

Aus dem
CharitéCentrum für Diagnostische und Interventionelle
Radiologie und Nuklearmedizin
Institut für Neuroradiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Liebig

Habilitationsschrift

Die zerebralen Endothelio- und Vaskulopathien unter besonderer Berücksichtigung des posterioren reversiblen Enzephalopathie- Syndroms (PRES)

-

klinisch-radiologische Beschreibungen und Korrelationen

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Eberhard Siebert
aus Bad Dürkheim

Eingereicht:	Juli 2016
Dekan:	Prof. Dr. med. Axel Pries
1. Gutachter/in:	Prof. Dr. med. Jens Fiehler, Hamburg
2. Gutachter/in:	Prof. Dr. med. Claus Zimmer, München

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom	1
1.1.1 Übersicht.....	1
1.1.2 Klinik.....	2
1.1.3 Bildgebung.....	2
1.2 Infektiöse Vaskulopathien	3
1.2.1 Übersicht.....	3
1.2.2 Pathophysiologie	4
1.2.3 Klinik und Radiologie.....	4
1.2.4 Komplikationen einer Meningitis.....	5
1.2.5 Die zerebrale Kryptokokkose	5
1.3 Zielsetzungen und Fragestellungen der Habilitationsschrift	7
2 Eigene Arbeiten	8
2.1 Radiologische und klinische Charakterisierung des PRES Kollektivs an der Charité - Universitätsmedizin Berlin - Die retrospektive Berlin PRES Studie (Originalarbeit 1).....	8
2.2 Untersuchung des Einflusses von PRES-prädisponierenden Faktoren auf radiologische und klinische Charakteristika mit Fokus auf Präeklampsie und Eklampsie (Originalarbeit 2)	20
2.3 Radiologisch-klinische Charakterisierung des pädiatrischen PRES Kollektivs der Charité - Universitätsmedizin Berlin (Originalarbeit 3)	30
2.4 Potenzieller Einfluss des Alters auf den radiologischen und klinischen Phänotyp bei PRES (Originalarbeit 4).....	38
2.5 Charakterisierung liquorserologischer Veränderungen beim PRES und Korrelation mit klinischen und bildgebenden Befunden (Originalarbeit 5).....	52
2.6 Radiologische, paraklinische und klinische Einflussfaktoren auf Mortalität und Outcome bei PRES (Originalarbeit 6).....	59
2.7 Radiologisch-klinische Korrelationen bei infektiöser Vaskulopathie (Originalarbeit 7).....	65
2.8 Radiologisch-klinische Charakterisierung parenchymaler Läsionen bei bakterieller Meningitis (Originalarbeit 8).....	72
2.9 Radiologisch-klinische Korrelation perivaskulärer und parenchymaler Läsionen bei zerebraler Kryptokokkose von AIDS Patienten (Originalarbeit 9).....	80
3 Diskussion	90
3.1 Übersicht	90
3.2 Arbeiten zur radiologischen, klinischen und paraklinischen Charakterisierung des PRES	91
3.3 Pathophysiologie des PRES	93
3.4 Arbeiten zum Einfluss radiologischer, paraklinischer und klinischer Merkmale des PRES auf das Patientenoutcome.....	96
3.5 Arbeiten zu radiologischen und klinischen Merkmalen des pädiatrischen PRES	97
3.6 Limitationen der eigenen und anderer Arbeiten zum PRES	99
3.7 Arbeiten zur klinischen und radiologischen Beschreibung der infektiösen Vaskulopathien	101
3.8 Arbeiten zur radiologisch-klinischen Korrelation perivaskulärer und parenchymaler Läsionen bei zerebraler Kryptokokkose von AIDS Patienten	102
4 Zusammenfassung	105
5 Liste der in diese Habilitationsschrift einbezogenen Publikationen	108
6 Literaturangaben	109
Danksagung	117
Erklärung	118

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographie -Angiographie
DCE	dynamic contrast enhanced
DSA	digitale Subtraktionsangiographie
DWI	diffusion-weighted imaging
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
HART	hochaktive antiretrovirale Therapie
ICAM	intercellular adhesion molecule
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IRIS	Immunrekonstitutionssyndrom
KM	Kontrastmittel
LP	Lumbalpunktion
MRA	Magnetresonanztomographie-Angiographie
MR/MRT	Magnetresonanztomographie
PAS	periodic acid-Schiff reaction
PRES	posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PWI	perfusion-weighted imaging
QAlb	Albumin-Liquor-Serum Quotient
TNF	Tumornekrosefaktor
VCAM	vascular cell adhesion molecule
VEGF	vascular endothelial growth factor
VZV	Varicella Zoster Virus
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom

1.1.1 Übersicht

Das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES) wurde von Hinchey und Kollegen 1996 im New England Journal of Medicine in Form einer 15 Patienten umfassenden Fallserie erstmalig beschrieben und als klinisch-radiologische Entität definiert (1). Zu dieser gehören das klinische Bild einer reversiblen Enzephalopathie variabler Ausprägung und der bildgebende Nachweis reversibler vasogener zerebraler Ödeme (1-3). Bereits in den achtziger und frühen neunziger Jahren wurden Fallberichte und kleinere Fallserien zu dem klinischen Erscheinungsbild der hypertensiven Enzephalopathie sowie zur Schwangerschaftstoxikose, ferner der Cyclosporin-A- und Tacrolimus-assoziierten Enzephalopathie sowie den damit einhergehenden bildmorphologischen Auffälligkeiten publiziert und vereinzelt sich überschneidende radiologische, klinische und pathophysiologische Eigenschaften bemerkt (4-13). Die Arbeitsgruppe um Louis Caplan aus der Klinik für Neurologie des New England Medical Centers der Tufts University in Boston war jedoch die erste, die die Gemeinsamkeiten dieser bisher zumeist separat betrachteten Krankheitsbilder erkannte und auf die Notwendigkeit zur Definition eines eigenständigen Syndroms im Sinne eines charakteristischen klinischen und radiologischen Symptomenkomplexes hinwies (1). Bis heute ist jedoch die gemeinsame Pathophysiologie, über welche die zugrunde liegenden Auslöser zu einem PRES führen, nicht abschließend geklärt. Schon früh wurde eine zerebrale Gefäßregulationsstörung als Ursache der vasogenen Ödematisierung vermutet (1, 5, 14). Dabei soll es durch abrupte Blutdrucksteigerungen jenseits der oberen zerebralen Vasoregulationsgrenze zu einer kritischen zerebralen Hyperperfusion mit konsekutiver Extravasation von Plasma und Makromolekülen in das interstitielle Kompartiment kommen (15). Die auch im Namen verankerte Betonung im vertebrobasilären Versorgungsgebiet wurde dabei durch die im Vergleich zu den von den Karotiden versorgten Hirnregionen geringer ausgeprägte sympathikogene Hirngefäßinnervation erklärt, die wiederum eine geringere Kapazität zur autoregulatorischen Vasokonstriktion mit sich brächte (5, 15-21). Additiv oder alternativ wurde eine endotheliale Dysfunktion vermutet, welche über Induktion einer Blut-Hirn Schrankenstörung zur bei PRES beobachteten vasogenen Ödematisierung führen sollte (1, 2, 15, 22). Insbesondere die Hyperperfusionstheorie wurde jedoch durch verschiedene Beobachtungen und Forschungsergebnisse, wie das Vorkommen von PRES bei normotensiven Patienten und dem Nachweis einer zerebralen Hypoperfusion mittels verschiedener bildgebender Verfahren in ödematisierten Arealen

in Frage gestellt (2, 15). Seit seiner Erstbeschreibung wird das Krankheitsbild des PRES zunehmend häufiger diagnostiziert. Der Grund dafür liegt zum einen in der zunehmenden Kenntnis des Krankheitsbildes bei den Radiologen und zum anderen in der zunehmenden Sensibilisierung der behandelnden Kliniker. Letztlich hat auch die zunehmende Verfügbarkeit der MRT in der Intensivmedizin dazu beigetragen. Zudem kommt dem PRES auch aufgrund der in der jüngeren Vergangenheit kontinuierlich steigenden Anzahl an multimorbiden, immunsupprimierten und transplantierten Patienten, welche zur Entwicklung eines PRES prädisponiert sind, eine wachsende Bedeutung zu. Trotzdem ist das PRES außerhalb der Neurologie, Neuroradiologie und Nephrologie relativ wenig bekannt, wenngleich es ein wichtiges interdisziplinäres Krankheitsbild darstellt.

1.1.2 Klinik

Die klinischen Symptome des PRES entwickeln sich typischerweise subakut und bestehen aus starken Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, epileptischen Anfällen, quantitativen und qualitativen Bewusstseinsstörungen sowie aus fokalen neurologischen Defiziten wie Sehstörungen, Sensibilitätsstörungen und Lähmungen (1, 2, 22-24). Erste Symptome sind oftmals Bewusstseinsstörungen wie Somnolenz, Lethargie, reduzierte Spontaneität, Verwirrtheit und reduzierte Sprachproduktion (1, 23). Im Allgemeinen sind die Patienten mental beeinträchtigt, was sich in einer reduzierten Gedächtnisfunktion und einer Konzentrationsstörung ausdrückt, komplette Amnesien sind jedoch selten. Auch stuporöse und komatöse Zustände können auftreten, sind jedoch nicht die Regel (1, 23). Kontrastierend können intermittierende Phasen der Agitation und Unruhe auftreten. Epileptische Anfälle treten bei vielen Patienten auf, entweder zu Beginn oder aber im Verlauf der Erkrankung (1, 23, 25, 26). In der Regel handelt es sich um generalisierte Anfälle, die jedoch fokal eingeleitet sein können. Zumeist erleiden die Patienten mehrere Anfälle oder Serien von Anfällen. Bezüglich fokaler Defizite dominieren die visuellen Funktionsstörungen, die eine große Manifestationsbreite aufweisen (1, 22, 23, 26). Sie reichen von verschwommen Sehen über partielle Gesichtsfeldausfälle und visuellem Neglekt bis hin zur Blindheit, welche im Falle der kortikalen Blindheit bisweilen vom Patienten unbemerkt bleiben kann. Sensibilitätsstörungen, Koordinationsstörungen, Apraxien und Paresen können ebenfalls auftreten, allerdings mit geringerer Häufigkeit (1, 22, 23, 26). Durch die Beteiligung der absteigenden motorischen Bahnen ist das Reflexniveau zumeist gesteigert.

1.1.3 Bildgebung

Das typische radiologische Bild besteht aus bilateralen, (multi)fokalen, hemisphäriellen, vasogenen Ödemen, welche präferenziell in den vertebrobasilär versorgten

Parenchymabschnitten auftreten (1, 27). Es wird vermutet, dass diese Prädilektion durch die geringer ausgeprägte vegetative Gefäßinnervation der hinteren Zirkulation verursacht ist (1, 5, 16, 27). Ödeme in den Okzipital- und Parietallappen treten dementsprechend am häufigsten auf. Prinzipiell können jedoch alle Anteile des Gehirns betroffen sein und Ödeme frontal, temporal, in den Basalganglien, Thalami, dem Corpus callosum sowie sämtlichen Hirnstammabschnitten sind möglich (22, 24, 27, 28). Beim klassischen parieto-okzipital betonten Muster findet sich eine Prädominanz der Läsionen parasagittal im hinteren Grenzzonengebiet, wo sich die Versorgungsgebiete von A. cerebri anterior, media und posterior treffen (1). Neben dieser häufigsten Variante wurden von Bartynski und Kollegen drei weitere typische topographische Muster beschrieben; zum einen das anteriore Wasserscheidenmuster mit Schwerpunkt der Ödeme im Verlauf der vorderen Grenzzone zwischen den Versorgungsgebieten von A. cerebri anterior und media, etwa dem Verlauf des Sulcus frontalis superior folgend; zum anderen eine holohemisphärielle Verlaufsform mit besonderer Beteiligung beider Grenzzonen und ferner eine zentrale Variante mit besonderer Beteiligung der Basalganglien, Thalami, des Hirnstamms und Kleinhirns bei variabler, unter Umständen auch fehlender Hemisphärenaffektion (27). Tiefe Marklagerläsionen können ebenfalls vorkommen, oftmals mit Bezug zum Endstromgebiet perforierender Arterien, pathophysiologisch ebenfalls auf eine gestörte Hämodynamik hinweisend (27). Es treten jedoch auch Befundkonstellationen auf, die sich nicht passend durch die genannten Muster beschreiben lassen und in der Literatur bisweilen als „atypisch“ bezeichnet werden (28). Bei allen Varianten kann der Ausprägungsgrad der Ödematisierung höchst unterschiedlich sein und von sehr umschriebenen sowie von einander abgrenzbaren Ödembezirken bis hin zu großen konfluierenden, raumfordernden Ödemen reichen (24, 27, 28). Mit angiographischen Verfahren können in einem Teil der PRES Fälle (15-85%) zerebrale Gefäßveränderungen nachgewiesen werden (29). Diese finden sich in Form von fokalen, mit Vasodilatationen abwechselnden oder diffusen Spasmen. Die Ödeme im Rahmen des PRES sind aufgrund ihrer vasogenen Natur im Regelfall komplett reversibel (1). Allerdings kann es auch zu zytotoxischen Ödemen, Infarkten und Einblutungen kommen, wodurch durchaus bildmorphologisch nachweisbare strukturelle Residuen zurückbleiben können (23, 28, 30-35).

1.2 Infektiöse Vaskulopathien

1.2.1 Übersicht

Infektionen stellen eine wichtige Ursache der Vaskulitis des ZNS dar, neben autoimmunen rheumatischen (z.B. M. Wegener, systemischer Lupus erythematoses, Sarkoidose, M. Behcet, Polyarteriitis nodosa, Churg-Strauß Vaskulitis), primär-

granulomatösen (isolierte ZNS-Angiitis) und toxischen (Amphetamine, Heroin, Kokain, Ergotamine) Ursachen (36-38). Weitere Differenzialdiagnosen mit ähnlichem radiologischem Bild stellen die Arteriosklerose, Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung oder im Rahmen eines zerebralen reversiblen Vasospasmenyndroms und die Moyamoya-Erkrankung, eine nicht-entzündliche steno-okklusive Arteriopathie des Circulus Willisi, sowie die radiogene Angiopathie (39-43) dar. Die infektiösen Vaskulitiden können ihrerseits durch ein breites Erregerspektrum verursacht werden, welches pyogen-bakterielle (z.B. Haemophilus influenzae, Pneumokokken, Meningokokken), mykobakterielle (z.B. TBC), syphilitische (Treponema pallidum), mykotische (z.B. Aspergillus, Actinomyceten, Kryptokokken) und virale (z.B. HSV, VZV, HIV) Pathogene beinhaltet (38, 42, 44-46).

1.2.2 Pathophysiologie

Vaskulitiden können zerebrale Gefäße aller Größenordnungen betreffen, von den großen hirnversorgenden Arterien der Schädelbasis über distalere Arterienäste bis hin zu den Arteriolen (36). Auch eine Entzündung des Kapillarbettes und der postkapillären Venolen sowie Venen ist möglich. Pathophysiologisch kommt neben der direkten Erregerinvasion aus dem Liquor, der die Gefäße im Subarachnoidalraum sowie den Virchow-Robin-Räumen umgibt, auch eine hämatogene Infektion der Gefäßwand, ferner auch eine durch Erreger getriggerte, letztlich aber vaskuläre Strukturen wie das Endothel schädigende Autoimmunreaktion in Betracht (42, 44). Hier besteht eine Querverbindung zum PRES, welches in ca. 50% der Fälle im Rahmen eines systemischen, erreger- oder autoimmunassoziierten inflammatorischen Zustands auftritt (z.B. Infektion, Sepsis) (47).

