

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Neurologie im

Kopf- und Neurozentrum

Direktor: Prof. Dr. med. C. Gerloff

Klinische Präsentation, Diagnostik, Therapie und Outcome bei Patienten mit zerebraler Vaskulitis an einem universitären Zent- Zentrum in einem Zeitraum von 6,5 Jahren

Dissertation

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

vorgelegt von:

Henrike Bachmann

aus Hamburg

Hamburg, Januar 2018

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 09.04.2018**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Götz Thomalla

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: Prof. Dr. Manuel Friese

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	Allgemeines zur zerebralen Vaskulitis.....	6
1.2	Hintergrund der zerebralen Vaskulitis	6
1.3	Epidemiologie.....	8
1.4	Pathophysiologie.....	9
1.5	Klinische Präsentation.....	9
1.6	Diagnostik	10
1.6.1	Labordiagnostik – Blut	11
1.6.2	Labordiagnostik – Liquor	11
1.6.3	Diagnostik – Urin	11
1.6.4	Bildgebung.....	12
1.6.5	Biopsie.....	13
1.7	Differenzialdiagnosen.....	15
1.8	Therapie.....	16
1.9	Fragestellung/Ziel der Dissertation.....	17
2	Patienten und Methoden.....	19
2.1	Patientenpopulation.....	19
2.2	Diagnostische Kriterien	19
2.3	Datensammlung	21
2.4	MRT-Protokoll	22
2.5	Statistische Analyse	22
3	Ergebnisse.....	23
3.1	Überblick	23
3.2	Überblick Gesamtkohorte und PACNS-Diagnosegruppen	23
3.3	Klinische Daten PACNS	25

3.4	Bildgebung PACNS	26
3.5	Laborergebnisse PACNS	29
3.6	Histopathologie PACNS	30
3.7	Medikamentöse Behandlung.....	32
3.8	Rückfälle PACNS	33
3.9	Outcome.....	34
4	Kasuistik	36
4.1	Anamnese	36
4.2	Diagnostik	36
4.3	Verlauf.....	36
5	Diskussion	39
5.1	Klinische Daten	39
5.2	Diagnostik	41
5.2.1	Bildgebung.....	41
5.2.2	Labor	43
5.2.3	Histopathologie	44
5.2.4	Befundmuster	45
5.3	Therapie	46
5.4	Rückfälle/ <i>Outcome</i>	47
5.5	Schlussfolgerung.....	48
	Zusammenfassend ergeben sich folgende Schlussfolgerungen:	48
5.6	Grenzen der Dissertation	49
6	Zusammenfassung	50
6.1	Summary.....	51
7	Abkürzungsverzeichnis	52
8	Tabellenverzeichnis	53
9	Abbildungsverzeichnis	53
10	Literaturverzeichnis	54

11	Danksagung	57
12	Lebenslauf	58
	Eidesstattliche Erklärung	59

1 Einleitung

1.1 Allgemeines zur zerebralen Vaskulitis

Die zerebrale Vaskulitis ist ein seltenes, oft zu spät erkanntes und mit fatalen klinischen Verläufen einhergehendes Krankheitsbild. Als Ursache für Schlaganfälle junger Patienten wird es jedoch häufig differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen. Die Diagnostik wird durch eine nicht selten atypische klinische Präsentation mit verschiedenen neurologischen Symptomen erschwert. Das Fehlen einheitlicher diagnostischer Standards und typischer Befunde der nicht-invasiven Diagnostik stellt eine weitere Herausforderung dar. Mögliche Symptome sind Kopfschmerzen, Schlaganfälle, Krampfanfälle, Enzephalopathie und ggf. Zeichen einer Systemerkrankung. Die Diagnostik umfasst neben ausführlicher Anamnese und klinisch-neurologischer Untersuchung eine Blut- und Liquordiagnostik, MRT-Bildgebung und eine konventionelle Angiographie. Diagnosesichernd ist oft nur die invasive Gewebsuntersuchung nach Hirnbiopsie. Aufgrund der Seltenheit dieser Diagnose ist das Ausschließen häufigerer Erkrankungen ein Schlüsselement der Diagnostik (Berlit & Kraemer 2014). Die Induktionstherapie beinhaltet in der Regel eine Kombination aus Steroiden und Cyclophosphamid und anschließender Erhaltungstherapie mit MTX (Methotrexat), Azathioprin oder Mycophenolat Mofetil (Berlit 2010). Eine frühe Diagnosestellung inklusive einer frühzeitig eingeleiteten Therapie ist prognostisch wichtig und kann die klinischen Residuen deutlich reduzieren (Hellmich et al. 2005).

1.2 Hintergrund der zerebralen Vaskulitis

Eine Vaskulitis ist eine Entzündung von zumeist arteriellen, gelegentlich auch venösen Gefäßwänden, die im gesamten Körper, einzelnen Organen und auch im zentralen oder peripheren Nervensystem auftreten kann. Die zerebrale Vaskulitis kann als seltene primäre Angiitis des ZNS (PACNS) oder als zerebrale Beteiligung bei einer systemischen Vaskulitis (SACNS, primär oder sekundär) auftreten.

Bei einer primären Vaskulitis handelt es sich um eine immunologisch bedingte Entzündung in der Gefäßwand. Die Einteilung erfolgt anhand der betroffenen Gefäßgröße sowie einer möglichen Assoziation mit ANCA (antineutrophile zy-

toplasmatische Antikörper). Eine primäre Vaskulitis kann systemisch auftreten oder isoliert in einzelnen Organen, z. B. als primär isolierte Vaskulitis des ZNS, wo sich der entzündliche Gefäßprozess ausschließlich in zentralnervösen Strukturen abspielt, ohne Hinweise auf eine systemische Affektion oder eine paraneoplastische, infektiöse oder toxische Ursache.

Sekundär bedingte Vaskulitiden werden unterteilt in solche mit Ursprung in systemischen Erkrankungen, wie z. B. Kollagenosen und entzündliche Darmerkrankungen, und in Vaskulitiden, die mit Infektionskrankheiten und Neoplasien assoziiert oder medikamentös/toxisch bedingt sind, wobei es hier neben einem ursprünglich systemischen Befund auch zu einer Einbeziehung des zentralen Nervensystems kommen kann. Eine Beteiligung des PNS (peripheres Nervensystem) wird häufig unter dem Bild einer asymmetrischen schmerzhaften Mononeuritis multiplex symptomatisch (Berlit 2012). Die neue Fassung der Chapel-Hill-Klassifikation von 2012 gibt eine Übersicht über die Unterteilung in primäre und sekundäre Vaskulitiden (Jennette 2014):

	Primär	Sekundär
Isoliert	<u>Small-Vessel-Vasculitis:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Primär isolierte Angiitis des ZNS • Isolierte Aortitis • Kutane leukozytoklastische Angiitis • andere 	
Systemisch	<u>Large-Vessel-Vasculitis:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Takayasu-Arteriitis • Riesenzellarteriitis <u>Medium-Vessel-Vasculitis:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Polyarteriitis nodosa • Kawasaki Syndrom <u>Small-Vessel-Vasculitis:</u> ANCA <ul style="list-style-type: none"> • Mikroskopische Polyangiitis • Granulomatöse Polyangiitis • Churg-Strauss-Syndrom <u>Immun-Komplex-vermittelt</u> <u>Variable-Vessel-Vasculitis :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Morbus Behçet 	<u>Sytemisch assoziiert:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Lupus erythematodes • Sarkoidose • Rheumatoide Vaskulitis • andere <u>Infektös/toxisch/paraneoplastisch:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Hep.- B-assozierte Vaskulitis • Lues- assoziierte Aortitis • Drogen-assozierte Vaskulitis (ANCA/Immunkomplex-vermittelt) • Paraneoplastisch-assozierte Vaskulitis • andere

Tabelle 1: Einteilung primärer und sekundärer Vaskulitiden, angelehnt an die „International Chapel Hill Consensus Conference 2012 Nomenclature of Vasculitides (Jennette 2014)

Die Vaskulitiden des Nervensystems werden in der folgenden Tabelle von Aksel Siva noch einmal gesondert dargestellt. Häufig treten sekundäre Vaskulitiden als zerebrale Komplikation das erste Mal klinisch in Erscheinung. Ein breites Spektrum an Erkrankungen mit einem ebenso breiten Spektrum pathogenetischer Mechanismen kann eine ZNS-Vaskulitis auslösen, so dass die sorgfältige Differenzierung der Ursache unabdingbar ist (Siva 2001).

Primary Vasculitis	<ul style="list-style-type: none"> • Restricted to the nervous system (single-organ vasculitis / idiopathic) • CNS • PNS
Secondary Vasculitis	<ul style="list-style-type: none"> • A systemic disorder or infection known to cause inflammatory vasculopathy (vasculitis) is present with evidence of systemic vasculitis (multi-organ vasculitis). • A systemic disorder or infection known to cause inflammatory vasculopathy (vasculitis) is present, but the vasculitis is confined to the nervous system without evidence of systemic Vasculitis (single-organ vasculitis/ with a known aetiology)

Tabelle 2: Einteilung zerebraler Vaskulitiden (Siva 2001)

Die klinische Präsentation bei zerebralen Vaskulitiden ist unabhängig von der Einordnung heterogen. Krankheitsspezifische diagnostische Parameter fehlen. Eine sichere Diagnosestellung kann nur durch eine Hirnbiopsie erfolgen. Die Zugänglichkeit der betroffenen Region für eine Biopsie ist jedoch nicht immer einfach, und falsch-negative Ergebnisse sind nicht selten (Hajj-Ali & Calabrese 2014).

Der Schwerpunkt dieser Dissertation liegt auf der primären isolierten Vaskulitis des ZNS, der PACNS.

1.3 Epidemiologie

Die geschätzte jährliche Inzidenz der PACNS beträgt weltweit 2,4 Fälle pro 1 Million Patientenjahre (Hajj-Ali et al. 2011). Häufiger findet sich eine zerebrale Vaskulitis als Komplikation bei primären systemischen Vaskulitiden, insbesondere in Form von ischämischen Infarkten, z. B. bei der Takayasu-Arteriitis (10-30 %), dem vaskulären Neuro-Behçet (20 %), der Panarteriitis nodosa (20-40 %) und der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom, 20-25 %) (Moore & Richardson 1998; Berlit 2004; Magnus et al. 2012).

Aufgrund der Seltenheit der isolierten Form einer zerebralen Vaskulitis bei andererseits teilweise dramatischem klinischen Verlauf und den daraus folgenden therapeutischen Konsequenzen aus der Diagnose, sind differenzialdiagnostische Überlegungen besonders wichtig.

1.4 Pathophysiologie

Bei der PACNS sind ausschließlich zerebrale und, in seltenen Fällen, auch medulläre Gefäße betroffen (Salvarani et al. 2012). Histologisch sind parenchymatöse und vaskuläre zelluläre Infiltrate nachweisbar. Das morphologische Bild bestimmt die nosologische Benennung der Vaskulitis: granulomatös, lymphozytär, nekrotisierend oder gemischt. Eine weitere Entität ist die ABRA (Amyloid-beta-related Angiitis), die in der Literatur teilweise den isolierten Vasculitiden des ZNS zugeordnet wird. Zugrunde liegt eine Amyloid-beta-related-CAA (cerebral amyloid angiopathy) mit entzündlich veränderten Blutgefäßen und starker β -Amyloid-Deposition. Die klinischen Eigenschaften, Labor- und neuroradiologischen Auffälligkeiten sowie das Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie sind nahezu identisch (Scolding et al. 2005).

Bei den zerebralen Vasculitiden systemischer Ursache liegt meistens eine immunologisch bedingte Entzündung der Gefäßwand zugrunde, wobei Autoantikörper, Immunkomplexreaktionen oder zellvermittelte Immunprozesse als Auslöser in Frage kommen (Berlit 2012).

1.5 Klinische Präsentation

Differenzialdiagnostisch erwogen wird eine zerebrale Vaskulitis häufig bei jungen Schlaganfallpatienten ohne andere identifizierbare Ursache, zur Ausschlussdiagnostik bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen oder bei neurologischen Symptombildern, wo keine andere Erklärung hinlänglich ist.

Der Altersmedian bei der PACNS liegt bei 50 Jahren. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Die klinische Präsentation ist aufgrund des häufigen Vorkommens von Ischämien und Infarkten vielfältig und unspezifisch. Auch der Verlauf der zerebralen Vaskulitis ist unspezifisch und reicht von akuten Krankheitsverläufen über subakute und chronische Präsentationen bis hin zum schubförmig-remittierenden Verlauf. Das häufigste Symptom ist Kopfschmerz, gefolgt von enzephalitischen Symptomen, Demenz, kognitiver Dysfunktion und

Persönlichkeitsveränderungen sowie fokale-neurologischen Ausfällen. Der akute Verlauf mit eventuell mehrfachen Schlaganfällen oder TIA (transitorische ischämische Attacken) tritt in 30-50 % der Fälle auf (Hajj-Ali et al. 2011; Salvarani et al. 2007; Scolding et al. 2002).

Das Auftreten von Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß oder einem allgemeinen Krankheitsgefühl ist hinweisgebend auf eine systemische Genese der Vaskulitis, welche eventuell vor der zerebralen Manifestation schon symptomatisch gewesen ist (Hajj-Ali & Calabrese 2014). Entsprechend sind Laborwertveränderungen zu erwarten.

1.6 Diagnostik

Der Weg zur Diagnose einer zerebralen Vaskulitis beinhaltet optimalerweise eine Konstellation aus klinischen Symptomen, eventuellen Laborwertveränderungen und charakteristischen Befunden im Liquor und in der Bildgebung. Oftmals bleibt jedoch eine diagnostische Unsicherheit und die Diagnose kann letztlich nur durch den Nachweis der Vaskulitis in einer Hirnbiopsie gesichert werden (Voss & Stangel 2014; Berlit 2012).

Zerebrale Vaskulitiden sind im klinischen Alltag selten, werden aber häufig differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen. Aufgrund der unspezifischen und vielschichtigen klinischen Präsentation sollte der Weg zur Diagnosefindung breit aufgestellt sein. Die niedrige Inzidenz der PACNS macht die Abklärung von häufigeren Krankheitsbildern, die der zerebralen Vaskulitis ähnlich sind, unerlässlich (Hajj-Ali et al. 2011).

Die Diagnostik umfasst zunächst eine ausführliche Anamnese inklusive des Hinterfragens von Drogen- oder Medikamentengebrauch, Familienanamnese und Vorerkrankungen. Bei der körperlichen Untersuchung sollte neben einer klinisch-neurologischen Examination auf Zeichen einer systemischen Erkrankung (z. B. Rheuma, Lupus erythematodes) geachtet werden (Berlit & Kraemer 2014; Berlit 2010). Laboruntersuchungen von Blut und Liquor, MRT-Bildgebung und eine konventionelle Angiographie und/oder Biopsie können in der Folge wegweisend sein.

1.6.1 Labordiagnostik – Blut

Die serologische Blutuntersuchung ist bei der PACNS in der Regel unauffällig. Eine Erhöhung der BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) oder des CRP (C-reaktives-Protein) mit eventuell begleitender Anämie, Leuko-/Thrombozytose oder Komplementverbrauch (C3/4, z. B. bei Immunkomplexvaskulitis) lenkt den Verdacht auf eine systemische Genese der Vaskulitis (Berlit 2010).

