

Aus dem Zentrum für Neurologie der Universitätsklinik Tübingen
Neurologische Klinik und Hertie-Institut für klinische Hirnforschung

Abteilung Allgemeine Neurologie

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Melms

**Klinik, Diagnostik, Therapie und Verlauf
zerebraler Vaskulitiden:
eine monozentrische Fallserie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Miriam Rath

aus

Stuttgart

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Authenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Herrlinger

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Melms

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Einführung in das Krankheitsbild der Vaskulitiden	7
1.2	Einteilung der Vaskulitiden.....	8
1.3	Klinik und Verlauf zerebraler Vaskulitiden.....	12
1.4	Pathogenese der Vaskulitiden	13
1.5	Diagnostik der zerebralen Vaskulitiden.....	14
1.5.1	Labordiagnostik.....	15
1.5.2	Liquordiagnostik.....	16
1.5.3	Bildgebung.....	17
1.5.4	Biopsie	19
1.6	Therapeutische Ansätze	20
1.7	Ziel der Arbeit.....	21
2	Patienten und Methoden	22
2.1	Patientenpopulation	22
2.2	Einschlusskriterien und Diagnosesicherheit.....	25
2.3	Diagnostik	26
2.4	Therapie und Ansprechen.....	27
2.5	Statistische Methoden.....	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Ergebnisse bei Patienten mit PACNS	30
3.1.1	Patientenpopulation	30
3.1.2	Vor- und Begleiterkrankungen	30
3.1.3	Symptome.....	31
3.1.4	Diagnostischer Prozess	32
3.1.4.1	Liquoruntersuchung	33
3.1.4.2	Neuroradiologische Diagnostik	33
3.1.4.3	Biopsie.....	34
3.1.5	Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	34
3.1.5.1	Ergebnisse der Lumbalpunktion	34

3.1.5.2	Ergebnisse der Serumwerte	35
3.1.5.3	Ergebnisse der Biopsien	36
3.1.5.4	Ergebnisse der zerebralen Bildgebung	36
3.1.6	Therapie.....	37
3.1.7	Rezidive und rezidivfreie Zeit	39
3.1.8	Verlauf	41
3.1.9	Prognostische Faktoren	42
3.1.9.1	Patientenabhängige prognostische Faktoren.....	42
3.1.9.2	Therapieabhängige prognostische Faktoren.....	44
3.2	Ergebnisse bei Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis	45
3.2.1	Patientenpopulation	45
3.2.2	Vor- und Begleiterkrankungen	45
3.2.3	Symptome.....	47
3.2.4	Diagnostischer Prozess	49
3.2.4.1	Liquoruntersuchung	50
3.2.4.2	Neuroradiologische Diagnostik	50
3.2.4.3	Biopsie	50
3.2.5	Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	50
3.2.5.1	Ergebnisse der Lumbalpunktion	50
3.2.5.2	Ergebnisse der Serumanalyse.....	51
3.2.5.3	Ergebnisse der Biopsie	52
3.2.5.4	Ergebnisse der zerebralen Bildgebung.....	52
3.2.6	Therapie.....	53
3.2.7	Rezidive und rezidivfreie Zeit.....	55
3.2.8	Verlauf	56
3.2.9	Prognostische Faktoren	57
3.2.9.1	Patientenabhängige prognostische Faktoren.....	57
3.2.9.2	Therapieabhängige prognostische Faktoren.....	58
4	Diskussion.....	59
4.1	Einführung.....	59
4.2	Patientenpopulation	61
4.3	Vor- und Begleiterkrankungen	63

4.4	Systemische Begleiterkrankungen.....	63
4.5	Symptome.....	64
4.6	Diagnostischer Prozess und Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.....	66
4.6.1	Diagnostik von Serumwerten	66
4.6.2	Liquordiagnostik.....	68
4.6.3	Neuroradiologische Diagnostik	69
4.6.4	Zerebrale Biopsie.....	73
4.7	Therapie und Verlauf.....	75
4.7.1	PACNS mit benignem Verlauf.....	79
4.8	Prognostische Faktoren	79
4.9	Abschließende Wertung.....	82
5	Zusammenfassung.....	84
6	Abkürzungsverzeichnis	88
7	Literaturverzeichnis	89
	Danksagung	97
	Lebenslauf.....	98

1 Einleitung

1.1 Einführung in das Krankheitsbild der Vaskulitiden

Der Begriff „Vaskulitis“ bezeichnet eine Entzündung von Blutgefäßen. Sowohl Arterien wie auch Venen aller Größen können hierbei betroffen sein (Abbildung 1). Vaskulitiden können Gefäße des ganzen Körpers befallen und damit auch solche, die das Nervensystem versorgen. Dabei unterscheidet man Vaskulitiden des peripheren und solche des zentralen Nervensystems. Die vorliegende Arbeit möchte sich im Weiteren mit den Vaskulitiden des zentralen Nervensystems (ZNS) beschäftigen.

Das klinische Bild einer zerebralen Vaskulitis kann sich äußerst vielgestaltig präsentieren, je nach Befallsmuster und Ausprägung der Entzündung, oft ähnelt es dem eines Schlaganfalls. Eine zerebrale Manifestation einer Vaskulitis ist im klinischen Alltag allerdings selten, ihr Anteil an den zerebralen Gefäßerkrankungen insgesamt wird auf weit weniger als ein Prozent geschätzt (Herrlinger und Dichgans, 2007).

Ist einzig das zentrale Nervensystem von der Vaskulitis betroffen, so spricht man von einer primären ZNS-Angiitis (primary angiitis of the central nervous system, PACNS). Weitaus häufiger treten Gefäßentzündungen, die das Nervensystem betreffen, jedoch im Rahmen von systemischen Erkrankungen auf. Man spricht dann von sekundären Vaskulitiden. Eine Vielzahl von Erkrankungen kann zu solchen sekundären Vaskulitiden führen wie zum Beispiel Kollagenosen und andere systemische Autoimmunerkrankungen, aber auch Infektions- und Tumorerkrankungen oder die Einnahme bestimmter Substanzen.

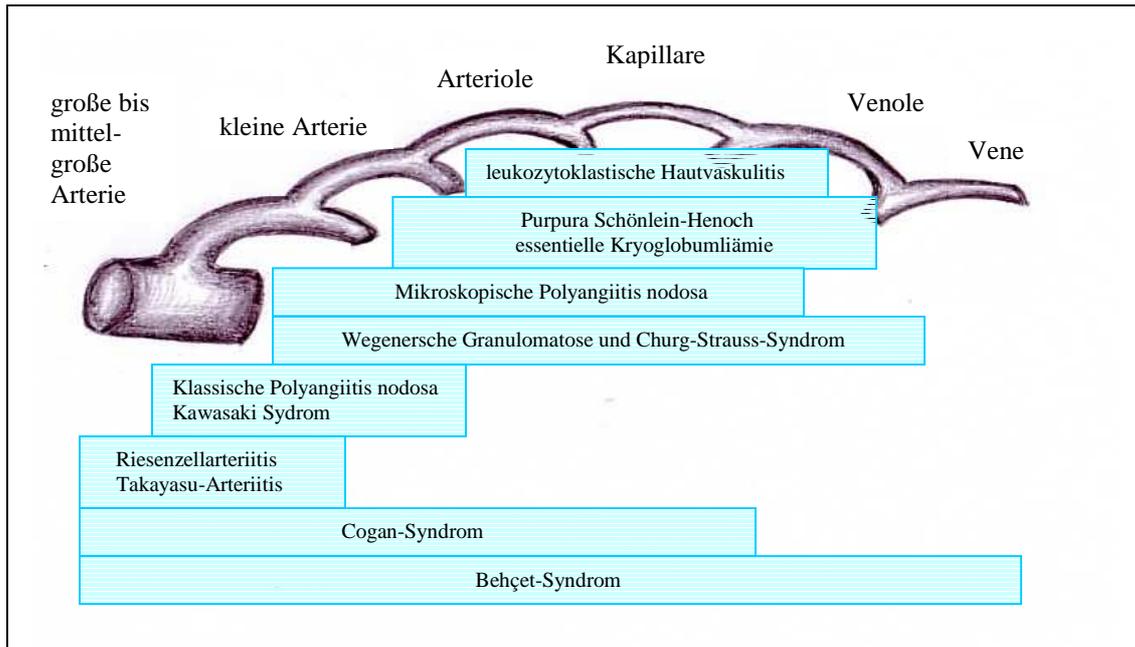


Abb. 1 : Übersicht über den bevorzugten vaskulären Befall ausgewählter Vaskulitiden.

1.2 Einteilung der Vaskulitiden

Vaskulitiden können eingeteilt werden nach den betroffenen Gefäßabschnitten, der Größe der befallenen Gefäße, nach histologischen Charakteristika wie dem Vorhandensein oder Fehlen von Granulomen und immunologischen Begleitphänomenen (Block und Reith, 2000; Joseph und Scolding, 2002; Herrlinger und Dichgans, 2007). Für systemische Vaskulitiden existieren neuerdings gute einheitliche Klassifikationen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Einteilung der primären und sekundären systemischen Vaskulitiden.

Unter primär systemischen Vaskulitiden werden Entzündungen aller Gefäße des Körpers verstanden, die nicht, wie bei den Kollagenosen, mit einer Erkrankung des Bindegewebes einhergehen.

Sekundär treten Vaskulitiden im Rahmen verschiedenster systemischer Erkrankungen auf (vgl. Tabelle 1). Rheumatische Erkrankungen können hier ursächlich sein, ebenso wie Neoplasien und entzündliche Darmerkrankungen.

Tabelle 1: Einteilung der systemischen Vaskulitiden, angelehnt an die Chapel Hill Konsensuskonferenz (Jennette und Falk, 1997).

<u>PRIMÄRE VASKULITIDEN</u>	
VASKULITIS GROSSER GEFÄSSE ^a	Riesenzellarteriitis Takayasu-Arteriitis
VASKULITIS MITTELGROSSER GEFÄSSE ^b	Polyarteriitis nodosa (klassische PAN) Morbus Kawasaki (nur bei Kindern) primäre granulomatöse Vaskulitis des ZNS ^c
VASKULITIS KLEINER GEFÄSSE ^d	
ANCA-assoziierte Vaskulitiden kleiner Gefäße	Wegenersche Granulomatose Churg-Strauss-Syndrom Mikroskopische Polyangiitis medikamenten-induzierte ANCA-positive Vaskulitis ³
Immunkomplex-assoziierte Vaskulitiden kleiner Gefäße	Schönlein-Henoch-Purpura essentielle kryoglobulinämische Vaskulitis kutane leukozytoklastische Vaskulitis
<u>SEKUNDÄRE VASKULITIDEN</u>	
RHEUMATISCHER FORMENKREIS	Vaskulitis bei systemischem Lupus erythematoses Vaskulitis bei rheumatoider Arthritis Vaskulitis bei Sjögren-Syndrom Vaskulitis bei Morbus Behçet
BEI ZNS-INFEKTIONEN	Viren Bakterien Pilze Parasiten
ANDERE	paraneoplastische Vaskulitis kleiner Gefäße medikamenteninduzierte Immunkomplexvaskulitis Infektions-assoziierte Immunkomplexvaskulitis entzündliche Darmerkrankungen Sarkoidose Goodpasture-Syndrom Vaskulitis bei Serumkrankheit

^a als große Gefäße gelten die Aorta und ihre Äste, die zu den Hauptkörperregionen führen (Kopf/Hals und Extremitäten), ^b als mittelgroße Gefäße sind definiert die großen versorgenden Gefäße der inneren Organe (z.B. von Niere, Leber, Herz und Mesenterium), ^c nicht in der Chapel Hill Konsensuskonferenz-Klassifikation, ^d als kleine Gefäße gelten solche, die eine Verbindung zu Arteriolen zeigen

Infektionen, die Auslöser für einen vaskulitischen Prozess sind, können von einer Vielzahl von Erregern ausgehen: Sowohl Bakterien (Spirochäten - z.B. im Rahmen einer Lues oder Borelliose -, Rickettsien, Mykobakterien - im Rahmen einer Tuberkulose – und Mycoplasmen), Viren (Herpes simplex, Varizella zoster, Zytomegalie, Hepatitis C Virus und HIV), wie auch Parasiten (Ascaris, Zystizerken) und Pilze (Candida, Aspergillose und Mucormykose) können eine vaskuläre Entzündung hervorrufen (Giang, 1994; Moore und Richardson, 1998; Herrlinger und Dichgans, 2007).

Medikamente und Drogen, die nachweislich zu einer Vaskulitis führen können, sind vor allem solche mit sympathomimetischer Wirkung wie Amphetamine, aber auch Heroin, Kokain, Phenylpropanolamin und Ephedrin (Wooten und al., 1982; Fredericks und al., 1991; Merkel und al., 1995; Moore und Richardson, 1998).

Auch im Rahmen von Neoplasien, vor allem bei lympho- oder myeloproliferativen Erkrankungen, können Entzündungen der Gefäße auftreten (Greer und al., 1988; Mertz und Conn, 1992).

Vaskulitiden und Kollagenosen zeigen beide charakteristischer Weise pathologische Veränderungen von Organen. Allerdings kann eine Beteiligung des ZNS früh im Verlauf auftreten und zunächst die primäre Beeinträchtigung darstellen (Berlit, 2000).

Im Folgenden soll eine Übersicht über die systemischen Autoimmunerkrankungen, die in dieser Arbeit bezüglich ihrer ZNS-Manifestationen untersucht werden, gegeben werden:

Der systemische Lupus erythematoses ist eine entzündliche Erkrankung des Bindegewebes, die mit dem Auftreten von Hautaffektionen (Schmetterlingserythem, diskoider Lupus erythematoses, Photosensibilität, orale und nasopharyngeale Ulzera), Arthritis, Nierenbeteiligung (Glomerulonephritis, Nephrotisches Syndrom, renaler Hypertonus) und hämatologischer Beteiligung (Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Thrombopenie) einhergehen kann. Hinzu treten meist serologische Auffälligkeiten (Antikörper gegen native DNA, gegen Sm-Nukleoprotein, Phospholipid-Antikörper) und Antinukleäre Antikörper (Kriterien des American

College of Rheumatology (ACR) von 1982, Tan und al. 1982). Auch eine Beteiligung des ZNS ist möglich. Diese kann allerdings nicht nur durch eine vaskulitische Affektion herbeigerufen werden, sondern auch durch andere Ursachen. Beispielsweise kann eine Enzephalopathie auch aus dem Befall anderer Organe (hepatische oder nephrogene Enzephalopathie) resultieren, durch Neuronen-Autoantikörper hervorgerufen werden oder durch psychosomatische Symptombildung bei chronisch fortschreitender Erkrankung mit kosmetisch entstellenden Hautveränderungen (Berlit, 2000). Älteren histopathologischen Studien zufolge liegt eine vaskulitische ZNS-Beteiligung bei 7-13 % (Johnson und Richardson, 1968; Ellis und Verity, 1979). Eine entzündliche Vaskulopathie bei Lupus erythematodes ist in der Regel angiographisch durch DSA nicht nachweisbar (Berlit, 2000). Auffällige Kernspinbefunde in Kombination mit einem pathologischen Liquor sowie positiver Haut oder Nierenbiopsie bestätigen die Diagnose (Moore und Richardson, 1998).

Der Morbus Behçet ist eine Multisystemerkrankung vaskulitischer Genese, wobei es sich um eine *small-vessel*-Vaskulitis vor allem der Venen handelt, hervorgerufen vermutlich von zirkulierenden Immunkomplexen (Berlit und al., 2007). Symptome sind unter anderem orale und genitale Ulzerationen, Augenentzündungen und Hautveränderungen. Hinzu treten oft Arthritiden und Organveränderungen (Berlit, 2000; Chin und Latov, 2005). Eine neurologische Beteiligung wird in 5 bis 40 % beobachtet und als Neuro-Behçet bezeichnet, wobei eine parenchymatöser von einem vaskulären Befall mit unterschiedlicher Symptomatik unterschieden wird (Akman-Demir, 1999; Kidd, 1999; Siva und al., 2004).

Auch für das Cogan-Syndrom, bei dem eine Keratitis des Auges und vestibulo-kocheleäre Symptome gemeinsam auftreten, scheint eine Vaskulitis ursächlich (Cheason und al., 1976). Vereinzelt wird von zerebralen Infarkten berichtet (Karni und al., 1991).

Die Sarkoidose ist eine granulomatöse Systemerkrankung, von der alle Organe betroffen sein können, die sich aber meist an der Lunge manifestiert (Herold und al., 2004). Eine systemische Vaskulitis als Komplikation ist

beschrieben (Petri und al., 1988; Kwong und al., 1994; Fernandes und al., 2000). Bei etwa 5 % tritt die Sarkoidose rein zerebral auf, wobei eine leptomeningeale, parenchymatöse oder vaskuläre Form unterschieden wird (Herrlinger und Dichgans, 2007).

Auch zwischen dem Auftreten von Vaskulitiden in Verbindung mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wie dem Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa wurden seltene Assoziationen beschrieben (Talbot und al., 1986; Gobbelé und al., 2000; Ghezzi und Zaffaroni, 2001; Töpfer und al., 2002).

Die Myasthenia gravis ist charakterisiert durch eine belastungsabhängige Muskelschwäche, die sich in Ruhe bessert. Ursächlich ist eine Störung der neuromuskulären Reizübertragung in Folge einer (reversiblen) Blockade der Acetylcholinrezeptoren. Ein kausaler Zusammenhang zu zerebralen Symptomen oder einer Vaskulitis wurde bisher nicht nachgewiesen, ein gemeinsames Auftreten ist allerdings mehrfach in der Literatur beschrieben worden (Raillard-Gohin und al., 2001; Pirildar, 2004; El Sayed und al., 2006). Dies gilt auch für die Hashimoto-Thyroiditis. Diese chronische, autoimmun ausgelöste Entzündung der Schilddrüse wurde ebenfalls bereits in Verbindung mit einer Vaskulitis beschrieben (Shein und al., 1986).

1.3 Klinik und Verlauf zerebraler Vaskulitiden

Die Symptome einer zerebralen Gefäßentzündung sind meist das Ergebnis einer ischämischen Schädigung des von den betroffenen Gefäßen versorgten Gewebes, selten sind granulomatöse Raumforderungen ursächlich (Alhalabi und al., 1994; Scolding und al., 1996; Joseph und Scolding, 2002; Younger, 2004). Im frühen Stadium der Erkrankung resultiert eine solche Ischämie aus der Entzündung in der Gefäßwand, im weiteren Verlauf scheinen im Wesentlichen die stenotischen Veränderungen und Vernarbungen der erkrankten Gefäßabschnitte für die Minderversorgung des umliegenden Gewebes verantwortlich zu sein (Alhalabi und al., 1994).

Eine polymorphe Vielzahl neurologischer Symptome, Zeichen und Syndrome ist die Folge dieser Entzündungsreaktion, die mikro- oder makroskopisch, fokal, multifokal oder diffus jeden Teil des Gehirnes betreffen kann (Scolding

und al., 1997; Joseph und Scolding, 2002). Typisch ist eine Kombination von Kopfschmerzen, fokale neurologischen Ausfällen (wie Hirnnervenläsionen und Hemisphärenausfällen, die oft klinisch dem Bild eines Schlaganfalles ähneln), zerebralen Krampfanfällen und enzephalopathischen Symptomen, das heißt Verhaltensauffälligkeiten, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, die sogar bis zu einer progredienten Vigilanzstörung und zum Koma führen können.

Eine systemische Mitbeteiligung der Vaskulitis kann darüber hinaus mit allgemeinen Krankheitszeichen wie Müdigkeit und Gewichtsverlust, Fieber und erhöhten Entzündungswerten im Blut einhergehen. Außerdem kann es zu einer Beteiligung von Haut (Purpura, Ulzerationen und Livido reticularis), Gelenken (Arthritis), Organen (vor allem Nieren und Lunge) und Augen (mit beispielsweise Episkleritis und Amaurosis) kommen (Gross und al., 1999a).

Meist gehen dabei die systemischen Symptome den zerebralen voraus, in seltenen Fällen können sich bei Erstmanifestation allerdings auch zerebrale Auffälligkeiten zeigen.

Der Krankheitsverlauf ist bei den verschiedenen Formen der zerebralen Vaskulitiden äußerst heterogen. Auch innerhalb einer Entität variieren die Schweregrade von einem benignen, selbstlimitierenden Verlauf bis zu chronisch progredienten oder schubförmigen Varianten, die zum Teil mit einer hohen Mortalität einhergehen. (Joseph und Scolding, 2002; Herrlinger und Dichgans, 2007). Der Spontanverlauf kann dabei, wie etwa bei der Wegener Granulomatose, von wenigen Monaten bis zu mehreren Jahrzehnten dauern (Gross und al., 1999a).

1.4 Pathogenese der Vaskulitiden

Der genaue Pathomechanismus der Vaskulitiden ist bis heute nicht vollständig verstanden. Ursächlich scheint jedoch in fast allen Fällen eine immunologische Reaktion. Diese ist je nach Vaskulitis-Entität verschieden, wobei verschiedene Typen der Immunreaktion bei unterschiedlichen Formen der Vaskulitis vorkommen können (Moore und Richardson, 1998).

Nach Coombs und Gell (1975) unterteilt man die Immunreaktionen in vier Gruppen. Beim Typ 1, dem anaphylaktischen Typ, lösen Allergene über IgE-Antikörper eine Degranulation von Mastzellen und die Aktivierung von

eosinophilen Granulozyten aus. Diese Reaktion scheint bei den allergieassoziierten Vaskulitiden wie der Urtikariavaskulitis und dem Churg-Strauss-Syndrom ursächlich zu sein.

Bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden (Morbus Wegener, Mikroskopische Polyangiitis, z.T. auch beim Churg-Strauss-Syndrom) hingegen spielt die Antikörper-vermittelte Immunreaktion (Typ 2, zytotoxischer Typ) eine Rolle. Hier stimulieren proinflammatorische Zytokine, vor allem Interleukin-1 und Tumornekrosefaktor die Reaktion zirkulierender Antikörper mit proteolytischen Enzymen (v.a. Proteinase 3 und Myeloperoxidase), die auf der Zellmembran neutrophiler Granulozyten sowie Endothelzellen exprimiert werden.

Beim Typ 3 (Immunkomplextyp) ist die Ablagerung von Antigen-Antikörper-Komplexen in Gefäßwänden und die nachfolgende Komplementaktivierung ursächlich. Hierzu gehören die Hypersensitivitätsvaskulitis, die Purpura Schönlein-Henoch, die essentiell kryoglobulinämische Vaskulitis, ferner die kutane leukozytoklastische Angiitis und die klassische Polyarteriitis nodosa, der systemische Lupus erythematodes, die rheumatoide Vaskulitis, sowie weitere sekundäre Vaskulitiden nach viralen und bakteriellen Infektionen.

Die zellvermittelte Immunreaktion stellt den letzten Typ (Typ 4) der Hypersensibilitätsreaktionen dar. Bei Vaskulitiden wie den Riesenzellarteriitiden (Morbus Horton, Morbus Takayasu), die auf dem Boden dieser Reaktion entstehen, kommt es zu einer T-Zell vermittelten Antwort und zur Ansammlung von Monozyten und Lymphozyten (Bühling und al., 1995; Moore und Richardson, 1998; Joseph und Scolding, 2002).

1.5 Diagnostik der zerebralen Vaskulitiden

Zerebrale Vaskulitiden sind im klinischen Alltag zwar selten, umso wichtiger ist es, in der Differentialdiagnose an sie zu denken, da eine Vielzahl anderer Erkrankungen das Bild einer zerebralen Vaskulitis imitieren können. Beispiele hierfür sind nicht entzündliche Vaskulopathien, Mikroangiopathien und Leukenzephalopathien. Die sorgfältige Diagnostik ist daher zur Diagnosestellung einer zerebralen Vaskulitis unerlässlich. Die Vaskulitisdiagnostik beinhaltet dabei ein Zusammenspiel bildgebender Verfahren, Laborparameter sowie der histologischen Absicherung der

Diagnose (Berlit, 2000). Leider fehlen bis heute spezifische diagnostische Methoden, so dass dem Untersucher zwar eine Vielzahl zum Teil hoch sensitiver Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) oder der Nachweis von Auto-Antikörpern zur Verfügung stehen, die ZNS-Biopsie aber auf Grund ihrer hohen Spezifität noch immer die einzig wirklich Diagnose sichernde Methode darstellt.

1.5.1 Labordiagnostik

In welchem Umfang und in welcher Art die Labordiagnostik durchgeführt wird, hängt von der vermuteten Vaskulitidentität und den potentiellen Differentialdiagnosen ab (Hallmich und al., 2005). Grundsätzlich unterscheidet man bei den Laborwerten Diagnose-assoziierte, Aktivitäts-assoziierte, sowie organbezogene Parameter (Gross und al., 1999a).

Diagnose-assoziierte Parameter sind Auffälligkeiten, die auf Grund des Pathomechanismus der Erkrankung zu erklären sind. Bei einem Verdacht auf Vaskulitis gehört hierzu der Nachweis von Immunkomplexen und der erhöhte Verbrauch von Komplementfaktoren - beides typisch für eine Hypersensitivitätsvaskulitis und den systemischen Lupus erythematoses (SLE) - sowie der Nachweis von Autoantikörpern. Dabei lassen sich verschiedene Autoantikörper unterscheiden:

Der Fund von Autoantikörpern gegen Kerne (antinukleäre Antikörper, ANA) weist auf eine Kollagenose hin, insbesondere auf einen systemischen Lupus erythematoses, bei dem positive ANA in über 98 % zu finden sind (Berlit, 2000). Damit ist der Nachweis von ANA zwar sehr sensitiv für einen Lupus, allerdings können ANA auch bei anderen Erkrankungen wie zum Beispiel bei der Multiplen Sklerose, unspezifisch erhöht sein (Berlit, 2000).

Mit der Gruppe der nekrotisierenden Vaskulitiden (zu der die Wegener Granulomatose, Churg-Strauss, mikroskopische Polyangiitis und Polyangiitis nodosa zählen) ist der positive Nachweis von Antikörpern gegen zytoplasmatische Antigene neutrophiler Granulozyten (ANCA) assoziiert. Diese werden durch die sogenannte indirekte Immunfluoreszenz dargestellt, wobei sich zwei Subtypen unterscheiden lassen: die perinukleären ANCA (pANCA, Myeloperoxidase-ANCA) und die zytoplasmatischen ANCA (cANCA,

Proteinase-3-ANCA). Zytoplasmatische ANCA sind typisch für die Wegener Granulomatose, während sich bei der mikroskopischen Polyangiitis pANCA nachweisen lassen (Jennette und al., 1997; Gross und al., 1999b; Herrlinger und Dichgans, 2007). Autoantikörper können neben ihrer richtungsweisenden Funktion in der Diagnostik auch als aktivitätsassoziierte Laborwerte im weiteren Verlauf der Erkrankung hilfreich sein.

Neben den Autoantikörpern sind weitere Parameter für die Beobachtung des Krankheitsverlaufs von großer Bedeutung: So zeigen sich im floriden Stadium bei fast allen Vaskulitiden als systemischen Entzündungskrankheiten eine Erhöhung der Akute-Phase-Parameter wie Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP), sowie bei den systemischen Vaskulitiden, mit Ausnahme des SLE, auch eine leichte Thrombo- und Leukozytose (Hallmich, 2005; Herrlinger und Dichgans, 2007).

Bei den systemischen Entzündungswerten kann neuerdings eine Bestimmung des Prokalzitonin-Wertes darüber hinaus zwischen einer Entzündungsaktivität durch die Vaskulitis und einer Infektion unterscheiden (Gross und al., 1999a).

Die Organ-assoziierten Parameter schließlich umfassen vor allem das Screening auf eine Beteiligung von Leber, Niere und endokrinen Organen durch Auffälligkeiten der entsprechenden organspezifischen Laborwerte (Herrlinger und Dichgans, 2007).

Zum Ausschluss der Differentialdiagnose einer infektiös verursachten Vaskulitis dient der Erreger- oder Antikörpernachweis in Serum oder Liquor.