1.2.3 Klinik und Radiologie

Die klinische Diagnose einer infektiösen zerebralen Vaskulitis ist oftmals schwierig (38, 48). Sie stützt sich auf das gesicherte Vorliegen einer Infektion mit Beteiligung der Hirnhäute, des Liquorraumes oder des Gehirnes selbst sowie im Verlauf darüber hinaus auftretende neurologische Symptome, welche dann im Regelfall zur Durchführung einer Bildgebung mit Darstellung der Gefäße Anlass geben (36, 38, 42, 44). Mittels MR-A, CT-A oder DSA können in diesem Fall auffällige Befunde nachweisbar sein in Form von Stenosen, Kaliberunregelmäßigkeiten, Strecken alternierender Stenosen und Dilatationen, Gefäßverschlüssen und infektiöser Aneurysmata (36). Bei ausschließlichem Befall der kleinen Gefäße (kleine Arterien, Arteriolen, Kapillarbett, Venolen) ist ein angiographischer Nachweis in der Regel nicht möglich (42, 49). Ein weiteres Problem ist die mangelhafte Trennschärfe der bildgebenden Verfahren bezüglich der im vorherigen Abschnitt genannten Differenzialdiagnosen, da diese prinzipiell identische Gefäßbefunde hervorrufen können (49, 50). Als Goldstandard

wird daher die kombinierte leptomenigeale und zerebrale Biopsie angesehen, welche jedoch wegen ihrer Invasivität und der damit verbundenen Risiken, insbesondere im Kontext einer systemischen oder intrakraniellen Infektion, nur selten durchgeführt wird. Ferner ist der prädiktive Wert der Untersuchung durch das geringe Biopsievolumen und die Beschränkung auf die kleinen Gefäße darin stark eingeschränkt (51, 52).

In der strukturellen Bildgebung des Gehirns können Einblutungen subarachnoidal und intraaxial, Infarkte in oberflächlichen und tiefen Hirnarealen, KM-anreichernde Läsionen sowie eine progrediente Leukenzephalopathie auffallen (36). Mittels der Gefäßwandbildgebung lassen sich kleineren Fallserien zufolge KM-Anreicherungen von Wandanteilen im Bereich der Gefäßstenosen abgrenzen, wobei die statistischen Gütekriterien bisher unklar, sehr wahrscheinlich aber aufgrund der Tatsache, dass z.B. auch symptomatische arteriosklerotische Plaques und Vasospasmen ein Gefäßwandhancement aufweisen können, eingeschränkt sind (53-57).

1.2.4 Komplikationen einer Meningitis

Das Krankheitsbild der akuten Meningitis wird klinisch diagnostiziert (58). Bildgebung ist hierfür nicht primär erforderlich. Gängig ist aber die Durchführung eines kraniellen CTs zum Ausschluss von bildmorphologischen Hirndruckzeichen bei entsprechend klinisch eingeschränkt beurteilbarem Patienten insbesondere vor einer Lumbalpunktion zur Gewinnung von Liquor. Mittels T1-gewichteter Bildgebung nach intravenöser Kontrastmittelgabe können sich eine leptomenigeale Gefäßinjektion sowie Hyperämie darstellen lassen. Ferner kann mittels der FLAIR-Sequenz, insbesondere bei Meningitiden mit signifikanter Zellzahl und Proteingehalt im Liquor eine inkomplette Liquorsuppression beobachtet werden, bedingt durch die veränderte Inversionszeit des derartig veränderten Liquors (59). Im Verlauf über das meningitische Syndrom hinaus auftretende klinisch-neurologische Symptome lassen dann an die Entwicklung von Komplikationen denken und geben Anlass zur Durchführung einer Bildgebung. Zu den auf diese Weise fassbaren Komplikationen zählen Zerebritis, Enzephalitis, zerebrale Abszedierung, Ependymitis, Ventrikulitis, Pyozephalus, subdurales Empyem, epiduraler Abszess, Hydrozephalus, diffuse Parenchymödematierung, septische Sinus- oder Venenthrombose sowie die infektiöse Vaskulitis (vergleiche mit dem vorausgehenden Abschnitt) mit der Entwicklung von Infarkten und Blutungen (59-62). Eine weitere Indikation für die kraniale Bildgebung stellt die Suche nach einem ursächlichen sinogenen oder otogenen Infektionsfokus dar (59).

1.2.5 Die zerebrale Kryptokokkose

Bei der Kryptokokkose handelt es sich um eine opportunistische Infektion mit dem Erreger *Cryptococcus neoformans*, einem hefeähnlichen mukopolysaccharidbekapselten Ständerpilz. Die zerebrale Kryptokokkose befällt nahezu ausschließlich Patienten mit

AIDS oder signifikanter Immunschwäche anderer Ursache (63). Der Infektionsweg ist hierbei typischerweise hämatogen nach pulmonaler Infektion durch den Erreger, der im Kot vieler Säugetiere und Vögel vorkommt (63). Nach hämatogener Infektion der Meningen erfolgt die Erregerausbreitung über den Subarachnoidalraum, insbesondere basal, und entlang der perivaskulären Räume nach intraaxial (64). Ferner können intraaxiale Granulombildungen auftreten, sogenannte Kryptokokkome (64). In den von Perforatoren versorgten Arealen bilden sich typischerweise sogenannte gelatinöse Pseudozysten aus, welche mit Erregermassen ausgefüllten, dilatierten perivaskulären Räumen entsprechen (Perivaskulopathie) (64-67). Auch von hier aus kann es zur Infektion des Parenchyms kommen. Während die erstgenannte Manifestationsform als Kryptokokkenmeningitis bezeichnet wird, handelt es sich bei der zweiten Variante um eine zerebrale Kryptokokkose im engeren Sinne (65). Die Prognose der Neurokryptokokkose ist schlecht, erstens bedingt durch die fortgeschrittene Grunderkrankung mit schwerer Immuninkompetenz und zweitens bedingt durch spezifische kryptokokkale Krankheitsfolgen (63). Zu diesen gehört eine sich perakut entwickelnde Liquorzirkulationsstörung mit der Folge einer plötzlichen malignen Hirndruckerhöhung mit oder ohne hydrozephale Dilatation der Liquorräume, a.e. bedingt durch die gelatinösen Pilzmassen in den basalen Zisternen (68). Eine weitere Komplikation ist möglich, wenn infolge der Kryptokokkose-Diagnostik die Erstdiagnose der HIV-Infektion gestellt wird, und in der Folge mit einer hochaktiven antiretroviralen Therapie behandelt wird (68). In dieser Konstellation tritt regelhaft ein klinisch unter Umständen relevantes inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom auf, ausgelöst durch eine vorwiegend T-zelluläre Entzündungsreaktion des wiedererstarkenden Immunsystems des Patienten gegen die Kryptokokken (69, 70).

1.3 Zielsetzungen und Fragestellungen der Habilitationsschrift

Im Rahmen dieser Habilitationsschrift werden folgende Zielsetzungen und Fragestellungen bearbeitet:

- Erhebung einer retrospektiven PRES-Datenbank für die drei Standorte der Charité, des größten Universitätsklinikums Europas, mit folgender detaillierter radiologischer und klinischer Charakterisierung des PRES (Originalarbeit 1).
- Untersuchung des Einflusses von PRES-prädisponierenden Faktoren auf radiologische und klinische Charakteristika mit Fokus auf Präeklampsie und Eklampsie (Originalarbeit 2).
- Durchführung einer detaillierten radiologischen und klinischen Charakterisierung des PRES bei Kindern (Originalarbeit 3).
- Untersuchung eines möglichen Einflusses des Alters bei Manifestation des PRES auf dessen radiologische und klinische Charakteristika (Originalarbeit 4).
- Charakterisierung liquorserologischer Veränderungen beim PRES und Korrelation mit bildgebenden und klinischen Veränderungen (Originalarbeit 5).
- Analyse des Einflusses radiologischer, paraklinischer und klinischer Charakteristika des PRES auf das Outcome betroffener Patienten (Originalarbeit 6).
- Durchführung einer radiologischen und klinischen Charakterisierung infektiöser Vaskulopathien der großen und mittelgroßen zerebralen Gefäße (Originalarbeit 7).
- Radiologische und klinische Charakterisierung fokaler parenchymaler Läsionen bei bakterieller Meningitis (Originalarbeit 8).
- Radiologische und klinische Charakterisierung von Parenchymläsionen bei AIDS – assoziierter zerebraler Kryptokokkose (Originalarbeit 9).

2 Eigene Arbeiten

2.1 Radiologische und klinische Charakterisierung des PRES Kollektivs an der Charité - Universitätsmedizin Berlin - die retrospektive Berlin PRES Studie (Originalarbeit 1)

Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Endres M, Siebert E.

The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: the retrospective Berlin PRES study.

J Neurol. 2012 Jan; 259(1):155-64.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-011-6152-4>

Das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom ist ein potenziell gravierendes Krankheitsbild, das diverse Fachgebiete betrifft und oft im interdisziplinären Kontext auftritt. Die rasche Diagnose mittels bildgebender Verfahren durch den Radiologen ist daher von herausragender klinischer Bedeutung. PRES wird seit seiner Erstbeschreibung zunehmend häufiger diagnostiziert mit der Folge, dass sich sowohl das klinische als auch das bildgebende Spektrum der PRES - Charakteristika erweitert hat. An allen drei Standorten Europas größter Universitätsklinik, der Charité – Universitätsmedizin Berlin, wurde über mehr als zehn Jahre retrospektiv ein großes Kollektiv erhoben, welches radiologisch und klinisch detailliert analysiert wurde. Hierbei zeigte sich, dass

- PRES im Kontext multipler klinischer prädisponierender Faktoren auftritt,
- eine große Streubreite an radiologischen und klinischen Manifestationsformen existiert,
- sogenannte atypische Bildmerkmale, wie Frontallappenbeteiligung, Basalganglien- und Hirnstammaffektion, zytotoxische Ödemareale, konsekutive Infarzierungen sowie Blutungen relativ häufig auftreten, trotz der im allgemeinen reversiblen Natur des Syndroms.

Zudem konnten in univariaten exploratorischen Analysen Assoziationen von PRES – bedingten Blutungen zum Ödemgrad, zur Präsenz zytotoxischer Ödeme und einer Koagulopathie aufgedeckt werden. Ferner zeigte sich, dass ein höherer arterieller Mitteldruck mit einer inkompletten Ödemremission im Verlauf assoziiert ist. Zudem konnte gezeigt werden, dass bei über 40% der Patienten strukturelle Residuen nachweisbar sind. Diese Arbeit erweitert das Verständnis über die Breite der klinischen und radiologischen Charakteristika des PRES und gibt interessante Einsichten in die

bisher weiterhin nicht abschließend geklärte Pathophysiologie des PRES, in der eine über das Endothel vermittelte Vasoregulations- und Permeabilitätsstörung der zerebralen Gefäße eine wichtige Rolle zu spielen scheint.

2.2 Untersuchung des Einflusses von PRES-prädisponierenden Faktoren auf radiologische und klinische Charakteristika mit Fokus auf Präeklampsie und Eklampsie (Originalarbeit 2)

Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Scheel M, Endres M, **Siebert E.**

Clinical and radiological differences in posterior reversible encephalopathy syndrome between patients with preeclampsia-eclampsia and other predisposing diseases.

Eur J Neurol. 2012 Jul;19(7):935-43.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03629.x>

PRES kann als gravierende Komplikation der Schwangerschaft und des Wochenbettes im Rahmen einer Präeklampsie oder Eklampsie auftreten und somit eine Gefahr für Mutter und Kind darstellen. In dieser Studie wurden die radiologischen und klinischen Charakteristika des Eklampsie-assoziierten PRES untersucht und mit denen eines PRES anderer Genese verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass Kopfschmerzen als Initialsymptom bei Eklampsie-assoziiertem PRES häufiger auftraten, während Bewusstseinsstörungen deutlich seltener waren. Als mögliches bildmorphologisches Korrelat zeigte sich eine signifikant seltenere Hirnstamm- und Thalamusbeteiligung bei Eklampsie-assoziiertem PRES, beides Strukturen, deren Integrität eine entscheidende Rolle bei der Erhaltung eines regelrechten qualitativen und quantitativen Bewusstseinszustands spielt. Eklampsiepatientinnen hatten zumeist geringere Ödemausprägungen sowie weniger häufig zytotoxische Ödeme, Infarkte und Blutungen. Zudem wiesen sie im Verlauf seltener strukturelle zerebrale Residuen auf. Diese Unterschiede geben interessante Einblicke in die Pathophysiologie des PRES bei verschiedenen prädisponierenden Faktoren und lassen auch Rückschlüsse auf die Effektivität der PRES-Therapie bei unterschiedlichen prädisponierenden Erkrankungen zu. Auf die Eklampsie bezogen scheinen eine engmaschige Überwachung Schwangerer, eine schnelle und adäquate Blutdrucksenkung sowie notfalls die eilig eingeleitete Geburt oder Sectio mit der Konsequenz der schnellen Elimination endotheltoxischer und in die Vasoregulation und Immunreaktivität involvierter plazentarer Faktoren für die milderen PRES Verläufe verantwortlich zu sein.

2.3 Radiologisch-klinische Charakterisierung des pädiatrischen PRES Kollektivs der Charité - Universitätsmedizin Berlin (Originalarbeit 3)

Siebert E, Spors B, Bohner G, Endres M, Liman TG.

Posterior reversible encephalopathy syndrome in children: radiological and clinical findings - a retrospective analysis of a German tertiary care center.

Eur J Paediatr Neurol. 2013 Mar;17(2):169-75

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.08.003>

Ziel dieser Arbeit war die detaillierte Beschreibung des im Kindesalter auftretenden PRES. Da sich die Physiologie der zerebralen Vasoregulation, aber auch die Suszeptibilität für Noxen sowie die neurale Regenerationsfähigkeit im Kindesalter von der im Erwachsenenalter unterscheiden, sollte in dieser Arbeit der Frage nachgegangen werden, ob dies das Auftreten von PRES und seine radiologischen und klinischen Charakteristika sowie evtl. auftretende strukturelle Residuen beeinflusst. Ferner liegen bei Kindern im Regelfall andere prädisponierende Erkrankungen vor als im Erwachsenenalter. Daten zum klinischen und radiologischen Phänotyp des pädiatrischen PRES sind bisher rar.

Dazu wurden die klinischen und bildmorphologischen Charakteristika eines Kollektivs aller pädiatrischen PRES-Patienten der Charité retrospektiv erhoben und analysiert. Zu den häufigsten prädisponierenden Konditionen gehörten hämato-onkologische Erkrankungen sowie autoimmunvermittelte Nierenerkrankungen unter Therapie mit Zytostatika und Immunmodulatoren. Bildmorphologisch wurde eine Häufung der frontalen Beteiligung, spezifischer im Gebiet der vorderen Wasserscheide festgestellt. Epileptische Anfälle waren das häufigste Erstsymptom. In fast 40% blieben residuelle Läsionen zurück, wobei hier laminäre Nekrosen die häufigsten Residuen darstellen. Zusammenfassend konnte diese Studie zeigen, dass PRES auch im Kindesalter eine beachtliche Variationsbreite bezüglich multipler radiologischer und klinischer Charakteristika aufweist. Auffällig waren die häufige Frontallappenbeteiligung, die Häufung epileptischer Anfälle und residueller laminärer Nekrosen. Es ist daher zu diskutieren, ob die gehäuft beobachtete Frontallappenbeteiligung im Verlauf der anterioren Wasserscheide auf eine besondere hämodynamische Instabilität mit zumindest zeitweiliger Vasokonstriktion und konsekutiver Hypoperfusion der anterioren Grenzzone beim pädiatrischen PRES hinweist. Auch scheint hier die

kortikale Vulnerabilität in Anbetracht der gehäuften laminären Nekrosen erhöht zu sein.

2.4 Potenzieller Einfluss des Alters auf den radiologischen und klinischen Phänotyp bei PRES (Originalarbeit 4)

Siebert E, Bohner G, Endres M, Liman TG.

Clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: does age make a difference? - A retrospective comparison between adult and pediatric patients.