Abhängig vom klinischen Befund sollten dann ergänzend zur Basisdiagnostik weitere serologische Untersuchungen erfolgen: Bei Verdacht auf eine Kollagenose (z. B. SLE, SS, SSc) zeigen sich hohe ANA-Titer, welche in diesem Fall zur genaueren Differenzierung näher bestimmt werden (ds-DNS-AK, SS-A/B-AK, Scl-70-AK). Eine Hepatitisserologie (z. B. bei V.a. Polyarteriitis nodosa) oder die Bestimmung des ANCA-Titers bei V.a. Churg-Strauss-Syndrom und mikroskopischer Polyangiitis (p-ANCA) sowie granulomatöser Polyangiitis (c-ANCA) untermauern gegebenenfalls Hinweise auf eine sekundäre Vaskulitis (Berlit 2012; Vera-Lastra et al. 2015).

1.6.2 Labordiagnostik – Liquor

Zur Basisdiagnostik bei Verdacht auf eine zerebrale Vaskulitis gehört eine Liquoranalyse. Obwohl pathologische Befunde meist nur leicht vom Normwert abweichen und nicht spezifisch für eine Vaskulitis sind, so helfen sie doch, infektiöse oder autoimmune Ursachen einer neurologischen Symptomatik nachzuweisen oder eine SAB (Subarachnoidalblutung) auszuschließen (Salvarani et al. 2007).

In der Literatur zeigen sich bei der Mehrzahl der Patienten mit PACNS pathologische Liquorbefunde (80-90 %). Meist ist eine moderate Pleozytose sowie Eiweißerhöhung nachweisbar (Birnbaum & Hellmann 2009; Salvarani et al. 2007; Calabrese & Mallek 1988). OKB (Oligoklonale Banden, sowohl isoliert im Liquor als auch im Liquor und Serum identisch auftretend) kommen unregelmäßig in 23,5 % – 50 % der Fälle vor (Berlit & Kraemer 2014, Kraemer & Berlit 2011, Scolding et al. 1997).

1.6.3 Diagnostik – Urin

Aufgrund der guten Vaskularisation der Nieren gibt eine Urinuntersuchung gegebenenfalls Hinweise auf eine systemische Vaskulitis. Diese sollte neben ei-

nem Routineurinstatus die Messung von Mikroalbumin und Kreatininclearance sowie eine Immunelektrophorese beinhalten (Berlit 2004).

1.6.4 Bildgebung

1.6.4.1 MRT

Methode der ersten Wahl bei der Vaskulitidiagnostik ist im Bereich der Bildgebung die Magnet-Resonanz-Tomographie: Nahezu alle Patienten mit zerebraler Vaskulitis zeigen Auffälligkeiten (90-100 %) (Salvarani et al. 2007). Eine PACNS ist bei unauffälliger MRT sehr unwahrscheinlich (Birnbaum & Hellmann 2009; Kraemer & Berlit 2011). Zwar ist die MRT-Bildgebung sehr unspezifisch, sie dient aber auch dazu, andere behandelbare Ursachen für die Symptome zu detektieren bzw. auszuschließen (Schmidley 2008). Die Konstellation aus einer unauffälligen MRT und einem unauffälligen Liquorbefund besitzt einen hohen negativen prädiktiven Wert für die Diagnose einer zerebralen Vaskulitis und lenkt den Verdacht auf eine nicht-entzündliche Vaskulopathie oder ein RCVS (reversibles Vasokonstriktionssyndrom, siehe Differenzialdiagnostik).

Auf eine Vaskulitis hinweisend sind in der MRT multiple Infarkte unterschiedlichen Alters in mehreren vaskulären Territorien (evtl. bilateral), sowohl kortikal als auch subkortikal. Zumeist finden sich Auffälligkeiten in der weißen Substanz subkortikal. In 15 % der Fälle zeigen sich *mass lesions* (Birnbaum & Hellmann 2009).

Indirekte Zeichen, die bei zerebralen Vaskulitiden in der MRT gehäuft auftreten, sind Perfusionsdefizite, ischämische Läsionen, intrazerebrale oder subarachnoidale Blutungen und Stenosen. Ein direktes Zeichen ist eine Gefäßwandverdickung mit Kontrastmittelaufnahme in der MR-Angiographie (MRA) (Küker 2007). Neue Bildgebungstechniken wie das Black-Blood-Imaging erlauben die Darstellung kontrastmittelaufnehmender Gefäßwände, was gehäuft bei florerender PACNS beschrieben wird. Allerdings ist eine Unterscheidung zu arteriosklerotischen Veränderungen nicht sicher möglich und diese Form der Bildgebung somit für sich genommen ein unspezifischer diagnostischer Marker (Küker et al. 2008; Pfefferkorn et al. 2013).

Die MR-Angiographie kann aufgrund der begrenzten Auflösung der Bilder lediglich größere Gefäße darstellen. Eine Darstellung kleinerer Gefäße gelingt gegebenenfalls mittels DSA (digitale Subtraktionsangiographie).

1.6.4.2 Angiographie

Die konventionelle Angiographie besitzt eine höhere Sensitivität als die MR-Angiographie, hat ihre Grenzen jedoch auch in der Spezifität der Ergebnisse, und eine Differenzierung zwischen Vaskulopathie und Vaskulitis bleibt unsicher (Calabrese 1987; Scolding et al. 2002). Angiographisch charakteristisch für eine zerebrale Vaskulitis sind Gefäßverengungen und -verschlüsse, segmentale Erweiterungen, Kalibersprünge, perlschnurartige Veränderungen (*beading*) und Mikroaneurysmen (Voss & Stangel 2014; Alhalabi & Moore 1994; Salvarani et al. 2012). Falsch negative Befunde bei Biopsie-positiven Patienten treten gehäuft auf, vermutlich aufgrund der mangelnden Darstellbarkeit der kleinen Gefäße. Falsch negative Befunde werden mit bis zu 40 % angegeben (Scolding et al. 2002).

1.6.4.3 Neurosonographie

Die TCD (transkranielle Dopplersonographie) ist ebenfalls sehr unspezifisch und erlaubt kaum eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Ursachen einer erhöhten Strömungsgeschwindigkeit in intrakraniellen Gefäßen, wie z. B. zwischen PACNS und RCVS (siehe Differenzialdiagnostik). Zur regelmäßigen Verlaufsbeobachtung und zur Kontrolle des Therapieerfolges ist die Neurosonographie jedoch eine zuverlässige Methode (Koopman et al. 2007). Ritter et al. empfehlen die TCD als gutes, kostengünstiges und schnelles *follow-up-tool*, um Stenosen großer Arterien nicht-invasiv und ohne Strahlungsbelastung im zeitlichen Verlauf zu beurteilen (Ritter et al. 2002).

1.6.5 Biopsie

Die diagnostische Sicherung und nosologische Einordnung gelingt bislang allein durch eine Hirnbiopsie und stellt nach wie vor den Goldstandard mit einer Spezifität von ca. 80 % dar. Histopathologisch zeigen sich transmurale mononukleäre Entzündungszellen der kleinen parenchymalen oder leptomeningealen Gefäße. Die Einordnung erfolgt anhand des pathologischen Bildes: Am häufigsten ist ein granulomatöses Muster beschrieben, gefolgt von einer nekrotisierenden

den Vaskulitis mit Gefäßwandnekrosen sowie einer lymphozytären Vaskulitis. Oft stellt sich ein Mischbild dar (Miller et al. 2009). Bei der ABRA zeigen sich neben den Veränderungen einer zerebralen Amyloidangiopathie mit evtl. frischen oder älteren Blutungen oder Ischämien inflammatorische Infiltrate in Form von Makrophagen, Lymphozyten und mehrkernigen Riesenzellen in enger Assoziation zu den Amyloidablagerungen (Scolding et al. 2005; Preusse et al. 2011). Bioptisch können zudem weitere Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden, wie z. B. Hirnabszesse, ZNS-Lymphome oder Infektionen.

Eine offene leptomeningeale und parenchymatöse Biopsie wird empfohlen. Bei Massenläsionen sollte jedoch eine stereotaktische Biopsie bevorzugt werden. Als Biopsie-Lokalisation wird gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie die nicht-dominante Hemisphäre im Bereich nicht-eloquenter Areale empfohlen, optimalerweise in einem Bereich angiographischer oder MR-tomographischer Auffälligkeiten (Birnbauer & Hellmann 2009; Berlit 2012). Es wird eine relativ hohe Rate an falsch negativen Ergebnissen beschrieben: Hajj-Ali et al. schreiben, dass 25 % der in einer Autopsie bestätigten PACNS-Fälle in einer prä-mortalen Biopsie negativ befundet wurden. Scolding et al. geben sogar ca. 35 % an (Hajj-Ali & Calabrese 2014; Scolding et al. 2005). Miller et al. geben eine diagnostische Sensitivität von 50-75 % an, da charakteristischerweise die Gefäße nur segmental betroffen sind (*Sampling-Error*). Tieferliegende Areale im Hirnparenchym sind schlecht erreichbar, so dass eine Biopsie größerer Gefäße kaum möglich ist (Miller et al. 2009).

1.7 Differenzialdiagnosen

Das differenzialdiagnostische Spektrum der PACNS ist breit und reicht von infektiösen Ursachen (z. B. Lues, HIV), Tumorerkrankungen (ZNS-Lymphom), systemischen Vaskulitiden (z. B. Takayasu-Arteriitis, Churg-Strauss-Syndrom) oder chronisch entzündlichen ZNS-Erkrankungen (Multiple Sklerose) bis zu Kollagenosen (SLE, SS), Amyloidangiopathie und Leukenzephalopathie bei Stoffwechselerkrankungen (Voss & Stangel 2014). Die wichtigste Differenzialdiagnose ist das reversible Vasokonstriktionssyndrom.

Klinik-, MRT- und Angiographie-Befunde sind vergleichbar mit einer ZNS-Vaskulitis, meist jedoch nach wenigen Wochen vollständig reversibel. Charakteristischerweise beginnt das RCVS mit einem TCH (Thunderclap-Headache), eventuell gefolgt von einem freien Intervall, Krampfanfällen und fokalneurologischen Defiziten (Koopman et al. 2007; Salvarani et al. 2012).

Das RCVS ist assoziiert mit Migräne, Drogen- und Medikamentengebrauch (z.B. Antidepressiva, Antimigränosa, Kokain, Ecstasy), seltener mit Trauma/OP des Gehirns oder einer Stoffwechselentgleisung. Am häufigsten jedoch sind Frauen in der postpartalen Episode von 6 Wochen oder unter Einfluss vasoaktiver Substanzen betroffen (60 % der RCVS-Fälle). Das Durchschnittsalter beträgt ca. 45 Jahre (Miller et al. 2015). Angiographisch zeigen sich wie bei der PACNS Konstriktionen/Kaliberschwankungen der Arterien, die jedoch 1-3 Monate nach dem Ereignis deutlich regredient oder nicht mehr nachweisbar sind. Im Gegensatz zur PACNS ist der Liquorbefund unauffällig. Biopsisch zeigen sich keine Auffälligkeiten im Hinblick auf eine Entzündung. Komplizierend können durch die andauernden Vasospasmen Infarkte (ischämisch oder hämorrhagisch) entstehen und zu bleibenden Beeinträchtigungen führen (Salvarani et al. 2012; Koopman et al. 2007).

In dieser Tabelle sind zur Übersicht RCVS und PACNS gegenübergestellt.

	RCVS	PACNS
Prädisponierende Faktoren	Postpartal oder vasoaktive Substanzen Frauen, 20 – 50 Jahre	Männer, Altersmedian 50 Jahre
Klinische Präsentation	Akuter Beginn, Kopfschmerz (TCH), monophasischer Verlauf	„ <i>more insidious</i> “, häufig subakuter Beginn mit zunehmender Symptomatik
Liquor	Normal	Abnormal(>80 %): Pleozytose, Protein ↑
MRT	Normal (70 %), evtl. Posteriorinfarkt, <i>follow-up-MRT</i> häufig normal	Abnormal bei fast 100 %, verschiedene vaskuläre Territorien, selten Normalisierung beim <i>follow-up-MRT</i>
DSA	Immer abnormal, <i>string and beat pattern</i> , reversibel innerhalb von 12 Wochen	Evtl. unauffällig, diffuse Kaliberschwankungen, schwer vom RCVS zu unterscheiden. Asymmetrische Stenosen/multiple Verschlüsse sind eher hinweisend auf PACNS, evtl. irreversibel
Biopsie	Normal/unspezifische Veränderungen	Lymphozytäre/granulomatöse Entzündung kleiner/mittelgroßer Arterien, fibrinoide Nekrosen
Therapie	Calcium-Antagonisten (Nimodipin), Steroide	Steroide, Cyclophosphamid und andere Zytotoxika
Outcome	Reversibel meist in 4-6 Wochen, evtl. bleibende Schäden durch Infarzierung	Häufig persistierende Defizite, besseres Outcome mit Therapie

Tabelle 3: Gegenüberstellung RCVS/PACNS, angelehnt an Salvarani und Koopman (Salvarani et al. 2012; Koopman et al. 2007)

1.8 Therapie

Therapieempfehlungen für die PACNS basieren mangels randomisierter klinischer Studien auf Behandlungsstrategien anderer Vaskulitiden mit schwerer Organmanifestation, Kohortenstudien oder Fallberichten (Salvarani et al. 2012). Die empfohlene Therapie der PACNS beinhaltet eine Kombination aus Prednisolon (1 mg/kg/d) und Cyclophosphamid (500–1.000 mg/m² Körperoberfläche). Die Steroidtherapie kann als Pulstherapie eingeleitet werden. Nach Remissionsinduktion kann aufgrund eines günstigeren Nebenwirkungsprofils die Umstellung auf Methotrexat (20-25 mg/Woche), Azathioprin (1-2 mg/kgKG) oder Mycophenolat Mofetil (1-2 g/d) erfolgen (Voss & Stangel 2014). Aufgrund der geringen Fallzahlen herrscht Unklarheit über die Behandlungsdauer. Es werden aber mindestens 6-12 Monate empfohlen. Moore und Richardson be-

schreiben sinkende Rezidivraten von 30 % bei 6 Monaten auf unter 10 % bei 12 Monaten Behandlungsdauer (Moore & Richardson 1998).

Vor Therapieeinleitung sollten infektiöse Ursachen ausgeschlossen werden (Berlit 2009). Die Diagnose ist aufgrund fehlender spezifischer Marker häufig das Ergebnis eines hochgradig klinischen Verdachts und des Ausschlusses der *Mimics* sowie dem Nachweis von entsprechenden Pathologien in der Angiographie oder Biopsie. Ein Therapieerfolg wäre im Fall einer korrekten Diagnose in jedem Krankheitsstadium möglich (Hajj-Ali 2010). Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sollte eine „blinde“ Behandlung unterbleiben. Eine Biopsie sowie infektiologische Liquordiagnostik zum Ausschluss anderer Erkrankungen und zur Diagnosesicherung sollten vor einer immunsuppressiven Therapie erfolgen. Bleibt die Diagnose unklar (z. B. bei negativer Biopsie und ansonsten typischer Symptom-/Liquorkonstellation), sollte bei klinisch stabiler Situation der weitere Verlauf abgewartet werden und nach einem kurzen Zeitintervall, z. B. nach 3 Monaten, eine Kontrolle inklusive MRT, Liquor und ggf. DSA erfolgen. Die Dynamik der Gefäßveränderungen kann weitere Eindrücke vermitteln und die Entscheidung über eine Immunsuppression erneut evaluiert werden (Berlit 2012).

Die große Kohortenstudie von Salvarani et al. von 2004 mit 101 Patienten zeigt, dass eine Therapie mit Glukokortikoiden alleine (bei stabilem Befund/geringgradigen Defiziten) oder in Kombination mit Cyclophosphamid (bei schwerem Verlauf oder Symptomen, die ein schlechtes Outcome erwarten lassen) vielversprechend ist und eine frühe Diagnose mit frühzeitigem Therapiebeginn irreversible ZNS-Schäden verhindern kann. Das Ansprechen auf die Therapie ist dabei unabhängig von der histopathologischen Einordnung der Vasculitis (Salvarani et al. 2007).

