

Aus der Neurologischen Klinik,  
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. Klaus Faßbender

# **Klinischer Langzeitverlauf und Lebensqualität von Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2024

vorgelegt von: Anja Sophie Heckel  
geb. am: 19.12.1998 in Bonn-Duisdorf

Tag der Promotion: 10.10.2024

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Klaus Faßbender

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Böhm

## **Widmung**

*Für meine Familie*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	6
<b>2</b>	<b>Zusammenfassung</b>	9
	2.1 deutsche Zusammenfassung	9
	2.2 Abstract	10
<b>3</b>	<b>Einleitung</b>	11
	3.1 Definition und Einteilung zerebraler Vaskulitiden	11
	3.2 Epidemiologie, Pathogenese, Symptomatik und Diagnosekriterien der einzelnen Vaskulitiden	12
	3.2.1 Riesenzellerteriitis (RZA)	13
	3.2.2 ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)	14
	3.2.2.1 Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)	15
	3.2.2.2 Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)	16
	3.2.3 Primäre Angiitis des zentralen Nervensystems (PACNS)	17
	3.2.3.1 Beta-Amyloid-assoziierte Angiitis (ABRA)	18
	3.2.4 Sjögren-Syndrom	19
	3.2.5 Infektiöse zerebrale Vaskulitis	20
	3.2.6 Paraneoplastische Vaskulitis	20
	3.3 Diagnostik und Differentialdiagnosen zerebraler Vaskulitiden	21
	3.4 Therapieansätze zerebraler Vaskulitiden und Nebenwirkungen	22
	3.5 Langzeitverlauf und Prognose zerebraler Vaskulitiden	26
	3.6 Ziel und Relevanz der Arbeit	27
<b>4</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	28
	4.1 Patientenauswahl, Einschlusskriterien und Studienpopulation	28
	4.2 Datenerhebung und Durchführung der Studie	30
	4.3 Fragebögen und Skalen	31
	4.3.1 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)	32
	4.3.2 Modified Rankin Scale (mRS)	32
	4.3.3 Mini Mental Status Test (MMST)	33
	4.3.4 Hamilton Depression Scale (HAMD)	33
	4.3.5 Barthel-Index (BI)	33
	4.3.6 Short-Form-8 Health Survey (SF-8)	34
	4.3.7 Zusatzfragen	35
	4.4 statistische Auswertung	35
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	36
	5.1 Patientenpopulation	36

5.2 Beobachtungszeitraum und Zusatzfragen .....	39
5.3 Klinischer Langzeitverlauf .....	41
5.3.1 Ergebnisse der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) .....	41
5.3.2 Ergebnisse der modified Rankin Scale (mRS) .....	42
5.3.3 Ergebnisse des Mini Mental Status Tests (MMST) .....	47
5.3.4 Ergebnisse der Hamilton Depression Scale (HAMD-7) .....	48
5.3.5 Ergebnisse des Barthel-Indexes (BI) .....	49
5.4 Lebensqualität (SF-8) .....	50
5.5 Überlebensanalyse .....	53
5.6 Rezidive .....	58
5.7 Symptomatik .....	60
5.8 Diagnostik .....	61
5.9 Therapien und ihre Nebenwirkungen .....	62
<b>6 Diskussion .....</b>	<b>65</b>
6.1 Aktuelle Datenlage der Literatur .....	65
6.2 Demographische Patientendaten .....	67
6.3 Klinischer Langzeitverlauf .....	68
6.3.1 Diskussion der Ergebnisse der National Institutes of Health Stroke Scale .....	70
6.3.2 Diskussion der Ergebnisse der modified Rankin Scale .....	72
6.3.3 Diskussion der Ergebnisse des Mini Mental Status Tests .....	75
6.3.4 Diskussion der Ergebnisse der Hamilton Depression Scale .....	77
6.3.5 Diskussion der Ergebnisse des Barthel-Indexes .....	79
6.4 Diskussion der Lebensqualität .....	80
6.5 Diskussion des Langzeitüberlebens .....	87
6.6 Diskussion der Rezidivraten .....	89
6.7 Diskussion der Prognosefaktoren .....	92
6.8 Grenzen und Einschränkungen der Studie .....	97
6.9 Schlussfolgerung und Ausblick .....	98
<b>7 Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>101</b>
<b>8 Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>102</b>
<b>9 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>103</b>
<b>10 Danksagung .....</b>	<b>113</b>
<b>11 Lebenslauf .....</b>	<b>114</b>
<b>12 Anhang .....</b>	<b>115</b>

# 1 Abkürzungsverzeichnis

AAV = ANCA-assoziierte Vaskulitis

ABRA =  $\beta$ -Amyloid-assoziierte Angiitis

ACR = American College of Rheumatology

A. H. = Anja Heckel

AION = anteriore ischämische Optikusneuropathie

ANA = Antinukleäre Antikörpern

ANCA = Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper

AZA = Azathioprin

BI = Barthel-Index

BP = Schmerzen (engl. Bodily Pain)

BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit

CAA = cerebral amyloid angiopathy

CAA-RI = cerebral amyloid angiopathy–related inflammation

c-ANCA = ANCA mit cytoplasmatischem Antigen (auch PR3-ANCA gegen Proteinase 3)

CrP = C-reaktives Protein

CT = Computertomographie

CTA = Computertomographische Angiographie

CYC = Cyclophosphamid

d = Tag (engl. day)

DSA = digitale Subtraktionsangiographie

EGPA = Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis

EULAR = European Alliance of Associations for Rheumatology

GC = Glucocorticoide

GH = Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (engl. General Health)

GPA = Granulomatose mit Polyangiitis

HAMD-7 = Hamilton Depression Scale

HIV = Humanes Immundefizienz-Virus

i.v. = intravenös

kg = Kilogramm

KG = Körpergewicht

KOF = Körperoberfläche

NBS = Norm-Based Standardisation

NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale

M. = Morbus

MCS = Summenskala der psychischen Gesundheit (engl. mental health component summary score)

MH = seelisches Wohlbefinden (engl. Mental Health)

MMST = Mini Mental Status Test

MPA = Mikroskopische Polyangiitis

MRA = Magnetresonanztomographie

mRS = modified Rankin Scale

MRT = Magnetresonanztomographie

MTX = Methotrexat

o.g. = oben genannt

P. = Punkt/e

PACNS = primäre Angiitis des zentralen Nervensystems

p-ANCA = ANCA mit perinukleärem Antigen (auch MPO-ANCA gegen Myeloperoxidase)

PCR = Polymerase-Kettenreaktion (engl. polymerase chain reaction)

PCS = Summenskala der körperlichen Gesundheit (engl. physical health component summary score)

PET-CT = Positronen-Emissions-Tomographie

PF = körperliche Funktionsfähigkeit (engl. Physical Functioning)

PHQ-9 = engl. Patient Health Questionnaire-9

PMR = Polymyalgia Rheumatica

p.o. = per os

RCVS = reversibles Vasokonstriktionssyndrom

RE = Einschränkung der Rollenfunktion aufgrund seelischer Probleme (engl. Role Emotional)

RKI = Robert Koch Institut

RP = Einschränkung der Rollenfunktion aufgrund körperlicher Probleme (engl. Role Physical)

RTX = Rituximab

RZA = Riesenzellarteriitis

SSA(Ro)-Antikörper = Sjögren-Syndrom Antigen A (die ersten beiden Buchstaben eines Patientennamens) - Antikörper

SSB(La)-Antikörper = Sjögren-Syndrom Antigen B (die ersten beiden Buchstaben eines Patientennamens) - Antikörper

SF = soziale Funktionsfähigkeit (engl. Social Functioning)

SF-8 = Short-Form-8 Health Survey

SPSS = Statistical Package für Social Sciences - Statistikprogramm

TIA = transitorische ischämische Attacke

TOC = Tocilizumab

u.Ä. = und Ähnliche

VT = Vitalität (engl. Vitality)

VZV = Varizella-Zoster-Virus

ZNS = zentrales Nervensystem

\*: Mann-Whitney-U-Test

\*\* : exakter Test nach Fisher

\*\*\*: t-Test für 2 unabhängige Stichproben

° : McNemar-Test

\$: Vorzeichentest

&: Wilcoxon-Test

%: Log-Rank-Test



## 2 Zusammenfassung

### 2.1 Deutsche Zusammenfassung

**Zielsetzung:** Zerebrale Vaskulitiden sind eine heterogene Gruppe an Erkrankungen, die durch eine Entzündung der zerebralen Gefäße zu schweren funktionellen und kognitiven Defiziten führen können. Derzeit existieren nur wenige Studien über den Langzeitverlauf dieser chronischen Erkrankungen. Ziel dieser Arbeit war es, den klinischen Langzeitverlauf mit einem Schwerpunkt auf der Lebensqualität von Patienten und Patientinnen mit zerebralen Vaskulitiden prospektiv zu untersuchen.

**Methoden:** Die Studie wurde von der Ethikkommission Saarbrücken genehmigt. Anhand von festgelegten Einschlusskriterien und ICD10-Diagnoseschlüsseln wurde eine Suche in der Datenbank „SAP“ der Universitätsklinik Homburg vorgenommen. Alle passenden Patienten und Patientinnen, die im Zeitraum von 01/2015 bis 12/2020 mit einer zerebralen Vaskulitis diagnostiziert oder behandelt wurden, wurden über die Studienteilnahme informiert. Nach telefonischer Kontaktaufnahme wurde ein persönlicher Besuchstermin vereinbart, an dem, bei vorliegender Einwilligung in die Studienteilnahme, neben Interviewfragen auch eine kurze klinisch-neurologische Untersuchung erfolgte. Durch den persönlichen Besuch einer geschulten Untersucherin (A. H.) und die prospektive Datenerhebung konnte eine höhere Evidenzklasse als in vergleichbaren Studien erreicht werden. Methodisch wurden folgende Fragebögen eingesetzt: modified Rankin Scale (mRS), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Mini Mental Status Test (MMST), Hamilton Depression Scale (HAMD-7), Barthel-Index (BI) und Short-Form-8 Health Survey (SF-8). Die statistische Auswertung wurde mit „IBM SPSS Statistics“ für Windows in der Version 28.0.1.0 durchgeführt.

**Ergebnisse:** 48 Patienten und Patientinnen konnten in die Studie eingeschlossen werden. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Diagnosegruppen aufgeteilt: „zerebrale Vaskulitis u.Ä.“ (n = 19) und „Riesenzellarteriitis“ (n = 29). Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 4,58 Jahre. 25 % verstarben im Laufe des Beobachtungszeitraums und die Rezidivrate lag bei 39,6 %. Insgesamt wiesen die Patienten und Patientinnen einen guten funktionellen Outcome, gemessen anhand der NIHSS, der mRS und des BI auf. Demenzen traten nur selten auf, während ca. 30 % an einer Depression litten. Die Lebensqualität sank im Laufe des Beobachtungszeitraums, insbesondere innerhalb der körperlichen Domänen ab. Positive Prognosefaktoren waren die Kombination aus Induktions- und Erhaltungstherapie, sowie die kombinierte Gabe von Glucocorticoiden und Cyclophosphamid. Negative Prognosefaktoren waren das initiale Vorhandensein von Kopfschmerzen, das männliche Geschlecht und eine initiale mRS  $\leq 2$ .

**Schlussfolgerung:** Zerebrale Vaskulitiden sind chronische Erkrankungen, die sich sehr divers präsentieren können. Der funktionelle Outcome von Betroffenen ist günstig, jedoch ist die Lebensqualität niedriger als in der Allgemeinbevölkerung

## 2.2 Abstract

### **Clinical long-term outcome and quality of life of patients with cerebral vasculitis**

**Objective:** Cerebral vasculitides are a heterogenous group of diseases that can induce severe functional and cognitive deficits due to inflammation of cerebral blood vessels. Currently, only a few studies exist on the long-term outcome of these chronic diseases. The objective of this study was to prospectively investigate the clinical long-term outcome with a focus on the quality of life of patients with cerebral vasculitides.

**Methods:** The study was permitted by the Ethics Committee Saarbrücken. Based on defined inclusion criteria and ICD-10 diagnosis codes, a search was performed in the database "SAP" of the University Hospital Homburg. All suitable patients, who were diagnosed or treated with cerebral vasculitis between 01/2015 and 12/2020, were informed about the participation in the study. After contacting them by telephone, a face-to-face visit was appointed, at which, if informed consent for the study participation was obtained, a brief clinical neurological examination was performed in addition to interview questions. Due to the personal visit by a trained investigator (A. H.) and the prospective data collection, a higher evidence class than in comparable studies was achieved. The following methods and questionnaires were used: modified Rankin Scale (mRS), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Mini Mental Status Test (MMST), Hamilton Depression Scale (HAM-D-7), Barthel-Index (BI) und Short-Form-8 Health Survey (SF-8). The statistical analysis was performed by using "IBM SPSS Statistics" for Windows in the version 28.0.1.0.

**Results:** 48 patients were included in the study. The patient population was divided into two diagnostic groups: "cerebral vasculitis and similar" (n = 19) and "giant cell arteritis" (n = 29). The mean observation period was 4.58 years. 25 % died during the observation period and the relapse rate was 39.6 %. Overall, patients had a good functional outcome as measured by NIHSS, mRS and BI. Dementias occurred rarely, but approximately 30 % suffered from depression. The quality of life declined over the observation period, especially within the physical domains. Positive prognostic factors were the combination of induction and maintenance therapy, and the combination of glucocorticoids and cyclophosphamide. Negative prognostic factors were the initial presence of headache, male sex and an initial mRS  $\leq 2$ .

**Conclusion:** Cerebral vasculitis are chronic diseases that can present with very diverse symptoms. The functional outcome of patients is favourable, but the quality of life is lower than in the general population.

## **2 Einleitung**

### **3.1 Definition und Einteilung der Vaskulitiden**

Zerebrale Vaskulitiden wurden 1952 erstmals als eigenständige Erkrankungsgruppe von Newman und Wolf beschrieben [21]. Wenige Jahre später veröffentlichten Cravioto und Feigin ebenfalls zwei Patientenfälle von nicht infektiöser granulomatöser Angiitis [8]. Bei Vaskulitiden im Allgemeinen handelt es sich um eine Entzündung von Blutgefäßen, die sowohl einzelne Organe, wie beispielsweise das Gehirn, die Nieren, die Lunge oder die Haut als auch Gefäße des gesamten Körpers im Rahmen einer systemischen Vaskulitis betreffen können. Zerebrale Vaskulitiden im Speziellen sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, bei denen es durch die Entzündung von Hirngefäßen zu neurologischen Ausfallerscheinungen und schlaganfallähnlichen Symptomen kommen kann. Sie können sowohl das zentrale als auch das periphere Nervensystem betreffen. In dieser Arbeit wurde der Fokus auf Vaskulitiden des zentralen Nervensystems gerichtet, sodass der Begriff „zerebrale Vaskulitis“ vor allem die des zentralen Nervensystems umfasst.

Vaskulitiden können in primäre und sekundäre Vaskulitiden eingeteilt werden [126]. Zu den primären Vaskulitiden zählen eine Vielzahl an rheumatischen Erkrankungen, die mit einer Entzündung der Gefäßwände einhergehen. Sie werden in der Chapel Hill Konsensuskonferenz anhand der Größe beteiligter Blutgefäße eingeteilt [65]. Es können drei verschiedene Gruppen unterschieden werden. Zu den großen Gefäßen zählen die Aorta und ihre Abgänge, während zu den mittelgroßen Gefäßen die viszerale Gefäße mit ihren Abgängen und zu den kleinen Gefäßen kleine Arterien, Arteriolen, Kapillaren, Venolen und kleine Venen gehören [65]. Sekundäre Vaskulitiden dagegen treten im Rahmen anderer Erkrankungen, wie Autoimmunerkrankungen, Infektionen oder Neoplasien auf.

In nachfolgender Tabelle findet sich ein Überblick über die Einteilung der Vaskulitiden. Diese ist angelehnt an die Einteilung der Chapel Hill Konsensuskonferenz von 2012:

Primäre Vaskulitis	Erkrankungen
Vaskulitiden großer Gefäße	Takayasu-Arteriitis (TKA) Riesenzellarteriitis (RZA)
Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße	Polyarteriitis nodosa (PAN) Morbus Kawasaki
Vaskulitiden kleiner Gefäße	ANCA-assoziierte Vaskulitiden Mikroskopische Polyangiitis (MPA) Granulomatose mit Polyangiitis (M. Wegener) (GPA) Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom) (EGPA)  Immunkomplex-Vaskulitiden Anti-GBM-Erkrankung (Goodpasture-Syndrom) Kryoglobulinämische Vaskulitis IgA-Vaskulitis (Purpura-Schönlein-Henoch) Hypokomplementämische urtikarielle Vaskulitis (Anti-C1q-Vaskulitis)
Vaskulitiden variabler Gefäßgrößen	Morbus Behcet Cogan-Syndrom
Vaskulitiden eines Organs	Kutane leukozytoklastische Vaskulitis Kutane Vaskulitis Primäre Angiitis des zentralen Nervensystems (engl. primary angiitis of the central nervous system (PACNS)) Aortitis Beta-Amyloid-assoziierte Angiitis (engl. amyloid-beta related angiitis (ABRA))
Sekundäre Vaskulitis	Erkrankungen
Vaskulitiden in Assoziation mit einer Systemerkrankung	Lupus Vaskulitis (SLE) Rheumatoide Vaskulitis Sjögren-Syndrom u.a.
Vaskulitiden in Assoziation mit vorausgehender Ätiologie	Vaskulitis bei Hepatitis C Virus Infektion Hepatitis B Virus Infektion Syphilis Varizella-Zoster-Virus Infektion u.a. Medikamenteninduzierte Vaskulitis Paraneoplastische Vaskulitis

**Tabelle 1: Nomenklatur modifiziert nach der revidierten internationalen Chapel Hill Konsensuskonferenz 2012 [7,65]**

### 3.2 Epidemiologie, Pathogenese, Symptomatik und Diagnosekriterien der einzelnen Vaskulitiden

Da zerebrale Vaskulitiden eine sehr heterogene Gruppe an Erkrankungen sind, unterscheiden sie sich auch in Epidemiologie und Pathogenese. Klinisch äußern sich zerebrale Vaskulitiden meist mit unspezifischen Symptomen, die auf Ischämien, Blutungen oder tumorartige Läsionen zurückzuführen sind. Eines der häufigsten Symptome zerebraler Vaskulitiden sind die Kopfschmerzen. Des Weiteren können fokal-neurologische Defizite, wie

Aphasien oder Dysarthrien, Dysphagie, sensible und/oder motorische Hemisymptomatik, Hirnnervenausfälle und Schwindel auftreten. Außerdem kann es zu kognitiven Defiziten, epileptischen Krampfanfällen, Seh-, Geruchs- und Gehörstörungen kommen [9,14]. Vor allem bei rheumatischen Grunderkrankungen sind unspezifische generalisierte Symptome, wie Abgeschlagenheit und Fieber zu finden. Bei Beteiligung des peripheren Nervensystems können beispielsweise Polyneuropathien auftreten [14]. Die Symptomatik variiert je nach Vaskulitis.

Für die einzelnen Vaskulitiden wurden individuell verschiedene Diagnosekriterien festgelegt. Auf nachfolgende sieben Vaskulitiden mit zerebraler Beteiligung wird näher eingegangen, da diese bei den Patienten und Patientinnen der zugrunde liegenden Studie diagnostiziert wurden. Es wurden Patienten und Patientinnen mit Riesenzellerarteriitis (RZA), mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA), mit Granulomatose mit Polyangiitis (GPA), sowie Patienten und Patientinnen mit einer primären Angiitis des zentralen Nervensystems (PACNS) eingeschlossen. Als sekundäre Vaskulitis mit zerebraler Beteiligung wurden Patienten und Patientinnen mit Sjögren-Syndrom, paraneoplastischer zerebraler Vaskulitis und mit einer infektiösen zerebralen Vaskulitis eingeschlossen.

### **3.2.1 Riesenzellerarteriitis (RZA)**

Die Riesenzellerarteriitis (früher „Arteriitis temporalis“ oder „Morbus Horton“) ist eine häufige Erkrankung, die vor allem Patienten und Patientinnen im höheren Lebensalter und Frauen betrifft [93]. Die Inzidenz liegt bei Patienten und Patientinnen über 50 Jahren bei 15-25/ 100 000 Einwohner pro Jahr [67]. Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Inzidenz der Riesenzellerarteriitiden [93]. Interessanterweise konnte jedoch bisher keine Verbindung zur insgesamt steigenden Altersverteilung in der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen werden [93]. In der nachfolgenden Arbeit wird ausschließlich der Begriff „Riesenzellerarteriitis“ verwendet, da der Begriff „Arteriitis temporalis“ als veraltet gilt. Neben der Arteria temporalis können auch andere Arterien von der Riesenzellerarteriitis betroffen sein [14,74]. Rund 2/3 aller betroffenen Patienten und Patientinnen sind weiblich [9]. Der genaue Pathomechanismus ist noch nicht vollständig aufgeklärt [9]. Jedoch spielen aktivierte CD4+ T-Zellen und die namensgebenden Riesenzellen eine zentrale Rolle [9,122]. Über eine Aktivierung von dendritischen Zellen in der Adventitia werden T-Zellen und Makrophagen aktiviert, die gemeinsam zur Granulombildung führen [9,122]. Dadurch kommt es zu einer raschen Intimaproliferation, die zu Stenosen und nachfolgend zu Ischämien führen kann [9,122]. Als Besonderheit im Vergleich zu anderen Vaskulitiden kommt es bei der Riesenzellerarteriitis nicht zu Gefäßwandnekrosen [9,122].

Die klassische Symptomtrias der Riesenzellerarteriitis besteht aus bohrend-drückenden Kopfschmerzen, Sehstörungen und Claudicatio masticatoria [9,14]. Die Sehstörungen

können zum einen vorübergehend als Amaurosis fugax und zum anderen irreversibel als anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION) vorkommen [9,14]. Dies kann zum Verlust von Teilen bis hin zum gesamten Gesichtsfeld eines oder beider Augen führen und somit im schlimmsten Fall eine vollständige Erblindung der Betroffenen hervorrufen [14]. Eine Claudicatio masticatoria wird durch den Befall der A. carotis externa, sowie ihren Ästen für die Versorgung der Massetermuskulatur, hervorgerufen [69]. Dies führt vor allem beim Kauen zu einer Ischämie der Massetermuskulatur und dadurch hervorgerufen zu Schmerzen im Bereich der Schläfe [69]. Neben dieser typischen Symptomatik kann es weiterführend zu einer sogenannten „Kiefersperre“ kommen [69]. Als initiale Symptomatik der Riesenzellerarteriitis wird eine B-Symptomatik, mit Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, sowie Inappetenz und Abgeschlagenheit beschrieben [9]. Bei ca. 40 % der Patienten und Patientinnen können zudem Symptome der Polymyalgia rheumatica (PMR) auftreten [14]. Dazu zählen Schmerzen in Schulter- und Beckengürtel, sowie eine Morgensteifigkeit der Gelenke [9,14]. Auch intrakranielle Gefäße können von der Riesenzellerarteriitis betroffen sein und somit beispielsweise zu vertebrobasilären Ischämien führen [17].

Drei der folgenden fünf diagnostischen Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) von 1990 müssen erfüllt sein, um die Diagnose der Riesenzellerarteriitis stellen zu können [9]:

1. Alter bei Erkrankungsbeginn > 50 Jahre
2. Neu aufgetretene oder lokalisierte Kopfschmerzen mit geändertem Schmerzcharakter
3. Auffälligkeiten an der A. temporalis (Druckdolenz, Pulslosigkeit)
4. Erhöhte BSG > 50 mm/h
5. Biopsie der A. temporalis: Histologischer Nachweis einer Vaskulitis

Die Biopsie der A. temporalis soll die Therapieeinleitung mit hochdosierten Glucocorticoiden nicht verzögern, jedoch wenn möglich innerhalb von drei Tagen, spätestens innerhalb von zwei Wochen nach Therapiebeginn erfolgen [14,122].

Im Februar 2022 veröffentlichte das American College of Rheumatology (ACR) zusammen mit der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) aktualisierte neue Diagnosekriterien für die Riesenzellerarteriitis, die jedoch in dieser Studie noch nicht angewendet werden konnten [98].

### **3.2.2 ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)**

Unter ANCA-assoziierten Vaskulitiden werden nekrotisierende Gefäßentzündungen zusammengefasst, die vor allem mittlere und kleine Gefäße betreffen. Dazu zählen die mikroskopische Polyangiitis (MPA), die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) [65,94]. Charakteristisch für die AAV ist,

dass es nur wenige bis keine Immunkomplexablagerungen in den Gefäßwänden gibt. Namensgebend für die ANCA-assoziierten Vaskulitiden sind Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) [9]. Bei der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) kommen vor allem c-ANCA vor, die gegen die Proteinase 3 gerichtet sind und als ein sehr sensitiver Marker für die Diagnosestellung der GPA gelten [9,14]. Serologische Marker für die mikroskopische Polyangiitis (MPA) sind die c-ANCA, sowie die p-ANCA, die sich gegen die Myeloperoxidase richten [9,14]. Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) ist in 50 % der Fälle mit p-ANCA assoziiert [9,64,65].

Die Inzidenz der AAV beträgt ca. 20/ 1 Mio. Einwohner pro Jahr, während die Prävalenz bei ca. 150/ 1 Mio. Einwohner liegt [59,111,126]. Dabei ist die GPA in Europa und den USA die mit Abstand häufigste ANCA-assoziierte Vaskulitis, gefolgt von der MPA. Die EGPA ist in Europa die seltenste Vaskulitis der drei Genannten [128].

In 80-90 % der Fälle präsentieren sich ANCA-assoziierte Vaskulitiden mit einem pulmorenalen Syndrom, welches durch pulmonale Infiltrate mit Dyspnoe und einer rapid-progressive Glomerulonephritis mit Kreatininanstieg gekennzeichnet ist [14]. Zusätzlich können zentrales und peripheres Nervensystem, Haut, Herz und Gastrointestinaltrakt betroffen sein [14].

In der hier zugrunde liegenden Studie wurden nur Patienten und Patientinnen mit einer EGPA und einer GPA eingeschlossen, sodass sich nachfolgend der Fokus auf diese beiden ANCA-assoziierten Vaskulitiden bezieht.

### **3.2.2.1 Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)**

Bei der Granulomatose mit Polyangiitis, auch „Morbus Wegener“ genannt, handelt es sich um eine granulomatöse Systemerkrankung, die sowohl die oberen Luftwege, die Lunge, die Nieren als auch das ZNS betreffen kann [9,14]. Diese Erkrankung wurde 1936 erstmals von Friedrich Wegener beschrieben [126]. Bei der limitierten Form kommt es durch Granulome in den oberen Luftwegen und Nasennebenhöhlen zu Einengungen, die bis hin zu Kompressionen der Hirnnerven führen können [111]. Weitere Symptome können rote Augen, Exophthalmus, Doppelbilder und eine Sattelnase sein [111]. Eine Beteiligung des ZNS findet sich in 9 % der Fälle und kann zu Schlaganfällen und intrazerebralen Blutungen führen [9,14,63]. In Deutschland zählt die GPA zu den häufigsten ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Die Prävalenz beträgt ca. 58–98/ 1 Mio. Einwohner, während die Inzidenz bei ca. 6-12/ 1 Mio. Einwohner pro Jahr liegt [59,111,116].

Die Ätiologie und Pathogenese der Granulomatose mit Polyangiitis ist noch unbekannt, wobei ein Zusammenhang mit einer chronischen Besiedlung mit *Staphylococcus aureus* diskutiert wird [127].

Zur Diagnosesicherung ist eine Biopsie aus dem betroffenen Organ notwendig, wie beispielsweise aus Niere, Haut, Lunge oder HNO-Bereich. Mittels Immunoassay können bei der limitierten Form in 70 % der Fälle und bei der systemischen Form in 90 % der Fälle cANCA nachgewiesen werden [9,14].

Bei Zutreffen von zwei der vier folgenden ACR-Diagnosekriterien aus dem Jahre 1990 kann die Diagnose „Granulomatose mit Polyangiitis“ gestellt werden [76]:

1. Nasale oder orale Entzündungen oder Ulzera
2. Abnormalitäten im Röntgen-Thorax: Entzündungen, Knoten
3. Mikrohämaturie (> 5 Zellen/  $\mu$ l) oder Erythrozyten im Urin-Sediment
4. Pathologischer Befund der Biopsie: granulomatöse Entzündung der Gefäßwand

Im Rahmen der DCVAS-Studie (engl. Diagnostic and Classification criteria in vasculitis) wurden 2022 neue ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die GPA veröffentlicht [104], die in dieser Arbeit noch nicht angewandt wurden.

### **3.2.2.2 Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)**

Die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, auch als „Churg-Strauss-Syndrom“ bekannt, zählt zu den nekrotisierenden Vaskulitiden, denen meist eine allergische Genese zugrunde liegt. Diese Erkrankung wurde 1951 erstmals von Jacob Churg und Lotte Strauss beschrieben [25]. Die Prävalenz der EGPA beträgt in Deutschland ca. 7–24/ 1 Mio. Einwohner und die Inzidenz liegt bei ca. 0–2/ 1 Mio. Einwohner/Jahr [59,111]. Die Pathogenese der EGPA ist derzeit noch unklar [70]. Sowohl die TH1-Zellen als auch die TH2-Zellen scheinen eine wichtige Rolle zu spielen [70]. Es wird davon ausgegangen, dass die Erkrankung IgE vermittelt abläuft, da es meist zu einer Eosinophilie kommt [70].

Häufig ist eine Beteiligung des respiratorischen Systems vorzufinden, wie beispielsweise ein allergisches Asthma oder Bronchitiden als Erstmanifestation der EGPA [65,70]. Eine renale Beteiligung ist bei der EGPA eher selten. In 75 % der Fälle liegt eine Mononeuritis multiplex, also eine Beteiligung des peripheren Nervensystems, vor [9]. ZNS-Symptome, wie Kopfschmerzen, fokale Ausfälle, Schlaganfälle oder intrakranielle Blutungen kommen in 5-20 % der Fälle vor [26,90].

Im Labor lassen sich in 50 % der Fälle erhöhte pANCA feststellen sowie eine Eosinophilie von > 1500/ $\mu$ l [9,14].

Von den folgenden ACR-Diagnosekriterien aus dem Jahr 1990 müssen vier der sechs Kriterien zutreffen, um eine EGPA diagnostizieren zu können [86]:

1. Asthma bronchiale
2. Eosinophilie > 10 % im Blutplasma



3. Mono- oder Polyneuropathien
4. Nachweis pulmonaler Infiltrate im Röntgen-Thorax
5. Abnormalitäten der Nasennebenhöhlen: Schmerzen oder radiologische Auffälligkeiten
6. Biopsie von Gefäßen mit Nachweis von einer eosinophilen Entzündung

Auch für die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis wurden im März 2022 neue ACR/EULAR-Klassifikationskriterien veröffentlicht [49], die jedoch in dieser Arbeit noch nicht angewandt wurden.

### **3.2.3 Primäre Angiitis des zentralen Nervensystems (PACNS)**

Die primäre Angiitis des zentralen Nervensystems (engl. Primary Angiitis of the CNS (PACNS)) ist eine sehr seltene Erkrankung [112]. Sie ist durch eine granulomatöse Entzündung der Gefäßwände mit und ohne  $\beta$ -Amyloidablagerungen gekennzeichnet und betrifft die kleinen (SV-PACNS = small-vessel PACNS) und die mittelgroßen, ausschließlich zerebralen Gefäße (MV-PACNS = medium-vessel PACNS) [14,57]. Als Unterform der PACNS ist die  $\beta$ -Amyloid-assoziierte Angiitis (ABRA) zu nennen [114]. Die Inzidenz der PACNS liegt bei 2-2,4/ 1 Mio. Einwohner pro Jahr und das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 50 Jahren [43,105].

Die Ätiologie der primären Angiitis des zentralen Nervensystems ist noch ungeklärt. Histologisch sind transmurale lymphozytäre Infiltrate oder fibrinoide Nekrosen der Gefäßwände nachweisbar, die zu Kaliberschwankungen und Stenosen der Gefäße führen können [14,57,89].

Durch zerebrale Ischämien oder intrazerebrale Blutungen kann es zu Kopfschmerzen, fokalneurologischen Defiziten oder epileptischen Anfällen kommen [14,57]. Bei der PACNS seien die Kopfschmerzen meist eher diffus, subakut, chronisch und nehmen im Krankheitsverlauf an Intensität zu [79]. Der „Donnerschlag-Kopfschmerz“ sei dabei eher untypisch und könne als Kriterium zur Abgrenzung zum reversiblen Vasokonstriktionssyndrom und zur Subarachnoidalblutung verwendet werden [79]. Enzephalopathien mit kognitiven und psychiatrischen Auffälligkeiten können ebenfalls als klinische Manifestation der PACNS auftreten [14,43,57]. Seltener können spinale Gefäße betroffen sein, sodass es zu Gangstörungen, Paresen, Sensibilitätsstörungen und Miktionsstörungen kommen kann [57,105].

Zur Diagnosestellung der PACNS müssen zunächst Differenzialdiagnosen, wie die Moyamoya-Angiopathie, Infektionen, das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom, etc. ausgeschlossen werden [12,14]. Ausschließlich der histologische Nachweis einer Vaskulitis in der Hirnbiopsie dient der Diagnosesicherung [14]. Die Diagnose der PACNS gilt

als wahrscheinlich, wenn sowohl angiographisch und MR-tomographisch pathologische Befunde als auch eine typische Liquorkonstellation mit Pleozytose und Eiweißerhöhung vorliegen [12,14]. Bereits 1998 veröffentlichten Patricia Moore und Bruce Richardson Diagnosekriterien für die PACNS. Drei der vier Diagnosekriterien müssen erfüllt sein, um die Diagnose stellen zu können [10,90].

1. Klinische Symptome einer multifokalen oder diffusen ZNS-Erkrankung mit rezidivierendem oder progredientem Verlauf
2. Angiographie und/oder MRT mit unterstützendem Befund
3. Ausschluss zugrundeliegender systemischer Entzündungen oder Infektionen (BSG erhöht oder systemische Symptome)
4. Histologischer Nachweis einer Vaskulitis in der Hirnbiopsie

### **3.2.3.1 Beta-Amyloid-assoziierte Angiitis (ABRA)**

Die Beta-Amyloid-assoziierte Angiitis (engl. amyloid-beta related angiitis (ABRA)) zählt als Untergruppe zu der primären Angiitis des zentralen Nervensystems (PACNS) [107,114]. Die dabei vorhandene Entzündung der zerebralen Gefäße geht mit einer Ablagerung von  $\beta$ -Amyloid einher [107]. Davon sollte jedoch die zerebrale Amyloid-Angiopathie (engl. cerebral amyloid angiopathy (CAA)) abgegrenzt werden, bei der es zu Amyloid-Ablagerungen in der Media und der Adventitia von kortikalen und leptomeningealen Gefäßen kommt [107]. Die CAA kann sowohl als nichtentzündliche als auch als entzündliche Form auftreten und wird dabei auch im Englischen „cerebral amyloid angiopathy–related inflammation (CAA-RI)“ genannt [107]. Der Unterschied zur ABRA liegt darin, dass die CAA-RI mit einer perivaskulären nicht destruktiven Entzündung einhergeht, während es bei der ABRA zu transmuralen, granulomatös entzündlichen Gefäßwandinfiltraten kommt, die zur Destruktion der Gefäße führen [14,107]. Aufgrund weniger Daten über diese Erkrankungen ist die Unterscheidung der einzelnen Formen und richtige Diagnosestellung durchaus schwierig. Scolding et al. vertreten die Hypothese, dass ein Teil der Patienten und Patientinnen fälschlicherweise eine PACNS diagnostiziert bekommen haben, obwohl sie eigentlich an einer ABRA leiden [114]. Gerade bei fehlender Hirnbiopsie kann es zu dieser Verwechslung kommen, da beide Erkrankungen anhand der anderen Diagnosekriterien nur schwer voneinander zu unterscheiden sind [114]. Patienten und Patientinnen mit einer ABRA sind durchschnittlich älter als Patienten und Patientinnen mit PACNS, jedoch jünger als Patienten und Patientinnen mit CAA [57,106,107]. Das durchschnittliche Erkrankungsalter von Patienten und Patientinnen mit ABRA liegt bei ca. 67 Jahren [114].

Die Symptomatik der ABRA ähnelt der PACNS sehr stark. Insgesamt sind Krampfanfälle und kognitive Defizite häufiger bei Patienten und Patientinnen mit ABRA zu finden, während fokale

neurologische Defizite, Hemiparese und Sehstörungen eher für eine PACNS sprechen können [106,107]. Kopfschmerzen treten sowohl bei der ABRA als auch bei der PACNS auf, während Halluzinationen eher mit der ABRA assoziiert sind [57,114].

Die Diagnose wird über eine Hirnbiopsie gesichert, die granulomatöse Gefäßinfiltrate mit zusätzlichen  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen zeigt [106]. In der Liquoruntersuchung lassen sich häufig erhöhte Proteinwerte und eine Pleozytose nachweisen, die jedoch auch bei der PACNS vorliegen können [107,114]. Im MRT lassen sich diffuse hyperintense T2w-Läsionen in der weißen Substanz, fokale Ödeme, zerebrale Blutungen und ischämische Läsionen nachweisen [114]. Jedoch ist über die Befunde von CT und MRT keine Unterscheidung zwischen der ABRA und der PACNS möglich [114]. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit als Zeichen einer systemischen Entzündung ist meist normwertig [107].

### **3.2.4 Sjögren-Syndrom**

Das Sjögren-Syndrom wird den Kollagenosen zugeordnet und geht mit einer chronischen Entzündung vor allem der Tränen- und Speicheldrüsen einher [9,14]. Eingeteilt wird das Sjögren-Syndrom in eine primäre Form unklarer Genese und eine sekundäre Form, die im Rahmen anderer rheumatischer Erkrankungen auftritt [14]. Frauen sind 9 mal häufiger betroffen als Männer [14]. Die Prävalenz des primären Sjögren-Syndroms liegt bei 0,2 %, während die Inzidenz mit 4/ 100.000 Einwohnern pro Jahr angenommen werden kann [131].

Beim Sjögren-Syndrom kommt es zu einer lymphozytären Infiltration von Tränen- und Speicheldrüsen, was zu einem Funktionsverlust dieser exokrinen Drüsen führt [14]. Es kommt zur klassischen Sicca-Symptomatik mit trockenen Augen und trockenem Mund, auch Xerophthalmie und Xerostomie genannt [9,14]. In rund 30 % der Fälle können neurologische Symptome vorkommen [14]. Diese betreffen meist das periphere Nervensystem mit einer distal symmetrischen, sensiblen Polyneuropathie [14,48]. Eine eher seltenere Beteiligung des zentralen Nervensystems äußert sich in Hirnnervenausfällen, fokale-neurologischen Defiziten, epileptischen Anfällen, Enzephalopathien und kognitiven Defiziten [23].

Zur Diagnosestellung wird zum einen eine Spaltlampenuntersuchung mit Fluoreszein oder der Schirmer-Test zur Messung der Tränensekretion angewandt [9,14]. Zum anderen lassen sich in 97 % der Fälle SSA(Ro)-Autoantikörper und in 78 % der Fälle SSB(La)-Autoantikörper sowie eine polyklonale Hypergammaglobulinämie und Rheumafaktoren nachweisen [9,14]. Im Liquor sind eine Eiweißerhöhung, lymphomonozytäre Pleozytose und erhöhte oligoklonale Banden auffällig [9,14]. Die Feinnadelbiopsie der Glandula parotis dient dem Nachweis von inflammatorischen Zellinfiltraten [9,14]. In der MRT sind meist multilokuläre Herdläsionen darstellbar [9]. Auch für das Sjögren-Syndrom gibt es Klassifikationskriterien, die 2017 von der ACR/EULAR

veröffentlicht wurden [115]. Nachfolgende Kriterien können bei allen Patienten und Patientinnen angewandt werden, bei denen seit min. drei Monaten Augen- und/oder Mundtrockenheit bestehen [115]. Die Diagnose gilt als gesichert, wenn  $\geq 4$  Punkte erzielt werden [115].

- |   |      |
|---|------|
| 1. Fokale lymphozytäre Sialadenitis, Fokus-Score $\geq 1$ Fokus/4 mm <sup>2</sup> * | 3 P. |
| 2. Nachweis von Anti-SSA/Ro-Autoantikörpern   | 3 P. |
| 3. Pathologischer Befund in der Lissamingrün-/Fluoresceinfärbung **                 | 1 P. |
| 4. Pathologischer Schirmer-Test ( $\leq 5$ mm in 5 min)                             | 1 P. |
| 5. Unstimulierter Gesamtspeichel-Test (Fluss $\leq 0,1$ ml/ Min.)                   | 1 P. |

\*1 Fokus = 50 Lymphozyten/ 4 mm<sup>2</sup>

\*\*  $\geq 5$  im Ocular Staining Score (OSS) oder  $\geq 4$  im van-Bijsterveld-Score in min. einem Auge

### 3.2.5 Infektiöse zerebrale Vaskulitis

Zerebrale Vaskulitiden können auch im Rahmen von diversen Infektionen mit Viren, Bakterien, Parasiten oder Pilzen auftreten. Auch in Kombination mit einer Meningitis, beispielsweise bei Varizella-Zoster-Virus (VZV) Infektion, kann eine Vaskulitis auftreten [75]. Symptome der infektiösen zerebralen Vaskulitis ähneln denen der anderen zerebralen Vaskulitiden. Durch die Entzündung der Gefäßwände kann es zu Umbauprozessen kommen, die zu Gefäßstenosen und im Verlauf zu Ischämien führen können [22]. Neben Kopfschmerzen und fokal-neurologischen Defiziten treten Enzephalopathien, epileptische Anfälle und Schlaganfälle auf [22]. Ein Erregernachweis kann im Liquor stattfinden, während die Diagnose anhand der Gesamtbetrachtung von Klinik, Bildgebung, einschließlich MRT, CT und Angiographie sowie einer Hirnbiopsie gestellt werden muss [22].

### 3.2.6 Paraneoplastische Vaskulitis

Einige Vaskulitiden treten im Rahmen von Tumorerkrankungen auf und können somit als Tumor-assoziierte oder paraneoplastische Vaskulitiden bezeichnet werden [14,65]. Bei 1 % der Patienten und Patientinnen mit einem paraneoplastischen Syndrom treten vaskulitische Hautmanifestationen als Erstsymptom auf [20]. Ursache für paraneoplastische Vaskulitiden sind vor allem hämatologische Tumorerkrankungen, wie beispielsweise Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome sowie myelodysplastische Syndrome [20,65]. Im Rahmen der Non-Hodgkin-Lymphome kommen sowohl Tumore aus der B-Zell-Reihe, wie beispielsweise das Multiple Myelom und die Haarzelleukämie, als auch Tumore aus der T-Zell-Reihe, wie die Mycosis fungoides, vor [20]. Aber auch im Rahmen solider Tumore, wie Lungen-, Kolon-, Nieren- und Mammakarzinomen kann es zu paraneoplastischen Vaskulitiden kommen [20,72]. Die Symptomatik variiert je nach Neoplasie und Ausprägung der paraneoplastischen

Vaskulitis. Bei der nicht-kutanen Form sind meist Gefäße des zentralen Nervensystems und die Koronararterien betroffen, was zu Symptomen wie bei anderen zerebralen Vaskulitiden führen kann [20]. Die Diagnose richtet sich nach der grundlegenden Neoplasie und der Kombination aus Klinik, Bildgebung und Gefäßbiopsie.

### **3.3 Diagnostik und Differentialdiagnosen zerebraler Vaskulitiden**

Häufig ist es schwierig zerebrale Vaskulitiden sicher zu diagnostizieren. Die Diagnosesicherung ist jedoch äußerst wichtig, da die immunsuppressive Langzeittherapie zu starken Nebenwirkungen führen kann, die in falsch diagnostizierten Fällen durchaus fatale Folgen haben können [6,14]. Somit wird das Risiko einer Hirnbiopsie niedriger eingestuft als das Risiko einer falsch indizierten Immunsuppression [2,11,14]. Die Biopsie von betroffenem Hirngewebe, bzw. der A. temporalis oder bei systemischen Vaskulitiden von betroffenen Organen, wie beispielsweise der Haut, Niere oder Speicheldrüsen gilt als einzige Möglichkeit zur Diagnosesicherung einer zerebralen Vaskulitis und wird somit als Goldstandard gewertet [12]. Histologisch lassen sich beispielsweise bei der PACNS drei verschiedene Muster unterscheiden: akut nekrotisierend (14 %), lymphozytär (28%) und granulomatös, oft auch mit Beta-Amyloid-Ablagerungen (58 %) [89].

Neben der bioptischen Diagnosesicherung können die klinischen Symptome sowie erhöhte BSG- und CrP-Werte im Serum einen Verdacht auf eine zerebrale Entzündung lenken [12,57,105]. Es wird eine zerebrale Bildgebung, meist ein MRT nativ und mit Kontrastmittel, durchgeführt, um den Verdacht zu erhärten. Bei der PACNS und den anderen zerebralen Vaskulitiden können sich im MRT multifokale Läsionen in der weißen Substanz, Infarkte und Blutungen sowie tumorartige Läsionen zeigen [77,105]. Auch die digitale Subtraktionsangiografie (DSA) oder die Magnetresonanztomographie (MRA) bieten eine gute Möglichkeit, um Veränderungen, wie Kalibersprünge und Stenosen an den hirnersorgenden Gefäßen zu detektieren [12,14,57]. Für die PACNS ist die Sensitivität der DSA mit 50-90 % höher als die der MRA [14,16]. Im Liquor können eine pathologische lymphomonozytäre Pleozytose, Eiweißserhöhung und/oder oligoklonale Banden nachgewiesen werden [12]. Die Liquoruntersuchung dient vor allem dem Ausschluss von Infektionen, die sich mit einer sehr starken Pleozytose und gegebenenfalls auch mittels PCR nachgewiesenen Erregern, zeigen [12,14]. Auch spezielle Antikörper im Serum können einen Hinweis auf eine Vaskulitis geben, wie beispielsweise die pANCA und cANCA bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden sowie ANA bei Kollagenosen und Anti-Ro(SSA)- und Anti-La(SSB)-Antikörper beim Sjögren-Syndrom [12,14,57]. Systemische Symptome, wie beispielsweise eine B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust, sind bei rein zerebralen Vaskulitiden eher selten, ausgenommen systemische und paraneoplastische Vaskulitiden [14,21].

Zur Diagnose der Riesenzellerarteriitis wird eine Farb-Duplex-Untersuchung durchgeführt, die charakteristisch ein zirkuläres, echoarmes Wandödem, als Halo-Zeichen benannt, zeigt [14,122]. Die Farb-Duplex-Sonographie hat einen vergleichbar hohen Stellenwert in der Diagnose der Riesenzellerarteriitis wie die Biopsie der A. temporalis [81]. Die TABUL-Studie zeigte für die Sonographie eine Sensitivität von 93 % und eine Spezifität von 77 %, während die Temporalbiopsie eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 81 % hatte [81]. Mittels 18-Fluoro-2-Desoxy-D-Glukose-PET-CT kann eine extratemporale Manifestation der Riesenzellerarteriitis nachgewiesen werden [14].

Ein weiterer Schritt zur Diagnosestellung einer zerebralen Vaskulitis ist der Ausschluss von Differenzialdiagnosen, wie das reversible Vasokonstriktionssyndrom (RCVS), die Moyamoya-Angiopathie und Infektionen mit VZV, HIV, Borreliose, Hepatitis C, etc. [12,21]. Das reversible Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) als vorübergehende Erkrankung zeigt sich durch plötzlich auftretende, donnerschlagähnliche Kopfschmerzen und kann anhand der vaskulären Bildgebung (MRA, CTA, DSA) von zerebralen Vaskulitiden unterschieden werden [14,21]. Die Kaliberschwankungen und Gefäßstenosen bilden sich, im Gegensatz zu zerebralen Vaskulitiden, spätestens innerhalb von 12 Wochen wieder vollständig zurück [14,21]. Die Diagnose ist somit erst retrospektiv zu sichern. Ferner sind kaum pathologische Befunde in Serum und Liquor nachzuweisen [14,21]. Die Moyamoya-Angiopathie ist eine zerebrovaskuläre Erkrankung, die durch progrediente Stenosen und Gefäßverschlüsse der zerebralen Gefäße gekennzeichnet ist [14]. Durch die Gefäßstenosen wird ein großes Netzwerk an Kollateralen gebildet, welches sich bildmorphologisch wie eine „Rauchwolke“ (Namensgebung aus dem Japanischen „Moyamoya“) darstellt [56,62]. Therapiert wird die Moyamoya-Angiopathie mit einer neurochirurgischen Revaskularisationsoperation, meist durch einen Bypass sowie einer Thrombozytenaggregationshemmung [14,80]. Im Vergleich zu zerebralen Vaskulitiden kommen keine Immunsuppressiva zur Therapie in Frage, sodass auch hier wieder die richtige Diagnosefindung einen hohen Stellenwert hat [14].

### **3.4 Therapieansätze zerebraler Vaskulitiden und Nebenwirkungen**

Therapeutisch ist das Hauptziel durch eine Immunsuppression die Entzündung der Gefäße zu unterdrücken und somit die Symptome zu lindern [14]. Das Hauptprinzip der Behandlung zerebraler Vaskulitiden ist eine zweiteilige Therapie. Zu Beginn wird eine im Schnitt sechsmonatige Remissionsinduktion mittels Glucocorticoiden und eventuell zusätzlichen Zytostatika, wie Cyclophosphamid, Rituximab oder Azathioprin, empfohlen [21,57,111]. Sobald eine Remission erreicht wurde, wird die Immunsuppression als Erhaltungstherapie meist für mindestens 1-2 Jahre fortgesetzt [14,111]. Ziel ist es, die Dosis der Glucocorticoide möglichst niedrig zu halten, um Langzeitnebenwirkungen zu vermeiden [14,111]. Dabei

können Rituximab, Azathioprin, Methotrexat, Tocilizumab, Mepolizumab oder Mykophenolat-Mofetil zur Glucocorticoid-Einsparung genutzt werden [21,111,119].

Sollte es zu einem Rezidiv kommen, wird die Erhaltungstherapie wieder auf die Induktionstherapie umgestellt. Dazu wird die Glucocorticoid-Dosis erhöht und beispielsweise eine Cyclophosphamid-Therapie durchgeführt [14].

Gerade bei der Riesenzellarteriitis ist es äußerst wichtig, schon bei Krankheitsverdacht mit einer hochdosierten Glucocorticoid-Therapie zu starten, da sonst eine irreversible Erblindung folgen kann [14]. Bei visuellen Symptomen oder schweren Gefäßkomplikationen wird ein intravenöser Kortisonstoß mit Methylprednisolon 500-1000 mg/d für drei Tage durchgeführt [14,91]. Als Alternative können orale Prednisolonderivate von 1 mg/kg KG, jedoch maximal 60 mg/d, eingesetzt werden [9,14,91]. Die Diagnosesicherung durch eine Biopsie der A. temporalis darf den initialen Therapiebeginn nicht verzögern [111]. Die Kortisontherapie soll langsam ausgeschlichen und meist insgesamt für ca. zwei Jahre mit einer geringen Erhaltungsdosis fortgeführt werden. Zur Kontrolle der Krankheitsaktivität dienen CrP- und BSG-Werte [9,14]. Zur Dosisreduktion der oralen Glucocorticoide wird folgendes Schema angewandt: Dosisreduktion um 10 mg alle zwei Wochen bis auf 20 mg, dann um 2,5 mg alle zwei bis vier Wochen bis auf 10 mg, dann um 1 mg pro Monat [14,88,91]. Ziel ist es, die langfristige Glucocorticoiddosis auf unter 7,5 mg/d zu senken, um typische Nebenwirkungen, wie Frakturen, Infektionen, Diabetes mellitus, Hypertonie, psychiatrische Symptome, etc. zu vermeiden [14,95]. Das Risiko von schweren Nebenwirkungen aufgrund einer Glucocorticoidtherapie ist assoziiert mit einer hohen kumulativen Dosis sowie einer hohen lang andauernden Erhaltungsdosis und höherem Alter [95]. Große Studien konnten zeigen, dass in vielen Fällen die alleinige Glucocorticoidtherapie zur Krankheitseindämmung nicht ausreichte und es häufiger zur Rezidiven kam [1,73]. Aus diesem Grund sollte der Einsatz einer Glucocorticoid-sparenden Therapie diskutiert werden. Vor allem bei Rezidiven oder erhöhtem Glucocorticoid-Bedarf ist die zusätzliche Immunsuppression sinnvoll [14]. Tocilizumab ist aktuell das einzige Glucocorticoid-sparende Medikament, welches für die Therapie der RZA zugelassen ist [14,119]. Eingesetzt wird es als wöchentliche subkutane Gabe von 162 mg [119]. Der Einsatz von Methotrexat als Glucocorticoid-sparendes Medikament in der Therapie der RZA wird aktuell noch diskutiert und nur als Off-Label-Medikament eingesetzt [14,119]. Um Nebenwirkungen der Glucocorticoide zu vermeiden, sollte eine Osteoporoseprophylaxe, sowie bei Dosen über 20 mg/d eine Pneumocystis-jirovecii-Prophylaxe mit Trimethoprim und Sulfamethoxazol eingesetzt werden [14].

