nehme et al., 2023a). Aus den Befallsmustern dieser Subtypen ergeben sich auch unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder (de Boysson et al., 2017).

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Diagnosefindung der PACNS bei zwar zahlreichen, aber nur wenig spezifischen Untersuchungsmethoden eine große

Herausforderung darstellt. Insbesondere die als Goldstandard geltende Gehirnbiospie kann in vielen Fällen nicht die für das Outcome des Patienten entscheidende frühzeitige Diagnosestellung erbringen. Hinzu kommt, dass postoperative Komplikationen nach Gehirnbiospie mit einer Auftretenswahrscheinlichkeit von 16%, von welchen 4% als ernsthaft beschrieben werden, angegeben werden (Torres et al., 2016). Dennoch rechtfertigt die hohe Fehlerquote klinischer Diagnosen, selbst unter Einsatz bildgebender Verfahren, und die möglicherweise resultierende falsche Langzeit-Immunsuppression, den Einsatz der Biopsie (Berlit and Kraemer, 2014, Becker et al., 2017, Bhattacharyya and Berkowitz, 2016).

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkohorte

Insgesamt wurden 28 Patientinnen und Patienten, welche in der Zeit zwischen 2010 und 2019 am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf behandelt wurden, in die Studie aufgenommen und in 4 Studiengruppen aufgeteilt: Bei der ersten Gruppe handelt es sich um Patienten, welche primär anhand bildmorphologischer Kriterien die Diagnose PACNS erhielten, bei welchen sich aber in einer neuropathologischen Untersuchung einer Gehirnbiose kein morphologisches Korrelat zeigte. Diese werden in dieser Studie als „ipPACNS“, stehend für „Imaging proven PACNS“, bezeichnet (n=7). Die zweite Gruppe enthält Patienten mit der Diagnose PACNS, welche anhand der Gehirnbiose bestätigt werden konnte. Diese werden in dieser Studie als „bpPACNS“, stehend für „Biopsy proven PACNS“, bezeichnet (n=7). Diese beiden Gruppen werden jeweils mit folgenden Kontrollgruppen verglichen: Die dritte Gruppe besteht aus Patienten, welche einen Schlaganfall aufgrund einer anderen Ursache als PACNS erlitten (n=7) und die vierte Gruppe setzt sich aus Patienten zusammen, welche eine inflammatorische Erkrankung des Gehirns anderer Ätiologie als PACNS aufweisen (n=7) (Siehe Tabelle 1).

Von jedem Patienten liegen Gehirnbiosen vor, welche neuropathologisch mittels mikroskopischer Untersuchungsverfahren analysiert wurden.

Die Patientendaten wurden für die Studie anonymisiert. Die Auswertung erfolgte ausschließlich an Materialien, bei welchen die klinischen Untersuchungen bereits abgeschlossen waren. Weitere Färbungen erfolgten an archivierten Restmaterialien.

3.2 Neuropathologische Untersuchungsverfahren

Wir führten eine Immunhistochemie in formalin-fixiertem, paraffin-eingebetteten Gehirnbiopsien durch. Die Immunhistochemie dient dem Zweck mittels Bindung spezifischer Antikörper bestimmte Gewebemerkmale zu identifizieren. Hierfür können zum einen im Tier angezüchtete polyklonale Antikörper gegen unterschiedliche Epitope eines Antigens verwendet werden. Zum anderen können in einer Zellkultur oder im Tier produzierte spezifische monoklonale Antikörper angewandt werden. Die an die gewebe- oder zellspezifischen Antigene gebundenen Antikörper lassen sich mittels unterschiedlicher Methoden (Fluoreszenzfarbstoffen, Enzymen, partikulärem Material oder radioaktiven Isotopen) sichtbar machen. Das Gewebe wird mittels Formaldehyd fixiert und anschließend in Paraffin eingebettet. Hierdurch können viele morphologische Details dargestellt werden (Glatzel, 2021).

Für unsere Studie verwendeten wir folgende Antikörper:

Antikörper gegen

- “Human Cluster of Differentiation 3” (CD3) (Bestell-Nr.: M3074, Zytomed Systems GmbH; Berlin, Deutschland)
- “Human Cluster of Differentiation 4” (CD4) (Bestell-Nr.: M7310, DAKO; Santa Clara, USA)
- “Human Cluster of Differentiation 20” (CD20) (Bestell-Nr.: M0755, DAKO; Santa Clara, USA)
- “Human Cluster of Differentiation 68” (CD68) (Bestell-Nr.: M0876, DAKO; Santa Clara, USA)
- “Human Ionized Calcium-binding Adaptor Molecule 1” (IBA-1) (Bestell-Nr.: 019-19741, Fujifilm; Tokyo, Japan)
- “Human Transmembrane Protein 119” (TMEM119) (Bestell-Nr.: HPA051870, Sigma-Aldrich; St.Louis, MO, USA)

Die immunhistochemischen Marker wurden ausgewählt, um spezifische Immunzellen zu identifizieren und so gegebenenfalls ein Verteilungs- und spezifisches Expressionsmuster herausarbeiten zu können.

Bei CD3 handelt es sich um ein Rezeptorprotein, welches auf allen T-Zellen exprimiert wird. Bei CD4 handelt es sich um ein Korezeptormolekül, welches durch eine Unterkategorie der T-Zellen, die CD4+ T-Lymphozyten exprimiert wird. Im weiteren

Verlauf können sich CD4+ T-Zellen in spezialisierte T-Zellen ausdifferenzieren. So können sie beispielsweise als T-Helferzelle-17 (TH17) Zellen Interleukin-17 produzieren (Heimall, 2023). Bei CD20 handelt es sich um ein Phosphoprotein, welches von allen ausgereiften B-Lymphozyten exprimiert wird (Aster, 2023).

CD68 und IBA-1 sind häufig verwendete Marker für Mikroglia und je nach Aktivitätsstadium unterschiedlich stark exprimiert. Das Protein IBA-1 wird sowohl auf Monozyten als auch auf Mikroglia exprimiert und wird während eines reaktiven Prozesses hochreguliert (Ito et al., 2001). CD68 wird hauptsächlich auf Monozyten und Makrophagen, aber auch auf Lymphozyten, Fibroblasten und endothelialen Zellen (Gottfried et al., 2008) sowie auf Mikroglia exprimiert und bei entzündlichen Prozessen hochreguliert (Wong et al., 2005). Die Expression des Transmembranproteins 119 (TMEM119) macht es möglich, zwischen infiltrierenden Makrophagen und hirnresidenter Mikroglia zu unterscheiden, da TMEM119 ein stabiler Marker ausschließlich für die residente Mikroglia ist (Bennett et al., 2016, Satoh et al., 2016). In anderen neurologischen Erkrankungen konnten bereits Abweichungen im TMEM119-Expressionsmuster im Vergleich zum Expressionsmuster anderer Mikroglia-Proteine (HLA-DR, CD68, IBA-1) nachgewiesen werden (Krbot et al., 2018).

Die Materialproben wurden zunächst unter dem Lichtmikroskop begutachtet. Ein repräsentatives Gefäß und die umliegende Region wurden mit dem NanoZoomer 2.0-HAT (Hamamatsu Ltd., Hamamatsu, Japan) elektronisch mit 40facher Vergrößerung gescannt und digitalisiert.

Es erfolgte für jeden Patienten und jede Färbung eine Auswertung sowohl des Gefäßes als auch eines Ausschnittes (Genannt „Feld“, ca. 0,1mm² bzw. ca. 235x430µm) des unmittelbar um ein Gefäß umliegenden Gewebes.

Zur Quantifizierung der Färbungen CD3, CD4 und CD20 erfolgte eine manuelle Zählung der jeweils positiven Zellen. Zur Bestimmung des Ausmaßes der Gefäßwandinfiltration wurden die durch eine gezeichnete zirkuläre Linie geschnittenen Zellen gezählt und in Relation zur Länge der perimetrischen Linie gesetzt (gezählte Zellen/ Perimeter in der Gefäßwand).

Um die Färbungen CD68, IBA-1 und TMEM119 auszuwerten, analysierten wir die Intensität des Immunsignals sowohl innerhalb der gesamten Gefäßwand als auch innerhalb der ausgewählten umliegenden Region. Mit dem Analyse Programm ImageJ (Version 1.52a, Wayne Rasband, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA) wurde die „area fraction“ bestimmt. Dabei handelt es sich um den prozentualen Anteil an markierten Pixeln, die oberhalb eines bestimmten Farb-Schwellenwertes liegen.

3.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mittels der SPSS Statistic Software, Version 27 (IBM, Armonk, NY, USA). Die Daten wurden auf eine Normalverteilung mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests untersucht. Da sich keine Normalverteilung ergab, erfolgte die statistische Analyse mittels des Kruskal-Wallis-Tests. Es erfolgte ein paarweiser Vergleich zwischen den vier zu untersuchenden Gruppen. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Eine Ausnahme erfolgte bezüglich der CD4 Färbung: CD4+ Zellen ließen sich nicht immer eindeutig darstellen bzw. als solche erkennen. Um mögliche Fehlzählungen zu relativieren, erfolgte eine semiquantitative Analyse der Färbungen durch eine Rangerstellung. Folgende Einteilungen wurden dabei vorgenommen:

Gefäßwand:

Zellen pro Perimeter

0	0
0 – 0,009	+
0,01 – 0,019	++
0,02 – 0,029	+++
0,03 – 0,039	++++
0,04 – 0,049	+++++
0,05 – 0,059	++++++

Umliegendes Gewebe:

Zellen pro Feld

0	0
0 – 4	+
5 – 9	++
10 – 14	+++
15 – 19	++++

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung der Studiengruppen

Eine Zusammenfassung der demographischen Daten, der klinischen Manifestationen und der Befunde der Bildgebung, der Liquoranalyse und der Biopsie sind in der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 3) dargestellt.

Das häufigste Symptom der 14 Patienten mit PACNS war der Schlaganfall (12/14), gefolgt von Kopfschmerzen (11/14), kognitiven Beeinträchtigungen (7/14) und Krampfanfällen (4/14). 14/14 PACNS Patienten zeigten Auffälligkeiten in der Bildgebung. Der Liquor Befund war auffällig in 10/14 Fällen der Patienten mit PACNS.

Die häufigsten vorrangigen pathologischen Erscheinungsbilder in der Gruppe der bpPACNS waren die lymphozytäre (4/7), gefolgt von der granulomatösen (2/7) und der nekrotisierenden (1/7) Vaskulitis.

5/7 Biopsien aus der bpPACNS Gruppe wurden stereotaktisch gewonnen. Innerhalb der ipPACNS Gruppe wurde keine der Biopsien stereotaktisch entnommen.

Tabelle 1: Beschreibung der Studienkohorte

Demographische Daten, klinische Manifestation und Befunde

Gruppe/ Nummer	Alter	Geschlecht	Klinische Manifestation	MRT Befunde	Liquor	Biopsie Befunde
<i>Gruppe 1:</i>						
<i>ipPACNS</i>						
1	48	W	Schlaganfall, Kognitive Beeinträchtigung, Kopfschmerz, Krampfanfälle	Schlaganfall, +Blackbloodimaging, multiple Gefäßveränderungen	Pleozytose, Proteinerhöhung	Fibrose, Astrogliose, Mikrogliose
2	59	W	Schlaganfall, Krampfanfälle	Schlaganfall, +Blackbloodimaging, multiple Gefäßveränderungen, Parenchymale Kontrastverstärkung	Proteinerhöhung, Intrathekale IgG	Zeichen einer akuten Ischämie
3	55	M	Schlaganfall, Kopfschmerz	Schlaganfall, +Blackbloodimaging, multiple Gefäßveränderungen, Parenchymale Kontrastverstärkung	Pleozytose, Proteinerhöhung	T-lymphozytäre Reaktion im Gehirngewebe
4	37	W	Schlaganfall, Kopfschmerz	Schlaganfall, +Blackbloodimaging, multiple Gefäßveränderungen	Pleozytose	Keine pathologischen Auffälligkeiten
5	55	W	Schlaganfall, Kopfschmerz	Schlaganfall, +Blackbloodimaging, multiple Gefäßveränderungen	Normal	Reaktive Veränderungen im Gehirngewebe
6	20	W	Schlaganfall, Kopfschmerz	Schlaganfall, +Blackbloodimaging, multiple Gefäßveränderungen	Normal	Nekrose, Gliose, Resorptive Veränderungen
7	31	M	Schlaganfall, Kognitive Beeinträchtigung	Schlaganfall, +Blackbloodimaging, multiple Gefäßveränderungen, Parenchymale Kontrastverstärkung	Proteinerhöhung	Reaktive Veränderungen im Gehirngewebe
Mittelwert: 43,57 ± 14,58						
<i>Gruppe 2:</i>						
<i>bpPACNS</i>						
8	39	W	Aphasie, Rechtsseitige Hemiparese, Hemianopsie	Parenchymale Kontrastverstärkung T2- Hyperintensitäten links > rechts	Keine Pleozytose, keine Proteinerhöhung, Intrathekal IgA>IgM, Oligoklonalbanden	Granulomatöse Vaskulitis
9	29	W	Krampfanfälle, Kopfschmerz	Parenchymale Kontrastverstärkung, Massenläsion	Normal	T lymphozytäre Vaskulitis
10	52	W	Schlaganfall, Kopfschmerz, Krampfanfälle, Kognitive Beeinträchtigung	Parenchymale Kontrastverstärkung, Schlaganfall	Normal	T lymphozytäre Vaskulitis
11	47	W	Kopfschmerz, Kognitive	Parenchymale Kontrastverstärkung	Pleozytose, Proteinerhöhung,	T und B lymphozytäre

				Beeinträchtigung		Intrathekales IgG	Vaskulitis
12	38	M		Schlaganfall, Kopfschmerz, Kognitive Beeinträchtigung	Parenchymale Kontrastverstärkung	Pleozytose, Proteinerhöhung	Nekrotisierende Vaskulitis
13	49	M		Schlaganfall, Kopfschmerz, Kognitive Beeinträchtigung	Parenchymale Kontrastverstärkung, Massenläsion	Proteinerhöhung, Intrathekale IgG	T und B lymphozytäre Vaskulitis
14	23	M		Schlaganfall, Kopfschmerz, Kognitive Beeinträchtigung	Parenchymale Kontrastverstärkung	Pleozytose, Proteinerhöhung, Intrathekale IgG	Granulomatöse Vaskulitis
Mittelwert: 39,57 ± 10,71							
Gruppe 3:							
Schlaganfall							
15	56	M		Schlaganfall, Kopfschmerz	Schlaganfall, multiple Gefäßveränderungen	Pleozytose	Reaktive Veränderungen
16	68	M		Schlaganfall, Krampfanfälle	Unbekannt	Unbekannt	Zeichen von subakuten ischämischen Veränderungen
17	75	W		Schlaganfall, Krampfanfälle	Schlaganfall	Unbekannt	Zeichen von subakuten ischämischen Veränderungen
18	39	M		Schlaganfall	Schlaganfall	Unbekannt	Kortex ohne pathologische Veränderungen, Pathologische Veränderungen in den Leptomeningen
19	47	M		Schlaganfall	Schlaganfall	Pleozytose	Keine signifikanten Veränderungen
20	48	M		Schlaganfall	Schlaganfall	Unbekannt	Resorptive Veränderungen
21	47	W		Schlaganfall	Schlaganfall, Blutung	Unbekannt	Nekrose, Gliose, Resorptive Veränderungen
Mittelwert: 54,29 ± 12,91							
Gruppe 4:							
Inflammation							
22	20	M		Schlaganfall	Schlaganfall, Susac Syndrom-Muster	Erhöhtes Protein	Keine pathologischen Auffälligkeiten
23	32	M		Krampfanfälle, Kognitive Beeinträchtigung	ADEM-ähnliche Auffälligkeiten	Pleozytose	Lymphozytäre und Makrophagen Infiltration, Gliose
24	46	W		Krampfanfälle	Parenchymale Läsionen, Rasmussen-ähnliches Muster	Normal	Gliose, Lymphozytäre Infiltration
25	64	M		Kognitive Beeinträchtigung	Lymphom ähnliches Muster	Pleozytose, Proteinerhöhung	T- und B-Zell Infiltration, Granulomatöse Inflammation, Resorptive Reaktion
26	49	W		Kognitive Beeinträchtigung	Parenchymale Läsionen mit Kontrastverstärkung	Pleozytose	Nekrose, Reaktive Astrogliose,

						Lymphozytäre Infiltration
27	45	M	Unspezifische Veränderungen	Multiple Sklerose ähnliches Muster	Pleozytose	Gliose, Demyelinisierung, Makrophagen- und lymphozytäre Infiltration
28	47	M	Spastische Paraparese	Sarkoidose ähnliches Muster, Myelitis	Pleozytose	Granulomatöse Inflammation
Mittelwert: 43,29 ± 13,88						

4.2 Färbungen

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen repräsentative Fälle zu jeder Färbung. Dargestellt werden das ausgewählte Areal mit Markierung des quantifizierten umliegenden Gewebes in 10-facher Vergrößerung, sowie das quantifizierte Gefäß in 40-facher Vergrößerung und das umliegende Gewebe in 40-facher Vergrößerung in genannter Reihenfolge.