1.9 Fragestellung/Ziel der Dissertation

In dieser Dissertation soll anhand der umfassenden retrospektiven Analyse klinischer Daten ein Überblick über Häufigkeit, klinische Symptomatik bei Präsentation, Art und Umfang der Diagnostik sowie Therapie und klinisches Outcome der zerebralen Vasculitis in einem repräsentativen Zeitraum von 6,5 Jahren an einem universitären Zentrum gewonnen werden.

Ziel der Doktorarbeit ist, mittels der erhobenen Daten eventuelle Unterschiede im Krankheitsverlauf abhängig von Symptomatik, Diagnostik, Befundkonstellation sowie Therapie zu erkennen und dadurch Grundlagen für ein zukünftiges rationales Diagnose- und Behandlungskonzept der zerebralen Vaskulitis zu schaffen.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenpopulation

In die Datensammlung wurden alle Patienten aufgenommen, die im Zeitraum vom 01.01.2008 bis 30.06.2014 (53 Monate) in der neurologischen Abteilung des Universitätskrankenhauses Hamburg Eppendorf (UKE) die Diagnose einer zerebralen Vaskulitis erhalten haben. Die Identifikation der Patienten erfolgte über eine Stichwortsuche in den elektronischen Patientenakten der Abteilungen für Neuroradiologie und Neuropathologie nach dem Terminus „zerebrale Vaskulitis“. Die Klinikakten entsprechender Fälle wurden erneut gesichtet und bewertet. Patienten, die die Diagnosekriterien der PACNS nicht erfüllten oder eine alternative Entlassungsdiagnose erhielten, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, deren *Follow-up*-Zeitraum eine Dauer von 6 Monaten unterschritt.

Nach Überprüfung und Reevaluation verblieben 43 Patienten mit der endgültigen Diagnose einer zerebralen Vaskulitis. Die Richtigkeit der jeweiligen Diagnosen und die genaue Einordnung der Entität wurden durch zwei Fachärzte für Neurologie und einen Facharzt für Neuropathologie durch erneute Prüfung der Krankenakten sichergestellt. Patienten mit Hinweisen auf ein reversibles Vasokonstriktionssyndrom wurden ausgeschlossen.

Die Patienten wurden in einer anonymisierten SPSS-Datenbank erfasst. Zunächst erfolgte eine Unterteilung in zwei Gruppen: Patienten mit einer isolierten zerebralen Vaskulitis (PACNS) inklusive ABRA (n = 31) und Patienten mit einer systemischen Vaskulitis mit zerebraler Beteiligung inklusive parainfektöser Vasculitiden (SACNS, n = 12). In der weiteren Betrachtung wurde der Fokus auf die Gruppe der PACNS-Patienten gelegt.

2.2 Diagnostische Kriterien

Zur Diagnosestellung erforderlich waren entweder eine positive Biopsie oder eine Konstellation aus klinischen Symptomen, Laborbefunden und einer vaskulitistypischen Pathologie in der (angiographischen) Bildgebung.

Die histopathologischen Kriterien einer zerebralen Vaskulitis beinhalten eine transmurale Entzündung mit mononukleären Zellen von parenchymalen

und/oder leptomeningealen Arterien (*small-vessel* oder *medium-vessel*). Ebenso wurde die Nosologie der Entzündung bestimmt und eine β -Amyloid-Färbung zum Nachweis einer ABRA durchgeführt. Infektiöse Ursachen der vaskulitischen Veränderungen wurden anhand mikrobiologischer Färbetechniken ausgeschlossen. Die Biopsate wurden durch einen Facharzt für Neuropathologie erneut auf Richtigkeit der Befunde überprüft.

Im Fall eines nicht eindeutigen oder negativen Biopsiebefundes bzw. bei nicht durchgeführter Biopsie war der Nachweis von Gefäßpathologien mittels konventioneller Angiographie (DSA) oder MR-Angiographie erforderlich.

Kriterien zur Diagnosestellung über eine positive Angiographie sind typische vaskulitische Veränderungen in Form von Kaliberschwankungen („Perlschnurmuster“), multisegmentalen Stenosen ohne Hinweise auf Arteriosklerose sowie das Auftreten in mehreren Gefäßen. Zusätzlich wurde die Lokalisation der Veränderung dokumentiert: kleine Gefäße (distale MCA, ACA oder PCA ab M2, A2, P2) oder große Gefäße (ICA, proximale MCA, CAC oder PCA, VA, BA).

Bei der Überprüfung der Diagnosen wurden auch die Diagnosekriterien für primäre Angiitiden des ZNS nach Calabrese und Mallek berücksichtigt (Calabrese & Mallek 1988):

1. erworbenes neurologisches Defizit in der Anamnese oder der klinischen Untersuchung, welches auch nach einer ausführlichen Diagnostik nicht erklärbar ist
2. entweder angiographische Hinweise oder der histopathologische Nachweis einer zerebralen Vaskulitis
3. keine Hinweise auf eine systemische Ursache der angiographischen/pathologischen Veränderungen

In Fällen einer pathologischen MRA wurde überprüft, ob der Befund mit einer konventionellen Angiographie übereinstimmte. Bei einigen Patienten wurde bei deutlichen Hinweisen auf einen vaskulitischen Prozess in der MRA in Kombination mit weiteren Auffälligkeiten in der Diagnostik (Klinik, pathologischer Liquor, MRT, Ausschluss Differenzialdiagnosen) auf eine konventionelle Angiographie verzichtet.

Um Fälle eines reversiblen Vasokonstriktionssyndroms auszuschließen, wurden Patienten mit Hinweisen auf *Thunderclap-Headache* oder Gebrauch von vasoaktiven Substanzen sowie Patientinnen in der postpartalen Episode von 6 Wochen nicht in die Studie aufgenommen. Alle Patienten der Studie zeigten einen Symptomverlauf mit einer Dauer von über 12 Wochen, was weiterhin gegen das RCVS spricht.

Im Fall einer systemischen Vaskulitis mit zerebraler Beteiligung wurden die Diagnosekriterien des *American College of Rheumatology* angewandt (Hunder et al. 1990).

2.3 Datensammlung

Die Datensammlung beinhaltet neben biografischen und nebenbefundlichen Angaben eine ausführliche Erhebung aller klinisch-neurologischen Befunde, Blut- und Liquorwerte sowie bild- und histopathologische Befunde (MRT, Angiographie, Neurosonographie, Biopsiebefunde) und EEG-Auswertungen.

Das Therapieschema wurde zu Beginn unterteilt in *initial treatment* (z. B. Kortisonstoßtherapie und anschließend Cyclophosphamid) und *maintenance treatment* (z. B. Azathioprin, Rituximab, Mycophenolat Mofetil).

Ein *Relapse* wurde definiert als Verschlechterung der bekannten Symptome nach Diagnosestellung, als Wiederauftreten von bekannten oder neuen Symptomen oder als Zufallsbefund nach Kontrollbildgebung. Die *Relapse*häufigkeit- und -therapie (Therapieeskalation, Präparatwechsel) wurde jeweils dokumentiert.

Um einen Überblick über den klinischen Verlauf der zerebralen Vaskulitis und die dadurch erworbenen neurologischen Beeinträchtigungen und Einschränkungen bei den Alltagsaktivitäten zu gewinnen, wurde als Messinstrument die *Modified Rankin-Scale* (MRS, siehe Tabelle 4) zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung und bei der letzten Datenerhebung angewandt, zusätzlich zum Barthel-Index als reiner Outcome-Parameter (Sulter et al. 1999).

Bei Patienten mit unklarem Ausgang aufgrund einer auswärtigen Weiterbehandlung wurde nachträglich telefonisch der aktuelle Gesundheitszustand erfragt.

GRAD	BESCHREIBUNG
0	Keine Symptome
1	Keine relevante Beeinträchtigung: Trotz leichter Symptome können Alltagsaktivitäten verrichtet werden
2	Leichte Beeinträchtigung: Selbstversorgung ohne Hilfe möglich trotz Einschränkungen im Alltag
3	Mittelschwere Beeinträchtigung: Benötigt Alltagshilfe, kann aber ohne Hilfe gehen
4	Höhergradige Beeinträchtigung: Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen
5	Schwere Beeinträchtigung: Bettlägerig, inkontinent, benötigt durchgehend pflegerische Hilfe
6	Tod

Tabelle 4: Modifizierte Rankin-Skala, angelehnt an J.C. van Swieten et al (Swieten et al. 1988)

2.4 MRT-Protokoll

Die MRT-Bilder wurden mithilfe eines klinischen MR-Scanners erstellt (3T Skyra Magnetom, 1,5T Avanto, 1,5T Symphony oder 1,5T Sonata, Siemens, Erlangen, Deutschland). Alle untersuchten Patienten erhielten neben einem cMRT in Standardsequenzen wie FLAIR und T2-Wichtung eine TOF-MRA zur Darstellung insbesondere des Circulus Willisii und eine hochauflösende koronale spin-echo Sequenz in T1-Wichtung vor und nach Kontrastmittelgabe (Gadovist (Gd); Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany).

2.5 Statistische Analyse

Die Datensammlung der reevaluierten und bestätigten Fälle sowie die statistische Analyse wurden anonymisiert mit IBM SPSS erstellt. Ein Vergleich zwischen Angiographie- und Biopsie-Gruppe wurde je nach Art der Variable mithilfe des Mann-Whitney-U Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher durchgeführt. Gruppenunterschiede mit einem p-Wert von < 0.05 galten als signifikant. Die Datenanalyse war explorativ. Eine multiple Testung wurde nicht durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Überblick

Für den Zeitraum zwischen dem 01.01.2008 und dem 30.06.2014 wurden insgesamt 43 Patienten identifiziert, welche am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf die Diagnose einer zerebralen Vaskulitis erhielten. Darunter waren 31 Patienten mit einer PACNS (inklusive zwei Fälle mit ABRA) und 12 Patienten mit der Diagnose einer zerebralen Manifestation einer systemischen Vaskulitis.

In den folgenden Abschnitten wird zunächst ein Überblick über die Gesamtkohorte (SACNS und PACNS) geschaffen. Im Anschluss erfolgt eine detaillierte Ergebnisaufstellung der Analyse von klinischen, diagnostischen und therapeutischen Daten für die PACNS-Kohorte. Diese Gruppe wurde hinsichtlich der zur Diagnose führenden Diagnostik genauer untersucht und in zwei Gruppen unterteilt, je nachdem ob die Diagnose auf einer positiven Biopsie oder auf angiographischen Befunden basierte. Beide Gruppen wurden bezüglich Klinik, Therapie, Rückfallquoten und Outcome untersucht und miteinander verglichen.

Im Folgenden werden die Gruppen nach der zur Diagnose führenden Methode benannt: Bei positivem Biopsiefund erfolgte die Einordnung in die „Biopsie-Gruppe“. Patienten mit positivem Angiographiebefund (DSA oder MRA) aber negativem oder nicht eindeutigem Biopsiefund bzw. nicht durchgeführter Biopsie wurden der „Angiographie-Gruppe“ zugeordnet.

3.2 Überblick Gesamtkohorte und PACNS-Diagnosegruppen

Die Gesamtkohorte umfasste 43 Patienten mit einer zerebralen Vaskulitis.

Eine Aufschlüsselung des Gesamtkollektivs zeigte die unterschiedlichen Subtypen: 31 Patienten hatten eine PACNS, 12 Patienten eine zerebrale Manifestation einer systemischen Vaskulitis (SACNS).

Die 12 Patienten mit einer SACNS erhielten die Diagnose meist im Rahmen einer oftmals vorbekannten systemischen Erkrankung. Hier ließ sich folgende Unterteilung vornehmen: 3 Patienten hatten eine Großgefäßvaskulitis (LVV - 2 Takayasu-Arteriitis, 1 Riesenzellarteriitis), 2 Patienten hatten Lupus Erythematoses (SLE), 1 Patient granulomatöse Polyangiitis (GPA), 2 Patienten eine

nicht-klassifizierbare Vaskulitis und 4 Patienten Vaskulitiden infektiöser Ursache (HIV/TB, HIV/Syphilis, VZV, Lyme-Borreliose).

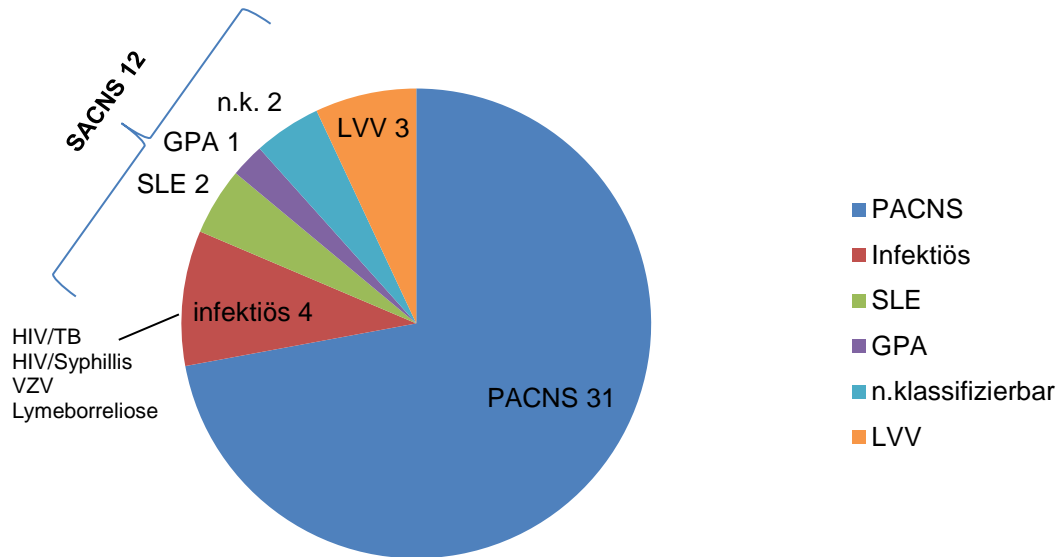


Abbildung 1: Aufteilung der Gesamtkohorte

Der Altersmedian von PACNS- und SACNS-Patienten war nahezu identisch und lag bei Patienten mit PACNS bei 44, bei Patienten mit SACNS bei 45 Jahren. Im Gesamtkollektiv war die Mehrzahl der Patienten weiblich (26/44, 60 %), ebenso bei der Unterteilung in Gruppen (PACNS: 18/31, 58 %, SACNS: 8/12, 67 %).

In der Gruppe der PACNS-Patienten erhielten 17 ihre Diagnose über eine Biopsie und ließen sich histopathologisch einordnen (s.u.). Bei 14 PACNS-Patienten war das Biopsieergebnis negativ bzw. nicht eindeutig (9/14), oder es wurde keine Biopsie durchgeführt (5/14). In diesen Fällen basierte die Diagnose auf einer konklusiven Kombination von passender Klinik mit neurologischen Symptomen, auffälliger MR-Bildgebung in Kombination mit intrakraniellen Gefäßpathologien bei Ausschluss anderer möglicher Ursachen. Angiographische Auffälligkeiten wurden bei 8 der 14 Patienten über eine konventionelle Angiographie, bei den verbliebenen 6 Patienten über eine MR-Angiographie festgestellt.

In den folgenden Analysen wurden die oben aufgeführten Diagnosegruppen innerhalb der PACNS-Kohorte miteinander verglichen, um eventuelle signifikante Unterschiede aufzudecken.