1.5.2 Liquordiagnostik

Pathologische Liquorbefunde sind nicht spezifisch für das Vorliegen einer zerebralen Vaskulitis, sie können aber in der differentialdiagnostischen Abgrenzung eines entzündlichen Prozesses von einer infektiösen oder malignen Erkrankung hilfreich sein, wobei die Sensitivität je nach Angabe zwischen 53 % und 68 % liegt (Calabrese und al., 1988 , Stone und al., 1994; Wassermann und al., 2001).

Wie bei den Serumparametern gibt es auch im Liquor keine spezifischen Marker für eine zerebrale Vaskulitis oder deren Unterformen. Treten Veränderungen im Liquor auf, sind diese meist diffus. Bei der Mehrzahl der

Patienten finden sich eine Pleozytose (vor allem Lymphozyten) sowie eine Erhöhung des Proteins im Liquor (Joseph und Scolding, 2002; Herrlinger und Dichgans, 2007).

Oligoklonale Banden, also der elektrophoretische Nachweis einer Anhäufung gleichartiger Immunglobuline, treten bei etwa der Hälfte der betroffenen Patienten zumindest phasenweise im Laufe der Erkrankung auf (Scolding und al., 1997).

1.5.3 Bildgebung

Moderne bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanz- und Computertomographie sowie Sonographie und Angiographie sind für die frühe Erkennung von Vaskulitiden bedeutsam. Oft ermöglichen sie eine Diagnose noch subklinischer Manifestationen und erleichtern zusätzlich die Auswahl eines Ortes zur Gewinnung einer Biopsie (Hellmich und al., 2005).

Die größte Sensitivität der bildgebenden Verfahren zeigt die Magnetresonanztomographie (MRT), die mit bis zu 100 % angegeben wird (Harris und al., 1994; Calabrese, 1995; Aviv und al., 2006). Ein negativer MRT-Befund macht also das Vorliegen einer zerebralen Vaskulitis sehr unwahrscheinlich, schließt diese jedoch nach neueren Erkenntnissen nicht vollständig aus (Cloft et al., 1999; Imbesi, 1999; Block und Reith, 2000; Wassermann und al., 2001). FLAIR-Aufnahmen scheinen die Sensitivität des MRT noch zu erhöhen (Kates und al., 1996; Tourbah und al., 1996). Die Spezifität der Kernspintomographie ist mit nur 36 % allerdings gering, da auch andere Erkrankungen zu ähnlichen Veränderungen im MR-Bild führen können (Calabrese, 1995). Es zeigen sich typischer Weise einzelne oder multilokuläre Territorrilinsulte, Hämorrhagien und unspezifische Veränderungen, die sowohl den Bereich des Kortex, der Basalganglien, sowie die weiße Substanz betreffen können (vgl. Abbildung 2).

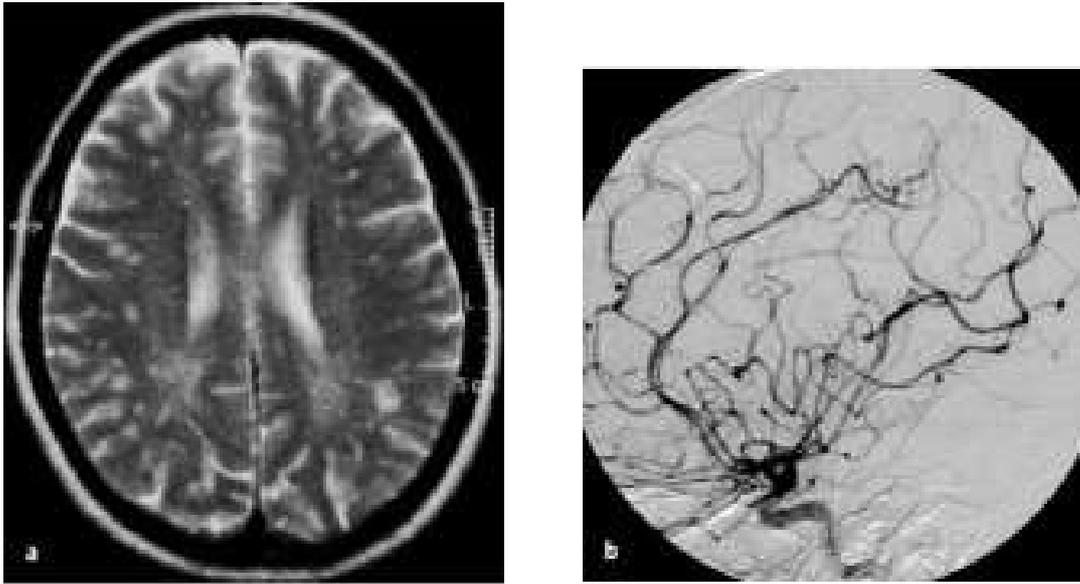


Abb. 2a: Das MRT zeigt hier multiple T2-gewichtete Signalhebungen subkortikal und im Marklager. b: Die Angiographie zeigt multiple Gefäßkalibersprünge der Aa. cerebri anteriores. (Beide Abbildungen aus Block und Reith, 2000.)

Ergänzend zur MRT sollte eine Angiographie der zerebralen Gefäße durchgeführt werden. Hierbei stehen zwei Methoden zur Verfügung: Während die Magnetresonanz-Angiographie (MRA) auf Grund ihrer geringeren Auflösung und schwächeren Fluss-Signals eher für die Darstellung großer Gefäße geeignet ist, stellt die konventionelle digitale Subtraktionsangiographie (DSA) kleinere und weiter distal gelegene Gefäßabschnitte dar.

Die MRA ist daher wie auch die MRT hervorragend zu Diagnostik und Therapiemonitoring bei Großgefäßvaskulitiden geeignet und hat den Vorteil einer besseren Darstellung anatomischer Gegebenheiten (Atalay und Bluemke, 2001). Zudem ist eine Strahlenbelastung vermieden.

Die DSA stellt die invasivere Methode dar. Von der DSA wird berichtet, dass in einer konsekutiven Untersuchung von 125 Patienten, die zur Abklärung einer vermuteten zerebralen Vaskulitis angiographiert wurden, das Risiko transients neurologischer Defizite bei 11,5 % lag, das für permanente Defizite bei 0,8 % (Hellmann und al., 1992).

Wie im MRT sind jedoch auch die Befunde der Angiographie, die sich typisch in Form von multiplen Einschnürungen und Stenosen wie auch kleinen intrakraniellen Aneurysmen zeigen (vgl. Abbildung 2), nicht spezifisch für eine Vaskulitis und können auch durch eine Vielzahl anderer Erkrankungen, zum Beispiel Vasospasmen nach Subarachnoidalblutungen, Bestrahlung oder Infektionen, hervorgerufen werden (Block und Reith, 2000).

Sowohl MRT als auch MRA eignen sich neben der Diagnosestellung zur Erfolgskontrolle der Therapie.

1.5.4 Biopsie

Da sowohl Laboruntersuchungen wie auch die bildgebenden Verfahren wenig spezifisch für eine Vaskulitis sind, stellt die biopsische Sicherung noch immer der Goldstandard in der Diagnostik der Vaskulitiden dar (Hellmich und al., 2005). Eine eindeutige Diagnosestellung ist von großer Wichtigkeit, denn eine eventuelle Therapie über Monate und Jahre kann nicht selten nebenwirkungsreich sein. Eine Biopsie erlaubt zusätzlich den Ausschluss einer Differentialdiagnose sowie die Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Form einer Vaskulitis.

Die Biopsieentnahme sollte vor Therapiebeginn offen oder stereotaktisch, vorzugsweise aus einem betroffenen Bereich oder gegebenenfalls „blind“, jeweils aus der nicht-dominanten Hemisphäre erfolgen. Das Biopsat sollte dabei sowohl leptomeningeale Anteile als auch Hirnparenchym enthalten.

Bei systemischen Vaskulitiden und Autoimmunerkrankungen kann die Biopsie auch aus einem anderen klinisch betroffenen Organ entnommen werden.

Einzig die Takayashu-Arteriitis und dem Morbus Behçet verlangen keinerlei Biopsie, da hier das eindeutige klinische Bild die Diagnosestellung erleichtert (Bitsch, 2003; Berlit und al., 2007; Herrlinger und Dichgans, 2007).

Histopathologisch zeigen sich eine vorwiegend granulomatöse und/oder lymphozytäre Infiltration um die Blutgefäße, strukturelle Veränderungen der Gefäßwand bis hin zur fibrinoiden Nekrose, neuronalen Schäden und astrozytären Gliose (Parisi und Moore, 1994; Calbrese und al., 1992 ; Aviv und al., 2006). Die Entzündung ist durch eine Expression von Adhäsionsmolekülen und von proinflammatorischen Zytokinen charakterisiert

und führt unter Anderem zu Veränderungen des Vasomotorentonus und der Gerinnung, die ihrerseits zu den oben beschriebenen klinischen Symptomen führen (Moore, 1998; Block und Reith, 2000).

Oftmals ist die Gewinnung einer Biopsie aus tatsächlich betroffenem Gewebe schwierig, so dass deren Sensitivität in der Literatur mit maximal 75% angegeben wird (Calabrese und al., 1988; Hankey und al., 1991; Alrawi und al., 1999).

Das Risiko des Auftretens von Komplikationen bei einer Biopsieentnahme ist mit 1-5 % nicht gering. Dennoch sollte nach durchlaufener Stufendiagnostik nicht auf eine Biopsie verzichtet werden, da die Morbidität unter einer längerfristigen immunsuppressiven Therapie durchaus hoch ist (Herrlinger und Dichgans, 2007). Tatsächlich bedeutet das relativ hohe Risiko, dass im klinischen Alltag in mindestens 75 % der Fälle eine Diagnosestellung ohne eine histopathologische Bestätigung erfolgt (Lie und al., 1997).

1.6 Therapeutische Ansätze

Die Heterogenität von Ausdehnung und Verlauf der vaskulisbedingten Krankheitsbilder verlangt ein flexibles Therapieschema. Entsprechend sollte das therapeutische Prozedere nicht nur an die jeweilige Krankheitsentität, sondern auch an die momentane Ausdehnung und Aktivität der Erkrankung angepasst sein. Glukokortikoide isoliert oder in Kombination mit Immunsuppressiva werden dabei am häufigsten eingesetzt. Beide Substanzklassen können je nach Erfordernis oral oder intravenös, konstant oder in Form einer Pulstherapie verabreicht werden.

Das primäre Therapieziel ist die Induktion einer Remission. Die Induktionstherapie wird in der Regel mit einer hohen Steroiddosis in Kombination mit einem Immunsuppressivum eingeleitet. Dabei scheint eine intravenöse Gabe von Cyclophosphamid die besten Erfolge zu erzielen (Joseph und Scolding, 2002). Die Induktionstherapie ist immer zeitlich begrenzt, da sie auf Grund der in hoher Dosierung verwendeten Pharmaka mit einer erhöhten Gefahr an Nebenwirkungen einhergeht. Der Therapiezeitraum umfasst in der Regel etwa neun Wochen bis sechs Monate, in dieser Zeit kann meist eine stabile Teilremission erreicht werden (Gross, 1999c).

Die anschließende „Erhaltungstherapie“ versucht dann mit weniger toxischen Substanzen wie Azathioprin, Methothrexat, Cyclosporin A oder auch mit einer niedrigen Glukokortikoid-Dosis auszukommen.

Therapieresistente, beziehungsweise -refraktäre Verläufe oder lebensbedrohliche Exazerbationen werden mit der sogenannten „Eskalationstherapie“ behandelt. Hierbei werden neben den konventionellen Immunsuppressiva additive Maßnahmen wie zum Beispiel Plasmapherese und Immunadsorption oder auch sogenannte *Biologicals* (z.B. Interferone, monoklonale Antikörper gegen Immunzellen beziehungsweise deren Produkte, Fusionsprodukte von Zytokinrezeptorantagonisten oder Ähnliches) eingesetzt, nachdem zuvor die Dosis der eingesetzten Substanzen ausgeschöpft wurde (zum Beispiel „intensiviertes“ FAUCI-Schema) (Ferro, 1998).

Auf Grund des seltenen Krankheitsbildes und der fehlenden einheitlichen Diagnosekriterien liegen allerdings bis heute kaum kontrollierte Therapiestudien vor, so dass ein stadienangepasster Therapiealgorithmus noch immer fehlt.

1.7 Ziel der Arbeit

Das Thema der zerebralen Vaskulitiden präsentiert sich wie dargestellt äußerst facettenreich. Auf Grund der geringen Inzidenz der Erkrankung und der Heterogenität des Krankheitsbildes finden sich in der Literatur insgesamt sehr wenig Arbeiten zu dieser Thematik. Prospektive Therapiestudien fehlen ganz. Erst in den letzten Jahren konnten, vor allem auf Grund neuer diagnostischer Möglichkeiten, vermehrt Erkenntnisse gewonnen werden. Allerdings fehlen bis heute besonders umfassende, die Krankheitsgruppe im Ganzen bedenkende Arbeiten. Meist sind die Studien punktuell auf einen Aspekt oder eine Unterform der Erkrankung gerichtet und werden der Diversität des gesamten Krankheitsbildes nicht gerecht.

Diese Arbeit versucht, einen umfassenden Überblick über diese polymorphe Krankheitsgruppe im Hinblick auf Klinik, Verlauf und Prognose, der Wertigkeit der diagnostischen Methoden sowie der heute möglichen Therapie zu gewinnen.

Die Daten von 128 Patienten, die in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen und ihrer Nachbarabteilungen diagnostiziert und behandelt worden sind, wurden gesammelt und retrospektiv ausgewertet. Dabei wurden sowohl Patienten mit primärer wie auch mit sekundärer ZNS-Vaskulitis eingeschlossen. Die Gruppe der Patienten mit primärer ZNS-Vaskulitis stellt dabei – neben Metaanalysen - weltweit die bisher größte untersuchte Population dar.

Die Ergebnisse der Analysen sollen in der vorliegenden Arbeit dargestellt, kritisch besprochen und eingeordnet werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenpopulation

Im Zeitraum von 1990 bis 2004 wurden insgesamt 128 Patienten mit dem Verdacht der zerebralen Manifestation einer Vaskulitis in der Neurologischen und Medizinischen Klinik der Universität Tübingen diagnostiziert bzw. behandelt. Dies ergab die Durchsichtung der Datenbank der Neurologischen und Rheumatologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen.

Die Akten der Neurologischen Klinik und die darin vorhandenen Arztbriefe dieser Patienten wurden katamnestisch ausgewertet. 79 der Patienten wurden im Weiteren in diese Arbeit aufgenommen, da die übrigen Patienten die unten genannten Einschlusskriterien nicht in genügendem Maße erfüllten.

Die Patienten wurden in einer anonymisierten Excel-Datenbank erfasst, wobei verschiedene Dateien angelegt wurden.

Es erfolgte zunächst die Einteilung der Patientenpopulation in zwei große Gruppen. Die erste umfasste alle Patienten mit einer isolierten Angiitis des ZNS ohne eine weitere erkennbare systemische Beteiligung. Die zweite Gruppe beinhaltete jene Patienten mit einer sekundären Vaskulitis, das heißt Patienten, die neben der zerebralen Vaskulitis eine systemische Beteiligung zeigten oder deren ZNS-Vaskulitis im Rahmen einer systemischen Autoimmunerkrankung aufgetreten war. Beide Gruppen wurden dann wie folgt weiter unterteilt:

In der Gruppe der Patienten mit einer isolierten ZNS-Vaskulitis ließen sich weiter zwei Untergruppen unterscheiden: Der ersten Untergruppe wurden Patienten zugeteilt, die eine Beteiligung der großen Gefäße des Gehirns zeigten und/oder einen hämodynamischen oder Territorialinsult. Die zweite Untergruppe der Patienten mit isolierter ZNS-Vaskulitis zeigte einen Befall der kleinen Gefäße, der sich kernspintomographisch in Form einer Mikroangiopathie, Leukenzephalopathie oder als T2-Hyperintensität äußerte. Auch die zweite große Gruppe der Patienten mit einer zerebralen Vaskulitis bei systemischer Beteiligung wurde weiter unterteilt. Hier fanden sich drei Untergruppen, wobei die häufigste Autoimmunerkrankung, in deren Rahmen es zu einer zerebralen Vaskulitis kam, der systemische Lupus erythematodes (SLE) darstellte. Patienten mit einem systemischen Lupus erythematodes wurden daher alle der ersten Untergruppe bei systemischer Beteiligung zugeteilt. Der zweiten Untergruppe wurden alle Patienten mit anderen definierten Autoimmunerkrankungen (DAI) zugesprochen, während in der dritten Untergruppe bei systemischer Beteiligung alle Patienten zusammen gefasst wurden, bei denen eine definierte Autoimmunerkrankung nicht sicher zu diagnostizieren war (unspezifische Autoimmunerkrankungen). Eine Übersicht gibt Abbildung 3.

Weiterhin wurden die Patienten nach Geschlecht und Alter einer Datei zugeordnet. Das Alter der Patienten bezieht sich auf den jeweiligen Zeitpunkt der ersten Diagnosestellung der zerebralen Vaskulitis durch klinische sowie unterstützende Befunde, beziehungsweise dem ersten Auftreten einer zerebralen Beteiligung bei einer systemischen Autoimmunerkrankung. Konnte das Diagnosedatum anhand der Patientenakte nicht auf den Tag genau bestimmt werden, wurde als Diagnosetag der jeweils 15. Tag des Monats angenommen. Konnte nur das Jahr der Diagnosestellung aus der entsprechenden Akte erhoben werden, wurde der 30. Juni des betreffenden Jahres als Diagnosedatum festgelegt.

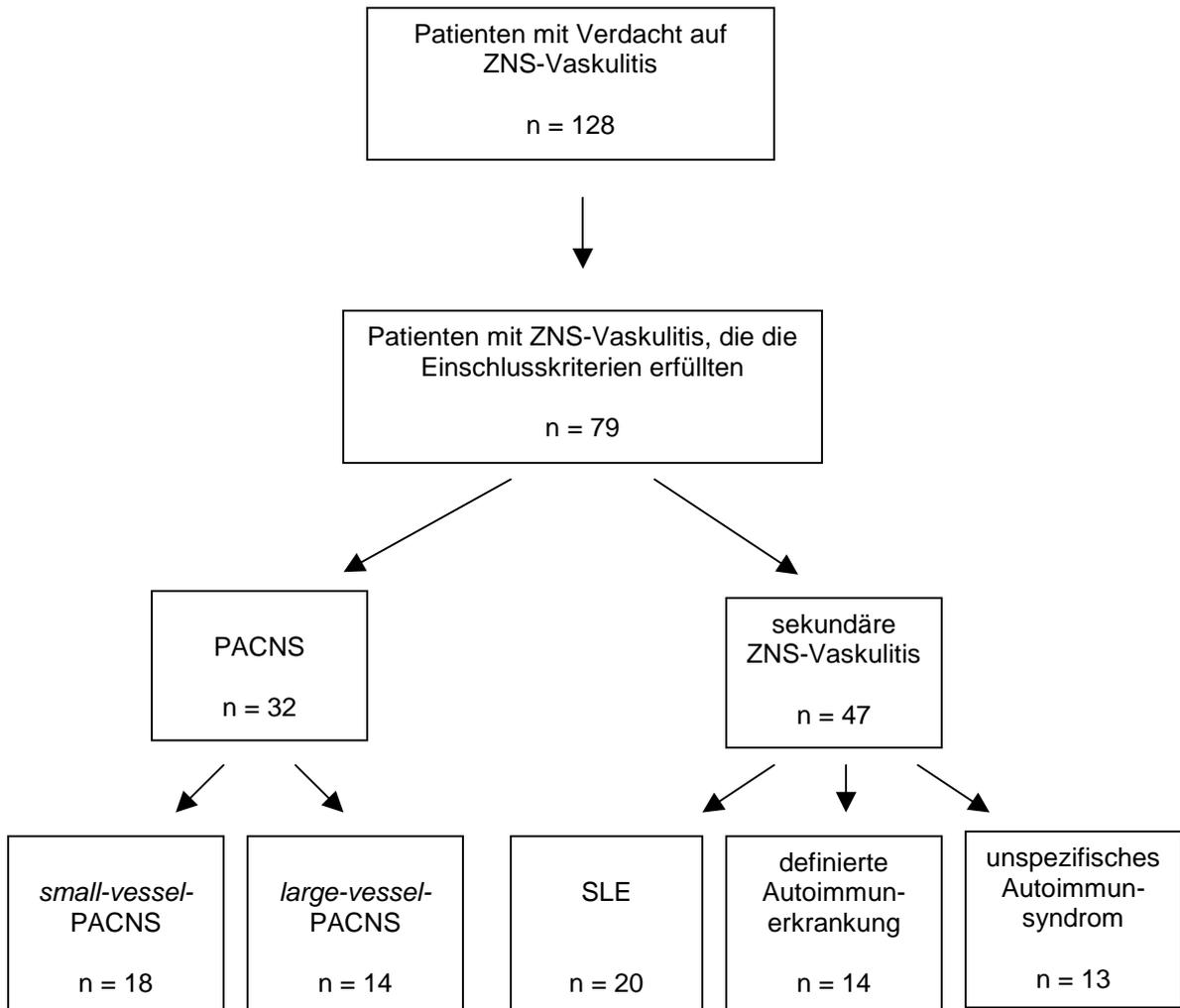


Abb. 3: Übersicht über die analysierte Patientenpopulation.

In der Gruppe der Patienten mit einer systemischen Beteiligung wurde ferner unterschieden, ob bei den jeweiligen Patienten eine systemische Autoimmunerkrankung bereits vorbekannt war oder die zerebrale Symptomatik die initiale Manifestationsform darstellte. Dann wurde im gegebenen Fall die Zeit von der Erstdiagnose der Autoimmunerkrankung bis zum ersten Auftreten zerebraler Symptome errechnet.

Die genaue Erstmanifestation der systemischen Erkrankung sowie deren Therapie wurden zwar mit erfasst, waren in den meisten Fällen allerdings nicht mehr zweifelsfrei nachvollziehbar, da die Daten oftmals erst beim Auftreten der zerebralen Manifestation und dem Besuch in der Neurologischen Klinik

Tübingen zugänglich wurden. Sie wurden deshalb auf Grund ihrer Unvollständigkeit nicht in die Auswertung mit einbezogen.

Weiterhin ausgewertet wurden die initialen zentralnervösen Symptome bei Erstmanifestation sowie das Auftreten systemischer Symptome wie Fieber, Nachtschweiß, Gelenk- oder Hautaffektion im Verlauf der Erkrankung.

2.2 Einschlusskriterien und Diagnosesicherheit

Zum Einschluss in diese Arbeit musste entweder ein begründeter Verdacht auf eine zerebrale Vaskulitis im Rahmen einer systemischen Grunderkrankung vorliegen oder aber, bei Annahme einer reinen PACNS die diagnostischen Kriterien einer isolierten zerebralen Angiitis nach Moore erfüllt sein (Moore, 1989; Moore und Richardson, 1998).

Das bedeutet, dass die Patienten mindestens drei der folgenden vier Kriterien aufwiesen:

1. klinische Symptome einer multifokalen oder diffusen ZNS-Erkrankung mit rezidivierendem oder progredienten Verlauf,
2. zerebrale Angiographie und/oder MRT mit Befund, der die Diagnose einer Vaskulitis unterstützt,
3. Ausschluss einer zu Grunde liegenden systemischen Infektion oder Entzündung (systemische Symptome und/oder BSG Erhöhung möglich),
4. histologischer Nachweis einer leptomeningealen oder parenchymatösen Vaskulitis und Ausschluss einer Infektion, Neoplasie oder anderen primären Gefäßerkrankung.

Der Grad der Diagnosesicherheit wurde dann wie folgt in vier Kategorien eingeteilt:

- Eine zweifelsfrei gesicherte Diagnose wurde bei denjenigen Patienten angenommen, bei denen eine ZNS-Biopsie durchgeführt wurde und deren Ergebnis mit dem Befund einer zerebralen Vaskulitis vereinbar war.
- Als wahrscheinliche Diagnose wurde die zerebrale Vaskulitis bei jenen Patienten betrachtet, die typische kernspintomigraphische Veränderungen (multiple T2-Hyperintensitäten) zeigten sowie

zusätzlich eines der folgenden Merkmale: (1) Gefäßveränderungen in der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA), in der kernspintomographischen Angiographie (MRA) oder (2) Entzündungszeichen wie eine Kontrastmittelaufnahme in der zerebralen Bildgebung oder (3) einen entzündlich veränderten Liquor cerebrospinalis. Ebenso erschien die Diagnose wahrscheinlich bei Patienten mit Territorial- oder hämodynamischen Insult und zusätzlichen Gefäßveränderungen sowie bei bioptisch oder anhand von Diagnosekriterien gesicherter systemischer Vaskulitis oder Autoimmunerkrankung und einem typisch veränderten Kernspin- oder Computertomogramm.

- Die Diagnose einer ZNS-Vaskulitis wurde als möglich angesehen bei Patienten mit typischen Symptomen und typischen kernspintomographischen Zeichen aber ohne zusätzliche unterstützende Befunde.
- Nicht auszuschließen war die Diagnose bei Patienten, die zwar eine passende ZNS-Symptomatik bei einer bekannten systemischen Autoimmunerkrankung aufzeigten, bei denen die kernspintomographische Bildgebung aber entweder ohne Befund oder nicht vorhanden war.

Patienten, die keines dieser Kriterien erfüllten, wurden aus der Analyse genommen.

2.3 Diagnostik

Retrospektiv wurde analysiert, welche Diagnostik bei den jeweiligen Patienten durchgeführt wurde und was die jeweiligen Untersuchungsverfahren ergaben. Dabei wurde unterschieden, ob eine zerebrale Bildgebung wie kernspintomographische Aufnahmen (MRT), digitale Subtraktionskatheterangiographie (DSA) oder kernspintomographische Angiographie (MRA) durchgeführt worden waren und ob diese Vaskulitis-typische Veränderungen aufwiesen, ob eine Biopsie der betroffenen Gehirnareale vorgenommen und diese eine ZNS-Vaskulitis bestätigen konnte. Ferner ob sich Auffälligkeiten im Liquor wie eine erhöhte Zellzahl, ein erhöhter Eiweißwert, ein erhöhter Eiweiß-Index oder positive oligoklonale Banden zeigten.

Bei der Liquoruntersuchung wurde eine Zellzahl von mehr als 12/3 Zellen pro μ l als pathologisch angesehen, Albumin galt als erhöht bei einem Wert über 330 mg/l. Der ImmunglobulinG-Index (IgG-Index) wurde wie folgt berechnet:

$$\text{IgG-Index} = \frac{\text{Liquor IgG}}{\text{Serum IgG}} // \frac{\text{Liquor Albumin}}{\text{Serum Albumin}}$$

Als pathologisch galt ein IgG-Index ab 0,7.

Weiter wurden die Serumbefunde ausgewertet und auf eine Erhöhung von Entzündungsparametern wie Blutsenkungsgeschwindigkeit und C-reaktivem Protein geachtet sowie auf einen etwaigen Nachweis von Autoantikörpern.

2.4 Therapie und Ansprechen

Auch die durchgeführten Therapien wurden in Dateien festgehalten. Hierbei wurde immunsuppressive und gerinnungshemmende beziehungsweise antikoagulatorische Therapie getrennt ausgewertet.

Bei der immunsuppressiven Therapie wurden die orale oder intravenöse Steroidgabe und andere oral oder intravenös verabreichte immunsuppressive Substanzen unterschieden.

Als Parameter für den Erfolg der durchgeführten Therapie galt das klinische Befinden des Patienten sowie das Auftreten oder Ausbleiben eines Rezidives der Erkrankung beziehungsweise der Abstand vom Beginn der Therapie bis zum Auftreten des Rezidives. Der Verlauf wurde genau verfolgt und das Befinden der Patienten zum Ende des Beobachtungszeitraumes anhand einer Outcome-Skala eingeschätzt. In der vorliegenden Arbeit wurde diese in Anlehnung an die in der Neurologie zur Garduierung des Outcomes nach Hirninfarkten gebräuchlichen Rankin-Skala erstellt. Die fünfstufige Skala reicht von fehlender Symptomatik über leichte Residualsymptomatik zu mäßigen bis schweren Symptomen bis zum Tod des Patienten (Rankin, 1957) (vgl. Tabelle 2).