PLoS One. 2014 Dec 16;9(12):e115073.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0115073>

In dieser Arbeit wurde der Frage nachgegangen, ob sich die radiologischen und klinischen Charakteristika des PRES im Kindesalter von denen im Erwachsenenalter unterscheiden. Grund zu dieser Annahme ergibt sich aus der Tatsache, dass die zu PRES prädisponierenden Faktoren sich in vielen Punkten zwischen den Altersgruppen unterscheiden. Ferner unterscheiden sich die Physiologie der zerebralen Vasoregulation einerseits, aber auch die Suszeptibilität für Noxen und die neurale Regenerationsfähigkeit andererseits im Kindesalter vom Erwachsenenalter. Es wurden daher in dieser Arbeit zwei Kollektive von Kindern und Erwachsenen miteinander bezüglich detaillierter radiologischer und klinischer Charakteristika des PRES verglichen. Im Kindesalter kamen häufiger hämato-onkologische Erkrankungen sowie autoimmun-renale Erkrankungen unter Therapie mit Zytostatika und Immunmodulatoren als prädisponierende Konditionen vor. Es konnte gezeigt werden, dass epileptische Anfälle im Rahmen des PRES bei Kindern deutlich häufiger als Initialsymptom auftreten, während bei Erwachsenen visuelle Ausfallssymptome häufiger sind. Bezüglich der topographischen Läsionsmuster kommt das frontale Grenzzonenmuster bei Kindern häufiger vor als bei Erwachsenen und ist genauso häufig wie das parieto-okzipitale Muster. Der altersadjustierte Blutdruck bei der initialen Präsentation des PRES unterschied sich indes nicht. Diese Studie zeigte erstmals, dass PRES bei Kindern und Erwachsenen signifikante radiologische und klinische Unterschiede aufweist, was interessante Rückschlüsse auf die Pathophysiologie des PRES im Kindes- sowie Erwachsenenalter zulässt. Insbesondere die unterschiedliche Verteilung der topographischen Ödemverteilungsmuster weist auf die potenziell differente Wirksamkeit hämodynamischer Faktoren innerhalb der Pathophysiologie des PRES in verschiedenen Altersgruppen hin.

2.5 Charakterisierung liquorserologischer Veränderungen beim PRES und Korrelation mit klinischen und bildgebenden Befunden (Originalarbeit 5)

Neeb L, Hoekstra J, Endres M, Siegerink B, **Siebert E**, Liman TG.

Spectrum of cerebral spinal fluid findings in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. J Neurol. 2016 Jan;263(1):30-4.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-015-7928-8>

Ziel dieser Arbeit war die systematische Charakterisierung des Spektrums liquorserologischer Befunde beim PRES und deren Korrelation mit multiplen klinischen und bildgebenden Faktoren. Zum einen ist die Definition möglicher Liquorbefunde im Rahmen des PRES klinisch interessant und insbesondere in der Abgrenzung zu Differenzialdiagnosen potenziell wertvoll. Zum anderen erhofften wir uns von systematisch erhobenen liquorserologischen Daten weitere Erkenntnisse über die Pathophysiologie des PRES, insbesondere über Art und Ausmaß einer als wahrscheinlich angesehenen, oft zitierten aber bisher nicht genau definierten, vorrangig wohl durch eine endotheliale Dysfunktion vermittelten Blut-Hirn-Schrankenstörung. Zu diesem Zweck wurden in diese Studie alle Patienten des PRES Kollektivs, bei denen eine Liquordiagnostik innerhalb der PRES-Episode durchgeführt wurde, eingeschlossen. Um eine mögliche Selektionsverzerrung erkennen zu können, wurden alle anderen Patienten des Kollektivs, bei denen keine Liquorpunktion durchgeführt wurde, ebenfalls bezüglich multipler klinischer, paraklinischer und bildmorphologischer Variablen mit dem LP-Kollektiv verglichen. Nicht unerwartet wurden PRES-Patienten mit zugrundeliegender Sepsis, Transplantation und Immunsuppression häufiger punktiert als andere Patienten, insbesondere schwangere Frauen mit Eklampie-assoziiertem PRES. Ferner wurde häufiger bei klinisch und bildmorphologisch schweren PRES – Verläufen punktiert, wie beim Vorliegen von zytotoxischen Ödemen, Infarkten, Blutungen und schwerwiegenden vasogenen Ödemen. Es konnte gezeigt werden, dass bei PRES Patienten eine Proteinerhöhung im Liquor auf ca. 800 mg/l vorliegt. In einer Untergruppe von PRES – Patienten, bei denen eine erweiterte Liquordiagnostik vorgenommen worden war, konnte zudem gezeigt werden, dass bei ca. drei Vierteln ein gesteigerter altersadjustierter Albumin-Liquor/Serum-Quotient (QAlb) von etwa 10 vorlag. Die Zellzahl im Liquor war größtenteils normal oder allenfalls gering erhöht (lediglich 9% der Patienten wiesen eine Zellzahl von > 6/µl auf). Der Proteingehalt des Liquors sowie der QAlb

korrelierten positiv mit der Ödemausprägung. Die Ergebnisse dieser Arbeit stützen die pathophysiologische Bedeutung einer endothelialen Dysfunktion mit konsekutiver Blut-Hirn-Schrankenstörung, in deren Rahmen es zu der beobachteten Erhöhung der Proteinkonzentration im Liquor und konsekutiv einem erhöhten QAlb kommt, wohingegen die weitgehend normale Zellzahl gegen eine intrathekale Entzündungsreaktion spricht. Systematische Daten zur Liquorserologie bei PRES waren in diesem Umfang bisher nicht erhoben worden, sodass diese Arbeit eine Wissenslücke schließt und hilft, das PRES besser in seinen paraklinischen Aspekten zu erschließen, was auch in der Differenzialdiagnose zu anderen Erkrankungen, wie z.B. dem reversiblen zerebralen Vasospasmensyndrom, Infarkten, der akuten toxischen Leukenzephalopathie, der septischen Enzephalopathie sowie von Enzephalitiden hilfreich sein kann.

2.6 Radiologische, paraklinische und klinische Einflussfaktoren auf Mortalität und Outcome bei PRES (Originalarbeit 6)

Liman TG, Bohner G, Endres M, Siebert E.

Discharge status and in-hospital mortality in posterior reversible encephalopathy syndrome.

Acta Neurol Scand. 2014 Jul;130(1):34-9.

<http://dx.doi.org/10.1111/ane.12213>

Es ist bekannt, dass der Verlauf des PRES und das Outcome betroffener Patienten sehr variabel sind. Vom milden Syndrom, problemlos therapiert durch antihypertensive Medikation, bis hin zum intensivpflichtigen Patienten mit multiplen Komplikationen gibt es die verschiedensten Verläufe. Ebenso variabel kann das Outcome sein und reicht von Patienten, die nach kurzem Krankenhausaufenthalt gesund entlassen werden, bis hin zu solchen, die unter Therapie versterben oder nach längeren Verläufen rehabilitative Maßnahmen benötigen. Zur Prognose nach PRES sowie zur Mortalität und Outcome nach PRES gibt es bisher nur wenige Daten. In dieser Arbeit wurde daher die Häufigkeit von Tod im Krankenhaus sowie Entlassung in eine Rehabilitationseinrichtung in dem großen Berliner PRES-Kollektiv untersucht. Ebenso sollte die Frage beantwortet werden, ob diese Ereignisse mit multiplen detailliert erhobenen radiologischen und klinischen Charakteristika korreliert waren. Explorative univariate Analysen zeigten, dass bildmorphologisch lediglich eine starkgradige Ödematisierung mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet war. Insbesondere die häufig nachgewiesenen punktuellen und kurzstreckigen gyriformen Diffusionsstörungen, fokalen sulkalen Subarachnoidalblutungen und parenchymatösen Mikroblutungen waren nicht mit einem schlechterem Outcome assoziiert. Klinisch war eine Störung des Bewusstseins mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Bezüglich der PRES-prädisponierenden Erkrankungen war festzustellen, dass Präeklampsie und Eklampsie mit einer günstigen Prognose assoziiert waren, während ein immunsupprimierter Post-Transplantationsstatus mit einer ungünstigen Prognose einherging. Dies scheint erklärbar durch die in verschiedenen klinischen Situationen unterschiedlich limitierten Möglichkeiten, die zu PRES prädisponierenden Faktoren zu eliminieren. Auch die Länge des Krankenhausaufenthaltes korrelierte mit der Prognose. Mit dieser Arbeit konnten konkrete Charakteristika der Erkrankung, welche mit einem schlechten Outcome assoziiert sind, identifiziert werden. Klinisch kann dies zur besseren Abschätzung der Prognose des individuellen Patienten im interdisziplinären Kontext dienen.

2.7 Radiologisch-klinische Korrelationen bei infektiöser Vaskulopathie (Originalarbeit 7)

Katchanov J, Siebert E, Klingebiel R, Endres M.

Infectious vasculopathy of intracranial large- and medium-sized vessels in neurological intensive care unit: a clinico-radiological study.

Neurocrit Care. 2010 Jun;12(3):369-74.

<http://dx.doi.org/10.1007/s12028-010-9335-4>

Durch Infektionen hervorgerufene intrakranielle Vaskulopathien stellen neben arteriosklerotischen, autoimmunen, radiogenen, genetischen und idiopathischen Vaskulopathien eine weitere wichtige Gruppe der Gefäßerkrankungen dar. Die korrekte spezifische Diagnosestellung bei einer Vaskulopathie ist oftmals schwierig. Ferner liegen kaum Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz infektiöser Vaskulopathien vor. Ziel dieser Arbeit war die bildgebende, klinische und paraklinische Charakterisierung der infektiösen Vaskulopathie der großen und mittelgroßen zerebralen Gefäße. Zu diesem Zweck wurde eine retrospektive Recherche durchgeführt und zunächst alle nicht arteriosklerotischen Vaskulopathien im Campus Mitte der Charité - Universitätsmedizin Berlin identifiziert. Bei knapp einem Drittel aller Patienten mit einer nicht-arteriosklerotischen Vaskulopathie lag eine infektiöse Genese vor. Die Hälfte aller Patienten dieses Kollektives hatten ursächlich eine bakterielle Meningitis, ein Viertel eine Varicella zoster-Infektion, gefolgt von Neuroborreliose und Neurosyphilis. Durch infektiöse Vaskulitis bedingte akute Schlaganfälle machten insgesamt jedoch lediglich 0,2% aller akuten Schlaganfälle in diesem Zeitraum aus. Bedingt durch die Limitierung der Studie auf Vaskulopathien großer und mittelgroßer zerebraler Gefäße waren Gefäßveränderungen bildgebend in allen Fällen nachweisbar. Im Fall der VZV – Vaskulopathie konnte zudem ein pathologisches proximales Enhancement der Gefäßwand nachgewiesen werden als direktes bildmorphologisches Vaskulitiszeichen. Differenzialdiagnostisch wegweisende Begleitbefunde wie eine unvollständige Signalunterdrückung des Liquors in der FLAIR oder ein basales KM-Enhancement konnten in einem Teil der Patienten erhoben werden. Im Liquor war in allen Fällen eine pathologisch erhöhte Leukozytenzahl vorhanden. Drei Viertel der Patienten erlitten klinisch einen ischämischen Schlaganfall innerhalb einer Woche nach initialer Präsentation. Das Outcome der untersuchten Patienten in dieser Gruppe war ausnahmslos schlecht und reichte von persistierenden neurologischen Defiziten über ein locked-in Syndrom bis zum Tode. Die prompte radiologische und klinische Identifikation solcher Patienten scheint daher von höchster Wichtigkeit, um rechtzeitig

und potenziell erfolgreich therapieren zu können.

2.8 Radiologisch-klinische Charakterisierung parenchymaler Läsionen bei bakterieller Meningitis (Originalarbeit 8)

Katchanov J*, **Siebert E***, Endres M, Klingebiel R.

Focal parenchymal lesions in community-acquired bacterial meningitis in adults: a clinico-radiological study. *Neuroradiology*. 2009 Nov;51(11):723-9.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00234-009-0565-0>

* geteilte Erstautorenschaft

Wie in der Einleitung erörtert, kann es im Rahmen einer Meningitis zur Ausbildung verschiedener Komplikationen kommen. Fokale parenchymale Läsionen stellen eine dieser Komplikationen dar. Die Ätiopathogenese dieser Läsionen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In dieser Arbeit wurden die Bildgebungscharakteristika, die Verteilung, die Häufigkeit und die Evolution fokaler parenchymaler Läsionen bei ambulant erworbener bakterieller Meningitis retrospektiv in einem Patientenkollektiv vom Charité Campus Mitte über elf Jahre beschrieben und analysiert mit dem Ziel, Erkenntnisse zur Pathophysiologie dieser Läsionen zu gewinnen. Hierzu wurden verschiedene Bildgebungssequenzen, wie die DWI und die kontrastmittelgestützte T1 Bildgebung, multimodale Gefäßbildgebung mittels MRA, CTA und DSA sowie die bildgebende Verlaufskontrolle verwendet. Die häufigsten Erreger waren *Streptococcus pneumoniae* und *Neisseria meningitidis*. Zehn Prozent der Patienten mit ambulant erworbener bakterieller Meningitis entwickelten fokale zerebrale Parenchymläsionen, welche sich vier morphologischen und pathophysiologischen Mustern zuordnen ließen: territoriale Ischämien im Versorgungsgebiet leptomeningealer Arterien, subkortikale Ischämien im Stromgebiet perforierender Arterien, Ischämien wahrscheinlich kardioembolischer Genese (unter Ausschluss einer Endokarditis) sowie isolierte kortikale ischämische Läsionen. Während die ersten beiden Läsionsarten mit pathologischen Befunden in der Gefäßbildgebung wie höhergradigen Stenosen am Circulus Willisi sowie einem ausgeprägten basalen entzündlichen Exsudat assoziiert waren, zeigten sich diesbezüglich bei den letzteren beiden Läsionskategorien keine Abnormalitäten. Diese Arbeit zeigt, dass fokale zerebrale Parenchymläsionen bei ambulant erworbener Meningitis im Wesentlichen ischämischer Genese sind und auf der Affektion großer, mittelgroßer und kleiner Hirngefäße beruhen. Bezüglich der rein kortikalen Läsionen ist eine ischämische Affektion kleinster pialer und intrakortikaler Arterien zu diskutieren.

2.9 Radiologisch-klinische Korrelation perivaskulärer und parenchymaler Läsionen bei zerebraler Kryptokokkose von AIDS Patienten (Originalarbeit 9)

Katchanov J, Branding G, Jefferys L, Arastéh K, Stocker H, Siebert E.

Neuroimaging of HIV-associated cryptococcal meningitis: comparison of magnetic resonance imaging findings in patients with and without immune reconstitution.

Int J STD AIDS. 2016 Feb;27(2):110-7.

<http://dx.doi.org/10.1177/0956462415574633>

Diese Arbeit beschäftigte sich mit den bildgebenden und klinischen Manifestationsformen der HIV-assoziierten zerebralen Kryptokokkose. *Cryptococcus neoformans* ist ein hefeähnlicher ubiquitär vorkommender Pilz, der nahezu ausschließlich bei immunsupprimierten oder immuninkompetenten Menschen zu einer klinisch symptomatischen Infektion führt (68). Diese besteht regelhaft aus einer Kryptokokkenmeningitis, in deren Verlauf es zu plötzlichen lebensbedrohlichen Hirndruckerhöhungen kommen kann (68). Die Ätiopathogenese zerebraler Läsionen bei der zerebralen Kryptokokkose ist nicht vollständig geklärt. Neben gelatinösen Pseudozysten in den Basalganglien, bestehend aus PAS-positiven Pilzkapselmassen kommen Läsionen mit Diffusionsrestriktion vor, die in der Literatur inkonsistent ebenfalls als Pseudozysten oder aber Granulome, Kryptokokkome, Abszesse oder auch Infarkte angesprochen werden (64-67). Verkomplizierend ist das KM-Enhancement sämtlicher Läsionen variabel und insbesondere von der immunologischen Reaktionsfähigkeit des Patienten abhängig (71). Falls eine AIDS-Infektion vor dem Erkennen der Kryptokokkose mittels hochaktiver antiretroviraler Therapie behandelt wird, kann es zu einer klinisch symptomatischen Verschlechterung kommen, bedingt durch ein Aufflammen der immunologischen, vorwiegend T-zellulär vermittelten Reaktion, was im Falle einer noch aktiven Kryptokokkose als inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) bezeichnet wird, oder als paradoxes IRIS (pIRIS) im Falle einer abgelaufenen Kryptokokkose mit bereits sterilem Liquor (69, 70, 72, 73). Beide Prozesse finden sich entlang eines Spektrums, welches definiert ist sowohl durch den Immunstatus einerseits als auch die Kryptokokkeninfektionsaktivität andererseits, und dessen Schnittmenge wir als Rekurrenz unter Immunrekonstitution definierten (also Patienten mit dem klinischem Bild einer Kultur-negativen Kryptokokkenmeningitis bei akut ansteigenden Markern der Immunkompetenz und einer Kultur-positiven Kryptokokkenmeningitis in der Anamnese). Die bildgebenden Manifestationsformen der Erkrankungen in diesen Situationen sind bisher unzureichend beschrieben und sollten in dieser Arbeit beleuchtet werden. In dieser Studie war bei knapp einem Drittel

der Patienten mit einer Kryptokokkenmeningitis ein pathologischer MRT – Befund zu erheben, nämlich Pseudozysten, kleine subkortikale Perforatorinfarkte sowie eine diffuse T2-Signalanhebung der Hirnbasis, zur Substantia perforata anterior und posterior assoziiert, Letzteres so bisher nicht beschrieben. Bei Patienten mit Rekurrenz unter Immunrekonstitution lag in allen Fällen ein pathologischer MRT–Bildbefund vor und zwar in Form von fokalen leptomeningealen, zumeist an der Konvexität lokalisierten Schrankenstörungen, zum Teil mit Affektion des angrenzenden Parenchyms und ferner in Form von subkortikalen Infarkten, die nicht im Versorgungsgebiet der basalen Perforatoren lokalisiert waren. Die geringe Fallzahl trotz Auswertung eines Zeitraumes von neun Jahren in Berlins größtem HIV – Zentrum verbietet definitive Rückschlüsse. Trotzdem bietet diese Studie interessante Einblicke in mögliche klinisch-neuroradiologische Korrelationen und die Pathophysiologie bei diesem problematischen Krankheitsbild in einem komplexen infektiologisch-immunologischen Kontext.