Patienten n = 31	Intrakranielle Gefäßpathologie*	Keine intrakranielle Gefäßpathologie*
Biopsie positiv n = 17	n = 2	n = 15
Biopsie negativ/unklar n = 9	n = 9 (6 DSA, 3 MRA)	n = 0
Keine Biopsie durchgeführt n = 5	n = 5 (2 DSA, 3 MRA)	n = 0

*Tabelle 5: PACNS-Kohorte, Biopsie und Gefäßbildgebung; *in Bildgebung mittels CT-Angiographie, MR-Angiographie oder digitaler Subtraktionsangiographie*

3.3 Klinische Daten PACNS

Der Altersmedian bei Patienten mit PACNS (n = 31) lag bei 44 Jahren (Streuung 15-84 Jahre). Der Anteil weiblicher Patienten überwog (n = 18, 58 %). Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der Symptome seit der Erstvorstellung, so ließ er sich in der PACNS-Kohorte in 68 % der Fälle als akut, in 32 % als chronisch-progressiv definieren. An Symptomen zeigten sich am häufigsten fokale-neurologische Defizite (n = 26, 84 %), Kopfschmerzen (n = 20, 65 %) und kognitive Defizite (n = 11, 36 %). Unter den fokalen-neurologischen Symptomen traten in 45 % der Fälle motorische (n = 14) und in 39 % sensorische Defizite (n = 12) auf, gefolgt von Aphasie (n = 10, 32 %), Ataxie (n = 9, 29 %), Gesichtsfelddefekten (n = 5, 16 %) und Dysarthrie (n = 4, 13 %). Seltener zeigten sich Symptome wie Diplopie, monokuläre oder extrapyramidale Defizite auf. 8 Patienten (26 %) litten an Krampfanfällen.

Die Datenanalyse nach Unterteilung aller PACNS-Fälle in die Gruppen „Biopsie-positiv“ vs. „Angiographie-positiv“ ergab einen vergleichbaren Altersmedian von 44 bzw. 46 Jahren. Der Vergleich der Geschlechterverteilung zeigte einen geringeren Frauenanteil in der Biopsie-Gruppe (41,2 %). In der Angiographie-Gruppe überwogen, wie auch in der Gesamtkohorte, die weiblichen Patienten (78,6 %, p = 0,067). Es zeigte sich weiterhin, dass in der Biopsie-Gruppe mehr chronisch-progressive Verläufe auftraten (47,1 % vs. 14,3 %, p = 0,068). Zudem ließen sich in dieser Gruppe gehäuft kognitive Defizite (52,9 % vs. 14,3 %, p = 0,057) sowie Krampfanfälle (35,3 % vs. 14,3 %, p = 0,240) beobachten. Gesichtsfelddefekte traten lediglich in der Biopsie-Gruppe auf (29,4 %). Die

Analyseergebnisse der weiteren klinischen Daten waren im Gruppenvergleich jeweils ähnlich und ließen keine weiteren Trends erkennen.

PACNS	Gesamt- kohorte	Biopsie- Gruppe (n = 17)	Angiographie- gruppe (n = 14)	Gruppen- ver- gleich*
Epidemiologische Daten				
Alter [y], median (range)	44,3 (14,7-84)	43,8 (14,7-84)	45,6 (31,1-63,9)	p = 0,525
weiblich, n (%)	18 (58)	7 (41,2)	11 (78,6)	p = 0,067
Klinische Symptome				
Akuter Verlauf	21 (67,7)	9 (52,9)	12 (85,7)	p = 0,068
Chronisch-progressiver Verlauf, n (%)	10 (32,3)	8 (47,1)	2 (14,3)	p = 0,068
Fokal-neurologische Defi- zite, n (%)	26 (83,9)	14 (82,4)	12 (85,7)	p = 1,000
Kopfschmerzen, n (%)	20 (64,5)	12 (70,6)	8 (57,1)	p = 0,477
Kognitive Defizite, n (%)	11 (35,5)	9 (52,9)	2 (14,3)	p = 0,057
Krampfanfälle, n (%)	8 (25,8)	6 (35,3)	2 (14,3)	p = 0,240
Gesichtsfelddefekte, n (%)	5 (16,1)	5 (29,4)	0 (0)	p = 0,048

Tabelle 6: PACNS, epidemiologische und klinische Daten im Gruppenvergleich (*Exakter Fisher-Test)

3.4 Bildgebung PACNS

Ischämische Hirninfarkte und Parenchymläsionen

Bei allen Patienten wurde eine MRT durchgeführt. Lediglich bei einem Patienten wurden die MRT-Daten aus Vorbefunden entnommen, da keine neue Bildgebung bei Erstvorstellung in unserem Haus erfolgt ist. Bei 100 % waren Auffälligkeiten vorhanden. Bei 17/31 Patienten waren bei Erstvorstellung ein oder mehrere Infarkte nachweisbar. Hierbei fiel auf, dass initiale Infarkte bei Erkrankungsbeginn in der Fallgruppe der Angiographie-positiven Patienten im Vergleich zur Biopsie-Gruppe signifikant häufiger zu finden waren (85,7 % vs. 29,4 %, p = 0,003). Erst im Verlauf der Erkrankung stieg die relative Anzahl von Infarkten auch in der Biopsie-positiven Gruppe auf 53 %. Insgesamt war dann bei 68 % der PACNS-Patienten im Erkrankungsverlauf mindestens ein Infarkt nachweisbar.

Kontrastmittelaufnahme im Gewebe, Blutungen und Mass Lesions

Bei 17 Patienten wurden parenchymal und meningeal kontrastmittelaufnehmende Läsionen (Gadolinium) gesehen. Auffallend war, dass diese Läsionen in der Biopsie signifikant häufiger auftraten als in der Angiographie-Gruppe (13/17 vs. 4/14, 76,5 % vs. 28,6 %, $p = 0,012$). Eine meningeale Kontrastmittelaufnahme sowie *mass lesions* waren ausschließlich in der Biopsie-Gruppe zu beobachten. Hämorrhagische Veränderungen waren bei 32 % der Gesamtkohorte nachweisbar. Einen Trend mit Häufung in einer der beiden Gruppen gab es nicht. Bei allen, außer einem Patienten, wurden parenchymatöse Läsionen, in der Regel T2-Hyperintensitäten, beschrieben. Dieser Patient der Biopsie-Gruppe hatte zusätzlich eine deutliche Hirnatrophie und zeigte histopathologisch eine transmurale Entzündungsreaktion lediglich der sehr kleinen Gefäße.

Gefäßstenosen und Kaliberirregularitäten

In der initialen MR-angiographischen Bildgebung waren in der Angiographie-Gruppe bei allen untersuchten Patienten Gefäßpathologien nachweisbar, in der Biopsie-Gruppe hingegen nur bei 2/17 Patienten (11,8 %, $p < 0,001$). Auch hier zeigte sich im zeitlichen Verlauf ein Anstieg der Häufigkeit von Gefäßauffälligkeiten in der Biopsie-Gruppe (10/17, 58,8 %). War der Befund pathologisch, war mehrheitlich ein multipler Gefäßbefall nachweisbar (21/24, 87,5 %). Unterschiede im Gruppenvergleich waren nicht signifikant ($p = 0,550$).

Eine konventionelle Angiographie wurde bei 11/31 PACNS-Patienten durchgeführt. Hier spiegelten sich die Ergebnisse der MRA wider: Bei 8/14 Patienten der Angiographie-Gruppe wurde zusätzlich zur MRA eine DSA durchgeführt. Alle wiesen einen vaskulitischen Befund auf. 3 Patienten der Biopsie-Gruppe erhielten eine DSA, 2 davon waren auffällig. Nachweisbar waren bei allen Patienten Stenosen der intrakraniellen Arterien. Zusätzlich wurden bei 7 Patienten klassische Kaliberschwankungen und Wandunregelmäßigkeiten beschrieben. Bei all diesen Patienten hatte bereits die nicht-invasive Gefäßdarstellung mit MRA zu einer Vaskulitis passende Befunde wie Stenosen und Kaliberschwankungen intrakranieller Arterien gezeigt. Die Diagnose wurde in diesen Fällen durch die Kombination von typischer Klinik und MRA gestellt. Gefäßpathologien waren auch im transkraniellen Ultraschall nachweisbar – auch hier war erwar-

tungsgemäß der Anteil pathologischer Befunde in der Angiographie-Gruppe signifikant höher als in der Biopsie-Gruppe (85,7 % vs. 13,3 %, $p < 0,001$).

Kontrastmittelaufnahme in der Gefäßwand

In der Angiographie-positiven Gruppe war in 10/13 Fällen die *Black-Blood*-Sequenz positiv, in der Biopsie-Gruppe initial bei keinem Patienten (76,9 % vs. 0 %, $p < 0,001$). In der Gefäßwand zeigten sich dabei stellenweise Kontrastmittelanreicherungen. In Verlaufskontrollen war diese Untersuchung auch bei 3/14 der Patienten aus der Biopsie-Gruppe positiv (21,4 %, $p = 0,007$).

PACNS	Gesamtkohorte	Biopsie-Gruppe n=17	Angiographie-Gruppe n=14	Gruppenvergleich*
MRT				
Infarkte initial, n (%)	17 (54,8)	5 (29,4)	12 (85,7)	$p = 0,003$
Infarkte im Verlauf, n (%)	21 (67,7)	9 (52,9)	12 (85,7)	$p = 0,068$
Parenchymal/ leptomeningeal CE, n (%)	17 (54,8)	13 (76,5)	4 (28,6)	$p = 0,012$
Meningeal CE, n (%)	6 (20)	6 (35,3)	0 (0) [n = 13]	$p = 0,024$
Massenläsionen	2 (6,7)	2 (11,8)	0 (0) [n = 13]	$p = 0,492$
Hämorrhagische Läsionen	10 (33,3)	8 (47,1)	2 (15,4) [n = 13]	$p = 0,042$
Parenchymläsionen (idR T2), n (%)	29 (96,7)	16 (94,1)	13 (100) [n = 13]	$p = 1,000$
IC Gefäßpathologie initial, n (%)	16 (51,6)	2 (11,8)	14 (100)	$p < 0,001$
IC Gefäßpathologie im Verlauf, n (%)	24 (77,4)	10 (58,8)	14 (100)	$p = 0,009$
Multiple IC Gefäßpathologien, n (%)	21 (87,5)	8 (80) [n = 10]	13 (92,9)	$p = 0,550$
TCD Gefäßpathologie, n (%)	14 (48,3)	2 (13,3) [n = 15]	12 (85,7)	$p < 0,001$
CE Gefäßwand initial, n (%)	0 (37,0)	0 (0) [n = 14]	10 (76,9) [n = 13]	$p < 0,001$
CE Gefäßwand im Verlauf, n (%)	13 (48,1)	3 (21,4) [n = 14]	10 (76,9) [n = 13]	$p = 0,007$

Tabelle 7: PACNS, diagnostische Daten im Gruppenvergleich (* Exakter Fisher-Test)

3.5 Laborergebnisse PACNS

Bei allen PACNS-Patienten wurde eine Liquoruntersuchung durchgeführt, bei einem Fall der Biopsie-Gruppe war eine lückenlose Datenerhebung retrospektiv nicht möglich. In 29/31 Fällen waren die Ergebnisse auffällig. Meist handelte es sich dabei um unspezifische Veränderungen, wie z. B. um eine moderate Erhöhung der Gesamteiweißkonzentration oder der Zellzahl.

Die Zellzahl war in der Biopsie-Gruppe bei 7/17, in der Angiographie-Gruppe bei 4/14 Patienten erhöht (> 4 Zellen/ μ l). Die Gesamteiweißkonzentration lag in der Biopsie-Gruppe bei 12/17, in der Angiographie-Gruppe bei 7/14 Patienten bei Werten über 500mg/dl. Bei 12 Patienten, 9 davon aus der Biopsie-Gruppe, waren oligoklonale Banden (OKB) nachweisbar. 6 mal handelte es sich um ein im Liquor isoliertes Auftreten, 3 mal um ein Auftreten sowohl im Liquor als auch im Serum. In der Angiographie-Gruppe gab es 3 Fälle mit nachweisbaren OKB, zwei davon isoliert.

Im Gruppenvergleich waren die Unterschiede nicht signifikant. Ein Trend hinsichtlich der Häufigkeit von Liquorauffälligkeiten bei Patienten der Biopsie-Gruppe war jedoch festzustellen.

Liquor	Biopsie-Gruppe n = 17	Angiographie- Gruppe n = 14	Gruppen- Vergleich
Leukozyten > 4 Zellen/μl (%)	7 (41,2)	4 (28,6)	p = 0,707*
Median, Zellen/μl (range)	25 (1-148)	26 (1-286)	p = 0,316**
Protein >500mg/dl (%)	12 (70,6)	7 (50)	p = 0,288*
Median, mg/dl (range)	737 (324-1881)	503 (205-942) [n=13]	p = 0,103**
OKB pathologisch	9 (52,9 %)	3 (21,4)	p = 0,142*
Isoliert (%)	6 (35,3)	2 (14,3)	p = 0,214*
Identisch (%)	3 (17,6)	1 (7,1)	p = 0,589*

Tabelle 8: PACNS, Liquordaten im Gruppenvergleich(* Exakter Fisher-Test **Mann Withney-Test)

Die serologische Blutuntersuchung zeigte in der Gesamtgruppe der PACNS-Patienten eine leichtgradige Erhöhung des CRP-Wertes in 19 % der Fälle (6/31), jeweils bei 3 Patienten pro Gruppe. Die BSG war ebenfalls in 19 % erhöht (4/21). Hier traten auffällige Werte nur in der Angiographie-positiven Gruppe auf.

Die Betrachtung der Antikörper in der PACNS-Gruppe ergab eine Erhöhung der ANA bei 11/30 Patienten ohne relevante Gruppenunterschiede. Meist handelte es sich um moderate, unspezifische Titer bis 1:320. In einem Fall der Biopsie-Gruppe trat ein Titer von 1:640 auf. Weitere Hinweise auf eine systemische Grunderkrankung gab es hier nicht. Die Daten der weiteren Antikörperbefunde (c-ANCA, p-ANCA) waren durchweg unauffällig.

Blut	Biopsie-Gruppe n = 17	Angiographie- Gruppe n = 14	Gruppen- vergleich
CRP \geq 5 mg/dl, n (%)	3 (17,6)	3 (21,4)	p = 1,000*
CRP [mg/dl], median (range)	5,0 (5-11)	5,0 (3-23)	p = 0,637**
BSG \geq 20 Sekunden, n (%)	0 [n = 10]	4 [n = 11]	p = 0,069*
BSG [sek], median, sek. (range)	5,0 (2-7)	11,0 (7-35)	p < 0,001**
ANA > 1:160	7 [n = 16] max. 1:640	4 max. 1:320	p = 0,275*

Tabelle 9: PACNS, Blutserologie im Gruppenvergleich *Exakter Fisher-Test **Mann Whitney U-Test

3.6 Histopathologie PACNS

In 26 Fällen der PACNS-Kohorte wurde eine Hirnbiopsie durchgeführt. Abhängig vom Befund erfolgte die Gruppeneinteilung in die „Biopsie-Gruppe“ bzw. in die „Angiographie-Gruppe“. 17 Patienten zeigten einen eindeutig vaskulitischen Befund. 9 Patienten der Angiographie-Gruppe wurden biopsiert. Die Befunde waren in 5 Fällen unspezifisch (u. a. Astro-/Mikrogliose, Hirnparenchymnekrose, Leptomeningealfibrose, unspezifische perivaskuläre Infiltrate) und in 4 Fällen unauffällig ohne pathologische Veränderungen.

3 der 17 Patienten mit positiver Biopsie bekamen bereits vor der Biopsie eine immunsuppressive Medikation. Die Biopsietechnik war in 8 Fällen offen und in 5 Fällen stereotaktisch. In den verbleibenden 4 Fällen war retrospektiv die Technik nicht mehr eruierbar.

