

Diplomarbeit

**Rezidivrisiko und Prognose konvexaler
Subarachnoidalblutungen**

eingereicht von

Eva Pommer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Drⁱⁿ. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Priv.-Doz. DDr. Simon Fandler-Höfler

Graz, 11.03.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 11.03.2025

Eva Pommer eh.

Danksagungen

Ein besonders großer Dank gilt meinem Betreuer, Dr. Simon Fandler-Höfler, der mir beim Entstehen dieser Arbeit nicht nur mit seiner großen fachlichen Expertise, sondern auch mit sehr viel Geduld, guten Ratschlägen und der notwendigen Motivation während des Schreibens unterstützt hat. Mit seiner großartigen wissenschaftlichen und auch klinischen Erfahrung beantwortete er meine Fragen präzise und schnell, gab mir jedoch auch gleichzeitig die Freiheit, diese Diplomarbeit nach meinem Interesse zu gestalten. Danke, Simon, dafür!

Ein weiteres großes Danke gilt auch meinen Eltern. Sie haben mich zu jeder Zeit finanzielle und psychisch unterstützt und mir diese fantastische Ausbildung überhaupt erst ermöglicht. Ohne sie wäre ich nicht da, wo ich heute stehe. Danke Mama, danke Papa!

Danke auch an meine Freunde und meinen Partner, welche immer an meiner Seite gestanden haben, in guten Zeiten, sowie wenn es bei mir mal stressig war, oder nicht so gut lief. Danke für eure Unterstützung und euer Verständnis. Danke, dass es euch gibt!

And last but not least ...



Zusammenfassung

Einleitung: Die konvexale Subarachnoidalblutung (kSAB) ist eine besondere und häufig missverstandene Form der Subarachnoidalblutung. Sie betrifft typischerweise einen Sulcus oder wenige Sulci der Großhirnhemisphären, aber nicht die basalen Cisternen. Eine häufige Ursache ist die zerebrale Amyloidangiopathie, gefolgt vom reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndrom. In dieser Diplomarbeit liegt das Hauptaugenmerk auf der Prognose konvexaler Subarachnoidalblutungen und dem Langzeitrisiko, im Verlauf eine intrazerebrale Blutung zu erleiden.

Methoden: Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Eingeschlossen wurden PatientInnen mit einer spontanen konvexalen Subarachnoidalblutung, welche zwischen 01.01.2008 und 31.12.2023 stationär an der Universitätsklinik für Neurologie des LKH-Universitätsklinikums Graz behandelt wurden. PatientInnen wurden ausgeschlossen, wenn ein zugrundeliegendes Trauma oder eine begleitende intrazerebrale Blutung vorlag. Die Ätiologie der kSAB wurde mittels Durchsicht der vorliegenden klinischen und bildgebenden Befunde erhoben. Mittels elektronischer Dokumentation im Krankenhausinformationssystem MEDocs wurde der Langzeitverlauf betroffener PatientInnen einschließlich vaskulärer Ereignisse wie kSAB-Rezidive, intrazerebraler Blutungen und Mortalität erfasst, und diese mittels vorliegender zerebraler Bildgebung validiert.

Ergebnisse: Wir konnten 64 PatientInnen mit einer spontanen kSAB in diese Arbeit einschließen. Im Durchschnitt waren die PatientInnen 68,5 Jahre alt. 40 davon (62,5%) waren weiblich. Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer betrug 13,3 Tage. Die häufigsten Symptome bei Aufnahme waren Kopfschmerzen, Hemihypästhesien, sowie Seh- und Sprachstörungen (meist im Rahmen von transient fokal-neurologischen Episoden). Die häufigste Ursache von kSAB in der Kohorte war die zerebrale Amyloidangiopathie (CAA, 64,1%), gefolgt vom reversiblen zerebralen Vasokonstriktionssyndrom (9,4%). Im Follow-Up-Zeitraum (medianes Follow-Up 7,2 Jahre, IQR 4,5 Jahre) haben

zwölf PatientInnen (18,8%) zumindest eine intrazerebrale Blutung erlitten. Acht dieser zwölf PatientInnen erlitten diese innerhalb des ersten Jahres nach Auftreten der kSAB. Zwei der zwölf PatientInnen sind an den direkten Folgen der intrazerebralen Blutung verstorben. Bei allen zwölf PatientInnen lag eine CAA als Ursache zugrunde. 12,8% aller PatientInnen erlitten im Langzeitverlauf epileptische Anfälle.

Diskussion:

Konvexale Subarachnoidalblutungen sind im Vergleich zu aneurysmatischen Subarachnoidalblutungen seltener. Sie weisen eine mildere Symptomatik und eine geringere Akutmortalität auf und zeigen grundsätzlich einen guten Outcome. Wenn eine kSAB durch eine CAA verursacht wurde, besteht aber ein hohes Risiko intrazerebrale Blutungen, insbesondere im ersten Jahr nach einer kSAB, zu erleiden. Im Vergleich dazu haben PatientInnen, die eine RCVS als Ursache aufweisen, in der Regel einen guten Outcome.

Abstract

Introduction: Convexity subarachnoid hemorrhage (cSAH) is a specific and sometimes misunderstood form of subarachnoid hemorrhage. It typically affects one or a few sulci of the cerebral hemispheres, but not the basal cisterns. Common causes are cerebral amyloid angiopathy followed by reversible cerebral vasoconstriction syndrome. In this thesis, the main focus is on the prognosis of convexity subarachnoid hemorrhages and the long-term risk of intracerebral hemorrhage.

Methods: This study is a retrospective cohort study. Patients with a spontaneous cSAH who were treated as inpatients at the Department of Neurology of the University Hospital Graz between 01.01.2008 and 31.12.2023 were included. Patients were excluded if there was an underlying trauma or concomitant intracerebral hemorrhage. The aetiology of the cSAH was determined by reviewing the available clinical and imaging findings. Using electronic documentation in the hospital information system MEDocs, the long-term course of affected patients was recorded, including vascular events such as cSAH recurrence, intracerebral hemorrhage and mortality, and these were validated using available cerebral imaging.

Results: We were able to include 64 patients with spontaneous cSAH in this study. On average, the patients were 68.5 years old, 40 (62.5%) were female. The average length of inpatient stay was 13.3 days. The most common symptoms on admission were headache, hemihypesthesia, and visual and speech disturbances (mostly in the context of transient focal neurological episodes). The most common cause of cSAH in the cohort was cerebral amyloid angiopathy (CAA, 64.1%), followed by reversible cerebral vasoconstriction syndrome (9.4%). During the follow-up period (median follow-up 7.2 years, IQR 4.5 years), twelve patients (18.8%) suffered at least one intracerebral hemorrhage. Eight of these twelve patients suffered this within the first year after the onset of the index cSAH. Two of the twelve patients died as a direct result of the intracerebral hemorrhage. CAA was the underlying cause in all twelve patients. 12.8% of all patients suffered epileptic seizures in the long term.

Discussion:

Convexity subarachnoid hemorrhages are less common than aneurysmal subarachnoid hemorrhages. CSAHs have milder symptoms, lower short-term mortality and usually show a good outcome. Nevertheless, CAA-associated cSAH have a high risk of intracerebral hemorrhage with poor outcome in the long-term course, particularly in the first year after the cSAH. In comparison, patients with RCVS as the cause of cSAH usually have a good outcome.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	4
Abstract	6
Abkürzungsverzeichnis	10
Abbildungsverzeichnis	12
Tabellenverzeichnis	13
1 Einleitung	14
1.1 Neuroanatomische Grundlagen	14
1.1.1 ZNS	14
1.1.2 Gehirn.....	14
1.1.3 Zisternen	15
1.1.4 Gyri und Sulci.....	15
1.2 Subarachnoidalblutung.....	16
1.3 Konvexale Subarachnoidalblutung	17
1.3.1 Definition	17
1.3.2 Epidemiologie.....	17
1.3.3 Ätiologie.....	17
1.3.4 Lokalisation	21
1.3.5 Klinik	22
1.3.6 Diagnostik.....	24
1.3.7 Therapie	30
1.3.8 Prognose	31
1.4 Fallbeispiel	32
2 Material und Methoden	34
2.1 Studienkohorte.....	34
2.2 Studiendesign und Datenerhebung	36

3 Ergebnisse	38
3.1 Deskriptive Statistik	38
3.2 Ereignisse im Beobachtungszeitraum.....	41
4 Diskussion	42
4.1 Stärken und Limitationen.....	43
4.2 Resümee.....	44
Literaturverzeichnis	46

Abkürzungsverzeichnis

A β – beta-Amyloid-Plaques

ACI – Arteria carotis interna

APP - Amyloid-Precursor-Protein

CAA – Cerebral amyloid angiopathy, zerebrale Amyloidangiopathie

CAA-RI – Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation

CCT – Computertomografie des Gehirns

CT – Computertomografie

CMRT – Magnetresonanztomografie des Gehirns

DOAK – Direkte orale Antikoagulanzen

DCI – Delayed cerebral ischaemia / Verzögerte zerebrale Ischämie

DSA – Digitale Subtraktionsangiografie

FLAIR - fluid attenuated inversion recovery

KAGes – Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft

kSAB – Konvexale Subarachnoidalblutung

ICH – Intrazerebrale Blutung

iCAA – iatrogenic cerebral amyloid angiopathy / iatrogene zerebrale Amyloidangiopathie

MRT – Magnetresonanztomografie

PRES – Posteriores reversible Enzephalopathie-Syndrom

RCVS – Reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom

SAB – Subarachnoidalblutung

SSRI – Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

SVT – Sinusvenenthrombose

SWI - Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung

TFNE – Transiente fokal-neurologische Episoden

ZNS – Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CT einer konvexalen Subarachnoidalblutung im Sulcus centralis rechts.	25
Abbildung 2: MRT einer konvexalen Subarachnoidalblutung und mikroangiopathische Veränderungen.	21
Abbildung 3: CT einer konvexalen Subarachnoidalblutung im Sulcus centralis rechts.	33
Abbildung 4: MRT einer konvexalen Subarachnoidalblutung mit einer Leukenzephalopathie im Sinne einer Mikroangiopathie.	26
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve: Auftreten Intrazerebraler Blutungen im Beobachtungszeitraum.	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über ein- bzw. ausgeschlossene PatientInnen.....	37
Tabelle 2: Akutsymptomatik konvexaler SAB bei Aufnahme.....	39
Tabelle 3: Relevante Vorerkrankungen in der Studienkohorte.....	39
Tabelle 4: Verteilung der Ätiologie in der Studienkohorte	33

1 Einleitung

1.1 Neuroanatomische Grundlagen

In diesem Abschnitt wird in kurzen Worten auf die neuroanatomischen Grundlagen eingegangen. Ziel dahinter ist es, sich einen groben Überblick zu verschaffen, um nachfolgende Materie besser verstehen zu können. Der Fokus wird hier im Rahmen des Themas der Diplomarbeit auf das Gehirn gelegt.

