

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention

Prof. Dr. med. Jens Fiehler

Neuroradiologische Charakteristika der primären ZNS Vaskulitis

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Ann-Katrin Kaufmann-Bühler
aus Worms

Hamburg 2019

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 17.12.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Jens Fiehler


Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Tim Magnus

Inhaltsverzeichnis

1) Originalartikel	4
2) Darstellung der Publikation	13
2.1) <i>Einleitung</i>	13
2.1.1) Begriffserläuterung.....	13
2.1.2) Das reversible Vasokonstriktionssyndrom als Differentialdiagnosen der PACNS.....	15
2.2) <i>Material und Methoden</i>	17
2.3) <i>Ergebnisse</i>	17
2.4) <i>Diskussion</i>	20
2.4.1) Arteriellles Wandenhancement – ein brauchbarer Parameter im klinischen Alltag?	20
2.4.2) Subgruppierung der PACNS anhand des Gefäßkalibers.....	21
2.4.3) Die Rolle der Hirnbiopsie – weiterhin diagnostischer Goldstandard?	22
3) Literaturverzeichnis	24
4) Zusammenfassung.....	30
5) Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	32
5) Danksagung.....	33
6) Lebenslauf	34
7) Eidesstattliche Erklärung	35

1) Originalartikel

Neuroradiologic Characteristics of Primary Angiitis of the Central Nervous System According to the Affected Vessel Size

Christian Thaler¹  · Ann-Katrin Kaufmann-Bühler¹ · Tserenchunt Gansukh⁴ · Amarjargal Gansukh⁴ · Simon Schuster² · Henrike Bachmann² · Götz Thomalla² · Tim Magnus² · Jakob Matschke³ · Jens Fiehler¹ · Susanne Siemonsen¹

Received: 11 July 2017 / Accepted: 16 August 2017
© Springer-Verlag GmbH Germany 2017

Abstract

Introduction Magnetic resonance imaging (MRI) has an important impact in diagnosing primary angiitis of the central nervous system (PACNS). However, neuroradiologic findings may vary immensely, making an easy and definite diagnosis challenging.

Methods In this retrospective, single center study, we analyzed neuroradiologic findings of patients with PACNS diagnosed at our hospital between 2009 and 2014. Furthermore, we classified patients according to the affected vessel size and compared imaging characteristics between the subgroups.

Results Thirty-three patients were included (mean age 43 [±15.3] years, 17 females) in this study. Patients with positive angiographic findings were classified as either medium or large vessel PACNS and presented more ischemic lesions ($p < 0.001$) and vessel wall enhancement ($p = 0.017$) compared to patients with small vessel PACNS. No significant differences were detected for the distribution of contrast-enhancing lesions (parenchymal or leptomeningeal), hem-

orrhages, or lesions with mass effect. Twenty-five patients underwent brain biopsy. Patients with medium or large vessel PACNS were less likely to have positive biopsy results. **Discussion** It is essential to differentiate between small and medium/large vessel PACNS since results in MRI, digital subtraction angiography and brain biopsy may differ immensely. Since image quality of MR scanners improves gradually and brain biopsy may often be nonspecific or negative, our results emphasize the importance of MRI/MRA in the diagnosis process of PACNS.

Keywords Primary angiitis of the central nervous system · PACNS · MRI · Inflammation · Vessel wall imaging · CNS

Introduction

Primary angiitis of the central nervous system (PACNS) is a rare disorder defined by inflammation of central nervous system (CNS) vessel walls and the absence of secondary causes of vasculitis [1, 2]. Common radiographic findings in PACNS like brain infarction, intracranial hemorrhage, contrast-enhancing lesions, arterial stenosis, and vessel wall enhancement (VWE) are various and nonspecific, making the correct diagnosis challenging [3–5]. Up to date, brain biopsy is still considered the most reliable diagnostic method even though it lacks sensitivity, as samples are nondiagnostic in up to 50% of the cases, and it involves an invasive procedure with the risk of parenchymal damage [6].

Recent studies promote the classification of different disease subgroups according to image findings and detectable vessel pathology [6–9]. Defining PACNS by the affected vessel size has shown meaningful impact on diagnostic processes as well as outcome prediction [10–12]. While

Christian Thaler and Ann-Katrin Kaufmann-Bühler contributed equally to this work.

✉ Christian Thaler
c.thaler@uke.de

¹ Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany

² Department of Neurology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

³ Institute of Neuropathology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

⁴ Mongolian Academy of Sciences, Oyun Onosh Medical Center, Ulaanbaatar, Mongolia

patients with small vessel PACNS present more severe encephalopathic but unrevealing angiographic findings, patients with large/medium vessel affection show angiographic abnormalities and vascular lesions [13]. However, no uniform or internationally accepted classification regarding vessel size exists.

Since radiologic and pathologic findings may vary depending on the affected vessel size, an accurate definition seems to be highly important for diagnostic procedures and algorithms. The purpose of our study was to describe typical combinations of specific MRI characteristics in patients with cerebral vasculitis in consideration of the classification of affected vessel size. We hypothesized that brain lesion patterns, diagnostic yield of brain biopsy, and conventional angiography vary according to affected vessel size.

Methods

Patients

In a retrospective single center study, the records of all patients studied by brain imaging at the Department of Neuroradiology at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf between 2009 and 2014 were reviewed. Patients were identified from the hospital's electronic database via full-text search of the term "vasculitis" for clinically suspected diagnosis of cerebral vasculitis. Patients provided written informed consent according to the Declaration of Helsinki. Multidisciplinary investigators including neurologists, neuroradiologists, and neuropathologists verified diagnosis. Patients were included if following inclusion criteria were met: Positive brain biopsy or diagnosis and treatment of CNS vasculitis at the University Medical Center based on comprehensive diagnostics and clinical reasoning, and magnetic resonance imaging (MRI) between 2009 and 2014 at the Department of Neuroradiology. Diagnosis was based on the 2012 German Society of Neurology (DGN) guidelines for diagnosing and treatment of CNS vasculitis [14]. PACNS mimics, including systemic vasculitis with CNS involvement, reversible vasoconstriction syndrome, and atherosclerosis were excluded carefully.

Patients were classified as small, medium, or large vessel PACNS according to Küker et al. [15]. Large vessel PACNS is defined as involvement of internal carotid artery (ICA), basilar, and vertebral arteries, A1 segment and middle cerebral artery (MCA) until distal M1 segment. Medium vessel PACNS complies with detectable changes of M2, A2, or P2 segment and smaller vessels in MRI or digital subtraction angiography (DSA). Small vessel PACNS affects small peripheral arteries that are consequentially not detectable in MRI or DSA.

MR Protocol, Sequences, and Acquisition

MR scans were obtained on a 3 T Magnetom Skyra, 1.5 T Avanto, 1.5 T Symphony, or 1.5 T Sonata (all Siemens, Erlangen, Germany). Among other standard MR sequences such as fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and T2-weighted (T2w) images, the protocol included a standard multislab 3D time-of-flight angiography (ToF-MRA) centered on the circle of Willis, and in a subgroup of patients also a coronal high-resolution T1-weighted (T1w) spin-echo sequence before and after contrast administration (Gadovist (Gd); Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany). Sequence parameters for each scanner are listed in Table 1.

Data Analysis

Clinical Evaluation of MR Images

For image analysis, baseline and follow-up scans were included in this study. Images were read by two experienced neuroradiologists in consensus. We focused on the evaluation of presence and patterns of: (1) Ischemic infarcts (on T2w, diffusion-weighted imaging [DWI], FLAIR); (2) Intracranial hemorrhages (on T2*w or susceptibility weighted images [SWI]); (3) Intracranial arterial stenosis (on ToF-MRA); (4) Vessel wall enhancement (on coronal T1w pre- and postcontrast administration [VW-MRI]); (5) Inflammatory parenchymal and meningeal modifications including contrast-enhancement (CE) and reversible T2w-hyperintense lesions without restricted diffusion (T2w, FLAIR, T1w post Gd); (6) Lesions with mass effect.

Lacunar infarcts were defined as small infarcts (<20 mm in diameter) located in the basal ganglia, the deep cerebral white matter or the brainstem and are the result of occlusion of a single small perforating cerebral artery. Hemodynamic infarcts were defined by an infarction localized at the distal territories at the junction between the 2 main arterial territories.

Presence or absence of arterial VWE was determined by comparing pre- and post-Gd images. For ischemic lesions, location and lesion pattern was determined.

Demographic and Clinical Variables

Collected clinical and demographic data comprised age, sex, rheumatologic work up, and grade of disability at disease onset and at the end of follow-up (modified Rankin scale [mRS]). Median follow-up duration was 13.8 months (range 0–9.9 years).

Table 1 Technical specifications. All scanners by Siemens, Erlangen, Germany

Scanner (Tesla)	Sequence	Repetition time in ms	Echo time in ms	Inversion time in ms	Flip angle	Slice thickness in mm
Avanto (1.5)	FLAIR	6500	104	2200	150°	5
	T2w	4200	106	–	136°	5
	ToF	25	7	–	25°	0.7
	Cor T1w	636	11	–	160°	2
Symphony (1.5)	FLAIR	7900	115	2500	150°	5
	T2w	2700	11	–	160°	5
	ToF	39	7.1	–	25°	0.8
	Cor T1w	636	11	–	160°	2
Skyra (3.0)	FLAIR	9000	90	2500	150°	5
	T2w	2800	18	–	160°	3
	ToF	21	3.4	–	18°	0.5
	Cor T1w	549	11	–	150°	2
Sonata (1.5)	FLAIR	7900	108	2500	150°	5
	T2w	2700	11	–	160°	5
	ToF	36	6	–	25°	0.8
	Cor T1w	595	11	–	160°	2

FLAIR fluid attenuated inversion recovery, T2w T2-weighted, ToF time of flight, Cor T1w coronal T1-weighted

Table 2 Characteristics of ischemic lesion location

Ischemic lesions	Total <i>n</i> = 19	
	(<i>n</i>)	(%)
Embololic	11	57.9
Hemodynamic	9	47.4
Lacunar	2	10.5
Multiple ischemic lesions	12	63.2
<i>Location</i>		
Supratentorial	18	94.7
– Bilateral	8	42.1
Infratentorial	6	31.6
– Brainstem	5	26.3
– Cerebellar	4	21.1

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using IBM SPSS 21.0. Two-sided Fisher's exact test was applied to compare categorical data and Mann–Whitney U test was used to compare ordinal data. Two-sided *p*-values of less than 0.05 were regarded as statistically significant.