Die ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) werden ebenfalls mit einer Induktions- und einer Erhaltungstherapie behandelt. Die Remissionsinduktion wird mit oralem Prednisolon (1 mg/kg KG, max. 80 mg/d) und meist intravenösem Cyclophosphamid (CYC) (15 mg/kg

KG, max. 1200 mg, in 6 Zyklen) oder intravenösem Rituximab (RTX) (375 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich für 4 Wochen) durchgeführt [14,111]. Häufig wird Cyclophosphamid als intravenöse Bolusgabe angewandt, anstelle von einer oralen Gabe. Wobei beide Applikationsformen vergleichbar gut zur Induktion einer Remission führen können [14]. Es konnte gezeigt werden, dass die intravenöse Gabe von CYC, im Vergleich zur oralen Gabe, zu weniger Nebenwirkungen, jedoch zu mehr Rezidiven führt [91,111]. Einige Studien wiesen nach, dass Rituximab bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden gegenüber Cyclophosphamid nicht unterlegen ist [13,108,118]. Eine AAV mit weniger bedrohlichen Organdysfunktionen wird zur Induktionstherapie mit Glucocorticoiden in Kombination mit Methotrexat subkutan behandelt [14,111]. Mepolizumab, als Anti-IL-5-Antikörper, kann zur Therapie der EGPA eingesetzt werden. Es reduziert nachweislich die Rezidivrate und zeigt einen Glucocorticoid-einsparenden Effekt [14,129]. Auch Azathioprin oder Methotrexat können bei der EGPA zur Therapie eines mildereren Verlaufs genutzt werden [14,111]. Eine GPA mit milderem Verlauf wird ebenfalls mit Glucocorticoiden und Methotrexat oder Rituximab zur Induktion einer Remission therapiert [14]. Bei therapierefraktären Verläufen der AAV kann ein Wechsel zwischen Rituximab und Cyclophosphamid oder die Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIG) notwendig sein [14,111]. Die Induktionstherapie wird meist für ca. 3-6 Monate durchgeführt und anschließend, bei Erreichen einer Krankheitsremission, auf die mindestens zwei Jahre andauernde Erhaltungstherapie umgestellt [14,50,111,132]. Sowohl Methotrexat (20-25 mg p.o. 1x/Woche) als auch Azathioprin (2 mg/kg KG p.o. täglich) werden bei den AAV als Erhaltungstherapie eingesetzt [14]. Bei Nebenwirkungen oder Kontraindikationen kann als Alternative auch mit niedrig dosiertem Rituximab (500 mg i.v. an Tag 0, 14, danach alle 6 Monate) behandelt werden [14,111]. Bei schweren Verläufen einer Granulomatose mit Polyangiitis wurde bisher das Fauci-Schema angewandt. Nachdem eine Remission erreicht wurde, wurden die Patienten und Patientinnen mit oralem Cyclophosphamid in der Dosierung 2 mg/kg KG täglich für ein Jahr weiter therapiert, welches im Anschluss ausgeschlichen wurde [103]. Aktuell wird dieses Vorgehen kontrovers diskutiert, da das Ziel ist, die kumulative CYC-Dosis möglichst gering zu halten, um Nebenwirkungen zu vermeiden [103]. Aus diesem Grund wird eine intravenöse CYC-Bolus-Therapie angestrebt und die Erhaltungstherapie meist mit anderen Präparaten, wie Azathioprin, Methotrexat oder Rituximab durchgeführt [14].

Es gibt keine prospektiv kontrollierten klinischen Studien zur Behandlung der PACNS, sodass es sich um eine individuelle Therapie handelt, die Rücksicht auf Schweregrad und Ausmaß der Erkrankung und Ansprechen auf die einzelnen Präparate nehmen muss [21,57]. Wichtig ist, dass nicht einfach eine „blinde“ Immunsuppression durchgeführt wird, sondern dass die Diagnose der PACNS vor Therapiebeginn gesichert wird [6,12,14]. In einer großen Studie aus dem Jahr 2015 von Salvarani und Brown wurde folgendes Therapieschema



empfohlen: nach initialem Kortisonstoß wird über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten eine orale Prednisolon-Therapie mit 1 mg/kg KG und eine intravenöse Cyclophosphamid-Therapie mit 0,75 g/m<sup>2</sup> KOF monatlich durchgeführt [57,108]. Die Studie zeigte, dass es sowohl durch die alleinige Glucocorticoid-Therapie als auch in Kombination mit Cyclophosphamid zu ähnlichen Erfolgsquoten kam [108]. Die Rezidivrate war jedoch bei Patienten und Patientinnen mit der Kombinationstherapie aus Glucocorticoiden und Cyclophosphamid niedriger als in der Monotherapie nur mit Glucocorticoiden [108]. Als Alternative zu Cyclophosphamid kann Rituximab als Induktionstherapie eingesetzt werden [14]. Tocilizumab wird zum aktuellen Zeitpunkt noch als Off-Label-Medikament in der Therapie der PACNS verwendet [14]. Die Dauer der Erhaltungstherapie bei PACNS ist aktuell noch nicht endgültig geklärt [57]. Die immunsuppressive Therapie sollte individuell angepasst werden, um somit durch die Erhaltungstherapie Rezidive zu vermeiden [57].

Das Sjögren-Syndrom, welches mit einer schweren Vaskulitis einhergehen kann, wird ebenfalls mit einer Kombination aus Glucocorticoiden und Azathioprin behandelt [9,14]. Bei sehr schweren Verläufen kann die Gabe von Cyclophosphamid oder Rituximab erwogen werden [14]. Zusätzlich wird eine symptomatische Therapie der trockenen Augen sowie der Mundtrockenheit empfohlen [133].

Alle Immunsuppressiva, die bei zerebralen Vaskulitiden eingesetzt werden, können zu schweren Nebenwirkungen führen. Aus diesem Grund sollte die Therapie nicht leichtfertig eingeleitet werden und zuvor eine Diagnosesicherung erfolgen. Eine langfristige systemische Therapie mit Glucocorticoiden kann zu einem iatrogenen Hypercortisolismus, auch Cushing-Syndrom genannt, führen, welches sich durch Stammfettsucht, Osteoporose, arteriellen Hypertonus, Depressionen und vielen weiteren Symptomen präsentiert [44]. Cyclophosphamid kann neben unspezifischen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Haarausfall, etc., auch zu einer hämorrhagischen Zystitis und/oder einem Urothelkarzinom führen [33,103]. Durch die gleichzeitige Gabe von MESNA (Mercaptoethansulfonat-Natrium) kann einer hämorrhagischen Zystitis vorgebeugt werden. Bei Patienten und Patientinnen mit GPA besteht ein fünffach erhöhtes Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung unter einer CYC-Therapie ein Urothelkarzinom zu entwickeln [68]. Ferner kann die Gabe von CYC zu einer Myelosuppression mit Leukopenie führen [33,103]. Außerdem kann es unter CYC zu einer Amenorrhö sowie bei Schwangeren zu fetalen Missbildungen kommen, sodass vor Therapiebeginn unbedingt eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden sollte [33,103]. Die Gabe von Azathioprin kann zu ähnlichen Nebenwirkungen wie bei Cyclophosphamid führen. Neben einer Myelosuppression, kann es zusätzlich zu Übelkeit, Erbrechen und Haarausfall kommen [34]. Des Weiteren kann in den ersten Tagen nach Therapiebeginn ein Exanthem auftreten. Eine akute Pankreatitis und eine Hepatitis sind ebenfalls mögliche Nebenwirkungen von AZA [34]. Auch bei Methotrexat sind

ähnliche Nebenwirkungen, wie Myelosuppression, Infektanfälligkeit, Exanthem, Hepato- und Nephrotoxizität beschrieben [45]. Um diesen Nebenwirkungen vorzubeugen, wird nach Gabe von MTX am darauffolgenden Tag Folsäure verabreicht. Rituximab ist ein monoklonaler CD20-Antikörper, der ebenfalls zu Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Infektneigung und Neutropenie führen kann [46]. Außerdem kann es zu Infusionsreaktionen mit Urtikaria, Pruritus, Exanthem und Luftnot bis hin zu schweren anaphylaktischen Reaktionen kommen [35]. Bei der Gabe von Tocilizumab sollte im Vorfeld ein Röntgen-Thorax erfolgen, um eine aktive oder latente Tuberkulose auszuschließen [36]. Nebenwirkungen von TOC können Infektionen, Exantheme, Leberwerterhöhung, Leukopenie und Hypertonie sein [36,47].

Um eine Infektion mit *Pneumocystis-jirovecii* zu verhindern, wird bei Gabe von Cyclophosphamid, Methotrexat, Rituximab, Azathioprin und Tocilizumab eine *Pneumocystis-jirovecii*-Prophylaxe mit Cotrimoxazol (Trimethoprim und Sulfamethoxazol) angesetzt [4,14]. Bei Glucocorticoid-Dosen über 20 mg/d kann ebenfalls eine *Pneumocystis-jirovecii*-Prophylaxe empfohlen werden [14,21]. Des Weiteren sollte bei einer Glucocorticoid-Therapie zur Prophylaxe der Osteoporose eine Vitamin-D-Substitution durchgeführt werden [14]. Generell gilt, dass die Therapie mit Immunsuppressiva gut überwacht werden sollte und dass regelmäßige Laborkontrollen notwendig sind [14,21,33].

### **3.5 Langzeitverlauf und Prognose zerebraler Vaskulitiden**

Bezüglich des Langzeitverlaufs und der Prognose zerebraler Vaskulitiden gibt es aktuell nur wenige Studien. Unklar ist, wie lange eine Therapie nach Eintritt einer Remission weitergeführt werden muss und ob es bestimmte Prognosefaktoren gibt, die das Outcome der Patienten und Patientinnen positiv oder negativ beeinflussen.

Die Riesenzellararteriitis zählt zu den zerebralen Vaskulitiden mit einer guten Prognose bei rechtzeitigem Therapiebeginn mit hochdosierten Glucocorticoiden [122]. Sobald eine möglichst niedrige, aber dennoch wirksame GC-Dosis erreicht wurde, kann diese für 2 bis 3 Jahre als Erhaltungstherapie fortgeführt werden [122]. In einer retrospektiven Studie von Labarca et al. konnte gezeigt werden, dass vor allem Frauen und Patienten und Patientinnen mit einer arteriellen Hypertonie oder einem Diabetes mellitus mehr Rezidive einer RZA erleiden [73].

Patienten und Patientinnen mit einer ANCA-assoziierten Vaskulitis haben unbehandelt eine sehr schlechte Prognose. Die GPA beispielsweise, weist unbehandelt eine mittlere Überlebenszeit von unter einem Jahr auf [24]. Mit Therapie liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 85 % [60]. Jedoch muss beachtet werden, dass Rezidive bei der GPA nicht selten auftreten [60]. Die Prognose der EGPA ist stark abhängig von der Ausprägung der Organschäden und vom Vorhandensein von ANCA. Eine Studie konnte zeigen, dass die

Rezidivrate bei ANCA-positiven Patienten und Patientinnen bei 35,2 % lag im Vergleich zu ANCA-negativen Patienten und Patientinnen mit einer Rezidivrate von 22,5 % [26]. Die 5-Jahres-Rezidivfreie-Überlebensrate betrug 58,1 % bei ANCA-positiven und 67,8 % bei ANCA-negativen Patienten und Patientinnen [26].

Eine retrospektive Beobachtungsstudie bei Patienten und Patientinnen mit primärer Angiitis des ZNS zeigte, dass 66 % der Patienten und Patientinnen in Remission kamen, während 59,1 % der Patienten und Patientinnen im Laufe des Beobachtungszeitraums von durchschnittlich 5,1 Jahren ein Rezidiv erlitten [113]. Ferner konnte gezeigt werden, dass das männliche Geschlecht als einziger Risikofaktor mit einem höheren Rezidivrisiko assoziiert war [113]. In einer Studie von Hajj-Ali et al. über den Langzeitverlauf der PACNS konnte gezeigt werden, dass 70,4 % der Patienten und Patientinnen nur eine geringe Beeinträchtigung hatten, während Patienten und Patientinnen, die einen Schlaganfall erlitten haben, im Langzeitverlauf häufig eine schwerere Beeinträchtigung aufwiesen [54].

Patienten und Patientinnen mit Beta-Amyloid-assoziierte Angiitis haben einen sehr ähnlichen Langzeitverlauf wie Patienten und Patientinnen mit PACNS. Laut einer Studie von Salvarani et al. waren sowohl die Rezidivrate, der klinische Langzeitverlauf als auch das Überleben von Patienten und Patientinnen mit ABRA vergleichbar mit denen der PACNS [107]. Ein guter klinischer Langzeitverlauf, definiert als mRS von 0-3, erreichten 79 % der Patienten und Patientinnen mit ABRA und 77 % der Patienten und Patientinnen mit PACNS [107].

Das primäre Sjögren-Syndrom zeigt meist einen benignen Krankheitsverlauf [131]. Nur selten manifestieren sich im Verlauf neue Symptome oder Organschäden, die bei Krankheitsbeginn noch nicht vorhanden waren [131]. Insgesamt ist die Prognose demnach abhängig von der initialen Symptomatik sowie von der Ausprägung der extraglandulären Organmanifestation. Im Vergleich zu anderen rheumatischen Erkrankungen weisen Betroffene mit Sjögren-Syndrom das höchste Risiko auf, ein Lymphom zu entwickeln [131].

### **3.6 Ziel und Relevanz der Arbeit**

Zerebrale Vaskulitiden sind eine äußerst heterogene Gruppe an Erkrankungen, über die es bislang nur wenige prospektive Studien gibt. Gerade der Langzeitverlauf und die Lebensqualität von Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis wird in der Literatur nur selten untersucht. Diese Arbeit widmet sich ebendieser Thematik. Ziel war es, den klinischen Langzeitverlauf von Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis prospektiv zu erheben. Ein Schwerpunkt lag dabei auf der Lebensqualität der Patienten und Patientinnen im Langzeitverlauf im Vergleich zur Lebensqualität vor der Diagnosestellung. Da zerebrale Vaskulitiden, wie bereits erwähnt, sehr heterogen sein können, wurden in dieser Studie nicht nur Patienten und Patientinnen mit einer primären Angiitis des ZNS

(PACNS), sondern auch Patienten und Patientinnen mit anderen Vaskulitiden eingeschlossen, die eine Beteiligung des zentralen Nervensystems zeigten. Es wurde angestrebt, einen möglichst breiten Überblick über Vaskulitiden mit zerebraler Beteiligung zu geben, um der Vielseitigkeit dieser Erkrankungen gerecht zu werden.

Zur Erhebung des Langzeitverlaufs und der Lebensqualität zerebraler Vaskulitiden wurde in bisherigen Studien meist nur eine reine Selbsteinschätzung der Patienten und Patientinnen zu ihrem aktuellen Gesundheitszustand mittels Fragebögen und/oder Telefongesprächen eingeholt [54]. Es gibt kaum Studien, in denen die Patienten und Patientinnen innerhalb des Beobachtungszeitraums persönlich besucht und untersucht wurden. Die meisten Ergebnisse stammen rein aus aktenbasierter retrospektiver Datenerhebung [113]. Viele Studien haben sich auf eine bestimmte Erkrankung aus der Gruppe zerebraler Vaskulitiden konzentriert und ausschließlich für diese Erkrankung den Langzeitverlauf erhoben [5,54,113], sodass kein Vergleich zwischen den einzelnen zerebralen Vaskulitiden möglich war. Des Weiteren gibt es starke Unterschiede bei der Erhebung des aktuellen neurologischen Status. Meist wurde ausschließlich die modified Rankin Scale (mRS) oder die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) genutzt [113], anstelle einer Erhebung beider Skalen [5]. Es gibt keine prospektiv kontrollierten Therapiestudien bei zerebralen Vaskulitiden, da aufgrund der hohen Notwendigkeit des Einsatzes von Glucocorticoiden eine Placebo-Studie ethisch nicht vertretbar wäre [21,122].

Ein wichtiger Aspekt der Forschungsmotivation ist, dass die Mehrzahl der Patienten und Patientinnen, die in der Klinik für Neurologie am Uniklinikum des Saarlandes in Homburg mit einer zerebralen Vaskulitis diagnostiziert und therapiert wurden, ambulant durch andere Ärzte oder Einrichtungen weiterbetreut werden, sodass der Langzeitverlauf und die Lebensqualität dieser Patienten und Patientinnen meist für die initialen Behandler unbekannt bleiben. Diese Studie bietet eine gute Möglichkeit, mehr über den Outcome und mögliche prognostisch wirksame Faktoren zu erfahren und somit ein besseres Krankheitsverständnis und eine verbesserte Prognosestellung zu ermöglichen.

## **4 Patienten und Methoden**

### **4.1 Patientenauswahl, Einschlusskriterien und Studienpopulation**

Über die SAP-Datenbank des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg wurden diejenigen Patienten und Patientinnen ermittelt, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2015 bis zum 31.12.2020 in der Neurologie eine primäre oder sekundäre Vaskulitis des zentralen Nervensystems (ZNS) diagnostiziert wurde, bzw. diejenigen, die aufgrund einer primären oder sekundären Vaskulitis des ZNS in diesem Zeitraum in der Neurologie in Homburg

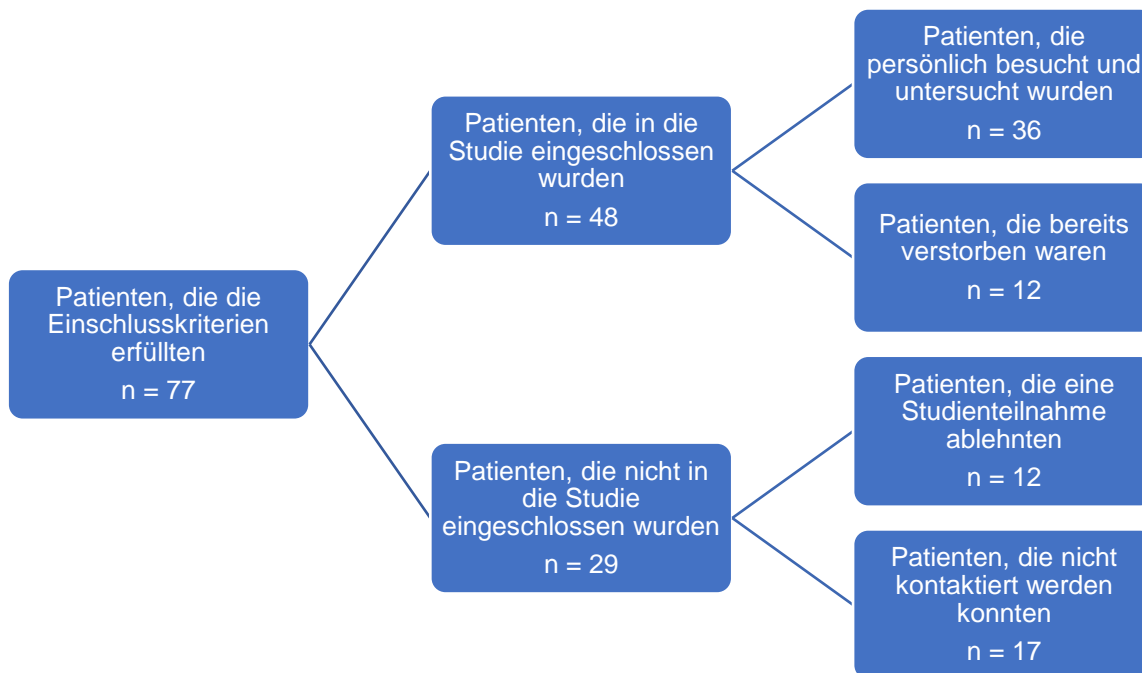
behandelt wurden. Dafür wurde das SAP-System retrospektiv anhand der folgenden ICD10-Codes durchsucht: I67.7, I67.8, I67.9, I68, I69, M30, M31, M32, M35.0 und M35.2. Aus diesem Patientenkollektiv wurden diejenigen Patienten und Patientinnen selektiert, deren Diagnosen einer zerebralen Vaskulitis als gesichert galten, da entweder eine Biopsie mit gesichertem Biopsiebefund oder für die entsprechende Vaskulitis ausreichend viele diagnostische Kriterien vorlagen, wie beispielsweise Auffälligkeiten in der Bildgebung und in der digitalen Subtraktionsangiographie oder typische Labor- und Liquorveränderungen. Da diese Studie bereits 2021, während der Coronapandemie, startete und der letzte Patient im Januar 2022 eingeschlossen wurde, wurden die Diagnosekriterien des American College of Rheumatology von 1990 zugrunde gelegt. Im Februar 2022 wurden neue aktualisierte Diagnosekriterien für Vaskulitiden veröffentlicht, die jedoch aufgrund des zeitlichen Ablaufs noch nicht in dieser Studie angewendet werden konnten. Ein weiteres Einschlusskriterium war die Volljährigkeit der Patienten und Patientinnen. Insgesamt kamen anhand dieser Kriterien 77 Patienten und Patientinnen für die Studienteilnahme in Frage.

Die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes in Saarbrücken genehmigte die Studie unter der Kennnummer 196/21.

Im Anschluss wurden die Kontaktdaten der 77 Patienten und Patientinnen recherchiert und diese im weiteren Verlauf telefonisch kontaktiert, um über die Möglichkeit der Studienteilnahme, sowie Ablauf und Zielsetzung der Studie zu informieren. Als weiteres Einschlusskriterium galt die mündliche und schriftliche Zustimmung der Patienten und Patientinnen zur Teilnahme an der Studie bzw. die Zustimmung einer bevollmächtigten Person. Patienten und Patientinnen, die bereits telefonisch keine Teilnahme an der Studie wünschten, wurden ausgeschlossen. Bei Zustimmung zur Studienteilnahme wurde ein Termin zu einem persönlichen Besuch im häuslichen Umfeld vereinbart.

Telefonisch konnten 54 Patienten und Patientinnen bzw. deren Angehörige von den insgesamt 77 zurückverfolgt werden. 17 Patienten und Patientinnen konnten nicht zurückverfolgt werden, da diese entweder auch nach mehrmaligen Versuchen oder aufgrund fehlender Kontaktdaten telefonisch nicht erreichbar waren.

Es konnte ermittelt werden, dass 12 Patienten und Patientinnen zwischenzeitlich verstorben waren. Diese Patienten und Patientinnen wurden anhand der Informationen aus ihrer digitalen Patientenakte und der Informationen von Angehörigen in die Studie eingeschlossen. Nach ausführlicher Aufklärung über Ablauf und Zielsetzung der Studie lehnten 12 Patienten und Patientinnen eine Studienteilnahme ab, während 36 der Studienteilnahme zustimmten. Mit diesen 36 Patienten und Patientinnen wurde ein Termin für einen persönlichen Besuch zur Durchführung der Studie im häuslichen Umfeld vereinbart.



**Abbildung 1: Studienpopulation**

Die Studienpopulation wurde in zwei Diagnosegruppen unterteilt. Patienten und Patientinnen mit einer Riesenzellarteriitis wurden in eine Gruppe zusammengefasst, während alle anderen Patienten und Patientinnen der Gruppe der „zerebrale Vaskulitiden u.Ä.“ zugeteilt wurden. Darunter wurden Patienten und Patientinnen mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden, mit primärer Angiitis des ZNS, sowie mit Kollagenosen, wie dem Sjögren-Syndrom subsumiert.

## 4.2 Datenerhebung und Durchführung der Studie

Es wurde eine anonymisierte SPSS-Tabelle mit den Daten aus den digitalen Akten der zuvor erfassten Patienten und Patientinnen angelegt und durch Informationen über die Diagnosestellung, sowie den Krankheitsverlauf anhand vorliegender Arztbriefe ergänzt. Erfasst wurden neben Alter und Geschlecht ebenfalls das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, das Diagnosedatum, sowie der ICD-10 Diagnose-Code. Des Weiteren wurden Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Adipositas, Nikotin- und Alkoholabusus festgehalten. Außerdem wurden die Symptome bei Diagnosestellung notiert. Zusätzlich wurden neurologische Komplikationen aufgeführt, wie Schlaganfälle, unterteilt in vaskulitischer und anderer Genese, sowie transitorische ischämische Attacken (TIA) und Blutungen. Ferner wurden Informationen über die Diagnosestellung, wie Biopsie-, Bildgebungs-, Labor- und Liquorbefunde festgehalten. Das Therapieregime, aufgeteilt in Induktions- und Erhaltungstherapie mit Zeitangaben, Zyklusanzahlen und Wirkstoffen sowie mit Nebenwirkungen der einzelnen Wirkstoffe wurden aufgeführt. Es wurde der Krankheitsverlauf mit Rehabilitationsmaßnahmen, ärztlicher Weiterbehandlung nach

Krankenhausentlassung und Rezidiven erfasst. Außerdem wurde die Anzahl der stationären Krankenhausaufenthalte im Universitätsklinikum des Saarlandes im Rahmen der zerebralen Vaskulitis festgehalten. Bei bereits verstorbenen Patienten und Patientinnen wurde neben dem Todestag auch die Todesursache, soweit diese zurückzuverfolgen war, erfasst. Wenn ein Datum, wie beispielsweise das Datum der Diagnosestellung oder der Therapiebeginn nicht eindeutig aus den Unterlagen zu entnehmen war, wurde das Datum als 15. Tag des jeweiligen Monats oder als 15. Juni des Jahres festgelegt.

Die 36 Patienten und Patientinnen, die der Studienteilnahme zustimmten, wurden in ihrem häuslichen Umfeld persönlich besucht. Um Verzerrungen der Ergebnisse zu vermeiden, wurden alle Patientenbesuche und Fragebögen von derselben geschulten Untersucherin (A. H.) durchgeführt. Bei diesem einmaligen häuslichen Besuch wurde erneut auf den Ablauf der Studie hingewiesen und etwaige Fragen seitens der Patienten und Patientinnen beantwortet. Des Weiteren wurde sowohl die Patienteninformation als auch die Einverständnis- und Datenschutzerklärung den Patienten und Patientinnen ausgehändigt und von diesen selbst oder ihren gesetzlichen Betreuenden unterzeichnet. Die eingesetzte Patienteninformation, Einwilligungserklärung, Datenschutzerklärung und der Patientenbogen sind im Anhang I bis IV zu finden.

Das persönliche Gespräch inklusive einer orientierenden neurologischen Untersuchung dauerte im Durchschnitt 30-45 Minuten. Als Ort der Studiendurchführung wurde bewusst das häusliche Umfeld der Patienten und Patientinnen ausgewählt, da es so möglich war, einen relativ genauen Einblick in deren tägliches Leben zu erhalten. Zusätzlich konnten die Patienten und Patientinnen während der neurologischen Untersuchung zeigen, welche Defizite noch bestanden oder welche Verbesserungen der neurologischen Symptomatik seit Diagnosestellung eingetreten sind. Häufig waren bei dem Gespräch Angehörige der Patienten und Patientinnen dabei, die einige zusätzliche Informationen über den Krankheitsverlauf, die aktuelle Medikation oder die Therapien liefern konnten.

### **4.3 Fragebögen und Skalen**

Folgende Fragebögen und Skalen wurden mit den Patienten und Patientinnen erarbeitet, um den Langzeitverlauf und die Lebensqualität zerebraler Vaskulitiden prospektiv zu ermitteln. Als häufig eingesetzte Skalen in der Schlaganfalldiagnostik wurden zur Beurteilung neurologischer Defizite und körperlicher Einschränkungen die „National Institutes of Health Stroke Scale“ (NIHSS) und die „modified Rankin Scale“ (mRS) eingesetzt. Der „Mini Mental Status Test“ (MMST) wurde genutzt, um Hinweise auf vorliegende kognitive Einschränkungen bzw. bestehende Demenzen zu erlangen. Zur Beurteilung der seelischen Verfassung des Patienten und Patientinnen und einer eventuell vorliegenden depressiven Verstimmung oder Depression wurde die „Hamilton Depression Scale“ (HAMD)

herangezogen. Als gängiger Pflegeindex wurden über den „Barthel-Index“ systematisch die grundlegenden Alltagsfunktionen, Selbstständigkeit und Pflegebedürftigkeit der Patienten und Patientinnen überprüft. Die aktuelle gesundheitsbezogene Lebensqualität, aufgeteilt in 8 Unterbereiche, wurde über den SF-8-Fragebogen (Short-Form-8 Health Survey) erfasst. Nachfolgend werden die eingesetzten Fragebögen und Skalen detaillierter beschrieben. Im Anhang V dieser Arbeit sind alle Fragebögen in der angewendeten Version aufgeführt.

#### **4.3.1 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)**

Die „National Institutes of Health Stroke Scale“ ist eine der gängigsten Skalen zur neurologischen Diagnostik eines Schlaganfalls. Die ursprüngliche Version wurde von Brott et al. 1989 verfasst [19]. Lyden et al. modifizierten die Originalversion hinsichtlich des Items Motorik, welches auf beide Körperseiten und nicht, wie im Original, nur auf die betroffene Seite bezogen wurde [82]. 1999 übersetzten schließlich Berger et al. die NIHSS, um eine standardisierte deutsche Version zu etablieren [8]. Sie umfasst 11 Items, wobei das erste Item in 1a, 1b und 1c aufgeteilt wird. Neben der Vigilanz, der Orientierung und der Befolgung von Aufforderungen, werden die Okulomotorik, das Gesichtsfeld, das Vorliegen einer Fazialisparese, die Motorik und Sensibilität, sowie die Sprache (Aphasie) und das Sprechen (Dysarthrie) beurteilt [8,82]. Je höher die Punktzahl des NIHSS ist, desto schwerer sind die neurologischen Ausfälle. Die Skala reicht von 0 bis 42 Punkten. Die Einteilung des Schweregrades basiert auf der National Institute for Health and Care Excellence Guideline [92]. Dabei wird die NIHSS-Punktzahl einer der folgenden 4 Stufen zugeordnet: 1 – 4 Punkte gelten als leichtes, 5 – 15 Punkte als moderates, 16 – 20 Punkte als moderates bis schweres und 21 – 42 Punkte als schweres Defizit.

Die Erhebung des NIHSS in dieser Studie wurde von einer von der „American Academy of CME“ zertifizierten Untersucherin (A. H.) durchgeführt.

#### **4.3.2 Modified Rankin Scale (mRS)**

Die „modified Rankin Scale“, kurz auch mRS genannt, wird eingesetzt, um den Behinderungsgrad nach einem Schlaganfall zu dokumentieren. Als Erstbeschreiber und Namensgeber ist John Rankin zu nennen, der eine erste Version 1957 veröffentlichte [101]. Die modifizierte Version wurde 1988 von van Swieten et al. publiziert [123]. Dabei wurde der Rankin Scale eine zusätzliche Stufe 0 hinzugefügt, sodass die modified Rankin Scale von 0 bis 5 skaliert wurde. In den folgenden Jahren wurde die mRS durch einen Grad 6 erweitert. Der Behinderungsgrad wird also auf einer Skala von 0 bis 6 eingestuft, wobei 0 für keine Symptome und 6 für Tod stehen. Eine deutsche Version stammt von Berger et al. [8]. Ein Punktwert < 3 galt als guter Outcome, während der Wert  $\geq 3$  als moderater bis schlechter Outcome definiert wurde. Die mRS wurde zum einen bei Erstdiagnose und zum anderen im



Patientengespräch erfasst. Die Werte der mRS bei Erstdiagnose konnten den Arztbriefen aus der digitalen Patientenakte entnommen werden. Um eine Einschätzung über den Langzeitverlauf der Erkrankung vornehmen zu können, wurde die mRS im zweiten Schritt prospektiv in der körperlichen Untersuchung der Patienten und Patientinnen erfasst.

#### **4.3.3 Mini Mental Status Test (MMST)**

Über den „Mini Mental Status Test“, der erstmals von Folstein et al. 1975 beschrieben wurde, kann eine Einschätzung über die kognitiven Fähigkeiten der Patienten und Patientinnen vorgenommen werden [42]. In fünf Bereichen werden Orientierung, Merk-, Rechen-, Erinnerungsfähigkeit und Sprache überprüft. Pro richtige Antwort bzw. richtig ausgeführte Aufgabe kann ein Punkt vergeben werden. Maximal 30 Punkte können in diesem Test erreicht werden. Je höher die Punktzahl, desto besser ist die kognitive Funktion der Patienten und Patientinnen. Eine Punktzahl zwischen 26 und 20 wird als leichte, Punkte zwischen 19 und 10 als mittelgradige und Punkte  $\leq 9$  als schwere Demenz gewertet.

#### **4.3.4 Hamilton Depression Scale (HAMD)**

Zur Erfassung einer Depression wurde hier die „Hamilton Depression Scale“ hinzugezogen, die 1960 von Max Hamilton verfasst wurde [55]. Die ursprüngliche Version enthielt 17 verschiedene Items (HAMD-17). Es gibt zahlreiche modifizierte Versionen, die beispielsweise über 21 oder 24 Fragen verfügen. Als verkürzte Version wurde hier die 7-Item-Hamilton-Depressionsskala genutzt (HAMD-7). Je höher die Punktzahl ist, desto ausgeprägter sind die depressiven Symptome. Eingeteilt wird der Schweregrad wie folgt: 4-12 Punkte deuten auf eine leichte, 12-20 Punkte auf eine moderate und  $\geq 20$  Punkte auf eine schwere Depression hin. Die Fragen zielen auf das derzeitige Befinden der Patienten und Patientinnen ab und erfragen die Gefühle und das Befinden der vergangenen Woche.

#### **4.3.5 Barthel-Index (BI)**

Der „Barthel-Index“ dient der Erfassung der Alltagsfunktion, Selbstständigkeit und Pflegebedürftigkeit von Patienten und Patientinnen. Dieser Fragebogen wird häufig im klinischen und ambulanten Setting eingesetzt, um die Hilfsbedürftigkeit der Patienten und Patientinnen zu ermitteln. Der Barthel-Index wurde von Mahoney und Barthel et al. im Jahr 1965 veröffentlicht [84]. Eine deutsche Version stammte aus dem Jahr 1999 von Berger et al. [8]. Der Barthel-Index umfasst 10 Items und hat eine maximale Gesamtpunktzahl von 100 Punkten. Je größer die Punktzahl, desto höher die Selbstständigkeit und desto niedriger die Pflegebedürftigkeit. Folgende Einteilung der Hilfsbedürftigkeit kann vorgenommen werden: Patienten und Patientinnen mit einer Punktzahl von 100 Punkten werden als komplett selbstständig, mit 85-95 Punkten als punktuell hilfsbedürftig, mit 35-80 Punkten als hilfsbedürftig und mit 0-30 Punkten als weitgehend pflegeabhängig eingeteilt.

#### 4.3.6 Short-Form-8 Health Survey (SF-8)

Der SF-8-Fragebogen (Short-Form-8 Health Survey) dient der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und wurde von Ware et al. 2001 [125] als Kurzversion des Short-Form-36 Health Survey (SF-36) von Ware et al. 1998 [124] publiziert. Studien haben gezeigt, dass der SF-8 durchaus mit dem SF-36 vergleichbar ist und ähnliche Ergebnisse liefert [39]. Da einige Patienten und Patientinnen aufgrund kognitiver Einschränkungen eine geringere Aufmerksamkeitsspanne haben, wurde sich hier für den SF-8 als kürzere Testbatterie entschieden.

Jedes Item des SF-8 bildet eine der 8 Dimensionen des SF-36 ab, jedoch wird, im Vergleich zum SF-36, pro Dimension nur eine Frage gestellt. Zu den 8 Unterbereichen zählen die Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (engl. General Health (GH)), die Einschränkung der Rollenfunktion aufgrund körperlicher (engl. Role Physical (RP)) und aufgrund seelischer Probleme (engl. Role Emotional (RE)), Schmerzen (engl. Bodily Pain (BP)), Vitalität (engl. Vitality (VT)), das seelische Wohlbefinden (engl. Mental Health (MH)), die körperliche (engl. Physical Functioning (PF)) und soziale Funktionsfähigkeit (engl. Social Functioning (SF)). Zusätzlich können zwei Summenwerte gebildet werden, zum einen die Summenskala der psychischen Gesundheit (engl. mental health component summary score (MCS)) und zum anderen die Summenskala der körperlichen Gesundheit (engl. physical health component summary score (PCS)).

Um einen Vergleich zwischen der aktuellen Lebensqualität und der Lebensqualität vor Krankheitsmanifestation zu ziehen, wurde der SF-8 zweimalig erhoben. Im ersten Durchgang wurde nach dem Gesundheitszustand der letzten 4 Wochen gefragt, um somit die aktuelle Lebensqualität der Patienten und Patientinnen zu ermitteln und einen Eindruck über den Langzeitverlauf zerebraler Vaskulitiden zu gewinnen. Im zweiten Durchgang des SF-8 wurden die Patienten und Patientinnen gebeten, sich zeitlich in die Situation vor der Diagnosestellung, zum Zeitpunkt vor Manifestation der zerebralen Vaskulitis, hineinzusetzen und die Fragen aus dieser retrospektiven Perspektive zu beantworten.

Die Auswertung des SF-8-Fragebogens basiert auf der Methodik des Manuals von Ware et al. [125]. Dazu wurden zunächst alle Item-Antworten, die außerhalb der möglichen Antwort-Intervalle lagen (Out-of-range-Werte) als fehlend codiert. Den verbliebenen Item-Antworten des SF-8 wurde der zugehörige Skalenwert der 2. Version des SF-36 zugeteilt. Diese spezifischen Skalenwerte der 2. Version des SF-36 werden im Handbuch von Ware et al. tabellarisch aufgeführt [125]. Höhere Skalenwerte der 8 Unterkategorien korrelieren mit einer hohen subjektiven Lebensqualität, während niedrigere Werte mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert sind [125]. Neben den zugewiesenen Antwort-Werten können zwei Summenskalen berechnet werden. Zur Berechnung der Summenskala der psychischen

Gesundheit (MCS) wird der Item-Wert der einzelnen Antwort-Kategorien mit dem jeweiligen Regressionsgewicht für die MCS multipliziert [125]. Im Anschluss werden alle Produkte zum MCS miteinander addiert [125]. Die Berechnung der Summenskala der körperlichen Gesundheit (PCS) wird analog zur Berechnung der MCS durchgeführt [125]. Um die Werte der Summenskalen MCS und PCS mit den Werten des SF-36 vergleichen zu können, werden die Werte der Summenskalen mit einer Intercept-Konstante addiert und somit in Bezug auf den SF-36 standardisiert [125]. Dies wird auch Norm-Based Standardisation oder abgekürzt NBS genannt [125]. Die Regressionsgewichte, sowie die jeweiligen Intercept-Konstanten sind ebenfalls dem Manual von Ware et. al. zu entnehmen [125].

#### **4.3.7 Zusatzfragen**

Im Patientengespräch wurde, neben den Fragen aus den beschriebenen Fragebögen und Skalen, auch nach Größe und Gewicht, der aktuellen Symptomatik und der Pflegestufe gefragt. Außerdem wurden die Daten zu kardiovaskulären Risikofaktoren, Vorerkrankungen, Rehabilitationsmaßnahmen und Therapieverläufen, die zum Teil aus den Arztbriefen entnommen werden konnten, im Patientengespräch ergänzt. Um den Krankheitsverlauf einschätzen zu können, wurden die Patienten und Patientinnen danach gefragt, ob sie in dem Zeitraum seit dem letzten Kontakt zur Neurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes Rezidive erlitten oder eine Veränderung der Krankheitsprogredienz bemerkt haben. Die Patienten und Patientinnen wurden gefragt, ob sie aufgrund der zerebralen Vaskulitis in Frührente gegangen sind, von wem sie aktuell ärztlich betreut und weiterbehandelt werden, sowie wie ihre aktuelle Wohnsituation aussieht. Ferner wurde die aktuelle Medikation der Patienten und Patientinnen erfasst.

#### **4.4 statistische Auswertung**

Das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics für Windows in der Version 28.0.1.0 wurde zur statistischen Auswertung der Daten genutzt. Die Auswertung wurde zum einen in der gesamten Studienpopulation durchgeführt und zum anderen getrennt in die beiden Diagnosegruppen „Riesenzellarteriitis“ und „zerebrale Vaskulitis u.Ä.“ unterteilt. Für die deskriptive Statistik wurden zunächst Häufigkeiten, Mittelwerte und Standardabweichungen, sowie Mediane und Spannweiten berechnet. Zur p-Wert-Berechnung für den Vergleich zwischen den beiden Diagnosegruppen wurden, je nach Variablen, der Mann-Whitney-U-Test, der exakte Test nach Fischer und der t-Test herangezogen. Anschließend wurden die einzelnen Fragebögen und Skalen ausgewertet. Der Vergleich der mRS bei Erstdiagnose und zum Zeitpunkt des Patientengesprächs wurde über den McNemar-Test und den Vorzeichentest vorgenommen. Die mRS wurde im ersten Schritt in der gesamten Studienpopulation ausgewertet unter Einbezug bereits verstorbener Patienten und Patientinnen mit einem Punktwert von 6. Im zweiten Schritt wurden nur die Überlebenden mit

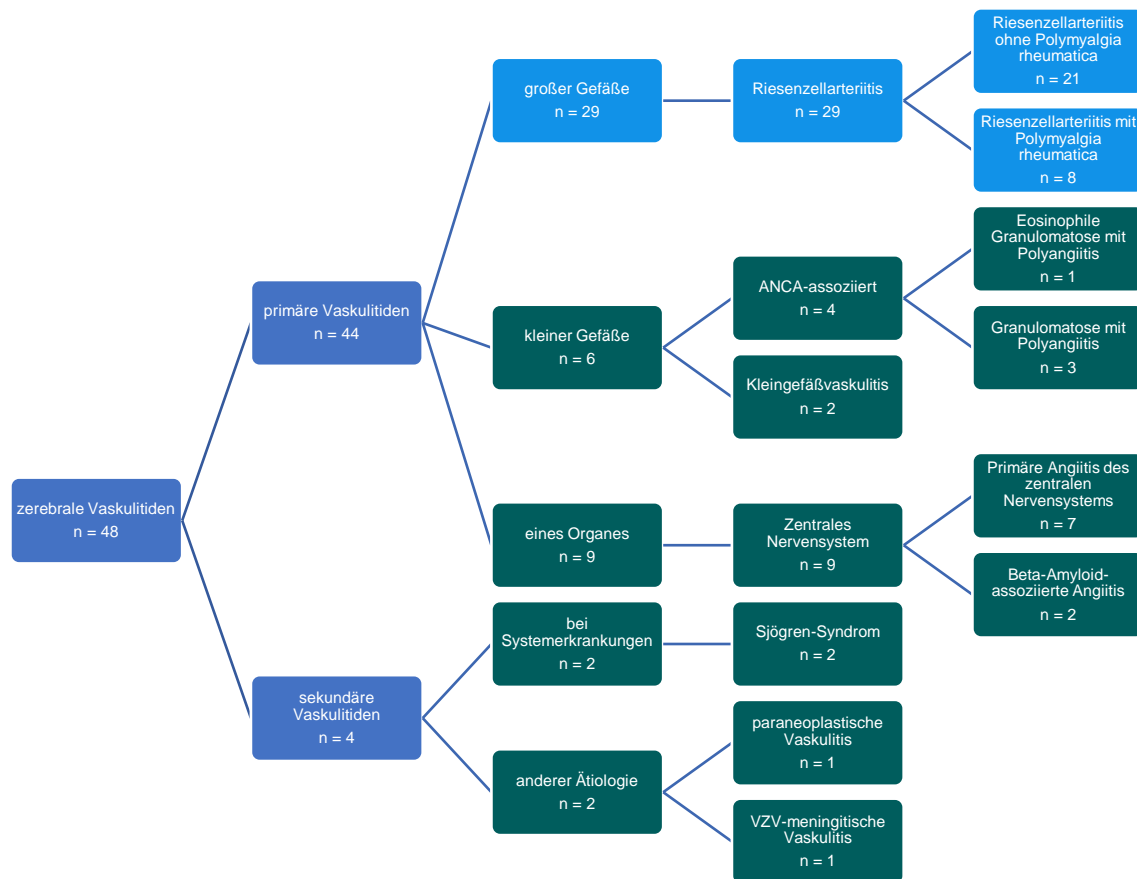
einem Punktwert von  $\leq 5$  betrachtet. Die Prüfung der Signifikanz der einzelnen Fragebögen und Skalen wurde mittels der bereits oben erwähnten statistischen Testverfahren vorgenommen. Zur Überlebensanalyse und zur Auswertung der Rezidive wurde das Kaplan-Meier-Verfahren herangezogen. Der Log-Rank-Test wurde hierbei als Methodik zur Signifikanztestung eingesetzt.

## **5 Ergebnisse**

### **5.1 Patientenpopulation**

Zur Auswertung der Ergebnisse wurde zunächst die gesamte Studienpopulation betrachtet und im Anschluss daran eine Unterteilung in zwei Diagnosegruppen vorgenommen. 21 Patienten und Patientinnen mit der Diagnose „M31.6 Sonstige Riesenzelleriitis“ und 8 mit der Diagnose „M31.5 Riesenzelleriitis bei Polymyalgia rheumatica“ konnten der Diagnosegruppe „Riesenzelleriitis“ zugeordnet werden. Alle anderen Patienten und Patientinnen wurden der Diagnosegruppe „zerebrale Vaskulitis u.Ä.“ zugeteilt. Dieser Diagnosegruppe konnten Patienten und Patientinnen mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden, bestehend aus den Diagnosen „M30.1 Panarteriitis mit Lungenbeteiligung“ (auch Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis) und „M31.3 Wegener-Granulomatose“ (auch Granulomatose mit Polyangiitis), untergeordnet werden. Unter die Diagnose „I67.7 Zerebrale Arteriitis“ fielen zwei Patienten mit einer nicht näher definierten Kleingefäßvaskulitis, ein Patient und eine Patientin mit einer Beta-Amyloid-assoziierten Angiitis (engl. amyloid-beta related angiitis (ABRA)) und 7 Patienten und Patientinnen mit einer primären Angiitis des zentralen Nervensystems (PACNS). Vier Patienten und Patientinnen wurde eine sekundäre Vaskulitis mit zerebraler Beteiligung diagnostiziert. Darunter wurde zwei Patientinnen ein „M35.0 Sjögren-Syndrom“ diagnostiziert, während unter der Diagnose „I68.2 Zerebrale Arteriitis bei sonstigen anderenorts klassifizierten Krankheiten“ jeweils eine Patientin mit einer paraneoplastischen zerebralen Vaskulitis und ein Patient mit einer meningitischen Vaskulitis zusammengefasst werden konnten.

Eine genaue Übersicht dieser Einteilung liefert nachfolgende Abbildung.



**Abbildung 2: Übersicht über die Diagnosegruppen** (hellblau = Riesenzellarteriitis, dunkelgrün = zerebrale Vaskulitis u.Ä.)

In der gesamten Studienpopulation waren 26 Patienten männlich (54,2 %) und 22 Patientinnen (45,8 %) weiblich. In der Gruppe der Riesenzellarteriitis war die Mehrzahl der Patienten und Patientinnen männlich (58,62 %), während in der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. vermehrt Frauen (52,63 %) vertreten waren.

Von den 48 Patienten und Patientinnen, die in die Studie eingeschlossen wurden, waren 12 Patienten und Patientinnen zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits verstorben. In der Gruppe der Riesenzellarteriitis sind 8 Patienten und Patientinnen (27,6 %) und in der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. 4 Patienten und Patientinnen (21,1 %) verstorben.

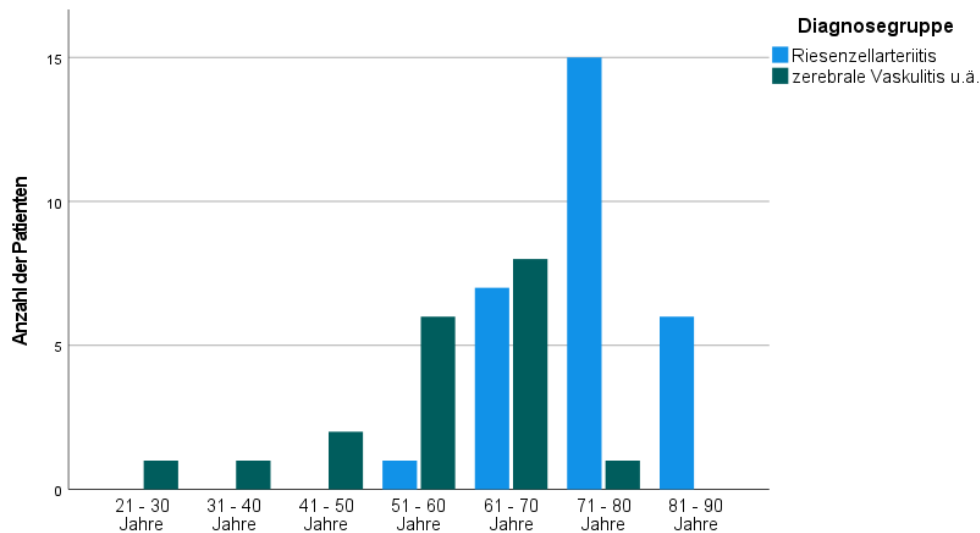
Die Auswertung der kardiovaskulären Risikofaktoren ergab keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Auch bei der Auswertung der thromboembolischen Ereignisse konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Diagnosegruppen festgestellt werden. Als Ausnahme ist der Schlaganfall aufgrund der diagnostizierten Vaskulitis zu nennen. In der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. erlitten 8 Patienten und Patientinnen (42,1 %) einen Schlaganfall, dessen Ätiologie auf die zerebrale Vaskulitis zurückzuführen war, während in der Gruppe der Riesenzellarteriitis gerade einmal zwei Patienten (6,9 %) einen Schlaganfall aufgrund der Riesenzellarteriitis erlitten.

Nachfolgende Tabelle liefert eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse.

Variablen	Gesamt- population (n=48)	Riesenzell- arteriitis (n=29)	Zerebrale Vaskulitis u.Ä. (n=19)	p-Wert
<b>Alter bei ED in Jahren</b>				
Median (Spannweite)	69 (24 – 87)	74 (59 - 87)	58 (24 – 77)	<b>0,01 *</b>
<b>Geschlecht</b>				0,557 **
Männlich: n (%)	26 (54,2)	17 (58,62)	9 (47,37)	
Weiblich: n (%)	22 (45,8)	12 (41,38)	10 (52,63)	
<b>Tod</b>				0,739 **
Ja: n (%)	12 (25)	8 (27,6)	4 (21,1)	
Nein: n (%)	36 (75)	21 (72,4)	15 (78,9)	
<b>Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren</b>				0,812 *
Mittelwert ± SD	1,88 ± 1,265	1,93 ± 1,412	1,79 ± 1,032	
Median (Spannweite)	2 (0 – 4)	2 (0 – 4)	2 (0 – 4)	
Arterielle Hypertonie: n (%)	34 (70,8)	20 (69)	14 (73,7)	1,00 **
Diabetes mellitus, n (%)	17 (35,4)	12 (41,4)	4 (21,1)	0,363 **
Adipositas: n (%)	11 (22,9)	7 (24,1)	4 (21,1)	1,00 **
Hyperlipidämie: n (%)	8 (16,7)	6 (20,7)	2 (10,5)	0,085 **
Rauchen: n (%)	11 (22,9)	4 (13,8)	7 (36,8)	0,286 **
Alkohol: n (%)	9 (18,8)	7 (24,1)	2 (10,5)	0,451 **
<b>Anzahl thromboembolischer Ereignisse</b>				0,216 *
Mittelwert ± SD	1,02 ± 1,313	0,83 ± 1,197	1,32 ± 1,455	
Median (Spannweite)	0,5 (0 – 5)	0 (0 – 5)	1 (0 – 5)	
n (%)	24 (50)	13 (44,8)	11 (57,9)	
<b>n (%):</b>				
Stroke aufgrund Vaskulitis	10 (20,8)	2 (6,9)	8 (42,1)	0,008 **
Stroke anderer Genese	8 (16,7)	7 (24,1)	1 (5,3)	0,123 **
Stroke unklarer Genese	6 (12,5)	5 (17,2)	1 (5,3)	0,381 **
Blutung aufgrund Vaskulitis	2 (4,2)	0 (0)	2 (10,5)	0,152 **
Blutung anderer Genese	1 (2,1)	0 (0)	1 (5,3)	0,369 **
Blutung unklarer Genese	1 (2,1)	0 (0)	1 (5,3)	0,369 **
TIA unklarer Genese	4 (8,3)	1 (3,4)	3 (15,8)	0,286 *

**Tabelle 2: Deskriptive Statistik**, ED = Erstdiagnose, SD = Standardabweichung, \* Mann-Whitney-U-Test, \*\* exakter Test nach Fisher

Es konnte gezeigt werden, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied in der Altersverteilung bei Diagnosestellung zwischen den beiden Diagnosegruppen gab ( $p = 0,01^*$ ). Die Riesenzellarteriitis wurde bei älteren Patienten und Patientinnen, mit einem Median von 74 Jahren und einer Spannweite von 59 bis 87 Jahren diagnostiziert, während Patienten und Patientinnen mit zerebralen Vaskulitiden u.Ä. mit einem Median von 58 Jahren und einer Spannweite von 24 bis 77 Jahren bei Diagnosestellung deutlich jünger waren.