1.1.1 ZNS

Das zentrale Nervensystem besteht aus dem Gehirn und dem Rückenmark. Das Gehirn liegt geschützt im knöchernen Schädel und das Rückenmark im Wirbelkanal. Umgeben werden diese Strukturen vom Liquor cerebrospinalis. Dieser hat sehr viele Aufgaben. Unter anderem schützt er das Gehirn und das Rückenmark von äußeren Kräften, wirkt wie ein Polster, dient dem Transport von Abfallstoffen und trägt zur Aufrechterhaltung des chemischen Milieus bei. (1)

1.1.2 Gehirn

Das menschliche Gehirn kann beim Erwachsenen bis zu 1,5 kg schwer werden. Es besteht aus einer grauen und einer weißen Substanz. Die graue Substanz besteht hauptsächlich aus Nervenzellkörpern und befindet sich in der Großhirnrinde. Die weiße Substanz hingegen enthält zum Großteil markhaltige Nervenfasern und bildet im Gehirn das Mark. (1)

Das Gehirn kann in drei große Teile eingeteilt werden:

Rhombencephalon (Medulla oblongata, Pons, Cerebellum)

Mesencephalon

Prosencephalon (Diencephalon, Telencephalon)

Umgeben wird das Gehirn und auch das Rückenmark von den drei Hirnhäuten (= Meningen). Außen dem Schädelknochen fest anliegend befindet sich die Dura

mater. Weiter innen liegt die Arachnoidea. Dem Gehirn direkt liegt die Pia mater auf. (1), (2)

In dieser Arbeit wird das Hauptaugenmerk auf den Subarachnoidalraum gerichtet. Dieser liegt anatomisch zwischen der Arachnoidea und der Pia mater. Er ist mit Liquor gefüllt. Der Subarachnoidalraum enthält außerdem eine Vielzahl an extrazerebralen Gefäßen, die Cauda equina und die Wurzeln der Spinalnerven. (1)

1.1.3 Zisternen

Im ZNS sind die Liquorzisternen Erweiterungen der Liquorräume. Sie finden sich immer dort, wo das Gehirn große Furchen aufweist. Die Liquorzisternen findet man im Subarachnoidalraum. Für diese Arbeit wichtig sind die Cisterna basalis, oder auch basale Zisternen genannt. Diese mit Liquor gefüllten, basal liegenden Zisternen erstrecken sich vom Foramen magnum bis in die vordere Schädelgrube zur Crista galli. Je nach Literatur gehören dazu die Cisterna hypophyseae und chiasmatica, die Cisterna interpeduncularis, die Cisterna ambiens, sowie die Cisterna pontocerebellaris superior und inferior. (1), (2)

1.1.4 Gyri und Sulci

Weitere wichtige Strukturen im Gehirn sind die Gyri und Sulci. Als Gyri werden die Gehirnfurchen bezeichnet. Sie werden beim Menschen bereits in der 24. Schwangerschaftswoche ausgebildet. Die Struktur der Gyri ermöglicht eine Oberflächenvergrößerung. Die wichtigsten Gyri werden nachfolgend kurz aufgelistet und beschrieben. Der Gyrus frontalis und der Gyrus präcentralis sind im Frontallappen lokalisiert. Diese sind für höhere kognitive Prozesse und Motorik zuständig. Im Parietallappen gibt es den Gyrus postcentralis und den Gyrus supramarginalis, welche für die Sensorik wichtig sind. (1), (2)

Die Sulci trennen die verschiedenen Gyri voneinander. Konvexale (manchmal daher auch sulkal genannte) Subarachnoidalblutungen betreffen meist einen, manchmal mehrere Sulci der Großhirnhemisphären. Die wichtigsten Sulci in diesem Zusammenhang sind der Sulcus centralis, der zwischen Frontallappen und

Parietallappen liegt und der Sulcus präcentralis. Letzterer liegt in der Großhirnrinde etwas anterior und parallel zum Sulcus centralis. Der Sulcus lateralis, welcher zwischen Parietallappen und Temporallappen liegt, sowie der Sulcus parietooccipitalis, der die vordere Abgrenzung des Occipitallappens bildet. (1), (2)

1.2 Subarachnoidalblutung

Subarachnoidalblutungen (SAB) entstehen meist durch Ruptur eines bestehenden Aneurysmas. Dieses rupturiert in den meisten Fällen in einer der zerebralen Arterien im Circulus arteriosus Willisii. In den meisten Fällen wissen die betroffenen Personen nicht, dass sie ein solches Aneurysma haben. Arterielle Hypertonie kann zur Dehnung des Gefäßlumens und damit zur Bildung und Expansion von Aneurysmen führen. Die zweithäufigste Ursache einer SAB sind Schädel-Hirn-Traumata. Hierbei kommt es - oft diffus an mehreren Stellen - zu Einblutungen in den liquorgefüllten Subarachnoidalraum, häufig kortikal gelegen und teils von Kontusionsblutungen (intrazerebral lokalisiert) begleitet. (3)

Klassische Symptome einer spontanen SAB sind das plötzliche Auftreten heftigster Vernichtungskopfschmerzen beginnend im Nacken, welche sich nach occipital ausbreiten. Zusätzlich klagen PatientInnen häufig über Übelkeit und Erbrechen, häufig treten ein Meningismus und Bewusstseinsstörungen auf. 10% der Betroffenen haben einige Tage zuvor eine sogenannte Warnblutung („warning leak“). Hier treten einmalig sehr starke Kopfschmerzen auf, die nach kurzer Zeit wieder verschwinden. (3)

In den frühen Phasen der SAB können Schäden auftreten, welche als „early brain injury“ zusammengefasst werden. Das sind die direkten Folgen der Blutung. Bei einigen PatientInnen entwickelt sich ein akuter Hydrocephalus durch Abflussbehinderung des Liquors aufgrund der Blutung und des steigenden Hirndrucks. Es kann zu einer Störung der zerebralen Mikrozirkulation mit Mikrothrombosen kommen. Es kommt außerdem zu Veränderungen im Zellstoffwechsel. Dabei entsteht zuerst ein zytotoxisches Ödem und es kommt zur

Apoptose der Zellen. Auch die Zellen der Blut-Hirn-Schranke werden geschädigt, was zur Ausbildung eines vasogenen Ödems führt und in weiterer Folge zur Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine. (4), (3)

Die „Delayed Cerebral Ischaemia“ (DCI) ist eine häufige Komplikation bei PatientInnen mit einer aneurysmatischen Subarachnoidalblutung, welche mit schlechtem Outcome der betroffenen PatientInnen assoziiert ist. Zwischen Tag vier und Tag 14 nach einer aneurysmalen SAB kommt es aufgrund der Blutabbauprodukte zu Vasospasmen der zerebralen Arterien, potenziell mit konsekutiven Perfusionsminderungen und zerebraler Ischämie, welche verzögerte fokale-neurologische Defizite (DCI) verursachen kann. (5)

Bei der Subarachnoidalblutung kommt es im Gegensatz zur konvexalen SAB zu Blutansammlungen in den basalen Zisternen. (3)

1.3 Konvexale Subarachnoidalblutung

1.3.1 Definition

Eine konvexale Subarachnoidalblutung (kSAB) ist eine besondere Form der Subarachnoidalblutung. Hier kommt es zu einer nicht-traumatische Blutung, welche einen Sulcus oder wenige oberflächliche Sulci des Großhirns betrifft und an der Außenseite lokalisiert ist. Die perimesenzephalen Cisternen und die Cisterna basalis sind nicht betroffen. (6), (7)

1.3.2 Epidemiologie

Der Altersgipfel liegt rund um das 70. Lebensjahr, die Erkrankung kann aber in jedem Alter auftreten. Typischerweise tritt sie zwischen dem 30. und dem 80. Lebensjahr auf.

1.3.3 Ätiologie

Es gibt eine Vielzahl an Ursachen für die kSAB, welche anschließend behandelt

werden.

1.3.3.1 CAA

Die mit Abstand am häufigsten auftretende Ursache ist die zerebrale Amyloidangiopathie (CAA), auf welche in dieser Arbeit ein großes Augenmerk gelegt wird. Sie betrifft vor allem ältere Menschen ab dem 70. Lebensjahr und aufwärts. Bei der CAA lagern sich beta-Amyloid-Plaques ($A\beta$) innen an den Gefäßwänden ab. Beta-Amyloid-Plaques sind verklumpte Eiweißfragmente, die durch enzymatische Spaltung von Amyloid-Vorläuferproteinen (Amyloid-Precursorproteine, APP) entstehen. Diese werden vom Körper physiologischerweise ständig gebildet, lagern sich jedoch nicht ab. Erst wenn sie sich ablagern, kommt es zu Gefäßschädigungen.

Man unterscheidet $A\beta$ 1-40 und die $A\beta$ 1-42. Die 1-40-Aminosäuren-lange $A\beta$ ist löslicher als die $A\beta$ 1-42 und befindet sich bei der CAA hauptsächlich in den Wänden der betroffenen Arterien. $A\beta$ 1-42 findet man hingegen in den Plaques im Gehirngewebe. Von den Amyloid-Plaques betroffen sind vor allem kleine leptomeningeale und kortikalen Arterien, Arteriolen und seltener auch Kapillaren und Venolen. Mittelgroße leptomeningeale Gefäße zeigen Amyloid-Ablagerungen meist an der Außenseite der Media, mit oder ohne Beteiligung der Adventitia. Kleine Arterien und Arteriolen werden oft zur Gänze, mit Ausnahme der Endothelzellen, durch Amyloid-Plaques ersetzt.

CAA-assoziierte Vaskulopathien führen dort zu Hämorrhagien wie z.B. lobären, intrazerebralen Blutungen, kortikalen Mikroblutungen, konvexalen Subarachnoidalblutungen und kortikalen superfiziellen Siderosen, aber auch zu ischämischen Veränderungen. Die Basalganglien, der Thalamus und die weiße Substanz sind in der Regel nicht betroffen. CAA entwickelt sich meist Schritt für Schritt in mehreren Stufen. Zuerst kommt es zu zerebrovaskulären Amyloidablagerungen, dann zu Veränderungen in der Gefäßstruktur, gefolgt von nicht-hämorrhagischen Hirnschädigungen, bis hin zu Blutungen. Die genauen Auslöser für die ersten Amyloidablagerungen in den Gefäßen sind noch nicht

bekannt. Die fortgeschrittene CAA geht mit fokalen Gewebeschäden und mikrostrukturellen Veränderungen einher, die sich von CAA-bedingten hämorrhagischen Hirnläsionen unterscheiden. Die am weitesten verbreitete klinische Manifestation des sporadischen und hereditären CAA ist die ICH, die sich als Makroblutungen mit einem Durchmesser von typischerweise >1 cm in lobären Lokalisationen auftritt. Zu den nicht-hämorrhagischen MRT-Befunden, die mit sporadischer CAA in Verbindung gebracht werden, zählen lobäre Lakunen, Mikroinfarkte, white matter hyperintensities, insbesondere in einem sogenannten „multispot pattern“ sowie erweiterte perivaskuläre Räume im Centrum semiovale. In der MRT zeigen sich meist auch hämorrhagischer Veränderungen wie zerebrale Mikroblutungen, superfizielle Siderose und kSAB. CAA-bedingte Mikroblutungen erscheinen typischerweise als kleine, runde, hämorrhagische Läsionen in denselben lobären, selten auch oberflächlichen Kleinhirnregionen. Eine superfizielle Siderose zeigt sich als chronisches Blutabbauprodukt in den Sulci, was wahrscheinlich die Entwicklung einer früheren kSAB darstellt. Die häufigste Form einer CAA ist sporadisch bei älteren Menschen. Selten gibt es auch hereditäre oder iatrogene Formen, die meist einen schwereren Verlauf zeigen und meist jüngere PatientInnen betreffen. (8-21)