Results

Clinical and Demographic Data

We included 33 patients with the final diagnosis of PACNS. Patient mean age at first admission was 43 ± 15.3 years (± standard deviation [sd]), with 17 females and 16 males. Of 26 patients undergoing brain biopsy, histopathologic

examination confirmed suspected diagnosis of PACNS in 17 cases. In all other cases diagnosis was based on clinical presentation, imaging findings, and laboratory results. Digital subtraction angiography was performed in 12 patients, with abnormal findings in 11 of them. All patients underwent rheumatologic workup with negative or unspecific results in all cases. Also, all patients underwent lumbar puncture and CSF was abnormal in 29 patients, including elevated leukocyte count, increased protein level, or isolated oligoclonal bands. Induction therapy in all but one case followed the current recommendation of steroid therapy coupled with cyclophosphamide pulse therapy. One patient did not receive any immunosuppressants, but platelet antiaggregant therapy.

Imaging Characteristics

In 25 patients (75.8%) intracranial stenosis was observed: 21 patients (21/25, 84%) presented with multisegmental stenosis and in 17 cases (68%) stenosis was present in ≥2 vessel territories. The vessel most frequently affected by stenosis was the MCA (22 patients [88%] presented MCA stenosis uni- or bilateral), followed by ACA (20, 80%), PCA (14, 56%), ICA (13, 52%), vertebral artery (5, 20%), and basilar artery (1, 4%). DSA was performed in 12 patients with positive results in all but one. In 8 patients with positive DSA, intracranial stenosis was already detected in ToF angiography.

VW imaging was performed in 29 patients and positive findings were detected in 14 (14/29, 48.3%) cases. Considering all patients suffering from arterial stenosis and undergoing VW imaging, VWE was displayed in 14/23 (60.9%)

Table 3 Imaging characteristics in small vessel vs. medium/large vessel primary angiitis of the central nervous system

		Small vessel PACNS (<i>n</i> = 8)	Medium/large vessel PACNS (<i>n</i> = 25)	<i>p</i>
–	Age in years	36.9 (±13.9)	45.5 (±15.7)	0.176
–	mRS baseline	2.33 ± 2.34 (<i>n</i> = 6)	2 ± 1.38 (<i>n</i> = 21)	0.93
–	mRS follow-up	2.4 ± 1.8 (<i>n</i> = 5)	2.28 ± 3.29 (<i>n</i> = 18)	0.86
–	Δ mRS	−0.4 ± 1.3 (<i>n</i> = 5)	0.3 ± 1.9 (<i>n</i> = 18)	0.54
<i>MRI</i>	Stenosis (ToF-MRA)	0	22	<0.001
	VWE	0/6	14/23	0.017
	Ischemic lesion	0	19	<0.001
	Hemorrhage	2	9	0.687
	CE lesion	7	12	0.098
	Lesions with mass effect	2	3	0.078
–	Positive DSA	0/1	11/11	–
–	Positive brain biopsy	7/7	9/18	0.023

PACNS primary angiitis of the central nervous system, *mRS* modified Rankin Scale, *ToF-MRA* Time of Flight MRA, *VWE* vessel wall enhancement, *CE lesion* contrast-enhancing lesion, *DSA* digital subtraction angiography

patients. In comparison, all patients with VWE also presented with arterial stenosis in ToF-MRA or DSA, but only in 8/23 (34.8%) patients were these affecting the same vessel. In patients without stenosis, no VWE was detected.

Cerebral infarction was detected in 19 patients (19/33, 57.6%), of which 12 patients (12/19, 63.2%) presented multiple infarcts of different ages. Embolic lesion pattern was found in 11 (57.9%), hemodynamic lesions in 9 (47.4%), and lacunar infarcts in 2 (10.2%) patients. Two patients presented with embolic as well as hemodynamic infarcts. All patients with cerebral infarctions also had arterial stenosis. An overview of ischemic lesion location is given in Table 2.

CE lesions and mass lesions were apparent in 19 patients (57.6%). Contrast enhancement was observed in brain parenchyma (14/19, 73.7%) and meninges (5/19, 26.3%). Mass lesions were displayed in 5 patients (5/33, 15.2%) and located both infratentorial and supratentorial. Focal susceptibility artifacts, ring enhancement, and an extended surrounding edema appeared as common features of mass lesions.

Eleven patients suffered intracranial hemorrhage (33.3%), including 4 (4/11, 36.4%) cases of subarachnoid hemorrhage (SAH), 4 cases of intracerebral hemorrhage (ICH), and 4 cases of microbleeds. One patient presented SAH as well as microbleeds.

Image Characteristics Depending on Affected Vessel Size

Positive MRA or DSA were detected in 25 patients and were therefore classified as medium/large vessel PACNS, whereas 8 patients presented no angiopathies in MRA or DSA and were accordingly classified as small PACNS. Patients with medium/large vessel PACNS showed significantly higher rates of VWE and ischemic lesions ($p = 0.017$; $p < 0.001$). CE lesions were found in 7 patients

with small PACNS and in 12 patients with medium/large vessel PACNS. Mass lesions were displayed in 2 patients with small PACNS and in 3 patients with medium/large vessel PACNS. For both items, no significant difference was found. For a detailed description, see Table 3.

Additionally, we compared findings in patients classified as medium vessel PACNS ($n = 6$) with patients classified as large vessel PACNS ($n = 19$). No significant differences were found for any of the investigated characteristics.

Temporal Evaluation of Disease Course

The mRS score at admission was available in 27 PACNS patients with 23 being re-evaluated at follow-up. Median follow-up duration was 13.8 months (range 0–9.9 years). At re-evaluation, grade of disability was low in 14 patients ($mRS \leq 2$), whereas 9 patients suffered from severe neurologic deficits ($mRS \geq 3$). In temporal evaluation, we found decreasing or stable symptoms in 15 patients. Grade of disability worsened in 8 patients. Three patients died during the disease course.

There was no significant difference in clinical outcome between patients with medium/large vessel PACNS and patients with small vessel PACNS.

Discussion

Clinical and neuroradiological findings in PACNS may be manifold and nonspecific, making a fast and definite diagnosis challenging. Since prevalence of PACNS is low and only little data have been published about neuroradiologic findings, a detailed description of its characteristics in neuroimaging is needed. We could not describe one uniform lesion pattern of CNS vasculitis. Instead, we classified our