3 Diskussion

3.1 Übersicht

Alle dieser Habilitationsschrift zugrundeliegenden Arbeiten hatten zum Ziel, verschiedene Krankheitsbilder aus der Gruppe der zerebralen Endothelio- und Vaskulopathien, insbesondere das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom sowie infektiöse, ebenfalls die zerebralen Gefäße betreffende Pathologien bezüglich Pathophysiologie, bildgebender Diagnostik und Klinik besser zu verstehen. In diesem Rahmen wurden durch die vorgestellten Studien verschiedene Aspekte des PRES bearbeitet und analysiert als exemplarische Endotheliopathie. Zunächst wurde die größte retrospektive PRES-Datenbank Europas aus den Fällen aller drei Standorte der Charité implementiert mit folgender detaillierter radiologischer und klinischer Charakterisierung des PRES (Originalarbeit 1). In einer weiteren Arbeit widmeten wir uns der Untersuchung des Einflusses von PRES-prädisponierenden Faktoren auf radiologische und klinische Charakteristika mit dem Fokus auf Präeklampsie und Eklampsie (Originalarbeit 2). Nach der Charakterisierung des adulten PRES fokussierten zwei Arbeiten auf die detaillierte radiologische und klinische Charakterisierung des PRES bei Kindern (Originalarbeit 3) und eines möglichen Einflusses des Lebensalters bei Manifestation des PRES auf dessen radiologische und klinische Charakteristika (Originalarbeit 4). Eine weitere Arbeit widmete sich der Charakterisierung des Spektrums der liquorserologischen Veränderungen im Rahmen eines PRES und deren Korrelation mit klinischen und bildgebenden Variablen des PRES, unter anderem mit dem Ziel, weiterführende Erkenntnisse zur pathophysiologischen Bedeutung der Blut-Hirn-Schrankenstörung bei PRES zu gewinnen (Originalarbeit 5). Eine weitere Studie erörterte die wichtige Frage des Einflusses radiologischer, paraklinischer und klinischer Charakteristika des PRES auf das Outcome betroffener Patienten (Originalarbeit 6). Ferner widmet sich diese Schrift im Rahmen des zweiten, thematisch verwandten Themenkomplexes, den infektiösen Vaskulopathien, genauer der radiologischen und klinischen Charakterisierung infektiöser Vaskulopathien der großen und mittelgroßen zerebralen Gefäße (Originalarbeit 7), der radiologischen und klinischen Charakterisierung fokaler vaskulär bedingter parenchymaler Läsionen bei bakterieller Meningitis (Originalarbeit 8) sowie der radiologischen und klinischen Charakterisierung von Parenchymläsionen bei verschiedenen Verlaufsformen der AIDS – assoziierten zerebralen Kryptokokkose (Originalarbeit 9) als Manifestationen von Erkrankungen, die nicht primär vom Endothel getriggert werden und die übrigen Wandschichten der Gefäße, ferner auch den perivaskulären Raum und den Subarachnoidalraum betreffen.

3.2 Arbeiten zur radiologischen, klinischen und paraklinischen Charakterisierung des PRES

Das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom wurde als eigenständiges klinisch-radiologisches Syndrom definiert, gekennzeichnet durch eine Symptomkonstellation aus reversibler Enzephalopathie variabler Ausprägung und reversiblen vasogenen zerebralen Ödemen in der Bildgebung (1-3). Seit seiner Erstbeschreibung im Jahre 1996 wird das Syndrom zunehmend häufiger diagnostiziert und gewinnt im Kontext zunehmend multimorbider, immunsupprimierter und transplantiertes bzw. komplex intensivmedizinisch versorgter Patienten an Bedeutung, weist aber in der Ärzteschaft trotzdem einen relativ geringen Bekanntheitsgrad auf. Aufgrund seiner Assoziation mit multiplen prädisponierenden Konditionen ist es für eine größere Zahl medizinischer Fachrichtungen, insbesondere aber für Neurologen, Onkologen, Internisten, Nephrologen, Rheumatologen, Neurochirurgen, Transplantationsmediziner, Intensivmediziner, Infektiologen, Notfallmediziner und Pädiater aber auch für Radiologen, Kinderradiologen und Neuroradiologen von Interesse und Relevanz (2, 3). Wie in Originalarbeit 1 dargelegt, tritt ein PRES im Rahmen eines breiten klinischen Spektrums an auslösenden Faktoren auf. In der ersten Originalarbeit dieser Habilitationsschrift wurde daher eine umfassende Datenbank aller PRES Fälle der Charité seit dem Jahr 2000 erstellt und systematisch ausgewertet. Kongruent zur Literatur konnten wir zeigen, dass bezüglich der Läsionslokalisation und -ausprägung, des topographischen Verteilungsmusters, der Diffusivität, Blutungs- und Infarkt komplikationen eine große Heterogenität besteht und das PRES dementsprechend mit einem breiten bildmorphologischen Spektrum an Veränderungen einhergehen kann (23, 27, 28, 35, 74). Auch die klinischen Aspekte betreffend bestätigte diese Studie vielfältige klinische Bedingungen und Kontexte, die mit einem PRES bekanntermaßen assoziiert sind. Erkenntnisse, die durch die Auswertung der detaillierten Datenbank entstanden, waren die Assoziation von Blutungskomplikationen mit einer pathologischen oder therapeutisch induzierten Koagulopathie sowie mit stärkeren Ödemausprägungen, ferner auch mit zytotoxischen Ödemen (24). Während die Assoziation von Hirnblutung und Koagulopathie selbsterklärend ist und auch außerhalb des PRES-Kontextes allgemein bekannt ist, ist die Assoziation zum Ödemtyp und der Ödemausprägung bisher nicht beschrieben worden (24, 35). Anscheinend begünstigt eine bildmorphologisch stärkere Ödemausprägung und dementsprechend wahrscheinlich stärker ausgeprägte endotheliale Dysfunktion bzw. Blut-Hirn-Schrankenstörung das Auftreten intrakranieller Blutungen. Ferner konnten wir belegen, dass ein PRES im Rahmen einer Chemotherapie sowie Immunsuppression bei signifikant niedrigeren Blutdrücken auftritt als in anderen zu PRES prädisponierenden Situationen (24). Dies weist auf die entscheidende Rolle endothelialer Funktionsstörungen, wie sie durch die endotheltoxische Wirkung einiger

Chemotherapeutika und Immunsuppressiva, aber auch systemischer proinflammatorischer Konditionen, wie z.B. Sepsis, ausgelöst wird, in der Pathophysiologie des PRES hin. Ferner erklärt sich so auch die Beobachtung, dass PRES unter diesen Bedingungen auch bei normalen Blutdruckwerten auftreten kann (2). Ein jenseits der autoregulatorischen Kapazität erhöhter arterieller Mitteldruck ist jedenfalls keine notwendige Bedingung für eine klinisch relevante Blut-Hirn-Schrankenstörung oder die Entwicklung eines PRES. Diese Beobachtungen unterstreichen auch die Bedeutung einer Therapiemodifikation bei Patienten mit PRES unter Immunsuppression oder Chemotherapie. Erstmals wurde durch uns in dieser Studie eine systematische Analyse der Verlaufsbildgebung durchgeführt, wobei sich zeigte, dass in ca. vier Fünfteln der Fälle eine vollständige Ödemregredienz innerhalb der Follow-up Zeit stattfand, wobei ein initial stark erhöhter Blutdruck mit einer inkompletten Ödemregredienz in diesem Zeitraum assoziiert war (24). Dies wäre erklärbar über eine durch stark erhöhte Blutdruckwerte akzentuierte und prolongierte Vasoregulations- und Blut-Hirn-Schrankenstörung, was die Notwendigkeit einer strikten Blutdruckkontrolle bei PRES-Patienten unterstreicht. Einschränkend zu beachten ist in dieser Situation die Tatsache, dass oftmals bei klinischer Besserung oder vollständiger Symptomrückbildung keine Verlaufsbildgebung angefertigt wurde und andererseits komplizierte oder prolongierte Fälle verstärkt bildgebend verlaufskontrolliert wurden. Ferner wurde in dieser Arbeit erstmals systematisch das Auftreten residueller struktureller Läsionen, bedingt durch PRES, erfasst, wobei wir in fast der Hälfte der Fälle Residuen in Form von fokalen Gliosen, Infarkten, posthämorrhagischen Defekten, fokalen Atrophien und umschriebenen laminären Nekrosen beobachteten, was die dem Syndrom typischerweise zugeschriebene Reversibilität einschränkt (24).

In einer weiteren Arbeit, die Eingang in diese Habilitationsschrift gefunden hat, wurde das Krankheitsbild der Eklampsie aus neuroradiologisch-klinischer Sicht genauer untersucht, welches durch das Vorliegen von arterieller Hypertension und Proteinurie sowie die Präsenz epileptischer Anfälle bei einer Schwangeren oder Wöchnerin gekennzeichnet ist (26). Das Korrelat in der Bildgebung hierfür sind in der Regel Veränderungen, welche dem PRES entsprechen (4, 22, 26, 75-80). In einer Vergleichsstudie zwischen eklampsieassoziiertem PRES und PRES anderer Ätiologie konnten wir zeigen, dass Kopfschmerzen bei Eklampsie-assoziiertem PRES besonders häufig auftraten, wohingegen Bewusstseins Einschränkungen seltener waren (26). Eine mögliche Erklärung anhand von Bildcharakteristika fand sich in der Auswertung der Verteilung der Läsionen, wobei solche in den für das Bewusstsein kritischen Strukturen wie Hirnstamm (aktivierende retikuläre Formation) sowie den Thalami im Falle des Eklampsie-assoziierten PRES deutlich seltener waren (26). Der Grund hierfür ist bei insgesamt nicht signifikant unterschiedlichen topographischen Distributionsmustern

nicht klar. Möglicherweise sind beim eklampsieassoziierten PRES perforierende Gefäße des Hirnstamms und der Stammganglien weniger stark von der Vasoregulationsstörung oder Endotheldysfunktion betroffen. Insgesamt konnten wir jedoch auch einen weniger schweren Verlauf beim Eklampsie-assoziierten PRES feststellen, bezogen auf Ödemausprägung, zytotoxisches Ödem und Blutungskomplikationen, mit erhöhten Raten an kompletter Rückbildung der Veränderungen in der Verlaufsbildgebung und weniger residuellen Läsionen (26). Diese Beobachtung lässt mehrere Schlüsse und Vermutungen zu. Zum einen weisen Patientinnen mit Eklampsie-assoziiertem PRES im Regelfall keine oder deutlich weniger ausgeprägte Komorbiditäten auf als Patienten mit anderen zu PRES prädisponierenden Konditionen (z.B. Malignome unter Chemotherapie, organtransplantierte Patienten unter Immunsuppression, Patienten mit Sepsis oder chronischen Autoimmunerkrankungen). Zum anderen ist eine suffiziente Therapie der Eklampsie durch eine adäquate Blutdrucksenkung oder eine zeitig eingeleitete Geburt zumeist einfacher möglich als die Elimination des neurotoxischen Agens innerhalb der komplexen Therapie bei den anderen PRES-assoziierten Konditionen. Das Eklampsie-assoziierte PRES, das sowohl prä- als auch postpartal auftreten kann, scheint ausgelöst zu werden durch eine Endothelaktivierung und -schädigung, die von placentaren proinflammatorischen Zytokinen (TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ) verursacht wird (2, 15). Auch eine proinflammatorische Reaktion durch bei einer Eklampsie aktivierte T-Helferzellen wird diskutiert (15). Die Endothelaktivierung führt zu einer diffusen Vasoregulationsstörung und vermittelt kaskadenartig endotheliale Entzündungszelladhäsionen und -aktivierungen mit Verstärkung der Endotheldysfunktion und Alteration der Blut-Hirn-Schranke, was letztlich zur Extravasation von Plasma ins Parenchym und damit zum vasogenen Ödem führt (2, 15). Eine zügig eingeleitete Geburt führt dementsprechend über die Entfernung der Plazenta zu einer signifikanten Reduktion oder Elimination der endothel- und neurotoxischen Agentien. Eine weitere Theorie führt den Mikrochimärismus als mögliches auslösendes Agens des PRES bei Eklampsie ins Feld (15). Hierbei handelt es sich um die Koexistenz von Zellpopulationen unterschiedlicher genetischer Zusammensetzung, die im Fall der Schwangerschaft erklärbar ist durch die transplazentare Migration von fetalen Blutzellen in den mütterlichen Kreislauf mit nachfolgender Aktivierung von maternalen Immunkaskaden und konsekutiver maternaler Endothelalteration (15).

3.3 Pathophysiologie des PRES

PRES tritt typischerweise beim Vorliegen einer oder der Kombination mehrerer prädisponierender Faktoren auf, wozu schwere arterielle Hypertonie, Schwangerschaftstoxikose (Präeklampsie und Eklampsie), die Einnahme einiger zytotoxischer und immunmodulierender Medikamente, Sepsis, Schock, ein Zustand

nach Organ- oder Knochenmarkstransplantation sowie mit einer Niereninsuffizienz einhergehende systemisch-autoimmuninflammatorische Erkrankungen zu zählen sind (1, 23, 24, 27). Alle prädisponierenden Bedingungen zeichnen sich durch die Präsenz endotheltoxischer Faktoren aus (2, 15). Die Endotheltoxizität ist ein zentrales Element im Rahmen der Schwangerschaftstoxikose, wie im vorausgegangenen Abschnitt näher ausgeführt. Ferner wirken einige zu PRES prädisponierende Medikamente wie z.B. Cyclosporin oder Tacrolimus, direkt endotheltoxisch (8). Auch nach Transplantation solider Organe oder von allogenen Knochenmark werden endotheliale Dysfunktionen beobachtet, verstärkt auch unter den Bedingungen der Rejektion, Infektion und Graft versus Host Disease, womit die erhöhte Inzidenz des PRES im Rahmen dieser Komplikationen begründet wird (81). In diesen Zusammenhängen relevante Zytokine mit endothelialer Wirkung sind TNF- α , IL-1, IL-6 und IFN- γ (2, 15, 82). Diese führen dazu, dass das aktivierte Endothel seinerseits vasoaktive, chemotaktische und die Permeabilität der zerebrovaskulären tight junctions erhöhende Substanzen sezerniert, wie ICAM-1, VCAM-1, E-Selektin und VEGF (2, 15, 82). Bei autoimmunen und infektiösen Erkrankungen wird die endogene Aktivierung des Immunsystems direkt oder mittelbar mit der endothelialen Dysfunktion in Verbindung gebracht (2, 15, 47, 82), im Falle von Erkrankungen mit konsekutiver Niereninsuffizienz auch die Retention von endothel- und neurotoxischen harnpflichtigen Substanzen (2, 15, 82-86). Rückschlüsse über die endotheliale Aktivierung beziehungsweise durch toxische Dysfunktion vermittelte Funktionsstörung der Blut-Hirn Schranke können mittels Liquoranalyse gezogen werden (87). In der diesbezüglichen Arbeit dieser Habilitationsschrift, die die größte systematische und detaillierte Analyse liquorserologischer Veränderungen beim PRES in der Literatur darstellt, konnte passend zu den oben angeführten Theorien eine Dysintegrität der Blut-Hirn-Schranke belegt werden anhand einer Erhöhung des Liquoreiweißes sowie einer Erhöhung des altersadjustierten Albumin-Liquor/Serum-Quotienten (87). Zwei kürzlich erschienene Arbeiten wiesen passend einen Zusammenhang zwischen der Ödemausprägung und der Serum-Albuminkonzentration auf als der wesentlichen Determinante des kolloidosmotischen Druckes (31, 88). Die derzeit favorisierte pathophysiologische Theorie geht von einer Kombination aus endothelialer Dysfunktion mit konsekutiver Blut-Hirn-Schrankenstörung sowie einer zerebrovaskulären Regulationsstörung aus, wodurch es konsekutiv zu einer Flüssigkeitsverschiebung nach extravasal mit parenchymaler Ödematisierung kommt (2, 3, 15). Ob es im Rahmen dieser Vorgänge zu Hypo – oder Hyperperfusionsen in den betroffenen Hirnarealen kommt, wird derzeit kontrovers diskutiert. Sicher ist jedoch, dass die Betonung der Wasserscheiden- und Endstromgebiete bei der Ödemverteilung auf eine besondere Rolle der Hämodynamik hinweist (27, 29). Es wurde berichtet, dass in 15-85% der Fälle alternierende Vasospasmen und -dilatationen, diffuse Vasospasmen oder perlschnurartige