Die 17 eindeutig vaskulitischen Befunde ließen sich wie folgt klassifizieren:

2 Patienten hatten eine granulomatöse PACNS, 6 Patienten eine lymphozytäre PACNS und 2 Patienten zeigten ein nekrotisierendes Muster. Bei 2 weiteren

Patienten war eine β -Amyloid-assoziierte Angiitis nachweisbar (ABRA). 5 Proben waren vom Mischtyp und nicht einer der oben genannten Kategorien zuzuordnen.

Bei 13 Patienten war eine Bestimmung des betroffenen Gefäßtyps möglich: 2 Patienten zeigten Auffälligkeiten der kleinen meningealen, ein Patient der kleinen parenchymalen Arterien. In 7 Fällen handelte es sich um eine Kombination mehrerer kleiner Gefäßtypen. 3 Patienten hatten in diesem Probenbereich keine Pathologien. Zusätzlich waren bei 9 Patienten Schädigungen der Gefäßintima nachweisbar, meist eine Kombination aus fibrinoider Nekrose, Unterbrechung oder Hyperplasie der Intima.

Eine Relation zwischen histopathologischem Subtyp und Klinik war nicht erkennbar.

Biopsie		n=26
Befundmuster (Patienten)		
Lymphozytär		6
Granulomatös		2
Nekrotisierend		2
ABRA		2
Gemischt		5
Unspezifisch		5
Keine Pathologie		4

Tabelle 10: PACNS, histopathologisches Befundmuster

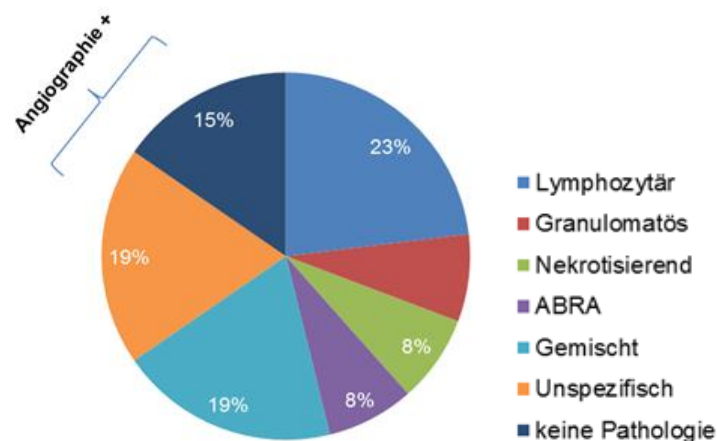


Abbildung 2: PACNS, histopathologisches Befundmuster

3.7 Medikamentöse Behandlung

Die initiale medikamentöse Behandlung der PACNS-Patienten bestand bei 20/31 Patienten aus einer intravenösen Kortisonstoßtherapie über 3-5 Tage mit einer Dosis von durchschnittlich 1000 mg/Tag in Kombination mit einer anschließenden Immunsuppression mit Cyclophosphamid (750mg/m² KOF) alle vier Wochen über sechs Monate. 3 Patienten erhielten bei ausbleibendem Leukozytenadir ab der zweiten Gabe 1000 mg/m²KOF. 5 Patienten erhielten initial ausschließlich eine Kortisonstoßtherapie. 2 dieser Patienten bekamen anschließend an einen Rückfall Cyclophosphamid. Weitere 4 Patienten wurden mit oralen Kortikosteroiden und Cyclophosphamid behandelt (20-80 mg/Tag). 1 Patient erhielt kein Kortison und wurde ausschließlich mit zwei Gaben Cyclophosphamid behandelt. Danach erfolgte eine Umstellung auf Rituximab (1000 mg) bei sich einstellender Hepatopathie. 1 Patient wurde mit einer Kortisonstoßtherapie und anschließend mit MTX behandelt.

24/31 Patienten erhielten direkt nach erfolgter Diagnostik eine immunsuppressive Therapie. Die restlichen 7 Patienten wurden aufgrund unklarer Diagnose zu Beginn verzögert behandelt.

Eine Erhaltungstherapie wurde in den meisten Fällen mit oralen Glukokortikoiden in Form von Prednisolon in ausschleichender Dosis beginnend mit 1 mg/kg/Tag durchgeführt (21/31). Im weiteren Verlauf wurde bei 13 Patienten mit einer langfristigen Immunsuppression mit MTX in der Standarddosis von 20-25 mg/Woche, bei 7 Patienten mit Azathioprin (50-300 mg/Tag), bei 10 Patienten mit Mycopholat Mofetil (1,5-2 g/Tag) und in 3 Fällen mit Rituximab (1000 mg) begonnen. 1 Patient bekam Cyclophosphamid per os (150 mg/Tag), ein weiterer nacheinander i.v.-Immunglobuline, Leflunomid und Tocilizumab. 4 Patienten der Biopsie-Gruppe erhielten nacheinander unterschiedliche Präparate aufgrund von *non-responding*. 25 Patienten wurden sekundärprophylaktisch mit Aspirin oder mit einer dualen Plättchenhemmung mit Aspirin und Clopidogrel versorgt.

3.8 Rückfälle PACNS

17 Patienten der PACNS-Kohorte erlitten mindestens einen Rückfall. In der Biopsie-Gruppe 71 % (n = 12), in der Angiographie-Gruppe 36 % (n = 5), p = 0,076.

Der erste Rückfall trat in der Biopsie-Gruppe durchschnittlich 309 Tage (*Range* 24-1233 Tage), in der Angiographie-Gruppe 90 Tage (*Range* 4-294) nach der Erstvorstellung auf. In der Biopsie-Gruppe war der erste Rückfall bei 7 Patienten (58 %) definiert durch neue Bildbefunde. 4 weitere Patienten zeigten zusätzlich eine Verschlechterung der bekannten Symptome. 1 Patient litt ausschließlich an einer neu aufgetretenen Armparese ohne bildbefundliches Korrelat. In der Angiographie-Gruppe war der erste Rückfall in 3 Fällen durch neue Bildbefunde und klinische Symptome definiert. 2 weitere Fälle wiesen entweder einen neuen Bildbefund oder eine klinische Veränderung auf.

Die therapeutische Konsequenz nach dem ersten Rückfall war entweder ein erstmaliger Therapiebeginn mit Kortisonstoß- und anschließender Cyclophosphamidtherapie (n = 5), eine Dosissteigerung bzw. Wiederholung der initialen Therapie (n = 5, erneute Kortisonstoßtherapie und ggf. ein zusätzlicher Zyklus Cyclophosphamid) oder ein neues Medikament (n = 3). In 4 Fällen wurde keine Änderung des ursprünglichen Therapieschemas vorgenommen. 9 Patienten erlitten einen zweiten Rückfall: Auch hier wurde in 7 Fällen die initiale Therapie wiederholt.

Die Rückfallhäufigkeit war in den beiden Gruppen unterschiedlich und ist im Folgenden in Rückfälle/Patient ausgedrückt: Dabei traten in der Biopsie-Gruppe insgesamt 34 Rückfälle auf (2 Rückfälle/Patient) und in der Angiographie-Gruppe 12 Rückfälle (0,9 Rückfälle/Patient). Eine Unterteilung der Gruppen nach Geschlecht ergab ein gehäuftes Auftreten von wiederholten Rückfällen bei männlichen Patienten: 24 Rückfälle in der Biopsie-Gruppe sowie 7 in der Angiographie-Gruppe betrafen Männer (2,4/Patient bzw. 2,3/Patient).

Im Vergleich dazu erlitten 10 Frauen der Biopsie-Gruppe und 5 Frauen der Angiographie-Gruppe Rückfälle (1,4/Patient bzw. 0,5/Patient).

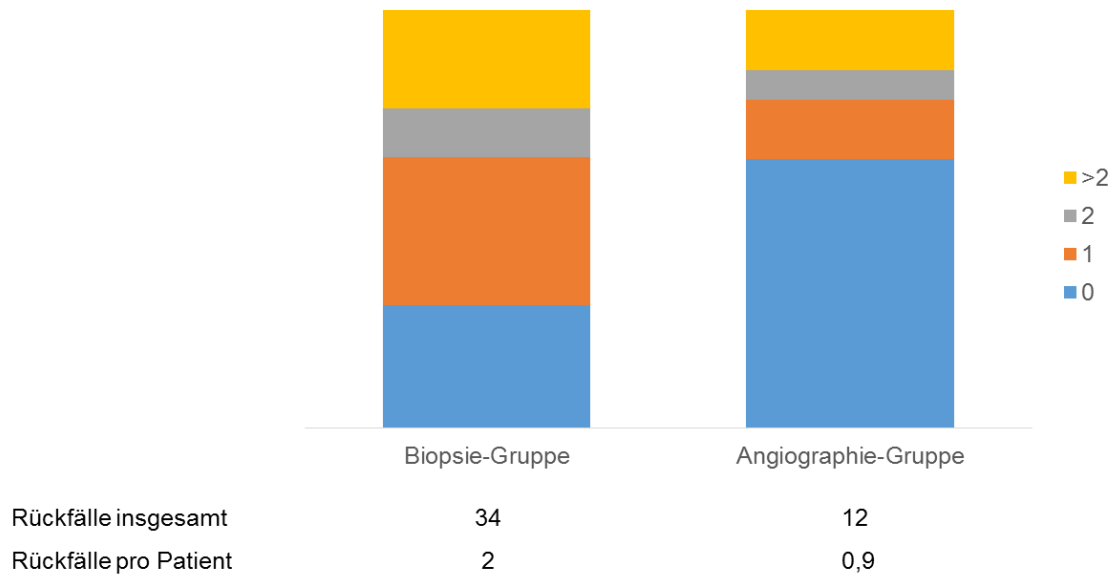


Abbildung 3: PACNS, Rückfälle im Gruppenvergleich

3.9 Outcome

Zum Zeitpunkt des zuletzt dokumentierten Aufenthalts der Patienten wurde abschließend anhand der *Modified Rankin-Scale* und des Barthel-Index der Gesundheitszustand und der Grad der Beeinträchtigung beurteilt. Bei unklaren Befunden oder zeitlich weiter zurückliegenden Informationen wurde zusätzlich eine telefonische Befragung der Patienten/Angehörigen durchgeführt. In 3 Fällen war eine abschließende Erhebung nicht möglich.

Der Zeitpunkt des *Follow-ups* in der Gesamtkohorte der PACNS-Patienten lag bei durchschnittlich 22 Monaten nach Erstvorstellung. Ein Vergleich der Gruppen zeigte bei den Biopsie-positiven Patienten häufiger eine Verbesserung (n = 7, 43,8 %) oder Verschlechterung (n = 5, 31,3 %) des MRS, wohingegen der MRS der Angiographie-positiven Patienten zum größten Teil unverändert zur Erstvorstellung blieb (n = 7, 58,3 %).

Bei genauerer Betrachtung zeigte sich, dass bei 7 Patienten der Angiographie-Gruppe (n = 12) der MRS unverändert blieb. In zwei Fällen (16,7 %) verbesserte und in 3 Fällen (25 %) verschlechterte er sich. In der Biopsie-Gruppe blieb der MRS bei nur 4 Patienten (25 %) unverändert, 7 zeigten einen besseren (43,8 %) und 5 (31,3 %) einen schlechteren Wert als bei initialer Vorstellung.

Die Patienten mit MRS-Verschlechterung waren in der Biopsie-Gruppe in 4 von 5 Fällen männlich und wiesen in 3 Fällen histopathologisch eine lymphozytäre Vaskulitis auf. In der Angiographie-Gruppe waren im Vergleich dazu 2/3 der Fälle weiblich. Die bei 2 Patienten erfolgte Biopsie zeigte keine Pathologie. Unter den Patienten, deren MRS sich mit 3 Punkten deutlich verbesserte, waren beide ABRA-Patienten. Weitere klinische oder diagnostische Parameter ergaben keine Korrelation in Bezug auf das Outcome.

Im *Follow-up*-Zeitraum starben zwei Patienten. Beide Patienten waren aus der Biopsie-Gruppe und präsentierten klinisch eine rasche Symptomprogredienz im zeitlichen Verlauf. Es zeigten sich diagnostisch ein pathologischer Liquor (Eiweiß- und Leukozytenerhöhung) und im MRT bilaterale Parenchymläsionen mit Kontrastmittelaufnahme. Der Biopsiebefund beschrieb jeweils transmurale Infiltrate mit Gefäßschädigung. Die histopathologische Klassifizierung war einmal eine Vaskulitis vom lymphozytären und einmal vom granulomatösen Typ (siehe 4 - Kasuistik). Todesursache war jeweils eine akute Verschlechterung der Symptomatik unter immunsuppressiver Therapie in Form eines Rückfalls mit neuen Läsionen im MRT bzw. neuen Stenosen in der CT-Angiographie. Zwischen Erstvorstellung und Tod lagen bei Patient 1 ca. 220 Wochen, bei Patient 2 ca. 19 Wochen. Zur besseren Übersicht wurden zwei MRS-Gruppen gebildet: Gruppe 1: Patienten, deren MRS sich im Krankheitsverlauf verbesserte oder unverändert blieb (deltaMRS 0 oder -1 bis -3). Gruppe 2: Patienten, deren MRS sich im Krankheitsverlauf verschlechterte (deltaMRS +1 bis +4):

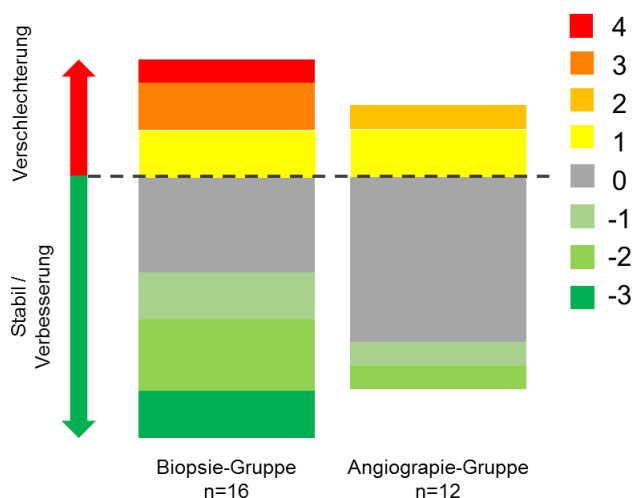


Abbildung 4: PACNS, Outcome (MRS) im Gruppenvergleich

4 Kasuistik

4.1 Anamnese

Ein 24-jähriger männlicher Patient stellte sich mit einem seit einer Woche bestehenden beidseitigem Schläfenkopfschmerz, Koordinationsstörungen, Gangunsicherheit und kognitiven Defiziten sowie einer seit ca. 8 Wochen bestehenden gastrointestinalen Symptomatik in Form von Übelkeit und Erbrechen in der Zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf vor. 5 Monate zuvor litt der Patient unter einem fieberhaften Infekt mit anschließend ungewolltem Gewichtsverlust von 10 kg bis zum Vorstellungstag. In der weiteren Vorgeschichte gab es keine relevanten Vorerkrankungen, insbesondere keine bekannte chronische, autoimmune oder infektiöse Systemerkrankung.

4.2 Diagnostik

Die initiale klinisch-neurologische Untersuchung zeigte eine deutliche Stand- und Gangunsicherheit und eine ungerichtete Fallneigung im Rombergversuch. Die Pyramidenbahnzeichen waren positiv, die Funduskopie zeigte Papillenödeme beidseits. Die internistische Untersuchung war unauffällig, Fieber hatte der Patient nicht.

Im Vorfeld war bereits eine neurologische Vorstellung in einem anderen Krankenhaus erfolgt. Dort waren eine lympho-monozytäre Pleozytose im Liquor sowie eine ausgeprägte Marklagerveränderung im MRT auffällig. Die erneute Liquorpunktion zeigte ebenfalls eine Leukozytose (142 Zellen/ml) und eine Erhöhung des Gesamtproteins (1623 mg/dl). Oligoklonale Banden waren isoliert im Liquor nachweisbar. Die Erreger-, Autoimmun- und Lymphomdiagnostik blieb in Blut und Liquor unauffällig.