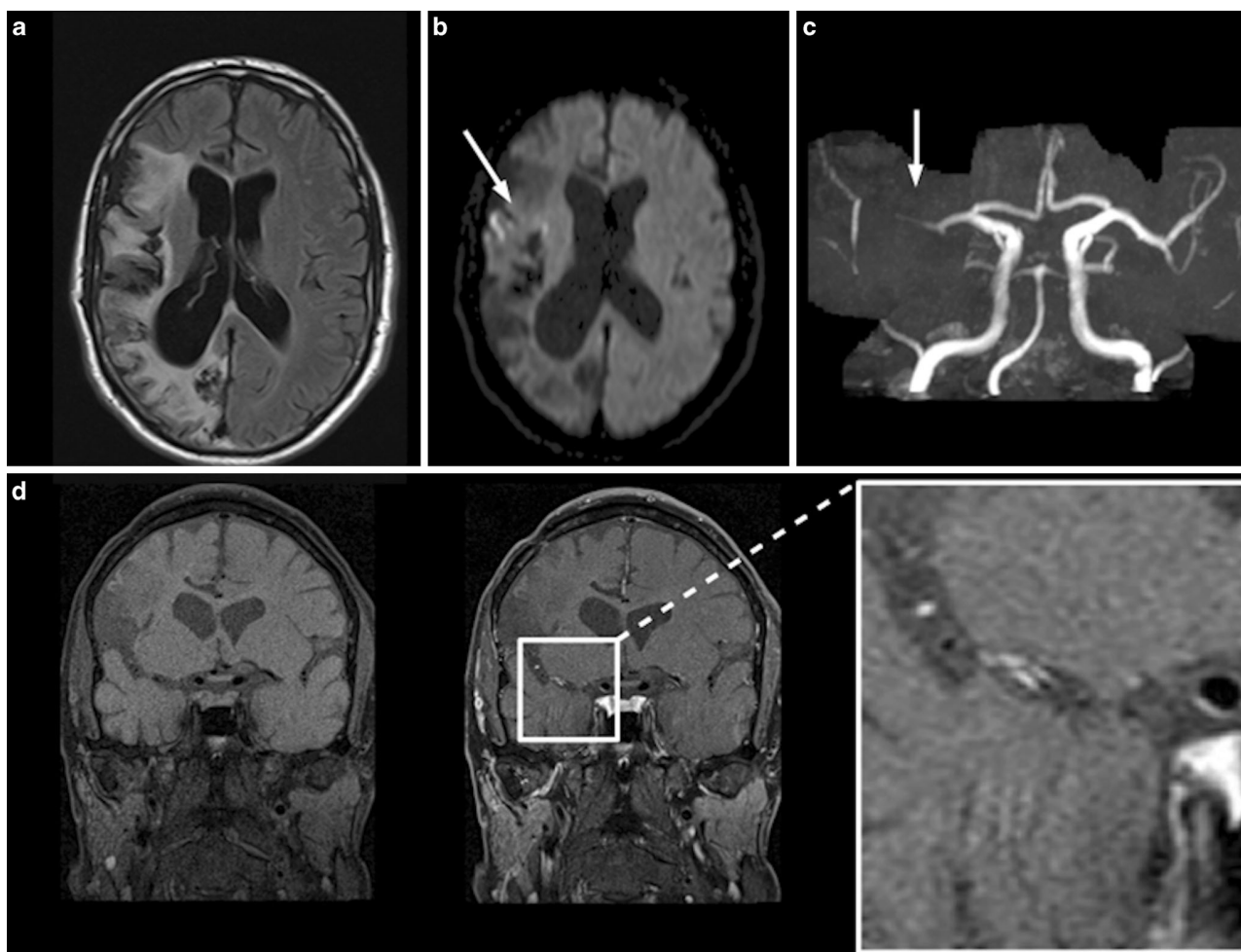


Fig. 1 Typical signs in medium and large vessel primary angiitis of the central nervous system in a patient with advanced course of disease. Hyperintensities on fluid attenuated inversion recovery (**a**) in the right middle and posterior cerebral artery region indicate old ischemic lesions with subacute ischemic areals (diffusion-weighted imaging: **b**, *white arrow*). Three-dimensional time of flight MR angiography (**c**) demonstrates occlusion of the right middle cerebral artery with corresponding vessel wall enhancement (**d**)

study cohort into two subgroups depending on angiographic findings, as supposed by former studies [6–12], and tried to identify specific lesion patterns.

Large and medium vessel PACNS were associated with positive angiographic findings like stenosis of the proximal arteries and VWE and, subsequently, ischemic lesions, which were not detectable in patients with small PACNS ($p < 0.001$) (see Figs. 1 and 2). We could not find significant differences for intracerebral hemorrhages, CE lesions, and lesions with mass effect, though there seemed to be a trend for CE lesions and lesions with mass effect to be more frequent in small PACNS ($p = 0.098$; $p = 0.078$) (see Figs. 3 and 4). By review of the literature, there are two large recent cohort studies, namely the French COVAC and the Mayo Clinic cohort, that aimed to describe image findings of PACNS patients [16, 17]. Our results confirm the findings of both cohort studies with higher rates

of ischemic lesions and VWE in large and medium vessel PACNS, while hemorrhages and CE lesions were found increased in small PACNS. However, there is discrepancy between the two studies and our results concerning the occurrence frequency of image findings. The published incidences of ischemic infarcts vary between 54 and 85% (our results: 58%). Mass lesions were described in 5–15% (15%) and vascular pathologies in 40–90% (67%). Differences between the results may be caused by selection of patients and technical standards, since a shorter time of data collection implicates higher consistency in MR protocols and image evaluation.

By identifying specific combinations of lesion patterns, a more defined diagnosis could be established and unnecessary diagnostic procedures could be avoided. According to current guidelines, brain biopsy is still the gold standard for precise diagnosis of CNS vasculitis [14]. How-

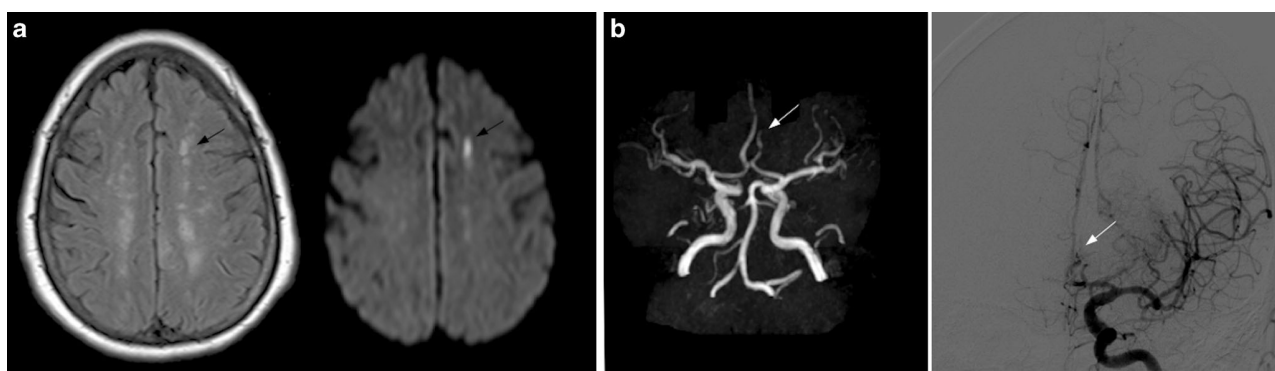


Fig. 2 Subacute, hemodynamic ischemic lesion in the right frontal deep white matter (fluid attenuated inversion recovery and diffusion-weighted imaging: **a**, *black arrow*); three dimensional time of flight MR and digital subtraction angiography reveal occlusion of the anterior cerebral artery (**b**, *white arrows*)

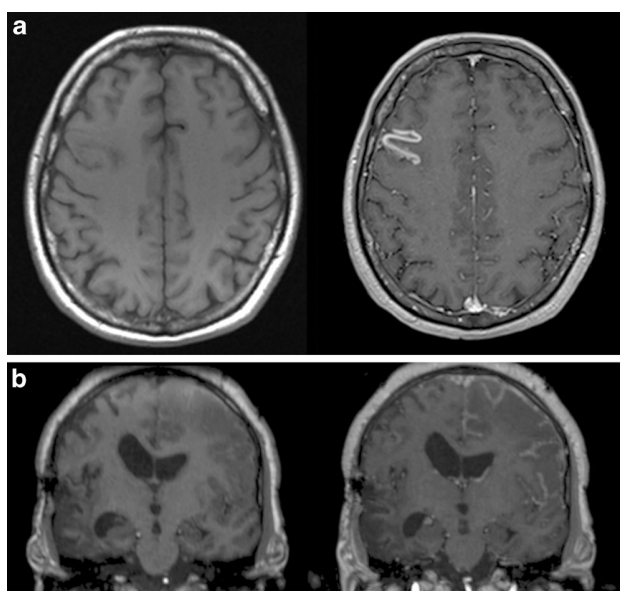


Fig. 3 Pre- and post-gadolinium T1 sequences demonstrate parenchymal (cortical) (**a**) and leptomeningeal enhancement (**b**)

ever, it is the topic of critical debate, since brain biopsy includes certain risks coupled with poor diagnostic yield [6, 18]. In our cohort, in only 9 of 18 patients with diagnosed large and medium vessel PACNS was the diagnosis confirmed by brain biopsy. Nevertheless, patients with negative biopsy were still diagnosed as PACNS according to current guidelines considering their clinical and neuroimaging presentation and benefit from treatment. Reviewing the literature, positive biopsies of patients with involvement of the medium or large intracranial vessels are infrequent and range between 4.9 and 26% [13, 16]. On the other hand, there is no doubt that in cases with suggestive but non-specific MRI and normal angiography, as in small PACNS, brain biopsy is necessary to confirm diagnosis and exclude other inflammatory or neoplastic processes. However, con-

sidering the low positive rates in patients with medium or large vessel PACNS, the diagnostic value of brain biopsies will be the focus of further critical debate.

Stenosis of intracranial arteries and beading are highly suggestive for PACNS [3, 7, 9, 15, 16]. Twelve patients of our study cohort underwent DSA with positive results in all but one. However, in 10 of these patients, stenosis or VWE were already detected by MRI/MRA at baseline or in the temporal course. DSA is still considered the diagnostic modality of choice in detecting vessel pathologies, but may lose influence in clinical practice due to improving MR image quality [19]. By applying higher field strengths, detection rates of stenosis can be increased, especially in more distal and small vessels [20]. Moreover, we suggest that in case of clear positive MR angiography, classic angiography will not provide additional diagnostic benefit but increase the risk of periinterventional complications.

In 84% (21/25) of patients with medium or large vessel PACNS, more than one intracranial stenosis was detected. Since the reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) and atherosclerotic disease may also present multisegmental stenosis of the cerebral arteries, it is highly important to distinguish between these entities. VWE has recently been discussed as correlate for the inflammatory process and as possible vasculitis-specific feature in MR imaging [21–24]. Arterial wall thickening with concentric or eccentric enhancement is associated with PACNS, while these findings are absent or only moderately presented in RCVS [21, 22]. Atherosclerotic disease may also cause eccentric stenosis and show vessel wall enhancement of the intracranial arteries [23]. However, in atherosclerotic disease, vessel wall enhancement is generally weaker and does not compromise the whole vessel wall. Furthermore, contrast enhancement is commonly localized at the shoulder region of the atherosclerotic plaque [25]. Our major findings on VWE in PACNS are in accordance with earlier studies, though we found lower incidence of VWE [22].