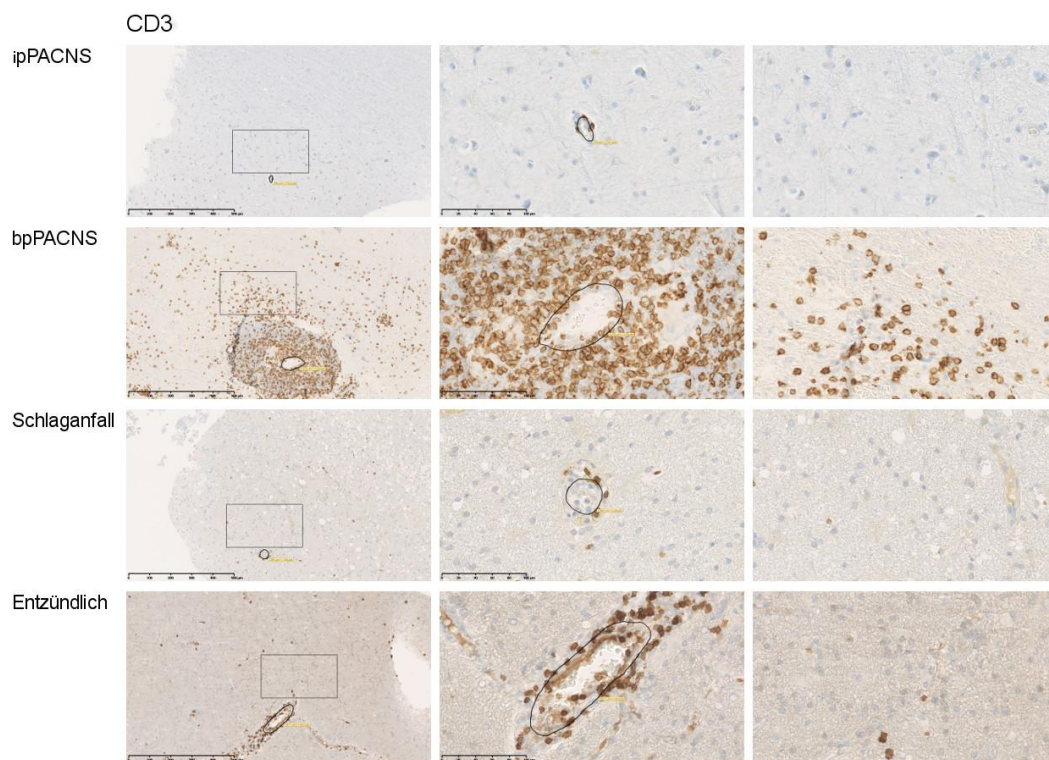


Abbildung 1

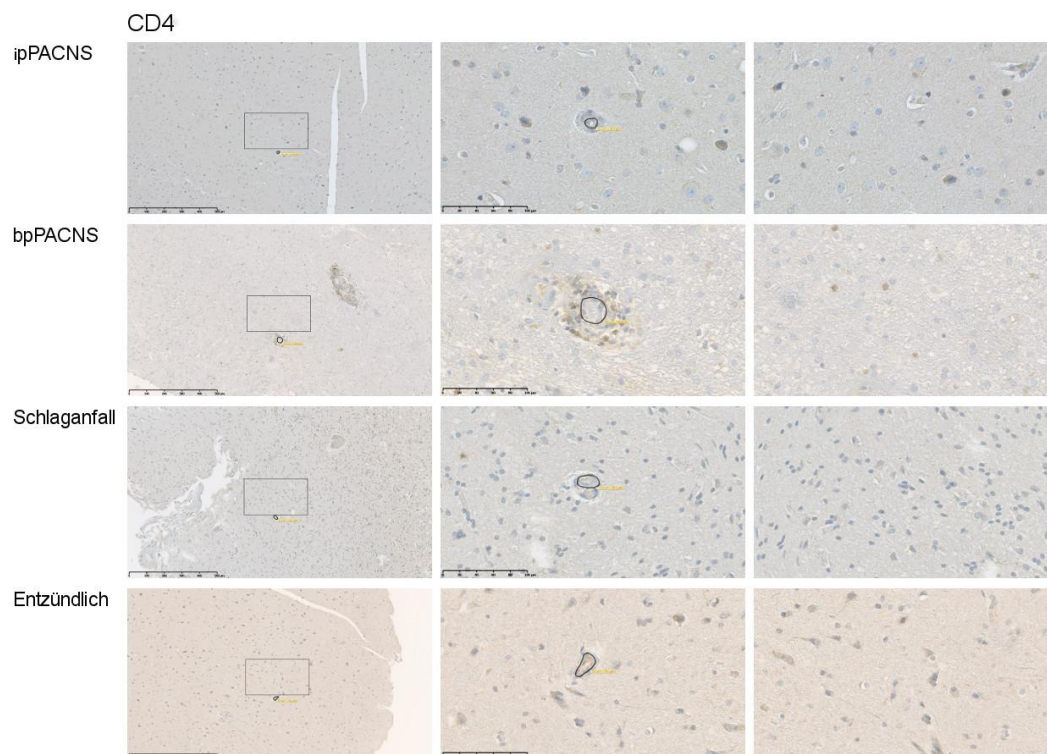


Abbildung 2

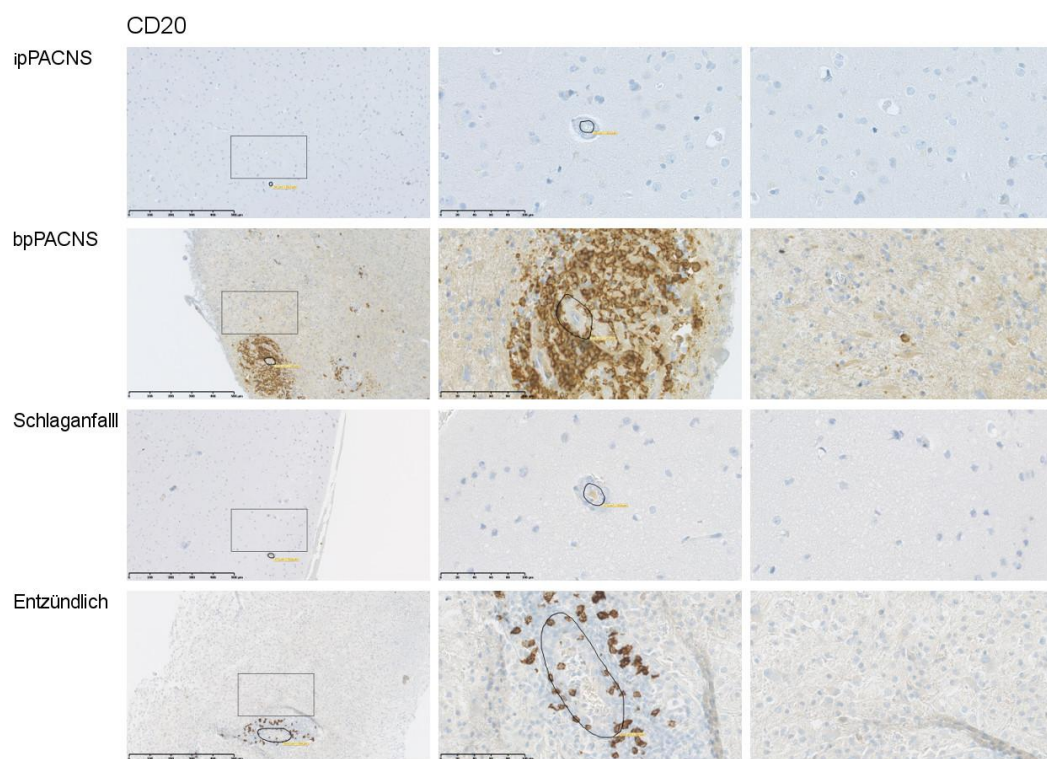


Abbildung 3

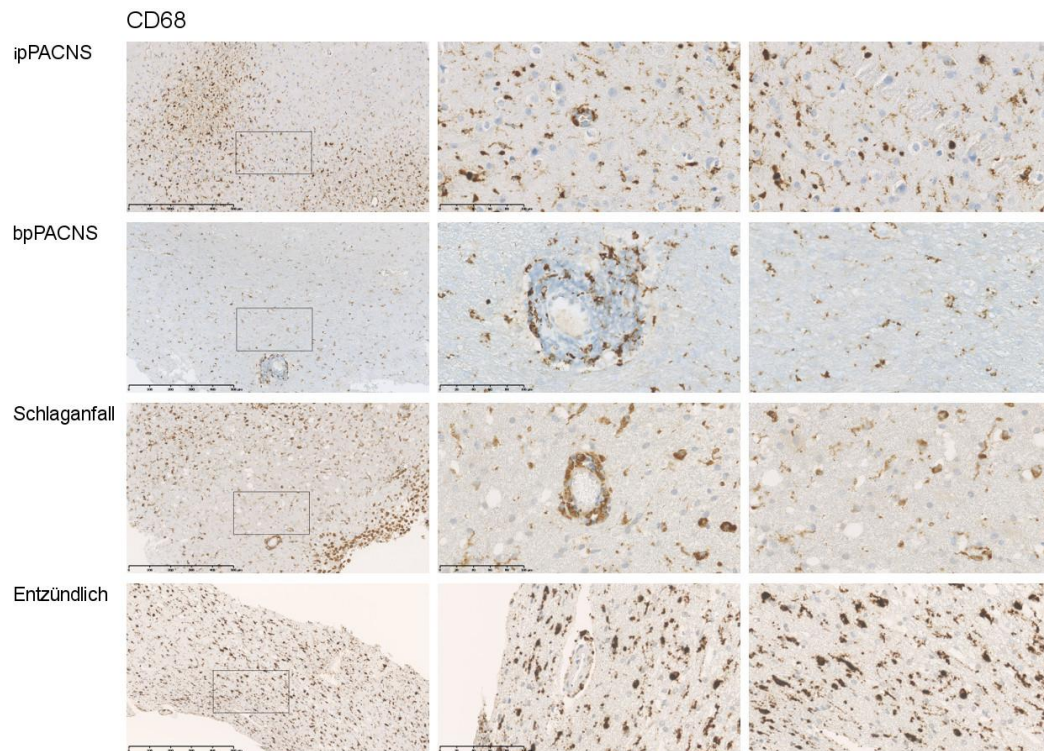


Abbildung 4

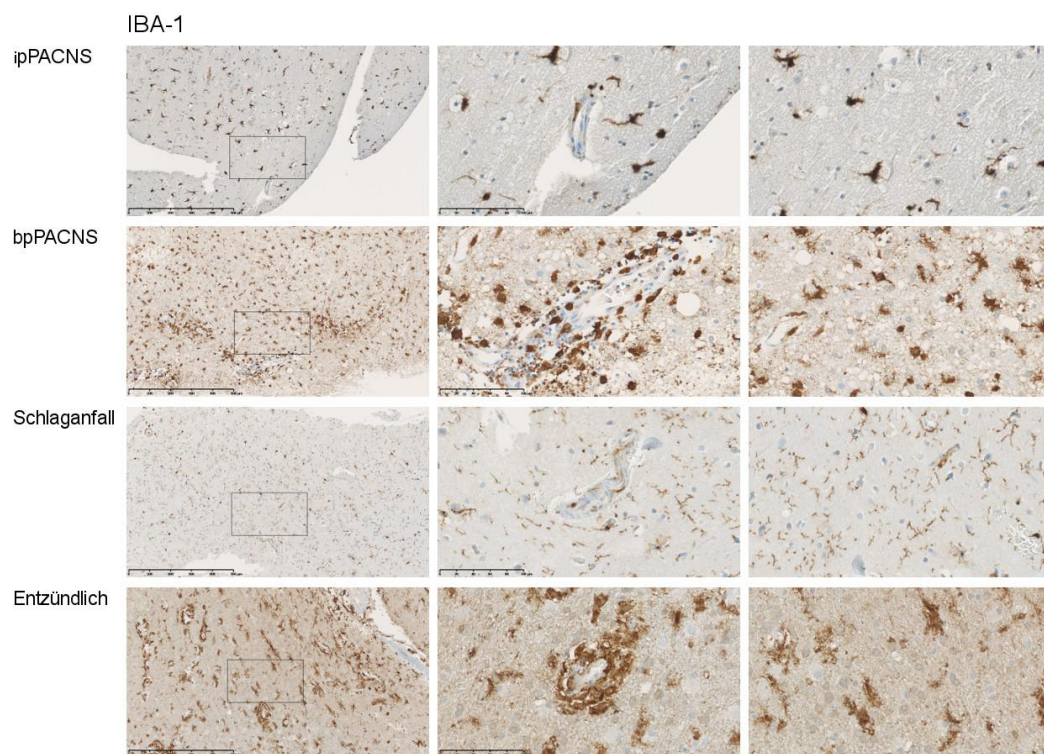


Abbildung 5

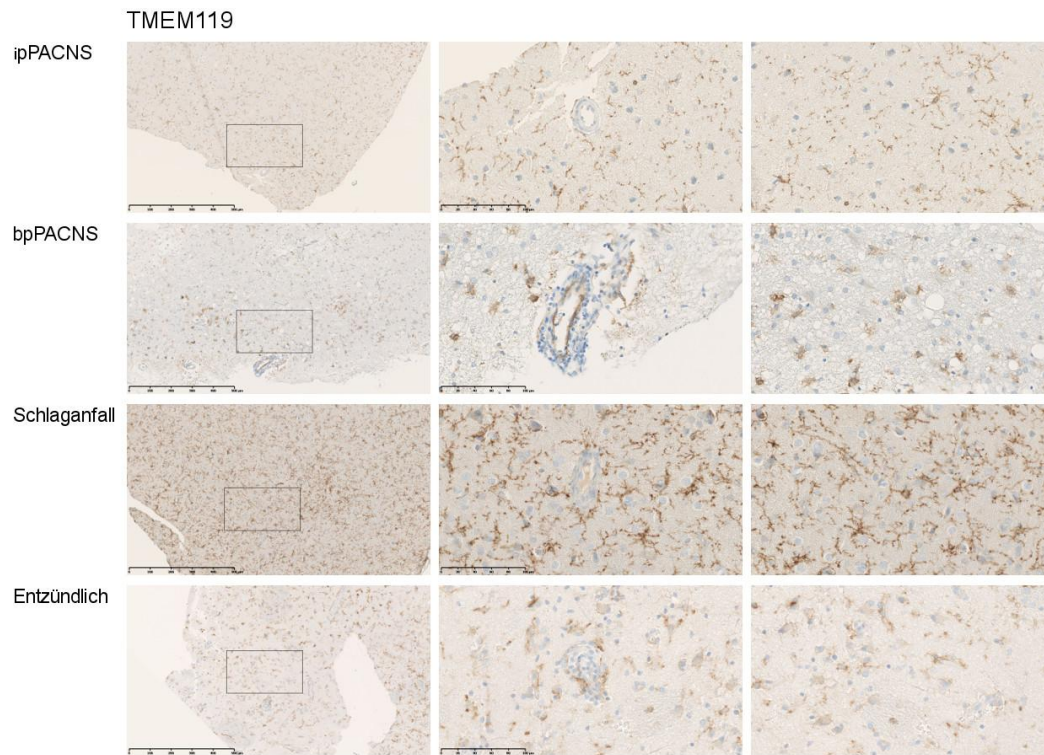
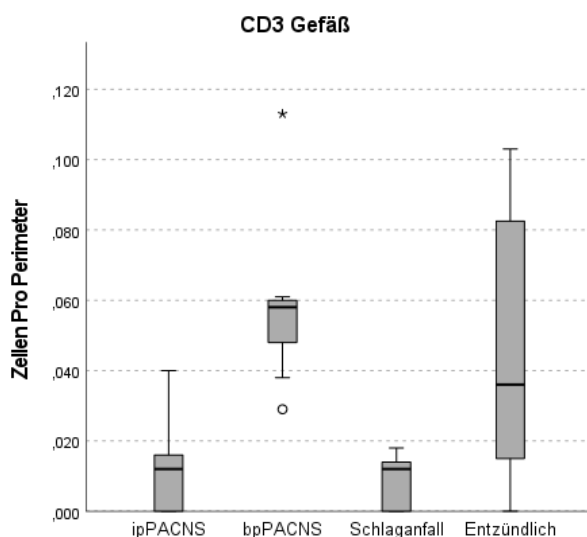


Abbildung 6

4.3 Statistische Analyse

4.3.1 CD3



Boxplotdarstellung; °: Ausreißer; *: Extremer Ausreißer

Abbildung 7

Tabelle 2: Statistische Auswertung CD3 Gefäß

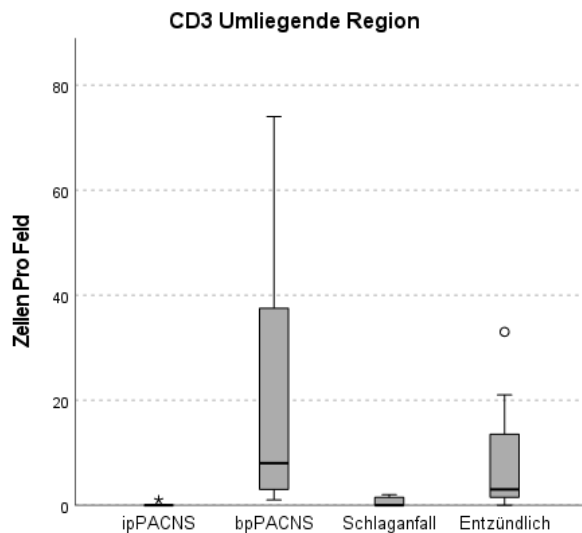
Kruskal-Wallis-Test

	p-Wert
ipPACNS – bpPACNS	0,005
ipPACNS – Schlaganfall	0,793
ipPACNS – Entzündlich	0,067
bpPACNS – Schlaganfall	0,002
bpPACNS – Entzündlich	0,326
Schlaganfall – Entzündlich	0,036

Eine Infiltration mit CD3+ Zellen in den Gefäßwänden war in der Gruppe der ipPACNS selten und wenn, dann nur in geringer Anzahl vorhanden. In der bpPACNS Gruppe hingegen gab es in allen Fällen eine Gefäßwandinfiltration mit CD3+ Zellen. Ein einzelner statistischer Ausreißer zeigte die stärkste Infiltration im Vergleich zu allen Gruppen. Insgesamt ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Gefäßwandinfiltration mit CD3+ Zellen zwischen den beiden PACNS Gruppen ($p = 0,005$).

In der Schlaganfallgruppe wurden kaum entsprechende Infiltrationen festgestellt. Somit ergab sich im Vergleich zur bpPACNS Gruppe ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,002$). Im Vergleich zur ipPACNS ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,793$). In der Inflammationsgruppe zeigte sich insgesamt die höchste

Varianz und es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zu den jeweiligen PACNS-Gruppen ($p = 0,067$ bzw $p = 0,326$).



Boxplotdarstellung; °: Ausreißer; *: Extremer Ausreißer

Abbildung 8

Tabelle 3: Statistische Auswertung CD3 Umliegende Region

Kruskal-Wallis Test	
	p-Wert
ipPACNS – bpPACNS	<0,001
ipPACNS – Schlaganfall	0,439
ipPACNS – Entzündlich	0,007
bpPACNS – Schlaganfall	0,006
bpPACNS – Entzündlich	0,420
Schlaganfall – Entzündlich	0,053

In der Gruppe der ipPACNS wurde nur in einem Fall eine CD3+ Zelle im umliegenden Gewebe um ein Gefäß festgestellt. In der Gruppe der bpPACNS konnten hingegen bei allen Proben CD3+ Infiltrationen im umliegenden Gewebe festgestellt werden. Der Unterschied war somit statistisch signifikant ($p = <0,001$). Zudem gab es in dieser Gruppe die größte Varianz und die maximale absolute Anzahl an Zellen.

In der Schlaganfallgruppe gab es keine oder nur vereinzelte CD3+ Zellen im umliegenden Gewebe. Sie wies somit keinen statistisch signifikanten Unterschied zur Gruppe der ipPACNS auf ($p = 0,439$). Im Vergleich zu bpPACNS wurden dort aber statistisch signifikant weniger Zellen nachgewiesen ($p = 0,006$). In der Inflammationsgruppe zeigten sich statistisch signifikant mehr CD3+ Zellen im umliegenden Gewebe als in der ipPACNS Gruppe ($p = 0,007$). Keinen statistisch signifikanten Unterschied gab es im Vergleich zur bpPACNS Gruppe ($p = 0,42$).

4.3.2 CD4

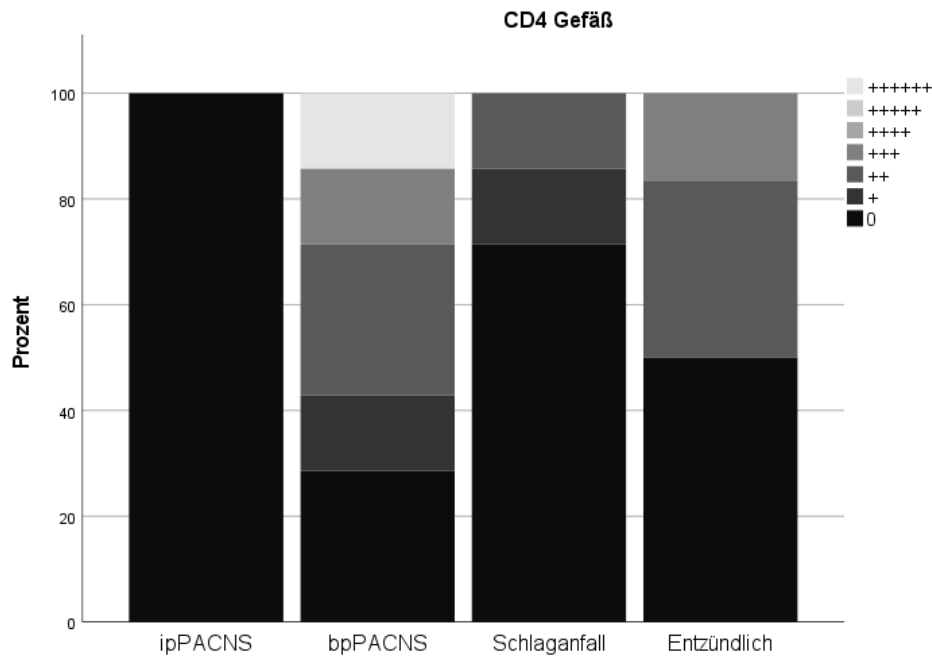


Abbildung 9

Tabelle 4: Semiquantitative Analyse CD4 Gefäß

	ipPACNS	bpPACNS	Schlaganfall	Entzündlich
0	7	2	5	3
+		1	1	
++		2	1	2
+++		1		1
++++				
+++++				
++++++		1		
n	7	7	7	6

In der Gruppe der ipPACNS wurden keine CD4+ Zellen in der Gefäßwand gesehen. In der Gruppe der bpPACNS wurden insgesamt die meisten CD4+ Zellen gesehen, es gab aber auch zwei Fälle ohne Nachweis CD4+ Zellen. In der Schlaganfallgruppe

wurden in 2 Fällen vereinzelt CD4+ Zellen in der Gefäßwand nachgewiesen, bei der Mehrheit konnten aber keine nachgewiesen werden. In der Inflammationsgruppe gab es sowohl keine als auch Nachweise vereinzelter CD4+ Zellen.

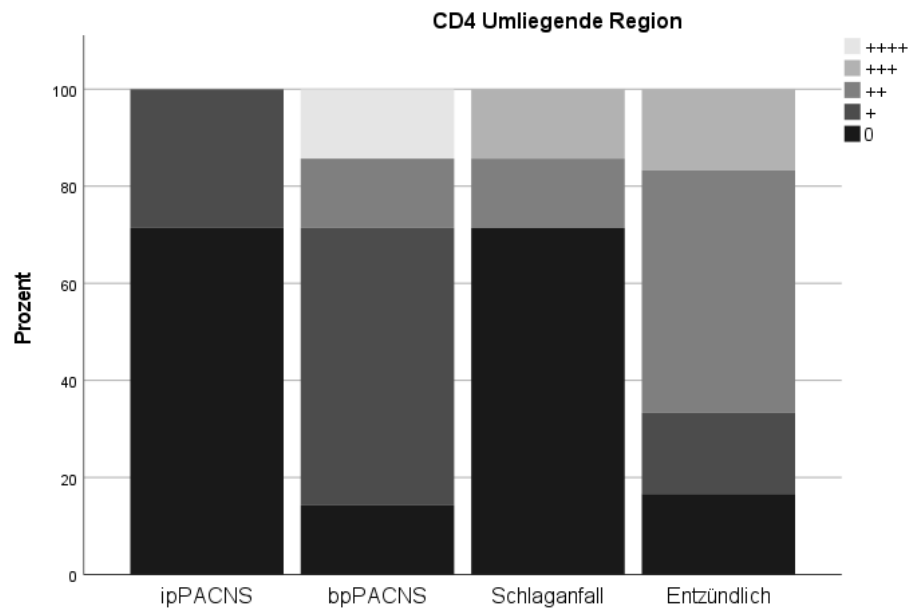


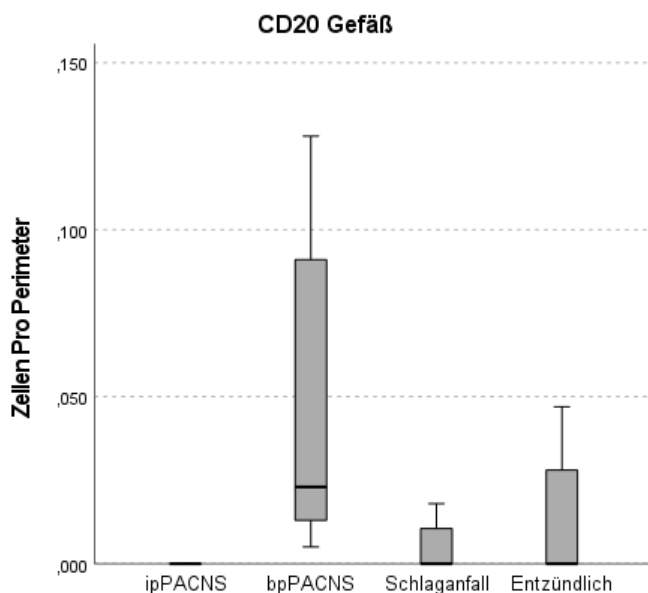
Abbildung 10

Tabelle 5: Semiquantitative Analyse CD4 Umliegende Region

	ipPACNS	bpPACNS	Schlaganfall	Entzündlich
0	5	1	5	1
+	2	4		1
++		1	1	3
+++			1	1
++++		1		
n	7	7	7	6

In der ipPACNS Gruppe wurden in der Mehrheit der Fälle keine CD4+ Zellen im umliegenden Gewebe nachgewiesen. In zwei Fällen waren vereinzelt CD4+ Zellen im Gewebe. In der Gruppe der bpPACNS gab es sowohl kein als auch ein vereinzelter Auftreten von CD4+ Zellen im umliegenden Gewebe. In einem Fall gab es eine höhere Anzahl von CD4+ Zellen. In der Schlaganfallgruppe gab es in den meisten Fällen keinen Nachweis von CD4+ Zellen im Gewebe, in zwei Fällen konnten einige Zellen nachgewiesen werden. In der Gruppe der entzündlichen Gehirnerkrankungen kamen sowohl keine als auch vereinzelter sowie einige CD4+ Zellen im umliegenden Gewebe vor.

4.3.3 CD20



Boxplotdarstellung; °: Ausreißer; *: Extremer Ausreißer

Abbildung 11

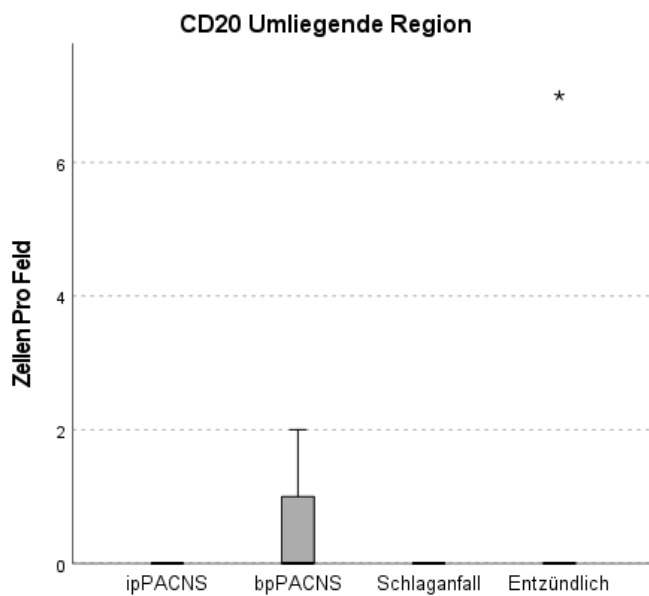
Tabelle 6: Statistische Auswertung CD20 Gefäß

Kruskal-Wallis Test	
	p-Wert
ipPACNS – bpPACNS	<0,001
ipPACNS – Schlaganfall	0,244
ipPACNS – Entzündlich	0,090
bpPACNS – Schlaganfall	0,016
bpPACNS – Entzündlich	0,061
Schlaganfall - Entzündlich	0,596

In der Gruppe der ipPACNS konnten keine CD20+ Zellen nachgewiesen werden. In der Gruppe der bpPACNS war die Streuung der Vorkommenshäufigkeit insgesamt am größten. Der Unterschied zwischen den beiden PACNS Gruppen war statistisch signifikant ($p = <0,001$).

In der Schlaganfallgruppe wurden in den meisten Fällen keine CD20+ Zellen nachgewiesen. Das Vorkommen war statistisch signifikant niedriger als in der Gruppe der bpPACNS ($p = 0,016$). Im Vergleich zur ipPACNS Gruppe ergab sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,244$).

Auch in der Inflammationsgruppe konnten in manchen Fällen keine CD20+ positiven Zellen nachgewiesen werden. Insgesamt ergab sich hier dennoch kein statistisch signifikanter Unterschied sowohl zur bpPACNS als auch zur ipPACNS Gruppe ($p = 0,09$ bzw $p = 0,061$).



Boxplotdarstellung; °: Ausreißer; *: Extremer Ausreißer

Abbildung 12

Tabelle 7: Statistische Auswertung
CD20 Umliegende Region

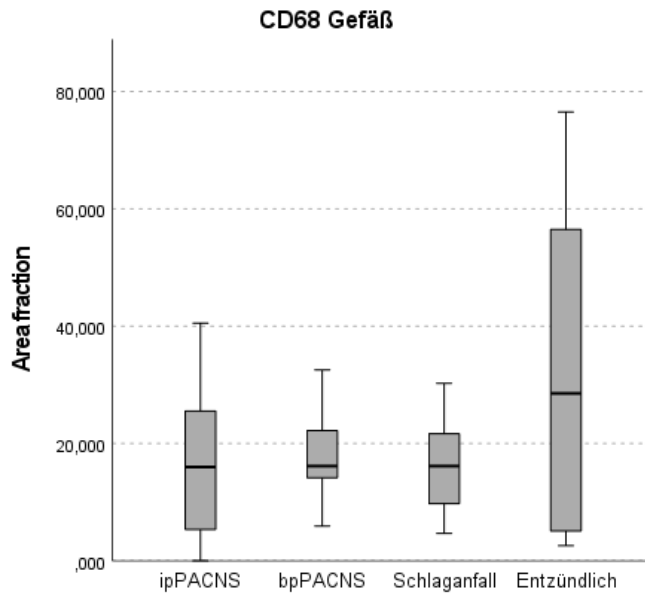
Kruskal-Wallis Test

	p-Wert
Alle Gruppen	0,1

Im umliegenden Gewebe um ein Gefäß wurden sowohl in der ipPACNS als auch in der Schlaganfallgruppe keine CD20+ Zellen nachgewiesen. In der bpPACNS Gruppe konnten in 3/7 Fällen vereinzelt Zellen nachgewiesen werden, in den weiteren Fällen gab es keine Nachweise. In der Inflammationsgruppe gab es einen Ausreißer, in allen weiteren Fällen ergab sich auch hier kein Nachweis CD20+ Zellen.

Insgesamt gab es zwischen allen Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

4.3.4 CD68



Boxplotdarstellung; °: Ausreißer; *: Extremer Ausreißer

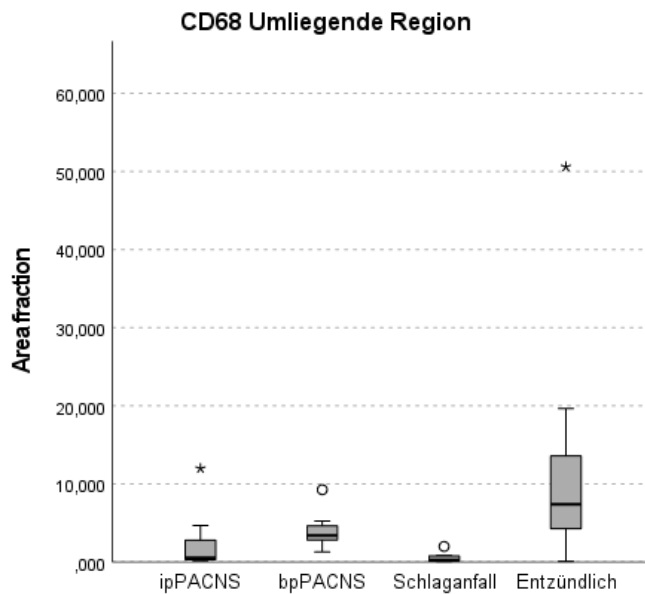
Abbildung 13

Tabelle 8: Statistische Auswertung CD68 Gefäß

Kruskal-Wallis-Test

	p-Wert
Alle Gruppen	0,801

In allen Gruppen konnten CD68+ Zellen in der Gefäßwand nachgewiesen werden. In der Inflammationsgruppe zeigte sich die größte Streuung. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich dabei nicht.



Boxplotdarstellung; °: Ausreißer; *: Extremer Ausreißer

Abbildung 14

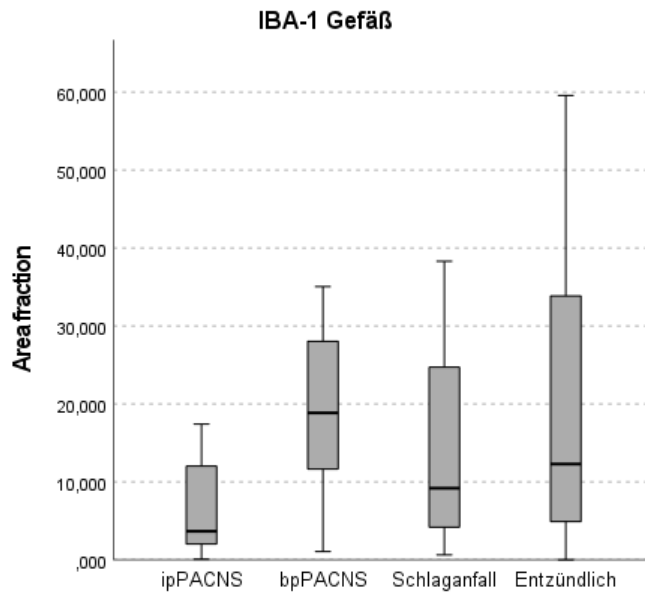
Tabelle 9: Statistische Auswertung CD68 Umliegende Region

Kruskal-Wallis-Test

	p-Wert
ipPACNS – bpPACNS	0,194
ipPACNS – Schlaganfall	0,217
ipPACNS – Entzündlich	0,069
bpPACNS – Schlaganfall	0,011
bpPACNS – Entzündlich	0,603
Schlaganfall – Entzündlich	0,002

In allen vier Gruppen konnten CD68+ Zellen im umliegenden Gewebe um ein Gefäß dargestellt werden. Zwischen den beiden PACNS Gruppen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p = 0,194$). Auch hier zeigte sich die größte Streuung in der Inflammationsgruppe. Es ergaben sich dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede zu den jeweiligen PACNS Gruppen ($p = 0,069$ bzw. $p = 0,603$). In der Schlaganfallgruppe fielen die Nachweise von CD68+ Zellen insgesamt am geringsten aus und waren statistisch signifikant geringer als in der bpPACNS Gruppe ($p = 0,011$). Im Vergleich zur ipPACNS Gruppe war der Unterschied allerdings statistisch nicht signifikant ($p = 0,217$).

4.3.5 IBA-1



Boxplotdarstellung; °: Ausreißer; *: Extremer Ausreißer

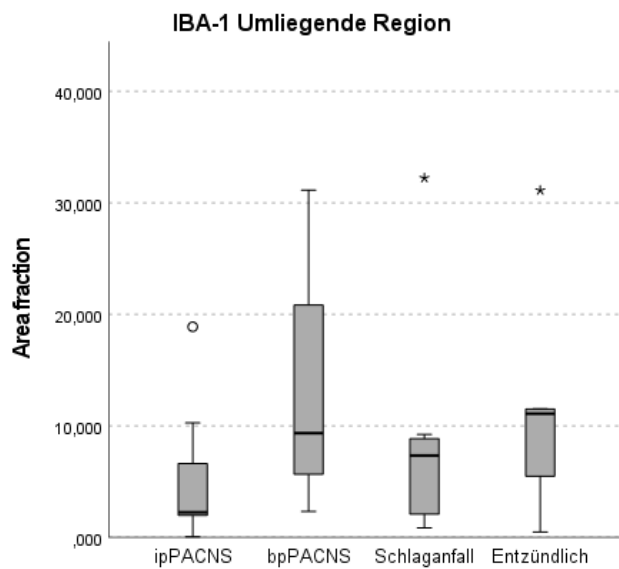
Abbildung 15

Tabelle 10: Statistische Auswertung IBA-1 Gefäß

Kruskal-Wallis-Test

	p-Wert
Alle Gruppen	0,385

In allen Gruppen konnten IBA-1+ Zellen in der Gefäßwand nachgewiesen werden. In der Inflammationsgruppe zeigte sich die größte Streuung. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen allen Gruppen.



Boxplotdarstellung; °: Ausreißer; *: Extremer Ausreißer

Abbildung 16

Tabelle 11: Statistische Auswertung
IBA-1 Umliegende Region

Kruskal-Wallis-Test	
	p-Wert
Alle Gruppen	0,338

In allen Gruppen konnten IBA-1+ Zellen im umliegenden Gewebe nachgewiesen werden. In der bpPACNS Gruppe zeigte sich hier die größte Streuung. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

4.3.6 TMEM119

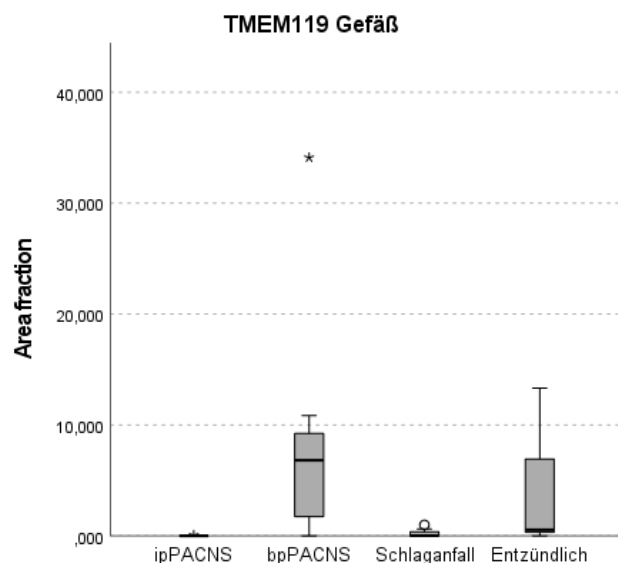


Abbildung 17

Tabelle 12: Statistische Auswertung
TMEM119 Gefäß

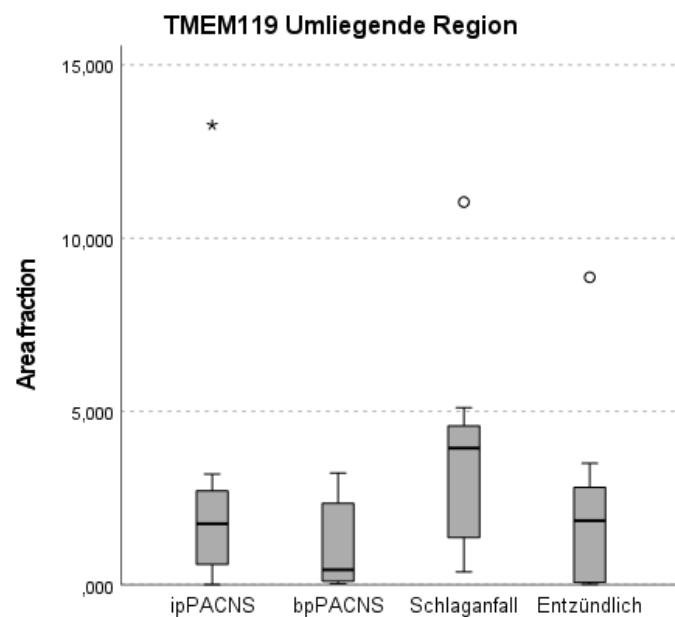
Kruskal-Wallis-Test

	p-Wert
ipPACNS – bpPACNS	0,007
ipPACNS – Schlaganfall	0,165
ipPACNS – Entzündlich	0,009
bpPACNS – Schlaganfall	0,198
bpPACNS – Entzündlich	0,947
Schlaganfall – Entzündlich	0,222

In der Gruppe der ipPACNS konnte nur vereinzelt TMEM119 in den Gefäßwänden nachgewiesen werden. In der Gruppe der bpPACNS hingegen konnten im Vergleich statistisch signifikant mehr TMEM119+ Zellen dargestellt werden ($p = 0,007$). Aber auch hier gibt es in zwei Fällen keinen Nachweis von TMEM119.

Auch in der Gruppe der Schlaganfälle gab es vereinzelt TMEM119+ Zellen in der Gefäßwand. Der Unterschied zu den PACNS Gruppen war dabei nicht signifikant ($p = 0,165$ bzw. $p = 0,198$)

In der Inflammationsgruppe ergab sich eine ähnliche Verteilung wie in der bpPACNS Gruppe ohne statistisch signifikante Unterschiede ($p = 0,947$). Im Vergleich zur ipPACNS zeigte sich eine statistisch signifikant höhere Anzahl TMEM119+ Zellen in der Gefäßwand ($p = 0,009$).



Boxplotdarstellung; °: Ausreißer; *: Extremer Ausreißer

Abbildung 18

Tabelle 13: Statistische Auswertung
TMEM119 Umliegende Region

Kruskal-Wallis-Test	
	p-Wert
Alle Gruppen	0,318

Im umliegenden Gewebe konnten in allen Gruppen TMEM119+ Zellen nachgewiesen werden. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

5 Diskussion

Die Diagnosefindung der PACNS stellt eine Herausforderung dar. Viele Untersuchungen sind unspezifisch und die Biopsie als diagnostischer Goldstandard weist nur eine unzureichende Sensitivität auf (Birnbauer and Hellmann, 2009). Das neuropathologische Erkennungsmerkmal ist eine die Gefäßwand zerstörende entzündliche Reaktion (Pascarella et al., 2023). In dieser Studie erfolgte eine systematische Auswertung verschiedener Gewebemarker an Gehirnbiopsien bei Patienten mit der Diagnose PACNS im Vergleich zu Patienten mit einem Schlaganfall oder einer anderen inflammatorischen Erkrankung.

In unserer Studie lässt sich nachweisen, dass CD3+ Zellen in den Gefäßwänden betroffener Gefäße bei bpPACNS-Patienten signifikant häufiger vorkommen als in den Gefäßwänden bei Patienten mit Schlaganfällen anderer Genese. Gleichzeitig zeigten sich aber keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Patienten mit anderen inflammatorischen Erkrankungen des Gehirns. Ein erhöhtes Vorkommen von CD3+ Lymphozyten in der Gefäßwand ist somit typisch, allerdings nicht spezifisch für die PACNS.

Auch innerhalb der Gruppe der CD4+ T-Lymphozyten zeichnete sich ab, dass diese in den Gefäßwänden der bpPACNS Patienten im Vergleich zur Schlaganfallgruppe häufiger vorkommen ohne relevante Unterschiede zu der Gruppe der weiteren entzündlichen Erkrankungen. Es erfolgte allerdings keine statistische Auswertung CD4+ Zellen.

Durch weitere Untersuchungen mittels näherer Ausdifferenzierung von T-Lymphozyten Subgruppen könnten sich in Zukunft gegebenenfalls noch spezifischere Erkennungsmerkmale bei der PACNS herausarbeiten lassen. So wurden zum Beispiel IL-17 produzierende CD4+- Zellen als dominante Zellen im Vergleich zu CD8+ T-Zellen und $\gamma\delta$ -Lymphozyten im Liquor von Patienten mit PACNS im Vergleich zu Schlaganfall-Patienten, bei denen eine Vaskulitis ausgeschlossen wurde, und auch im Vergleich zu Patienten mit Riesenzellarteriitis sowie weiteren nicht-inflammatorischen neurologischen Erkrankungen nachgewiesen (Thom et al., 2016).

Ebenfalls konnten vermehrt CD20+ Zellen in den Gefäßwänden bei Patienten mit bpPACNS im Vergleich zur Schlaganfallgruppe nachgewiesen werden. Statistisch signifikante Unterschiede bei bpPACNS im Vergleich zu der Gruppe mit weiteren inflammatorischen Erkrankungen fanden sich allerdings erneut nicht, sodass sich auch hier kein spezifischer Unterschied für die PACNS ableiten lässt.

In einer Review Analyse Biopsie-bestätigter PACNS Fälle konnten ebenfalls in 68,8% CD3/4/8+ Zellen und in 34,4% CD20+ Zellen nachgewiesen werden (Lu et al., 2023). Diese Studie unterstreicht den wichtigen Stellenwert sowohl der regelmäßigen Anwendung der CD3-Färbung und ggf. weiterer T-Lymphozyten-Färbungen als auch der bereits von Lu et al. vorgeschlagenen routinemäßigen Anwendung der CD20-Färbung in der Diagnostik bei PACNS (Lu et al., 2023). Unsere Daten zeigen zudem den differentialdiagnostischen Nutzen beim Nachweis sowohl von T-Lymphozyten als auch von B-Lymphozyten zur Abgrenzung eines Schlaganfalls anderer Genese.

Interessant ist der Nachweis von B-Lymphozyten auch zur Einordnung möglicher klinischer Konsequenzen. So scheint eine CD20 Expression bei PACNS häufiger mit wiederkehrenden Ereignissen verbunden zu sein (Lu et al., 2023). Auch vor dem Hintergrund der potenziellen Anwendung von Rituximab als Therapeutikum bei PACNS (Kraemer and Berlit, 2021), einem CD20 Antikörper, erscheint die Untersuchung auf ein Vorkommen von B-Lymphozyten sinnvoll.

In der Gruppe der ipPACNS-Patienten konnten nur vereinzelt CD3+- sowie CD4+ T-Lymphozyten und CD20+ B-Lymphozyten in den Gefäßwänden nachgewiesen werden. Die Auftretenshäufigkeiten im Vergleich zu den Kontrollgruppen waren teils statistisch nicht signifikant different und teils statistisch signifikant niedriger. Für eine Diagnosestellung PACNS ist dies entsprechend nicht hinreichend.

Die Untersuchungen des umliegenden Gewebes bei den Lymphozyten erbrachten zwar bei den CD3+- Lymphozyten zwischen der bpPACNS- und Schlaganfallgruppe einen statistisch signifikant häufigeren Nachweis, dies ließ sich allerdings bei den CD20+ B-Lymphozyten nicht darstellen. In der Gruppe der ipPACNS konnten im Gewebe ebenfalls keine relevanten Lymphozytenzahlen festgestellt werden. Dies lässt vermuten, dass eine gewisse paravasale Streuung der T- und B-Lymphozyten zwar

vorkommen kann, es sich hierbei aber eher nur um einen begrenzten, lokalen Effekt direkt im unmittelbaren Gewebe handelt.

Mikroglia sind die Immun- und Abwehrzellen des zentralen Nervensystems. Im Gesunden sind Mikroglia insbesondere bei der Aufrechterhaltung der Homöostase sowie der Phagozytose von Metaboliten beteiligt. Bei einem Gehirnschaden werden Mikroglia hochreguliert. Sie sind somit unter anderem entscheidend bei Verletzungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Schlaganfällen und Gehirntumoren beteiligt. Es konnte zudem nachgewiesen werden, dass Mikroglia unterschiedliche Phänotypen mit differenzierten Funktionen annehmen können. Aus unterschiedlichen Aktivierungsmustern wiederum konnten Hinweise über die Genese bestimmter Erkrankungen gefunden werden. So wurde beispielsweise in der Multiplen Sklerose eine Überaktivität der Mikroglia beschrieben, welche zu einer Phagozytose des hirneigenen Myelins führt. (Svahn et al., 2014, Nimmerjahn et al., 2005, Hendrickx et al., 2017). Es konnte nachgewiesen werden, dass sowohl IBA-1 als auch CD68 durch alle unterschiedlichen Mikroglia-Phänotypen exprimiert werden können. Unterschiede in der Signalstärke je nach Phänotyp können eventuell Rückschlüsse auf den Status der Immunaktivierung erlauben. So gibt es Hinweise darauf, dass IBA-1 vermehrt in einer früheren Immunphase und CD68 hingegen stärker durch aktivierte Mikroglia exprimiert werden (Hendrickx et al., 2017).

Expressionen von CD68 und IBA-1 konnten in allen Gruppen sowohl in den Gefäßwänden als auch im umliegenden Gewebe nachgewiesen werden. Im Vergleich der bpPACNS-Gruppe zu den Kontrollgruppen zeigte sich lediglich ein signifikant erhöhtes Vorkommen CD68+-Mikroglia bei bpPACNS im Vergleich zu Schlaganfällen im umliegenden Gewebe. Dies spricht möglicherweise für den zeitlich anhaltenden inflammatorischen Prozess bei PACNS. Auch in anderen Studien wurde bereits auf Grundlage eines Mikroglia-proteinexpressionsprofils ein zeitlich andauernder inflammatorischer Prozess bei der PACNS vermutet (Mihm et al., 2014). Zugleich muss aber betont werden, dass sich dieser Unterschied in den betroffenen Gefäßen selbst nicht widerspiegelt.

Signifikante Unterschiede der IBA-1 Expressionsstärke zeigten sich zwischen keiner Gruppe.

Interessant ist, dass sich in der Gruppe der ipPACNS eine Expression von CD68 und IBA-1 ohne einen signifikanten Unterschied zu den bpPACNS Fällen nachweisen lässt. Dies kann darauf hindeuten, dass entzündliche Vorgänge bei der PACNS auch in von betroffenen Gefäßen entfernteren Regionen bestehen und eröffnet die Möglichkeit, bei Ausschluss von Erkrankungen, welche mit einer ähnlichen deutlichen Mikrogliaaktivierung wie z.B. dem Schlaganfall oder entzündlichen ZNS Erkrankungen, diese PACNS typische Begleitreaktion auch bei nicht entzündlich veränderten Gefäßen als diagnostisches Kriterium für die PACNS zu nutzen.

Eine Diagnosestellung unabhängig von betroffenen Gefäßen an Biopsien wäre insbesondere für die Subgruppe der „Großgefäß-Vaskulitis“ ein großer Gewinn, da eine biopsische Sicherung an den betroffenen Gefäßen erschwert ist.

Das Protein TMEM119, das durch die hirneigene Mikroglia exprimiert wird, ließ sich in den Gefäßwänden in der Gruppe der ipPACNS nur vereinzelt nachweisen. In der Gruppe der bpPACNS konnte es in den meisten Fällen in der Gefäßwand nachgewiesen werden. Es ergaben sich allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dieser Gruppe und den Kontrollgruppen. Dennoch zeigt sich eine Tendenz mit erhöhter Anzahl von TMEM119 in der PACNS Gruppe im Vergleich zur Schlaganfallgruppe. Gegebenenfalls lässt sich mittels Analyse größerer Gruppen ein signifikanter Unterschied herausarbeiten. Aufgrund des lokal begrenzten und nicht systemischen Charakters der Erkrankung könnte zudem eine Untersuchung im Vergleich zu sekundären neurologisch manifestierten Vaskulitiden/Erkrankungen interessant sein.

Zusammengefasst konnten wir mit dieser Studie insbesondere nachweisen, dass eine Infiltration in die Gefäßwände des erworbenen Immunsystems mit CD3+ und CD4+ T-Lymphozyten aber auch CD20+ B-Lymphozyten ein Merkmal der PACNS zur Unterscheidung zu Patienten mit Schlaganfällen anderer Genese darstellt. Eine Mikrogliaaktivierung im umliegenden Gewebe in der Gruppe der ipPACNS lassen zudem auf Entzündungsvorgänge in nicht unmittelbar betroffenen Hirnregionen rückschließen und bietet neue diagnostische Möglichkeiten. In allen Untersuchungen zeigen weitere inflammatorische neurologische Erkrankungen eine hinsichtlich der Zellverteilung vergleichbare Entzündungsreaktion wie bei PACNS. Ein

Alleinstellungsmerkmal durch die hier verwendeten Zellmarker ließ sich für die PACNS nicht herausarbeiten, sodass die diagnostische Einordnung einen genauen Abgleich mit den klinischen Daten erfordert.

Diese Studie hat gewisse Limitationen: Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gab es nur eine begrenzte Anzahl an Fällen, welche unseren Kriterien entsprachen und in die Studie aufgenommen werden konnten. Ein möglicher Nachteil durch die Fixierung des Gewebes in Formalin und Paraffin ist, dass durch eine Proteinvernetzung durch das Formalin antigene Strukturen maskiert oder zerstört werden. Zudem ist die Aussagekraft der Immunhistochemie sowohl von der Spezifität der verwendeten Antikörper als auch der Stabilität des zu untersuchenden Materials abhängig (Glatzel, 2021). Alle Fälle aus der Gruppe der ipPACNS haben zudem nach den Kriterien von Birnbaum und Hellmann nur die *wahrscheinliche* Diagnose PACNS erhalten (Birnbaum and Hellmann, 2009), sodass ein Vorhandensein von Fehldiagnosen innerhalb dieser Gruppe nicht auszuschließen ist.

6 Zusammenfassung

6.1 Zusammenfassung auf Deutsch

Die primäre Angiitis des Zentralen Nervensystems (PACNS) ist eine seltene entzündliche Erkrankung, die ausschließlich die Blutgefäße des Gehirns betrifft. Die Diagnose ist schwierig, da die Symptome unspezifisch sind. Die Diagnose erfolgt durch bildgebende Verfahren, Liquoruntersuchungen und Gehirnbiopsien. Die Gehirnbiopsie gilt als Goldstandard, weist jedoch nur eine moderate Sensitivität auf. In dieser Studie erfolgt eine neuropathologische Analyse anhand von Gehirnbiopsien von PACNS Patienten, welche zum einen bildmorphologisch und zum anderen durch eine Gehirnbiopsie diagnostiziert wurden im Vergleich zu Patienten mit Schlaganfällen mit anderer Ursache und Patienten mit anderer inflammatorischer Gehirnerkrankung.

Die Gehirnbiopsien wurden immunhistochemisch analysiert, wobei die Marker CD3, CD4, CD20, CD68, IBA-1 und TMEM119 verwendet wurden. Die Auswertung erfolgte mittels manueller Zählung und ImageJ-Analyse.

Die Ergebnisse zeigen erhöhte CD3+- und CD20+-Zellinfiltrationen bei bpPACNS Patienten. Im Vergleich zu Schlaganfall-Patienten zeigen sich die größten Unterschiede in Bezug auf die Expression dieser Zellen; hingegen konnten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Patienten mit anderen inflammatorischen Erkrankungen festgestellt werden.

Ein spezifisches Mikroglia-Expressionsmuster ließ sich ebenfalls nicht nachweisen. Bei CD68 und IBA-1 fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit bildmorphologisch (ipPACNS) und durch Gehirnbiopsie (bpPACNS) diagnostizierten PACNS-Patienten. Dies könnte auf entzündliche Prozesse in Regionen hindeuten, die entfernter von den betroffenen Gefäßen liegen.

Die Studie betont die Herausforderungen der PACNS-Diagnose und weist auf Limitationen hin. Weitere Forschung ist erforderlich, um spezifischere Diagnoseansätze zu entwickeln.

6.2 Summary in English

Primary Angiitis of the Central Nervous System (PACNS) is a rare inflammatory condition that exclusively affects the blood vessels of the brain. Diagnosis is challenging due to nonspecific symptoms. It involves imaging techniques, cerebrospinal fluid analysis, and brain biopsies. While brain biopsy is considered the gold standard, it exhibits only moderate sensitivity. This study conducts a neuropathological analysis using brain biopsies from PACNS patients diagnosed both imaging based and through brain biopsy, comparing them to patients with strokes of different causes and those with other inflammatory brain diseases.

Brain biopsies were immunohistochemically analyzed using the markers CD3, CD4, CD20, CD68, IBA-1, and TMEM119. Evaluation was carried out through manual counting and ImageJ analysis.

The results indicate increased CD3+ and CD20+ cell infiltrations in biopsy proven PACNS (bpPACNS) patients. The most significant differences are observed in comparison to stroke patients, while no significant variances were found compared to patients with other inflammatory diseases.

A specific microglial expression pattern could not be detected either. No statistically significant differences were found between the groups of PACNS patients diagnosed by imaging (ipPACNS) and those diagnosed by brain biopsy (bpPACNS) with respect to the markers CD68 and IBA-1. This could indicate that inflammatory processes occur in regions farther away from the affected vessels.

The study underscores the challenges in PACNS diagnosis and highlights limitations. Further research is necessary to develop more specific diagnostic approaches.

7 Literaturverzeichnis

- ARNETT, N., PAVLOU, A., BURKE, M. P., CUCCHIARA, B. L., RHEE, R. L. & SONG, J. W. 2022. Vessel wall MR imaging of central nervous system vasculitis: a systematic review. *Neuroradiology*, 64, 43-58.
- ASTER, J. 2023. *Normal B and T lymphocyte development* [Online]. Available: https://www.uptodate.com/contents/normal-b-and-t-lymphocyte-development?search=cd20&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 [Accessed 24.02.2023 2023].
- BECKER, J., HORN, P. A., KEYVANI, K., METZ, I., WEGNER, C., BRÜCK, W., HEINEMANN, F. M., SCHWITALLA, J. C., BERLIT, P. & KRAEMER, M. 2017. Primary central nervous system vasculitis and its mimicking diseases - clinical features, outcome, comorbidities and diagnostic results - A case control study. *Clin Neurol Neurosurg*, 156, 48-54.
- BENNETT, M. L., BENNETT, F. C., LIDDELOW, S. A., AJAMI, B., ZAMANIAN, J. L., FERNHOFF, N. B., MULINYAWE, S. B., BOHLEN, C. J., ADIL, A., TUCKER, A., WEISSMAN, I. L., CHANG, E. F., LI, G., GRANT, G. A., HAYDEN GEPHART, M. G. & BARRES, B. A. 2016. New tools for studying microglia in the mouse and human CNS. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113, E1738-46.
- BERLIT, P. & KRAEMER, M. 2014. Cerebral vasculitis in adults: what are the steps in order to establish the diagnosis? Red flags and pitfalls. *Clin Exp Immunol*, 175, 419-24.
- BHATTACHARYYA, S. & BERKOWITZ, A. L. 2016. Primary angiitis of the central nervous system: avoiding misdiagnosis and missed diagnosis of a rare disease. *Pract Neurol*, 16, 195-200.
- BIRNBAUM, J. & HELLMANN, D. B. 2009. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol*, 66, 704-9.
- CALABRESE, L. H. & MALLEK, J. A. 1988. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)*, 67, 20-39.
- CRAVIOTO, H. & FEIGIN, I. 1959. Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. *Neurology*, 9, 599-609.
- DE BOYSSON, H., BOULOUIS, G., AOUBA, A., BIENVENU, B., GUILLEVIN, L., ZUBER, M., TOUZÉ, E., NAGGARA, O. & PAGNOUX, C. 2017. Adult primary angiitis of the central nervous system: isolated small-vessel vasculitis represents distinct disease pattern. *Rheumatology (Oxford)*, 56, 439-444.
- GIANNINI, C., SALVARANI, C., HUNDER, G. & BROWN, R. D. 2012. Primary central nervous system vasculitis: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*, 123, 759-72.
- GLATZEL, M. 2021. Immunhistochemie 2.6.1. *Qualitätsmanagement und klinisches Prozessmanagement UKE*, Version 16.
- GOTTFRIED, E., KUNZ-SCHUGHART, L. A., WEBER, A., REHLI, M., PEUKER, A., MÜLLER, A., KASTENBERGER, M., BROCKHOFF, G., ANDREESSEN, R. & KREUTZ, M. 2008. Expression of CD68 in non-myeloid cell types. *Scand J Immunol*, 67, 453-63.
- HAJJ-ALI, R. A. & CALABRESE, L. H. 2014. Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis. *J Autoimmun*, 48-49, 149-52.
- HAJJ-ALI, R. A. & CALABRESE, L. H. 2020. Central nervous system vasculitis: advances in diagnosis. *Curr Opin Rheumatol*, 32, 41-46.

- HEIMALL, J. 2023. *The adaptive cellular immune response: T cells and cytokines* [Online]. Available: https://www.uptodate.com/contents/the-adaptive-cellular-immune-response-t-cells-and-cytokines?search=cd3&source=search_result&selectedTitle=8~150&usage_type=default&display_rank=8#H5 [Accessed 24.02.2023 2023].
- HENDRICKX, D. A. E., VAN EDEN, C. G., SCHUURMAN, K. G., HAMANN, J. & HUITINGA, I. 2017. Staining of HLA-DR, Iba1 and CD68 in human microglia reveals partially overlapping expression depending on cellular morphology and pathology. *J Neuroimmunol*, 309, 12-22.
- ITO, D., TANAKA, K., SUZUKI, S., DEMBO, T. & FUKUUCHI, Y. 2001. Enhanced expression of Iba1, ionized calcium-binding adapter molecule 1, after transient focal cerebral ischemia in rat brain. *Stroke*, 32, 1208-15.
- KRAAYVANGER, L., BERLIT, P., ALBRECHT, P., HARTUNG, H. P. & KRAEMER, M. 2018. Cerebrospinal fluid findings in reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a way to differentiate from cerebral vasculitis? *Clin Exp Immunol*, 193, 341-345.
- KRAEMER, M. & BERLIT, P. 2021. Primary central nervous system vasculitis - An update on diagnosis, differential diagnosis and treatment. *J Neurol Sci*, 424, 117422.
- KRBOT, K., HERMANN, P., SKORIĆ, M. K., ZERR, I., SEPULVEDA-FALLA, D., GOEBEL, S., MATSCHKE, J., KRAEMANN, S. & GLATZEL, M. 2018. Distinct microglia profile in Creutzfeldt-Jakob disease and Alzheimer's disease is independent of disease kinetics. *Neuropathology*, 38, 591-600.
- KÜKER, W., GAERTNER, S., NAGELE, T., DOPFER, C., SCHONING, M., FIEHLER, J., ROTHWELL, P. M. & HERRLINGER, U. 2008. Vessel wall contrast enhancement: a diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovasc Dis*, 26, 23-9.
- LIE, J. T. 1992. Primary (granulomatous) angiitis of the central nervous system: a clinicopathologic analysis of 15 new cases and a review of the literature. *Hum Pathol*, 23, 164-71.
- LU, P., CUI, L. & ZHANG, X. 2023. Primary Angiitis of the Central Nervous System in Adults: A Comprehensive Review of 76 Biopsy-Proven Case Reports. *J Inflamm Res*, 16, 5083-5094.
- MACLAREN, K., GILLESPIE, J., SHRESTHA, S., NEARY, D. & BALLARDIE, F. W. 2005. Primary angiitis of the central nervous system: emerging variants. *Qjm*, 98, 643-54.
- MIHM, B., BERGMANN, M., BRÜCK, W. & PROBST-COUSIN, S. 2014. The activation pattern of macrophages in giant cell (temporal) arteritis and primary angiitis of the central nervous system. *Neuropathology*, 34, 236-42.
- MILLER, D. V., SALVARANI, C., HUNDER, G. G., BROWN, R. D., PARISI, J. E., CHRISTIANSON, T. J. & GIANNINI, C. 2009. Biopsy findings in primary angiitis of the central nervous system. *Am J Surg Pathol*, 33, 35-43.
- MOUSSADDY, A., LEVY, A., STRBIAN, D., SUNDARARAJAN, S., BERTHELET, F. & LANTHIER, S. 2015. Inflammatory Cerebral Amyloid Angiopathy, Amyloid- β -Related Angiitis, and Primary Angiitis of the Central Nervous System: Similarities and Differences. *Stroke*, 46, e210-3.
- NEHME, A., ARQUIZAN, C., RÉGENT, A., ISABEL, C., DEQUATRE, N., GUILLON, B., CAPRON, J., DETANTE, O., LANTHIER, S., POPPE, A. Y., BOULOUIS, G., GODARD, S., TERRIER, B., PAGNOUX, C., AOUBA, A., TOUZÉ, E. & DE BOYSSON, H. 2023a. Comparison of patients with biopsy positive and negative primary angiitis of the central nervous system. *Rheumatology (Oxford)*.
- NEHME, A., LANTHIER, S., BOULANGER, M., AOUBA, A., CACOU, P., JAYNE, D., MAKHZOUM, J. P., PAGNOUX, C., RHÉAUME, M., TERRIER, B., TOUZÉ, E. & DE BOYSSON, H. 2023b. Diagnosis and management of adult primary angiitis of the central nervous system: an international survey on current practices. *J Neurol*, 270, 1989-1998.

- NIMMERJAHN, A., KIRCHHOFF, F. & HELMCHEN, F. 2005. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science*, 308, 1314-8.
- PARISI, J. E. & MOORE, P. M. 1994. The role of biopsy in vasculitis of the central nervous system. *Semin Neurol*, 14, 341-8.
- PASCARELLA, R., ANTONENKO, K., BOULOUIS, G., DE BOYSSON, H., GIANNINI, C., HELDNER, M. R., KARGIOTIS, O., NGUYEN, T. N., RICE, C. M., SALVARANI, C., SCHMIDT-POGODA, A., STRBIAN, D., HUSSAIN, S. & ZEDDE, M. 2023. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on Primary Angiitis of the Central Nervous System (PACNS). *Eur Stroke J*, 8, 842-879.
- PATZIG, M., FORBRIG, R., KÜPPER, C., EREN, O., SAAM, T., KELLERT, L., LIEBIG, T. & SCHÖBERL, F. 2022. Diagnosis and follow-up evaluation of central nervous system vasculitis: an evaluation of vessel-wall MRI findings. *J Neurol*, 269, 982-996.
- PFEFFERKORN, T., LINN, J., HABS, M., OPHERK, C., CYRAN, C., OTTOMEYER, C., STRAUBE, A., DICHGANS, M., NIKOLAOU, K. & SAAM, T. 2013. Black blood MRI in suspected large artery primary angiitis of the central nervous system. *J Neuroimaging*, 23, 379-83.
- POMPER, M. G., MILLER, T. J., STONE, J. H., TIDMORE, W. C. & HELLMANN, D. B. 1999. CNS vasculitis in autoimmune disease: MR imaging findings and correlation with angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 20, 75-85.
- POWERS, W. J. 2015. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria. *Neurol Clin*, 33, 515-26.
- RICE, C. M. & SCOLDING, N. J. 2020. The diagnosis of primary central nervous system vasculitis. *Pract Neurol*, 20, 109-114.
- SALVARANI, C., BROWN, R. D., JR., CHRISTIANSON, T., MILLER, D. V., GIANNINI, C., HUSTON, J., 3RD & HUNDER, G. G. 2015. An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients. *Medicine (Baltimore)*, 94, e738.
- SALVARANI, C., BROWN, R. D., JR. & HUNDER, G. G. 2012. Adult primary central nervous system vasculitis. *Lancet*, 380, 767-77.
- SALVARANI, C., BROWN, R. D., JR. & HUNDER, G. G. 2017. Adult Primary Central Nervous System Vasculitis. *Isr Med Assoc J*, 19, 448-453.
- SARTI, C., PICCHIONI, A., TELESE, R., PASI, M., FAILLI, Y., PRACUCCI, G., CAMMELLI, D. & INZITARI, D. 2020. "When should primary angiitis of the central nervous system (PACNS) be suspected?": literature review and proposal of a preliminary screening algorithm. *Neurol Sci*, 41, 3135-3148.
- SATOH, J., KINO, Y., ASAHINA, N., TAKITANI, M., MIYOSHI, J., ISHIDA, T. & SAITO, Y. 2016. TMEM119 marks a subset of microglia in the human brain. *Neuropathology*, 36, 39-49.
- SCHUSTER, S., BACHMANN, H., THOM, V., KAUFMANN-BUEHLER, A. K., MATSCHKE, J., SIEMONSEN, S., GLATZEL, M., FIEHLER, J., GERLOFF, C., MAGNUS, T. & THOMALLA, G. 2017. Subtypes of primary angiitis of the CNS identified by MRI patterns reflect the size of affected vessels. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88, 749-755.
- STOECKLEIN, V. M., KELLERT, L., PATZIG, M., KÜPPER, C., GIESE, A., RUF, V., WELLER, J., KRETH, F. W. & SCHÖBERL, F. 2021. Extended stereotactic brain biopsy in suspected primary central nervous system angiitis: good diagnostic accuracy and high safety. *J Neurol*, 268, 367-376.
- STRUNK, D., SCHMIDT-POGODA, A., BEUKER, C., MILLES, L. S., KORSUKEWITZ, C., MEUTH, S. G. & MINNERUP, J. 2019. Biomarkers in Vasculitides of the Nervous System. *Front Neurol*, 10, 591.
- STRUNK, D., SCHULTE-MECKLENBECK, A., GOLOMBECK, K. S., MEYER ZU HÖRSTE, G., MELZER, N., BEUKER, C., SCHMIDT, A., WIENDL, H., MEUTH, S. G., GROSS,

- C. C. & MINNERUP, J. 2018. Immune cell profiling in the cerebrospinal fluid of patients with primary angiitis of the central nervous system reflects the heterogeneity of the disease. *J Neuroimmunol*, 321, 109-116.
- SVAHN, A. J., BECKER, T. S. & GRAEBER, M. B. 2014. Emergent properties of microglia. *Brain Pathol*, 24, 665-70.
- THALER, C., KAUFMANN-BÜHLER, A. K., GANSUKH, T., GANSUKH, A., SCHUSTER, S., BACHMANN, H., THOMALLA, G., MAGNUS, T., MATSCHKE, J., FIEHLER, J. & SIEMONSEN, S. 2019. Neuroradiologic Characteristics of Primary Angiitis of the Central Nervous System According to the Affected Vessel Size. *Clin Neuroradiol*, 29, 37-44.
- THOM, V., SCHMID, S., GELDERBLUM, M., HACKBUSCH, R., KOLSTER, M., SCHUSTER, S., THOMALLA, G., KEMINER, O., PLEß, O., BERNREUTHER, C., GLATZEL, M., WEGSCHEIDER, K., GERLOFF, C., MAGNUS, T. & TOLOSA, E. 2016. IL-17 production by CSF lymphocytes as a biomarker for cerebral vasculitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 3, e214.
- TORRES, J., LOOMIS, C., CUCCHIARA, B., SMITH, M. & MESSÉ, S. 2016. Diagnostic Yield and Safety of Brain Biopsy for Suspected Primary Central Nervous System Angiitis. *Stroke*, 47, 2127-9.
- TWILT, M. & BENSELER, S. M. 2016. Central nervous system vasculitis in adults and children. *Handb Clin Neurol*, 133, 283-300.
- WONG, A. M., PATEL, N. V., PATEL, N. K., WEI, M., MORGAN, T. E., DE BEER, M. C., DE VILLIERS, W. J. & FINCH, C. E. 2005. Macrosialin increases during normal brain aging are attenuated by caloric restriction. *Neurosci Lett*, 390, 76-80.

8 Abkürzungsverzeichnis

ABRA: Amyloid β - related Angiitis

bpPACNS: Biopsy proven Primary Angiitis of the Central Nervous System

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

CD3: Cluster of Differentiation 3

CD4: Cluster of Differentiation 4

CD20: Cluster of Differentiation 20

CD68: Cluster of Differentiation 68

CRP: C-reaktives Protein

IBA-1: Ionized Calcium-binding Adaptor Molecule 1

ipPACNS: Imaging proven Primary Angiitis of the Central Nervous System

MRT: Magnetresonanztomographie

N.a.: Not available

PACNS: Primary Angiitis of the Central Nervous System

TH17: T-Helferzelle-17

TMEM119: Transmembrane Protein 119

ZNS: Zentrales Nervensystem

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	19
Abbildung 2	20
Abbildung 3	20
Abbildung 4	21
Abbildung 5	21
Abbildung 6	22
Abbildung 7	23
Abbildung 8	24
Abbildung 9	25
Abbildung 10	26
Abbildung 11	28
Abbildung 12	29
Abbildung 13	30
Abbildung 14	31
Abbildung 15	32
Abbildung 16	33
Abbildung 17	34
Abbildung 18	35

Abbildungen im Anhang:

Anhang Abbildung 1	54
Anhang Abbildung 2	54
Anhang Abbildung 3	55
Anhang Abbildung 4	55
Anhang Abbildung 5	56
Anhang Abbildung 6	56
Anhang Abbildung 7	57
Anhang Abbildung 8	57
Anhang Abbildung 9	58

Anhang Abbildung 10	58
Anhang Abbildung 11	59
Anhang Abbildung 12	59
Anhang Abbildung 13	60
Anhang Abbildung 14	60
Anhang Abbildung 15	61
Anhang Abbildung 16	61
Anhang Abbildung 17	62
Anhang Abbildung 18	62
Anhang Abbildung 19	63
Anhang Abbildung 20	63
Anhang Abbildung 21	64
Anhang Abbildung 22	64
Anhang Abbildung 23	65
Anhang Abbildung 24	65

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beschreibung der Studienkohorte.....	16
Tabelle 2: Statistische Auswertung CD3 Gefäß	23
Tabelle 3: Statistische Auswertung CD3 Umliegende Region	24
Tabelle 4: Semiquantitative Analyse CD4 Gefäß	25
Tabelle 5: Semiquantitative Analyse CD4 Umliegende Region	26
Tabelle 6: Statistische Auswertung CD20 Gefäß	28
Tabelle 7: Statistische Auswertung CD20 Umliegende Region	29
Tabelle 8: Statistische Auswertung CD68 Gefäß	30
Tabelle 9: Statistische Auswertung CD68 Umliegende Region	31
Tabelle 10: Statistische Auswertung IBA-1 Gefäß.....	32
Tabelle 11: Statistische Auswertung IBA-1 Umliegende Region	33
Tabelle 12: Statistische Auswertung TMEM119 Gefäß	34
Tabelle 13: Statistische Auswertung TMEM119 Umliegende Region.....	35

11 Erklärung des Eigenanteils

Die Konzepterstellung und Erarbeitung der Arbeitshypothese und Fragestellung erfolgten durch Prof. Dr. Glatzel. Die Herausarbeitung potenzieller Studienteilnehmer erfolgten gemeinsam durch Prof. Dr. Glatzel, Dr. Rukavina und mich. Die noch notwendigen und nicht initial vorhandenen Färbungen der Präparate der Gehirnbiosien wurden durch das Labor des neuropathologischen Instituts angefertigt.

Es erfolgte durch mich eine Auswahl des zu analysierenden Ausschnitts der Präparate. Hieraufhin wurden diese von mir digitalisiert. Die Auswertungen, Quantifizierungen und statistischen Analysen sowie die weitere Ausarbeitung inklusive Erstellung der Abbildungen und Tabellen sowie die Berichtsabfassung erfolgten durch mich. Die Arbeit wurde hierbei durch Prof. Dr. Glatzel regelmäßig supervidiert.

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

Unterschrift

13 Danksagung

Mit großer Freude möchte ich mich anlässlich der Fertigstellung meiner Dissertation bei all jenen Personen bedanken, die mich auf diesem anspruchsvollen Weg begleitet und unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Glatzel für seine fachliche Kompetenz, seine entscheidenden Impulse und seine unermüdliche Unterstützung. Ihre fachliche Expertise und Ihr Engagement haben meine Forschungsarbeit maßgeblich geprägt und mich stets motiviert, mein Bestes zu geben.

Ein herzliches Dankeschön geht an Dr. Rukavina, die mich mit ihrer Hilfe, Geduld und wertvollen Ratschlägen unterstützt hat. Dank ihrer Unterstützung habe ich einen guten Einstieg in die wissenschaftliche Arbeit finden können.

Zudem möchte ich mich bei den Mitarbeitenden des Labors des neuropathologischen Instituts für die Anfertigung der erforderlichen Präparate herzlich bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinem Freund Thies und meiner Familie bedanken, die mich während des gesamten Prozesses unterstützt und ermutigt haben. Ihr Verständnis und ihre Unterstützung haben mir die nötige Kraft gegeben, um die Herausforderungen dieser Dissertation zu meistern.

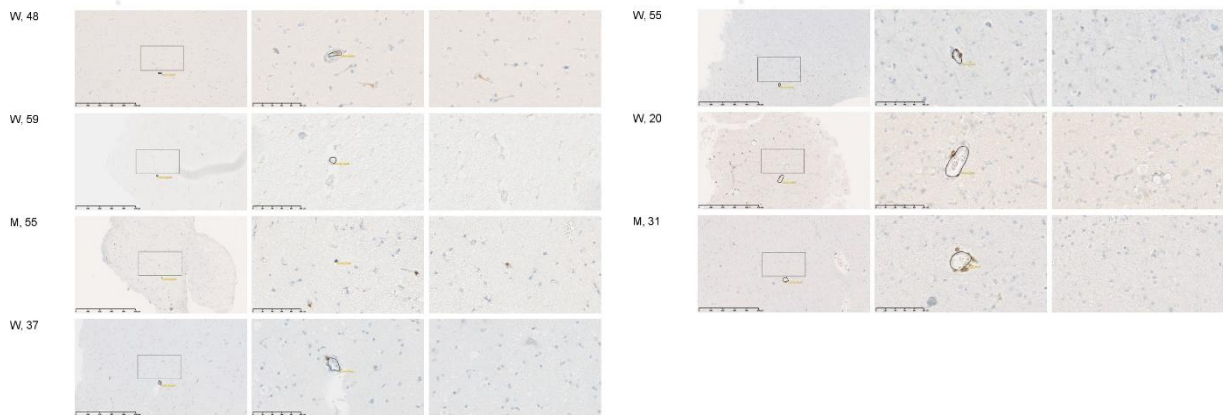
Insgesamt stellte diese Arbeit eine große Herausforderung für mich dar, welche das Erlernen vieler neuer Methoden und Vorgehensweisen beinhaltete, die mir für meinen weiteren Lebensweg wertvoll erscheinen. Auf jeden Erfolg blicke ich mit Freude zurück, nichtsdestotrotz gehörte Frust auch zum Spektrum der Gefühle.

14 Anhang

Der Anhang beinhaltet alle für die Analyse verwendeten Abbildungen. Dargestellt werden das ausgewählte Areal mit Markierung des quantifizierten umliegenden Gewebes in 10-facher Vergrößerung, sowie das quantifizierte Gefäß in 40-facher Vergrößerung und das umliegende Gewebe in 40-facher Vergrößerung in genannter Reihenfolge.

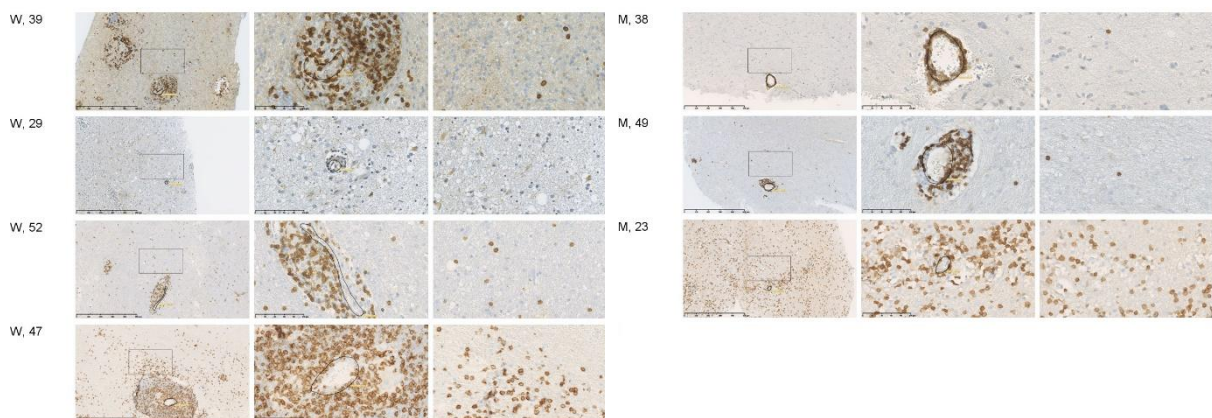
CD3

ipPACNS



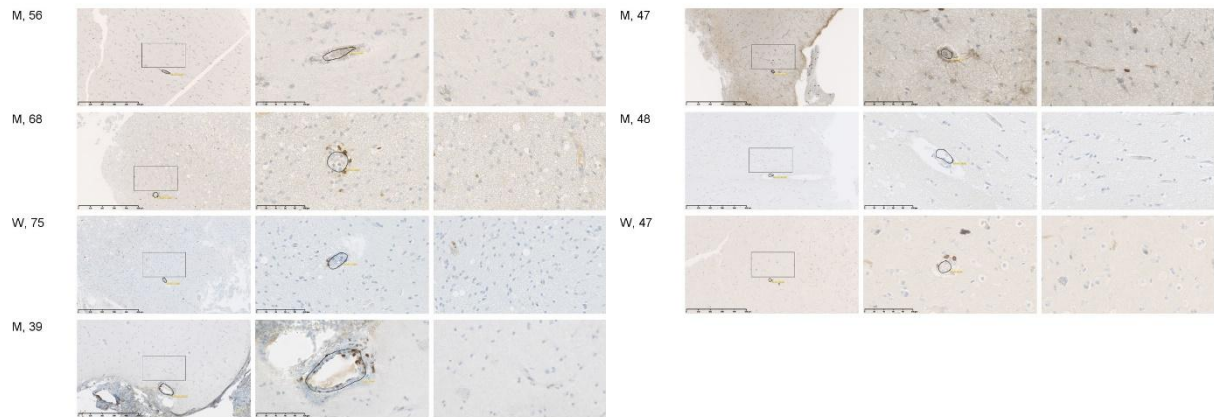
Anhang Abbildung 1

bpPACNS



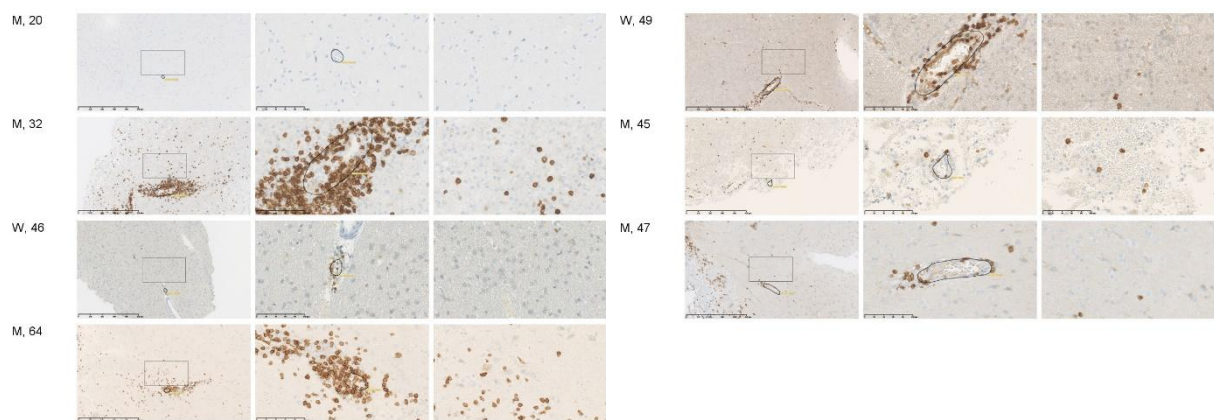
Anhang Abbildung 2

Schlaganfall



Anhang Abbildung 3

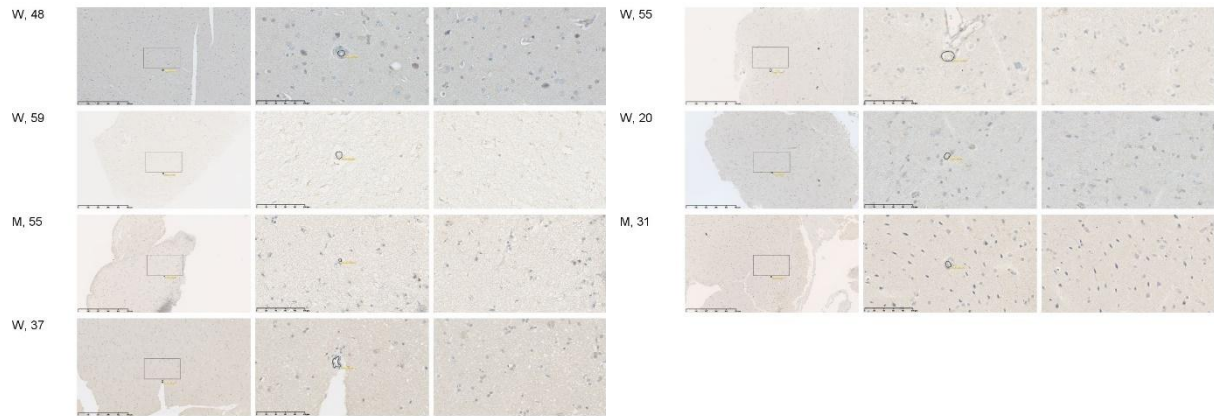
Entzündlich



Anhang Abbildung 4

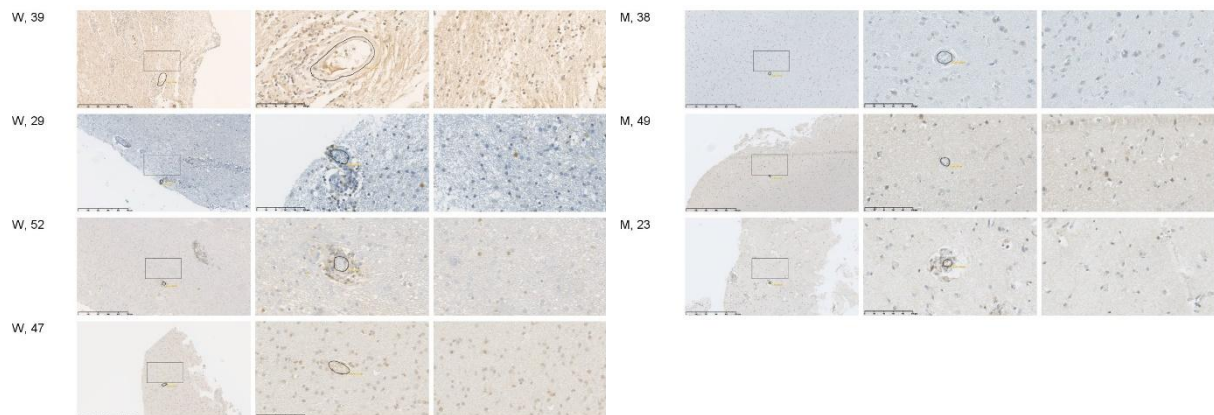
CD4

ipPACNS



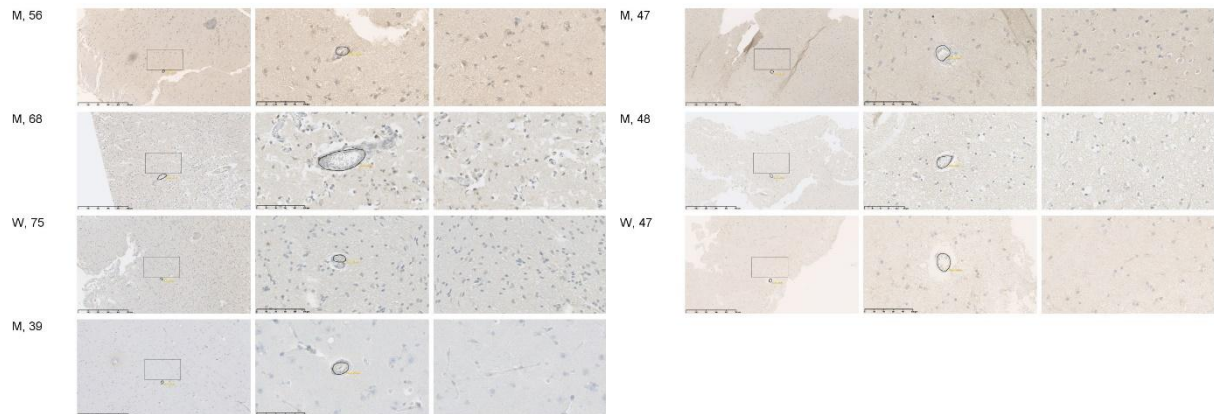
Anhang Abbildung 5

bpPACNS



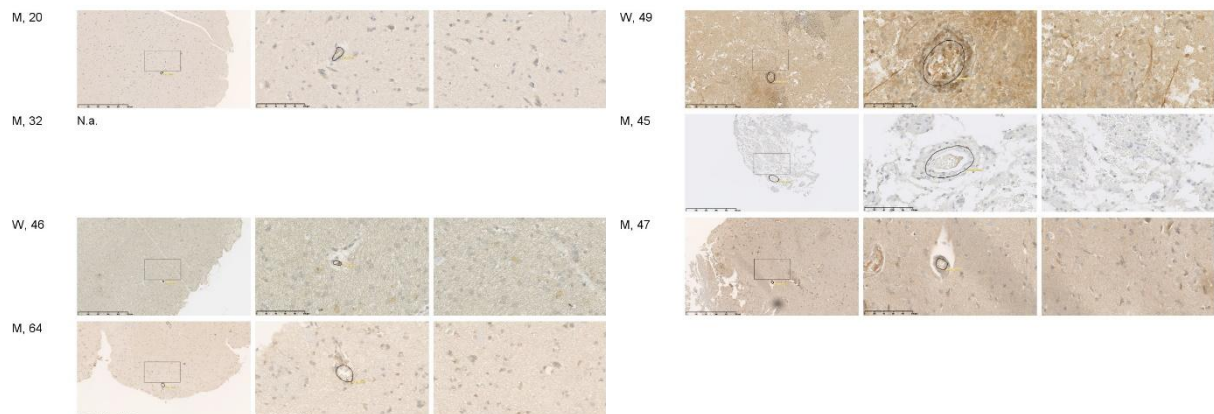
Anhang Abbildung 6

Schlaganfall



Anhang Abbildung 7

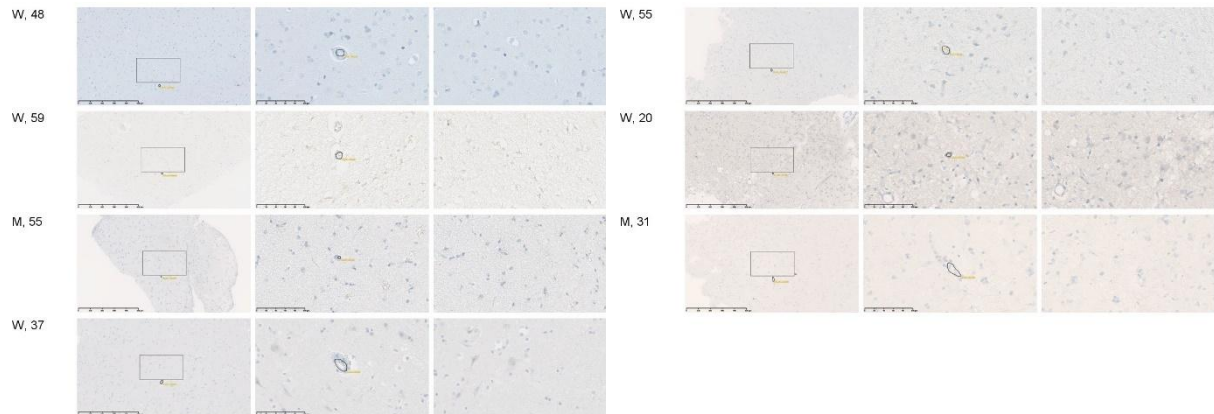
Entzündlich



Anhang Abbildung 8

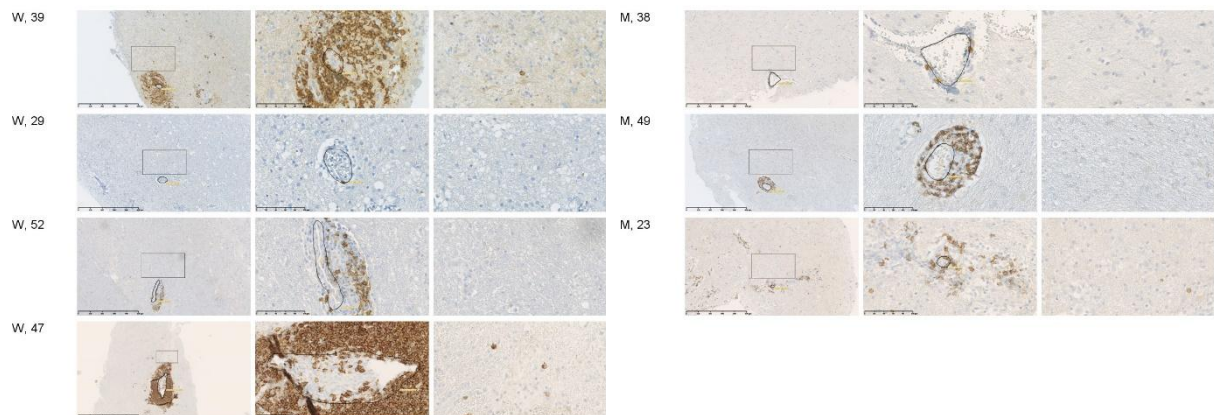
CD20

ipPACNS



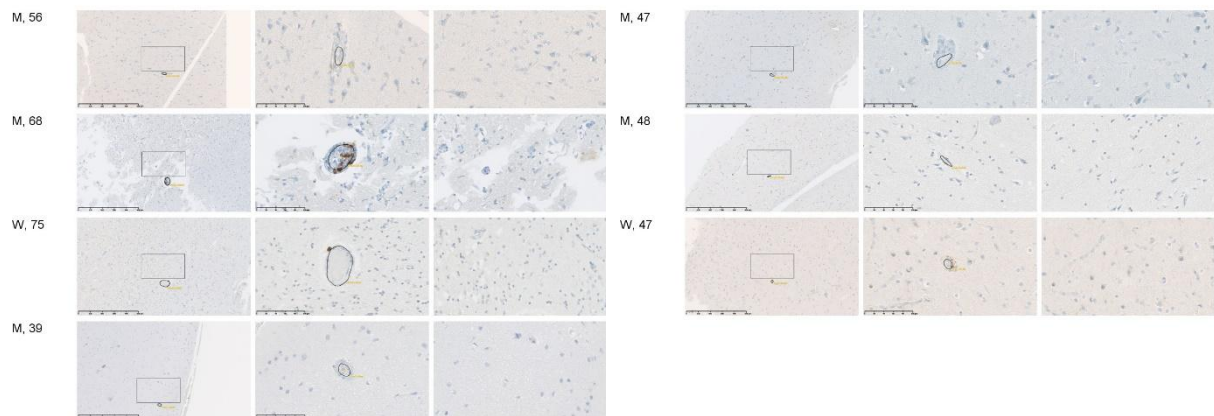
Anhang Abbildung 9

bpPACNS



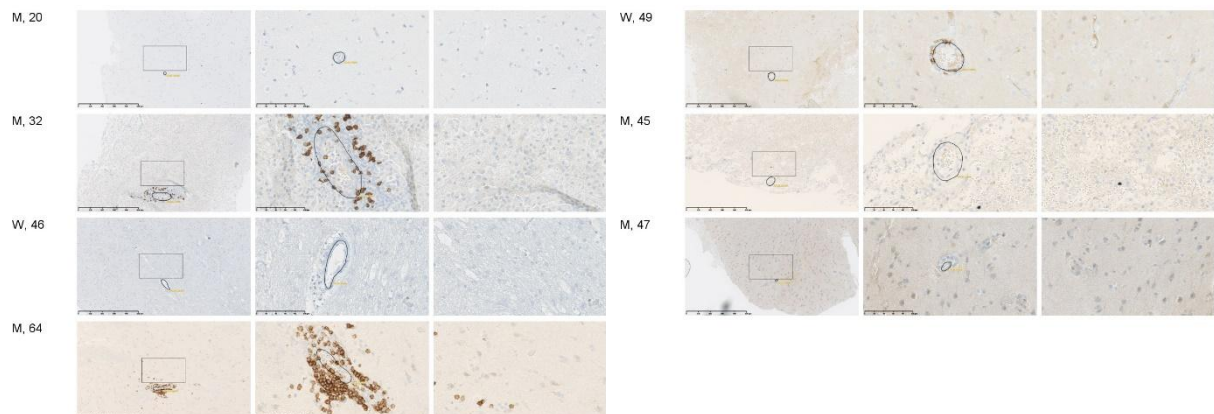
Anhang Abbildung 10

Schlaganfall



Anhang Abbildung 11

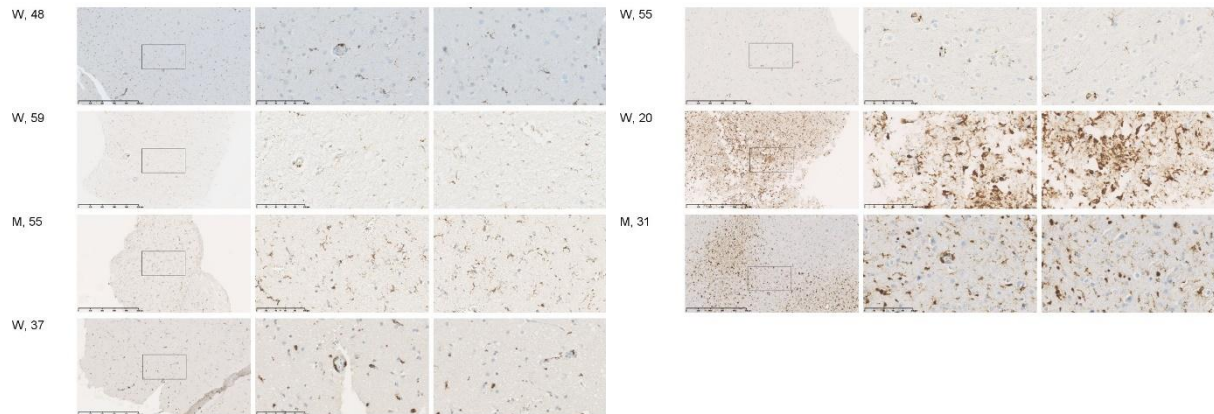
Entzündlich



Anhang Abbildung 12

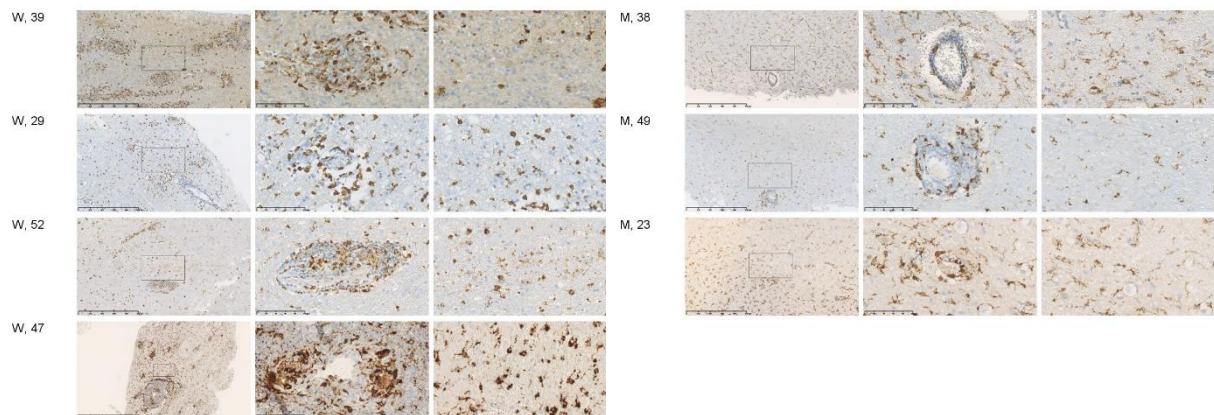
CD 68

ipPACNS



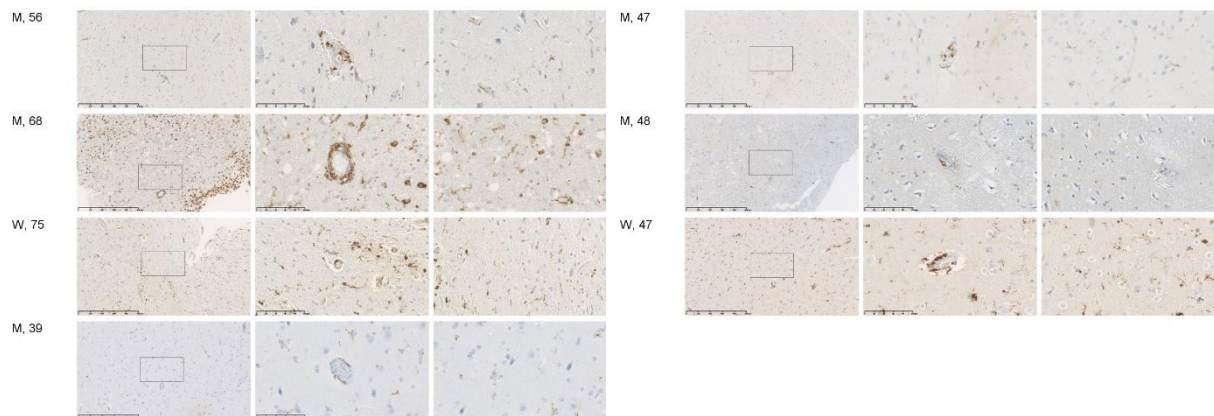
Anhang Abbildung 13

bpPACNS



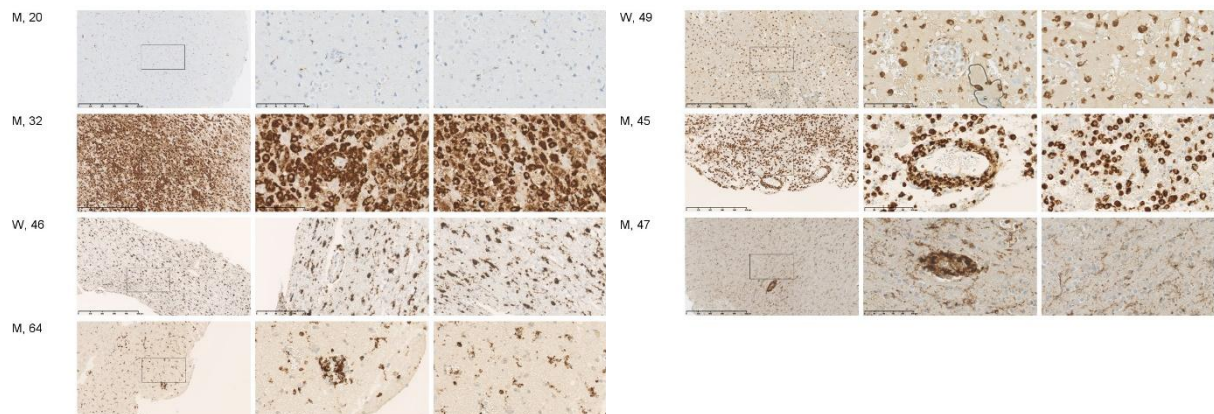
Anhang Abbildung 14

Schlaganfall



Anhang Abbildung 15

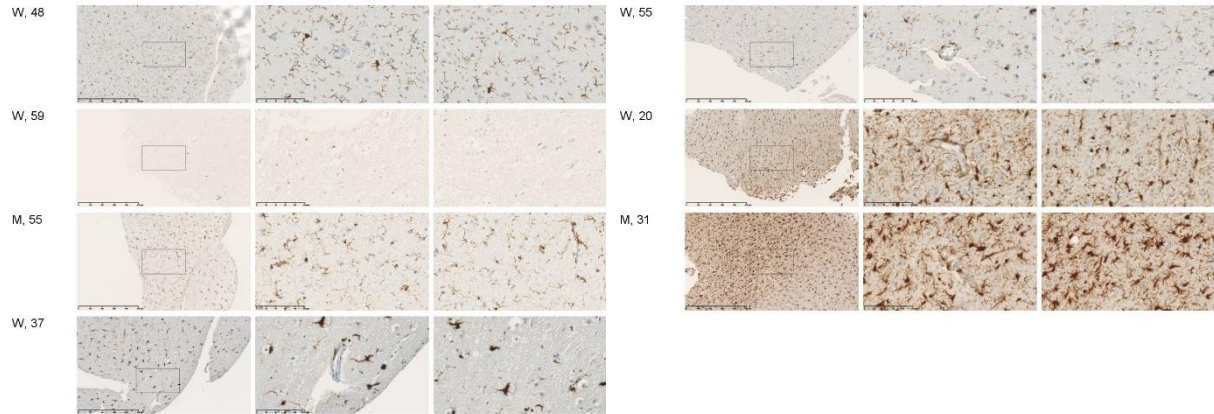
Entzündlich



Anhang Abbildung 16

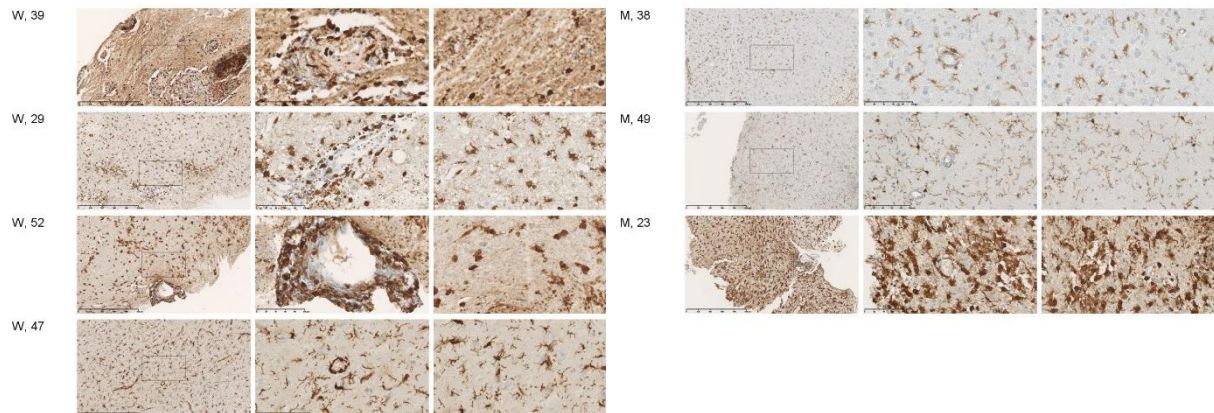
IBA-1

ipPACNS



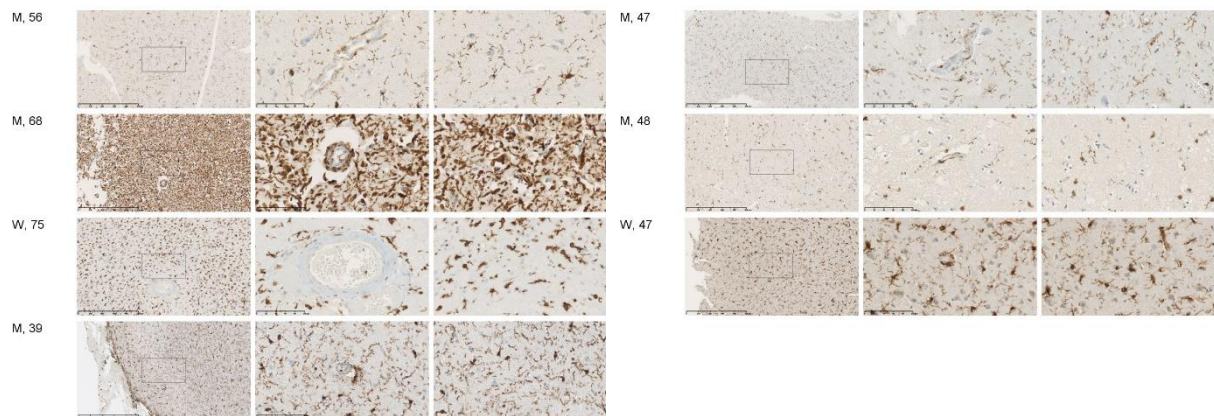
Anhang Abbildung 17

bpPACNS



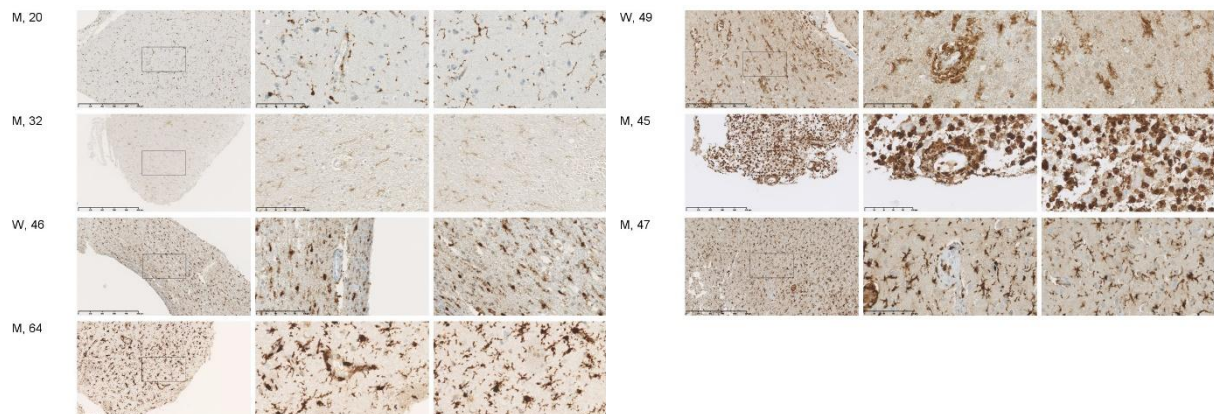
Anhang Abbildung 18

Schlaganfall



Anhang Abbildung 19

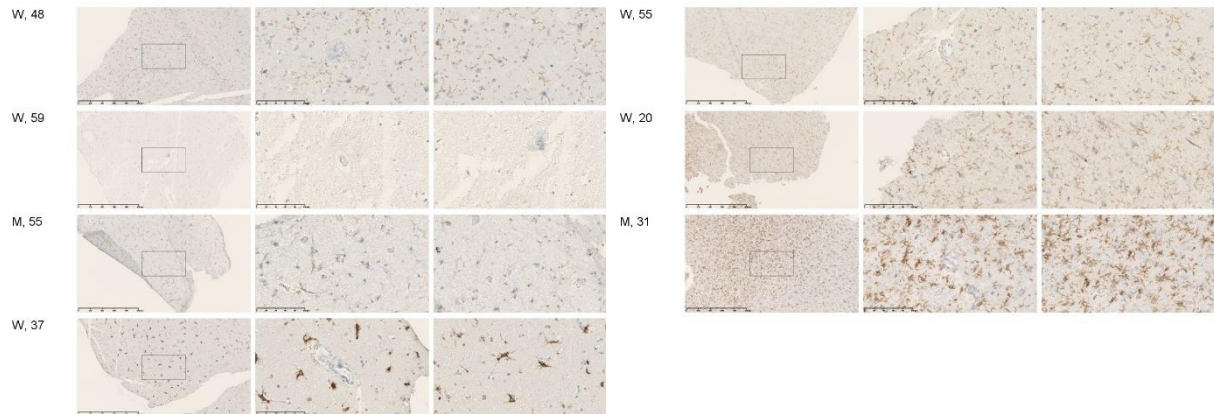
Entzündlich



Anhang Abbildung 20

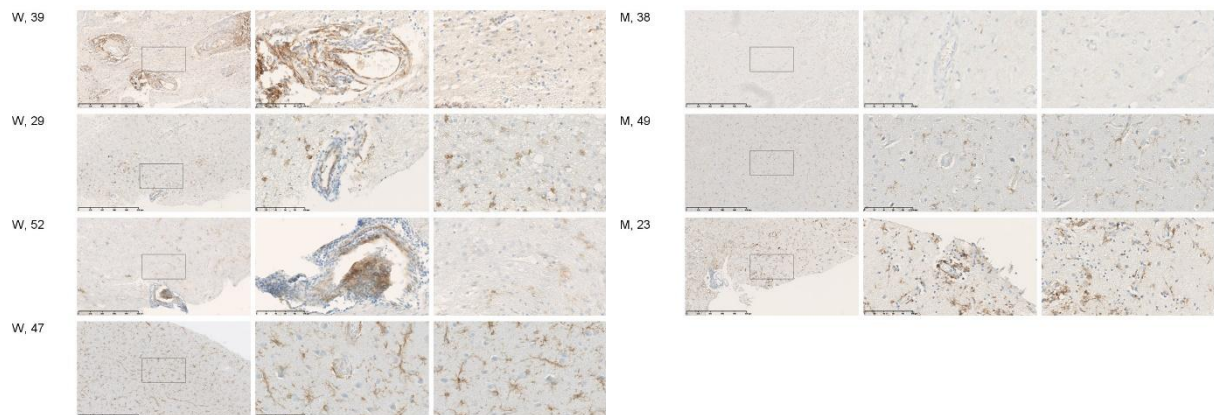
TMEM119

ipPACNS



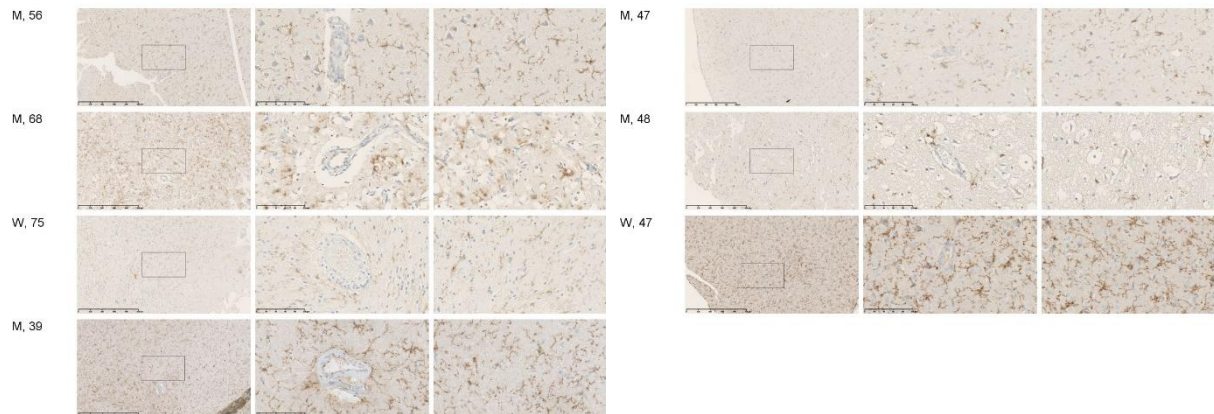
Anhang Abbildung 21

bpPACNS



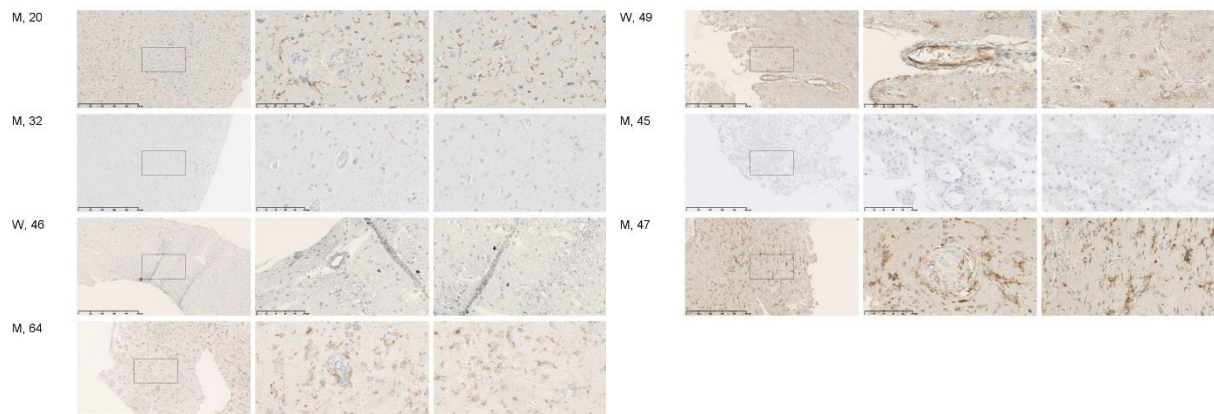
Anhang Abbildung 22

Schlaganfall



Anhang Abbildung 23

Entzündlich



Anhang Abbildung 24