Außerdem wurde festgehalten, ob die Symptomatik bei Beobachtungsende stabil, progredient, rückläufig oder abgeklungen war.

Tabelle 2: Modifizierte Rankin-Skala zur Einschätzung des Befindens der Patienten zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes (Rankin, 1957).

Grad	Symptome
0	keine Symptome
1	leichte Symptome vorhanden, die aber zu keiner signifikanten Behinderung mit Einschränkung der Lebensgewohnheiten führen
2	leichte bis mäßige Symptome, Patient ist im Alltag eingeschränkt
3	schwere Symptome, die zu schwerer Behinderung mit erheblichen Beeinträchtigungen führen
4	Patient verstorben

2.5 Statistische Methoden

Das progressfreie Überleben der Patienten wie auch die mediane Nachbeobachtungsdauer wurden mit Hilfe der Methode von Kaplan und Maier (1958) analysiert und in Überlebenskurven dargestellt. Etwaige Unterschiede bezüglich der progressfreien Zeit zwischen den Untergruppen wurden anhand des Log Rank Tests auf ihre statistische Auffälligkeit geprüft. Das progressfreie Überleben der Patienten wird in den folgenden Kapiteln in Monaten angegeben. Dabei wurde ein Jahr mit 360,25 Tagen berechnet und ein Monat entsprechend mit 30,41666 Tagen.

Um prognostisch aussagekräftige Faktoren zu finden, wurden die in den Dateien geordneten Patienteneigenschaften einer univariaten Analyse unterzogen. Anhand eines Proportional Hazard Modells wurden die Eigenschaften sowie die durchgeführten Therapien auf ihren Einfluss auf das progressfreie Überleben und im Chi Quadrat Test die Verteilungseigenschaften sowie der Zusammenhang verschiedener Merkmale überprüft.

Diese Auswertungen erfolgten getrennt für die Patienten mit primärer und sekundärer ZNS-Vaskulitis beziehungsweise ihrer Untergruppen.

Alle Ergebnisse wurden mit folgenden Softwarepaketen berechnet und dargestellt: Excel (Microsoft Windows, Office 2000); JMP (Version 6, SAS Institute Inc., Cary, USA); Statistika (Version 5.0, StatSoft, Inc., Tulsa, USA).

3 Ergebnisse

Retrospektiv ausgewertet wurden die Daten von 128 Patienten, die in dem Zeitraum zwischen 1990 und 2004 diagnostiziert oder behandelt worden waren. 79 der Patienten erfüllten die geforderten Einschlusskriterien (vgl. Kapitel 2.2), darunter 32 Patienten mit einer isolierten zerebralen Vaskulitis des ZNS und 47 Patienten mit einer sekundären Angiitis des ZNS bei systemischer Erkrankung.

Es handelte sich um 57 Patientinnen und 22 Patienten mit einem medianen Alter von 46 Jahren (Streubreite 14 bis 74 Jahre, Mittelwert 48 Jahre).

Bei der Analyse der Häufigkeiten der diagnostizierten Vaskulitiden mit ZNS-Beteiligung zeichnete sich eine Zunahme sowohl primärer als auch sekundärer ZNS-Vaskulitiden in den letzten 15 Jahren ab (vgl. Abbildung 4).

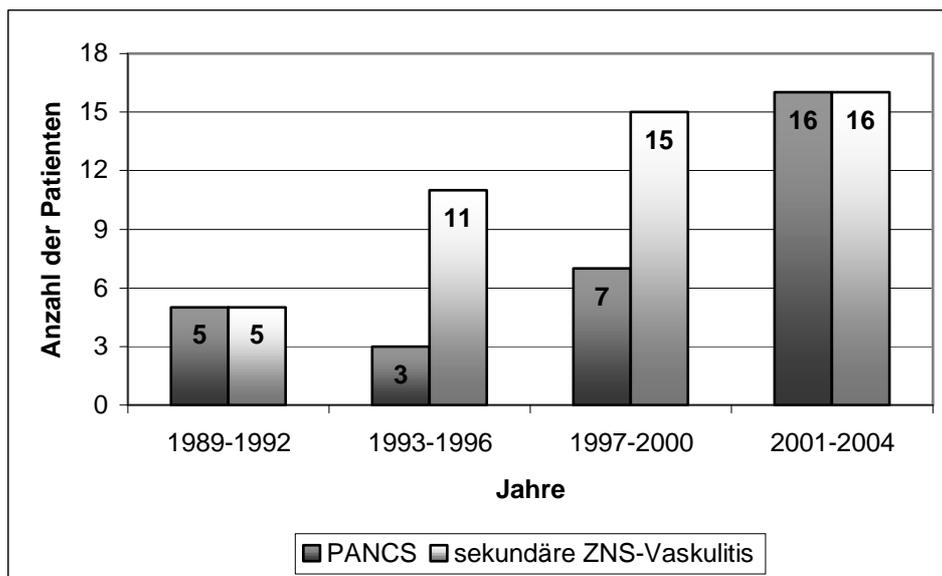


Abb. 4: Absolute Patientenzahlen pro 5-Jahres-Intervall von 1989 bis 1992, die mit einer primären oder sekundären ZNS-Vaskulitis diagnostiziert wurden.

Im Folgenden werden die weiteren Ergebnisse dieser Datenerhebung zur besseren Übersicht getrennt für die Patienten mit einer primären ZNS-Vaskulitis (PANCS) und für Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis dargestellt.

3.1 Ergebnisse bei Patienten mit PACNS

3.1.1 Patientenpopulation

Unter den 32 Patienten mit einer isolierten Vaskulitis des ZNS fanden sich 19 Frauen und 13 Männer, ihr Alter bei Erstmanifestation lag im Median bei 44 Jahren (Streubreite 21 bis 83 Jahre).

Getrennt ausgewertet wurden weiterhin Patienten mit einem Befall kleiner Gefäße (*small-vessel-PACNS*) und jene, bei denen größere Gefäße (*large-vessel-PACNS*) betroffen waren. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit einem Befall kleiner Gefäße mit einem Median von 50 Jahren im Schnitt später erkrankten als Patienten mit einer Beteiligung der größeren Gefäße (Alter bei Erstmanifestation im Median 43 Jahre). Während die Geschlechterverteilung bei den Patienten mit einer Erkrankung der größeren Gefäße in etwa 1:1 entsprach (8 Frauen und 10 Männer), zeigte sich bei den Patienten mit Befall kleiner Gefäße, dass elf Frauen und nur drei Männer erkrankt waren.

3.1.2 Vor- und Begleiterkrankungen

Es wurden außerdem die Vor- und Begleiterkrankungen aller Patienten ausgewertet.

Erkrankungen des kardiovaskulären Kreises fanden sich in der Gruppe der Patienten mit einer isolierten zerebralen Vaskulitis bei 13 Patienten (41 %). Ihr medianes Alter lag mit 52 Jahren (Streuwert 38 bis 76 Jahre) etwas über dem der Gesamtpopulation. Unter diesen 13 Patienten litten neun (28 %) an einem arteriellen Hypertonus, je ein Patient an Herzinsuffizienz in Folge einer koronaren Herzerkrankung, an einer Arrhythmia absoluta, an einem funktionellem Herzfehler (kombinierte Aorten- und Mitralinsuffizienz), an einer Mesenterialstenose oder einer Varikosis.

Darüber hinaus zeigte ein Viertel der Patienten (8 von 32) eine Dyslipoproteinämie.

Gerinnungsfehler fanden sich bei insgesamt zwei Patienten in Form einer pathologischen Resistenz gegen aktiviertes Protein C mit positivem Nachweis einer einer Faktor-V-Leiden-Mutation.

Unter den Patienten mit PACNS fand sich weiter ein Patient mit Klinefelter-Syndrom.

Eine Übersicht gibt Tabelle 3.

Tabelle 3: Vor- und Begleiterkrankungen bei Patienten mit PACNS, sowie ihrer Unterformen der *small-vessel-* und der *large-vessel-*PACNS.

Vor- und Begleiterkrankungen	PACNS		lv-PACNS ^a		sv-PACNS ^b	
	n ^c (%)	n ^c	n ^c (%)	n ^c	n ^c (%)	n ^c
vaskuläre Vorerkrankungen	41	(13/32)	64	(9/14)	22	(4/18)
Hypertonus	31	(10/32)	43	(6/14)	22	(4/18)
Herzinsuffizienz ^d	3	(1/32)	7	(1/14)	0	(0/18)
Arrhythmia absoluta	3	(1/32)	7	(1/14)	0	(0/18)
fkt. Herzfehler ^e	3	(1/32)	7	(1/14)	0	(0/18)
Mesenterialstenose	3	(1/32)	7	(1/14)	0	(0/18)
Varikosis	3	(1/32)	7	(1/14)	0	(0/18)
Dyslipoproteinämie	25	(8/32)	29	(4/14)	22	(4/18)
Koagulopathie	6	(2/32)	0	(0/14)	11	(2/18)

^a *large-vessel-Vaskulitis*, ^b *small-vessel-Vaskulitis*, ^c n = Anzahl der Patienten, ^d hier in Folge KHK, ^e fkt. Herzfehler = funktionelle Herzfehler (bei diesem Patienten kombinierte Aorten- und Mitralinsuffizienz)

3.1.3 Symptome

Die Symptome, die bei Erstmanifestation der Erkrankung auftraten, stellten sich wie in Abbildung 5 zusammengefasst dar. Hier zeichnete sich als häufigstes Symptom motorische Defizite ab mit einem Auftreten bei fast 60 % (19 von 32 Patienten), zu sensiblen Ausfällen kam es hingegen mit 38 % (12 von 32 Patienten) etwas seltener. Kognitiven Störungen traten in 44 % (14 von 32 Patienten) auf. Kopfschmerzen zeigten sich bei nur etwa einem Viertel der Patienten.

Bemerkenswert ist, dass sich die Symptome der beiden Untergruppen je nach Größe der befallenen Gefäße unterschieden. Patienten mit einem Befall großer Gefäße zeigten häufiger motorische (71 % der Patienten) und sensible Ausfälle (57 % der Patienten), auch Sprech- und Sprachstörungen (21 %, bzw. 43 %) traten hier häufiger auf. Patienten, bei denen die kleinen Gefäße betroffen waren, zeigten zwar auch in 50 % (9 von 18 Patienten) motorische

Defizite, allerdings nur in 22 % (bei 4 von 18 Patienten) sensible Störungen. Hinzu kamen hier jedoch häufig vor allem kognitive Veränderungen (61 %, 11 von 18 Patienten).

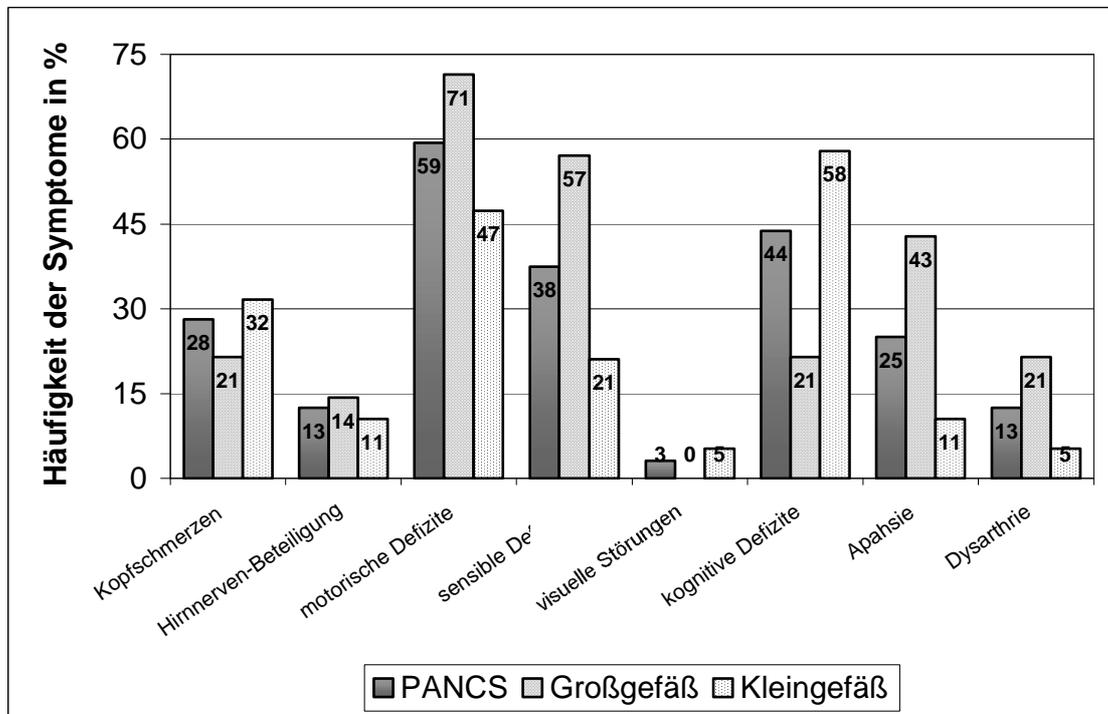


Abb. 5: Symptome bei Erstmanifestation (bei Patienten mit PACNS und deren Unterformen).

Systemische Befunde, die auf eine Vaskulitis zurückzuführen oder mit dieser assoziiert gewesen wären, zeigte keiner der Patienten. So entwickelte keiner der Patienten mit PACNS Fieber, Nachtschweiß oder vergrößerte Lymphknoten, eine entzündliche Augenerkrankung, eine Affektion von Haut oder Gelenken, und auch keinen anderen Hinweis auf eine systemische Erkrankung.

3.1.4 Diagnostischer Prozess

Die Diagnostik bei Erstauftreten zerebraler Symptome beinhaltete, neben der Biopsie mit anschließender pathologischer Begutachtung als einzig beweisende Untersuchung, sowohl eine Punktion des Liquor cerebrospinalis, eine laborchemische Untersuchung, eine Analyse der Blutwerte, wie auch neuroradiologische Untersuchungen.

In Tabelle 4 wird dokumentiert, wie häufig die jeweiligen Untersuchungsmethoden während des primären diagnostischen Prozesses tatsächlich zum Einsatz kamen.

Tabelle 4: Durchgeführte Diagnostik bei Erstmanifestation in der Gesamtpopulation im Vergleich zu Patienten mit PACNS.

Durchgeführte Diagnostik	Gesamtpopulation		PACNS	
	n ^a (%)	n ^a	n ^a (%)	n ^a
Serumuntersuchung	100	(79/79)	100	(32/32)
Lumbalpunktion	89	(70/79)	94	(30/32)
Zellzahluntersuchung	89	(70/79)	94	(30/32)
Liquoralbumin	85	(67/79)	94	(30/32)
IgG-Index	75	(59/79)	84	(27/32)
oligoklonale Banden	43	(34/79)	44	(14/32)
radiologische Bildgebung	100	(79/79)	100	(32/32)
MRT	94	(74/79)	100	(32/32)
CT	16	(13/79)	19	(6/32)
DSA ^b	28	(22/79)	50	(16/32)
MRA ^c	41	(32/79)	53	(17/32)
ZNS-Biopsie	13	(10/79)	25	(8/32)

^a n = Anzahl der Patienten, ^b DSA = Digitale Subtraktions-Angiographie, ^c MRA = Magnetresonanztomographie

3.1.4.1 Liquoruntersuchung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der zerebralen Vaskulitis wurde bei 30 Patienten mit Verdacht auf PACNS (94 %) eine Lumbalpunktion durchgeführt und der entnommene Liquor auf eine Erhöhung der Zellzahl, auf Albumin, den Immunglobulin-G-Index und das Auftreten oligoklonaler Banden analysiert.

3.1.4.2 Neuroradiologische Diagnostik

Bei allen Patienten mit PACNS wurde eine Schnittbildgebung durchgeführt, wobei alle eine zerebrale Kernspin (Magnetresonanztomographie, MRT) erhielten und sechs Patienten bekamen eine Schädel-Computertomographie (CT).

Etwa die Hälfte der Patienten erhielten außerdem eine Magnetresonanz-Angiographie (MRA) (17 von 32 Patienten) und/oder eine Katheter-Angiographie (DSA) (16 von 32 Patienten).

3.1.4.3 Biopsie

Eine Biopsie des ZNS bekam nur ein Viertel der Patienten.

3.1.5 Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Inwieweit die oben beschriebenen Untersuchungen sich als wegweisend bei der Diagnosefindung erwiesen, soll im Folgenden dargestellt werden.

3.1.5.1 Ergebnisse der Lumbalpunktion

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigten 12 von 32 Patienten, also etwas mehr als ein Drittel in dieser Gruppe, einen auffälligen Befund der durchgeführten Lumbalpunktion. Eine Übersicht gibt Tabelle 5.

Tabelle 5: Ergebnisse der bei Erstdiagnostik durchgeführten Lumbalpunktion bei Patienten mit primärer Angiitis des ZNS (PACNS).

Befunde der Lumbalpunktion	PACNS		Iv-PACNS ^a		sv-PACNS ^b	
	n ^c (%)	n ^c	n ^c (%)	n ^c	n ^c (%)	n ^c
Lumbalpunktion auffällig	40	(12/30)	23	(3/13)	53	(9/17)
Zellzahl erhöht	23	(7/30)	15	(2/13)	29	(5/17)
Liquoralbumin erhöht	20	(6/30)	8	(1/13)	29	(5/17)
IgG-Index	11	(3/27)	0	(0/11)	19	(3/16)
oligoklonale Banden	36	(5/14)	17	(1/6)	50	(4/8)

^a *large-vessel-Vaskulitis*, ^b *small-vessel-Vaskulitis*, ^c n = Anzahl der Patienten

Am häufigsten mit 36 % war dabei ein positiver Nachweis oligoklonaler Banden, pathologische Zellzahlen oder Albuminwerte waren seltener.

Zeigte sich eine Erhöhung der Zellzahl im Liquor, so lag diese im Median bei 76/3 Zellen pro µl, mit Streuwerten von 28/3 bis 593/3 Zellen pro µl. Die Albuminwerte lagen, wenn sie sich über dem Normbereich befanden, im Median bei 540 mg/l (Streuwert 349 mg/l bis 705 mg/l).

Der Liquor wurde weiterhin auf eine virale und bakterielle Infektion hin untersucht. Bei keinem Patienten ergaben sich Hinweise auf eine etwaige akute Infektion.

3.1.5.2 Ergebnisse der Serumwerte

Des Weiteren fanden sich bei ebenfalls einem guten Drittel der Patienten (11 von 34) Zeichen einer systemischen Entzündungsreaktion wie ein erhöhter Wert des C-reaktiven Proteins (CRP) oder der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG).

Tabelle 6: Ergebnisse der Serumwerte bei Erstdiagnostik bei Patienten mit PACNS.

untersuchte Serumparameter	PACNS		Iv-PACNS ^a		sv-PACNS ^b	
	n ^c (%)	n ^c	n ^c (%)	n ^c	n ^c (%)	n ^c
systemische Entzündungswerte	52	(11/21)	38	(5/13)	33	(6/18)
CRP	26	(7/27)	33	(4/12)	20	(3/15)
BSG	26	(6/23)	20	(2/10)	31	(4/13)
ANA	37	(10/27)	33	(4/12)	40	(6/15)
pANCA	6	(1/16)	0	(0/7)	11	(1/9)
cANCA	13	(2/16)	0	(0/7)	22	(2/9)
Antiphospholipid-Antikörper	8	(2/24)	10	(1/10)	7	(1/14)
Thrombophilie	12	(2/17)	0	(0/5)	17	(2/12)
Schilddrüsen-Antikörper	14	(3/21)	10	(1/10)	18	(2/11)
Komplementreduktion	0	(0/10)	0	(0/5)	0	(0/5)

^a *large-vessel-Vaskulitis*, ^b *small-vessel-Vaskulitis*, ^c n = Anzahl der Patienten

Außerdem zeigten manche Patienten weitere Hinweise auf eine systemische autoimmune Aktivität, wobei Antinukleäre-Antikörper (ANA) mit 37 % am häufigsten auftraten. Mit einer Häufigkeit von unter 13 % zeigten sich pANCA, cANCA, Antiphosphorlipid-Antikörper, Cardiolipin-Antikörper und Schilddrüsen-Antikörper.

Alle beobachteten Werte sind in Tabelle 6 festgehalten.

Keiner der Patienten zeigte ferner Zeichen einer akuten viralen oder bakteriellen Infektion im Serum.

3.1.5.3 Ergebnisse der Biopsien

Eine Biopsie der betroffenen Gefäße des ZNS wurde wie oben beschrieben bei nur 8 von 32 Patienten mit Verdacht auf PACNS durchgeführt, wobei die entnommenen Biopsien laut pathologischen Berichten in 63% (5 von 8 Patienten) tatsächlich den Verdacht einer Vaskulitis bestätigen konnten. In drei Fällen konnte eine Vaskulitis weder bestätigt noch ausgeschlossen werden.

3.1.5.4 Ergebnisse der zerebralen Bildgebung

Das bei allen Patienten mit PACNS durchgeführte MRT zeigte auffällige vaskulitistypische Veränderungen in allen Fällen. Besonders häufig, nämlich bei 75 % der Patienten, waren dabei Hyperintensitäten in der T2-gewichteten Aufnahme. Auf weitere Befunde geht Tabelle 7 ein.

Eine zusätzlich durchgeführte Angiographie wies zwar bei über der Hälfte der Patienten einen vaskulitistischen Befund auf, allerdings variierte dabei die Häufigkeit zwischen den beiden Untergruppen deutlich: Sowohl DSA wie auch MRA zeigten eine große Aussagekraft in der Gruppe der Patienten mit einer Beteiligung großer Gefäße (positiv bei 88, bzw. 90 %), während bei Patienten mit *small-vessel*-PACNS nur 50 bzw. 29 % der Patienten einen auffälligen Befund hatten.

Anhand der radiologischen Auffälligkeiten erfolgte auch die Einteilung der Patienten mit PACNS in ihre zwei Untergruppen:

1. Patienten mit einem Befall großer zerebraler Gefäße.

Diese Patienten zeigten Stenosen der basalen zerebralen Arterien, wobei die distale Arteria carotis interna und/oder die proximalen Äste (Segment 1) der Arteriae cerebrales anteriores, mediae oder posteriores betroffen waren. In dieser Gruppe traten gehäuft hämodynamische oder Territorialinsulte auf. Die Patienten zeigten keine arteriosklerotische Krankheit oder irgend eine andere Ursache für eine isolierte Erkrankung der ZNS-Gefäße. 14 Patienten zeigten sich zu dieser Gruppe gehörig.

2. Patienten mit Zeichen einer Mikroangiopathie.

Diese Patienten zeigten eine Leukenzephalopathie und/oder in der T2-gewichteten Bildgebung meist multipel auftretende Hyperintensitäten. 19 Patienten zeigten solche Befunde.

Tabelle 7: Ergebnisse der zerebralen Bildgebung bei Patienten mit PACNS

Befunde in der Bildgebung	PACNS		Iv-PACNS ^a		sv-PACNS ^b	
	n ^c (%)	n ^c	n ^c (%)	n ^c	n ^c (%)	n ^c
Beteiligung großer Gefäße	50	(16/32)	100	(14/14)	11	(2/18)
Welche						
A. temporalis	0	(0/32)	0	(0/14)	0	(0/18)
Basale Hirnarterien	50	(16/32)	100	(14/14)	11	(2/18)
Beteiligung kleiner Gefäße	9	(3/32)	14	(2/14)	6	(1/18)
Territorialinsult	31	(10/32)	50	(7/14)	17	(3/18)
Hämodynamischer Insult	13	(4/32)	29	(4/14)	0	(0/18)
T2-Hyperintensitäten/Mikroangiopathie	75	(24/32)	50	(7/14)	94	(17/18)
davon konfl. Leukenzephalopathie ^d	46	(11/24)	29	(2/7)	53	(9/17)
Raumforderung	3	(1/32)	0	(0/14)	6	(1/18)
Blutungszeichen	6	(2/32)	0	(0/14)	11	(2/18)
Kontrastmittel-Aufnahme	34	(11/32)	29	(4/14)	39	(7/18)
DSA auffällig ^e	69	(11/16)	88	(7/8)	50	(4/8)
MRA auffällig ^f	65	(11/17)	90	(9/10)	29	(2/7)

^a *large-vessel-Vaskulitis*, ^b *small-vessel-Vaskulitis*, ^c n = Anzahl der Patienten, ^d konfl. Leukenzephalopathie = konfluierende Leukenzephalopathie, ^e DSA = Digitale Subtraktions-Angiographie, ^f MRA = Magnetresonanz-Angiographie

3.1.6 Therapie

Die Therapie bei Patienten mit einer isolierten ZNS-Vaskulitis wurde individuell auf den jeweiligen Patienten und seine Krankheitsgeschichte abgestimmt. Entsprechend erhielten die Patienten sehr unterschiedliche Therapien.

Die Dauer der medikamentösen Therapie war nicht bei allen Patienten nachvollziehbar, im Allgemeinen erhielten aber fast alle Patienten (81 %) eine immunsuppressive Therapie: 75 % der Patienten bekamen Steroide (69 % der Patienten oral verabreicht und bei 16 % in Form einer intravenösen Stoßtherapie). 63 % der Patienten erhielten andere Immunsuppressiva. Dabei stellte Cyclophosphamid das Mittel der Wahl dar: 34 % der Patienten

bekamen Cyclophosphamid als Infusion, 19 % erhielten es oral. Nur zwei Patienten wurden mit Azathioprin behandelt.

Insgesamt war kein Unterschied in der Häufigkeit der Behandlung mit Steroiden, Cyclophosphamid und Azathioprin in der Gruppe der Patienten mit Großgefäß-Vaskulitis oder in der Gruppe mit Beteiligung kleiner Gefäße zu beobachten.

Tabelle 8: Therapie bei Erstmanifestation der Patienten mit PACNS.

Therapie	PACNS		Iv-PACNS ^a		sv-PACNS ^b	
	n ^c (%)	n ^c	n ^c (%)	n ^c	n ^c (%)	n ^c
Steroide	75	(24/32)	79	(11/14)	72	(13/18)
Steroide i.v.	16	(5/32)	21	(3/14)	11	(2/18)
Steroide oral	69	(22/32)	64	(9/14)	72	(13/18)
Immunsuppressiva ^d	63	(20/32)	64	(9/14)	61	(11/18)
Cyclophosphamid	53	(17/32)	57	(8/14)	50	(9/18)
Cyclophosphamid oral	19	(6/32)	7	(1/14)	28	(5/18)
Cyclophosphamid i.v.	34	(11/32)	36	(5/14)	33	(6/18)
Azathioprin	6	(2/32)	7	(1/14)	6	(1/18)
Steroide plus IS	56	(18/32)	64	(9/14)	45	(8/18)
ASS ^e	53	(17/32)	64	(9/14)	45	(8/18)
Marcumar®	19	(6/32)	21	(3/14)	17	(3/18)

^a *large-vessel-Vaskulitis*, ^b *small-vessel-Vaskulitis*, ^c n = Anzahl der Patienten, ^d außer Steroiden, ^e ASS = hier: Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel

Neben der immunsuppressiven stellte die Behandlung mit gerinnungshemmenden Medikamenten den zweiten Schwerpunkt in der Therapie und Prophylaxe der Vaskulitis dar. Insgesamt erhielten 19 % der Patienten eine Antikoagulation mit Coumarin-Derivaten (6 von 32 Patienten), hingegen bekam über die Hälfte der Patienten (53 %) eine die Thrombozytenaggregation inhibierende Therapie mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel.

Vier Patienten erhielten keinerlei Therapie, weil sie eine solche entweder ablehnten oder sich die Symptome bei Diagnose schon wieder weitgehend zurückgebildet hatten.

3.1.7 Rezidive und rezidivfreie Zeit

Innerhalb des beobachteten Zeitraums erlitten 9 der 32 Patienten mit PACNS nach einer medianen Zeit von 29 Monaten ein Rezidiv mit einem Streuwert von einem Monat bis zu 74 Monaten.

Rezidive wurden sowohl in der Gruppe der Großgefäß-Vaskulitis (fünf Patienten) als auch in der Gruppe der Patienten mit einer Beteiligung kleiner Gefäße (vier Patienten) beobachtet.