**Abbildung 3: Altersverteilung bei Diagnosestellung aufgeteilt in Diagnosegruppen**

## 5.2 Beobachtungszeitraum und Zusatzfragen

Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum, definiert als Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Patientengespräch bzw. Todestag, betrug in der gesamten Studienpopulation 46 Monate, umgerechnet ungefähr 3,83 Jahre. Innerhalb der Überlebenden betrug der durchschnittliche Beobachtungszeitraum 55 Monate, umgerechnet ca. 4,58 Jahre.

Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. hatten mit durchschnittlich 4,68 stationären Krankenhausaufenthalten pro Person statistisch signifikant mehr Krankenhausaufenthalte im Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg aufgrund ihrer Diagnose, als Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der Riesenzellarteriitis mit 1,38 stationären Krankenhausaufenthalten pro Person ( $p = 0,001^*$ ). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. deutlich häufiger aufgrund ihrer Erkrankung in Frührente gingen als Patienten und Patientinnen mit einer Riesenzellarteriitis ( $p = 0,001^{**}$ ). 12 Patienten und Patientinnen bejahten die Frage nach Frührente, darunter 11 Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. und eine Patientin aus der Gruppe der Riesenzellarteriitis.

Weitere erhobene Variablen, wie die aktuelle Wohnsituation, die ärztliche Weiterbetreuung, Rehabilitationsmaßnahmen, sowie die Pflegestufe zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Diagnosegruppen. Die ausführliche Auswertung ist nachfolgender Tabelle zu entnehmen.

Variablen	Gesamt- population (n=48)	Riesenzell- arteriitis (n=29)	Zerebrale Vaskulitis u.Ä. (n=19)	p-Wert
<b>Zeit von ED bis Gespräch oder bis Tod in Monaten</b> Gesamtpopulation (n = 48): Median (Spannweite)	46 (0 – 247)	48 (4 – 109)	43 (0 – 247)	0,817 *
Überlebende (n = 36): Median (Spannweite)	55 (8 – 247)	52 (8 – 109)	58 (9 – 247)	0,409 *
<b>Anzahl stationärer Aufenthalte im UKS aufgrund der Diagnose</b> Mittelwert ± SD Median (Spannweite)	2,69 ± 2,45 2 (0 – 10)	1,38 ± 0,73 1 (0 – 3)	4,68 ± 2,81 4 (1 – 10)	<b>0,001 *</b>
<b>Frührente</b> n (%)	12 (25)	1 (3,4)	11 (57,9)	<b>0,001 **</b>
<b>Reha</b> n (%), n = 39	17 (43,6)	6 (28,6)	11 (61,1)	0,057 **
<b>Aktuelle Wohnsituation</b> n (%)				0,907 **
- Selbstversorgend/ alleinlebend	4 (11,1)	3 (14,3)	1 (6,7)	
- Selbstversorgend mit Familie	19 (52,8)	11 (52,4)	8 (53,3)	
- Familie pflegt	10 (27,8)	5 (23,8)	5 (33,3)	
- Ambulanter Pflegedienst	3 (8,3)	2 (9,5)	1 (6,7)	
- Pflegeheim	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>Weiterbetreuung</b> n (%)				0,118 **
- Facharzt für Allgemeinmedizin/ Internist	15 (41,7)	12 (57,1)	3 (20)	
- Facharzt für Neurologie	7 (19,4)	2 (9,5)	5 (33,3)	
- Neurologische Ambulanz am UKS	4 (11,1)	1 (4,8)	3 (20)	
- Rheumatologische Ambulanz am UKS	4 (11,1)	2 (9,5)	2 (13,3)	
- Facharzt für Rheumatologie	5 (13,9)	3 (14,3)	2 (13,3)	
- Facharzt für Augenheilkunde	1 (2,1)	1 (4,8)	0 (0)	
<b>Pflegestufe</b> Median (Spannweite)	0,00 (0 – 5)	0,00 (0 – 5)	0,00 (0 – 3)	0,950 *

**Tabelle 3: Ergebnisse der Zusatzfragen**, ED = Erstdiagnose, SD = Standardabweichung, \*Mann-Whitney-U-Test, \*\*exakter Test nach Fisher



### 5.3 Klinischer Langzeitverlauf

Nachfolgend werden die Ergebnisse des klinischen Langzeitverlaufs betrachtet. Dazu wurden die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), die modified Rankin Scale (mRS), der Mini Mental Status Test (MMST), die Hamilton Depression Scale (HAMD-7), sowie der Barthel-Index (BI) genauer ausgewertet.

#### 5.3.1 Ergebnisse der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

Die National Institutes of Health Stroke Scale wurde im Rahmen einer körperlichen Untersuchung während des Patientengesprächs erhoben. Zunächst wurde die NIHSS in der gesamten Studienpopulation ausgewertet. Bereits verstorbenen Patienten und Patientinnen wurde dabei der Punktwert 42 zugewiesen, als schlecht möglichstes Ergebnis. In der Gruppe der Riesenzellarteriitis lag der Median bei 1, während dieser in der Gruppe der Zerebralen Vaskulitis u.Ä. bei 2 lag ( $p = 0,301$  \*). Nachfolgendes Balkendiagramm stellt die Verteilung der Punktwerte der NIHSS eingeteilt in 5 Schweregrade in der gesamten Studienpopulation dar. Die 12 Patienten und Patientinnen, die ein schweres Defizit aufwiesen, hatten alle einen Punktwert von 42, da sie zum Zeitpunkt der Erhebung bereits verstorben waren.

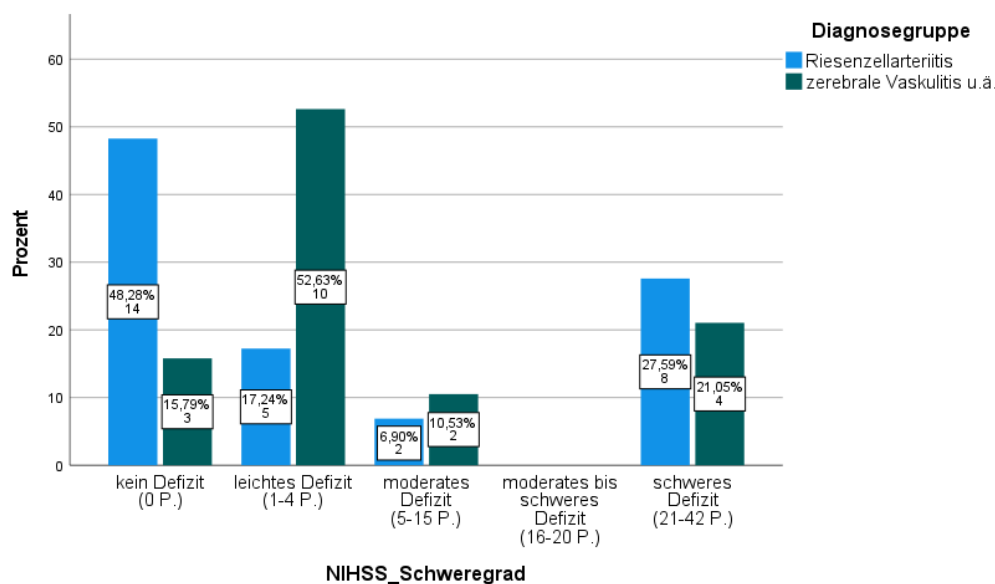
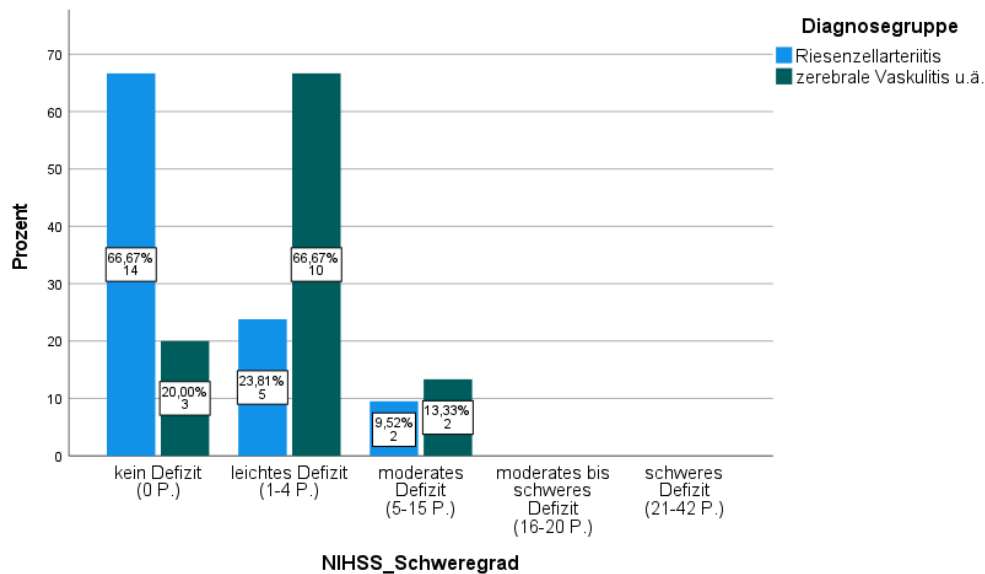


Abbildung 4: Verteilung des Schweregrades der NIHSS in der Gesamtpopulation (n = 48)

Im zweiten Schritt wurden ausschließlich Überlebende (n = 36) analysiert. Mit einem Median von 0 in der Gruppe der Riesenzellarteriitis und einem Median von 2 in der Gruppe der zerebralen Vaskulitiden, konnte gezeigt werden, dass Patienten und Patientinnen mit einer zerebralen Vaskulitis einen statistisch signifikant höheren Punktwert in der NIHSS vorwiesen ( $p = 0,026$  \*). Die sich anschließende Grafik zeigt die Verteilung der Schweregrade der NIHSS in der Gruppe der Überlebenden aufgeteilt in die beiden Diagnosegruppen. Gezeigt

werden konnte, dass 66,67 % der Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der Riesenzellarteriitis kein Defizit in der NIHSS aufwiesen, während ebenfalls 66,67 % der Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. ein leichtes Defizit zeigten.



**Abbildung 5: Verteilung der Schweregrade der NIHSS, Überlebende (n = 36)**

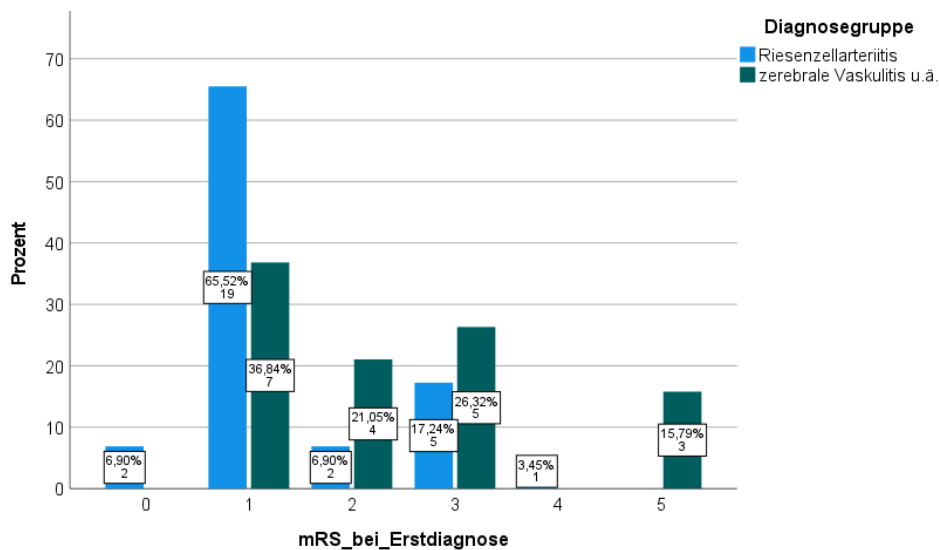
### 5.3.2 Ergebnisse der modified Rankin Scale (mRS)

Die modified Rankin Scale, als Skala zur Bewertung der Beeinträchtigung im alltäglichen Leben, wurde zweifach ausgewertet. Zunächst wurden alle Patienten und Patientinnen betrachtet, inklusive derjenigen, die bereits verstorben waren. In einem zweiten Schritt wurden die Verstorbenen aus der Auswertung ausgeschlossen, um den Langzeitverlauf der Überlebenden zu analysieren. In beiden Auswertungen wurde zum einen verglichen, ob es einen Unterschied zwischen der mRS bei Erstdiagnose und im Langzeitverlauf gab und zum anderen ob ein Unterschied zwischen den beiden Diagnosegruppen festzustellen war.

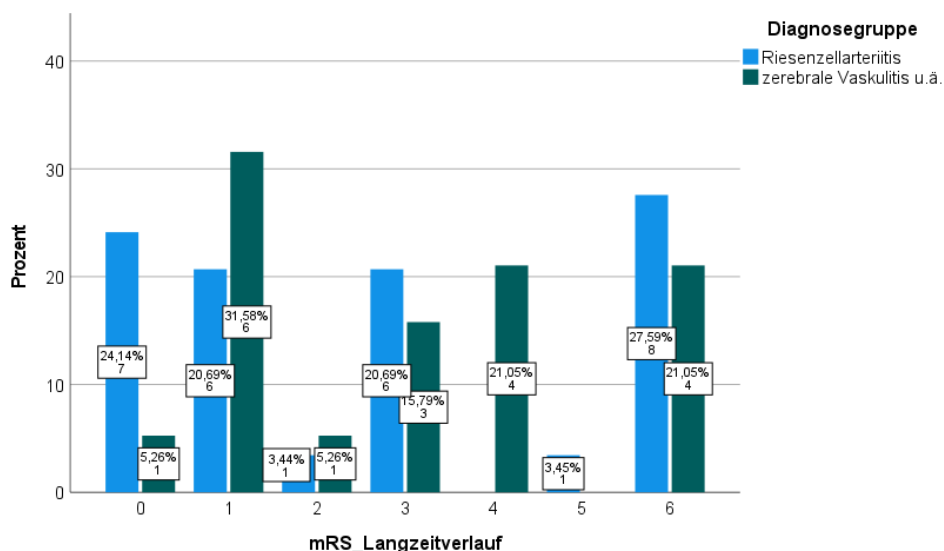
In der Auswertung der gesamten Studienpopulation konnte gezeigt werden, dass die Patienten und Patientinnen bei Erstdiagnose mit einem Median von 1 (Spannweite: 0-5) und im Langzeitverlauf mit einem Median von 3 (Spannweite: 0-6), im Verlauf eine statistisch signifikant höhere Beeinträchtigung im täglichen Leben zeigten ( $p = 0,012^S$ ). 8 Patienten und Patientinnen hatten bei Erstdiagnose einen höheren Punktwert in der mRS als im Langzeitverlauf. Diese Patienten und Patientinnen zeigten somit im zeitlichen Verlauf eine Abnahme der körperlichen Beeinträchtigung. 23 Patienten und Patientinnen wiesen einen höheren Punktwert im Langzeitverlauf als bei Erstdiagnose auf, sodass sich im zeitlichen Verlauf eine höhere körperliche Beeinträchtigung manifestierte. Bei 17 Patienten und

Patientinnen änderte sich der Punktwert der mRS im Verlauf nicht und der Grad der Beeinträchtigung blieb konstant.

Der Vergleich der beiden Diagnosegruppen demonstrierte, dass bei Erstdiagnose Patienten und Patientinnen der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. mit einem Median von 2 (Spannweite: 1-5) eine statistisch signifikant höhere mRS aufwiesen als Patienten und Patientinnen der Gruppe der Riesenzellarteriitis mit einem Median von 1 (Spannweite: 0-4) ( $p = 0,013^*$ ). Der Vergleich der beiden Diagnosegruppen im Langzeitverlauf wies keinen statistisch signifikanten Unterschied auf ( $p = 0,484^*$ ).



**Abbildung 6: Auswertung der Schweregrade der mRS bei Erstdiagnose in der Gesamtpopulation**



**Abbildung 7: Auswertung der Schweregrade der mRS im Langzeitverlauf in der Gesamtpopulation**

Nachfolgende Grafiken veranschaulichen die Verteilung der mRS aufgeteilt nach Alter. Bei Erstdiagnose hatten Patienten und Patientinnen  $\leq 60$  Jahre vorwiegend eine mRS von 1 oder von 3, während Patienten und Patientinnen  $> 60$  Jahre in der Mehrzahl eine mRS von 1 aufwiesen ( $p = 0,717^{**}$ ). Im Langzeitverlauf näherte sich die Verteilung der beiden Altersgruppen deutlich an ( $p = 0,64^{**}$ ).

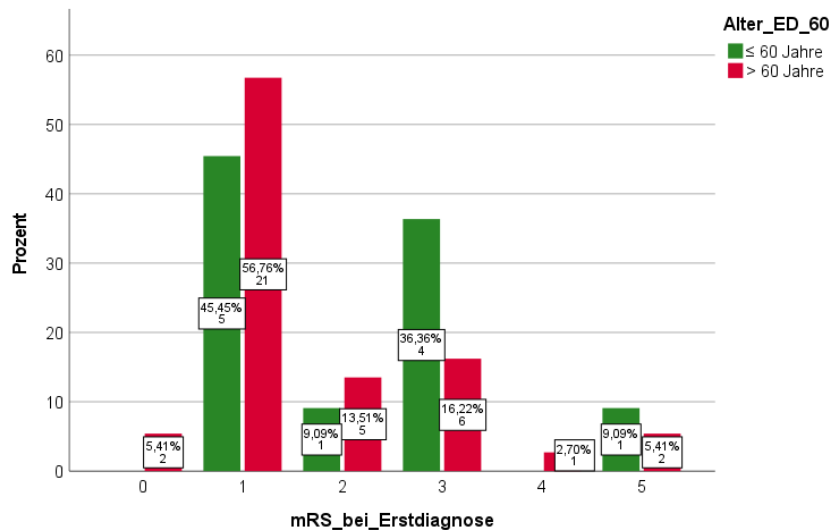


Abbildung 8: Verteilung der mRS bei Erstdiagnose nach Alter

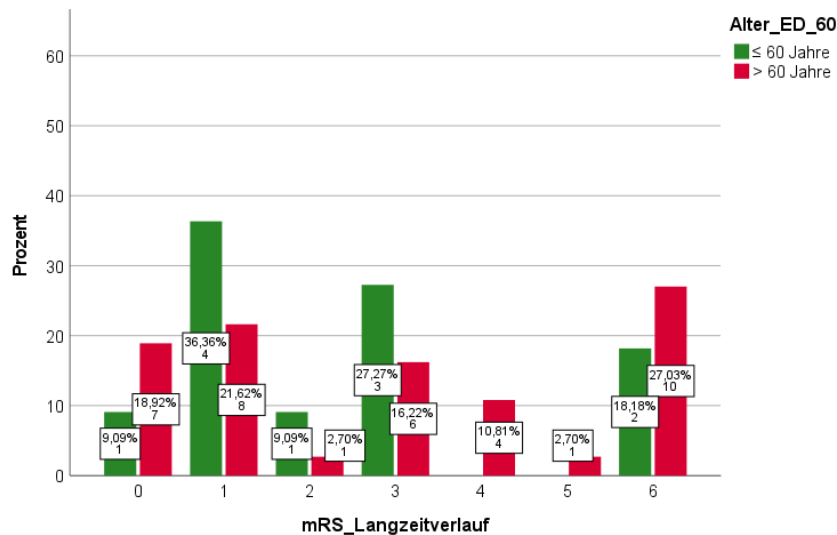


Abbildung 9: Verteilung der mRS im Langzeitverlauf nach Alter

Bei der Betrachtung der Überlebenden ( $n = 36$ ) konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede der mRS zwischen den Diagnosegruppen oder zwischen Erstdiagnose und Langzeitverlauf festgestellt werden. Nachfolgende Tabelle dient als übersichtliche Darstellung der bereits erwähnten Ergebnisse von der Auswertung der mRS.

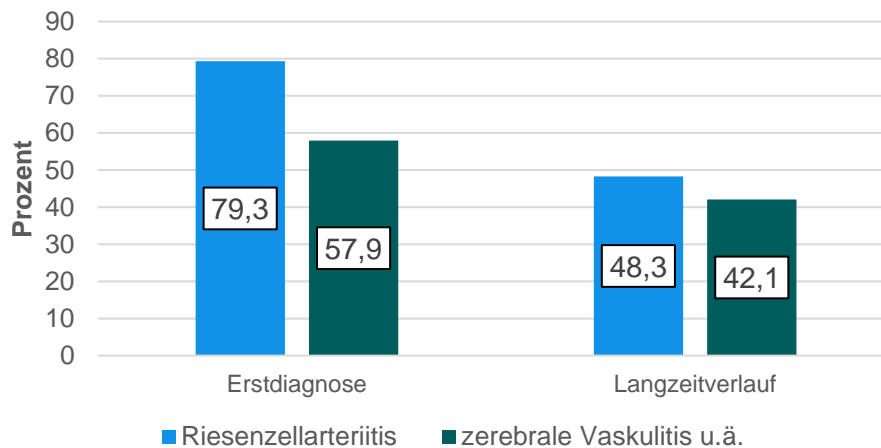
Variablen	Gesamtpopulation (n=48)	Riesenzellarteriitis (n=29)	Zerebrale Vaskulitis u.Ä. (n=19)	p-Wert
<b>mRS bei Erstdiagnose/ Langzeitverlauf</b>				
Median (Spannweite)	1 (0 – 5) / 3 (0 – 6)	1 (0 – 4) / 3 (0 – 6)	2 (1 – 5) / 3 (0 – 6)	<b>0,013 / 0,484 *</b> <b>0,012 §</b>
<b>n (%)</b>				
0	2 (4,2) / 8 (16,7)	2 (6,9) / 7 (24,1)	0 (0) / 1 (5,3)	
1	26 (54,2) / 12 (25)	19 (65,5) / 6 (20,7)	7 (36,8) / 6 (31,6)	
2	6 (12,5) / 2 (4,2)	2 (6,9) / 1 (3,4)	4 (21,1) / 1 (5,3)	
3	10 (20,8) / 9 (18,8)	5 (17,2) / 6 (20,7)	5 (26,3) / 3 (15,8)	
4	1 (2,1) / 4 (8,3)	1 (3,4) / 0 (0)	0 (0) / 4 (21,1)	
5	3 (6,3) / 1 (2,1)	0 (0) / 1 (3,4)	3 (15,8) / 0 (0)	
6	0 (0) / 12 (25)	0 (0) / 8 (27,6)	0 (0) / 4 (21,1)	
<b>mRS &lt; 3: gut ≥ 3: moderat bis schlecht</b>	34 (70,8) / 22 (45,8) 14 (29,2) / 26 (54,2)	23 (79,3) / 14 (48,3) 6 (20,7) / 15 (51,7)	11 (57,9) / 8 (42,1) 8 (42,1) / 11 (57,9)	<b>0,193 / 0,771 **</b> <b>0,004 °</b>
Variablen <b>Überlebende</b>	Gesamtpopulation (n=36)	Riesenzellarteriitis (n=21)	Zerebrale Vaskulitis u.Ä. (n=15)	p-Wert
<b>mRS bei Erstdiagnose/ Langzeitverlauf</b>				
Median (Spannweite)	1 (0 - 3) / 1 (0 – 5)	1 (0 – 3) / 1 (0 – 5)	2 (1 -3) / 2 (0 – 4)	<b>0,133 / 0,109 *</b> <b>0,684 §</b>
<b>n (%)</b>				
0	2 (5,6) / 8 (22,2)	2 (9,5) / 7 (33,3)	0 (0) / 1 (6,7)	
1	21 (58,3) / 12 (33,3)	14 (66,7) / 6 (28,6)	7 (46,7) / 6 (40)	
2	5 (13,9) / 2 (5,6)	1 (4,8) / 1 (4,8)	4 (26,7) / 1 (6,7)	
3	8 (22,2) / 9 (25)	4 (19) / 6 (28,6)	4 (26,7) / 3 (20)	
4	0 (0) / 4 (11,1)	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 4 (26,7)	
5	0 (0) / 1 (2,8)	0 (0) / 1 (4,8)	0 (0) / 0 (0)	
<b>mRS &lt; 3: gut ≥ 3: moderat bis schlecht</b>	28 (77,8) / 22 (61,1) 8 (22,2) / 14 (38,9)	17 (81) / 14 (66,7) 4 (19) / 7 (33,3)	11 (73,3) / 8 (53,3) 4 (26,7) / 7 (46,7)	<b>0,694 / 0,499 **</b> <b>0,109 °</b>

**Tabelle 4: Auswertung der mRS**, \*Mann-Whitney-U-Test, \*\*exakter Test nach Fisher, §Vorzeichentest, °McNemar-Test, hellblau: Vergleich zwischen den Diagnosegruppen, lila: Vergleich zwischen Erstdiagnose und Langzeitverlauf

Zur Differenzierung zwischen einer verhältnismäßig guten Langzeitsituation, definiert als mRS < 3 und einem moderaten bis schlechten Langzeitergebnis mit einer mRS ≥ 3 wurden die Patienten und Patientinnen in diese zwei Gruppen eingeteilt. In der Auswertung der gesamten Studienpopulation zeigten 34 Patienten und Patientinnen (70,8 %) bei Erstdiagnose und 22 Patienten und Patientinnen (45,8 %) im Langzeitverlauf ein gutes Ergebnis der mRS. 20 Patienten und Patientinnen (58,8 %) wiesen sowohl bei Erstdiagnose als auch im Langzeitverlauf eine mRS < 3 auf, während 14 Patienten und Patientinnen (41,2 %) bei Erstdiagnose eine mRS < 3 und im Langzeitverlauf eine Verschlechterung mit

einer mRS  $\geq 3$  erlitten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ( $p = 0,004^\circ$ ). Der Vergleich zwischen den Diagnosegruppen war nicht statistisch signifikant. Selbige Auswertung in der Gruppe der Überlebenden ( $n = 36$ ) zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Im nachfolgenden Diagramm ist die Anzahl der Patienten und Patientinnen in Prozent mit einem guten Langzeitergebnis (mRS  $< 3$ ), unterteilt in die beiden Diagnosegruppen, aufgeführt.



**Abbildung 10: mRS  $< 3$  in der Gesamtpopulation, unterteilt in die beiden Diagnosegruppen ( $n = 48$ )**

Um den Einfluss diverser Variablen auf ein gutes Langzeitergebnis, definiert als mRS  $< 3$ , zu untersuchen, wurden diese gegeneinander getestet. Folgende Variablen wurden dabei analysiert: Geschlecht, Diagnosegruppe, alle Symptome, alle Diagnosekriterien, alle Risikofaktoren, die Induktionstherapien, die Erhaltungstherapien, die Einnahme von Antikoagulantien und Antidepressiva, sowie die aktuelle Wohnsituation, die ärztliche Weiterbetreuung, Frührente und Rehabilitationsmaßnahmen.

Der exakte Test nach Fisher bot ein statistisch signifikantes Ergebnis beim Testen der Variable „mRS im Langzeitverlauf“ und „Erhaltungstherapie“ ( $p = 0,001^{**}$ ). Alle 22 Patienten und Patientinnen, die im Langzeitverlauf eine mRS  $< 3$  aufwiesen, erhielten eine Erhaltungstherapie. 13 Patienten und Patientinnen (50 %) mit einer mRS  $\geq 3$  im Langzeitverlauf erhielten eine Erhaltungstherapie, während 11 Patienten und Patientinnen (42,31%) mit einer mRS  $\geq 3$  keine Erhaltungstherapie bekamen. Bei einem Patienten und einer Patientin (7,69 %) konnte nicht nachvollzogen werden, ob eine Erhaltungstherapie eingeleitet wurde. Spezifisch bei der Glucocorticoid-sparenden Erhaltungstherapie konnte gezeigt werden, dass 17 Patienten und Patientinnen (77,27 %) mit einer mRS von  $< 3$  eine Glucocorticoid-sparende Erhaltungstherapie bekamen, während 5 Patienten und Patientinnen (22,73 %) mit einer mRS  $< 3$  keine Glucocorticoid-sparende Erhaltungstherapie

erhielten ( $p = 0,004^{**}$ ). Die Mehrzahl der Patienten und Patientinnen mit einer  $mRS \geq 3$  (abs.: 17, relat.: 65,38 %) erhielt keine Glucocorticoid-sparende Erhaltungstherapie, während 9 Patienten und Patientinnen (34,62 %) mit einer  $mRS \geq 3$  eine Glucocorticoid-sparende Erhaltungstherapie bekamen. Ähnliche Ergebnisse konnten bei der Erhaltungstherapie mit dem Wirkstoff Methotrexat ermittelt werden ( $p = 0,007^{**}$ ). 68,18 % (abs. 15) der Patienten und Patientinnen mit einer  $mRS < 3$  bekamen den Wirkstoff Methotrexat im Rahmen ihrer Erhaltungstherapie, während 73,91 % der Patienten und Patientinnen mit einer  $mRS \geq 3$  (abs. 17) kein Methotrexat in der Erhaltungstherapie einnahmen.

Ein weiteres signifikantes Ergebnis lieferte die Variable Antikoagulation. 90,91 % der Patienten und Patientinnen mit einer  $mRS < 3$  (abs. 20) nahmen keine orale Antikoagulation ein, während nur 9,09 % mit einer  $mRS < 3$  (abs. 2) eine orale Antikoagulation einnahmen ( $p = 0,023^{**}$ ). In der Gruppe der Patienten und Patientinnen mit einer  $mRS \geq 3$  nahmen 38,46 % (abs. 10) eine orale Antikoagulation ein, während 61,54 % (abs. 16) keine Antikoagulation bekamen.

Die Variable aktuelle Wohnsituation zeigte ebenfalls statistisch signifikante Ergebnisse ( $p = 0,001^{**}$ ). Alle Patienten und Patientinnen mit einer  $mRS < 3$  lebten selbstversorgend alleine oder mit der Familie zusammen. 71,43 % der Patienten und Patientinnen mit einer  $mRS \geq 3$  wurden von der Familie gepflegt, während 21,43 % einen ambulanten Pflegedienst hatten und 13,64 % selbstversorgend wohnten.

Alle weiteren oben genannten Variablen zeigten keine statistisch signifikanten Ergebnisse in Bezug auf ein gutes Langzeitergebnis mit einer  $mRS$  von  $< 3$ . Die Grafiken zu den vorangehend erläuterten Ergebnissen sind im Anhang VI dieser Arbeit zu finden.

### **5.3.3 Ergebnisse des Mini Mental Status Tests (MMST)**

Für den Mini Mental Status Test wurden die Überlebenden ausgewertet. Dafür wurde der Punktwert des MMST bei Verstorbenen als fehlend definiert. Es hat sich gezeigt, dass beide Diagnosegruppen einen ähnlichen Mittelwert von  $26,76 \pm 4,12$  in der Gruppe der Riesenzellarteriitis und  $27,2 \pm 2,6$  in der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. aufwiesen. Der Median war in beiden Gruppen identisch und lag bei 28 (Spannweite: Riesenzellarteriitis: 11-30, zerebrale Vaskulitis u.Ä.: 23-30) ( $p = 0,776^*$ ). 80,95 % der Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der Riesenzellarteriitis und 66,67 % der Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. erhielten im MMST einen hohen Punktwert. Dies zeigt, dass bei der Mehrzahl der Patienten und Patientinnen keine Demenz vorlag. Nachfolgende Abbildung veranschaulicht diese Ergebnisse.

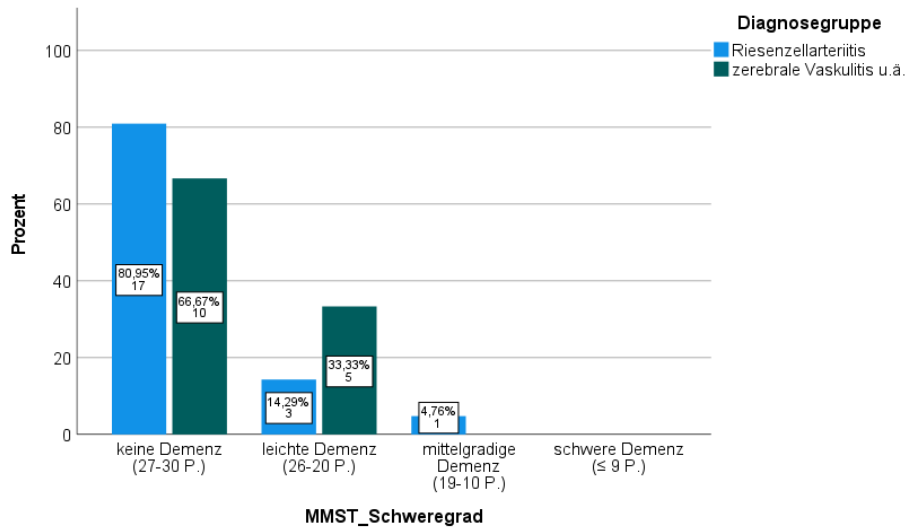


Abbildung 11: Verteilung der Schweregrade des MMST (n = 36)

### 5.3.4 Ergebnisse der Hamilton Depression Scale (HAMD-7)

Zur Auswertung der Hamilton Depression Scale wurde bei Verstorbenen der Punktwert der HAMD-7 als fehlend deklariert. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Diagnosegruppen festgestellt werden ( $p = 0,751^*$ ). Patienten und Patientinnen der Gruppe der Riesenzellarteriitis hatten mit einem Mittelwert von  $4,1 \pm 4,32$  und einem Median von 3 (Spannweite: 0-15) etwas häufiger depressive Symptome im Vergleich zu Patienten und Patientinnen der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. mit einem Mittelwert von  $3,53 \pm 3,87$  und einem Median von 2 (Spannweite: 0-15). Die Mehrzahl der Patienten und Patientinnen wies eine Punktzahl  $\leq 4$  auf, sodass dies als fehlende Depression klassifiziert werden konnte. Nachfolgende Grafik zeigt die Verteilung der Schweregrade der HAMD-7 zum Vergleich der beiden Diagnosegruppen.

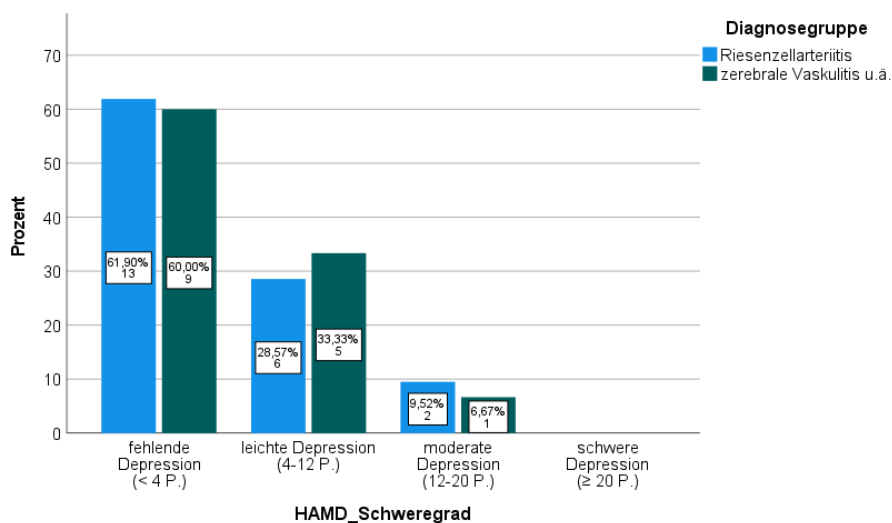


Abbildung 12: Verteilung der Schweregrade der HAMD-7 (n = 36)



Ferner konnte gezeigt werden, dass Patienten und Patientinnen, die eine antidepressive Therapie einnahmen, einen Mittelwert von 5,54 Punkte in der HAMD-7 erhielten, während bei Patienten und Patientinnen ohne eine antidepressive Therapie der Mittelwert der HAMD-7 bei 2,91 Punkten lag. Patienten und Patientinnen mit einer antidepressiven Therapie hatten demnach statistisch signifikant mehr Depressionen als Patienten und Patientinnen ohne diese Therapie ( $p = 0,026^*$ ).

### 5.3.5 Ergebnisse des Barthel-Indexes (BI)

Der Barthel-Index wurde ebenfalls nur von den Überlebenden erhoben, sodass die Punktwerte der verstorbenen Patienten und Patientinnen als fehlend definiert wurden. Mit einem Median von 95 (Spannweite: 10-100) in der Gruppe der Riesenzellarteriitis und 100 (Spannweite: 40-100) in der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Diagnosegruppen ( $p = 0,95^*$ ). Der Mittelwert in der Gruppe der Riesenzellarteriitis lag bei  $90,24 \pm 19,97$  und in der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. etwas niedriger bei  $88,33 \pm 18,77$ . Die genaue Verteilung der Schweregrade des Barthel-Indexes liefert nachfolgende Grafik.

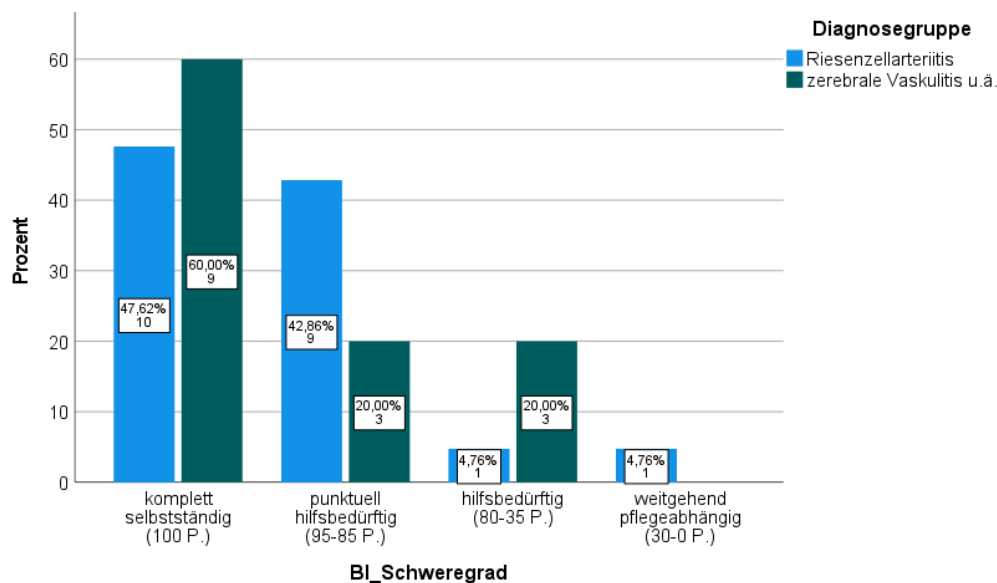


Abbildung 13: Verteilung der Schweregrade des BI (n = 36)

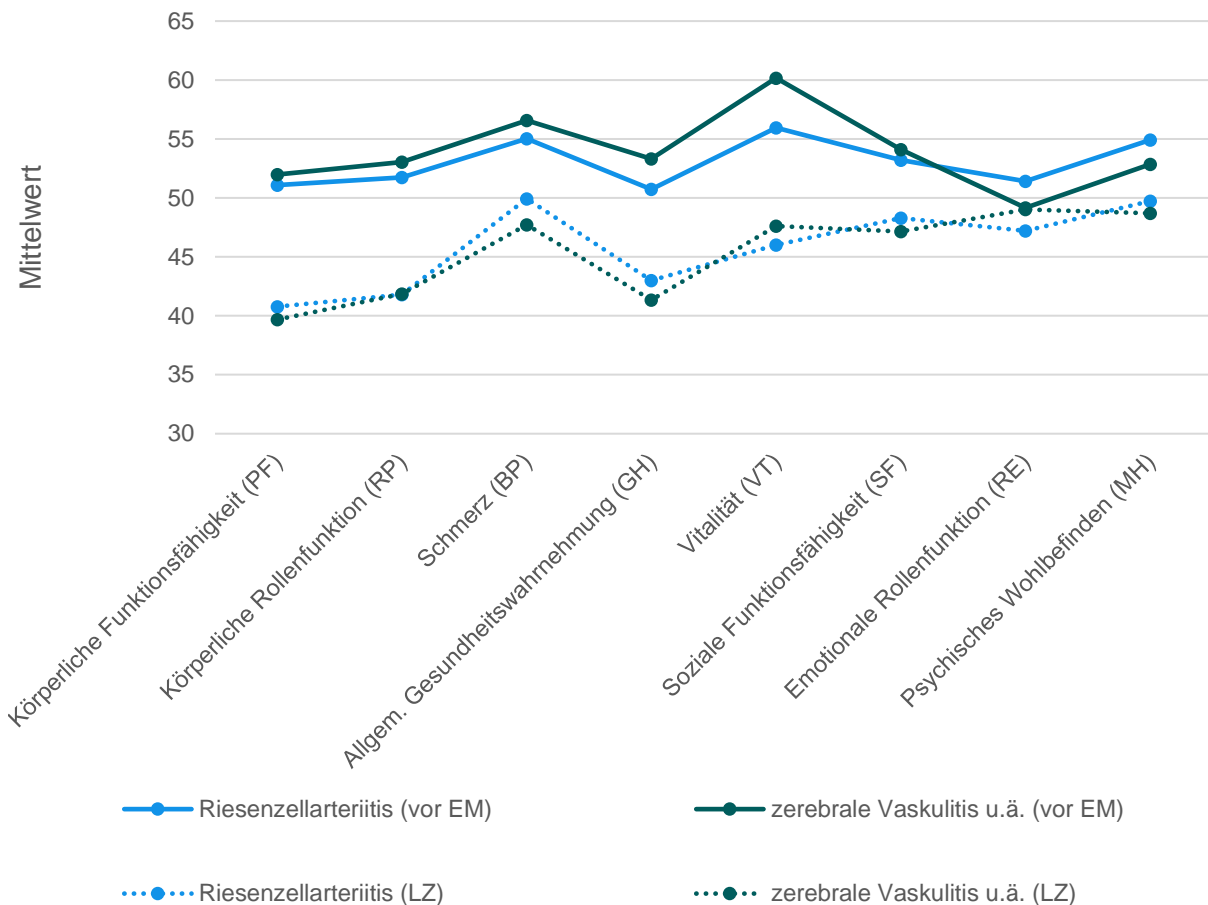
## 5.4 Lebensqualität (SF-8)

Der SF-8-Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität wurde zum einen rückwirkend für den Zeitpunkt vor Krankheitsmanifestation und zum anderen prospektiv zum Zeitpunkt des Patientengesprächs, als Langzeitergebnis erhoben. Die Auswertung des SF-8-Fragebogens wurde zunächst in der gesamten Studienpopulation und anschließend aufgeteilt in die beiden Diagnosegruppen vorgenommen.

In der Auswertung der Überlebenden (n = 36) zeigte sich, dass die Patienten und Patientinnen zum Zeitpunkt vor Krankheitsmanifestation in allen 8 Unterkategorien höhere Mittelwerte als zum Zeitpunkt des Studiengesprächs hatten. Daraus ist abzuleiten, dass Patienten und Patientinnen mit einer Riesenzellarteriitis oder einer zerebralen Vaskulitis u.Ä. im Langzeitverlauf eine schlechtere Lebensqualität in allen 8 Dimensionen zeigten als vor Erstmanifestation der Erkrankung. Dieser Unterschied zwischen den Mittelwerten des SF-8-Fragebogens vor Krankheitsmanifestation und im Langzeitverlauf war in 7 Unterkategorien jeweils mit einem p-Wert von  $< 0,001^{\&}$  statistisch signifikant. Die Kategorie „Emotionale Rollenfunktion“ zeigte eine ähnliche Tendenz, die jedoch keine statistische Signifikanz aufwies ( $p = 0,069^{\&}$ ).

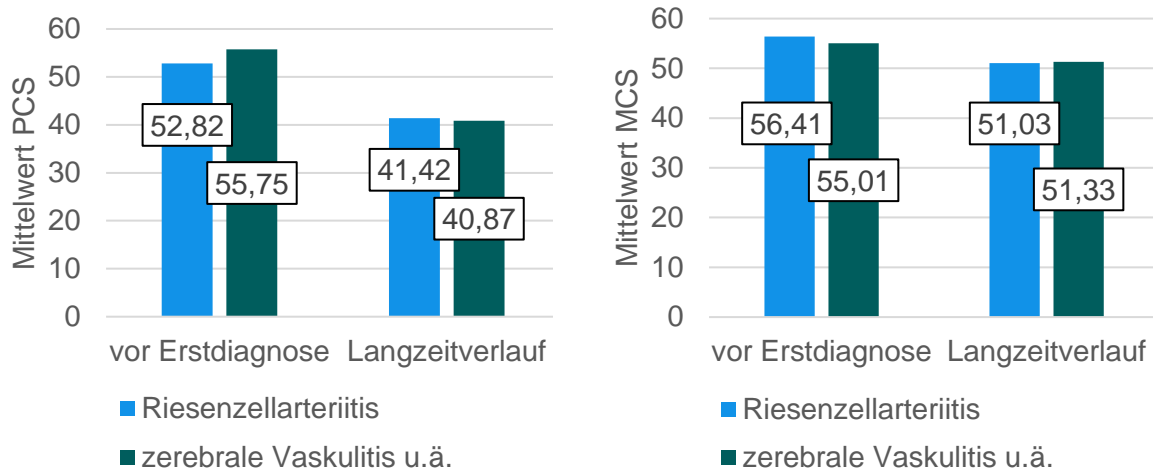
Ferner wurde der SF-8 aufgeteilt in die beiden Diagnosegruppen ausgewertet. Vor Krankheitsmanifestation zeigten Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. in allen 4 körperlichen Dimensionen sowie in der „Vitalität“ und der „sozialen Funktionsfähigkeit“ höhere Mittelwerte als Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der Riesenzellarteriitis. In den beiden psychischen Dimensionen „emotionale Rollenfunktion“ und „psychisches Wohlbefinden“ waren die Mittelwerte der Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis höher als die der zerebralen Vaskulitis u.Ä. Im Langzeitverlauf waren die Ergebnisse größtenteils gespiegelt. In allen 4 körperlichen Dimensionen sowie in der „sozialen Funktionsfähigkeit“ und dem „psychischen Wohlbefinden“ hatten Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis u.Ä. niedrigere Mittelwerte als Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis. In den Dimensionen „Vitalität“ und „emotionale Rollenfunktion“ waren die Mittelwerte der Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis u.Ä. höher als die der Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis.

Die Verteilung der Mittelwerte aufgeteilt in die beiden Diagnosegruppen sind in nachfolgender Grafik dargestellt. Die detaillierteren Ergebnisse in Tabellenform sind dem Anhang VII dieser Arbeit zu entnehmen.



**Abbildung 14: Auswertung des SF-8, Vergleich der beiden Diagnosegruppen, EM = Erstmanifestation, LZ = Langzeitverlauf**

Neben der Auswertung der 8 Unterkategorien des SF-8-Fragebogens erfolgte ebenfalls eine Auswertung zweier Summenwerte, zum einen die des körperlichen Summenwertes (engl. physical component summary score (PCS)) und zum anderen die des psychischen Summenwertes (engl. mental component summary score (MCS)). Es konnte festgestellt werden, dass die Mittelwerte des PCS zum Zeitpunkt vor Krankheitserstmanifestation, statistisch signifikant höher lagen als zum Zeitpunkt des Patientengesprächs im Langzeitverlauf ( $p < 0,001^{\&}$ ). Selbige Tendenz zeigten die Mittelwerte des MCS ( $p = 0,002^{\&}$ ).



**Abbildung 15: Vergleich der Mittelwerte des PCS und MCS zwischen den Diagnosegruppen und im zeitlichen Verlauf**

Des Weiteren wurde der Einfluss der Therapien auf die Lebensqualität analysiert. Patienten und Patientinnen mit einer Erhaltungstherapie mit oralen Glucocorticoiden wiesen sowohl im MCS (53,42 vs. 47,15,  $p = 0,04^*$ ) als auch in der Dimension „psychisches Wohlbefinden“ (51,79 vs. 44,91,  $p = 0,02^*$ ) einen signifikant höheren Mittelwert und damit eine bessere psychische Lebensqualität als Patienten und Patientinnen ohne diese Therapie auf. Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der Glucocorticoid-sparenden Erhaltungstherapie zeigten in den körperlichen Dimensionen eine höhere Lebensqualität als ohne eine Glucocorticoid-sparende Erhaltungstherapie: „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (43,03 vs. 35,53,  $p = 0,031^*$ ), „körperliche Rollenfunktion“ (44,76 vs. 36,62,  $p = 0,04^*$ ), „Vitalität“ (49,11 vs. 42,34,  $p = 0,04^*$ ) und der körperliche Summenwert PCS (44,24 vs. 35,81,  $p = 0,022^*$ ). Auch die Erhaltungstherapie mit dem Wirkstoff Methotrexat zeigte in unserer Studie einen positiven Einfluss auf die körperliche Lebensqualität: „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (44,98 vs. 39,32,  $p = 0,042^*$ ), „körperliche Funktionsfähigkeit“ (44,25 vs. 35,94,  $p = 0,012^*$ ), „körperliche Rollenfunktion“ (46,58 vs. 36,50,  $p = 0,006^*$ ), „Vitalität“ (49,95 vs. 43,00,  $p = 0,035^*$ ) und PCS (46,00 vs. 35,83,  $p = 0,007^*$ ). Die Mittelwerte der anderen Dimensionen waren ebenfalls höher in den Gruppen mit der Therapie, jedoch waren diese Unterschiede nicht statistisch signifikant. Insgesamt wird deutlich, dass bei Patienten und Patientinnen mit zerebralen Vaskulitiden die Einnahme von Erhaltungstherapien mit einer besseren körperlichen als auch zum Teil psychischen Lebensqualität assoziiert sind.

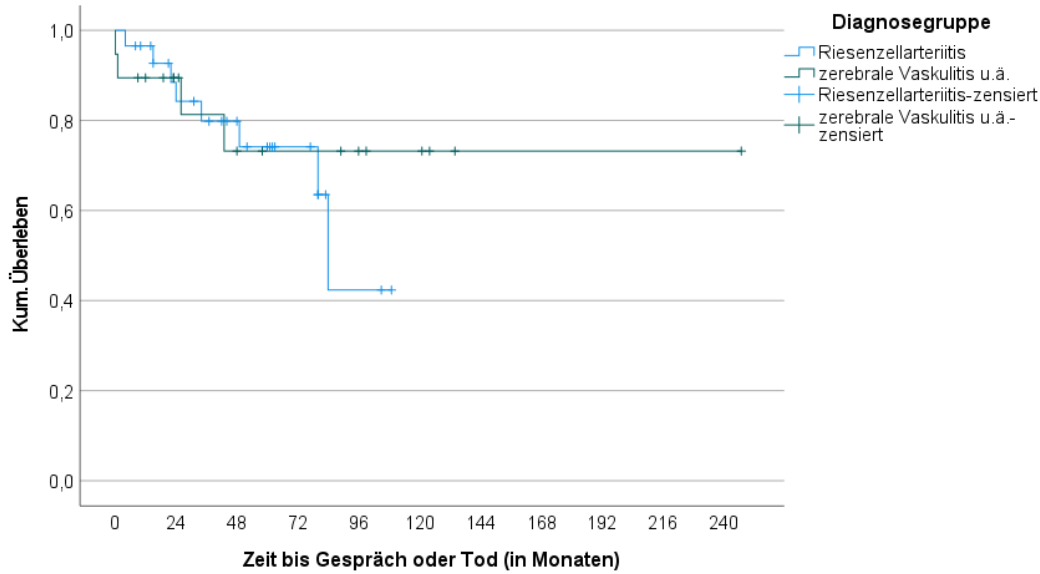
Patienten und Patientinnen mit einer Depression, definiert als HAMD-7  $\geq 4$  Punkte, hatten statistisch signifikant niedrigere Mittelwerte in der Dimension „psychisches Wohlbefinden“ und im psychischen Summenwert (MCS). In der Gruppe mit Depression lag der Mittelwert der Dimension „psychisches Wohlbefinden“ bei 43,45, während dieser in der Gruppe ohne Depression 10 Punkte höher bei 53,03 lag ( $p = 0,001^*$ ). Der Mittelwert des psychischen

Summenwerts (MCS) betrug in der Gruppe mit Depression 44,47 und in der Gruppe ohne Depression 55,41 ( $p < 0,001^*$ ). Des Weiteren konnte in unserer Studie gezeigt werden, dass Patienten und Patientinnen mit Depression neben der psychischen Lebensqualität in allen anderen Unterkategorien des SF-8-Fragebogens, sowie im körperlichen Summenscore ebenfalls eine statistisch signifikant schlechtere Lebensqualität aufwiesen als Patienten und Patientinnen ohne Depression.