1.3.3.2 CAA-RI/iCAA

CAA-related inflammation (CAA-bedingte Inflammation) und iatrogene CAA sind Sonderformen der CAA, welche erst seit kurzer Zeit bekannt sind. CAA-RI ist ein eher aggressiver Subtyp mit spezifischen klinischen und neuroradiologischen Merkmalen, der mit einer Entzündungsreaktion auf zerebrale, vaskuläre Ablagerungen von Amyloid-Plaques einhergeht. Das Durchschnittsalter liegt bei 70 Jahren ohne offensichtliche geschlechtsspezifische Unterschiede. Bei der CAA-RI treten als Symptome meist kognitive Beeinträchtigungen, Kopfschmerzen, epileptische Anfälle, sowie verschiedene fokale neurologische Symptome akut auf. Die MRT zeigt zahlreiche Mikroblutungen bei T2*- oder SWI-Sequenzen und diffuse, meist asymmetrische white matter hyperintensities in der FLAIR-Sequenz sowie häufig eine fokale Kontrastmittelaufnahme. Zusätzlich sind meist eine kortikale superfizielle Siderose und zerebrale Mikroblutungen, seltener auch gyrale Schwellungen vorliegend. In der Lumbalpunktion findet sich meist eine leichte

Zellzahlerhöhung. Aktuelle Fallserien zeigen, dass auch multiple sulcale Hyperintensitäten, gyrale Schwellungen, oder eine Kombination frühe bildgebende Befunde bei CAA-RI bei Patienten darstellen können, die die derzeitigen Diagnosekriterien nicht erfüllen. (22-26)

Die iatrogene CAA ist eine relativ neu aufgetretene Form der Amyloidangiopathie, welche in den letzten acht Jahren zugenommen hat. Hierbei kommt es zur Übertragung von pathologischem beta-Amyloid, welches eine CAA verursacht. Die häufigsten Quellen einer Übertragung wurden im Rahmen eines neurochirurgischen Eingriffs in der Kindheit, im Jugendalter, oder nach Verwendung von aus Leichen gewonnenen Materials, wie z.B. eines Duragrafts, festgestellt. Die Latenzzeit zwischen Exposition und Symptombeginn beträgt ungefähr drei bis vier Jahrzehnte. Die iCAA zeigt sich oft mit intrazerebralen Blutungen, epileptischen Anfällen, sowie kognitiver Beeinträchtigung. Verglichen mit der sporadischen CAA ist die iCAA eine sehr seltene Erkrankung. (20), (21), (27), (28)

1.3.3.3 RCVS

Als zweithäufigste Ursache für kSAB ist das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom (RCVS) zu nennen. Dieses betrifft vor allem jüngere Frauen vor dem 50. Lebensjahr. Die Pathogenese des RCVS ist noch weitgehend unklar. Auslöser können z.B. Medikamente wie SSRI, Drogen, sympathomimetische Medikamente, Triptane oder Amphetamine aufgrund ihrer vasoaktiven Eigenschaften sein. Außerdem können Stress, körperliche Aktivität und Aufregung in seltenen Fällen auch mit der Auslösung eines RCVS in Verbindung stehen. (8)

1.3.3.4 PRES

Eine weitere eher seltenere Ursache ist das posteriore reversible Enzephalopathiesyndrom (PRES), welches Überlappungen mit dem RCVS aufweist. Diese Erkrankung zeigt sich in der Bildgebung typischerweise mit vasogenem Ödem betont im Parietal- und Okzipitallappen. Ätiologische Faktoren

beinhalten hypertensive Entgleisungen, Immunsuppression und Zytostatika, Autoimmunerkrankungen sowie schwangerschaftsassozierte Erkrankungen wie die (Prä-)Eklampsie. Die genaue Pathophysiologie zum PRES ist noch unklar, wobei manche Prozesse in den letzten Jahren aufgezeigt werden konnten. Aufgrund eines Blutdruckanstieges kommt es zum Ausfall der zerebralen Autoregulation. Nachfolgend kommt es zur Ausbildung eines capillary leaks, Austreten von Flüssigkeit in das umliegende Gewebe und zur Entstehung eines vasogenen Ödems. In anderen Fällen kann es zu einer toxin-vermittelten Schädigung der Blut-Hirn-Schranke und in weiterer Folge zu einem capillary leak und vasogenen Ödem kommen. Die Entstehung eines PRES ist noch nicht ausreichend geklärt. Man geht davon aus, dass es durch eine gestörte Durchblutung im Gehirn zu einem reversiblen, vasogenen Ödem kommt. Möglicherweise steht die Entstehung auch in Zusammenhang mit einem hohen Blutdruck bzw. Blutdruckschwankungen. Hier weiß man jedoch noch nicht, ob es Ursachen oder Folgen des PRES sind. (8), (38-43)

1.3.3.5 Kortikale Venenthrombosen

Auch bei kortikalen Venenthrombosen, welche häufig begleitend bei Sinusvenenthrombosen auftreten, können kSAB vorkommen. Hier sind meist jüngere Frauen betroffen. (8)

1.3.3.6 Andere

Es gibt noch viele andere Ursachen, welche eher selten sind. Hierzu zählen zum Beispiel arteriovenöse Malformationen, höchstgradige Gefäßstenosen, oder Gefäßverschlüsse mit Überlastung der Kollateralkreisläufe, Vaskulitiden, Koagulopathien, Endokarditiden, uvm. (8)

1.3.4 Lokalisation

Konvexale Subarachnoidalblutungen sind in den meisten Fällen unilateral lokalisiert. Am häufigsten sind der Sulcus centralis, der Sulcus postcentralis und der Sulcus präcentralis betroffen. Meist ist ein einzelner, selten mehrere Sulci

betroffen. Insbesondere bei okzipitalen (und frontalen) kSAB ist differentialdiagnostisch auch an Traumamechanismen zu denken. (8)

1.3.5 Klinik

Im Vergleich zur aneurysmatischen Subarachnoidalblutung, welche typischerweise mit Vernichtungskopfschmerz und Nackensteifigkeit einher geht, präsentiert sich eine kSAB häufig mit unspezifischen Symptomen. Diese umfassen oftmals unspezifische Kopfschmerzen ohne meningeale Zeichen, fokalneurologische Symptome, oder auch selten fokale oder generalisierte epileptische Anfälle. Die Symptome einer kSAB variieren je nach Ursache teils deutlich. (8), (11)

1.3.5.1 CAA

Bei CAA-assoziierten kSAB zeigen PatientInnen oft kurzzeitige sensible, motorische und/oder visuelle Auffälligkeiten, welche fälschlicherweise als TIA verkannt werden können. Diese Symptome werden im Fachjargon als transient focal neurological episodes (TFNE) bezeichnet, eine ältere Bezeichnung dafür ist „Amyloid spells“. TFNE dauern typischerweise nur für ein paar Minuten an und können auch über Tage, Wochen und Monate hinweg auftreten, in einer Häufigkeit von einigen Attacken pro Tag, bis wenigen pro Woche. Typisch für TFNE sind wechselnde, sich über den Körper ausbreitende Positivphänomene wie Parästhesien, Muskelzuckungen oder Sehstörungen. Seltener treten auch wechselnde Negativphänomene (z.B. Paresen) auf. Das Erkennen einer TFNE ist wichtig, da sie, neben fokalneurologischen Defiziten bei einer ICH, die häufigste akute klinische Erscheinungsform der CAA ist. Bei Erkennen von TFNE sollte eine weiterführende bildgebende Abklärung (CT, besser MRT des Gehirns) durchgeführt werden, um die häufig zugrundeliegende kSAB zu diagnostizieren und auch um eine Fehldiagnose einer TIA (und der damit verbundenen Einleitung einer antithrombotischen Therapie und weiterführenden Abklärung in eine falsche Richtung) zu vermeiden. (8), (31)

1.3.5.2 RCVS

PatientInnen, die aufgrund einer RCVS eine kSAB erleiden, zeigen oft einen starken Vernichtungskopfschmerz (aufgrund der Grunderkrankung). Der Kopfschmerz ist meist beidseitig lokalisiert. Gegebenenfalls können auch fokale neurologische Ausfälle beobachtet werden. Die Schmerzspitze wird in weniger als eine Minute erreicht. Die Schmerzen sind sehr stark, klingen jedoch in wenigen Stunden wieder ab. Klassisch ist der wiederkehrende Kopfschmerz in den darauffolgenden Tagen. Zwischen den Schmerzspitzen kommt es üblicherweise zu einem dumpfen, diffusen Kopfschmerz mittlerer Intensität. Kopfschmerzen werden durch Anpressen (Valsalva-Manöver), körperlicher Anstrengung und sexueller Aktivität getriggert. In 10-30% geht ein RCVS auch ohne Kopfschmerzen einher. Einige PatientInnen weisen zusätzlich einen leichten Tremor auf. Dieser ist in erster Linie durch serotonerge Aktivität bedingt. Aufgrund zerebraler Vasokonstriktion kann es anfangs zu Blutdruckschwankungen aufgrund der gestörten Autoregulation des Gehirns kommen. (8), (32-34)

Während die anfängliche Bildgebung des Gehirns oft keine Auffälligkeiten aufweist, entwickeln etwa ein Drittel bis die Hälfte Komplikationen wie konvexale Subarachnoidalblutungen, lobäre Blutungen, ischämische Schlaganfälle und reversible Ödeme. Die Vasokonstriktion entwickelt sich über Stunden bis Tage. Es beginnt meist in den distalen Arterien und breitet sich dann in die proximalen Arterien aus. Die geschätzte Inzidenz liegt bei drei pro einer Million Menschen. Verhältnis von Frauen zu Männern liegt bei 2:1. Am häufigsten tritt das RCVS in der fünften Lebensdekade auf. (32), (35-37)

1.3.5.3. PRES

Dieses Syndrom geht mit neurologischen Auffälligkeiten einher und zeigt Symptome einer Enzephalopathie. Die PatientInnen klagen demnach über Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Übelkeit und Erbrechen. Weitere klinische Symptome sind epileptische Anfälle, Sehstörungen und Gesichtsfeldausfälle, sowie motorische und sensible Ausfälle. Die Symptome können mehrere Stunden bis Tage andauern. Eine Enzephalopathie entwickelt sich bei 28-94% der

PatientInnen und reicht von leichter Verwirrung bis hin zu Stupor und Koma. Epileptische Anfälle treten meist 24-48h nach Beginn eines PRES auf. Die Kopfschmerzen sind meist dumpf und treten bei etwa der Hälfte der PatientInnen auf. PRES kann in jedem Alter auftreten. Am häufigsten sind jedoch Menschen im mittleren Alter betroffen (Altersdurchschnitt: 45 Jahre). Die Diagnose des PRES ist schwierig, da ähnliche Symptome auch bei anderen Erkrankungen auftreten können. Die Entstehung eines PRES kann mit zahlreichen Ursachen in Verbindung stehen, wie z.B. Bluthochdruck, Nierenversagen, Eklampsie, Immunsuppression etc. Diagnostisches Mittel der Wahl ist das MRT. In dieser zeigt sich ein fast symmetrisches, hemisphärisches, vasogenes Ödem, das sich auf die subkortikale weiße Substanz erstreckt und sich oft auf den kontralateralen Kortex ausdehnt. PRES und RCVS können ähnliche Symptome aufweisen und sich klinisch überlappen. (8), (38-43)