Patienten mit Großgefäß-Beteiligung rezidierten im Median nach 16 Monaten (Streubreite 1 bis 65 Monate, Mittelwert 23 Monate), wohingegen Patienten mit Kleingefäß-Vaskulitis im Median erst nach 56 Monaten (Streubreite 2 bis 74 Monate, Mittelwert 47 Monate) ein wiederholtes Aufflammen der Erkrankung zeigten.

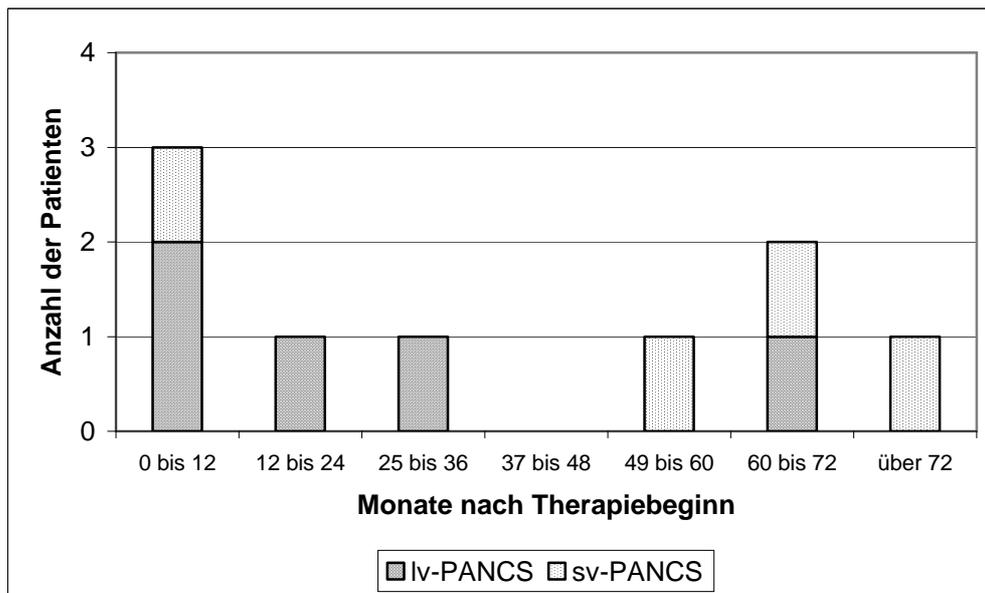
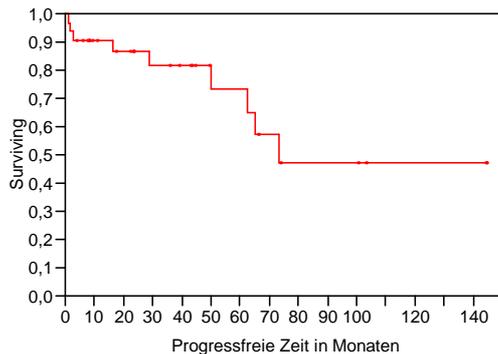


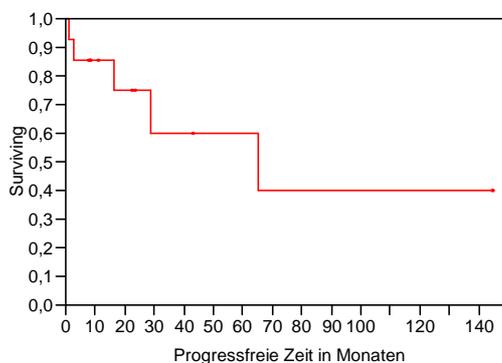
Abb. 6: Anzahl der Patienten mit primärer Groß-, bzw. Kleingefäß-Vaskulitis, die pro Jahr nach Behandlungsbeginn rezidierten.

Patienten, die ein Rezidiv zeigten, waren alle zuvor medikamentös behandelt worden. Dabei hatten sieben Patienten eine Therapie mit Steroiden erhalten, fünf von ihnen in Kombination mit Cyclophosphamid. Ein Patient hatte nur Cyclophosphamid bekommen. Zwei Patienten hatten zusätzlich Marcumar® oder einen Thrombozytenaggregationshemmer erhalten, ein Patient war einzig mit Thrombozytenaggregationshemmern behandelt worden.

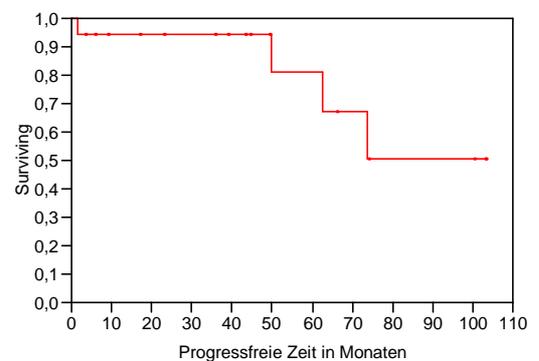
Nach Eintritt des Rezidives wurden alle Patienten mit Immunsuppressiva behandelt. Sieben erhielten Cyclophosphamid, die übrigen drei Azathioprin. Sechs der neun Patienten wurden ferner mit Steroiden behandelt. Nur zwei der rezidierten Patienten erhielten einen Thrombozytenaggregationshemmer.



1. Rezidivfreie Zeit bei Patienten mit PACNS



2. Rezidivfreie Zeit bei Patienten mit *large-vessel*-PACNS



3. Rezidivfreie Zeit bei Patienten mit *small-vessel*-PACNS

Abb. 7: Medianes rezidivfreies Überleben nach Kaplan und Meier (1958).

Von den neun Patienten erlitten drei ein weiteres Rezidiv, einer davon bereits innerhalb eines Monats, die anderen beiden nach 20 und 24 Monaten. Unter den Patienten mit wiederholtem Rezidiv fanden sich zwei Patienten mit *large-vessel*-PACNS und nur einer mit *small-vessel*-PACNS. Wieder trat ein Rezidiv im Durchschnitt bei den Patienten mit Großgefäß-PACNS früher ein (Mittelwert

13 Monate), der Patient mit *small-vessel*-PACNS rezidierte nach 21 Monaten.

Alle Patienten, die zum zweiten Mal rezidierten, waren mit Cyclophosphamid behandelt worden, zwei von ihnen zusätzlich mit Steroiden, keiner von ihnen hatte eine Thrombozytenaggregationshemmung erhalten.

3.1.8 Verlauf

Am Ende des Beobachtungszeitraumes wurde das aktuelle Befinden der Patienten nach der modifizierten Rankin-Skala in Grade eingeteilt (siehe Tabelle 9).

Dabei zeigte sich, dass die meisten Patienten unter leichten bis mäßigen Symptomen litten, die sie im Alltag einschränkten (Grad 2). Die meisten anderen erhielten Grad 0 bis 1, da sie keine bis nur leichte Beschwerden hatten.

Tabelle 9: Modifizierte Ranking-Skala zur Einschätzung des Befindens der Patienten mit PACNS und deren Unterformen zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes (Rankin, 1957).

Grad	Symptome	PACNS		lv-PACNS ^a		sv-PACNS ^b	
		n ^c (%)	n ^c	n ^c (%)	n ^c	n ^c (%)	n ^c
0	keine Symptome	19	(6/32)	0	(0/14)	33	(6/18)
1	leichte Symptome vorhanden, die aber zu keiner signifikanten Behinderung mit Einschränkung der Lebensgewohnheiten führen	25	(8/32)	29	(4/14)	22	(4/18)
2	leichte bis mäßige Symptome, Patient ist im Alltag eingeschränkt	41	(13/32)	64	(9/14)	22	(4/18)
3	schwere Symptome, die zu schwerer Behinderung mit erheblichen Beeinträchtigungen führen	13	(4/32)	7	(1/14)	17	(3/18)
4	Patient verstorben	3	(1/32)	0	(0/14)	6	(1/18)

^a *large-vessel*-Vaskulitis, ^b *small-vessel*-Vaskulitis, ^c n = Anzahl der Patienten

Hier zeigte sich außerdem, dass Patienten, die an einer *large-vessel*-Vaskulitis erkrankt waren einen schwereren Verlauf zeigten als jene mit *small-vessel*-Vaskulitiden. Im Chi Quadrat Test bestätigte sich dies mit einem statistisch auffälligen p-Wert von 0,016.

Die Symptome zeigten sich in ihrer Dynamik bei den meisten Patienten stabil (vgl. Abb. 8).

Eine Patientin war innerhalb des Beobachtungszeitraumes verstorben, allerdings an einer extrazerebralen Ursache (Zervix-Karzinom).

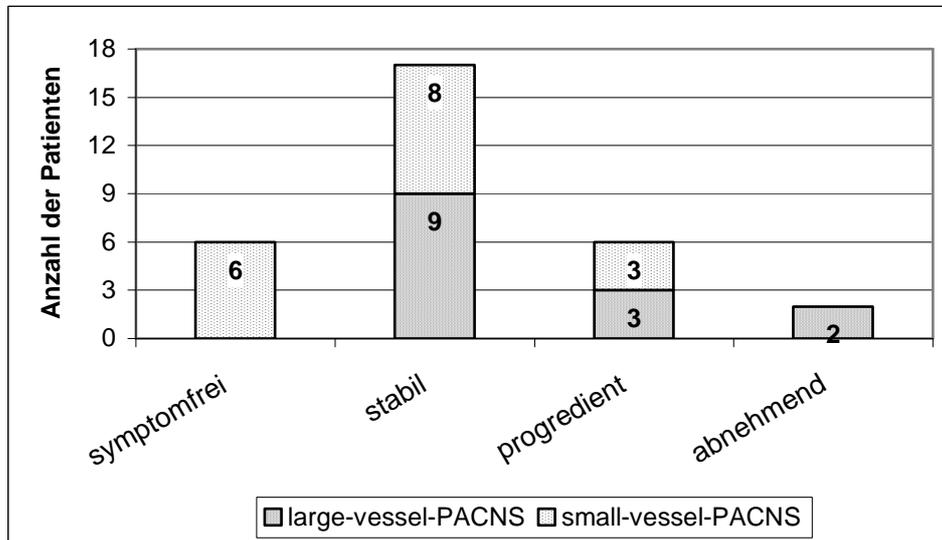


Abb. 8: Dynamik der Symptome bei Patienten mit *large-* und *small-vessel-*PACNS bei Beobachtungsende.

3.1.9 Prognostische Faktoren

Alle erhobenen Parameter wurden auf ihren Einfluss auf die rezidivfreie Zeit überprüft. Sie wurden dem Log Rank Test sowie einer univariaten Cox Regression Analyse unterzogen. Alle untersuchten Parameter sind einzeln in den Tabellen 10 und 11 aufgeführt.

3.1.9.1 Patientenabhängige prognostische Faktoren

Die Auswertung der rezidivfreien Zeit zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Intervalllänge von Patienten mit Kleingefäß-Vaskulitis im Vergleich zu Patienten mit einem Befall großer Gefäße. Ebenso wenig scheint sich ein Alter über 50 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten signifikant auf den Verlauf auszuwirken. Keine statistischen Auffälligkeiten ergaben ferner das Auftreten bestimmter Symptome bei Erstmanifestation, das Vorhandensein systemischer Entzündungszeichen (CRP, BSG) bei Erstmanifestation, der

Nachweis von autoimmunen Antikörpern (wie ANA, ANCA, Antiphosphorlipid- oder Schilddrüsen-Antikörpern).

Tabelle 10: Ergebnisse der univariaten Cox Regression Analyse und des Log Rank Tests bei Patienten mit PACNS.

Mediane Progressionsfreie Zeit in Tagen (Anzahl der Patienten)	Kondition 1		Kondition 2		Relatives Risiko (oberes-unteres 95% Konfidenzintervall)	p
	Kondition 1	Kondition 2	Kondition 2 gegen Kondition 1	Kondition 2 gegen Kondition 1		
Kopfschmerzen	ja NA (2/9)	nein 74 (7/23)	1,52 (3,96-0,74)		0,2876	
Motorische Ausfälle	ja 63 (7/19)	nein NA (2/13)	0,6 (1,22-0,23)		0,1838	
Sensible Störungen	ja NA (2/12)	nein 74 (7/20)	1,37 (3,55-0,67)		0,4239	
Kognitive Defizite	ja NA (2/14)	nein 63 (7/18)	2,0 (5,20- 0,98)		0,0652	
Geschlecht	♀ 50 (7/19)	♂ NA (2/13)	2,24 (5,95 – 1,07)		0,0348	
pathologischer Liquor (Zellzahl/Albumin/Index/OCB)	ja 63 (5/12)	nein NA (3/18)	2,07 (4,61-1,01)		0,0482	
systemische Entzündungszeichen (BSG/CRP)	ja NA (3/11)	nein 74 (6/20)	1,08 (2,37 – 0,55)		0,8225	
ANA	ja NA (3/10)	nein 74 (5/17)	0,85 (1,90 – 0,42)		0,6655	
Antiphosphorlipid-Antikörper	ja NA (1/2)	nein NA (6/32)	0,56 (2,47 – 0,19)		0,2714	
Schilddrüsen-Antikörper	ja NA (1/3)	nein NA (4/18)	1,15 (5,11 – 0,44)		0,8054	
Vaskuläre Vorerkrankung	ja 50 (3/13)	nein NA (6/19)	0,61 (1,48 – 0,25)		0,2414	
Positive ZNS-Biopsie	ja 50 (1/5)	nein NA (8/27)	0,86 (3,79 – 0,34)		0,7874	
Kontrastmittel-Aufnahme	ja NA (2/11)	nein 74 (5/14)	1,32 (3,49 – 0,61)		0,5023	
große Gefäße betroffen	ja 50 (6/16)	nein NA (2/14)	0,51 (1,07 – 0,20)		0,0833	
Beteiligung kleiner Gefäße	ja NA (1/3)	nein 74 (8/28)	1,31 (5,71 – 0,55)		0,6071	
Territorialinsult	ja 50 (4/10)	nein NA (5/22)	0,60 (1,22 – 0,30)		0,1218	
hämodynamischer Insult	ja 30 (2/4)	nein 74 (7/26)	0,68 (1,77 – 0,33)		0,3297	
Leukenzephalopathie	ja 65 (3/11)	nein NA (6/21)	0,92 (2,03 – 0,45)		0,8161	
Mikroangiopathie	ja 74 (8/24)	nein NA (1/8)	0,64 (1,51 – 0,15)		0,3967	

Auffallend war jedoch eine erheblich kürzere rezidivfreie Zeit bei den weiblichen Patienten: Ihr relatives Risiko war um mehr als das Zweifache erhöht (RR 2,22 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 5,89-1,06; p = 0,033). Ebenso scheint sich ein pathologischer Liquorbefund prognostisch nachteilig

auszuwirken, mit einem erhöhten relativen Risiko von 2,07 (95 %-Konfidenzintervall von 4,61-1,01; $p = 0,048$).

3.1.9.2 Therapieabhängige prognostische Faktoren

Auch die durchgeführten Therapien wurden statistisch auf ihre Signifikanz untersucht. Dabei fanden sich keine Vorteile in der rezidivfreien Zeit für Patienten, die mit Steroiden, Cyclophosphamid oder anderen Immunsuppressiva behandelt wurden, eben so wenig wie für eine durchgeführte Antikoagulation. Allerdings schien eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern auf ein längeres rezidivfreies Intervall hinzudeuten (RR 1,69 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 3,0-1,03; $p = 0,066$).

Alle Faktoren wurden auch für die beiden PACNS-Untergruppen untersucht. Auf Grund der kleinen Fallzahlen ist eine statistisch korrekte Aussage allerdings schwer möglich.

Tabelle 11: Ergebnisse der univariaten Cox Regression Analyse und des Log Rank Tests bei Patienten mit PACNS.

Mediane Progressionsfreie Zeit in Tagen (Anzahl der Patienten)			Relatives Risiko (oberes-unteres 95% Konfidenzintervall)	p
	Kondition 1	Kondition 2	Kondition 2 gegen Kondition 1	
Steroide	ja 74 (7/24)	nein NA (2/8)	0,96 (1,96 – 0,37)	0,9237
Cyclophosphamid	ja 63 (5/17)	nein NA (3/14)	0,71 (1,46 – 0,32)	0,3552
Steroide plus Immunsuppressivum	ja 65 (5/18)	nein NA 84/10)	1,13 (1,77 – 0,72)	0,7200
Thrombozytenaggregations- hemmung	ja NA (2/17)	nein 74 (6/13)	1,69 (3,0 – 1,03)	0,0664
Marcumar®	ja 50 (2/6)	nein NA (7/26)	1,12 (2,34 - 0,64)	0,2576

3.2 Ergebnisse bei Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis

3.2.1 Patientenpopulation

Unter insgesamt 79 eingeschlossenen Patienten fanden sich 47 Patienten mit einer sekundären Angiitis des ZNS oder anderweitiger ZNS-Beteiligung bei systemischer Autoimmunerkrankung. Das mediane Alter lag hier bei 47 Jahren (Streuwert 14 bis 81 Jahre). Die Patienten mit sekundärer Vaskulitis zeigten eine auffällige Geschlechterverteilung mit 38 Frauen und nur neun männlichen Patienten.

Die Patienten wurden drei Untergruppen zugeordnet. Zum einen Patienten mit einem systemischen Lupus erythematoses (SLE), in einer zweiten Gruppe Patienten mit einer definierten Autoimmunerkrankung und schließlich eine dritte Gruppe mit Patienten, die an einer unspezifischen, nicht klar zu definierenden Autoimmunerkrankung litten.

3.2.2 Vor- und Begleiterkrankungen

Die Auswertung der Vor- und Begleiterkrankungen der Patienten ergab Folgendes: Bei Patienten mit einer sekundären Vaskulitis des ZNS war bei fast zwei Dritteln (bei 30 von 47 Patienten) schon vor dem ersten Auftreten zerebraler Auffälligkeiten eine systemische Autoimmunerkrankung diagnostiziert worden oder sie zeigten bereits unspezifische systemische Symptome.

Im Median wurde die systemische Erstdiagnose 34 Monate (mit einer Streubreite von 2 bis 187 Monaten) gestellt, bevor erste ZNS-Symptome auftraten: 13 Patienten (28 %) hatten einen bekannten systemischen Lupus erythematoses, zwölf zeigten eine andere definierte Autoimmunerkrankung, wie Myasthenia gravis, Hashimoto Thyreoiditis, Sarkoidose, Morbus Behçet, Cogan Syndrom, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.

Zehn von 47 Patienten (21 %) litten an autoimmunen Syndromen oder Erkrankungen wie einem Antiphosphorlipid Syndrom, Fibromyalgie sowie Rheumathoider Arthritis, Erythema nodosum, Polymyalgia rheumatica, Mikroskopischer Polyangiitis und an primär biliärer Zirrhose.

Tabelle 12: Autoimmune Grunderkrankungen bei Patienten mit sekundären ZNS-Vaskulitiden.

Grunderkrankung	Anzahl der Patienten	
	n ^a	n ^a (%)
Systemischer Lupus erythematodes (SLE)	13/47	28%
Definierte Autoimmunerkrankung	12/47	2%
Myasthenia gravis	2/12	
Hashimoto Thyreoiditis	2/12	
Sarkoidose	2/12	
Morbus Behcet	2/12	
Cogan Syndrom	1/12	
Morbus Crohn	1/12	
Colitis ulcerosa	1/12	
Unspezifische Autoimmunerkrankung	10/47	21%
Antiphosphorlipid Syndrom	3/10	
Fibromyalgie	2/10	
Rheumatoide Arthritis	1/10	
Erythema nodosum	1/10	
Polymyalgia rheumatica	1/10	
Mikroskopische Polyangiitis	1/10	
Primär biliäre Zirrhose	1/10	

^a n = Anzahl der Patienten

Kardiovaskuläre Vorerkrankungen zeigten insgesamt 18 der 47 Patienten, in den meisten Fällen (bei 13 Patienten) in Form einer arteriellen Hypertonie. Außerdem waren bei drei Patienten strukturelle Herzfehler (zwei Patienten mit einem persistierenden Foramen ovale, einer mit Mitralinsuffizienz dritten Grades bei Endokarditis Libmann-Sachs) aufgefallen, je ein Patient litt an einer koronaren Herzerkrankung mit Kardiomyopathie, an Herzinsuffizienz, an paroxysmaler SV-Tachykardie, an einem AV-Block zweiten Grades oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.

Dyslipidämien zeigten zwei der Patienten.

Auffälligkeiten in der Gerinnung waren bei vier Patienten diagnostiziert worden, dabei zeigten drei Patienten eine pathologische Resistenz gegen aktiviertes Protein C mit positivem Nachweis einer Faktor-V-Leiden-Mutation und ein Patient einen Mangel an Protein S.

Tabelle 13: Vor- und Begleiterkrankungen bei Patienten mit sekundären ZNS-Vaskulitiden und ihren Untergruppen.

Vor- und Begleiterkrankungen	sekundäre ZNS-Vaskulitiden		SLE		Definierte Autoimmunerkrankung		Unspezifisches Autoimmunsyndrom	
	n ^a (%)	n ^a	n ^a (%)	n ^a	n ^a (%)	n ^a	n ^a (%)	n ^a
vaskuläre Erkrankungen	38	(18/47)	40	(8/20)	57	(8/14)	0	(0/13)
Hypertonus	28	(13/47)	30	(6/20)	43	(6/14)	0	(0/13)
Herzinsuffizienz	2	(1/47)	40	(8/20)	57	(8/14)	0	(0/13)
Rhythmusstörungen ^b	4	(2/47)	40	(8/20)	57	(8/14)	0	(0/13)
fkt. Herzfehler ^c	6	(3/47)	40	(8/20)	57	(8/14)	0	(0/13)
tiefe Venenthrombose	9	(4/47)	40	(8/20)	57	(8/14)	0	(0/13)
pAVK ^d	2	(1/47)	40	(8/20)	57	(8/14)	0	(0/13)
Kardiomyopathie	2	(1/47)	0	(0/20)	0	(0/14)	8	(1/13)
Dyslipoproteinämie	4	(2/47)	5	(1/20)	7	(1/14)	0	(0/13)
Koagulopathie	9	(4/47)	10	(2/20)	7	(1/14)	8	(1/13)
path. APC-Res. ^e	6	(3/47)	5	(1/20)	7	(1/14)	8	(1/13)
Protein-S-Mangel	2	(1/47)	5	(1/20)	0	(0/14)	0	(0/13)

^a n = Anzahl der Patienten, ^b fkt. Herzfehler = funktionelle Herzfehler, hier paroxysmale SV-Tachykardie oder AV-Block 2. Grades, ^c hier persistierendes Foramen ovale und Mitralsuffizienz, ^d pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, ^e path. APC-Res. = pathologische Resistenz gegen aktiviertes Protein C mit positivem Nachweis einer Faktor-V-Leiden-Mutation

3.2.3 Symptome

Die Symptome, die bei Erstmanifestation der Erkrankung auftraten, sind in Abbildung 9 zusammengefasst. Mit 43 % am häufigsten zeigten die Patienten motorische Defizite (20 von 47 Patienten). Auch sensible Ausfälle waren zu beobachten, mit 28% (13 von 47 Patienten) aber deutlich seltener. Wesentlich häufiger klagten die Patienten über visuelle Beeinträchtigungen, nämlich in 36 % (17 von 47 Patienten). Kognitiven Störungen und eine Beteiligung von Hirnnerven hingegen traten bei je acht der 47 Patienten auf. Kopfschmerzen zeigten knapp ein Drittel der Patienten.

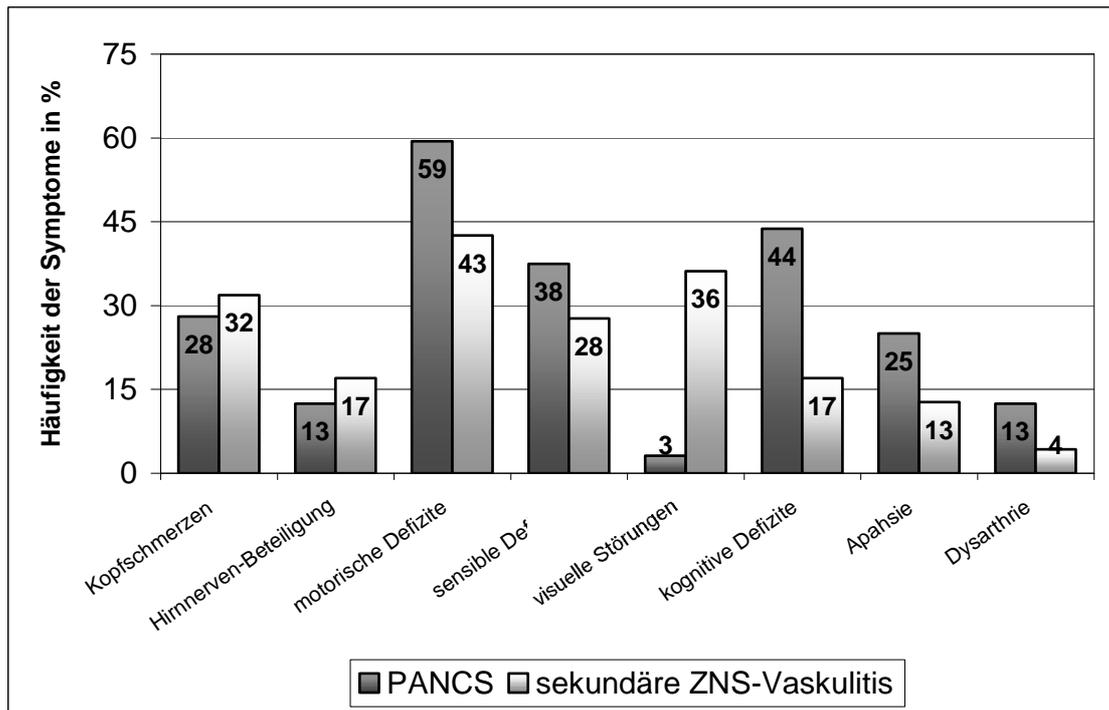


Abb. 9: Häufigkeiten im Auftreten neurologischer Symptome bei Patienten mit sekundären ZNS-Vaskulitiden im Vergleich zu einem Auftreten bei PACNS.

In Abbildung 9 ist die unterschiedliche Häufigkeit im Auftreten der Symptome bei primärer und sekundärer ZNS-Vaskulitis dargestellt.

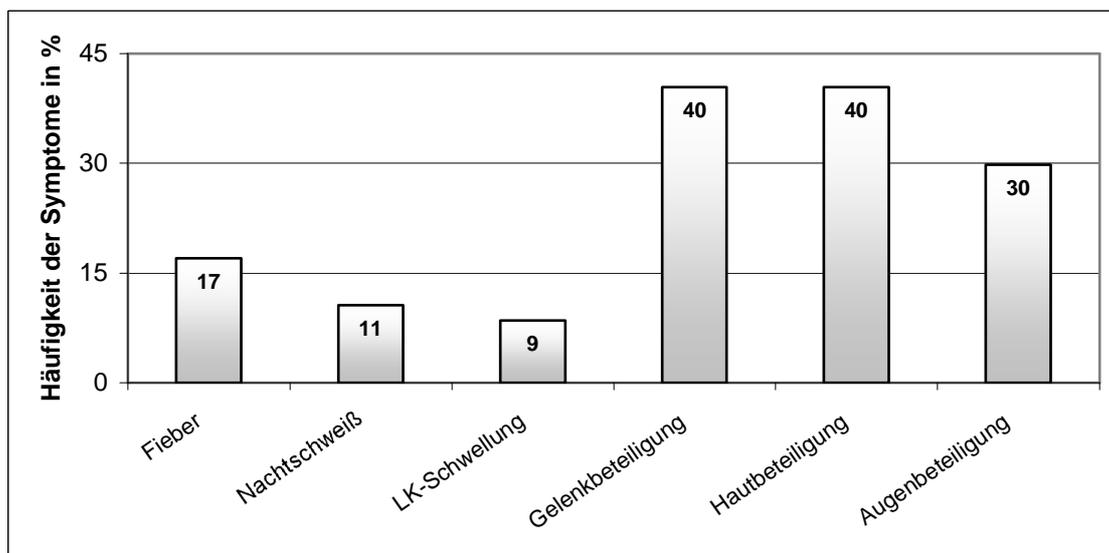


Abb. 10: Systemische Symptome bei Patienten mit sekundäre ZNS-Vaskulitis zu irgendeinem Zeitpunkt der Erkrankung.

Systemische Symptome, die bei Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis zu irgend einem Zeitpunkt der Erkrankung, d.h. nicht zwingend bei Erstmanifestation, auftraten, sind in Abbildung 10 zusammengefasst.

Dabei zeigt sich eine gehäuftes Auftreten einer Gelenk- und Hautbeteiligung bei je 40 % der Patienten (19 von 47), sowie entzündlichen Augenerkrankungen in 30 % (14 von 47 Patienten).

3.2.4 Diagnostischer Prozess

Tabelle 14 zeigt in der Übersicht, wie häufig die verschiedenen Untersuchungsmethoden wie die Punktion des Liquor cerebrospinalis, die Entnahme einer Biopsie und neuroradiologische Untersuchungen während des primären diagnostischen Prozesses zum Einsatz kamen. Vergleichend dargestellt sind die untersuchte Gesamtpopulation und die Patienten mit Verdacht auf sekundäre ZNS-Vaskulitis.

Tabelle 14: Diagnostik bei Erstmanifestation in der Gesamtpopulation im Vergleich zu Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis.

Durchgeführte Diagnostik	Gesamtpopulation		sekundäre ZNS-Vaskulitis	
	n ^a (%)	n ^a	n ^a (%)	n ^a
Serumuntersuchung	100	(79/79)	100	(47/47)
Lumbalpunktion	89	(70/79)	85	(40/47)
Zellzahluntersuchung	89	(70/79)	85	(40/47)
Liquoralbumin	85	(67/79)	79	(37/47)
IgG-Index	75	(59/79)	68	(32/47)
oligoklonale Banden	43	(34/79)	43	(20/47)
radiologische Bildgebung	100	(79/79)	100	(47/47)
MRT	94	(74/79)	89	(42/47)
CT	16	(13/79)	15	(7/47)
DSA ^b	28	(22/79)	13	(6/47)
MRA ^c	41	(32/79)	32	(15/47)
ZNS-Biopsie	13	(10/79)	4	(2/47)
systemische Biopsie	6	(5/79)	11	(5/47)

^a n = Anzahl der Patienten, ^b DSA = Digitale Subtraktions-Angiographie, ^c MRA = Magnetresonanztomographie

3.2.4.1 Liquoruntersuchung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der zerebralen Vaskulitis wurde bei 40 der 47 Patienten (85 %) eine Lumbalpunktion durchgeführt und der entnommene Liquor auf eine Erhöhung der Zellzahl, auf Albumin, den Immunglobulin-G-Index und das Auftreten oligoklonaler Banden analysiert.

3.2.4.2 Neuroradiologische Diagnostik

Bei 44 der 47 Patienten wurde eine Schnittbildgebung durchgeführt; 42 Patienten (89 %) erhielten eine zerebrale Kernspin (Magnetresonanztomographie, MRT), von denen fünf eine zusätzliche Computertomographie (CT) bekamen. Nur zwei Patienten erhielten ausschließlich ein CT. Darüber hinaus erhielten 15 Patienten (32 %) eine Magnetresonanz-Angiographie und sechs (13 %) eine Digitale Subtraktions-Angiographie (DSA).

3.2.4.3 Biopsie

Eine Biopsie des ZNS bekamen in der Gesamtpopulation nur zehn Patienten (13 %), wobei nur bei zwei Patienten mit Verdacht auf eine ZNS-Beteiligung einer systemischen Erkrankung eine zerebrale Biopsie durchgeführt wurde.

Bei fünf Patienten war eine Biopsie außerhalb des Gehirns (Haut, Niere, Muskel und Darm) sicher nachvollziehbar, die Aussagekraft dieser Anzahl ist allerdings anzuzweifeln, da die durchgeführten Untersuchungen und Befunde bei Erstdiagnostik der systemischen Erkrankung in den zur Verfügung stehenden Unterlagen oft nur unvollständig festgehalten worden waren.

3.2.5 Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Die Befunde der oben aufgeführten Untersuchungen werden im Folgenden dargestellt.

3.2.5.1 Ergebnisse der Lumbalpunktion

Bei der durchgeführten Lumbalpunktion zeigten von allen Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis nur knapp ein Viertel (21 %) einen oder mehrere auffällige Parameter (vgl. Tabelle 15).

Am häufigsten zeigte sich hier eine Erhöhung der Zellzahl, bei 11 von 40 Patienten, bei denen eine Punktion durchgeführt worden war. Ein pathologischer Albuminwert und ein erhöhter IgG-Index fanden sich bei jeweils 19 %, oligoklonale Banden im Liquor zeigten 15 % der Patienten.

Die Erregersuche mittels Direktnachweis, Kulturnachweis und ggf. Polymerase Kettenreaktion (PCR) war ohne auffällige Befunde.

Tabelle 15: Liquorbefunde bei Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis.

Liquorbefunde	sekundäre ZNS-Vaskulitis		SLE		Definierte Autoimmunerkrankung		Unspezifisches Autoimmunsyndrom	
	n ^a (%)	n ^a	n ^a (%)	n ^a	n ^a (%)	n ^a	n ^a (%)	n ^a
Lumbalpunktion auffällig	21	(10/47)	25	(4/16)	27	(4/15)	20	(1/5)
Zellzahl erhöht	28	(11/40)	31	(5/16)	27	(4/15)	20	(1/5)
Liquoralbumin erhöht	19	(7/37)	14	(2/14)	23	(3/13)	20	(1/5)
IgG-Index erhöht	19	(6/32)	27	(4/15)	7	(1/14)	0	(0/3)
oligoklonale Banden	15	(3/20)	10	(2/20)	7	(1/14)	0	(0/3)

^a n = Anzahl der Patienten

3.2.5.2 Ergebnisse der Serumanalyse

Die Analyse der Serumwerte der Patienten zeigte Hinweise auf eine systemische Entzündung bei zwei Dritteln aller Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis (31 von 47 Patienten), dabei waren CRP und BSG in etwa ähnlich häufig erhöht (vgl. Tabelle 16).

Auch antinukleäre Antikörper konnten bei über der Hälfte (53 %) der untersuchten Patienten mit sekundären Vaskulitiden und bei 90 % der SLE-Patienten nachgewiesen werden. Antiphosphorlipid-Antikörper mit 45 % vergleichbar häufig. pANCA und cANCA hingegen waren nur bei vier beziehungsweise zwei von 47 Patienten zu finden.

Tabelle 16: Serumparameter bei Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis.

untersuchte Serumparameter	sekundäre ZNS-Vaskulitis		SLE		Definierte Autoimmunerkrankung		Unspezifisches Autoimmunsyndrom	
	n ^a (%)	n ^a	n ^a (%)	n ^a	n ^a (%)	n ^a	n ^a (%)	n ^a
syst. Entzündungszeichen	66	(31/47)	75	(15/20)	64	(9/14)	8	(1/13)
CRP	43	(20/47)	40	(8/20)	57	(8/14)	0	(0/13)
BSG	47	(22/47)	55	(11/20)	36	(5/14)	8	(1/13)
ANA	53	(25/47)	90	(18/20)	21	(3/14)	8	(1/13)
pANCA	9	(4/47)	10	(2/20)	0	(0/14)	15	(2/13)
cANCA	4	(2/47)	5	(1/20)	0	(0/14)	0	(0/13)
Antiphosphorlipid-AK ^c	45	(21/47)	6	(1/20)	3	(5/14)	15	(2/13)
Thrombophilie	13	(6/47)	15	(3/20)	7	(1/14)	0	(0/13)
Schilddrüsen-Antikörper	13	(6/47)	10	(2/20)	21	(3/14)	8	(1/13)
Komplementreduktion	19	(9/47)	45	(9/20)	0	(0/14)	0	(0/13)

^a n = Anzahl der Patienten, ^b syst. Entzündungszeichen = systemische Entzündungszeichen, ^c AK = Antikörper

3.2.5.3 Ergebnisse der Biopsie

Eine Biopsie des Gehirns war bei nur zwei der 47 Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis vorgenommen worden, diese zeigten dann aber beide den Befund einer Vaskulitis. Bei fünf weiteren Patienten waren Biopsien außerhalb des ZNS entnommen worden, die alle eine Vaskulitis bestätigt hatten.

3.2.5.4 Ergebnisse der zerebralen Bildgebung

Die Befunde der radiologischen Untersuchungen des Gehirns sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

Tabelle 17 : Befunde der zerebralen Bildgebung bei Patienten mit sekundären ZNS-Vaskulitiden.

Ergebnisse der Bildgebung	sekundäre ZNS-Vaskulitiden		SLE		Definierte Autoimmunerkrankung		Unspezifisches Autoimmunsyndrom	
	n ^a (%)	n ^a	n ^a (%)	n ^a	n ^a (%)	n ^a	n ^a (%)	n ^a
Beteiligung großer Gefäße	23	(11/47)	30	(6/20)	36	(5/14)	0	(0/13)
Arteria temporalis	6	(3/47)	10	(2/20)	14	(2/14)	0	(0/13)
Basale Hirnarterien	15	(7/47)	20	(4/20)	7	(1/14)	15	(2/13)
Beteiligung kleiner Gefäße	6	(3/47)	10	(2/20)	7	(1/14)	0	(0/13)
Territorialinsult	32	(15/47)	50	(10/20)	21	(3/14)	15	(2/13)
Hämodynamischer Insult	2	(1/47)	0	(0/20)	0	(0/14)	8	(1/13)
T2-Hyperintensitäten/ Mikroangiopathie	74	(35/47)	70	(14/20)	64	(9/14)	92	(12/13)
Konfluierende Leukencephalopathie	13	(6/47)	15	(3/20)	7	(1/14)	15	(2/13)
Raumforderung	2	(1/47)	0	(0/20)	7	(1/14)	0	(0/13)
Blutungszeichen	4	(2/47)	0	(0/20)	7	(1/14)	8	(1/13)
Kontrastmittel-Aufnahme	24	(10/42)	30	(6/20)	36	(5/14)	0	(0/13)
DSA auffällig ^b	67	(4/6)	5	(1/20)	7	(1/14)	0	(0/0)
MRA auffällig ^c	47	(7/15)	15	(3/20)	21	(3/14)	0	(0/0)

^a n = Anzahl der Patienten, ^b DSA = Digitale Subtraktions-Angiographie, ^c MRA = Magnetresonanztomographie

3.2.6 Therapie

Die Behandlung bei Patienten mit einer sekundären Vaskulitis des ZNS erfolgte im Wesentlichen analog zu der Behandlung einer PACNS. Einige der Patienten waren zum Zeitpunkt des Auftretens erster ZNS-Symptome allerdings bereits auf Grund einer vorbestehenden systemischen Autoimmunerkrankung behandelt worden oder erhielten noch immer die entsprechenden Medikamente. Bei Letzteren war es wohl trotz laufender immunsuppressiver Behandlung zum Auftreten einer ZNS-Symptomatik gekommen. Diese Vorbehandlungen waren allerdings oft unzureichend in den Akten dokumentiert und daher nur schwer nachvollziehbar. Auf sie soll daher im Weiteren nicht näher eingegangen werden. Die in Tabelle 18 vorgestellte Primärtherapie bezieht sich daher auf die initiale Behandlung beim Auftreten

erster zerebraler Symptome, die auf eine Vaskulitis zentralnervöser Gefäße zurückzuführen waren.

Tabelle 18: Initial durchgeführte Therapie der zerebralen Symptome bei Patienten mit sekundären ZNS-Vaskulitiden .

Therapie	sekundäre ZNS-Vaskulitis		SLE		Definierte Autoimmunerkrankung		Unspezifisches Autoimmunsyndrom	
	n ^a (%)	n ^a	n ^a (%)	n ^a	n ^a (%)	n ^a	n ^a (%)	n ^a
Steroide	85	(40/47)	80	(16/20)	79	(11/14)	100	(13/13)
Steroide i.v.	6	(3/47)	10	(2/20)	0	(0/14)	8	(1/13)
Steroide oral	83	(39/47)	75	(15/20)	79	(11/14)	100	(13/13)
Immunsuppressivum ^b	68	(32/47)	75	(15/20)	64	(9/14)	62	(8/13)
Cyclophosphamid	34	(16/47)	35	(7/20)	21	(3/14)	46	(6/13)
Cyclophosphamid oral	6	(3/47)	0	(0/20)	7	(1/14)	15	(2/13)
Cyclophosphamid i.v.	28	(13/47)	35	(7/20)	14	(2/14)	31	(9/13)
anderes IS ^c	49	(23/47)	60	(12/20)	50	(7/14)	31	(9/13)
Steroide plus IS	64	(30/47)	65	(13/20)	64	(9/14)	62	(8/13)
Thrombozytenaggregationshemmer Marcumar®	40	(19/47)	30	(6/20)	43	(6/14)	54	(7/13)
	23	(11/47)	15	(3/20)	29	(4/14)	31	(4/13)

^a n = Anzahl der Patienten, ^b außer Steroiden, ^c andres IS = anderes immunsuppressives Medikament als CPM (wie Azathioprin, Cyclosporin, Methotrexat oder Interferon alpha)

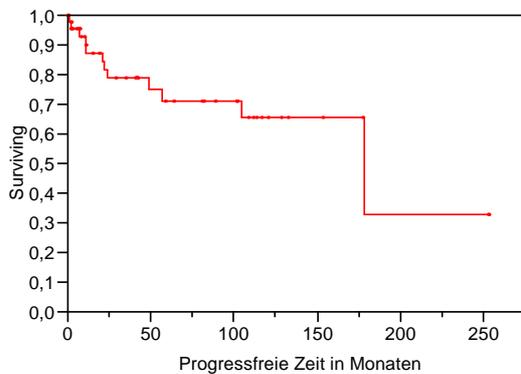
Insgesamt wurden in dieser Gruppe 85 % der Patienten mit Steroiden behandelt, 64 % der Patienten erhielten neben dem Steroid zusätzlich ein weiteres Immunsuppressivum, nur zwei Patienten wurde einzig ein Immunsuppressivum verabreicht. Dabei wurde Cyclophosphamid - meist als intravenöse Stoßtherapie - in 34 % eingesetzt, fast eben so häufig (in 32 %) Azathioprin. Des Weiteren wurde in 17 % der Patienten Cyclosporin verabreicht, sehr selten auch Methotrexat (bei 3 von 47 Patienten) und Interferon alpha (bei 2 von 47 Patienten).

Eine die Thrombozytenaggregation inhibierende Therapie mit Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel erhielten 40% der Patienten mit sekundärer Vaskulitis, bei einem knappen Viertel der Patienten wurden Coumarin-Derivate zur Antikoagulation eingesetzt.

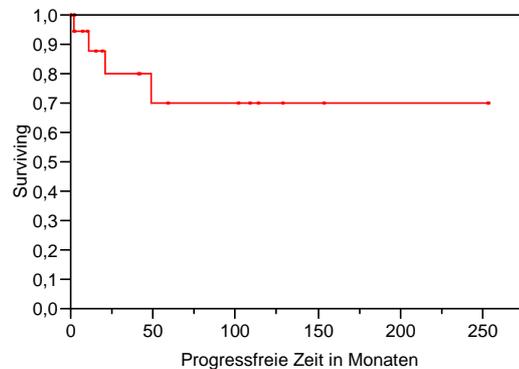
3.2.7 Rezidive und rezidivfreie Zeit

Bis zum Ende des beobachteten Zeitraumes kam es bei über einem Viertel der Patienten zu einem Rezidiv. Bei den betroffenen zwölf Patienten traten die Rezidive in einem Zeitraum von einem Monat bis zu 14 Jahren nach Erstmanifestation auf. Im Median erfolgte das Rezidiv nach 24 Monaten.

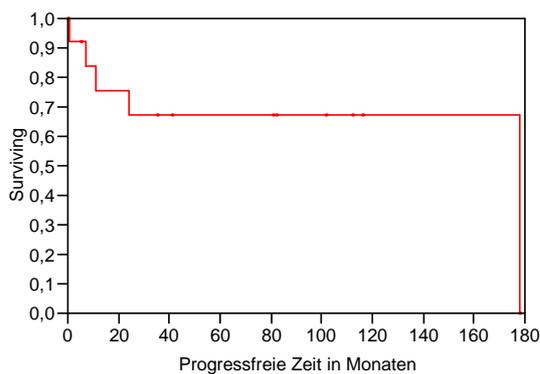
Die Rezidive wurden bei allen Patienten mit der Gabe von Steroiden behandelt, 83 % erhielten diese in oraler Form, 33 % intravenös. Drei Viertel der Patienten erhielten darüber hinaus Immunsuppressiva: Sieben Patienten bekamen Cyclophosphamid, fünf Azathioprin, drei Methotrexat und ein Patient wurde mit Cyclosporin behandelt.



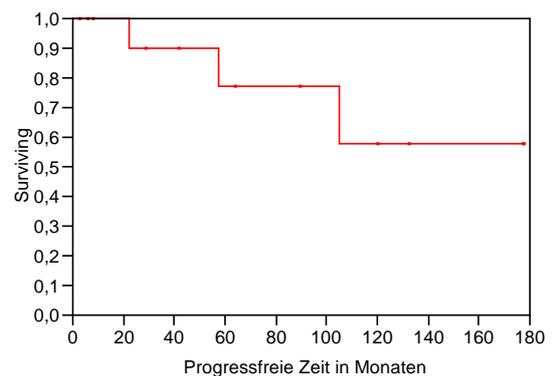
1. Rezidivfreie Zeit bei Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis



2. Rezidivfreie Zeit bei Patienten mit SLE



3. Rezidivfreie Zeit bei Patienten mit definierter Autoimmunerkrankung



4. Rezidivfreie Zeit bei Patienten mit unspezifischer Autoimmunerkrankung

Abb. 11 : Medianes rezidivfreies Überleben nach Kaplan und Meier (1958).

Bei je zwei Patienten wurde ein Thrombozytenaggregationshemmer oder ein Antikoagulant eingesetzt.

Nur zwei der Patienten rezidierten innerhalb des Beobachtungszeitraumes ein zweites Mal, ein Patient mit Verdacht auf Cogan Syndrom, einer mit Verdacht auf primär biliäre Zirrhose. Beide waren zuvor mit einer Kombination aus Steroiden und Immunsuppressiva (in einen Fall Cyclophosphamid beziehungsweise Azathioprin) behandelt worden.

3.2.8 Verlauf

Eine Übersicht über das Befinden aller Patienten bei Beobachtungsende geben Tabelle 19 und Abbildung 12.

Zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes zeigte die Mehrzahl der Patienten leichte bis mäßige Symptome, die mit Einschränkungen in der Lebensführung einhergingen (Grad 1 in der modifizierten Rankin-Skala). Fast eben so viele zeigten gar keine bis nur leichte Beschwerden (Grad 0 bis 1). In ihrer Dynamik waren die Symptome dabei in 50 % stabil.

Tabelle 19: Modifizierte Rankin-Skala zur Einschätzung des Befindens der Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes (Rankin, 1957).

Grad	Symptome	n ^a (%)	n ^a
0	keine Symptome	15	(7/46)
1	leichte Symptome vorhanden, die aber zu keiner signifikanten Behinderung mit Einschränkung der Lebensgewohnheiten führen	19	(9/46)
2	leichte bis mäßige Symptome, Patient ist im Alltag eingeschränkt	45	(21/46)
3	schwere Symptome, die zu schwerer Behinderung mit erheblichen Beeinträchtigungen führen	6	(3/46)
4	Patient verstorben	13	(6/46)

^a n = Anzahl der Patienten

Sechs Patienten verstarben während des Beobachtungszeitraumes, einer davon an einem Bronchial-Karzinom, einer an einem Lymphom, die übrigen vermutlich in Folge der Vaskulitis oder systemischen Grunderkrankung.

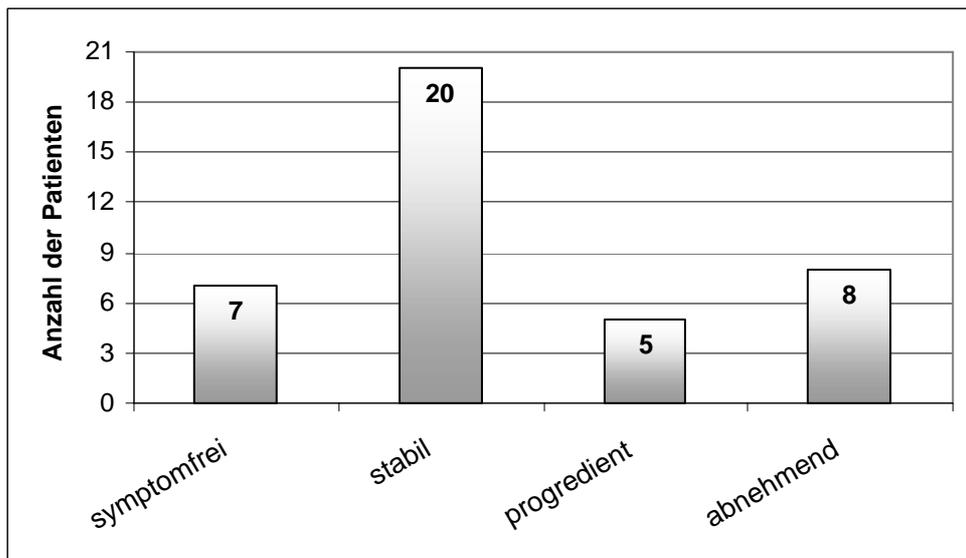


Abb. 12: Dynamik der Symptome bei Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis bei Beobachtungsende.

3.2.9 Prognostische Faktoren

Die erhobenen Parameter wurden auch für Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis mittels Lok Rank Test und univariater Cox Regression Analyse auf ihren Einfluss auf die rezidivfreie Zeit untersucht.

3.2.9.1 Patientenabhängige prognostische Faktoren

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss auf die progressfreie Zeit durch Eigenschaften der Patienten wie deren Geschlecht oder Alter. Auffällig, mit einem p-Wert von 0,0046, zeigte sich einzig das Auftreten sensibler Ausfälle bei Erstmanifestation als negativer prognostischer Faktor mit einem relativen Risiko von 0,45 (mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,23 bis 0,82). Das Vorkommen anderer Symptome, das Auftreten systemischer Entzündungszeichen oder anderer Parameter im Serum (ANA, ANCA, Antiphosphorlipid- und Schilddrüsen-Antikörper) ergab keine Auffälligkeiten.

Tabelle 20: Ergebnisse der univariaten Cox Regression Analyse und des Log Rank Tests bei Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis.

Mediane Progressionsfreie Zeit in Tagen (Anzahl der Patienten)	Kondition 1		Kondition 2		Relatives Risiko (unteres-oberes 95% Konfidenzintervall)	p
	Kondition 1	Kondition 2	Kondition 2 gegen Kondition 1	Kondition 2 gegen Kondition 1		
Kopfschmerzen	ja NA (3/15)	nein 178 (9/32)	1,12 (2,39 – 0,60)		0,7386	
Hirnnerven-Ausfälle	ja 178 (2/8)	nein NA (10/39)	1,20 (3,09 – 0,60)		0,6494	
Motorsiche Ausfälle	ja 178 (6/20)	nein NA (6/27)	0,88 (1,59 – 0,49)		0,6640	
sensible Störungen	ja 49 (7/13)	nein 178 (5/34)	0,45 (0,82 – 0,23)		0,0046	
Visuelle Störungen	ja 178 (4/17)	nein NA (8/30)	1,12 (2,17 – 0,63)		0,7119	
Kognitive Defizite	ja NA (1/8)	nein 178 (11/39)	1,39 (5,95 – 0,61)		0,5250	
Dysarthrie	ja 105 (1/2)	nein 178 (11/45)	0,85 (3,67 – 0,37)		0,7644	
Alter bei Erstmanifestation der zerebralen Vaskulitis	=>50 Jahre NA (5/22)	<50 Jahre 178 (7/25)	0,99 (1,82 – 0,55)		0,9607	
Geschlecht	♀ 178 (8/38)	♂ 105 (4/9)	0,81 (1,59 – 0,42)		0,5040	
pathologischer Liquor	ja 178 (3/10)	nein NA (9/33)	1,45 (3,74 – 0,73)		0,3355	
ANA	ja NA (4/25)	nein 178 (5/15)	1,38 (2,78 – 0,71)		0,3303	
Antiphosphorolipid-Antikörper	ja NA (4/21)	nein 105 (5/14)	1,19 (2,45 – 0,58)		0,6242	
Thrombophilie	ja 105 (3/6)	nein NA (3/8)	1,05 (2,98 – 0,42)		0,9154	
Fieber	ja NA (2/8)	nein 178 (10/39)	0,91 (2,32 – 0,46)		0,8000	
Nachtschweiß	ja 178 (2/5)	nein NA (10/42)	1,01 (2,63 – 0,50)		0,9857	
Gelenkbeteiligung	ja 178 (4/19)	nein NA (8/28)	1,13 (2,19 – 0,63)		0,6936	
Hautbeteiligung	ja NA (4/19)	nein 178 (8/28)	0,85 (1,66 – 0,46)		0,5967	
Augenbeteiligung	ja NA (3/14)	nein 178 (9/33)	0,97 (2,08 – 0,52)		0,9375	

3.2.9.2 Therapieabhängige prognostische Faktoren

Die Ergebnisse der univariaten Analyse der therapieabhängigen Prognostischen Faktoren sind in Tabelle 21 zusammengefasst. Keiner der untersuchten Parameter ergab einen signifikanten Einfluss auf die progressfreie Zeit bei Patienten mit zerebraler Vaskulitis im Rahmen einer systemischen Erkrankung.

Tabelle 21: Ergebnisse der univariaten Cox Regression Analyse und des Log Rank Tests bei Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis.

Mediane Progressionsfreie Zeit in Tagen (Anzahl der Patienten)			Relatives Risiko (unteres-oberes 95% Konfidenzintervall)	p
	Kondition 1	Kondition 2	Kondition 2 gegen Kondition 1	
Steroide	Ja 178 (8/40)	nein 49 (3/6)	1,52 (2,90 – 0,69)	0,2321
Cyclophosphamid	Ja NA (3/16)	nein 178 (8/29)	1,05 (2,27 – 0,55)	0,8915
anderes Immunsuppressivum als Cyclophosphamid	Ja 178 (5/23)	nein NA (6/22)	1,22 (2,28 – 0,67)	0,5082
Steroide plus Immunsuppressivum	Ja 178 (6/30)	nein NA (5/15)	1,27 (2,34 – 0,68)	0,4311
Thrombozytenaggregations- hemmung	Ja NA (3/19)	nein 178 (7/25)	1,43 (3,13 – 0,73)	0,3058
Marcumar®	Ja NA (1/11)	nein 178 (7/31)	1,50 (6,54 – 0,62)	0,4389

4 Diskussion

4.1 Einführung

Die vorliegende retrospektiv durchgeführte Studie beschäftigt sich mit einer äußerst vielgestaltigen Gruppe von Krankheitsbildern, denen jedoch allen die Entzündung von Blutgefäßen zugrunde liegt. Diese Arbeit befasst sich dabei speziell mit Entzündungen von Gefäßen des zentralen Nervensystems. Grundsätzlich lassen sich diese in zwei Gruppen einteilen:

Die primäre ZNS-Vaskulitis (PACNS) ist mit einer Inzidenz von weniger als 1:2.000.000 eine seltene Erkrankung (Moore, 1999). Sie befällt ausschließlich die Arterien des Gehirnes und seltener auch die des Rückenmarkes, ohne eine symptomatische Beteiligung extrazerebraler Gefäße zu zeigen.

Die sekundären Formen der zerebralen Angiitis sind im Vergleich zu den primären ZNS-Vaskulitiden wesentlich häufiger. Sie treten in Rahmen von primären systemischen Vaskulitiden, rheumatischen Erkrankungen, Infektionen, Neoplasien oder im Zusammenhang mit der Einnahme bestimmter Substanzen auf (vgl. Tabelle 1, Einleitung).

Nach Watts scheint es in den letzten Jahrzehnten zu einer Zunahme der diagnostizierten Vaskulitiden insgesamt gekommen zu sein (Watts, 1995). MacLaren und Mitarbeiter hingegen sprechen in einer neueren Studie, bei

weitgehend gleichbleibenden Inzidenzen systemischer Vaskulitiden, einzig von einer signifikanten Zunahme primärer ZNS-Vaskulitiden sowie bei der Vaskulitis bei Polyarteriitis nodosa (MacLaren und al., 2005). Auch in dieser Arbeit konnte eine eindeutige Zunahme aller diagnostizierten zerebralen Vaskulitisformen in den letzten 15 Jahren festgestellt werden (vgl. Abbildung 4), wobei sich kein Unterschied zwischen primären und sekundären ZNS-Vaskulitiden zeigte. In wie weit der Anstieg der Vaskulitis-Fälle in den letzten Jahren durch eine tatsächliche Zunahme der Inzidenzen bedingt ist oder vielmehr durch eine größere diagnostische Aufmerksamkeit und eine Verfeinerung der diagnostischen Methoden, bleibt dabei offen.

Über zerebrale Vaskulitiden ist bis heute noch immer relativ wenig bekannt. In den Jahren von 1957 bis 1986 wurden beispielsweise weltweit nur 46 Patienten mit primär zerebraler Vaskulitis beschrieben (Calabrese und Mallek, 1987). Erst in den letzten zwei Jahrzehnten nehmen die Arbeiten zu den zerebralen Gefäßentzündungen zu und die Krankheit tritt mehr ins Bewusstsein der Mediziner. Heute hat die zerebrale Vaskulitis ihren Stellenwert vor allem als wichtige, wenn auch seltene Differentialdiagnose zerebraler Geschehnisse wie beispielsweise dem arteriosklerotisch bedingten Insult oder zerebralen Infektionen. Doch noch immer werden zerebrale Vaskulitiden häufig erst in fortgeschrittenem Stadium, oft nach ungezielter, kostenintensiver und für den Patienten belastender Diagnostik erkannt oder aber andere Krankheiten fälschlich als ZNS-Vaskulitis interpretiert. Dies führt dazu, dass betroffene Patienten oft wochenlang falsch oder gar nicht behandelt werden.

Systemische Vaskulitiden können auf Grund neuer Klassifikationsverfahren inzwischen viel besser als in der Vergangenheit bestimmten Entitäten zugeordnet werden (Schwarz-Eywill, 1999). Bei einem rein zerebralen Befall fehlen solche einheitlichen Klassifikationen bis heute.

Das Spektrum der Manifestationen zerebraler Vaskulitiden ist außergewöhnlich groß. Um aber eine optimale stadiengerechte Therapie für den individuellen Patienten zu gewährleisten, sind standardisierte Kriterien für

den diagnostischen Prozess, für eine Zuordnung zu einer bestimmten Entität sowie ein stadienadaptiertes Therapiekonzept zu fordern.

Da prospektive kontrollierte Studien auf Grund der Heterogenität von Klinik und Verlauf der Erkrankung schwer zu realisieren sind, sind retrospektive umfassende Untersuchungen wichtig für den Erkenntnisprozess dieser Krankheitsbilder. Die vorliegende Arbeit versucht einen Überblick zu geben über das klinische Bild, die Wertigkeit heute angewandter diagnostischer Methoden, über den Erfolg verschiedener Therapieansätze, sowie über Verlauf und Prognose der zerebralen Vaskulitiden.

Zur besseren Übersicht wurde in dieser Arbeit die Patientenpopulation in zwei Gruppen unterteilt und diese getrennt ausgewertet. Dabei umfasst die erste Gruppe Patienten mit primärer ZNS-Vaskulitis, also die Patienten, die an einem isolierten Befall zerebraler Gefäße erkrankten. Die zweite Gruppe jene Patienten, die eine zerebrale Vaskulitis im Rahmen einer systemischen Erkrankung entwickelten, also Patienten mit einer sekundärer ZNS-Vaskulitis.

4.2 Patientenpopulation

Unter den in diese Arbeit eingeschlossenen 79 Patienten mit zerebraler Vaskulitis fanden sich 32 Patienten mit einem rein zerebralen Gefäßbefall (41 %). Im Vergleich zu anderen Arbeiten ist dies als eine große Anzahl anzusehen - bisher umfassen nur Metaanalysen größere Fallzahlen. MacLaren und Mitarbeiter fanden beispielsweise in einer neueren Studie in einem Kollektiv von 105 an einer Vaskulitis erkrankten Patienten nur zwölf Patienten mit einer PACNS, wobei insgesamt nur 23 % aller Patienten überhaupt eine neurologische Beteiligung der Vaskulitis zeigten (MacLaren und al., 2005).

Darüber hinaus zeigten 47 Patienten eine systemische Beteiligung einer zerebralen Vaskulitis beziehungsweise eine zerebrale Vaskulitis im Rahmen einer systemischen Erkrankung.

Die PACNS tritt gehäuft im mittleren Lebensalter auf, ohne jedoch eine wirkliche Altersprädisposition zu zeigen (Block und Reith, 2000). Dies belegt auch die vorliegende Studie, bei der das Alter der Patienten im Median bei 47

Jahren (Streuwert 21 bis 83 Jahre) und somit in vergleichbarem Bereich anderer Studien lag (Woolfenden und al., 1998; Block und Reith, 2000). Dabei zeigten sich Patienten mit Befall kleiner Gefäße im Vergleich zur Gesamtpatientenpopulation mit einer PACNS im Median mit 50 Jahren eher älter, während Patienten mit einer Beteiligung größerer Gefäße bei Erstmanifestation im Median erst 43 Jahre alt waren.

Das Alter der Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis lag bei Erstauftreten ebenfalls im Median bei 47 Jahren und war so identisch mit dem gefundenen Erstmanifestationsalter einer primären ZNS-Vaskulitis und ähnlich dem, was Pomper und Kollegen mit einem Median von 45 (Streubreite 14 bis 74) beschrieben (Pomper und al., 1999).

Die Geschlechterverteilung bei den an PACNS-Erkrankten fand sich in der vorliegenden Arbeit mit einem Verhältnis Frauen zu Männern von beinahe 3:2 (19 Frauen zu 13 Männern). Ältere Studien gingen bisher von einer Männerdominanz bei der PACNS aus (Lie, 1992). Neuere Arbeiten hingegen zeigen ein balanciertes Geschlechterverhältnis (Moore, 1998) oder auch – in Übereinstimmung mit dieser Arbeit - eine eindeutig größere Prävalenz bei Frauen, mit einem Verhältnis von Frauen zu Männern von 4:3 (MacLaren und al., 2005). Offen bleibt dabei, ob es in den letzten Jahren tatsächlich zu einer Zunahme der Häufigkeiten bei Frauen insgesamt gekommen ist oder ob die Auswahl der Patientenpopulation der jeweiligen Studien hierfür verantwortlich ist.

Eindeutig war die Geschlechterverteilung unter den Patienten mit sekundärer Vaskulitis mit 38 erkrankten Frauen im Vergleich zu nur neun betroffenen Männern. Eine ähnliche Verteilung wird auch in der Literatur beschrieben, wie beispielsweise bei Pomper mit 13 Frauen (72 %) bei fünf (28 %) Männern (Pomper und al., 1999). Dies ist mit Sicherheit auch auf die Geschlechterverteilung bei SLE zurückzuführen, da Frauen hier eine höhere Erkrankungshäufigkeit zeigen und der SLE die größte Untergruppe untersuchter Patienten mit sekundärer Vaskulitis darstellt.

4.3 Vor- und Begleiterkrankungen

Bei der Analyse der Vor- und Begleiterkrankungen interessierte, in wie weit das Auftreten einer zerebralen Vaskulitis möglicherweise mit anderen Krankheiten assoziiert ist, insbesondere anderen vaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren.

Häufigste Parallelerkrankung stellte der arterielle Hypertonus dar, der sich in der Vorgeschichte von je 28 % Patienten mit PACNS (9 von 32) und sekundärer ZNS-Vaskulitis (13 von 47) fand. Dieser Anteil an Hypertonikern in der Patientengruppe entspricht aber in etwa dem der über 18-jährigen in der Normalbevölkerung der Vereinigten Staaten, der mit 29 bis 31 % angegeben wird (Hajjar und Kotchen, 2003; Fields und al., 2004). Ein Viertel der Patienten mit primärer ZNS-Vaskulitis wies außerdem eine Dyslipoproteinämie auf, die bei Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis mit drei von 47 Patienten etwas seltener auftrat. Keine der Zahlen ist jedoch als auffällig zu bewerten, da in der Altersgruppe der über Vierzigjährigen in westlichen Industrieländern die Prävalenz erhöhter Cholesterinwerte über 200 mg/dl laut Literatur bei über 50% liegt (Herold, 2004).

Auch ein gehäuftes Auftreten anderer kardiovaskulärer Vorerkrankungen oder Risikofaktoren fand sich weder bei Patienten mit primärer noch mit sekundärer Vaskulitis.

4.4 Systemische Begleiterkrankungen

Es wurden außerdem die systemischen Erkrankungen der Patienten mit sekundärer Angiitis des ZNS ausgewertet. Bei fast zwei Dritteln der Patienten war die systemische Erkrankung bereits lange vor dem Auftreten ersten ZNS-Symptome diagnostiziert worden oder sie zeigten bereits unspezifische systemische Symptome.

Die Erstdiagnose der Erkrankungen lag dann im Median 34 Monate (Streubreite 2 bis 187 Monate) vor dem ersten Auftreten neurologischer Symptome. Bei dem übrigen Drittel der Patienten traten ZNS- und systemische Symptome gemeinsam auf. Obwohl dies, wenn auch selten, in der Literatur durchaus beschrieben wurde (Berlit, 2000), waren isolierte neurologische

Auffälligkeiten bei keinem der Patienten die erste Manifestationsform ihrer systemischen Erkrankung.

Der systemische Lupus erythematodes stellte in der untersuchten Patientenpopulation die häufigste systemische Erkrankung dar, in deren Rahmen es zu ZNS-vaskulitischen Symptomen gekommen war. Seltener zeigten sich andere definierte Autoimmunerkrankungen, die zum Teil in direktem oder in möglichem Zusammenhang mit einer zerebralen Vaskulitis stehen (Morbus Behçet, Cogan Syndrom, Sarkoidose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) oder aber bei denen eine Verbindung nicht gänzlich ausgeschlossen erscheint (Hashimoto Thyreoiditis, Myasthenia gravis). Die übrigen Patienten litten an unspezifischen autoimmunen Syndromen.

Obwohl Infektionen als Ursache von systemischen Vaskulitiden nicht selten sind, fand sich bei keinem der ausgewerteten Patienten ein Hinweis auf eine ursächliche Infektion in der Serum-, beziehungsweise Liquoranalyse.

4.5 Symptome

Die Symptome einer zerebralen Angiitis sind breit gefächert und können je nach betroffenem Versorgungsgebiet stark von Patient zu Patient variieren. Insgesamt lässt sich feststellen, dass sich auf Grund der einzelnen ZNS-Symptome keine Unterscheidung zwischen systemischer und isolierter ZNS-Vaskulitis treffen lässt.

Einzig extrakranielle systemische Befunde wie die Beteiligung anderer Organe, Gelenkbeteiligung oder Fieber sprechen eher gegen eine isolierte ZNS-Vaskulitis (Moore und Richardson, 1998; Block und Reith, 2000).

Typisch für eine PACNS ist die Kombination mehrerer ZNS-Symptome. Im Patientenkollektiv standen dabei vor allem motorische Defizite, sensible Ausfälle und enzephalopathisch bedingte kognitive Störungen im Vordergrund. In ähnlichen Häufigkeiten werden diese Symptome auch in der Literatur angegeben (Scolding und al., 1997; Woolfenden und al., 1998; Berlit, 2000; Block und Reith, 2000; Siva, 2001; Berlit, 2004; Berlit und al., 2007). Auffallend selten allerdings war das Auftreten von Kopfschmerzen bei den Patienten dieser Arbeit. Während andere Autoren Häufigkeiten von 40 bis 75 % für das Auftreten von Kopfschmerzen angeben (Berlit , 2000; Block und Reith, 2000;

Schmidley, 2000; Siva, 2001; Berlit, 2004; Berlit und al., 2007), traten diese bei der ausgewerteten Patientenpopulation mit einer PACNS wesentlich seltener, nämlich bei nur etwa einem Viertel der Patienten auf. Allein Woolfenden und MacLaren beschreiben das initial seltene Auftreten von Kopfschmerzen bei nur 30 % der Patienten mit einzig angiographisch nachgewiesener PACNS, beziehungsweise 30 % bei MacLaren (Woolfenden und al., 1998; MacLaren und al., 2004).

Das Auftreten der oben genannten Symptome unterscheidet sich bei den beiden Unterformen der PACNS: Patienten mit einem Befall kleiner Gefäße zeigen vor allem kognitive Störungen (58 % der Patienten), motorische Defizite (47 %) und Kopfschmerzen (32 %), während bei der large-vessel-PACNS motorische Störungen (71 %), sensible Ausfälle (57 %) und Sprachstörungen (43 %) das klinische Bild prägen.

Die neurologischen Symptome der sekundären Vaskulitis entsprechen im Wesentlichen denen der isolierten ZNS-Vaskulitis (vgl. Abbildung 9). Trotz der unterschiedlichen Erkrankungsgrundlage gleicht sich die Pathologie beider Gruppen doch weitgehend, wodurch auch die Ähnlichkeit der neurologischen Symptome zu erklären ist. So fanden sich auch bei der sekundären ZNS-Vaskulitis als häufigste Symptome motorische Defizite, sensible Ausfälle und Kopfschmerzen. Anders als bei der primären ZNS-Vaskulitis zeigten jedoch Patienten mit sekundärer Vaskulitis ein deutlich höheres Auftreten von visuellen Störungen: 36 % der Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis, im Vergleich zu 3 % Patienten mit PACNS. Bei der sekundären ZNS-Vaskulitis kommt es häufig auf Grund der systemischen Beteiligung zu einer entzündlichen Affektion der Augen, was das hohe Auftreten visueller Störungen im Sinne von Doppelbildern, verschwommenem Sehen oder Schatten alleine allerdings nicht erklärt. Auffällig ist weiterhin, dass kognitive Defizite bei sekundärer ZNS-Vaskulitis bei nur 17 % der Patienten auftraten, während rund 44 % der an einer PACNS Erkrankten diese aufzeigten.

Zu den neurologischen Störungen treten bei der sekundären zerebralen Vaskulitis die systemischen Symptome. Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust und allgemeines Krankheitsgefühl sind nicht selten, oft

begleitet von Gelenkschmerzen (Joseph und Scolding, 2002). Auch die Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis dieser Arbeit zeigten systemische Symptome, am häufigsten traten Gelenk-, Haut-, oder Augenbeteiligungen auf.

4.6 Diagnostischer Prozess und Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Die Diagnostik der zerebralen Vaskulitis ist aufwändig, kostenintensiv und zum Teil für den Patienten äußerst belastend. Es ist daher wichtig, die Indikation richtig zu stellen und die einzelnen diagnostischen Schritte in sinnvoller Abfolge durchzuführen. Dabei ist es von großer Bedeutung, die jeweilige Sensitivität und Spezifität der angewandten Verfahren zu hinterfragen und somit die Aussagekraft der einzelnen Untersuchungsmethoden für die Diagnostik zerebraler Vaskulitiden zu analysieren.

Die Schwierigkeit der diagnostischen Schritte liegt darin, dass, mit Ausnahme der Hirnbiopsie, keine Methode beweisend für eine zerebrale Vaskulitis ist. Vor Therapiebeginn sollte die Diagnose allerdings wünschenswerter Weise zweifelsfrei gestellt sein, da eine konsekutive Therapie mit deutlichen Nebenwirkungen verbunden sein kann. Die Entnahme einer Biopsie wiederum kann nur dann erfolgen, wenn ein begründeter Verdacht auf eine zerebrale Vaskulitis vorliegt und andere Differentialdiagnosen so weit nur möglich ausgeschlossen wurden. Eine Erhebung von Laborwerten sowie die Durchführung bildgebender Verfahren ist also trotz deren geringer Spezifität durchaus sinnvoll.

4.6.1 Diagnostik von Serumwerten

Eine spezifische Konstellation von Serumparametern existiert weder für die isoliert zerebrale noch für die zerebrale Vaskulitis im Rahmen einer systemischen Erkrankung.

Bei der sekundären ZNS-Vaskulitis kommt es auf Grund der systemischen Entzündungsreaktionen jedoch meist zu einer erhöhten Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder einer Zunahme des C-reaktiven Proteins (CRP). Auch in der vorliegenden Arbeit zeigten rund zwei Drittel der

Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis erhöhte systemische Entzündungswerte.

Ein weiterer serologischer Hinweis für systemische Vaskulitiden ist das Auftreten von Autoantikörpern (Reichlin, 1983; Merkel und al., 1997). Mehr als die Hälfte aller Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis zeigte in der vorliegenden Untersuchung antinukleäre Antikörper (ANA), wobei diese bei Patienten mit Lupus erythematodes mit 90 % zwar am häufigsten auftraten, jedoch auch bei anderen Formen der systemischen Vaskulitis nachweisbar waren. ANCA traten nur bei sechs der 47 untersuchten Patienten auf. Auffällig war außerdem das häufige Vorkommen von Antiphospholipid-Antikörpern mit 45 %.

Für die isolierte ZNS-Vaskulitis finden sich in der Literatur uneinheitliche Aussagen über das Auftreten systemischer serologischer Befunde. Zum Teil wird das völlige Fehlen systemischer Befunde, also der negative Nachweis von ANA, BSG und CRP, sogar als Kriterium für die Diagnose einer PACNS angeführt (Moore, 1989; Moore und Richardson, 1998; Block und Reith, 2000). Siva hingegen ist der Meinung, so lange BSG, CRP, c- und pANCA negativ seien, sprächen ANA in niedrigem Titer nicht gegen eine PACNS (Siva, 2001). Umgekehrt berichtet Berlitz über eine beschleunigte BSG bei bis zu zwei Dritteln der Patienten, wobei das Auftreten von ANA gegen eine PACNS spräche (Berlitz, 2000). Auch von anderen Autoren wird eine Erhöhung systemischer Entzündungszeichen beschrieben, ohne dass dabei das Vorkommen von ANA als Parameter zum Diagnoseausschluss genannt wird (Calabrese und Mallek, 1988; Lanthier und al., 2001; Sigal, 2006; Berlitz und al., 2007). Neue Veröffentlichungen berichten von Patienten sowohl mit systemischen Entzündungszeichen wie auch mit weiteren diskreten Zeichen einer systemischen Mitbeteiligung wie dem Nachweis von ANA, p-ANCA, c-ANCA, Antiphospholipid-, und Schilddrüsenautoantikörpern, ohne dass die Diagnose einer systemischen Autoimmunerkrankung gestellt werden könnte (Scolding, 1997; Schmidley, 2000; MacLaren und al., 2005; Herrlinger und Dichgans, 2007).

Auch unter den hier untersuchten Patienten fanden sich bei immerhin einem guten Drittel (10 von 27 Patienten) Antinukleäre Antikörper im Serum, bei etwa gleicher Verteilung in beiden Untergruppen. ANA können bei älteren Patienten über 65 Jahre auch idiopathisch auftreten, allerdings zeigten hier auch junge Patienten im dritten Lebensjahrzehnt positive Befunde. Ebenso war der Nachweis von ANCA in zwei Fällen zu beobachten, wobei auch hier ein idiopathisches Auftreten in der Literatur beschrieben wurde (Merkel und al., 1997). Zeichen einer systemischen Entzündung wie eine Erhöhung des CRP oder eine beschleunigte BSG, zeigten die Hälfte aller Patienten mit PACNS. Darunter befanden sich auch zwei der fünf bioptisch gesicherten Patienten. Andere Zeichen einer systemischen Manifestation wie die Beteiligung von Organen, Haut oder Gelenken fehlten.

Insgesamt lässt sich also feststellen, dass eine Untersuchung der serologischen Parameter sinnvoll ist um einen Hinweis auf ein systemisches Geschehen zu bekommen, jedoch oft nicht eindeutig zu einer Diagnose zu führen vermag.

4.6.2 Liquordiagnostik

Eine Diagnostik des zerebrospinalen Liquors zählt zu einer der wichtigsten Untersuchungsmethoden der Neurologie. Für die Diagnosestellung einer zerebralen Vaskulitis ist sie zwar wenig spezifisch, kann aber durchaus auf ein entzündliches Geschehen des ZNS hinweisen und außerdem andere wichtige Differentialdiagnosen wie Infektionen und maligne Erkrankungen ausschließen. Auch in dieser Arbeit wurde im Verlauf des initialen diagnostischen Prozesses bei rund 90 % der eingeschlossenen Patienten eine Liquoranalyse durchgeführt.

Die Art der Veränderungen im Liquor sind unspezifisch und lassen daher in der Regel keine Rückschlüsse auf eine primäre oder sekundäre Genese zu. Finden sich veränderte Befunde, so treten diese in Form einer Pleozytose, Albuminerhöhung und oligoklonalen Banden auf (Berlit, 2000; Joseph und Scolding, 2002; Sigal, 2006; Herrlinger und Dichgans, 2007). Ein auffälliger Liquor wird in der Literatur in 50 bis 90 % beschrieben, wobei ein Vergleich schwierig ist, da die Definitionen von pathologischen Ergebnissen erheblich

voneinander abweichen (Sigal, 1987; Calabrese und Mallek, 1988; Hankey und al., 1991; Abu Schakra 1994, Stone und al., 1994; Calabrese und Duna, 1995; Scolding und al., 1996; Moore und Richardson, 1998; Schmidley, 2000). Bei den hier untersuchten Patienten mit PANCS fiel auf, dass die Lumbalpunktion nur bei etwas über einem Drittel der Patienten auffällig war. Besonders bei Patienten mit einem Befall der großen Gefäße wiesen nur drei von 13 Patienten pathologische Veränderungen auf, wohingegen über die Hälfte der Patienten mit *small-vessel-PACNS* Auffälligkeiten zeigten. Bei letzteren waren bei je rund 30 % erhöhte Zellzahlen und Albuminwerte zu finden; auffallend auch, dass von acht untersuchten Patienten bei vier oligoklonale Banden positiv waren. Scolding und Mitarbeiter beschreiben ebenfalls positive oligoklonale Banden bei drei von sechs Patienten (Scolding und al., 1996).

Bei Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis fand sich ein auffälliger Liquor in nur 20 %, ohne auffällige Unterschiede zwischen den Untergruppen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Bedeutung der Liquordiagnostik eher in dem Ausschluss anderer Differentialdiagnosen liegt als in seinem prädikativen Wert.

4.6.3 Neuroradiologische Diagnostik

Verschiedene neuroradiologische Methoden werden zur Diagnostik der zerebralen Vaskulitis eingesetzt. Hier hat sich die Magnetresonanztomographie (MRT) als initiales bildgebendes Verfahren zur Abklärung zerebraler vaskulitischer Läsionen durchgesetzt, da sie ohne Röntgenstrahlung auskommt, nicht invasiv und in der Sensitivität der Computertomographie eindeutig überlegen ist (Miller und al., 1987; Vollmer und al., 1993; Alhalabi und Moore, 1994; Reuter und al., 2001; Singh und al., 2003).

Der MRT-Befund zeigt meist unspezifische Veränderungen, die auch bei anderen Erkrankungen auftreten können. Sie präsentieren sich als einzelne oder multiple bilateral und supratentoriell lokalisierte Infarzierungen der grauen und weißen Substanz, des Corpus callosum und des Tractus capsularis (Greenan und al., 1992; Harris und al., 1994; Shoemaker und al., 1994;

Moore und Richardson, 1998; Cloft und al., 1999; Stone und Pomper, 2000). Selten gehen diese auch primär mit parenchymatösen Hämorrhagien einher oder täuschen das Bild eines niedriggradigen Glioms vor (Greenan und al., 1992; Abu Shakra und al., 1994; Harris und al., 1994; Shoemaker und al., 1994; Fountain und Eberhard, 1996). Infatentorielle Läsionen sind nur selten beschrieben (Shoemaker und al., 1994; Singh und al., 2003).

Die Sensitivität der MRT wird in der Literatur meist mit 100 % angegeben (Harris und al., 1994; Calabrese und al., 1995; Pomper und al., 1999; Aviv und al., 2006). Auch in der vorliegenden Studie zeigten alle durchgeführten MRTs, darunter also auch alle bioptisch gesicherten Fälle, einen vaskulitistypischen Befund. Allerdings sollte dabei nicht vergessen werden, dass ein negativer MR-Befund eine Vaskulitis zwar unwahrscheinlich macht, nicht aber ausschließt: Alhalabi und Moore beschrieben 1994 vier von 17 bioptisch gesicherten Fällen mit negativem MRT (Alhalabi und Moore, 1994); Bei Wassermann und Mitarbeiter finden sich fünf Patienten mit unauffälligem MRT, aber auffälliger zerebraler Angiographie (Wassermann und al., 2001): Ergebnisse, die in ähnlicher Weise zuvor auch von anderen Autoren beschrieben worden sind (Vanderzant und al., 1988; Cloft at al., 1999; Imbesi, 1999; Block und Reith, 2000).

Neben der MRT besitzt in der Vaskulitisiagnostik die konventionelle digitale Subtraktionsangiographie (DSA) den größten Stellenwert. Wie beim MRT ist auch bei der Angiographie die Spezifität eingeschränkt, da auch andere Erkrankungen mit ähnlichen Befundkonstellationen einhergehen können. Diese zeigen mitunter Gefäßverengungen, Verschlüsse, segmentale Erweiterungen und Aneurysmen. Indirekte Zeichen sind eine Verlängerung der Kreislaufzeit und Kollateralgefäße. Diese Veränderungen bleiben nicht konstant, sie können sich im Verlauf der Krankheit oder als Folge einer Therapie verändern. Alhalabi und Moore konnten zeigen, dass eine fortschreitende Verschlechterung vor Therapiebeginn von einer Befundverbesserung nach Therapie gefolgt wurde (Alhalabi und Moore, 1994). Die Sensitivität der DSA wird ebenfalls unterschiedlich diskutiert. Es wurden Patienten mit normaler Angiographie bei positivem MR-Befund oder sogar

positiver Biopsie beschrieben (Moore und Richardson, 1998 ; Vanderzant und al., 1988; Alhalabi und Moore, 1994 ; Harris und al., 1994). Umgekehrt zeigten sich Biopsien aus angiographisch veränderten Gefäßen unauffällig (Sigal, 2001). Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Korrelation zwischen angiographisch festgestellten und MR-tomographisch nachgewiesenen Läsionen nur unzureichend ist (Greenan und al., 1992; Duna und Calabrese, 1995; Cloft und al., 1999; Pomper und al., 1999, Kadkhodayan und al., 2004). In dieser Arbeit wurde bei 16 von 32 Patienten mit PACNS eine DSA durchgeführt, wobei diese nur bei etwas über zwei Dritteln einen pathologischen Befund aufzeigte. Auffällig waren jedoch die Unterschiede je nach Größe der betroffenen Gefäße: Während sich in der Gruppe der Patienten mit Befall der großen Gefäße eine positive DSA bei fast 90 % (sieben von acht Patienten) fand, war eine Kleingefäß-PACNS in der Angiographie viel seltener diagnostizierbar. Nur 50 % zeigten einen positiven Befund. Dies deckt sich mit Beobachtungen von Lanthier und Mitarbeitern, während bei MacLaren und Kollegen keine der durchgeführten Angiographien bei *small-vessel*-PACNS diagnostisch war (Lanthier und al., 2001; MacLaren und al., 2005). Dieses unterschiedliche Auftreten pathologischer Befunde beider Untergruppen lässt sich durch das limitierte Auflösungsvermögen der DSA erklären, das bei etwa 500 µm liegt. Dies reicht nicht aus um zuverlässig Veränderungen der kleinen Gefäße mit geringerem Durchmesser zu detektieren (Yuh und al., 1999).