Kaliberunregelmäßigkeiten bestehen (29). Allerdings kommen unauffällige Gefäßbefunde ebenso vor. Einzige Auffälligkeit in der MRA kann die etwas schmalkalibrige und im Vergleich zur Folgeuntersuchung nach Rückbildung des PRES nicht so weit nach distal verfolgbare Darstellung der Aa. cerebri posteriores sein (29). Die hohe Anzahl von 85% MR-angiographisch auffälliger Gefäßbefunde in einer Studie ist sicherlich durch einen Auswahlverzerrungseffekt bedingt, da nur bei einer Minderheit des PRES Kollektivs dieser Institution eine Gefäßbildgebung durchgeführt wurde. Die somit inkonsistent nachweisbaren, spastischen Gefäßveränderungen scheinen auf eine überschießende Vasokonstriktion mit putativ konsekutiver reaktiver Vasodilatation und/oder Endothelschädigung hinzuweisen, wodurch sich auch die präferenzielle Beteiligung der hämodynamisch fragileren Areale in den Grenzzonen und Endstromgebieten erklären ließe. Einschränkend ist zu sagen, dass bei gleichzeitig vorliegenden endotheltoxischen Faktoren und konsekutiver Störung der Blut-Hirn-Schranke eine Flüssigkeitsextravasation trotz Minderperfusion erklärt werden könnte (2, 15, 29). Mittels der T2* DSC-Perfusion wurden moderate Minderungen des relativen zerebralen Blutvolumens in ödematös veränderten Arealen sowie antero-posteriore Perfusionsgradienten detektiert, was die Hypoperfusionstheorie unterstützt (29, 89). Komplizierende restriktive Diffusionsstörungen und Infarzierungen könnten in diesem Theorem entweder bedingt sein durch eine infarktrelevante Hypoperfusion, die nach dem Prinzip der letzten Wiese besonders die Endstrom- und Grenzzonengebiete betrifft, oder aber durch eine Mikrozirkulationsstörung bedingt durch den erhöhten hydrostatischen Gewebedruck bei Flüssigkeitsextravasation im Rahmen einer schweren Ödembildung (15, 29, 89). Hierzu passend finden sich restriktive Diffusionsstörungen meistens fokal ausgeprägt, also kleinfleckig bis kurzstreckig gyriform im Zentrum einer schwergradigen vasogenen Ödembildung (5, 33, 90). Die Hypoperfusionstheorie wird des Weiteren durch Nachweis einer Grenzzonenminderperfusion bei Eklampsiepatientinnen mittels der Hirnperfusionsszintigraphie gestützt (^{99m}Tc-HMPAO-SPECT) (91). Ebenfalls wird die Hypoperfusionstheorie durch die im vorausgegangenen Abschnitt erwähnten vasospastischen Gefäßveränderungen gestützt, welche im Rahmen des PRES in vielen Fällen nachweisbar sind (29). Einschränkend ist zu sagen, dass in sämtlichen Studien zur Gefäßbildgebung und Gewebepfusion unterschiedliche und zum Teil beträchtlich lange Intervalle zwischen akutem PRES und der jeweiligen Bildgebung vergingen.

Alternativ hierzu wird diskutiert, dass ein PRES die Folge einer zerebralen Hyperperfusion sein könnte (2, 3). Hintergrund dazu ist die Beobachtung, dass das PRES im Rahmen einer schwergradigen arteriellen Hypertension auftreten kann, wobei die Blutdruckwerte oberhalb der Autoregulationsgrenzen der zerebralen Gefäße liegen. Bei Überschreiten dieser Grenze (beim gesunden Erwachsenen in etwa 160 mmHg) kommt es zu einem Versagen der Autoregulation mit konsekutiver passiver arteriöler

Dilatation, Schädigung des nachgeschalteten Kapillarbettes und Extravasation von Flüssigkeit ins Parenchym (2, 13, 15, 18, 20, 21, 32). Das Paradebeispiel hierfür ist die akute hypertensive Enzephalopathie bei hypertensiver Krise. Hierzu passend weisen viele Patienten einen erhöhten Blutdruck in der Akutphase des PRES auf und haben Risikofaktoren für einen arteriellen Hypertonus, wie z.B. eine Niereninsuffizienz oder eine Schwangerschaftstoxikose (1, 5, 13, 23). In vereinzelt Fallberichten zu Patienten mit PRES auf dem Boden eines M. Wegener bzw. einer Eklampsie wurde dementsprechend mittels der Hirnperfusionsszintigraphie (^{99m}TC -HMPAO-SPECT) eine Hyperperfusion detektiert (92, 93). Dieser intuitiven Theorie widersprechend weisen zwar die Mehrzahl der PRES-Patienten hypertensive Blutdruckwerte auf, allerdings liegen diese oftmals unterhalb der oberen Autoregulationsgrenze (2). Ferner kann ein PRES auch bei normo- oder hypotensiven Patienten auftreten (2, 15, 22, 47). Wahrscheinlicher ist somit, dass vor allem abrupte Blutdruckänderungen und weniger die absolute Höhe des Blutdruckes die individuelle momentane Vasoregulationskapazität überfordern und beide Phänomene in unterschiedlichem Ausmaß und Abfolge sowie in Kombination mit der oben ausführlich diskutierten Endotheldysfunktion mit konsekutiver Blut-Hirn Schrankenstörung vorliegen (2). Da die bildgebenden Untersuchungen lediglich zu einem einzigen Zeitpunkt erfolgen, wären somit differierende Befunde erklärbar. Eine abschließende Klärung der Pathophysiologie scheint daher nur über die Etablierung eines validen Tiermodells und prospektive Studien mit seriellen bildgebenden Untersuchungen erfolversprechend.

3.4 Arbeiten zum Einfluss radiologischer, paraklinischer und klinischer Merkmale des PRES auf das Patientenoutcome

Ausgehend von den Ergebnissen der im vorausgegangen Abschnitt beschriebenen Arbeiten, untersuchte eine weitere Arbeit dieser Habilitationsschrift, welche klinischen, paraklinischen und bildgebenden Faktoren des PRES mit einem schlechten Outcome, gemessen an tödlichem Ausgang oder Entlassung in eine Rehabilitationseinrichtung, vergesellschaftet sind. Zu diesem Thema, ebenso wie zur Langzeitprognose, gibt es bisher nur wenig Literatur. In unserem Kollektiv beträgt die Mortalität bei PRES-Patienten nahezu fünf Prozent, was sich mit den Angaben aus der jüngeren Literatur deckt (94, 95). Etwas mehr als ein Viertel der Patienten musste nach der Entlassung aus unserem Haus in anderen Rehabilitations- oder Pflegeeinrichtungen betreut werden, was einen nicht seltenen gravierenden Krankheitsverlauf bedingt durch das PRES sowie dessen prädisponierenden Erkrankungen unterstreicht (95). Korrespondierend betrug in einer kürzlich publizierten Arbeit die Rate an funktionell eingeschränkten Patienten, definiert durch weniger als fünf Punkte auf der Glasgow Outcome Skala 90 Tage nach PRES 44%, während in einer anderen aktuellen Serie 36% der PRES Patienten ein schlechtes Outcome, definiert als modifizierte Rankin Skala 2-6, aufwiesen (94, 96).

Wir konnten mittels univariater Analyse zeigen, dass ein langer Krankenhausaufenthalt, eine Koagulopathie, ein reduzierter Bewusstseinszustand zum Zeitpunkt der Neurotoxizität, eine PRES-prädisponierende Kondition mit Immunsuppression sowie bildgebend eine starke Ödemausprägung schlechte prognostische Zeichen darstellen (95). Der erstgenannte Punkt wurde bereits im vorausgegangenen Abschnitt diskutiert und spiegelt zum einen die signifikanten Komorbiditäten dieser Patientengruppe wider (organtransplantierte Patienten oder Patienten mit schwer behandelbaren Autoimmunerkrankungen) als auch die Schwierigkeit, innerhalb komplexer Therapien das neurotoxische Agens zu eliminieren, was z.B. im Fall der Eklampsie im Regelfall deutlich leichter ist. Korrespondierend weist das eklampsieassoziierte PRES eine bessere Prognose auf, was auch in anderen Studien bestätigt werden konnte (80, 97). Der schlechte prognostische Effekt des reduzierten Bewusstseinszustandes, also Somnolenz, Sopor und Koma im Rahmen des PRES könnte erklärbar sein durch die Tatsache, dass eine Reduktion des Bewusstseinszustandes vergesellschaftet ist mit höhergradigen bildgebenden Veränderungen bei PRES als Surrogat für einen schwerwiegenden Verlauf (26, 80). Korrespondierend konnten wir zeigen, dass eine schwerwiegende Ödemausprägung, also konfluierende Ödeme mit Ventrikelkontakt und -deformierung, ebenfalls prädiktiv für ein schlechtes Outcome ist (95). Der Befund legt nahe, dass bei diesen Patienten ursächlich eine schwerwiegende Vasoregulations- und Endothelstörung vorliegt. Paraklinische Parameter, die in unserem Kollektiv mit einem schlechten Outcome assoziiert sind, sind CRP - Erhöhung und eine therapeutisch induzierte oder pathologische Koagulopathie (95). In einer kürzlich erschienenen Arbeit waren zudem der Blutglukosewert zum Zeitpunkt der akuten Neurotoxizität sowie die benötigte Zeit vom Auftreten der akuten Neurotoxizität bis hin zur Kontrolle des auslösenden Agens für das Outcome prädiktiv (94).

3.5 Arbeiten zu radiologischen und klinischen Merkmalen des pädiatrischen PRES

Die Datenlage zu PRES in der pädiatrischen Altersgruppe ist deutlich dünner als für das adulte PRES (2). Dabei ist das PRES auch in dieser Altersgruppe ein relevantes Krankheitsbild, welches insbesondere bei Kindern mit hämato-onkologischen Erkrankungen unter Chemotherapie aber auch bei Kindern mit autoimmun-entzündlichen Erkrankungen, zumeist mit Nierenbeteiligung, insbesondere der Gruppe der Glomerulonephritiden, auftritt (84, 85, 98-107). Ziel zweier Arbeiten dieser Habilitationsschrift war die Charakterisierung des bildgebenden und klinischen Spektrums des PRES in dieser Altersgruppe und die Identifikation von Gemeinsamkeiten aber auch Unterschieden im Vergleich zum adulten PRES. In Übereinstimmung mit der Literatur stellten im Kollektiv der Charité renale und hämato-onkologische Krankheitsbilder die häufigsten pädiatrischen PRES - Assoziationen dar

(84, 85, 98-108). Interessanterweise stellten wir eine Häufung frontaler Läsionen in dieser Altersgruppe in Vergleich zu den Erwachsenen fest, einhergehend mit dem topographischen Ödemverteilungsmuster der anterioren Wasserscheide (Sulcus frontalis superior Distributionsmuster) (108). Als wahrscheinliches klinisches Korrelat dieses Befundes wurden visuelle Störungen bei Kindern seltener beobachtet als bei Erwachsenen, bei denen mehr parieto-okzipital prädominante Verteilungsmuster vorlagen (108, 109). Als mögliches pathophysiologisches Korrelat für diese frontale Wasserscheidenbetonung wäre eine besondere hämodynamische Instabilität bei Vasoregulationsstörung in der pädiatrischen Altersgruppe zu diskutieren. So könnte eine Autoregulationsstörung mit überschießender transients Vasokonstriktion, bedingt durch endotheltoxische Faktoren gefolgt von einer reaktiven Vasodilatation mit Blut-Hirn-Schrankenstörung, dieses Phänomen erklären (98, 110). Tatsächlich ist bereits spekuliert worden, ob Kinder für ein PRES suszeptibler sind als Erwachsene, da sie eine noch unausgereifte zerebrale Vasoregulation aufweisen (100). So ist bekannt, dass der Blutdruckbereich, innerhalb dessen der zerebrale Blutfluss durch Autoregulation konstant gehalten werden kann, bei Kindern enger ist als bei Erwachsenen (100). Ferner war auffällig, dass es bei Kindern in gut einem Drittel der Fälle zu fokalen laminären Nekrosen im Verlauf kam (108). Diese entwickelten sich zumeist in Arealen, welche im Akutzeitpunkt ein fokales zytotoxisches Ödem aufwiesen (108). Solche kleinen Foci zytotoxischer Ödeme innerhalb der größeren vasogenen Ödembezirke traten bei den Kindern in einem Drittel der Fälle auf (108). Für diese kleineren zytotoxischen Ödemfoci gibt es mehrere pathophysiologische Theorien. Zum einen wird spekuliert, dass durch das vasogene Ödem der lokale Gewebedruck ansteigt, sodass es im Zentrum zu einer Mikrozirkulations- und perfusionsstörung mit folgender Ausbildung eines zytotoxischen Ödems kommt (28, 30). Zum andern könnten auch durch Vasoregulationsstörungen bedingte kritische Gefäßkonstriktionen mit konsekutiver Hypoxämie hierfür verantwortlich sein (15, 28, 29). Zudem könnten endogene oder exogene toxische Substanzen (z.B. im Rahmen einer Sepsis, Nierenversagen, gewisse Medikamente), die mit der mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung interferieren, eine Rolle spielen (15, 30, 47, 108). Jedenfalls weisen die häufig auftretenden laminären Nekrosen auf eine erhöhte kortikal-neuronale Vulnerabilität im Rahmen des PRES bei Kindern hin (108). Aus klinischer Perspektive war festzustellen, dass bei Kindern epileptische Anfälle in einhundert Prozent der Fälle auftraten und damit signifikant häufiger waren als bei Erwachsenen (108). Konkordant hierzu stellt eine kürzlich erschienen Studie fest, dass die Inzidenz von epileptischen Anfällen bei Kindern mit PRES im Kontext renaler Erkrankungen mit zunehmendem Alter abnimmt (107, 111). Generell ist eine in der Kindheit verstärkte epileptogene Suszeptibilität bekannt und spiegelt sich auch im Krankheitsbild des Fieberkrampfes wider, welches bei Kleinkindern beobachtet wird (112). Mögliche Gründe einer erhöhten

Krampfbereitschaft bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen sind zahlreich und beinhalten unter anderem eine noch nicht vollständig entwickelte Blut-Hirn-Schranke, die es PRES-auslösenden, in die endotheliale Reaktivität und Vasoregulation eingreifenden Botenstoffe ermöglicht, zu wirken (15, 22, 82, 112).

3.6 Limitationen der eigenen und anderer Arbeiten zum PRES

Es existieren zwei kategorische Hauptlimitationen, die unser derzeitiges Wissen über das PRES einschränken. Zum einen ist dies die Tatsache, dass alle Daten aus Analysen retrospektiver Fallserien gewonnen wurden (2). Diese Daten unterliegen damit den prinzipiellen Einschränkungen retrospektiver Studien. Zudem sind diese Fallserien stark beeinflusst von Case-Mix Phänomenen, bedingt durch die unterschiedlichen Schwerpunkte der jeweiligen Kliniken, sodass Daten eines PRES-Kollektives nicht selbstverständlich auf andere Kollektive übertragen werden können. Die Anzahl an retrospektiven Studien, welche ausreichend viele Fälle aufwiesen für valide multivariate Analysen ist zudem sehr gering. Um diese Limitationen zu überwinden, sind dringend prospektive Studien zu fordern. Eine solche Studie soll im Rahmen des Arbeitstagung Neuro- und Intensivmedizin (ANIM) Netzwerkes initiiert werden; die Charité soll dabei Studienzentrum werden.