1.3.6 Diagnostik

1.3.6.1 CT

Die Computertomographie stellt im klinischen Alltag meist die primäre Diagnostik bei Verdacht auf eine (konvexale) SAB dar. Diese Untersuchung ist einfach durchführbar und liefert einen schnellen Überblick. Eine kSAB kann sich allerdings sehr subtil darstellen, weshalb Fehlbefunde (im Sinne übersehener kSAB) vorkommen können. In der Computertomografie zeigt die kSAB eine Hyperdensität in einem Sulcus, oder in mehreren angrenzenden Sulci der Großhirnrinde. (8), (44)



Abbildung 1: CCT axial nativ. Der Pfeil zeigt eine rezente kSAB im Sulcus centralis rechts

1.3.6.2 MRT

Die Magnetresonanztomografie zeigt eine sehr hohe Sensitivität für Hämosiderinablagerungen in der SWI bzw. T2*-Sequenz. Hiermit können sowohl akute als auch chronische kSAB zuverlässig dargestellt werden, wobei die chronischen Folgen von kSAB in der MRT als kortikale superfizielle Siderose dargestellt werden. Eine akute Einblutung wie bei einer kSAB zeigt sich hyperintens in der T2-FLAIR-Sequenz. Bei einer CAA findet man meist zusätzlich zu kSAB lobäre Mikroblutungen, superfizielle Siderose (als Zeichen früher abgelaufener kSAB), erweiterte perivaskuläre Räume im Centrum semiovale sowie Marklagerhyperdensitäten in der T2-FLAIR-Sequenz. (8), (45-47)

Die 2022 zuletzt geupdatedeten Boston-Kriterien v.2.0 werden weltweit zur in-vivo-Diagnostik der CAA verwendet. Die Boston-Kriterien v.2.0 berücksichtigen neue MRT-Marker der CAA, um die Sensitivität zu erhöhen, ohne ihre Spezifität zu beeinträchtigen. Ähnlich wie bei neurodegenerativen Erkrankungen ist der Referenzstandard für die CAA-Diagnose nach wie vor die histopathologische Analyse von Autopsie- oder Biopsieproben des Gehirns. Die Boston-Kriterien definieren eine wahrscheinliche CAA auf der Grundlage von klinischen und MRT-Informationen, die eine nicht-invasive In-vivo-Diagnose ermöglichen. (46), (48-50)

Boston-Kriterien (Version 2.0)

1. Eindeutige CAA

Obduktion inkl. pathologischer Untersuchung des Gehirns mit Nachweis von:

- Vorliegen einer spontanen ICH, TFNEs, cSAH oder CI/Demenz
- Schwere CAA mit Vaskulopathie
- Fehlen anderer diagnostischer Läsionen

2. Wahrscheinliche CAA mit unterstützender Pathologie

Klinische Daten und pathologisches Gewebe (evakuiertes Hämatom oder Kortikalisbiopsie) mit Nachweis von:

- Vorliegen einer spontanen ICH, TFNEs, cSAH oder CI/Demenz
- Gewisses Maß an CAA in der Probe
- Fehlen anderer diagnostischer Läsionen

3. Wahrscheinliche CAA

Klinische Daten und MRT mit Nachweis von:

- Alter ≥ 50 Jahre
- Vorliegen einer spontanen ICH, TFNEs oder CI/Demenz
- ≥ 2 der folgenden streng lobären hämorrhagischen Läsionen im T2*-gewichteten MRT, in beliebiger Kombination: ICH, CMB, cSS/cSAH

ODER

- eine lobäre hämorrhagische Läsion + ein Merkmal der weißen Substanz (schweres CSO-PVS oder WMH-MS)
- Keine tiefen hämorrhagischen Läsionen (ICH, CMB) im T2*-gewichteten MRT
- Keine andere Ursache für hämorrhagische Läsionen*
- Hämorrhagische Läsion im Kleinhirn, die weder als lobäre noch als tiefe hämorrhagische Läsion gezählt wird

4. Mögliche CAA

Klinische Daten und MRT, die Folgendes zeigen:

- Alter ≥ 50 Jahre
- Präsentation mit spontaner ICH, TFNEs oder CI/Demenz
- Keine andere Ursache für Blutung
- streng lobäre hämorrhagische Läsion im T2*-gewichteten MRT: ICH, CMB, cSS/cSAH-Fokus

ODER

- Merkmal der weißen Substanz (schweres CSO-PVS oder WMH-MS)
- Keine tiefen hämorrhagische Läsionen (ICH, CMB) im T2*-gewichteten MRT
- Fehlen anderer Ursachen für hämorrhagische Läsionen
- Hämorrhagische Läsion im Kleinhirn, die weder als lobäre noch als tiefe hämorrhagische Läsion gezählt wird. (51)

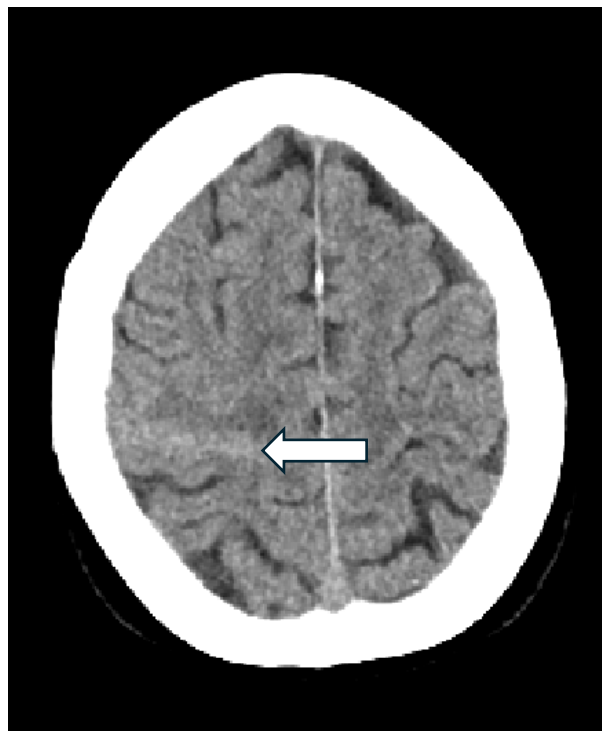


Abbildung 2: CCT nativ. Der weiße Pfeil zeigt eine sAB im Sulcus centralis rechts.

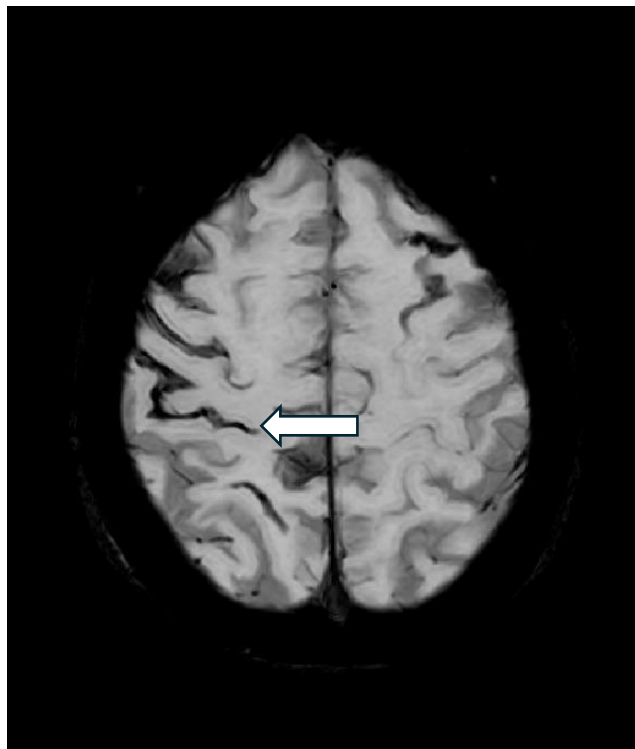


Abbildung 3: MRT SWI. Der weiße Pfeil zeigt eine superfizielle Siderose, u.a. im Sulcus centralis rechts.

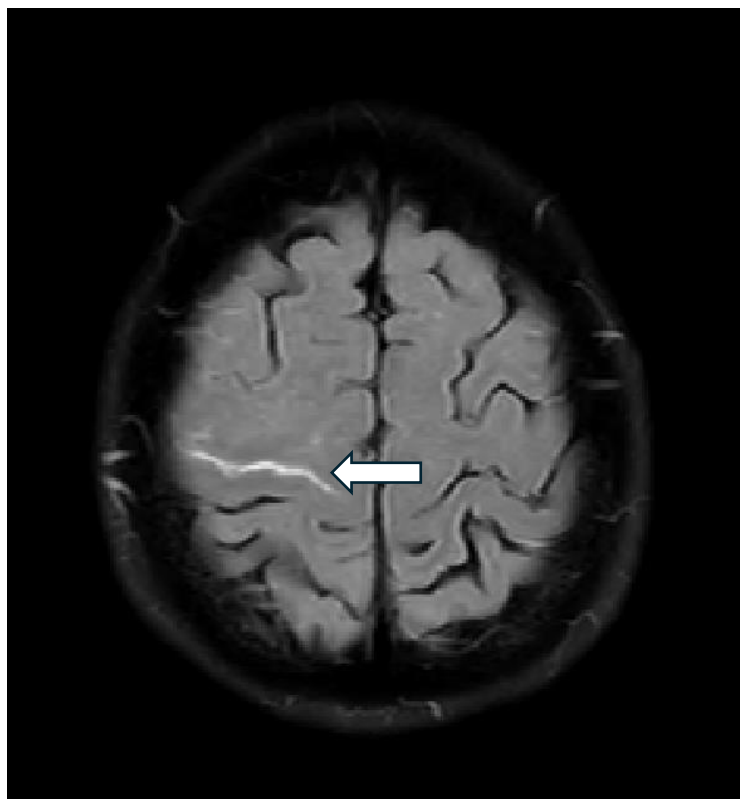


Abbildung 4: MRT FLAIR. Der weiße Pfeil zeigt eine hyperintens dargestellte kSAB im Sulcus centralis rechts.

1.3.6.3 CT-Angiographie

Die CT-Angiografie (CTA) ist ein kontrastmittelgestütztes, diagnostisches Verfahren zur Darstellung der Blutgefäße, welches eine hohe Sensitivität für Gefäßpathologien, wie Stenosen der zerebralen Arterien, aufweist. Eine CTA ist obligat, sollte ein Verdacht auf eine aneurysmatische SAB bestehen. Weiters kann eine CTA auch in der Diagnose von Vasospasmen bei V.a. RCVS hilfreich sein und venöse Sequenzen können die Diagnose von zerebralen Sinusvenenthrombosen ermöglichen.

1.3.6.4 MR-Angiographie

Eine Magnetresonanz-Angiografie (MRA) ist ebenfalls ein diagnostisches Verfahren zur Darstellung von Blutgefäßen. Sie wird in Kontext mit einer kSAB weitestgehend bei den gleichen Indikationen angewendet, wofür auch die CTA angewendet wird. (8), (33), (44), (52), (53)

1.3.6.5 Digitale Subtraktionsangiografie (DSA)

Die digitale Subtraktionsangiografie ist eine invasive und sehr sensitive Möglichkeit, zerebrale Blutgefäße darzustellen. Die Methode ist genauer als eine CTA oder MRA, da man die Möglichkeit hat, umliegendes Gewebe zu entfernen (subtrahieren) und somit die Gefäße noch klarer darstellen kann. (8), (33), (44), (52), (53), (47)

Bei dieser Untersuchung werden die PatientInnen in der Regel durchgehend mittels Pulsoxymeter, nicht-invasiver Blutdruckmessung und EKG überwacht. Bei dieser Untersuchung wird die eine Katheterschleuse in die A.femoralis eingebracht. Über diese Schleuse können Katheter, Drähte, oder jegliche andere Instrumente in ein Blutgefäß eingebracht werden. Als Alternative zur A. femoralis kann auch die A. radialis als Zugangsweg genutzt werden. Die DSA bringt ein Komplikationsrisiko mit sich. Es kann selten zu thromboembolischen Geschehen im Gehirn kommen, welche in manchen Fällen zu bleibenden neurologischen Defiziten führen kann. Weitere mögliche Komplikationen sind z.B. iatrogene arterielle Gefäßdissektionen in Zielgefäßen, Hämatome an der Punktionsstelle,

sowie ein Pseudoaneurysma des punktierten Gefäßes und allergische Reaktionen auf Kontrastmittel. (8), (33), (44), (52), (53)

1.3.6.6 Lumbalpunktion

Eine Lumbalpunktion wird üblicherweise bei PatientInnen mit Donnerschlagkopfschmerzen angewendet, wenn ein klinischer Verdacht auf eine SAB vorliegt, die zerebrale Bildgebung (meist CT) diese aber nicht bestätigt. In der Lumbalpunktion kann man (je nach Blutungsstadium) eine große Anzahl von Erythrozyten und xanthochromen Liquor darstellen.

Bei PatientInnen mit einer kSAB ist eine Lumbalpunktion im Normalfall nicht sinnvoll. Sie kann bei Verdacht auf ein immunologisches Geschehen in Einzelfällen indiziert sein. (8), (44)

1.3.7 Therapie

Mit der Therapie bei der kSAB wird versucht, weitere Schäden und Komplikationen zu minimieren, mögliche Auslöser und Ursachen zu beheben, sowie das Ausbreiten der Blutung und das Wiederauftreten bzw. Neuauftreten einer Blutung zu verhindern. Bei einer kSAB ist eine stationäre Aufnahme von PatientInnen zur Abklärung der zugrundeliegenden Ursachen meist indiziert. Je nach klinischem Zustand und Verlauf kann auch eine kurzzeitige Überwachung z.B. auf einer Stroke Unit indiziert sein. Beim (seltenem) Vorliegen symptomatischer epileptischer Frühfälle kann eine zumindest kurzzeitige antikonvulsive Therapie indiziert sein. (8)

1.3.7.1 Antihypertensiva

Es gibt wenige Daten zu antihypertensiver Therapie bei PatientInnen mit kSAB. Allgemein werden frühe Blutdruckziele wie bei intrazerebralen Blutungen empfohlen (<140 mmHg systolisch). Da insbesondere bei einer zugrundeliegenden CAA intrazerebrale Blutungen auch in der Frühphase auftreten können, ist gerade bei solchen PatientInnen eine engmaschige Blutdruckkontrolle empfohlen. (54)

Gerade bei einem zugrundeliegenden PRES sollte der Blutdruck zeitnah normalisiert werden, bei einem RCVS werden Kalziumkanalblocker wie Nimodipin verwendet, um eine Vasodilatation zu erreichen. (8)

1.3.7.2 Antikoagulation

Von einer Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung, sollte man bei einer suszipierten oder diagnostizierten akuten kSAB Abstand nehmen. Die Ausnahme ist hierbei eine zugrundeliegende zerebrale Sinusvenenthrombose, bei welche die Einleitung einer Antikoagulation (meist mittels niedermolekularem Heparins) indiziert ist.

Eine bestehende Antikoagulation ist zumindest in der Akutphase abzusetzen. Langfristig sollte je nach Mechanismus der kSAB und Thromboembolierisiko in einer Nutzen-Risiko-Analyse Entscheidungen über die Wiedereinleitung einer oralen Antikoagulation getroffen werden, wobei bei Vorhofflimmerarrhythmie auch ein Vorhofohrverschluss eine mögliche therapeutische Option darstellt. (55)

PatientInnen mit einer CAA entzündlicher Genese (CAA-RI) profitieren von einer raschen Gabe von intravenösen Kortikosteroiden. (8), (56), (57)

1.3.8 Prognose

Die Prognose hängt maßgeblich von der Ätiologie der kSAB ab. PatientInnen mit einem RCVS haben prinzipiell eine günstige Prognose. Selten persistieren beim RCVS die Kopfschmerzen über einige Wochen, auch persistierende neurologische Defizite, wie z.B. Paresen sind möglich. Es besteht bei der RCVS potenziell die Möglichkeit einer neuerlichen Blutung, aber wenn die auslösenden Faktoren behandelt werden, ist dieses Risiko gering. (8)

PatientInnen mit einer zerebralen Venenthrombose haben in den meisten Fällen einen guten Outcome, wenn sie rasch antikoaguliert werden. Eine große Blutung oder ein großes Ödem erhöht das Risiko von weiteren Komplikationen und schlechten funktionellen Outcomes. (8)

PatientInnen mit CAA als Ursache einer kSAB haben gerade im Langzeitverlauf erhöhtes Risiko für eine intrazerebrale Blutung, sowie auch eines ischämischen Schlaganfalls. Hierzu sind therapeutische Konzepte (insbesondere bei gleichzeitig bestehenden Indikationen für eine Thrombozytenfunktionshemmung oder Antikoagulation) noch nicht völlig geklärt, wobei eine gute Blutdruckeinstellung vorteilhaft sein dürfte. (8)

PatientInnen mit CAA-RI müssen in engen Abständen beobachtet werden, da eine relevante Anzahl betroffener Personen innerhalb von zwei Jahren wiederkehrende inflammatorische Episoden erlitten. Die oralen Glukokortikoide müssen daher langsam ausgeschlichen werden. Im weiteren Verlauf können regelmäßige MRT-Kontrollen zum Monitoring erfolgen. (8)

1.4 Fallbeispiel

Zum leichteren Verständnis werden ich im folgenden Abschnitt die konvexale Subarachnoidalblutung anhand eines Beispiels genauer erklären. Dazu dient ein Fall aus der klinischen Abteilung für Neurologie der Universitätsklinik in Graz.

Ein 79-jähriger Patient kam mit der Rettung in Begleitung seiner Frau in die neurologische Notaufnahme. Er klagte über rezidivierende Zuckungen und wandernde Gefühlsstörungen des linken Armes. Diese Symptome dauerten für ca. 10 Minuten an und verschwanden dann jeweils wieder. Kopfschmerzen, Sprachstörungen oder ein generalisiert tonisch-klonischer Anfall, sowie motorische Ausfälle oder Sehstörungen konnten anamnestisch nicht erhoben werden. Als Vorerkrankungen bekannt waren ein arterieller Hypertonus, eine Hyperlipidämie, eine höhergradige ACI-Stenose, DM II, eine paVK, sowie Z.n. Kolektomie bei Adenokarzinom. Der Patient nahm aufgrund dessen u.a. Thrombo-ASS ein.

Es wurde ein natives CT des Gehirnschädels durchgeführt, in welchem eine konvexale Subarachnoidalblutung nachgewiesen wurde. (Abb. 3)



Abbildung 5: Natives CCT. Der weiße Pfeil zeigt eine kSAB im Sulcus centralis rechts.

Der Patient wurde stationär aufgenommen. Am Folgetag wurde ein MRT des Gehirnschädels durchgeführt (Abb. 4).

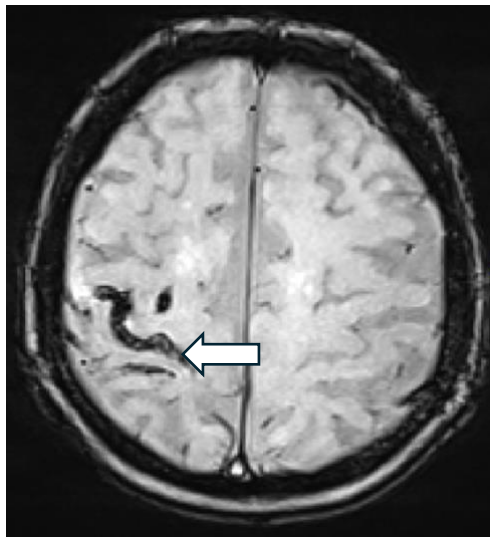


Abbildung 6: MRT SWI des Gehirnschädels. Der weiße Pfeil zeigt die kSAB.

Abb. 3 zeigt das native CCT. Hier kann eine konvexale SAB im Sulcus centralis rechts erkannt werden. Ansonsten zeigt sich das CCT ohne weitere Auffälligkeiten.

Im MRT in der Abb. 4 konnte eine konvexale SAB im Sulcus centralis rechts sowie kortikale superfizielle Siderose in multiplen weiteren Sulci nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigten sich im MRT fleckförmig konfluierende Marklagerläsionen in beiden Großhirnhemisphären.

Der neurosonografische Befund zeigte eine 60%ige ACI-Abgangsstenose links, sowie eine 30%ige Reststenose der ACI rechts nach TEA. Außerdem fanden sich multiple Plaques in der Arteria carotis externa und interna links.

Außerdem wurde ein EEG und ein Langzeit-EEG durchgeführt. Diese waren frei von epileptischen Potentialen.

Aufgrund der kSAB wurde Thrombo-ASS vorerst pausiert. Klinisch äußerte sich die Blutung in Form von TFNE wie in der Anamnese beschrieben, die klinische (zunächst rezidivierend auftretende) Symptomatik sistierte im Verlauf einiger Tage. Die zugrundeliegende Ursache bei diesem Patienten war eine CAA, welche durch typische MRT-Veränderungen diagnostiziert wurde. Der Patient konnte bei unkompliziertem Verlauf nach Hause entlassen werden, weitere klinische und bildgebende Verlaufskontrollen wurden in der Schlaganfallambulanz durchgeführt, da bei zugrundeliegender CAA (wie beschrieben) ein eklatantes Risiko zukünftiger intrazerebraler Blutungen besteht.

2 Material und Methoden

2.1 Studienkohorte

Basierend auf elektronischen Patientenakten wurden alle PatientInnen erfasst, welche zwischen 2008 und 2023 aufgrund einer Subarachnoidalblutung an der Universitätsklinik für Neurologie stationär behandelt wurden. Die Suche nach diesen PatientInnen basierte auf einer Kombination von Freitextsuche in den

Diagnosen und ICD-10 Codierungen. In einer bereits abgeschlossenen retrospektiven Studie im Rahmen einer vorangegangenen Diplomarbeit erfolgte bereits eine erste Differenzierung zwischen unterschiedlichen Formen der Subarachnoidalblutung.

In dieser Arbeit wurden schließlich alle PatientInnen eingeschlossen, welche zwischen 01.01.2008 und 31.12.2023 aufgrund einer konvexalen Subarachnoidalblutung an der Universitätsklinik für Neurologie am LKH Univ. Klinikum Graz stationär aufgenommen und behandelt wurden. Eingeschlossen wurden PatientInnen ab 18 Jahren, bei denen die konvexale SAB mittels CT oder MRT gesichert wurde. Diese konvexale SAB muss spontan (atraumatisch, nicht-aneurysmatisch) aufgetreten sein.