4.3 Verlauf

Es erfolgte eine sofortige Anbehandlung mit Aciclovir und Ceftriaxon bis zum Ausschluss einer Meningoencephalitis bei Eingang eines diesbezüglich negativen Liquorbefundes. Unter der Verdachtsdiagnose einer Leukodystrophie (mitochondriale gastrointestinale Encephalomyelopathie) wurde eine Muskelbi-

opsie durchgeführt und der Patient in stabilem aber gleichbleibendem Zustand in eine Anschlussrehabilitation entlassen.

Ca. 2 Monate später kam es während des Reha-Aufenthaltes zu einer Sehverschlechterung, Kraftminderung und zeitlichen sowie personenbezogenen Desorientierung, woraufhin die Indikation zu einer Biopsie gestellt wurde.

Biopsie: 2,5 Monate nach Erstvorstellung wurde stereotaktisch im rechten Frontallappen biopsiert, zuvor war keine immunsuppressive Therapie erfolgt. Die neuropathologische Befundung ergab das Bild einer zerebralen Vaskulitis mit deutlich granulomatöser Komponente.

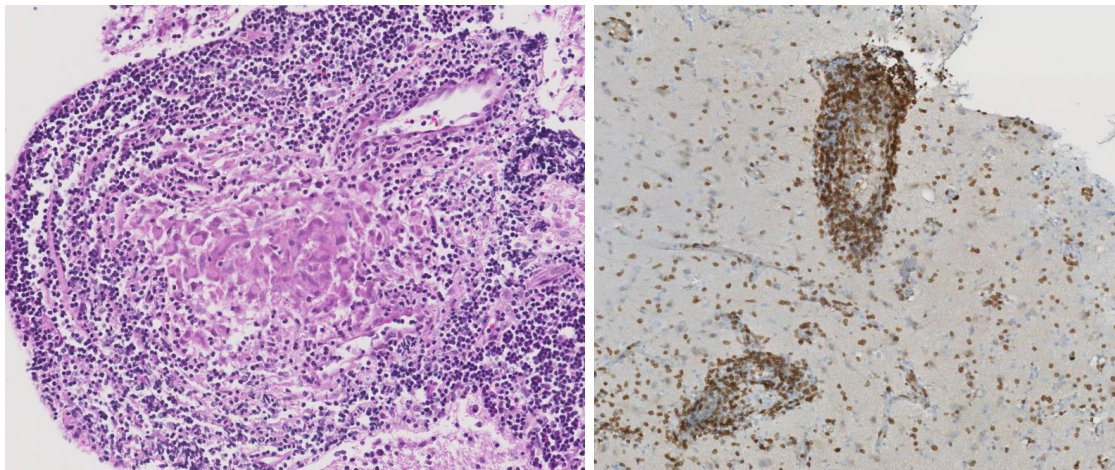


Abbildung 5: Granulomatöse Vaskulitis, Quelle: Dr. med. Jakob Matschke, Institut für Neuropathologie, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf)

Es wurde eine immunsuppressive Therapie mit einem initialen Kortisonstoß (Methylprednisolon 3 Tage 1000 mg/Tag i.v.) und anschließender Oralisierung (1 mg/kgKG), über 6 Wochen ausschleichend, begonnen. Parallel begann man einen Zyklus mit Cyclophosphamid (750 mg/m²KOF) mit vierwöchentlicher Gabe.

Rückfall 1: 2 Wochen nach der zweiten Cyclophosphamidgabe kam es zu Übelkeit, Erbrechen und einer neu aufgetretenen Armparese sowie einer Mundastschwäche links. In der MR-Bildgebung waren keine neuen Auffälligkeiten nachweisbar (V.a. TIA, Status migränosus).

Rückfall 2: Eine weitere Woche später erfolgte die notfallmäßige Vorstellung in einem externen Krankenhaus mit Vigilanzminderung und V. a. stattgehabten Krampfanfall. In der klinisch-neurologischen Aufnahmeuntersuchung impo-

nierten eine Blickwendung mit Nystagmus nach links, Anarthrie, spastische Hemiparese rechts und Myoklonien. Es erfolgte die Verlegung des intubierten Patienten ins UKE.

Im weiteren Verlauf entwickelte der Patient trotz maximaler intensivmedizinischer Behandlung einen nicht beherrschbaren Hirndruck (85 mmHg) und weite Pupillen und verstarb 3 Tage später.

5 Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Daten von 31 Patienten mit der Diagnose einer primären Angiitis des zentralen Nervensystems ausgewertet. Alle Patienten erhielten diese Diagnose am Universitätskrankenhaus Eppendorf in einem Zeitraum von 6,5 Jahren. Das entspricht einer mittleren Häufigkeit von 5 Neudiagnosen einer PACNS pro Jahr.

Zur Diagnosestellung wurden die Kriterien von Calabrese und Mallek (Calabrese & Mallek 1988) angewandt, um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten zu diesem Krankheitsbild zu gewährleisten. Wie von Birnbaum und Hellmann empfohlen (Birnbaum & Hellmann 2009), wurde die Kombination aus einem pathologischen cMRT und entzündlichem Liquor bei allen Patienten erfüllt. Nicht eindeutige Fälle oder Differenzialdiagnosen, wie das reversible Vasokonstriktionssyndrom oder durch Arteriosklerose bedingte neurologische Defizite, wurden anhand anamnestischer und diagnostischer Konstellationen ausgeschlossen. Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen ein *follow-up*-Zeitraum von mindestens sechs Monaten vorlag. Betrachtet wurden Parameter zu Klinik, Diagnostik, Therapie, *Relapse* und *Outcome*. Dabei zeigten sich Unterschiede in der Konstellation der Befunde, insbesondere in der zerebralen Bildgebung wie auch im klinischen Verlauf, welche die Hypothese zweier unterschiedlicher Typen der primären Angiitis des ZNS untermauern (Salvarani et al. 2015).

In den nachfolgenden Unterpunkten dieses Kapitels werden die Ergebnisse der Untersuchungen in Teilabschnitten mit anderen Studienergebnissen verglichen und diskutiert.

5.1 Klinische Daten

Das mediane Alter der Patienten im Gesamtkollektiv betrug bei Diagnosestellung 44 Jahre (*Range* 15 bis 84 Jahre) und lag damit im Bereich der in der Literatur berichteten Werte. Dieses Ergebnis unterstreicht die Beobachtung, dass die PACNS eine Erkrankung des mittleren Lebensalters ist (Salvarani et al. 2007, mittleres Alter 47 Jahre, *Range* 17-84 Jahre). Die Geschlechterverteilung vor Gruppenaufteilung zeigte in dieser Dissertation ein leichtes Überwiegen von weiblichen Patienten (18:13), was ähnlich auch in einigen früheren Studien be-

schrieben ist (Salvarani et al. 2007; MacLaren et al. 2005). In älteren Studien zeigte sich eher eine leichte Männerdominanz (Calabrese & Mallek 1988; Lie 1992) bzw. ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis (Moore & Richardson 1998). Im Gruppenvergleich waren die Biopsie-positiven Patienten hingegen häufiger männlich (10:7), Angiographie-positive Patienten überwiegend weiblich (11:3). Auch bei Salvarani et al. wurde diese gegenläufige Verteilung und der deutlich höhere Frauenanteil bei den durch Angiographie diagnostizierten Vasculitiden beobachtet (Salvarani et al. 2007). Aber weder frühere Daten noch unsere Analyse liefern eindeutige Hinweise darauf, welche Faktoren diesem Geschlechterunterschied zugrunde liegen könnten.

Der Vergleich der Biopsie- und der Angiographie-Gruppe ergab bezüglich der Symptompräsentation und des initialen Verlaufs keine klaren Unterschiede. Tendenziell waren aber bei Biopsie-positiven Patienten ein chronisch-progressiver Verlauf (47,1 % vs. 14,3 %, $p = 0,068$) sowie kognitive Defizite (52,9 % vs. 14,3 %, $p = 0,075$) und Krampfanfälle (35,3 % vs. 14,3 %, $p = 0,24$) häufiger zu beobachten. Eine Häufung kognitiver Defizite in der Gruppe von Biopsie-positiven Patienten beschreiben auch Salvarani et al. in ihrem *Update* der Mayo-Clinic-Studie: Dort litten signifikant mehr Biopsie-positive Patienten an einer kognitiven Dysfunktion. Zusätzlich kam man dort zu dem Ergebnis, dass Patienten der Angiographie-Gruppe öfter an einer Hemiparese, einem persistierenden neurologischen Defizit oder *Stroke*, TIA oder Gesichtsfelddefekten litten, während die weiteren klinischen Daten im Gruppenvergleich ausgeglichen waren (Salvarani et al. 2015). In beiden Gruppen unserer Studie waren initiale Symptome meist Kopfschmerzen (65 %), fokalneurologische (v. a. motorische) Defizite (84 %) und kognitive Dysfunktion (36 %). Ähnliche Häufigkeiten sind verbreitet auch in der Literatur zu finden (Salvarani et al. 2015; Oon et al. 2013; Hajj-Ali & Calabrese 2014; Berlit & Kraemer 2014). Diese Ergebnisse bestätigen die Erfahrungen aus der bisherigen Literatur, dass die klinischen Symptome bei PACNS unspezifisch und im folgenden diagnostischen Prozess lediglich hinweisgebend auf eine neurologische Genese sind und eine erste nähere Einordnung im differenzialdiagnostischen Spektrum liefern können. Sie ermöglichen jedoch keine Diagnosestellung.

5.2 Diagnostik

5.2.1 Bildgebung

In der Auswertung von MRT-, Angiographie- und Neurosonographiebefunden zeigten Biopsie-positive Patienten seltener manifeste Infarktläsionen oder Gefäßauffälligkeiten wie Kaliberschwankungen und Wandverdickungen, wohingegen Patienten der Angiographie-Gruppe häufig Pathologien in mehreren Gefäßen und kontrastmittelanreichernde Gefäßwandverdickungen vorwiesen.

Ischämische Hirninfarkte und Parenchymläsionen: Über beide Gruppen hinweg zeigten 100 Prozent der parenchymalen MRT-Bilder unserer Studie pathologische Befunde, deckungsgleich mit Angaben aus der Literatur, welche über eine Sensitivität von 90-100 Prozent berichten (Birnbaum & Hellmann 2009; Salvarani et al. 2007). Im Gruppenvergleich zeigten sich hier deutliche Unterschiede: 85 % der Angiographie-positiven und nur 29 % der Biopsie-positiven Patienten zeigten in der initialen cMRT ischämische Hirninfarkte ($p = 0,004$). Vergleichbare Ergebnisse kommen aus einer 2015 publizierten Fallserie, in welcher bei PACNS-Patienten mit einer positiven Hirnbiopsie seltener Infarkte, dafür aber häufiger leptomeningeale Kontrastmittelaufnahmen nachweisbar waren (Salvarani et al. 2015). Diese Beobachtung stützt auch die Einschätzung von Hajj et al., laut derer bei Angiographie-positiven PACNS-Patienten mit negativer Biopsie ein vaskulitischer Befall mittlerer bzw. größerer Gefäße zugrunde liegt, deren Infarktareale im MRT beispielsweise durch T2-Hyperintensitäten detektierbar sind (Hajj-Ali et al. 2011). Gleiches wurde bei der ZNS-Vaskulitis im Kindesalter beobachtet (Twilt & Benseler 2016). Zwei Patienten unserer Kohorte wiesen im MRT Massenzustände auf, beides Patienten der Biopsie-Gruppe. Auch dieses Phänomen wurde bereits von Molloy et al. vorab als ein seltener Befund bei Biopsie-positiver PACNS beschrieben, die den Ausschluss anderer, häufigerer Ursachen von Massenzuständen verlangt (Molloy et al. 2008).

Gefäßdarstellung (DSA/MRA): Alle Patienten der Angiographie-positiven Gruppe zeigten definitionsgemäß Auffälligkeiten in der MRA oder DSA. Dagegen zeigten sich nur bei 2/17 Patienten der Biopsie-Gruppe in der initialen Gefäßdarstellung pathologische Veränderungen. In vorherigen Fallserien war dieser Anteil höher, aber dennoch zeigte sich ein klares Verhältnis: Vollmer et al. beschrieben in 56 % der biopsisch gesicherten granulomatösen PACNS-Fälle Pa-

thologien in der Gefäßbildgebung. Davon waren allerdings nur 27 % vaskulitisverdächtig (typische Kaliberschwankungen und Perlschnurmuster), was die geringe Spezifität dieser Untersuchung unterstreicht (Vollmer et al. 1993). Bei Alrawi et al. zeigten sich in einer Datenanalyse von 14 bioptisch gesicherten Patienten bei 4 Patienten katheterangiographisch und bei 1 Patienten MR-angiographisch multisegmentale Stenosen (5/14, 35,7 %). Salvaranis *Update-Studie* beschreibt bei 8 von 24 (33,3 %) Biopsie-gesicherten Vaskulitispatienten auch Pathologien in der DSA. Bei den 16 verbliebenen Patienten war der Gefäßbefund unauffällig (Salvarani et al. 2015). Falsch-negative Befunde der Angiographie bei bioptisch sicher identifizierter ZNS-Vaskulitis unterstützen die Annahme, dass es sich hierbei um einen Befall der kleinen, bioptisch zugänglichen aber angiographisch nicht detektierbaren, parenchymalen/leptomeningealen Arterien und Arteriolen handelt (Salvarani et al. 2012). Das Auflösungsvermögen ist bei Gefäßen mit einem Durchmesser kleiner als 500 µm begrenzt. Handelt es sich also um eine Kleingefäßvaskulitis ohne Mitbefall größerer Gefäße, so ist eine angiographische Darstellung bisweilen nicht möglich und die Sensitivität der Angiographie bei dieser Vaskulitisentität ist gering (Hajj-Ali et al. 2011).

Eine mögliche Erklärung für den höheren Anteil an Gefäßauffälligkeiten bei biopsiegesicherten Vaskulitiden in anderen Studien verglichen mit unseren Ergebnissen liegt darin, dass bei einem Großteil unserer mittels positiver Biopsie diagnostizierten Patienten anstelle einer DSA ausschließlich eine MRA durchgeführt wurde, deren Sensitivität in der Literatur als geringer als die der konventionellen Angiographie bekannt ist. Vor allem die Gefäße des hinteren Stromgebiets und der peripheren Äste werden MR-angiographisch schlecht dargestellt, was eine höhere Rate an falsch-negativen Ergebnissen erwarten lässt (Demaerel et al. 2004; Eleftheriou et al. 2010). Ein Beispiel dafür ist die Salavarani-Studie mit 101 Patienten, von denen 52 gesicherte Vaskulitispatienten mit auffälliger DSA zusätzliche eine MRA erhielten – 8 Patienten fielen durch das Raster und wurden als unauffällig befundet (Salvarani et al. 2007). Allerdings sind die Daten hierzu widersprüchlich, wie die Auswertungen einer anderen Arbeit zeigen: Eine konventionelle Angiographie bringt gegenüber einer MR-Angiographie keine relevanten Erkenntnisse, wenn in der MRA mindes-

tens 2 Stenosen in mindestens 2 getrennten vaskulären Versorgungsgebieten nachgewiesen wurden (Demaerel et al. 2004).

Wie beschrieben nahm die Häufigkeit von angiographisch nachweisbaren Pathologien in der Biopsie-positiven Gruppe im zeitlichen Verlauf deutlich zu (2/17→10/17). Eine mögliche Erklärung ist ein initialer Befall der distalen kleinen Gefäße und einer räumlichen Ausbreitung nach proximal.