Bei 17 Patienten wurde zusätzlich oder alternativ eine Magnetresonanztomographie (MRA) durchgeführt. Diese unterschied sich in der Sensitivität nur bei den Kleingefäß-Vaskulitiden bedeutend von der DSA, die sich hier in nur 29 % diagnostisch zeigte, was verständlich ist, da die MRA in ihrem Auflösungsvermögen der DSA nochmals eindeutig unterlegen ist. Allerdings bringt sie den Vorteil ein nicht-invasives Verfahren zu sein und kann so bei Großgefäß-Vaskulitiden die DSA ausreichend ersetzen.

Die verschiedenen neuroradiologischen Verfahren haben in der Diagnostik der beiden Formen einen unterschiedlichen Stellenwert. Während bei der primären

ZNS-Vaskulitis - auch bei auffälligem MRT- eine zusätzliche Angiographie in der Regel unerlässlich ist, gibt bei den sekundären Vaskulitiden auf Grund der zusätzlichen systemischen Untersuchungsmöglichkeiten eine nicht-invasive MRT mit Kontrastmittel meist in ausreichendem Maße Aufschluss über eine zerebrale Beteiligung (Muhle und al., 1993; Gerber und al., 1996). Eine MR-Angiographie wird deutlich seltener als bei Verdacht auf PACNS durchgeführt. In dieser Studie wurde eine MRA nur bei rund einem Drittel der Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis vorgenommen, wobei diese bei nur etwa der Hälfte diagnostisch war. Die invasive DSA wurde sogar nur bei sechs der 47 Patienten mit Verdacht auf sekundäre ZNS-Vaskulitis durchgeführt.

Es wird zum Teil sogar diskutiert, ob selbst ein MRT bei zerebralen Vaskulitiden überhaupt notwendig für die Therapieentscheidung sei, da eine Untersuchung anderer Organe in vielen Fällen eine Generalisation über das ZNS hinaus nachweisen könne (Schwarz-Eywill und al., 1999). Dies scheint jedoch sehr fragwürdig, da der Nachweis einer ZNS-Beteiligung unter Umständen ein anderes Therapieregime erfordert und außerdem ohne jegliche zerebrale Diagnostik eventuelle alternative, parallel auftretende Erkrankungen leicht übersehen werden könnten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die bildgebenden Verfahren nicht zwischen den primären und sekundären Vaskulitiden unterscheiden können. Angiographie und MRT nehmen aber beide ihren berechtigten Platz in dem diagnostischen Prozess der zerebralen Vaskulitiden ein, auch wenn keines der beiden Verfahren eine hundertprozentige Sensitivität bieten kann. Patienten mit Gefäßeinengungen, aber ohne, oder bei noch nicht in Erscheinung getretenem Gewebeinfarkt, können ein auffälliges Angiogramm haben, im MRT aber negative Ergebnisse; umgekehrt können Kleingefäßabnormalitäten in der Angiographie unerkannt bleiben, aber im MRT auf Grund der dadurch hervorgerufenen Infarkte sichtbar werden (Pomper und al., 1999; MacLaren und al., 2005; Sigal, 2006). Beide Verfahren liefern also unterschiedliche Informationen über das Ausmaß der zerebralen Vaskulitis und sollten daher

vor allem bei Verdacht auf PACNS für eine umfassende Einschätzung des vaskulären Schadens beide angewandt werden (Pomper und al., 1999).

4.6.4 Zerebrale Biopsie

Die Gewinnung einer Biopsie aus betroffenen Hirnarealen ist noch immer das einzig beweisende Verfahren zur Diagnostik einer zerebralen Vaskulitis. Sie erlaubt dazuhin den Ausschluss anderer Differentialdiagnosen. Allerdings ist die Biopsientnahme eines tatsächlich befallenen Areals auf Grund des oft nur segmentalen Befallsmusters der Vaskulitiden schwierig, so dass auch bei der Biopsie die Sensitivität bei unter 100 % liegt. Neary und Snowden beschreiben falsch negative Ergebnisse bei 30 % der Patienten mit sonst zweifelsfreier Diagnose (Neary und Snowden, 2003). Es gibt also einen hohen Anteil falsch negativer Biopsiebefunde, während falsch positive Ergebnisse äußerst selten sind (Lie, 1997). Allgemein werden in der Literatur Sensitivitäten von 53 bis 74 % und eine diagnostische Sicherheit von 60 bis 97 % für eine kombinierte kortikale und leptomeningeale Biopsie angegeben (Alesh und al., 1992; Calabrese und al., 1995; Duna und Calabrese, 1995; Chu und al., 1998).

Auf Grund der Invasivität und dem damit verbundenen Risiko von Komplikationen sowie der unbefriedigenden Sensitivität des Verfahrens werden Biopsien im klinischen Alltag bis heute nur selten durchgeführt. In zwei großen Studien wurden in nur 29 % (14 von 48) und 52 % (37 von 71) Biopsien vorgenommen (Calabrese und Mallek, 1988; Hankey und al., 1991). Bei den hier untersuchten Patienten stellte sich heraus, dass eine Gehirnbiopsie sogar nur bei einem Viertel (8 von 32) der Patienten mit PACNS und bei zwei der Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis durchgeführt worden war. Der Verdacht auf eine zerebrale Vaskulitis bestätigte sich bei 63 % der Patienten mit PACNS (fünf der acht Untersuchten) und bei beiden Patienten mit sekundärer Vaskulitis. Dies entspricht in etwa dem in der Literatur beschriebenen Prozentsatz (Alesh und al., 1992; Calabrese und al., 1995; Duna und Calabrese, 1995; Chu und al., 1998). Bei den übrigen drei Patienten waren die pathologischen Befunde mit einer Vaskulitis vereinbar, konnten diese jedoch nicht zweifelsfrei bestätigen. Alrawi und Kollegen berichten, dass von 61 bei Verdacht auf zerebrale Vaskulitis biopsierten

Patienten bei nur 36 % eine zerebrale Vaskulitis bestätigt wurde. Nicht minder wichtig zeigte sich allerdings bei weiteren 39 % eine andere, unvermutete Diagnose (Infektion, Multiple Sklerose, Lymphom). Bei den übrigen 25 % war eine klare Diagnose nicht zu stellen, obwohl die Biopsie so jedoch wenigstens die Wahrscheinlichkeit einer Alternativdiagnose herabsetzte (Alrawi und al., 1999).

Da alternative Methoden mit gleicher Spezifität fehlen, ist die Gewinnung einer Biopsie also weiterhin in der Diagnostik der zerebralen Vaskulitiden unerlässlich, da sie das einzig beweisende Verfahren für die Diagnosestellung darstellt. Die zweifelsfreie Diagnose ist wichtig um eine adäquate Therapie einleiten zu können und zu vermeiden, dass Patienten unter den überflüssigen Nebenwirkungen einer fälschlich angewandten Therapie leiden müssen.

Wird eine Biopsie durchgeführt, so ist es für die Minimierung von Risiken und nicht-diagnostischen Ergebnissen essentiell, eine sorgfältige Vordiagnostik durchzuführen sowie die richtige Technik und den richtigen Zeitpunkt zu wählen. Vor einer Biopsie sollte eine ausführliche serologische und radiologische Diagnostik erfolgen um mögliche Differentialdiagnosen auszuschließen und einen geeigneten Ort für die Entnahme zu bestimmen. Die Biopsieentnahme erfolgt dann offen oder stereotaktisch, wenn möglich aus einem betroffenen Areal oder ggf. „blind“ jeweils aus der nicht-dominanten Hemisphäre. Das Biopsat sollte dabei sowohl leptomeningeale Anteile als auch Hirnparenchym enthalten. Die Biopsie sollte möglichst vor Einleitung einer Therapie erfolgen.

Bei welchen Patienten eine Biopsie durchgeführt werden soll, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Woolfenden und Mitarbeiter halten eine Biopsie nur bei Patienten mit unklarer Diagnose bei negativen Angiogramm und Verschlechterung unter Therapie für angemessen (Woolfenden und al., 1998). Die meisten anderen Autoren fordern jedoch eine Biopsie bei allen Patienten mit entsprechendem Verdacht auf eine ZNS-Vaskulitis und nach Ausschöpfung weniger invasiver Verfahren (Moore, 1989; Vollmer und al., 1993; Chu und al., 1998; Moore und Richardson, 1998; Rollnik und al., 2001;

Siva, 2001; MacLaren und al., 2005). Bei sekundären Vaskulitiden wiederum stellt die Biopsiegewinnung aus anderen Organen sicherlich eine gute Alternative dar. Ein positiver Befund stützt bei entsprechenden Symptomen das Vorliegen einer zerebralen vaskulitischen Beteiligung. Allerdings sollte nicht vergessen werden, dass eine systemisch entnommene Biopsie eine tatsächliche sekundäre ZNS-Vaskulitis nicht beweist und mögliche Differentialdiagnosen übersehen werden können.

Bei systemischen Vaskulitiden werden mitunter außerdem Kontrollbiopsien zur Therapiekontrolle empfohlen (Meister, 2003; Jennette und al., 1993). Dies ist bei rein zerebralem Befall auf Grund der in diesem Kapitel besprochenen, mit einer Biopsie verbundenen Schwierigkeiten aber sicherlich nicht generell zu fordern, da in der Regel klinische und neuroradiologische Kontrollen ausreichend sind.

4.7 Therapie und Verlauf

Vor 1980 wurde die primäre ZNS-Vaskulitis als relativ homogene, kortikoidresistente Erkrankung gesehen, die in ihrem Verlauf immer progressiv war und oft mit dem Tod der Patienten endete (Calabrese und al., 1995). 1983 beschrieben Cupps und seine Mitarbeiter erstmals die erfolgreiche Therapie mit einer Kombination aus Kortikosteroiden und Cyclophosphamid (CPM) (Cupps und al., 1983). Seither gilt die Erkrankung als potentiell behandelbar und die Erkrankung ist heute nur noch selten letal. Leider fehlen noch immer prospektive, kontrollierte, randomisierte Therapiestudien und daher auch ein einheitliches Therapieregimen zur Behandlung der zerebralen Vaskulitis, was auf die Seltenheit der Erkrankung und das Fehlen einheitlicher Diagnoseschemata zurückzuführen ist. Retrospektive Studien bleiben daher ein wichtiges Werkzeug in der Therapieoptimierung.

Auch in dieser Arbeit wurden die durchgeführten Therapien rückblickend analysiert. Allerdings ist eine Aussage über die immunsuppressive Therapie der Patienten nur eingeschränkt möglich, da fast alle Patienten eine identische Therapie erhielten. Wie von den meisten Autoren vorgeschlagen, erhielten die Patienten initial eine Kombination aus Glukokortikoiden und einem Immunsuppressivum, meist Cyclophosphamid (Moore, 1989; Calabrese und

Duna, 1995; Scolding und al. 1996; Berlit, 2000; Block und Reith, 2000; Joseph und Scolding, 2002). Die immunsuppressive Behandlungsstrategie orientiert sich dabei an dem Vorgehen bei systemischen Immunvaskulitiden mit schwerer Organbeteiligung (Berlit und al., 2007). Dabei wurden die Steroide meist oral verabreicht, CPM eher in Form einer intravenösen Stoßtherapie. Eine Studie hatte bei systemischen Vaskulitiden die Effektivität und Toxizität von oraler versus intravenöser Cyclophosphamidgabe untersucht. Sie schlussfolgerte auf der Basis von zwei kleinen Patientengruppen (n = 22 bis 25), dass die Rate an Leukopenien, Infektionen und gonadaler Toxizität in der i.v.-Puls Gruppe bei gleicher Effektivität, geringer waren (Haubitz und al., 1998).

Die Frage bleibt, wie aggressiv eine Therapie bei Patienten ohne Diagnosekonfirmierung durch eine Hirnbiopsie durchgeführt werden sollte. Vier neuere Fallserien mit 32 Patienten mit nichtdiagnostischer Hirnbiopsie, ergaben keine sinnvollen Daten über das Outcome unbehandelter Patienten (Alrawi und al., 1999; Chu und al., 1998; Duna und Calabrese, 1995; Woolfenden und al., 1998). 2003 fanden Alreshaid und Powers, dass eine immunsuppressive Behandlung bei 25 Patienten mit nichtdiagnostischer Biopsie keinen prognostischen Vorteil brachte (Alreshaid und Powers, 2003). Sie vermuteten jedoch bei zumindest einem Teil der Patienten nicht-erkannte alternative Diagnosen, da eine wirkliche PACNS unbehandelt meist einen progressiven Verlauf zeigt, der oft innerhalb von einem bis fünf Jahren letal ist (Hankey und al., 1991; Ferro, 1998). Auch in dieser Arbeit wurden die meisten Patienten trotz fehlender Verifizierung der Diagnose durch eine Hirnbiopsie behandelt. Die seltene Durchführung von zerebralen Biopsien wird auch von den meisten anderen Autoren berichtet (Calabrese und Mallek, 1988; Hankey und al., 1991). Im Einzelfall sollte eine Entscheidung für oder gegen eine Therapie von der Dynamik des Krankheitsgeschehens abhängig gemacht werden (Berlit und al., 2007).

Ob es benigne Verlaufsformen gibt, die auf eine alleinige Kortikoid-Monotherapie ansprechen, ist umstritten (Woolfenden und al., 1998) (vgl. Kapitel 4.8.1).

Die Behandlung der zerebralen Vaskulitis bei systemischer Beteiligung hängt im Wesentlichen von der Grunderkrankung ab. Da die Patienten dieser Studie meist sekundär bei einer vorliegenden rheumatischen Erkrankung oder einer systemischen Vaskulitis erkrankt waren, unterschied sich ihre Therapie nicht wesentlich von der der PACNS-Patienten.

Bei allen Vaskulitiden sollte immer auch der Einsatz gerinnungsaktiver Substanzen überdacht werden. Sie könnten zur Prophylaxe ischämischer Insulte dienen. In der Literatur findet sich hierzu bislang wenig. Ruiz-Irastorza und Kollegen beschreiben die Indikation zur oralen Antikoagulation bei Thrombosen von Hirnvenen und -sinus, wie beispielsweise beim Morbus Behçet oder beim SLE (Ruiz-Irastorza und al., 2001). Sind große arterielle Gefäße betroffen, sollte eine Thrombozytenaggregationshemmung eingeleitet werden (Bitsch, 2003). In dieser Studie wurde über die Hälfte der Patienten mit PACNS mit Thrombozytenaggregationshemmern wie Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel behandelt, bei den Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis waren es immerhin 40 %. Coumarinsäure-Derivate zur Antikoagulation waren mit je ungefähr 20 % in beiden Gruppen seltener eingesetzt worden.

Ein Rezidiv wurde klinisch definiert als das Auftreten neuer Symptome, die erneute Präsentation bekannter Symptome nach deren Abklingen oder die drastische Verschlechterung bisheriger Symptome. Eine nur leichte Progression bekannter Symptome oder das isolierte Auftreten von Krampfanfällen wurden nicht als Rezidiv gewertet.

Von den 32 Patienten mit PACNS kam es nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten bei nur knapp einem Drittel (9 Patienten) zu einem Rezidiv. MacLaren und Mitarbeiter beschreiben in ihrer Patientengruppe mit primären ZNS-Vaskulitiden einen weitaus höheren Anteil an rezidierten Patienten, wobei diese ausschließlich bei Patienten mit einer Beteiligung kleiner Gefäße auftraten (MacLaren und al., 2005). Daraus schlossen sie, dass die *large-vessel-PACNS* insgesamt eine bessere Prognose habe. Dies konnte die vorliegende Arbeit nicht bestätigen. Rezidive

traten balanciert bei beiden Unterformen in etwa gleich häufig auf. Darüber hinaus zeigte sich sogar ein tendenziell früheres Auftreten von Rezidiven bei Patienten mit Großgefäß-PACNS mit einem medianen Eintreten nach 16 Monaten (Streubreite 1 bis 65 Monate, Mittelwert 23 Monate), im Vergleich zu Patienten mit einer Affektion kleiner Gefäße (Rezidiv im Median nach 56 Monaten, Streubreite 2 bis 74 Monate, Mittelwert 47 Monate). Diese unterschiedlichen Ergebnisse fallen auf, da die Patientenpopulation beider Arbeiten sich in der Geschlechterverteilung und im medianen Alter der Patienten sowie in der Follow-up Zeit im Wesentlichen gleichen. Allerdings schließen MacLaren und Mitarbeiter Patienten ein, die in einem Vaskulitis-Zentrum behandelt wurden, was vielleicht einen Patientenstamm mit tendenziell schlechterem Verlauf anzieht. Dies würde allerdings nicht die bessere Prognose bei Patienten mit *large-vessel*-PACNS erklären.

Die Endpunktbeobachtung des Befindens der Patienten zeigte darüber hinaus, dass im Schnitt Patienten mit *small-vessel*-Beteiligung unter weniger ausgeprägten Symptomen litten als Patienten mit *large-vessel*-PACNS. Verstorben war nur eine Patientin aus der Gruppe der PACNS, allerdings an einem Zervix-Karzinom und somit an einer extrazerebralen Ursache.

Patienten mit sekundärer zerebraler Vaskulitis rezidierten im Schnitt etwas seltener als Patienten mit PACNS. Es traten etwa bei einem Viertel Rezidive auf, wobei keine größeren Unterschieden zwischen den verschiedenen Untergruppen auffielen. Insgesamt zeigten zu Beobachtungsende die große Mehrzahl der Patienten noch persistierende leichte bis mäßige Symptome. Nur 15 % waren beschwerdefrei. Tatsächlich waren trotz adäquater Behandlung sechs Patienten verstorben und drei litten unter schweren Symptomen, die die Patienten massiv in ihrer Lebensführung einschränkten. Es kann hierbei jedoch nicht klar zwischen zerebralen Symptomen und systemischen Folgen differenziert werden, so dass die im Vergleich zur PACNS recht hohe Letalität vermutlich eher auf die systemische Grunderkrankung zurückzuführen ist.

4.7.1 PACNS mit benignem Verlauf

Calabrese und Mitarbeiter unterscheiden eine „benigne Angiopathie“ als Variante der PACNS (Calabrese und al., 1993). Sie beschrieben in ihrer Studie Fälle von Patienten, bei denen eine PACNS nur auf Grund einer Angiographie diagnostiziert worden war und verglichen diese mit Patienten, bei denen zusätzlich zur Angiographie eine bioptische Bestätigung erfolgt worden war. Dabei fanden sie, dass es unter den rein angiographisch diagnostizierten Fällen eine Subgruppe gab, die einen verhältnismäßig besseren klinischen Verlauf als die bioptisch gesicherten Fälle zeigten. Diese Patienten waren meist weiblich, das klinische Bild meist dominiert von Kopfschmerzen, zum Teil begleitet von relativ akut auftretenden fokalen neurologischen Ausfällen, bei einem meist unauffälligen Liquorbefund. Im Verlauf benigne und ohne Rezidive sprachen diese Patienten gut auf eine Kortikoid-Monotherapie an.

Ob eine solche Unterform allerdings tatsächlich existiert, ist umstritten: Woolfenden und Mitarbeiter konnten kein besseres Outcome oder einen monophasischen Verlauf bei den einzig angiographisch diagnostizierten Patienten ihrer Arbeit feststellen (Woolfenden und al., 1998).

Unbestritten ist, dass es mitunter benigne Verläufe bei PACNS gibt. Es bestehen allerdings berechtigte Zweifel, dass die Art der Diagnosestellung Rückschlüsse auf den Verlauf der Erkrankung zulässt, wie dies von Calabrese und al. suggeriert wird. Ob für einen gutartigen Verlauf klinische Prädiktoren existieren und ob diese Untergruppen dann einer weniger aggressiven Therapie bedürfen, ist weiter unklar. Woolfenden und Mitarbeiter fanden in ihrer Studie keine Parameter für einen günstigen Verlauf und auch in dieser Studie ließ sich keine Untergruppe von PACNS-Patienten herausfiltern, die den Kriterien der von Calabrese beschriebenen benignen angiographisch diagnostizierten ZNS-Angiopathie entsprächen und mit einem besseren Outcome einhergingen.

4.8 Prognostische Faktoren

Prognostische Faktoren, die einen Einfluss auf die rezidivfreie Zeit bei ZNS-Vaskulitiden haben, sind bisher kaum in der Literatur beschrieben.

Eine Herausarbeitung einzelner Faktoren, die die Prognose der Erkrankten beeinflussen, stellte sich für Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis wegen der Diversität der zugrunde liegenden Erkrankungen als schwierig heraus. In der statistischen Auswertung auffällig zeigte sich einzig das Auftreten sensibler Ausfälle mit einem p-Wert von 0,45 (95 %-Konfidenzintervall von 0,23 bis 0,82) und einem relativen Risiko von 0,45 als negativer Prädiktor für die Länge der progressfreien Zeit.

Für Patienten mit primärer ZNS-Vaskulitis konnten in der vorliegenden Arbeit im Wesentlichen drei prognostische Faktoren herausgearbeitet werden. Das Geschlecht der Patienten, ein pathologischer Befund des zerebrospinalen Liquors wie auch die therapeutische Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern erwiesen sich in der statistischen Analyse der Ergebnisse als auffällig:

Dass ein pathologischer Liquorbefund mit einer kürzeren rezidivfreien Zeit einhergeht, erscheint plausibel, da Veränderungen im Liquor für eine höhere entzündliche Aktivität sprechen könnten. Insbesondere für die *small-vessel-PACNS*, bei der es viel häufiger zum Auftreten von Pathologika des Liquors kommt, ist dies von Bedeutung. Patienten mit pathologischem Liquor zeigten ein fast doppelt so hohes relatives Risiko für das Auftreten eines Rezidivs wie Patienten mit normalem Befund (RR 2,07, mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 1,01 bis 4,61; p-Wert bei 0,048).

Nicht ohne Weiteres erklärbar scheint hingegen der prognostische Nachteil des weiblichen Geschlechts (p-Wert 0,033, RR 2,22, mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 1,06 bis 5,89). Bisher wurde in der Literatur kein direkter Einfluss des Geschlechts auf die progressfreie Zeit beschrieben. Die oben besprochene „benigne Angiopathie“, als Variante der PACNS mit gutartigem Verlauf, wird jedoch meist bei Frauen beobachtet. Ob diese benigne Variante tatsächlich existiert, ist, wie oben diskutiert, fragwürdig; Schließt man die sog. „benignen“ Verlaufsformen allerdings mit ein, wäre zu erwarten, dass die progressfreie Zeit zunimmt und insgesamt ein weibliches Geschlecht eher zu einer günstigeren Prognose führt. Erstaunlicherweise

zeigte sich in der statistischen Analyse eben ein gegenteiliger Effekt, der in nachfolgenden Studien zu überprüfen sein wird.

Die Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern stellt in der Therapie der zerebralen Vaskulitis einen neuen Aspekt dar. Zwar wird die Möglichkeit ihrer Anwendung in der Literatur vereinzelt erwähnt (Ruiz-Irastorza und al., 2001; Bitsch, 2003), tatsächlich wurde deren Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung aber nie beschrieben. In Anbetracht der Pathophysiologie der Vaskulitis macht eine Anwendung aber durchaus Sinn: Durch die Entzündung der Gefäßwand kommt es zu Veränderungen des Endothels, was wiederum die Adhäsion und Aktivierung von Thrombozyten bewirken kann. Deren Aggregation und somit prothrombotische Wirkung wird durch den Einsatz von z.B. Acetylsalicylsäure verhindert, so dass es zu weniger Mikrozirkulationsstörungen mit Gewebsminderperfusion und damit einhergehenden Funktionsverlusten kommen kann. Mit einem p-Wert von 0,066 zeigt sich der Hinweis auf einen möglichen Benefit in der Therapie mit niedrigdosierten thrombozytenaggregationshemmenden Substanzen.

Um die tatsächliche Wertigkeit einer thrombozytenaggregationshemmenden Therapie zu untersuchen, sind weitere prospektive Therapiestudien anzustreben.

Auffallend war, neben den einzelnen dargestellten prognostischen Faktoren für die PACNS, die insgesamt Prognose für deren beide Unterformen, die *small-vessel-* und die *large-vessel-Vaskulitis*. Anders als bei MacLaren beschrieben, konnte diese Arbeit keinen prognostischen Vorteil in der progressfreien Zeit für Patienten mit *large-vessel-PACNS* gegenüber einer Kleingefäßbeteiligung zeigen (MacLaren und al., 2005). Im Gegenteil traten Rezidive bei der *large-vessel-PACNS* sogar als früher auf.

4.9 Abschließende Wertung

In der Zusammenschau lässt sich über die zerebralen Vaskulitiden sagen, dass ihr klinisches Manifestationsspektrum außergewöhnlich groß ist und eine sinnvolle und gezielte Diagnostik daher unerlässlich. Wichtig sind hier nicht einzelne Tests, sondern die Zusammenschau aller Befunde und die daraus resultierende richtige Indikationsstellung für die einzige letztlich beweisende Untersuchung, die Biopsie. Abbildung 13 stellt noch einmal die aus dieser Arbeit hervorgegangene empfohlene Stufendiagnostik bei einem Verdacht auf zerebrale Vaskulitiden dar.

Die initiale Therapie ist prinzipiell bei primären und sekundären Vaskulitisformen - mit Ausnahme infektiös oder medikamentös-toxischer Genese - gleich und beruht auf einer Kombination von Steroiden und Immunsuppressiva. Die Ergebnisse dieser Arbeit indizieren darüber hinaus bei PACNS eine zusätzliche, niedrigdosierte Gabe thrombozytenaggregationshemmender Substanzen.

Im Verlauf variieren die ZNS-Vaskulitiden von Patient zu Patient stark, es kann zu chronischen, schubförmigen oder remittierenden Verläufen kommen. Anders als vorhergehende Studien konnte bei der isolierten ZNS-Angiitis keine benigne Form abgegrenzt werden (Calabrese und al., 1993; MacLaren und al., 2004).

Die Schwierigkeit der Interpretation der Ergebnisse und die Wertigkeit der getroffenen Aussagen dieser Arbeit bleibt natürlich zu hinterfragen, da eine bioptische Verifikation der Diagnose bei der Mehrzahl der Patienten fehlt. Dies ist eine Problematik, die uns bei fast allen bisherigen Veröffentlichungen über zerebrale Vaskulitiden begegnet. Allerdings erfüllten alle Patienten mit PACNS die von Moore und Richardson aufgestellten Diagnosekriterien und Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis die jeweiligen Diagnosekriterien ihrer systemischen Grunderkrankung.

Auch der retrospektive Charakter der Untersuchung limitiert in gewisser Weise die Aussagekraft der Studie, denn, da die Daten nachträglich erhoben wurden, sind diese zum Teil nicht mehr zweifelsfrei nachvollziehbar oder lückenhaft.