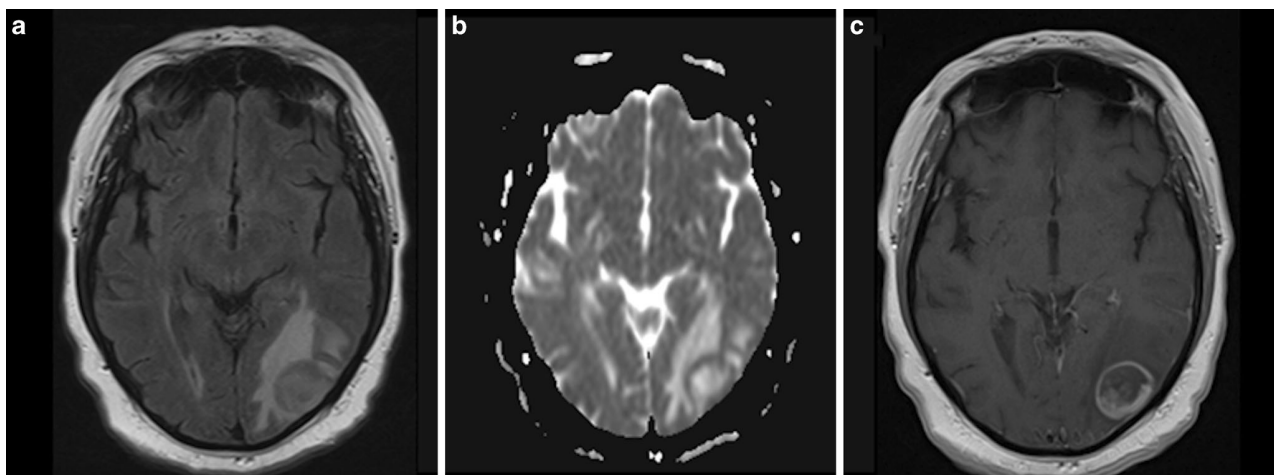


Fig. 4 Tumor-like mass lesion in the left occipital white matter with perifocal edema on fluid attenuated inversion recovery (**a**), peripheral diffusion limitation on apparent diffusion coefficient (**b**) and nodular and ringlike enhancement on post-gadolinium T1 image (**c**) in a patient with biopsy-proven primary angiitis of the central nervous system

Overall, VW imaging might provide further information in the diagnosis work-up, especially in distinguishing between PACNS and RCVS, but still lacks sensitivity in detecting vascular pathologies.

There are some limitations to our study. Data collection was performed retrospectively leading to varying MR imaging protocols. Therefore, four patients did not receive coronal T1w sequences to evaluate VWE. Furthermore, patients were scanned either on 1.5 T or 3 T MR scanners. Nevertheless, since imaging protocols were optimized for each scanner we assume comparability for all major findings. Compared to the French COVAC and the Mayo Clinic cohort study, a high percentage of our patients underwent brain biopsy in our cohort (76%; 25/33). In patients with missing or negative brain biopsy, PACNS was diagnosed clinically by highly experienced neurologists based on a number of clinical, imaging and laboratory findings. Therefore, all included patients were diagnosed very carefully and only clinically diagnosed patients with unambiguous findings were then included in this study.

In conclusion, it is essential to differentiate between small and medium/large vessel PACNS since results in MRI, DSA, and brain biopsy may differ immensely. Thus, clinical and diagnostic algorithms could be optimized and unnecessary diagnostic procedures could be displaced. Our results strongly support the findings of the French COVAC and the Mayo Clinic cohort study, emphasizing the importance of MRI/MRA in the diagnosis process of PACNS.

Conflict of interest C. Thaler, A.-K. Kaufmann-Bühler, T. Gansukh, A. Gansukh, S. Schuster, H. Bachmann, G. Thomalla, T. Magnus, J. Matschke, J. Fiehler and S. Siemonsen declare that they have no competing interests.

References

1. Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67:20-39.
2. Hajj-Ali RA, Calabrese LH. Primary angiitis of the central nervous system. *Autoimmun Rev*. 2013;12:463-6.
3. Birnbaum J, Hellmann DB. Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol*. 2009;66:704-9.
4. Ay H, Sahin G, Saatci I, Söylemezoğlu F, Saribaş O. Primary angiitis of the central nervous system and silent cortical hemorrhages. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23:1561-3.
5. Kumar RS, Singh A, Rathore C, Kesavadas C. Primary angiitis of central nervous system: Tumor-like lesion. *Neurol India*. 2010;58:147-9.
6. Néel A, Pagnoux C. Primary angiitis of the central nervous system. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(1 Suppl 52):95-107.
7. de Boysson H, Zuber M, Naggara O, Neau JP, Gray F, Bousser MG, Crassard I, Touzé E, Couraud PO, Kerschen P, Oppenheim C, Detante O, Faivre A, Gaillard N, Arquizan C, Bienvenu B, Néel A, Guillemin L, Pagnoux C; French Vasculitis Study Group and the French NeuroVascular Society. Primary angiitis of the central nervous system: Description of the first fifty-two adults enrolled in the french cohort of patients with primary vasculitis of the central nervous system. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1315-26.
8. Küker W, Gaertner S, Nägele T, Dopfer C, Schoning M, Fiehler J, Rothwell PM, Herrlinger U. Vessel wall contrast enhancement: A diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovasc Dis*. 2008;26:23-9.
9. Salvarani C, Brown RD Jr, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. *Lancet*. 2012;380(9843):767-77.
10. Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson TJ, Huston J 3rd, Giannini C, Miller DV, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis treatment and course: analysis of one hundred sixty-three patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1637-45.
11. Celluci T, Tyrrell PN, Sheikh S, Benseler SM. Childhood primary angiitis of the central nervous system: Identifying disease trajectories and early risk factors for persistently higher disease activity. *Arthritis Rheumatol*. 2012;64:1665-72.
12. Park MS, Marlin AE, Gaskill SJ. Angiography-negative primary angiitis of the central nervous system in childhood. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;13:62-7.

13. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (German Society of Neurology). S1 Leitlinie: Zerebrale Vaskulitis. 2012. <https://www.dgn.org/leitlinien/2322-11-30-2012-zerebrale-vaskulitis> (Created 09.2012). Accessed 1 Jan 2017.
14. Salvarani C, Brown RD Jr, Christianson T, Miller DV, Giannini C, Huston J 3rd, Hunder GG. An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: Description of 163 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(21):e738.
15. Küker W. Cerebral vasculitis: Imaging signs revisited. *Neuroradiology*. 2007;49:471–9.
16. Boulouis G, de Boysson H, Zuber M, Guillevin L, Meary E, Costalat V, Pagnoux C, Naggara O, French Vasculitis Group. Primary Angiitis of the central nervous system: Magnetic resonance imaging spectrum of Parenchymal, meningeal, and vascular lesions at baseline. *Stroke*. 2017;48(5):1248–55.
17. Torres J, Loomis C, Cucchiara B, Smith M, Messé S. Diagnostic yield and safety of brain biopsy for suspected primary central nervous system angiitis. *Stroke*. 2016;47:2127–9.
18. de Boysson H, Boulouis G, Aouba A, Bienvenu B, Guillevin L, Zuber M, Touzé E, Naggara O, Pagnoux C. Adult primary angiitis of the central nervous system: Isolated small-vasculitis represents distinct disease pattern. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(3):439–44.
19. Amlie-Lefond C. Catheter angiogram in central nervous system vasculitis: Still first among equals. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52:792.
20. Cosottini M, Canovetti S, Pesaresi I, Desideri I, Pizzanelli C, Catarsi E, Puglioli M, Tavoni A, Bonuccelli U, Bartolozzi C. 3-T magnetic resonance angiography in primary angiitis of the central nervous system. *J Comput Assist Tomogr*. 2013;37(4):493–8.
21. Mandell DM, Matouk CC, Farb RI, Krings T, Agid R, terBrugge K, Willinsky RA, Swartz RH, Silver FL, Mikulis DJ. Vessel wall MRI to differentiate between reversible cerebral vasoconstriction syndrome and central nervous system vasculitis: Preliminary results. *Stroke*. 2012;43:860–2.
22. Obusez EC, Hui F, Hajj-Ali RA, Cerejo R, Calabrese LH, Hammad T, Jones SE. High-resolution MRI vessel wall imaging: Spatial and temporal patterns of reversible cerebral vasoconstriction syndrome and central nervous system Vasculitis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35:1527–32.
23. Pfefferkorn T, Linn J, Habs M, Opherk C, Cyran C, Ottomeyer C, Straube A, Dichgans M, Nikolaou K, Saam T. Black blood MRI in suspected large artery primary Angiitis of the central nervous system. *J Neuroimaging*. 2013;23:379–83.
24. van der Kolk AG, Zwanenburg JJ, Brundel M, Biessels GJ, Visser F, Luijten PR, Hendrikse J. Intracranial vessel wall imaging at 7.0-T MRI. *Stroke*. 2011;42:2478–84.
25. Saam T, Hatsukami TS, Takaya N, Chu B, Underhill H, Kerwin WS, Cai J, Ferguson MS, Yuan C. The vulnerable, or high-risk, atherosclerotic plaque: Noninvasive MR imaging for characterization and assessment. *Radiology*. 2007;244:64–77.

2) Darstellung der Publikation

2.1) Einleitung

2.1.1) Begriffserläuterung

Der Begriff Vaskulitis umfasst eine Gruppe von Krankheitsbildern, deren gemeinsames Charakteristikum die entzündliche Veränderung und Schädigung von Gefäßwänden ist. Ein Befall von Gefäßen des venösen als auch des arteriellen Systems ist möglich. Vaskulitiden können jedes Organsystem des Körpers betreffen, dabei systemisch oder isoliert, sowie primär oder im Rahmen einer anderweitigen Grunderkrankung auftreten.

Als allgemein anerkanntes Nomenklatorsystem der Vaskulitiden gilt der Kriterienkatalog der Chapel Hill Consensus Conference (Jennette et al. 1994). Erstmals veröffentlicht 1994 dient es der Definition einzelner Vaskulitis-Subtypen.

Hierbei werden insbesondere histologische Kriterien sowie das vorrangig befallene Gefäßkaliber berücksichtigt. Parallel existieren die 1990 publizierten Kriterien zur Definition von Vaskulitisformen des American College of Rheumatology (Bloch et al. 1990). Beiden Systemen gemein ist eine Unterteilung in Groß-, Mittel- und Kleingefäßvaskulitiden.