Gefäßwände: Die große Mehrzahl (85 %) der Angiographie-positiven Patienten unserer Studie zeigten in der *Black-Blood*-Sequenz eine Kontrastmittelanreicherung der Gefäßwand. In der Biopsie-Gruppe gab es diesbezüglich initial keine Auffälligkeiten, erst im Verlauf waren bei 3/14 dieser Patienten Aufhellungen nachweisbar (räumliche Dispersion im zeitlichen Verlauf, s. o.). In vorangegangenen Studien kristallisierte sich diese Methode der Gefäßwanddarstellung als sensitiver Marker für entzündliche Veränderungen heraus und erlaubte die Darstellung von Gefäßwandveränderungen auch in Fällen, wo eine Biopsie ohne pathologischen Befund blieb. Jedoch ist die Unterscheidung zwischen Vaskulitis und Arteriosklerose sowie intrakraniellen Gefäßdissektionen oder Moyamoya weiterhin nicht sicher möglich (Pfefferkorn et al. 2013; Swartz et al. 2009). Beim RCVS hingegen wird in der Regel kein Kontrastmittel aufgenommen, so dass hier der Bildbefund bei der Differenzierung hilfreich ist und den weiteren diagnostischen Prozess beeinflussen kann (Pfefferkorn et al. 2013; Mandell et al. 2012; Mossa-Basha et al. 2015). Die Beurteilung der Gefäßwände durch diese neuen *High-Resolution-Vessel-Imaging*-Techniken kann also bei ZNS-Vaskulitiden mit Befall größerer und/oder einzelner Gefäße also durchaus hinweisgebend, wegen der geringen Sensitivität bei vorrangigem Befall der kleinen Gefäße aufgrund falsch-negativer Befunde aber auch irreführend sein.

5.2.2 Labor

Liquor: In der Analyse der Liquordaten erhielten wir keine signifikanten Unterschiede in der Gruppenunterteilung. In 94 Prozent aller Fälle gab es Auffälligkeiten, meist in unspezifischer Form von leicht erhöhten Leukozyten- und Proteinkonzentrationen, vergleichbar mit Literaturangaben und Ergebnissen anderer Studien (Berlit 2009; Salvarani et al. 2007). Somit liegt auf der einen Seite die Bedeutung der Liquordiagnostik nicht im prädiktiven Wert, sondern eher im Ausschluss von Differenzialdiagnosen und in der Möglichkeit zur Diffe-

renzierung von PACNS und RCVS, wo sich in der Regel keine Auffälligkeiten im Liquor zeigen. Auf der anderen Seite erlaubt die Routineanalyse in Kombination mit serologischer, molekulargenetischer oder zytologischer Diagnostik die Abgrenzung zu Erreger-assoziierten Vaskulitiden oder systemischen Erkrankungen (Hajj-Ali & Calabrese 2014).

Blut. Die blutserologischen Daten zeigten, wenn überhaupt, unspezifische und nur leichtgradige Veränderungen, wie einen geringfügig erhöhten ANA-Titer bei einem Teil der Patienten, ohne dass diese diagnostisch wegweisend waren und ohne Unterschied zwischen den Gruppen. In der Literatur gibt es verschiedene Aussagen: Moore und Richardson setzen die Abwesenheit von Entzündungsmarkern im Blut voraus (Moore & Richardson 1998). Bei Block und Reith ist eine negative Vaskulitisserologie maßgeblich, um die Diagnose einer isolierten ZNS-Vaskulitis stellen zu können (Block & Reith 2000). Im Vergleich dazu teilen viele Autoren die Ansicht, dass systemische Entzündungszeichen und geringfügig erhöhte ANA-Titer im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion auftreten können, ohne dass dies die Diagnose einer PACNS ausschließt (Schmidley 2008; MacLaren et al. 2005). Unsere Daten stützen die Annahme, dass unspezifische Veränderungen der Entzündungsparameter und Antikörpertiter im Blut bei weiterhin fehlenden Zeichen systemischer Manifestationen (Haut, Gelenke, Organe) nicht von dem Verdacht einer PACNS wegführen sollten.

Insgesamt ist die ausführliche Erhebung von Laborwerten (Blut und Liquor) trotz der geringen Spezifität unabdingbar, um Differenzialdiagnosen auszugrenzen und die Indikation für eine eventuelle invasive Diagnostik (Angiographie, Biopsie) in der Zusammenschau mit bildgebenden Befunden stellen zu können.

5.2.3 Histopathologie

26 der 31 PACNS-Patienten wurden hirnbioptiert. Bei 17 Patienten wurde die Diagnose auf der Basis der Biopsie gestellt. Die weiteren 9 Patienten zeigten keine vaskulitistypischen Auffälligkeiten und wurden aufgrund angiographischer Befunde der Angiographie-Gruppe zugeordnet. 5 dieser Patienten zeigten dabei histopathologisch unspezifische Veränderungen, wie sie im Rahmen eines vorherigen ischämischen Ereignisses auftreten können, die jedoch keine Rückschlüsse auf eine zugrundeliegende zerebrale Vaskulitis erlauben.

Im Vergleich mit den Angaben aus der bislang größten Kohortenstudie von Salvarani et al. lassen sich ähnliche Ergebnisse darstellen: Dort waren bei 63 % (29/47 + 2 post mortem) der biopsierten Patienten vaskulitistypische Veränderungen zu finden. Alrawi et al. wiesen bioptisch bei lediglich 17 von 61 Patienten (28 %) zweifelsfrei eine PACNS nach. Bei weiteren 24 Patienten wurden jedoch alternative Diagnosen, wie u. a. infektiöse Enzephalitis, primäres ZNS-Lymphom, Hirnabszess oder Multiple Sklerose, diagnostiziert, so dass die Grundgesamtheit der untersuchten Patienten offensichtlich eine andere ist (Alrawi et al. 1999). Hinsichtlich der histopathologischen Klassifizierung werden Unterschiede deutlich: Bei Salvarani et al. wiesen 18 Patienten eine granulomatöse Vaskulitis auf und stellten somit die größte Gruppe dar, gefolgt von 8 lymphozytären und 5 nekrotisierenden Vaskulitiden (Salvarani et al. 2007). In unserer Studie war am häufigsten die lymphozytäre Vaskulitis vertreten (6/17), jeweils 2 Patienten zeigten ein granulomatöses, nekrotisierendes oder ABRA-Muster. 5 Patienten waren nicht eindeutig klassifizierbar. Genau wie bei uns gab es in der Arbeit von Salvarani keine Relation zwischen histopathologischem Typ und Klinik.

5.2.4 Befundmuster

Als mögliche Erklärung dieser Ergebnisse kommt, wie bereits oben beschrieben (5.2.1), der schwerpunktmäßige Befall von Arterien unterschiedlicher Gefäßgröße im Rahmen der Vaskulitis bei den verschiedenen Patientengruppen in Betracht. In der Biopsie nachweisbare Vaskulitiden zeigen eine Entzündung der kleinen, peripheren und somit oberflächlichen Gefäße, die die parenchymale Oberfläche bzw. leptomeningeeales Gewebe erreichen. Die Auflösung der angiographischen Techniken begrenzt die Darstellung dieser Biopsie-positiven Vaskulitiden mittels MRA und DSA, so dass diese häufig ohne pathologischen Befund bleiben.

Somit konnten wir mit unseren Ergebnissen die Hypothese der Existenz zweier Subtypen primärer Vaskulitiden des ZNS stützen (Biopsie-positiv mit dem Befall kleiner Gefäße vs. Angiographie-positiv mit dem Befall größerer Gefäße), wie sie bereits kürzlich beschrieben wurde (Salvarani et al. 2015). Auch dort ließen sich anhand der klinischen Präsentation, der Bildbefunde (Infarkte, Stenosen) und des histopathologischen Musters zwei verschiedene Entitäten iden-

tifizieren. Denkbar ist, dass diese Konstellation der Befunde in erster Linie abhängig von der Größe der in frühen Phasen befallenen Gefäße ist und es im späteren Krankheitsverlauf durch eine räumliche Dissemination der vaskulitischen Läsionen zum Auftreten von Mischtypen mit einer breiten pathophysiologischen Varianz kommt.

Verbreitet ist die Empfehlung, bei Patienten mit dem Verdacht auf eine PACNS nach Ausschöpfung der weiteren, weniger invasiven Verfahren eine Biopsie durchzuführen (MacLaren et al. 2005). Die Biopsie als diagnostische Methode mit der höchsten Spezifität stellt weiterhin das einzige beweisende Verfahren für die Diagnosestellung dar. Aufgrund der Gefahr falsch negativer Ergebnisse (z. B. bei *medium-/large-vessel-Vaskulitis*) und um überflüssige Eingriffe zu vermeiden, sollte zuvor eine umfangreiche Diagnostik von Blut und Liquor sowie Bildgebung erfolgen. Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation bestätigen die Existenz einer nicht unerheblichen Gruppe von Patienten, bei denen trotz negativer Biopsie die Diagnose einer zerebralen Vaskulitis gemäß der gebräuchlichen Diagnosekriterien gestellt werden kann. Damit lässt sich die Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit einer Hirnbiopsie in Fällen mit bereits in der vorangegangenen Diagnostik nachweisbaren Veränderungen an multiplen intrakraniellen Gefäßen, mit einem Befundmuster passend zu einer Vaskulitis, zumindest kritisch in Frage stellen.

5.3 Therapie

Mangels kontrollierter randomisierter Studien existieren keine evidenzbasierten Empfehlungen für eine Therapie. Bisherige Veröffentlichungen zeigen jedoch, dass eine frühe Diagnose mit schneller Einleitung einer immunsuppressiven Therapie mit einem guten Ansprechen und einem besseren *Outcome* korreliert (Salvarani et al. 2007). Leitliniengerecht erhielten die meisten unserer Patienten eine Kombinationstherapie aus initialer Kortisonstoßtherapie und anschließender Immunsuppression mit Cyclophosphamid sowie einer immunsuppressiven Erhaltungstherapie (meist MTX). Innerhalb der Kohorte können daher keine Vergleiche zu untherapierten Vaskulitiden vorgenommen werden. Ältere Veröffentlichungen vor der medikamentösen Therapieetablierung zeigen jedoch die Progressivität und hohe Letalität der Erkrankung bei Ausbleiben einer Immunsuppression (Calabrese 1995).

Bei unsicherer Diagnose einer zerebralen Vaskulitis bleibt die Entscheidung über den Beginn einer Immunsuppression weiterhin Abwägungssache. In den Leitlinien wird in solchen Fällen einer unklaren diagnostischen Konstellation ein Abwarten empfohlen, um z. B. mittels angiographischer Kontrolle nach drei Monaten ein RCVS auszuschließen (Befundbesserung oder *status idem* erwartet) (Berlit 2012).

25/31 Patienten erhielten nach der Diagnosestellung langfristig Thrombozytenaggregationshemmer wie ASS, alleine oder in Kombination mit Clopidogrel. Vergleichbare Daten zu Patienten mit isolierter zerebraler Vaskulitis liegen diesbezüglich kaum vor. Die Empfehlungen bei systemischen Vaskulitiden mit zerebraler Beteiligung oder bei der PACNS des Kindesalters liegen aber bei der Einnahme gerinnungshemmender Substanzen zur sekundären Ischämieprophylaxe (Berlit 2010; Hajj-Ali et al. 2011).

5.4 Rückfälle/*Outcome*

Knapp die Hälfte der Patienten unserer PACNS-Kohorte war von mindestens einem Rückfall betroffen (17/31). Im Vergleich dazu erlitten 26/101 Patienten bei Salvarani et al. und 3/12 Patienten bei MacLaren et al. Rückfälle (Salvarani et al. 2007; MacLaren et al. 2005). Beobachtet wurde bei den beiden Studien eine unterschiedliche Häufung von Rückfällen abhängig von der Gefäßgröße: Salvarani et al. sahen einen hohen Anteil an wiederholten Rückfällen bei Patienten mit einem Befall der größeren Gefäße, MacLaren et al. beobachteten im Gegensatz dazu lediglich Rückfälle bei Patienten mit einer Kleingefäßvaskulitis (SVV). Salvarani et al. sahen außerdem eine höhere Sterblichkeit bei Patienten mit proximalem Gefäßbefall (LVV) im Einklang mit der Rückfallhäufigkeit. MacLaren et al. beschrieben zusätzlich zu der erhöhten Rückfallneigung ein schlechteres *Outcome* mit schwerwiegenderen neurologischen Defiziten bei Patienten mit SVV (Salvarani et al. 2007; MacLaren et al. 2005).

Auch unsere Daten zeigen, ähnlich wie bei MacLaren et al., bei Patienten der Biopsie-Gruppe tendenziell häufiger einen Rückfall und ein etwas schlechteres *Outcome* mit erhöhter Mortalität als bei den Patienten der Angiographie-Gruppe ($p = 0,076$). Zusätzlich lässt sich bei uns erkennen, dass der MRS bei Patienten der Angiographie-Gruppe am Ende des *Follow-up*-Zeitraums häufig identisch zum MRS bei der Erstvorstellung war (58,3 %). Die Patienten der Biopsie-

Gruppe wiesen demgegenüber mehr Veränderungen auf. Möglicherweise liegt eine Ursache in der unterschiedlichen Pathogenese: Angiographisch darstellbare Vaskulitiden sind häufiger assoziiert mit Infarkten, deren Symptome über den *Follow-up*-Zeitraum eher auch mit einer immunsuppressiven Therapie unverändert bleiben. Letztlich kann bei den zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen in der Literatur zum klinischen Ergebnis bei heterogenen Therapieschemata keine eindeutige Aussage zu Unterschieden in Rückfallrate oder Prognose zwischen den verschiedenen Typen einer PACNS gemacht werden. Im Einklang mit der Mayoklinikstudie zeigten unsere beiden ABRA-Patienten ein gutes *Outcome* mit einer Verbesserung im MRS (Salvarani et al. 2007).

5.5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend ergeben sich folgende Schlussfolgerungen:

Wenn der Verdacht auf eine PACNS mit entsprechender Klinik, Liquorbefund und fehlenden systemischen Vaskulitiszeichen besteht und

- sich in der kranialen MR-Bildgebung eine parenchymale oder leptomeningeale Kontrastmittelaufnahme bzw. eine Massenläsion sowie eine unauffällige Darstellung der Gefäße zeigen, ist eine invasivere diagnostische Methode, nämlich die Hirnbiopsie, in Erwägung zu ziehen. Der Verdacht, dass es sich um eine Vaskulitis der kleinen, distalen, angiographisch über dem Auflösungsvermögen liegenden Gefäße handelt, ist gegeben.
- in der MRA oder DSA Gefäßpathologien nachweisbar sind, sind neue Techniken der Gefäßwanddarstellung verfügbar, um die Entität der Veränderungen eventuell einzugrenzen und häufige Differenzialdiagnosen, wie Arteriosklerose oder das reversible Vasokonstriktionssyndrom, auszugrenzen. In diesen Fällen ist bei typischer Befundkonstellation für eine isolierte zerebrale Vaskulitis eine Hirnbiopsie eher wenig erfolgversprechend und möglicherweise nicht erforderlich.

Das Befundmuster und die Konstellation der Befunde in der nicht-invasiven Bildgebung des Gehirns können also hilfreich sein, um Entscheidungen über weitere invasivere diagnostische Maßnahmen zu treffen.

Durch die Heterogenität von Krankheitssymptomen, das Fehlen spezifischer diagnostischer Marker und die Invasivität der bislang einzigen Möglichkeit der Diagnosesicherung, der Hirnbiopsie, ist die zerebrale Vaskulitis diagnostisch und therapeutisch eine Herausforderung. Aufgrund der geringen Inzidenz gibt es nur wenige repräsentative Fallserien und somit kaum evidenzbasierte Empfehlungen zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen. Die begonnene Datensammlung kann anhand der gewonnenen Erkenntnisse optimiert werden und Basis für prospektive Studien sein. Möglich sind ein gezieltes diagnostisches Vorgehen bei Verdachtsfällen einer zerebralen Vaskulitis, orientiert an den Ergebnissen dieser Auswertung und die Überprüfung der Signifikanz bei höheren Fallzahlen in der Zukunft.

5.6 Grenzen der Dissertation

Die Datenerhebung für diese Dissertation erfolgte retrospektiv. Aufgrund teilweise fehlender Daten ist die Aussagekraft limitiert. Die Fallzahl ist für eine statistische Auswertung gering, obwohl vergleichbare Studien neueren Datums zum Teil mit geringeren Fallzahlen aufwarten. Eine weitere Einschränkung sind *selection- und referral-bias*, welche die Interpretation von Verlauf und *Outcome* stark beeinflussen können.

Die Stärken dieser Arbeit liegen in der detaillierten Aufschlüsselung einer Vielfalt von Daten, insbesondere die der bildgebenden und histopathologischen Diagnostik, mit der Möglichkeit, Subtypen zu erkennen. Der lange *follow-up*-Zeitraum erlaubte auch nach Absetzen einer immunsuppressiven Therapie, Rückfälle zu ermitteln.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Dissertation wurde retrospektiv über 6,5 Jahre ein Kollektiv von 31 Patienten mit der Diagnose PACNS umfassend untersucht. Ein großes Augenmerk lag dabei neben klinischen-, therapeutischen- und *Outcome*-Parametern auf den diagnostischen Daten der histopathologischen und der bildgeberischen Befunde und auf dem Vergleich zwischen Patienten mit positiver Hirnbiopsie bzw. positiver Angiographie.

Das Hauptergebnis unserer Studie sind die signifikanten Unterschiede in den Befundmustern der parenchymatösen Bildgebung und Gefäßdiagnostik, welche nahelegen, dass zwei verschiedene Untergruppen von Patienten mit primärer Angiitis des ZNS zu unterscheiden sind: einerseits Patienten mit einer Biopsiepositiven Vaskulitis, zumindest initial unauffälligem Gefäßbefund und selten mit Infarktläsionen, dafür parenchymaler/meningealer Kontrastmittelaufnahme im MRT, andererseits Patienten mit positiver Angiographie bzw. einem vaskulitistypischen Gefäßbefund, ggf. mit einer Kontrastmittelaufnahme der Gefäßwände in der *Black-Blood*-Sequenz, bei unauffälliger oder nicht durchgeführter Hirnbiopsie. Diese Beobachtungen implizieren, dass die PACNS mit positiver Biopsie Folge einer Vaskulitis der kleinen Gefäße ist, während die angiographisch diagnostizierte PACNS Ausdruck einer Vaskulitis der mittleren oder großen Hirnarterien ist.

Auch klinisch spiegelten sich Unterschiede dieser Vaskulitisentitäten wider, so dass anhand der Symptome in Kombination mit den Bildgebungsbefunden und nach dem Ausschluss häufigerer Krankheitsbilder der Verdacht in Richtung PACNS gelenkt und die folgende Diagnostik angepasst werden kann.

6.1 Summary

The scientific focus of the current retrospective study was to provide a detailed characterization of patients suffering from primary angiitis of the central nervous system (PACNS). In total, the analysis included the data of thirty-one patients (n=31) collected over a time span of 6.5 years. Specifically, we used histopathological and imaging-based diagnostic data together with a wide range of clinical, therapeutic and outcome parameters to compare patients whose brain biopsy or angiographic evaluation were confirmed positive.

Our study revealed diverging diagnostic patterns between the parenchymal imaging results and the vascular diagnostic findings, indicating the existence of two patients' subgroups affected by primary angiitis. The first group characterized by a brain biopsy positive diagnosis, no abnormalities in the vascular examination results (at least initially) and rarely showing brain tissue lesions but with contrast agent uptake in parenchymal/ meningeal tissues. The patients of the second group have been confirmed positive in the angiographic evaluation, i.e. showing stereotypical signs of vasculitis, possibly with contrast agent uptake in the vascular wall (black-blood imaging), while they either lacked abnormalities in the brain biopsy examination results or no biopsy was performed.

This pattern of results indicates that patients with a positive brain biopsy result diagnosed with PACNS show a vasculitis affecting small-sized vessels. In contrast, patients confirmed positive in the angiographic evaluation seem to be affected by a vasculitis in medium-sized and large vessels.

These reported differences between both types of vasculitis are, in fact, reflected in the clinical symptoms so that combining the patient's symptoms with typical imaging results, while excluding frequent alternative diseases, can lead towards a more straightforward diagnosis of PACNS. Subsequent therapeutic steps can be taken accordingly.

7 Abkürzungsverzeichnis

ABRA	Amyloid-beta-related-Angiitis
ACA	A. cerebri anterior
AK	Antikörper
ANA	antinukleäre Antikörper
BA	A. basilaris
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAA	cerebral amyloid angiopathy
CAC	A. carotis communis
CE	contrast enhancement
cMRT	craniale Magnetresonanztomographie
CRP	C-reaktives Protein
CT	CT-Angiographie
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
ds-DNS	Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure
EEG	Elektroenzephalographie
Hep.	Hepatitis
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IC	intrakraniell
ICA	A. carotis interna
i.v.	intravenös
KOF	Körperoberfläche
LVV	large vessel vasculitis
MCA	A. cerebri media
MRA	Magnetresonanztomographie
MRS	Modified Rankin-Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
OKB	oligoklonale Banden
PACNS	primary angiitis of the CNS,
PCA	A. cerebri posterior, A. cerebri posterior
PNS	peripheres Nervensystem
RCVS	reversibles Vasokonstriktionssyndrom
SAB	Subarachnoidalblutung
SACNS	secondary angiitis of the central nervous system
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SS	Sjögren Syndrom
SSc	Systemische Sklerodermie
SVV	small vessel vasculitis
TB	Tuberkulose
TCD	transkranielle Dopplersonographie
TCH	Thunderclapheadache
TIA	transitorische ischämische Attacke
TOF-MRA	Time-of-Flight-MRA

UKE	<i>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</i>
VA	<i>A. vertebralis</i>
VZV	<i>Varizella Zoster-Virus</i>
ZNS.....	<i>zentrales Nervensystem</i>

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung primärer und sekundärer Vaskulitiden	7
Tabelle 2: Einteilung zerebraler Vaskulitiden	8
Tabelle 3: Gegenüberstellung RCVS/PACNS.....	16
Tabelle 4: Modifizierte Rankin-Skala.....	22
Tabelle 5: PACNS-Kohorte, Biopsie und Gefäßbildung	25
Tabelle 6: PACNS, epidemiologische und klinische Daten im Gruppenvergleich	26
Tabelle 7: PACNS, diagnostische Daten im Gruppenvergleich	28
Tabelle 8: PACNS, Liquordaten im Gruppenvergleich	29
Tabelle 9: PACNS, Blutserologie im Gruppenvergleich	30
Tabelle 10: PACNS, histopathologisches Befundmuster	31

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufteilung der Gesamtkohorte	24
Abbildung 2: PACNS, histopathologisches Befundmuster	31
Abbildung 3: PACNS, Rückfälle im Gruppenvergleich	34
Abbildung 4: PACNS, Outcome (MRS) im Gruppenvergleich.....	35
Abbildung 5: Granulomatöse Vaskulitis	37

10 Literaturverzeichnis

- Alhalabi, M. & Moore, P.M., 1994. Serial angiography in isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 44, (July), pp.1221–1226.
- Alrawi, a, Trobe, J.D., Blaivas, M., Musch, D.C., 1999. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology*, 53, pp. 858–860.
- Berlit, P., 2004. Cerebral vasculitis. *Der Nervenarzt*, 75(8), pp. 817–828.
- Berlit, P., 2010. Diagnosis and treatment of cerebral vasculitis. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 3(1), pp. 29–42.
- Berlit, P., 2009. Primary angiitis of the CNS--an enigma that needs world-wide efforts to be solved. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 16(1), pp.10–11.
- Berlit, P., 2012. Zerebrale Vaskulitis. Leitlinie der DGN, (ISBN 9783136245064), pp.1–10.
- Berlit, P. & Kraemer, M., 2014. Cerebral vasculitis in adults: What are the steps in order to establish the diagnosis? Red flags and pitfalls. *Clinical and Experimental Immunology*, 175(3), pp. 419–424.
- Birnbaum, J. & Hellmann, D., 2009. Primary Angiitis of the Central Nervous System. *ArchNeurology*, 66(6), pp. 704–709.
- Block, F. & Reith, W., 2000. Isolierte vaskulitis des ZNS. *Radiologe*, 40(11), pp.1090–1097.
- 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)*
- Demaerel, P. et al., 2004. Magnetic resonance angiography in suspected cerebral vasculitis. *European radiology*, 14(6), pp.1005–1012.
- Eleftheriou, D. et al., 2010. Investigation of childhood central nervous system vasculitis: magnetic resonance angiography versus catheter cerebral angiography. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 52(9), pp. 863–867.
- Hajj-Ali, R. a, 2010. Primary angiitis of the central nervous system: differential diagnosis and treatment. *Best practice & 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. 561–572.
- Hajj-Ali, R. a. & Calabrese, L.H., 2014. Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis. *Journal of Autoimmunity*, 48-49, pp.149–152.
- Hellmich, B. et al., 2005. Early diagnosis of vasculitides. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 64(8), pp. 538–546.
- Hunder, G.G. et al., 1990. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis: Introduction. *Arthritis & Rheumatism* 33, pp. 1065–1067.
- Jennette, J.C., 2014. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill

- Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, *Clin. exp. Nephrol.*, 17(5), pp. 603–606.
- Koopman, K. et al., 2007. Pitfalls in the diagnosis of reversible cerebral vasoconstriction syndrome and primary angiitis of the central nervous system. *European journal of neurology*, 14(10), pp. 1085–10877.
- Kraemer, M. & Berlit, P., 2011. Primary central nervous system vasculitis: clinical experiences with 21 new European cases. *Rheumatology international*, 31(4), pp. 463–472.
- Küker, W., 2007. Cerebral vasculitis: Imaging signs revisited. *Neuroradiology*, 49(6), pp. 471–479.
- Küker, W. et al., 2008. Vessel wall contrast enhancement: A diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovascular Diseases*, 26(1), pp. 23–29.
- 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. *Human Pathology*, Vol. 23, issue 2, pp.164 -171.
- MacLaren, K. et al., 2005. Primary angiitis of the central nervous system: Emerging variants. *QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians*, 98(9), pp. 643–654.
- Magnus, T. et al., 2012. Neurological manifestations of vasculitis and primary central nervous system vasculitis. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 71(7), pp. 551–563.
- Mandell, D.M. et al., 2012. Vessel wall MRI to differentiate between reversible cerebral vasoconstriction syndrome and central nervous system vasculitis: Preliminary results. *Stroke*, 43(3), pp. 860–862.
- Miller, D. V et al., 2009. Biopsy findings in primary angiitis of the central nervous system. *The American journal of surgical pathology*, 33(1), pp. 35–43.
- Miller, T.R., Shivashankar, R., Mossa-Basha, M., Gandhi, D., 2015. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, part 1: Epidemiology, pathogenesis, and clinical course. *American Journal of Neuroradiology*
- Molloy, E.S., Singhal, a B. & Calabrese, L.H., 2008. Tumour-like mass lesion: an under-recognised presentation of primary angiitis of the central nervous system. *Annals of the rheumatic diseases*, 67(12), pp.1732 -1735.
- Moore, P.M. & Richardson, B., 1998. Neurology of the vasculitides and connective tissue diseases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 65(1), pp.10–22.
- Mossa-Basha, M. et al., 2015. Multicontrast High-Resolution Vessel Wall Magnetic Resonance Imaging and Its Value in Differentiating Intracranial Vasculopathic Processes. *Stroke*, 46(6), pp. 1567–1573.
- Oon, S. et al., 2013. Primary angiitis of the central nervous system: experience of a Victorian tertiary-referral hospital. *Internal medicine journal*, 43(6), pp. 685–92.
- 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.
- Preusse, S., Vogelgesang, S. & Block, F., 2011. Cerebral amyloid angiopathy

- with associated vasculitis. *Der Nervenarzt*, 82(12), pp. 1615–1619.
- Ritter, M. a. et al., 2002. Follow-Up Examinations by Transcranial Doppler Ultrasound in Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Cerebrovascular Diseases*, 14(2), pp.139–142.
- Salvarani, C., Brown, R.D., Christianson, T., Miller, D.V., Giannini, C., Huston, J., 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* 94, e738.
- Salvarani, C. et al., 2007. Primary central nervous system vasculitis: Analysis of 101 patients. *Annals of Neurology*, 62(5), pp. 442–451.
- Salvarani, C., Brown, R.D. & Hunder, G.G., 2012. Adult primary central nervous system vasculitis. *Lancet*, 380(9843), pp. 767–777.
- Schmidley, J.W., 2008. 10 Questions on Central Nervous System Vasculitis. *The neurologist*, 14(2), pp.138–139.
- Scolding, N. et al., 1997. Cerebral vasculitis - recognition, diagnosis and management. *The Quarterly Journal of Medicine* (90), pp. 61–73.
- Scolding, N.J. et al., 2005. Abeta-related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain: a journal of neurology*, 128(Pt 3), pp. 500–515.
- Scolding, N.J. et al., 2002. The recognition, diagnosis and management of cerebral vasculitis: a European survey. *European Journal of Neurology*, 9(4), pp. 343–347.
- Siva, A., 2001. Vasculitis of the nervous system. *Neurology*, pp. 451–468.
- Sulter, G., Steen, C. & Keyser, J. De, 1999. Acute Stroke Trials. *Stroke* (30), pp. 1538-1541.
- Swartz, R.H. et al., 2009. Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI. *Neurology* 72. pp. 627- 634.
- Twilt, M., Benseler, S.M., 2016. Childhood central nervous system vasculitis, in: *Pediatric Rheumatology: A Clinical Viewpoint*. Springer Singapore, pp. 509–524.
- van Swieten, J. C. et al., 1988. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 19(5), pp. 604–607.
- Vera-Lastra, O. et al., 2015. Primary and secondary central nervous system vasculitis: clinical manifestations, laboratory findings, neuroimaging, and treatment analysis. *Clinical Rheumatology* 34, 729–738.
- Vollmer, T.L. et al., 1993. Idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system. Diagnostic challenges. *Arch Neurol*, 50(9), pp. 925–930.
- Voss, E. & Stangel, M., 2014. Ein Update zur klinischen Manifestation, *NeuroTransmitter*, 25(2), pp. 50–60.

11 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater und Doktorarbeitsbetreuer Prof. Dr. med. Götz Thomalla aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf für die außerordentlich freundliche, umfassende und zuverlässige Unterstützung danken, die die Fertigstellung der Dissertation erst möglich gemacht hat.

Weiterhin danke ich Priv.-Doz. Dr. med. Jakob Matschke (Institut für Neuropathologie), Priv.-Doz. Dr. med. Susanne Gellißen (Klinik und Poliklinik für neuro-radiologische Diagnostik und Intervention) und Dr. med. Simon Schuster (Klinik und Poliklinik für Neurologie) für die Unterstützung bei der Erfassung und Auswertung der Daten.

Vielen Dank meinem Mann Jörg Land und seiner Familie für die hilfreiche Rückendeckung während der letzten Jahre.

Der größte Dank gilt meinen Eltern. Vielen Dank für die finanzielle Unterstützung sowie den motivierenden Beistand während meines gesamten Studiums und vor allem auf dem Weg dahin.

12 Lebenslauf

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

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.

Unterschrift: