

Aus dem Institut für Neuropathologie  
Universität des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor Prof. Dr. med W. Schulz-Schaeffer

**Die Rolle der histopathologisch gesicherten  
zerebralen Amyloidangiopathie für den Krank-  
heitsverlauf bei einer spontanen intrazerebralen  
Blutung aus klinischer Perspektive.**

:

*Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin*

*der Medizinischen Fakultät*

**der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2024

vorgelegt von:

**Julian M. Friedlein**

geboren am 09.12.1989 in Pegnitz

*Für Mila Milagro.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>VII</b>
<b>1 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 Deutsche Zusammenfassung .....	1
1.2 Abstract.....	2
<b>2 EINLEITUNG .....</b>	<b>3</b>
2.1 Definition der zerebralen Amyloidangiopathie .....	3
2.2 Beta-Amyloid und biochemische Grundlage der ZNS- Amyloidose .....	4
2.2.1 Morphologische Charakteristika und biochemische Subtypen der CAA .....	4
2.2.2 Metabolismus des beta-Amyloids als Molekulare Grundlage der CAA .....	6
2.2.3 Amyloid- $\beta$ -Fibrillognese.....	7
2.3 Mögliche Formen der CAA .....	8
2.3.1 Morphologie der CAA .....	8
2.3.2 CAA-RI und ABRA.....	14
2.3.3 Hereditäre CAA .....	20
2.4 Mögliche Diagnostik der CAA.....	22
2.5 CAA als Risikofaktor für eine intrazerebrale Blutung .....	24
2.6 Spontane intrazerebrale Blutungen.....	25
2.7 CAA als Ursache/Risikofaktor für eine atypische intrazerebrale Blutung .....	26
2.8 Operative Möglichkeiten zur Entlastung von ICB .....	26
2.9 Fragestellung.....	28

<b>3</b>	<b>METHODIK.....</b>	<b>29</b>
3.1	Patientenpopulation .....	29
3.2	Erfasste Daten.....	30
3.2.1	Demographische Daten.....	31
3.2.2	Angaben zur chirurgischen Behandlung.....	31
3.2.3	Radiologische Charakteristik der Blutung.....	31
3.2.4	Daten zum neurologischen Status, zur neurologischen Beeinträchtigung und Outcome des Patienten.....	32
3.2.5	Tod während der Behandlung im Krankenhaus.....	34
3.2.6	Daten und Medikamente zur Thrombozytenaggregations- hemmung/Antikoagulation .....	34
3.2.7	Vorerkrankung des Patienten.....	34
3.2.8	Allgemeiner Status des Patienten.....	35
3.3	Beschreibung der Histologie (klassische sowie immunohistochemische Färbungen, Beschreibung der Protokolle) .....	35
3.4	Statistische Auswertung.....	36
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>37</b>
4.1	Alter .....	37
4.2	Größe des Hämatoms.....	38
4.3	GCS bei Aufnahme.....	39
4.4	Rankin-Score bei Entlassung.....	40
4.5	Frühe Nachblutung .....	41
4.6	Kurzzeit-Mortalität .....	42
4.7	Demenz als Vorerkrankung .....	43
4.8	ASA Score .....	44

4.9	INR-Wert .....	45
4.10	Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmer (TFH) .....	46
4.11	Dauer des Krankenhausaufenthaltes .....	47
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>48</b>
5.1	Demographie.....	48
5.2	Volumen der Blutung .....	48
5.3	Unterschiedliche Bewusstseinsstörungen der Gruppen.....	49
5.4	ASA-Klassifikation vor OP .....	50
5.5	INR-Wert beim Eintreffen in die Klinik.....	51
5.6	Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmer .....	51
5.7	Nachblutungen.....	52
5.8	Mortalität während des Krankenhausaufenthalt .....	52
5.9	Demenz als Vorerkrankung .....	53
5.10	Dauer des Krankenhausaufenthalt .....	54
5.11	Rankin-Skala bei Entlassung, Outcome .....	55
5.12	Ausblick.....	56
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>57</b>
<b>7</b>	<b>PUBLIKATION:.....</b>	<b>64</b>
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>65</b>
<b>9</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>66</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Die Clearance von ApoE-A $\beta$ -Komplexen durch die Kapillarendothelzellen unterscheiden sich zwischen ApoE2-A $\beta$ , ApoE3-A $\beta$ und ApoE4-A $\beta$ -Komplexen .....	5
Abbildung 2:	Nicht-amyloidogene und amyloidogene Verarbeitung von APP .....	7
Abbildung 3:	Amyloid- $\beta$ -Fibrillogenese. ....	8
Abbildung 4:	Die Ablagerung von Amyloid ist Kennzeichen der CAA, CAA-RI und ABRA im Gegensatz zur PACNS. ....	9
Abbildung 5:	Histopathologischer Schnitt mit HE-Färbung von Hirngefäßen mit CAA ....	10
Abbildung 6:	Histopathologischer Schnitt mit HE-Färbung von Hirngefäßen mit CAA ....	11
Abbildung 7:	Histopathologischer Schnitt mit Kongorot-Färbung von Hirngefäßen mit CAA .....	12
Abbildung 8:	Histopathologischer Schnitt mit BetaA4-Färbung von Hirngefäßen mit CAA .....	13
Abbildung 9:	Immunhistochemische Beta-A4-Reaktion (Antikörper E610). Nachweis von Beta-Amyloidablagerungen in Gefäßwänden meningealer Blutgefäße und in (merkernigen) Makrophagen. ....	18
Abbildung 10:	HE: Zentral liegen zwei meningeale Blutgefäße mit fibrinoider Wandnekrose und riesenzellhaltiger Entzündungsreaktion. In den Meningen ist eine lymphozytäre Entzündungsreaktion erkennbar. ....	19
Abbildung 11:	Makrophagen-dominierte Entzündungsreaktion (Immunhistochemische Reaktion mit dem Antikörper CD68) mit Nachweis mehrkerniger Riesenzellen als Teil der Entzündungsreaktion. ....	20
Abbildung 12:	Mutationen im APP-Gen und ihre Beziehung zur Aminosäuresequenz des A $\beta$ -Peptids. Die Dutch- und London-Mutation sind in rot dargestellt. (APP = Amyloid Precursor Protein) .....	21
Abbildung 13:	SWI Sequenzen von einem Probanden des Uniklinikums Homburg. ....	23

Abbildung 14: Ein-und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs .....	30
Abbildung 15: Alter der Patienten im Mittelwert.....	37
Abbildung 16: Größe der intrazerebralen Blutung des Patientenkollektivs.....	38
Abbildung 17: GCS bei Aufnahme der Patienten in das Krankenhaus.....	39
Abbildung 18: Rankin-Score der Patienten bei Entlassung aus dem Krankenhaus. ....	40
Abbildung 19: Nachblutung der Patienten während des Krankenhausaufenthaltes.....	41
Abbildung 20: Mortalität während Krankenhausaufenthaltes.....	42
Abbildung 21: Bekannte Demenz der Patienten in der Anamnese. ....	43
Abbildung 22: ASA-Score bei Narkoseeinleitung. ....	44
Abbildung 23: INR-Wert bei Ankunft im Krankenhaus. ....	45
Abbildung 24: Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmer.....	46
Abbildung 25: Länge des stationären Aufenthalts nach Blutungsereignis.....	47

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Modifizierte Boston-Kriterien zur Diagnose einer zerebralen Amyloidangiopathie .....	16
Tabelle 2:	Diagnosekriterien der zerebralen Amyloidangiopathie assoziiert mit Inflammation .....	17
Tabelle 3:	Modifizierte Rankin-Skala .....	32
Tabelle 4:	Glasgow-Coma-Scale .....	33
Tabelle 5:	ASA-Score .....	35



## Abkürzungsverzeichnis

A $\beta$	Amyloid-beta
ABRA	Amyloid-beta related angiitis
AD	Alzheimer Disease
AICD	Amyloid intrazellulären Domäne
APOE	Apolipoprotein E-Gen
APP	Amyloid precursor protein/Amyloid Vorläuferprotein
ASA	American Society of Anaesthesiology
CAA	Cerebral amyloid angiopathy
CAA-RI	Cerebral amyloid angiopathy – related inflammation
cCT	cerebral Computertomographie
cMRT	cerebral Magnetresonanztomographie
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
GCS	Glasgow Coma Scale
HE	Haematoxylin Eosin
HCHWA-D	Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis - Dutch type
ICB	Intracerebral bleeding/intrazerebrale Blutung
ICH	Intracerebral Haemorrhage
INR	International Normalized Ratio
PTT	Partial thromboplastintime/Partielle Thromboplastinzeit
SWI	Susceptibility weighted imaging
STICH	Surgical trial in intracerebral haemorrhage
TFH	Thrombozytenfraktionshemmung
TIA	Transitorische ischämische Attacke
$\pm$	Standardfehler des Mittelwertes

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Deutsche Zusammenfassung

Die sporadische zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) ist eine alterskorrelierende Erkrankung der kleinen Gefäße des Gehirns. Gekennzeichnet durch eine fortschreitende Ablagerung von Amyloid- $\beta$ -Peptiden in den Wänden kleiner bis mittelgroßer Arterien, Arteriolen, Kapillaren der Großhirnrinde und der Leptomeningen. Durch die krankhaften Ablagerungen werden Gefäße degenerativ verändert und die Struktur letztendlich zerstört. Die Folgen der erhöhten Gefäßwandbrüchigkeiten sind in erster Linie spontane intrazerebrale Blutungen (ICB).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war Patienten mit einer operativ versorgten ICB und histologisch gesicherten CAA auf das Outcome der einzelnen Patienten zu untersuchen und in Vergleich mit einer Patientengruppe zu bringen, welche ähnliche Voraussetzungen erfüllt, aber die Genese der ICB nicht auf eine CAA zurückzuführen ist. Es wurde eine retrospektive Studie an 64 Patienten durchgeführt, welche in einem Zeitraum von 2007 bis 2018 am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg versorgt wurden.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit die Wichtigkeit einer guten Nutzen-Risikoabwägung vor einem operativen Eingriff dargestellt werden. Entgegen allgemeinen Erwartungen hatten die Patienten, welche an ICB als Folge der CAA erkrankten (Rankin-Score 4,294) versus Patienten welche an ICB erkrankten, aber eine andere Genese wie bspw. arteriellen Hypertonus als Grunderkrankung hatten (Rankin-Score 4,700), ein vergleichsweise besseres Outcome, wenn auch gering, aber doch mit einer klinischen Relevanz für den Patienten (P-Wert 0,297).

## 1.2 Abstract

Sporadic cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a common age-related disease of the small vessels of the brain. Characterized by progressive deposition of amyloid  $\beta$ -peptide in the walls of small to medium-sized arteries, arterioles, cerebral cortical capillaries, and leptomeninges. Due to the pathological deposits, vessels are degeneratively changed and the structure is ultimately destroyed. The consequences of the increased vascular wall ruptures are primarily spontaneous intracerebral hemorrhages (ICH).

The aim of the present work was to examine patients with an operatively treated ICH and histologically confirmed CAA for the outcome of the individual patients and to compare them with a group of patients who fulfill similar requirements, but the genesis of the ICH cannot be attributed to a CAA. A retrospective study was carried out on 64 patients who were treated at the Saarland University Hospital in Homburg between 2007 and 2018.

In summary, the importance of a good benefit-risk assessment before an operation could be presented in this work. Contrary to general expectations, patients who developed ICH as a result of CAA (Rankin score 4.294) versus patients who developed ICH but had a different genesis, such as arterial hypertension as the underlying disease (Rankin score 4.700), had a comparatively better result Outcome, although low, but with clinical relevance for the patient (P-value 0.297).

## 2 Einleitung

### 2.1 Definition der zerebralen Amyloidangiopathie

Die zerebrale Amyloidangiopathie (engl. cerebral amyloid angiopathy, CAA) ist eine Erkrankung der zerebralen Gefäße die zu den Amyloidosen gehört. Charakteristisch kommt es bei der CAA zur Einlagerung von Beta-Amyloid-Aggregaten in Gefäßwände, vorwiegend in kortikale und leptomeningeale kleinere Gefäße, wie kleinen Arterien, Arteriolen und Kapillaren. Durch diese Ablagerungen werden einzelne Gefäße degenerativ verändert, wandsteif und dadurch geschwächt oder letztendlich die Struktur der Gefäße zerstört. (Auriel 2012) Das äußert sich durch Gefäßverschlüsse, Mikroaneurysmen, Dissektionen, Einengung des Gefäßlumens und durch fibrinoide Nekrosen. Die Folgen der erhöhten Gefäßwandbrüchigkeiten sind in erster Linie spontane intrazerebrale Blutungen. (Auriel 2012)

Zu dem CAA-assoziierten Manifestationsspektrum gehören akute oder chronische Formen, die zu zerebralen Ischämien, transienten neurologischen Symptomen, subkortikalen und periventrikulären Leukenzephalopathien führen können. Letztendlich kann auch Demenz als Folge der reinen CAA, abgesehen von Komponenten der typischen Alzheimer-Pathologie, auftreten. (Yamada 2000)

1938 beschrieb Herr Scholz zum ersten Mal in seiner Abhandlung „Studien zur Pathologie der Hirngefäße“ die zerebrale Amyloidangiopathie. Hier benennt W. Scholz die Amyloidanlagerung als „drusige Entartung der Hirnarterien und – capillaren“. Der Autor beschrieb hier weiter: „Man findet an den betroffenen Arterien schon bei flüchtigem Hinsehen, dass die Gefäßlichtung im Gegensatz zur Hyalinisierung trotz Fehlens einer eigentlichen Hyperämie im Gewebe regelmäßig abnorm weit ist [...] Die elastische Membran ist maximal gedehnt, dünn, und hat ihre charakteristische Fältelung verloren.“ Diese für CAA charakteristischen Merkmale werden bis heute in der triftigen Übersichtliteratur aufgeführt. (Scholz 1938)

Die Prävalenz der CAA steigt mit dem Alter, aber die Entwicklung einer CAA korreliert nicht zwangsläufig mit typischen vaskulären Risikofaktoren, wie beispielsweise arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Atherosklerose der Hirngefäße, so dass von einem genetischen Hintergrund der vaskulären Amyloidakkumulation auszugehen ist. Man nimmt an, dass 5-12% aller intrazerebralen Blutungen bei Patienten über 55 Jahre durch eine zerebrale Amyloidangiopathie verschuldet sind. (Auriel 2012)

Obwohl die CAA während des Lebens meist unentdeckt bleibt, kann man sagen, dass die meisten älteren Menschen eine Gefäßwandinlagerung von Beta-Amyloid entwickeln. Die Prävalenz der CAA ist altersabhängig und bei Patienten unter 55 Jahren fast nicht zu diagnostizieren. Eine obduktionsbedingte Studie zeigt, dass 10% der älteren Bevölkerung eine Pathologie aufweisen und die Prävalenz mit dem Alter auf 50% steigt. (Auriel 2012) 80% der Patienten mit pathologischen Merkmalen der Alzheimer Krankheit haben eine zerebrale Amyloidangiopathie. (Auriel 2012) In weiteren Autopsiestudien wird bei ca. 30% der 60-69 Jahre alten, mehr als 50% der 70- bis 89 Jahre alten und 70% bei Menschen über 90 Jahren Amyloid nachgewiesen, ohne dass Symptome einer CAA bestanden. (Yamada 2000)

## 2.2 Beta-Amyloid und biochemische Grundlage der ZNS- Amyloidose

### 2.2.1 Morphologische Charakteristika und biochemische Subtypen der CAA

Die CAA ist durch eine Ablagerung von Proteinaggregaten in die Wand zerebraler Gefäße gekennzeichnet. Es wurden mittlerweile mehrere zerebrovaskuläre Amyloidproteine identifiziert, wie das Amyloid-protein (A), Cystatin C (ACys für Cystatin C-verwandtes Amyloid), Prionprotein (PrP), Transthyretin (TTR; ATTR für TTR-verwandtes Amyloid) und Gelsolin (AGel für Gelsolin-verwandtes Amyloid).(Yamada 2000)

Die diversen Subtypen von CAA sind grundsätzlich bei älteren Menschen anzutreffen. Häufig sind auch die Patienten mit Alzheimer-Krankheit mitbetroffen. Eine valide Erklärung dafür wäre, dass beta-Amyloid-Aggregate sowohl in der Form der Alzheimer-typischen Plaques das Hirnparenchym befallen kann, als auch sich eine Ansammlung in den Gefäßwänden von Kapillaren, Arteriolen und kleinen bis mittleren Arterien der Großhirnrinde, Leptomeningen und des Kleinhirns bilden kann, was eine sporadische Form der CAA charakterisiert.

Die sporadische CAA ist jedoch nicht mit anderen systemischen, primären oder sekundären, Amyloidosen vergesellschaftet. Mutationen in den für Amyloid-Vorläuferproteinen kodierenden Genen, die eine Produktion des beta-Amyloids fördern, sind mit erheblich erhöhtem Risiko der CAA assoziiert. (Yamada 2000)

Mikroskopisch gesehen, lagert A $\beta$  in Tunica media und Tunica adventitia der Blutgefäße ein, was einen Verlust glatter Muskelzellen mit einem Ersatz der Gefäßstruktur durch Amyloid bedingt und eine azelluläre Verdickung der Gefäßwand auslöst. Bei pathologisch fortgeschrittener CAA wird die Gefäßarchitektur stark gestört und kann bis zu einem Erscheinungsbild vom „Gefäß im Gefäß“ verändert sein. (Auriel 2012)

Diese Gefäße können Mikroaneurysmen, fibrinoide Nekrosen, hyaline Degenerationen und Veränderungen der Intima aufweisen. In manchen Gefäßen ist auch eine perivaskuläre Leckage von Blutprodukten nachweisbar. (Grinberg 2010)

Epidemiologische Studien ergeben, dass außerdem das Apolipoprotein E-Gen (APOE) als wichtiger genetischen Risikofaktor für sporadische CAA assoziierte intrazerebrale Blutungen (ICB) fungiert. Beide Allele  $\epsilon 2$  und  $\epsilon 4$  des APOE waren bei CAA überpräsentiert. Es scheint, dass der Besitz eines  $\epsilon 4$  Allels die A $\beta$ -Ablagerungen im Hirngefäßsystem erhöht und das  $\epsilon 2$  Allel bei einer ICB eine erhöhte Schädigung an den Wänden der betroffenen Gefäße begünstigt. Zu den Risikofaktoren, die ICB bei positiven APOE- $\epsilon 2$ -positiven Patienten mit CAA fördern, zählen Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulanzen, Bluthochdruck und schon geringfügige Kopfverletzungen.

Der Mechanismus für die Auswirkungen von APOE auf das Risiko einer CAA-bedingten ICB scheint mit der Fähigkeit von APOE zusammenzuhängen, mit dem A $\beta$ -Peptid zu interagieren und dessen Aufbau und Clearance zu beeinflussen. (Auriel 2012)

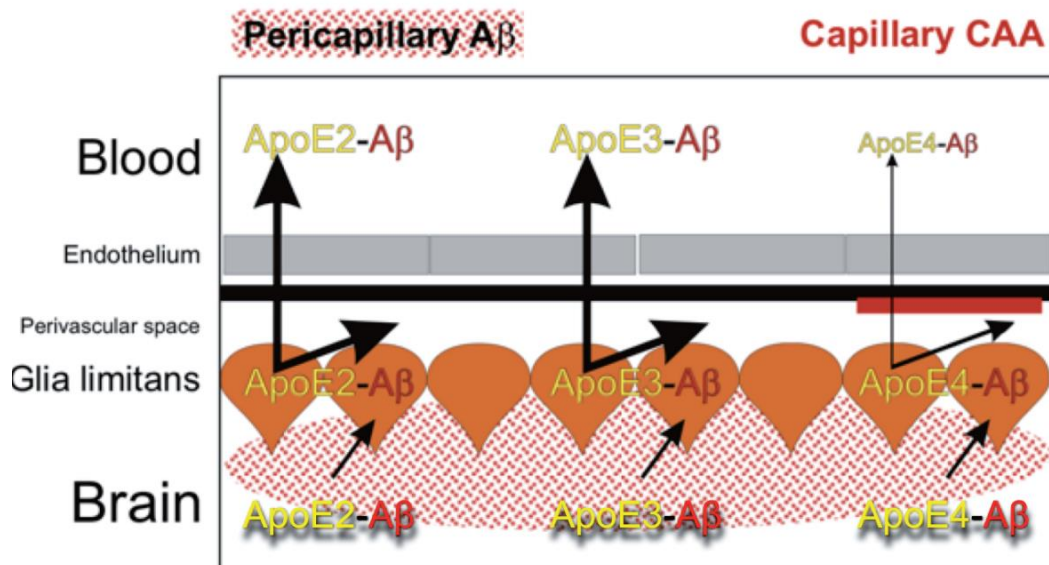


Abbildung 1: Die Clearance von ApoE-A $\beta$ -Komplexen durch die Kapillarendothelzellen unterscheiden sich zwischen ApoE2-A $\beta$ , ApoE3-A $\beta$  und ApoE4-A $\beta$ -Komplexen. (Deane 2008)

### 2.2.2 Metabolismus des beta-Amyloids als Molekulare Grundlage der CAA

A $\beta$ -Peptide bestehen aus 36-43 Aminosäuren. A $\beta$ -Proteine sind Abbauprodukte von Amyloid-Vorläuferproteinen (APP) durch  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretase. Durch human-transgene Mausmodelle, die aufgrund ihrer genetischen Veränderungen eine CAA zusammen mit Amyloid-plaques entwickeln herausgefunden wurde, dass ein Ungleichgewicht zwischen A $\beta$ -Produktion, Clearance, der Veranlagung des Peptids zur Aggregation und Ablagerung in Gefäßen eine Schlüsselrolle bei der Akkumulation von A $\beta$  in CAA spielen. (Calhoun 1999) Die genaue physiologische Funktion von APP konnte noch nicht vollständig geklärt werden, aber Studien haben gezeigt, dass eine Überexpression von APP zu einer starken Zunahme der Größe von kortikalen Neuronen führt. (Calhoun 1999)

APP akkumuliert, weil der axonale Transport gestört ist, wie bspw. bei Kopfverletzungen oder Schütteltrauma von Kindern. (O'Brien 2011) Des Weiteren wird APP bei der Bindung von Cholesterin in der Plasmamembran benötigt um die Fluidität der Membran zu regulieren. (O'Brien 2011) APP kann auf zwei Arten verstoffwechselt werden.

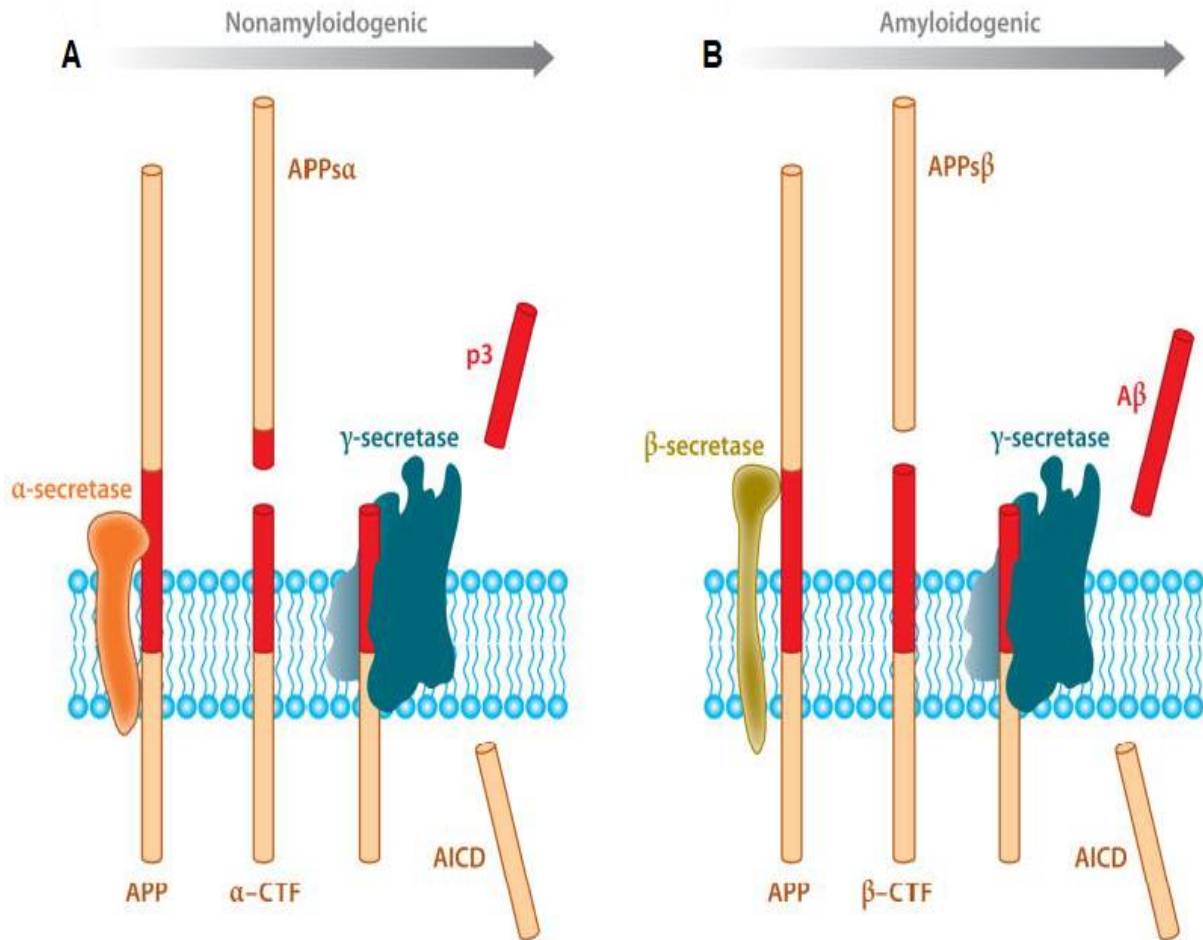
#### A) Nicht-amyloidogener Weg

Am Beispiel des Nicht-amyloidogene Weg wird der Prozess durch  $\alpha$ -Sekretase initiiert. Die Spaltung erzeugt ein lösliches  $\alpha$ -Amyloid-Vorläuferprotein (sAPP $\alpha$ ) und ein 83-terminales Carboxyfragment ( $\alpha$ -CTF). (Morris 2015)

$\gamma$ -Sekretase ist ein zusammengesetzter Multiproteinkomplex von PS1 oder PS2 und spaltet anschließend C-83 zu einem nichttoxischen P3-Fragment und ein Amyloid intrazellulären Domäne (AICD). (Morris 2015)

#### B) Amyloidogener Weg

Am Beispiel des amyloidogenen Weg bindet die  $\beta$ -Sekretase an das APP, was die Spaltung des Vorläuferproteins (sAAP $\beta$ ) und dem Carboxyfragment (C99) bewirkt. Die Erzeugung von A $\beta$ 40-42 folgt aus der Spaltung von C-99, durch die  $\gamma$ -Sekretase. Die durch  $\gamma$ -Sekretase gespaltene Region von C-99 bestimmt am Ende welche Spezies von A $\beta$  (A $\beta$ 36-43) erzeugt wird. (Abb. 1) (Morris 2015)



**Abbildung 2: Nicht-amyloidogene und amyloidogene Verarbeitung von APP**

(A)  $\alpha$ -Sekretase spaltet APP unter Bildung von sAPP $\alpha$  und eines membrangebundenen carboxyterminalen Fragments mit 83 Resten ( $\alpha$ -CTF). Die  $\gamma$ -Sekretase spaltet dann  $\alpha$ -CTF, in eine p3 Domäne und AICD.  
 (B)  $\beta$ -Sekretase spaltet APP, um sAPP $\beta$  freizusetzen. Das verbleibende membrangebundene Fragment wird durch  $\gamma$ -Sekretase gespalten - diese Spaltungsreaktion ergibt AICD und A $\beta$ 39-43 (O'Brien 2011)

### 2.2.3 Amyloid- $\beta$ -Fibrillogenese

A $\beta$  ist ein fibrilläres Protein und kommt in verschiedenen Konformationen vor.

Wenn es von APP abgespalten wurde, liegt A $\beta$  vorerst in monomerer Form (3-4 kDa) vor. Monomere von A $\beta$ 40, aber besonders A $\beta$ 42 können sich schnell zu verschiedenen Dimeren (6-8 kDa), Trimere (12 kDa), größeren A $\beta$ -abgeleiteten diffusionsfähigen Liganden, Oligomeren (12 kDa-300kDa), Protofibrillen oder Fibrillen formen. Die A $\beta$ -Fibrillogenese ist ein von der Nucleation abhängiger Prozess. Die A $\beta$ -Monomere koppeln sich an die Keimbindungsstelle im Nucleus, was eine vermehrte Expression von Protofibrillen verursacht. Diese wiederum aggregieren zu langen Fibrillen und können am Ende eine Amyloid-plaque bilden. (Morris 2015)

A $\beta$ 40 überwiegt bei der CAA und A $\beta$ 42 bei senilen Plaques von Alzheimer. Eine Erhöhung der A $\beta$ 40/42-Ratio (Verhältnis der Fragmente 1:40 und 1:42, welche sich unterschiedlich



ablageren) kann eine Amyloidablagerung vom Parenchym zum Gefäßkompartiment verlagern. Es zeigte sich, A $\beta$ 42 ist hydrophober als A $\beta$ 40 und somit besonders anfällig für Aggregation. Senile Plaques innerhalb des Parenchyms bestehen hauptsächlich aus A $\beta$ 42. (Sorimachi 1993) A $\beta$ -Plaques sind Kennzeichen der Alzheimer-Disease-Pathologie und initial als neurotoxische Spezies in Betracht gezogen worden. Studien haben gezeigt, dass vermutlich A $\beta$ -Oligomere, die toxischsten Amyloidspezies sind und mit der Schwere der Demenz korreliert. (Lue 1999) Die Menge an löslichem A $\beta$  im Liquor konnte auch mit dem Fortschreiten der Krankheit in Verbindung gebracht werden. Das im ZNS lösliche A $\beta$ -42 wird in Plaques eingelagert, somit kann es vermindert im Liquor vorhanden und mit einer Hirnatrophie in der präklinischen Phase von Alzheimer verbunden sein. Dadurch liegt es nahe, dass mit der A $\beta$ -Aggregation vor dem Einsetzen einer klinisch nachweisbaren Krankheit eine Toxizität verbunden ist. (Fagan 2009)

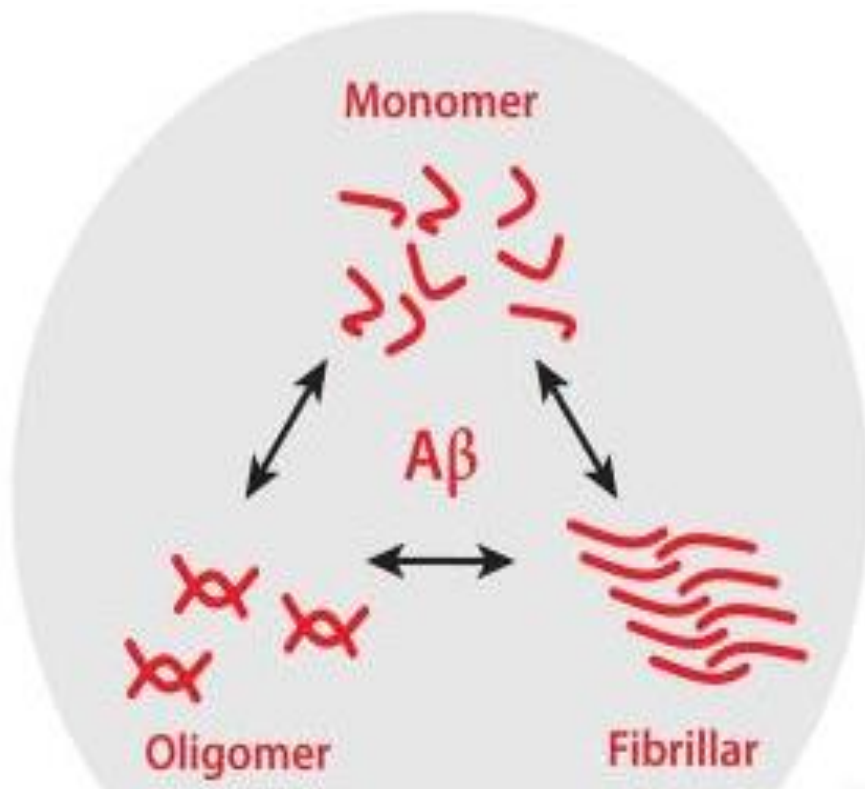


Abbildung 3: Amyloid- $\beta$ -Fibrillogenese. (O'Brien 2011)

## 2.3 Mögliche Formen der CAA

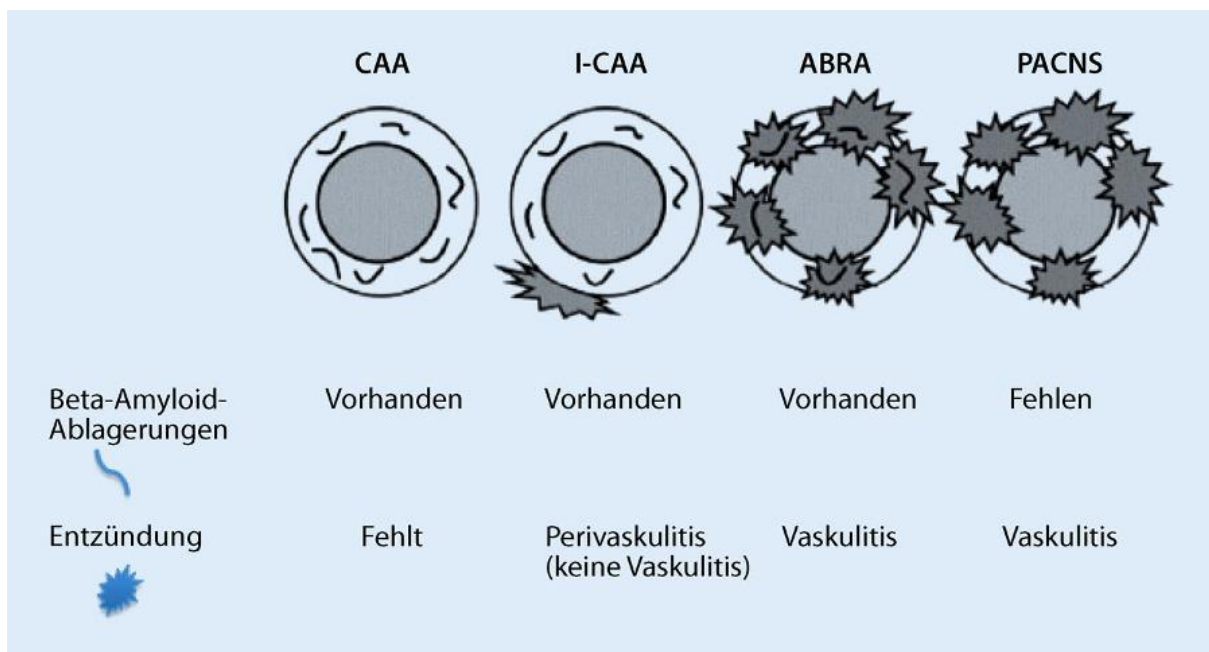
### 2.3.1 Morphologie der CAA

Mäßige bis starke Mengen an A $\beta$ -Ablagerungen in den Wänden von arteriellen Blutgefäßen führen zu einer azellulären Verdickung der Gefäßwände, welche in Hämatoxylin und Eosin-

Färbungen (H+E Färbung) unter mikroskopischer Begutachtung gesehen werden kann. Es existieren jedoch viele andere verschiedene Pathologien, welche ähnliche morphologische Veränderungen an den Gefäßen verursachen können wie bspw. die hypertensive Angiopathie. Außerdem führen milde Mengen an A $\beta$ -Ablagerungen nicht zu einer in H+E- Färbungen sichtbaren Veränderung an den Gefäßwänden. Daher sind histochemische Färbungen wie Kongorot oder immunhistochemische Färbungen wie Anti-A $\beta$ -Antikörper zur histologischen Erkennung der CAA erforderlich. Initiale vaskuläre A $\beta$ -Ablagerungen, sowie Kapillarbeteiligungen können häufig erst durch immunhistochemische Färbungen sichtbar gemacht werden. (Akiyama 1997)

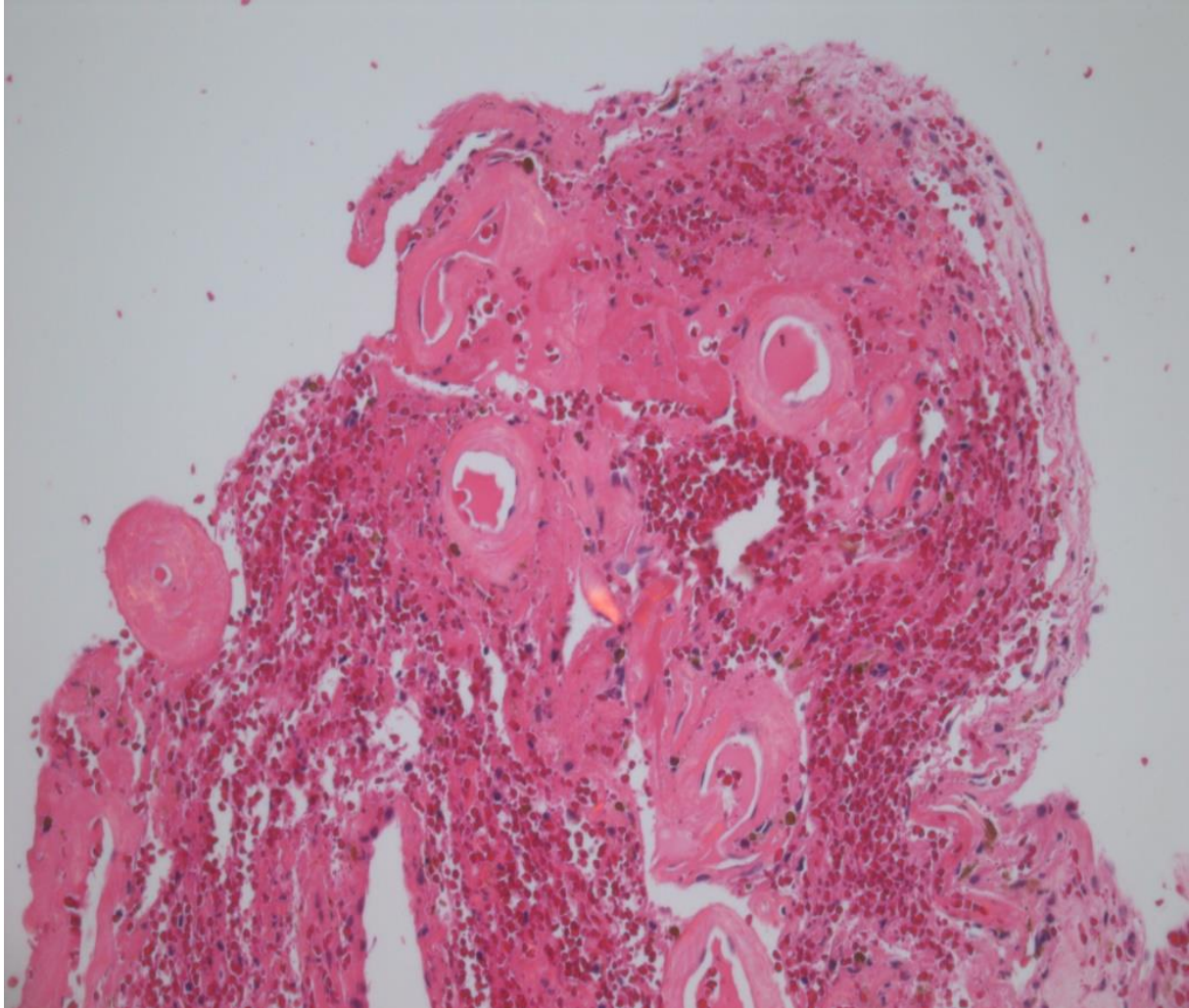
A $\beta$  ist am Anfang im abluminalen Teil der Tunica media, welcher die glatten Muskelzellen umgibt und in der Tunica adventitia abgelagert. Zusätzlich können andere Proteine wie Apolipoprotein E (ApoE) und N-Terminal verkürzte Formen von A $\beta$  in zerebrovaskulären A $\beta$ -Ablagerungen vorhanden sein. (Akiyama 1997)

Mit der zunehmenden Schwere der Erkrankung können A $\beta$ -Ablagerungen in allen Schichten der Gefäßwände vorkommen, was durch einen Verlust der glatten Muskelzellen der Gefäße gekennzeichnet ist. In besonders schweren Fällen ist die Gefäßarchitektur gestört und dies führt zu Mikroaneurysmen und fibrinoiden Nekrosen. Zusätzlich sind perivaskuläre, intramurale Infiltrate bestehend aus Lymphozyten (CAA-RI) und mehrkernigen Riesenzellen bei einer schweren ABRA in histologischen Schnittbildern zu sehen. (Schaumberg 2018)



**Abbildung 4:** Die Ablagerung von Amyloid ist Kennzeichen der CAA, CAA-RI und ABRA im Gegensatz zur PACNS. Die Differenzierung zwischen CAA-RI und ABRA ist nur histopathologisch möglich. CAA zerebrale Amyloidangiopathie, CAA-RI zerebrale Amyloidangiopathie assoziiert mit Inflammation, ABRA „Abeta-related Angiitis“, PACNS primäre Angiitis des Zentralnervensystems. (Schaumberg 2018)

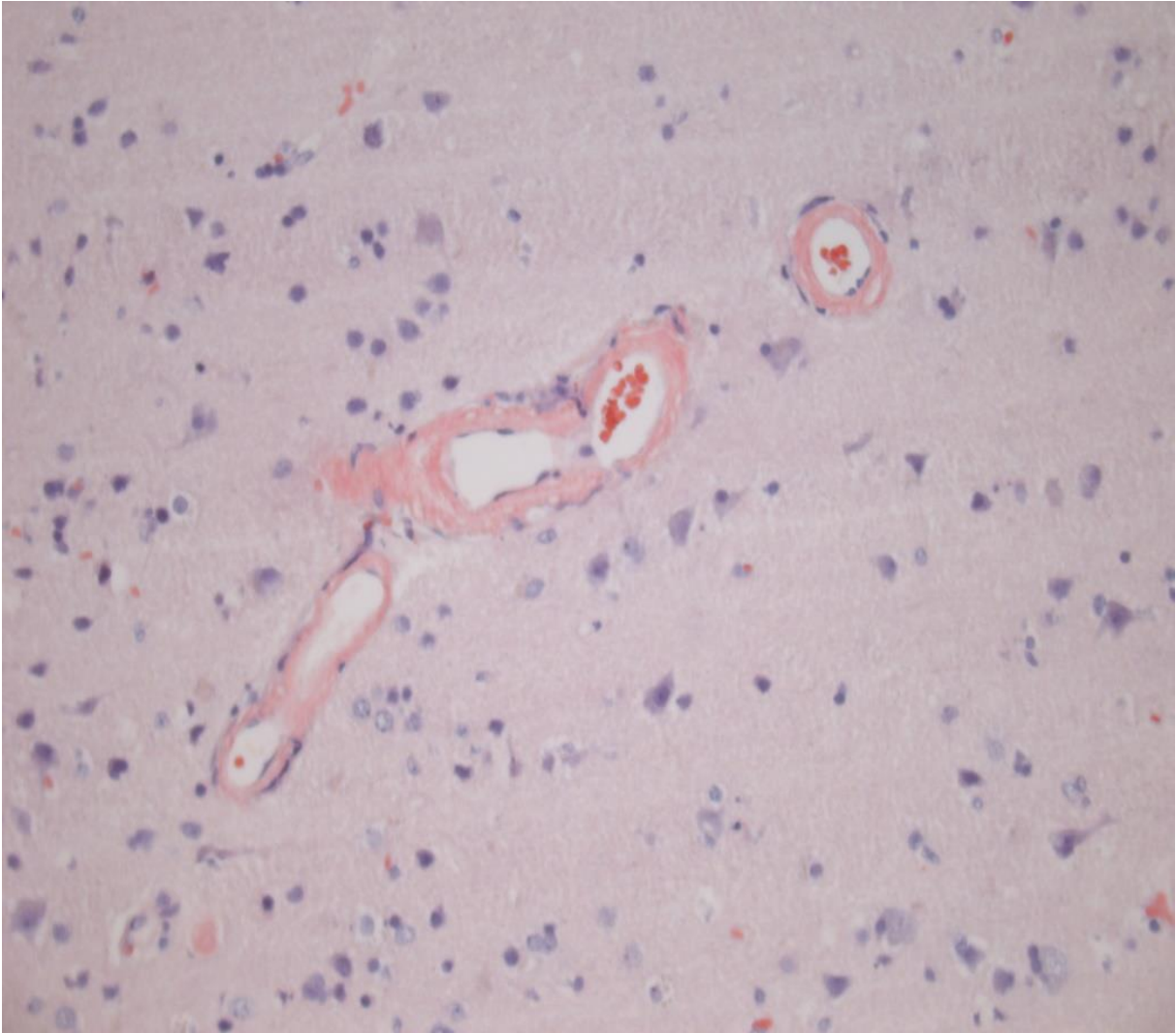
Die Nachfolgenden histologischen Schnitte wurden vom neuropathologischen Institut der Uniklinik Homburg angefertigt und abfotografiert als Beispiel für die histologische Begutachtung einer CAA.



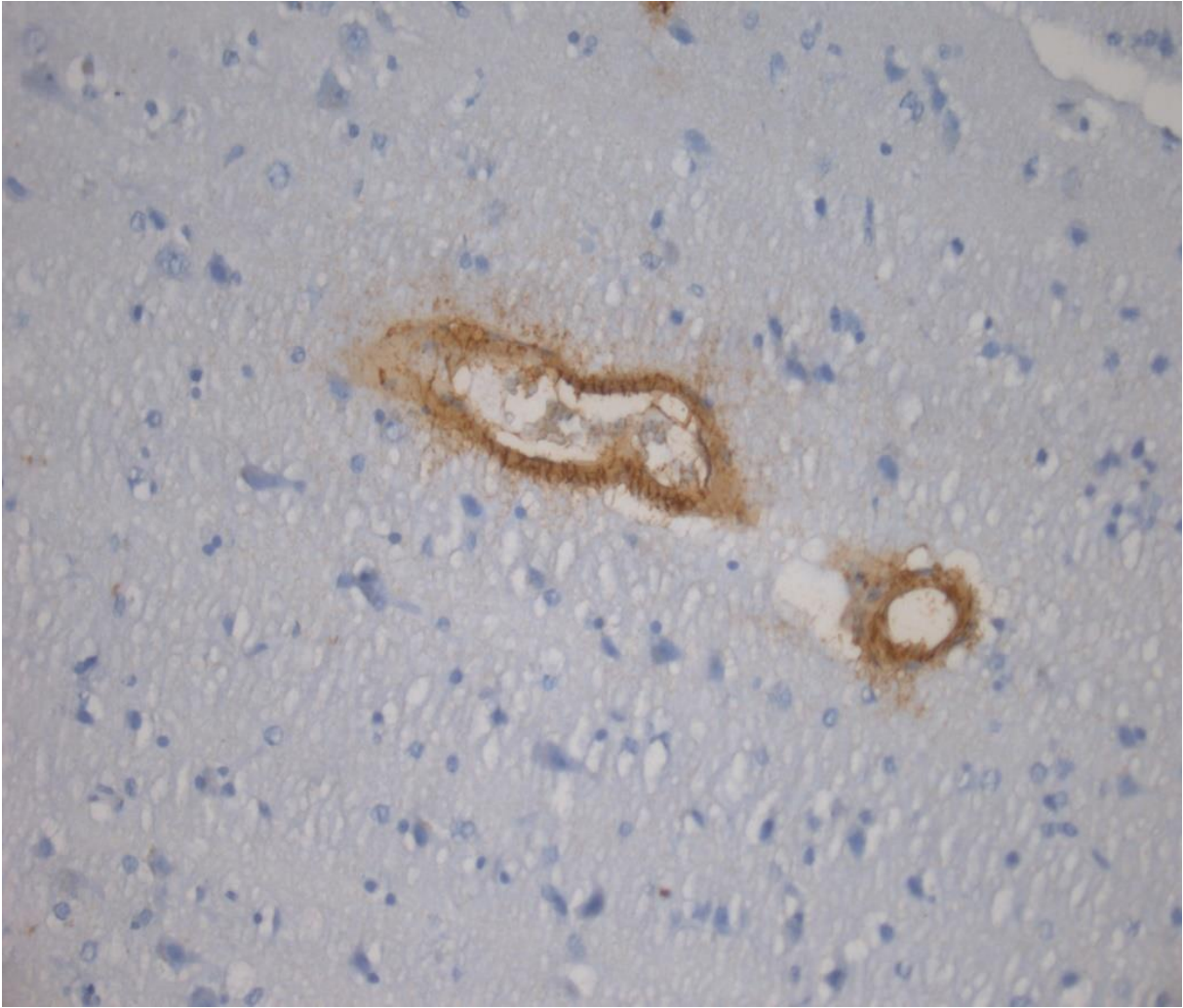
**Abbildung 5: Histopathologischer Schnitt mit HE-Färbung von Hirngefäßen mit CAA**



**Abbildung 6: Histopathologischer Schnitt mit HE-Färbung von Hirngefäßen mit CAA**



**Abbildung 7: Histopathologischer Schnitt mit Kongorot-Färbung von Hirngefäßen mit CAA**



**Abbildung 8: Histopathologischer Schnitt mit BetaA4-Färbung von Hirngefäßen mit CAA**

### 2.3.2 CAA-RI und ABRA

Neben der zerebralen Amyloidangiopathie können die Ablagerungen von Amyloidpeptiden in manchen Fällen Entzündungen in den Gefäßwänden und ein multifokales Marklagerödem hervorrufen. Dabei können monophasische, schubförmige oder primär progrediente Verlaufsformen auftreten. (Schaumberg 2018) Man unterscheidet bei den Amyloidangiopathien mit assoziierten Entzündungen zwei verschiedene Arten.

Die zerebrale Amyloidangiopathie assoziiert mit Inflammation (cerebral amyloidangiopathy related inflammation; CAA-RI) und die Beta- Amyloid assoziierte Angiitis (amyloidbeta related angiitis; ABRA). (Abb. 9-11, Seite 18-20)

#### ***CAA-RI (zerebrale Amyloidangiopathie assoziiert mit Inflammation; engl. cerebral amyloidangiopathy related inflammation)***

Bei der CAA-RI handelt es sich um seltene Form und Untergruppe der CAA. Sie wird als eine potentiell reversible Erkrankung angesehen. Neben Amyloidablagerungen können chronische entzündliche Veränderungen, wie perivaskuläre und intramurale Infiltrate vorhanden sein, welche die Gefäßwand nicht mit beteiligen (Keine Vaskulitis). Diese Entzündungen rufen Symptome hervor wie akute/subakute Enzephalopathien, epileptische Anfälle, Verwirrtheitszustände, Schwindel, Kopfschmerzen und fokale-neurologische Defizite. In einer Studie von Schaumberg 2018, werden sieben Patienten mit solchen Symptomen beschrieben. Nach den modifizierten Bostonkriterien 2010 (Tab. 1) benötigt man zur Sicherung der Diagnose für eine CAA eine Biopsie. (Linn 2010)

Radiologische Diagnostik wie SWI Sequenzen (susceptibility weighted imaging) und klinische Daten machen eine CAA wahrscheinlich. Es wurden Diagnosekriterien für die zerebrale Amyloidangiopathie assoziiert mit Inflammation (Tab. 2) erstellt (Chung 2011). Bei den sieben Fällen von J. Schaumberg et al. wurde bei sechs der sieben Patienten keine Biopsie durchgeführt und die charakteristische MRT mit Mikroblutungen im SWI war zur Behandlung ausreichend für eine wahrscheinliche Diagnosestellung nach Kinnecome et al. und Chung et al. (Schaumberg 2018). Die Patienten mit einer CAA-RI wurden immunsuppressiv therapiert. 70-80% der Patienten sprachen klinisch und bildmorphologisch auf die Kortikosteroidtherapie an. Bei 20-25% kam es darunter jedoch zum Progress oder zu Rezidiven. (Brotmann 2000) (Chung 2011) Daraufhin wurde in diesen Fällen Immunsuppressiva wie Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil, Cyclophosphamid, Immunglobulinen und Azathioprin erfolgreich eingesetzt. (Schaumberg 2018) Die Dauer der Behandlung ist von Patient zu Patient unterschiedlich und

muss für jeden einzelnen Fall unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufs entschieden werden.

***ABRA (Beta- Amyloid assoziierte Angiitis, engl. Amyloid-beta related angiitis)***

Anders als bei der CAA-RI kommt es bei der ABRA zu einer entzündlichen Gefäßwanddestruktion durch intravaskulären (intramurale) Infiltrate. Diese bestehen aus Makrophagen, Lymphozyten und mehrkernigen Riesenzellen. Die Makrophagen und Riesenzellen präsentieren sich in und um die Wände mehrerer entzündeter mit Amyloid beladenen Blutgefäßen. Auch bei der ABRA sind die klinischen Kennzeichen subakute oder akut einsetzende und rasch zunehmende kognitive Defizite. Symptome wie Persönlichkeitsveränderungen, epileptische Anfälle, Verwirrheitszustände, Schwindel, oder eine zentrale Parese sind klinisch zu erkennen. (Schöberl 2016)

Die Sicherung der Diagnose wird auch durch die offene Biopsie gewährleistet. In den folgenden Tabellen 1 und 2, werden die modifizierten Diagnosekriterien einer CAA und einer CAA mit Inflammation dargestellt. (Schaumberg 2018)

Die Behandlung erfolgt mittels immunsuppressiver Kortikosteroide als Stoßtherapie über mehrere Tage.



**Tabelle 1: Modifizierte Boston-Kriterien zur Diagnose einer zerebralen Amyloidangiopathie nach (Linn 2010)**

---

**Sichere CAA** (*postmortale pathologische Untersuchung*) – lobäre, kortikale oder kortikosubkortikale Blutung)

Schwere CAA mit Vaskulopathie

Keine anderen Pathologien

---

**Wahrscheinliche CAA mit unterstützender Pathologie** (*klinische Daten und Gewebeuntersuchung*)

Lobäre kortikale oder kortikosubkortikale Blutung

Nachweis von CAA im Gewebe

Keine anderen Pathologien

---

**Wahrscheinliche CAA** (*klinische Daten und Bildgebung mittels cCT und cMRT*)

Mehrere Blutungen in lobärer, kortikalen oder kortikosubkortikalen Region (Kleinhirnblutungen sind erlaubt) oder

Einzelne Blutung in einer lobären, kortikalen oder kortikosubkortikalen Region und Nachweis einer fokalen ( $\geq 4$  Sulci) superfiziellen Hämösiderose

Alter über 55 Jahre

Keine Ursachen für die Blutung oder superfizielle Hämösiderose

---

**Mögliche CAA** (*klinische Daten und Bildgebung mittels cCT oder cMRT*)

Einzelne Blutung in lobärer, kortikaler oder kortikosubkortikaler Region

Nachweis einer fokalen ( $\leq 1$  Sulci) oder disseminierten ( $\geq 2$  Sulci) superfiziellen Hämösiderose

Alter über 55 Jahre

Keine anderen Ursachen für die Blutung oder die superfizielle Hämösiderose

---

CAA zerebrale Amyloidangiopathie, cCT kraniale Computertomographie, cMRT kraniale Magnetresonanztomographie

**Tabelle 2: Diagnosekriterien der zerebralen Amyloidangiopathie assoziiert mit Inflammation nach Kinnecom et al. (Eng 2008)**

---

**Wahrscheinliche CAA-RI (bei Vorliegen aller Kriterien wahrscheinlich)**

1. Akuter oder subakuter Symptombeginn
  2. Patienten über 40 Jahre
  3. Mindestens eine der folgenden Symptome: Kopfschmerzen, Wesensveränderung oder kognitive Defizite, fokalneurologische Defizite oder epileptische Anfälle
  4. *cMRT* zeigt konfluierende oder fleckige Hyperintensitäten in der T2- oder FLAIR-Wichtung mit folgenden Charakteristika: a: häufig asymmetrisch b: mit oder ohne Raumforderung c: mit oder ohne leptomenigeale oder parenchymatöse Kontrastmittelaufnahme
  5. Nachweise einer vorbestehenden CAA in den SWI-Sequenzen durch: multiple kortikale und subkortikale Hämorrhagien und/oder Mikrohäorrhagien und/oder aktuelle bzw. Abgelaufene Lobarblutung
  6. Fehlender Nachweis einer paraneoplastischen, infektiösen oder anderen Ursache der Erkrankung
- 

**Definitive CAA-RI**

*Diagnosekriterien der wahrscheinlichen CAA-RI plus histopathologische Bestätigung durch:*

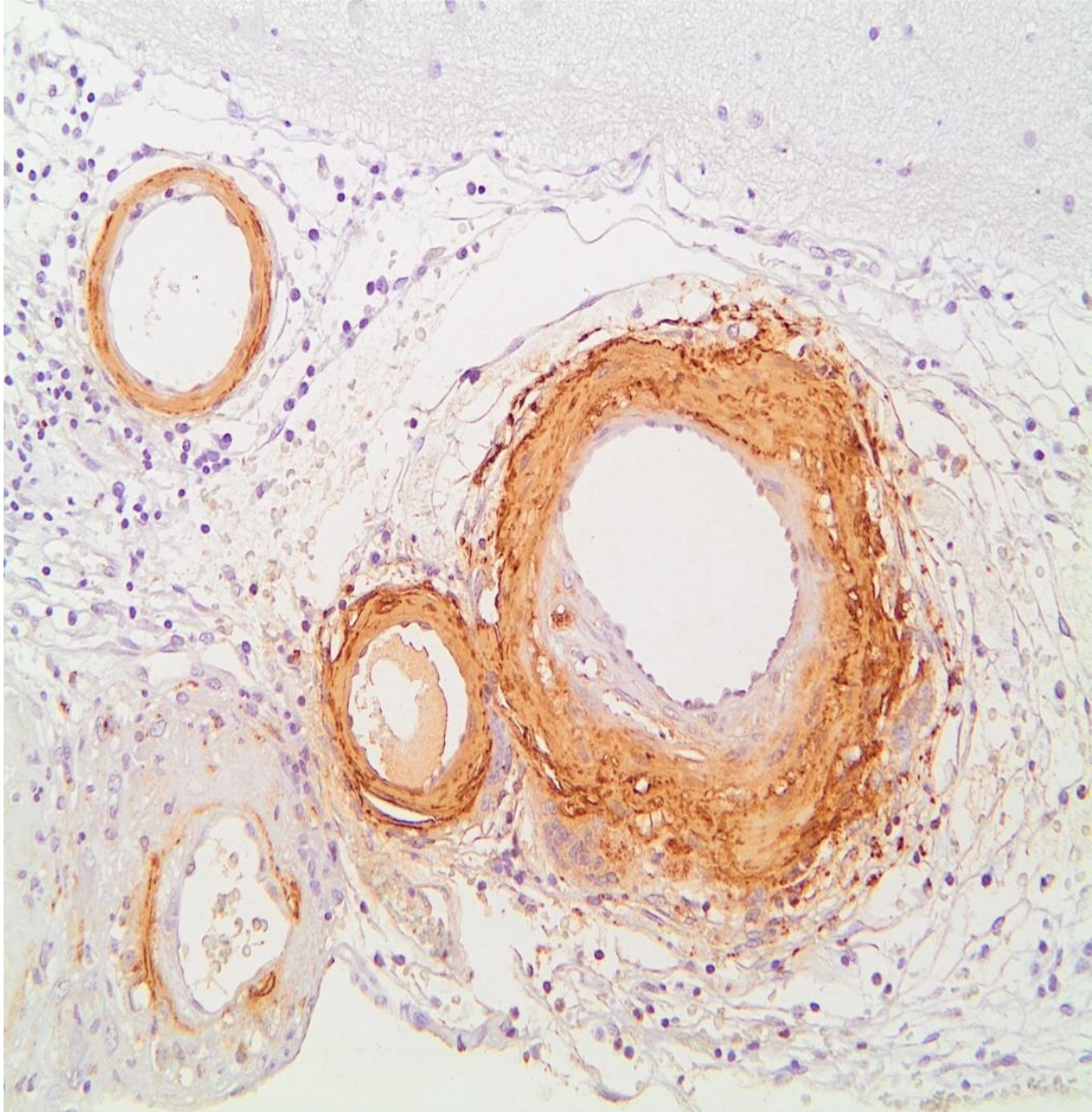
1. Perivaskuläre, transmurale und/oder intramurale Entzündungszeichen
  2. Nachweis von Amyloidablagerungen in den Gefäßen der betroffenen Hirnregion im Kortex sowie leptomenigeal
- 

*CAA-RI* zerebrale Amyloidangiopathie assoziiert mit Inflammation, *cMRT* kraniale Magnetresonanztomographie, *FLAIR* „fluid attenuated inversion recovery“, *SWI* suszeptibilitätsgewichtete MR- Bildgebung

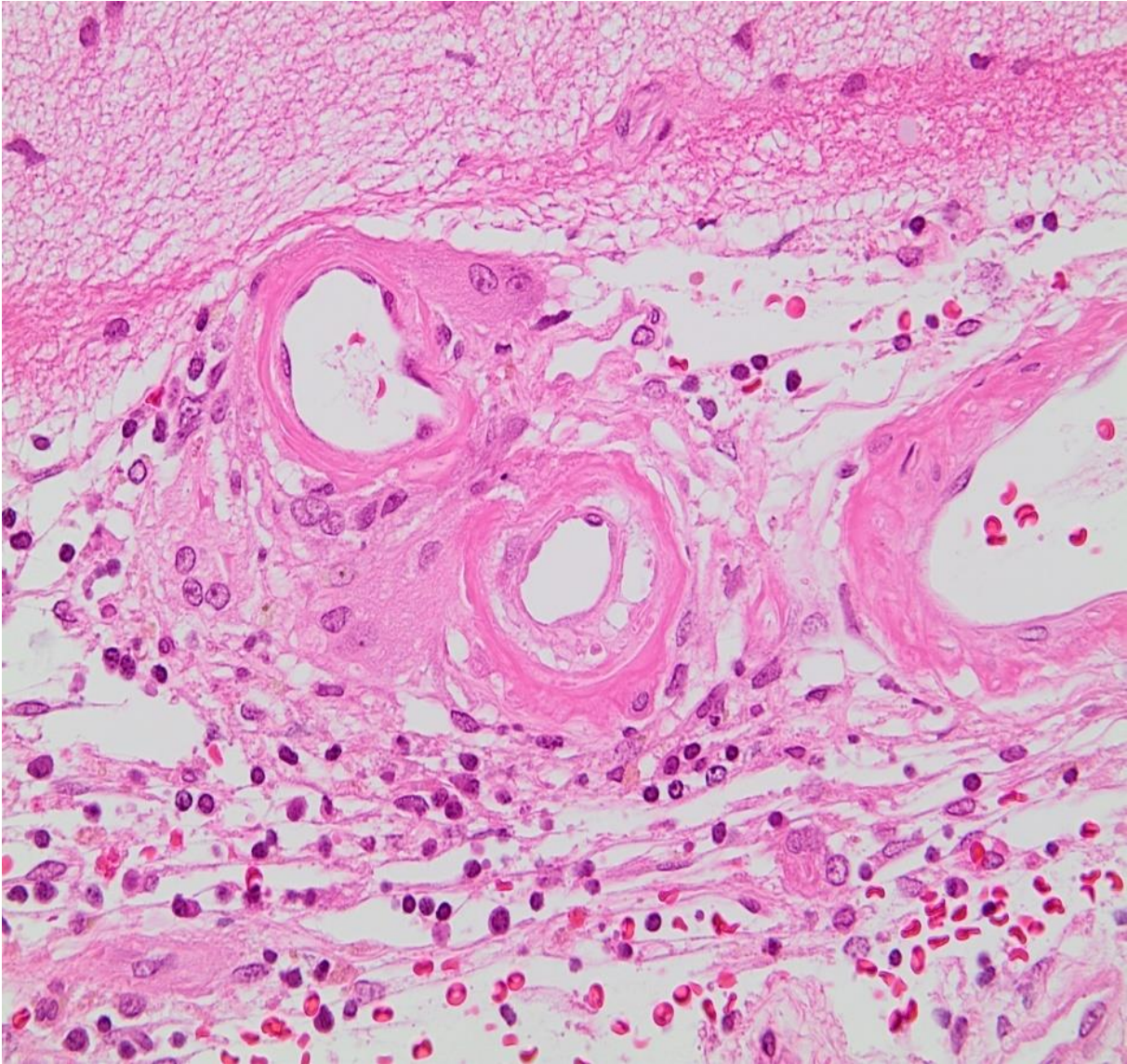
***Therapie der CAA-RI und ABRA***

Ebenso wie bei der CAA-RI wird die ABRA mittels immunsuppressiver Therapie behandelt. Für die Patienten ist eine schnelle Erkennung der Ursache ihrer Symptome von großer Bedeutung. Durch die Therapie werden die Patienten zwar nicht von einer CAA geheilt, aber die Symptome welche die Entzündung hervorrufen, sei es durch CAA-RI oder ABRA, können in manchen Fällen durch immunsuppressive Therapie zu einer deutlichen Regression der einzelnen Symptome führen. Eine definitive Diagnosesicherung erfolgt nach Bostonkriterien, wie bei der CAA-RI mittels Hirnbiopsie. Durch die oben genannten Symptome haben die Patienten einen starken Leidensdruck, welcher durch schnelle Diagnosesicherung und zielstrebige Therapieeinleitung gelindert werden kann. Eine weitere Untersuchungsmöglichkeit wäre die radiologische Diagnostik mittels Magnetresonanztomographen, insbesondere suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (eng. susceptibility weighted imaging, SWI), welche besonders die vom Gefäßwandschaden resultierenden Mikroblutungen darstellt und somit die Stellung einer wahrscheinlichen (jedoch keiner sicheren) Diagnose der CAA ermöglicht. Eine Diagnosesicherung erfolgt durch Hirnbiopsie.

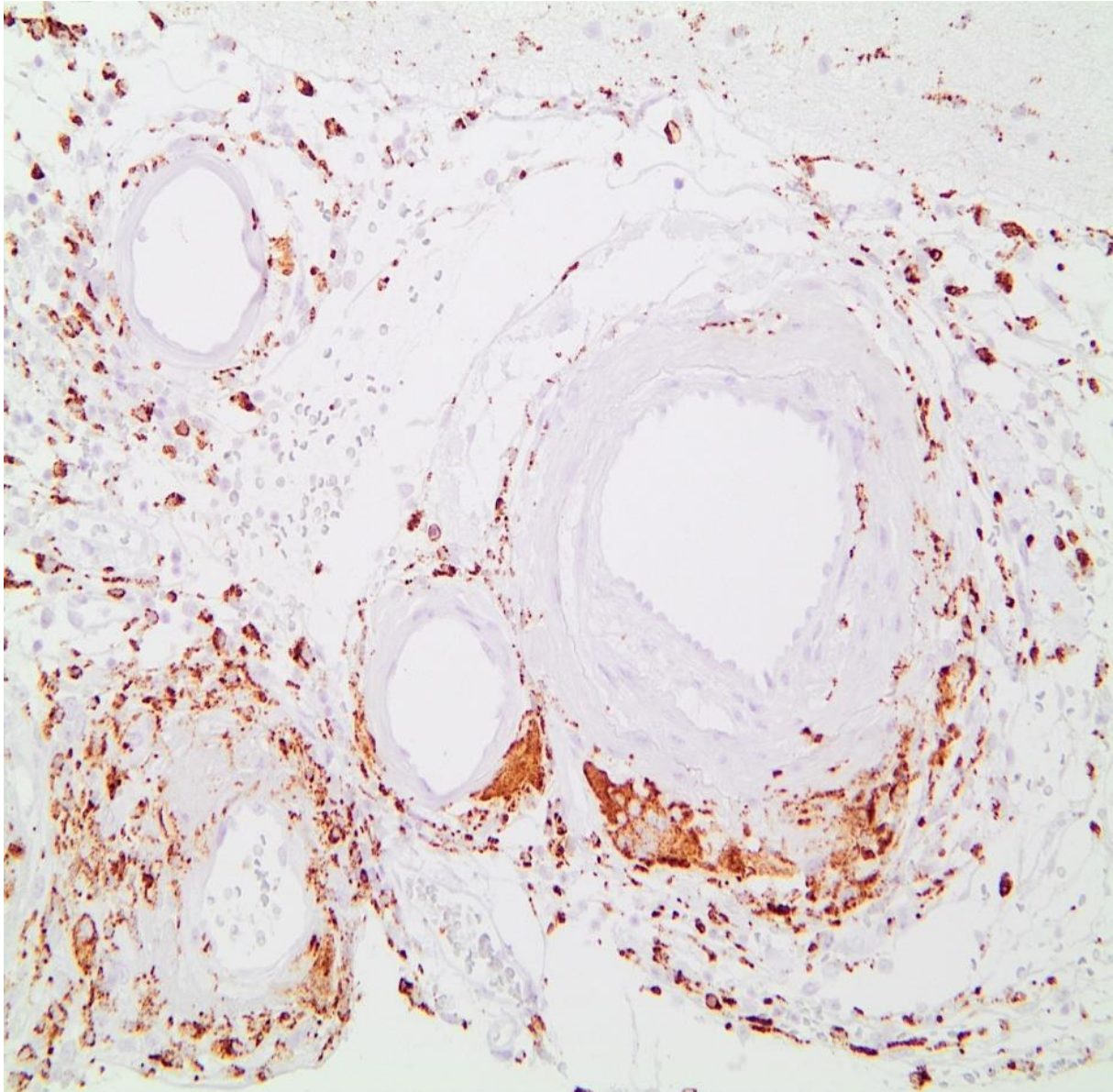
Die nachfolgenden histologischen Schnitte wurden vom neuropathologischen Institut der Uniklinik Homburg angefertigt und als Beispiel für die histologische Begutachtung einer ABRA abfotografiert.



**Abbildung 9: Immunhistochemische Beta-A4-Reaktion (Antikörper E610). Nachweis von Beta-Amyloidablagerungen in Gefäßwänden meningealer Blutgefäße und in (mehrkernigen) Makrophagen.**



**Abbildung 10: HE: Zentral liegen zwei meningeale Blutgefäße mit fibrinoider Wandnekrose und riesenzellhaltiger Entzündungsreaktion. In den Meningen ist eine lymphozytäre Entzündungsreaktion erkennbar.**



**Abbildung 11: Makrophagen-dominierte Entzündungsreaktion (Immunhistochemische Reaktion mit dem Antikörper CD68) mit Nachweis mehrkerniger Riesenzellen als Teil der Entzündungsreaktion.**

### 2.3.3 Hereditäre CAA

Sporadische CAA wird durch die Ablagerung von Amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) verursacht, welches aus der proteolytischen Spaltung des Amyloid-Vorläuferproteins (APP) in den Wänden kleinkalibriger Gefäße im Gehirn entsteht. Die meisten CAA-Fälle in der Allgemeinbevölkerung sind sporadischer Natur und stellen in erster Linie eine altersbedingte Erkrankung dar. (van Broeckhoven 1990) Es wurden jedoch auch erbliche Formen der CAA beschrieben, die sich im Allgemeinen als seltene familiäre Störung mit überwiegend autosomal-dominantem Erbgang äußern. Hereditäre CAA-Formen betreffen tendenziell jüngere Menschen und ihr klinischer Verlauf ist häufig schwerwiegender. (Biffi 2022) Menschen mit hereditärer zerebraler Amyloid-Angiopathie

leiden häufig ab dem mittleren Erwachsenenalter unter fortschreitendem Verlust der intellektuellen Funktion (Demenz), Schlaganfall und anderen neurologischen Problemen. (Biffi 2022) Es gibt viele verschiedene Arten der erblichen zerebralen Amyloidangiopathie. Die verschiedenen Typen werden durch ihre genetische Ursache unterschieden, die bestimmt, ob andere Bereiche des Gehirns als die Blutgefäße betroffen sind und welche Anzeichen und Symptome auftreten. Die verschiedenen Formen der hereditären zerebralen Amyloidangiopathie sind nach den Regionen benannt, in denen sie erstmals diagnostiziert wurden.

Ein Beispiel für eine Form der hereditären CAA ist die familiäre Amyloidose vom Dutch-Typ (Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis - Dutch type (HCHWA-D))

Die Krankheit ist auf eine autosomal-dominante Punktmutation im Codon 693 des Amyloid-Vorläuferprotein (APP)-Gens bei Chromosom 21 zurückzuführen. (Levy 1990) Guanin wird durch Transversion zu Cytosin. Diese Mutation führt zu einem Tausch zwischen Glutamat und Glutamin in der 22. Position des  $\beta$ -Amyloids. (Levy 1990) Patienten mit einer Trisomie 21 (Down-Syndrom) präsentieren fast immer eine erhöhte Dosierung von Amyloidproteinen. Dies ist auf die Lokalisation des APP-Gens auf Chromosom 21 zurückzuführen. (Revesz 2009)

In der nachfolgenden Tabelle sind weitere Typen der hereditären CAA aufgeführt, die eine Mutation am APP-Gen aufweisen.

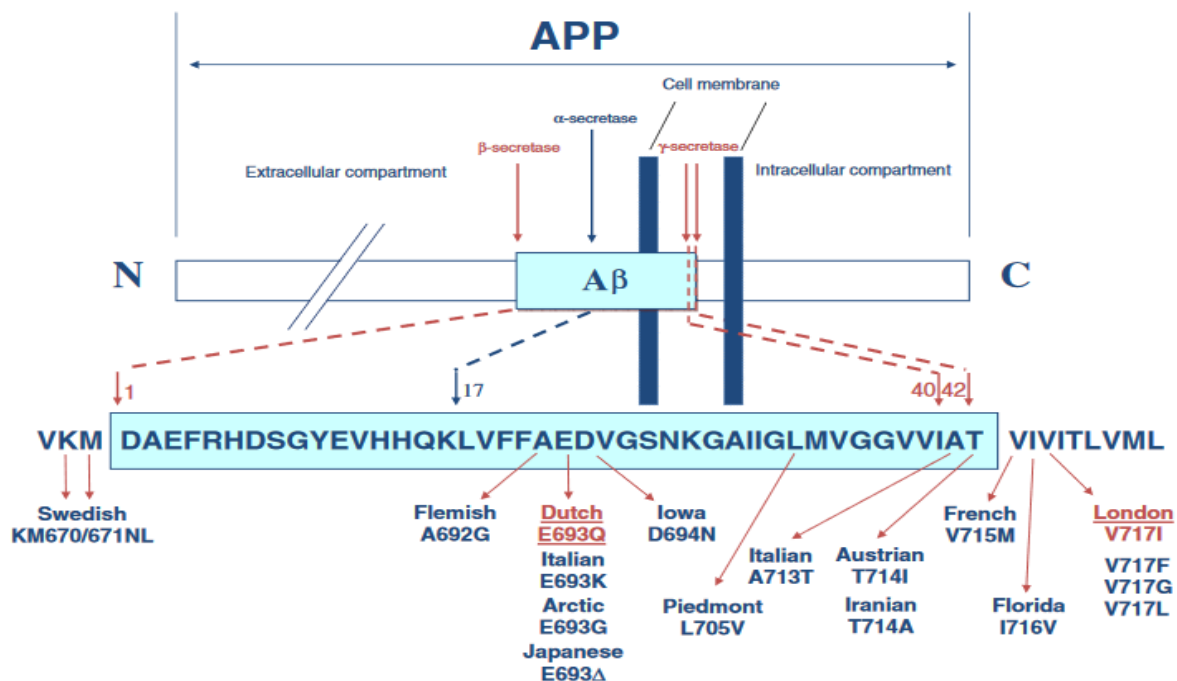
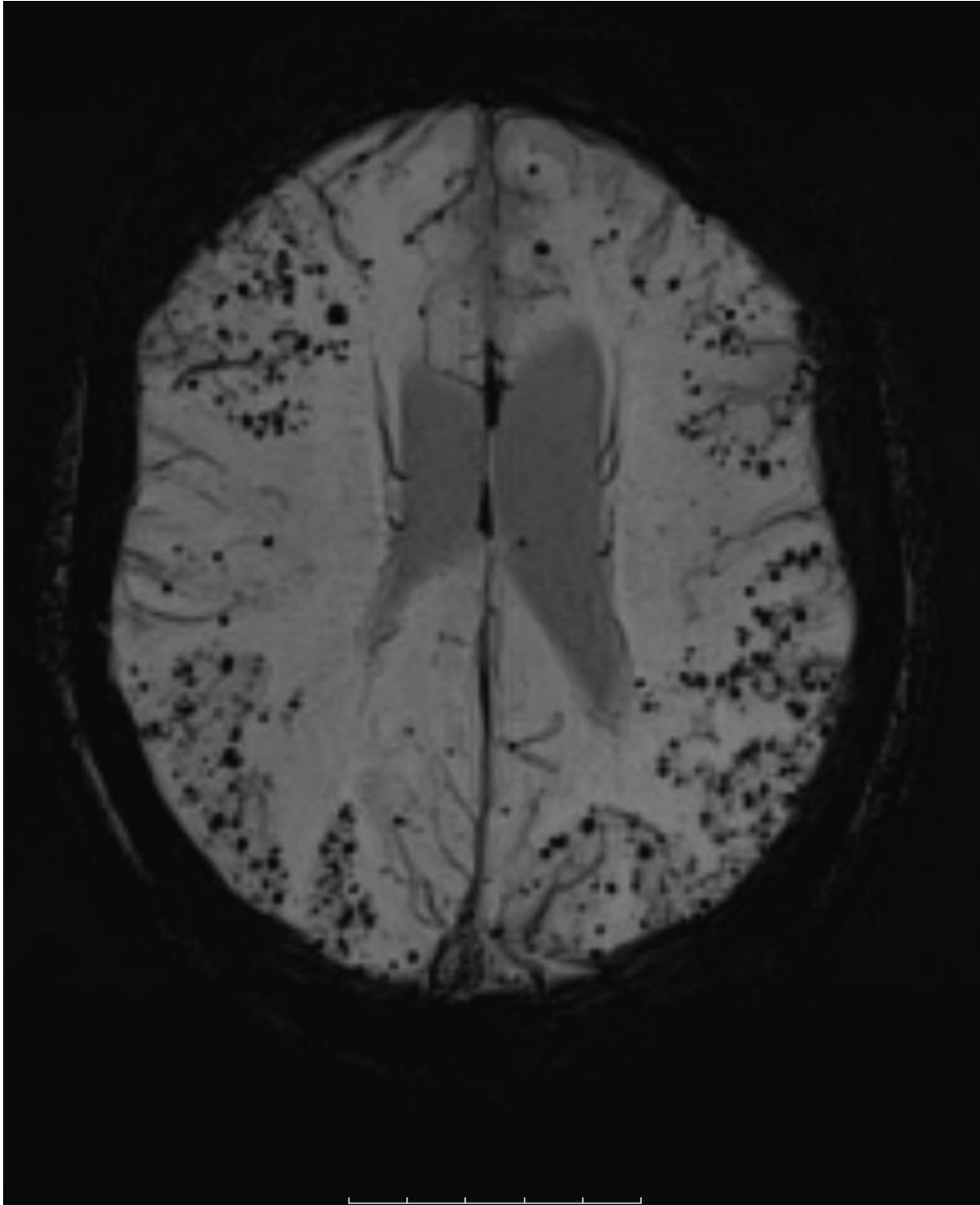


Abbildung 12: Mutationen im APP-Gen und ihre Beziehung zur Aminosäuresequenz des A $\beta$ -Peptids. Die Dutch- und London-Mutation sind in rot dargestellt. (APP = Amyloid Precursor Protein) (Revesz 2009)

## 2.4 Mögliche Diagnostik der CAA

Wie in Kapitel 3.3.2 beschrieben, bedarf es einer Biopsie, um eine CAA definitiv zu sichern. Die modifizierten Bostonkriterien in Tab.1 veranschaulichen die Diagnosekriterien. Mit Hilfe von MRT und SWI sowie der korrekten Erkennung der Symptome ist es möglich eine wahrscheinliche CAA auch ohne Gewebeentnahme zu diagnostizieren, um eine schnelle und wirksame Therapie einzuleiten, d.h. auch ohne Hirnbiopsie, welche für Patienten häufig als sehr belastend empfunden wird, da diese durch ein Bohrloch in die Schädeldecke entnommen werden muss. Die Diagnosesicherung ist aber nach wie vor nur durch eine Biopsie möglich. Bei SWI (Susceptibility Weighted Imaging) handelt es sich um eine Kontrastmethode in der MRT. Sie fügt zu der Spindichte, T1- oder T2-Bildgebung wertvolle Daten hinzu. (Haacke 2004) SWI nutzt die Empfindlichkeitsunterschiede zwischen verschiedenen Gewebearten aus. Verwendet wird ein geschwindigkeitskompensierter dreidimensionaler Gradientenechoscan. Damit kann das Signal von Substanzen, welche eine andere Empfindlichkeit als benachbartes Gewebe besitzen einen Kontrast hervorrufen, wie z.B. venöses Blut, Blutungen, Blutungen an den Grenzen zwischen grauer und weißer Substanz oder Eisenspeicherungen (Ferritin, Met-Hämoglobin, De-oxy-Hämoglobin, Hämosiderin). (Haacke 2004) Lobäre Mikroblutungen, welche bspw. durch CAA verschuldet sind, können von SWI detektiert werden. In der Studie von Elnekeidy et al. wird beschrieben, dass ca. 20% der Mikroblutungen von SWI erkannt werden und die Therapie der Patienten frühzeitig eingeleitet werden kann. Im Gegensatz zu SWI werden mit dem CT nur ca. 4% der Mikroblutungen detektiert. (Elnekeidy 2014)



**Abbildung 13: SWI Sequenzen von einem Probanden des Uniklinikums Homburg. Die Bilder deuten auf multiple perivaskuläre Mikroblutungen als radiologisch nahezu pathognomische Erscheinung bei CAA hin.**



## 2.5 CAA als Risikofaktor für eine intrazerebrale Blutung

Nicht nur die Mikroblutungen, auch die größeren hämorrhagischen Episoden gehören zum Spektrum der klinisch-radiologischen Manifestationen einer CAA. Eine spontane atypische intrazerebrale Blutung stellt (nach dem ischämischen Hirninfarkt) die zweithäufigste Ursache der klinischen Entität eines apoplektischen Insults dar. (Sacco 1998)

In vielen Fällen besteht hier eine Verknüpfung von arterieller Hypertonie (ca. 50–60%) zu einer zerebralen Amyloidangiopathie (CAA, ca. 30%). Verschiedene andere Blutungsursachen sind z.B. Aneurysmen, Gefäßmissbildungen oder Tumorerkrankungen, welche aber im Vergleich viel seltener vorkommen. Intrazerebrale Blutungen präsentieren sich als hochakute Krankheitsbilder mit sehr schweren, risikoreichen Verläufen. In manchen retrospektiven Analysen konnte man darstellen, dass die Letalität nach einer spontanen Hirnblutung innerhalb des ersten Monats bei 35%-52% liegt. (Broderick 1993)

Wegen der Häufigkeit und der hohen Letalität bei diesem Krankheitsbild ist es sehr wichtig, unterschiedliche Risikofaktoren für eine ICB zu erkennen und auch zu reduzieren, um eventuelle Blutungen zu verhindern. (Matz 2018)

Durch die Amyloidablagerung der CAA in zerebralen und leptomeningealen Gefäßen kommt es zu Gefäßwandveränderung und einer Wandstarre dieser Gefäße. Die daraus entstehenden Hämorrhagien, bedingt durch die Brüchigkeit der Gefäße, bluten typischerweise lobär ein und haben eine hohe Rezidivneigung im Vergleich zu Hämorrhagien infolge einer Hypertonie. Bei Patienten über 75 Jahren ist die Prävalenz einer mittel- bis schwergradigen CAA höher als 10% und es ist bei künftigem steigendem Anteil der älter werdenden Bevölkerung mit einer höheren Inzidenz CAA-assoziiertes Blutungen zu rechnen. ICB infolge einer CAA sind zu mehr als 80% im Frontal-Parietal- und Temporallappen lokalisiert, während der Okzipitallappen weniger häufig betroffen ist. (Qureshi 2009) Bei Patienten mit einer lobären intrakraniellen Blutung, einem Alter über 55 Jahren, aber ohne weitere Verdachtsgründe für die Blutung, sollte eine CAA in Betracht gezogen werden. Vor allem bei Patienten mit bereits durchgemachter intrakranieller Blutung ist eine genauere CAA-Diagnostik indiziert. (Qureshi 2009)

## 2.6 Spontane intrazerebrale Blutungen

Intrazerebrale Blutungen (ICB) sind parenchymatöse Blutungen im Gehirn. Eine spontane ICB betrifft jedes Jahr 20 von 100000 Menschen, verschiedene Studien haben eine Mortalität von mehr als 40% ergeben. (Mendelow 2005) Die Mehrzahl der Menschen mit intrazerebraler Blutung sind auch nach erfolgreicher Behandlung stark beeinträchtigt oder behindert. Die meisten ICB, verschuldet durch eine arterielle Hypertonie, sind häufig an Prädilektionsstellen lokalisiert (Blutung „loco typico“). Vorwiegend befinden sich diese Blutungen in oder in der Nähe von Verzweigungen kleinerer Arterien, welche aus den Basalarterien, den vorderen, mittleren oder hinteren zerebralen Arterien stammen (A. cerebri anterior, media und posterior). Von den Verzweigungsstellen bluten die brüchigen Arterien meistens in das Putamen, den Thalamus, das Kleinhirn oder den Pons ein. Kleine Arterienzweige von 50-700 µm Durchmesser haben oft mehrere Bruchstellen. (Takebayashi 1983) Diese Läsionen zeichnen sich durch den Bruch der Lamina elastica, Atrophie und Fragmentierung von glatten Muskelzellen, Atherosklerose und Lipidablagerungen aus. (Takebayashi 1983)

Andere Blutungsursachen wie bspw. die CAA, Gefäßmalformationen, oder iatrogen verschuldet durch Thrombozytenaggregationshemmer, sind eher mit einer „atypischen Blutung“ in Verbindung zu bringen. Diese finden sich dann lobär oder kortikal. (Qureshi 2009)

### **Spontane ICB in loco typico:**

- Basalganglien
- Thalamus
- Infratentoriell (Pons, Kleinhirn)

### **Spontane ICB in loco atypico:**

- Lobär
- Kortikal

## 2.7 CAA als Ursache/Risikofaktor für eine atypische intrazerebrale Blutung

Typischerweise sind Hämorrhagien, die mit der zerebralen Amyloidangiopathien einhergehen, lobär und treten im zerebralen Kortex auf. Dies steht im Gegensatz zu den mit Hypertonie assoziierten ICB, die im Putamen, im Thalamus, im Kleinhirn oder im Pons auftreten. (Mendelow 2005) Die Regionen um die Hämatome sind durch Ödeme, Apoptose und Nekrose sowie entzündliche Zellen gekennzeichnet. (Qureshi 2005) Hämatome verursachen einen Schaden durch mechanische Gewebeszerstörung gefolgt von Ischämie, Neurotransmitter-freisetzung, Membrandepolarisation und Nekrose. Abhängig vom Schweregrad der mitochondrialen Dysfunktion reichen die Verletzungsergebnisse von vorübergehender metabolischer Suppression, bis hin zu Zellschwellung und Nekrose. (Qureshi 2005) Eine sekundäre Verletzungskaskade wird durch Gerinnungs- und Hämoglobinabbauprodukte, insbesondere Thrombin, ausgelöst. (Qureshi 2009)

## 2.8 Operative Möglichkeiten zur Entlastung von ICB

Unabhängig vom molekularen und histopathologischen Hintergrund verursachen die spontanen supratentoriellen intrazerebralen Blutungen ungefähr 20% aller spontan aufgetretenen apoplexiebedingten neurologischen Defizite und haben dabei die höchste Morbidität und Mortalität aller Schlaganfälle. (Qureshi 2009)

Die klinischen Manifestationen reichen von keiner Symptomatik bis zum raschen Tod des Patienten. Weltweit sind es jährlich ungefähr 4 Millionen Patienten mit spontaner supratentorieller intrazerebraler Blutung und der durchschnittliche Sterbefall nach einem Monat beträgt 40%. Viele Überlebende sind nach einer Blutung schwer behindert und nur 25% der Patienten weisen ein gutes Ergebnis auf. Es gibt klinische und experimentelle Beweise, dass durch Entfernen von Hämorrhagien die Schädigung des Nervengewebes verringert werden kann. (Mendelow et al. 2013) Eine Operation bietet die Möglichkeit ein besseres Outcome für den Patienten zu erzielen. Jedoch ist es nicht immer von Vorteil jede Blutung operativ zu entfernen. Nicht jede intrazerebrale Blutung ist gleich und für eine operative Behandlung geeignet. Große Blutungen, die chirurgisch zugänglich sind und eine Massenwirkung auf das Gewebe ausüben, können und sollten durch eine frühe Operation entfernt werden. Der Patient profitiert von dieser Operation. Blutungen die chirurgisch schwer zugänglich sind, das Sprachzentrum und motorische Bahnen kreuzen würden für den Patienten nach operativer Entfernung eher ein frustantes Ergebnis bedeuten. Die meisten Neurochirurgen operieren daher ohne wesentliche Bedenken

bspw. eine große frontopolare zugängliche intrazerebrale Hämorrhoe mit kurzzeitiger Bewusstseinsverschlechterung, aber entfernen eher keine kleine intrazerebrale Blutung in den Basalganglien. Einige Blutgerinnsel sind zu klein oder der Patient von der klinischen Beurteilung zu gut um anhand der Nutzen-Risiko Abwägung eine Intervention in Betracht zu ziehen. (Mendelow 2013)

Um als Operateur die richtige Entscheidung zu treffen, ob eine ICB frühzeitig operiert werden soll, setzt voraus, dass die ICB als ein dynamischer Prozess angesehen wird und die verschiedenen Voraussetzungen für eine erfolgreiche Operation gegeben sind. Die Komplexität der Entscheidung zwischen operativer oder konservativer Behandlung der spontanen intrazerebralen Blutung kann nur schwer im Rahmen des Protokolls einer klinischen Studie wiederspiegelt werden. Hierzu gab es einige Versuche, das Thema systematisch und prospektiv zu analysieren.