Des Weiteren wurde analysiert, ob es einen Zusammenhang zwischen der Gabe von Antidepressiva und dem Punktwert in der Unterkategorie „psychisches Wohlbefinden“ und des psychischen Summenwertes (MCS) gab. Es zeigte sich, dass Patienten und Patientinnen mit einer antidepressiven Therapie einen Mittelwert von 44,5 im „psychischen Wohlbefinden“ und einen Mittelwert von 55,83 im psychischen Summenwert hatten. Im Vergleich dazu, lag der Mittelwert in der Unterkategorie „psychisches Wohlbefinden“ bei 52,02 und der Mittelwert des psychischen Summenwertes bei 64,34 bei Patienten und Patientinnen ohne eine antidepressive Therapie. Damit hatten Patienten und Patientinnen mit einer antidepressiven Therapie statistisch signifikant niedrigere Mittelwerte sowohl in der Kategorie „psychisches Wohlbefinden“ als auch im psychischen Summenwert und somit eine schlechtere psychische Lebensqualität als Patienten und Patientinnen ohne antidepressive Therapie ( $p = 0,006^*$  und  $p = 0,004^*$ ).

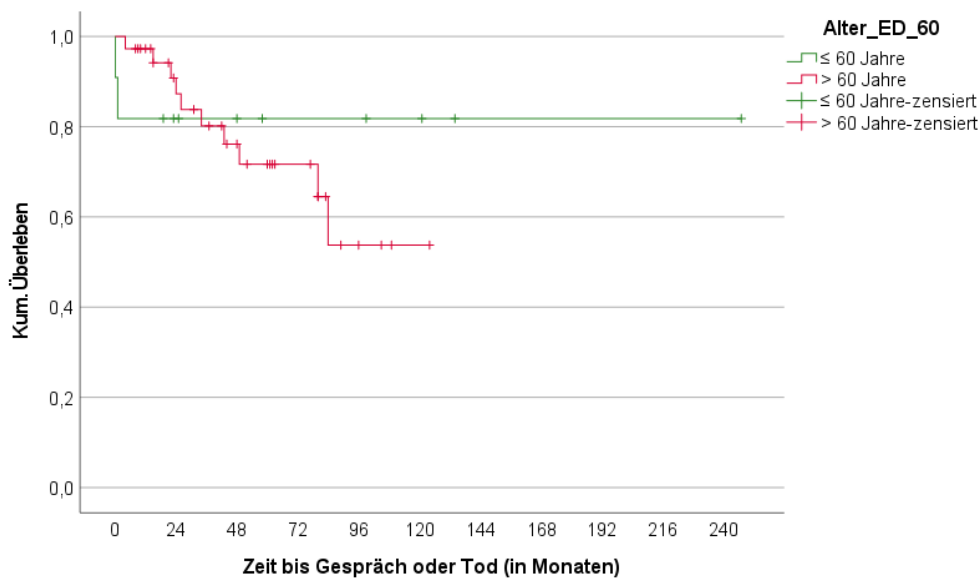
## **5.5 Überlebensanalyse**

Die Überlebensanalyse wurde mittels Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Zunächst wurde ein Log-Rank-Test durchgeführt, um beide Diagnosegruppen zu vergleichen. Es konnte gezeigt werden, dass sich die beiden Diagnosegruppen hinsichtlich ihrer Überlebensverteilungen nicht signifikant voneinander unterscheiden ( $p = 0,581\%$ ). Die 2-Jahres-Überlebensrate lag in der Gruppe der Riesenzellarteriitis bei 85 % und in der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. bei 90 %.



**Abbildung 16: Überlebensrate als Kaplan-Meier-Kurve in Diagnosegruppen aufgeteilt**

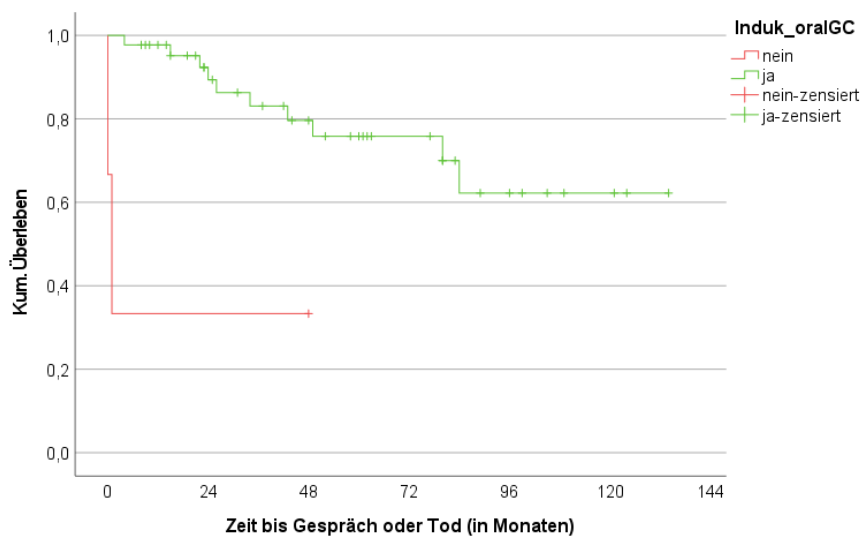
Die Kaplan-Meier-Kurve wurde ebenfalls anhand des Alters bei Erstdiagnose ausgewertet. Dies konnte zeigen, dass Patienten und Patientinnen, die bei Erstdiagnose älter als 60 Jahre waren, früher starben, als Patienten und Patientinnen, die jünger als 60 Jahre waren. Dieser Unterschied konnte jedoch nur als Trend nachgewiesen werden, der nicht statistisch signifikant war ( $p = 0,565\%$ ).



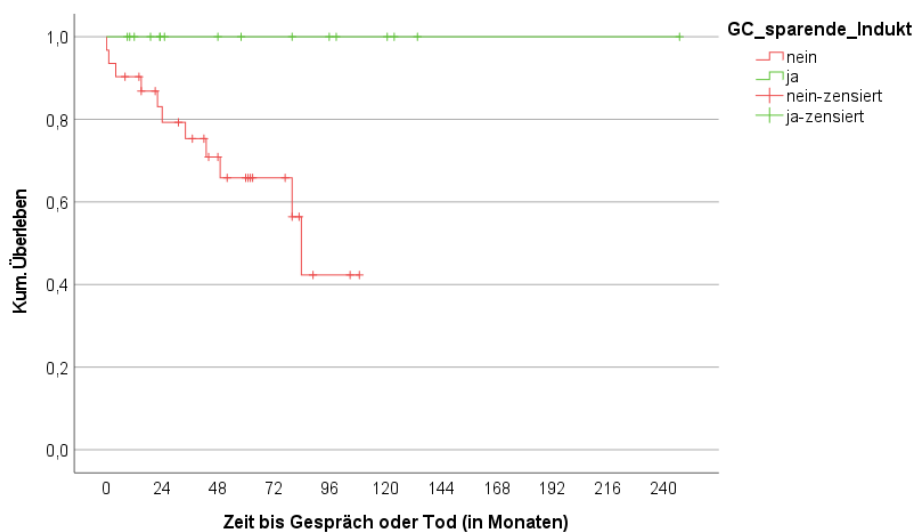
**Abbildung 17: Überlebensrate als Kaplan-Meier-Kurve nach Alter aufgeteilt**

Der Log-Rank-Test wurde ebenfalls angewandt, um einen Unterschied zwischen den Geschlechtern herauszustellen. Das Ergebnis war, dass männliche und weibliche Patienten in der Überlebensrate keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten ( $p = 0,394\%$ ).

Anschließend wurde der Einfluss der einzelnen Therapien auf die Überlebensrate analysiert. Dabei konnten folgende statistisch signifikanten Ergebnisse festgestellt werden: Die Überlebensanalyse zeigte, dass Patienten und Patientinnen mit einer oralen Glucocorticoid- und mit einer Glucocorticoid-sparenden Induktionstherapie jeweils ein statistisch signifikant längeres Überleben hatten, als Patienten und Patientinnen ohne diese Therapien ( $p = 0,003\%$  und  $p = 0,009\%$ ). Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug in der Gruppe der Patienten und Patientinnen mit einer oralen Glucocorticoid-Induktionstherapie 90 % und in der Gruppe der Patienten und Patientinnen ohne eine orale Glucocorticoid-Induktionstherapie 34 %. In der Gruppe der Patienten und Patientinnen mit einer Glucocorticoid-sparenden Induktionstherapie betrug die 2-Jahres-Überlebensrate 100 %, während diese in der Gruppe der Patienten und Patientinnen ohne diese Therapie 80 % betrug.



**Abbildung 18: Überlebensrate als Kaplan-Meier-Kurve, orale Glucocorticoid-Induktionstherapie**



**Abbildung 19: Überlebensrate als Kaplan-Meier-Kurve, GC-sparende Induktionstherapie**

Ähnliche Ergebnisse konnten auch in der Analyse der Erhaltungstherapien festgestellt werden. Die Patienten und Patientinnen, die generell eine Erhaltungstherapie bekommen haben, zeigten ein statistisch signifikant längeres Überleben als diejenigen ohne eine Erhaltungstherapie ( $p = 0,01\%$ ). Auch Patienten und Patientinnen mit einer Glucocorticoid-sparenden Erhaltungstherapie im Speziellen zeigten ein signifikant längeres Überleben als Patienten und Patientinnen ohne diese Therapie ( $p = 0,034\%$ ). Die beiden nachfolgenden Kaplan-Meier-Kurven veranschaulichen diese Ergebnisse. Bei einem Patienten und einer Patientin konnte nicht nachvollzogen werden, ob eine Erhaltungstherapie gestartet wurde. Diese wurden aus der Überlebensanalyse der Erhaltungstherapie ausgeschlossen.

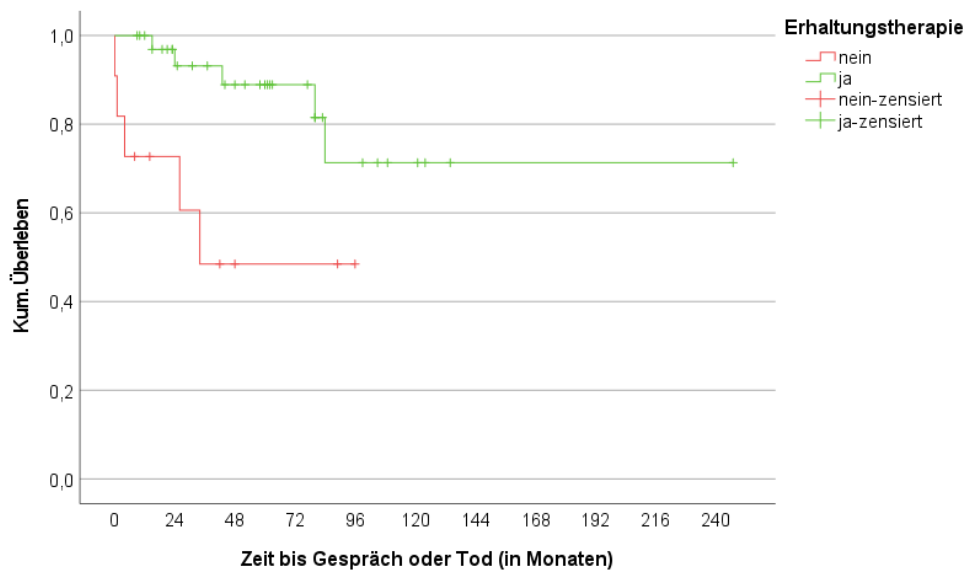


Abbildung 20: Überlebensrate als Kaplan-Meier-Kurve, Erhaltungstherapie

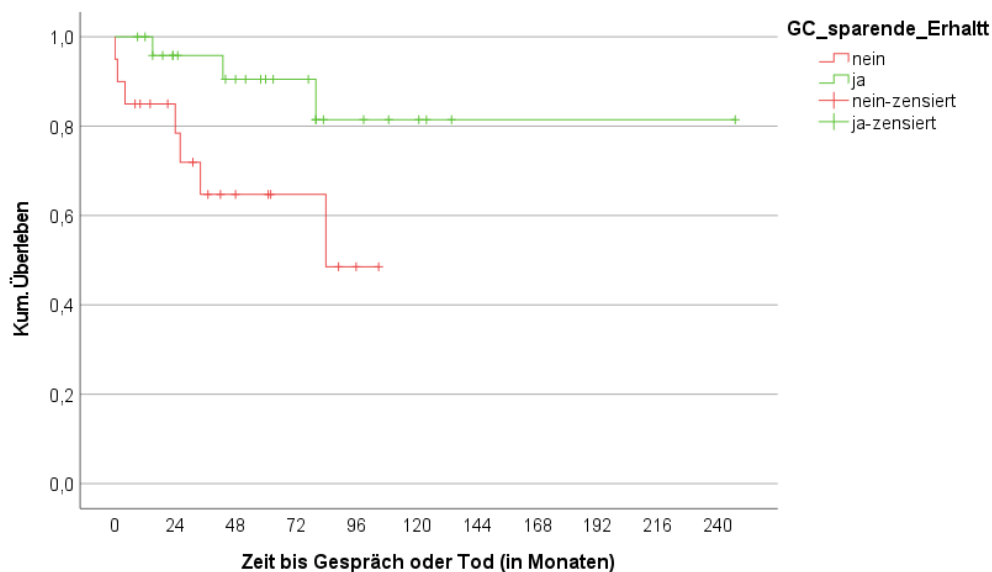
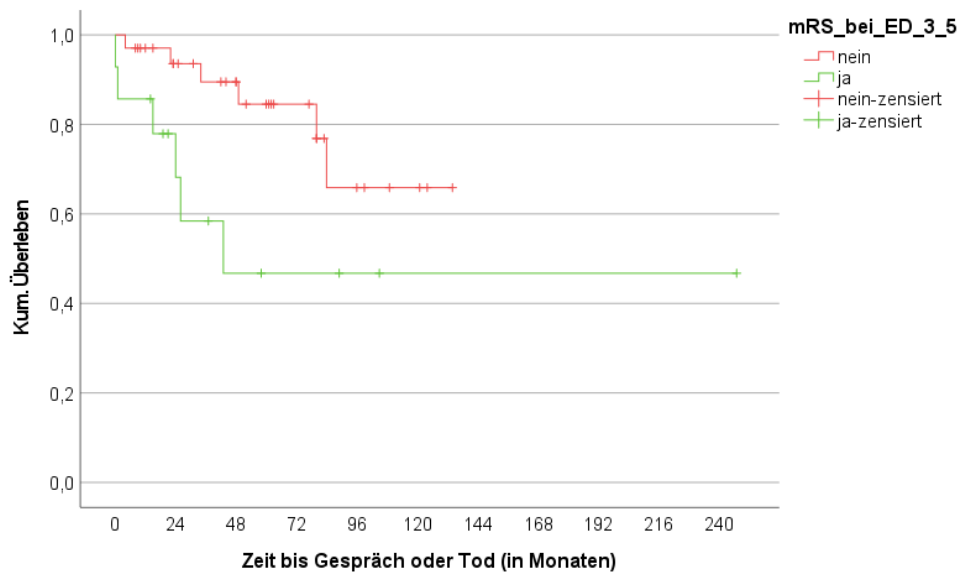


Abbildung 21: Überlebensrate als Kaplan-Meier-Kurve, GC-sparende Erhaltungstherapie

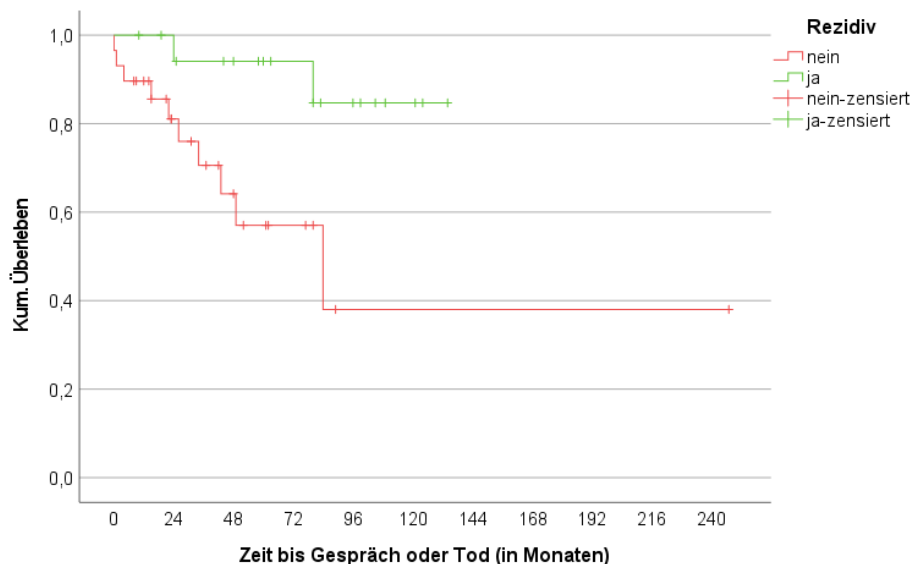


Eine weitere Überlebensanalyse hat gezeigt, dass Patienten und Patientinnen, die bei Erstdiagnose eine mRS von 3-5 aufwiesen, ein signifikant kürzeres Überleben hatten als diejenigen mit einer niedrigeren mRS ( $p = 0,035\%$ ).



**Abbildung 22: Überlebensrate als Kaplan-Meier-Kurve, mRS 3-5**

Die Patienten und Patientinnen, die ein Rezidiv ihrer Erkrankung erlitten haben, hatten ein signifikant längeres Überleben als die Patienten und Patientinnen ohne Rezidiv ( $p = 0,012\%$ ). Dies ist in nachfolgender Grafik dargestellt.



**Abbildung 23: Überlebensrate als Kaplan-Meier-Kurve, Rezidive**

Die Symptome bei Erstmanifestation zeigten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate in der Auswertung der Kaplan-Meier-Kurven und der Log-Rank-Testung.

## 5.6 Rezidive

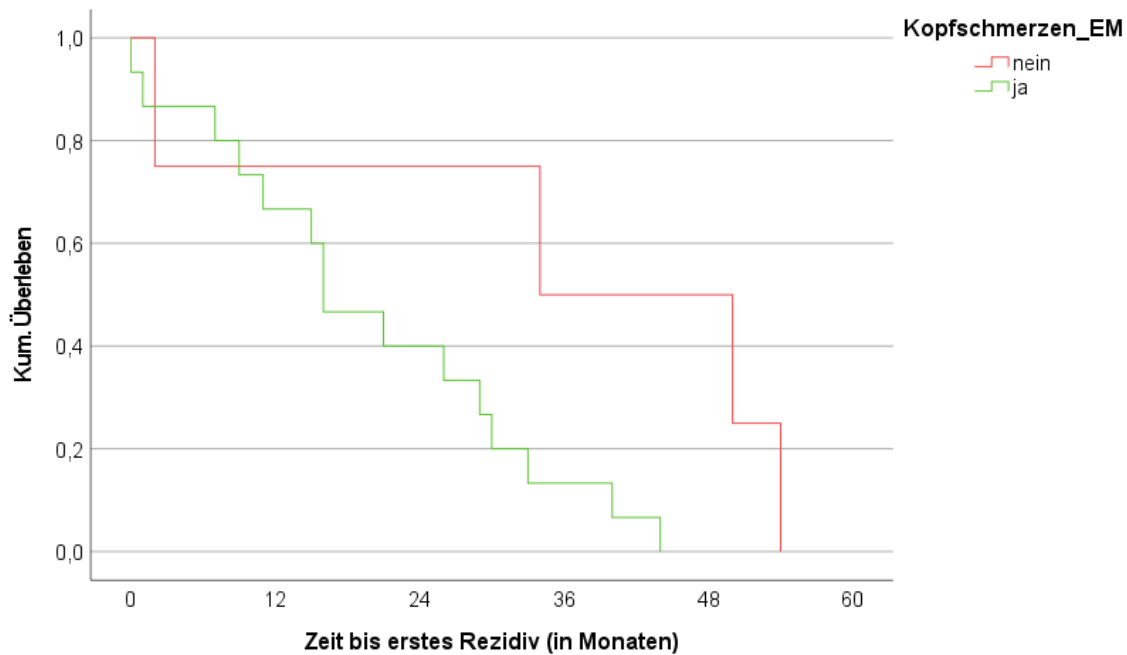
In der gesamten Studienpopulation erlitten 19 Patienten und Patientinnen (39,6 %) im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv. Davon gehörten 11 Patienten und Patientinnen der Gruppe der Riesenzellarteriitis und 8 Patienten und Patientinnen der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. an. Im Durchschnitt erlitten die Patienten und Patientinnen ihr erstes Rezidiv  $23,05 \pm 16,59$  Monate nach der Diagnosestellung. 52,5 % der Patienten und Patientinnen mit Rezidiv erlitten ihr Rezidiv innerhalb der ersten 2 Jahre. Die Mehrzahl der Patienten und Patientinnen (60,4 %) bekam kein Rezidiv. 11 Patienten und Patientinnen (22,9 %) bekamen ein Rezidiv, während 7 Patienten und Patientinnen (14,6 %) zwei und eine Patientin (2,1 %) vier Rezidive erlitt.

Variablen	Gesamtpopulation (n=48)	Riesenzellarteriitis (n=29)	Zerebrale Vaskulitis u.Ä. (n=19)	p-Wert
<b>Rezidive</b> n (%)	19 (39,6)	11 (37,9)	8 (42,1)	1,00 **
<b>Anzahl Rezidive</b> Median (Spannweite)	0,00 (0 – 4)	0,00 (0 – 2)	0,00 (0 – 4)	0,492 *
<b>Zeit bis erstes Rezidiv in Monaten</b> Mittelwert $\pm$ SD Median (Spannweite)	23,05 $\pm$ 16,59 21,00 (0 – 54)	20,27 $\pm$ 15,45 26,00 (0 – 44)	26,88 $\pm$ 18,37 18,50 (7 – 54)	0,407 ***

**Tabelle 5: Übersicht Rezidive**, \*Mann-Whitney-U-Test, \*\*exakter Test nach Fisher, \*\*\*t-Test für 2 unabhängige Stichproben

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Diagnosegruppen ( $p = 0,248\%$ ) oder zwischen männlichen und weiblichen Patienten ( $p = 0,533\%$ ) in der Kaplan-Meier-Kurve bei Betrachtung der Rezidive. Jedoch konnte der Trend verzeichnet werden, dass Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der Riesenzellarteriitis gerade in den ersten 12 Monaten nach Diagnosestellung früher ein Rezidiv erlitten, als Patienten und Patientinnen der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. Außerdem konnte gezeigt werden, dass männliche Patienten etwas früher ein Rezidiv bekamen als weibliche Patientinnen. Diese beiden Trends waren jedoch nicht statistisch signifikant. Die zugehörigen grafischen Darstellungen sind dem Anhang VIII zu entnehmen.

Patienten und Patientinnen, die bei Erstmanifestation der Erkrankung an Kopfschmerzen litten, hatten signifikant früher ein Rezidiv, als diejenigen ohne Kopfschmerzen ( $p = 0,044\%$ ). Wie in der Kaplan-Meier-Kurve gezeigt, erlitten 2 Jahre nach Diagnosestellung bereits 60 % der Patienten und Patientinnen, die bei Erstmanifestation Kopfschmerzen angaben, ein Rezidiv. Im Vergleich dazu betrug die Rezidivrate bei Patienten und Patientinnen, die nicht an Kopfschmerzen litten, nach 2 Jahren nur 25 %.



**Abbildung 24: Rezidivrate als Kaplan-Meier-Kurve, Symptom: Kopfschmerzen, EM = Erstmanifestation**

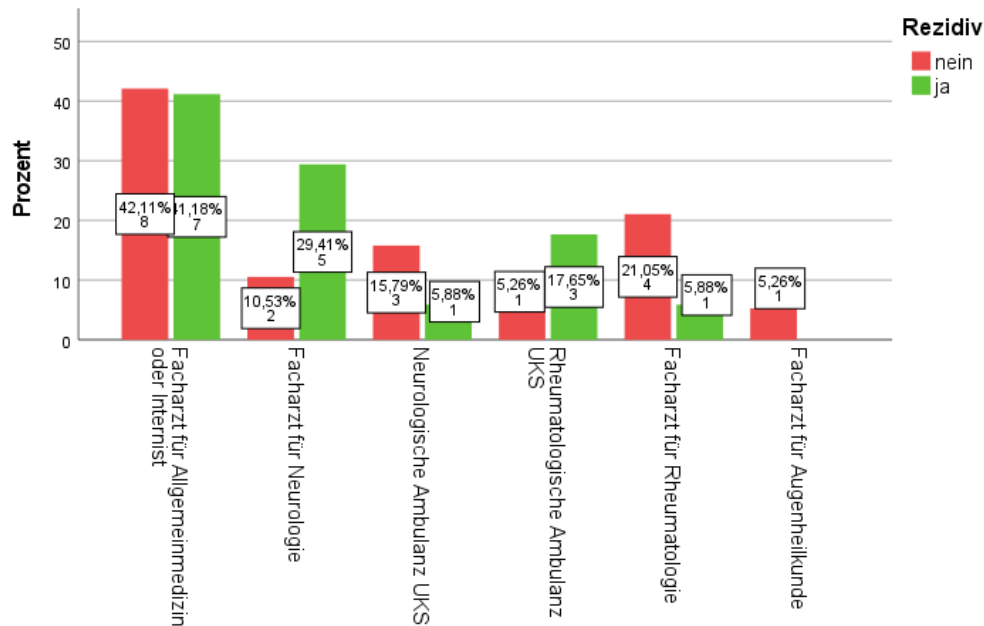
Alle anderen Symptome, die die Patienten und Patientinnen bei Erstmanifestation aufwiesen, zeigten keine statistische Signifikanz in Bezug auf die Rezidivrate.

Die Auswertung der Therapien lieferte folgende signifikante Ergebnisse: Patienten und Patientinnen, die keine Glucocorticoid-sparende Induktionstherapie erhielten, hatten signifikant weniger Rezidive, als diejenigen mit einer Glucocorticoid-sparenden Induktionstherapie ( $p = 0,034^{**}$ ). 10 der 16 Patienten und Patientinnen (relat. 62,5 %) mit einer Glucocorticoid-sparende Induktionstherapie bekamen ein Rezidiv, während 9 der 31 Patienten und Patientinnen (relat. 29,03 %) ohne eine Glucocorticoid-sparende Induktionstherapie ein Rezidiv erlitten. Bei einem bereits verstorbenen Patienten konnte nicht nachvollzogen werden, ob eine GC-sparende Induktionstherapie eingenommen wurde. Aus diesem Grund wurde dieser hier als fehlend gewertet. Alle vier Patienten und Patientinnen (abs. 4/4, relat. 100 %), die Azathioprin als Wirkstoff zur Induktionstherapie bekamen, erlitten ein Rezidiv. In der Therapiegruppe ohne Azathioprin bekamen 15 Patienten und Patientinnen (abs. 15/44, relat. 34,09 %) ein Rezidiv, während 29 (abs. 29/44, relat. 65,91 %) rezidivfrei blieben. Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von  $0,02^{**}$  statistisch signifikant.

In der Gruppe mit einer Erhaltungstherapie erlitten 18 Patienten und Patientinnen (abs. 18/35, relat. 51,43 %) ein Rezidiv und 17 Patienten und Patientinnen (abs. 17/35, relat. 48,57 %) kein Rezidiv. In der Gruppe ohne eine Erhaltungstherapie erlitt eine Patientin ein Rezidiv (abs. 1/11, relat. 9,09 %) und 10 Patienten und Patientinnen keines (abs. 10/11, relat. 90,91 %) ( $p = 0,008^{**}$ ). Bei einem Patienten und einer Patientin konnten keine Daten

zur Erhaltungstherapie erhoben werden. Deshalb wurden diese beiden hier aus der Auswertung der Erhaltungstherapie ausgeschlossen. Die meisten Rezidive waren somit in der Gruppe der Patienten und Patientinnen mit einer Erhaltungstherapie zu verzeichnen. Ein ähnlicher Trend zeigte ebenfalls die Auswertung der Glucocorticoid-sparenden Erhaltungstherapie. 15 Patienten und Patientinnen mit einer Glucocorticoid-sparenden Erhaltungstherapie (abs. 15/26, relat. 57,69 %) bekamen ein Rezidiv, während in der Gruppe der Patienten und Patientinnen ohne Glucocorticoid-sparende Erhaltungstherapie nur vier Patienten und Patientinnen (abs. 4/20, relat. 20 %) ein Rezidiv bekamen ( $p = 0,013^{**}$ ).

Der Unterschied in der ärztlichen Weiterbetreuung bezogen auf die Rezidivrate war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,351^{**}$ ). Jedoch zeichnete sich folgender Trend ab: Patienten und Patientinnen, die ein Rezidiv erlitten, wurden hauptsächlich von ihrem Hausarzt oder von einem niedergelassenen Neurologen ärztlich weiterbetreut. Nachfolgende Grafik veranschaulicht diese Ergebnisse:



**Abbildung 25: Rezidive und ärztlichen Weiterbetreuung**

## 5.7 Symptomatik

Anhand der digitalen Patientenakte und früherer Arztbriefe konnten die Symptome bei Erstmanifestation erfasst werden. Die aktuellen Symptome wurden prospektiv im Patientengespräch erfragt. Eine genaue tabellarische Auflistung der Ergebnisse dieser Auswertung ist dem Anhang IX zu entnehmen. Nachfolgend werden ausschließlich statistisch signifikante Ergebnisse beleuchtet. Die Symptomatik wurde zunächst in der gesamten Studienpopulation und anschließend bei den Überlebenden ausgewertet.

In der gesamten Studienpopulation konnte gezeigt werden, dass Patienten und Patientinnen aus der Gruppe zerebrale Vaskulitis u.Ä. im Vergleich zu Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der Riesenzelleriitis bei Krankheitserstmanifestation signifikant häufiger kognitive Defizite ( $p = 0,02^{**}$ ), Sensibilitätsstörungen ( $p = 0,008^{**}$ ), eine Hemiparese ( $p = 0,02^{**}$ ), Gangunsicherheit ( $p = 0,03^{**}$ ) und/oder eine Fazialisparese ( $p = 0,02^{**}$ ) aufwiesen. Im Langzeitverlauf hatten Patienten und Patientinnen mit einer zerebralen Vaskulitis u.Ä. häufiger Sensibilitätsstörungen als Patienten und Patientinnen mit einer Riesenzelleriitis ( $p = 0,001^{**}$ ). Dem gegenüber hatten Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der Riesenzelleriitis bei Krankheitserstmanifestation signifikant häufiger eine Claudicatio masticatoria ( $p = 0,015^{**}$ ). Des Weiteren wurde verglichen, ob es einen Unterschied zwischen der Symptomatik bei Krankheitserstmanifestation und im Langzeitverlauf gab. Im Langzeitverlauf konnte gezeigt werden, dass deutlich weniger Patienten und Patientinnen an Kopfschmerzen litten als bei Krankheitserstmanifestation ( $p = 0,001^{\circ}$ ). 31 Patienten und Patientinnen (64,6 %) litten bei Erstmanifestation an Kopfschmerzen, während im Langzeitverlauf nur noch 15 Patienten und Patientinnen (31,3 %) Kopfschmerzen hatten. Drei Patienten und Patientinnen bekamen im Langzeitverlauf Kopfschmerzen ohne bei Erstmanifestation an ihnen gelitten zu haben. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass es in der Gruppe der Riesenzelleriitis im Vergleich zwischen Erstdiagnose und Langzeitverlauf zu einer größeren Abnahme der Anzahl betroffener Patienten und Patientinnen mit visuellen Defiziten und/oder Claudicatio masticatoria kam, als in der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. ( $p = 0,002^{\circ}$  und  $p = 0,016^{\circ}$ ).

In der Analyse der Überlebenden konnten sehr ähnliche Ergebnisse, wie in der Auswertung der gesamten Studienpopulation verzeichnet werden. Diese sind im Anhang IX in tabellarischer Form dargestellt.

## **5.8 Diagnostik**

Insgesamt konnten die entsprechenden Diagnosen bei 35 Patienten und Patientinnen anhand der bereits vorherig erwähnten Diagnosekriterien als gesichert klassifiziert werden, während bei 13 Patienten und Patientinnen die Diagnose als wahrscheinlich galt. Unterteilt in die Diagnosegruppen waren in der Gruppe der Riesenzelleriitis 21 Patienten und Patientinnen mit einer gesicherten und 8 Patienten und Patientinnen mit einer wahrscheinlichen Diagnose. In der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. erhielten 14 Patienten und Patientinnen eine gesicherte und 5 eine wahrscheinliche Diagnose.

Die Auswertung der Diagnostik wurde in der gesamten Studienpopulation durchgeführt. Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. im Vergleich zu denen aus der Gruppe der Riesenzelleriitis statistisch signifikant häufiger eine Hirnbiopsie erhielten ( $p = 0,001^{**}$ ), pathologisch erhöhte

pANCA ( $p = 0,002^{**}$ ), cANCA ( $p = 0,001^{**}$ ), ANA ( $p = 0,003^{**}$ ) und/oder Rheumafaktoren ( $p = 0,013^{**}$ ) zeigten, sowie pathologische Befunde in der Bildgebung ( $p = 0,005^{**}$ ), wie zerebrale Läsionen und/oder meningeale oder parenchymale Kontrastmittelanreicherungen aufwiesen. Unter die zerebralen Läsionen fielen zum einen entzündliche Läsionen und zum anderen raumfordernde Massenläsionen. Dem Gegenüber konnte ermittelt werden, dass Patienten und Patientinnen mit einer Riesenzellarteriitis signifikant häufiger einer Biopsie der A. temporalis ( $p = 0,001^{**}$ ) und/oder eine extrakranielle Duplexsonographie ( $p = 0,015^{**}$ ) zur Diagnostik erhielten. Des Weiteren zeigten Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der Riesenzellarteriitis im Vergleich zu Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. häufiger einen auffälligen Laborbefund, mit einem höheren Mittelwert der BSG ( $p = 0,005^{*}$ ) und/oder des CrP ( $p = 0,049^{*}$ ). Im Anhang IX ist eine tabellarische Darstellung der Ergebnisse der Diagnostik zu finden.

## **5.9 Therapien und ihre Nebenwirkungen**

Die Auswertung der Therapien wurde ebenfalls in der gesamten Studienpopulation durchgeführt. Dafür wurden die beiden Diagnosegruppen miteinander verglichen. Die detaillierte Auswertung ist dem Anhang IX zu entnehmen.

Im ersten Schritt wurde die Induktionstherapie analysiert. Alle Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der Riesenzellarteriitis erhielten Glucocorticoide in der Induktionstherapie während nur 78,9 % mit zerebraler Vaskulitis u.Ä. Glucocorticoide in ihrer Induktionstherapie erhielten ( $p = 0,020^{**}$ ). Demgegenüber erhielten 77,8% der Patienten und Patientinnen mit einer zerebralen Vaskulitis u.Ä. eine Glucocorticoid-sparende Induktionstherapie und nur 6,9% der Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis eine ebensolche Therapie ( $p = 0,001^{**}$ ). Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis u.Ä. erhielten im Durchschnitt  $5,39 \pm 6,19$  Zyklen einer Glucocorticoid-sparenden Induktionstherapie, während diejenigen mit Riesenzellarteriitis im Durchschnitt nur  $0,17 \pm 0,76$  Zyklen erhielten ( $p = 0,001^{**}$ ). In der Auswertung der einzelnen Wirkstoffe der Induktionstherapie zeigte sich, dass signifikant mehr Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. Cyclophosphamid und Rituximab einnahmen als in der Gruppe der Riesenzellarteriitis ( $p = 0,001^{**}$  und  $p = 0,02^{**}$ ). 20 Patienten und Patientinnen mit einer Riesenzellarteriitis zeigten eine Symptombesserung durch die Gabe von Glucocorticoiden, während nur 7 Patienten und Patientinnen der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. eine Symptombesserung durch eine Glucocorticoid-Gabe zeigten ( $p = 0,044^{**}$ ).

In einem zweiten Schritt wurde die Erhaltungstherapie ausgewertet. Insgesamt wurden 22 Patienten und Patientinnen (81,5 %) aus der Gruppe der Riesenzellarteriitis und 13 Patienten und Patientinnen (68,4 %) aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. mit einer Erhaltungstherapie behandelt. 11 Patienten und Patientinnen wurden gar nicht mit

einer Erhaltungstherapie behandelt und bei einem Patienten und einer Patientin gab es keine Daten zur Erhaltungstherapie. Im Langzeitverlauf nahmen 13 Patienten und Patientinnen (44,8 %) mit Riesenzellarteriitis und 12 Patienten und Patientinnen (63,2 %) mit zerebraler Vaskulitis u.Ä. eine Erhaltungstherapie ein. Insgesamt nahmen im Langzeitverlauf 10 Patienten und Patientinnen, die initial eine Erhaltungstherapie bekamen, keine Erhaltungstherapie mehr ein. 5 dieser Patienten und Patientinnen waren bereits verstorben, sodass, wenn nicht anders bekannt, das Therapieende mit dem Todesdatum gleichgesetzt wurde. Bei einer der verstorbenen Patientinnen mit einer Riesenzellarteriitis wurde die Erhaltungstherapie 4 Jahre vor ihrem Tod abgesetzt. Die anderen 5 Patienten und Patientinnen, die im Langzeitverlauf keine Erhaltungstherapie mehr bekamen, gehörten alle der Gruppe der Riesenzellarteriitis an. Insgesamt erhielten 21 Patienten und Patientinnen (77,8 %) mit Riesenzellarteriitis eine Erhaltungstherapie mit oralen Glucocorticoiden, während in der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. nur 7 Patienten und Patientinnen (38,9 %) diese bekamen ( $p = 0,013^{**}$ ). Im Langzeitverlauf, zum Zeitpunkt des Patientengesprächs, nahmen mit einem p-Wert von  $0,001^{**}$  statistisch signifikant mehr Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. (abs.: 12, relat.: 66,7 %) eine Glucocorticoid-sparende Erhaltungstherapie ein, als Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der Riesenzellarteriitis (abs.: 5, relat.: 17,9 %). Insgesamt nahmen 19 Patienten und Patientinnen eine Kombination aus einer Erhaltungstherapie mit oralen Glucocorticoiden und einer GC-sparenden Erhaltungstherapie ein (RZA: abs.: 12/29, relat.: 41,38 % und zerebrale Vaskulitis u.Ä.: abs. 7/19, relat.: 36,84 %).

Ferner konnte in unserer Studie der positive Einfluss einer Erhaltungstherapie auf den funktionellen Langzeitverlauf gezeigt werden. 62,9 % der Patienten und Patientinnen mit einer Induktions- und einer Erhaltungstherapie erreichten im Langzeitverlauf eine  $mRS \leq 2$  ( $p < 0,001^{**}$ ). Während 0 % der Patienten und Patientinnen mit einer Induktionstherapie ohne Erhaltungstherapie eine  $mRS \leq 2$  bekamen ( $p < 0,001^{**}$ ).

24 der Patienten und Patientinnen (50 %) gaben an, dass die Therapien zu Nebenwirkungen geführt haben. Im Folgenden wurden die Nebenwirkungen der einzelnen Wirkstoffe ausgewertet. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Diagnosegruppen gezeigt werden. Als häufigste Nebenwirkung bei der Einnahme von Glucocorticoiden kam die Gewichtszunahme vor. Nebenwirkungen der Wirkstoffe Azathioprin, Methotrexat und Cyclophosphamid waren Übelkeit, Erbrechen und Abgeschlagenheit. Im Anhang X ist eine detaillierte Übersicht zu finden.

Des Weiteren wurde ausgewertet, wie viele der Patienten und Patientinnen Antidepressiva in ihrer Dauermedikation einnahmen. In der gesamten Studienpopulation waren dies 15 Patienten und Patientinnen (31,3 %). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten und

Patientinnen mit einer zerebralen Vaskulitis u.Ä. deutlich häufiger Antidepressiva einnahmen (abs.: 10, relat.: 52,6 %) im Vergleich zu Patienten und Patientinnen mit einer Riesenzellarteriitis (abs.: 5, relat.: 17,2 %). Dieser Unterschied war mit einem p-Wert von 0,013\*\* statistisch signifikant. Anschließend wurde ausgewertet, ob die Einnahme von Antidepressiva einen Zusammenhang mit der Höhe der Punktwerte der Hamilton Depression Scale, des psychischen Wohlbefindens oder dem Punktwert des psychischen Summenscore des SF-8-Fragebogens hatte. Dabei konnte gezeigt werden, dass Patienten und Patientinnen, die Antidepressiva einnahmen, einen signifikant höheren Punktwert (Mittelwert:  $5,54 \pm 4,61$ ) der HAMD-7 aufwiesen, als Patienten und Patientinnen, die keine Antidepressiva bekamen (Mittelwert:  $2,91 \pm 3,53$ ) ( $p = 0,026^*$ ). Patienten und Patientinnen, die Antidepressiva einnahmen, hatten im Langzeitverlauf in der Unterkategorie „psychisches Wohlbefinden (MH)“ einen signifikant niedrigeren Mittelwert von  $44,5 \pm 5,89$  und einen psychischen Summenwert von  $45,72 \pm 7,47$  als Patienten und Patientinnen, die keine Antidepressiva einnahmen. Diese hatten einen durchschnittlichen Wert von  $52,02 \pm 8,03$  im „psychischen Wohlbefinden“ und einen psychischen Summenwert von  $54,23 \pm 7,89$  ( $p = 0,006^*$  und  $p = 0,004^*$ ). Dies zeigt, dass Patienten und Patientinnen, die Antidepressiva einnahmen, statistisch signifikant im Langzeitverlauf eine schlechtere psychische Lebensqualität hatten, als diejenigen ohne Antidepressiva-Einnahme.

Andere Medikamente, wie eine Thrombozytenaggregationshemmung oder eine orale Antikoagulation zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen. Nachfolgende Tabelle veranschaulicht diese Ergebnisse.

Variablen	Gesamtpopulation n (n=48)	Riesenzellarteriitis (n=29)	Zerebrale Vaskulitis u.Ä. (n=19)	p-Wert
<b>Antidepressiva</b> n (%)				
Ja	15 (31,3)	5 (17,2)	10 (52,6)	<b>0,013**</b>
nein	33 (68,8)	24 (82,8)	9 (47,4)	
<b>Antikoagulation</b> n (%)	12 (25)	7 (24,1)	5 (26,3)	1,00**
Rivaroxaban	3 (6,3)	2 (6,9)	1 (5,3)	
Apixaban	5 (10,4)	5 (17,2)	0 (0)	
Marcumar	2 (4,2)	0 (0)	2 (10,5)	
Heparin	2 (4,2)	0 (0)	2 (10,5)	
<b>Thrombozytenaggregationshemmer</b> n (%)	26 (54,2)	19 (65,5)	7 (36,8)	0,077**
ASS	19 (36,6)	15 (51,7)	4 (21,1)	
Clopidogrel	5 (10,4)	3 (10,3)	2 (10,5)	
ASS + Clopidogrel	2 (4,2)	1 (3,4)	1 (5,3)	

**Tabelle 6: Übersicht über die Medikation**



## 6 Diskussion

### 6.1 Aktuelle Datenlage der Literatur

Vaskulitiden des zentralen Nervensystems sind eine heterogene Krankheitsgruppe, die Ursache von Schlaganfällen, zerebralen Blutungen oder chronisch progredienten ZNS-Schäden sein können [14]. Insgesamt sind primäre und sekundäre Vaskulitiden des ZNS mit Inzidenzen zwischen 20/100 000 und 2/1 Mio. Einwohner relativ selten [14,65,126]. Dennoch führen diese Erkrankungen gerade bei jüngeren Patienten und Patientinnen häufiger zu zerebralen Schädigungen und sind somit ein ernstzunehmendes Krankheitsbild. Behandelt werden zerebrale Vaskulitiden mit einer immunsuppressiven Therapie mit dem Ziel, eine komplette oder partielle Remission zu erreichen [9,14]. Diese Therapien müssen meist über einen längeren Zeitraum fortgeführt und gegebenenfalls bei Rezidiven erneut angesetzt werden [9,14]. Durch die eingesetzten Immunsuppressiva kann es zu relevanten Nebenwirkungen kommen, die möglicherweise ebenfalls negativen Einfluss auf den Langzeitverlauf nehmen können [57,95]. Aufgrund fehlender Studien ist der Langzeitverlauf von Patienten und Patientinnen mit zerebralen Vaskulitiden aktuell noch weitestgehend unklar. Vor allem die Lebensqualität und die Selbstständigkeit bzw. Pflegebedürftigkeit im täglichen Leben wurde bei Patienten und Patientinnen mit zerebralen Vaskulitiden noch nicht hinreichend untersucht. Bisher wurden keine großen kontrolliert randomisierte Studien zur Wirksamkeit der immunsuppressiven Therapien bei zerebralen Vaskulitiden durchgeführt [21,122]. Nur wenige Studien haben sich mit dem funktionellen Langzeitverlauf von zerebralen Vaskulitiden beschäftigt. Diese waren meist retrospektive Beobachtungsstudien, die häufig nur einzelne oder wenige Fragebögen und Skalen erhoben haben [29,54,73,113]. Auch wurden im Rahmen des klinischen Langzeitverlaufs nur selten Daten über die Lebensqualität, den Umgang mit der Erkrankung sowie Depressionen gesammelt. In einigen Studien wurde zur Erhebung des Langzeitverlaufs die Selbsteinschätzung der Patienten und Patientinnen herangezogen [113], anstelle einer klinischen Untersuchung von unabhängigen Untersuchern oder Untersucherinnen, wie wir sie in unserer Studie durchgeführt haben. In vielen Studien wurde ausschließlich eine der Vaskulitiden mit zerebraler Beteiligung eingeschlossen, was der Heterogenität der Krankheitsgruppe nicht gerecht wird [5,54,113]. Im Gegenteil dazu, haben wir in unserer Studie alle Patienten und Patientinnen, die zwischen 2015 und 2020 an der neurologischen Universitätsklinik in Homburg mit einer zerebralen Vaskulitis diagnostiziert oder behandelt wurden, eingeschlossen. Wir haben die Studienpopulation nicht auf eine Krankheitsentität eingegrenzt, sondern sowohl primäre als auch sekundäre zerebrale Vaskulitiden untersucht. Ferner handelt es sich bei unserer Studie um eine prospektive Studie, in der wir den Langzeitverlauf anhand mehrerer Fragebögen und Skalen beurteilt haben, sodass neben dem funktionellen klinischen Langzeitverlauf, auch die Lebensqualität, Pflegebedürftigkeit, Demenzen und Depressionen erhoben wurden.

Drei größere Studien haben sich mit dem Langzeitverlauf von Patienten und Patientinnen mit primärer Angiitis des zentralen Nervensystems (PACNS) beschäftigt. 2019 wurde von Schuster et al. eine Studie über den Langzeitverlauf und die Rückfallrate bei 44 Patienten und Patientinnen mit PACNS veröffentlicht [113]. Bei der Studie handelte es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der der neurologische Status zu unterschiedlichen Zeitpunkten ausschließlich über die mRS erhoben wurde [113]. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 5,1 Jahre [113]. Sechs Monate nach Therapiebeginn hatten 78,6 % der Patienten und Patientinnen einen guten Outcome mit einer mRS  $\leq 2$ , nach zwei Jahren 79,5 % und nach sechs Jahren noch 65% [113]. Eine andere Studie von Hajj-Ali et al. über den Langzeitverlauf von 27 Patienten und Patientinnen mit PACNS untersuchte neben dem funktionellen Langzeitverlauf auch die Lebensqualität mittels EuroQol-Fragebogen und stellte Fragen zu Depressionen [54]. Die Fragebögen wurden den Patienten und Patientinnen postalisch zugeschickt oder im Telefongespräch erhoben [54]. Diese Daten wurden somit im Rahmen einer Selbsteinschätzung der Patienten und Patientinnen erfasst und es fanden keine Studienbesuche statt [54]. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 5,5 Jahre [54]. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass 70,4 % der Patienten und Patientinnen im Barthel-Index mit 85 oder mehr Punkten nur milde körperliche Beeinträchtigungen hatten [54]. Ungefähr 70 % der Patienten und Patientinnen hatten sowohl in der PHQ-9 Skala als auch im EuroQol keine oder eine minimale Depression [54]. Es konnten keine prognosebestimmenden Einflussfaktoren nachgewiesen werden [54]. Die durchschnittliche mRS lag in dieser Studie bei 1, wobei zu erwähnen ist, dass die mRS dem letzten Klinikbesuch entnommen wurde und es somit teilweise zu zeitlichen Abweichungen zwischen den Rückmeldungen der Fragebögen und dem Datum der Erhebung der mRS gab [54]. Eine weitere größere retrospektive Studie bei 101 Patienten und Patientinnen mit PACNS wurde 2007 von Salvarani et al. publiziert [105]. Darin konnte gezeigt werden, dass die Mehrzahl der Patienten und Patientinnen sowohl initial als auch im durchschnittlichen Langzeitverlauf von 13 Monaten eine niedrige mRS mit  $\leq 2$  hatten [105]. Patienten und Patientinnen mit initial höherer mRS, zeigten zum Teil im Langzeitverlauf eine Verbesserung der mRS, sodass die Autoren davon ausgehen, dass eine initial hohe mRS nicht unbedingt mit einem schlechten Outcome assoziiert sei [105].

Mit dem Langzeitverlauf von Patienten und Patientinnen mit Riesenzellerarteriitis (RZA) haben sich nachfolgende drei Studien beschäftigt. In einer retrospektiven Studie von Labarca et al. aus dem Jahr 2015 wurden 286 Patienten und Patientinnen mit RZA über einen Zeitraum von 5,1 Jahre untersucht [73]. Dabei konnte festgestellt werden, dass 79 % der Patienten und Patientinnen mindestens ein Rezidiv innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung erlitten, während die 10-Jahres Mortalität bei 32 % lag [73]. Als prognostisch negative Faktoren konnten das weibliche Geschlecht, die arterielle Hypertonie

als auch der Diabetes mellitus Typ 2 ermittelt werden, da diese Faktoren mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergingen [73]. In einer anderen Studie von Hachulla et al. über 133 Patienten und Patientinnen mit RZA, die über ca. 5,56 Jahre beobachtet wurden, lag die Rezidivrate bei 62,4 % und die Mortalitätsrate bei 30,7 % [51]. In einer retrospektiven Multicenterstudie von de Boysson et al. lag die Rezidivrate bei 28 % [29]. Jedoch wurde in dieser Studie kein klinischer und funktioneller Langzeitverlauf untersucht [29].

Über den Langzeitverlauf der Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) haben Holle et al. 290 Patienten und Patientinnen untersucht und dabei 3 Kohorten in unterschiedlichen Zeiträumen der Diagnosestellung verglichen [63]. Die Mortalität sank im Laufe der Jahre von 86,4 % auf 50 %, ebenso wie die Rezidivrate von 63,9 % auf 35,3 % [63]. Zu beachten ist jedoch, dass in dieser Studie Patienten und Patientinnen mit systemischer Beteiligung der GPA eingeschlossen wurden, während in unserer Studie Patienten und Patientinnen mit GPA und zerebraler Beteiligung untersucht wurden. 383 Patienten und Patientinnen mit Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) wurden in einer retrospektiven Studie von Comarmond et al. über ca. 5,57 Jahre beobachtet [26]. In dieser Studie hatten 5,2 % der Patienten und Patientinnen eine ZNS-Beteiligung [26]. Die Rezidivrate aller Patienten und Patientinnen lag bei 25,3 %, während die Mortalitätsrate 11,7 % betrug [26].

## **6.2 Demographische Patientendaten**

Die Patienten und Patientinnen, die in unsere Studie eingeschlossen wurden, waren bei Diagnosestellung durchschnittlich 69 Jahre alt mit einer Spannweite von 24 bis 87 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Patienten und Patientinnen aus der Diagnosegruppe der Riesenzellerarteriitis lag bei 74 Jahren, während das Durchschnittsalter in der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. bei 58 Jahren lag. Wie auch in der Literatur beschrieben, betrifft die Riesenzellerarteriitis vor allem Patienten und Patientinnen, die älter als 50 Jahre sind [14,93]. Der Erkrankungsgipfel liegt um das siebzigste Lebensjahr [14,93]. Zerebrale Vaskulitiden betreffen vermehrt jüngere Patienten und Patientinnen. Das mittlere Erkrankungsalter der PACNS liegt bei ca. 50 Jahren mit einer ungefähren Spannweite von 40 bis 60 Jahren [43,90,105]. ANCA-assoziierte Vaskulitiden betreffen meist Patienten und Patientinnen um die 55 Jahre, wobei hier die Inzidenz mit dem Alter steigt [14,127]. Die Altersverteilung unserer Studie ist vergleichbar mit der Altersverteilung, die bereits in der Literatur beschrieben ist. Somit zeigt sich, dass das hier untersuchte Patientenkollektiv, bezogen auf die Altersverteilung, sowohl für die Riesenzellerarteriitiden als auch die anderen zerebralen Vaskulitiden, repräsentativ ist.

In der gesamten Studienpopulation untersuchten wir 54,2 % männliche und 45,8 % weibliche Patienten und Patientinnen. In der Gruppe der Riesenzellerarteriitis waren mit 58,6 % mehr Männer vertreten, während in der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. Frauen mit 52,6 %

die Mehrheit hatten. Die Riesenzellarteriitis kommt bei Frauen 3 mal so häufig wie bei Männern vor [14,93]. In der Literatur wird beschrieben, dass es bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden eine leichte Prädominanz von männlichen Patienten gibt [127]. Die Geschlechterverteilung bei Patienten und Patientinnen mit PACNS wird stark diskutiert. Ältere Quellen beschreiben eine Häufung bei männlichen Patienten, während aktuellere Studien ein ausgeglichenes Verhältnis der Geschlechterverteilung, bzw. sogar eine Dominanz der weiblichen Patientinnen zeigten [90,102]. Diese Unterschiede der Geschlechterverteilung konnte die vorliegende Studie nur ansatzweise wiedergeben. Grund dafür könnte zum einen die kleine Studienpopulation sein. Zum anderen könnte die Abweichung daran liegen, dass vor allem unter der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. mehrere verschiedene zerebrale Vaskulitiden zusammengefasst wurden, sodass eine genaue Differenzierung der Geschlechterverteilung der einzelnen Erkrankungen aufgrund der jeweils kleinen Stichproben nur schwer möglich war.

Die Auswertung der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Diagnosegruppen. Auffällig war, dass vor allem der Diabetes mellitus Typ 2 und die Hyperlipidämie bei Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis häufiger vorkamen als bei Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. Der Grund für diese Tendenz könnte altersbedingt sein, da die Inzidenz des Diabetes mellitus als auch die der Hyperlipidämie mit dem Alter ansteigt und in der Gruppe der Riesenzellarteriitis eher ältere Patienten und Patientinnen vertreten waren, als in der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä.

### **6.3 Klinischer Langzeitverlauf**

In unserer Studie wurden die Patienten und Patientinnen in der Gesamtpopulation durchschnittlich 46 Monate (3,83 Jahre), bzw. die Überlebenden 55 Monate (4,58 Jahre) nachbeobachtet. Vergleichbare Studien, wie die Studie von Schuster et al., die Studie von Hajj-Ali et al. oder die Studie von Salvarani et al. bei Patienten und Patientinnen mit PACNS, untersuchten durchschnittliche Beobachtungszeiträume von 5,1 Jahren, 5,5 Jahren bzw. 13 Monaten [54,105,113]. Zwei Studien zum Langzeitverlauf von Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis betrachteten einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 5,1 Jahren [73] und 5,6 Jahren [51]. Studien zum Langzeitverlauf von ANCA-assoziierten Vaskulitiden und speziell mit zerebraler Beteiligung sind kaum vorhanden. Eine französische Vaskulitis-Studie von Comarmond et al. analysierte den Langzeitverlauf von Patienten und Patientinnen mit EGPA in einem durchschnittliche Beobachtungszeitraum von 5,57 Jahre [26]. Eine große deutsche Studie zum Langzeitverlauf von Patienten und Patientinnen mit GPA wertete 3 verschiedene Kohorten aus, deren Diagnosen gestaffelt in unterschiedlichen Jahren gestellt wurden [63]. In den drei Kohorten betrug die durchschnittlichen

Beobachtungszeiträume 6,6 Jahre, 7,3 Jahre und 3,9 Jahre [63]. Es wird deutlich, dass der durchschnittliche Beobachtungszeitraum unserer Studie denen vergleichbarer Studien stark ähnelt. Die meisten vergleichbaren Studien hatten einen Beobachtungszeitraum von über 5 Jahren, was in unserer Studie nicht ganz erreicht werden konnte. Grund dafür ist zum einen, dass die vergleichbaren Studien zum größten Teil retrospektiv durchgeführt wurden und somit meist Patienten und Patientinnen aus einem längeren retrospektiven Zeitraum eingeschlossen wurden. Wir haben uns bewusst für einen Zeitraum von 5 Jahren entschieden, in denen die Patienten und Patientinnen im Universitätsklinikum des Saarlandes behandelt bzw. erstdiagnostiziert wurden, um im Langzeitverlauf die größtmögliche Chance zu haben, diese Patienten und Patientinnen noch kontaktieren zu können und eine höhere Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie und zum persönlichen häuslichen Besuch zu erreichen. Zum anderen waren ein paar der vergleichbaren Studien Multicenterstudien, sodass dadurch neben der größeren Stichprobe auch zum Teil ein längerer Beobachtungszeitraum zustande kam.

Patienten und Patientinnen aus der Diagnosegruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. wiesen statistisch signifikant mehr stationäre Krankenhausaufenthalte auf als Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der Riesenzellarteriitis. Die Hypothese dazu ist, dass es auf der einen Seite bei Patienten und Patientinnen mit einer zerebralen Vaskulitis länger dauert bis diese Erkrankung diagnostiziert wird und somit mehr Krankenhausaufenthalte im Rahmen der Diagnosefindung notwendig sind. Auf der anderen Seite haben Patienten und Patientinnen mit einer Riesenzellarteriitis weniger Rezidive, erreichen schneller die Remission und zeigen einen stabileren Krankheitsverlauf als Patienten und Patientinnen mit einer zerebralen Vaskulitis. Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis benötigen somit im Langzeitverlauf weniger stationäre Krankenhausaufenthalte als Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis.

Das Alter bei Diagnosestellung hat wahrscheinlich einen Einfluss darauf, dass Patienten und Patientinnen mit einer zerebralen Vaskulitis statistisch signifikant häufiger aufgrund ihrer Erkrankung in Frührente gingen, als Patienten und Patientinnen mit einer Riesenzellarteriitis. Patienten und Patientinnen mit einer Riesenzellarteriitis waren bei Diagnosestellung durchschnittlich 74 Jahre alt, während Patienten und Patientinnen mit einer zerebralen Vaskulitis u.Ä. 58 Jahre alt waren. Dies zeigt, dass die Patienten und Patientinnen mit einer Riesenzellarteriitis zum Großteil bei Diagnosestellung bereits in Rente waren und somit nicht mehr aufgrund ihrer Erkrankung in Frührente gingen. Im Vergleich dazu waren mehr Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis u.Ä. bei Diagnosestellung noch berufstätig. Somit mussten 64,7 % der Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis u.Ä. aufgrund ihrer Diagnose in Frührente gehen, während nur 3,4 % der Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis in Frührente gingen.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der einzelnen Fragebögen und Skalen diskutiert und in die aktuelle Literatur eingeordnet.

### **6.3.1 Diskussion der Ergebnisse der National Institutes of Health Stroke Scale**

Zur Beurteilung des funktionellen Outcomes wurde in unserer Studie die NIHSS im Langzeitverlauf erhoben. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass in der Gesamtstichprobe mit einem Median von 2 und in der Gruppe der Überlebenden mit einem Median von 1 die Patienten und Patientinnen durchschnittlich ein leichtes neurologisches Defizit aufwiesen. Daraus lässt sich ableiten, dass Patienten und Patientinnen mit einer zerebralen Vaskulitis insgesamt im Langzeitverlauf einen guten funktionellen Outcome haben. Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der Riesenzellarteriitis haben mit einem Median von 0 einen statistisch signifikant niedrigeren Punktwert in der NIHSS als Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. mit einem Median von 2. Die Ursache dafür könnte darin begründet sein, dass Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis u.Ä. häufiger Schlaganfälle erlitten als Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis und somit aufgrund der Schlaganfälle manifeste neurologische Defizite und eine höhere NIHSS aufwiesen.

Es gibt nur wenige Studien über zerebrale Vaskulitiden, in denen die NIHSS zur Beurteilung des funktionellen Outcomes im Langzeitverlauf angewandt wurde. Eine Studie bei Patienten und Patientinnen mit Neuroborreliose-assoziiertes zerebraler Vaskulitis zeigte eine durchschnittliche NIHSS in der Akutphase von 4 und in der Postakutphase von 0 [5]. Dieses Ergebnis ist mit unseren Ergebnissen dahin gehend vergleichbar, dass Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis häufig einen niedrigen Punktwert in der NIHSS und damit einhergehend einen insgesamt guten funktionellen Outcome aufwiesen. Jedoch ist darauf hinzuweisen, dass in der o.g. Studie ausschließlich Patienten und Patientinnen mit Neuroborreliose-assoziiertes zerebraler Vaskulitis eingeschlossen wurden, die in unserer Studie nicht untersucht wurden. Eine Studie von Ragoschke-Schumm et al. befasste sich mit dem Langzeitverlauf von Patienten und Patientinnen mit dekompressiver Hemikraniektomie nach malignem Schlaganfall [99]. Im Vergleich zu unseren Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis wiesen Patienten und Patientinnen mit raumfordernden Infarkten und nachfolgend durchgeführter dekompressiver Hemikraniektomie eine deutlich höhere NIHSS von  $17 \pm 14$  bei  $< 60$  Jährigen und  $29 \pm 15$  bei  $\geq 60$  Jährigen auf [99]. Dies verdeutlicht, dass Patienten und Patientinnen mit schweren Schlaganfällen einen deutlich schlechteren funktionellen Outcome hatten, als Patienten und Patientinnen mit einer zerebralen Vaskulitis.

In unserer Studie wurden die deutschen Versionen der NIHSS und der mRS aus der Studie von Berger et al. von 1999 angewandt [8]. Neben der Übersetzung der Schlaganfallskalene wurde darin ebenfalls die Interrater Reliabilität untersucht [8]. Es konnte gezeigt werden, dass

die deutsche Version sowohl der NIHSS, mit einem mittleren Kappa von 0,8, als auch die deutsche Version der mRS, mit einem mittleren Kappa von 0,76, eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse bei Durchführung der Fragebögen durch verschiedene Untersucher und Untersucherinnen aufwies [8]. Dennoch zeigten sich Unterschiede zwischen den einzelnen Items [8]. Das Item „Motorik“ der NIHSS wies eine hohe Übereinstimmung auf, während sowohl das Item „Sensibilität“ als auch Items der Hirnnervensymptomatik eine etwas niedrigere Übereinstimmung aufwies [8]. Insgesamt wurde deutlich, dass die Reliabilität stieg, sobald die Untersucher und Untersucherinnen hinsichtlich der Durchführung der NIHSS trainiert wurden [8,82]. Auch in unserer Studie wurde die NIHSS von einer Untersucherin (A. H.), die von der „American Academy of CME“ für die Durchführung der NIHSS zertifiziert wurde, erhoben, um die Reliabilität zu erhöhen.

Den alleinigen Einsatz der NIHSS zur Beurteilung neurologischer Defizite im Rahmen eines Schlaganfalls gilt es als kritisch zu betrachten, da nicht alle wichtigen Symptome erfasst werden. Eine Kleinhirnschädigung mit Symptomen einer Gangataxie, einem Nystagmus oder einer Dysmetrie werden in der NIHSS nicht erfasst. Dementsprechend kann eine ausgeprägte Kleinhirnschädigung mit einschränkenden neurologischen Defiziten vorliegen und dennoch in der NIHSS einen Punktwert von 0 erreicht werden [85,110]. Auch Ischämien der hinteren Strombahn mit visuellen Defiziten werden teilweise über die NIHSS nicht vollständig erfasst. Für Infarkte im Gebiet der hinteren Strombahn werden weniger Punkte in der NIHSS vergeben als für Infarkte der vorderen Strombahn [85,110]. Auch die TOAST Studie (engl. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) veröffentlichte diese Problematik [78]. Des Weiteren wurde darin gezeigt, dass nach drei Monaten der Outcome von Patienten und Patientinnen mit Infarkt der hinteren Strombahn besser war als der von Patienten und Patientinnen mit einem Infarkt der vorderen Strombahn [78]. Bei der Betrachtung der Prognosefaktoren konnte jedoch kein signifikanter Unterschied des Outcomes zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden [78]. Diese Studien verdeutlichen, dass die NIHSS gerade in Bezug auf die Lokalisation des Schlaganfalls nicht unbedingt vergleichbar ist, da einige Symptome, wie oben genannt, in der NIHSS nicht abgefragt werden. Trotz persistierender neurologischer Defizite und dem Vorliegen eines Infarktes ist es möglich, dass dennoch der Punktwert 0 in der NIHSS erreicht wird [85]. Dies zeigt auf, dass der ausschließliche Einsatz der NIHSS zur Beurteilung des funktionellen Outcomes nicht ausreicht. In unserer Studie wurden bewusst mehrere Skalen und Fragebögen eingesetzt, um in Zusammenschau aller Ergebnisse einen Eindruck über den Langzeitverlauf der Erkrankungen zu erhalten. Im Speziellen wurde auch die modified Rankin Scale erhoben, die eine gute Ergänzung zur NIHSS darstellt, um den Grad der Beeinträchtigung einschätzen zu können.

### 6.3.2 Diskussion der Ergebnisse der modified Rankin Scale

Als zweite Skala zur Beurteilung des funktionellen Langzeitverlaufs kam in unserer Studie die mRS zum Einsatz. Um einen Vergleich zwischen dem Grad der Beeinträchtigung bei Erstdiagnose und im Langzeitverlauf ziehen zu können, wurde die mRS jeweils zu beiden Zeitpunkten erhoben. In der gesamten Studienpopulation konnte gezeigt werden, dass Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit einem Median von 2 eine statistisch signifikant höhere mRS hatten, als Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der Riesenzellarteriitis mit einem Median von 1. Im Langzeitverlauf lag der Median der mRS in der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. in der gesamten Studienpopulation bei 3 und in der Auswertung der Überlebenden bei 2. In der Gruppe der Riesenzellarteriitis betrug der Median der mRS im Langzeitverlauf in der gesamten Studienpopulation 3 und in der Auswertung der Überlebenden 1. Damit konnten wir zeigen, dass Patienten und Patientinnen mit einer zerebralen Vaskulitis u.Ä. einen signifikant höheren Grad der körperlichen Beeinträchtigung sowohl bei Erstdiagnose als auch im Langzeitverlauf hatten als Patienten und Patientinnen mit einer Riesenzellarteriitis.

In der Studie von Hajj-Ali et al. konnte gezeigt werden, dass bei Patienten und Patientinnen mit PACNS in einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 5,5 Jahren die mRS im Median bei 1 lag [54]. Mit einem Median von 2 zeigte eine Studie von de Boysson et al. bei Patienten und Patientinnen mit PACNS nach einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 55 Monaten (ca. 4,6 Jahren) ein ähnliches Ergebnis der mRS [30]. Auch in der Studie von Salvarani et al. wies die Mehrzahl der Patienten und Patientinnen mit PACNS (abs. 30 von 39, rel. 77 %) im Langzeitverlauf nach 1-4,9 Jahren (Median des Beobachtungszeitraums: 13 Monate) eine mRS von 0-3 auf [105]. Bei Erstdiagnose lag die mRS bei 57 von 101 Patienten und Patientinnen (57,6 %) bei 0-2 [105]. In der Studie von Schuster et al. wurde bei Patienten und Patientinnen mit PACNS ein Median der mRS von 2 bei Erstdiagnose nachgewiesen [113]. Nach 4 Jahren Beobachtungszeitraum lag die mRS bei 63,3 % der Patienten und Patientinnen bei  $\leq 2$  [113]. Es fällt auf, dass unsere Ergebnisse der mRS mit denen anderer Studien vergleichbar sind. Der Median der mRS von 2 der Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis u.Ä., in der Auswertung der Überlebenden, ähnelt stark den Ergebnissen o.g. Studien. Dabei ist zu beachten, dass in unserer Studie in der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. zum einen Patienten und Patientinnen mit PACNS, jedoch zum anderen auch Patienten und Patientinnen mit anderen zerebralen Vaskulitiden eingeschlossen wurden. Es handelt sich bei der Studienpopulation dementsprechend nicht um eine reine Population, wie sie in den vergleichbaren o.g. Studien vorlag, sondern um ein heterogenes Patientenkollektiv.



Bezüglich des funktionellen Langzeitverlaufs der Riesenzellarteriitis, gemessen an der mRS, sind in der Literatur kaum Studien zu finden. Eine deutsche retrospektive Multicenterstudie von Beuker et al. untersuchte Unterschiede zwischen Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis mit intrakranieller Beteiligung und der schnell fortschreitenden intrakraniellen RZA [15]. Bei Patienten und Patientinnen mit intrakranieller Beteiligung lag der Median der mRS bei 2,1 im Langzeitverlauf, während dieser bei der Untergruppe der schnell fortschreitenden intrakraniellen RZA (charakterisiert durch rezidivierende ischämische Events) bei 4 lag [15]. Insgesamt wies ca. 1/3 der Patienten und Patientinnen mit intrakranieller Beteiligung der RZA eine schnell fortschreitende Erkrankung auf [15]. In unserer Studie lag der Median der mRS bei Erstdiagnose in der Gruppe der Riesenzellarteriitis bei 1, während dieser im Langzeitverlauf 3 und in der Auswertung der Überlebenden 1 betrug. Somit wird deutlich, dass der funktionelle Outcome anhand der mRS bei unseren Patienten und Patientinnen vergleichbar mit dem o.g. Studie war. Im Gegensatz dazu schienen Patienten und Patientinnen mit schnell fortschreitender intrakranieller RZA einen deutlich schlechteren funktionellen Langzeitverlauf zu haben.

Unsere Auswertung, aufgeteilt in einen guten Langzeitverlauf mit einer mRS < 3 und einen eher schlechteren Outcome mit einer mRS ≥ 3, zeigte, dass insgesamt mehr Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der Riesenzellarteriitis eine mRS < 3 hatten als Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. Zwar haben sich deutlich mehr Patienten und Patientinnen mit einer Riesenzellarteriitis im Verlauf in der mRS verschlechtert, jedoch schnitten diese insgesamt besser ab als die aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis u.Ä. sind bei Diagnosestellung durchschnittlich deutlich jünger als Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis. Die mRS ist bei älteren Patienten und Patientinnen aufgrund des höheren Lebensalters und dem Vorliegen von Komorbiditäten höher als bei Jüngeren. Bei der Auswertung der mRS spielt der Altersfaktor dementsprechend eine wichtige Rolle. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis u.Ä. insgesamt, im Vergleich zu Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis, sowohl jünger waren als auch eine deutlich höhere mRS und somit eine höhere Beeinträchtigung im täglichen Leben aufwiesen. Somit scheint der Unterschied zwischen den beiden Diagnosegruppen stärker ausgeprägt zu sein als ohnehin schon angenommen.

In der Auswertung der gesamten Studienpopulation fiel im zeitlichen Verlauf auf, dass die Patienten und Patientinnen durchschnittlich bei Erstdiagnose eine niedrigere Punktzahl in der mRS aufwiesen als im Langzeitverlauf. Bei Erstdiagnose lag der Median der mRS bei 1 und im Langzeitverlauf bei 3. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Als Ursache für diese Verschlechterung im Laufe des Beobachtungszeitraums ist zu nennen, dass 12 Patienten und Patientinnen im Verlauf verstorben sind und somit eine mRS von 6 im

Langzeitverlauf zugewiesen bekamen. Dies wird auch durch die Auswertung der Überlebenden unterstützt, da dort kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der mRS bei Erstdiagnose und im Langzeitverlauf festzustellen war. Zum anderen zeigt die Altersverteilung der mRS, dass Patienten und Patientinnen über 60 Jahre tendenziell eine höhere mRS aufwiesen. Dieser Altersfaktor könnte ebenfalls Ursache der Verschlechterung der mRS im Laufe des Beobachtungszeitraums sein. In unserer Studie war dieser Alterstrend jedoch nicht statistisch signifikant, sodass zur genaueren Abklärung weitere Studien mit einer größeren Stichprobe sinnvoll wären.

Unsere Studie zeigte, dass 58,8 % der Patienten und Patientinnen sowohl bei Erstdiagnose als auch im Langzeitverlauf eine mRS < 3 erhielten. Die absoluten Zahlen sind in nachfolgender Tabelle dargestellt. Die Studie von Salvarani et al. zeigte ein vergleichbares Ergebnis [105]. Patienten und Patientinnen, die bei Erstdiagnose eine niedrige mRS von 0-2 hatten, hatten auch im Langzeitverlauf kaum Beeinträchtigungen mit einer mRS von 0-3 [105].

mRS bei ED: n	mRS im Lz: n	Verstorbene
0 – 2: 34	0 – 2: 20	
	3 – 5: 8	6
3 – 5: 14	0 – 2: 2	
	3 – 5: 6	6

**Tabelle 7: Vergleich der mRS bei Erstdiagnose (ED) und im Langzeitverlauf (Lz), n = Anzahl der Patienten und Patientinnen**

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass insgesamt 14 Patienten und Patientinnen initial eine hohe mRS zwischen 3-5 hatten und davon die Mehrzahl auch im Langzeitverlauf eine hohe mRS aufwiesen bzw. bereits verstorben sind. Demgegenüber zeigte die Studie von Salvarani et al., dass Patienten und Patientinnen mit initial hoher mRS von 4-5 im Langzeitverlauf häufig eine niedrigere mRS als bei Erstdiagnose aufwiesen [105]. Die Autoren postulierten, dass nicht immer von einer initial hohen mRS auf einen schlechteren Outcome geschlossen werden könne [105]. In unserer Auswertung dagegen konnte gezeigt werden, dass Patienten und Patientinnen mit einer initial niedrigen mRS im Verlauf weiterhin eine niedrige mRS erreichten, während Patienten und Patientinnen mit initial hoher mRS auch im Verlauf eine hohe mRS aufwiesen. Dabei ist zu erwähnen, dass die Studie von Salvarani et. al. ausschließlich beim Krankheitsbild der PACNS durchgeführt wurde, während in unserer Studie sowohl Patienten und Patientinnen mit PACNS, als auch mit Riesenzellerarteriitis oder anderen zerebralen Vaskulitiden eingeschlossen wurden. Ein Vergleich beider Studien ist somit aufgrund der fehlenden Strukturgleichheit schwierig. Unbestritten ist jedoch, dass es prognostisch wichtig ist, die initiale mRS zu erheben, um bei

Diagnosestellung den Patienten und Patientinnen einen Ausblick auf ihren funktionellen Langzeitverlauf geben zu können.

Ferner zeigte unsere Studie eine positive Korrelation zwischen einer mRS  $< 3$  und der Einnahme einer Erhaltungstherapie, spezifisch einer Glucocorticoid-sparenden Erhaltungstherapie und einer Erhaltungstherapie mit dem Wirkstoff Methotrexat. Die Mehrzahl der Patienten und Patientinnen, die eine Glucocorticoid-sparende Erhaltungstherapie erhielten, hatten auch einen guten funktionellen Outcome mit einer mRS  $< 3$ . Gleiches galt für die Einnahme von Methotrexat. Diese Ergebnisse zeigen auf, wie wichtig die Gabe einer Erhaltungstherapie bei Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis ist, um den Langzeitverlauf der Erkrankung möglichst positiv zu beeinflussen. Auch die Studie von de Boysson et al. zeigte, dass 67 % der Patienten und Patientinnen mit PACNS bei Einnahme einer Erhaltungstherapie einen guten Outcome, definiert als mRS  $\leq 2$ , aufwiesen, sowie im Verlauf keine Rezidive erlitten [30]. Im Vergleich dazu hatten nur 20 % der Patienten und Patientinnen ohne eine Erhaltungstherapie einen guten Outcome [30]. Somit konnte diese Studie, ebenso wie unsere, zeigen, dass die Gabe einer Erhaltungstherapie ein positiver prognostischer Faktor ist [30].

In unserer Studie hatten Patienten und Patientinnen bei Einnahme einer oralen Antikoagulation, statistisch signifikant häufiger eine mRS  $\geq 3$  als Patienten und Patientinnen ohne eine orale Antikoagulation. Wahrscheinlich liegt hier eine Verzerrung der Ergebnisse vor. Patienten und Patientinnen mit oraler Antikoagulation haben eine Indikation für diese, da sie beispielsweise unter Vorhofflimmern leiden oder bereits einen Schlaganfall erlitten haben. Aufgrund dieser Komorbiditäten sind Patienten und Patientinnen mit oraler Antikoagulation tendenziell stärker beeinträchtigt als ohne diese Komorbiditäten und haben somit auch eine höhere mRS im Langzeitverlauf. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Gabe von Antikoagulation und einem höheren Grad der körperlichen Einschränkung ist also fraglich.

Des Weiteren konnte unsere Studie zeigen, dass Patienten und Patientinnen mit einer niedrigen mRS selbstversorgend lebten, während diejenigen mit einer höheren mRS von der Familie oder einem ambulanten Pflegedienst in täglichen Routinen unterstützt wurden. Dieses Ergebnis ist sehr naheliegend, da eine unterstützende Pflege auch erst bei Patienten und Patientinnen mit einem höheren Grad der Einschränkung etabliert wird.

### **6.3.3 Diskussion der Ergebnisse des Mini Mental Status Tests**

In der gesamten Studienpopulation fiel auf, dass im Langzeitverlauf nur sehr wenige Patienten und Patientinnen eine Demenz im Mini Mental Status Test (MMST) zeigten. 81 % der Patienten und Patientinnen mit einer Riesenzellerarteriitis und 67 % der Patienten und Patientinnen mit einer zerebralen Vaskulitis u.Ä. hatten, geprüft anhand des MMST, keine

Demenz. Alle anderen Patienten und Patientinnen hatten eine leichte Demenz und nur ein Patient wies eine mittelgradige Demenz auf. In der Literatur konnten kaum Studien ausfindig gemacht werden, die bei Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis den Mini Mental Status Test einsetzten, um damit die kognitiven Fähigkeiten dieser Patientengruppe zu beurteilen. Sowohl unsere Studie, als auch weitere in der Literatur beschriebene Fälle verdeutlichen, dass Demenzen bei zerebralen Vaskulitiden eher selten vorkommen, jedoch nicht auszuschließen sind [18,96]. Dabei sollte jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass bei Patienten und Patientinnen mit kognitiven Defiziten oder einer Demenz möglicherweise eine Riesenzellerarteriitis oder eine zerebrale Vaskulitis u.Ä. nicht diagnostiziert und somit übersehen wird [18,96]. Grund dafür könnte vor allem sein, dass sich Patienten und Patientinnen mit einer Demenz nur schwer mitteilen können und dadurch typische Vaskulitis-Symptome kaum auffallen. Da keine Routinediagnostik zur Suche nach zerebralen Vaskulitiden durchgeführt wird, ist es schwierig bei Patienten und Patientinnen mit einer Demenz den Verdacht auf eine zerebrale Vaskulitis zu äußern. Dementsprechend ist schwer zu beurteilen, ob die Dunkelziffer von Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis unter Dementen nicht eigentlich viel höher ist.

Demenzen können nicht nur unabhängig der zerebralen Vaskulitis auftreten, sondern auch ein Symptom dieser Erkrankungen sein. Bei Patienten und Patientinnen mit Riesenzellerarteriitis wird beispielsweise die Demenz als mögliches Symptom, teilweise sogar als Erstmanifestation, beschrieben [117]. Gerade bei Patienten und Patientinnen mit einer deutlichen Verschlechterung der kognitiven Funktion sollte die zerebrale Vaskulitis, insbesondere die PACNS und die Riesenzellerarteriitis als Differenzialdiagnosen in Betracht gezogen werden. Die kognitiven Einschränkungen aufgrund einer zerebralen Vaskulitis sind, im Vergleich zu Demenzen, bei rechtzeitigem Therapiebeginn gut zu behandeln. Dies kann für Betroffene eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes bedeuten [96,117], bzw. fatal sein, wenn fälschlicherweise eine Demenz anstelle einer zerebralen Vaskulitis mit demenziellen Symptomen diagnostiziert wird. In einem Fallbericht wurde über einen Patienten mit rasch fortschreitender Demenz mit einem Punktwert von 3 im MMST berichtet [96]. In der Hirnbiopsie zeigte sich dann eine leukozytoklastische Vaskulitis als Subtyp einer PACNS [96]. Nach systemischer Glucocorticoidtherapie verbesserten sich die kognitiven Defizite zusehends und der Patient wies im Verlauf einen MMST von 14 Punkten auf [96].

Demenzen können sowohl Symptom als auch Folge einer zerebralen Vaskulitis sein oder unabhängig von der Vaskulitis als Komorbidität vorliegen. Zwar scheinen Demenzen bei zerebralen Vaskulitiden insgesamt eher selten aufzutreten, jedoch sollten Ärzte und Ärztinnen bei einer akuten kognitiven Verschlechterung gerade bei jüngeren Patienten und Patientinnen an eine zerebrale Vaskulitis als Differenzialdiagnose denken.

### 6.3.4 Diskussion der Ergebnisse der Hamilton Depression Scale

Die Ergebnisse der Hamilton Depression Scale (HAMD-7) zeigten, dass sowohl in der Gruppe der Riesenzellarteriitis als auch in der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. die Mehrzahl der Patienten und Patientinnen, je ca. 60 % keine Depression aufwiesen. Knapp 30 % je Gruppe (Riesenzellarteriitis: 28,57 %, zerebrale Vaskulitis u.Ä.: 33,33 %) zeigten Symptome einer leichten Depression, während die restlichen Patienten und Patientinnen mit ihrem Punktwert der HAMD-7 in die Kategorie „moderate Depression“ eingeordnet wurde. Ein Unterschied zwischen den beiden Diagnosegruppen konnte nicht gezeigt werden. Von den drei Patienten und Patientinnen, die eine moderate Depression laut HAMD-7 aufwiesen, nahmen zwei Patienten bereits eine antidepressive Therapie ein. Unter den 22 Patienten und Patientinnen mit einer fehlenden Depression nahmen 6 Patienten und Patientinnen Antidepressiva ein (27,27 %). In diesen Fällen ist davon auszugehen, dass diesen Patienten und Patientinnen eine Depression diagnostiziert und daraufhin die Verschreibung der Antidepressiva vorgenommen wurde. Unter der antidepressiven Therapie wiesen sie in unserer Erhebung mittels HAMD-7 keine Symptome einer Depression mehr auf. Wenn diese Patienten und Patientinnen beispielsweise der Kategorie „leichte Depression“ zugeordnet werden würden, hätten 16 (44,45 %) keine, 17 (47,23 %) eine leichte und 3 Patienten und Patientinnen (8,34 %) eine moderate Depression. Damit wäre die Anzahl der Patienten und Patientinnen ohne Depression fast genauso hoch wie die Anzahl der Patienten und Patientinnen mit einer leichten Depression. Dementsprechend wird deutlich, dass eine Depression bei Patienten und Patientinnen mit zerebralen Vaskulitiden durchaus nicht selten vorkommt. Eine genaue Kausalität bzw. zeitlicher Verlauf, ob die Depression Folge der zerebralen Vaskulitis oder der Einschränkungen im täglichen Leben aufgrund der zerebralen Vaskulitis ist, oder ob die Depression bereits vorher durch andere Faktoren bedingt war, lässt sich nur schwer nachvollziehen.

In der Literatur wird beschrieben, dass im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung die Prävalenz der Depression bei Patienten und Patientinnen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen insgesamt höher war [27,97]. In einem Review über die Prävalenz der Depression bei primärer systemischer Vaskulitis konnte gezeigt werden, dass die durchschnittliche Prävalenz der Depression bei Kleingefäßvaskulitiden, hauptsächlich bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden bei 28 % lag, während diese bei Großgefäß-Vaskulitiden, wie der Takayasu-Arteriitis und der Riesenzellarteriitis bei 24 % lag [97]. Dabei wurden jedoch nicht ausschließlich Vaskulitiden mit zerebraler Beteiligung eingeschlossen, sondern alle primären systemischen Vaskulitiden [97]. In der Studie von Hajj-Ali et al. aus dem Jahr 2019 litten 30 % der mittels Brief Patient Health Questionnaire (BPHQ-9) untersuchten Patienten und Patientinnen mit PACNS an einer moderaten bis schweren Depression, während die Mehrzahl der Patienten und Patientinnen (70 %) eine minimale bis keine Depression hatte

[54]. In einer anderen Studie von Hajj-Ali et al. konnte nachgewiesen werden, dass die Prävalenz der Depression bei Patienten und Patientinnen mit Granulomatose mit Polyangiitis mit 22 % deutlich höher war als in der Allgemeinbevölkerung mit 7,6 %, obwohl die meisten Patienten und Patientinnen bei Datenerhebung in Remission waren [53]. Dass Patienten und Patientinnen mit GPA ein höheres Risiko haben, an einer Depression zu erkranken, könnte zum einen daran liegen, dass Patienten und Patientinnen mit chronischen Erkrankungen häufiger an Depressionen leiden und zum anderen, dass Depressionen auch Nebenwirkung der Glucocorticoid-Therapie sein können [53,61,97]. In einer Studie über mexikanische Patienten und Patientinnen mit ANCA-assoziiertes Vaskulitis konnte gezeigt werden, dass diejenigen mit einer Depression einen höheren Prednisolonbedarf hatten als diejenigen ohne Depression [61]. Einen ähnlichen Trend konnten wir auch in unserer Studie nachweisen, da die Dosierungen der Glucocorticoide sowohl in der Induktions- als auch in der Erhaltungstherapie in der Gruppe mit Depression höher waren als ohne Depression. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Ferner wurde in der Literatur beschrieben, dass eine Depression infolge eines Schlaganfalls bei ca. 33 % der Patienten und Patientinnen auftrat [52]. Es wird deutlich, dass Patienten und Patientinnen mit chronischen Erkrankungen, wie Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises als auch Schlaganfallbetroffene ein erhöhtes Risiko für eine Depression aufweisen, als die Allgemeinbevölkerung [27,52,97].

In unserer Studie hatten insgesamt 38,89 % (abs. 14) anhand der HAMD-7 eine Depression. Damit lag die Rate höher als in den o.g. vergleichbaren Studien. In den o.g. Studien wurden jeweils unterschiedliche Fragebögen, wie beispielsweise der Patient Health Questionnaire (PHQ), die Hamilton Depression Scale (HAMD) oder die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) genutzt, um die Depression nachzuweisen. Die Erhebung der Depression geschah dementsprechend nicht einheitlich, was einen Vergleich der einzelnen Studien erschwert. In einem Review über Schlaganfallpatienten konnte gezeigt werden, dass Studien, die die HAMD-7 anwandten, die niedrigste Rate an Depressionen mit 26 % detektierten [52]. Im Vergleich dazu trat die höchste Rate an Depressionen mit 41 % bei der Anwendung der Montgomery Asberg Depression Rating Scale und der Zung Depression Scale auf [52]. Dies verdeutlicht, dass durch die Anwendung der HAMD-7 gegebenenfalls nicht alle Patienten und Patientinnen mit einer Depression erfasst werden, sodass die Rate an Depressionen bei Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis möglicherweise höher ist, als in unserer Studie gezeigt. Des Weiteren ist zu beachten, dass in den vergleichbaren Studien nicht ausschließlich Patienten und Patientinnen mit zerebraler Beteiligung der Vaskulitis eingeschlossen wurden, sondern im Allgemeinen alle Patienten und Patientinnen, die an der entsprechend untersuchten Vaskulitis erkrankt sind. Unsere Ergebnisse im Vergleich zu o.g. Studien könnten darauf hindeuten, dass Patienten und

Patientinnen mit einer zerebralen Beteiligung der Vaskulitis ein höheres Risiko haben an einer Depression zu erkranken als Patienten und Patientinnen mit einer systemischen Vaskulitis ohne zerebrale Beteiligung. Zur vertiefenden Analyse dieses Trends wären weiterführende Studien zu dieser Thematik sinnvoll.

Insgesamt wird deutlich, dass Depressionen bei Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis keine Seltenheit sind und das Vorliegen dieser dringend abgeklärt werden sollte, um eine geeignete antidepressive Therapie einzuleiten. Um eine grobe Orientierung bezüglich des Vorhandenseins einer Depression zu erhalten, scheint die HAMD-7 durchaus hilfreich zu sein. Gerade die kurze Testbatterie der HAMD-7 kann im klinischen Setting bei Diagnosestellung einer zerebralen Vaskulitis gut eingesetzt werden, da diese nur wenig Zeit in Anspruch nimmt. Bei Nachweis einer Depression oder depressiven Verstimmung in der HAMD-7 ist eine weitere psychiatrische Diagnostik und Therapie notwendig.

### **6.3.5 Diskussion der Ergebnisse des Barthel-Indexes**

Unsere Ergebnisse des Barthel-Indexes als Fragebogen zur Hilfsbedürftigkeit in täglichen Routinen zeigten, dass 60 % der Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. komplett selbstständig (100 P.) waren. Die Verteilung in der Gruppe der Riesenzellerarteriitis war etwas breiter. 47,6 % waren komplett selbstständig (100 P.), 42,9 % punktuell hilfsbedürftig (95-85 P.), 4,8 % hilfsbedürftig (85-35 P.) und 4,8 % weitgehend pflegeabhängig (30-0 P.). Eine wichtige Rolle für die höhere Anzahl an Hilfsbedürftigen in der Gruppe der Riesenzellerarteriitis könnte der Altersfaktor spielen. Ein Patient aus der Gruppe der Riesenzellerarteriitis war im Barthel-Index „weitgehend pflegeabhängig“. Dieser Patient war zum Zeitpunkt der Datenerhebung 77 Jahre alt und litt bereits vor Diagnosestellung der Riesenzellerarteriitis an einem Multiinfarktsyndrom am ehesten embolischer Genese. Ein weiterer Patient aus der Gruppe der Riesenzellerarteriitis wurde anhand seines Punktwertes im Barthel-Index in die Kategorie „hilfsbedürftig“ eingeteilt. Dieser Patient war zum Erhebungszeitpunkt bereits 88 Jahre alt. Gerade im höheren Alter besteht aufgrund diverser Komorbiditäten eine höhere Hilfsbedürftigkeit oder auch Pflegeabhängigkeit.

Eine Studie von Hajj-Ali et al. über Patienten und Patientinnen mit PACNS zeigte, dass 70,4 % der Patienten und Patientinnen komplett selbstständig oder punktuell hilfsbedürftig (100-85 P.) waren [54]. In unserer Studie in der Gruppe der zerebralen Vaskulitiden hatten 90,5 % der Patienten und Patientinnen im Barthel-Index einen Punktwert zwischen 100 und 85. In der Studie von Hajj-Ali wiesen 11,1 % eine Hilfsbedürftigkeit (84-26 P.) und 18,5 % eine weitgehende Pflegeabhängigkeit ( $\leq 25$  P.) auf [54]. Vergleichend dazu waren in unserer Studie jeweils 4,8 % hilfsbedürftig (85-35 P.) und weitgehend pflegeabhängig (30-0 P.). Es wird deutlich, dass die Patienten und Patientinnen unserer Studie mit PACNS im Barthel-Index eine geringere Hilfsbedürftigkeit aufwiesen, als die Patienten und Patientinnen mit

PACNS in der vergleichbaren Studie. Ein Unterschied zwischen beiden Studien ist, dass in unserer Studie in der Gruppe der zerebralen Vaskulitis neben Patienten und Patientinnen mit PACNS auch Patienten und Patientinnen mit anderen zerebralen Vaskulitiden, wie ANCA-assoziierte zerebrale Vaskulitiden, Sjögren-Syndrom, etc. eingeschlossen wurden. Man könnte von einer Selektionsbias ausgehen. Die Population unserer Studie ist hinsichtlich der Diagnose heterogener zusammengesetzt als die Patientenpopulation in der Publikation von Hajj-Ali et al. Jedoch wurde in der Studie von Hajj-Ali et al. der Barthel-Index von den Patienten und Patientinnen selbst eingeschätzt, während in unserer Studie eine Medizinstudentin (A. H.) die Pflegebedürftigkeit anhand des Barthel-Indexes erhoben hat. Eine Selbsteinschätzung könnte dazu führen, dass Patienten und Patientinnen ihre Hilfsbedürftigkeit als gravierender einschätzen als es eine objektive Untersucherin tun würde.

Insgesamt lässt sich jedoch der Trend erkennen, dass Patienten und Patientinnen mit PACNS oder anderen zerebralen Vaskulitiden im Langzeitverlauf kaum Einschränkungen in Aktivitäten des täglichen Lebens haben.

#### **6.4 Diskussion der Lebensqualität**

Wir setzten in unserer Studie den Short-Form-8 Health Survey (SF-8-Fragebogen) zur Erhebung der Lebensqualität ein. Patienten und Patientinnen wiesen in der retrospektiven Befragung zur Lebensqualität zum Zeitpunkt vor Krankheitsmanifestation eine statistisch signifikant höhere Lebensqualität als im Langzeitverlauf auf. Grund für diese deutliche Verschlechterung der Lebensqualität im Langzeitverlauf könnte zum einen die Idealisierung des Gesundheitszustandes vor Krankheitsmanifestation sein und zum anderen das Alter der Patienten und Patientinnen betreffen. Im Laufe der Jahre sind die Patienten und Patientinnen älter geworden, sodass sich der Gesundheitszustand ohnehin aufgrund des höheren Alters verschlechtert hat.

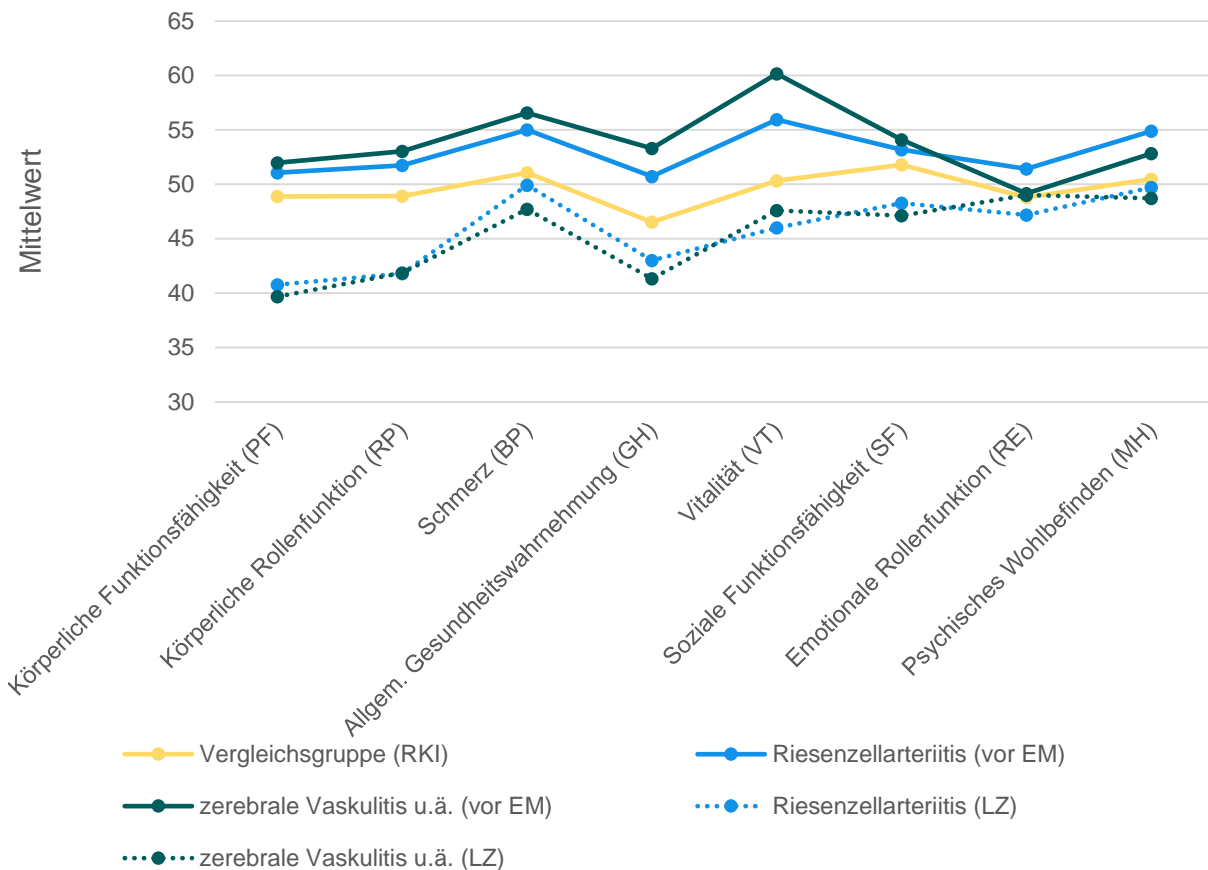
Unsere Ergebnisse wurden im Anschluss an die Auswertung mit Normwerten des SF-8-Fragebogens für die deutsche Allgemeinbevölkerung aus einer Studie des Robert Koch Instituts (RKI) aus dem Jahr 2005 verglichen [39]. Die Ergebnisse der Auswertung des SF-8-Fragebogens zeigten, dass die Patienten und Patientinnen unserer Studie vor Krankheitsmanifestation in allen 8 Unterkategorien höhere Mittelwerte und somit eine höhere Lebensqualität aufwiesen als die Patienten und Patientinnen der Vergleichsstudie des RKIs [39]. Insbesondere in der Unterkategorie „Vitalität“ zeigten Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. zum Zeitpunkt vor Krankheitsmanifestation eine sehr hohe Lebensqualität mit einem Mittelwert von 60,17 im Vergleich zum Mittelwert von 50,34 der Normstichprobe des RKIs [39]. Dies ist jedoch kritisch zu bewerten, da in unserer Studie der SF-8 zum Zeitpunkt vor Krankheitsmanifestation retrospektiv erhoben wurde. Man muss in Betracht ziehen, dass die Patienten und Patientinnen ihren Gesundheitszustand und



ihre Lebensqualität zum Zeitpunkt vor Krankheitsmanifestation idealisiert haben könnten, bzw. sich nicht mehr genau an die Situation erinnern konnten. Dieser Informationsbias, im Speziellen die Recall-Bias könnte einen Einfluss auf unsere Ergebnisse gehabt haben. Dass in diesem Zusammenhang Patienten und Patientinnen mit einer zerebralen Vaskulitis u.Ä. höhere Mittelwerte als Patienten und Patientinnen mit einer Riesenzellarteriitis aufwiesen, könnte am Altersfaktor liegen. Jüngere Patienten und Patientinnen haben meist einen besseren Gesundheitszustand und damit einhergehend auch eine höhere Lebensqualität als ältere Patienten und Patientinnen. Auch in der deutschen Normstichprobe des RKIs konnte gezeigt werden, dass das Alter vor allem die körperlichen Bereiche der Lebensqualität negativ beeinflusste [39]. Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der Riesenzellarteriitis waren meist deutlich älter als Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. und hatten dementsprechend vor Krankheitsmanifestation als auch im Langzeitverlauf, insbesondere in den körperlichen Dimensionen, eine niedrigere Lebensqualität.

Bei der Erfassung des SF-8-Fragebogens im Langzeitverlauf waren fast alle Mittelwerte der 8 Unterkategorien in beiden Diagnosegruppen niedriger als in der Vergleichsstichprobe des RKIs [39]. Eine Ausnahme stellte der Mittelwert in der Skala „emotionale Rollenfunktion“ in der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. im Langzeitverlauf dar. Dieser lag mit 49,02 gering über dem Mittelwert der deutschen Vergleichsgruppe des RKIs mit 48,80 [39]. Dies zeigt, dass Patienten und Patientinnen mit einer zerebralen Vaskulitis u.Ä. in der Unterkategorie „emotionale Rollenfunktion“ im Langzeitverlauf eine bessere Lebensqualität als Patienten und Patientinnen der deutschen Normstichprobe hatten. Insgesamt konnte unserer Studie darstellen, dass die Patienten und Patientinnen im Langzeitverlauf in fast allen Unterkategorien eine schlechtere Lebensqualität als die Probanden der deutschen Vergleichsstichprobe des RKIs hatten, insbesondere in den körperlichen Dimensionen, wie der „körperlichen Funktionsfähigkeit“, der „körperlichen Rollenfunktion“, sowie der „Allgemeinen Gesundheitswahrnehmung“. Die Mittelwerte im Langzeitverlauf der Unterkategorien „Schmerz“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“ beider Diagnosegruppen näherten sich den Mittelwerten der deutschen Normstichprobe an und zeigten nur eine geringe Differenz [39]. Unsere Studie konnte dementsprechend zeigen, dass die Lebensqualität von Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis gerade in den körperlichen Dimensionen schlechter als in der Allgemeinbevölkerung war, sodass man neben o.g. Gründen auch die Erkrankung selbst als negativ Einfluss-nehmenden Faktor beachten sollte.

In der nachfolgenden Grafik sind die Ergebnisse des SF-8-Fragebogens im Vergleich mit der deutschen Normstichprobe des RKIs zusammengefasst [39].



**Abbildung 26: Auswertung des SF-8, Vergleich der beiden Diagnosegruppen mit der Vergleichsgruppe des RKIs [39], EM = Erstmanifestation, LZ = Langzeitverlauf**

Eine weitere Auswertung des SF-8-Fragebogens wurde anhand zweier Summenwerte durchgeführt. Zwischen beiden Diagnosegruppen zeigte sich kaum ein Unterschied der Mittelwerte der beiden Summenwerte. Jedoch waren sowohl der körperliche Summenwert (PCS) als auch der psychische Summenwert (MCS) im Langzeitverlauf statistisch signifikant niedriger als zum Zeitpunkt vor Krankheitsmanifestation. Dabei war der Unterschied des körperlichen Summenwertes ausgeprägter als der des psychischen Summenwertes. Dies deutet daraufhin, dass Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis, im Langzeitverlauf vor allem eine geringere Lebensqualität im Bereich der körperlichen Gesundheit aufwiesen. Auch die Studie des RKIs konnte zeigen, dass Menschen mit mindestens einer chronischen Erkrankung eine signifikant niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität hatten [39]. In unserer Studie ist es schwierig eine Kausalität zwischen der schlechteren Lebensqualität im Langzeitverlauf und der zerebralen Vaskulitis nachzuweisen. Einerseits könnte sich die Vaskulitis des ZNS als chronische Erkrankung negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken, aber andererseits könnte die zerebrale Vaskulitis selbst Ursache für die schlechtere Lebensqualität im Langzeitverlauf sein. Dies ist jedoch eine Hypothese, die mit unserer Studie nicht ausreichend bewiesen werden konnte. Dazu wären weiterführende Studien notwendig. Die Ergebnisse der beiden Summenwerte im

Vergleich mit der Studie des RKIs sind in nachfolgender Tabelle, aufgeteilt nach Geschlecht und Alter dargestellt [39].

Mittelwerte	PCS vor EM	MCS vor EM	PCS im Langzeitverlauf	MCS im Langzeitverlauf	PCS RKI	MCS RKI
<b>Frauen</b>						
18-29					51,68	49,15
30-39					50,73	49,82
40-49	57,32	59,08			49,53	50,10
50-59	56,00	58,41	45,17	52,01	47,42	51,00
60-69	51,26	54,89	40,65	50,26	47,18	51,70
70-79	54,20	57,48	35,91	52,15	44,83	51,63
80 und älter	57,32	59,07	37,19	47,96	41,72	51,13
Mittelwerte	PCS vor EM	MCS vor EM	PCS im Langzeitverlauf	MCS im Langzeitverlauf	PCS RKI	MCS RKI
<b>Männer</b>						
18-29					52,51	51,90
30-39	53,24	50,81			51,57	52,23
40-49			45,82	37,81	50,78	51,66
50-59	59,96	50,99	52,90	55,97	48,28	51,86
60-69	55,18	55,59	42,93	53,94	48,22	53,41
70-79	53,54	58,17	40,81	53,60	47,19	53,74
80 und älter	48,76	49,94	43,45	50,24	44,46	52,26

**Tabelle 8: Auswertung des PCS und MCS im Vergleich zur Normstichprobe des RKIs [39],** PCS = engl. physical health component summary score, körperlicher Summenwert, MCS = engl. mental health component summary score, psychischer Summenwert, EM = Erstmanifestation

Die Auswertung nach Geschlecht ergab folgende Ergebnisse: In der Auswertung der Frauen konnte gezeigt werden, dass sowohl der körperliche Summenwert (PCS) als auch der psychische Summenwert (MCS) vor Krankheitsmanifestation deutlich höher und im Langzeitverlauf tendenziell niedriger als in der Vergleichsstichprobe aus der deutschen Allgemeinbevölkerung war [39]. In der Vergleichsstichprobe des RKIs nahm der körperliche Summenwert (PCS) mit steigendem Alter kontinuierlich ab [39]. Einen ähnlichen Trend zeigten auch unsere Ergebnisse, wobei Frauen, die 80 Jahre und älter waren im Vergleich zu denjenigen zwischen 70 und 79 Jahren wieder eine etwas höhere Lebensqualität im PCS aufwiesen. In der deutschen Normstichprobe des RKIs konnte gezeigt werden, dass im Gegensatz zum körperlichen Summenwert der psychische Summenwert (MCS) bei den Frauen mit zunehmendem Alter anstieg [39]. Auch in unserer Studie konnte diese Tendenz reproduziert werden. Ähnliche Trends konnten auch bei der Auswertung der Männer verzeichnet werden, wobei es dabei etwas häufiger zu leichten Schwankungen des MCS und PCS kam, die in oben dargestellten Tabellen zusammengefasst sind.

Die telefonische Gesundheitsabfrage des RKIs konnte zeigen, dass Männer im Allgemeinen ihre Lebensqualität höher einschätzten als Frauen [39]. Auch in unserer Studie waren die

Mittelwerte der beiden Summenwerte der Männer höher als bei den Frauen, mit Ausnahme der Frauen, die 80 Jahre oder älter waren. Diese Gruppe zeigte vor Krankheitsmanifestation eine höhere Lebensqualität sowohl im psychischen als auch körperlichen Summenwert als die Männer gleichen Alters. Im Gegensatz dazu wurde in anderen Studien kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern nachgewiesen [41].

In einer Fall-Kontroll-Studie von Jobard et al. wurde die Lebensqualität von Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis anhand des SF-36-Fragebogens im Rahmen eines Telefongesprächs untersucht [66]. Es konnte kein signifikanter Unterschied der SF-36-Werte zwischen Patienten und Patientinnen mit Komplikationen der RZA selbst oder der GC-Therapie im Vergleich zu Patienten und Patientinnen ohne Komplikationen nachgewiesen werden [66]. Die Kategorie „Vitalität (VT)“ war bei Gewichtszunahme signifikant erniedrigt [66]. Ferner hatten Patienten und Patientinnen mit Gehschwierigkeiten signifikant erniedrigte Werte im körperlichen Summenwert (PCS), in der „Allgemeinen Gesundheitswahrnehmung (GH)“ und der „körperlichen Funktionsfähigkeit (PF)“ [66]. Insgesamt konnte im Langzeitverlauf bei Patienten und Patientinnen mit Glucocorticoidtherapie eine gesteigerte Lebensqualität gezeigt werden, insbesondere eine verbesserte „Vitalität“, bei Erreichen einer Remission [66]. Unsere Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis wiesen insbesondere in den körperlichen Domänen eine schlechtere Lebensqualität im Langzeitverlauf als in der Normstichprobe der RKIs auf, während in der Studie von Jobard et al. kein signifikanter Unterschied der Lebensqualität im Vergleich zur dortigen Kontrollgruppe gezeigt werden konnte [66]. In unserer Studie wurden auch Patienten und Patientinnen mit Immunsuppressiva eingeschlossen, während diese Patientengruppe in der Studie von Jobard et al. ausgeschlossen wurde [66]. Man könnte davon ausgehen, dass Patienten und Patientinnen mit Immunsuppressiva einen schwereren Erkrankungsgrad hatten und deswegen auch eine niedrigere Lebensqualität aufwiesen. Insgesamt konnte die Studie von Jobard et al. jedoch zeigen, dass die Therapie mit Glucocorticoiden bei Riesenzellarteriitis zwar zu Nebenwirkungen führen konnte, diese jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität hatten und somit immer noch als Goldstandard gelten [66]. Hellmann et al. zeigten durch eine Studie über die Priorisierung von Unterkategorien der Lebensqualität, dass vor allem das Sehvermögen, die körperliche Funktionsfähigkeit und die Selbständigkeit für Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis am wichtigsten seien [58]. Insgesamt wurden hauptsächlich körperliche Domänen unter die Top 20 gewählt, während die mentalen Domänen deutlich weniger Wichtigkeit aus Sicht der Patienten und Patientinnen besaßen [58]. Da in unserer Studie die meisten Defizite der Lebensqualität die körperlichen Domänen betrafen, muss man davon ausgehen, dass diese die Lebensqualität der Patienten und Patientinnen stärker einschränken als Defizite der mentalen Domänen. Diese Gewichtung

der verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität sollte bei der Nachbetreuung von Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis unbedingt beachtet werden.

Eine mexikanische Studie hat sich mit der Lebensqualität bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden befasst [61]. In dieser Studie wurde die Lebensqualität bei GPA, MPA und renal limitierter Vaskulitis (RLV) mit der bei anderen chronischen Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis und der chronischen Niereninsuffizienz verglichen [61]. Es konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität der Patienten und Patientinnen mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis, gemessen anhand des SF-36-Fragebogens, vergleichbar mit der Lebensqualität der anderen o.g. chronischen Erkrankungen sei [61]. Insgesamt lagen die Mittelwerte des SF-36 jedoch höher als in anderen Studien aus den USA oder Kanada [61]. Die höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität bei mexikanischen Patienten und Patientinnen mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis im Vergleich zu anderen Populationen könnte auf kulturelle Unterschiede sowie eine unterschiedliche Krankheitsakzeptanz in den diversen ethnischen Gruppen hinweisen [61]. Ferner war die Lebensqualität auch im Vergleich zu unserer Studie deutlich höher. Eine mögliche Ursache könnte sein, dass in unserer Studie ausschließlich Patienten und Patientinnen mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis und Beteiligung des zentralen Nervensystems eingeschlossen wurden, während in der mexikanischen Studie nur 43 % der Patienten und Patientinnen eine neurologische Beteiligung inklusive einer Beteiligung des peripheren Nervensystems aufwiesen [61]. Man könnte postulieren, dass Patienten und Patientinnen mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis und Beteiligung des ZNS über eine schlechtere Lebensqualität als Patienten und Patientinnen mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis ohne neurologische Beteiligung verfügen. Diese Hypothese sollte in weiterführenden Studien genauer betrachtet werden. Da in unserer Studie ausschließlich Patienten und Patientinnen mit ZNS-Beteiligung eingeschlossen wurden, können wir diese Hypothese durch einen Vergleich mit Patienten und Patientinnen ohne ZNS-Beteiligung nicht bestätigen, jedoch auf den oben beschriebenen Trend hinweisen.

In einer dänischen Studie über Patienten und Patientinnen mit Granulomatose mit Polyangiitis fiel auf, dass diese signifikant niedrigere Mittelwerte des SF-36 hatten als die Kontrollgruppe [41]. Ferner konnte gezeigt werden, dass Patienten und Patientinnen mit einer immunsuppressiven Erhaltungstherapie signifikant niedrigere körperliche Summenwerte (PCS) aufwiesen, als Patienten und Patientinnen ohne Immunsuppressiva [41]. Die Autoren gingen davon aus, dass die Immunsuppression an sich einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten und Patientinnen mit GPA haben könnte, da bei Studiendurchführung alle Patienten und Patientinnen bereits in Remission waren und damit ein negativer Einfluss der GPA selbst unwahrscheinlich wäre [41]. Im Gegensatz dazu, konnten wir in unserer Studie einen positiven Einfluss der Erhaltungstherapien von Patienten und Patientinnen mit zerebralen Vaskulitiden auf die körperlichen Dimensionen des SF-8

nachweisen. Sowohl Patienten und Patientinnen mit Glucocorticoid-sparender Erhaltungstherapie im Allgemeinen, als auch mit dem Wirkstoff Methotrexat im Speziellen, hatten eine statistisch signifikant bessere körperliche Lebensqualität als Patienten und Patientinnen ohne diese Therapien. Außerdem zeigten Patienten und Patientinnen mit einer Erhaltungstherapie mit oralen Glucocorticoiden eine bessere Lebensqualität in den mentalen Dimensionen im Vergleich zu Patienten und Patientinnen ohne diese Therapie.

In der prospektiven japanischen „JMAAV-Studie“ wurden Patienten und Patientinnen mit Mikroskopischer Polyangiitis untersucht, die anhand des SF-36-Fragebogens über 18 Monate alle 6 Monate bezüglich ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität befragt wurden [120]. Durchschnittlich waren die Werte des SF-36 niedriger als in der japanischen Bevölkerung [120]. Dabei zeigten die körperlichen Domänen, wie die „körperliche Funktionsfähigkeit (PF)“ und die „körperliche Rollenfunktion (RP)“ im Vergleich zu den mentalen Domänen die niedrigsten Mittelwerte [120]. Bei einer neu aufgetretenen oder verschlechterten Beteiligung des Nervensystems kam es zu einer signifikante Verschlechterung der „körperlichen Rollenfunktion (RP)“ [120]. Diese Beobachtungen decken sich mit unseren Ergebnissen. Unsere Patienten und Patientinnen mit zerebraler Beteiligung einer ANCA-assoziierten Vaskulitis hatten ebenfalls in den körperlichen Domänen, insbesondere in der „körperlichen Funktionsfähigkeit“ und der „körperlichen Rollenfunktion“ die niedrigsten Mittelwerte und in den mentalen Domänen höhere Mittelwerte, die sich denen der deutschen Normalbevölkerung annäherten. Insgesamt konnte in der japanischen Studie eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität über die Zeit in allen Unterkategorien außer der „Allgemeinen Gesundheitswahrnehmung“ und der „emotionalen Rollenfunktion“ beobachtet werden, wobei auch im Langzeitverlauf die Mittelwerte unterhalb der Werte der japanischen Normalbevölkerung lagen [120]. In dieser Studie zeichnete sich der Trend ab, dass bei Erreichen einer Remission eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eintrat [120]. Diesen direkten Vergleich mit Beginn der Remission konnte unsere Studie nicht nachweisen, da wir die Lebensqualität ausschließlich zu zwei Zeitpunkten erhoben haben und nicht wie in o.g. Studie alle 6 Monate.

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antidepressiva und der psychischen Lebensqualität gab. Patienten und Patientinnen mit einer antidepressiven Therapie hatten im Vergleich zu denjenigen ohne diese Therapie eine statistisch signifikant niedrigere Lebensqualität in der Dimension „psychisches Wohlbefinden“ als auch im psychischen Summenwert (MCS). Patienten und Patientinnen mit einer Depression, definiert als HAMD-7  $\geq$  4 Punkte, hatten sowohl eine statistisch signifikant niedrigere psychische als auch körperliche Lebensqualität als Patienten und Patientinnen ohne eine Depression. Auch in anderen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine Depression die psychische Lebensqualität negativ beeinflusst [61,97]. Wir

konnten zeigen, dass neben der psychischen Lebensqualität auch die anderen Dimensionen des SF-8 durch die Depression negativ beeinflusst werden. Es wird deutlich, dass die Depression einen großen Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten und Patientinnen nimmt. Es ist durchaus wichtig, eine Depression bei zerebralen Vaskulitiden zu behandeln, um die Lebensqualität der Patienten und Patientinnen positiv zu beeinflussen.

## **6.5 Diskussion des Langzeitüberlebens**

In unserer Studie starben 12 von 48 Patienten und Patientinnen (25 %) im Laufe des Beobachtungszeitraums. Dabei waren 8 Patienten und Patientinnen (27,6%) aus der Gruppe der Riesenzellarteriitis und 4 (21,1 %) aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. Todesursachen waren bei drei Patienten und Patientinnen erneute Schlaganfälle, bei zwei Patienten Nierenversagen, bei einem Patienten Sepsis aufgrund eines pulmonalen oder urologischen Fokus, bei einem Patienten eine Hirnblutung am ehesten hypertensiver Genese und bei einer Patientin ein neu aufgetretenes Hirnödem mit frustraner kardiopulmonaler Reanimation bei Asystolie. Bei 4 Patienten und Patientinnen ist die Todesursache unbekannt. Wie auch andere Studien zeigen konnten, waren in unserer Studie ebenfalls meist kardiovaskuläre Erkrankungen die Todesursache [51,105].

Mehrere Studien zeigten, dass Patienten und Patientinnen mit PACNS eine deutlich reduzierte Überlebensrate im Vergleich zur amerikanischen Allgemeinbevölkerung hatten [105,109]. Außerdem fiel auf, dass eine höhere Mortalität statistisch signifikant mit einem höheren Alter, einem zerebralen Infarkt und der Beteiligung von großen Gefäßen assoziiert war [109]. In einer Studie von Salvarani et al. über PACNS-Patienten und -Patientinnen, die durchschnittlich über 13 Monate nachbeobachtet wurden, starben 17 von 101 Patienten und Patientinnen (16,8 %) [105]. Die Mortalitätsrate in einer französischen Studie von de Boysson et al. bei Patienten und Patientinnen mit PACNS lag im Vergleich dazu bei 6 % [28]. In einer Studie von Hajj-Ali et al. betrug die Mortalitätsrate 11 % bei Patienten und Patientinnen mit PACNS [54], während diese in einer indischen Studie bei 15,6 % lag [121]. Es wird deutlich, dass sich die Mortalitätsraten zwar unterscheiden, sich jedoch in einer ähnlichen Spannweite bewegen. Mit 21,1 % in der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. ist unsere Mortalitätsrate im Vergleich zu o.g. Studien die Höchste. Dabei ist zu beachten, dass die Studienpopulationen der einzelnen Studien in ihrer Zusammensetzung variieren. In unserer Studie wurden beispielsweise auch Patienten und Patientinnen mit anderen zerebralen Vaskulitiden, inklusive der PACNS, eingeschlossen. Ferner wurden in den o.g. Studien unterschiedliche Einschlusskriterien genutzt, wie beispielsweise eine unterschiedlich hohe Anzahl an Patienten und Patientinnen mit Biopsie gesicherter Diagnose (30 % [105], 36,5 % [28], 74 % [54]). Ferner unterscheiden sich sowohl die Dauer der Beobachtungszeiträume als auch die Therapieregimente in den einzelnen Studien.

Außerdem war unsere Stichprobe im Vergleich zu den o.g. Studien kleiner. Diese Faktoren könnten Ursache der unterschiedlich hohen Mortalitätsraten sein.

In einer Studie über den Langzeitverlauf von Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis sind 41 von 133 Patienten und Patientinnen (30,8 %) im Laufe des Beobachtungszeitraums verstorben [51]. Männliche Patienten mit RZA hatten ein signifikant kürzeres Überleben als weibliche Patientinnen [51]. Patienten und Patientinnen, die initial bereits einen Verlust des Sehvermögens aufwiesen, diejenigen, die nach 6 Monaten eine Glucocorticoiddosis von > 10 mg/d einnahmen und Patienten und Patientinnen, die Prednison im Vergleich zu Prednisolon einnahmen, wiesen in dieser Publikation ebenfalls eine reduzierte Überlebensrate auf [51].

In unserer Überlebensanalyse der beiden Diagnosegruppen zeigte sich, dass Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der Riesenzellarteriitis ein kürzeres Überleben hatten als die aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. Die 2-Jahres-Überlebensrate lag in der Gruppe der Riesenzellarteriitis bei 85 %, während diese in der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. 90 % betrug. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Patienten und Patientinnen mit einer Riesenzellarteriitis waren statistisch signifikant älter als diejenigen mit zerebraler Vaskulitis u.Ä. Die Auswertung der Überlebensanalyse anhand des Alters bei Erstdiagnose zeigte, dass Patienten und Patientinnen, die bei Erstdiagnose > 60 Jahre alt waren, ein kürzeres Überleben aufwiesen als unter 60-Jährige. Somit wird deutlich, dass Betroffene der Riesenzellarteriitis zwar ein kürzeres Überleben hatten, jedoch auch älter waren als Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis u.Ä. Das Alter scheint eine verzerrende Störgröße, oder auch Confounder zu sein. Eine direkte Kausalität zwischen der verkürzten Überlebenszeit bei Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis und der Erkrankung selbst ist nicht anzunehmen. Auch in anderen Studien wurde beschrieben, dass Patienten und Patientinnen mit einer Riesenzellarteriitis keine verkürzte Überlebenszeit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung aufwiesen [3,87,95,100].

Unsere Studie konnte zeigen, dass die einzelnen Therapieformen einen Einfluss auf die Überlebensrate nahmen. Sowohl mit einer oraler Glucocorticoid-Induktionstherapie als auch mit einer Glucocorticoid-sparenden Induktionstherapie hatten die Patienten und Patientinnen ein statistisch signifikant längeres Überleben als ohne. Gleiches galt für Patienten und Patientinnen mit einer Erhaltungstherapie im Allgemeinen und einer Glucocorticoid-sparenden Erhaltungstherapie. Diese Ergebnisse zeigen, dass sich die Gabe sowohl einer Induktions- als auch einer Erhaltungstherapie positiv auf die Überlebensrate auswirkt. Wir empfehlen jedoch, diese Ergebnisse in einer größeren Stichprobe mit einheitlicheren Therapieschemata zu reproduzieren, um detailliertere Informationen über den Einfluss der verschiedenen Therapieformen auf die Überlebensrate zu erhalten.



In einer Studie über Patienten und Patientinnen mit Granulomatose mit Polyangiitis konnte gezeigt werden, dass im zeitlichen Verlauf die Mortalität deutlich rückläufig war [63]. In dem Zeitraum 1966 - 1993 lag die Mortalität aufgrund der Erkrankung und/oder der Therapie bei 86,4 %, während die Mortalitätsrate in einer Kohorte aus den Jahren 1999 - 2002 mit 50 % deutlich rückläufig war [63]. Auch das Intervall zwischen ersten Symptomen und Diagnosestellung konnte im Laufe der Jahre von 8 Monate auf 4 reduziert werden [63]. Grund dieser Entwicklungen sei die höhere Aufmerksamkeit für ANCA-assoziierte Vaskulitiden und die dadurch bedingte frühere Diagnosestellung [63]. Ferner wurden die Therapieoptionen verbessert, sodass eine rückläufige Mortalitätsrate entstanden ist [63].

In unserer Studie wurde deutlich, dass die mRS bei Erstdiagnose einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate hatte. Patienten und Patientinnen, die initial bereits eine höhere mRS mit 3 bis 5 Punkte hatten, zeigten im Langzeitverlauf ein statistisch signifikant kürzeres Überleben als Patienten und Patientinnen mit einer niedrigeren mRS bei Erstdiagnose. Es ist also möglich, Patienten und Patientinnen bereits bei Diagnosestellung eine Einschätzung zu ihrer Prognose, insbesondere zum Überleben anhand der initialen mRS geben zu können. Andere Studien zu dieser Thematik wurden bisher nicht publiziert.

Patienten und Patientinnen mit einem Rezidiv der zerebralen Vaskulitis hatten in unserer Studie ein statistisch signifikant längeres Überleben als Patienten und Patientinnen ohne ein Rezidiv. Eine Hypothese für dieses Ergebnis könnte sein, dass nur 5,3 % (abs. 1) der Patienten und Patientinnen mit einem Rezidiv keine Erhaltungstherapie bekamen, während 34,5 % (abs. 10) der Patienten und Patientinnen ohne Rezidiv keine Erhaltungstherapie einnahmen. Man könnte dementsprechend folgende Überlegung aufstellen: Fast alle Patienten und Patientinnen mit einem Rezidiv bekamen eine Erhaltungstherapie. Das Überleben der Patienten und Patientinnen war mit einer Erhaltungstherapie länger als ohne. Dementsprechend hatten auch Patienten und Patientinnen mit einem Rezidiv ein längeres Überleben als Patienten und Patientinnen ohne ein Rezidiv. Die Erhaltungstherapie ist in diesem Zusammenhang also als einflussnehmender Faktor (Confounder) zu werten.

Insgesamt wird in unserer Studie deutlich, dass Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis bei rechtzeitiger Diagnosestellung und Einleitung einer adäquaten Therapie im Allgemeinen eine gute Prognose mit einer hohen Überlebensrate haben.

## **6.6 Diskussion der Rezidivraten**

Die Auswertung der Rezidivrate zeigte, dass bei insgesamt 39,6 % der Patienten und Patientinnen unserer Studie im Laufe des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv auftrat. Dabei entstanden die Rezidive bei der Mehrzahl der Patienten und Patientinnen innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung. In einer französischen Kohorte von Patienten und

Patientinnen mit PACNS betrug das durchschnittliche Intervall zwischen Diagnosestellung und erstem Rezidiv 19 Monate [28]. Ein ähnlicher Trend konnte in der Studie von Schuster et al. über Patienten und Patientinnen mit PACNS gezeigt werden. Patienten und Patientinnen, die innerhalb der ersten 30 Monate nach Therapiebeginn ein Rezidiv erlitten, erkrankten auch im Verlauf häufiger an Rezidiven [113]. Im Gegensatz dazu blieben Patienten und Patientinnen ohne Rezidiv innerhalb der ersten 30 Monate auch in den folgenden Jahren meist rezidivfrei [113]. In der Literatur wurde auch bei Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis beschrieben, dass Rezidive vor allem im ersten Jahr nach Diagnosestellung auftraten [29,73]. Gerade in diesen ersten zwei Jahren nach Diagnosestellung sollten regelmäßige klinische Verlaufskontrollen durchgeführt werden, um ein Rezidiv möglichst frühzeitig identifizieren und rechtzeitig therapieren zu können. Zerebrale Vaskulitiden stabilisieren sich im zeitlichen Verlauf. Je länger das Datum der Erstdiagnose vergangen ist, desto weniger Rezidive treten auf.

Zwischen beiden Diagnosegruppen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven festgestellt werden. In der Gruppe der Riesenzellarteriitis lag die Rezidivrate bei 37,9 % (abs. 11), während diese in der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. bei 42,1 % (abs. 8) lag. Im ersten Jahr nach Diagnosestellung traten in der Gruppe der Riesenzellarteriitis häufiger Rezidive auf als in der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. Im Zeitraum zwischen 1 ½ - 2 ½ Jahre nach Diagnosestellung dominierte die Anzahl der Rezidive bei Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis u.Ä. In den darauffolgenden Jahren überwog die Anzahl der Rezidive wieder in der Gruppe der Riesenzellarteriitis. In der Studie von Schuster et al. lag die Rezidivrate bei PACNS-Patienten und Patientinnen bei 59,1 %, ähnlich wie in einer indischen Studie mit einer Rezidivrate von 55,6 % [113,121]. Im Vergleich zu unserer Studie waren diese Rezidivraten deutlich höher. In der Mayo Clinic Kohorte lag die Rezidivrate bei PACNS-Patienten und Patientinnen bei 27,7 % [109], während diese in einer anderen Studie von Salvarani et al. bei 25,7 % lag [105]. In einer Studie von de Boysson et al. betrug die Rezidivrate bei Patienten und Patientinnen mit PACNS 33 % [30]. Im Vergleich dazu lag die Rezidivrate bei Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis in einer Multicenterstudie bei 28 % [29]. In einer Studie von Hachulla et al. betrug die Rezidivrate bei Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis 62,5 % während der Glucocorticoidtherapie und 48 % nach dem Ende der Prednisolon-Gabe [51]. Eine andere Studie veröffentlichte eine Rezidivrate von 74,5 % bei Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis [73]. Bei Patienten und Patientinnen mit EGPA lag die Rezidivrate bei 25,3 %, wobei in dieser Studie nur 5,2 % der Kohorte eine Beteiligung des ZNS aufwies [26]. Ursache dieser unterschiedlichen Rezidivraten könnten die verschiedenen Zusammensetzungen und Strukturen der untersuchten Populationen sein [113]. Sowohl die Anzahl an Patienten und Patientinnen mit Biopsie-gesicherter Diagnose als

auch die Definition eines Rezidivs an sich variierte in den einzelnen Studien stark. Ferner wurden unterschiedliche Präparate zur Therapie eingesetzt, sodass sich die einzelnen Stichproben eher schwer vergleichen lassen. Dennoch zeigte sich, dass sich unsere Rezidivraten in einem ähnlichen Intervall wie die der o.g. Studien befanden. In der o.g. Literatur waren die Rezidivraten der Patienten und Patientinnen mit RZA höher als die der Patienten und Patientinnen mit PACNS, während im Gegenteil dazu in unserer Studie Patienten und Patientinnen aus der Gruppe der zerebralen Vaskulitis u.Ä. eine etwas höhere Rezidivrate als die aus der Gruppe der Riesenzellerarteriitis aufwiesen. Insgesamt wird jedoch deutlich, dass zerebrale Vaskulitiden häufig mit Rezidiven assoziiert sind und Betroffene im Rahmen von Verlaufskontrollen unbedingt nachbeobachtet werden sollten.

In einer Studie über Patienten und Patientinnen mit Granulomatose mit Polyangiitis über die Zeit wurde deutlich, dass die Rezidivrate im Laufe der Jahre statistisch signifikant sank [63]. In der Population aus den Jahren 1966 bis 1993 lag die Rezidivrate bei 63,9 %, während sich diese in den Jahren 1999 bis 2002 auf 35,3 % reduzierte [63]. Diesen zeitlichen Verlauf konnten wir in unserer Studie aufgrund des Studiendesigns nicht nachprüfen. Man könnte annehmen, dass die Reduktion der Rezidivrate im Laufe der Jahre auf eine bessere Therapieeinstellung zurückzuführen sein könnte.

Im Nachfolgenden wird der Einfluss der Therapien auf die Rezidivrate näher beleuchtet. In der Auswertung der Induktionstherapien zeigte sich, dass Patienten und Patientinnen ohne eine Glucocorticoid-sparende Induktionstherapie signifikant weniger Rezidive hatten, als diejenigen mit einer GC-sparenden Induktionstherapie. Eine Hypothese für dieses Ergebnis könnte lauten, dass Patienten und Patientinnen, die eine GC-sparende Induktionstherapie bekamen, meist schwerer von der Erkrankung betroffen waren und dementsprechend auch häufiger an einem Rezidiv litten. Der Schweregrad der Erkrankung könnte als Confounder Einfluss auf diese Ergebnisse genommen haben. Ein ähnliches signifikantes Ergebnis konnte auch bei der Induktionstherapie mit Azathioprin als Glucocorticoid-sparendes Medikament verzeichnet werden. 100 % der Patienten und Patientinnen (abs. 4/4), die Azathioprin als Induktionstherapie bekamen, erlitten ein Rezidiv, während in der Therapiegruppe ohne Azathioprin nur 34,09 % (abs. 15/44) ein Rezidiv erlitten. Jedoch muss dabei erwähnt werden, dass insgesamt die Mehrzahl derjenigen mit einem Rezidiv kein Azathioprin als Induktionstherapie einnahm. Bisher konnte in Studien nicht nachgewiesen werden, dass Azathioprin eine geringere Wirkung als andere Immunsuppressiva hatte und dementsprechend mehr Rezidive auftraten, sodass wir eher davon ausgehen, dass es sich bei diesem Ergebnis aufgrund der kleinen Stichprobe um eine Verzerrung handelt.

Die Auswertung der Erhaltungstherapien zeigte ähnliche Ergebnisse wie die der Induktionstherapien. Patienten und Patientinnen mit einer Erhaltungstherapie im Allgemeinen

und diejenigen mit einer Glucocorticoid-sparenden Erhaltungstherapie im Speziellen bekamen statistisch signifikant häufiger ein Rezidiv als ohne diese Erhaltungstherapien. 51,43 % der Patienten und Patientinnen aus der gesamten Studienpopulation mit einer Erhaltungstherapie erlitten während des Beobachtungszeitraums ein Rezidiv, während 9,09 % ohne eine Erhaltungstherapie an einem Rezidiv erkrankten. Bei Auswertung der Diagnosegruppe „zerebrale Vaskulitis u.Ä.“ konnte selbiger Trend nachgewiesen werden, der jedoch nicht statistisch signifikant war. In einer Studie von de Boysson et al. wurde bei Patienten und Patientinnen mit PACNS Gegenteiliges gezeigt [30]. 21 % (abs.: 10/48) mit Erhaltungstherapie bekamen ein Rezidiv, während 45 % (abs.: 22/49) ohne Erhaltungstherapie an einem Rezidiv erkrankten [30]. Unter den Patienten und Patientinnen mit einem guten Outcome, definiert als kein Rezidiv und mRS < 2 im Langzeitverlauf, waren 67 % mit Erhaltungstherapie [30]. Das rezidivfrei Überleben war in dieser Studie mit Erhaltungstherapie statistisch signifikant länger als ohne Erhaltungstherapie [30]. Diese Diskrepanz zwischen unserer Studie und der von de Boysson et al. könnte zum einen an der unterschiedlichen Zusammensetzung der Studienpopulation liegen, da bei de Boysson et al. nur die PACNS als Erkrankung eingeschlossen wurde, während in unserer Studie auch andere zerebrale Vaskulitiden untersucht wurden. Zum anderen könnte auch der Schweregrad der Erkrankung als verzerrende Störgröße Grund für diese Diskrepanz sein. Das Rezidiv selbst könnte die Ursache für die Gabe einer Erhaltungstherapie sein und deshalb war auch die Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Rezidiv in der Gruppe mit Erhaltungstherapie höher als ohne Erhaltungstherapie.

## **6.7 Diskussion der Prognosefaktoren**

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass Patienten und Patientinnen, die bei Krankheitserstmanifestation an Kopfschmerzen litten, statistisch signifikant früher und häufiger ein Rezidiv bekamen als diejenigen ohne Kopfschmerzen. 60 % der Patienten und Patientinnen, die bei Erstmanifestation unter Kopfschmerzen litten, bekamen innerhalb der ersten 2 Jahre nach Diagnosestellung ein Rezidiv. Im Gegensatz dazu, erlitten nur 25 % der Patienten und Patientinnen, die initial keine Kopfschmerzen angaben, innerhalb von 2 Jahren ein Rezidiv. Hierbei ist zu erwähnen, dass es sich in unserer Studie um eine kleine Stichprobe handelt. Dennoch war dieser Unterschied statistisch signifikant ( $p = 0,044\%$ ). Unsere Ergebnisse wiesen darauf hin, dass das Symptom „Kopfschmerzen“ bei Erstmanifestation von zerebralen Vaskulitiden einen negativen Einfluss auf die Entstehung von Rezidiven hat. Aufgrund der kleinen Stichprobe ist die Übertragung dieses Ergebnisses auf die Grundgesamtheit zwar nur eingeschränkt möglich, jedoch zeigt diese Tendenz die Wichtigkeit einer engmaschigen klinischen Nachsorge von Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis, die initial über Kopfschmerzen klagten, um ein Rezidiv frühzeitig erkennen zu können. Insgesamt gibt es bisher in der Literatur nur sehr wenig Daten

bezüglich des Einflusses von Kopfschmerzen auf den Langzeitverlauf von Patienten und Patientinnen mit zerebralen Vaskulitiden. Eine Übersichtsarbeit zeigte, dass Kopfschmerzen als Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Erkrankungen, insbesondere für zerebrale Vaskulitiden gelten und weiterer Abklärung bedürfen [79]. De Boysson et al. wiesen in einer französischen Kohorte mit PACNS nach, dass Kopfschmerzen statistisch signifikant mit einem besseren funktionellen Outcome ( $mRS \leq 2$ ) assoziiert seien [32]. Dass Kopfschmerzen einen guten funktionellen Outcome positiv beeinflussen, konnten wir, im Gegensatz zu o.g. Studie, nicht nachweisen. In unserer Studie zeigte sich, dass 48,4 % der Patienten und Patientinnen mit Kopfschmerzen im Langzeitverlauf eine  $mRS \leq 2$  erreichten, während 41,2 % ohne Kopfschmerzen im Verlauf eine  $mRS \leq 2$  hatten ( $p = 0,765^{**}$ ). In einer anderen Studie bei Patienten und Patientinnen mit RZA konnte kein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen von Kopfschmerzen und einem verkürzten Überleben nachgewiesen werden [51]. Unsere Studie hat zum ersten Mal beschrieben, dass Kopfschmerzen bei Erstmanifestation einer zerebralen Vaskulitis ein negativer Prognosefaktor für die Entstehung von Rezidiven sind. Daher sollten weitere, größer angelegte Studien durchgeführt werden, die den Einfluss von Kopfschmerzen auf das Outcome genauer untersuchen.

Das Geschlecht als Risiko- oder Prognosefaktor wird kontrovers diskutiert. In unserer Studie erkrankten männliche Patienten früher an einem Rezidiv als weibliche Patientinnen, wobei dieser Trend nicht statistisch signifikant war. In einer Studie von Schuster et al. über Patienten und Patientinnen mit PACNS galt das männliche Geschlecht als einziger Risikofaktor für das Erleiden eines Rezidivs [113]. Auf den funktionellen Outcome nehme das Geschlecht keinen Einfluss [113]. Eine Studie von Hachulla et al. wies nach, dass männliche Patienten mit Riesenzellerarteriitis ein signifikant kürzeres Überleben hatten als weibliche Patientinnen [51]. Im Gegensatz dazu fiel in einer anderen Studie bei Patienten und Patientinnen mit Riesenzellerarteriitis auf, dass Frauen signifikant häufiger in den Gruppen mit Rezidiven als in der Gruppe ohne Rezidiv vertreten waren [73]. In anderen Studien konnte kein Geschlechterunterschied bezüglich der Prognose verzeichnet werden [53,105]. In Zusammenschau der Ergebnisse wird deutlich, dass das männliche Geschlecht möglicherweise als Risikofaktor für einen insgesamt schlechteren Outcome bei zerebralen Vaskulitiden sein könnte. Jedoch gibt es auch gegenteilige Stimmen, die das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für das Auftreten von Rezidiven nachweisen konnten, bzw. gar keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern aufwiesen.

Für Patienten und Patientinnen mit PACNS wurden in der Literatur nachfolgende Prognose- bzw. Risikofaktoren beschrieben: In einer Studie von de Boysson et. al. wurde deutlich, dass PACNS-Patienten und Patientinnen, die an einem Rezidiv erkrankten, weniger Sprachstörungen und weniger Stenose in der MRA und der DSA aufwiesen [30].

Paradoxerweise galt in dieser Studie eine hohe mRS als protektiver Faktor für das Auftreten von Rezidiven bzw. umgekehrt, erhielten Patienten und Patientinnen mit einer niedrigen initialen mRS im Verlauf häufiger ein Rezidiv [30]. Diese Ergebnisse konnten wir in unserer Studie reproduzieren. 15 der 34 Patienten mit einer initialen mRS  $\leq 2$  (44,1 %) erlitten ein Rezidiv, während vier der 14 Patienten mit einer initialen mRS  $\geq 3$  (28,6%) ein Rezidiv bekamen ( $p = 0,354^{**}$ ). Zwar war dieser Unterschied in unserer Kohorte nicht statistisch signifikant, jedoch bekamen in unserer Studie ebenfalls Patienten und Patientinnen mit einer initialen niedrigen mRS im Verlauf häufiger Rezidive. Eine initial hohe mRS scheint paradoxerweise ein protektiver Faktor für Rezidive zu sein. Folgende weitere Risikofaktoren der PACNS wurden in der Literatur beschrieben: In der Mayo Clinic Kohorte war eine höhere Mortalität sowie eine hohe mRS (4-6) mit einem höheren Alter und/oder zerebralen Infarkten assoziiert [109]. In einer indischen Studie konnten drei Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome, definiert als mRS  $\geq 3$  nach 6 Monaten, detektiert werden [121]. Darunter fielen das Vorhandensein von kognitiven Symptomen bei Krankheitsmanifestation, eine initiale NIHSS  $\geq 5$  und ein abnormes EEG [121]. Andere Studien konnten keine bestimmten Prognosefaktoren für einen guten Langzeitverlauf aufdecken, wie beispielsweise die Studie von Hajj-Ali et al. [54]. Schuster et al. zeigten, dass folgende Faktoren ebenfalls keinen Zusammenhang mit einem guten Outcome (mRS  $\leq 2$ ) hatten: Alter, Geschlecht, Schlaganfall, MRT-Muster, pathologische MRA oder ein bestimmtes Therapieregime [113]. Diese Prognosefaktoren waren in unserer Studie ebenfalls nicht signifikant.

Ein weiterer möglicher Prognosefaktor könne die Größe der beteiligten Gefäße bei der PACNS sein. Eine Studie von Salvarani et al. zeigte, dass Patienten und Patientinnen, die in der Angiographie eine Beteiligung von kleinen Gefäßen aufwiesen, seltener Rezidive bekamen als bei einer Beteiligung der großen Gefäße [105]. In der Mayo Clinic Kohorte war die Beteiligung der großen Gefäße mit einer höheren Mortalität sowie einer hohen mRS (4-6) assoziiert [109]. Gegenteiliges zeigte eine Studie von de Boysson et al. in einer französischen Kohorte [31]. Dort war die Rezidivrate bei Patienten und Patientinnen mit Kleingefäß-PACNS signifikant höher als bei Beteiligung von mittel- bis großen Gefäßen [31]. Hinsichtlich des funktionellen Outcomes konnte allerdings kein Unterschied zwischen den beiden Subtypen der PACNS (small-vessel vs. large-vessel PACNS) erfasst werden [31]. Auch in anderen Studien war eine isolierte Beteiligung kleiner Gefäße bei PACNS-Patienten und Patientinnen mit einer höheren Rezidivrate assoziiert [30,83]. Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass eine Uneinigkeit bezüglich der Beteiligung von kleineren Gefäßen bei der PACNS als Risiko- bzw. Prognosefaktor besteht. Grund dafür könnte jedoch auch die unterschiedliche Definition einer small- bzw. large-vessel PACNS sein [105]. In unserer Studie konnten wir keinen Unterschied zwischen den beiden Subgruppen der PACNS feststellen.

Auch Gadolinium-anreichernde Läsionen im MRT werden in der Literatur als Prognose- bzw. Risikofaktoren für den Langzeitverlauf von zerebralen Vaskulitiden genannt. De Boysson et al. zeigten in der französischen COVAC Studiengruppe (engl. **CO**hort of patients with primary **VA**sculitis of the **C**entral nervous system), dass eine meningeale Gadolinium-Anreicherung im MRT und das Auftreten von Krampfanfällen Risikofaktoren für Rezidive darstellen würden [28]. Auch in einer jüngeren Studie von de Boysson et al. konnte bei Patienten und Patientinnen mit Rezidiv signifikant häufiger Gadolinium-anreichernde Läsionen im MRT detektiert werden als bei denjenigen ohne Rezidiv [30]. Auf eine prolongierte Remission, definiert als rezidivfreies Überleben  $\geq 12$  Monate nach Diagnosestellung, zeigte das Vorhandensein einer Gadolinium-anreichernden Läsion im MRT einen negativen Einfluss [32]. Im Gegenteil dazu wurde in anderen Studien dargestellt, dass der Nachweis von meningealen Gadolinium-Anreicherungen im MRT mit einem guten Outcome assoziiert sei [105,108,109]. Die Autoren Salvarani et al. zeigten, dass Patienten und Patientinnen mit Gadolinium-anreichernder Läsion im MRT ein niedrigeres Risiko aufwiesen, im Verlauf zu Versterben als Patienten und Patientinnen ohne Gadolinium-anreichernder Läsion [105]. In einer weiteren Studie von Salvarani et al. hatten Patienten und Patientinnen mit Gadolinium-anreichernder Läsionen im MRT und/oder Amyloid Angiopathie einen besseren Outcome, definiert als mRS  $< 4$  [109]. Ferner konnte in einer weiteren Studie von Salvarani et al. gezeigt werden, dass Patienten und Patientinnen mit Gadolinium-anreichernder zerebraler Läsion eine reduzierte Mortalität aufwiesen [108]. In unserer Studie wurden keine Daten zur Gadolinium-Anreicherung gesammelt, sodass wir über ihren möglichen Einfluss auf die Prognose keine Aussage treffen können. Die Ergebnisse über den Einfluss von Gadolinium-Anreicherungen im MRT auf den Langzeitverlauf von zerebralen Vaskulitiden werden, wie oben gezeigt, kontrovers diskutiert. Mit dem aktuellen Forschungsstand kann keine definitive Aussage über die Rolle von Gadolinium-Anreicherungen als Risiko- oder Prognosefaktor getroffen werden.

Auch bei Patienten und Patientinnen mit RZA konnten in der Literatur einige Prognosefaktoren ausfindig gemacht werden. In einer Studie von Hachulla et al. zeigten Betroffene bei initialem Visusverlust ein signifikant kürzeres Überleben, als ohne Visusverlust [51]. Der einzige Risikofaktor für das Auftreten eines Rezidivs schien eine initial erhöhte BSG zu sein, während folgende Variablen keinen Einfluss auf das Rezidivrisiko gehabt haben: Alter, Anzahl an Diagnosekriterien, CrP, initiale Glucocorticoiddosis, Dauer der initialen Stoßtherapie und Präparat des eingesetzten Glucocorticoids [51]. In einer anderen Studie bei Patienten und Patientinnen mit RZA waren folgende Variablen mit einer erhöhten Rezidivrate assoziiert: weibliches Geschlecht, arterielle Hypertonie, venöse Thrombosen in der Vorgeschichte und Diabetes mellitus Typ II [73]. In unserer Studie konnten o.g. negative Prognosefaktoren bei Patienten und Patientinnen mit RZA nicht nachgewiesen werden.

Im Nachfolgenden werden die Therapieschemata als einflussnehmende Faktoren auf die Prognose näher beleuchtet. In einer Studie von Hachulla et al. über Patienten und Patientinnen mit RZA war die Gabe von Prednisolon mit einem besseren Überleben, jedoch mit mehr Rezidiven, im Vergleich zur Gabe von Prednison assoziiert [51]. Ferner hatten sowohl Patienten und Patientinnen ein längeres Überleben, die 6 Monate nach Therapiebeginn weniger als 10 mg/d Glucocorticoide einnahmen, als auch diejenigen, die Prednisolon im Vergleich zu Prednison bekamen [51].

In einer Studie bei Patienten und Patientinnen mit PACNS konnte gezeigt werden, dass bei der Einnahme von Glucocorticoiden in Kombination mit Cyclophosphamid weniger Rezidive auftraten, als bei Mono-Therapie mit Glucocorticoiden [109]. In unserer Studie konnte dieser Trend in der gesamten Studienpopulation ebenfalls nachgewiesen werden, obwohl dieser nicht statistisch signifikant war. Patienten und Patientinnen mit einer Kombinationstherapie aus Glucocorticoiden und Cyclophosphamid hatten weniger Rezidive und starben seltener als diejenigen, die eine Glucocorticoid-Monotherapie erhielten. Wie bereits im Abschnitt „Diskussion der Rezidivraten“ genauer ausgeführt, konnte eine Studie von de Boysson et al. zeigen, dass die Rezidivrate in der Gruppe mit Erhaltungstherapie deutlich niedriger war als ohne [30]. In unserer Studie fiel Gegenteiliges auf. Die Rezidivrate war bei Patienten und Patientinnen mit Erhaltungstherapie signifikant höher als in der Gruppe ohne Erhaltungstherapie. Eine weitere Studie über PACNS-Patienten und Patientinnen verglich den Outcome zwischen drei verschiedenen Therapiegruppen [32]. Dabei konnte gezeigt werden, dass Betroffene der Gruppe 3, die zusätzlich zur Induktions- eine Erhaltungstherapie erhielten, im Vergleich zur Gruppe 1 (ausschließlich Glucocorticoide als Induktionstherapie) und Gruppe 2 (Glucocorticoide und Immunsuppressiva als Induktionstherapie) signifikant häufiger einen guten funktionellen Status im Langzeitverlauf, definiert als mRS  $\leq 2$ , erreichten [32]. Ferner war die Gruppe 3 mit einer prolongierten Remission, definiert als rezidivfreies Überleben  $\geq 12$  Monate nach Diagnosestellung, assoziiert [32]. In unserer Studie zeigten ebenfalls Patienten und Patientinnen aus der Diagnosegruppe „zerebrale Vaskulitis u.Ä.“ mit Induktions- und Erhaltungstherapie signifikant häufiger eine mRS  $\leq 2$  als diejenigen, die ausschließlich eine Induktionstherapie bekamen. Dies zeigt, wie wichtig der Einsatz einer Erhaltungstherapie bei zerebralen Vaskulitiden ist, um einen guten Langzeitverlauf mit einer Krankheitsremission zu erreichen.

Zusammenfassend wird deutlich, dass in unserer Studie folgende negative Prognosefaktoren herausgearbeitet werden konnten: das Symptom „Kopfschmerzen“ bei Krankheitsmanifestation, das männliche Geschlecht und paradoxerweise eine initiale mRS  $\leq 2$ . Positive Prognosefaktoren waren: die kombinierte Gabe einer Induktions- und einer Erhaltungstherapie sowie bei der Riesenzellerteritis eine Kombinationstherapie aus Glucocorticoiden und Cyclophosphamid. Es wird also deutlich, wie wichtig die spezifische



Therapie von Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis ist, um ein rezidivfreies Überleben und einen guten funktionellen Langzeitverlauf zu erreichen. Vor allem die Gabe von Glucocorticoiden stellt weiterhin einen wichtigen Therapiebestandteil dar, um einen guten Langzeitverlauf der Erkrankungen zu gewährleisten [32,108]. Die Gabe einer Erhaltungstherapie zusätzlich zur Induktionstherapie scheint einen positiven Einfluss auf den Outcome der Patienten und Patientinnen zu haben.

## **6.8 Grenzen und Einschränkungen der Studie**

Im Nachfolgenden werden die Grenzen und Einschränkungen unserer Studie näher beleuchtet. Aufgrund der eher kleinen Stichprobe mit Einschluss diverserer, heterogener zerebraler Vaskulitiden, können zwar Trends aufgezeigt werden, der Schluss auf die Grundgesamtheit ist dabei jedoch eher schwer vorzunehmen. Vorteil des Einschlusses verschiedener Vaskulitiden ist der mögliche Vergleich zwischen den unterschiedlichen Diagnosegruppen. Nachteil dabei ist, dass aufgrund mehrerer Diagnosen, die Stichproben in den einzelnen Untergruppen deutlich kleiner sind, als bei Betrachtung ausschließlich einer zerebralen Vaskulitis, wie es in den meisten anderen Studien vorgenommen wurde. Aufgrund des Studiendesigns gab es sehr variable Beobachtungszeiträume ohne standardisierte Verlaufskontrollen zu bestimmten Zeitpunkten nach Diagnosestellung, wie es in manchen Studien vorgenommen wurde. Durch die aufwendigere prospektive Datenerhebung im persönlichen Besuch, wurde in unserer Studie die Datenerhebung ausschließlich zu einem Zeitpunkt durchgeführt. Um einen besseren Vergleich zu anderen Studien ziehen zu können, wären mehrere Verlaufskontrollen zu definierten Zeitpunkten sinnvoll. Auf der anderen Seite konnte in unserer Studie durch die prospektive persönliche Datenerhebung eine höhere Evidenzklasse als in anderen Studien mit ausschließlich retrospektiver Datensammlung bzw. nur telefonischer oder postalischer Datenerhebung ohne neurologische Untersuchung eines/er objektiven Untersucher/in erreicht werden.

Eine weitere Einschränkung unserer Studie und auch von anderen Studien ist die fehlende Einheitlichkeit der Therapieschemata von zerebralen Vaskulitiden bezüglich Dauer, Präparat und Dosierung. Ethische Gründe tragen dazu bei, dass es keine randomisiert kontrollierte Therapiestudien bei Patienten und Patientinnen mit zerebralen Vaskulitiden gibt. Die Therapie gestaltet sich individuell anhand von Krankheitsausprägung und Ansprechen auf einzelne Präparate, sodass die Therapieentscheidungen häufig Einzelfallentscheidungen sind und beim Behandler liegen. Diese fehlende Therapiestandardisierung begünstigt die erschwerten Vergleichsmöglichkeiten des Langzeitverlaufs zwischen verschiedenen Studien.

Ferner wurde in unserer Studie keine Stichprobe mit gematchten gesunden Probanden zum Vergleich des Langzeitverlaufs etabliert. Zwar konnten wir unsere Ergebnisse des SF-8-Fragebogens zur Lebensqualität mit einer bereits veröffentlichten großen Stichprobe von

Probanden aus der deutschen Allgemeinbevölkerung vergleichen, jedoch konnte ein ähnlicher Vergleich für die anderen eingesetzten Skalen nicht stattfinden.

Eine weitere Grenze unserer Studie ist, dass der SF-8-Fragebogen neben der prospektiven Erhebung gleichzeitig mit den anderen Fragebögen im Langzeitverlauf auch retrospektiv zum Zeitpunkt vor Krankheitserstmanifestation erhoben wurde. Dies stellte die Patienten und Patientinnen vor die Herausforderung, sich an ihren Gesundheitszustand vor Erstmanifestation der zerebralen Vaskulitis zu erinnern, der meist schon einige Jahre zurück lag. Dabei könnte es häufig zu einer Idealisierung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes gekommen sein, was in unseren Ergebnissen zum einen durch den starken Unterschied zwischen unseren Patienten und Patientinnen im Vergleich zur Normstichprobe des RKIs und zum anderen durch den Unterschied zwischen damaliger Lebensqualität und der im Langzeitverlauf verdeutlicht wird.

## **6.9 Schlussfolgerung und Ausblick**

Abschließend wird deutlich, dass zerebrale Vaskulitiden chronische Erkrankungen sind, sich Betroffene jedoch mit einer adäquaten Therapie im Langzeitverlauf gut einstellen lassen, sodass ein weitgehend stabiler Langzeitverlauf und eine akzeptable Lebensqualität erreicht werden kann.

In unserer Studie wurde deutlich, dass Patienten und Patientinnen mit einer zerebralen Vaskulitis insgesamt einen guten funktionellen Outcome, gemessen an der NIHSS und der mRS, aufwiesen. Dabei hatten Patienten und Patientinnen aus der Diagnosegruppe „zerebrale Vaskulitis u.Ä.“ einen signifikant schlechteren funktionellen Outcome, gemessen anhand der NIHSS und der mRS, als diejenigen mit Riesenzellarteriitis. Im zeitlichen Verlauf zwischen Erstdiagnose und Langzeitverlauf wird deutlich, dass Patienten und Patientinnen im Langzeitverlauf einen signifikant schlechteren funktionellen Outcome (mRS) aufwiesen. Dabei sollte das Alter als Confounder mit einbezogen werden. Eine initial niedrige mRS korrelierte mit einer niedrigen mRS im Langzeitverlauf und eine initial hohe mRS korrelierte mit einer hohen mRS im Langzeitverlauf. Ferner war eine initial höhere mRS mit einem kürzeren Überleben assoziiert.

Im Allgemeinen ist das Ziel der Therapie von zerebralen Vaskulitiden, Patienten und Patientinnen davor zu schützen, in die Unselbständigkeit zu geraten und starke Einschränkungen im täglichen Leben zu erfahren. Wie unsere Studie zeigen konnte, trägt vor allem die Erhaltungstherapie dazu bei, dass Patienten und Patientinnen eine niedrige mRS im Langzeitverlauf aufwiesen und ihnen somit im Großen und Ganzen die Selbständigkeit im täglichen Leben erhalten blieb. Auch die Ergebnisse des Barthel-Indexes zeigten den insgesamt guten Langzeitverlauf bezogen auf die Selbstständigkeit in täglichen Routinen.

Die Mehrzahl der Patienten und Patientinnen aus der Diagnosegruppe „zerebrale Vaskulitis u.Ä.“ waren anhand des Barthel-Indexes komplett selbstständig, während Patienten und Patientinnen mit Riesenzellarteriitis eine höhere Pflegeabhängigkeit aufwiesen. Dieser Unterschied könnte mit dem Altersfaktor als Confounder zusammenhängen.