Weitere kategorische Limitationen der Forschung auf dem Gebiet des PRES sind der fehlende diagnostische Goldstandard und die imperfekten Diagnosekriterien (2, 3). Da Patienten im Regelfall anhand eines mehr oder weniger typischen Bildbefundes und einer ebenso mehr oder weniger typischen klinischen, mit PRES potenziell assoziierten Konstellation in retrospektive Fallserien inkludiert werden, ergibt sich hier eine Situation, in der innerhalb der Studien die Diagnose PRES über die eigene operationale PRES - Definition gefunden wird (2). Dies führt dazu, dass wir das Krankheitsbild nur jeweils innerhalb der jeweiligen Definitionsgrenzen untersuchen können. Je nachdem, inwiefern vollständige Reversibilität und typischer Bildbefund gefordert werden, ändern sich auch die Ergebnisse des auf diese Weise erhobenen Kollektivs (2). Bei enger Definition ist es wahrscheinlich, dass PRES – Manifestationen an den extremen Enden des Spektrums ignoriert werden, z.B. inkomplette Reversibilität, atypische Ödembefunde. Andererseits ist es möglich, dass bei sehr weit gefassten Definitionsgrenzen die Abgrenzung zu anderen Pathologien unscharf wird und PRES zur „Resterampe“ der neurologischen und neuroradiologischen Differenzialdiagnostik wird in dem Versuch, „dem Kind einen Namen zu geben“. Von Fugate und Rabinstein wurde kürzlich in einem Übersichtsartikel daher folgender Algorithmus vorgeschlagen, um auch weniger typische Fälle zu identifizieren, die nicht innerhalb der bisher zumeist verwendeten artifiziell restriktiven Definitionsgrenzen liegen (2). Hierbei müssen drei Faktoren gegeben sein, um ein PRES diagnostizieren zu können:

1. Präsenz eines akuten neurologischen Syndroms gekennzeichnet durch mindestens eines der folgenden Symptome: epileptische Anfälle, Enzephalopathie, Kopfschmerzen und visuelle Ausfallserscheinungen.

2. Präsenz von mindestens einem der bekannten PRES-prädisponierenden Faktoren: Eklampsie, Autoimmunerkrankung, Nierenversagen, Immunsuppression oder Chemotherapie, schwere arterielle Hypertension oder starke Blutdruckschwankungen.

3. Ausschluss alternativ infrage kommender Differenzialdiagnosen.

Dabei hat die Bildgebung sowohl bestätigenden als auch ausschlussdiagnostischen Charakter, bildgebende Abnormalitäten oder ein gar typischer PRES - Bildbefund stellen jedoch keine „conditio sine qua non“ zur Diagnosestellung (mehr) dar. Das hat zur Folge, dass diesen Autoren zufolge im Extremfall die Diagnose PRES auch in Abwesenheit von pathologischen Bildbefunden gestellt werden kann (2).

3.7 Arbeiten zur klinischen und radiologischen Beschreibung der infektiösen Vaskulopathien

Ein weiterer Abschnitt dieser Habilitationsschrift widmet sich pathologischen Prozessen ausgelöst durch Veränderungen an der dem Endothel entgegengesetzten Gefäßseite, nämlich ausgehend vom Subarachnoidalraum und bezieht sich auf infektionsbedingte Vaskulitiden, zu deren Prävalenz und Inzidenz, insbesondere für entwickelte Länder, bisher kaum Daten vorliegen. Auch hier wurde zunächst retrospektiv eine Datenbank der infektiösen Vaskulitiden erstellt und diese systematisch ausgewertet mit dem Ziel, eine Inzidenz dieses Krankheitsbildes, das Spektrum der ursächlichen Mikroorganismen zu definieren sowie Klinik, Paraklinik, Bildgebung und Outcome zu untersuchen. Es fand sich ein breites Spektrum an infektiösen Agentien, welche mit einer Vaskulopathie der mittleren und großen zerebralen Gefäße einhergingen. Während die akute pyogen-bakterielle Meningitis mit 50% die häufigste Ursache war, verteilten sich andere Ursachen auf Varicella zoster Infektionen, Syphilis und Borreliose (45). In allen untersuchten Fällen war die MR-Angiographie positiv (45). Die Fälle mit VZV-assoziiierter Vaskulitis zeigten ein deutliches murales Enhancement stenotischer Gefäßabschnitte als direktes MR-morphologisches Vaskulitiszeichen (45). Das Outcome unseres Patientenkollektivs war ungünstig mit nahezu ausnahmslos schweren neurologischen Defiziten bis hin zum Tod (62, 113). Insgesamt machten die infektiösen Vaskulopathien etwa ein Drittel aller nicht-arteriosklerotischen Vaskulopathien aus (45). Die Pathophysiologie der infektiösen Vaskulopathien ist bisher nicht vollständig geklärt. Es scheinen zumindest zwei pathophysiologische Mechanismen ursächlich zu sein. Zum einen kann es durch subarachnoidal lokalisierte, inflammatorische Exsudate zu einer Kompression der Gefäße, reaktiven Vasospasmen sowie nachfolgender Entzündungsreaktion der Gefäßwand mit Entwicklung irreversibler, narbig fixierter Stenosen kommen (114). Dieser Mechanismus spielt insbesondere bei pyogenen Meningitis eine relevante Rolle (114). Zum anderen kann es auch zu einer direkten Invasion der Gefäßwand durch Mikroorganismen kommen (115, 116). Bei fehlendem leptomeningealem Enhancement in Falle der VZV Infektion liegt wahrscheinlich solch eine direkte Erregerinvasion der Gefäßwand vor, was auch durch den Nachweis von Virus-DNA pathologisch gesichert wurde, und welche sich auch zeitlich versetzt zur akuten Infektion vaskulitisch manifestieren kann (116). Die Kombination aus konventionellen MRT Sequenzen, inklusive DWI und kontrastmittelverstärkten Sequenzen sowie der MRA und Gefäßwandbildgebung hat somit das Potenzial, die infektiöse Vaskulitis der großen und mittleren intrakraniellen Gefäße zu detektieren und pathophysiologisch weiter zuzuordnen.

In einer weiteren thematisch verwandten Arbeit widmeten wir uns fokalen ischämischen Parenchymläsionen, die im Rahmen einer ambulant erworbenen

bakteriellen Meningitis auftraten und untersuchten diesbezüglich Frequenz, bildmorphologische Charakteristika und topographische Muster nach Auswertung einer retrospektiv erstellten Datenbank inklusive detaillierter klinischer sowie bildgebender Variablen. Dabei konnten vier morphologische Muster parenchymaler ischämischer Läsionen herausgearbeitet werden, nämlich territoriale ischämische Infarkte, ischämische Infarkte in von Perforatoren versorgten Arealen, wahrscheinlich kardiogen embolische Infarkte sowie isolierte kortikale Läsionen (113). Während in den ersten beiden Mustern pathologische Gefäßbefunde, zumeist in Form einer ausgeprägten Vaskulopathie mit hochgradigen Stenosierungen der großen basalen hirnersorgenden Arterien, zu erheben waren, fehlten diese in den letzten beiden Mustern (113). Die pathophysiologischen Mechanismen dieser basalen Vaskulopathie schließen wahrscheinlich sowohl reaktive Vasospasmen als auch eine vaskuläre Infiltration des entzündlichen Exsudates mit nachfolgender muraler Entzündungsreaktion mit ein. Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass parenchymale Läsionen bei der akuten bakteriellen Meningitis im Wesentlichen ischämischer Natur sind und auf die Beteiligung großer, mittlerer und kleiner zerebraler Arterien zurückzuführen sind (61, 113, 114, 116-118). Die isolierten kortikalen Läsionen könnten durch entzündliche Affektion kleiner pialer oder intrakortikaler Arteriolen mit konsekutiver Ischämie bedingt sein (113, 119). Die pathophysiologische Korrelation gelang in den meisten Fällen durch die Integration der Informationen aus DWI Sequenzen, kontrastmittelgestützten MRT Sequenzen sowie der Gefäßdarstellung mittels MRA, CTA oder DSA. Weiterführende interessante Einsichten in diese Problemstellung könnten sich aus der Anwendung der fortgeschrittenen Gefäßwandbildgebung mittels optimierter flusskompensierter dünn-schichtiger Sequenzen zumindest für die großen und mittelgroßen zerebralen Arterien ergeben (vessel wall imaging) (53). Die Relevanz dieser Befunde wird dadurch unterstrichen, dass ischämische Infarkte die häufigsten fokalen Parenchym-läsionen bei der bakteriellen Meningitis darstellen und das Auftreten zerebrovaskulärer Komplikationen in diesem Rahmen als ein wesentlicher Prädiktor für ein schlechtes Outcome identifiziert wurde (61, 114, 116-118).

3.8 Arbeiten zur radiologisch-klinischen Korrelation perivaskulärer und parenchymaler Läsionen bei zerebraler Kryptokokkose von AIDS Patienten

In der letzten Arbeit dieser Habilitationsschrift widmeten wir uns der zerebralen Kryptokokkose bei AIDS Patienten mit Fokus auf den MR-morphologischen Charakteristika, der anatomischen Distribution und der Häufigkeit von pathologischen Veränderungen in der MRT (120). Thematisch verwandt ist dieses Thema mit den vorgenannten Originalarbeiten, da die Kryptokokkose zunächst eine zumeist basale Meningitis auslöst, jedoch auch in Abhängigkeit von dem Immunstatus des Patienten

über die perivaskulären Räume (Perivaskulopathie) in die Tiefe des Gehirns eindringen kann und entweder von dort oder aber direkt hämatogen auf das Parenchym übergreifen kann (64, 65, 67, 121, 122). Auch wird hierbei die Affektion kleinster Gefäße ausgehend von den perivaskulären Räumen diskutiert. Fokussiert wurde auf Unterschiede zwischen immunkompromittierten Patienten ohne hochaktive antiretrovirale Therapie und Patienten, die eine Rekonstitution des Immunsystems erfahren. Beim (inflammatorischen) Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) handelt es sich um eine durch das Wiedererstarken des Immunsystems unter neu instituiertem hochaktiver antiretroviraler HIV-Therapie (HART) bedingte akzentuierte inflammatorische Reaktion auf lebende oder bereits abgestorbene pathogene Organismen, welche zu einer opportunistischen oder latent persistierenden Infektion geführt hatten (123-126). Prädisponierende Faktoren hierfür sind niedrige CD4-Werte, hohe Viruslast, hohe Antigenspiegel sowie nach Initiierung einer HART eine rapide und stark fallende Viruslast bei steigenden CD4-Werten, also eine schnell ansteigende T-Zell-spezifische Immunität (123, 125-127). Das IRIS weist im Rahmen der HIV - assoziierten zerebralen Kryptokokkose eine relevante Inzidenz von ca. 20% auf, wobei die Mortalität mit bis zu 30% angegeben wird (128). Klinisch äußert sich das IRIS durch eine paradoxe Zustandsverschlechterung des Patienten unter HART trotz deutlicher Verbesserung aller Marker des Immunstatus, im Fall der zerebralen Kryptokokkose insbesondere durch neu oder wieder auftretende Kopfschmerzen, Meningismus, Hirnnervenparesen, Hirndruckzeichen, Fieber und Bewusstseins Einschränkungen (128, 129). Je nachdem, ob eine noch aktive, Kultur-positive Kryptokokkenmeningitis vorliegt oder ob bei vorausgegangener Kryptokokkenmeningitis bereits ein Kultur-negativer Liquor vorliegt, werden die Prozesse als inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) oder paradoxes IRIS (pIRIS) bezeichnet, wobei zu beachten ist, dass beide Prozesse die Enden eines Spektrums darstellen, welches definiert ist sowohl durch den Immunstatus einerseits als auch die Kryptokokkeninfektionsaktivität andererseits. Überlappende Befunde sind ebenfalls möglich und wurden von uns als Rekurrenz unter Immunrekonstitution bezeichnet. Differenzialdiagnosen des IRIS beinhalten toxische oder allergische Medikamentenwirkungen, persistierende opportunistische Infektionen und medikamentöse Non-compliance, sodass das IRIS oftmals eine Ausschlussdiagnose darstellt (126, 127). In diesem Kontext kann die zerebrale Bildgebung differenzialdiagnostisch hilfreich sein durch Nachweis akzentuierter oder atypischer auf Inflammation hinweisende Zeichen bei opportunistischer Infektion. Histopathologisch ist das zerebrale IRIS durch die Infiltration von CD8-positiven T-Zellen perivaskulär und ggfs. auch parenchymal mit konsekutiver Entzündungsreaktion gekennzeichnet (123, 130). Zur Bildmorphologie des IRIS bei zerebraler Kryptokokkose gibt es bisher nur Fallberichte. Beschrieben wurden ein neu aufgetretenes leptomeningiales oder

plexales Enhancement, ein sich entwickelnder kommunizierender Hydrozephalus durch die Obstruktion des Liquorflusses in den basalen Zisternen, bedingt durch mukoides Material, sowie die Vergrößerung pseudozystisch erweiterter perivaskulärer Räume, wobei diese auch eine restriktive Diffusionsstörung oder ein KM-Enhancement aufweisen können (64, 70, 73, 126, 131). In einem Fall wurden auch multiple enhancende kortikale noduläre Läsionen gesehen (73). Die Analyse der von uns retrospektiv erstellten klinischen und radiologischen Datenbank lieferte verschiedene interessante Ergebnisse. In etwa einem Drittel der Kryptokokkenmeningitiden waren pathologische neuroradiologische Befunde zu erheben, wobei sich Differenzen ergaben zwischen den beiden Patientengruppen mit unterschiedlichem Immunstatus (120). Bei den immunkompromittierten und nicht antiretroviral anbehandelten Patienten zeigten sich die für dieses Krankheitsbild typischen Pseudozysten sowie assoziierte lakunäre Infarkte, während bei allen Patienten in Immunrekonstitution enhancende fokale leptomeningeale oder parenchymale Läsionen zu sehen waren (120). Diese Beobachtungen unterstreichen, dass solche für eine klassische Kryptokokkose gemeinhin als ungewöhnlich betrachtete Läsionen bei Patienten unter HART mit einer Anamnese für Kryptokokkenmeningitis Anlass zu einer Untersuchung auf eine Manifestation des IRIS-Spektrums im Kontext einer Kryptokokkenmeningitis geben sollten. Die Ergebnisse dieser Arbeit können damit hilfreich sein in einer klinisch und radiologisch unübersichtlichen Situation. Um die bei der zerebralen Kryptokokkose regelhaft vorkommende klinische Verschlechterung im Rahmen eines IRIS zu vermeiden, wurde vorgeschlagen, bei simultaner Diagnose von Kryptokokkose und HIV die HART um ca. vier Wochen verzögern und in dieser Zeit zunächst nur die Kryptokokkose zu behandeln (129).

4 Zusammenfassung

Alle dieser Habilitationsschrift zugrundeliegenden Arbeiten hatten zum Ziel, verschiedene Krankheitsbilder aus der Gruppe der zerebralen Endothelio- und Vaskulopathien, insbesondere das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom aber auch infektiöse vaskuläre Pathologien bezüglich Pathophysiologie, bildgebender Diagnostik und Klinik besser zu verstehen. Im Vordergrund stand hierbei die Korrelation von klinischen und radiologischen Befunden zwecks Etablierung bildgebender Biomarker zu diagnostischen und prognostischen Aspekten sowie zum Erkenntnisgewinn in pathophysiologischen Aspekten.

Im Rahmen dieser Habilitationsschrift wurden durch die vorgestellten Studien verschiedene Aspekte des PRES bearbeitet und analysiert als exemplarische Endotheliopathie. Hierzu wurde zunächst die größte retrospektive PRES-Datenbank Europas erhoben, welche sämtliche Fälle aller drei Standorte der Charité - Universitätsmedizin Berlin, des größten Universitätsklinikums Europas, über mehr als 10 Jahre umfasst, mit folgender detaillierter radiologischer und klinischer Charakterisierung des PRES (Originalarbeit 1). Neben einer verbesserten Definition des breiten Spektrums klinischer Assoziationen sowie der Streubreite radiologischer und klinischer Manifestationen des Syndroms konnten verschiedene klinisch-bildgebende Assoziationen erhoben werden, wie die der Ödemausprägung sowie der Koagulopathie mit Blutungskomplikationen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass PRES unter Chemotherapie und Immunsuppression bei signifikant niedrigeren Blutdruckwerten auftritt als unter anderen Bedingungen. Ferner wurde zum ersten Mal strukturelle Residuen mittels Verlaufsbildgebung systematisch erfasst und gezeigt, dass diese in einem signifikantem Anteil von Fällen auftreten, von fokalen Gliosen, Infarkten, über posthämorrhagischen Läsionen, Atrophien zu laminären Nekrosen reichen und die ursprünglich namensgebende Reversibilität des Syndroms relativieren.