Die Vaskulitis des zentralen Nervensystems (ZNS) ist eine seltene Erkrankung, welche sich durch einen Befall der Gefäße von Gehirn, Meningen und Rückenmark auszeichnet. Zwischen einer primären und sekundären Form wird unterschieden. Die sekundäre ZNS Vaskulitis beruht zumeist auf immunologischen Entzündungsreaktionen im Rahmen eines infektiösen oder postinfektiösen Geschehens. Mögliche Auslöser sind unter anderem das HI-Virus, Hepatitis C Virus, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, Varicella-Zoster Virus und Zytomegalie Virus (Gaa et al. 2004; Jain et al. 2003; Vinters et al. 1989; Petty et al. 1996; Kortela et al. 2017). Als ursächlich werden weiterhin systemische rheumatoide Erkrankungen (Systemischer Lupus erythematosus, systemische Vaskulitiden, Sjögren Syndrom, Sklerodermie, juvenile Dermatomyositis) (Kraemer & Berlit 2010; Liem et al. 1996; Kao & Weyand 2010), paraneoplastische Erkrankungen (Taccone et al. 2007) und medikamentöse, beziehungsweise

toxische Geschehen (Penicillamin, Propylthiouracil, Amphetamin, Heroin und Kokain) (Brown et al. 1992; Radić et al. 2012) beschrieben.

In Kontrast hierzu lässt sich bei der primären ZNS Vaskulitis (PACNS) keine dieser Gegebenheiten identifizieren. Eine jährliche Inzidenz von 2,4 Fällen pro 1.000.000 Personen wurde berichtet (Salvarani et al. 2007). Erste Fälle wurden 1959 von Cravioto und Feigin beschrieben (CRAVIOTO & FEIGIN 1959), die genaue Ätiologie der PACNS ist jedoch bislang ungeklärt (Jennette et al. 2013). Im Jahr 1988 veröffentlichten Calabrese und Mallek erstmals Diagnosekriterien der PACNS (Calabrese & Mallek 1988). Diese beinhalten das Neuauftreten eines anderweitig nicht zu erklärenden neurologischen Defizits in Kombination mit entweder einem positivem Angiogramm, oder bioptisch gesicherten vaskulitischen Veränderungen. Seither ist das Bewusstsein für die Erkrankung gestiegen und eine ZNS Vaskulitis wird vermehrt als Differenzialdiagnose bei unklaren zerebralen Infarkten und entzündlichen Läsionen diskutiert.

Typischerweise erkranken Patienten in einem mittleren Erkrankungsalter von etwa 45 Jahren, dabei sind Männer und Frauen nahezu gleichermaßen betroffen (Salvarani, Robert D. Brown, et al. 2015; Boulouis et al. 2017; De Boysson et al. 2014). Fälle einer PACNS Manifestation im Kindesalter sind beschrieben (Rosati et al. 2013; Benseler et al. 2005; Cellucci et al. 2012).

Nach anfänglich zumeist letalem Ausgang (CRAVIOTO & FEIGIN 1959; Calabrese & Mallek 1988) hat sich die Prognose dank der heute verfügbaren medikamentösen Therapie sowie der diagnostischen Möglichkeiten deutlich verbessert (Salvarani, Robert D Brown, T. J. H. Christianson, et al. 2015; De Boysson et al. 2014). Nichtsdestotrotz bedürfen viele Aspekte der PACNS weiterer Aufklärung. Die Diagnosestellung ist herausfordernd. Klinische Symptome der Patienten sind zumeist unspezifisch und umfassen Cephalgien, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen und fokale neurologische Defizite (Salvarani, Robert D Brown, T. Christianson, et al. 2015). Die Magnetresonanztomographie (MRT) spielt eine tragende Rolle in der Diagnostik der ZNS Vaskulitis (Demaerel et al. 2004; Salvarani, Robert D Brown, T. J. H. Christianson, et al. 2015). Läsionen von Gehirn oder Rückenmark sind bei nahezu allen Patienten vorhanden. (Boulouis et al. 2017) Die Bandbreite der Läsionen reicht hierbei von ischämischen Infarkten und intrakranielle Blutungen, über kontrastmittelanreichernde Läsionen bis hin zu

tumorähnlichen Raumforderungen (Küker 2007; Salvarani et al. 2007; De Boysson et al. 2014; Niu et al. 2017). In der Computertomographie- (CT), Magnetresonanztomographie- (MR), oder digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) erkennbare intrakranielle Stenosen sind sehr häufig, jedoch nicht obligat (Salvarani et al. 2008; de Boysson et al. 2016).

2.1.2) Das reversible Vasokonstriktionssyndrom als Differentialdiagnosen der PACNS

Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen der PACNS zählt das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom (RCVS). Patientenkollektiv, klinische Symptome und Bildbefunde ähneln sich in der Akutphase stark (Ducros et al. 2007; Hajj-Ali et al. 2011; Olesen & Steiner 2004; Ducros et al. 2010).

Von einem RCVS betroffen sind vorrangig junge weibliche Personen mit einem mittleren Erkrankungsalter von 42 bis 44 Jahren (Ducros et al. 2007; Singhal et al. 2011). Klassischer Weise berichten Patienten über wiederkehrende Episoden eines schlagartig einsetzenden, stärksten Kopfschmerzes, welcher in der Literatur auch als thunderclap headache bezeichnet wird (Singhal et al. 2011).

Als typische radiologische Charakteristika des RCVS gelten multifokale arterielle Stenosen und Dilatationen, welche sich innerhalb weniger Wochen bis Monate vollständig zurückbilden (Calabrese et al. 2007). Trotz der Reversibilität der Gefäßveränderungen sind fokalneurologische Defizite bei bis zu 43% der Patienten, sowie zerebrale Läsionen in der MRT (hierunter ischämischer Infarkte, subarachnoidaler Blutungen und posterior reversible Enzephalopathie), bei bis zu 80% der Patienten mit RCVS beschrieben worden (Ducros et al. 2010; Singhal et al. 2011). Ischämische und hämorrhagische Infarkte werden hierbei als Hauptkomplikationen genannt (Ducros et al. 2007; Chen et al. 2006).

Die genaue Ätiologie des RCVS ist bislang ungeklärt. Verschiedene prädisponierende Faktoren wurden beschrieben, hierunter der Gebrauch vasoaktiver Substanzen, eine bestehende Schwangerschaft oder postpartaler Zeitraum, Migräne, sowie das Vorhandensein unrupturierter intrakranieller

Aneurysmen (Singhal & Bernstein 2005; Calabrese et al. 2007; Jackson et al. 1993; Topcuoglu et al. 2017).

Unterscheidungsmerkmale zwischen dem RCVS und der primären ZNS Vaskulitis kristallisieren sich insbesondere im weiteren Krankheitsverlauf heraus. Der Verlauf des RCVS ist üblicherweise selbstlimitierend. Eine spontane Reversibilität von klinischen Symptomen und intrakraniellen Gefäßpathologien zeigt sich definitionsgemäß binnen ein bis drei Monaten (Ducros et al. 2007; Singhal et al. 2011). Insgesamt ist das Outcome der Patienten zumeist gut, wenige letale Fälle wurden beschrieben (Ducros et al. 2007).

Gegensätzlich hierzu geht die PACNS mit progredienten Verläufen und bleibenden neurologischen Defiziten einher. Häufig finden sich persistierende arterielle Stenosen (Mandell et al. 2012a).

Als mögliches diagnostisches Tool zur Differenzierung entzündlicher versus nichtentzündlicher intrakranieller Gefäßstenosen wird die MR-graphische Darstellung der Gefäßwände mittels VW-MRI (vessel wall magnet resonance imaging) diskutiert (Swartz et al. 2009; Obusez et al. 2014; Mandell et al. 2012a; Pfefferkorn et al. 2013; Bley et al. 2005; Yuan et al. 2001). Konzentrische Wandverdickungen und –Anreicherungen werden hierbei als charakteristische Veränderungen vaskulitischer Stenosen angenommen, wohingegen Kontrastmittelanreicherungen beim RCVS selten oder nur in milder Ausprägung vorhanden sind (Obusez et al. 2014).

Da sich die Therapie beider Krankheitsbilder grundlegend unterscheidet, ist eine rasche und präzise Diagnosestellung bezüglich der Therapieeinleitung von enormer Bedeutung. Therapie der Wahl des RCVS sind Calciumkanalblocker, wobei deren Nutzen bislang nicht belegt ist (Singhal et al. 2011; Ducros et al. 2007). Glukokortikoide und Ribonukleinanaloge bilden die Basis der PACNS Therapie (Hajj-Ali 2010).

Eine eindeutige Diagnosestellung der PACNS kann bis heute ausschließlich mittels histopathologischer Sicherung erfolgen. Ein RCVS kann wiederum mit Sicherheit erst nach negativer Kontroll-Angiographie, drei Monate nach Symptombeginn, endgültig diagnostiziert werden. Eine invasive Diagnostik mittels Hirnbiopsie wird

bei bestehendem Verdacht auf ein RCVS nicht empfohlen (Ducros 2012).

2.2) Material und Methoden

Mittels RIS-Volltextsuche identifizierten wir 297 Patienten, die im vorgegebenen Zeitraum an unserer Abteilung vorstellig wurden, und bei welchen sich das Schlagwort „Vaskulitis“ entweder in der Fragestellung oder dem Befundtext fand. Nach Durchsicht der klinischen und radiologischen Daten erfüllten 57 Patienten (19,2%) die Einschlusskriterien unserer Studie. Hiervon ergab sich bei 33 Patienten die Enddiagnose einer primären, bei den übrigen 24 die einer sekundären ZNS Vaskulitis.