In den STICH-Studien I und II (surgical trial in intracerebral haemorrhage) wurden Patienten mit spontaner supratentorieller intrazerebraler Hämorrhagie untersucht, um die frühe Operation mit der konservativen Erstbehandlung zu vergleichen.

Im Rahmen der STICH I-Studie wurden 1033 Patienten randomisiert. Laut der Hauptergebnisse präsentieren die Patienten mit spontaner supratentorieller intrazerebraler Blutung in neurochirurgischer Behandlung, im Vergleich zur initialen konservativen Behandlung keinen eindeutigen Benefit der frühen Operation. Die genauere Analyse der Subgruppen ergab jedoch, dass potentiell die Patienten in gutem klinischem Zustand mit einem lobären, oberflächlich liegenden Hämatom eher von einer Operation profitieren. Diese Ergebnisse führten zur STICH II-Studie, in der untersucht wurde, ob eine frühe Operation die Ergebnisse im Vergleich zu einer konservativen Erstbehandlung, bei Patienten mit supratentorieller intrazerebraler Blutung ohne intraventrikuläre Hämorrhagie verbessern würde.

In der STICH II-Studie wurden 601 Patienten nach dem Zufallsprinzip einer Operation oder einer konservativen Erstbehandlung zugeteilt. Die Ergebnisse bestätigen, dass eine frühe Operation eine Genesung beschleunigt, die Sterbe- oder Invaliditätsrate nach 6 Monaten nicht erhöht und möglicherweise einen kleinen, aber klinisch relevanten Überlebensvorteil für Patienten mit spontaner supratentorieller intrazerebraler Blutung ohne intraventrikuläre Blutung bietet. (Mendelow 2013)

Diese Ergebnisse sind von großer Bedeutung für die Problematik der CAA als potentielle Ursache der spontanen intrazerebralen Blutung. In den meisten Fällen entspricht eine CAA-assoziierte Blutung den Kriterien der sog. atypischen Blutung und somit auch der Einschlusskriterien in der STICH II-Studie. Auch die Analyse des Volumens und der Dynamik der Hämorrhagie deuten auf eine operative Therapie als sinnvolle Behandlungsmaßnahme hin. Der Großteil der ICB assoziiert mit CAA sind  $>30\text{ml}$  und das Risiko der Größenprogredienz beträgt über 18%. (Huttner 2017) Je größer die Blutung, desto schwerwiegender sind die Folgen. Die Blutung kann irreversibel Hirnparenchym vernichten oder Hirnfunktionen lahmlegen, aber auch ein folgendes perifokales, vasogenes oder zytotoxisches Ödem und ein zunehmender Druck sorgen für einen sekundären Verlust der Funktion des Hirngewebes, welches nicht direkt durch blutige Imbibierung im Rahmen der ICB betroffen ist. Trotz der Nachteile einer Operation, wie z.B. Gewebeschädigung mit einer sekundären Gliose durch den Zugangsweg oder das allgemeine Infektionsrisiko nach einer Operation, können die Funktionsstörungen bei größeren Blutungen durch eine chirurgische Therapie teilweise reversibel gemacht werden. (Huttner 2017)

## 2.9 Fragestellung

Aus der hier zitierten Literatur der zerebralen Amyloidangiopathie ergibt sich das Bild einer mehr als sporadischen Ursache der spontanen lobären (d.h. in meisten Fällen operablen) intrazerebralen Blutung. Von anderer Seite werden die Argumente über ein eingeschränktes Erholungspotential der von CAA-verursachten Hirnblutung betroffenen Patienten genannt. Dies trifft auf ein (meistens) fortgeschrittenes Alter dieses Patientenkollektivs zu und stellt bei nicht allzu seltener späterer Nachblutung, durch Brüchigkeit der CAA geschädigten Blutgefäße, die Sinnhaftigkeit einer operativen Therapie in solchen Fällen in Frage.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Hypothese erstellt, macht eine operative Versorgung bei Patienten mit ICB durch CAA Sinn? Wie ist das Outcome der operierten ICB Patienten mit CAA, im Vergleich mit Patienten, welche an einer ICB durch eine andere Genese betroffen sind. Um mögliche Faktoren für ein besseres bzw. schlechteres Outcome der Patienten mit einer zerebralen Amyloidangiopathie zu eruieren, wurde eine retrospektive Analyse in eigener Patientenserie mit einflussnehmenden klinischen Variablen sowie auch vorliegende Gewebeproben, die bereits aus einer erfolgten operativen Hämatomevakuierung gewonnen wurden, untersucht. Dazu wurde eine Kontrollgruppe erstellt, dessen Patientenkollektiv gleiche Voraussetzungen wie die Patienten der CAA-Gruppe erfüllen, jedoch an einer spontanen ICB durch einen bspw. arteriellen Hypertonus litten.

## 3 Methodik

### 3.1 Patientenpopulation

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurde die gesamte Falldatenbank der Klinik für Neurochirurgie in der Zeitperiode von Januar 2006 bis Dezember 2019 herangezogen mit insgesamt 103 Patienten, die für eine statistische Analyse geeignet waren (operative Entlastung einer spontanen intrazerebralen Blutung mit Vorliegen einer intraoperativ entnommenen Gewebeprobe). 66 der Patienten hatten eine histologisch nachgewiesene CAA, von diesen mussten 8 Patienten aus der Studie wegen fehlender radiologischer Untersuchungen ausgeschlossen werden. 58 Patienten mit einer operativ versorgten ICB bei histologisch gesicherter CAA wurden untersucht. Weitere 24 Patienten mussten wegen fehlender neurologischer Nachsorgeuntersuchungen und fehlerhaften Daten im SPSS System ausgeschlossen werden. So blieben am Ende 34 Patienten für die CAA-Gruppe. 37 Patienten ohne CAA, aber mit chirurgisch versorgter Blutung, wurden als Kontrollgruppe verwendet. Jedoch waren auch hier 7 Patienten ohne vollständige Nachuntersuchung und so konnten nur 30 Patienten der Kontrollgruppe berücksichtigt werden.

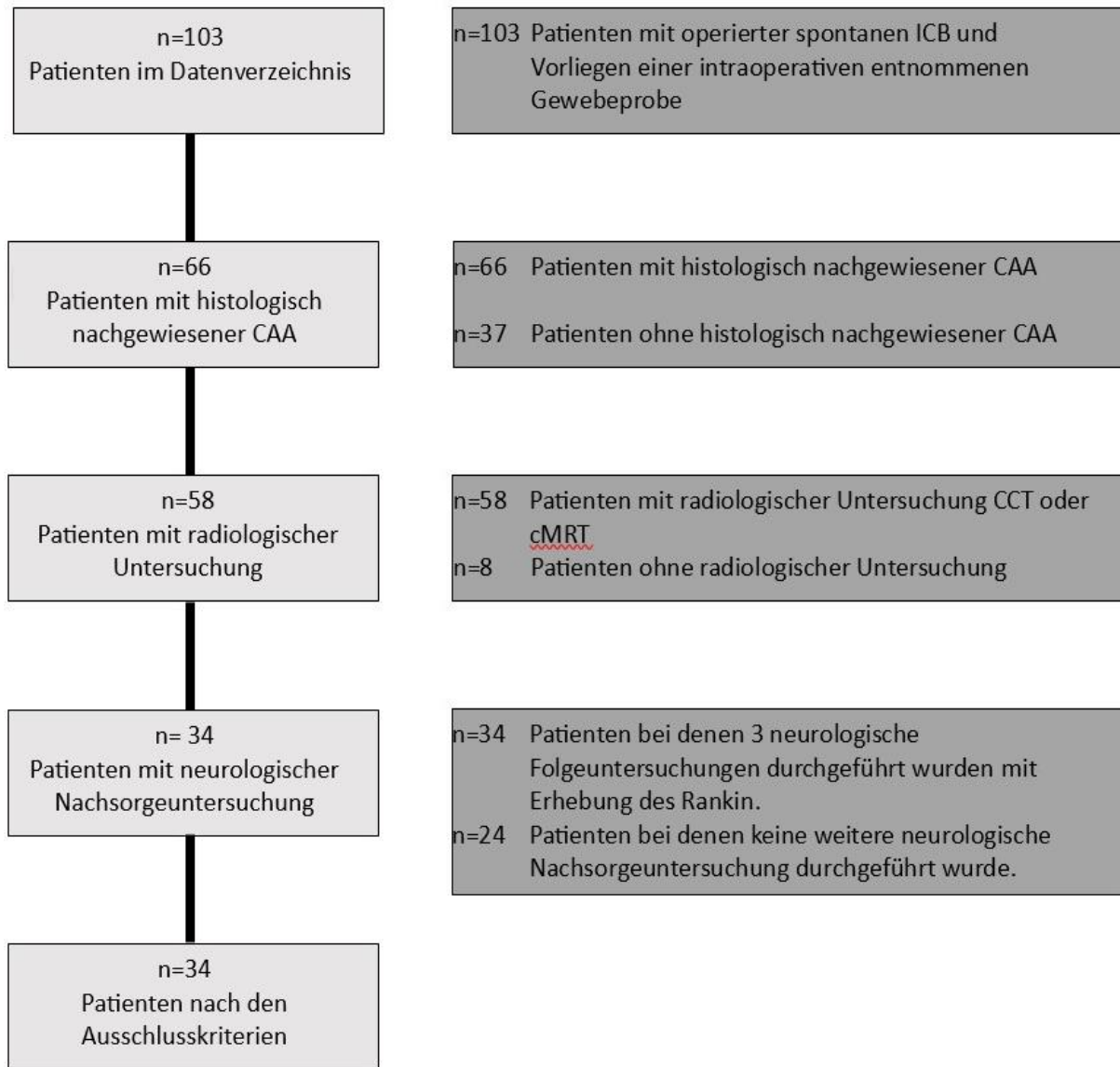


Abbildung 14: Ein-und Ausschlusskriterien des Patientenkollektivs

### 3.2 Erfasste Daten

Die Datenakquise bezog sich auf die demographischen Daten, Informationen zur Vorgeschichte und Vormedikation (mit Fokus auf die medikamentöse gerinnungsrelevante Therapie), Daten zum initialen neurologischen Befund und Allgemeinzustand, Dokumentation des stationären Verlaufs und Information zur funktionellen Erholung. Separat wurde hier das radiologische Bildmaterial (Aufnahme-CT mit präoperativer Darstellung des neu entstandenen Hämatoms) in Hinsicht auf Hämatomgröße, -lokalisierung und Ausprägung der Blutung analysiert.

### 3.2.1 Demographische Daten

Von den Patienten wurden das Alter und das Geschlecht erfasst. Für die retrospektive Analyse wurde das Geschlecht mit einer Zahlvariablen kategorisiert. Das Alter wurde in Jahren angegeben.

### 3.2.2 Angaben zur chirurgischen Behandlung

Es wurde der Zeitpunkt der Blutung als Datum, der Zeitpunkt der Operation als Datum, das Zeitfenster zwischen Blutung und Operation in Tagen und die Behandlungsdauer vom Zeitpunkt der Blutung bis zum Entlassungstag in Tagen erfasst. Der Entlassungstag wurde mit einem Datum festgehalten. Wenn zusätzlich eine Subarachnoidalblutung oder Subduralhämatom vorlag, wenn eine Ventrikeldrainage eingesetzt wurde oder es zu einer intraventrikulären Blutung kam, wurde dieses kategorisiert.

Falls im Rahmen der Behandlung es zu einer Nachblutung kam (frühe Nachblutung <24h; späte Nachblutung >24h) wurde es kategorisiert. Außerdem wurde das Datum der Nachblutung festgehalten und der Ort der Nachblutung lokalisiert. Falls es nötig war, den Patienten nochmals zu operieren, wurde es mit dem Datum festgehalten und wenn nicht mit 0 dargestellt.

### 3.2.3 Radiologische Charakteristik der Blutung

Es wurde mit Hilfe der CT-Bilder der Patienten der Ort der Blutung im Gehirn lokalisiert, die Größe mit Länge, Breite, Höhe an der Stelle der größten Ausdehnung ausgemessen und das Volumen nach Broderick ausgerechnet.

#### **Volumen der Blutung nach Broderick:**

Auf dem CT-Bild mit der größten Fläche der intraparenchymalen Blutung wurde der größte Durchmesser der Blutung mit der Milimeterskala gemessen. Der Durchmesser der Blutung um 90 Grad auf den größten Durchmesser wurde ebenfalls aufgezeichnet. Die Anzahl der Schnitte, auf denen parenchymale Blutungen zu sehen waren, wurden gezählt und das Gesamtvolumen der parenchymalen Blutung anschließend anhand der Formel für ein Ellipsoid

$$(V = 4/3 \pi abc)$$

ausgerechnet. (Broderick 1993)

Bei 7 Patienten konnten keine CT-Bilder mehr gefunden werden, da diese nach 13 Jahren vernichtet wurden. Diese Patienten wurden von der weiteren Korrelationsanalyse der radiologischen Daten ausgeschlossen.



### 3.2.4 Daten zum neurologischen Status, zur neurologischen Beeinträchtigung und Outcome des Patienten

#### **Modifizierte Rankin Skala:**

Zur Ermittlung der neurologischen Beeinträchtigung wurde ein modifizierter Rankin-Score mit Hilfe der Rankin-Skala bei Aufnahme und für das Outcome bei der Entlassung des Patienten erstellt. (van Swieten 1988)

**Tabelle 3: Modifizierte Rankin-Skala**

<b>Punkte:</b>	<b>Symptome:</b>
0	Keine Symptome.
1	Keine relevante Beeinträchtigung. Kann trotz geringer neurologischer Defizite uneingeschränkt Alltagsaktivitäten verrichten.
2	Leichte Beeinträchtigung. Kann sich ohne Hilfe versorgen, ist aber im Alltag eingeschränkt.
3	Mittelschwere Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe im Alltag, kann aber ohne fremde Hilfe bzw. mit Hilfsmitteln (Gehstock, Rollator) gehen.
4	Höhergradige Beeinträchtigung. Benötigt Hilfe bei der Körperpflege, kann nicht ohne Hilfe gehen.
5	Schwere Behinderung. Bettlägerig, inkontinent, benötigt ständige pflegerische Hilfe.
6	Tod infolge des Apoplex.

#### **Neurologische Folgeuntersuchung:**

Wenn es möglich war, die Folgeuntersuchungen und den Allgemeinzustand des Patienten aus den Krankenakten herauszufinden, wurden diese in die Daten aufgenommen. Bei der ersten bis zur letzten Folgeuntersuchung wurde das Datum festgehalten und nochmals ein Rankin-Score erstellt, um das Outcome der Patienten darzustellen.

#### **Glasgow-Coma-Scale:**

Zur Abschätzung der Bewusstseinsstörung wurde eine Glasgow-Coma-Scale bei der Aufnahme ins Krankenhaus aus den Notarztprotokollen entnommen und für das Outcome, bei der Entlassung des Patienten erstellt (Teasdale 1974)

Der Patient wird auf die Kategorien *Augen öffnen, verbale Kommunikation und motorische Reaktion* untersucht und erhält nach dem Schema der Tab. 5 entsprechende Punktzahlen, die eine adäquate Abschätzung der Bewusstseinsstörung ermöglichen.

**Tabelle 4: Glasgow-Coma-Scale**

<b>Punkte</b>	<b>Augen offen</b>	<b>Verbale Kommunikation</b>	<b>Motorische Reaktion</b>
6 Punkte	-	-	befolgt Aufforderungen
5 Punkte	-	konversationsfähig, orientiert	gezielte Schmerzabwehr
4 Punkte	Spontan	konversationsfähig, desorientiert	ungezielte Schmerzabwehr
3 Punkte	auf Aufforderung	unzusammenhängende Worte	auf Schmerzreiz Beugesynergismen
2 Punkte	auf Schmerzreiz	unverständliche Laute	auf Schmerzreiz Streckesynergismen
1 Punkt	keine Reaktion	keine verbale Reaktion	keine Reaktion auf Schmerzreiz
Maximale Punktzahl; 15 Punkte	4 Punkte	5 Punkte	6 Punkte

Interpretation der Glasgow-Coma-Scale und möglichen Maßnahmen:

<b>Wert</b>	<b>Beurteilung</b>	<b>Mögliche Maßnahmen</b>
15-14 Punkte	keine Bewusstseinsstörung	keine Maßnahmen
13-12 Punkte	leichte Bewusstseinsstörung	Monitoring
11-9 Punkte	mittelschwere Bewusstseinsstörung.	Intubationsbereitschaft
8-3 Punkte	schwere Bewusstseinsstörung	Schutzintubation

(Teasdale 1974)

### 3.2.5 Tod während der Behandlung im Krankenhaus

Es wurde kategorisiert, ob der Patient während des Aufenthaltes verstarb (=1) oder nicht (=0). Das Datum des Todeszeitpunktes wurde festgehalten und die Ursache des Todes.

### 3.2.6 Daten und Medikamente zur Thrombozytenaggregations-hemmung/Antikoagulation

Um die Thrombozytenaggregationshemmung/Antikoagulation des Patienten bei Eintritt der ICB zu ermitteln, wurden die Werte der Blutgerinnung dargestellt und die Medikamente, welche der Patient zum Zeitpunkt der Blutung einnahm, aufgeführt.

#### **Blutgerinnung:**

Der INR (International Normalized Ratio), die Thrombozyten (PLT- platelets) und die PTT (partielle Thromboplastinzeit) wurden am Tag der Aufnahme bestimmt und ihr Wert verzeichnet.

#### **Medikamente:**

Es wurde aufgeführt, ob ein Patient ASS, Marcumar, Heparin oder neue orale Antikoagulanzen (NOAKs) zum Zeitpunkt der Aufnahme einnahm.

### 3.2.7 Vorerkrankung des Patienten

Um ein Muster relevanter Vorerkrankungen für die ICB des Patienten zu erstellen, wurden für den Gefäßstatus relevante Vorerkrankungen oder frühere Episoden eines zerebralen Insults aufgelistet. Die Patienten wurden auf einen arteriellen Hypertonus, Adipositas und Diabetes mellitus untersucht.

Außerdem wurde geprüft, ob der Patient schon einen Hirninfarkt, TIA oder eine ICB hatte. Auch das Vorliegen einer dementiellen Entwicklung bzw. bereits gestellte Diagnose einer Alzheimer Erkrankung wurden in dem erhobenen Datensatz berücksichtigt.

### 3.2.8 Allgemeiner Status des Patienten

Um den Grad des allgemeinen Krankheitszustands der Patienten zu verstehen, wurde der ASA-Score (Klassifikation der American Society of Anesthesiology) angewendet (Saklad 1941). Es wurden die Werte 1-6 nach dem ASA-Score eingefügt.

**Tabelle 5: ASA-Score**

<b>ASA-Score</b>	
ASA-1	Normaler, gesunder Patient
ASA-2	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
ASA-3	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
ASA-4	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist
ASA-5	moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird
ASA-6	hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden

### 3.3 Beschreibung der Histologie (klassische sowie immunohistochemische Färbungen, Beschreibung der Protokolle)

Nach operativer Versorgung der ICB, wurde das gewonnene Material zur pathologischen Untersuchung eingeschickt. Die pathologische Begutachtung erfolgte vom neuropathologischen und pathologischen Institut der Universitätsklinik Homburg Saar.

Die Begutachtung wurde gegliedert in

- **Makroskopische Begutachtung** mit Größe des eingeschickten Materials; (Bspw. hirnartiges Gewebsfragment mit rot-schwarzem Blutkoagel 0,7 x 0,4 x 0,3 cm)
- **Mikroskopische Begutachtung** mit HE, Kongorot und  $\beta$ -A4-Amyloid-Immunhistochemie. (Bspw. auf Schnittfolgen des vollständig eingebetteten Materials erkennt man stark ödematös aufgelockertes Hirngewebe aus der Großhirnrinde mit regelhaft verteilten Nervenzellen und Gliazellen. Einige der Hirngewebsfragmente blutig imbibierte, außerdem angrenzend umfangreiche Anteile Blut-Fibringerinnsel aus massenhaft Erythrozyten, sowie ein Netzwerk aus Fibrinstraßen. Reichlich miterfasste leptomeningeale Blutgefäße bei hochgradiger zellverarmter Tunica media. Polarisationsoptisch in der Kongorot-Färbung kommen bisweilen apfelgrün doppelbrechende Gefäßwandinlagerungen zur Darstellung. Zur

spezifischen Typisierung des leptomeningealen Hämatoms wurde mit dem V.a. CAA eine immunhistochemische Untersuchung durchgeführt, welche bei homogener Wandverbreiterung, eine Ablagerung mit  $\beta$ -4A-Amyloid zeigt.

- **Neuropathologische Diagnose:** Intrazerebrale Blutung bei zerebraler Amyloidangiopathie mit Nachweis von  $\beta$ -4A-Amyloid in leptomeningealen und kortikalen Gefäßwänden.

Bei den 58 Patienten mit nachgewiesener CAA wurde jeder einzelne Bericht auf Vollständigkeit, HE-Färbungen, Kongorot-Polarisation und immunhistochemischen  $\beta$ -A4-Amyloid-Nachweis überprüft. Jede pathologische Begutachtung enthielt oben genannte Färbungen und es konnte bei jeder ausgewählten Blutung eine zerebrale Amyloidangiopathie nachgewiesen werden. Patienten bei denen immunhistochemisch kein  $\beta$ -A4-Amyloid nachgewiesen wurde oder der Nachbericht über die CAA fehlte, wurden aus der Datenakquise ausgeschlossen. Am Ende ergab sich ein Patientenkollektiv von 34 Patienten mit CAA und 30 Patienten als Kontrollgruppe.

### 3.4 Statistische Auswertung

Für die retrospektive Analyse wurde der ungepaarte t-Test verwendet, nachdem die Annahmen wie Normalverteilung, Varianzhomogenität und Abwesenheit der Ausreiser geprüft wurden, um die Datensätze auszuwerten. Zwischen den zwei Gruppen wurden der Mittelwert festgestellt, auf einen signifikanten Unterschied untersucht, die Größe der Differenz festgehalten und wie beide Gruppen in bestimmten Merkmalen zusammenhängen. Die Signifikanz der Hypothese wurde mit einem p-Wert von  $< 0,05$  angenommen. Anschließend wurden die Varianzen der beiden Stichproben mit dem f-Test auf ihre Homogenität untersucht, das heißt, ob sie im statistischen Sinne gleich sind und ob beide untersuchten Datensätze aus derselben Grundgesamtheit stammen und auf einen Levene Test verzichtet.

Um die Signifikanz der Nullhypothese exakt zu berechnen und festzustellen, ob zwischen den zwei kategorischen Variablen eine stochastische Unabhängigkeit von Zufallsvariablen besteht wurde der exakte Fisher-Test angewendet. Die Signifikanz des exakten Fisher-Test wurde mit einem p-Wert von  $< 0,05$  angenommen.

Die statistische Analyse wurde mit der *Graph Pad Prism Version 5.01 for Windows* Software durchgeführt und auch zur grafischen Darstellung verwendet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Alter

Im Zeitraum von 2006 bis 2019 umfasst das Patientenkollektiv dieser Arbeit nach ausgeschlossenen Patienten aus der Daten Akquise, 34 Patienten mit einer operierten ICB mit histologisch nachgewiesener CAA und 30 operierte Patienten mit ICB anderer Genese, ohne nachgewiesener CAA. Das Alter der Patienten mit CAA betrug im Mittelwert 77,41 ( $\pm 1.051$  ( $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes)  $n=34$ ) Jahre. Das Alter im Mittel der Kontrollgruppe lag bei 69,07 ( $\pm 2.215$   $n=30$ ) Jahren. Es ergibt sich ein signifikanter Altersunterschied der beiden Gruppen von 8,345 Jahren mit einem P-Wert von 0,0008 (T-Test). Anschließend wurde ein F-Test durchgeführt und zeigte einen P-Wert von 0,0002 was einen signifikanten Unterschied der Varianzen darstellt.

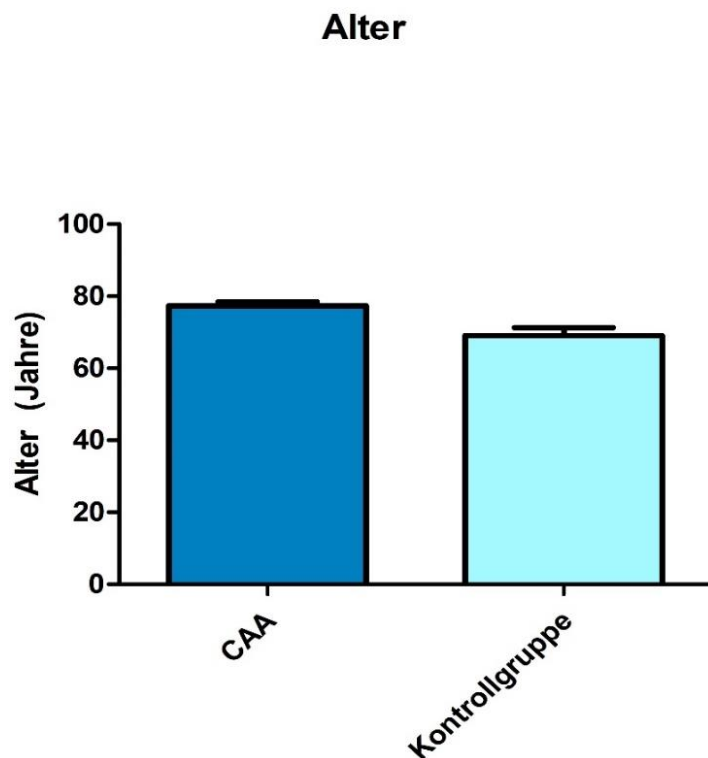


Abbildung 15: Alter der Patienten im Mittelwert.

## 4.2 Größe des Hämatoms

Das Volumen der intrazerebralen Blutung wurde nach der Broderick-Methode gemessen und es ergab sich bei der Patientengruppe mit einer nachgewiesenen CAA im Mittelwert  $69,19 \text{ cm}^3$  ( $\pm 6,987$   $n=34$ ).

Bei der Kontrollgruppe konnte ein durchschnittliches Volumen des Hämatoms der ICB von  $79,91 \text{ cm}^3$  ( $\pm 8,042$   $n=30$ ) gemessen werden.

Es zeigten sich im ungepaarten t-Test, bei einem P-Wert von 0,316 ein nicht signifikanter Wert. Die Abweichung der beiden Mittelwerte lag bei 10,73.

Der darauffolgende f-Test, mit einem P-Wert von 0,660, zeigte keine signifikante Differenz der beiden Gruppen.

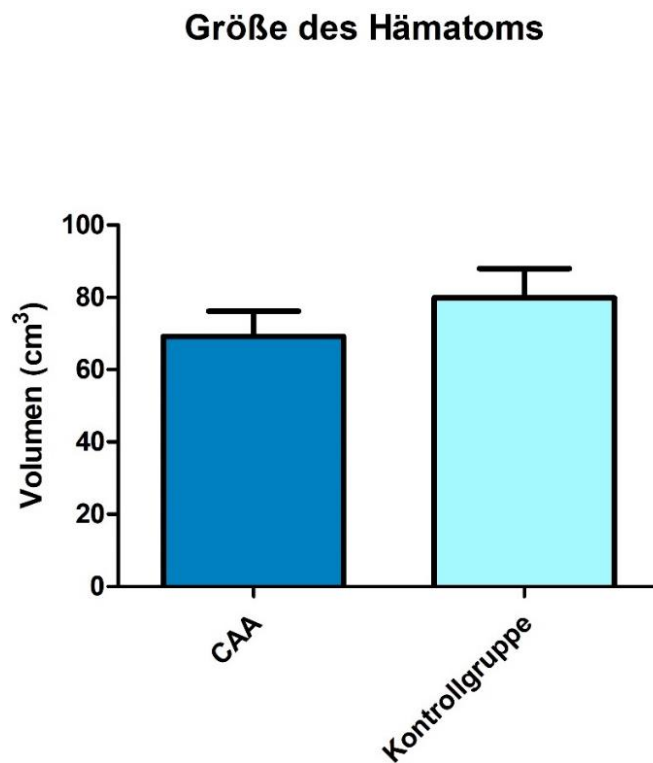


Abbildung 16: Größe der intrazerebralen Blutung des Patientenkollektivs.

### 4.3 GCS bei Aufnahme

Die Einschätzung des GCS-Wertes des Patientenkollektivs betrug im Mittelwert bei der Patientengruppe mit nachgewiesener CAA 10,53 ( $\pm 0,7555$  n=34) aus 15 möglichen Punkten. Die Kontrollgruppe hatte einen schlechteren GCS-Wert bei der Aufnahme. Im Durchschnitt lag dieser bei 8,233 ( $\pm 0,8245$  n=30) von 15 möglichen Punkten. Es zeigte sich eine signifikante Differenz mit einem P-Wert von 0,044, was einen deutlichen Unterschied für den weiteren Verlauf und der Bewertung des Outcomes bedeutet. Der Unterschied der Mittelwerte der beiden Gruppen betrug 2,296 Punkte des GCS-Wertes.

Anschließend wurde der f-Test durchgeführt und war mit einem P-Wert von 0,8854 homogen. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

#### GCS bei Aufnahme

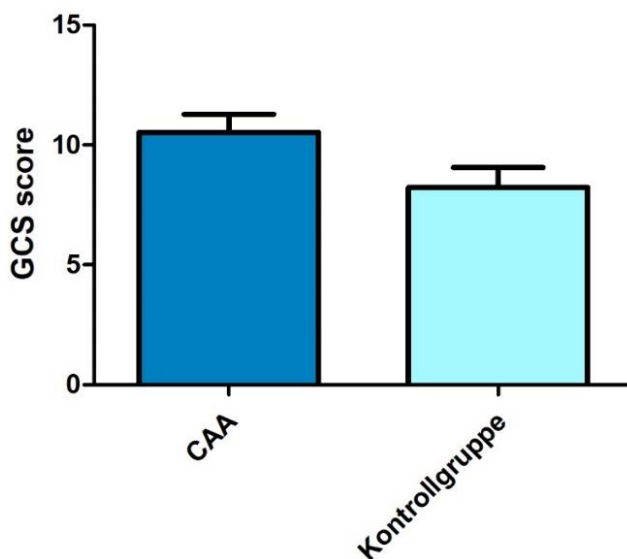


Abbildung 17: GCS bei Aufnahme der Patienten in das Krankenhaus.



#### 4.4 Rankin-Score bei Entlassung

Der Rankin-Score der Patienten wurde am Ende des Krankenhausaufenthaltes nach operativer Entlastung durchgeführt. Bei der Patientengruppe mit einer histologisch gesicherten CAA betrug der Rankin-Score bei Entlassung im Mittelwert 4,294 ( $\pm 0,3188$  n=34).

Die Kontrollgruppe war mit durchschnittlichen 4,700 ( $\pm 2,908$  n= 30) Punkten schlechter. Es ergibt sich ein durchschnittlicher Unterschied der beiden Gruppen im Rankin-Score von 0,4059 ( $\pm 3,862$ ), bei einem P-Wert von 0,297 ohne Signifikanz. Durch den folgenden F-Test beider Gruppen betrug im P-Wert 0,014.

##### mRankin bei Entlassung

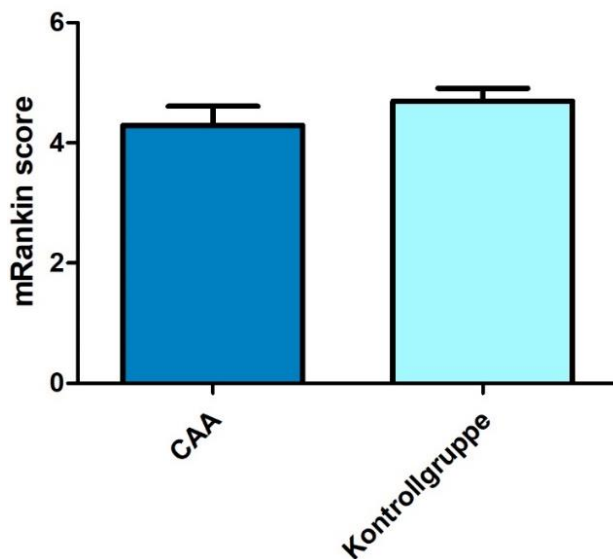


Abbildung 18: Rankin-Score der Patienten bei Entlassung aus dem Krankenhaus.

## 4.5 Frühe Nachblutung

Nach operativer Versorgung der ICB wurde das gesamte Patientenkollektiv auf intrazerebrale Nachblutungen untersucht. Hier wurde der exakte Fisher-Test angewendet.

Es konnten bei der Gruppe an CAA erkrankten Patienten 9 Nachblutungen festgestellt werden, wobei 25 Patienten keine Nachblutungen hatten. Bei den Patienten der Kontrollgruppe wurden 5 Nachblutungen erkannt, wobei 25 Patienten ohne Nachblutungen blieben. Im angewendeten exakten Fisher-Test wurden die zwei Variablen auf ihre Unabhängigkeit untersucht. Der zweiseitige P-Wert beträgt 0,381 und ergab dadurch keinen statistischen signifikanten Zusammenhang zwischen den Variablen und einer frühen Nachblutung.

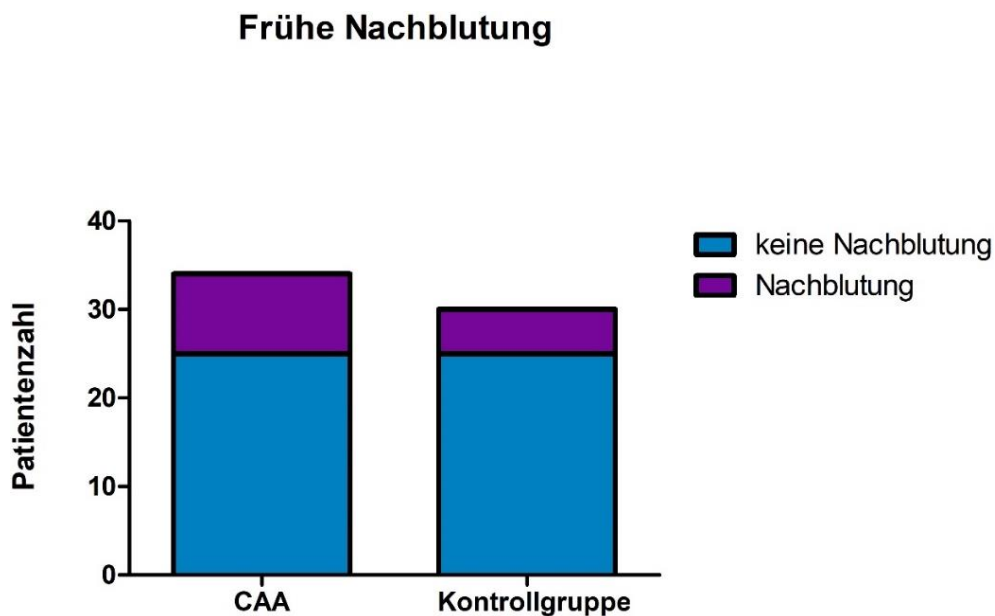


Abbildung 19: Nachblutung der Patienten während des Krankenhausaufenthaltes.

## 4.6 Kurzzeit-Mortalität

In der Datenakquise wurde berücksichtigt, wie viele Patienten während ihres klinischen Aufenthaltes mit ICB nach der operativen Versorgung gestorben waren.

Es zeigte sich, dass aus beiden Gruppen jeweils 6 Patienten im klinischen Aufenthalt, nach ihrer chirurgisch versorgten intrazerebralen Blutung verstorben waren. In der an CAA erkrankten Gruppe überlebten 28 Patienten. In der Kontrollgruppe waren es 24 Patienten. Der Fisher-Test wurde angewendet und ergab einen zweiseitigen P-Wert von 1,000. Es ergab sich kein statistischer signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen und einer kurzzeitigen Mortalität nach chirurgischem Eingriff.

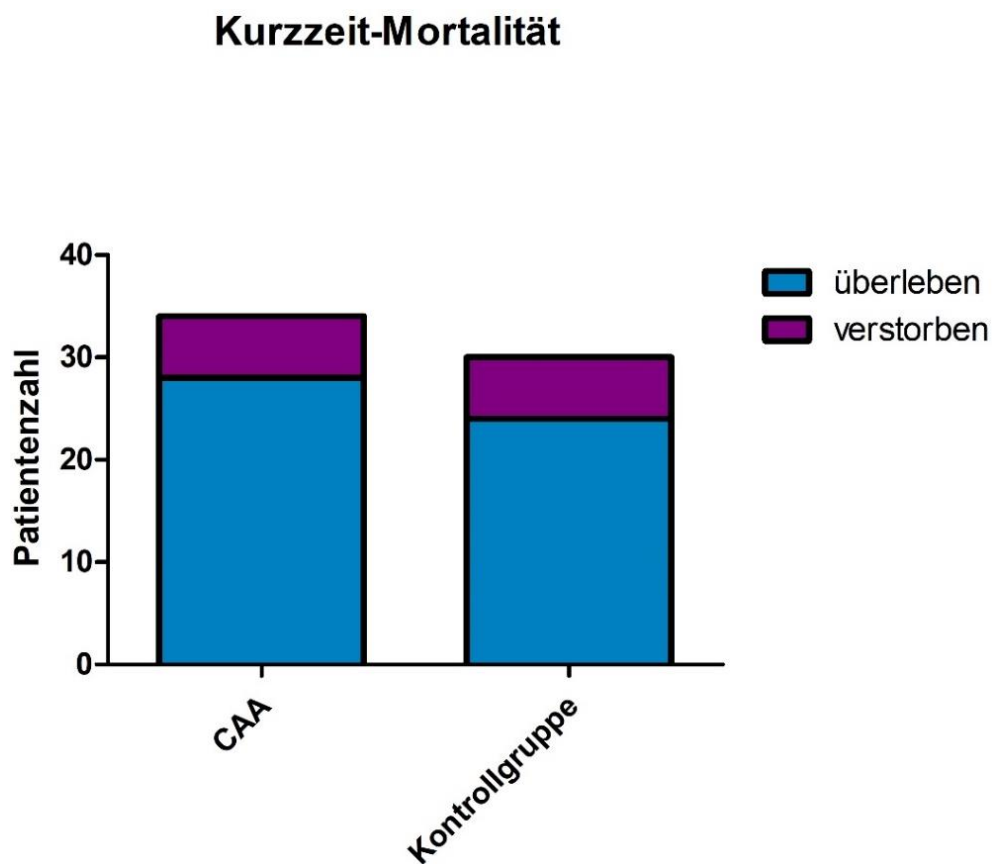


Abbildung 20: Mortalität während Krankenhausaufenthaltes.

## 4.7 Demenz als Vorerkrankung

Ein weiterer wichtiger Faktor für das Outcome der Patienten war, ob diese bereits vor ihrer intrazerebralen Blutung an Demenz erkrankten. Hier wurde ein exakter Fisher-Test durchgeführt. 8 Patienten aus der Gruppe der CAA erkrankten Patienten litten bereits im Vorfeld unter Demenz, wobei 26 Patienten nicht an Demenz erkrankten. In der Kontrollgruppe war eine Demenz im Vorfeld bei keinem Patienten bekannt.

Der hier erhobene zweiseitigen P-Wert betrug 0,0054 und zeigte einen signifikanten Unterschied beider Patientengruppen. Es konnte ein statistischer Zusammenhang zwischen Demenz und an CAA erkrankten Patienten erhoben werden.

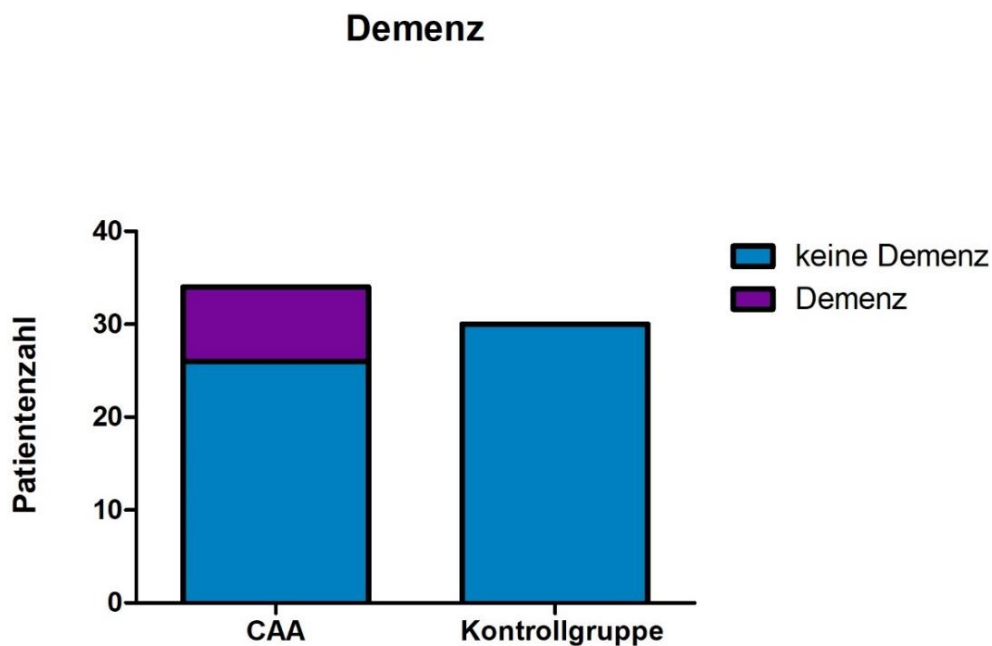


Abbildung 21: Bekannte Demenz der Patienten in der Anamnese.

## 4.8 ASA Score

Die American Society of Anaesthesiologists (ASA) Klassifikation wird weltweit als Risikoklassifizierung für operierte Patienten angewendet, der ASA-Score dient als schnelles Werkzeug im klinischen Alltag zur präoperativen Einschätzung des Patientenstatus. In der vorliegenden Studie war die ASA Klassifizierung der beiden Patientengruppen ausgeglichen. Der ASA-Score der Gruppe der CAA Patienten betrug im Mittelwert 3,559 ( $\pm 0,1051$  n=34). Im Vergleich war die Kontrollgruppe ähnlich mit einem Mittelwert von 3,500 ( $\pm 0,9285$  n=30).

Es ergab sich keine statistische Signifikanz im Vergleich der beiden Patientengruppen. Anschließend wurde ein F-Test (P-Wert 0,312) durchgeführt.

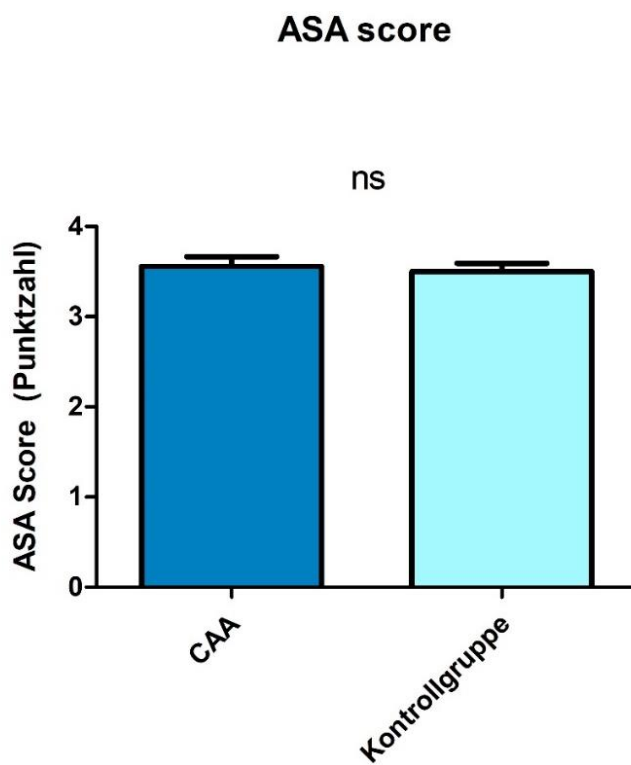


Abbildung 22: ASA-Score bei Narkoseeinleitung.

## 4.9 INR-Wert

Die International Normalized Ratio wurde zur Abschätzung der Blutgerinnung der einzelnen Patientengruppen untersucht. Vor allem Patienten, welche Vitamin-K Antagonisten in ihrer Vormedikation hatten, um eine Abschätzung des Blutungsrisikos während der Operation zu bekommen. In beiden Gruppen war der durchschnittliche INR ausgeglichen bei einem P-Wert von 0,9367. Die CAA-Gruppe hatte einen durchschnittlichen INR von 1,187 ( $\pm 0,1324$  n=34). Wohingegen die Kontrollgruppe einen Mittelwert von 1,201 ( $\pm 0,0609$  n=30) präsentierte. Es ergab sich keine statistische Signifikanz zwischen den beiden Patientengruppen. Anschließend wurde ein F-Test durchgeführt und zeigte einen P-Wert von 0,0001. Der signifikante Unterschied der Varianzen stellte sich als inhomogen dar.

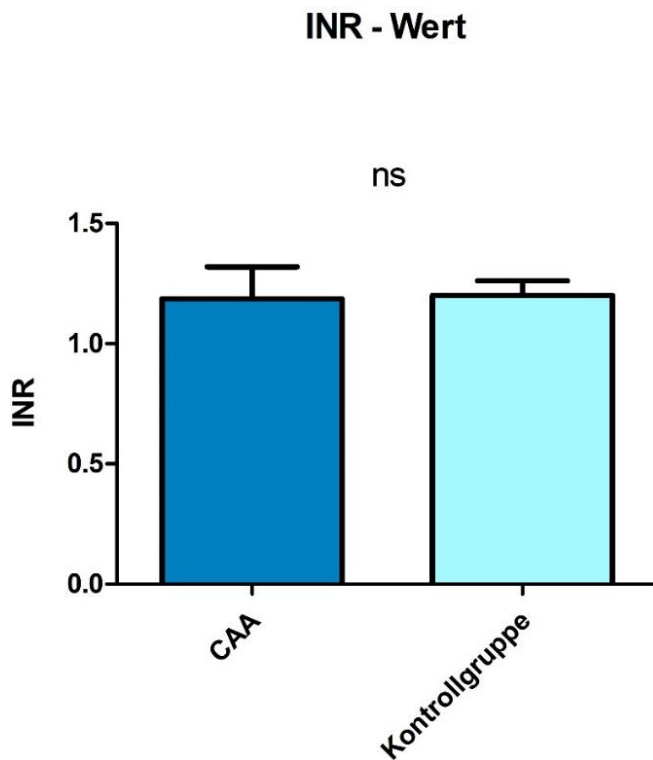


Abbildung 23: INR-Wert bei Ankunft im Krankenhaus.

## 4.10 Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmer (TFH)

Vor dem operativen Eingriff wurden die einzelnen Patienten der beiden Gruppen auf die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmer untersucht, um eine weitere Abschätzung des Blutungsrisikos der Patienten zu haben.

Hier wurde ein exakter Fisher-Test durchgeführt. In der Gruppe der CAA erkrankten Patienten nahmen 16 von 34 Patienten TFH ein und bei 18 war keine Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmer bekannt. Bei der Kontrollgruppe hatten 13 von 30 Patienten Thrombozytenfunktionshemmer in ihrer Vormedikation gelistet. Dies entspricht einem P-Wert von 0,806. Im Unterschied nahmen in der CAA-Gruppe 3 Patienten mehr Thrombozytenfunktionshemmer ein, als in der Kontrollgruppe. Es zeigte sich keine statistische Signifikanz zwischen den beiden Patientengruppen, bei der Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmern bei Ankunft im Krankenhaus.

### Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmer (TFH)

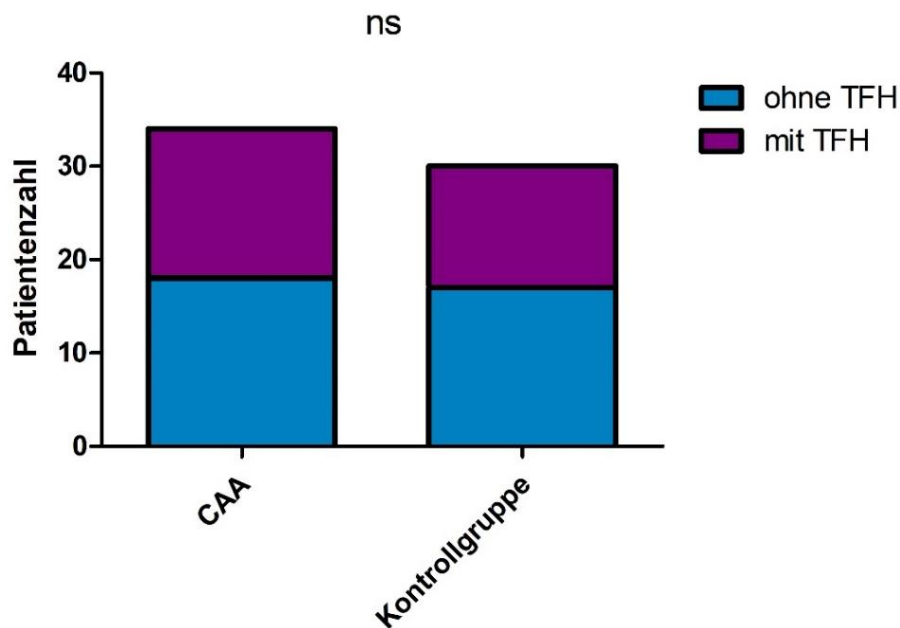


Abbildung 24: Einnahme von Thrombozytenfunktionshemmer.

## 4.11 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Um eine grobe Vorstellung der Kosten bei ICB Patienten mit CAA oder anderer Genese zu bekommen, wurden in der vorliegenden Studie die einzelnen Patienten der beiden Gruppen auf die Dauer ihres Krankenhausaufenthaltes nach dem Ereignis untersucht. Im Durchschnitt konnten die Patienten aus der CAA-Gruppe nach 13,06 ( $\pm 1,135$  n= 34) Tagen aus dem Krankenhaus in die anschließende Rehabilitationseinrichtung entlassen werden. Im Vergleich waren die Patienten aus der Kontrollgruppe im Mittelwert 16,89 ( $\pm 1,723$  n= 30) Tage hospitalisiert. Die Patienten der Kontrollgruppe waren im Durchschnitt 3,813

( $\pm 1,723$ ) Tage länger im Krankenhaus stationiert als die Patienten der CAA-Gruppe. Im ungepaarten t-Test ergab das einen P-Wert von 0,057. Somit konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen der Dauer des Krankenhausaufenthaltes und der Zuordnung zu den Untersuchungsgruppen festgestellt werden.

### Dauer des Krankenhausaufenthaltes

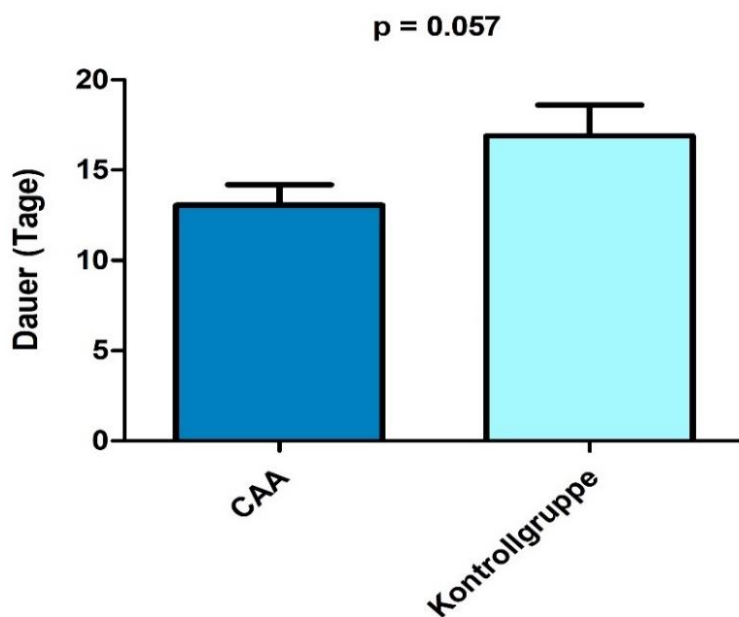


Abbildung 25: Länge des stationären Aufenthaltes nach Blutungsereignis.



## 5 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, Patienten mit einer operativ versorgten ICB und histologisch gesicherten CAA auf das Outcome der einzelnen Patienten zu untersuchen und in Vergleich mit einer Patientengruppe zu bringen, welche ähnliche Voraussetzungen aufweist, aber die Genese der ICB nicht auf eine CAA zurückzuführen ist.

### 5.1 Demographie

In der Literatur wurde weitestgehend die sporadische CAA als Erkrankung der älteren Bevölkerung beschrieben und mehrfach publiziert. Die Prävalenz der CAA steigt mit dem Alter. (Yamada 2000; Auriel 2012)

Es konnte in der vorliegenden Studie auch ein Zusammenhang hergestellt werden, dass durch eine CAA verursachte Blutung am ehesten eine Erkrankung des älteren Menschen ist. Im Durchschnitt waren die Patienten in der CAA-Gruppe über 77,41 Jahre und somit 8,35 Jahre älter, als die Patienten der Kontrollgruppe ohne CAA mit 69,07 Jahren. Allen Erwartungen nach waren die Patienten der CAA Gruppe in der vorliegenden Studie signifikant älter als die der Kontrollgruppe.

Unter der Berücksichtigung des demographischen Wandels der westlichen Welt kann man davon ausgehen, dass die Probleme und Folgen einer CAA weiter in den Fokus rücken und sich täglich im klinischen Alltag widerspiegeln werden.

### 5.2 Volumen der Blutung

In den vorliegenden Daten dieser Arbeit wurden die Größe der ICB (Intrazerebralen Blutung) beider Gruppen gemessen und ausgewertet. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Größe der Blutung, der beiden Untersuchungsgruppen bestätigt werden. Dies ist wohl auf die unterschiedlichen Lokalisationen der einzelnen ICB zurückzuführen. Wie in der Studie von Auriel und Greenberg et al. beschrieben, blutete die Gruppe der an CAA erkrankten eher in atypischen Bereichen ein, wie bspw. lobär, subkortikal oder kortikal. Wohingegen die Kontrollgruppe in den meisten Fällen an den Prädilektionsstellen der arteriellen Verzweigungen, an den Basalganglien und am Thalamus bluteten. (Auriel 2012)

In vorangegangenen Studien wurde das Volumen CAA-assoziiertes ICB meist als eine größere Blutung gegenüber der hypertensiven ICB beschrieben. (Gautschi et al. 2011a)

In der vorliegenden Studie wurde die Messmethode nach Broderick et. al. via CT-Untersuchung gewählt, um beide Gruppen ihrer Blutungsgröße nach vergleichen zu können. (Broderick 1993)

Es wurden 10,73 cm<sup>3</sup> Hämatomgröße durchschnittlicher Differenz zwischen CAA-Gruppe (Mittelwert 69,19 cm<sup>3</sup>) und Kontrollgruppe (Mittelwert 79,91 cm<sup>3</sup>) gemessen, was mit einem P-Wert von 0,316 keine Signifikanz darstellt. Es konnte kein Zusammenhang dargestellt werden, dass Blutungen mit CAA als Blutungsursache ein größeres Blutungsvolumen verursachen, als die der Kontrollgruppe. Die Größe und die Lokalisation der Blutung stehen jedoch im direkten Zusammenhang mit dem Bewusstsein der Patienten und somit auch mit dem Outcome des Einzelnen (Samarasekera 2012), unabhängig von der Zugehörigkeit der beiden Gruppen.

### 5.3 Unterschiedliche Bewusstseinsstörungen der Gruppen

Mit der retrospektiven Untersuchung der GCS (Glasgow Coma Scale) bei Krankenhausaufnahme konnte die Bewusstseinsstörung der Patienten vor operativer Versorgung beurteilt werden, um einen Ausgangspunkt für den weiteren klinischen Verlauf zu haben. Des Weiteren ist ein GCS-Wert < 9 eine wichtige Empfehlung zur Indikation für eine endotracheale Intubation des Patienten, da durch die Bewusstseinsstörung die Schutzreflexe des Patienten erloschen sind. (Teasdale G, Jennett B. 1974) Die Bewusstseinsstörung nach GCS zeigte eine deutlich schlechtere Punktzahl der Patienten der Kontrollgruppe (8,233 ±0.8245) und somit eine schlechtere Ausgangssituation in Bezug auf den klinischen Verlauf, aber auch auf deren Outcome nach Krankenhausaufenthalt.

Die Gruppe mit ICB infolge einer CAA hatte mit 10,53 GCS-Punkten eine weniger stark ausgeprägte Bewusstseinsstörung, obwohl die Patienten älter waren und im Durchschnitt eine ähnliche Blutungsgröße wie die der Kontrollgruppe hatten. Beim Vergleich der Untersuchungsgruppen konnte angenommen werden, dass ein weiterer Grund für den besseren GCS der CAA-Patienten, die Lokalisation der Blutung war. Bei Patienten mit einer CAA waren die Blutungen lobär oder subkortikal und nicht an den Stammganglien lokalisiert, wie es bei einem großen Teil der Kontrollgruppe der Fall war. Hier ist wohl entscheidend für die vorliegende Studie, dass eine oberflächliche Blutung einen leichteren operativen Zugangsweg für den Operateur bietet, da diese bspw. nicht das Sprachzentrum oder motorische Bahnen kreuzt. (Mendelow et al. 2005) So könnte es zur Tatsache führen, dass je oberflächiger die Blutung war, welche sich

eher zwischen weißer und grauer Substanz („oberflächlicher weißer Substanz“) befand, auch die Patienten einen besseren GCS bei Aufnahme im Krankenhaus hatten. Durchweg schlechte Ergebnisse ergaben sich bei Patienten mit ICB, welche sich bereits bei Ankunft im Krankenhaus wahrscheinlich schon im Koma befanden, bei einem GCS unter 9. Bis auf Ausreißer konnten Patienten mit einem GCS von  $\leq 8$  schon im Vorfeld als ungünstig eingestuft werden. Ähnliche Erkenntnisse wurden in den Studien von Mendelow et. al. aufgeführt, jedoch wurde dort nicht zwischen CAA erkrankten und einer Kontrollgruppe unterschieden, sondern zwischen operierten und konservativ behandelten Patienten ohne Ursprung der Genese einzelner Blutungen. (Mendelow 2005; Mendelow 2013)

Vergleicht man die vorliegenden Ergebnisse mit den beiden Studien STICH I (surgical trial in Intracerebral Haemorrhage I) und STICH II (surgical trial in Intracerebral Haemorrhage II) würden sich die ICB Patienten mit CAA dieser Studie, trotz des Alters, am ehesten der Subgruppe der STICH I Studie, bzw. den Einschlusskriterien der STICH II Studie zuordnen lassen, da die Blutungslokalisation eher oberflächlicher war, auch wenn einige Patienten eine intraventriculäre Einblutung hatten, was normalerweise nicht in die Einschlusskriterien aufgenommen wurde.

#### 5.4 ASA-Klassifikation vor OP

Seit 1941 wird die American Society of Anaesthesiologists (ASA) Klassifikation weltweit als Risikoklassifizierung für operierte Patienten angewendet, der ASA-Score dient als schnelles Werkzeug im klinischen Alltag zur präoperativen Einschätzung des Patientenstatus. (Saklad M (1941)) Die Patienten der vorliegenden Studie wurden alle in eine ASA-Klassifikation eingeteilt und zwischen beiden Gruppen verglichen, um einen Zusammenhang zwischen der ASA-Klassifikation der Gruppen herzustellen. Im Vergleich erreichte die Gruppe der CAA Patienten im Durchschnitt 3,559 Punkte, wohingegen die Punkte der Kontrollgruppe im Mittelwert bei 3,500 lagen. Was sagen die Punkte über die operierten Patienten aus? Bei einer präoperativen Einschätzung mit der Punktevergabe von 3 spricht man von einem Patienten mit schwerer systemischer Erkrankung und bei 4 Punkten von einem Patienten mit schwerer systemischer Erkrankung, die eine konstante Bedrohung für das Leben darstellt. Im Durchschnitt konnten alle Patienten aus beiden Gruppen nach vorangegangenen Erwartungen, als schwer krank eingestuft werden.

## 5.5 INR-Wert beim Eintreffen in die Klinik

Um eine Abschätzung des Blutungsrisikos aller Patienten beider Gruppen zu erhalten, wurde der International Normalized Ratio (INR) zu Hilfe genommen. Der Referenzwert eines Patienten ohne effektiver Antikoagulation beträgt 0,85 – 1,15. Um eine einheitliche Evaluation durchführen zu können, wurde der INR der Patienten vor ihrer operativen Versorgung untersucht. Wichtig erschien im Vorfeld, die Patienten herauszufiltern, welche Vitamin-K Antagonisten wie bspw. Marcumar in ihrer Vormedikation hatten. Je nach Erkrankung sollte der INR-Wert bspw. bei Patienten mit einer Aortenklappenprothese oder wiederholten embolischen Ereignissen unklarer Genese zwischen 2,0-3,0 Punkte im therapeutischen Referenzwert liegen, um eine effektive Antikoagulation zu erreichen und um bspw. einem Schlaganfall vorzubeugen. Bei Patienten bspw. mit einer Mitralklappenprothese wäre der therapeutische Referenzwert zwischen 2,5 und 3,5. In beiden Gruppen war der durchschnittliche INR ausgeglichen bei einem P-Wert von 0,9367. Die CAA-Gruppe hatte einen durchschnittlichen INR von 1,187 ( $\pm 0,1324$  n=34). Wohingegen die Kontrollgruppe einen Median von 1,201 ( $\pm 0,0609$  n=30) präsentierte. Der durchschnittliche INR-Wert beider Gruppen konnte im Allgemeinen keinen Anhalt auf ein erhöhtes Blutungsrisiko während und nach der Operation ergeben.

## 5.6 Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmer

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Patienten auf die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmer untersucht, um eine weitere Abschätzung des Blutungsrisikos zu haben. Es wurde verglichen ob eventuell mehr Patienten einer Gruppe im Vorfeld Thrombozytenaggregationshemmer zu sich nahmen, was möglicherweise auf ein erhöhtes Blutungsrisiko während der Operation führt oder nach Operation an einer Rezidivblutung zu leiden. In der Gruppe der CAA erkrankten Patienten nahmen 16 von 34 Patienten Thrombozyten-aggregationshemmer.

10 von 30 Patienten in der Kontrollgruppe hatten Thrombozyten-aggregationshemmer, wie bspw. ASS, Clopidogrel, Prasugrel in ihrer Vormedikation gelistet. Dies entspricht einem P-Wert von 0,806. Im Unterschied nahmen in der CAA-Gruppe drei Patienten mehr Thrombozyten-aggregationshemmer ein, als in der Kontrollgruppe.

## 5.7 Nachblutungen

Der aktuelle Wissensstand der Forschung sagt, dass eine durchgemachte CAA ein erhöhtes Risiko auf eine Rezidivblutung hat. (Calviere 2019; Sahni 2007; Qureshi 2009)

Die Patienten der vorliegenden Studie wurden alle retrospektiv auf eine erneute Blutung nach chirurgischer Versorgung untersucht. Es wurden bei der Gruppe an CAA erkrankten Patienten 9 Nachblutungen festgestellt, was die Erwartung der vorher genannten Studien bestätigte. Jedoch konnten auch bei der Kontrollgruppe 5 Nachblutungen nachgewiesen werden. So ergab sich ein P-Wert von 0,381 und dadurch keinen statistischen signifikanten Zusammenhang zwischen den Variablen und einer frühen Nachblutung.

## 5.8 Mortalität während des Krankenhausaufenthalt

Eine ICB egal welcher Genese stellt immer ein hochakutes Krankheitsbild dar. Diese Krankheitsbilder sind oft mit Komplikationen und Risiken für den gesamten Kreislauf des Menschen verbunden. In Studien wird beschrieben, dass die Patienten innerhalb eines Monats, nach dem Auftreten der Blutung zu 35%-52% an den Folgen der Erkrankung versterben. (Matz 2018) Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie, wurde auf frühzeitiges Sterben während des klinischen Aufenthaltes nach durchgeführter Operation untersucht. Die Gründe der Todesfälle waren unterschiedlich, sowohl bei der CAA-Gruppe, als auch bei der Kontrollgruppe. Zerebrale Dekompensation, kardiopulmonale Dysfunktion und schwere Sepsis infolge einer Pneumonie waren die häufigsten Ursachen. Aus beiden Gruppen starben jeweils 6 Personen während des klinischen Aufenthaltes (p-Wert = 1,000).

Es ergab sich kein statistischer signifikanter Zusammenhang in Bezug auf einer kurzzeitigen Mortalität nach dem chirurgischen Eingriff zwischen CAA erkrankten Patienten mit ICB und der Kontrollgruppe.

## 5.9 Demenz als Vorerkrankung

Die CAA steht, wie in aktuellen Studien und in der Einleitung beschrieben, in einem engen Zusammenhang mit der Alzheimer-Demenz. Beide Erkrankungen sind durch einen pathologischen Amyloidstoffwechsel gekennzeichnet. Die Prozessierung der Vorläuferproteine verläuft in beiden Erkrankungen gleich. Hauptsächlich unterscheiden sich die beiden Krankheiten CAA und AD auf den Ort der Ablagerung des APP und der daraus resultierenden Auswirkungen. Im Falle einer Alzheimer-Krankheit wird APP zwischen den Nervenzellen eingelagert, bilden dann Plaques und stören die neuronale Funktion. Die Ablagerung des APP der CAA erfolgt in den Gefäßwänden des Gehirns. Eine CAA kann in über 80% bei Patienten, welche an einer AD leiden nachgewiesen werden. (Thal 2008) Natürlich tritt die CAA gesondert im Alter auf, aber ist bei Vorliegen einer Demenz vom Alzheimer Typ stark assoziiert. (Haußmann 2021) In der Studie von Jaques De Reuck et al zeigten 2/3 aus 92 pathologisch untersuchten Gehirnen mit der Erkrankung AD auch eine CAA. (Reuck 2019) In der vorliegenden Arbeit wurde das Patientenkollektiv retrospektiv auch auf eine dementielle Erkrankung untersucht und mit der Kontrollgruppe verglichen. In der Gruppe der CAA erkrankten Patienten waren im Vorfeld 8 Patienten von 34 an Demenz erkrankt, wohingegen bei der Kontrollgruppe keiner der Patienten an einer demenziellen Erkrankung litt. Der hier erhobene P-Wert betrug 0,0054 und zeigte einen signifikanten Unterschied beider Patientengruppen. 8 Patienten litten also schon vor ihrer ICB unter degenerative Veränderung des Gehirnparenchyms und das Krankheitsbild ist im dynamischen Prozess der Blutung weiter fortgeschritten. Was einerseits schon vorab auf eine kognitive Beeinträchtigung hinweist, als auch andererseits eine schlechtere Ausgangssituation für das spätere Befinden des Patienten, nach operativem Eingriff bedeutet. Zusätzlich hat der Patient ein höheres postoperatives Risiko an einem Delir zu erkranken, was direkt mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt und einer erhöhten Mortalität einhergeht. (Gallinat 1999)

## 5.10 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Um eine grobe Vorstellung der Kosten bei ICB Patienten mit CAA oder anderer Genese zu bekommen, wurde in der vorliegenden Studie die einzelnen Patienten der beiden Gruppen auf die Dauer ihres Krankenhausaufenthaltes nach dem Ereignis untersucht. Im Median konnten die Patienten aus der CAA-Gruppe nach 13,06 ( $\pm 1,135$  n= 34) Tagen aus dem Krankenhaus in die anschließende Rehabilitationseinrichtung entlassen werden. Im Vergleich waren die Patienten aus der Kontrollgruppe im Mittelwert 16,89 ( $\pm 1,723$  n= 30) Tage hospitalisiert. Entgegen den Erwartungen, da die meisten Patienten der CAA Gruppe im Durchschnitt 8,35 Jahre älter waren und auch 8 von ihnen schon im Vorfeld unter Demenz litten, waren die Patienten der Kontrollgruppe im Durchschnitt 3,813 ( $\pm 1,723$ ) Tage länger im Krankenhaus stationiert als die Patienten der CAA-Gruppe.

Die Arbeitsgruppe von Winter et al. publizierte eine gesundheitsökonomische Studie über Patienten mit verschiedenen Schlaganfällen und ihrer Kostenstruktur in den Krankenhäusern Deutschlands. Es wurden Patienten mit den Diagnosen ischämischer Hirninfarkt (ISH) intrazerebraler Blutung (ICB) und transitorischen Attacke (TIA) verglichen. Nach der Studie wurde im Durchschnitt ein Patient mit einer ICB auf einer Stroke Unit ohne operative Versorgung mit einem Tagessatz von Euro 390,- bemessen. (Winter 2008)

In der vorliegenden Studie ergibt das bei der CAA-Gruppe von einer Verweildauer von 13 Tagen 5.070,- Euro Kosten pro Fall. Die Kontrollgruppe war im Durchschnitt 4 Tage länger im Krankenhaus stationiert. Bei einer Verweildauer von 17 Tagen und einem Tagessatz von 390,- Euro ergibt das eine Summe von 6.630,- Euro. Das ergibt eine Differenz von durchschnittlichen 1560,- Euro pro Fall, bei einer ICB ohne weitere chirurgische Therapie. Der wirkliche Betrag liegt bei einer ICB mit Operation, je nach bspw. Beatmungszeit oder Revision bei Nachblutung viel höher. Auf der Webseite [www.drg-research-group.de](http://www.drg-research-group.de) der Universität Münster kann das Basisentgelt für eine intrazerebrale Blutung ohne operative Versorgung errechnet werden. Für eine Verweildauer von 17 Tagen wurde ein Entgelt in Höhe von 7779,23 Euro bemessen und für eine Verweildauer von 13 Tagen mit 6968,87 Euro. Somit muss im Umkehrschluss von einem medizinisch größeren Aufwand bei Patienten mit bspw. einer Hypertonie als Folge eines metabolischen Syndroms oder Adipositas ausgegangen werden.

### 5.11 Rankin-Skala bei Entlassung, Outcome

Es stellt sich nun die Frage für diese Studie: Hat die Mehrheit der Patienten mit CAA von einer frühzeitigen Operation profitiert?

Um die gestellte Frage beantworten zu können, wurde der Rankin-Score bei Entlassung der Patienten beider Gruppen untersucht. Aus Erfahrungen vorangegangener Studien zeigten operierte Patienten mit spontanen ICB bei bspw. CAA im Vergleich zu Patienten ohne CAA eher ein schlechteres Ergebnis und hatten eine schlechtere Prognose in Bezug auf ihre Morbidität und Mortalität. Eine chirurgische Intervention wurde nicht als Behandlungsoption empfohlen. (Gautschi 2011)

Bei der CAA-Gruppe unserer Studie betrug der Rankin-Score entgegen der Erwartung bei Entlassung im Mittelwert 4,294 und bei der Kontrollgruppe war der Rankin-Score mit durchschnittlichen 4,700 Punkten schlechter, was einen durchschnittlichen Unterschied der beiden Gruppen im Rankin-Score von 0,4059 ergab, bei einem P-Wert von 0,297 ohne Signifikanz. Nun stellt sich eine weitere Frage: Woran lag es, dass der Rankin-Score der Kontrollgruppe entgegen der Erwartung schlechter war?

Wie vorher beschrieben ist der Großteil der Patienten aus der CAA-Gruppe älter, haben entgegen den Erwartungen eine ungefähr gleiche Blutungsvolumina und sind signifikant demenziell vorerkrankt, was im Vorfeld für ein schlechteres Ergebnis sprechen sollte. Jedoch die Tatsache, dass die Lokalisation der Blutung oberflächlicher gelegen war als bei den Patienten der Kontrollgruppe und die Patienten der CAA-Gruppe eine signifikant weniger stark ausgeprägte Bewusstseinsstörung hatten, spielt in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle. In der vorliegenden Studie zeigt der Rankin-Score bei Entlassung zwar nicht signifikant ein viel besseres Ergebnis, jedoch muss berücksichtigt werden, dass doch einige Patienten der CAA-Gruppe von einer frühzeitigen operativen Behandlung profitiert haben, zwar mit einer neurologischen Beeinträchtigung das Krankenhaus verließen, aber diese für manche Patienten deutlich verbessert werden konnte.



## 5.12 Ausblick

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, um die Indikation für einen chirurgischen Eingriff bei einer CAA geschuldeten ICB zu stellen, braucht es viel Erfahrung und Fingerspitzengefühl des Operateurs. Jeder Patient sollte gründlich auf den Nutzen der Operation überprüft werden, aber auch die Patienten, welche in einem guten Bewusstseinszustand sind und eine für den Operateur gut zugängliche Blutung haben, sollten am Ende nicht in ein Raster fallen, in dem man verallgemeinernd Patienten mit einer CAA verschuldeten ICB nicht operiert, wie es in mancher Fachliteratur beschrieben wurde. Da die Bevölkerung auch mit neueren medizinischen Möglichkeiten älter wird und der Schlaganfall immer ein fürchterliches einschneidendes Ereignis im Leben eines jeden Einzelnen bedeutet, ist die weitere Forschung an einer Krankheit wie zerebraler Amyloidangiopathie, welche überwiegend die ältere Bevölkerung betrifft, unabdingbar. Die zerebrale Amyloidangiopathie muss wie eigentlich alle Krankheiten in seinem ganzen Umfang untersucht und verstanden werden um sie auch in Zukunft besser behandeln zu können.

Die CAA ist klinisch, bildmorphologisch, histopathologisch, pathophysiologisch, als auch in der Therapie der einzelnen Patienten ein komplexes und noch nicht ganz verstandenes Krankheitsbild des älteren Menschen. Es kann generell keine Aussage getroffen werden, ob ein Patient mit einer ICB mit V.a. eine CAA direkt operiert werden sollte oder doch eine konservative Therapie grundsätzlich anzustreben ist. Das grundsätzliche Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Komplexität der Erkrankung, so wie einen möglichen Behandlungsansatz für eine bestimmte Patientengruppe zu erläutern und auf der Basis dieser Ergebnisse eine Motivation für weitere Forschungen an der Krankheit zerebrale Amyloidangiopathie, zu schaffen, um in Zukunft eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Akiyama H, Mori H, Sahara N, Kondo H, Ikeda K, Nishimura T, Oda T, McGeer PL (1997) Variable deposition of amyloid beta-protein (A beta) with the carboxy-terminus that ends at residue valine40 (A beta 40) in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease: a double-labeling immunohistochemical study with antibodies specific for Abeta 40 and the A beta that ends at residues alanine42 / threonine 43 (A beta 42). *Neurochem Res* 22:1499-506 DOI:10.1023/a:1021910729963.
2. Auriel E, Greenberg, S, M (2012) The pathophysiology and clinical presentation of cerebral amyloid angiopathy. *Current atherosclerosis reports* 14: 343–350 DOI:10.1007/s11883-012-0254-z.
3. Biffi, Alessandro (2022): Main features of hereditary cerebral amyloid angiopathies: A systematic review. In: *Cerebral circulation – cognition and behavior* 3, S. 100124. DOI: 10.1016/j.cccb.2022.100124.
4. Bornebroek M, Haan J, Maat-Schieman M L, van Duinen, S G. Roos R A (1996) Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type (HCHWA-D) A review of clinical, radiologic and genetic aspects. *Brain pathology* 6:111–114 DOI: 10.1111/j.1750-3639.1996.tb00793.x.
5. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE., Tomsick T, Huster G (1993) Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 24:987-93 DOI: 10.1161/01.str.24.7.987.
6. Brotmann DJ, Eberhart CG, Burger PC, McArthur JC, Hellmann DB (2000) Primary angiitis of the central nervous system and Alzheimer's disease: clinically and pathologically evident in a single patient. *J Rheumatol* 27:2935-2937
7. Calhoun ME, Burgermeister P, Phinney AL, Stalder M, Tolnay M,

- Wiederhold KH, Abramowski D, Sturchler- Pierrat C, Sommer B, Staufenbiel M, Jucker M (1999) Neuronal overexpression of mutant amyloid precursor protein results in prominent deposition of cerebrovascular amyloid. Proc Natl Acad Sci 96:14088-93 Doi: 10.1073/pnas.96.24.14088.
8. Calviere L, Viguier A, Patsoura S, Rousseau V, Albucher, J-F, Planton, M, Pariente J, Cognard C, Olivot J-M, Bonneville F, Raposo N. (2019) Risk of Intracerebral Hemorrhage and Mortality After Convexity Subarachnoid Hemorrhage in Cerebral Amyloid Angiopathy. Stroke 50:2562-2564 DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026244.
9. Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, Synek B, Barber PA (2011) Cerebral Cerebral amyloid angiopathy related Inflammation: three case reports and a review. J Neurol NeurosurgPsychiatr 2011:20-6 DOI: 10.1136/jnnp.2009.204180.
10. Deane R, Sagare A, Hamm K, Parisi M, Lane S, Finn MB, Holtzman DM, Zlokovic BV (2008) apoE isoform-specific disruption of amyloid beta peptide clearance from mouse brain. J Clin Invest 118:4002-13 DOI: 10.1172/JCI36663.
11. DeReuck J (2019) The Impact of cerebral Amyloid Angiopathy in various neurodegenerative Dementia Syndromes: A neuropathological Study. Neurol Res Int 2019:1-5 DOI: 10.1155/2019/7247325.
12. Elnekeidy AE, Yehia A, Elfatraty Amr (2014) Importance of susceptibility weighted imaging (SWI) in management of cerebro-vascular strokes (CVS). Alexandria J. Med 50:83-91 DOI: 10.1016/J.ajme.2013.05.00
13. Eng JA, Frosch MP, Choi K, Rebeck GW, Greenberg SM. (2008) Clinical manifestation of cerebral amyloid angiopathy related inflammation. Ann Neurol 55:250-56 DOI:10.1002/ana.10810.

14. Fagan AM, Head D, Shah AR, Marcus D, Mintun Mark; Morris JC, Holtzman DM. (2009) Decreased CSF A $\beta$ 42 correlates with brain atrophy in cognitively normal elderly. *Ann Neurol* 65:176-83 Doi: 10.1002/ana.21559.
15. Gallinat, J, Möller HJ, Moser RL, Hegerl U (1999) Das postoperative Delir. Risikofaktoren, Prophylaxe und Therapie. *Anaesthesist* 48:507-518 DOI: 10.1007/s001010050741.
16. Gautschi, O. P.; Stienen, M. N.; Kotowski, M.; Cadosch, D.; Schaller, K. (2011) Intrazerebrale Blutung - wann ist eine chirurgische Behandlung sinnvoll? *Praxis* 15: 899-909 DOI: 10.1024/1661-8157/a000612.
17. Grinberg LT, Thal DR (2010) Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol* 119:277-90. DOI: 10.1007/s00401-010-0652-7.
18. Haacke EM, Xu Y, N Cheng YC, Reichenbach JR (2004) Susceptibility weighted imaging (SWI) DOI: 10.1002/mrm.20198
19. Haußmann R, Homeyer P, Donix M, Linn J (2021) Aktuelle Befunde zur Koinzidenz von zerebraler Amyloidangiopathie und Alzheimer-Erkrankung. *Der Nervenarzt* 93:605-11 DOI: 10.1007/s00115-021-01213-x.
20. Huttner HB, Kuramatsu JB (2017) Aktuelle Therapieziele bei intrazerebralen Blutungen. *Intensivmedizin und Notfallmedizin* 112: 695-702 DOI: 10.1007/s00063-017-0361-2.
21. Lee JH, Bacskai BJ, Ayata C (2012) Genetic animal models of cerebral vasculopathies. *Progress in molecular biology and translational science* 105:25-55 DOI: 10.1016/B978-0-12-394596-9.00002-0.
22. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, van Buchem MA, Bruckmann H, Greenberg SM (2010) Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 74:1346-50 DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181dad605.

23. Lue LF, Kuo YM, Roher AE, Brachova L, Shen Y, Sue L, Beach T, Kurth JH, Rydel RE, Rogers J (1999) Soluble Amyloid  $\beta$  Peptide Concentration as a Predictor of Synaptic Change in Alzheimer's Disease. *American Journal of Pathology* 155:853-862 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65184-X.
24. Matz, Oliver; Arndt, Andre; Litmathe, Jens; Dafotakis, Manuel; Block, Frank (2018) Risikofaktoren für hypertensive und zerebrale Amyloidangiopathie-assoziierte intracerebrale Blutungen: ein retrospektiver Vergleich. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 86:763-69 DOI: 10.1055/a-0732-5523.
25. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Teasdale, Graham M.; Hope, D. Terence et al. (2005a) Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH II): a randomised trial. *Lancet* 382:397-408 DOI: 10.1016/S0140-6736(05) 17826-X.
26. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, Karimi A, Shaw MDM, Barer DH and STICH-Investigators (2005) Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 365:387-397 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17826-X.
27. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM (2013) Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomized trial. *Lancet* 382:397-408 DOI: 10.1016/S0140-6736 (13) 60986-1.

28. Morris AWJ (2015) The pathway of Elimination of Amyloid Beta from the Brain: Significance for the pathogenesis of Alzheimer disease and cerebral amyloid angiopathy. A thesis submitted for the degree of Doctor of Philosophy, September 2015. University of Southampton. Pages 1-178.
29. O'Brien RJ, Wong PC (2011) Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annual review of neuroscience* 34:185-204 DOI: 10.1146/annurev-neuro-061010-113613.
30. Qureshi AI, Suri MF, Ostrow PT. (2003) Apoptosis as a form of cell death in intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery*. 2003; 52:1041–47. [PubMed: 12699545]
31. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. (2009) Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 373: 1632-44 DOI: 10. 1016/S0140-6736(09)60371-8.
32. Reuck, Jacques de (2019): The Impact of Cerebral Amyloid Angiopathy in Various Neurodegenerative Dementia Syndromes: A Neuropathological Study. In: *Neurology research international* 2019, S. 7247325. DOI: 10.1155/2019/7247325.
33. Sacco RL, Boden-Albala B, Gan R, Chen X, Kargman DE, Shea S, Paik MC, Hauser WA (1998) Stroke incidence among white, black, and Hispanic residents of an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Am J Epidemiol* 147:259-68 DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009445.
34. Sahni R, Weinberger J (2007) Management of intracerebral hemorrhage. *Vasc Health Risk Manag* 3:701-9 PMID:PMC2291314.
35. Saklad M (1941) Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology* 2:281-84
36. Samarasekera N, Smith C, Rustam Al-Shahi Salman (2012): The association between cerebral amyloid angiopathy and intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J neurol neurosurg, psychiatry* 83:275-281 DOI: 10.1136/jnnp-2011-300371.

37. Schaumberg J, Trauscheid M, Eckert B, Petersen D, Schulz-Schaeffer W, Röther J, Heide W (2018) Zerebrale Amyloidangiopathie assoziiert mit inflammation. *Der Nervenarzt* 89:682-91 DOI: 10.1007/s00115-017-0469-x.
38. Scholz W, Niet D, (1938) Studien zur Pathologie der Hirngefäße I. Fibrose und Hyalinosedoi.org/10.1007/BF02890988
39. Scholz W (1938) Studien zur Pathologie der Hirngefäße II. In: *Z. f. d. g. Neur. u. Psych.* 162 (1), 694–715. DOI: 10.1007/BF02890989.
40. Schöberl F, Eren OE, Wollenweber FA, Kraus T, Kellert L (2016) Die sporadische zerebrale Amyloidangiopathie - eine aktuelle Übersicht mit klinischen Fallbeispielen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 84:534-41. DOI: 10.1055/s-0042-109537.
37. Sorimachi K, Craik DJ (1994) Structure determination of extracellular fragments of amyloid proteins involved in Alzheimer`s disease and Dutch-type hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis. *Eur J Biochem* 219:237-51 DOI: 10.1111/j.1432-1033.1994.tb19935.x.
38. Takebayashi S, Kaneko M (1983) Electron microscopic studies of ruptured arteries in hypertensive intracerebral hemorrhage. *Stroke* 14:28-36 DOI: 10.1161/01.str.14.1.28.
39. Teasdale G, Jennett B (1974) Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2:81-84. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)-91-639-0.
40. Thal DR, Griffin WST, de Vos RAI, Ghebremedhin E (2008) Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer`s disease. *Acta Neuropathol* 115:599-609 DOI: 10.1007/s00401-008-0366-2.
41. Van Broeckhoven C, Haan J, Bakker E, Hardy JA, Van Hul W, Wehnert A, Van der Vlies MV, Roos RA (1990) Amyloid beta protein precursor gene and

hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis. *Science* 248:1120-22

DOI: 10.1126/science.1971458.

42. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, Vvan Gijn J (1988)

Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients.

*Stroke* 19:604-7 DOI: 10.1161/01.str.19.5.604.

43. Viswanathan A, Greenberg SM (2011) Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol* 70:871-80 DOI: 10.1002/ana.22516.

44. Winter Y, Dodel R, Haacke C, Schaeg M, Schöffski O, Oertel W, Back T (2008) Kostenstruktur der Schlaganfallbehandlung in Deutschland. *Neuro Rehabil* 14:59-65

45. Yamada M (2000) Cerebral amyloid angiopathy: an overview. *Neuropathology* 20:8-22 DOI: 10.1046/j.1440-1789.2000.00268.x.



## 7 Publikation:

**Arbeitstagung Neurointensivmedizin (ANIM) 2019 Berlin:**

**Beta-Amyloid-assoziierte-Angiitis (ABRA) Ein weggehexter Tumor?**

Jacek Szczygielski, Akos Csokonay, Julian Friedlein, Benedikt Burkhardt, Joachim Oertel,  
Walter Schulz-Schaeffer

## 8 Danksagung

Ich danke meinem Betreuer der Arbeit PD. Dr. med. Jacek Szczygielski, der über Jahre hinweg mich bei diesem Thema begleitet hat. Die Zusammenarbeit mit ihm war auf einer freundschaftlichen Ebene immer sehr angenehm. Die Arbeit mit ihm werde ich nie vergessen.

Weiterer Dank gilt meinem Großvater Günther Schendzielorz und meinen Eltern, Margareta und Ernst Friedlein. Ohne sie wäre ein Medizinstudium nicht möglich gewesen.

„Besonderer“ Dank gilt meinem Freund Daniel Röhrich, dessen Bettcouch ich über Wochen in Beschlag genommen habe. Seine Gastfreundschaft und die der WG brachte mir viel Motivation zum Abschließen der Arbeit.

Ein weiterer Dank gilt meiner Frau Maia und meiner Tochter Mila, die meine Arbeit immer unterstützten.

9 Lebenslauf: Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der  
Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation  
nicht veröffentlicht.