In einer weiteren thematisch verwandten Arbeit widmeten wir uns der Untersuchung des Einflusses von PRES-prädisponierenden Faktoren auf radiologische und klinische Charakteristika mit dem Fokus auf Präeklampsie und Eklampsie (Originalarbeit 2). Hier konnte gezeigt werden, dass Kopfschmerzen als Initialsymptom bei Eklampsie-assoziiertem PRES deutlich häufiger waren, während Bewusstseinsstörungen deutlich seltener auftraten als bei PRES anderer Ursache. Als mögliches bildmorphologisches Korrelat für letztere Assoziation konnte hierbei eine signifikant seltenere Hirnstamm- und Thalamusbeteiligung bei eklampsieassoziiertem PRES identifiziert werden. Eklampsiepatientinnen hatten zudem eine geringere Ödemausprägung sowie weniger häufig zytotoxische Ödeme, Infarkte und Blutungen und wiesen in der Folge seltener strukturelle zerebrale Residuen im Verlauf auf. Diese Unterschiede lenken den Blick auf differenzielle Mechanismen der Vasoregulationsstörung und Endotheltoxizität im Rahmen des PRES bei unterschiedlichen

zugrundeliegenden Konditionen und betonen im Falle der Eklampsie die vergleichsweise gute Behandelbarkeit mittels effektiver Blutdrucksenkung und zügiger Elimination endotheltoxischer plazentarer Agentien durch eine eingeleitete Geburt.

Nach Charakterisierung des adulten PRES fokussierten zwei Arbeiten auf die detaillierte Charakterisierung des PRES bei Kindern (Originalarbeit 3) sowie einen möglichen Einfluss des Lebensalters bei Manifestation des PRES auf dessen radiologische und klinische Charakteristika (Originalarbeit 4). Neben Differenzen in der Häufigkeit der PRES-auslösenden Konditionen wurde beim pädiatrischen PRES eine im Vergleich zu den Erwachsenen signifikant stärkere Frontallappenbeteiligung und ein gehäuftes Auftreten des topographischen Distributionsmusters der anterioren Wasserscheide beobachtet. Zudem kam es im pädiatrischen Kollektiv gehäuft zur Entwicklung kortikaler laminärer Nekrosen im Verlauf. Klinisch reagierten Kinder deutlich häufiger mit epileptischen Anfällen als Erwachsene, während der Blutdruck nach Altersadjustierung keine Differenzen aufwies. Diese Befunde verweisen zum einen auf eine altersabhängig differenzielle Pathophysiologie aus Endotheltoxizität und vaskulärer Dysregulation sowie eine unterschiedliche Anfälligkeit für Noxen mit erhöhter kortikaler Vulnerabilität und eingeschränkter hämodynamischer Kompensationsfähigkeit bei Kindern.

Zur weiterführenden Klärung der pathophysiologischen Grundlagen, genaueren liquorserologischen Charakterisierung und besseren differenzialdiagnostischen Abgrenzbarkeit des PRES wurde in der Folge eine detaillierte liquorserologische Charakterisierung des PRES inklusive Korrelation mit klinischen und bildgebenden Variablen durchgeführt (Originalarbeit 5). Hierbei konnte gezeigt werden, dass es beim PRES zur Erhöhung von Parametern einer dysfunktionalen Blut-Hirn-Schranke, wie der Proteinkonzentration im Liquor und des Albumin-Liquor/Serum-Quotients kommt, wohingegen die Zellzahl im Liquor, ein Marker der intrathekalen Inflammation, weitestgehend normal bleibt. Mittels dieser Arbeit konnten somit weiterführende Erkenntnisse zur zentralen Bedeutung der durch Endotheltoxizität vermittelten Blut-Hirn-Schrankenstörung für die Pathophysiologie des PRES gewonnen werden.

Die letzte Arbeit dieses Themenkomplexes beschäftigte sich nach erfolgter klinischer, radiologischer und paraklinischer Charakterisierung mit der zentralen Frage des Einflusses dieser Parameter auf das Outcome betroffener Patienten (Originalarbeit 6), ein Themengebiet, zu dem es bisher nur sehr wenige Daten gab. Die hierzu durchgeführten univariaten Outcomeanalysen unseres Kollektives ergaben, dass bei einer PRES-assoziierten Mortalitätsrate von 5% eine schwere Ödemausprägung, eine deutliche Bewusstseinsminderung bei der initialen PRES Episode, eine Blutgerinnungsstörung, transplantationsassoziiertes PRES und ein langer Krankenhausaufenthalt prognostisch ungünstige Faktoren darstellen, wohingegen Präeklampsie und Eklampsie mit einer günstigen Prognose assoziiert waren. Diese Daten liefern einen wertvollen Anhalt für die bessere Abschätzung der Prognose einzelner Patienten im interdisziplinären Kontext.

Ein zweiter, thematisch verwandter Themenkomplex, widmete sich mit den infektiösen Vaskulopathien, Erkrankungen, die nicht primär vom Endothel getriggert werden und auch die übrigen Wandschichten der Gefäße, den perivaskulären Raum und den Subarachnoidalraum betreffen können. In diesem Rahmen wurde nach retrospektiver Erhebung einer Datenbank eine detaillierte radiologische und klinische Charakterisierung infektiöser Vaskulopathien der großen und mittelgroßen zerebralen Gefäße durchgeführt, einer Erkrankungsgruppe, deren Diagnose häufig schwierig ist (Originalarbeit 7). Die Arbeit liefert eine Übersicht über Häufigkeit, klinische und radiologische Charakteristika dieser Krankheitsgruppe und weist auf die Möglichkeiten aber auch Limitationen der bildgebenden Diagnostik hin.

In einer eng verwandten Arbeit wurde ferner eine pathophysiologisch orientierte radiologische Klassifikation fokaler vaskulär bedingter Parenchymläsionen bei der bakteriellen Meningitis erarbeitet und mit den Befunden der radiologischen Gefäßbildung korreliert (Originalarbeit 8). Zusammenfassend stellen ischämische Läsionen die häufigsten Parenchymläsionen im Kontext der bakteriellen Meningitis dar und sind ein wesentlicher Prädiktor für ein ungünstiges Outcome.

In der letzten hier vorgestellten Arbeit wurden Parenchymläsionen der AIDS – assoziierten zerebralen Kryptokokkose in Abhängigkeit vom Immunstatus des Patienten sowie der Kryptokokkeninfektionsaktivität radiologisch und klinisch charakterisiert (Originalarbeit 9). Es konnten hierbei bildmorphologisch und klinisch differierende Verlaufsformen der zerebralen Kryptokokkose herausgearbeitet werden entlang eines kontinuierlichen mikrobiologisch-immunologischen Spektrums aus aktiver Kryptokokkeninfektion unter Immunsuppression einerseits und paradoxem Immunrekonstitutionssyndrom andererseits. Die Gesamtheit der hier vorgestellten Arbeiten erweitert somit das Wissen um die Streubreite radiologischer, klinischer und paraklinischer Charakteristika des PRES als Endotheliopathie und einiger infektiöser (Peri)Vaskulopathien, weist klinisch-paraklinisch-radiologische Assoziationen sowie Einblicke in zentrale pathophysiologische Mechanismen auf und kann somit sowohl in diagnostischen, differenzialdiagnostischen als auch prognostischen Aspekten dieser komplexen, häufig interdisziplinär behandelten Krankheitsbilder hilfreich sein. Insgesamt bleibt die (bildgebende) Diagnostik der zerebralen Endothelio- und Vaskulopathien jedoch ein anspruchsvolles Feld im interdisziplinären Kontext, in dem die radiologische Bildgebung eine integrale Rolle bei Diagnosestellung, differenzialdiagnostischen Überlegungen, Verlaufskontrolle und prognostischer Abschätzung einnimmt. Weitere Anstrengungen auf diesem Gebiet mit dem Ziel der Weiterentwicklung bildgebender Verfahren, wie zum Beispiel die Ausarbeitung der Gefäßwandbildung und die Erforschung von bildgebenden Biomarkern, scheinen vielversprechende Möglichkeiten zu eröffnen zum Wohle unserer Patienten.

5 Liste der in diese Habilitationsschrift einbezogenen Publikationen

1. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Endres M, **Siebert E**.
The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: the retrospective Berlin PRES study. *J Neurol*. 2012 Jan;259(1):155-64.
2. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Scheel M, Endres M, **Siebert E**. Clinical and radiological differences in posterior reversible encephalopathy syndrome between patients with preeclampsia-eclampsia and other predisposing diseases. *Eur J Neurol*. 2012 Jul;19(7):935-43.
3. **Siebert E**, Spors B, Bohner G, Endres M, Liman TG. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children: radiological and clinical findings - a retrospective analysis of a German tertiary care center. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013 Mar;17(2):169-75.
4. **Siebert E**, Bohner G, Endres M, Liman TG. Clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: does age make a difference?--A retrospective comparison between adult and pediatric patients. *PLoS One*. 2014 Dec 16;9(12):e115073.
5. Neeb L, Hoekstra J, Endres M, Siegerink B, **Siebert E**, Liman TG.
Spectrum of cerebral spinal fluid findings in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol*. 2016 Jan;263(1):30-4.
6. Liman TG, Bohner G, Endres M, **Siebert E**. Discharge status and in-hospital mortality in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Acta Neurol Scand*. 2014 Jul;130(1):34-9.
7. Katchanov J, **Siebert E**, Klingebiel R, Endres M. Infectious vasculopathy of intracranial large- and medium-sized vessels in neurological intensive care unit: a clinico-radiological study. *Neurocrit Care*. 2010 Jun;12(3):369-74.
8. Katchanov J*, **Siebert E***, Endres M, Klingebiel R. Focal parenchymal lesions in community-acquired bacterial meningitis in adults: a clinico-radiological study. *Neuroradiology*. 2009 Nov;51(11):723-9. * geteilte Erstautorenschaft
9. Katchanov J, Branding G, Jefferys L, Arastéh K, Stocker H, **Siebert E**.
Neuroimaging of HIV-associated cryptococcal meningitis: comparison of magnetic resonance imaging findings in patients with and without immune reconstitution. *Int J STD AIDS*. 2016 Feb;27(2):110-7.

6 Literaturangaben

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500
2. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol*;14:914-925
3. Hinchey JA. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: what have we learned in the last 10 years? *Arch Neurol* 2008;65:175-176
4. Digre KB, Varner MW, Osborn AG, Crawford S. Cranial magnetic resonance imaging in severe preeclampsia vs eclampsia. *Arch Neurol* 1993;50:399-406
5. Schwartz RB, Mulkern RV, Gudbjartsson H, Jolesz F. Diffusion-weighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:859-862
6. Duncan R, Hadley D, Bone I, Symonds EM, Worthington BS, Rubin PC. Blindness in eclampsia: CT and MR imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:899-902
7. Fisher M, Maister B, Jacobs R. Hypertensive encephalopathy: diffuse reversible white matter CT abnormalities. *Ann Neurol* 1985;18:268-270
8. Gottrand F, Largilliere C, Farriaux JP. Cyclosporine neurotoxicity. *N Engl J Med* 1991;324:1744-1745
9. Hauser RA, Lacey DM, Knight MR. Hypertensive encephalopathy. Magnetic resonance imaging demonstration of reversible cortical and white matter lesions. *Arch Neurol* 1988;45:1078-1083
10. Raroque HG, Jr., Orrison WW, Rosenberg GA. Neurologic involvement in toxemia of pregnancy: reversible MRI lesions. *Neurology* 1990;40:167-169
11. Sanders TG, Clayman DA, Sanchez-Ramos L, Vines FS, Russo L. Brain in eclampsia: MR imaging with clinical correlation. *Radiology* 1991;180:475-478
12. Truwit CL, Denaro CP, Lake JR, DeMarco T. MR imaging of reversible cyclosporin A-induced neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:651-659
13. Weingarten K, Barbut D, Filippi CG, Zimmerman RD. Acute hypertensive encephalopathy: findings on spin-echo and gradient-echo MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:665-670
14. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, et al. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 2000;217:371-376
15. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1043-1049
16. Dunn KM, Nelson MT. Neurovascular signaling in the brain and the pathological consequences of hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*;306:H11-14
17. Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M, Nishitani H, Matsuda T. Cerebral hyperperfusion in a patient with eclampsia with perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Radiat Med* 2005;23:376-379

18. Auer L, Walter GF. Reactions of pial vessels to acute arterial hypertension at various levels of arterial pH and carbon dioxide tension. *Adv Neurol* 1978;20:371-380
19. Jones JV, MacKenzie ET, Strandgaard S. Editorial: Hypertension and the cerebral circulation. *Scott Med J* 1976;21:103-105
20. Kontos HA, Wei EP, Navari RM, Levasseur JE, Rosenblum WI, Patterson JL, Jr. Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol* 1978;234:H371-383
21. MacKenzie ET, Strandgaard S, Graham DI, Jones JV, Harper AM, Farrar JK. Effects of acutely induced hypertension in cats on pial arteriolar caliber, local cerebral blood flow, and the blood-brain barrier. *Circ Res* 1976;39:33-41
22. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1036-1042
23. Lee VH, Wijdicks EF, Manno EM, Rabinstein AA. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol* 2008;65:205-210
24. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Endres M, Siebert E. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: the retrospective Berlin PRES study. *J Neurol*;259:155-164
25. Datar S, Singh T, Rabinstein AA, Fugate JE, Hocker S. Long-term risk of seizures and epilepsy in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Epilepsia*;56:564-568
26. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Scheel M, Endres M, Siebert E. Clinical and radiological differences in posterior reversible encephalopathy syndrome between patients with preeclampsia-eclampsia and other predisposing diseases. *Eur J Neurol*
27. Bartynski WS, Boardman JF. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1320-1327
28. McKinney AM, Short J, Truwit CL, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:904-912
29. Bartynski WS, Boardman JF. Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:447-455
30. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1038-1048
31. Gao B, Yu BX, Li RS, et al. Cytotoxic Edema in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Correlation of MRI Features with Serum Albumin Levels. *AJNR Am J Neuroradiol*;36:1884-1889
32. Hefzy HM, Bartynski WS, Boardman JF, Lacomis D. Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1371-1379
33. Koch S, Rabinstein A, Falcone S, Forteza A. Diffusion-weighted imaging shows cytotoxic and vasogenic edema in eclampsia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1068-1070

34. Roth C, Ferbert A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;81:773-777
35. Sharma A, Whitesell RT, Moran KJ. Imaging pattern of intracranial hemorrhage in the setting of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neuroradiology*;52:855-863
36. Kuker W. Cerebral vasculitis: imaging signs revisited. *Neuroradiology* 2007;49:471-479
37. Giang DW. Central nervous system vasculitis secondary to infections, toxins, and neoplasms. *Semin Neurol* 1994;14:313-319
38. Kraemer M, Berlit P. Systemic, secondary and infectious causes for cerebral vasculitis: clinical experience with 16 new European cases. *Rheumatol Int*;30:1471-1476
39. Biller J. Non-atherosclerotic cerebral vasculopathies in the young. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1997;6:173-177
40. Berlit P, Kraemer M. Cerebral vasculitis in adults: what are the steps in order to establish the diagnosis? Red flags and pitfalls. *Clin Exp Immunol*;175:419-424
41. Kraemer M, Berlit P. Primary central nervous system vasculitis and moyamoya disease: similarities and differences. *J Neurol*;257:816-819
42. Berlit P. [Diagnosis and differential cerebral vasculitis diagnosis]. *Nervenarzt* 2004;75:105-112
43. Berlit P. The spectrum of vasculopathies in the differential diagnosis of vasculitis. *Semin Neurol* 1994;14:370-379
44. Berlit P. [Cerebral vasculitis]. *Nervenarzt* 2004;75:817-828; quiz 829-830
45. Katchanov J, Siebert E, Klingebiel R, Endres M. Infectious vasculopathy of intracranial large- and medium-sized vessels in neurological intensive care unit: a clinico-radiological study. *Neurocrit Care*;12:369-374
46. Calabrese LH. Vasculitis and chronic persistent viral infections. *Ann Med Interne (Paris)* 1998;149:395-397
47. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:2179-2190
48. Elkind MS, Wright C. Cerebral vasculopathy does not equal primary central nervous system vasculitis. *Ann Neurol* 2008;64:228; author reply 229
49. Kadkhodayan Y, Alreshaid A, Moran CJ, Cross DT, 3rd, Powers WJ, Derdeyn CP. Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography. *Radiology* 2004;233:878-882
50. Alreshaid AA, Powers WJ. Prognosis of patients with suspected primary CNS angiitis and negative brain biopsy. *Neurology* 2003;61:831-833
51. Goldstein LB. Primary central nervous system vasculitis: is biopsy appropriate? *Ann Neurol* 2008;64:228; author reply 229
52. Salvarani C, Brown RD, Jr., Calamia KT, et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007;62:442-451
53. Kuker W, Gaertner S, Nagele T, et al. Vessel wall contrast enhancement: a diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:23-29