2.3) Ergebnisse

Insgesamt erfüllen 33 PACNS Patienten die Einschlusskriterien unserer Studie. Die initiale Vorstellung an unserer Klinik fand bei 17 Patienten im Rahmen einer elektiven Abklärung statt, 16 Patienten wurden notfallmäßig im Zuge einer akuten Symptomatik vorstellig.

Die Magnetresonanztomographie zeichnete sich als die favorisierte Modalität zur elektiven Diagnostik ab. Lediglich bei zwei Patienten wurde initial eine digitale Subtraktionsangiographie (DSA) durchgeführt. Von den elektiv vorstelligen Patienten wurden 53% mit dem klinischen Verdacht auf eine ZNS Vaskulitis zur weiteren Abklärung zugewiesen. Entzündliche, beziehungsweise demyelinisierende Erkrankungen (Multiple Sklerose, nicht weiter spezifizierte Enzephalitis) bildeten die zweitgrößte Gruppe an Verdachtsdiagnosen. Basierend auf dem an unserer Klinik erhobenen radiologischen Befund bestätigte sich der Verdacht auf eine ZNS Vaskulitis bei über der Hälfte der zugewiesenen Patienten. In den übrigen Fällen umfassten die Verdachtsdiagnosen weiterhin Multiple Sklerose, Enzephalitis und intrakranielle Raumforderung. Im Rahmen der weiteren Abklärung wurde eine digitale Subtraktionsangiographien bei 5 Patienten (29,5%) sowie eine ZNS Biopsie bei 13 Patienten (76,5%) durchgeführt. Während die DSA in allen Fällen suggestive Befunde für eine Vaskulitis erbrachte, fiel das Biopsieergebnis lediglich bei 69% positiv aus. Die mediane Zeitspanne vom Tag der

Erstvorstellung an unserer Klinik bis zum Durchführen der Biopsie betrug 20 Tage, bis zur Angiographie 2 Tage.

VW-MRI Sequenzen wurden bei 82% der Patienten durchgeführt und ergaben in mehr als der Hälfte der Fälle einen pathologischen Befund.

In der Gruppe der Akutpatienten lag initial bei der Hälfte der Patienten der klinische Verdacht auf eine intrakranielle Blutung oder einen ischämischen Infarkt vor. Wie auch in der Gruppe der elektiv vorstelligen Patienten wurde eine Enzephalitis als zweithäufigste Verdachtsdiagnose genannt. Als initiale Bildgebung wurde eine Computertomographie gleichhäufig wie eine Magnetresonanztomographie durchgeführt. Im Anschluss an die initiale Bildgebung lag bei lediglich 3 Patienten (18,8%) der Verdacht auf eine Vaskulitis vor. Im weiteren Verlauf wurde eine histopathologische Untersuchung bei 13 Patienten (81%), sowie eine DSA bei 7 Patienten (44%) durchgeführt. Während der Befund der DSA in 86% der Fälle suggestiv für eine ZNS Vaskulitis ausfiel, ergab der histopathologische Befund diese Diagnose in lediglich 54% der untersuchten Patienten. Detaillierte Informationen zu klinischen und radiologischen Verdachtsdiagnosen bietet Tabelle 1.

Tabelle 1. Verdachtsdiagnosen und Untersuchungsmodalitäten der Akut- und Elektivpatienten.					
	Elektive Patienten	%	Akutpatienten	%	
n	17		16		
Alter (Median)	41		51,5		
Modalität der 1. Bildgebung					
	MRT	15	88,2	8	50,0
	CT	0	0	8	50,0
	DSA	2	11,8	0	0
Weiterführende Diagnostik					
	DSA	5	29,4	7	43,8
	davon positiv	5	100	6	85,7
	VW-MRI Sequenzen	14	82,4	14	87,5
	davon positiv	8	57,1	7	50,0
	ZNS Biopsie	13	76,5	13	81,3
	davon positiv	9	69,2	7	53,8
Klinische Verdachtsdiagnose vor 1. Bildgebung					
	Vaskulitis	9	52,9	1	6,3
	Enzephalitis	6	35,3	3	18,8
	Migräne	1	5,9	0	0,0
	Unklare Vaskulopathie	1	5,9	0	0,0
	Intrakranielle Raumforderung	0	0,0	2	12,5
	Ischämischer Infarkt/ intrakranielle Blutung	0	0	8	50,0
	Sinusvenenthrombose	0	0	1	6,3
	Krampfanfall	0	0	1	6,3
Radiologische Verdachtsdiagnose nach 1. Bildgebung					
	Vaskulitis	9	52,9	3	18,8
	Enzephalitis	5	29,4	4	25,0
	MS	1	5,9	-	-
	ADEM	1	5,9	-	-
	Intrakranielle Raumforderung	1	5,9	2	12,5
	Intrakranielle Blutung	0	0,0	2	12,5
	Ischämischer Infarkt	0	0,0	4	25,0
	Trigeminusneuralgie	0	0	1	6,3

Primäre und sekundäre ZNS Vaskulitis

Ebenso wie in der PACNS Kohorte zeigten sich intrakranielle arterielle Stenosen bei nahezu allen Patienten mit einer sekundären ZNS Vaskulitis (SACNS) (91,7 %, 22/24). Dabei fanden sich die Gefäßpathologien in 68,2% der Fälle bilateral (15/22), sowie bei 77,3% in mehr als einem Stromgebiet (17/22). Als häufigste Lokalisation stellte sich die Arteria cerebri media (ACM) und Arteria cerebri anterior (ACA) heraus. Bei 20 SACNS Patienten wurden VW-MRI Sequenzen durchgeführt (83,3%). Ein Wandenhancement war bei weniger als der Hälfte (45,0%) dieser

Patienten sichtbar. Ischämische Infarkte lagen bei 79,2% der SACNS Patienten vor und waren somit die häufigste Art von Parenchymläsionen. Kontrastmittelanreichernde Läsionen fanden sich bei 37,5 % der SACNS Patienten (9/24), hiervon meningeales Enhancement bei 6 Patienten, und Parenchymenhancement bei 4 Patienten. Tumorähnliche Raumforderungen wurden in dieser Gruppe, im Gegensatz zur PACNS Gruppe, nicht beobachtet. Intrakranielle Blutungen waren bei 29,2% (7/24) der Patienten nachweisbar, hiervon in 6 Fällen intrazerebral sowie in 2 Fällen subarachnoidal lokalisiert.

2.4) Diskussion

2.4.1) Arteriell Wandenancement – ein brauchbarer Parameter im klinischen Alltag?

Die Ursachen arterieller Stenosen sind vielfältig. Eine Differenzierung zwischen entzündlichen und nichtentzündlichen Stenosen ist alleinig anhand konventioneller Gefäßdarstellungen (MRA, CTA, DSA) schwer möglich (Singhal et al. 2011; Benseler et al. 2005; Salvarani, Robert D Brown, T. J. H. Christianson, et al. 2015; Ronen et al. 2018).

Die DSA bietet eine sehr präzise Darstellung des Gefäßlumens bis in weit periphere Bereiche, jedoch keine Beurteilbarkeit der Gefäßwand.

Mittels MRT ist die Darstellung der Gefäßwände möglich (Swartz et al. 2009; Dieleman et al. 2014). Während das VW-MRI für die Darstellung extrakranieller Gefäße bereits etabliert ist, gestaltet sich die Darstellung der intrakraniellen Arterien aufgrund des geringeren Gefäßkalibers sowie der tieferen Lokalisation technisch schwieriger. Dank des verbesserten signal-to-noise Verhältnisses lässt sich mittels höherer Feldstärken (≥ 3 Tesla (T)) die Bildqualität optimieren (Swartz et al. 2009; Anumula et al. 2005; Dieleman et al. 2014). Verdickung und Kontrastmittelaufnahme der intrakraniellen Gefäßwände sind im 3T MRT bei Patienten unterschiedlichster Erkrankungen nachweisbar, hierunter Atherosklerose, Aneurysmata, Dissektionen und Vaskulitiden, sowie in seltenen Fällen des RCVS (Lindenholz et al. 2018; Pfefferkorn et al. 2013; Obusez et al. 2014; van der Kolk et al. 2015).

Mehrere Studien beschäftigten sich mit dem Vorkommen von Wandanreicherungen und -Verdickungen bei der ZNS Vaskulitis (Obusez et al. 2014; Mandell et al. 2012b; Swartz et al. 2009; Van Rooij et al. 2018; Zeiler et al. 2018). Es konnten Kontrastmittelanreicherungen in Lokalisation von Gefäßstenosen bei einem großen Teil der ZNS Vaskulitis Patienten nachgewiesen werden (Obusez et al. 2014). Verschiedene Anreicherungsmuster konnten insbesondere zwischen atherosklerotischen Plaques und vaskulitischen Stenosen identifiziert werden. Während Plaques sich im VW-MRI als exzentrische Wandverdickung mit moderater Anreicherung in der Schulterregion darstellen, zeigt sich bei ZNS Vaskulitiden üblicherweise ein homogenes und konzentrisches Enhancement (Saam et al. 2010; Mandell et al. 2017).

Der Nutzen des VW-MRI, eingesetzt in Ergänzung zur konventionellen Gefäßdarstellung, liegt somit in der Detektion intrakranieller Stenosen und der Differenzierung derer Entität anhand des Anreicherungsmusters. Den limitierenden Faktor stellt dabei das begrenzte räumliche Auflösungsvermögen dar, was lediglich die Beurteilung großer und mittlerer Gefäße erlaubt.