Die Ausschlusskriterien waren:

- Minderjährigkeit
- Traumatische Subarachnoidalblutung
- Aneurysmatische Subarachnoidalblutung
- Subarachnoidalblutung mit Blutansammlung in den basalen Zisternen
- Intrazerebrale Blutung

Von den gesamt 98 PatientInnen, die in der ursprünglichen Kohorte untersucht wurden, konnten mit den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien 64 PatientInnen in die finale Studienkohorte im Rahmen dieser Diplomarbeit eingeschlossen werden.

Zusätzlich wurde erhoben, ob PatientInnen bereits eine vorangegangene ICH, oder einen ischämischen Stroke hatten. Außerdem wurden weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie arterieller Hypertonus, Nikotinabusus und Diabetes, sowie Alkohol- und Drogenabusus, Demenz, Leber- und Nierenvorerkrankungen untersucht.

Mit Hilfe des Krankenhausinformationssystems openMEDocs wurde eine retrospektive Datenerhebung bei den inkludierten PatientInnen durchgeführt. Zusätzlich zum openMEDocs System wurde das PACS (Bildarchivierungs- und Kommunikationssystem) für die bildgebende Diagnostik verwendet, um relevante

CT- und MRT-Bilder auszuwerten.

2.2 Studiendesign und Datenerhebung

Das Studiendesign dieser Diplomarbeit ist eine retrospektive Kohortenstudie.

In der Diplomarbeit wurden folgende Daten aus dem Krankenhausinformationssystem MEDocs erfasst:

- Zeitpunkt der Erstvorstellung
- Dauer des stationären Aufenthaltes
- Geburtsdatum
- Haupt- und Nebendiagnosen bei Aufnahme
- Relevante Vorerkrankungen
- Symptome bei Aufnahme
- Eigenmedikation
- Blutdruck in der Notaufnahme
- Durchgeführte bildgebende Verfahren
- Rezidivereignisse
- Todesursache (wenn vorhanden)
- Anzahl und Lokalisation des/der betroffenen Sulcus/Sulci
- Ätiologie der Subarachnoidalblutung

Bei den Rezidivereignissen wurde das Hauptaugenmerk auf zerebrovaskuläre Ereignisse (intrazerebrale Blutungen, Ischämische Schlaganfälle) sowie epileptische Anfälle gelegt.

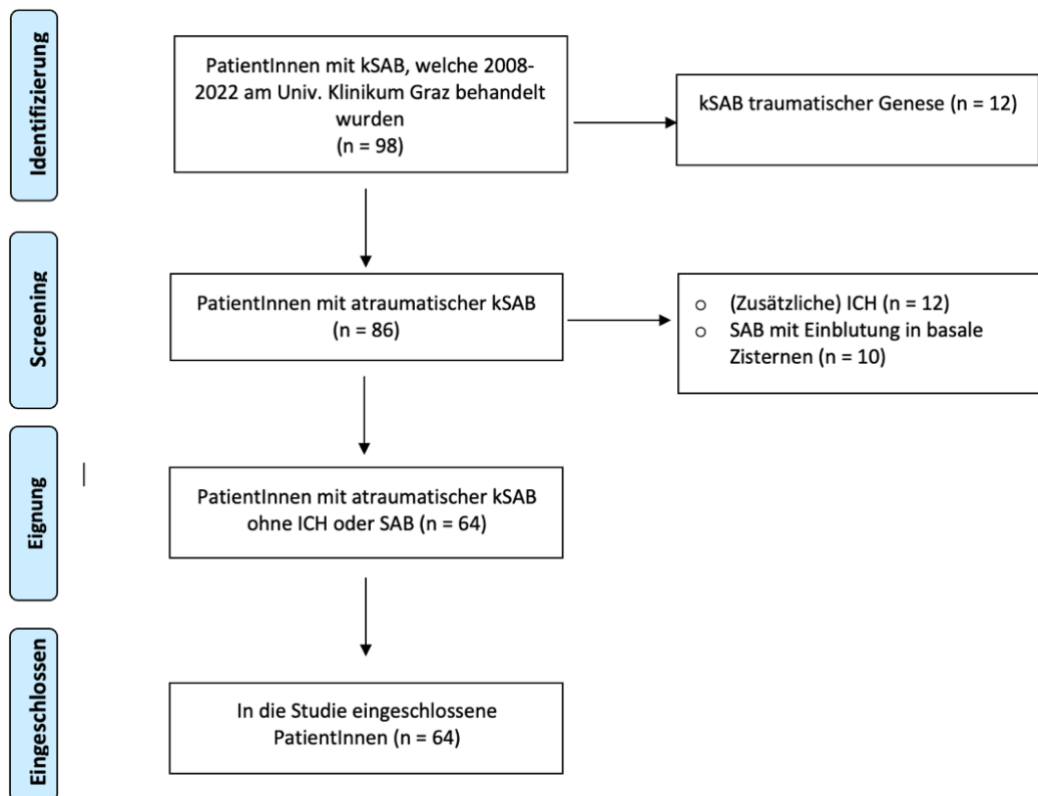


Tabelle 1: Flowchart mit Übersicht über ein- bzw. ausgeschlossene PatientInnen

Die Durchführung dieser Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt. Eine individuelle Einwilligung der PatientInnen war nicht notwendig, da es sich um eine retrospektive Kohortenstudie handelte.

Die Erhebung von relevanten Ereignissen im Beobachtungszeitraum erfolgte elektronisch mit Daten aus openMEDocs (welches alle steirischen Akutkrankenhäuser mit neurologischer Versorgung umfasst) vom Tag der Aufnahme bis zum 31.12.2023. In diesen Daten wurden vor allem vaskuläre Rezidivereignisse, klinische Nachsorge sowie die Mortalität (inkl. Todesursachen) beleuchtet.

2.3 Statistische Auswertung

Die Statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm „SPSS“. In der deskriptiven Statistik werden Werte wie Standardabweichung und Mittelwert berechnet, sowie Prozentanteile und numerische Werte angegeben.

Das Hauptaugenmerk in dieser Arbeit wird auf die Rezidivereignisse, vor allem intrazerebrale Blutungen im Beobachtungszeitraum und die Prognose der stattgehabten konvexalen SAB gelegt. Dabei wurden auch Risikofaktoren, welche zum Auftreten einer kSAB beitragen und die Ätiologie von kSAB als mögliche Prädiktoren für Rezidivereignisse untersucht. Hierfür wurden Cox Regression zur statistischen Auswertung sowie Kaplan-Meier-Kurven zur Visualisierung verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Von den ursprünglichen 98 PatientInnen, konnten nach Anwendung der oben beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien 64 PatientInnen in die Studie eingeschlossen werden. Davon waren 24 Männer (37,5%) und 40 Frauen (62,5%). Der jüngste Patient war ein 27-jähriger Mann, die älteste Patientin war eine 88-jährige Frau. Das durchschnittliche Alter bei Aufnahme betrug 68,5 Jahre. Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer war 13,3 Tage. Die Symptome bei Vorstellung in der Notaufnahme waren Cephalaea (43,8%), Hemihypästhesien, Zuckungen, Hemiparesen, Parästhesien und Bewusstseinsstörungen. Zusätzlich zeigten einige PatientInnen initial auch andere Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Dyspnoe, Seh- und Sprachstörungen.

Symptome bei Aufnahme	PatientInnenanzahl	Prozent
Cephalea	28	43,8%
Hemihypästhesie	14	21,9%
Seh-/Sprachstörung	13	20,3%
Hemiparese	12	18,8%
Parästhesie	11	17,2%
Schwindel	9	14,1%
Übelkeit/Erbrechen	8	12,5%
Bewusstseinseintrübung	7	10,9%
Zuckungen	6	9,4%
Andere	5	7,8%

Tabelle 3: Akutsymptomatik konvexaler SAB bei Aufnahme

Weiters wurden Vorerkrankungen und mögliche Risikofaktoren erhoben. Die häufigsten Risikofaktoren waren die arterielle Hypertonie (57,8%), gefolgt von Krebserkrankungen (darunter Mamma-, Prostata-, Bronchial- und Pankreaskopfkarzinome) und Diabetes (siehe Tabelle 3).

Vorerkrankungen	PatientInnen	Prozent
Art. Hypertonus	37	57,8%
Karzinom	11	17,2%
Diabetes	10	15,6%
Z.n. intrazerebraler Blutung	6	9,4%
Z.n. ischämischem Schlaganfall	6	9,4%

Tabelle 4: Relevante Vorerkrankungen in der Studienkohorte

Der Blutdruck wurde bei der Vorstellung in der Notaufnahme erhoben. Dabei zeigten sich fast alle PatientInnen hochnormal bis leicht erhöht. Vier PatientInnen hatten zum Zeitpunkt der Vorstellung hypertensive Entgleisungen mit systolischen Blutdruckwerten von > 200mmHg.

Von den 64 PatientInnen waren 15 PatientInnen (23,4%) mit Thrombozytenaggregationshemmern vorbehandelt. 13 PatientInnen (20,3%) nahmen eine orale Antikoagulation ein.

Die Abklärung mittels bildgebender Verfahren erfolgte mittels Neurosonografie, CT, CTA, MRT, MRA und/oder DSA. Dabei wurde ein CT bei 63 PatientInnen (98,4%) durchgeführt, ein MRT bei 57 PatientInnen (89,1%). Bei 56 PatientInnen (87,5%) wurde zumindest eine Form einer Angiografie durchgeführt. Bei einem Großteil der PatientInnen war ein einzelner Sulcus von der kSAB betroffen. Fünf PatientInnen hatten zwei betroffene und ein Patient hatte mehrere betroffenen Sulci. Die häufigsten Lokalisationen waren der Sulcus centralis und der Sulcus präcentralis.

Die häufigste Ätiologie der kSAB in unserer Studienkohorte war mit 64,1% die zerebrale Amyloidangiopathie, welche in den allermeisten Fällen per MRT nachgewiesen werden konnte und gehäuft bei älteren PatientInnen vorlag. Die zweithäufigste Ursache ist das RCVS (9,4%), welche sich hauptsächlich bei jüngeren Frauen zeigte. Weitere erhobene Ursachen in der Studienkohorte waren ein Hyperperfusionssyndrom (nach Karotis-Thrombendarteriektomie oder Stentimplantation, 7,8%), hochgradige Stenosen der großen hirnzuführenden Arterien (A. carotis interna, 6,3%), das PRES (3,1%) und zerebrale Sinusvenenthrombosen (1,6%). Bei einem kleinen Anteil konnte die Ätiologie nicht geklärt werden (7,8%).

Ätiologie	PatientInnen	Prozent
Zerebrale Amyloidangiopathie	41	64,1%
RCVS	6	9,4%
Unklar	5	7,8%
Hyperperfusionssyndrom	5	7,8%
ACI-Stenose	4	6,3%
PRES	2	3,1%
Sinusvenenthrombose	1	1,6%

Tabelle 5: Verteilung der Ätiologie in der Studienkohorte

3.2 Ereignisse im Beobachtungszeitraum

Von den 64 PatientInnen sind im Beobachtungszeitraum acht PatientInnen verstorben. Die Todesursachen waren intrazerebrale Blutungen, Sepsis, COVID19, Multiorganversagen, hohes Alter und Multimorbidität, sowie Neoplasien. Der Beobachtungszeitraum begann mit dem Aufnahmedatum und endete mit dem 31.12.2023. Der Median betrug dieser 7,2 Jahre (IQR: 4,5 Jahre).

Von den 64 PatientInnen zeigten zwölf PatientInnen (18,8%) im Beobachtungszeitraum eine intrazerebrale Blutung. Diese trat im Median nach sieben Monaten auf, acht von zwölf PatientInnen erlitten innerhalb des ersten Jahres nach kSAB eine intrazerebrale Blutung. Vier PatientInnen erlitten im Beobachtungszeitraum mehrere intrazerebrale Blutungen. Drei der zwölf PatientInnen (16,7%) sind an den direkten Folgen von intrazerebralen Blutungen innerhalb weniger Tage verstorben.

Wichtig zu erwähnen ist, dass alle zwölf PatientInnen mit intrazerebraler Blutung im Beobachtungszeitraum als Ursache für die kSAB eine zugrundeliegende zerebrale Amyloidangiopathie hatten.

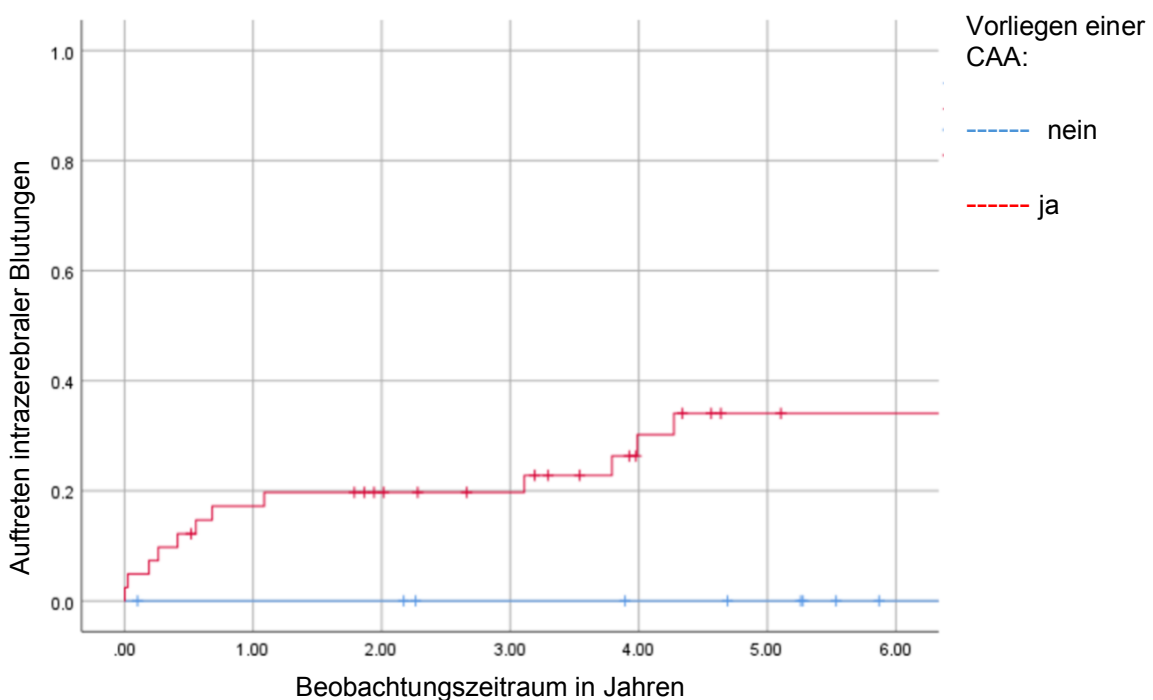


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve Auftreten Intrazerebraler Blutungen im Beobachtungszeitraum

Von den untersuchten PatientInnen erlitten acht PatientInnen (12,5%) im Beobachtungszeitraum einen epileptischen Anfall. Ob es sich hierbei um eine symptomatische Epilepsie handelt, konnte aus den vorliegenden Daten nicht ausreichend erhoben werden.

Sechs PatientInnen (9,4%) erlitten im Beobachtungszeitraum einen ischämischen Schlaganfall, drei (4,7%) eine andere (periphere) arterielle Embolie und einer eine PAE (1,6%).

4 Diskussion

Auch wenn aus der bestehenden Literatur hervorgeht, dass die konvexale SAB eher die „gutartige“ Form der Subarachnoidalblutung darstellt, konnte in unseren Daten gezeigt werden, dass PatientInnen mit einer kSAB auch schwerwiegende Komplikationen erleiden können. Insbesondere kommt es zu häufigem Auftreten vaskulärer Ereignisse im Verlauf, vor allem zu intrazerebralen Blutungen. Dies betraf knapp 20% aller PatientInnen mit CAA-assoziierten kSAB, wobei das Risiko für ICH insbesondere im ersten Jahr nach der kSAB deutlich erhöht war.

Verglichen zu den Studien von Beitzke et.al. aus dem Jahre 2011 und Wilson et.al. von 2017 konnte auch in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die kSAB aufgrund einer CAA eine signifikante Wahrscheinlichkeit birgt, eine sekundäre ICH zu erleiden. In der Studie von Wilson et.al. aus dem Jahre 2017 wurden 20 PatientInnen untersucht, die zwischen 2011 und 2016 mit einer kSAB aufgrund einer CAA vorstellig wurden. In einem Beobachtungszeitraum von 19 Monaten erlitten zwei eine ICH, eine Rate ähnlich wie in unserer Studienkohorte. (58)

In unserer Kohorte war in den meisten Fällen (insbesondere bei älteren PatientInnen >60a) eine CAA für die kSAB als ursächlich zu sein (64,1%). Hierbei ist auch zu erwähnen, dass eine kSAB häufig eine erste Manifestation einer CAA darstellt und somit auch als mögliches Warnsignal hinsichtlich des Auftretens von ICH und weiteren hämorrhagischen Ereignissen im weiteren Verlauf dienen kann. Eine kSAB bei bestehender CAA präsentiert sich meistens klinisch mit TFNE,

welche klinisch die Diagnose einer CAA-assoziierten kSAB oftmals leicht machen. Eine TFNE zeigt sich mit wandernden neurologischen Ausfällen, welche meist wenige Minuten andauern und über längere Zeiträume (Tage, Woche, manchmal Monate) rezidivierend auftreten. Eine fälschliche Zuordnung als TIA ist allerdings im klinischen Alltag recht häufig und konnte auch in der Studienpopulation häufig gesehen werden. Die Diagnostik der Wahl stellt die MRT des Gehirns dar.

In dieser Kohortenstudie zeigte ein Großteil der Betroffenen, bei denen eine CAA als Ursache identifiziert werden konnte, eine solche TFNE. Das RCVS, welches im Gegensatz zur CAA die häufigste Ursache im jüngeren Erwachsenenalter darstellt, zeigt sich meist mit plötzlichen, starken Kopfschmerzen. In der Studie von Khurram et.al. aus dem Jahre 2014 wurden 40% der kSAB auf eine CAA und 17% auf ein RCVS zurückgeführt. Ein potenzieller Unterschied in der Epidemiologie muss hier allerdings berücksichtigt werden, da die Studie von Khurram et.al. PatientInnen im Süden Australiens zwischen 2005 und 2011 durchgeführt wurde und diagnostische Methoden sich seitdem weiterentwickelten. In unserer Kohorte zeigte sich ein höherer Anteil von CAA-assoziierten kSAB, welche ohne die Bildgebung mit MRT häufig ätiologisch nicht korrekt zugeordnet werden können. (59)

4.1 Stärken und Limitationen

Die größte Stärke dieser Arbeit ist der definierte Zeitraum zwischen 2008 und 2023. Dies entspricht einer Zeitspanne von 15 Jahren und bietet mit einer langen medianen Beobachtungszeit von sieben Jahren eine gute Grundlage für eine Arbeit wie diese, um ein breites Spektrum von kSAB zu differenzieren und mögliche vaskuläre Rezidiverkrankungen umfassend erfassen zu können. Die Nutzung der ausführlichen elektronischen Dokumentation erlaubte eine gute Zuordnung möglicher Ursachen von kSAB.

Neben den Stärken dieser Arbeit gibt es auch Schwächen bzw. Limitationen. Die Anzahl der eingeschlossenen PatientInnen ist mit 64 moderat, die Häufigkeit anderer Ätiologien abseits der CAA in der Kohorte gering. Eine weitere Schwäche dieser Arbeit stellt die retrospektive Beschränkung der elektronischen

Datenerhebung auf Krankenhäuser der KAGes in der Steiermark dar. Obwohl hier alle neurologischen und beinahe alle internistischen Akutkrankenhäuser bzw. Akutabteilungen erfasst sind, ist es möglich, dass vaskuläre Ereignisse im Beobachtungszeitraum damit nicht erkannt wurden, wenn diese beispielsweise in einem anderen Bundesland behandelt wurden. Teils konnten damit auch Befunde in der initialen Abklärung nicht erhoben werden, wenn diese extern erfolgten. Ein potenzieller Selektionsbias ergibt sich aus dem unizentrischen Setting eines tertiärversorgenden Universitätsklinikums.

Eine weitere Schwäche dieser Arbeit ist die wechselnde Qualität der Dokumentation. Die Studie inkludierte PatientInnen von 2008 bis 2023 ein. Die Qualität der Versorgung, Abklärung und Dokumentation hat sich im Beobachtungszeitraum spürbar verbessert. Beispielsweise wurden cMRT zu Beginn des Beobachtungszeitraumes seltener durchgeführt und die Qualität der MRT-Untersuchungen besserte sich mit den Jahren (z.B. Nutzung von SWI- statt T2*-Sequenzen). Dadurch hat sich die Erkennung von kSAB und zu Zuordnung zu entsprechenden Ätiologien in der näheren Vergangenheit verbessert. Es ist möglich, dass die Veränderungen in Dokumentation und Abklärung im langen Beobachtungszeitraum zu einer möglichen Schwäche in der korrekten Zuordnung geführt haben.

Basierend auf dem retrospektiven Setting konnten keine funktionellen oder patientenzentrierten Outcomes erhoben werden, was eine weitere Limitation dieser Arbeit darstellt.

4.2 Resümee

Die kSAB ist eine eher seltene und vielfach missverstandene Erkrankung. Zusammenfassend kann dargestellt werden, dass die ätiologische Zuordnung einer kSAB von großem klinischem Wert ist. Auch wenn die kSAB selbst in der Regel mit milden bis moderaten Symptomen und einem geringen Komplikationsrisiko einhergeht, kann die zugrundeliegende Ätiologie zu erheblichen Folgen führen. Dies ist insbesondere bei der CAA der Fall, welche als häufigste Ätiologie mit einer hohen Rate von intrazerebralen Blutungen im

weiteren Verlauf einhergeht. Aber auch das RCVS oder andere seltenere Ätiologien (wie Reperfusionssyndrome, Sinusvenenthrombosen oder hochgradige Stenosen hirnzuführender Arterien) erfordern eine rasche Diagnostik und eine gezielte Behandlung.

Literaturverzeichnis

1. Trepel M, Mayer-Fally E. Neuroanatomie. Strukt Funkt. 2017;18(7):30021–7.
2. Maillot C. Gehirn und Rückenmark: ein Atlas der makroskopischen Anatomie des Zentralnervensystems. Springer-Verlag; 2013.
3. Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M. Duale Reihe Neurologie. Georg Thieme Verlag; 2013.
4. Sehba FA, Hou J, Pluta RM, Zhang JH. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. Prog Neurobiol. 2012;97(1):14–37.
5. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. Crit Care. 2016;20:1–12.
6. Kumar S, Goddeau RP, Selim MH, Thomas A, Schlaug G, Alhazzani A, u. a. Atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage. 2010;
7. Patel KC, Finelli PF. Nonaneurysmal convexity subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2006;4(3):229–33.
8. Ly JV, Ma H, Shaloo S, Clissold B, Phan T. Convexity subarachnoid haemorrhage: a practical guide. Pract Neurol. Oktober 2023;23(5):368–75.
9. Yamada M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging concepts. J Stroke. 2015;17(1):17.
10. Biffi A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. J Clin Neurol Seoul Korea. 2011;7(1):1.
11. Refai D, Botros JA, Strom RG, Derdeyn CP, Sharma A, Zipfel GJ. Spontaneous isolated convexity subarachnoid hemorrhage: presentation, radiological findings, differential diagnosis, and clinical course. J Neurosurg. Dezember 2008;109(6):1034–41.
12. Izenberg A, Aviv RI, Demaerschalk BM, Dodick DW, Hopyan J, Black SE, u. a. Crescendo transient Aura attacks: a transient ischemic attack mimic caused by focal subarachnoid hemorrhage. Stroke. Dezember 2009;40(12):3725–9.
13. Herzig MC, Van Nostrand WE, Jucker M. Mechanism of cerebral β -amyloid angiopathy: murine and cellular models. Brain Pathol. 2006;16(1):40–54.
14. Chatterjee P, Tegg M, Pedrini S, Fagan AM, Xiong C, Singh AK, u. a. Plasma amyloid-beta levels in a pre-symptomatic dutch-type hereditary cerebral

amyloid angiopathy pedigree: a cross-sectional and longitudinal investigation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):2931.

15. McCreary CR, Beaudin AE, Subotic A, Zwiers AM, Alvarez A, Charlton A, u. a. Cross-sectional and longitudinal differences in peak skeletonized white matter mean diffusivity in cerebral amyloid angiopathy. *NeuroImage Clin.* 2020;27:102280.
16. Gokcal E, Horn MJ, van Veluw SJ, Frau-Pascual A, Das AS, Pasi M, u. a. Lacunes, microinfarcts, and vascular dysfunction in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2021;96(12):e1646–54.
17. Reijmer YD, Fotiadis P, Martinez-Ramirez S, Salat DH, Schultz A, Shoamanesh A, u. a. Structural network alterations and neurological dysfunction in cerebral amyloid angiopathy. *Brain.* 2015;138(1):179–88.
18. van den Brink H, Zwiers A, Switzer AR, Charlton A, McCreary CR, Goodyear BG, u. a. Cortical microinfarcts on 3T magnetic resonance imaging in cerebral amyloid angiopathy: relations with other magnetic resonance imaging markers of cerebral amyloid angiopathy and cognition. *Stroke.* 2018;49(8):1899–905.
19. Greenberg SM, Nandigam RK, Delgado P, Betensky RA, Rosand J, Viswanathan A, u. a. Microbleeds versus macrobleeds: evidence for distinct entities. *Stroke.* 2009;40(7):2382–6.
20. Pasi M, Marini S, Morotti A, Boulouis G, Xiong L, Charidimou A, u. a. Cerebellar hematoma location: implications for the underlying microangiopathy. *Stroke.* 2018;49(1):207–10.
21. Koemans EA, van Etten ES, van Opstal AM, Labadie G, Terwindt GM, Wermer MJ, u. a. Innovative magnetic resonance imaging markers of hereditary cerebral amyloid angiopathy at 7 tesla. *Stroke.* 2018;49(6):1518–20.
22. Caldas AC, Silva C, Albuquerque L, Pimentel J, Silva V, Ferro JM. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: report of 3 cases and systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(9):2039–48.
23. Corovic A, Kelly S, Markus HS. Cerebral amyloid angiopathy associated with inflammation: a systematic review of clinical and imaging features and outcome. *Int J Stroke.* 2018;13(3):257–67.
24. Theodorou A, Palaiodimou L, Malhotra K, Zompola C, Katsanos AH, Shoamanesh A, u. a. Clinical, neuroimaging, and genetic markers in cerebral

amyloid angiopathy-related inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2023;54(1):178–88.

25. Panteleienko L, Banerjee G, Mallon DH, Harvey V, Oliver R, Hotton G, u. a. Sulcal Hyperintensity as an Early Imaging Finding in Cerebral Amyloid Angiopathy–Related Inflammation. *Neurology*. 2024;103(12):e210084.
26. Theodorou A, Tsibonakis A, Pateras IS, Kaloudi G, Bakola E, Chondrogianni M, u. a. Multiple cerebral microinfarcts: an uncommon presentation of Cerebral Amyloid Angiopathy-related inflammation. *Neurol Res Pract*. 2023;5(1):28.
27. Banerjee G, Samra K, Adams ME, Jaunmuktane Z, Parry-Jones AR, Grieve J, u. a. Iatrogenic cerebral amyloid angiopathy: an emerging clinical phenomenon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(7):693–700.
28. Kaushik K, Van Etten ES, Siegerink B, Kappelle LJ, Lemstra AW, Schreuder FH, u. a. Iatrogenic cerebral amyloid angiopathy post neurosurgery: frequency, clinical profile, radiological features, and outcome. *Stroke*. 2023;54(5):1214–23.
29. Banerjee G, Adams ME, Jaunmuktane Z, Alistair Lammie G, Turner B, Wani M, u. a. Early onset cerebral amyloid angiopathy following childhood exposure to cadaveric dura. *Ann Neurol*. 2019;85(2):284–90.
30. Kellie JF, Campbell BC, Watson R, Praeger AJ, Nair G, Murugasu A, u. a. Amyloid- β (A β)-related cerebral amyloid angiopathy causing lobar hemorrhage decades after childhood neurosurgery. *Stroke*. 2022;53(8):e369–74.
31. Charidimou A, Peeters A, Fox Z, Gregoire SM, Vandermeeren Y, Laloux P, u. a. Spectrum of transient focal neurological episodes in cerebral amyloid angiopathy: multicentre magnetic resonance imaging cohort study and meta-analysis. *Stroke*. 2012;43(9):2324–30.
32. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain*. 2007;130(12):3091–101.
33. Chen SP, Fuh JL, Wang SJ, Chang FC, Lirng JF, Fang YC, u. a. Magnetic resonance angiography in reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol*. 2010;67(5):648–56.
34. Choi HA, Lee MJ, Choi H, Chung CS. Characteristics and demographics of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a large prospective series of

Korean patients. *Cephalalgia*. 2018;38(4):765–75.

35. Singhal AB. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a review of pathogenesis, clinical presentation, and treatment. *Int J Stroke*. 2023;18(10):1151–60.

36. Parikh NS, Navi BB, Schneider Y, Jesudian A, Kamel H. Association between cirrhosis and stroke in a nationally representative cohort. *JAMA Neurol*. 2017;74(8):927–32.

37. Singhal AB, Topcuoglu MA, Fok JW, Kursun O, Nogueira RG, Frosch MP, u. a. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes and primary angiitis of the central nervous system: clinical, imaging, and angiographic comparison. *Ann Neurol*. 2016;79(6):882–94.

38. Kastrup O, Gerwig M, Frings M, Diener HC. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): electroencephalographic findings and seizure patterns. *J Neurol*. 2012;259:1383–9.

39. Legriel S, Schraub O, Azoulay E, Hantson P, Magalhaes E, Coquet I, u. a. Determinants of recovery from severe posterior reversible encephalopathy syndrome. 2012;

40. Lee VH, Wijidicks EF, Manno EM, Rabinstein AA. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol*. 2008;65(2):205–10.

41. Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *Am J Neuroradiol*. 2000;21(7):1199–206.

42. Bartynski W, Boardman J. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Am J Neuroradiol*. 2007;28(7):1320–7.

43. Feske SK. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review. In: *Seminars in neurology*. \copyright Thieme Medical Publishers; 2011. S. 202–15.

44. Backes D, Rinkel GJ, Kemperman H, Linn FH, Vergouwen MD. Time-dependent test characteristics of head computed tomography in patients suspected of nontraumatic subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2012;43(8):2115–9.

45. Block F, Dafotakis M. Cerebral Amyloid Angiopathy in Stroke Medicine. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(3):37–42.

46. Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: evolution of the Boston criteria. *Stroke*. 2018;49(2):491–7.
47. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese A, Dichgans M, u. a. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;74(17):1346–50.
48. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology*. 2001;56(4):537–9.
49. van Rooden S, van der Grond J, van den Boom R, Haan J, Linn J, Greenberg SM, u. a. Descriptive analysis of the Boston criteria applied to a Dutch-type cerebral amyloid angiopathy population. *Stroke*. 2009;40(9):3022–7.
50. Charidimou A, Meegahage R, Fox Z, Peeters A, Vandermeeren Y, Laloux P, u. a. Enlarged perivascular spaces as a marker of underlying arteriopathy in intracerebral haemorrhage: a multicentre MRI cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(6):624–9.
51. Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, Baron JC, Pasi M, Albuher JF, u. a. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI–neuropathology diagnostic accuracy study. *Lancet Neurol*. 1. August 2022;21(8):714–25.
52. Davies KN, Humphrey PR. Complications of cerebral angiography in patients with symptomatic carotid territory ischaemia screened by carotid ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(9):967–72.
53. Dawkins A, Evans A, Wattam J, Romanowski C, Connolly D, Hodgson T, u. a. Complications of cerebral angiography: a prospective analysis of 2,924 consecutive procedures. *Neuroradiology*. 2007;49:753–9.
54. Beitzke M, Gattringer T, Enzinger C, Wagner G, Niederkorn K, Fazekas F. Clinical presentation, etiology, and long-term prognosis in patients with nontraumatic convexal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(11):3055–60.
55. Calviere L, Viguier A, Patsoura S, Rousseau V, Albuher JF, Planton M, u. a. Risk of intracerebral hemorrhage and mortality after convexity subarachnoid hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Stroke*. 2019;50(9):2562–4.
56. Danve A, Grafe M, Deodhar A. Amyloid beta-related angiitis—a case report and comprehensive review of literature of 94 cases. In: *Seminars in arthritis and rheumatism*. Elsevier; 2014. S. 86–92.

57. Eng JA, Frosch MP, Choi K, Rebeck GW, Greenberg SM. Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy–related inflammation. *Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc.* 2004;55(2):250–6.
58. Wilson D, Hostettler I, Ambler G, Banerjee G, Jäger H, Werring D. Convexity subarachnoid haemorrhage has a high risk of intracerebral haemorrhage in suspected cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol.* 2017;264(4):664–73.
59. Khurram A, Kleinig T, Leyden J. Clinical associations and causes of convexity subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2014;
60. Navi B, Reichman J, Berlin D, Reiner A, Panageas K, Segal A, u. a. Intracerebral and subarachnoid hemorrhage in patients with cancer. *Neurology.* 2010;74(6):494–501.