54. Cheng-Ching E, Jones S, Hui FK, et al. High-resolution MRI vessel wall imaging in varicella zoster virus vasculopathy. *J Neurol Sci*;351:168-173
55. Mandell DM, Matouk CC, Farb RI, et al. Vessel wall MRI to differentiate between reversible cerebral vasoconstriction syndrome and central nervous system vasculitis: preliminary results. *Stroke*;43:860-862
56. Schaafsma JD, Mikulis DJ, Mandell DM. Intracranial Vessel Wall MRI: An Emerging Technique With a Multitude of Uses. *Top Magn Reson Imaging*;25:41-47
57. Zhao DL, Deng G, Xie B, et al. High-resolution MRI of the vessel wall in patients with symptomatic atherosclerotic stenosis of the middle cerebral artery. *J Clin Neurosci*;22:700-704
58. Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:579-594, vi-vii
59. Castillo M. Imaging of meningitis. *Semin Roentgenol* 2004;39:458-464
60. Vernino S, Wijdicks EF, McGough PF. Coma in fulminant pneumococcal meningitis: new MRI observations. *Neurology* 1998;51:1200-1202
61. Weststrate W, Hijdra A, de Gans J. Brain infarcts in adults with bacterial meningitis. *Lancet* 1996;347:399
62. Katchanov J, Heuschmann PU, Endres M, Weber JR. Cerebral infarction in bacterial meningitis: predictive factors and outcome. *J Neurol*;257:716-720
63. Jarvis J, Meintjes G. Cryptococcal meningitis--a neglected killer. *S Afr Med J*;101:244-245
64. Mathews VP, Alo PL, Glass JD, Kumar AJ, McArthur JC. AIDS-related CNS cryptococcosis: radiologic-pathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13:1477-1486
65. Berkefeld J, Enzensberger W, Lanfermann H. Cryptococcus meningoencephalitis in AIDS: parenchymal and meningeal forms. *Neuroradiology* 1999;41:129-133
66. Miskiel KA, Hall-Craggs MA, Miller RF, et al. The spectrum of MRI findings in CNS cryptococcosis in AIDS. *Clin Radiol* 1996;51:842-850
67. Tien RD, Chu PK, Hesselink JR, Duberg A, Wiley C. Intracranial cryptococcosis in immunocompromised patients: CT and MR findings in 29 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12:283-289
68. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*;50:291-322
69. Katchanov J, Zimmermann U, Branding G, et al. Multiphasic and multifocal cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-infected patient: interplay of infection and immunity. *Int J Infect Dis*;18:87-89
70. King MD, Perlino CA, Cinnamon J, Jernigan JA. Paradoxical recurrent meningitis following therapy of cryptococcal meningitis: an immune reconstitution syndrome after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2002;13:724-726
71. Starkey J, Moritani T, Kirby P. MRI of CNS fungal infections: review of aspergillosis to histoplasmosis and everything in between. *Clin Neuroradiol*;24:217-230

72. Boulware DR, Bonham SC, Meya DB, et al. Paucity of initial cerebrospinal fluid inflammation in cryptococcal meningitis is associated with subsequent immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis*;202;962-970
73. Cattelan AM, Trevenzoli M, Sasset L, Lanzafame M, Marchioro U, Meneghetti F. Multiple cerebral cryptococcomas associated with immune reconstitution in HIV-1 infection. *AIDS* 2004;18:349-351
74. Mueller-Mang C, Mang T, Pirker A, Klein K, Prchla C, Prayer D. Posterior reversible encephalopathy syndrome: do predisposing risk factors make a difference in MRI appearance? *Neuroradiology* 2009;51:373-383
75. Demirtas O, Gelal F, Vidinli BD, Demirtas LO, Uluc E, Baloglu A. Cranial MR imaging with clinical correlation in preeclampsia and eclampsia. *Diagn Interv Radiol* 2005;11:189-194
76. Dittmar G. [Neurological spectrum of pre-eclampsia and eclampsia]. *Nervenarzt* 1999;70:1098-1103
77. Matsuda H, Sakaguchi K, Shibasaki T, et al. Cerebral edema on MRI in severe preeclamptic women developing eclampsia. *J Perinat Med* 2005;33:199-205
78. Mayama M, Uno K, Tano S, et al. Incidence of posterior reversible encephalopathy syndrome in eclamptic and patients with preeclampsia with neurologic symptoms. *Am J Obstet Gynecol*
79. Morriss MC, Twickler DM, Hatab MR, Clarke GD, Peshock RM, Cunningham FG. Cerebral blood flow and cranial magnetic resonance imaging in eclampsia and severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997;89:561-568
80. Roth C, Ferbert A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: is there a difference between pregnant and non-pregnant patients? *Eur Neurol* 2009;62:142-148
81. Chen S, Hu J, Xu L, Brandon D, Yu J, Zhang J. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome After Transplantation: a Review. *Mol Neurobiol*
82. Zheng W. Neurotoxicology of the brain barrier system: new implications. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39:711-719
83. Benigni A, Morigi M, Perico N, et al. The acute effect of FK506 and cyclosporine on endothelial cell function and renal vascular resistance. *Transplantation* 1992;54:775-780
84. Ishikura K, Hamasaki Y, Sakai T, Hataya H, Mak RH, Honda M. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children with kidney diseases. *Pediatr Nephrol*
85. Ishikura K, Ikeda M, Hamasaki Y, et al. Nephrotic state as a risk factor for developing posterior reversible encephalopathy syndrome in paediatric patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2531-2536
86. Onder AM, Lopez R, Teomete U, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the pediatric renal population. *Pediatr Nephrol* 2007;22:1921-1929
87. Neeb L, Hoekstra J, Endres M, Siegerink B, Siebert E, Liman TG. Spectrum of cerebral spinal fluid findings in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol*
88. Pirker A, Kramer L, Voller B, Loader B, Auff E, Prayer D. Type of Edema in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Depends on Serum Albumin Levels: An MR Imaging Study in 28 Patients. *AJNR Am J Neuroradiol*;32:527-

89. Brubaker LM, Smith JK, Lee YZ, Lin W, Castillo M. Hemodynamic and permeability changes in posterior reversible encephalopathy syndrome measured by dynamic susceptibility perfusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:825-830
90. Ulrich K, Troscher-Weber R, Tomandl BF, Neundorfer B, Reinhardt F. Posterior reversible encephalopathy in eclampsia: diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient-mapping as prognostic tools? *Eur J Neurol* 2006;13:309-310
91. Naidu K, Moodley J, Corr P, Hoffmann M. Single photon emission and cerebral computerised tomographic scan and transcranial Doppler sonographic findings in eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1165-1172
92. Apollon KM, Robinson JN, Schwartz RB, Norwitz ER. Cortical blindness in severe preeclampsia: computed tomography, magnetic resonance imaging, and single-photon-emission computed tomography findings. *Obstet Gynecol* 2000;95:1017-1019
93. Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, et al. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:627-631
94. Legriel S, Schraub O, Azoulay E, et al. Determinants of recovery from severe posterior reversible encephalopathy syndrome. *PLoS One*;7:e44534
95. Liman TG, Bohner G, Endres M, Siebert E. Discharge status and in-hospital mortality in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Acta Neurol Scand*;130:34-39
96. Hinduja A, Habetz K, Raina S, Ramakrishnaiah R, Fitzgerald RT. Predictors of poor outcome in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Int J Neurosci*:1-10
97. Pande AR, Ando K, Ishikura R, et al. Clinicoradiological factors influencing the reversibility of posterior reversible encephalopathy syndrome: a multicenter study. *Radiat Med* 2006;24:659-668
98. Chen TH, Lin WC, Tseng YH, Tseng CM, Chang TT, Lin TJ. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Children: Case Series and Systematic Review. *J Child Neurol*;28:1378-1386
99. de Laat P, Te Winkel ML, Devos AS, Catsman-Berrevoets CE, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood cancer. *Ann Oncol*;22:472-478
100. Endo A, Fuchigami T, Hasegawa M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood: report of four cases and review of the literature. *Pediatr Emerg Care*;28:153-157
101. Incecik F, Herguner MO, Altunbasak S, Erbey F, Leblebisatan G. Evaluation of nine children with reversible posterior encephalopathy syndrome. *Neurol India* 2009;57:475-478
102. Ishikura K, Ikeda M, Hamasaki Y, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children: its high prevalence and more extensive imaging findings. *Am J Kidney Dis* 2006;48:231-238
103. Khan RB, Sadighi ZS, Zabrowski J, Gajjar A, Jeha S. Imaging Patterns and Outcome of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome During Childhood Cancer Treatment. *Pediatr Blood Cancer*;63:523-526

104. McCoy B, King M, Gill D, Twomey E. Childhood posterior reversible encephalopathy syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*;15:91-94
105. Panis B, Vlaar AM, van Well GT, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in paediatric leukaemia. *Eur J Paediatr Neurol*;14:539-545
106. Won SC, Kwon SY, Han JW, Choi SY, Lyu CJ. Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood with hematologic/oncologic diseases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:505-508
107. Yamada A, Ueda N. Age and gender may affect posterior reversible encephalopathy syndrome in renal disease. *Pediatr Nephrol*;27:277-283
108. Siebert E, Spors B, Bohner G, Endres M, Liman TG. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children: Radiological and clinical findings - A retrospective analysis of a German tertiary care center. *Eur J Paediatr Neurol*;17:169-175
109. Siebert E, Bohner G, Endres M, Liman TG. Clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: does age make a difference? - A retrospective comparison between adult and pediatric patients. *PLoS One*;9:e115073
110. Jones BV, Egelhoff JC, Patterson RJ. Hypertensive encephalopathy in children. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:101-106
111. Raj S, Overby P, Erdfarb A, Ushay HM. Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence and associated factors in a pediatric critical care population. *Pediatr Neurol*;49:335-339
112. Dube CM, Brewster AL, Richichi C, Zha Q, Baram TZ. Fever, febrile seizures and epilepsy. *Trends Neurosci* 2007;30:490-496
113. Katchanov J, Siebert E, Endres M, Klingebiel R. Focal parenchymal lesions in community-acquired bacterial meningitis in adults: a clinico-radiological study. *Neuroradiology* 2009;51:723-729
114. Pfister HW, Borasio GD, Dirnagl U, Bauer M, Einhaupl KM. Cerebrovascular complications of bacterial meningitis in adults. *Neurology* 1992;42:1497-1504
115. Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:731-740
116. Melanson M, Chalk C, Georgevich L, et al. Varicella-zoster virus DNA in CSF and arteries in delayed contralateral hemiplegia: evidence for viral invasion of cerebral arteries. *Neurology* 1996;47:569-570
117. Kastenbauer S, Pfister HW. Pneumococcal meningitis in adults: spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 2003;126:1015-1025
118. Pfister HW, Feiden W, Einhaupl KM. Spectrum of complications during bacterial meningitis in adults. Results of a prospective clinical study. *Arch Neurol* 1993;50:575-581
119. Duvernoy HM, Delon S, Vannson JL. Cortical blood vessels of the human brain. *Brain Res Bull* 1981;7:519-579
120. Katchanov J, Branding G, Jefferys L, Arasteh K, Stocker H, Siebert E. Neuroimaging of HIV-associated cryptococcal meningitis: comparison of magnetic resonance imaging findings in patients with and without immune reconstitution. *Int J STD AIDS*;27:110-117

121. Andreula CF, Burdi N, Carella A. CNS cryptococcosis in AIDS: spectrum of MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:438-441
122. Charlier C, Dromer F, Leveque C, et al. Cryptococcal neuroradiological lesions correlate with severity during cryptococcal meningoencephalitis in HIV-positive patients in the HAART era. *PLoS One* 2008;3:e1950
123. Johnson T, Nath A. Neurological complications of immune reconstitution in HIV-infected populations. *Ann N Y Acad Sci*;1184:106-120
124. Muller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*;10:251-261
125. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005;19:399-406
126. Post MJ, Thurnher MM, Clifford DB, et al. CNS-immune reconstitution inflammatory syndrome in the setting of HIV infection, part 1: overview and discussion of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome and cryptococcal-immune reconstitution inflammatory syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*;34:1297-1307
127. Bonham S, Meya DB, Bohjanen PR, Boulware DR. Biomarkers of HIV Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Biomark Med* 2008;2:349-361
128. Bicanic T, Meintjes G, Rebe K, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated cryptococcal meningitis: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:130-134
129. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull* 2004;72:99-118
130. Berkeley JL, Nath A, Pardo CA. Fatal immune reconstitution inflammatory syndrome with human immunodeficiency virus infection and *Candida* meningitis: case report and review of the literature. *J Neurovirol* 2008;14:267-276
131. Saigal G, Post MJ, Lolayekar S, Murtaza A. Unusual presentation of central nervous system cryptococcal infection in an immunocompetent patient. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:2522-2526

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die mir bei der Anfertigung dieser Habilitationsschrift zur Seite gestanden haben und mich bei meiner vielseitigen Tätigkeit in Forschung, Lehre und Krankenversorgung unterstützt haben.

In besonderer Weise danke ich Herrn Professor Dr. Liebig, dem Leiter des Instituts für Neuroradiologie der Charité, für seine tatkräftige Unterstützung meiner Habilitationspläne, viele wertvolle Anregungen und das in mich gesetzte Vertrauen in einer aufregenden Phase des Institutsaufbaus.

Mein Dank gilt zudem Herrn Prof. Dr. Hamm, Leiter des Charité Centrums für diagnostische und interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin, nicht nur für seine Unterstützung meiner Forschungstätigkeit, sondern auch für die breite und fundierte Ausbildung, die ich in seiner Institution erfahren durfte. Das durch ihn geprägte anregende akademische Umfeld hat diese Habilitation erst ermöglicht.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. Klingebiel, dem ehemaligem Leiter der Abteilung Neuroradiologie der Charité, dem ich meinen Start in der Neuroradiologie verdanke. Als klinischer und wissenschaftlicher Lehrer der ersten Jahre weckte er mein Interesse für neuroradiologische Fragestellungen.

In besonderer Weise danke ich dem leitenden Oberarzt unseres Institutes, Herrn Dr. Bohner, der mir über Jahre wichtigster klinischer Lehrer und Vorbild war und der stets meine Forschungstätigkeit unterstützte.

Auch in besonderer Weise danke ich Herrn Dr. Liman aus der Klinik für Neurologie in domo für die fruchtbare interdisziplinäre Kooperation, die sich in zahlreichen Veröffentlichungen niederschlug. In diesem Kontext gilt mein Dank auch Herrn Prof. Dr. Endres, Direktor der Klinik für Neurologie der Charité, für seine Unterstützung dieser Zusammenarbeit und viele wertvolle Anregungen.

Zudem gilt mein Dank Herrn Dr. Katchanov, ehemals Klinik für Neurologie in domo, mit dem ich erfolgreich spannende interdisziplinäre Fragestellungen bearbeiten durfte. Ferner bedanke ich mich bei den aktuellen und ehemaligen Kollegen aus der Radiologie, Neuroradiologie und Neurologie aller drei Campi für Ihre kollegiale Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt nicht zuletzt meiner Frau, meinen Kindern und meinen Eltern für ihre stetige verständnisvolle Unterstützung und Liebe.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum

Dr. Eberhard Siebert