2.4.2) Subgruppierung der PACNS anhand des Gefäßkalibers

Den Kriterien der Chapel Hill Klassifikation zufolge wird die primäre ZNS Vaskulitis zur Gruppe der Mittelgefäßvaskulitiden gezählt. Aktuelle Publikationen legen aufgrund sich unterscheidender Läsionsmuster und klinischer Präsentation innerhalb der PACNS nahe, dass eine weitere Unterteilung anhand des vorrangig betroffenen Kalibers sinnvoll ist (de Boysson et al. 2016; Cellucci et al. 2012; Küker 2007). Gefäßstenosen sind bei der Mehrheit der ZNS Vaskulitis Patienten nachweisbar, jedoch sind ebenso Angiographie negative Fälle beschrieben (Salvarani et al. 2008; Benseler et al. 2005; Cellucci et al. 2012).

Küker et al. schlugen in Ihrer Arbeit 2007 eine Gruppierung anhand der Angiographie-Befunde in Großgefäß- (ACI, M1, A1, P1, A. vertebralis und basilaris), Mittelgefäß- (weiter peripher lokalisierte Stenosen), sowie Kleingefäßvaskulitis (keine Stenosen in der Angiographie nachweisbar) vor (Küker 2007). Ähnliche Subgruppierungen wurden auch in weiteren Studien diskutiert (de Boysson et al. 2016; Van Rooij et al. 2018).

Ischämische Infarkte fanden sich häufiger bei Patienten mit Großgefäßbeteiligung, während kontrastmittelaufnehmende Läsionen und Raumforderungen gehäuft bei Kleingefäßbeteiligung beschrieben wurden (de Boysson et al. 2016; Van Rooij et al. 2018). Parenchymläsionen waren unabhängig vom betroffenen Gefäßkaliber bei nahezu allen Patienten sichtbar (de Boysson et al. 2016; Cellucci et al. 2012; Küker 2007).

Klinisch konnten Krampfanfälle, kognitive Dysfunktionen und Sehstörungen häufiger bei Kleingefäßvaskulitiden beobachtet werden, während motorische Auffälligkeiten typischerweise bei Großgefäßbeteiligung auftraten (de Boysson et al. 2016; Cellucci et al. 2012). Unterschiede bezüglich des Outcomes und der Mortalität ergaben sich nicht (de Boysson et al. 2016). Biopsieergebnisse in der Gruppe der Großgefäßvaskulitiden fielen tendenziell häufiger falsch-negativ aus als in der Vergleichsgruppe (de Boysson et al. 2016).

2.4.3) Die Rolle der Hirnbiopsie – weiterhin diagnostischer Goldstandard?

Eine Sicherung der PACNS mittels Hirnbiopsie gilt bis heute als diagnostischer Goldstandard. Im klinischen Alltag basiert jedoch ein großer Anteil der finalen PACNS Diagnosen auf Angiographiebefunden (Salvarani, Robert D. Brown, et al. 2015; De Boysson et al. 2014). Die folgenden Probleme ergeben sich im Hinblick auf das Durchführen einer Hirnbiopsie zur endgültigen Diagnosestellung: Trotz geringer Mortalität bleibt die ZNS-Biopsie ein invasiver Eingriff, für den eine postoperative Komplikationsrate von 16% zu beschreiben wurde (Torres et al. 2016). Falsch-negative und unspezifische Ergebnisse sind zudem häufig (Torres et al. 2016; Salvarani, Robert D. Brown, et al. 2015; De Boysson et al. 2014). Betrachtet man die betroffenen Gefäßkaliber, ergibt sich eine Häufung falsch-negativer Biopsieergebnisse bei Patienten mit Groß- und Mittelgefäß-PACNS (de Boysson et al. 2016). Eine Verbesserung der Sensitivität ist möglicherweise durch die gezielte Probeentnahme aus Arealen mit Gefäßwandauffälligkeiten in der VW-MRI erreichbar (Zeiler et al. 2018).

Die Diagnosestellung auch ohne histopathologische Sicherung ist verbreitete klinische Praxis (Salvarani et al. 2007; De Boysson et al. 2014). Die Entscheidung

über eine Probenentnahme sollte in jedem Fall individuell geschehen und auf einer multidisziplinären Auswertung bisheriger Befunde basieren.

3) Literaturverzeichnis

- Anumula, S. et al., 2005. High-resolution black-blood MRI of the carotid vessel wall using phased-array coils at 1.5 and 3 Tesla. *Academic radiology*, 12(12), pp.1521–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16321740>.
- Benseler, S.M. et al., 2005. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: A newly recognized inflammatory central nervous system disease. *Arthritis & Rheumatism*, 52(7), pp.2159–2167. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.21144>.
- Bley, T.A. et al., 2005. High-resolution MRI in giant cell arteritis: imaging of the wall of the superficial temporal artery. *AJR. American journal of roentgenology*, 184(1), pp.283–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15615989>.
- Bloch, D.A. et al., 1990. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. *Arthritis and rheumatism*, 33(8), pp.1068–1073.
- Boulouis, G. et al., 2017. Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Stroke*, 48(5), pp.1248–1255. Available at: <http://stroke.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/STROKEAHA.116.016194>.
- de Boysson, H. et al., 2016. Adult primary angiitis of the central nervous system: isolated small-vessel vasculitis represents distinct disease pattern. *Rheumatology*, p.kew434. Available at: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kew434>.
- De Boysson, H. et al., 2014. Primary angiitis of the central nervous system: Description of the first fifty-two adults enrolled in the french cohort of patients with primary vasculitis of the central nervous system. *Arthritis and Rheumatology*, 66(5), pp.1315–1326.
- Brown, E. et al., 1992. CNS complications of cocaine abuse: prevalence, pathophysiology, and neuroradiology. *AJR. American journal of roentgenology*, 159(1), pp.137–47. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1609688>.
- Calabrese, L.H. et al., 2007. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Annals of internal medicine*, 146(1), pp.34–44.
- 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.

- Cellucci, T. et al., 2012. Childhood primary angiitis of the central nervous system: Identifying disease trajectories and early risk factors for persistently higher disease activity. *Arthritis & Rheumatism*, 64(5), pp.1665–1672. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.34527>.
- Chen, S.-P. et al., 2006. Recurrent primary thunderclap headache and benign CNS angiopathy: spectra of the same disorder? *Neurology*, 67(12), pp.2164–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17190937>.
- CRAVIOTO, H. & FEIGIN, I., 1959. Noninfectious granulomatous angiitis with a predilection for the nervous system. *Neurology*, 9, pp.599–609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13812692>.
- Demaerel, P. et al., 2004. Magnetic resonance angiography in suspected cerebral vasculitis. *European Radiology*, 14(6), pp.1005–1012.
- Dieleman, N. et al., 2014. Imaging Intracranial Vessel Wall Pathology With Magnetic Resonance Imaging. *Circulation*, 130(2), pp.192–201. Available at: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006919>.
- Ducros, A. et al., 2010. Hemorrhagic manifestations of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: frequency, features, and risk factors. *Stroke*, 41(11), pp.2505–11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20884871>.
- Ducros, A., 2012. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *The Lancet Neurology*, 11(10), pp.906–17. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22995694>.
- Ducros, A. et al., 2007. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain : a journal of neurology*, 130(Pt 12), pp.3091–101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18025032>.
- Gaa, J. et al., 2004. Cerebral vasculitis due to Treponema pallidum infection: MRI and MRA findings. *European radiology*, 14(4), pp.746–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14523569>.
- Hajj-Ali, R.A., 2010. Primary angiitis of the central nervous system: Differential diagnosis and treatment. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 24(3), pp.413–426.

- Hajj-Ali, R.A. et al., 2011. Primary angiitis of the CNS. *The Lancet. Neurology*, 10(6), pp.561–72. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21601163>.
- Jackson, M. et al., 1993. Migraine angiitis precipitated by sex headache and leading to watershed infarction. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 13(6), pp.427–30. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8313460>.
- Jain, R. et al., 2003. *Varicella-zoster vasculitis presenting with intracranial hemorrhage.*
- Jennette, J.C. et al., 2013. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*, 65(1), pp.1–11. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.37715>.
- Jennette, J.C. et al., 1994. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis and rheumatism*, 37(2), pp.187–92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8129773>.
- Kao, L. & Weyand, C., 2010. Vasculitis in Systemic Sclerosis. *International Journal of Rheumatology*, 2010, pp.1–9. Available at:
<http://www.hindawi.com/journals/ijr/2010/385938/>.
- van der Kolk, A.G. et al., 2015. Imaging the Intracranial Atherosclerotic Vessel Wall Using 7T MRI: Initial Comparison with Histopathology. *American Journal of Neuroradiology*, 36(4), pp.694–701. Available at:
<http://www.ajnr.org/lookup/doi/10.3174/ajnr.A4178>.
- Kortela, E. et al., 2017. Cerebral vasculitis and intracranial multiple aneurysms in a child with Lyme neuroborreliosis. *JMM case reports*, 4(4), p.e005090. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29026617>.
- Kraemer, M. & Berlit, P., 2010. Systemic, secondary and infectious causes for cerebral vasculitis: Clinical experience with 16 new European cases. *Rheumatology International*, 30(11), pp.1471–1476.
- Küker, W., 2007. Cerebral vasculitis: Imaging signs revisited. *Neuroradiology*, 49(6), pp.471–479.
- Liem, M.D., Gzesh, D.J. & Flanders, A.E., 1996. MRI and angiographic diagnosis of lupus cerebral vasculitis. *Neuroradiology*, 38(2), pp.134–136.
- Lindenholz, A. et al., 2018. The Use and Pitfalls of Intracranial Vessel Wall Imaging: How We Do It. *Radiology*, 286(1), pp.12–28. Available at:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29261469>.
- Mandell, D.M. et al., 2017. Intracranial Vessel Wall MRI: Principles and Expert Consensus Recommendations of the American Society of Neuroradiology. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 38(2), pp.218–229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27469212>.
- Mandell, D.M. et al., 2012a. Vessel wall MRI to differentiate between reversible cerebral vasoconstriction syndrome and central nervous system vasculitis: Preliminary results. *Stroke*.
- Mandell, D.M. et al., 2012b. Vessel wall MRI to differentiate between reversible cerebral vasoconstriction syndrome and central nervous system vasculitis: Preliminary results. *Stroke*, 43(3), pp.860–862.
- Niu, L. et al., 2017. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of primary central nervous system angiitis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14(1), pp.555–560. Available at: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2017.4572>.
- Obusez, E.C. et al., 2014. High-Resolution MRI Vessel Wall Imaging: Spatial and Temporal Patterns of Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome and Central Nervous System Vasculitis. *AJNR. American journal of neuroradiology*, pp.1–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722305>.
- Olesen, J. & Steiner, T.J., 2004. The International classification of headache disorders, 2nd edn (ICDH-II). *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 75(6), pp.808–11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15145989>.
- Petty, G.W., Duffy, J. & Houston, J., 1996. Cerebral ischemia in patients with hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Mayo Clinic proceedings*, 71(7), pp.671–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656709>.
- Pfefferkorn, T. et al., 2013. Black Blood MRI in Suspected Large Artery Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Journal of Neuroimaging*, 23(3), pp.379–383.
- Radić, M., Martinović Kaliterna, D. & Radić, J., 2012. Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review. *The Netherlands journal of medicine*, 70(1), pp.12–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271809>.