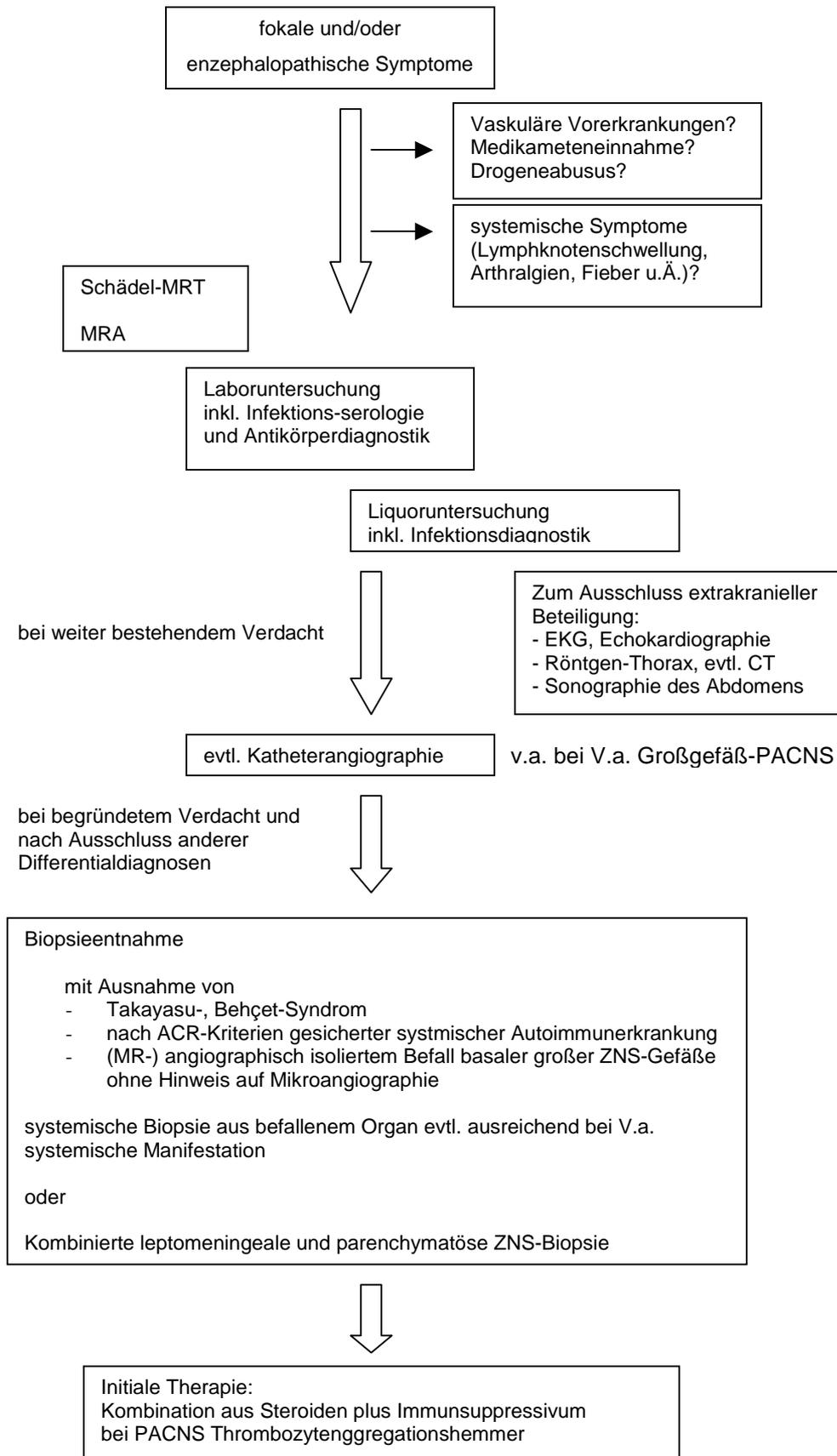


Abb. 13: Stufendiagnostik und Therapie bei Verdacht auf zerebrale Vaskulitis

Die Fallzahl, wenn auch im Vergleich mit anderen Studien als groß anzusehen, ist insgesamt - besonders für die untersuchten Unterformen - dennoch auf Grund der niedrigen Inzidenz der Erkrankung, eher klein. Aussagen über statistische Signifikanzen sind daher nur eingeschränkt möglich und die Analyse muss häufig beschreibend bleiben.

Dennoch präsentiert sich mit dieser explorativen Arbeit die bisher umfassendste Übersicht über den Themenbereich der zerebralen Vaskulitiden, deren klinischen Manifestationsformen, Diagnostik, Behandlungsoptionen sowie ihrem Verlauf.

5 Zusammenfassung

Gegenstand dieser Arbeit ist die zerebrale Manifestation vaskulitischer Erkrankungen. Bei den zerebralen Gefäßentzündungen handelt es sich um eine seltene Gruppe von Krankheitsbildern mit einem weit gefächerten klinischen Spektrum, deren niedrige Inzidenz und Diversität prospektive klinische Studien schwierig machen. Daher tragen retrospektive Studien wie diese wesentlich zum Erkenntnisgewinn über diese Erkrankung bei.

Beobachtet und analysiert wurden Klinik, diagnostischer Prozess, Therapieoptionen und Verlauf von 79 Patienten mit zerebraler Vaskulitis, die im Zeitraum von 1990 bis 2004 in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen behandelt wurden. Darunter befanden sich 32 Patienten mit primärer ZNS-Vaskulitis (PACNS) sowie 47 Patienten mit einer sekundären ZNS-Vaskulitis im Rahmen einer systemischen Erkrankung. Die Patienten mit PACNS konnten je nach Größe der befallenen Gefäße weiter in zwei Gruppen unterteilt werden (Groß- bzw. Kleingefäß-Vaskulitis). Alle eingeschlossenen Patienten mit PACNS erfüllten die von Moore und Richardson aufgestellten Diagnosekriterien. Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis zeigten die jeweiligen Diagnosekriterien ihrer systemischen Grunderkrankung.

Die Analyse ergab folgende Ergebnisse: Beim Vergleich der klinischen Manifestation primärer und sekundärer ZNS-Vaskulitiden zeigten sich - außer dem Auftreten systemischer Befunden wie Arthritiden und Fieber bei

sekundärem Befall - keine eindeutigen Unterschiede. Beobachtet werden konnte eine etwas höhere Inzidenz motorischer (43%) und visueller Störungen (36%) bei sekundärer Vaskulitis, während es bei primärem Befall überwiegend kleiner Gefäße am häufigsten zu einer Kombination kognitiver Störungen (58%) und motorischen Ausfällen (47%) kam, bei der primären Vaskulitis großer Gefäße eher zu motorischen Störungen (71%), sensiblen Defiziten (57%) und Sprachstörungen (43%).

Die Großgefäß-Vaskulitis trat im Vergleich etwas früher auf (im Median mit 43 Jahren im Vergleich zu einem Median von 50 Jahren bei der Kleingefäß-Vaskulitis). Frauen waren bei allen zerebralen Vaskulitiden häufiger betroffen als Männer.

Im diagnostischen Prozess ergab die Serumuntersuchung ein mögliches Auftreten unspezifischer Entzündungswerte und Autoantikörper (wie ANA, p- und c-ANCA) bei allen Vaskulitisformen. Pathologische Liquorbefunde zeigte am häufigsten die Kleingefäß-PACNS, allerdings auch hier nur in 53 %.

In der zerebralen Bildgebung erwies sich die MRT bei allen untersuchten Vaskulitis-Formen als äußerst sensitiv (alle durchgeführten MRTs waren pathologisch); MRA und DSA hingegen waren vor allem bei der Großgefäß-PACNS auffällig (Sensitivität von 90 bzw. 88 %). Eine ZNS-Biopsie war bei weniger als einem Viertel aller Patienten durchgeführt worden.

Die Therapie bestand aus Steroiden allein oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva. Zusätzlich erhielten 40 % Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis und 53 % der Patienten mit PACNS Thrombozytenaggregationshemmer. Für Letztere ergab sich ein Hinweis auf einen prognostischen Benefit (p-Wert = 0,066).

Rezidive im Verlauf zeigten alle Formen: Etwa ein Viertel der Patienten mit sekundärer ZNS-Vaskulitis rezidierte ohne Unterschiede in den zugrundeliegenden Erkrankungen nach einer medianen Zeit von 24 Monaten; Groß- und Kleingefäß-PACNS zu je etwa einem Drittel: erstere im Median nach 16 Monaten, letztere im Median erst nach 56 Monaten.

Bei PACNS war dabei ein auffälliger Liquorbefund mit einer verkürzten rezidivfreien Zeit assoziiert (p = 0,048), ebenso wie eine weibliche

Geschlechtszugehörigkeit ($p = 0,033$) und das Vorliegen einer Großgefäß-Vaskulitis ($p = 0,016$).

In der Zusammenschau dieser Ergebnisse lässt sich Folgendes sagen:

Die Symptomatik bei primärer und sekundärer ZNS-Vaskulitis unterschied sich kaum, eine eindeutige Zuordnung einer Symptomkonstellation zu einer Verlaufsform war nicht möglich. Einzig das Auftreten systemischer Befunde lies eine Unterscheidung zu, des Weiteren zeigten sich visuelle Störungen fast nur bei sekundären Vaskulitiden, ohne dass diese durch eine entzündliche Affektion der Augen zu erklären gewesen wäre.

In der Analyse der apparativ-diagnostischen Befunde zeigten sich eine unzureichende Sensitivität und Spezifität sowohl der Serumanalyse, der Liquoruntersuchung, wie auch der zerebralen Bildgebung. Einzelne Parameter, die zu einer eindeutigen Diagnose geführt hätten oder mit prognostischem Wert, fanden sich nicht. Allerdings scheint bei PACNS ein pathologischer Liquor allgemein mit einer schlechteren Prognose einherzugehen.

Mit Ausnahme der zerebralen Biopsie gibt es bis heute letztlich für keine der zerebralen Vaskulitiden eine beweisende Diagnostik. Die vorliegende Untersuchung ergab eine große Zurückhaltung bei der Entnahme zerebraler Biopsien, da diese ein relativ hohes Risiko für den Patienten und eine dafür noch immer recht hohe Wahrscheinlichkeit für falsch negative Ergebnisse bedeutet. Hier bleibt die Empfehlung im diagnostischen Vorgehen: Indiziensuche, Ausschluss anderer Differentialdiagnosen und Zusammenschau aller Befunde, dann sollte ggf. eine kombinierte leptomeningeale Biopsie erfolgen.

In ihrem Verlauf ist die zerebrale Vaskulitis meist chronisch, wobei die Schwere der Erkrankung von Patient zu Patient erheblich variieren kann. Eine definierte benigne Verlaufsform, wie von Calabrese und al. beschrieben, konnte nicht bestätigt werden.

Auffallend ist der gefundene negative Einfluss weiblicher Geschlechtszugehörigkeit auf die Dauer der rezidivfreien Zeit bei PACNS. Bisher wurde eher von einem prognostischen Vorteil für Frauen ausgegangen.

Auch kann nach dieser Untersuchung ein prognostischer Vorteil für Patienten mit Großgefäß-PACNS nicht bestätigt werden. Vielmehr trat sie insgesamt in früherem Alter und mit einer kürzeren rezidivfreien Zeit auf als die Kleingefäß-PACNS.

Die früher oft letal verlaufende Erkrankung ist heute, wenn auch nicht heilbar, so doch behandelbar. Da alle Patienten dieser Studie Steroide oder Immunsuppressiva erhielten, sind Aussagen über deren therapeutische Effizienz hier nicht zu treffen. Diese Studie eröffnet jedoch einen neuen wichtigen Aspekt in der Therapie: Für Patienten mit PACNS zeigte sich ein möglicher prognostischer Vorteil, wenn sie durch eine begleitende Gabe von Trombozytenaggregationshemmern behandelt wurden. Klinische Nachfolgestudien sollten dies weiter überprüfen.

Insgesamt gibt es bisher nur wenige Arbeiten, die sich mit der Gesamtheit der sekundären zerebralen Vaskulitiden befassen. Die in der vorliegenden Studie beobachtete Gruppe der Patienten mit primärer ZNS Vaskulitis stellt –neben Metaanalysen- bis heute sogar die weltweit größte Population dar. Die Untersuchung soll anregen, in der Zukunft die dringend benötigten prospektiven klinischen Studien durchzuführen und so die hier gewonnenen Erkenntnisse über dieses breitgefächerte Krankheitsbild zu prüfen und zu vertiefen.

6 Abkürzungsverzeichnis

ANA	Antinukleäre Antikörper
ANCA	Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CPM	Cyclophosphamid
CRP	C-reaktives Protein
DSA	Digitale Subtraktions-Angiographie
i.v.	intravenös
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
OCB	Oligoklonale Banden
PACNS	primary angiitis of the central nervous system, primäre Angiitis des ZNS
SLE	systemischer Lupus erythematodes
V.a.	Verdacht auf
ZNS	zentrales Nervensystem

7 Literaturverzeichnis

Abu Schakra M, Khraishi M, Grosman H, Lewtas J, Cividino A, Keystone EC. Primary Angiitis of the CNS diagnosed by angiography. *Q J Med* 1994;87(6):351-358.

Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. *Brain*. 1999;122:2171-2182.

Alesh F, Budka H, Kitz K, Koos W. Stereotactic biopsy of cerebral lesions. *Wien Klin Wochenschr* 1992;104:67-72.

Alhalabi M, Moore PM. Serial angiography in isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1994;44:1221-1226.

Alrawi A, Trobe J, Blaivas M & Musch DC. Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1999;53:858-860.

Alreshaid AA, Powers WJ. Prognosis of Patients with suspected primary CNS angiitis and negative brain biopsy. *Neurology* 2003;61:831-833.

Atalay MK, Bluemke DA. Magnetic imaging of large vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(1):41-47.

Aviv RI, Benseler SM, Silverman ED, Tyrrell PN, DeVeber G, Tsang LM, Armstrong D. MR imaging and angiography of primary CNS vasculitis of childhood. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:192-199.

Berlit P. Neurologische Manifestationen von Kollagenosen und Vaskulitiden. *Akt Neurol* 2000;27:405-411.

Berlit P, Melms A, Seidel G, Steinbrecher A. Zerebrale Vaskulitis. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/index.html> vom 02.08.2007.

Bitsch A. Cerebral Vasculitis. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2003;154:191-195.

Block F, Reith W. Isolierte Vaskulitis des ZNS. *Radiologe* 2000;40:1090-1097.

Calabrese LH. Vasculitis of the central nervous system. *Rheum Dis Clin North Am* 1995; 21(4):1059-1076.

Calabrese LH, Duna GF, Lie JT. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum* 1997;40:1189-1201.

Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, Ropos TJ. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Cleve Clin J Med* 1992;59:293–306.

Calabrese LH, Gragg LA, Furlan AJ. Benign angiography: a subset of angiographically defined primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1993;14:387-392.

Calabrese LH, Mallek JA. Primary angiitis of the central nervous system: report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)* 1988;67:20-39.

Cheson BD, Bluming AZ, Alroy J. Cogan's syndrome: a systemic vasculitis. *Am J Med* 1976;60(4):549-555.

Chin RL, Latov N. Central nervous system manifestations of rheumatologic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:91-99.

Chu CT, Gray L, Goldstein LB, Hulette CM. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multidisciplinary approach. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:30–38.

Cloft HJ, Phillips CD, Dix JE, McNulty BC, Zagardo MT, Kallmes DF. Correlation of angiography and MR imaging in cerebral vasculitis. *Acta Radiologica* 1999;40:83–87.

Cupps TR, Moore PM, Fauci AS. Isolated angiitis of the central nervous system. Prospective diagnostic and therapeutic experience. *Am J Med* 1983;74:97-105.

Duna GF, Calabrese LH. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system. *J Rheumatol* 1995;22:662–667.

Ellis SG, Verity MA. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955 -1977. *Semin Arthritis Rheum* 1979;8(3):212-221.

El Sayed F, Dhaybi R, Ammouy A, Chababi M, Bazex J. Myasthenia gravis with cutaneous polyarteritis nodosa. *Clin Exp Dermatol* 2006;31(2):215-217.

Fernandes SRM, Singesen BH, Hoffman GS. Sarcoidosis and systemic vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30(1):33-46.

Ferro JM. Vasculitis of the central nervous system. *J Neurol* 1998;245:766-776.

Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension* 2004;44(4):398-404.

Fountain NB, Eberhard DA. Primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy: report of two cases and review of the literature. *Neurology* 1996; 46(1):190-197.

Fredericks RK, Lefkowitz DS, Challa VR, Troost BT. Cerebral vasculitis associated with cocaine abuse. *Stroke* 1991;22:1437-1439.

Gell PGH, Coombs RRA. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RRA, Lachmann PJ, eds. *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford, England: Blackwell Scientific Publications; 1975:761-781.

Gerber S, Biondi A, Dormont D, Wechsler B, Marsault C. Long-term MR follow-up of cerebral lesions in neuro Behcet's disease. *Neuroradiology* 1996;38(8):761-768.

Ghezzi A, Zaffaroni M. Neurological manifestations of gastrointestinal disorders, with particular reference to the differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2001;22(2):117-122.

Giang DW. Central nervous system vasculitis secondary to infections, toxins, and neoplasms. *Semin Neurol* 1994;14:313-319

Gobbelé R, Reith W, Block F. Zerebrale Vasculitis als neurologische Begleiterkrankung bei Morbus Crohn. *Nervenarzt* 2000;71(4):299-304

Greenan TJ, Grossman RI, Goldberg HI. Cerebral vasculitis: MR imaging and angiographic correlation. *Radiology* 1992;182:65-72.

Greer JM, Longley S, Edwards NL, Eifenbein GJ, Panush RS. Vasculitis associated with malignancy. Experience with 13 patients and literature review. *Medicine* 1988;67:220-230.

Gross WL. Primär systemische Vaskulitiden. Teil I: Allgemeine Übersicht. *Internist* 1999a;40(7):779-794.

Gross WL. Primär systemische Vaskulitiden. Teil II: Krankheitsbild. *Internist* 1999b;40(9):951-968.

Gross WL. Primär systemische Vaskulitiden. Teil III: Pathogenese und Therapie. *Internist* 1999c;40(9):1194-1215.

Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003;299(2):199-206.

Hankey GJ. Isolated angiitis/angiopathy of the CNS. Prospective diagnostic and therapeutic experience. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:2-15.

Harris KG, Tran DD, Sickels WJ, Cornell SH, Yuh WT. Diagnosing intracranial vasculitis: the roles of MR and angiography. *AJNR* 1994;15:317–330.

Haubitz M, Schellong S, Gobel U, Schurek HJ, Schaumann D, Koch KM, Brunkhorst R. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 1998;41(10):1835-1844.

Hellmich B, Lamprecht P, Aries PM, Gross WL. Early diagnosis of vasculitides. *Z Rheumatol* 2005;64(8):538-546.

Herold G. Sarkoidose. In: *Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln 2004;351-353

Herrlinger U, Dichgans M. Zerebrale Vaskulitiden. In: *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen* (Hrsg.: Brandt T, Dichgans J, Diener HC), Kohlhammer, Stuttgart, Berlin, Köln, 5. Auflage 2007, 208-229.

Imbesi SG. Diffuse cerebral Vasculitis with normal results on MR imaging. *Am J Roentgenol* 1999;173:1494-1496.

Jennette JC, Falk RJ. Small vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337:1512-1523.

Jennette JC, Tuttle R, Falk RJ. The clinical, serological and immunohistological heterogeneity of cutaneous leukocytoclastic angiitis. *Adv Exp Med Biol* 1993;336:323–326.

Johnson RT, EP Richardson. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1968;47(4):337-369.

Joseph FG, Scolding NJ. Cerebral vasculitisk, a practical approach. *Practical Neurology* 2002;2:80-93.

Kadkhodayan Y, Alreshaid A, Moran CJ, Cross DT 3rd, Powers WJ, Derdeyn CP. Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography. *Radiology* 2004;233:878-82.

Karni A, Sadeh M, Blatt I, Goldhammer Y. Cogan's syndrom complicated by lacunar brain infarcts. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1991;54:169-171.

Kates R, Atkinson D, Brandt-Zawadski M. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR): clinical prospectous of current and future application. *Top Magn Reson Imaging* 1996;8:389-396.

Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behcet's syndrome. *Brain*. 1999;122:2183-2194.

Kwong T, Valderrama E, Paley C, Ilowite N. Systemic necrotizing vasculitis associated with childhood sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum* 1994;23(6):388-395.

Lie JT. Biopsy diagnosis of systemic vasculitis. *Baillieres Clinical Rheumatology* 1997;11:219–36.

MacLaren K, Gillespie J, Shrestha D, Neary D, Ballardie FW. Primary angiitis of the central nervous system : emerging variants. *Q J Med* 2005;98:643-654.

McLean BN, Miller D, Thompson EJ. Oligoclonal banding of IgG in CSF, blood-brain barrier function, and MRI findings in patients with sarcoidosis, systemic lupus erythematosus, and Behçet's disease involving the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995;58:548-554.

Meister P. Vaskulitiden: Klassifikation, Klinik, Pathologie. *Pathologie* 2003;24:165-181.

Merkel PA, Koroshetz WJ, Irizarry MC, Cudkowicz ME. Cocaine-associated cerebral vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25(3):172-183.

Merkel PA, Polisson RP, Chang Y, Skates SJ, Niles JL. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue disease. *Annals of Internal Medicine* 1997;126:866–73.

Mertz LE, Conn DL. Vasculitis associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4(1):39-46

Moore PM. Diagnosis and management of isolated angiitis of the central nervous system. *Neurology* 1989;39:167-173.

Moore PM. The vasculitides. *Curr Opin Neurol* 1999;12:383–388.

Moore PM, Richardson B. Neurology of the vasculitides and connective tissue diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;56:10-22.

Muhle C, Koltze H, Spielmann RP, Reinhold-Keller E, Richter C, Beigel A, Gross WL, Heller M. MRI of the head in Wegener's granulomatosis – result of a prospective study. *Clin Exp Immunol* 1993;37:Suppl

Neary D, Snowden JS. Sorting out subacute encephalopathy. *Pract Neurol* 2003;3:268-281.

Parisi JE, Moore PM. The role of biopsy in vasculitis of the central nervous system. *Semin Neurol* 1994;14:341–348

Petri M, Barr E, Cho K, Farmer E. Overlap of granulomatous vasculitis and sarcoidosis: presentation with uveitis, eosinophilia, leg ulcers, sinusitis, and past foot drop. *J Rheumatol* 1988;15(7):1171-1173.

Pirildar T. Coexistence of Behcet's disease and myasthenia gravis in a patient. *Clin Rheumatol* 2004;23(5):478.

Pomper MG, Miller TJ, Stone JH, Tidmore WC, Hellmann DB. CNS vasculitis in autoimmune disease: MR Imaging findings and correlation with angiography. *Am J Neuroradiol* 1999;20:75-85.

Raillard-Gohin H, Leray-Moragues H, Canaud B, Pages M. Systemic vasculitis and hyperthyroidism in a patient with myasthenia gravis. *J Neurol* 2001;248(6):525-526.

Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: II. Prognosis. *Scott Med J* 1957;2:200-215.

Reichlin M. Diagnosis criteria and serology. In: *Clinical Management of SLE*. Schur, PH (Ed), Grune and Stratton, New York 1983. p. 49.

Reuter M, Biederer J, Müller-Hülsbeck S, Heller M. Vaskulitis – Interdisziplinäre Diagnostik: Radiologie. *Z Rheumatol* 2001;60:243-254.

Rollnik JD, Brandis A, Dehghani K, Bufler J, Lorenz M, Heidenreich F, Donnerstag F. Die primäre Angiitis des ZNS (PACNS). *Nervenarzt* 2001;72:798-801.

Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GR. Antiaggregant and anti-coagulant therapy in systemic lupus erythematosus and Hughes' syndrome. *Lupus* 2001;10:241–245.

Schmidley JW. *Central nervous system angiitis*. Butterworth-Heinemann. Boston. 2000.

Scolding NJ, Jayne DR, Zajicek JP, Meyer PAR, Wraight EP & Lockwood CM. The syndrome of cerebral vasculitis: recognition, diagnosis and management. *Q J Med* 1997;90:61–73.

Shein M, Apter A, Dickerman Z, Tyano S, Gadoth N. Encephalopathy in compensated Hashimoto thyroiditis: a clinical expression of autoimmune cerebral vasculitis. *Brain Dev* 1986;8(1):60-64.

Shoemaker EI, Lin ZS, Rae-Grant AD, Little B. Primary angiitis of the central nervous system: Unusual MR appearance. *Am J Neuroradiol* 1994;15:331-334.

Sigal LH. Isolated central nervous system vasculitis. In: Arthritis and Allied conditions (Hrsg. Koopman WJ):. Williams and Wilkins, Baltimore, 14. Ausgabe, 2001, 1696.

Sigal LH. Isolated central nervous system vasculitis. <http://utdol.com/utd/content/topic.do?topicKey=vasculit/5331&view=text> vom 09.11.2006.

Singh S, John S, Joseph TP, Soloman T. Primary angiitis of the central nervous system: MRI features and clinical presentation. *Australas Radiol* 2003;47:127-134.

Siva A. Vasculitis of the nervous system. *J Neurol* 2001;248:451-468.

Siva A, Altintas A, Saip S. Behcet's syndrome and the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004;17:347-357.

Stone JH, Pomper MG, Roubenoff R, Miller TJ, Hellmann DB. Sensitivities of noninvasive tests for central nervous system vasculitis: a comparison of lumbar puncture, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1994;21:1277-1282.

Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart Jr RW. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986;61(2):140-145.

Tan EM, Cohen AS, Fries JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277.

Töpper R, Gartung C, Block F. Neurologic complications in inflammatory bowel diseases. *Nervenarzt* 2002;73:489-499.

Tourbah A, Descamps R, Stievenart JL. Magnetic resonance imaging using FLAIR pulse sequence in white matter diseases. *J Neuroradiol* 1996;23:217-222.

Vanderzant C, Bromberg M, MacGuire A, McCune WJ. Isolated small-vessel angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol* 1988;45:683-687.

Vollmer TL, Guarnaccia J, Harrington W, Pacia, SV, Petroff, OAC. Idiopathic Granulomatous Angiitis of the central nervous system: Diagnostic challenges. *Arch Neurol* 1993;50:925-930.

Wassermann BA, Stone JH, Hellmann DB, Pomper MG. Reliability of normal findings on MR imaging for excluding the diagnosis of vasculitis of the central nervous system. *Am J Roentgenol* 2001;177:455-459.

Watts RA, Carruthers DM, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis – changing incidence or definition? *Semin Arthritis Rheum* 1995;25:28-34.

Watts RA, Scott DG. Classification and epidemiology of the vasculitides. *Baillieres Clinical Rheumatology* 1997;11:191–217.

Woolfenden AR, Tong DC, Marks MP, Ali AO, Albers GW. Angiographically defined primary angiitis of the CNS: Is it really benign? *Neurology* 1998;51:183-188.

Wooten MR, Khangure MS, Murphy MJ. Intracerebral hemorrhage and vasculitis related to ephedrine abuse. *Ann Neurol* 1982;13-3:337-340

Younger D. Vasculitis and the nervous system. *Curr Opin Neurol* 2004;17:317–336.

Yuh WT, Ueda T, Maley JE. Perfusion and diffusion imaging: a potential tool for improved diagnosis of CNS vasculitis. *AJNR* 1999;20:87-89.

Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Ulrich Herrlinger möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Promotionsthemas und die außerordentlich freundliche und hilfreiche Anleitung und Unterstützung während der Erstellung der Dissertation herzlich danken.

Ich danke Herrn Christoph Meisner vom Institut für Medizinische Informationsbearbeitung für seine Hilfe bei der Wahl der statistischen Methoden sowie der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Außerdem möchte ich diese Gelegenheit nutzen, meinen Eltern Christel und Hans-Dieter dafür zu danken, dass sie mir mein Studium ermöglicht haben und für ihre stete liebevolle Unterstützung in allen Lebensbelangen.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

- Miriam Joana Rath
- Geburtsdatum: 19. März 1982
- Geburtsort: Stuttgart

SCHULAUSSBILDUNG

- 1988 - 2001: Freie Waldorfschule Uhlandshöhe, Stuttgart
- 2000: Externes Latinum
- 2001: Abitur

STUDIUM

- 10/2001 – 05/2008: Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
- 08/2003: Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Physikum)
- 14.05.2008: Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

PRAKTIKA

- 05/1999: Berufspraktikum auf der HNO-Station (Katharinenhospital, Stuttgart)
- 02/2002 – 04/2002: Krankenpflegepraktikum auf der Intermediate Care Station (Marienhospital, Stuttgart)
- 07/2002 – 08/2002: Krankenpflegepraktikum auf der viszeral- und gefäßchirurgischen Station (Paracelsus-Krankenhaus Ruit, Esslingen)

FAMULATUREN

- 02/2004 - 03/2004: Innere Medizin, Praxis Dr. Suso Lederle (Stuttgart)
- 08/2004: Gynäkologie (Filderklinik, Filderstadt)
- 02/2005 - 03/2005: Innere Medizin (Filderklinik, Filderstadt)
- 07/2005 - 08/2005: Neurologie (Headache Center, Walton Rehabilitation Hospital, Augusta, USA)

PRAKTISCHES JAHR

- 08/2006 - 12/2006: Chirurgie, Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart
- 12/2006 - 04/2007: Psychosomatik, Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart
- 04/2006 - 07/2007: Innere Medizin, Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart

BERUFLICHE TÄTIGKEIT

- Seit 08/2008: Gastroenterologie und Infektiologie, Sankt Katharinen Krankenhaus Frankfurt am Main