Insgesamt konnte die Auswertung des MMST zeigen, dass Demenzen in unserem Patientenkollektiv nur selten vorkamen, jedoch bei Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis vor allem bei bestehenden kognitiven Defiziten abgeklärt werden sollten. Durch die Auswertung der HAMD-7 konnte in unserer Studie nachgewiesen werden, dass ca. 30 % der Patienten und Patientinnen mit einer zerebralen Vaskulitis als Komorbidität eine Depression aufwiesen. Dabei ist die Rolle der Depression, beispielsweise als Folge der zerebralen Vaskulitis oder als Risikofaktor für die Entstehung von zerebralen Vaskulitiden, unklar.

Im zeitlichen Verlauf sank die Lebensqualität, ermittelt anhand des SF-8-Fragebogens, statistisch signifikant. Vor Krankheitserstmanifestation wies unser Patientenkollektiv eine höhere Lebensqualität als die deutsche Normalbevölkerung auf, während im Langzeitverlauf die Lebensqualität, insbesondere in den körperlichen Dimensionen, unter der deutschen Norm lag. Das Vorliegen einer Depression hatte einen signifikanten negativen Einfluss sowohl auf die mentale als auch auf die körperliche Lebensqualität.

Ein Viertel der Patienten und Patientinnen aus unserer Studienpopulation verstarb im Laufe des Beobachtungszeitraumes. Die Rezidivrate lag in unserem Patientenkollektiv bei 39,6 %. Es konnte gezeigt werden, dass die meisten Rezidive innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung auftraten. In unserer Studie konnten wir das initiale Symptom „Kopfschmerzen“, das männliche Geschlecht und paradoxerweise eine initiale mRS  $\leq 2$  als negative Prognosefaktoren herausarbeiten. Die kombinierte Gabe einer Induktions- und einer Erhaltungstherapie sowie eine Kombinationstherapie aus Glucocorticoiden und Cyclophosphamid konnten als positive Prognosefaktoren ermittelt werden. Sowohl die Gabe einer Induktions- als auch einer Erhaltungstherapie zeigten einen positiven Einfluss auf die Überlebensrate. Paradoxerweise war die Rezidivrate bei Patienten und Patientinnen mit einer Erhaltungstherapie höher als bei denjenigen ohne eine Erhaltungstherapie.

Es besteht weiterhin Forschungsbedarf bezüglich der Therapie und frühzeitigen Diagnose von zerebralen Vaskulitiden. Wie wir in unserer Studie zeigen konnten, ist die Erhaltungstherapie ein sehr wichtiger Bestandteil, um eine hohe Lebensqualität und einen guten funktionellen Outcome zu gewährleisten. Dabei sollte jedoch in weiteren Studien geklärt werden, wie lange eine Erhaltungstherapie durchgeführt werden sollte und welche Kriterien für das Absetzen der Therapie herangezogen werden können. Bis dato ist der Verlauf der Erhaltungstherapie meist eine individuelle Therapieentscheidung, bezogen auf die Ausprägung und das Ansprechen der einzelnen Patienten und Patientinnen. Dass

Kopfschmerzen möglicherweise als prognostisch relevanter Risikofaktor gewertet werden können, wie es erstmals in unserer Auswertung dargestellt werden konnte, sollte ebenfalls in größer angelegten Studien überprüft werden. Sollte es sich bestätigen, dass das initiale Vorliegen von Kopfschmerzen ein negativer Prognosefaktor ist, könnten Betroffenen gegebenenfalls eine Therapieeskalation bzw. eine verlängerte Therapie mit häufigeren Nachkontrollen zugeführt werden, um das funktionelle Outcome möglicherweise positiv beeinflussen zu können. Ferner sollte bei Patienten mit unklaren Kopfschmerzen immer eine zerebrale Vaskulitis als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden.

Zusammenfassend wird deutlich, dass der funktionelle Langzeitverlauf von Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis im Allgemeinen bei ausreichender Therapieeinstellung erfreulich ist. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, vor allem der körperlichen Domänen, die bei Patienten und Patientinnen mit zerebraler Vaskulitis deutlich eingeschränkt im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung sind, sollte Ziel der Behandlung dieser chronischen Erkrankungen sein.

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienpopulation .....	30
Abbildung 2: Übersicht über die Diagnosegruppen .....	37
Abbildung 3: Altersverteilung bei Diagnosestellung aufgeteilt in Diagnosegruppen .....	37
Abbildung 4: Verteilung des Schweregrades der NIHSS in der Gesamtpopulation .....	41
Abbildung 5: Verteilung der Schweregrade der NIHSS, Überlebende .....	42
Abbildung 6: Auswertung der Schweregrade der mRS bei Erstdiagnose in der Gesamtpopulation .....	43
Abbildung 7: Auswertung der Schweregrade der mRS im Langzeitverlauf in der Gesamtpopulation .....	43
Abbildung 8: Verteilung der mRS bei Erstdiagnose nach Alter .....	44
Abbildung 9: Verteilung der mRS im Langzeitverlauf nach Alter .....	44
Abbildung 10: mRS<3 in der Gesamtpopulation, unterteilt in die beiden Diagnosegruppen ..	46
Abbildung 11: Verteilung der Schweregrade des MMST .....	48
Abbildung 12: Verteilung der Schweregrade der HAMD-7 .....	48
Abbildung 13: Verteilung der Schweregrade des BI .....	49
Abbildung 14: Auswertung des SF-8, Vergleich der beiden Diagnosegruppen .....	51
Abbildung 15: Vergleich der Mittelwerte des PCS und MCS zwischen den Diagnosegruppen und im zeitlichen Verlauf .....	52
Abbildung 16: Überlebensrate als Kaplan-Meier-Kurve in Diagnosegruppen aufgeteilt .....	54
Abbildung 17: Überlebensrate als Kaplan-Meier-Kurve nach Alter aufgeteilt .....	54
Abbildung 18: Überlebensrate als Kaplan-Meier-Kurve, orale Glucocorticoid-Induktionstherapie .....	55
Abbildung 19: Überlebensrate als Kaplan-Meier-Kurve, GC-sparende Induktionstherapie ..	55
Abbildung 20: Überlebensrate als Kaplan-Meier-Kurve, Erhaltungstherapie .....	56
Abbildung 21: Überlebensrate als Kaplan-Meier-Kurve, GC-sparende Erhaltungstherapie ..	56
Abbildung 22: Überlebensrate als Kaplan-Meier-Kurve, mRS 3-5 .....	57
Abbildung 23: Überlebensrate als Kaplan-Meier-Kurve, Rezidive .....	57

Abbildung 24: Rezidivrate als Kaplan-Meier-Kurve, Symptom: Kopfschmerzen .....	59
Abbildung 25: Rezidive und ärztlichen Weiterbetreuung .....	60
Abbildung 26: Auswertung des SF-8, Vergleich der beiden Diagnosegruppen mit der Vergleichsgruppe des RKIs .....	82

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nomenklatur modifiziert nach der revidierten internationalen Chapel Hill Konsensuskonferenz 2012 .....	12
Tabelle 2: Deskriptive Statistik .....	38
Tabelle 3: Ergebnisse der Zusatzfragen .....	40
Tabelle 4: Auswertung der mRS .....	45
Tabelle 5: Übersicht Rezidive .....	58
Tabelle 6: Übersicht über die Medikation.....	64
Tabelle 7: Vergleich der mRS bei Erstdiagnose (ED) und im Langzeitverlauf (Lz).....	74
Tabelle 8: Auswertung des PCS und MCS im Vergleich zur Normstichprobe des RKIs .....	83

## 9 Literaturverzeichnis

1. Alba MA, García-Martínez A, Prieto-González S, Tavera-Bahillo I, Corbera-Bellalta M, Planas-Rigol E, Espígol-Frigolé G, Butjosa M, Hernández-Rodríguez J, Cid MC (2014) Relapses in patients with giant cell arteritis: prevalence, characteristics, and associated clinical findings in a longitudinally followed cohort of 106 patients. *Medicine (Baltimore)* 93:194–201
2. Alreshaid AA, Powers WJ (2003) Prognosis of patients with suspected primary CNS angiitis and negative brain biopsy. *Neurology* 61:831–833
3. Andersson R, Malmvall BE, Bengtsson BA (1986) Long-term survival in giant cell arteritis including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. A follow-up study of 90 patients treated with corticosteroids. *Acta Med Scand* 220:361–364
4. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches (2020) Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (PcP): Prophylaxe in Zeiten der Arzneimittelverknappung. URL: [https://www.aerzteblatt.de/archiv/215333/Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie-\(PcP\)-Prophylaxe-in-Zeiten-der-Arzneimittelverknappung](https://www.aerzteblatt.de/archiv/215333/Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie-(PcP)-Prophylaxe-in-Zeiten-der-Arzneimittelverknappung)
5. Back T, Grünig S, Winter Y, Bodechtel U, Guthke K, Khati D, von Kummer R (2013) Neuroborreliosis-associated cerebral vasculitis: long-term outcome and health-related quality of life. *J Neurol* 260:1569–1575
6. Becker J, Horn PA, Keyvani K, Metz I, Wegner C, Brück W, Heinemann FM, Schwitalla JC, Berlit P, Kraemer M (2017) Primary central nervous system vasculitis and its mimicking diseases - clinical features, outcome, comorbidities and diagnostic results - A case control study. *Clin Neurol Neurosurg* 156:48–54
7. Becker MO, Maurer B, Distler O (2019) Formen der Vaskulitis. *Gefässchirurgie* 24:104–113
8. Berger K, Weltermann B, Kolominsky-Rabas P, Meves S, Heuschmann P, Böhner J, Neundörfer B, Hense HW, Büttner T (1999) The reliability of stroke scales. The german version of NIHSS, ESS and Rankin scales. *Fortschr Neurol Psychiatr* 67:81–93
9. Berlit P (2004) Zerebrale Vaskulitis. *Nervenarzt* 75:817–830
10. Berlit P (2009) *Memorix Neurologie: 287 Tabellen*. Georg Thieme Verlag
11. Berlit P (2009) Primary angiitis of the CNS – an enigma that needs world-wide efforts to be solved. *Eur J Neurol* 16:10–11
12. Berlit P, Kraemer M (2014) Cerebral vasculitis in adults: what are the steps in order to establish the diagnosis? Red flags and pitfalls. *Clin Exp Immunol* 175:419–424
13. Berlit P, Becker J, Kraemer M (2017) Rituximab in primary angiitis of the CNS (P3.076). *Neurology* 88:
14. Berlit P, Kraemer M (2018) Zerebrale Vaskulitis und zerebrale Beteiligung bei systemischen Vaskulitiden und rheumatischen Grunderkrankungen. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
15. Beuker C, Wankner MC, Thomas C, Strecker J-K, Schmidt-Pogoda A, Schwindt W, Schulte-Mecklenbeck A, Gross C, Wiendl H, Barth PJ, Eckert B, Meinel TR, Arnold M, Schaumberg J, Krüger S, Deb-Chatterji M, Magnus T, Röther J, Minnerup J (2021) Characterization of

Extracranial Giant Cell Arteritis with Intracranial Involvement and its Rapidly Progressive Subtype. *Ann Neurol* 90:118–129

16. Birnbaum J, Hellmann DB (2009) Primary angiitis of the central nervous system. *Arch Neurol* 66:704–709
17. Boettinger MR, Sebastian SR, Gamulescu M-AR, Grauer O, Ritzka M, Schuierer GR, Bogdahn UR, Steinbrecher A, Schlachetzki F (2009) Bilateral vertebral artery occlusion with retrograde basilar flow in three cases of giant cell arteritis. *BMJ Case Rep* 2009:bcr07.2008.0488
18. Bönstrup M, Ott K, Glatzel M, Magnus T (2016) Frontal lobe dementia syndrome as a first manifestation of primary angiitis of the central nervous system (PACNS). *Clin Neurol Neurosurg* 141:92–94
19. Brott T, Adams HP, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, Spilker J, Holleran R, Eberle R, Hertzberg V (1989) Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 20:864–870
20. Buggiani G, Krysenka A, Grazzini M, Vašků V, Hercogová J, Lotti T (2010) Paraneoplastic vasculitis and paraneoplastic vascular syndromes. *Dermatol Ther* 23:597–605
21. Byram K, Hajj-Ali RA, Calabrese L (2018) CNS Vasculitis: an Approach to Differential Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep* 20:37
22. Carod Artal FJ (2016) Clinical management of infectious cerebral vasculitides. *Expert Rev Neurother* 16:205–221
23. Chai J, Logigian EL (2010) Neurological manifestations of primary Sjogren’s syndrome. *Curr Opin Neurol* 23:509–513
24. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, Archer AM, Conn DL, Full KA, Grayson PC, Ibarra MF, Imundo LF, Kim S, Merkel PA, Rhee RL, Seo P, Stone JH, Sule S, Sundel RP, Vitobaldi OI, Warner A, Byram K, Dua AB, Husainat N, James KE, Kalot MA, Lin YC, Springer JM, Turgunbaev M, Villa-Forte A, Turner AS, Mustafa RA (2021) 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res* 73:1088–1105
25. Churg J, Strauss L (1951) Allergic Granulomatosis, Allergic Angiitis, and Periarteritis Nodosa. *Am J Pathol* 27:277–301
26. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier J-F, Hamidou M, Viallard J-F, Maurier F, Jouneau S, Bienvu B, Puéchal X, Aumaître O, Guenno GL, Quéllec AL, Cevallos R, Fain O, Godeau B, Seror R, Dunogué B, Mahr A, Guilpain P, Cohen P, Aouba A, Mouthon L, Guillevin L, Group for the FVS (2013) Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 65:270–281
27. Cook MJ, Bellou E, Bowes J, Sergeant JC, O’Neill TW, Barton A, Verstappen SMM (2018) The prevalence of co-morbidities and their impact on physical activity in people with inflammatory rheumatic diseases compared with the general population: results from the UK Biobank. *Rheumatol Oxf Engl* 57:2172–2182
28. de Boysson H, Zuber M, Naggara O, Neau J-P, Gray F, Bousser M-G, Crassard I, Touzé E, Couraud P-O, Kerschen P, Oppenheim C, Detante O, Faivre A, Gaillard N, Arquizan C, Bienvu B, Néel A,



- Guillevin L, Pagnoux C, for the French Vasculitis Study Group and the French NeuroVascular Society (2014) Primary Angiitis of the Central Nervous System: Description of the First Fifty-Two Adults Enrolled in the French Cohort of Patients With Primary Vasculitis of the Central Nervous System. *Arthritis Rheumatol* 66:1315–1326
29. de Boysson H, Liozon E, Larivière D, Samson M, Parienti J-J, Boutemy J, Maigné G, Martin Silva N, Ly K, Touzé E, Bonnotte B, Aouba A, Sacré K, Bienvenu B (2017) Giant Cell Arteritis–related Stroke: A Retrospective Multicenter Case-control Study. *J Rheumatol* 44:297–303
  30. de Boysson H, Parienti J-J, Arquizan C, Boulouis G, Gaillard N, Régent A, Néel A, Detante O, Touzé E, Aouba A, Bienvenu B, Guillevin L, Naggara O, Zuber M, Pagnoux C (2017) Maintenance therapy is associated with better long-term outcomes in adult patients with primary angiitis of the central nervous system. *Rheumatol Oxf Engl* 56:1684–1693
  31. de Boysson H, Boulouis G, Aouba A, Bienvenu B, Guillevin L, Zuber M, Touzé E, Naggara O, Pagnoux C (2017) Adult primary angiitis of the central nervous system: isolated small-vessel vasculitis represents distinct disease pattern. *Rheumatol Oxf Engl* 56:439–444
  32. de Boysson H, Arquizan C, Touzé E, Zuber M, Boulouis G, Naggara O, Guillevin L, Aouba A, Pagnoux C (2018) Treatment and Long-Term Outcomes of Primary Central Nervous System Vasculitis. *Stroke* 49:1946–1952
  33. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (2014) Therapie mit Cyclophosphamid: Eine praxisorientierte Information für den behandelnden Arzt. URL: <https://dgrh.de/Start/Versorgung/Therapieinformationen/Therapieinformationsb%C3%B6gen.html>
  34. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.. (2014) Therapie mit Azathioprin: Eine praxisorientierte Information für den behandelnden Arzt. URL: [https://dgrh.de/dam/jcr:a3405c8a-38ff-4a68-9e76-4a4eb8b2e3ab/azathioprin\\_arzt\\_2014\\_04.pdf](https://dgrh.de/dam/jcr:a3405c8a-38ff-4a68-9e76-4a4eb8b2e3ab/azathioprin_arzt_2014_04.pdf)
  35. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (2014) Therapie mit Methotrexat Eine praxisorientierte Information für den behandelnden Arzt. URL: [https://dgrh.de/dam/jcr:0fff25d9-b2ea-4fca-94bc-06b03a0e09fd/methotrexat\\_arzt\\_2014\\_07.pdf](https://dgrh.de/dam/jcr:0fff25d9-b2ea-4fca-94bc-06b03a0e09fd/methotrexat_arzt_2014_07.pdf)
  36. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (2019) Therapie mit Tocilizumab. URL: [https://dgrh.de/dam/jcr:befa0166-0425-469b-aa54-b7965e016786/Tocilizumab%20ARZT\\_11\\_19.pdf](https://dgrh.de/dam/jcr:befa0166-0425-469b-aa54-b7965e016786/Tocilizumab%20ARZT_11_19.pdf)
  37. Dick JP, Guiloff RJ, Stewart A, Blackstock J, Bielawska C, Paul EA, Marsden CD (1984) Minimal mental state examination in neurological patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:496–499
  38. Dörfler, Eisenmenger, Lippert (2015) Medizinische Gutachten. 2. edition. Springer-Verlag
  39. Ellert U, Lampert T, Ravens-Sieberer U (2005) Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-8. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 48:1330–1337
  40. Faßbender DK, Junk C (2017) Langzeitverlauf und Lebensqualität nach dekompensiver Hemikraniektomie nach raumforderndem Mediainfarkt.

41. Faurischou M, Sigaard L, Bjorner JB, Baslund B (2010) Impaired health-related quality of life in patients treated for Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 37:2081–2085
42. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) „Mini-mental state“. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189–198
43. Gattringer T, Seifert-Held T (2022) Primäre Angiitis des Zentralnervensystems. *Psychopraxis Neuropraxis* 25:214–219
44. Gelbe Liste (2022) Glukokortikoide - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen. URL: <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/glukokortikoide>
45. Gelbe Liste (2023) Methotrexat - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen. URL: [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Methotrexat\\_1187](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Methotrexat_1187)
46. Gelbe Liste (2023) Rituximab - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen. URL: [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Rituximab\\_27272](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Rituximab_27272)
47. Gelbe Liste (2023) Tocilizumab - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen. URL: [https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Tocilizumab\\_50563](https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Tocilizumab_50563)
48. Gøransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, Harboe E, Mellgren SI, Omdal R (2006) Peripheral neuropathy in primary sjogren syndrome: a population-based study. *Arch Neurol* 63:1612–1615
49. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, Khalid S, Hutchings A, Luqmani RA, Watts RA, Merkel PA, Group for the DS (2022) 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 74:386–392
50. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, Maurier F, Decaux O, Ninet J, Gobert P, Quémeneur T, Blanchard-Delaunay C, Godmer P, Puéchal X, Carron P-L, Hatron P-Y, Limal N, Hamidou M, Ducret M, Daugas E, Papo T, Bonnotte B, Mahr A, Ravaud P, Mouthon L (2014) Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 371:1771–1780
51. Hachulla E, Boivin V, Pasturel-Michon U, Fauchais AL, Bouroz-Joly J, Perez-Cousin M, Hatron PY, Devulder B (2001) Prognostic factors and long-term evolution in a cohort of 133 patients with giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 19:171–176
52. Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS (2005) Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 36:1330–1340
53. Hajj-Ali RA, Wilke WS, Calabrese LH, Hoffman GS, Liu X, Bena J, Clark T, Langford CA (2011) Pilot study to assess the frequency of fibromyalgia, depression, and sleep disorders in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res* 63:827–833
54. Hajj-Ali RA, Saygin D, Ray E, Morales-Mena A, Messner W, Sundaram P, Jones S, Calabrese LH (2019) Long-term outcomes of patients with primary angiitis of the central nervous system. *Clin Exp Rheumatol* 37 Suppl 117:45–51
55. Hamilton M (1960) A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56–62
56. Hasuo K, Mihara F, Matsushima T (1998) MRI and MR angiography in moyamoya disease. *J Magn Reson Imaging JMRI* 8:762–766

57. Heldner MR, Jung S, El-Koussy M, Fischer U, Arnold M (2019) Primäre Angiitis des zentralen Nervensystems. *Gefäßchirurgie* 24:135–143
58. Hellmann DB, Uhlfelder ML, Stone JH, Jenckes MW, Cid MC, Guillevin L, Moreland L, Dellaripa PF, Hoffman GS, Merkel PA, Spiera R, Brown L, Hernández-Rodríguez J, Rubin HR (2003) Domains of health-related quality of life important to patients with giant cell arteritis. *Arthritis Care Res* 49:819–825
59. Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E (2014) Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology* 53:882–889
60. Herold G (2020) *Innere Medizin 2020 - Kollagenosen und Vaskulitiden*. Gerd Herold, Köln
61. Hinojosa-Azaola A, Jiménez-González A, Alcocer-Castillejos N (2018) Patient and physician perspectives on the impact of health-related quality of life in Mexican patients with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatol Int* 38:631–640
62. Hishikawa T, Sugiu K, Date I (2016) Moyamoya Disease: A Review of Clinical Research. *Acta Med Okayama* 70:229–236
63. Holle JU, Gross WL, Latza U, Nölle B, Ambrosch P, Heller M, Fertmann R, Reinhold-Keller E (2011) Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum* 63:257–266
64. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CGM, McCluskey RT, Sinico RA, Rees AJ, Es LAV, Waldherr Rüd, Wiik A (1994) Nomenclature of Systemic Vasculitides. *Arthritis Rheum* 37:187–192
65. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CGM, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DGI, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA (2013) 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 65:1–11
66. Jobard S, Magnant J, Blasco H, Ferreira-Maldent N, Griffoul I, Diot E, Maillot F (2017) Quality of life of patients treated for giant cell arteritis: a case-control study. *Clin Rheumatol* 36:2055–2062
67. Kale N, Eggenberger E (2010) Diagnosis and management of giant cell arteritis: a review. *Curr Opin Ophthalmol* 21:417–422
68. Knight A, Askling J, Granath F, Sparen P, Ekbom A (2004) Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 63:1307–1311
69. Kraemer M, Metz A, Herold M, Venker C, Berlit P (2011) Reduction in jaw opening: a neglected symptom of giant cell arteritis. *Rheumatol Int* 31:1521–1523
70. Kroegel C, Foerster M, Seeliger B, Slevogt H, Neumann T (2017) Eosinophile Granulomatose und Polyangiitis (Churg-Strauss-Syndrom).
71. Kruse W, Nikolaus, Thorsten (1992) *Geriatriche*. Springer-Verlag

72. Kurzrock R, Cohen PR, Markowitz A (1994) Clinical Manifestations of Vasculitis in Patients With Solid Tumors: A Case Report and Review of the Literature. *Arch Intern Med* 154:334–340
73. Labarca C, Koster MJ, Crowson CS, Makol A, Ytterberg SR, Matteson EL, Warrington KJ (2016) Predictors of relapse and treatment outcomes in biopsy-proven giant cell arteritis: a retrospective cohort study. *Rheumatol Oxf Engl* 55:347–356
74. Lamprecht P (2012) Revidierte Chapel-Hill-Nomenklatur der Vaskulitiden. *Z Für Rheumatol* 71:743–744
75. Lampros A, Caumes E, Psimaras D, Galanaud D, Clarençon F, Peyre M, Deltour S, Bielle F, Lhote R, Haroche J, Amoura Z, Cohen Aubart F (2021) Infection associated cerebral vasculitis. *Rev Med Interne* 42:258–268
76. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW, Masi AT, McShane DJ, Mills JA, Stevens MB, Wallace SL, Zvaifler NJ (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 33:1101–1107
77. Lee Y, Kim J, Kim E, Park S-H, Yim YJ, Sohn C-H, Chang K-H (2009) Tumor-mimicking primary angiitis of the central nervous system: initial and follow-up MR features. *Neuroradiology* 51:651–659
78. Libman RB, Kwiatkowski TG, Hansen MD, Clarke WR, Woolson RF, Adams HP (2001) Differences between Anterior and Posterior Circulation Stroke in TOAST. *Cerebrovasc Dis* 11:311–316
79. Lu J, Liu W, Zhao H (2020) Headache in cerebrovascular diseases. *Stroke Vasc Neurol* 5:205–210
80. Lu X, Wang X, Yang K, Wang T, Yang B, Jadhav V, Ma Y, Jiao L (2020) Surgical therapy for moyamoya disease. *Cochrane Database Syst Rev*
81. Luqmani R, Lee E, Singh S, Gillett M, Schmidt WA, Bradburn M, Dasgupta B, Diamantopoulos AP, Forrester-Barker W, Hamilton W, Masters S, McDonald B, McNally E, Pease C, Piper J, Salmon J, Wailoo A, Wolfe K, Hutchings A (2016) The Role of Ultrasound Compared to Biopsy of Temporal Arteries in the Diagnosis and Treatment of Giant Cell Arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study. *Health Technol Assess Winch Engl* 20:1–238
82. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, Haley EC, Grotta J, Marler J (1994) Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke* 25:2220–2226
83. MacLaren K, Gillespie J, Shrestha S, Neary D, Ballardie FW (2005) Primary angiitis of the central nervous system: emerging variants. *QJM Mon J Assoc Physicians* 98:643–654
84. Mahoney FI, Barthel DW (1965) Functional Evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 14:61–65
85. Martin-Schild S, Albright KC, Tanksley J, Pandav V, Jones EB, Grotta JC, Savitz SI (2011) Zero on the NIHSS Does NOT Equal the Absence of Stroke. *Ann Emerg Med* 57:42–45
86. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY (1990) The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 33:1094–1100

87. Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG (1996) Long-term survival of patients with giant cell arteritis in the american college of rheumatology giant cell arteritis classification criteria cohort. *Am J Med* 100:193–196
88. Meletiadis K, Pfeifer J (2024) Kapitel 12 - Spezielle Gefäßerkrankungen. Urban & Fischer, Munich. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9783437152054000121>
89. Miller DV, Salvarani C, Hunder GG, Brown RD, Parisi JE, Christianson TJ, Giannini C (2009) Biopsy Findings in Primary Angiitis of the Central Nervous System. *Am J Surg Pathol* 33:35–43
90. Moore P, Richardson B (1998) Neurology of the vasculitides and connective tissue diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65:10–22
91. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CGM, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DGI, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R, European Vasculitis Study Group (2009) EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 68:318–323
92. National Institute for Health and Excellence (NICE) (2016) Mechanical clot retrieval for treating acute ischaemic stroke, Interventional procedures guidance [IPG548].
93. Nordborg C, Johansson H, Petursdottir V, Nordborg E (2003) The epidemiology of biopsy-positive giant cell arteritis: special reference to changes in the age of the population. *Rheumatology* 42:549–552
94. Oray Kahraman (At), Henz S, Rottländer Y, Rubbert-Roth A (2024) Pulmonale Raumforderungen mit überraschendem Befund. *Swiss Med Forum – Schweiz Med-Forum*
95. Pipitone N, Boiardi L, Bajocchi G, Salvarani, C (2006) Long-term outcome of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 24:65
96. Pires C, Foreid H, Barroso C, Ferro JM (2011) Rapidly progressive dementia due to leukocytoclastic vasculitis of the central nervous system. *BMJ Case Rep* 2011:bcr0820114619
97. Pittam B, Gupta S, Ahmed AE, Hughes DM, Zhao SS (2020) The prevalence and impact of depression in primary systemic vasculitis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 40:1215–1221
98. Ponte C, Grayson PC, Robson JC, Suppiah R, Gribbons KB, Judge A, Craven A, Khalid S, Hutchings A, Watts RA, Merkel PA, Luqmani RA, for the DCVAS Study Group, Gatenby P, Hill C, Ranganathan D, Kronbichler A, Blockmans D, Barra L, Carette S, Pagnoux C, Dhindsa N, Fifi-Mah A, Khalidi N, Liang P, Milman N, Pineau C, Tian X, Wang G, Wang T, Zhao M, Tesar V, Baslund B, Hammam N, Shahin A, Pirila L, Putaala J, Hellmich B, Henes J, Holle J, Moosig F, Lamprecht P, Neumann T, Schmidt W, Sunderkoetter C, Szekanecz Z, Danda D, Das S, Gupta R, Rajasekhar L, Sharma A, Wagh S, Clarkson M, Molloy E, Salvarani C, Schiavon F, Tombetti E, Vaglio A, Amano K, Arimura Y, Dobashi H, Fujimoto S, Harigai M, Hirano F, Hirahashi J, Honma S, Kawakami T, Kobayashi S, Kono H, Makino H, Matsui K, Muso E, Suzuki K, Ikeda K, Takeuchi T, Tsukamoto T, Uchida S, Wada T, Yamada H, Yamagata K, Yumura W, Lai KS, Flores-Suarez LF, Hinojosa-Azaola A, Rutgers B, Tak P, Grainger R, Quincey V, Stamp L, Suppiah R, Besada E, Diamantopoulos A, Sznajd J, Azevedo E, Galdes R, Rodrigues M, Santos E, Song Y, Moiseev S, Hočevár A, Cid MC, Moreno XS, Atukorala I, Berglin E, Mohammed A, Segelmark M, Daikeler T, Direskeneli H, Hatemi G, Kamali S, Karadağ Ö, Pehlevan S, Adler M, Basu N, Bruce I, Chakravarty K, Dasgupta B, Flossmann O, Gendi N, Hassan A, Hoyles R, Jayne D, Jones C, Klocke R, Lanyon P, Laversuch C, Luqmani R, Robson J, Magliano M, Mason J, Maw WW, McInnes I, McLaren J, Morgan M,

- Morgan A, Mukhtyar C, O’Riordan E, Patel S, Peall A, Robson J, Venkatachalam S, Vermaak E, Menon A, Watts R, Yee C, Albert D, Calabrese L, Chung S, Forbess L, Gaffo A, Gewurz-Singer O, Grayson P, Liang K, Matteson E, Merkel PA, Rhee R, Springer J, Sreih A (2022) 2022 American College of Rheumatology/EULAR Classification Criteria for Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheumatol* art.42325
99. Ragoschke-Schumm A, Junk C, Lesmeister M, Walter S, Behnke S, Schumm J, Fassbender K (2015) Retrospective Consent to Hemicraniectomy after Malignant Stroke among the Elderly, Despite Impaired Functional Outcome. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 40:286–292
  100. Rajala SA, Ahvenainen JE, Mattila KJ, Saarni MI (1993) Incidence and Survival Rate in Cases of Biopsy-proven Temporal Arteritis. *Scand J Rheumatol* 22:289–291
  101. Rankin J (1957) Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60: II. Prognosis. *Scott Med J* 2:200–215
  102. Rath M (2009) Klinik, Diagnostik, Therapie und Verlauf zerebraler Vaskulitiden: eine monozentrische Fallserie.
  103. Reinhold-Keller E, Warnatz K (2009) Cyclophosphamid oral vs. Bolus bei Wegener-Granulomatose und anderen ANCA-assoziierten Vaskulitiden: Pro und Contra. *Z Für Rheumatol* 68:345–348
  104. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, Khalid S, Hutchings A, Watts RA, Merkel PA, Luqmani RA, for the DCVAS Study Group, Gatenby P, Hill C, Ranganathan D, Kronbichler A, Blockmans D, Barra L, Carette S, Pagnoux C, Dhindsa N, Fifi-Mah A, Khalidi N, Liang P, Milman N, Pineau C, Tian X, Wang G, Wang T, Zhao M, Tesar V, Baslund B, Hammam N, Shahin A, Pirila L, Putaala J, Hellmich B, Henes J, Lamprecht P, Neumann T, Schmidt W, Sunderkoetter C, Szekanecz Z, Danda D, Das S, Gupta R, Rajasekhar L, Sharma A, Wagh S, Clarkson M, Molloy E, Salvarani C, Schiavon F, Tombetti E, Vaglio A, Amano K, Arimura Y, Dobashi H, Fujimoto S, Harigai M, Hirano F, Hirahashi J, Honma S, Kawakami T, Kobayashi S, Kono H, Makino H, Matsui K, Muso E, Suzuki K, Ikeda K, Takeuchi T, Tsukamoto T, Uchida S, Wada T, Yamada H, Yamagata K, Yumura W, Lai KS, Flores-Suarez LF, Hinojosa A, Rutgers B, Tak P, Grainger R, Quincey V, Stamp L, Suppiah R, Besada E, Diamantopoulos A, Sznajd J, Azevedo E, Geraldes R, Rodrigues M, Santos E, Song Y, Moiseev S, Hoc̣evár A, Cid MC, Moreno XS, Atukorala I, Berglin E, Mohammed A, Segelmark M, Daikeler T, Direskeneli H, Hatemi G, Kamali S, Karadag Ö, Pehlevan S, Adler M, Basu N, Bruce I, Chakravarty K, Dasgupta B, Flossmann O, Gendi N, Hassan A, Hoyles R, Jayne D, Jones C, Klocke R, Lanyon P, Laversuch C, Luqmani R, Robson J, Magliano M, Mason J, Maw WW, McInnes I, McLaren J, Morgan M, Morgan A, Mukhtyar C, O’Riordan E, Patel S, Peall A, Robson J, Venkatachalam S, Vermaak E, Menon A, Watts R, Yee C, Albert D, Calabrese L, Chung S, Forbess L, Gaffo A, Gewurz-Singer O, Grayson P, Liang K, Matteson E, Merkel PA, Springer J, Sreih A (2022) 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 74:393–399
  105. Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, Christianson TJH, Weigand SD, Miller DV, Giannini C, Meschia JF, Huston J, Hunder GG (2007) Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 62:442–451
  106. Salvarani C, Brown RD, Hunder GG (2012) Adult primary central nervous system vasculitis. *The Lancet* 380:767–777
  107. Salvarani C, Hunder GG, Morris JM, Brown RD (2013) Comparison with CAA without inflammation and primary CNS vasculitis. 8

108. Salvarani C, Brown RD, Christianson TJH, Huston J, Giannini C, Miller DV, Hunder GG (2015) Adult Primary Central Nervous System Vasculitis Treatment and Course: Analysis of One Hundred Sixty-Three Patients. *Arthritis Rheumatol* 67:1637–1645
109. Salvarani C, Rd B, T C, Dv M, C G, J H, Gg H (2015) An update of the Mayo Clinic cohort of patients with adult primary central nervous system vasculitis: description of 163 patients. *Medicine (Baltimore)* 94:
110. Sato S, Toyoda K, Uehara T, Toratani N, Yokota C, Moriwaki H, Naritomi H, Minematsu K (2008) Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes. *Neurology* 70:2371–2377
111. Schirmer JH, Aries PM, de Groot K, Hellmich B, Holle JU, Kneitz C, Kötter I, Lamprecht P, Müller-Ladner U, Reinhold-Keller E, Specker C, Zänker M, Moosig F (2017) S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Z Für Rheumatol* 76:77–104
112. Schuster S, Magnus T (2015) Primäre Vaskulitis des Zentralnervensystems. *Z Für Rheumatol* 74:854–862
113. Schuster S, Ozga A-K, Stellmann J-P, Deb-Chatterji M, Häußler V, Matschke J, Gerloff C, Thomalla G, Magnus T (2019) Relapse rates and long-term outcome in primary angiitis of the central nervous system. *J Neurol* 266:1481–1489
114. Scolding NJ (2005) A -related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 128:500–515
115. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, Rasmussen A, Scofield H, Vitali C, Bowman SJ, Mariette X, the International Sjögren’s Syndrome Criteria Working Group, Heidenreich AM, Lanfranchi H, Vollenweider C, Schiødt M, Devauchelle V, Gottenberg JE, Saraux A, Pincemin M, Dörner T, Tzoufias A, Baldini C, Bombardieri S, De Vita S, Kitagawa K, Sumida T, Umehara H, Bootsma H, Kruize AA, Radstake TR, Vissink A, Jonsson R, Ramos-Casals M, Theander E, Challacombe S, Fisher B, Kirkham B, Larkin G, Ng F, Rauz S, Akpek E, Atkinson J, Baer AN, Carsons S, Carteron N, Daniels T, Fox B, Greenspan J, Illei G, Nelson D (2017) 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren’s Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol* 69:35–45
116. Sigl A, Klumb CT, Weihrach M (2020) Therapierefraktärer Gesichtsschmerz mit progredienten Hirnnervenausfällen. *DGNeurologie* 3:143–146
117. Solans-Laqué R, Bosch-Gil JA, Molina-Catenario CA, Ortega-Aznar A, Alvarez-Sabin J, Vilardell-Tarres M (2008) Stroke and multi-infarct dementia as presenting symptoms of giant cell arteritis: report of 7 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 87:335–344
118. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CGM, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U, RAVE-ITN Research Group (2010) Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 363:221–232
119. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D, Brouwer E, Cid MC, Dasgupta B, Rech J, Salvarani C, Schett G, Schulze-Koops H, Spiera R, Unizony SH, Collinson N (2017) Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 377:317–328

120. Suka M, Hayashi T, Kobayashi S, Ito S, Yumura W, Ozaki S (2012) Improvement in health-related quality of life in MPO-ANCA-associated vasculitis patients treated with cyclophosphamide plus prednisolone: an analysis of 18 months of follow-up data from the JMAAV study. *Mod Rheumatol* 22:877–884
121. Sundaram S, Menon D, Khatri P, Sreedharan SE, Jayadevan ER, Sarma P, Pagnoux C, Sylaja PN (2019) Primary angiitis of the central nervous system: Clinical profiles and outcomes of 45 patients. *Neurol India* 67:105–112
122. Uppal S, Hadi M, Chhaya S (2019) Updates in the Diagnosis and Management of Giant Cell Arteritis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 19:68
123. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J (1988) Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19:604–607
124. Ware JE, Gandek B (1998) Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol* 51:903–912
125. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE, Gandek B (2001) How to score and interpret single-item health status measures: a manual for users of the SF-8 health survey. *Linc RI Qual Inc* 15:5
126. Watts RA, Scott DG (1997) Classification and epidemiology of the vasculitides. *Baillieres Clin Rheumatol* 11:191–217
127. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suárez LF (2015) Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 30 Suppl 1:i14-22
128. Watts RA, Robson J (2018) Introduction, epidemiology and classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 32:3–20
129. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, Merkel PA, Moosig F, Specks U, Cid MC, Luqmani R, Brown J, Mallett S, Philipson R, Yancey SW, Steinfeld J, Weller PF, Gleich GJ, EGPA Mepolizumab Study Team (2017) Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 376:1921–1932
130. Werle D med J (2023) Hamilton Depressionsskala. URL: <https://befund.net/hamilton-depressionsskala/>
131. Westhoff G, Zink A (2010) Epidemiologie des primären Sjögren-Syndroms. *Z Für Rheumatol* 69:41–49
132. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, Hellmich B, Holle JU, Laudien M, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mills J, Mooney J, Segelmark M, Tesar V, Westman K, Vaglio A, Yalçındağ N, Jayne DR, Mukhtyar C (2016) EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 75:1583–1594
133. Sjögren-Syndrom - Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und des Bewegungsapparats. URL: <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/erkrankungen-des-rheumatischen-formenkreises-und-des-bewegungsapparats/rheumatische-autoimmunerkrankungen/sj%C3%B6gren-syndrom-ss>



## 10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Klaus Faßbender, Direktor der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum des Saarlandes, bedanken, der mir die Durchführung meiner Dissertation unter seiner Leitung ermöglichte.

Ferner gilt mein Dank Herrn Dr. Andreas Ragoschke-Schumm für die Überlassung des spannenden Promotionsthemas, für seine freundliche Betreuung meiner Studie und seine fachliche Unterstützung. Für das Korrekturlesen möchte ich mich herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt allen Patienten und Patientinnen, sowie ihren Angehörigen für die Bereitschaft an meiner Studie teilzunehmen. Trotz besonderer Zeiten aufgrund der Coronapandemie haben sie mich offen und herzlich in ihrem häuslichen Umfeld empfangen.

Ein großes Dankeschön richte ich an meine Freunde. Das gegenseitige Motivieren, wertvolle Anregungen und die ein oder andere Ablenkung haben dem Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein Dank gilt nicht zuletzt meinen Eltern, die mir durch Ihre uneingeschränkte Unterstützung nicht nur das Studium ermöglichten, sondern auch jederzeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

## **11 Lebenslauf**

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

## 12 Anhang

### Anhangsverzeichnis

Anhang I: Patienteninformation .....	116
Anhang II: Einwilligungserklärung .....	117
Anhang III: Datenschutzerklärung .....	118
Anhang IV: Patientenbogen .....	120
Anhang V: Fragebögen und Skalen .....	122
Anhang VI: Einflussfaktoren auf mRS .....	127
Anhang VII: Ergebnisse des SF-8-Fragebogens .....	129
Anhang VIII: Kaplan-Meier-Kurven zur Rezidivrate .....	131
Anhang IX: Ergebnisse der Symptomatik, Diagnostik und Therapie .....	132
Anhang X: Zusammenfassung der Nebenwirkungen .....	137



## Patienteninformation

*Studie: Klinischer Langzeitverlauf und Lebensqualität von Patienten mit zerebraler Vaskulitis*

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie erhalten dieses Schreiben, da Sie an einer Entzündung der Hirngefäße leiden oder litten und deswegen an der Universitätsklinik Homburg in Behandlung waren. Wir führen aktuell eine Studie zur weiteren Abklärung zerebraler Vaskulitiden durch. Hierbei handelt es sich um verschiedene Erkrankungen, die durch eine Entzündung der Hirngefäße zu neurologischen Ausfallerscheinungen und schlaganfallähnlichen Symptomen führen.

Hauptbestandteil der Therapie zerebraler Vaskulitiden ist eine Immunsuppression mittels Glucocorticoiden und eventuellen zusätzlichen, teils neuen Medikamenten. Leider gibt es keine definierten Goldstandards bezüglich Dosierung und Dauer der Therapie.

Zerebrale Vaskulitiden sind eine Erkrankungsgruppe, die sehr verschieden und durch unterschiedliche Langzeitverläufe gekennzeichnet sind. Da es nur wenige Daten zum Langzeitverlauf dieser Erkrankungen gibt, ist das Ziel dieser Studie, Ihren aktuellen neurologischen Status sowie Ihre Lebensqualität zu erheben, um Rückschlüsse auf die Therapieeffektivität über eine längere Zeit ziehen zu können.

Um einen Überblick über Ihren bisherigen Krankheitsverlauf im Rahmen Ihrer Vaskulitis-Diagnose zu erhalten, werden die Befunde der Untersuchungen aus der Klinik für Neurologie am UKS mit in die Studie einfließen.

Ihre persönlichen Daten werden darüber hinaus keinen Eingang in die Studie erhalten. Diese wird vollständig anonymisiert ablaufen und entspricht der Datenschutz-Grundverordnung (gültig seit 25. Mai 2018). Für nähere Informationen zum Datenschutz siehe auch [www.uks.eu/datenschutz](http://www.uks.eu/datenschutz); [datenschutz@uks.eu](mailto:datenschutz@uks.eu).

Wir danken Ihnen für Ihr Interesse an unserer Studie und wünschen Ihnen weiterhin alles Gute!

Dr. med. A. Ragoschke-Schumm  
Leitender Oberarzt Neurologie

Cand. med. A. Heckel  
Doktorandin Neurologie

Tel.: 06841/16-24134  
E-Mail: [Andreas.Ragoschke@uks.eu](mailto:Andreas.Ragoschke@uks.eu)

[s8ajheck@stud.uni-saarland.de](mailto:s8ajheck@stud.uni-saarland.de)



Name, Vorname:

Geburtsdatum:

Gebäude 80, D-66421 Homburg  
Telefon 0 68 41 / 16 - 2 41 03  
Fax 0 68 41 / 16 - 2 41 37  
E-Mail andreas.ragoschke@uks.eu  
Web www.uks.eu/neurologie

Homburg, \_\_\_\_\_202\_

### Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme

Studie: *Klinischer Langzeitverlauf und Lebensqualität von Patienten mit zerebraler Vaskulitis*

Hiermit bestätige ich meine Einwilligung zur Teilnahme an o.g. Studie. Mit meiner Unterschrift bescheinige ich, dass ich ausreichend über die Ziele und den Ablauf der Studie aufgeklärt wurde und diese verstanden habe. Ich hatte ausreichend Bedenkzeit und auftretende Fragen wurden verständlich beantwortet. Mir ist bekannt, dass

- mir durch Verweigerung der Studienteilnahme kein Schaden entsteht
- meine Einwilligung lediglich beim Studienarzt aufbewahrt wird und jederzeit formlos widerrufen werden kann
- meine Daten lediglich in anonymisierter Form weiterverarbeitet werden

Ich stimme

- zu, dass meine behandelnden Ärzte (Hausarzt, niedergelassener Neurologe) kontaktiert werden, um Informationen über den Langzeitverlauf meiner Erkrankung und meinen aktuellen neurologischen Status zu erhalten.
- nicht zu, dass meine behandelnden Ärzte kontaktiert werden.

Mit meiner Unterschrift bestätige ich meine Einwilligung. Ferner bestätige ich, dass mir eine Kopie von Informationsschreiben, Einwilligungserklärung und Datenschutzerklärung ausgehändigt wurden.

**Chefarztsekretariat**

Telefon 0 68 41 / 16 - 2 41 03  
Fax 0 68 41 / 16 - 2 41 37

**Station Conrad - Privatstation**

Telefon 0 68 41 / 16 - 2 42 37  
Fax 0 68 41 / 16 - 2 41 94

**Station Becker**

Telefon 0 68 41 / 16 - 2 41 26  
Fax 0 68 41 / 16 - 2 40 02

**Neurogeriatrie**

Telefon 0 68 41 / 16 - 2 41 04  
Fax 0 68 41 / 16 - 2 40 08

**Stroke Unit/Intermediate Care Unit**

Telefon 0 68 41 / 16 - 2 41 23  
Fax 0 68 41 / 16 - 2 41 77

**Intensivstation**

Telefon 0 68 41 / 16 - 2 41 36  
Fax 0 68 41 / 16 - 2 41 24

**Abteilung f. klinische Neurophysiologie**

Telefon 0 68 41 / 16 - 2 41 16  
Fax 0 68 41 / 16 - 2 41 22

**Liquorlabor**

Telefon 0 68 41 / 16 - 2 41 81  
Fax 0 68 41 / 16 - 2 41 75

**Neurologische Notaufnahme**

Telefon 0 68 41 / 16 - 1 42 00  
Fax 0 68 41 / 16 - 1 42 05

**Neurologische Poliklinik**

Telefon 0 68 41 / 16 - 2 41 38  
Fax 0 68 41 / 16 - 2 41 40

**Pforte Neurologie**

Telefon 0 68 41 / 16 - 2 41 00

Ort, Datum und Unterschrift des Patienten

Ort, Datum und Unterschrift des aufklärenden Arztes/der aufklärenden Ärztin



**Studie: Klinischer Langzeitverlauf und Lebensqualität von Patienten mit  
zerebraler Vaskulitis**

**Datenschutzerklärung**

Datenschutzerklärung unter Berücksichtigung der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) der EU ab 25.05.2018.

- a) Die für die Datenverarbeitung verantwortliche Stelle ist die Neurologische Klinik des UKS unter der Leitung von Professor Dr. med. K. Faßbender (Kontakt s.o.)
- b) Datenschutzbeauftragte des UKS ist Herr Ralf Lehmann (Kontakt: [datenschutz@uks.eu](mailto:datenschutz@uks.eu) ; Tel. 06841 1623430).
- c) Zweck der Datenerhebung ist die Untersuchung des Langzeitverlaufes von primären und sekundären Vaskulitiden des Zentralnervensystems. Rechtsgrundlage sind die DSGVO und Bundesdatenschutzgesetz (BDSG).
- d) Empfänger personenbezogener Daten sind Dr. A. Ragoschke-Schumm (Oberarzt der Klinik) und Frau Anja Heckel (Medizinstudentin).
- e) Es besteht keine Absicht personenbezogene Daten an Dritte weiterzuleiten.
- f) Die Daten werden lokal auf Computerfestplatte gespeichert und ausgewertet. Die Daten werden laut Empfehlung der European Science Foundation 10 Jahre aufbewahrt und dann vernichtet.
- g) Sie haben ein Beschwerderecht bei einer Datenschutz-Aufsichtsbehörde. Im Saarland ist dies das Unabhängige Datenschutzzentrum Saarland (Kontakt: <https://datenschutz.saarland.de> ; postalisch: Fritz-Dobisch-Straße 12, 66111 Saarbrücken, Tel.: 0681 947810).
- h) Sie haben das Recht Auskunft (einschließlich unentgeltlicher Überlassung einer Kopie) über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten zu erhalten sowie ggf. deren Berichtigung oder Löschung zu verlangen.
- i) Sie können Ihre Einwilligung jederzeit widerrufen.
- j) Es finden keine automatischen Entscheidungsfindungen statt

- k) Quelle Ihrer Daten sind die Befunderhebung am Krankenbett und die Patientenakte.
- l) Es wird kein Gebrauch von Forschungsprivilegien zur Einschränkung von Betroffenenrechten nach Art. 89 DSGVO gemacht.
- m) Der Prüfer ist Empfangsberechtigter für alle patientenbezogenen Anliegen des Patienten.
- n) Es bestehen keine weiteren Einschränkungen aufgrund spezieller gesetzlicher Regelungen

\_\_\_\_\_  
Name des Patienten

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Patient/in / Betreuer

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Arzt/Prüfer

ID: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

## Patientenbogen

Studie: *Klinischer Langzeitverlauf und Lebensqualität von Patienten mit zerebraler Vaskulitis*

ID: \_\_\_\_\_  
Name, Vorname: \_\_\_\_\_ , \_\_\_\_\_  
Geschlecht: \_\_\_\_\_  
Geburtsdatum: \_\_\_\_\_  
Alter: \_\_\_\_\_ Jahre  
Kontakt: \_\_\_\_\_  
ICD-10 Diagnose: \_\_\_\_\_  
HA, FA: \_\_\_\_\_

Größe: \_\_\_\_\_ cm      Gewicht: \_\_\_\_\_ kg      BMI: \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

Kardiovaskuläre Risikofaktoren:

- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Adipositas
- Rauchen
- Alkohol
- Hyperlipoproteinämie
- Sonstige: \_\_\_\_\_

Weitere Erkrankungen/Entzündung Kopf/Hals:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Aktuelle Symptome:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



ID: \_\_\_\_\_

Medikation:

---

---

Remissionstherapie:

---

---

Erhaltungstherapie:

---

---

Nebenwirkungen:

---

Verlauf/aktuelle Wohnsituation/Reha/Pflegestufe/Frührente:

---

NIHSS aktuell: \_\_\_\_\_/42 P

mRS aktuell: \_\_\_\_\_/6 P

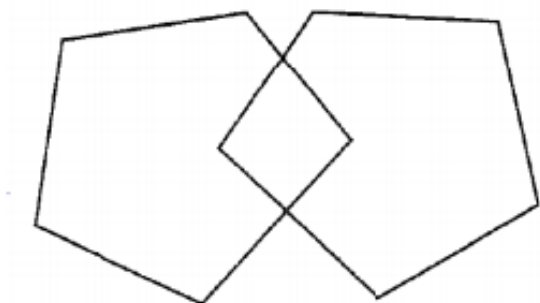
Barthel aktuell: \_\_\_\_\_/100 P

MMST aktuell: \_\_\_\_\_/30 P

HAMD aktuell: \_\_\_\_\_/26 P

SF 8 aktuell: \_\_\_\_\_/42 P

SF 8 vor Diagnose: \_\_\_\_\_/42 P



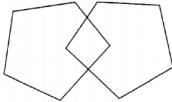
## Anhang V: Fragebögen und Skalen

Item		Schweregrad	Punktzahl
1a	Bewusstseinszustand	0 = wach, 1 = benommen, 2 = soporös, 3 = komatös	
1b	Orientierung	Aktueller Monat/ Alter des Pat. 0 = beide richtig, 1 = eine richtig, 2 = keine richtig	
1c	Aufforderungen	Augen öffnen u. schließen/ Faust machen 0 = beide korrekt, 1 = eine korrekt, 2 = keine korrekt	
2	Blickbewegung	0 = normal, 1 = partielle, 2 = komplette Blickparese	
3	Gesichtsfeld	0 = normal, 1 = partielle, 2 = komplette, 3 = bilaterale Hemianopsie/ Blindheit	
4	Fazialisparese	0 = normal, 1 = diskrete, 2 = ausgeprägte, 3 = komplette Parese	
5	Motorik Arme	0 = normal, X = nicht beurteilbar 1 = Pronieren oder Absinken innh. von 10 Sekunden 2 = kann nicht über 10 Sekunden gehalten werden 3 = keine Kraftentfaltung gegen die Schwerkraft 4 = keine willkürliche Bewegung	R  L
6	Motorik Beine	0 = normal, X = nicht beurteilbar 1 = Pronieren oder Absinken innh. von 5 Sekunden 2 = kann nicht über 5 Sekunden gehalten werden 3 = keine Kraftentfaltung gegen die Schwerkraft 4 = keine willkürliche Bewegung	R  L
7	Extremitätenataxie	0 = normal, X = nicht beurteilbar 1 = Ataxie einer, 2 = zweier Extremitäten Welche Extremität? R Arm, L Arm, R Bein, L Bein	
8	Sensibilität	0 = normal, 1 = leichtes bis mittelschweres, 2 = schweres bis vollständiges Defizit	
9	Aphasie (Sprache)	0 = normal, 1 = leichte bis mäßige, 2 = schwere Aphasie, 3 = stumm/ globale Aphasie	
10	Dysarthrie (Sprechen)	0 = normal, 1 = leichte bis mäßige, 2 = schwere Dysarthrie	
11	Neglekt	0 = normal, 1 = Aufmerksamkeitsstörung einer sensiblen Qualität, 2 = mehr als einer Qualität	
			/42

**Tabelle 1: NIHSS, modifiziert nach Berger et al. (1999) [8,40]**

Behinderungsgrad	Beschreibung
0	Keine Symptomatik
1	Keine signifikante Behinderung trotz Symptomatik; eigenständige Versorgung ist möglich
2	Leichte Behinderung; braucht in einzelnen Bereichen Hilfe, fast selbstständige Versorgung
3	Mäßige Behinderung; braucht in mehreren Bereichen Hilfe, Gehen noch ohne Hilfe
4	Schwere Behinderung; braucht Hilfe bei Aktivitäten des täglichen Lebens, Gehen nur mit Hilfe
5	Sehr schwere Behinderung; ständige Hilfe und Überwachung notwendig, Bettlägerigkeit, Inkontinenz
6	Tod

**Tabelle 2: mRS, erweitert nach van Swieten et al. (1988) [123]**

Bezeichnung	Fragen/Aufgaben	Punkte /1
Zeitliche Orientierung	1. Welches Datum ist heute? 2. Welches Jahr haben wir? 3. Welche Jahreszeit ist jetzt? 4. Welcher Wochentag ist heute? 5. Welcher Monat ist jetzt?	
Örtliche Orientierung	6. In welchem Land sind wir? 7. In welchem Bundesland/Landkreis? 8. In welcher Stadt? 9. In welcher Klinik/Praxis/Straße? 10. Auf welchem Stockwerk/welche Station?	
3 Wörter wiederholen	11. Auto 12. Blume 13. Kerze	
Rechnen	Von der 100 die Zahl 7 fünfmal abziehen od. „Stuhl“ rückwärts buchstabieren 14. = 93, l 15. = 86, h 16. = 79, u 17. = 72, t 18. = 65, S	
Gedächtnis	3 Wörter von eben wiederholen 19. Auto 20. Blume 21. Kerze	
Benennen	22. Was ist das? (Stift) 23. Was ist das? (Brille)	
Nachsprechen	24. „Kein Wenn und oder Aber.“	
Aufforderungen befolgen	25. Nehmen Sie das Blatt Papier in die rechte Hand, 26. falten Sie es in der Mitte, 27. lassen Sie es auf den Boden fallen.	
Schriftliche Aufforderung	Folgenden Satz aufschreiben und befolgen lassen 28. „Bitte schließen Sie Ihre Augen.“	
Satz schreiben lassen	29. spontan einen Satz aufschreiben	
Figur abzeichnen	30. Geometrische Figur, bestehend aus 2 sich überlappenden Fünfecken abzeichnen 	
		/30

**Tabelle 3: MMST, nach Folstein et al. (1975) und Dick et al. (1984) [37,40,42]**

Bezeichnung	Fragen	Antworten
Depressive Verstimmung	Fühlten Sie sich in der letzten Woche traurig oder depressiv?  Wie oft und wie lange fühlten Sie sich so?	0 = fehlend 1 = wird nur auf Nachfrage berichtet 2 = spontan verbal berichtet 3 = nicht verbale Äußerungen (Gesichtsausdruck, Stimme, Weinerlichkeit) 4 = der Patient berichtet, verbal und nonverbal, dass er sich ausschließlich in diesem Zustand befunden hat.
Schuldgefühle	Fühlten Sie sich in der vergangenen Woche schuldig wegen etwas, was Sie getan haben, oder dass Sie andere schlecht behandelt haben?  Fühlen Sie sich durch ihre Krankheit gestraft?	0 = fehlend 1 = Selbstvorwürfe 2 = Schuldgefühle, Grübeln über Fehler der Vergangenheit 3 = gegenwärtige Krankheit wird als Strafe empfunden, wahnhafte Schuld 4 = der Patient hört eine beschuldigende Stimme oder hat bedrohliche visuelle Halluzinationen
Interesse, Freude, Aktivitätslevel	Sind Sie bei der Arbeit und Zuhause so produktiv wie früher?  Haben Sie weiter Interesse an den Dingen, die Sie normalerweise interessieren?	0 = keine Schwierigkeiten 1 = Erschöpfung, Schwächegefühl, Gedanken nicht zur Arbeit oder den Hobbies in der Lage zu sein 2 = Interesseverlust an Aktivitäten (direkt oder indirekt durch Antriebslosigkeit, Lustlosigkeit, Teilnahmslosigkeit, Unschlüssigkeit oder Entscheidungsunfähigkeit) 3 = verminderte Leistungsfähigkeit oder verminderte Zeit mit Aktivitäten 4 = der Patient hat wegen seiner Symptome aufgehört zu arbeiten
Anspannung und Nervosität	Fühlten Sie sich stärker angespannt oder nervös während der letzten Woche?  Haben Sie vermehrt gegrübelt?	0 = keine Schwierigkeiten 1 = subjektive Anspannung und Reizbarkeit 2 = sich Sorgen machen über Kleinigkeiten 3 = offensichtlicher ängstlicher Gesichtsausdruck 4 = Angst wird ohne Nachfragen berichtet
Körperliche Angstsymptome	Wie sehr haben Sie die folgenden Symptome in der letzten Woche belastet (es werden nur die Symptome gezählt, die eindeutig nicht einer Nebenwirkung eines Medikamentes entsprechen):  <u>Gastrointestinale Symptome:</u> trockener Mund, Blähungen, Durchfall, Bauchkrämpfe <u>Gefäßsymptome:</u> Herzklopfen, Kopfschmerzen <u>Atemwege:</u> Hyperventilation, Luftnot <u>andere:</u> Harndrang, Schweißausbrüche	0 = gar nicht 1 = leicht 2 = mäßig 3 = schwer 4 = stark behindernd

Tabelle 4.1: 7-Item-HAMD, nach Werle [40,130]

Bezeichnung	Fragen	Antworten
Energielevel	Wie energiegeladen waren Sie in der letzten Woche? Fühlten Sie sich müde? Hatten Sie irgendwelche Schmerzen oder ein Schweregefühl in Ihren Gliedern, dem Rücken oder dem Kopf?	0 = keine Beschwerden 1 = Schweregefühl in den Gliedern, dem Rücken oder dem Kopf, Muskelschmerzen, Energieverlust und Müdigkeit 2 = jedes eindeutige Symptom wird mit 2 Punkten bewertet
Suizidalität	Hatten Sie Gedanken, dass das Leben nicht lebenswert ist, und es besser wäre, wenn Sie tot wären? Hatten Sie Gedanken sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen? Haben sie sich selbst verletzt?	0 = keine solche Gedanken 1 = empfindet sein Leben nicht als lebenswert 2 = wünscht sich zu sterben (lebensmüde Gedanken) 3 = Suizidgedanken 4 = Suizidversuch (für jeden Suizidversuch 4 Punkte)
		Gesamtpunktzahl:

**Tabelle 4.2: 7-Item-HAMD, nach Werle [40,130]**

Tätigkeit	Ausprägung	Punktzahl
Essen	unabhängig, benutzt Geschirr und Besteck	10
	braucht Hilfe, z.B. beim Schneiden	5
	total hilfsbedürftig	0
Baden	badet oder duscht ohne Hilfe	5
	badet oder duscht mit Hilfe	0
Waschen	Wäscht Gesicht, kämmt, rasiert, schminkt sich, putzt Zähne	5
	braucht Hilfe	0
An- und Auskleiden	unabhängig, inkl. Schuhe anziehen	10
	hilfsbedürftig, kleidet sich teilweise selbst an/aus	5
	total hilfsbedürftig	0
Stuhlkontrolle	kontinent	10
	teilweise inkontinent	5
	inkontinent	0
Urinkontrolle	kontinent	10
	teilweise inkontinent	5
	inkontinent, katheterisiert	0
Toilettenbenutzung	unabhängig	10
	braucht Hilfe, z.B. An-/Auskleiden, Toilettenpapier	5
	kann nicht auf Toilette/Nachtstuhl	0
Bett-/(Roll-)/Stuhltransfer	unabhängig	15
	minimale Assistent oder Supervision	10
	kann sitzen, braucht für den Transfer Hilfe	5
	bettlägerig	0
Bewegung	unabhängiges Gehen (auch mit Gehhilfe) für min. 50 m	15
	min 50 m Gehen mit Hilfe	10
	Für Rollstuhlfahrer: unabhängig für min. 50 m	5
	kann sich nicht min. 50 m fortbewegen	0
Treppensteigen	unabhängig (auch mit Gehhilfe)	10
	braucht Hilfe oder Supervision	5
	kann nicht Treppensteigen	0
		/100

**Tabelle 5: Barthel-Index, nach Mahoney und Barthel et al. (1965) [38,71,84]**

Kategorie	Fragen	Antworten
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (GH = General Health)	Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand in den letzten 4 Wochen im Allgemeinen beschreiben? War er ...	1 = ausgezeichnet 2 = sehr gut 3 = gut 4 = weniger gut 5 = schlecht 6 = sehr schlecht
Körperliche Funktionsfähigkeit (PF = Physical Functioning)	Wie sehr haben Probleme mit der körperlichen Gesundheit Sie in den letzten 4 Wochen bei normalen körperlichen Tätigkeiten eingeschränkt (z.B. beim zu Fuß gehen oder Treppensteigen)?	1 = überhaupt nicht 2 = sehr wenig 3 = mäßig 4 = ziemlich 5 = war dazu nicht in der Lage
Körperliche Rollenfunktion (RP = Role Physical)	Inwieweit hatten Sie in den letzten 4 Wochen wegen Ihrer körperlichen Gesundheit Schwierigkeiten bei der Ausübung Ihrer täglichen Arbeit zu Hause oder außer Haus?	1 = überhaupt nicht 2 = sehr wenig 3 = mäßig 4 = ziemlich 5 = war zu Kontakten nicht in der Lage
Schmerz (BP = Bodily Pain)	Wie stark waren Ihre Schmerzen in den letzten 4 Wochen?	1 = keine Schmerzen 2 = sehr leicht 3 = leicht 4 = mäßig 5 = stark 6 = sehr stark
Vitalität (VT = Vitality)	Wie viel Energie hatten Sie in den letzten 4 Wochen?	1 = sehr viel 2 = ziemlich viel 3 = mäßig viel 4 = ein wenig 5 = gar keine
Soziale Funktionsfähigkeit (SF = Social Functioning)	Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den letzten 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen oder Freunden eingeschränkt?	1 = überhaupt nicht 2 = ein wenig 3 = mäßig 4 = ziemlich 5 = war dazu nicht in der Lage
Psychisches Wohlbefinden (MH = Mental Health)	Wie sehr haben Ihnen in den letzten 4 Wochen seelische Probleme, z.B. Angst, Niedergeschlagenheit oder Reizbarkeit, zu schaffen gemacht?	1 = überhaupt nicht 2 = sehr wenig 3 = mäßig 4 = ziemlich 5 = sehr
Emotionale Rollenfunktion (RE = Role Emotional)	Wie sehr haben Ihre persönlichen oder seelischen Probleme Sie in den letzten 4 Wochen daran gehindert, Ihre normalen Tätigkeiten im Beruf, in der Schule/im Studium oder andere alltägliche Tätigkeiten auszuüben?	1 = überhaupt nicht 2 = sehr wenig 3 = mäßig 4 = ziemlich 5 = war dazu nicht in der Lage
		Gesamtpunktzahl:

**Tabelle 6: SF8-Fragebogen, nach Ware et al. (2001) [39,125]**

## Anhang VI: Einflussfaktoren auf mRS

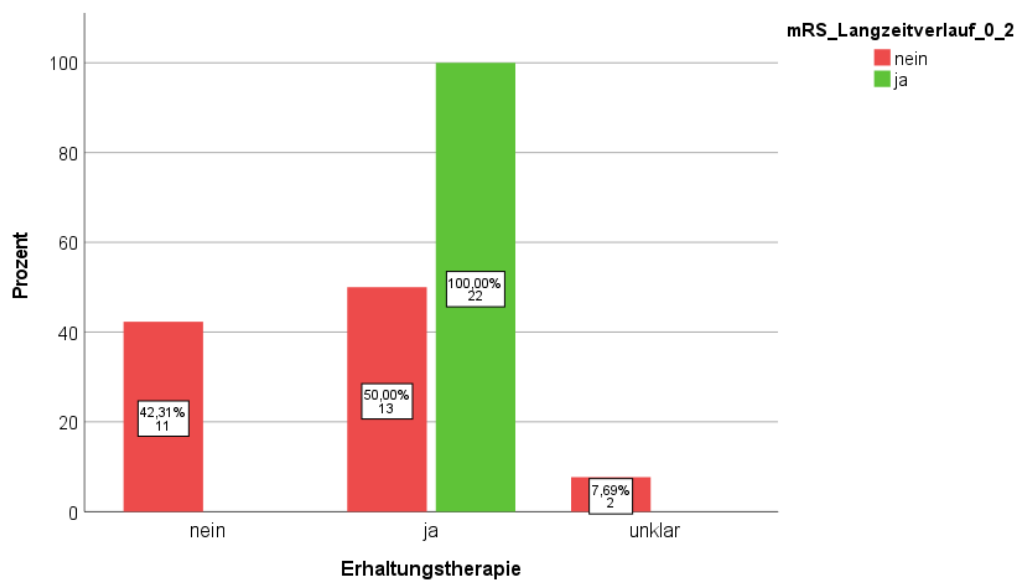


Abbildung 1: mRS und Erhaltungstherapien ( $p = 0,001^{**}$ ),  $^{**}$  exakter Test nach Fisher

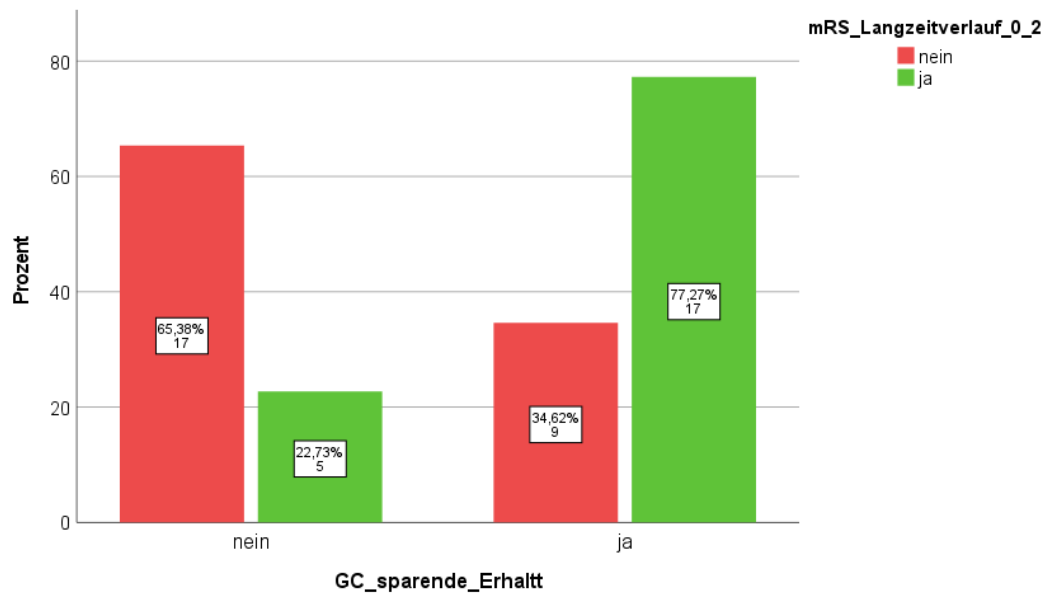


Abbildung 2: mRS und Glucocorticoid-sparende Erhaltungstherapie ( $p = 0,004^{**}$ )

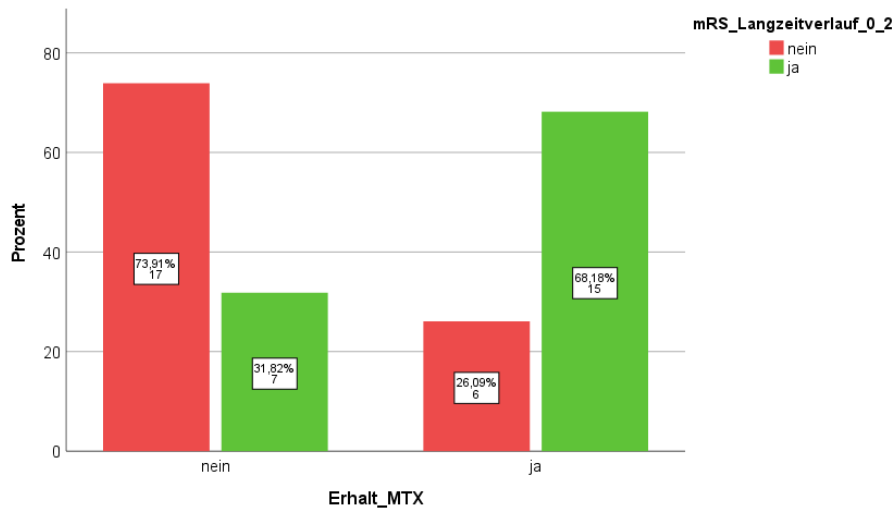


Abbildung 3: mRS und Erhaltungstherapie mit Methotrexat ( $p = 0,007^{**}$ )

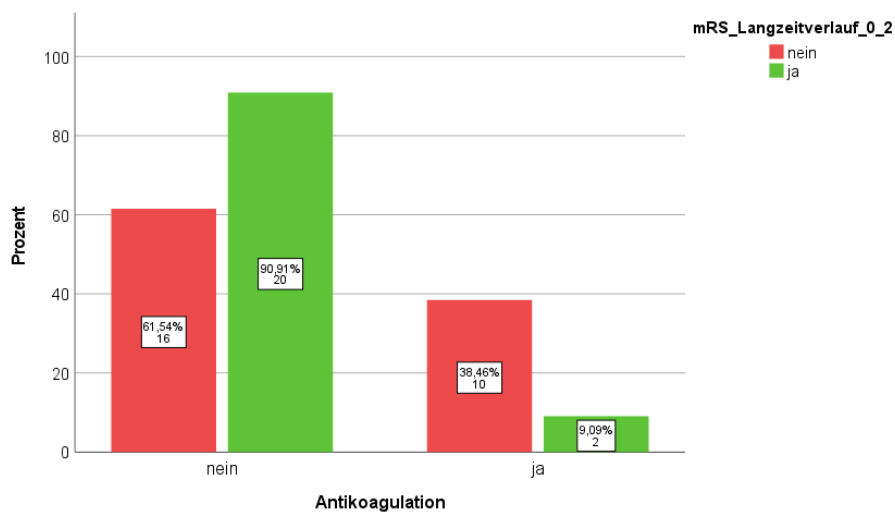


Abbildung 4: mRS und orale Antikoagulation ( $p = 0,023^{**}$ )

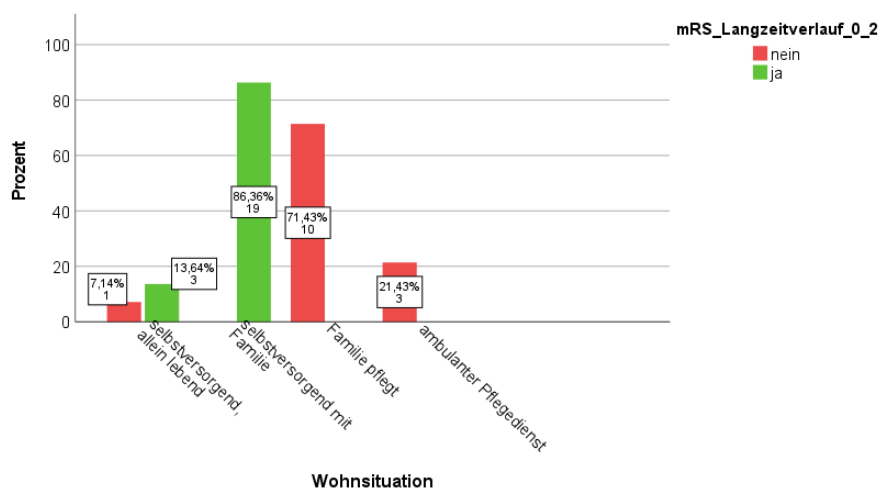


Abbildung 5: mRS und Wohnsituation im Langzeitverlauf ( $p = 0,001^{**}$ )



## Anhang VII: Ergebnisse des SF-8-Fragebogens

<b>Gesamtstichprobe vor Erstmanifestation</b>								
n = 36	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Mittelwert	51,46	52,29	55,67	51,81	57,71	53,57	50,47	54,04
Standardabweichung	4,27	4,79	8,07	4,79	5,35	4,66	4,35	5,70
Minimum	40,07	28,32	31,48	46,43	35,81	29,53	38,09	31,62
Maximum	54,05	53,98	60,77	59,45	61,83	55,25	52,42	56,79
Response-Kategorien	in %							
1	66,7	83,3	61,1	19,4	47,2	80,6	80,6	75,0
2	25,0	13,9	19,4	44,4	47,2	16,7	11,1	16,7
3	8,3		11,1	36,1	2,8		8,3	5,6
4		2,8	2,8		2,8	2,8		2,8
5			5,6					
6								
Gesamt	100	100	100	100	100	100	100	100
<b>Gesamtstichprobe im Langzeitverlauf</b>								
n = 36	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Mittelwert	40,32	41,82	48,43	42,31	46,67	47,81	47,96	49,31
Standardabweichung	9,75	10,65	11,5	7,7	9,19	9,75	7,45	8,11
Minimum	21,46	23,01	31,48	22,81	28,14	29,53	29,25	31,62
Maximum	54,05	53,98	60,77	59,45	61,83	55,25	52,42	56,79
Response-Kategorien	in %							
1	22,2	33,3	38,9	2,8	13,9	58,3	66,7	47,2
2	11,1	11,1	8,3	11,1	16,7	2,8	13,9	13,9
3	30,6	30,6	8,3	38,9	44,4	25,0	11,1	33,3
4	33,3	19,4	27,8	27,8	22,2	13,9	8,3	5,6
5	2,8	5,6	16,7	16,7	2,8			
6				2,8				
Gesamt	100	100	100	100	100	100	100	100

**Tabelle 1: Ergebnisse des SF-8 vor Erstmanifestation und im Langzeitverlauf, Überlebende**

<b>Riesenzelleriitis vor Erstmanifestation</b>								
n = 21	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Mittelwert	51,08	51,75	55,02	50,73	55,95	53,20	51,42	54,91
Standardabweichung	4,49	5,93	7,96	4,73	6,05	5,80	3,39	5,76
Minimum	40,07	28,32	31,48	46,43	35,81	29,53	38,09	31,62
Maximum	54,05	53,98	60,77	59,45	61,83	55,25	52,42	56,79
Response-Kategorien	in %							
1	61,9	81,0	52,4	14,3	28,6	81,0	90,5	85,7
2	28,6	14,3	28,6	38,1	61,9	14,3	4,8	9,5
3	9,5		9,5	47,6	4,8		4,8	
4		4,8	4,8		4,8	4,8		4,8
5			4,8					
6								
Gesamt	100	100	100	100	100	100	100	100

**Tabelle 2.1: Ergebnisse des SF-8 vor Erstmanifestation und im Langzeitverlauf,  
Diagnosegruppe: Riesenzelleriitis**

<b>Riesenzelleriitis im Langzeitverlauf</b>								
n = 21	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Mittelwert	40,78	41,80	49,93	43,00	46,00	48,29	47,20	49,73
Standardabweichung	10,36	10,82	12,07	7,18	9,68	9,19	7,92	8,78
Minimum	21,46	23,01	31,48	32,56	28,14	29,53	29,25	31,62
Maximum	54,05	53,98	60,77	59,45	61,83	55,25	52,42	56,79
Response-Kategorien	in %							
1	28,6	38,1	42,9	4,8	14,3	57,1	61,9	52,4
2	4,8		9,5	9,5	14,3	4,8	14,3	14,3
3	33,3	38,1	4,8	38,1	42,9	28,6	14,3	23,8
4	28,6	19,0	23,8	33,3	23,8	9,5	9,5	9,4
5	4,8	4,8	19,0	14,3	4,8			
6								
Gesamt	100	100	100	100	100	100	100	100

**Tabelle 2.2: Ergebnisse des SF-8 vor Erstmanifestation und im Langzeitverlauf,**  
Diagnosegruppe: Riesenzelleriitis

<b>zerebrale Vaskulitis vor Erstmanifestation</b>								
n = 15	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Mittelwert	51,97	53,04	56,58	53,32	60,17	54,09	49,16	52,84
Standardabweichung	4,04	2,48	8,42	4,59	2,84	2,39	5,27	5,60
Minimum	40,07	46,92	31,48	46,43	55,62	49,47	38,09	41,53
Maximum	54,05	53,98	60,77	59,45	61,83	55,25	52,42	56,79
Response-Kategorien	in %							
1	73,3	86,7	73,3	26,7	7,3	80,0	66,7	60,0
2	20,0	13,3	6,7	53,3	26,7	20,0	20,0	26,7
3	6,7		3,3	20,0			13,3	13,3
4								
5			6,7					
6								
Gesamt	100	100	100	100	100	100	100	100
<b>zerebrale Vaskulitis im Langzeitverlauf</b>								
n = 15	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Mittelwert	39,68	41,85	47,72	41,33	47,60	47,14	49,02	48,71
Standardabweichung	9,12	10,77	11,03	8,54	8,69	10,88	6,87	7,34
Minimum	30,31	23,01	31,48	22,81	35,81	29,53	29,25	41,53
Maximum	54,05	53,98	60,77	52,83	61,83	55,25	52,42	56,79
Response-Kategorien	in %							
1	13,3	26,7	33,3		13,3	60,0	73,3	40,0
2	20,0	26,7	6,7	13,3	20,0		13,3	13,3
3	26,7	20,0	13,3	40,0	46,7	20,0	6,7	46,7
4	40,0	20,0	33,3	20,0	20,0	20,0	6,7	
5		6,7	13,3	20,0				
6				6,7				
Gesamt	100	100	100	100	100	100	100	100

**Tabelle 3: Ergebnisse des SF-8 vor Erstmanifestation und im Langzeitverlauf,** Diagnosegruppe: zerebrale Vaskulitis u.Ä.

## Anhang VIII: Kaplan-Meier-Kurven zur Rezidivrate

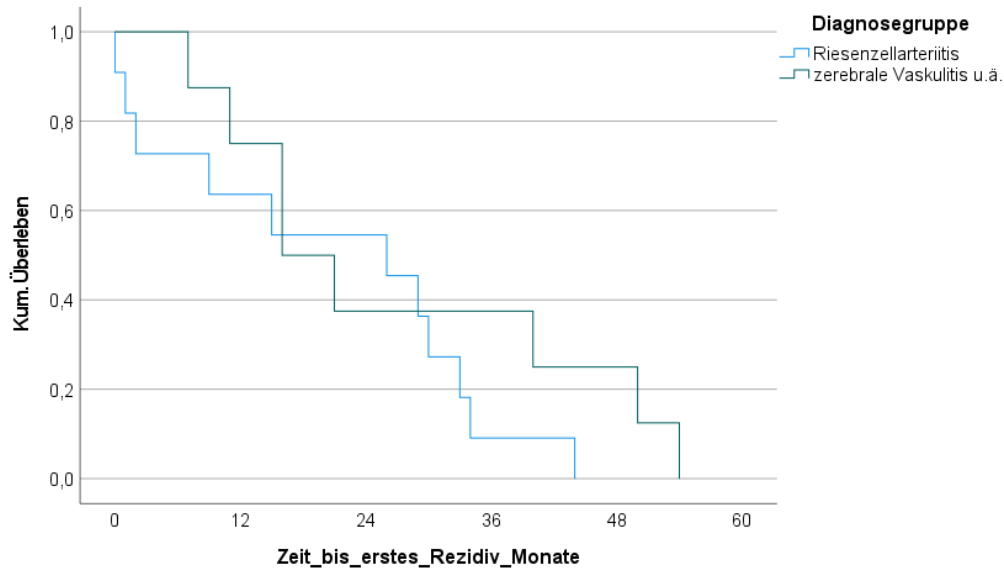


Abbildung 1: Rezidivrate im Vergleich zwischen den Diagnosegruppen ( $p = 0,248\%$ ), %Log Rank-Test

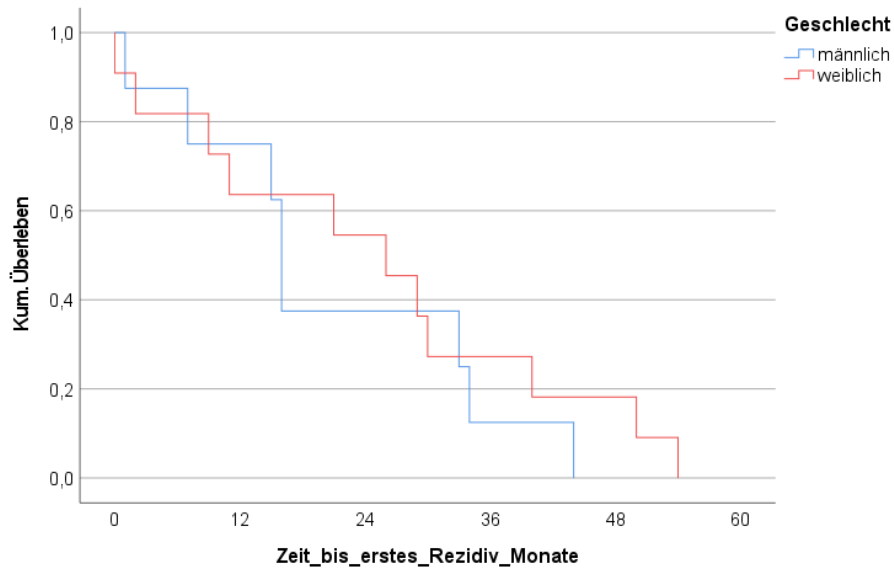


Abbildung 2: Rezidivrate im Vergleich zwischen den Geschlechtern ( $p = 0,533\%$ )

## Anhang IX: Ergebnisse der Symptomatik, Diagnostik und Therapie

Variablen	Gesamtpopulation (n=48 / n=36)	Riesenzellarteriitis (n=29 / n=21)	Zerebrale Vaskulitis u.Ä. (n=19 / n=15)	p-Wert
<b>Symptome bei EM / Langzeitverlauf</b> n, %	48 (100) / 31 (64,6)	29 (100) / 16 (55,2)	19 (100) / 15 (78,9)	Konstante/ 0,103 ** Konstante
Kopfschmerzen	31 (64,6) / 15 (31,3)	21 (72,4) / 7 (24,1)	10 (52,6) / 8 (42,1)	0,221/ 0,218 ** 0,001°
Schwindel	12 (25) / 11 (22,9)	6 (20,7) / 5 (17,2)	6 (31,6) / 6 (31,6)	0,501/ 0,304** 1,00°
Aphasie	5 (10,4) / 1 (2,1)	1 (3,4) / 0 (0)	4 (21,1) / 1 (5,3)	0,072/ 0,396** 0,219°
Dysarthrie	5 (10,4) / 2 (4,2)	1 (3,4) / 0 (0)	4 (21,1) / 2 (19,5)	0,072/ 0,152** 0,250°
Kognitive Defizite	4 (8,3) / 5 (10,4)	0 (0) / 1 (3,4)	4 (21,1) / 4 (21,1)	0,02/ 0,072** 1,00°
Schmerzen	8 (16,7) / 4 (8,3)	5 (17,2) / 4 (13,8)	3 (15,8) / 0 (0)	1,00/ 0,142** 0,344°
Krampfanfälle	1 (2,1) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (5,3) / 0 (0)	0,396/ Konstante** Konstante°
Sensibilitätsstörung	10 (20,8) / 9 (18,8)	2 (6,9) / 0 (0)	8 (42,1) / 9 (47,4)	0,008/ 0,001 ** 1,00°
Visuelle Defizite	26 (54,2) / 13 (27,1)	17 (58,6) / 6 (20,7)	9 (47,4) / 7 (36,8)	0,557/ 0,321** 0,002°
AION	8 (16,7) / 5 (6,3)	7 (24,1) / 4 (13,8)	1 (5,3) / 1 (5,3)	0,123/ 1,00 ** 0,125°
Amaurosis fugax	4 (8,3) / 1 (2,1)	3 (10,3) / 2 (6,9)	1 (5,3) / 1 (5,3)	1,00/ 1,00** 0,250°
Doppelbilder	8 (16,7) / 2 (4,2)	3 (10,3) / 0 (0)	5 (26,3) / 2 (10,5)	0,236/ 0,152** 0,07°
Unscharfes Sehen	4 (8,3) / 3 (6,3)	3 (10,3) / 1 (3,4)	1 (5,3) / 2 (10,5)	1,00/ 0,554 ** 1,00°
Hemiparese	10 (20,8) / 5 (10,4)	3 (10,3) / 2 (6,9)	7 (36,8) / 3 (15,8)	0,02/ 0,372** 0,289°
Dysphagie	4 (8,3) / 1 (2,1)	1 (3,4) / 1 (3,4)	3 (15,8) / 0 (0)	0,286/ 1,00** 0,375°
Claudicatio masticatoria	8 (16,7) / 1 (2,1)	8 (27,6) / 1 (3,4)	0 (0) / 0 (0)	0,015/ 1,00** 0,016°
Gangunsicherheit	7 (14,6) / 10 (20,8)	2 (6,9) / 4 (13,8)	5 (26,3) / 6 (31,6)	0,03/ 0,304** 0,125°
Fazialisparese	5 (10,4) / 4 (8,3)	1 (3,4) / 1 (3,4)	4 (21,1) / 3 (15,8)	0,02/ 0,286** 1,00°
Gehörstörung	1 (2,1) / 3 (6,3)	0 (0) / 2 (6,9)	1 (5,3) / 1 (5,3)	0,396/ 1,00** 0,5°
Geruchsstörung	1 (2,1) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)	1 (5,3) / 1 (5,3)	0,396/ 0,396** 1,00°
Sicca-Symptomatik	2 (4,2) / 1 (2,1)	0 (0) / 0 (0)	2 (10,5) / 1 (5,3)	0,152/ 0,396** 1,00°

**Tabelle 1: Übersicht über die Ergebnisse der Symptomatik**, türkise = Vergleich zwischen den Diagnosegruppen, lila = Vergleich bei Erstdiagnose und im Langzeitverlauf, EM = Erstmanifestation

Variablen	Gesamtpopulation (n=48)	Riesenzellarteriitis (n=29)	Zerebrale Vaskulitis u.Ä. (n=19)	p-Wert
<b>Laborbefund</b>	n = 44	n = 29	n = 15	
Auffälliger Laborbefund: n (%)	44 (91,7)	29 (100)	15 (78,9)	<b>0,02**</b>
Erhöhtes CrP: n (%)	42 (95,5)	29 (100)	13 (68,7)	0,111**
Mittelwert ± SD in mg/L	57,96 ± 33,00	63,94 ± 72,23	48,85 ± 68,22	<b>0,049 *</b>
Median (Spannweite)	33 (1 – 295)	49 (9 – 295)	14 (1 – 207)	
Erhöhte BSG: n (%)	32 (72,7)	26 (89,7)	6 (40,0)	<b>0,001 **</b>
Sturzsenkung (> 50 mm/h)	19 /59,4)	15 (57,7)	4 (66,7)	1,00**
Mittelwert ± SD in mm/h	46,52 ± 31,12	56,21 ± 27,21	29,56 ± 31,01	<b>0,005*</b>
Erhöhte LDH: n (%)	11 (25,0)	8 (27,6)	3 (20,0)	0,899**
Mittelwert ± SD in U/L	251,19 ± 73,88	258,68 ± 70,46	240,18 ± 79,53	0,144
Erhöhte Leukozyten: n (%)	18 (40,9)	11 (37,9)	7 (46,7)	0,748**
Mittelwert ± SD in Leukos/µl	10,78 ± 5,78	10,34 ± 4,01	11,43 ± 7,84	0,620
Erhöhte pANCA: n (%)	3 (6,8)	1 (3,4)	2 (13,3)	<b>0,002**</b>
Mittelwert ± SD in IU/ml	2,34 ± 8,06	0,77 ± 1,63	3,39 ± 10,34	0,605*
Erhöhte cANCA: n (%)	3 (6,8)	0 (0)	3 (20,0)	<b>0,001**</b>
Mittelwert ± SD in IU/ml	10,50 ± 37,69	0,22 ± 0,06	17,35 ± 48,06	0,643*
Erhöhte ANA: n (%)	9 (20,5)	3 (10,3)	6 (40,0)	<b>0,003**</b>
Erhöhter IL2-Rezeptor: n (%)	9 (20,5)	5 (17,2)	4 (26,7)	0,188**
Mittelwert ± SD in U/ml	553,96 ± 268,26	581,77 ± 203,36	521,09 ± 337,2	0,228*
Erhöhte SSA-Ro-AKs: n (%)	1 (2,3)	0 (0)	1 (6,7)	0,418**
Mittelwert ± SD	5,53 ± 9,06	0,3 ± 0,00	16 ± 0,00	1,00*
Erhöhte SSB-Ro-AKs: n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1,00**
Mittelwert ± SD	0,37 ± 0,12	0,3 ± 0,00	0,5 ± 0,00	1,00*
Erhöhte Rheumafaktoren: n (%)	5 (11,4)	3 (10,3)	2 (13,3)	<b>0,013**</b>
Mittelwert ± SD	19,75 ± 36,83	11,93 ± 2,76	26,65 ± 50,13	0,911*
<b>Liquorbefund</b>	n = 26	n = 13	n = 13	
Anzahl Pat. mit Lumbalpunktion (LP): n (%)	26 (54,2)	13 (44,8)	13 (68,4)	0,144**
auffälliger Liquorbefund: n (% von n mit LP)	22 (84,6)	9 (69,2)	13 (100)	0,096**
Erhöhte Zellzahl: n (%)	9 (34,6)	4 (30,8)	5 (38,5)	1,00**
Mittelwert ± SD in Zellen/µl	7,92 ± 15,22	3,92 ± 3,55	11,92 ± 20,87	0,724*
Median (Spannweite)	3 (0 – 73)	3 (1 – 14)	3 (0 – 73)	
Erhöhtes Albumin: n (%)	9 (34,6)	4 (30,8)	5 (38,5)	1,00**
Mittelwert ± SD in mg/dl	42,45 ± 49,64	32,76 ± 13,88	51,01 ± 67,66	0,65*
Erhöhtes Eiweiß: n (%)	14 (53,8)	5 (38,5)	9 (69,2)	0,238**
Mittelwert ± SD in mg/dl	65,46 ± 84,36	47,54 ± 19,39	83,38 ± 117,27	0,336*
Erhöhtes Laktat: n (%)	6 (23,1)	3 (23,1)	3 (23,1)	1,00**
Mittelwert ± SD	2,02 ± 0,54	2,1 ± 0,63	1,94 ± 0,45	0,614*
Erhöhte IgA: n (%)	15 (57,7)	7 (53,8)	8 (61,5)	0,74**
Mittelwert ± SD	1,36 ± 2,91	0,62 ± 0,37	2,17 ± 4,14	0,26*
Erhöhte IgG: n (%)	2 (7,7)	0 (0)	2 (15,4)	0,48**
Mittelwert ± SD	7,53 ± 13,94	4,17 ± 1,7	10,63 ± 19,09	0,376*
Erhöhte IgM: n (%)	9 (34,6)	2 (15,4)	7 (53,8)	0,071**
Mittelwert ± SD	0,28 ± 0,87	0,07 ± 0,05	0,51 ± 1,25	<b>0,027*</b>
Oligoklonale Banden positiv: n (%)	12 (46,2)	4 (30,8)	8 (61,5)	0,238**

**Tabelle 2.1: Übersicht über die Ergebnisse der Diagnostik, SD = Standardabweichung, KM = Kontrastmittel**

Variablen	Gesamtpopulation (n=48)	Riesenzellarteriitis (n=29)	Zerebrale Vaskulitis u.Ä. (n=19)	p-Wert
<b>Bildgebung</b>	n = 31	n =14	n =17	
Auffällige Bildgebung: n (%)	31 (64,6)	14 (48,3)	17 (89,5)	<b>0,005**</b>
akute Ischämien: n (%)	12 (40)	4 (30,8)	8 (47,1)	0,465**
Ältere Ischämien: n (%)	7 (23,3)	2 (15,4)	5 (29,4)	0,421**
Diffusionsstörung: n (%)	2 (6,7)	1 (7,7)	1 (5,9)	1,00**
<b>Raumforderung:</b> n (%)	7 (23,3)	1 (7,7)	6 (35,3)	0,104**
- KM aufnehmend	1 (14,3)	0 (0)	1 (16,7)	1,00**
- Nicht KM aufnehmend	2 (28,6)	0 (0)	2 (33,3)	
- Parotisschwellung	1 (14,3)	0 (0)	1 (16,7)	
- Multiple Läsionen	3 (42,9)	1 (100)	2 (33,3)	
<b>Kontrastmittelanreicherung:</b> n (%)	4 (12,9)	0 (0)	4 (23,5)	0,113**
- Meningeal	3 (9,7)	0 (0)	3 (17,6)	
- Parenchymal	2 (6,5)	0 (0)	2 (11,76)	
<b>Angiopathie:</b> n (%)				0,875**
- Makroangiopathie	1 (3,3)	1 (7,7)	0 (0)	
- Mikroangiopathie	4 (13,3)	2 (15,4)	2 (11,8)	
- Marklagergliose	1 (3,3)	0 (0)	1 (5,9)	
Zerebrale Blutung: n (%)	3 (10)	1 (7,7)	2 (11,8)	1,00**
<b>cCTA/ cMRA:</b> n (%)	24 (52,2)	14 (51,9)	10 (52,6)	1,00**
- Stenosen	18 (75)	13 (92,9)	5 (50)	<b>0,05**</b>
Kalibersprünge	4 (16,7)	1 (7,1)	3 (30)	0,272**
<b>DSA:</b> n (%)	10 (21,7)	4 (14,8)	6 (31,6)	0,277**
- Stenosen	2 (20)	1 (25)	1 (16,7)	1,00**
Kalibersprünge	2 (20)	1 (25)	1 (16,7)	1,00**
<b>Extrakranielle Duplexsonographie:</b> n (%)	29 (60,4)	22 (75,9)	7 (36,8)	<b>0,015**</b>
Halo-Zeichen	6 (20,7)	6 (27,3)	0 (0)	0,289**
PET-CT auffällig	3 (9,7)	2 (14,3)	1 (5,9)	0,576**
<b>Auffällige A. temporalis:</b> n (%)	11 (35,5)	11 (78,6)	0 (0)	<b>0,001**</b>
- verdickt	8 (72,7)	4 (36,4)	0 (0)	
- pulsierend	3 (27,3)	3 (27,3)	0 (0)	
- druckschmerzhaft	4 (36,4)	8 (72,7)	0 (0)	
<b>Biopsie</b>	n = 32	n = 15	n = 17	
Anzahl Pat. mit Biopsie: n (%)	32 (66,7)	15 (51,7)	17 (89,5)	<b>0,019**</b>
Auffällige Biopsie: n (% von n mit Biopsie)				
- Ja	22 (68,8)	8 (53,3)	14 (82,4)	0,175**
- Nein	5 (15,6)	3 (20)	2 (11,8)	
- Unklar/unbekannt	5 (15,6)	4 (26,7)	1 (5,9)	
<b>Organ der Biopsie:</b> n (%)				<b>0,001**</b>
- Gehirn	11 (34,4)	0	11 (64,7)	
- Arteria temporalis	15 (46,9)	15 (100)	0	
- Niere	1 (3,1)	0	1 (5,9)	
- Glandula parotis	2 (6,3)	0	2 (11,8)	
- Nasennebenhöhle	1 (3,1)	0	1 (5,9)	
- Lunge	2 (6,3)	0	2 (11,8)	

**Tabelle 2.2: Übersicht über die Ergebnisse der Diagnostik, SD = Standardabweichung, KM = Kontrastmittel**

Variablen	Gesamtpopulation (n=48)	Riesenzellarteriitis (n=29)	Zerebrale Vaskulitis u.Ä. (n=19)	p-Wert
<b>Induktionstherapie</b>				
Induktionstherapie: n (%)	47 (97,9)	29 (100)	18 (94,7)	0,396**
<b>Glucocorticoide = GC</b>				
<b>erster Kortisonstoß:</b> n (%)	33 (68,8)	19 (65,5)	14 (73,7)	0,851**
Dosis in mg/d: Median (Spannweite)	1000 (100 – 1500)	1000 (100 – 1500)	1000 (100 – 10000)	0,755**
Dauer erster Kortisonstoß in Tagen: Median (Spannweite)	3 (2 – 7)	3 (2 – 7)	3 (3 – 6)	0,065*
<b>zweiter Kortisonstoß:</b> n (%)	8 (16,7)	7 (24,1)	1 (5,3)	0,123**
Dosis in mg/d: Median (Spannweite)	500 (100 – 1000)	375 (100 – 500)	1000 (1000 – 1000)	0,4*
Zeit zw. erstem und zweitem Kortisonstoß in Tagen: Median (Spannweite)	202,5 (12 – 2143)	286 (12 – 2143)	31 (31 – 31)	0,75*
<b>erste Indukt. mit oralen GC:</b> n (%)	44 (91,7)	29 (100)	15 (78,9)	<b>0,020**</b>
Indukt. oral GC aktuell	3 (6,3)	2 (6,8)	1 (5,3)	0,261**
Dosis in mg/d: Median (Spannweite)	80 (20 – 100)	85 (20 – 100)	80 (60 – 100)	0,349*
Dauer in Monaten: Median (Spannweite)	4 (0 – 48)	5 (0 – 15)	3 (1 – 48)	0,098*
<b>Zweite Indukt. mit oralen GC:</b> n (%)	11 (22,9)	9 (31)	2 (10,5)	0,161**
Dosis in mg/d: Median (Spannweite)	80 (15 – 100)	80 (15 – 100)	75 (50 – 100)	1,00*
Dauer in Monaten: Median (Spannweite)	2 (0 – 5)	2 (0 – 5)	1,5 (0 – 3)	0,711*
Symptombesserung durch GC: n (%)				
- Ja	27 (56,3)	20 (69)	7 (36,8)	<b>0,044**</b>
- unklar	12 (25)	7 (24,1)	5 (26,3)	
<b>GC-sparende Indukt.</b>				
<b>GC-sparende Induktionstherapie:</b> n (%)	16 (34)	2 (6,9)	14 (77,8)	<b>0,001**</b>
Anzahl: Mittelwert ± SD, Median (Spannweite)	2,17 ± 4,59 0 (0 – 22)	0,17 ± 0,76 0 (0 – 4)	5,39 ± 6,19 4 (0 – 22)	<b>0,001*</b>
Dauer in Monaten: Median (Spannweite)	5 (0 – 94)	2 (2 – 2)	5 (0 – 94)	0,417*

**Tabelle 3.1: Übersicht über die Ergebnisse der Therapie**

Variablen	Gesamtpopulation (n=48)	Riesenzellarteriitis (n=29)	Zerebrale Vaskulitis u.Ä. (n=19)	p-Wert
<b>GC-sparende Indukt.</b>				
<b>Cyclophosphamid = CYC: n (%)</b>	9 (19,1)	1 (3,4)	8 (44,4)	<b>0,001**</b>
Anzahl CYC-Zyklen: Median (Spannweite)	6 (4 - 16)	4 (4 - 4)	7 (5 - 16)	0,222*
<b>Rituximab = RTX n (%)</b>	4 (8,3)	0 (0)	4 (21,1)	<b>0,02**</b>
Anzahl RTX-Zyklen: Median (Spannweite)	4 (2 - 4)	0	4 (2 - 4)	
<b>Azathioprin = AZA n (%)</b>	4 (8,3)	1 (3,4)	3 (15,8)	0,286**
<b>Erhaltungstherapie</b>				
Erhaltungstherapie: n (%)	35 (76,1)	22 (81,5)	13 (68,4)	0,484**
Erhaltungstherapie aktuell: n (%)	25 (52,1)	13 (44,8)	12 (63,2)	0,395**
<b>Glucocorticoide = GC</b>				
<b>Erhalt. mit oralen GC: n (%)</b>	28 (62,2)	21 (77,8)	7 (38,9)	<b>0,013**</b>
Erhalt mit oralen GC akt.	15 (31,3)	9 (31)	6 (31,6)	1,00**
Dosis in mg/d: Median (Spannweite)	5 (2 - 25)	5 (2 - 25)	5 (4 - 10)	0,568*
Dauer in Monaten: Median (Spannweite)	43,5 (4 - 130)	21 (4 - 104)	54 (5 - 130)	0,279*
<b>GC-sparende Erhalt.</b>				
<b>GC-sparende Erhaltungstherapie: n (%)</b>	26 (54,2)	13 (44,8)	13 (68,4)	0,144**
GC-sparen. Erhalt. akt.	17 (37)	5 (17,9)	12 (66,7)	<b>0,001**</b>
Anzahl Zyklen: Mittelwert ± SD, Median (Spannweite)	1,07 ± 1,57 1 (0 - 7)	0,67 ± 0,83 0 (0 - 3)	1,67 ± 2,17 1 (0 - 7)	0,082*
Dauer in Monaten: Median (Spannweite)	28,5 (3 - 226)	37 (6 - 103)	25,5 (3 - 226)	0,713*
<b>Rituximab = RTX n (%)</b>	2 (4,4)	0 (0)	2 (11,1)	0,155**
Anzahl RTX-Zyklen: Median (Spannweite)	7 (7 - 7)	0 (0)	7 (7 - 7)	
<b>Methotrexat = MTX n (%)</b>	21 (46,7)	10 (37)	11 (61,1)	0,138**
<b>Azathioprin = AZA n (%)</b>	6 (13,3)	3 (11,1)	3 (16,7)	0,670**
<b>Tocilizumab = TOC n (%)</b>	5 (11,1)	5 (18,5)	0 (0)	0,073**
<b>Mepolizumab n (%)</b>	1 (2,2)	0 (0)	1 (5,6)	0,4**

Tabelle 3.2: Übersicht über die Ergebnisse der Therapie



## Anhang X: Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Glucocorticoide	Methotrexat	Cyclophosphamid	Azathioprin
<b>Anzahl d. Pat. mit NW</b>	20	8	3	3
<b>Gewichtszunahme</b> n (%)	14 (70%)	1 (12,5 %)		
<b>Steroidinduzierter Diabetes mellitus</b> n (%)	3 (15 %)			
<b>Blutzuckerentgleisungen</b> n (%)	2 (10 %)	1 (12,5 %)	1 (33,3 %)	
<b>Pergamenthaut</b> n (%)	3 (15 %)			
<b>Mondgesicht</b> n (%)	3 (15 %)			
<b>Osteoporose</b> n (%)	1 (5 %)			
<b>Abgeschlagenheit</b> n (%)		5 (62,5%)		
<b>Übelkeit/ Erbrechen</b> n (%)		3 (37,5 %)	1 (33,3 %)	2 (66,6 %)
<b>Nephrotoxizität</b> n (%)		1 (12,5 %)		
<b>Hepatotoxizität</b> n (%)		1 (12,5 %)		
<b>Leukopenie</b> n (%)				1 (33,3 %)
<b>Haarausfall</b> n (%)			1 (33,3 %)	

**Tabelle 1: Übersicht über die Nebenwirkungen**, Bemerkung: Einige Patienten und Patientinnen hatten mehr als eine Nebenwirkung, deshalb wurde die Anzahl je Nebenwirkung aufgeführt.