- Ronen, J.A. et al., 2018. Intracranial Atherosclerosis Versus Primary Angiitis of the Central Nervous System: a Case Report. *Cureus*, 10(7), p.e3031. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30254820>.
- Van Rooij, J.L. et al., 2018. Vessel wall enhancement on MRI in the diagnosis of primary central nervous system vasculitis. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, p.1747493018789276. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30102571>.
- Rosati, A. et al., 2013. Sequential MR angiography in childhood primary angiitis of the CNS. *Pediatric Neurology*, 49(2), pp.127–129.
- Saam, T. et al., 2010. High-resolution black-blood contrast-enhanced T1 weighted images for the diagnosis and follow-up of intracranial arteritis. *The British journal of radiology*, 83(993), pp.e182-4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739338>.
- Salvarani, C., Brown, R.D., Christianson, T.J.H., et al., 2015. Adult primary central nervous system vasculitis treatment and course: analysis of one hundred sixty-three patients. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 67(6), pp.1637–45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25708615>.
- Salvarani, C., Brown, R.D., Christianson, T., et al., 2015. An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients. *Medicine*, 94(21), p.e738. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26020379>.
- Salvarani, C., Brown, R.D., et al., 2015. An Update of the Mayo Clinic Cohort of Patients With Adult Primary Central Nervous System Vasculitis. *Medicine*.
- Salvarani, C. et al., 2008. Angiography-Negative Primary Central Nervous System Vasculitis. *Medicine*, 87(5), pp.264–271. Available at: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-200809000-00004>.
- Salvarani, C. et al., 2007. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Annals of neurology*, 62(5), pp.442–51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17924545> [Accessed July 10, 2014].
- Singhal, A.B. et al., 2011. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Archives of neurology*, 68(8), pp.1005–12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21482916>.
- Singhal, A.B. & Bernstein, R.A., 2005. Postpartum angiopathy and other cerebral vasoconstriction syndromes. *Neurocritical care*, 3(1), pp.91–7. Available at:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16159105>.
- Swartz, R.H. et al., 2009. Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI. *Neurology*, 72(7), pp.627–634.
- Taccone, F.S. et al., 2007. Paraneoplastic vasculitis of central nervous system presenting as recurrent cryptogenic stroke. *International Journal of Clinical Oncology*, 12(2), pp.155–159. Available at:
<http://link.springer.com/10.1007/s10147-006-0631-0>.
- Topcuoglu, M.A., Kursun, O. & Singhal, A.B., 2017. Coexisting vascular lesions in reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 37(1), pp.29–35. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26951336>.
- Torres, J. et al., 2016. Diagnostic Yield and Safety of Brain Biopsy for Suspected Primary Central Nervous System Angiitis. *Stroke*, 47(8), pp.2127–2129.
- Vinters, H. V et al., 1989. Cytomegalovirus in the nervous system of patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Brain : a journal of neurology*, 112 (Pt 1, pp.245–68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2537131>.
- Yuan, C. et al., 2001. Carotid atherosclerotic plaque: noninvasive MR characterization and identification of vulnerable lesions. *Radiology*, 221(2), pp.285–99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687667>.
- Zeiler, S.R. et al., 2018. Vessel Wall MRI for Targeting Biopsies of Intracranial Vasculitis. *AJNR. American journal of neuroradiology*. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30262647>.

4) Zusammenfassung

Einleitung. Die primäre ZNS Vaskulitis ist eine seltene aber schwere Erkrankung. Aufgrund heterogener und unspezifischer klinischer Symptome und Bildbefunde ist die Diagnosestellung herausfordernd. Das Ziel unserer Studie war es, klinische Daten sowie Bildbefunde von PACNS Patienten auszuwerten und spezifische Läsionsmuster zu identifizieren.

Methoden. Eine retrospektive Analyse von MRT Befunden wurde unter Benutzung standardisierter MR Protokolle durchgeführt. Patienten, die zwischen 2009 und 2014 eine MRT des Neurokraniums erhielten, und bei denen eine PACNS entweder bioptisch gesichert oder klinisch gestellt und therapiert wurde, wurden in die Studie eingeschlossen. Anhand des vorrangig betroffenen Gefäßkalibers wurden weitere Subgruppen unterteilt.

Ergebnisse. 33 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien (Medianes Alter 43 [± 15.3] Jahre, 17 weiblich). Arterielle Stenosen fanden sich bei 75.8% der Patienten. 25 Patienten wurden anhand des Angiographiebefundes als Medium-/ Großgefäß-PACNS, und 8 Patienten als Kleingefäß-PACNS klassifiziert. Ischämische Infarkte ($p < 0.001$) und Gefäßwandaneicherungen ($p = 0.017$) fanden sich signifikant häufiger bei Patienten mit Medium- oder Großgefäß-PACNS. Biopsieergebnisse fielen in dieser Gruppe tendenziell häufiger negativ aus. In Bezug auf die übrigen Bildbefunde ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Diskussion. Eine Subklassifizierung anhand des Gefäßkalibers sollte aufgrund der sich deutlich unterscheidenden MRT-, Angiographie und Biopsiebefunden vorgenommen werden. In Anbetracht der sich weiter verbessernden MRT Bildqualität, sowie der hohen Rate an falsch-negativen Biopsieergebnisse unterstreichen unsere Ergebnisse den Stellenwert der MRT für den Diagnoseprozess.

Introduction. Primary angiitis of the central nervous system (PACNS) is a rare but serious disorder. Clinical symptoms and image findings are heterogeneous. Hence, early diagnosing remains challenging. The purpose of this study was to evaluate MR images and clinical data of PACNS patients to determine specific lesion patterns.

Methods. We initiated a retrospective analysis of MR imaging findings using a standardized MRI protocol. Patients who attended neuroimaging between 2009 and 2014 were included with either positive brain biopsy or clinical diagnosis and treatment of PACNS. Patients were subclassified according to the affected vessel size.

Results. 33 PACNS patients fulfilled the inclusion criteria (mean age 43 [\pm 15.3] years). Arterial stenosis was the most frequent radiographic feature (75.8%). 25 patients demonstrated medium-/ large vessel involvement, whereas 8 patients had isolated small vessel PACNS. Incidence of ischemic infarction ($p < 0.001$) and vessel wall enhancement ($p = 0.017$) was significantly higher in patients with medium or large vessel PACNS. Moreover, histopathologic examination was less likely positive in this group.

Discussion. It is essential to differentiate between small and medium/large vessel PACNS since results in MRI, digital subtraction angiography and brain biopsy may differ immensely. Since image quality of MR scanners improves gradually and brain biopsy may often be nonspecific or negative, our results emphasize the importance of MRI in the diagnosis process of PACNS.

5) Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Klinik für Neuroradiologische Diagnostik und Intervention unter Betreuung von Priv.-Doz. Dr. Med. Susanne Gellißen durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Jens Fiehler.

Datenakquirierung sowie Durchführung der Bildanalysen und wurden nach Einarbeitung durch Priv.-Doz. Dr. med. Susanne Gellißen von mir eigenständig durchgeführt.

Die Patientenauswahl erfolgte in Zusammenarbeit mit Priv.-Doz. Dr. med. Susanne Gellißen, sowie in Kooperation mit Dr. med. Simon Schuster, Henrike Bachmann und Dr. med. Götz Thomalla, Dr. med. Tim Magnus und Dr.med. Jakob Matschke.

Die Verfassung des Manuskriptes erfolgte von mir selbstständig, eine abschließende Anpassung erfolgte durch Dr. med. Christian Thaler. Die statistische Auswertung erfolgte durch Dr. med. Christian Thaler.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Priv.-Doz. Susanne Gellißen verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Graz, den 04.04.2019

Unterschrift:

5) Danksagung

Mein Dank gilt Frau PD Dr. med. Susanne Gellißen für die interessante Themenstellung und die gute wissenschaftliche Betreuung. Besonders möchte ich für deine ständige Diskussionsbereitschaft und kompetente Hilfestellung, sowie die Gewährung wissenschaftlicher Freiräume für ein selbstständiges Arbeiten, danken.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Fiehler für die hilfsbereite wissenschaftliche Betreuung als Doktorvater.

Vielen Dank Louisa für die bereichernden und motivierenden Gespräche, deinen ehrlichen Rat und die ständige Hilfsbereitschaft.

Tief verbunden bin ich meiner Familie für ihre Unterstützung und ihr Verständnis bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit.

6) Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

7) Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe 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.

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

Graz, den 04.04.2019

Unterschrift: