

**Superfizielle Hämosiderose des zentralen Nervensystems:
Zwei Fälle, ein systematischer Literaturreview und
Hypothesen zur Pathogenese**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Dieter Weigel
aus Novoaltaisk/Russland

2017

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Peter Clarenbach
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Torsten Pietsch

Tag der Mündlichen Prüfung: 25.04.2017

Aus der Klinik für Neurologie des Evangelischen Krankenhauses Bielefeld
Chefarzt: Prof. Dr. med. Peter Clarenbach

In Liebe und Dankbarkeit meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	7
1.	Einleitung	8
1.1	Medizinhistorische Anmerkungen	8
1.2	Ätiologie und Epidemiologie der SH	9
1.3	Diagnostik und differentialdiagnostische Kriterien der SH	9
1.3.1	Diagnostischer Beitrag der kranialen Computertomographie	10
1.3.2	Diagnostischer Beitrag der Magnetresonanztomographie	11
1.3.3	Liquoruntersuchung bei SH	14
1.4	Aktuelle Therapie	16
1.5	Histopathologische Aspekte der SH	17
1.6	Experimentelle SH im Tiermodell	21
2.	Eigene Kasuistiken – zwei Fälle von Superfizieller Häm siderose	24
2.1	Fall 1	24
2.2	Fall 2	27
3.	Pathogenese der Superfiziellen Häm siderose	31
3.1	Blutungsmechanismen und deren Bedeutung in der Pathogenese der SH ..	31
3.2	Die Bedeutung der SAB für die Pathogenese der SH	32
3.3	Eisen-Stoffwechsel – toxische Effekte des redoxaktiven Eisens im ZNS	37
3.4	Bedeutung der Blut-Liquor-Schranke für die Pathogenese der SH	38
3.5	Liquorresorption	41
4.	Fragestellung	43
5.	Methoden und Material	44
5.1	Systematischer Review	44
5.2	Datenbanken und wissenschaftliche Literatur	44
5.3	Auswertung der Fallberichte	49
5.4	Statistisches Verfahren	49
5.4.1	Dateneingabe/Datenverarbeitung	49
5.4.2	Nullhypothese (H ₀) und Alternativhypothese (H _A)	50
5.4.3	Rangkorrelationstests mit zweiseitiger Fragestellung. Regressionsanalyse	50
6.	Ergebnisse	52

6.1	Ätiologie	52
6.2	Erkrankungsalter bei Diagnosestellung	53
6.3	Geschlechtsunterschied im untersuchten Kollektiv	54
6.4	Latenzzeit bis zu Diagnosestellung	57
6.5	Klinische Symptomatik der SH	57
6.6	Analyse der Liquordaten	59
6.6.1	Erythrozytenzahl und Eiweiß-Konzentration im Liquor von SH-Patienten....	59
6.6.2	Ferritin als biochemischer Marker der SH	66
6.7	Differentialdiagnostische Kriterien der Superfiziellen Häm siderose	69
7.	Diskussion	72
7.1	Ätiologie	72
7.2	Latenzzeit bis zur Diagnosestellung	72
7.3	Klinische Symptomatik	73
7.4	Therapie der SH.....	74
7.5	Liquoranalyse	74
7.6	Die Pathogenese der SH.....	75
8.	Zusammenfassung.....	79
9.	Anhang.....	81
9.1	Abbildungsverzeichnis.....	81
9.2	Tabellenverzeichnis.....	82
9.3	Einzelne Fallbeschreibungen (n=321) aus 171 Originalarbeiten	83
10.	Literaturverzeichnis	96
11.	Danksagung.....	113

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
CAA	Zerebrale Amyloidangiopathie
CCT	kraniale Computertomographie
CMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl.: desoxyribonucleic acid)
EvKB	Evangelisches Krankenhaus Bielefeld
Fe	ferrum: (lat. Eisen)
Hb	Hämoglobin
Ig	Immunglobulin
i. v.	intravenös
Max, max	Maximum, maximal
Met-Hb	Methämoglobin
Min, min	Minimum, minimal
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nerv (Nn.- nervi, lat.)
n	Anzahl
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SAB	Subarachnoidalblutung
SAR	Subarachnoidalraum
SH	Superfizielle Hämosiderose des Zentralnervensystems
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

Die Superfizielle Hämosiderose (SH) des Zentralnervensystems (ZNS) ist laut Levy et al. (2007) eine nicht-inflammatorische chronisch-degenerative Erkrankung, die durch Ablagerung von Hämosiderin in den Meningen und subpialen Schichten der Hirnrinde, des Hirnstammes, Kleinhirns, Rückenmarkes und der Hirnnerven gekennzeichnet ist. Am häufigsten sind die *Nervi (Nn.) vestibulocochlearis* und *olfactorius* betroffen. Die SH ist somit eine Eisen-Speicherkrankheit, in deren Mittelpunkt eine chronische oder chronisch-rezidivierende subarachnoidale Blutung (SAB) und eine chronische Eisen-Intoxikation stehen. Die SH stellt, ätiologisch gesehen, eine multifaktorielle Erkrankung mit einer Reihe klinisch unterschiedlicher Syndrome, wie neurosensorischer Hörverlust, Ataxie und Pyramidenbahnzeichen, dar. Trotz des Leidensdrucks der betroffenen Patienten und der Fülle möglicher ätiologischer Ursachen finden sich in der Fachliteratur bemerkenswert wenige Veröffentlichungen zum Thema SH. Eine allgemeingültige Klassifikation und therapeutische Leitlinien fehlen. Die wahrscheinlichste Ursache für das fehlende wissenschaftliche Interesse sind die geringen Fallzahlen – seit 1908 sind weltweit lediglich 321 Fälle dokumentiert. Die vorliegende Dissertation besteht aus einer systematischen Literaturübersicht und der Vorstellung zweier SH-Fälle. Das Ziel der Untersuchung besteht darin, das Wissen über die SH vor allem im Hinblick auf die Pathogenese zu aktualisieren, eine eigene Hypothese bezüglich der Ätiologie zu formulieren und eine erste Grundlage für diagnostische und therapeutische Standards zu schaffen.

1.1 Medizinhistorische Anmerkungen

Der erste zugängliche Bericht über die SH stammt aus dem Jahr 1908. In diesem Jahr stellte Hamill einen autoptisch gesicherten Fall der SH mit makroskopischen und histologischen Befunden der *Chicago Neurological Society* vor. In den folgenden Jahrzehnten wurden, offensichtlich mangels diagnostischer Möglichkeiten, lediglich einzelne Berichte (Bauer, 1928; Lewey und Govons, 1942; Rosenthal, 1958; Neumann, 1948; Neumann, 1956; Noetzel, 1940; Noetzel und Ohlmeier, 1963; Garcin und Lapresle, 1957; Oppenheimer und Griffith, 1966; Fearnley et al., 1995) publiziert. Eine *ante mortem* Diagnose der SH gelang erst 1965 im Rahmen einer intraoperativen Biopsie. In derselben Arbeit wurden 87 SH-Fälle analysiert und erstmals die klassische Symptomtrias der SH -

Anakusis, zerebelläre Ataxie und Myelopathie - beschrieben (Fearnley et al., 1995). Durch die Entwicklung der Kernspintomographie ist es seit einigen Jahren möglich die SH nicht-invasiv, ohne histologische Untersuchung sensitiv und sicher zu diagnostizieren. Zusätzlich zur Erhöhung der frühen diagnostischen Sicherheit hat der breite Einsatz der Kernspintomographie im klinischen Alltag das Verständnis der Ätiologie und Pathophysiologie der SH revolutioniert. 2007 publizierten Levy et al. (2007) den bisher umfassendsten systematischen Review mit 270 SH-Fällen.

1.2 Ätiologie und Epidemiologie der SH

Da die Ätiologie der SH des ZNS noch nicht vollkommen verstanden ist, existiert aktuell keine allgemein gültige Klassifikation der Erkrankung. Als pathomorphologisches Substrat der SH wird eine chronische bzw. eine chronisch-rezidivierende SAB angenommen. Diese These stützt sich auf die empirische Beobachtung, dass sich bei allen SH-Patienten im Liquor eine große Menge Erythrozyten, phagozytierende Makrophagen und im Spätstadium auch Hämoglobin-(Hb)-Abbauprodukte (u. a. Biliverdin und Oxyhämoglobin) nachweisen lassen, die dem Liquor nach Abzentrifugation eine gelbe Färbung (Xanthochromie) verleihen. Anders als bei der akuten SAB lässt sich bei der SH jedoch bei nahezu der Hälfte der Fälle keine sichere Blutungsquelle nachweisen. In der auf 41 Publikationen basierenden Übersichtsarbeit von Fearnley et al. (1995) fand sich eine Blutungsquelle bei 54 % (34/63) der Patienten. Bei 20 dieser 34 Patienten lag die Blutungsquelle intrakraniell (59 %). Hierbei handelte es sich um sieben Patienten mit verschiedenen hirneigenen Tumoren, fünf Patienten mit Komplikationen nach Hemispherekтомie wegen therapierefraktärer Epilepsie, drei Patienten mit Gefäßerkrankungen, sieben Patienten mit Erkrankungen des zervikalen Myelons (davon fünf Fälle mit Nervenwurzelaustriss), ein Patient mit einer Blutungsquelle im thorakalen Spinalkanal (arteriovenöse Malformation) und sieben Patienten mit Erkrankungen des lumbalen Spinalkanals (davon fünf Fälle mit *Cauda-equina*-Ependymome).

1.3 Diagnostik und differentialdiagnostische Kriterien der SH

Bei der Erstdiagnose einer SH ist die wichtigste Differentialdiagnose naturgemäß die SAB in ihrer akuten Verlaufsform; beide Erkrankungen weisen Gemeinsamkeiten bei den pathophysiologischen Mechanismen auf.

Erkrankungen mit dem Leitsymptom "Ataxie"	<ul style="list-style-type: none"> • Ischämischer Kleinhirnsult • Kleinhirnblutung • Paraneoplastische und alkoholtoxische Ataxie • Multisystematrophie • Sporadische Ataxie • Entzündliche ZNS-Erkrankungen
Erkrankungen mit dem Leitsymptom "Hypo-Anakusis"	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopathischer Hörsturz • Morbus Menière • Akustisches Trauma • Akustikusneurinom • Zoster oticus • Durchblutungsstörungen in der <i>A. labyrinthi</i>
Erkrankungen mit myelopathischem Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Myelitis (u. a. Encephalomyelitis disseminata) • Degenerative Myelopathien • Erworbene Myelopathien

Abb. 1: Differentialdiagnosen der Superfiziellen Häm siderose. Krankheitsgruppen mit ähnlichen klinischen Symptomen

Bei der Differentialdiagnose der SH müssen aber auch andere Krankheitsgruppen berücksichtigt werden, die ähnliche klinische Symptome aufweisen. Dazu gehören Infektionskrankheiten, entzündliche Erkrankungen, genetische und autoimmunvermittelte Krankheiten und Erkrankungen des Myelons (s. Abb. 1).

Lange Zeit war eine SH-Diagnose der SH nur *post mortem* möglich. Erst in den 1990er Jahren erlaubte die breite Anwendung der Magnetresonanztomographie (MRT) und Magnetresonanzangiographie (MRA) die *ante mortem* Diagnose. Der sicherste Parameter zum Nachweis einer SH sind Häm siderin-Ablagerungen in den beteiligten ZNS-Strukturen.

1.3.1 Diagnostischer Beitrag der kranialen Computertomographie

Die kraniale Computertomographie (CCT) kann lediglich in 20 % der Fälle Häm siderin-Ablagerungen um den Hirnstamm nachweisen, die als hyperdenser Ring imponieren

(Bracchi et al., 1993). Bei fortgeschrittenen Formen der SH lassen sich im CCT eine schwere Atrophie des Kleinhirns und eine ausgedehnte Hämosiderin-Ablagerung entlang der *Falx cerebri* nachweisen. Insgesamt sind die diagnostischen Möglichkeiten der CCT beschränkt.

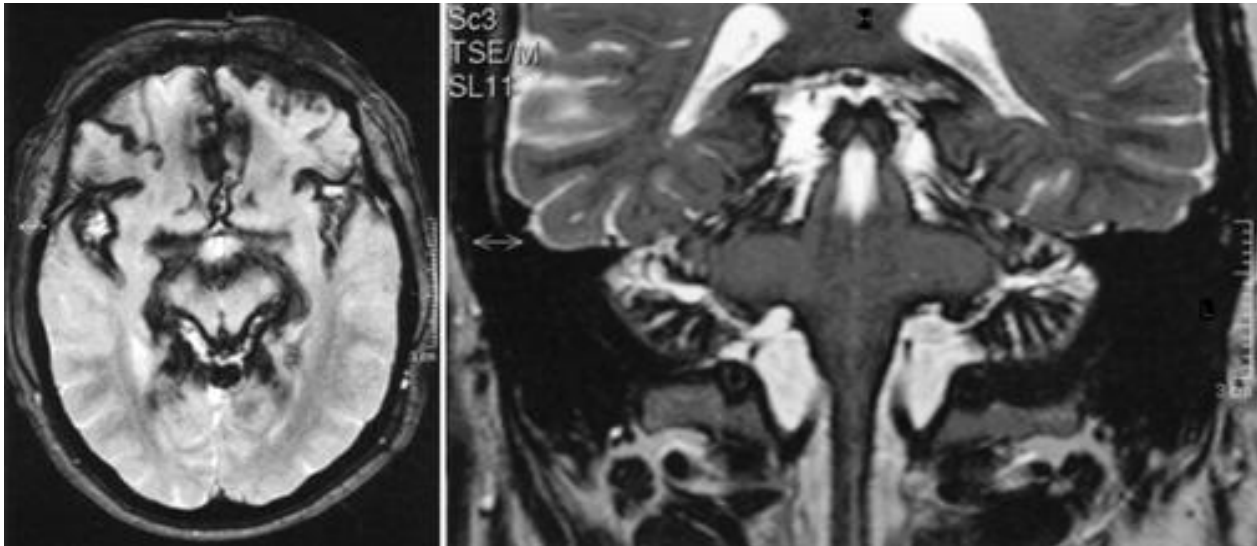


Abb. 2: Axiales T2*- (links) und koronares T2-gewichtetes (rechts) zerebrales Kernspintogramm. Die Abbildungen zeigen eine ausgedehnte Hypodensität um den *Sulcus sylvii* und Hirnstamm herum sowie eine Kleinhirnatrophie. Die Befunde sind mit Superfizieller Hämosiderose vereinbar (aus Cohen-Gadol et al., 2004)

1.3.2 Diagnostischer Beitrag der Magnetresonanztomographie

Die MRT ist die Methode der Wahl in der bildgebenden Diagnostik der SH, da die T₂*-gewichteten Gradienten-Echosequenzen aufgrund von Suszeptibilitätsartefakten die Hämosiderin-Ablagerungen um den Hirnstamm und um das Kleinhirn sensitiv nachweisen können (Angstwurm et al., 2002).

Eine Kleinhirnatrophie mit einer maximalen Ausprägung im Bereich des *Vermis* lag bei ca. 50 % Patienten vor (Fearnley et al., 1995). Die durch Magnetfeld-Inhomogenitäten bedingten, leptomeningealen Signalauslöschungen um die befallenen Hirnareale zeigen sich besonders eindrucksvoll am Hirnstamm und Kleinhirn (s. Abb. 2). Auch die Signalauslöschung in subpialen Schichten entlang des Rückenmarks wird durch Ablagerungen von Hämosiderin hervorgerufen.

Diese Veränderungen in Verbindung mit einer Kleinhirnatrophie (s. Abb. 3) und der Beteiligung des *N. vestibulocochlearis* gelten als klassische diagnostische Kriterien der SH. Bei genauer Betrachtung lässt die oben geschilderte Klinik kaum Differentialdiagnosen

zu, vielmehr ist die klinische Symptomtrias (neurosensoriale Hyp-/Anakusis, zerebelläre Ataxie und myelopathisches Syndrom) in Verbindung mit den typischen MRT- und Liquorbefunden für die SH pathognomonisch. Eine Suche nach der Blutungsquelle ist bei der SH unerlässlich.



Abb. 3: Sagittales T2-gewichtetes Kernspintomogramm. Das Kernspintomogramm zeigt ausgedehnte subpiale Hämosiderin-Ablagerung entlang des Myelons (aus Cohen-Gadol et al., 2004)

Die Fortschritte bei der Diagnostik der ZNS-Erkrankungen durch kernspintomographische Untersuchungen machen auch eine Differentialdiagnose zwischen der SH und der zerebralen Amyloidangiopathie (CAA) mit Ablagerungen von Hämosiderin ausschließlich in subpialen Schichten und im Parenchym des Kortex möglich. Aufgrund der auftretenden Schwierigkeiten bei der Unterscheidung von SH und CAA und aufgrund der praktischen Bedeutung dieser Frage, werden die Unterscheidungsmerkmale in der vorliegenden Arbeit ausführlich besprochen. Bei der CAA handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Mikro- und Makroangiopathien, die durch Amyloid-Ablagerungen (bei der häufigeren sporadischen Formen β -Amyloid-Ablagerungen) hervorgerufen werden

und mit symptomatischen intrazerebralen Makro- oder mit klinisch stummen Mikroblutungen einhergehen (Biffi und Greenberg, 2011).

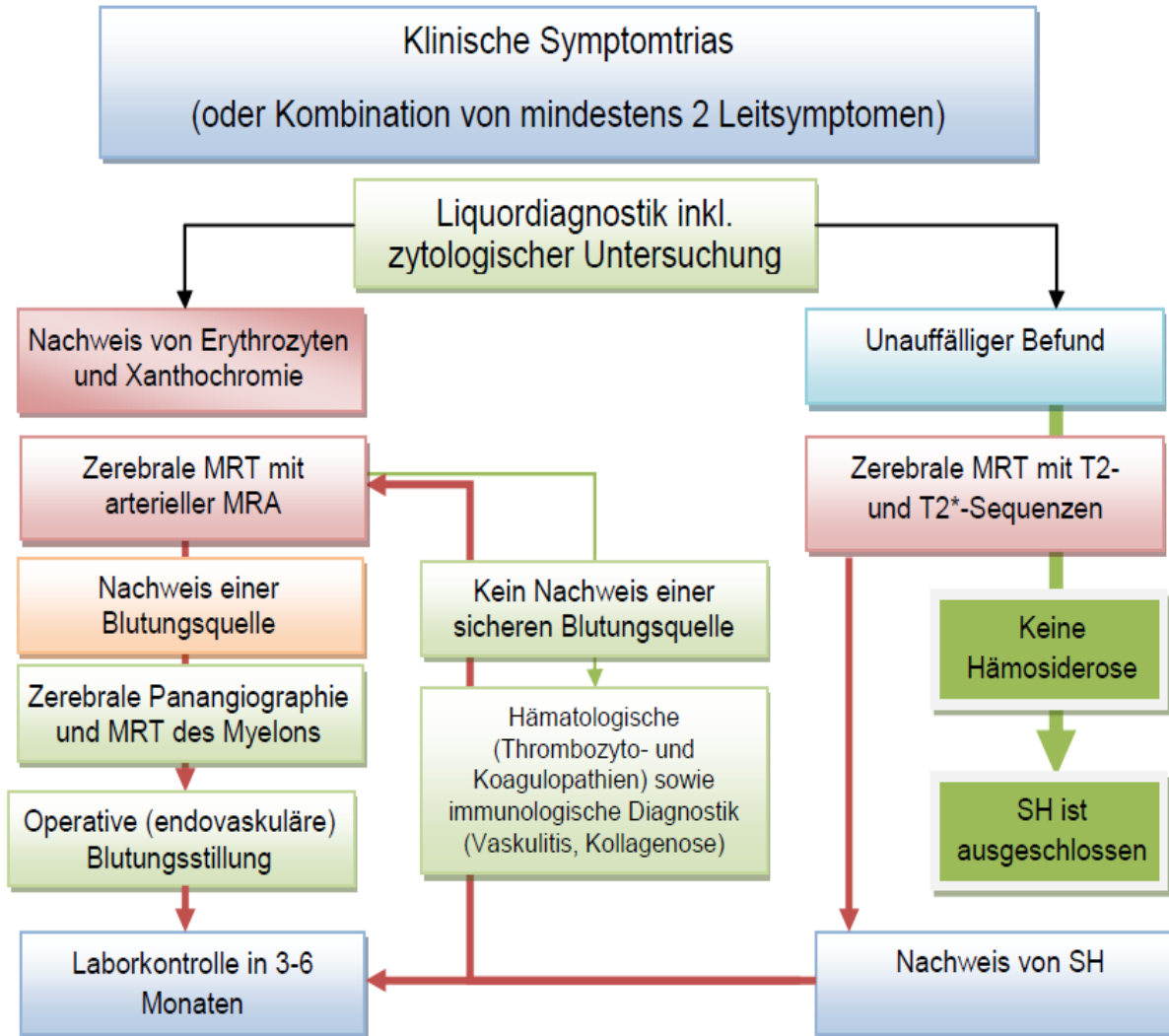


Abb. 4: Diagnostik-Algorithmus bei der superfiziellen Hämosiderose. Der Algorithmus unterstreicht die Notwendigkeit der Liquoruntersuchung und schlägt eine bestimmte diagnostische Vorgehensweise vor: wenn die zerebralen T1- und T2*-MRT-Aufnahmen zerebraler MRT keine pathologischen Befunde ergeben, ist die Durchführung einer zerebralen Panangiographie erforderlich, um auch kleine Gefäßmissbildungen sicher nachweisen zu können

Die infolge dieser Mikroblutungen entstehende fokale oder auch disseminierte Ablagerung von Hämosiderin im Kortex wurde in den vergangenen Jahren irrtümlich oft als Ausdruck der SH (auch supratentorielle SH) beschrieben. An dieser Stelle ist anzumerken, dass die SH eine Erkrankung mit Systemcharakter darstellt, bei der alle Bestandtei-

le des ZNS (sowohl supra- als auch infratentoriell, sowie Hirnnerven, das Myelon und Nervenwurzeln) von einer massiven Hämosiderin-Ablagerung betroffen sind. Während im Mittelpunkt der CAA eine fokale, wenn auch rezidivierende, aber immer nur kortikale hämorrhagische Manifestation steht, liegt der SH eine chronische bzw. chronisch-rezidivierende SAB mit systemischer Eisen-Intoxikation zugrunde. Der in der Abbildung 4 vorgestellte Diagnostik-Algorithmus basiert primär auf einer Liquoruntersuchung und nachfolgender Abklärung mit bildgebenden Verfahren. Wenn in der kranialen MRT (CMRT) keine pathologischen Veränderungen nachweisbar sind, sollte zum Nachweis auch kleiner Gefäßmissbildungen eine zerebrale Panangiographie erfolgen. Die Durchführung einer selektiven spinalen Angiographie bei unauffälligen Myelon-MRT-Befunden ist umstritten und muss in jedem konkreten Fall gesondert diskutiert werden.

1.3.3 Liquoruntersuchung bei SH

Die Liquoruntersuchung bleibt in Zweifelsfällen zum Ausschluss bzw. Nachweis einer chronischen SAB die Methode der Wahl und kann auch im Vorfeld der MRT-Untersuchung hilfreich bzw. richtungsweisend sein.

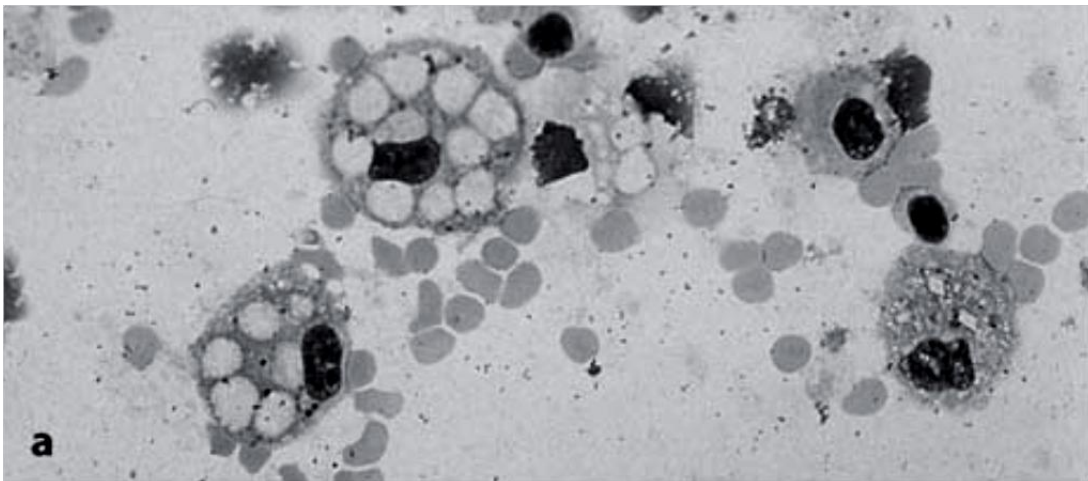


Abb. 5: Liquordiagnostik – Zwei Erythrophagen mit leeren Hüllen der phagozytierten Erythrozyten. Zu Hämosiderin (z. T. als feine Granula erkennbar) abgebautes Hb tritt etwa 2–18 h nach der Blutung auf. Weiter ist ein Siderophage zu erkennen (aus Reiber, 2005)

In diesem Kontext sollte erwähnt werden, dass eine Liquorpunktion wegen der Gefahr einer transtentoriellen Herniation potentiell lebensbedrohlich sein kann und bei klinischen Zeichen eines erhöhten Hirndrucks streng kontraindiziert ist. Der Liquor ist bei der

SH wie bei der akuten SAB typischerweise homogen blutig und weist nach Abzentrifugation eine xanthochrome Färbung auf. Die Xanthochromie entsteht durch die Hämolyse der intrathekalen Erythrozyten (s. Abb. 5) und ist eine Folge des Abbaus von Hb zu Biliverdin und Oxyhämoglobin. Der Nachweis einer Xanthochromie erlaubt die Abgrenzung der SAB von einer artifiziellen Blutbeimischung bei einer traumatischen, d. h. blutigen Lumbalpunktion. Das Liquor-Eiweiß ist bei der SH meist leicht erhöht, die Glukosekonzentration unauffällig. Im Mittelpunkt der weiteren differentialdiagnostischen Überlegung steht die Frage, ob die SAB chronisch oder akut ist. Typisch für eine akute SAB sind akute „vernichtende“ Kopf- und Nackenschmerzen sowie ggf. Nackensteifigkeit. Eine klinische Befundkonstellation aus Meningismus, evtl. epileptischen Anfällen und Vigilanzminderung ist wegweisend.

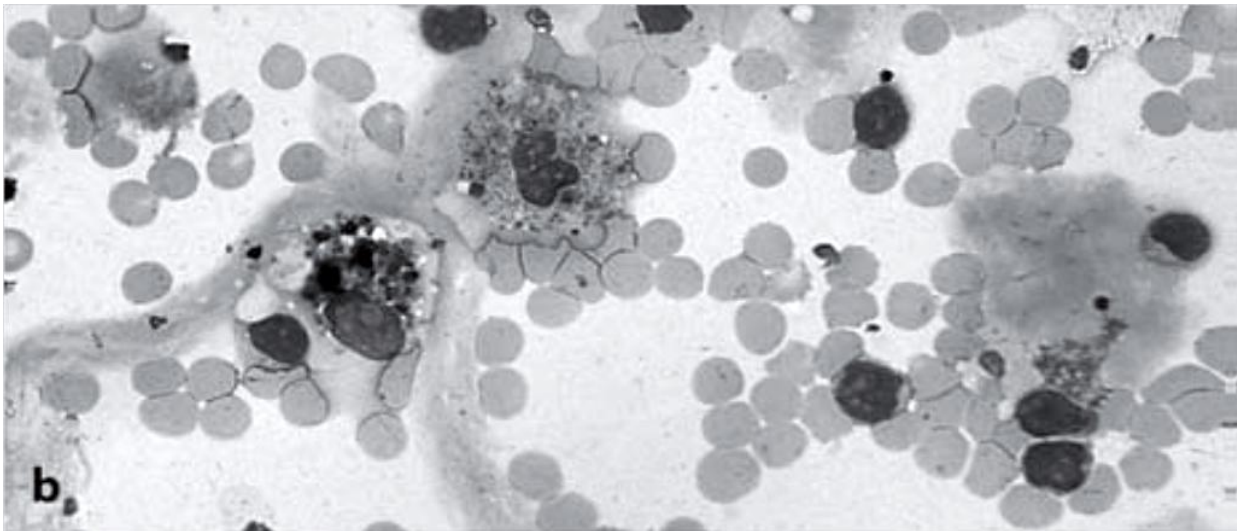


Abb. 6: Liquordiagnostik – Siderophagen mit Granula (> 72 h nach Blutung). Siderophagen, d. h. Makrophagen mit phagozytiertem Hämosiderin lassen sich im Liquor nach drei Tagen und innerhalb von vier Wochen (s. Abb. 6) nachweisen (aus Reiber, 2005)

Auch die Liquorbefunde helfen bei der Unterscheidung zwischen einer akuten und chronischen SAB. Eine Xanthochromie lässt sich nach einer akuten SAB lediglich bis zu zwei Wochen nachweisen. Bei 25 % der Patienten mit einer Aneurysma-Blutung tritt Tage bis Wochen vor dem Ereignis eine sog. „warning leak“-Blutung auf, die zum Zeitpunkt der Aneurysma-Ruptur eine Xanthochromie im Liquor verursachen kann. Bei einer frischen SAB sind im Liquor zunächst massenhaft Erythrozyten nachweisbar, die innerhalb kurzer Zeit Stechapfelform annehmen. Die Zahl der Leukozyten ist in der Frühphase proportional zur Erythrozytenzahl (1:700), wobei alle Leukozyten-Formen des peri-

pheren Bluts zu finden sind (Wildemann et al., 2006). Infolge einer meningealen Reaktion liegt fast obligatorisch eine Pleozytose von bis zu 500 Zellen / μ l vor.

Erythrophagen lassen sich etwa zwölf Stunden nach einer SAB nachweisen, Siderophagen, d. h. Makrophagen mit phagozytiertem Hämosiderin nach drei Tagen. Ferritin und Siderophagen treten innerhalb von vier Wochen (s. Abb. 6) nach einer frischen SAB gemeinsam auf. Bei einer chronischen SAB kommt es zu keiner massiven Pleozytose, bei einer über Jahre bestehenden SAB liegt die Leukozytenzahl sogar meist im Referenzbereich.

1.4 Aktuelle Therapie

In der Behandlung einer SAB spielen neurochirurgische und interventionell-neuroradiologische Therapieoptionen eine große Rolle. Die operative bzw. endovaskuläre Therapie der SH hängt von der Identifizierung einer Blutungsquelle und ggf. von ihrer Art ab. Hillemanns et al. (2001) halten die operative Therapie im Vergleich zur konservativen Behandlung für vorteilhaft. Aktuell gibt es aber kaum Studien zur operativen Behandlung von gutartigen ZNS-Tumoren und nicht rupturierten kleinen zerebralen Aneurysmen, Studien zur Akuttherapie und zur Sekundärprophylaxe der SH existieren nicht. Die therapeutische Vorgehensweise zielt auf die Ausschaltung der blutungsverursachenden Gefäßmalformationen oder Tumoren und auf die Versorgung primärer, durch die SH entstandener Komplikationen ab (Shih et al., 2009). Die konservative medikamentöse Therapie mit Eisen-Chelatbildner (z. B. Trientine[®] Hydrochlorid) hat sich in der klinischen Praxis nicht bewährt, auch wenn Fearnley et al. (1995) über eine Verzögerung des Krankheitsverlaufes in Einzelfällen berichten.

Antioxidantien, die theoretisch wirksam sein könnten, sind in der Regel nicht liquorgängig, ihre Wirksamkeit ist ebenfalls nicht belegt. Auch die tierexperimentellen Studien von Koeppen et al. (2008) führte nicht weiter: Die kompetitive Hemmung der Häm-Oxygenase durch Zinn-Protoporphyrin IX (SNPP) konnte zwar die Ablagerung von Hämosiderin drastisch verringern, jedoch die Aktivierung der Mikroglia und somit das Vorschreiten der Entwicklung der SH nicht verhindern.

Bei Hörminderung besteht die Möglichkeit der Versorgung mit konventionellen Hörgeräten, solange der Patient über ausreichende Hörreste verfügt. Haferkamp et al. (1999) berichteten über eine erfolgreiche Therapie eines vollständig ertaubten SH-Patienten mit

einem Cochlear-Implantat. Die Funktionsfähigkeit des *N. vestibulocochlearis* wurde dabei durch eine Reizung der Hörnerven über eine durch das Trommelfell geschobene Nadel getestet (Promontorialtest). Aus der Tatsache, dass sich bei den Patienten im Promontorialtest auf der länger ertaubten Seite bei noch guter elektrischer Erregbarkeit des Hörnervs der kurzfristiger ertaubten Seite keine Höreindrücke mehr hervorrufen ließen, lässt sich ableiten, dass die progrediente Schwerhörigkeit bzw. Taubheit durch eine SH entgegen der bisherigen Lehrmeinung zunächst überwiegend cochleär bedingt ist (Ayache et al., 2007). Die Funktion des *N. vestibulocochlearis* scheint nach der Ertaubung erst im weiteren Verlauf zu erlöschen. Ob diese Entwicklung auf eine im Rahmen der Grunderkrankung fortschreitende, neurale Schädigung oder auf erkrankungsunabhängige Mechanismen zurückzuführen ist, kann im Augenblick nicht entschieden werden (Haferkamp et al., 1999, Wood et al., 2008). Eine weitere Langzeitkomplikation ist die Liquorzirkulationsstörung, ähnlich wie bei einem *Hydrozephalus occlusus*, aufgrund einer Aquäduktstenose, Gliose und/oder Ependymitis (Oppenheimer und Griffith, 1966). Diese Komplikation erfordert definitionsgemäß eine neurochirurgische Therapie, wobei eine endoskopische Ventrikulostomie bei diesem Krankheitsbild die Therapie der Wahl darstellt. Da die Symptomatik der SH in der Regel irreversibel ist, erscheint eine möglichst frühe Diagnose von entscheidender Bedeutung: Ein Verschluss der Blutungsquelle verhindert die Zunahme der Ablagerungen und somit die Progression der Symptomatik.

1.5 Histopathologische Aspekte der SH

Pathologisch-anatomisch ist die SH aufgrund der aseptischen Demyelinisierung und der neuronalen Apoptose eine degenerative Erkrankung. Die Pathologie des ZNS nach makroskopischen Aspekten wurde schon zu Beginn dieses Jahrhunderts ausführlich beschrieben. Bei der SH findet sich eine gelblich-braune Verfärbung der Hirnhäute und des angrenzenden Nervengewebes bis zu einer Tiefe von 3 mm (Hamill, 1908). Von der Pigmentierung sind das Kleinhirn, vor allem der *Vermis*, die *Bulbi olfactorii*, die oberflächliche Hirnrinde, der Hirnstamm und die Hirnnerven, das Rückenmark und die Nervenwurzeln besonders stark betroffen (Fearnley et al., 1995). Die typische Läsion imponiert durch Hämosiderin-Ablagerungen in den Makrophagen und im Extrazellulärraum sowie durch eine reaktive Gliose mit Bildung von ovoiden Körperchen (Durchmesser

20–30 µm). Diese rundlich-ovalen eosinophilen Strukturen wurden verschiedentlich als „ovale Stellen“, „Sphäroide“, „zystoide Substanzen“, „schäumende sphäroide Einrichtungen“, oder sogar „Kehlkopftaschen“ bezeichnet und finden sich neben der SH auch bei anderen Erkrankungen, wie dem Hallervorden-Spatz-Syndrom, der Aceruloplasminämie, älteren Blutungen und anderen neurodegenerative Erkrankungen, die auf einer Eisen-Stoffwechselstörung im ZNS basieren. Identische Läsionen wurden elektronenmikroskopisch in den Neuronen des Vorderhornes und in den vorderen Nervenwurzeln des Rückenmarkes (vor allem in zervikalen Segmenten) nachgewiesen.

Kellermier et al. (2009) beschreiben:

- a) Ubiquitin- und GFAP-(*Glial fibrillary acidic protein*)-positive Sphäroide, die eine Kolo-kalisation mit Ferritin aufweisen, was ihre „astrozytäre“ Herkunft belegt;
- b) Ubiquitin- und Neurofilament-positive Sphäroide. Diese Sphäroide sind axonaler Natur.

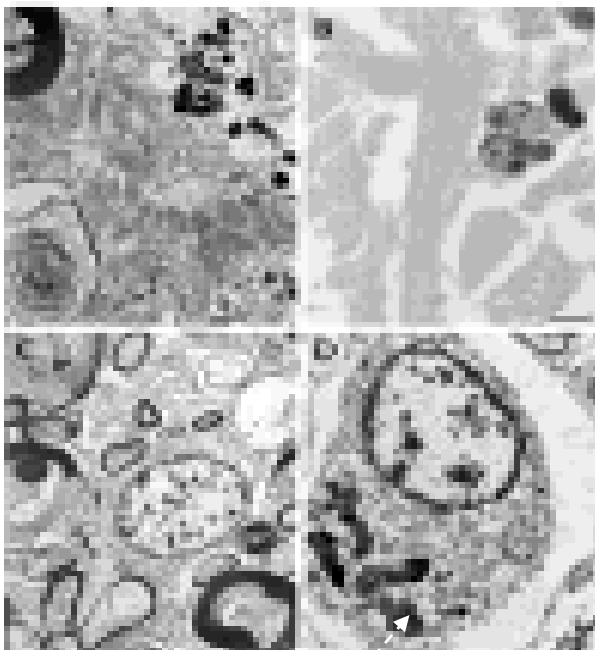


Abb. 7: Transmissionselektronenmikroskopie. Elektronendichtes Material (Pfeil) in Zellen mit großen Mengen von Intermediärfilamenten in Verbindung mit GFAP (Glial fibrillary acidic protein) charakteristisch für Astrozyten (aus Revesz et al., 1988)

Elektronenmikroskopische Aufnahmen der weißen und grauen Substanz des Myelons enthielten ein elektrondichtes Material, dass wahrscheinlich eingelagertem Eisen entspricht (s. Abb. 7). Darüber hinaus wurde der Prozess der Freigabe von Häm-Eisen und seine Bindung an Ferritin und anschließend in Hämosiderin in perivaskulären Zellen,

Makrophagen und Mikroglia von mehreren Autoren beschrieben (Oide et al., 2006; Djaldetti et al., 2004). Das Kleinhirn zeigt bei der SH charakteristische Veränderungen aus Narben und Nekrosen mit dem Verlust der Purkinje- und Körnerzellen. Die zerebellären *Sulci* sind relativ verschont.

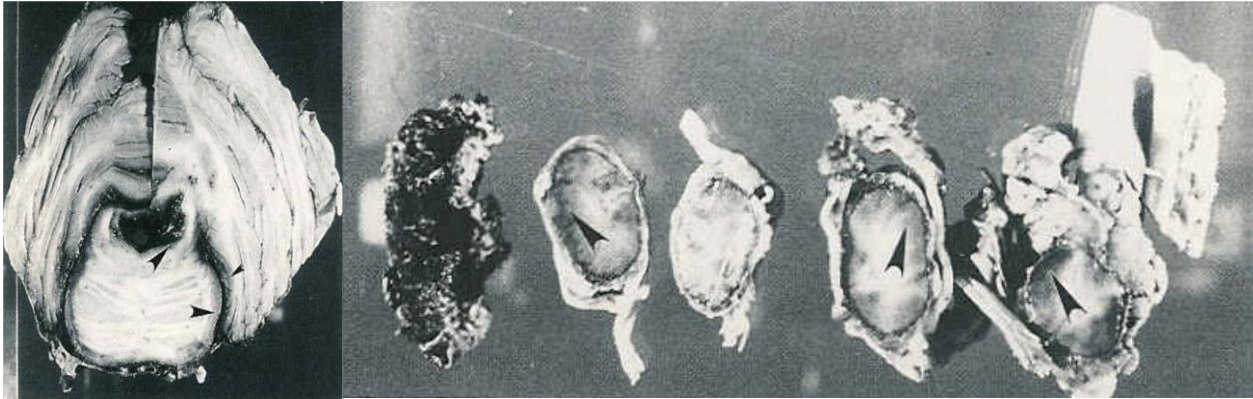


Abb. 8: Pathologische Veränderungen des ZNS bei SH (Autopsie, Färbung nach Preußischblau). Links: Querschnittssection über Hirnstamm (*Pons*) zeigt Hämosiderin-Ablagerungen in subpialen Schichten (große Pfeilen) sowie auf der Oberfläche der Kleinhirnhemisphären (kleiner Pfeil). Rechts: Sektion des Rückenmarkes (Querschnitt) zeigt ebenfalls Hämosiderin-Ablagerungen in superfiziellen Schichten des Myelons (aus Janss et al., 1993)

Die Veränderungen in der Hirnrinde und im Rückenmark sind in der Regel weniger zerstörerisch und zeigen eine Gliose mit subpialer Hämosiderin-Ablagerungen und Verlust der oberflächlichen Fasern. Die zentrale graue Substanz des Rückenmarks ist auch von Hämosiderin-Ablagerungen betroffen. In den paraventrikulären Strukturen werden Ependymitis, subependymale Glia-Proliferation und Hämosiderin-Ablagerung beobachtet.

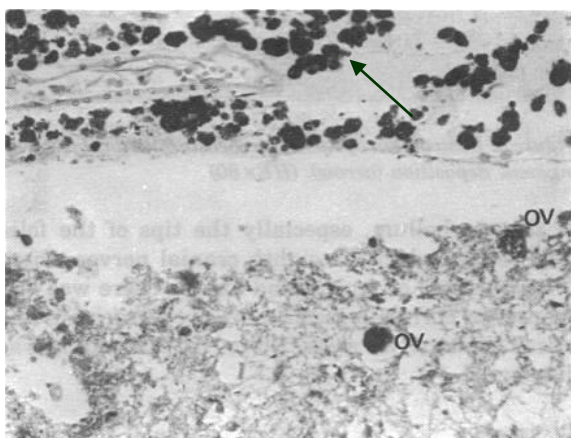


Abb. 9: Elektronenmikroskopische Darstellung des *Nervus vestibulocochlearis* eines SH-Patienten mit Hämosiderin-Ablagerung (Pfeil) und ovoiden Körperchen (OV). HE, Perls x 450 (aus Revesz et al., 1988)

Koeppen und Borke (1991) definierten Ferritin als das wichtigste Eisen-Speicherprotein im ZNS. Ferritin kolokalisiert sich mit CD68 und GFAP (Glial fibrillary acidic protein). Diese Proteine sind charakteristisch für Makrophagen/Mikroglia und Astrozyten (Corsi et al., 2002). Ferritin kommt darüber hinaus in oligodendro-glialen Zellen in der spinalen grauen Substanz, aber nicht in der spinalen weißen Substanz vor. In ultrastrukturellen Analysen zeigten sich degenerierte Mitochondrien in verschiedenen Zellen, die von einem elektronendichten Material (vermutlich Eisen) beschädigt wirken. Mitochondrien sind bekannte Ziele für den toxischen Einfluss von Eisen und für oxydative Schädigungen.



Abb. 10: Darstellung eines T2-gewichteten koronaren Kernspintomogramms. Die Hämosiderin-Ablagerungen stellen sich als ausgeprägte Suszeptibilitätsartefakte vor allem perimesenzephal dar. Schwere zerebelläre Atrophie (Pfeile) (aus Cohen-Gadol et al., 2004)

Durch die Demyelinisierung kommt es zu einer Schrumpfung des betroffenen Organs, so dass bei chronischen Verläufen grundsätzlich alle Bestandteile des ZNS, insbesondere aber das Kleinhirn und der *N. vestibulocochlearis*, schwere atrophische Veränderungen aufweisen, die sich durch eine kernspintomographische Untersuchung nachweisen lassen (s. Abb. 10).

Zusammengefasst erlauben die Befunde folgende Aussagen zur Pathogenese der SH:

- die SH ist eine degenerative Erkrankung,
- die typischen Läsionen bei der SH sind:
 - Hämosiderin-Ablagerungen in Makrophagen und im Extrazellulärraum,
 - Narben und Nekrosen mit dem Verlust der Purkinje-Zellen im Kleinhirn,
 - eine reaktive Gliose mit Bildung von ovoiden Körperchen,
 - degenerierte Mitochondrien,
 - eine Demyelinisierung und sekundäre Schrumpfung des betroffenen Organs.
- Die SH ist eine degenerative Erkrankung mit Systemcharakter wobei grundsätzlich alle Bestandteile des ZNS, insbesondere Kleinhirn und *N. vestibulocochlearis*, schwere atrophische Veränderungen aufweisen.

1.6 Experimentelle SH im Tiermodell

Um die Pathologie der SH und ihre biomechanischen und neurologischen Konsequenzen besser zu verstehen, entwickelten verschiedene Forschungsgruppen Tiermodelle, die eine chronische SAB und somit eine Siderose des ZNS reproduzieren. Noetzel und Ohlmeier beschrieben schon in den 1960er Jahren eine ungewöhnliche histopathologische Konstellation, die durch eine Ablagerung von „Eisen-positivem Pigment“ in subpialem und subependymalen Schichten des ZNS ohne systemische Manifestationen einer Hämochromatose gekennzeichnet war (Noetzel und Ohlmeier, 1963). Ähnliche Fälle wurden auch von Bauer (1928), Lewey und Govons (1942), Rosenthal (1958), Neumann (1948), Neumann (1956), Noetzel (1940) und Garcin und Lapresle (1957) publiziert. Zur Erklärung der Ätiologie dieses neuropathologischen Befundes (damals als „Randzonensiderose“ oder „subpiale zerebrale Siderosis“ bezeichnet) wurden zwei Hypothesen vorgeschlagen:

- Befunde wurden als Siderose oder als idiopathische Randzonensiderose gedeutet (Noetzel, 1940; Garcin und Lapresle, 1957);
- Befunde wurden als lokale Hämochromatose gedeutet (Lewey und Govons, 1942; Neumann, 1948, 1956).

Zur Klärung dieser Frage führten Noetzel und Ohlmeier (1963) Versuche an Katzen durch, indem sie organische und anorganische Eisen-Verbindungen wie Ferritin, Ferro-

nascin, Ferrosulfat in die Subarachnoidalräume (SAR) injizierten. Die Befunde lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Die Reproduktion des morphologischen Bildes der SH gelang nur 5-7 Tage nach einer intrazisternalen Eisen-Injektion.
- Nach einer i.v. Eisen-Injektion entsprach die Organverteilung der Eisen-Ablagerung dagegen den Befunden bei einer allgemeinen Hämosiderose. Eine ZNS-Beteiligung wurde nicht beobachtet. Auch mit großen Eisen-Dosen ließ sich keine Hämochromatose erzielen.
- Durch eine massive enterale Eisen-Zufuhr wurde eine Eisen-Anreicherung vergleichbar nach i.v. Injektion beobachtet.

Das morphologische Bild der SH unterscheidet sich demnach grundsätzlich von dem typischen Befund bei einer Hämochromatose, bei der eine Siderose des *Plexus choroideus* im Vordergrund steht. Selbst bei hohen Eisen-Dosen ist eine Passage durch die Blut-Hirn-Schranke nicht möglich. Eine „Randzonensiderose“ infolge einer Ferrosulfat-Vergiftung ließ sich nicht erzeugen. Die Arbeitsgruppe von Koeppen (Koeppen und Dentinger 1988, Koeppen und Borke 1991) entwickelte mehrere tierexperimentelle Modelle: Koeppen und Dentinger (1988) untersuchten im Kaninchenmodell intrazisternale wöchentliche Injektionen von autologen gewaschenen Erythrozyten über einen Zeitraum von 6–24 Wochen. Bei den histologischen, immunhistologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen des Kleinhirns und des Kortex lagen in dem gesamten Zeitraum die Gesamteisen- und Ferritin-Konzentrationen in der Kleinhirnrinde im Normbereich. Allerdings wurde eine drastische Verschiebung des Verhältnisses der schweren (H) zu den leichten (L) Untereinheiten des Ferritins beobachtet (heavy-light-Quotient, H/L-Quotient). In den ersten 24 Wochen zeigte sich ein deutlicher Anstieg des H/L-Quotienten (normal bis 1,0) bis auf 4,0 zugunsten der H-Einheiten. Nach 24 Wochen kam es zu einem deutlichen Abfall des Quotienten auf weniger als 0,5. Auch nach sechs Monaten mit regelmäßigen Erythrozyten-Injektionen kam es zu keiner Ablagerung von Hämosiderin. Erst danach zeigten sich die ersten Ablagerungen von Hämosiderin in der Kleinhirnrinde, was mit der vermehrten Synthese von L-Ferritin und Senkung des H/L-Quotienten im Gewebe korrelierte. Koeppen et al. (2008) gehen davon aus, dass L-Ferritin für die Biosynthese des Hämosiderins essentiell ist. Die Autoren vermuten daher, dass die Ausdehnung der Hämosiderose nicht ausschließlich von der Schwere der

Eisen-Intoxikation abhängt. Nach zwölf Wochen wies die Oberfläche des Hirnstammes, Kleinhirns und des Kortex eine deutliche gelblich-braune Verfärbung auf. Eine Eisen-Färbung der Proben war positiv. Die entstehende intensive blaue Färbung dehnte sich in das Hirnparenchym bis zu einer Tiefe von 1–2 mm aus. Die weitere histologische Untersuchung ergab eine vermehrte Eisen-Anreicherung in der Mikro- und Bergmann-Glia der Kleinhirnrinde sowie in Astrozyten und Mikroglia der Großhirnrinde. Immunhistochemisch war eine hohe Konzentration von Ferritin in der Mikroglia des Kleinhirns und den Bergmann-Gliazellen nachweisbar. Nach sechs Monaten wurde erstmalig die Ablagerung von kleinen Hämosiderin-Körnchen im Kleinhirn und *Kortex piriformis* beobachtet. Die besondere Vulnerabilität des Kleinhirns lässt sich durch den besonders hohen Gehalt an Mikro- und Bergmann-Glia erklären. Mikroglia-Zellen synthetisieren Ferritin (Hämosiderin tritt in Mikroglia auf), Bergmann-Glia-Zellen dagegen Ferritin-antagonisierendes Protein, bei dessen Inaktivierung durch Häme oder Eisen es zu einer erhöhten Ferritin-Produktion kommt. Der *N. vestibulocochlearis* ist wahrscheinlich wegen seines langen glialen Segments und seines langen Verlaufs durch die pontine Zisterne mit höherem Liquorfluss bevorzugt von den Hämosiderin-Ablagerungen betroffen. Eine Ablagerung von Hämosiderin und eine Demyelinisierung ließ sich auch in den *Nn. olfactorii* und *optici* nachweisen, die ähnlich wie der VIII. Hirnnerv vorwiegend eine gliale Struktur haben. In einer weiteren tierexperimentellen Studie zeigten Koeppen et al. (2008), dass die kompetitive Hemmung der Häm-Oxygenase durch Zinn-Protoporphyrin IX (SNPP) die Ablagerung von Hämosiderin drastisch verringert ohne die Aktivierung von Mikroglia und somit die weitere Entwicklung der SH zu verhindern.

Die erhobenen Befunde erlauben folgende Schlüsse:

- Die Reproduzierbarkeit des morphologischen Bildes der SH durch intrazisternale Injektionen von autologen Erythrozyten im Kaninchenmodell stützt die Theorie rezidivierender SABs als Erkrankungsursache.
- Eine Passage des Eisens durch die Blut-Hirn-Schranke ist nicht möglich.
- Die besondere Vulnerabilität des Kleinhirns und des VIII. Hirnnervs ist durch den dort hohen Gehalt an Ferritin-synthetisierender Mikro- und Bergmann-Glia erklären.

Die Ablagerung von Hämosiderin trat in den Modellen von Koeppen et al. (2008) nach Applikation von Erythrozyten wesentlich später auf, als nach Injektionen von Eisenhaltigen Substanzen (Noetzel und Ohlmeier, 1963).

2. Eigene Kasuistiken – zwei Fälle von Superfizieller Hämosiderose aus der Klinik für Neurologie des Evangelischen Krankenhauses Bielefeld (EvKB)

Bei den beiden SH-Patienten handelte es sich um einen Mann und eine Frau im Alter von 71 und 75 Jahren, beide deutscher Herkunft. Die neurologische Symptomatik manifestierte sich bei den Patienten mit Gangataxie und Hörminderung. Die Zeitspanne zwischen der klinischen Erstmanifestation und der Diagnosestellung lag bei 4 und 5 Jahren.

2.1 Fall 1

Der 71-jährige Patient wurde zur weiteren differentialdiagnostischen Abklärung einer seit 1995 bekannten SH des ZNS mit progredienter Gangunsicherheit und Hörminderung stationär aufgenommen.

Die Familienanamnese sowie die vegetative Anamnese waren unauffällig, eine Schwester und ein Sohn des Patienten waren gesund. Die Geburt und die frühkindliche Entwicklung waren ebenfalls unauffällig. In der Vorgeschichte waren keine relevanten Erkrankungen und keine Operationen bekannt. Mitte der 1950er Jahre kam es in Folge eines Motorradunfalls zu einer *Commotio cerebri*. Mitte der 1980er Jahre trat eine halbjährige Episode mit starken Zephalgien auf.

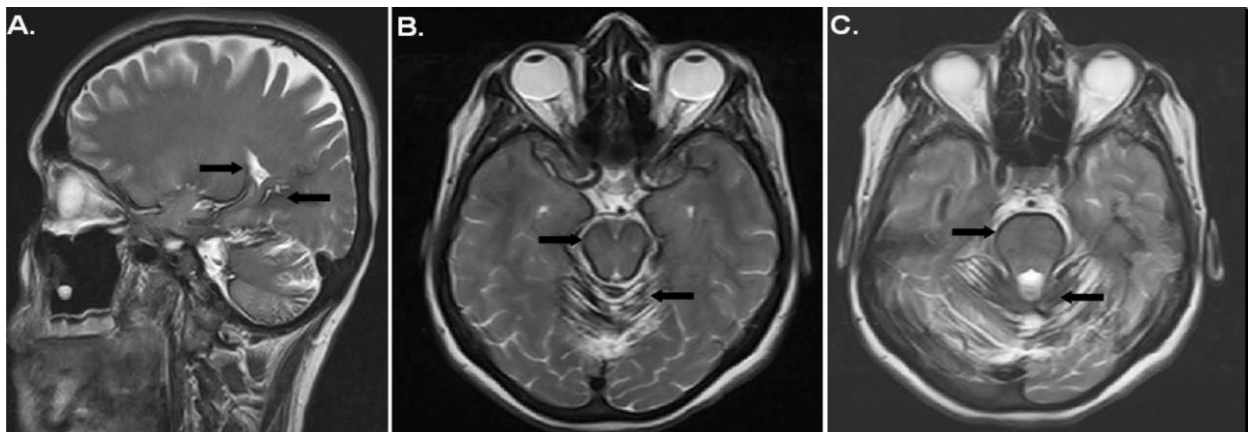


Abb. 11: Fall 1 – kraniale MRT vom 08.02.2001. T2-gewichtete sagittale (A) und koronare (B, C) Kernspintomogramme. Die Hämosiderin-Ablagerungen stellen sich als ausgeprägte Suszeptibilitätsartefakte perimesenzephal (B) und im Bereich des Pons (C) sowie *Sylvian sulcus* (A) dar

Seit 1990 entwickelten sich eine seitdem langsam progrediente Gangataxie mit Schwankschwindel, eine Dysarthrie und eine beidseitige Innenohrschwerhörigkeit. 1992

suchte der Patient einen Hals-Nasen-Ohren-Arzt auf, der ihn stationär einwies. Es wurde eine Hörgeräteversorgung vorgenommen. Seit 1994 liegt ein Anacusis links vor. 1995 wurde eine klinisch stumme, chronische SAB diagnostiziert, die zu einer SH des ZNS mit Schädigung des *N. vestibulocochlearis* und einer Kleinhirnatrophie führte.

In den MRT-Aufnahmen des Schädels fiel eine ausgeprägte Signalauslöschung in den basalen und spinalen SAR auf und zusätzlich im Bereich des VIII. Hirnnervs sowie an der Kleinhirnoberfläche (s. Abb. 11). Eine Gefäßmalformation oder ein Aneurysma ließen sich angiographisch (zerebrale und spinale Angiographie) ausschließen. In der MRT des Spinalkanals war ebenfalls keine sichere Blutungsquelle nachweisbar.

Das Myelon war auf den T2-gewichteten Aufnahmen von einem hypointensen Saum überzogen. Hier wurde 1995 nach dem Nachweis einer Arachnoidalzyste im thorakolumbalen Übergang bei Brustwirbelkörper 12 eine Laminektomie mit Exstirpation des kaudalen Endes der Arachnoidalzyste durchgeführt.

Neuropathologisch fand sich eine reaktive Fibrose mit Hämosiderin-Ablagerung, aber kein Anhalt für eine Gefäßmissbildung oder ein Tumorwachstum. Der Patient wurde seit 1995 bis einschließlich 2007 konservativ mit 1200 mg/die Trientine® Hydrochlorid behandelt. Klinisch zeigte der Patient zum Aufnahmezeitpunkt (2007) eine Anosmie, eine Dysarthrophonie, eine zerebelläre Ataxie mit Dysmetrie in den Zeigerversuchen, eine Bradydiadochokinese, einen Intentionstremor sowie ein ataktisches Gangbild. Die aktive Kraftentfaltung an beiden oberen Extremitäten war mit Kraftgrad 5/5 nicht gemindert, die Muskeleigenreflexe waren seitengleich mittellebhaft auslösbar. Die Beine zeigten eine spastische, distal betonte Paraparese mit Kraftgrad 2–3/5 mit symmetrisch gesteigerten Muskeleigenreflexen und beidseits positivem Babinski-Zeichen.

Im Serum lagen freies Eisen, Transferrin und Ferritin im Normbereich. Das Blutbild zeigte keine Auffälligkeiten. Ein systemischer autoimmunvermittelter Prozess (Vaskulitis, Kollagen-Erkrankung etc.) ließen sich sowohl laborchemisch als auch klinisch nicht eruieren. Der Liquor war blutig, nach Zentrifugation xanthochrom. Bei normaler Leukozytenzahl war das Gesamteiweiß erhöht (670 mg/l). Es waren massenhaft (24 000 / μ l) frische Erythrozyten nachweisbar. Das Liquorferritin war mit 67 ng/ml deutlich erhöht (Normbereich: 0–18 ng/ml). Sowohl ein akuter als auch chronisch-entzündlicher ZNS-Prozess konnte weitgehend ausgeschlossen werden. Retrospektiv können die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen folgendermaßen zusammengefasst werden (s. Tab. 1):

Liquorzytologie (Februar 2001): Reichlich frische Erythrozyten, Anteile von Epidermis, einzelne Knorpelzellen. Lymphozyten und Monozyten (Relation vergleichbar mit der im peripheren Blut), keine Hämosiderophagen, keine Erythrophagen, keine Hämatoidinkristalle.

Tab. 1: Retrospektive Analyse – Fall 1: Liquoruntersuchungen (1995–2007)

Jahr	1995	1996	2001	2007
Farbe	blutig, nach Zentrifugation xanthochrom	blutig, nach Zentrifugation xanthochrom	blutig, nach Zentrifugation xanthochrom	blutig, nach Zentrifugation xanthochrom
Erythrozyten, /μl	20 000	7 900	17 728	24 000
Erythrophagen*	keine	keine	keine	+
Siderophagen*	keine	keine	keine	+
Hämoglobin	++	+	nicht untersucht	nicht untersucht
Leukozyten, /μl	30	12	5	11
Eiweiß, mg/dl	972	705	710	670
Blut-Liquor-Schrankenstörung	ja	ja	ja	ja
Oligoklonales IgG	negativ	negativ	negativ	negativ
ZNS-eigene Ig-Bildung	nein	nein	nein	nein
Ferritin, ng/ml	55	nicht untersucht	93,2	67
Eisen, ng/l	7	nicht untersucht	4	7

Neuropathologischer Befund (2007):

1. Mikroskopischer Befund

Zellhaltiges Sediment mit reichlich gut erhaltenen Erythrozyten. Dazwischen locker eingestreut eine gemischte Population aus Leukozyten mit polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten, reifkernigen Lymphozyten, Monozyten mit gebuchteten Kernen sowie gelegentlich Makrophagen mit kleinen bläulichen Granula sowie Zytoplasmavakuolen, außerdem einige Erythrophagen. Ganz vereinzelt Mitosefiguren. Einige Siderophagen (Färbung nach Pappenheim, Eisen).

2. Beurteilung/Diagnose

Das sanguinolente Liquorsediment mit Erythrophagen und Siderophagen sprach für ein nicht mehr ganz frisches Blutungsereignis/SAB (älter als 24–48 h.). Hierzu passend war auch die klassische klinische Befundkonstellation einer SH. Hinweise für ein paraneo-

plastisches oder eigenständiges entzündliches Geschehen ergaben sich im zugesandten Material nicht.

In diesem Fall ist von besonderer Bedeutung, dass die SH in ihrem klinischen und laborchemischen Verlauf über einen Zeitraum von 19 Jahren analysiert wurde. Insgesamt wurden vier Liquoruntersuchungen (1995, 1995, 2001, 2007; s. Tab. 1) durchgeführt. Klinische Hinweise auf eine „Re-Blutung“, bzw. auf eine akute SAB bestanden zu keinem Zeitpunkt. Der chronische Krankheitsverlauf war durch eine progrediente Zunahme der neurologischen Defizitsymptomatik charakterisiert. Die Proben wurden zum Teil als „Kontrolluntersuchungen“ oder im Rahmen einer differentialdiagnostischen Abklärung entnommen. Dabei wiesen alle vier Liquorproben große Menge von Erythrozyten auf, was die chronische SAB als Ätiologie der SH bestätigte. In jeder Probe waren auch frische Erythrozyten nachzuweisen. Eine intrathekale Hämolyse, eine massive Pleozytose und eine Erhöhung des Ferritin-Spiegels als typische Merkmale einer SAB wurden nicht gefunden. Diese Daten liefern überzeugende Argumente dafür, dass der SH eine chronische subarachnoidale Diapedeseblutung zugrunde liegt.

Die theoretischen Grundlagen dieses Mechanismus werden im Kapitel 3 der vorliegenden Arbeit ausführlich besprochen. Bemerkenswert ist auch, dass sich Erythrophagen und Siderophagen erst nach 17 Jahren des Krankheitsverlaufes im Liquor nachweisen ließen. Die Leukozytenzahl war minimal erhöht (bis maximal 30 Zellen / μ l in 1995), eine massive Pleozytose wurde zu keinem Zeitpunkt beobachtet. Ferritin und Eisen im Serum lagen durchgehend im Normbereich. Die Tatsache, dass der Liquor auch in Abwesenheit von Makrophagen/Erythrophagen eine Xanthochromie (bzw. einen Hb-Abbau) aufwies, deutet klar auf das Vorliegen eines alternativen Mechanismus der intrathekalen Hämolyse und des Hb-Abbaus hin. Die physiologischen und pathologischen Grundlagen dieses hypothetischen Mechanismus werden im Kapitel 3 der vorliegenden Arbeit beleuchtet.

2.2 Fall 2

In diesem Fall handelte sich um eine 75-jährige, multimorbide Patientin, die zur Abklärung akuter occipital-betonter Kopfschmerzen von der internistischen Abteilung des Hauses überwiesen wurde. Initial war die Patientin wegen einer *Polymyalgia rheumatica*, einer starken Gewichtsabnahme und einem anhaltenden Pleuraerguss internistisch

aufgenommen worden. Als weitere Diagnosen waren eine koronare Herzerkrankung, eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, eine rheumatoide Arthritis und ein Morbus Parkinson bekannt. Die klinische Untersuchung ergab bei sonst normalen Befunden eine ausgeprägte zerebelläre Stand- und Gangataxie, wodurch die Patientin steh- und gehunfähig und komplett auf einen Rollstuhl angewiesen war. Die CCT wies eine SAB mit Blut im Hinterhorn des linken Seitenventrikels nach, deutlich verstrichene Hirnfurchen und eine massive Erweiterung der inneren Liquorräume inklusive des 4. Seitenventrikels. Eine drei Tage später durchgeführte CCT-Verlaufskontrolle zeigte eine unveränderte Weite der inneren Liquorräume und einen kleinen Blut-Liquor-Spiegel im linken Hinterhorn. In der MRT des Gehirns fand sich in den T2*-gewichteten Gradient-Echo-Sequenzen eine ausgedehnte Hämosiderin-Ablagerung (s. Abb. 12) in subpialen Schichten des Hirnstammes, über dem Tentorium, an den Kleinhirnhemisphären, über den Hemisphären und entlang der *Falx cerebri*. Im Ventrikelsystem konnten keine Hämosiderin-Ablagerungen nachgewiesen werden. In der EP 2D-Sequenzen war keine Diffusionsstörung detektierbar.

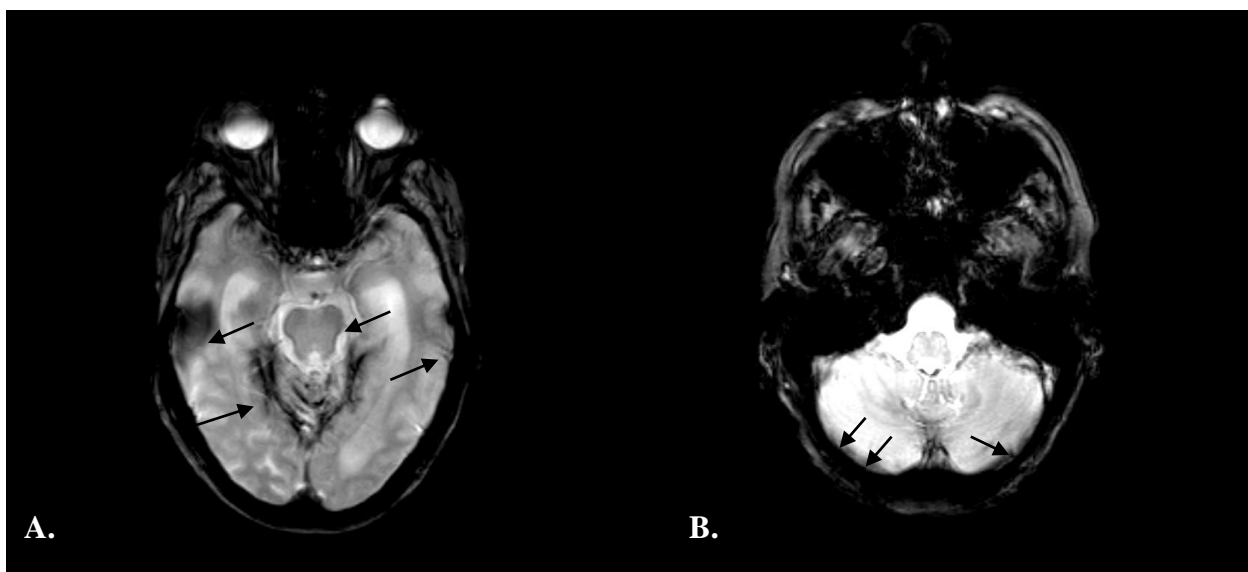


Abb. 12: Fall 2 – kraniale MRT vom 21.04.2008. T2*-gewichtetes koronares Kernspintomogramm. Hier finden sich ausgedehnte Hämosiderin-Ablagerungen in subpialen Schichten des Hirnstammes (A), über dem *Tentorium* (A), in den Kleinhirnhemisphären (B), über den Hemisphären, in den *Sulci* und entlang der *Falx cerebri* supratentoriell

Sowohl in der MIP (Maximumintensitätsprojektion) als auch in den Primärschichten der TOF (time-of-flight) stellten sich die basalen hirnversorgenden Arterien unauffällig dar. In der MRA konnte intrakranial kein Aneurysma verifiziert werden. Die MRT-Aufnahmen

des Spinalkanals wiesen subligamentäre Bandscheibenvorfälle in Höhe der Halswirbelkörper 4/5 sowie einen breitbasigen Bandscheibenvorfall in Höhe der Halswirbelkörper 5/6 mit Tangierung des Myelons nach. Eine intraspinale Blutung oder eine eindeutige Blutungsquelle konnten nicht eruiert werden. Nach der Normalisierung der durch Marcumar® erniedrigten Gerinnung erfolgte die Lumbalpunktion. Der Liquor wies massenhaft Erythrozyten und nach der Zentrifugation eine Xanthochromie auf; die Leukozytenzahl war normal, das Gesamteiweiß lag mit 272 mg/dl im Normbereich. Borrelien- und Lues-Serologie im Liquor und Serum waren unauffällig. Auffallend war eine autochthone, d. h. ZNS-eigene Produktion von Immunglobulin-(Ig)-M-Antikörpern auf. Weitere bakteriologische und immunologische Untersuchungen des Liquors konnten allerdings keinen Erreger verifizieren.



Abb. 13: Fall 2 – kraniale MRT vom 21.04.2008. Geringe bis mäßige Erweiterung der äußeren Liquorräume supra- und infratentoriell. Kleinhirnatrophie. Keine Verlagerung der Mittellinie und kein Anhalt für eine Raumforderung. Auffällige Erweiterung der Ventrikel, insbesondere supratentoriell, mit signalreichem Umgebungssaum wie bei einer Diapedese

Mikroskopischer Befund:

Neben reichlich frischen Erythrozyten, eingestreut auch gut bis mäßig erhaltene kernhaltige Zellen, vielfach Monozyten/Makrophagen mit leichter zytoplasmatischer Vakuolisierung.

nung teils mit Siderin-Granula. Histochemisch fraglich beginnend Hämosiderin-Nachweis. Einzelne Erythrophagen (Pappenheim, Eisen).

Beurteilung:

Hämorrhagisches Liquorsediment bei Nachweis von einzelnen Erythrophagen sowie Siderin-Granula. Histochemischer Nachweis von Hämosiderin gut vereinbar mit einer SAB. Hinweise für ein entzündliches oder neoplastisches Geschehen ergaben sich nicht.

Diagnose: Sanguinolentes Liquorsediment mit Nachweis einzelner Erythrophagen und Siderophagen, sehr gut vereinbar mit einer SAB.

In diesem Fall scheint eine seltene Komplikation der Marcumar[®]-Therapie in Form einer chronischen SAB ätiologisch für die Symptomatik verantwortlich zu sein. Als Hinweis auf einen systemischen chronisch-entzündlichen (differentialdiagnostisch: autoimmunvermittelten) ZNS-Prozess zeigte sich eine autochthone IgM-Produktion. Eine weitere differentialdiagnostische Zuordnung gelang in immunologischen und mikrobiologischen Untersuchungen nicht.

3. Pathogenese der Superfiziellen Häm siderose

3.1 Blutungsmechanismen und deren Bedeutung in der Pathogenese der SH

Im Mittelpunkt der Pathogenese der SH steht die chronische bzw. chronisch-rezidivierende SAB. Im Liquor nahezu aller SH-Patienten lassen sich massenhaft frische Erythrozyten, phagozytierende Makrophagen und im Spätstadium auch Hb-Abbauprodukte nachweisen.

Die Mehrzahl der Arbeiten belegt, dass es sich bei der chronischen SAB im Rahmen einer SH um eine Rhexisblutung handelt. Bei der Rhexisblutung weist die Blut-Liquor-Schranke eine makroskopische Läsion auf, d. h. die Schranke ist sowohl für Eiweiß als auch für die Erythrozyten gleichrangig permeabel.

Bei einer solchen Läsion kommt es zu einer schweren Schädigung der Basalmembran, der Endothelzellen und der zellverbindenden Strukturen (sog. „*tight junctions*“) der Gefäßwand mit unkontrolliertem Austritt von allen Formelementen des Blutes in den SAR. Die Ausprägung der Blutung und somit die Anzahl der Erythrozyten (und anderer Formelemente) sowie die Eiweiß-Konzentration ist proportional zur Größe der Läsion bzw. zum Kaliber des betroffenen Gefäßes.

Einen anderen Blutungstyp stellt die Diapedeseblutung dar. Hier ermöglicht eine Lockerung der *tight junctions* den Durchtritt von Erythrozyten durch die Kapillarwand und somit eine Sezernierung von Erythrozyten in den SAR. Diese Lockerung der *tight junctions* wird nach histopathologischen Studien (Caggiati et al., 2011) z. B. durch eine hämorrhagisch-nekrotisierende Entzündung der Kapillarwand, eine Vasculopathie (z. B. bei der Amyloidangiopathie) oder eine Vasodilatation infolge venöser Stauung etc. verursacht. Die Lockerung der *tight junctions* wird von manchen Autoren auch als „insuffiziente Blut-Liquor-Schranke“ bezeichnet. Sie führt zu Erhöhung der Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke insbesondere für das Bluteiweiß, im geringeren Maße auch für die zellulären Bestandteile (Brent, 1990).

Das Verhältnis der Eiweiß-Konzentration zur Anzahl von intrathekalen Erythrozyten hängt von der Ausdehnung der Fläche der Mikroangiopathie (z. B. Größe der Tumormasse, Ablagerung des Amyloids, Ausprägung der Vasculitis) ab. Eine Proportionalität ist aufgrund der unterschiedlichen Größe von Eiweißmolekülen (bis max. 1 nm) und Erythrozyten (7,5 µm) nicht zu erwarten.

Für eine Beurteilung, welcher dieser beiden Blutungstypen maßgeblich für die Pathogenese der SH ist, sollen folgende Parameter analysiert werden:

- intrathekale Erythrozyten,
- intrathekales Hb,
- Eisen,
- Blut-Liquor-Schranke und SAR,
- Liquorresorption und Produktion.

3.2 Die Bedeutung der SAB für die Pathogenese der SH – intrathekale Hämolyse, Chromoproteine und toxische Effekte redoxaktiven Eisens, Regulationsmechanismen

Geht man bei der Pathogenese der SH von den Folgen einer chronischen bzw. chronisch-rezidivierenden SAB aus, erscheint es paradox, dass 48 % der SH-Patienten keine sichere Blutungsquelle aufweisen (Levy et al., 2007). Unter Ausschluss von ZNS-Tumoren und Vaskulitiden und bei der ausschließlichen Berücksichtigung von Aneurysmen und Gefäßmalformationen als sichere Blutungsquellen läge der Prozentsatz der SH ohne sichere Blutungsquelle bei 91 %. Dieser Prozentsatz ist erheblich höher als der bei der „akuten klassischen SAB“, wo in lediglich 10–15 % der Fälle trotz Digitaler Subtraktions-Angiographie (DSA), MRT und arterieller MRA keine Blutungsquelle nachgewiesen werden kann (Raaymakers, 1999).

Zudem fällt auch der drastische Unterschied in der Letalität der akuten SAB und der chronischen SAB bei der SH auf: 40 % der Patienten mit akuter SAB sterben innerhalb des ersten Monats. Bei der SH bzw. einer chronischen SAB beträgt dagegen allein die Zeitspanne von der klinischen Erstmanifestation bis zur Diagnose durchschnittlich fünf bis 22 Jahre.

Weiter gibt die typische Symptomtrias als Folge der selektiven Ausfälle des achten Hirnnervs, des Zerebellums und des Myelons Rätsel auf. Demnach muss trotz einer gewissen Übereinstimmung der klinischen Symptome und ätiologischen Faktoren von einem prinzipiell unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismus für die akute und die chronische SAB ausgegangen werden.

Um die Charakteristika der SH zu verstehen, sollte das Schicksal des in den SAR freigesetzten Blutes sowie des Hb und des Eisens analysiert werden. Prinzipiell unterschei-

det man zwischen einer physiologischen Hämolyse infolge der Alterung des Erythrozyten nach 120 Tagen und einer pathologischen (z.B. osmotischen oder chemischen) Hämolyse. Bei der Alterung kommt es zu einer herabgesetzten Flexibilität der Zellmembran des Erythrozyten, die beim Transport durch die Kapillargefäße oder im Rahmen der Liquorresorption durch Pacchioni'sche Granulationen, aber auch ubiquitär durch den Virchow-Robin-Raum und den Perineuralraum zur Lyse der Erythrozyten führen kann.

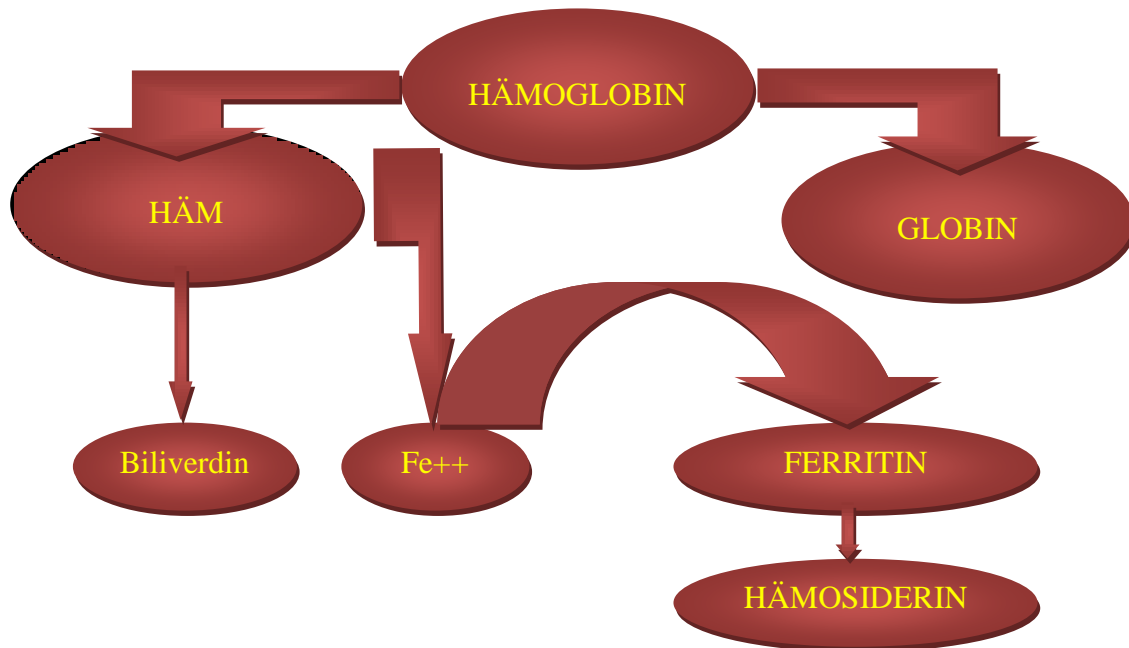


Abb. 14: Metabolismus des Hämoglobins bei Superfizieller Hämosiderose (aus Koepen et al., 1991)

Im Rahmen des Alterungsprozesses der Erythrozyten kommt es zu einer Phosphatidylserin-Exposition an der Membranaußenseite der Zellen, was aktivierend auf Phagozyten wirkt. Die intrathekale Hämolyse und weitere biochemische Hb-Umwandlungen beginnen somit erst 120 Tage nachdem der Erythrozyt in den SAR gelangt ist. Diese zeitliche Abfolge korrespondiert sowohl mit dem chronischen langsam fortschreitenden Verlauf der SH als auch mit dem tierexperimentellen Kaninchenmodell (Koeppen und Dentinger, 1988), bei dem sich das morphologische Bild einer SH erst 24 Wochen nach der intrazisternalen Injektionen von autologen Erythrozyten entwickelte.

Die im Blut zirkulierenden Erythrozyten enthalten Hämoglobin, das in Abhängigkeit vom Sauerstoff-(O₂)-Partialdruck zwischen der oxygenierten und der desoxygenierten Form wechselt. In beiden Hb-Formen liegt das Eisen im Zentrum des Häms (prosthetische Gruppe des Hb) in zweiwertiger Form (Fe²⁺) vor, denn die Oxidation zum Fe³⁺ wird unter

normalen Bedingungen durch verschiedene Prozesse innerhalb der Zelle verhindert. Wird der Erythrozyt von der Blutzirkulation ausgeschlossen, kommt es zur Oxidation des Fe^{2+} zu Fe^{3+} und damit zur Umwandlung von Hb in Methämoglobin (Met-Hb). Dieser Prozess ist stark vom Sauerstoff-Partialdruck abhängig. Bei sehr niedrigen und sehr hohen Sauerstoff-Partialdrücken ist die Oxidationsrate vernachlässigbar. Mit fortschreitender Oxidation wird Met-Hb in eine Reihe weiterer Abbauprodukte umgewandelt. Durch den weiteren Abbau und durch die Oxidation werden als unmittelbar zytotoxisch wirkende Spaltprodukte dreiwertiges Eisen (Fe^{3+}) und Superoxid-Anionen (O_2^-) freigesetzt. Im subakuten Stadium einer SAB (ab dem 12. Tag bis mehrere Wochen) ist die Sauerstoffsättigung innerhalb des SAR gering, was das weitere Processing des Met-Hb verzögert.

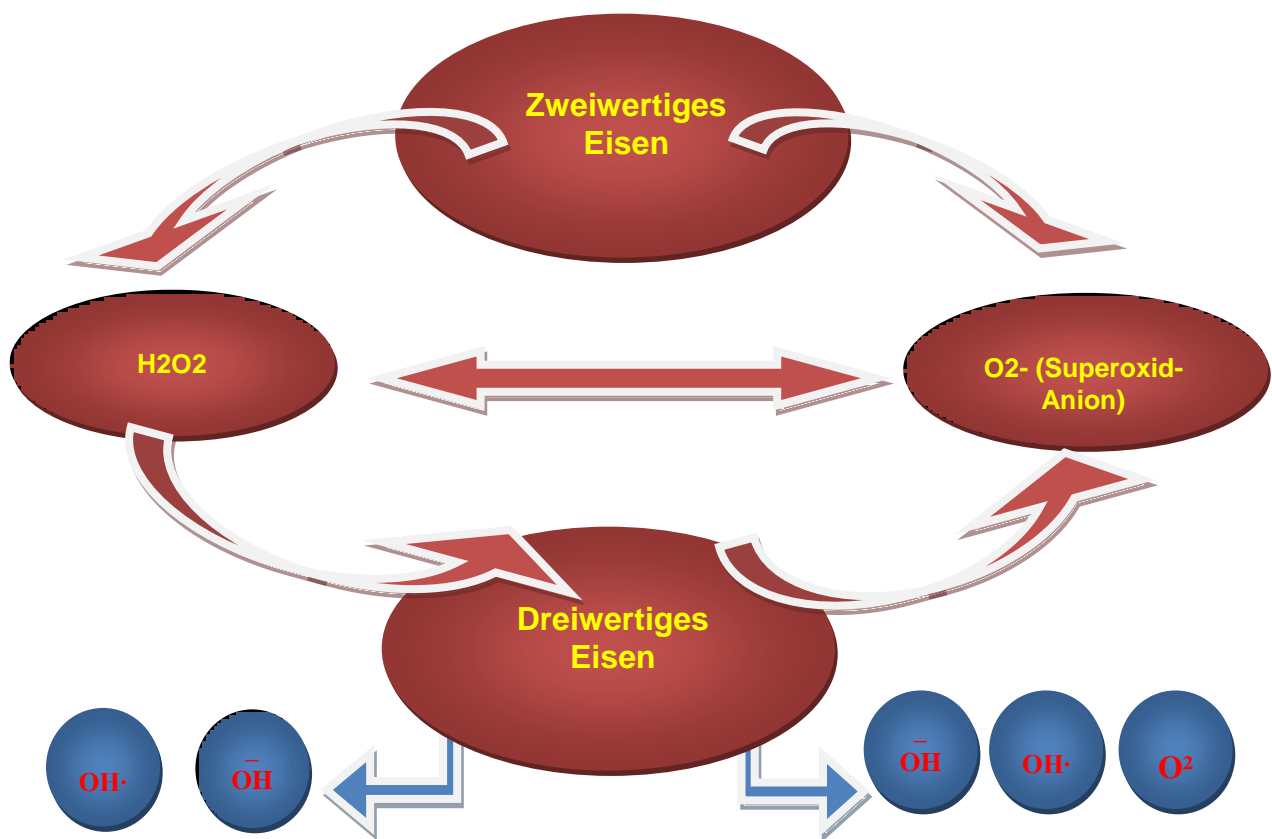
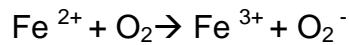


Abb. 15: Eisen-Intoxikation. Produktion von Hydroxyl-Radikalen aus Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und Fe^{2+} (Fenton-Chemie)

Erst nachdem die Glukose-Reserven innerhalb des SAR aufgebraucht sind, beginnt bei einer klassischen akuten SAB die Hämolyse. Das Fehlen einer vergleichbaren Reaktionsfolge bei der SH lässt sich möglicherweise durch die kontinuierliche Blutung und damit durch die kontinuierliche Zufuhr von Glukose aus dem Plasma erklären. Somit

führt die **Autoxidation des Hämoglobins** zur Oxydierung des Eisens und zur Bildung von Superoxid-Anionen:



Wasserstoffperoxid (H_2O_2) entsteht durch die Aktivität der Superoxid-Dismutasen bei der Entgiftung von Superoxid, welches wiederum ein Nebenprodukt der Atmungskette ist. Superoxid-Radikale entstehen auch bei normalen Stoffwechselprozessen im Zuge der Reduktion molekularen Sauerstoff z. B. in der Atmungskette. Da sie infolge ihrer hohen Reaktivität Zellstrukturen irreversibel zerstören können (Höpken, 2005), werden sie den reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) zugeordnet. ROS werden durch normale zelluläre Reaktionen in aeroben Organismen gebildet. Zu den ROS gehören neben dem Singulett-Sauerstoff die bei der Reduktion des Sauerstoffs zu Wasser auftretenden Zwischenprodukte:

- Superoxidanionen-Radikale ($\text{O}_2^{\bullet-}$),
- Wasserstoffperoxid (H_2O_2),
- Hydroxyl-Radikale (OH^\bullet).

Durch diese ROS eingeleiteten Oxidations- und Destruktionsprozesse können alle biologischen Makromoleküle, wie Lipide (insbesondere in den Zellmembranen), Proteine und DNA, betreffen und daher zu letalen Zellschädigungen führen. Den Hydroxyl-Radikalen wird eine besondere Bedeutung beigemessen, da sie als einzige ROS direkt mit biologischen Makromolekülen reagieren können. Langlebigere ROS wie Superoxidanionen-Radikale und Wasserstoffperoxid schädigen die Zelle nicht nur am Entstehungsort, sondern diffundieren in andere Zellen und generieren auch dort aggressivere Radikale (Halliwell, 1997; Sies, 1993).

Somit kann das im diesem Kapitel dargestellte Schema des Metabolismus des Hb bei einer SH (Abb. 16) folgendermaßen vervollständigt werden:

Durch die hohe Reaktivität von Hydroxyl-Radikalen kommt es:

- a) zu Schädigungen der Desoxyribonukleinsäure (DNA), da diese Radikale mit Purin- und Pyrimidin-Basen reagieren (Halliwell und Gutteridge, 1997; Halliwell 2001)
- b) und zu einer Lipid-Peroxidation, indem sie ein Wasserstoff-Atom aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren wie der Linolensäure oder der Arachidonsäure abspalten (Halliwell, 2001).

HÄMOLYSE

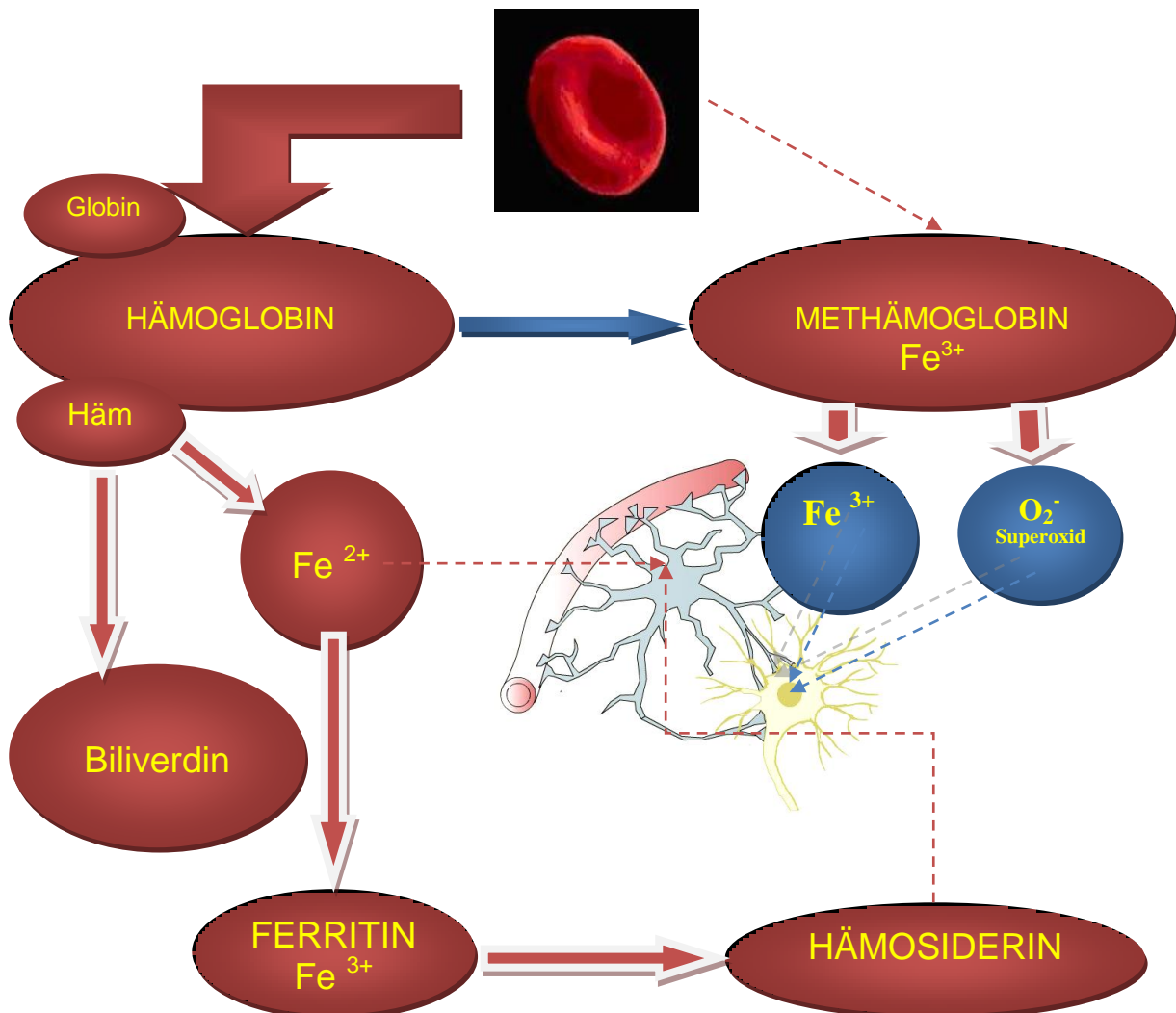


Abb. 16: Hämolyse und Eisenstoffwechsel bei Superfizieller Häm siderose. Eisen-Ionen in redoxaktiver Form verursachen die Bildung hochreaktiver Hydroxyl-Radikale aus Wasserstoffperoxid (H₂O₂) und Superoxid durch die sog. „Fenton-Chemie“. Schema (nach Crichton et al., 2002)

Die sogenannte Fenton-Reaktion beschreibt die Produktion von Hydroxyl-Radikalen aus H₂O₂ und Fe²⁺. Dabei entstehen Radikale, die mit molekularem Sauerstoff Peroxylradikale bilden, die wiederum Wasserstoff von benachbarten Lipiden abziehen und somit eine Kettenreaktion auslösen, die zur Bildung vieler Lipid-Hydroperoxide führt (Halliwell, 1997). Auch Proteine werden durch Hydroxyl-Radikale oxidativ geschädigt (Halliwell, 1997). An dieser Stelle ist anzumerken, dass die Verstoffwechslung des Hb ohne Hämolyse (gleich ob intrathekal oder intrazellulär durch Phagozytose von Erythrozyten durch Makrophagen) aus physiologischer Sicht nicht möglich ist. Was letztlich das aus-

schlaggebende neurotoxische Agens ist, wird kontrovers diskutiert: Manche Autoren schreiben dem Hämosiderin eine führende neurotoxische Rolle in der Pathogenese der SH zu (Huxtable et al., 2000), andere dem Ferritin, das als Reaktion auf einen längeren Kontakt mit Hb entstehen kann. Hiermit wird die besondere Vulnerabilität der Kleinhirnrinde durch eine beschleunigte Ferritin-Biosynthese in Bergmannschen-Gliazellen erklärt (Kellermier et al., 2009). Schließlich wird von verschiedenen Autoren (Koeppen et al., 2008; Fearnley et al.; 1995) auf die neurotoxischen Effekte des redoxaktiven Eisens hingewiesen (s. Kap. 3.3), wobei unklar bleibt, welche pathophysiologische Rolle dabei das Hämosiderin spielt.

3.3 Eisen-Stoffwechsel – toxische Effekte des redoxaktiven Eisens im ZNS

Eisen-Komplexe sind für alle Zellen und Organismen essentiell (Höpken, 2005). Sie sind als Bestandteil verschiedener Kofaktoren für viele enzymatische Reaktionen wichtig und spielen eine bedeutende Rolle beim Sauerstoff-Transport oder in der mitochondrialen Atmungskette (Crichton, 2001).

Das Eisen liegt in biologischen Systemen in Komplexen entweder in zweiwertiger oder in dreiwertiger Form vor. Vom Körper aufgenommenes Eisen wird für die Häm-Synthese sowie für die Synthese von Eisen-Schwefel-Komplexen und anderer Eisen-Komplexe verwendet. Überschüssiges Eisen wird in Ferritin gespeichert (Halliwell, 1997).

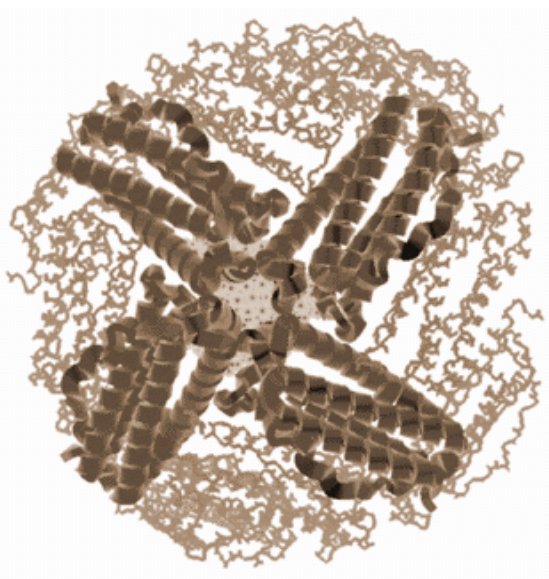


Abb. 17: Oberflächenmodell des menschlichen Ferritins (aus Andreev et al., 2003)

Ferritin ist ein aus 24 Untereinheiten bestehendes oligomeres Protein (Biemond et al., 1984). Diese bilden eine Proteinhülle mit einem externen Durchmesser von 11–13 nm (s. Abb. 17). In dieser Proteinhülle können bis zu 4500 Eisen-Atome (Anderegg, 1965) in einer wasserlöslichen, nicht toxischen und für die Zelle zugänglichen Form als Eisen(III)-hydroxyphosphat-Micellen gespeichert werden (Chasteen und Harrison, 1999; Crichton, 2001). Aus der intralysosomalen Aggregation und Degradation von Ferritin-Polymeren entsteht Hämosiderin. Dabei handelt es sich um eine Speicherform für Eisen, die erstmals 1867 von Perls beschrieben wurde. Hämosiderin bildet Eisen-reiche Körnchen in Geweben, die sich in histologischen Präparaten in der „Berliner Blau-Reaktion“ mit Kaliumhexacyanoferrat (II) anfärben lassen. Hämosiderin ist **unlöslich**, im Lichtmikroskop als goldgelbe, intrazelluläre Körnchen sichtbar und in membran-ähnlichen Strukturen (Siderosomen) eingelagert (Richter, 1978).

Das nicht-immunogene Hämosiderin besteht aus Ferritin oder seinen Abbauprodukten (Richter, 1978). Ob Hämosiderin als Speicherform für Eisen fungiert oder ob es nur ein Nebenprodukt der Aggregation und des Abbaus von Ferritin ist, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden. Hämosiderin *per se* hat keine zelltoxische Wirkung. Eisen aus Hämosiderin-Depots kann deutlich schlechter mobilisiert werden als aus Ferritin. Hämosiderin stellt daher wahrscheinlich ein Endprodukt der Ferritin-Degradation (bzw. Ferritin-Polymerisation) dar und spielt daher auch keine entscheidende Rolle in der Pathogenese der SH.

3.4 Bedeutung der Blut-Liquor-Schranke sowie des Subarachnoidalraumes und seiner Drainagewege für die Pathogenese der SH

Das System der Blut-Liquor-Schranke basiert auf zwei zusammenarbeitenden Barrieren (Rapoport, 1976):

1. den *tight junctions* der Plexusepithelzellen im *Plexus choroideus*, die dicht miteinander verbunden sind (Rapoport, 1976)
2. und der *Arachnoidea*.

Die arachnoidalen *tight junctions* schränken den Substrataustausch zwischen den Blutgefäßen der *Arachnoidea* und dem Liquor im SAR ein. Diese Barriere ist notwendig, da die duralen Gefäße im Gegensatz zu den arachnoidalen gefenstert sind (Nabeshima et al., 1975). Die *Arachnoidea* ist eine zarte, dünne Haut, die der *Dura mater* anliegt und

durch Bindegewebsfasern mit der *Pia mater* in Verbindung steht. Der mit *Liquor cerebrospondinalis* angefüllte SAR liegt zwischen *Arachnoidea* und *Pia mater*. In der *Zisterna cerebellomedullaris* des erwachsenen Menschen kommen Piagefäße vor. Die subarachnoidalen Äste der Piagefäße bilden an der pialen Fläche der *Arachnoidea* oder an den subarachnoidalen Häutchen umschriebene terminale Strombahnen mit Kapillarschlingen und Kapillarnetzen. Die Schlingenkapillaren gehen entweder als Seitenäste aus Arterien ab oder sie sind geradlinige Fortsetzungen der Arterien. Die Zwischenstufe der Arteriolen fehlt meist. Alle Blutgefäße des SAR werden von einer lamellären, mit einem Mesothelüberzug ausgestatteten, perivaskulären Scheide umhüllt, die sie vom *Liquor cerebrospondinalis* trennt (s. Abb. 18).

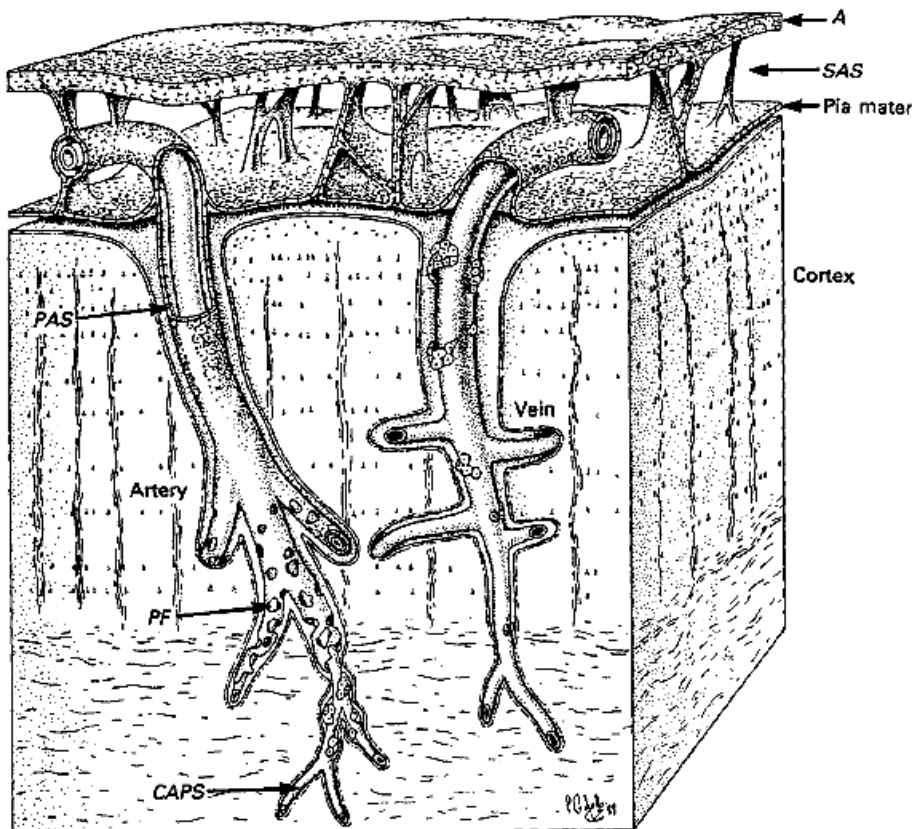


Abb. 18: Schema des Subarachnoidalraumes und seine Beziehung zu den intrazerebralen Blutgefäßen. Der Subarachnoidalraum (hier SAS für engl. subarachnoid space) trennt die *Arachnoidea* (A) von der *Pia mater*, die den zerebralen Kortex bedeckt. Links ist eine in den Kortex eintretende Arterie dargestellt, die durch eine sich von der *Pia mater* ableitenden Zellschicht umhüllt wird. Diese Zellschicht wurde an einer Stelle entfernt, um deutlich die Kontinuität des perivaskulären Raumes der extra- und intrazerebralen Arterien darstellen zu können. Die rechts gezeigten Hirnvenen sind nur mit einzelnen Zellschollen umgeben, der perivaskuläre Raum fließt frei in den subpialen Raum (aus Gray, 1995)

Boulton et al. (1998) zeigten, dass der perivaskuläre Raum, auch Virchow-Robin-Raum genannt die Hirngefäße durch den SAR hindurch begleitet und auf dieser Strecke durch eine Arachnoidalzellschicht räumlich vom SAR getrennt wird. Sowohl Zellen der Pia als auch Zellen der die Gefäße umgebenden Arachnoidalzellschicht sind durch *gap junctions* und Desmosomen miteinander verbunden (Alcolado et al., 1988). Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass diese Zellen auch *tight junctions* besitzen. Daher kann die interstitielle Flüssigkeit, die entlang der perivaskulären Räume drainiert wird, frei in den Liquor des SAR gelangen. In der Untersuchung von Kida und Weller (1993) konnte nach intrazisternaler Applikation von Tinte die Ausbreitung entlang der großen Hirngefäße vermutlich innerhalb der perivaskulären Räume beobachtet werden, was dafür spricht, dass Flüssigkeiten die meningeale Umhüllung der Gefäße im SAR passieren können. Hutchings und Weller (1986) konnten bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigen, dass die *Pia mater* nach einer SAB eine wirksame Barriere für im SAR auftretende Erythrozyten darstellt.

Die Produktion des Liquors erfolgt im *Plexus choroideus*, der aus einem gefäßreichen leptomeningealen Bindegewebe besteht, das von einer Basalmembran und der *Lamina epithelialis choroidea* gegen das Ventrikellumen abgegrenzt wird und telenzephal (Seitenventrikel), dienzephal (dritter Ventrikel) und rhombenzephal (vierter Ventrikel, *Foraminae Luschkae*) lokalisiert ist. Die Mitochondrien-reichen Epithelzellen der einschichtigen *Lamina epithelialis choroidea*, die in kontinuierlicher Verbindung zum Ventrikelependym steht, bilden den Schwerpunkt der Blut-Liquor-Schranke, mit *tight junctions* zur weitgehenden Verhinderung des interzellulären Transports und hochselektiven Transportsystemen zur Restriktion des transzellulären Transports. Damit unterscheidet sich diese Zellschicht deutlich von den permeablen, fenestrierten Kapillaren des unterliegenden leptomeningealen Gewebes. Bering (1962) und Greenberg et al. (1996) fanden eine Liquorproduktion auch außerhalb des *Plexus choroideus*. Heute geht man davon aus, dass bis zu 40 % des Liquors extrachoroidal durch die parenchymalen Kapillaren oder durch das Ependym selbst produziert wird (Greenberg et al., 1996). Die Gefäße der *Pia mater* stellen einen sog. *Locus minoris resistentiae* dar, wenn sie von einer Vaskulopathie, also z. B. einer CAA, Vaskulitis, Gefäßmalformation oder einer tumoröse Gefäßproliferation durch maligne oder benigne ZNS-Neoplasien betroffen sind. Daher ist es denkbar, dass eine durch einen Infekt, Autoimmunprozess, Trauma oder Antikoagulati-

onstherapie hervorgerufene erhöhte Membranpermeabilität auch bei der SH zu einer chronischen SAB in Form einer chronischen Diapedeseblutung führt.

In Anbetracht der sekretorischen Funktion des mikrozirkulatorischen Bettes des ZNS (Sekernierung des Liquors) ist auch eine Sezernierung der Erythrozyten zusammen mit dem Liquor in den SAR durchaus denkbar (s. Abb. 19). Dies wäre die einzig mögliche Erklärung für die Tatsache, dass bei der SH – wie bei unseren Kasuistiken – frische nicht-hämolyalisierte Erythrozyten im Liquor vorkommen. Die „sezernierten“ Erythrozyten werden mit dem Liquorfluss innerhalb des SAR verteilt.

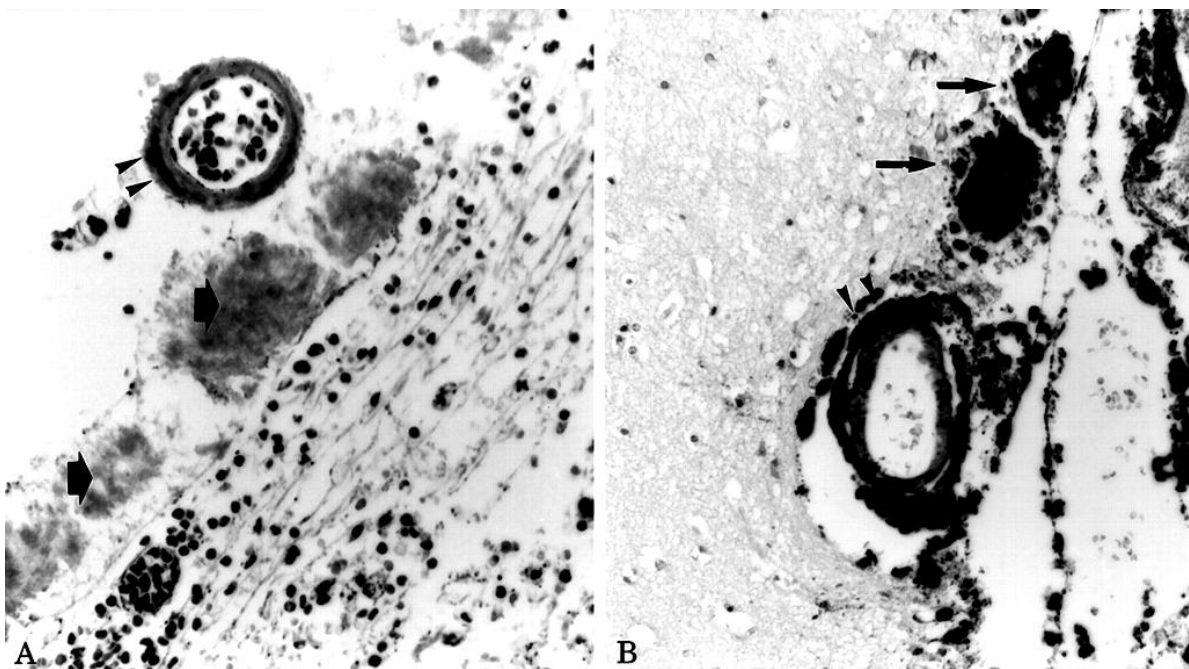


Abb. 19: Subarachnoidale Diapedeseblutung bei der Amyloidangiopathie. Die Abbildung zeigt eine transvasale Erythrozyten-Diapedese (A) und perivaskuläre Hämosiderin-Ablagerung (B) (aus Ellie et al., 2001)

3.5 Liquorresorption

Die Resorption des Liquors erfolgt über die Pacchioni'schen Granulationen, die von leptomeningealen und neuroepithelialen Ausstülpungen des SAR in Form von Arachnoidalzotten in die *Dura mater* und in das Lumen der Sinus- und Diploevenen der Schädelkapsel gebildet werden.

Dabei wird sowohl ein trans- und interzellulärer Flüssigkeitsdurchtritt durch das Sinusendothel als auch die Möglichkeit direkter Öffnungen des SAR in den Sinusraum diskutiert. Nach neueren Untersuchungen (Cserr et al., 1992; Jackson et al., 1979; Kida et al.,

1993) wird jedoch ein alternativer Drainageweg postuliert, demzufolge eine ubiquitäre Liquorresorption im interstitiellen Raum des Gehirnes und Rückenmarkes stattfindet. Viele Autoren haben gezeigt, dass die Liquordrainage zwischen Axon und Perineurium innerhalb des sogenannten Perineuralraum (Verlängerung des SAR) stattfindet (Jackson et al., 1979). Damit stellt jeder Punkt, an dem ein Nerv oder ein Blutgefäß das ZNS verlässt, einen Drainageweg aus dem ZNS in die peripheren Lymphgefäße dar. In der Untersuchung von Kida et al. (1993) werden arachnoidale Kanäle erwähnt, die den SAR im Bereich des *Bulbus olfactorius* direkt mit den Lymphgefäßen der Nasenschleimhaut verbinden. Davson und Oldendorf (1967) schildern in ihren Arbeiten, dass die Nn. acustici, optici und olfactorii von Ausstülpungen des SAR begleitet werden. Histologische Untersuchungen im Bereich der *Lamina cribrosa* belegen, dass die Bündel des *N. olfactorius*, die durch die Öffnungen der *Lamina cribrosa* ziehen, ebenfalls von Ausstülpungen des SAR umgeben sind und somit einen Teil des Drainageweges sind (Brierley und Field, 1948).

Zusammenfassend kann angenommen werden, dass im Wesentlichen zwei Abflusswege für den Liquor aus dem SAR existieren:

1. in die venösen Blutleiter über die Pacchioni'schen Granulationen,
2. in die außerhalb des ZNS liegenden Lymphbahnen über:
 - die intra-adventitiellen Virchow-Robin-Räume
 - sowie über das Perineurium der Gehirn- und Spinalnerven.

4. Fragestellung

Bisher konnte die Pathogenese der SH nicht eindeutig geklärt werden. Alternativ ist von einer Rhexisblutung oder Diapedeseblutung auszugehen. Mit einer systematischen Literaturanalyse soll angestrebt werden, diese Fragestellung zu klären. In diesem Kontext sollen folgende bei der SH auftretende Besonderheiten analysiert werden:

- a) Warum weist nur ca. die Hälfte der SH-Patienten eine sichere Blutungsquelle auf?
- b) Wie sind die pathologisch-anatomischen Prädilektionsstellen (Zerebellum, Nervus acusticus, Myelon)?
- c) Wie bewirkt die Hämosiderose eine Demyelinisierung und Apoptose und somit die klinische Symptomatik?
- d) Warum finden sich bei SH-Patienten unter Annahme einer Rhexisblutung zumindest initial keine „klassischen“ akuten SAB-Symptome und eine vergleichbare Mortalitätsrate?
- e) Warum finden sich im Liquor der SH-Patienten immer frische, nicht-hämolytierte Erythrozyten?
- f) Warum zeigen die meisten Liquordaten von SH-Patienten (inklusive die der hier vorgestellten Kasuistiken, s. Kapitel 2) neben massenhaft frischen Erythrozyten eine zytoalbuminäre Dissoziation, d. h. normale oder allenfalls leicht erhöhte Leukozytenzahl, aber eine deutliche Erhöhung der Eiweiß-Konzentration, während sich nach einer Rhexisblutung eine massive Pleozytose aller zellulären Bestandteile des Blutes findet?

Darüber hinaus sollen anhand der Prävalenz der auftretenden klinischen Symptome und der bildgebenden und laborchemischen Befunde differentialdiagnostische Kriterien der SH formuliert werden. Insbesondere soll die Eignung von Liquorferritin, das als zuverlässiger Biomarker bei einer SAB seit langem bekannt ist, als biochemischer Marker für die SH evaluiert werden.

5. Methoden und Material

5.1 Systematischer Review

Als Verfahren wurde ein systematischer Review, der sich auf acht definierten Fragen konzentriert, ausgewählt. Alle verfügbaren Publikationen zur SH wurden systematisch und nach expliziten Methoden analysiert und kritisch bewertet. Die Ergebnisse wurden extrahiert und einer statistischen Untersuchung unterzogen. Die Grundlage der vorliegenden Literaturrecherche sind einzelne Fallberichte.

Das Prinzip des systematischen Reviews geht aus einer Arbeit von Moher et al. (2009) hervor:

„A systematic review is a review of a clearly formulated question that uses systematic and explicit methods to identify, select, and critically appraise relevant research, and to collect and analyze data from the studies that are included in the review. Statistical methods (metaanalysis) may or may not be used to analyze and summarize the results of the included studies. Metaanalysis refers to the use of statistical techniques in a systematic review to integrate the results of included studies. However, the PRISMA checklist is not a quality assessment instrument to gauge the quality of a systematic review.“

Die Untersuchungen wurden in Anlehnung an die *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*-(PRISMA)-Leitlinien (Moher et al., 2009), bzw. einem Strukturplan nach Cochrane-Standard durchgeführt.

5.2 Datenbanken und wissenschaftliche Literatur

Für die Übersicht zu den Ursachen und der Pathophysiologie einer erworbenen SH, deren Diagnostik (insbesondere Liquordiagnostik) und Therapie sollte die Literatur, soweit es Sprachbarrieren und Zugangsmöglichkeiten zuließen, möglichst vollständig erfasst werden.

Hinsichtlich der Vorgehensweise kann die Literaturrecherche in vier Phasen eingeteilt werden:

- Bestimmung des Untersuchungsthemas,
- Literaturrecherche,
- Selektion der Information,
- Bewertung der Information.

In der ersten Phase wurde der Untersuchungsgegenstand bestimmt. Hierfür wurden präzise Vorstellungen und Fragestellungen zum Thema „Superfizielle Häm siderose des ZNS“ (siehe Kapitel 4) definiert.

Die zweite Phase umfasste die eigentliche Literaturrecherche. Die Recherche wurde mehrfach mit leicht veränderten (aber im Wesentlichen gleichen) Suchbegriffen wiederholt, wobei sich ein identisches Ergebnis ergab.

In der dritten und vierten Phase (Kapitel 6) wurden die über die Recherche gefundenen Informationen selektiert und einer formalen und inhaltlichen Bewertung unterzogen. Bei der Fertigstellung der Dissertation wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche durch weiterführende Literatur ergänzt.

Nach der Beschaffung der ersten Originalarbeiten in der Zweigbibliothek der Medizin in Münster wurden die Literaturübersichten der einzelnen Arbeiten ausgewertet. Zusätzlich wurden relevante Publikationen in der biologischen Datenbank BIOSIS und über die Internetseiten der deutschen medizinischen Verlage „Thieme“, „Urban & Fischer“, „Spectrum“ und „Springer“ gesucht.

Die Suche beschränkte sich zunächst auf deutschsprachige Literatur. Als deutlich wurde, dass das Datenmaterial zur Beantwortung der Fragestellungen nicht ausreicht, wurden auch anderssprachige Studien (Englisch und Russisch) eingeschlossen (s. Tab. 2). Artikel in Sprachen, die aufgrund der vorhandenen Ressourcen nicht übersetzt werden konnten (chinesisch, japanisch, französisch), wurden aus den Suchergebnissen ausgeschlossen.

Tab. 2: Suchbegriffe der Internetrecherche

Deutsch	Synonym/Abkürzung	Englisch	Russisch
Häm siderose	Häm siderosis	hemosiderosis	Гемосидероз
Superfizielle Siderose	SH	superficial siderosis	Поверхностный гемосидероз
Subarachnoidalblutung	SAB	subarachnoid bleeding	Субарахноидальное кровоизлияние
Chronische subarachnoidale Blutung	chronische SAB	chronic subarachnoid bleeding	Хроническое субарахноидальное кровоизлияние

Dieser systematische Review umfasst die Suchbegriffe und ihre Kombinationen in UND/ODER-Verknüpfungen.

Zwischen 2007 und 2011 wurden die in Tabelle 3 aufgeführten wissenschaftlichen Datenbanken durchsucht.

Tab. 3: Datenbanken der Internetrecherche

<u>Datenbank</u>	<u>Zeitraum</u>	<u>Web-Adresse</u>
MEDLINE	1966–10.2011	http://www.medline.de/
EMBASE	1989–10.2011	http://webspirs.ub.uni-muenchen.de:8590/
OLDMEDLINE	1958–1965	http://igm.nlm.nih.gov/
POPLINE	1970–10.2011	http://igm.nlm.nih.gov/
HISTLINE	1964–10.2011	http://igm.nlm.nih.gov/
DIMDI	bis 10.2011	http:// dimdi.de
COCHRANE LIBRARY	bis 10.2011	http://www.update-software.com/clibhome/clib.htm
LOCATORplus	bis 10.2011	http://gateway.nlm.nih.gov/gw/Cmd
PUB MED	bis 10.2011	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/

Daneben wurden für die Literaturrecherche auch die allgemeinen Informationsangebote des Internets genutzt. Die Angebote wurden über Internet-Suchmaschinen (s. Tab. 4) und über Hinweise aus der Literatur identifiziert.

Tab. 4: Internet-Suchmaschinen der Internetrecherche

AltaVista	www.altavista.com
Google	www.google.de
Lycos-Infoball	www.lycos.de/search/infoball.html
Medscape	www.medscape.com
MetaGer	www.metager.de
Yahoo! Medicine	http://dir.yahoo.com/Health/Medicine/

Weiterhin wurden im Deutschen Hochschulschriftenverzeichnis alle zwischen 1945 und 2011 erschienenen medizinischen Dissertationen auf die o. g. Suchbegriffe hin untersucht. Mit dem Thema „Superfizielle Hämosiderose des ZNS“ befasste sich keine Dissertation.

Tabelle 5 listet die Anzahl der in den verschiedenen Datenbanken bzw. mit den verschiedenen Internet-Suchmaschinen gefundenen Literaturstellen.

Tab. 5: Anzahl der evaluierten Literaturstellen – Ergebnis der Suche in den wissenschaftlichen Datenbanken und in den Internet-Suchmaschinen

<u>Datenbank</u>	<u>Zeitraum</u>	Evaluierte Literaturstellen
MEDLINE	1966–10.2011	n= 212
EMBASE	1989–10.2011	n= 28
OLDMEDLINE	1958–1965	n= 39
POPLINE	1970–10.2011	n=56
HISTLINE	1964–10.2011	n= 25
DIMDI	bis 10.2011	n=16
COCHRANE LIBRARY	bis 10.2011	n= 9
LOCATORplus	bis 10.2011	n= 127
DIRLINE	bis 10.2011	n= 0
PUB MED	bis 10.2011	n= 243
Gesamt:		n= 755

Von den 755 Publikationen waren 445 Arbeiten Mehrfachbenennungen. 310 Publikationen zeigten weder hinsichtlich der Autoren noch hinsichtlich Fall/Fälle eine Überschneidung.

Diese 310 Publikationen wurden in einem ersten Schritt auf die Richtigkeit der Diagnose, d. h. auf folgende diagnostische Kriterien überprüft:

- kernspintomographisch und/oder bioptisch nachgewiesene ubiquitäre Hämosiderin-Ablagerung in subpialen Schichten des ZNS,
- klinische Beschreibung eines Teils oder der kompletten Symptomtrias (progressiver bilateraler neurosensorialer Hypakusis, zerebelläre Gang- und Standataxie, myelopathisches Syndrom mit Pyramidenbahnzeichen).

Anschließend wurden aus der Analyse ausgeschlossen:

- 26 Arbeiten, weil sie nicht dem Kriterium 1 entsprachen,
- 74 Arbeiten, weil sie nicht dem Kriterium 2 entsprachen.

Die zehn tierexperimentellen und 29 histopathologischen Studien wurden aus der eigentlichen systematischen Literaturrecherche ebenfalls ausgeschlossen. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studien wurden allerdings die ätiologischen, pathogenetischen und pathophysiologischen Aspekte der SH systematisch zusammengestellt (s. Kap. 6). Übrig blieben 171 Originalarbeiten mit der Beschreibung von 321 Fällen inklusive der zwei vorliegenden Kasuistiken.

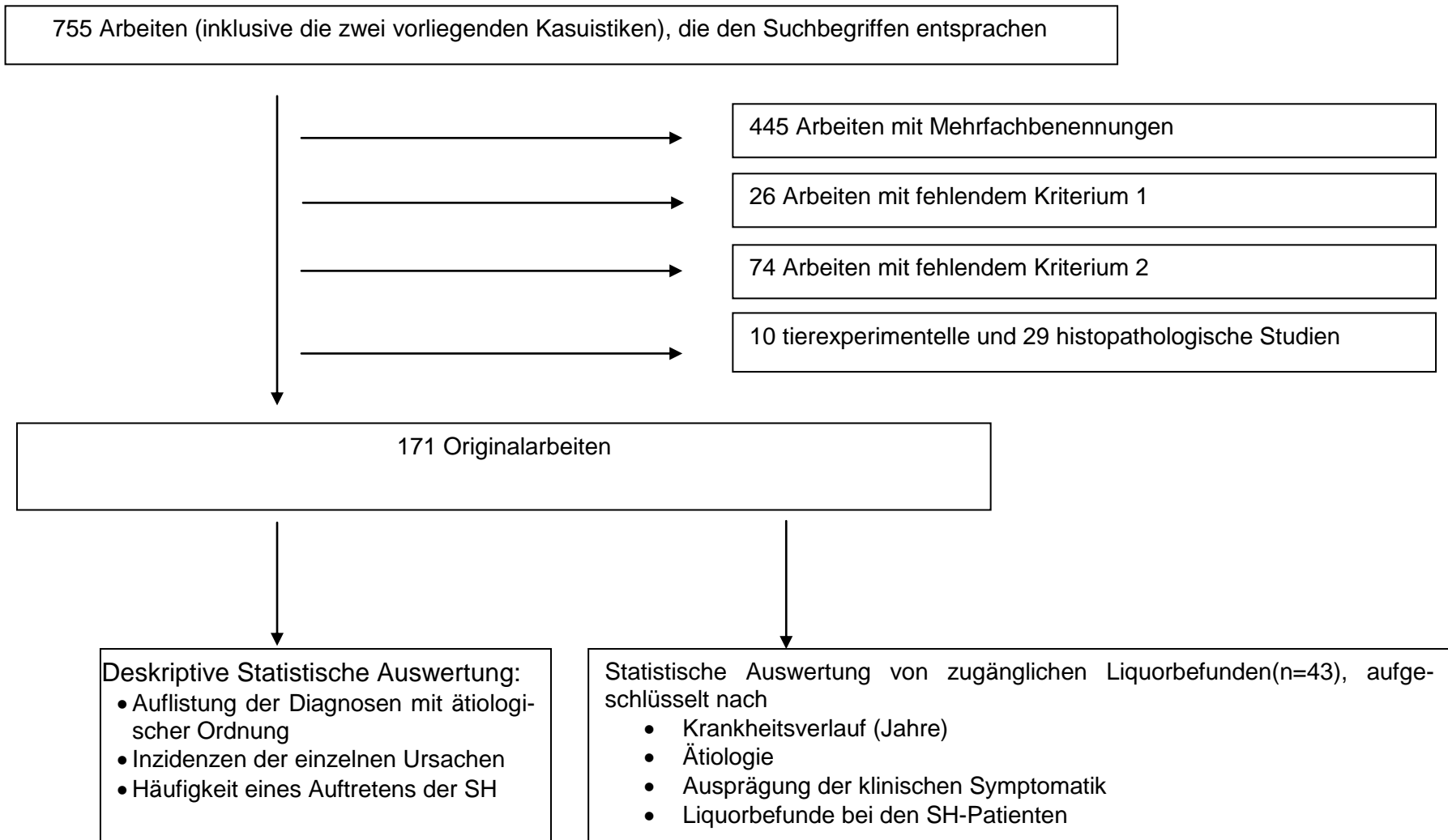


Abb. 20: Durchführung des systematischen Reviews

5.3 Auswertung der Fallberichte

Die im Unterkapitel 9.3 aufgeführten Kasuistiken wurden in einem zweiten Schritt hinsichtlich folgender Parameter ausgewertet:

- Ätiologie der SH,
- Ursachen der SH,
- Alter bei der Erstdiagnose,
- Latenz bis zur Diagnose,
- klinische Symptomatik:
 - progressive bilaterale neurosensorielle Hypakusis,
 - zerebelläre Gang- und Standataxie,
 - myelopathisches Syndrom mit Pyramidenbahnzeichen,
- Liquorbefunde (n=43)
 - Xanthochromie,
 - Erythrozytenzahl im Liquor,
 - Eiweißspiegel im Liquor,
 - Spiegel des Liquorferritins.

In den 321 Kasuistiken wurde nur in 68 Fällen Liquoruntersuchungen aufgeführt. Da 25 von diesen Analysen nicht vollständig dokumentiert sind, wurden sie aus der Beurteilung der Liquorergebnisse ausgeschlossen. 43 Liquoruntersuchungen enthielten Angaben zu Xanthochromie, Erythrozytenzahl und Eiweißspiegel (s. Tab. 13) und werden im Kapitel 6 statisch ausgewertet. In 12 Liquoruntersuchungen fanden sich auch Angaben zur Ferritin-Konzentration (s. Tab. 17).

5.4 Statistisches Verfahren

5.4.1 Dateneingabe/Datenverarbeitung

In der dritten und vierten Phase (s. Kapitel 6) wurde die bei der Recherche gefundene und nach den oben genannten Kriterien selektierte Information einer formalen und inhaltlichen Bewertung unterzogen. Zur standardisierten Erfassung der Daten wurde ein EDV-Formular erstellt, das als Grundlage für die Dokumentation und Analyse der Patienten sowie zum Aufbau der studienspezifischen Datenbank (s. Tab. 6) diente. Die Da-

ten wurden in das Programm SPSS® für Windows und Microsoft® Excel importiert, wo die statistische Auswertung und Visualisierung der Daten erfolgte.

Tab. 6: EDV-Formular zum Aufbau der studienspezifischen Datenbank

Alter	Geschlecht	Klinische Symptomatik	Latenzzeit	Liquorbefund			
				Xanthochromie	Erythrozytenzahl /µl	Eiweiß mg/dl	Ferritin, ng/ml

5.4.2 Nullhypothese (H0) und Alternativhypothese (HA)

Zur Klärung der Pathogenese der SH sollte anhand der vorhandenen Daten der Zusammenhang zwischen der Erythrozytenzahl und Eiweiß-Konzentration im Liquor analysiert werden.

Die Nullhypothese lautet: Erythrozyten- und Eiweiß-Konzentration im Liquor des SH-Patienten korrelieren miteinander. Damit läge der SH eine chronisch-rezidivierende Rhexisblutung zugrunde, bei der von einer makroskopischen Läsion der Blut-Liquor-Schranke mit gleicher Permeabilität für Erythrozyten und Eiweiß ausgegangen wird.

Die Alternativhypothese lautet: Erythrozytenzahl und Eiweiß-Konzentration im Liquor des SH-Patienten korrelieren nicht miteinander. Die „insuffiziente Blut-Liquor-Schranke“ ist nicht Folge einer chronisch-rezidivierenden Rhexisblutungen, sondern die permanente SAB resultiert aus einer Diapedese mit unterschiedlicher Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke für Erythrozyten und Eiweiß.

5.4.3 Rangkorrelationstests mit zweiseitiger Fragestellung. Regressionsanalyse

Die statistischen Berechnungen des Datenmaterials erfolgten mittels des Programms „SPSS für Windows“, Version 15.0, Erscheinungsjahr 2006. Die evaluierten Daten wurden zunächst mittels deskriptiver Statistik ausgewertet (Kapitel 6). Als Kennziffern für die deskriptive Statistik wurden Mittelwert, Standardabweichung, Quartile, Minimum und Maximum sowie die Häufigkeitsverteilungen angegeben. Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik wurden in Tabellen und in Grafiken dargestellt. Der Zusammenhang zwischen der Eiweiß-Konzentration und der Erythrozytenzahl im Liquor wurde mittels Pearson Korrelationstests sowie Regressionsanalyse auf das Vorliegen einer stochastischen linearen Korrelation überprüft. Zur Quantifizierung von Abhängigkeiten zwischen den

metrisch skalierten Parametern wurde als Testverfahren für nicht-normal verteilte Variablen (Kolmogorov-Smirnov-Test) der Spearmans Rangkorrelationstest und Rangkorrelation nach Kendall ausgewählt (s. Kapitel 6). Im Statistikprogramm SPSS wurden die Werte der Eiweiß-Konzentration im Liquor als abhängige Variablen und die Erythrozytenzahl als erklärenden Variablen eingegeben. Aus diesen Angaben wurden die Koeffizienten für die Regressionsgleichung berechnet, mit denen die Bestätigung/Ablehnung der Nullhypothese möglich ist. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Mit einer multiplen Regressionsanalyse wurden potentielle Determinanten (Erythrozytenzahl) und Confounder (ggf. Alter, Latenzzeit bis zur Diagnosestellung, Geschlecht) der abhängigen Variable (Eiweiß-Konzentration) untersucht (s. Kapitel 6). Die durch die Regressionsanalyse berechneten Modelle dienten der Bestimmung des durch die unabhängigen Variablen bedingten Variationsanteils der jeweiligen Differenzvariablen. Die Stärke dieser individuellen Varianzkomponenten wird durch den Term: Beta (standardisierter Koeffizient) \times Pearson's $r \times 100 \%$ ausgedrückt. Der Anteil der erklärten Variation an der gesamten Variation, wird als R^2 (Bestimmtheitsmaß) bezeichnet.

6. Ergebnisse

6.1 Ätiologie

Die vorliegende Literaturübersicht erlaubt eine Zuordnung der SH in neun unterschiedliche ätiologische Gruppen (s. Abb. 21). Dabei wurde unterschieden:

- idiopathische SH: Trotz intensiver Suche gelang angiographisch bei der Mehrzahl der Patienten (32,09 %, n=103) kein Nachweis einer Blutungsquelle;
- Folgen eines Schädel-Hirn- oder spinalen Traumas: auch hier konnte eine sichere Blutungsquelle nicht dokumentiert werden (12,46 %, n=40);
- arteriovenöse Missbildungen/Aneurysmen (9,97 %, n=32);
- ZNS-Tumoren *in situ*: Als häufigste Ursachen der chronischen SAB mit resultierender SH (17,13 %, n=55);
- bereits operativ resezierte ZNS-Tumoren (6,23 %, n=20);
- ZNS-Operation in der Anamnese (5,92 %, n=19);
- CAA (4,36 %, n=14);
- traumatische Wurzelverletzung oder Läsionen des *Plexus brachialis* (5,61 %, n=18);
- andere Ursachen (u. a. Vaskulitiden, Komplikationen der Antikoagulationstherapie etc.): (6,23 %, n=20).

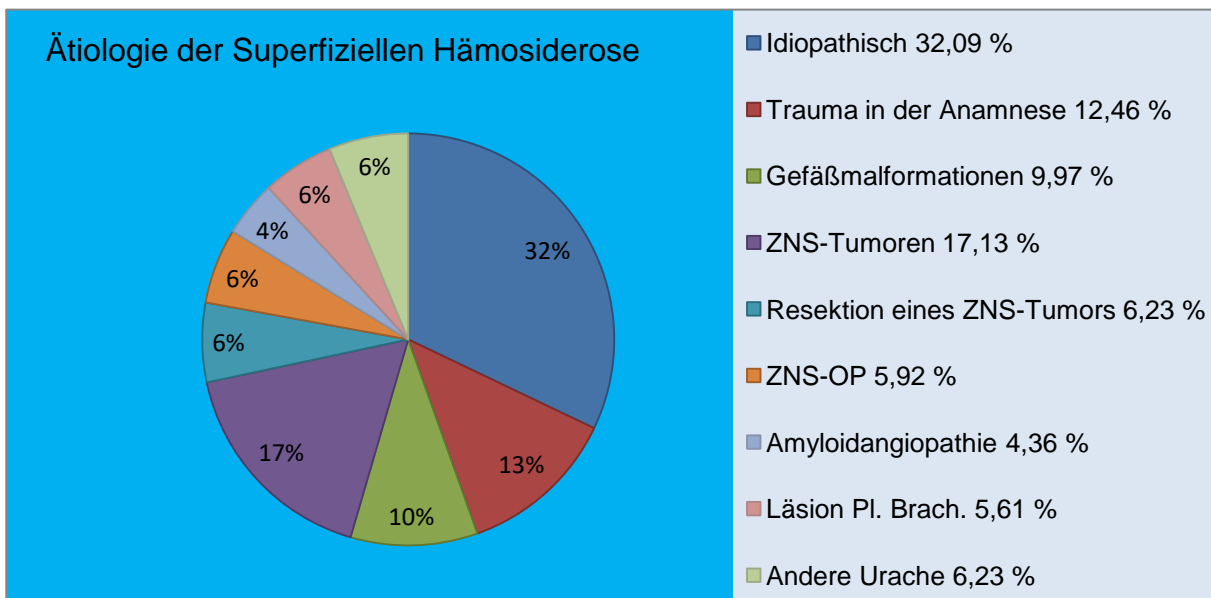


Abb. 21: Ätiologie der Superfiziellen Hämosiderose. Zuordnung in neun unterschiedliche ätiologische Gruppen. Bei der Mehrzahl der Patienten konnte angiographisch trotz intensiver Suche keine Blutungsquelle nachgewiesen werden

6.2 Erkrankungsalter bei Diagnosestellung

Das Durchschnittsalter der Patienten bei der Diagnosestellung in den ätiologischen Gruppen betrug (s. Abb. 22):

- Patienten mit idiopathischen Formen der SH (n=103): 57,4 Jahre,
- Folgen eines Schädel-Hirn- oder spinalen Traumas: auch hier konnte eine sichere Blutungsquelle nicht dokumentiert werden (n=40): 51,3 Jahre,
- mit Spätkomplikation nach neurochirurgischem Eingriff (n=19): 39,4 Jahre. Diese Gruppe beinhaltete Patienten nach operativer Behandlung einer Arnold-Chiari-Malformation, nach Operationen im Bereich der hinteren Schädelgrube und nach temporalen Kraniotomien, endoskopischer Ventrikulostomie bzw. Hemikraniektomie,
- mit dem Nachweis einer AV-Malformation (n=32): 51,6 Jahre,
- mit Erstdiagnose eines ZNS-Tumors (n=55): 45,5 Jahre,
- nach einer zurückliegenden Tumor-Operation (n=20): 50,1 Jahre,
- und mit CAA (n=14): 64,57 Jahre,
- traumatische Wurzelverletzung oder Läsionen des *Plexus brachialis* (n=18): 47,5 Jahre,
- andere Ursachen (u. a. Vaskulitiden, Komplikationen der Antikoagulationstherapie etc., n=20): 50,5 Jahre.

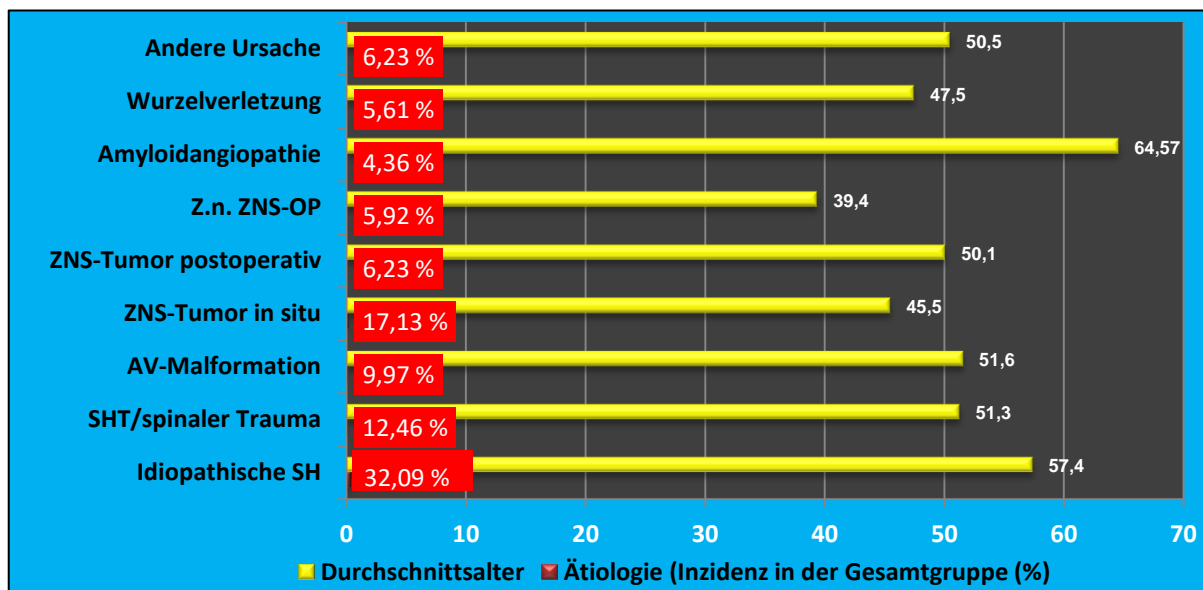


Abb. 22: Durchschnittsalter der 321 SH-Patienten aufgeschlüsselt nach Ätiologien

6.3 Geschlechtsunterschied im untersuchten Kollektiv

Männer waren aus unklaren Gründen bis zu zweimal häufiger als Frauen von einer SH betroffen (Abb. 23). Im Folgenden wurde deshalb eine geschlechtsspezifische Korrelationsanalyse der Liquordaten durchgeführt.

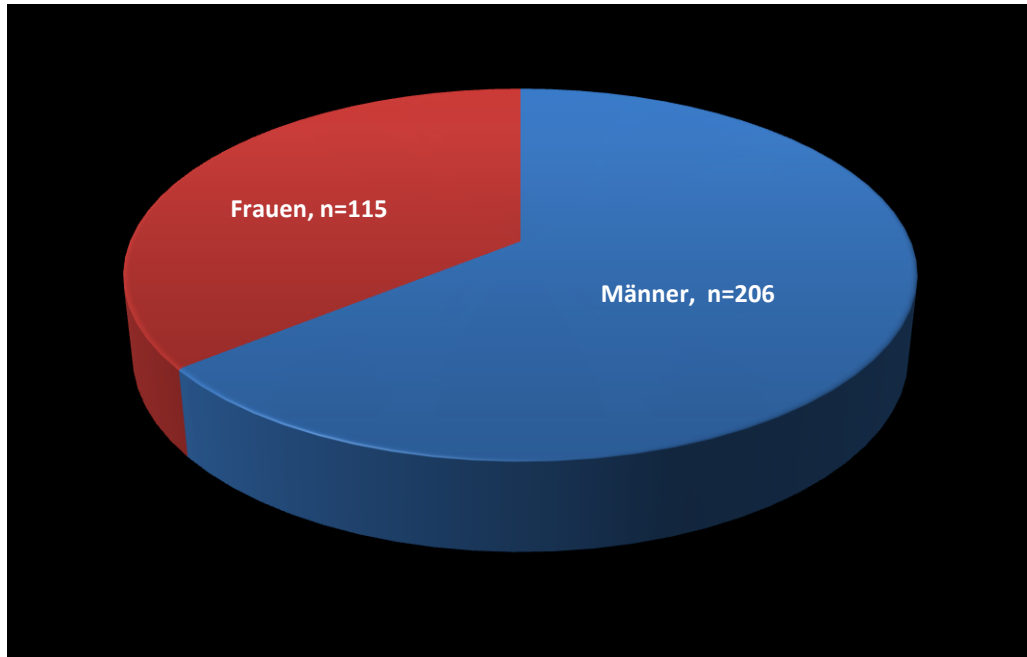


Abb. 23: Geschlechtsunterschied im untersuchten Kollektiv

43 Fallbeschreibungen enthielten die kompletten Liquordaten (Ferritin, Erythrozyten, Eiweiß); davon waren 13 Frauen und 30 Männer. Tabelle 7 fasst die Daten dieses Kollektivs im Hinblick auf das Patientenalter, die Latenzzeit bis zur Diagnosestellung sowie auf die erhobenen Liquorbefunde zusammen.

Tab. 7: Charakteristika des Patientenkollektivs mit vollständigen Liquordaten nach Geschlecht

	Frauen n=13		Männer n=30	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
Frauen/Männer (%)	30 %		70 %	
Alter (Jahre)	56,4	14,5	53,5	18,4
Latenzzeit, Jahre	10,5	9,6	16,0	11,5
Erythrozytenzahl, / μ l	5292,3	8872,9	6321,9	10277,2
Eiweiß-Konzentration, mg/dl	249,8	443,4	204,3	233,0
Ferritin-Konzentration, ng/ml	60,5	25,9	64,7	23,9

Das Kollektiv zeigte beim Alter, bei der Latenz bis zur Diagnosestellung und bei den Liquorwerten (Erythrozyten, Eiweiß und Ferritin) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern. Der Kolmogorov-Smirnov-Test ergab bei beiden Geschlechtern:

- eine nicht-normale Verteilung der Variablen für die Parameter „Eiweiß-Konzentration“ und „Erythrozytenzahl“
- und eine normale Verteilung für die Parameter „Alter“ und „Latenzzeit“ (s. Tab. 8).

Tab. 8: Kolmogorov-Smirnov-Verteilungstest für Geschlechtsgruppen

	Frauen			Männer		
		n	Signifikanz		n	Signifikanz
Alter	0,192	13	0,200	0,326	30	0,045
Latenzzeit	0,173	13	0,200	0,187	30	0,200
Erythrozyten	0,325	13	0,002	0,275	30	0,177
Eiweiß	0,382	13	0,000	0,373	30	0,009

Die daraufhin durchgeführte Korrelationsanalyse erfolgte für die nicht normal verteilten Daten mittels des nicht-parametrischen Pearson-Korrelationstests (s. Tab. 9):

- Bei den weiblichen Patienten ergab sich eine hochsignifikante ($p=0,002$) negative Korrelation ($r= - 0,777$) zwischen dem Patientenalter und der Erythrozytenzahl im Liquor (s. Abb. 24)
- Bei den männlichen Patienten konnten keine signifikanten Zusammenhänge (bis auf die aus dem Gesamtkollektiv bekannte signifikante Korrelation zwischen Erythrozyten und Eiweiß) festgestellt werden.

Tab. 9: Geschlechtsspezifische Korrelationsanalyse (Frauen). Die Korrelation zwischen Erythrozytenzahl und dem Alter der Patientinnen ist auf dem Niveau von 0,002 (zweiseitig) signifikant.

		Eiweiß	Alter	Latenzzeit	Ferritin
Erythrozyten	Korrelationskoeffizient (Pearson)	0,169	-0,777	0,191	-0,220
	Signifikanz (2-seitig)	0,582	0,002	0,573	0,859
	N	13	13	11	3

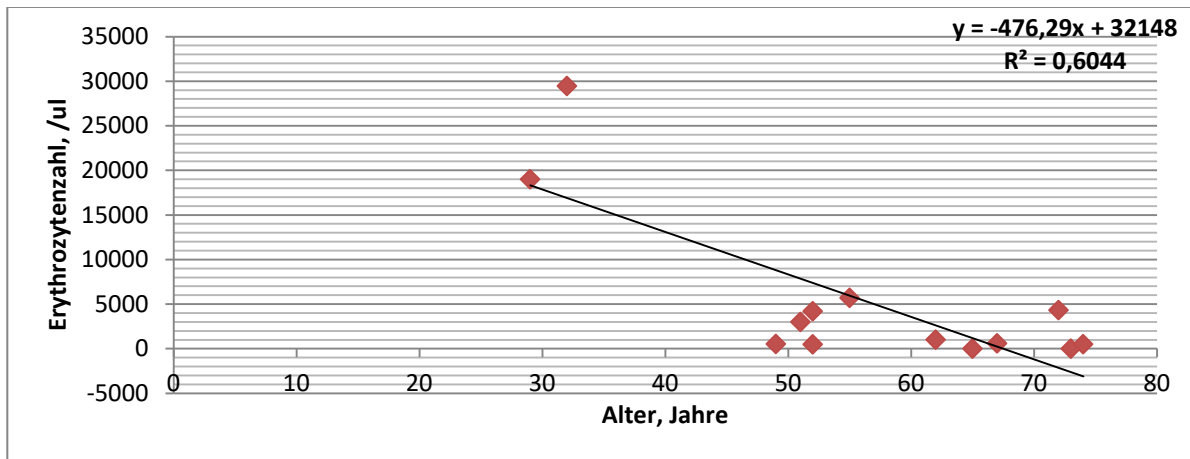


Abb. 24: Regressionsanalyse – Erythrozytenzahl und Alter von 13 SH-Patientinnen

Die Prävalenz der SH nahm bei den Frauen ab dem 45. Lebensjahr deutlich zu. Der Zusammenhang zwischen Erythrozytenzahl im Liquor und dem Alter der Patientinnen wurde mit den Korrelationstests nach Pearson, Kendall und Spearman analysiert. Die Ausprägung der SAB war mit Zunahme des Alters signifikant geringer (s. Tab. 10).

Tab. 10: Korrelationskoeffizienten Erythrozytenzahl vs. Patientenalter und deren Signifikanz bei SH-Patientinnen (n=13). Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (zweiseitig) signifikant

		Erythrozytenzahl	Patientenalter
Pearson	Korrelationskoeffizient (rp)	1	- 0,777
	Signifikanz (2-seitig)		0,002
	N	13	13
Kendall-Tau-b	Korrelationskoeffizient (rk)	1,000	-0,390
	Sig. (2-seitig)	.	0,066
	N	13	13
Spearman-Rho	Korrelationskoeffizient (rs)	1,000	-0,548
	Sig. (2-seitig)	.	0,052
	N	13	13

Die Ursache dieses Phänomens bleibt unklar. Ein Zusammenhang mit den Wechseljahren und der parallelen Veränderung des hormonellen Status (Absinken des Östrogenenspiegels und somit Begünstigung der mikroangiopathischen Blutungen während des Klimakteriums) ist zwar theoretisch denkbar, kann allerdings im Rahmen dieser Arbeit bei fehlenden Daten nicht verifiziert werden. Die Darstellung der Altersstruktur bei weiblichen Patienten macht deutlich, dass die Prävalenz der SH bei Frauen ab dem 45.-50. Lebensjahr stark zunimmt. Lediglich zwei von 13 untersuchten Patientinnen waren 29

und 32 Jahre alt; beide litten an einer sekundären SH bei einem nicht-operierten Hirntumor. Die Diagnosestellung bei den anderen elf Patientinnen (84,6 %) erfolgte zwischen dem 49. und 74. Lebensjahr.

6.4 Latenzzeit bis zu Diagnosestellung

Abhängig von der Ätiologie zeigte sich eine mediane Latenzzeit von den ersten Beschwerden bis zur Diagnosestellung von minimal 3,8 Jahren bei den Patienten mit CAA und von maximal 22 Jahren bei SH-Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma in der Anamnese (s. Abb. 25).

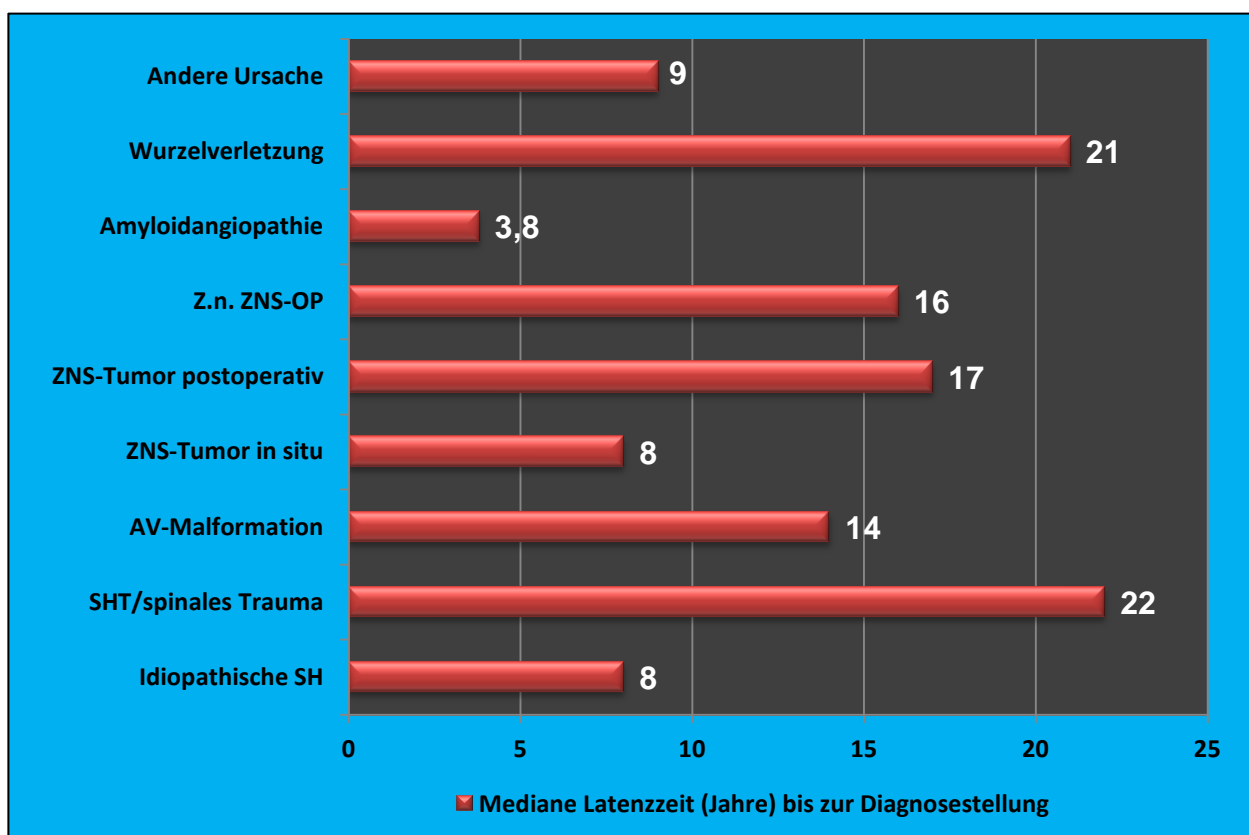


Abb. 25: Analyse des Krankheitsverlaufes bis zur Diagnosestellung

6.5 Klinische Symptomatik der SH

Die am häufigsten auftretenden Symptomatiken waren ein Verlust der Hörfähigkeit bei 71,03 % (n=228) und Ataxien/Gangstörungen bei 72,59 % (n=233) der Patienten. Bei etwa der Hälfte der Patienten (43,6 %, n= 140) trat ein myelopathisches Syndrom mit Pyramidenbahnzeichen auf. Kognitive Störungen wurden bei 14,64 % (n=47) der Patienten detektiert. Etwa jeder zehnte Patient war von einer Dysurie (10,9 %, n= 35), von ho-

lozephalem Kopfschmerz (13,4 %, n=37) oder von der Anosmie (11,8 %, n=38) betroffen. Weitere Symptome waren Diplopie (4 %, n=10), Störungen der Darmmotilität (3 %, n=8) möglicherweise im Rahmen des myelopathischen Syndroms und Geschmacksstörungen (Dysgeusie), Dysphagien sowie eine Beteiligung der Hirnnerven (ausgenommen *N. vestibulocochlearis*) mit je 1,87 % (n=6) (s. Abb. 26).



Abb. 26: Prozentuale Verteilung der klinischen Symptomatik bei 321 SH-Patienten

Die klinischen Manifestationen der SH waren sehr vielfältig. Während bei einigen Patienten nur lokale Symptome, wie holozepale oder occipital betonte Kopfschmerzen (13,4 % n= 43, s. Abb. 26) auftraten, zeigten andere eine im Verlauf progrediente Schwerhörigkeit und Ataxie. Meist traten mehrere Symptome gemeinsam auf. Die klassische Symptomtrias (neurosensorialer Hypakusis, zerebelläre Gang- und Standataxie, myelopathisches Syndrom mit Pyramidenbahnzeichen) ließ sich bei lediglich ca. 30 % (n=94) der 321 evaluierten Fälle feststellen. Im Unterschied zu anderen chronisch-degenerativen ZNS-Erkrankungen scheinen die klinischen Symptome bei der SH geringere Beachtung zu finden. Trotz zahlreicher neuroanatomischer und experimenteller Studien wird auch heute noch im klinischen Alltag die Diagnose einer SH äußerst selten in Betracht gezogen. Dadurch wird die tatsächliche Inzidenz der SH wahrscheinlich unterschätzt.

6.6 Analyse der Liquordaten

6.6.1 Verhältnis von Erythrozytenzahl und Eiweiß-Konzentration im Liquor von SH-Patienten

Tab. 11: Eiweiß-Konzentration und Erythrozytenzahl im Liquor der 43 SH-Patienten

	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		
						25.	50. (Median)	75.
Erythrozyten (Zellen / μ l)	43	6011	9780	0	47000	462	1814	5700
Eiweiß (mg/dl)	43	218	3067	26	1628	63	99	155

Es lagen insgesamt 43 (davon n=12 mit Dokumentation der Ferritin-Konzentration) dokumentierte und den Einschlusskriterien entsprechende Liquorbefunde (s. Tab. 13) vor. Zunächst erfolgte die Analyse der Daten auf Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test (s. Tab. 12, Abb. 27). Der ferner verwendete T-Test ist ein Hypothesentest, der untersucht, ob sich die arithmetischen Mittel zweier unabhängiger Stichproben signifikant unterscheiden. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als signifikant angenommen.

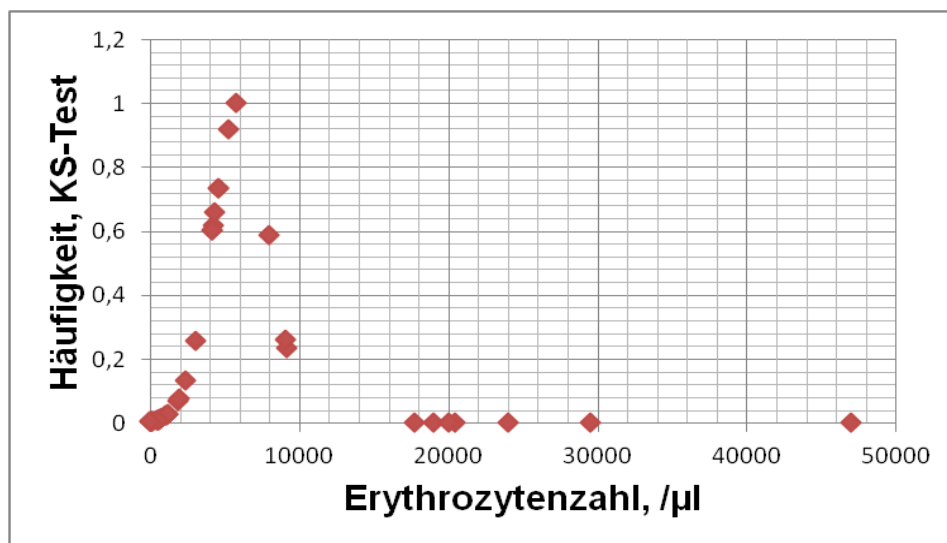


Abb. 27: Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest der Erythrozytenzahl und der Eiweiß-Konzentration im Liquor. Nicht normale Verteilung der Variablen „Erythrozytenzahl“ im Liquor

Der Mittelwert der Erythrozytenzahl lag bei 6011 Zellen / μ l mit einer Standardabweichung von 9780 Zellen / μ l und einer Spanne von minimal 0 Zellen / μ l und maximal 47000 Zellen / μ l. Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest ($p=0,000$) zeigte, dass dieser Parameter im untersuchten Patientenkollektiv nicht normal verteilt war (s. Tab. 12).

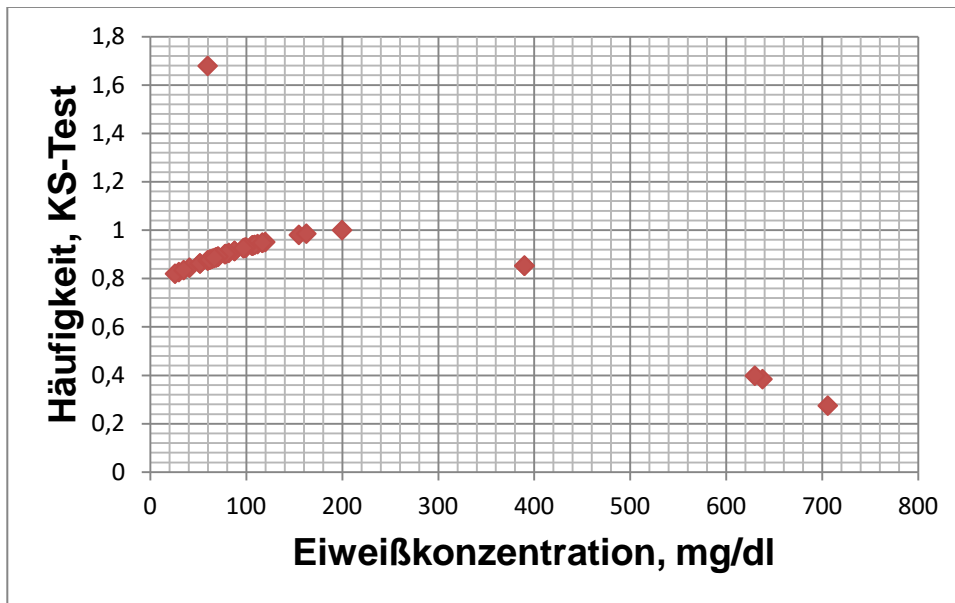


Abb. 28: Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest der Erythrozytenzahl und der Eiweiß-Konzentration im Liquor. Nicht normale Verteilung der Variablen „Eiweißkonzentration“ im Liquor

Der Mittelwert der Eiweiß-Konzentrationen lag bei 218 mg/dl mit einer Standardabweichung von 306 mg/dl sowie einer Spanne von minimal 26 mg/dl und maximal 1628 mg/dl. Der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest ($p=0,000$) zeigte, dass der Parameter im Liquor des Untersuchungskollektivs nicht normal verteilt war (s. Tab. 12; Abb. 27,28).

Tab. 12: Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung für die Erythrozytenzahl und Eiweiß-Konzentration (bei $n<50$ korrigiert nach Shapiro-Wilk)

	Kolmogorov-Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Asymptotische Signifikanz	Statistik	df	Asymptotische Signifikanz
Erythrozytenzahl	0,280	43	0,000	0,651	43	0,000
Eiweiß-Konzentration	0,370	43	0,000	0,587	43	0,000

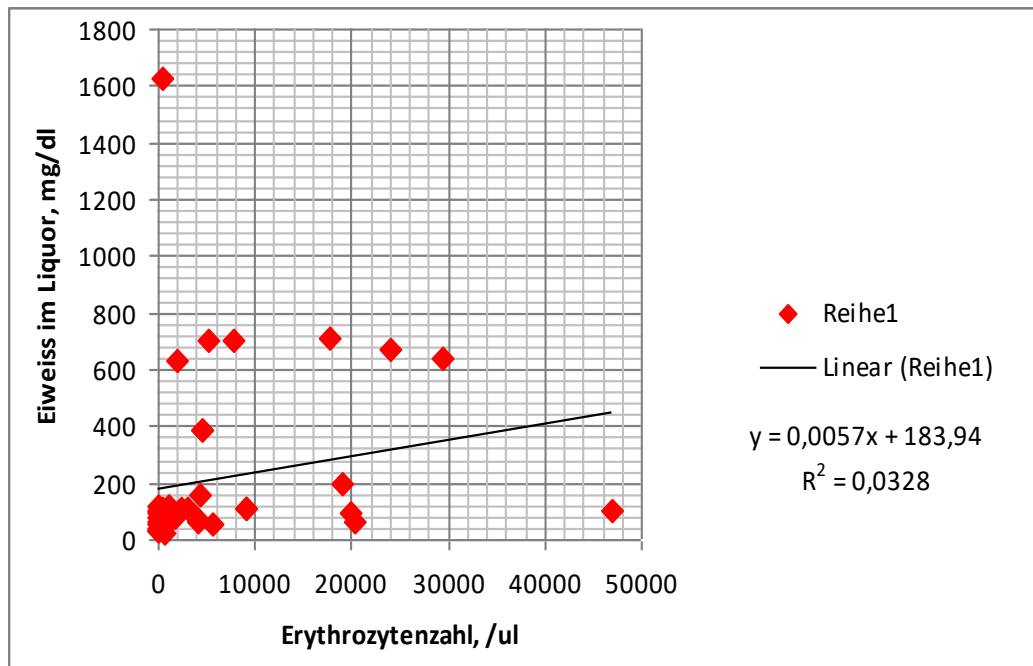
Tab. 13: Ergebnisse der Liquoruntersuchungen (n=43)

Fall	Publikation	Alter	Sex	Klinische Symptomatik	Latenzzeit (Jahre)	Liquorbefund			
						Xanthochromie	Erythrozyten, / μ l	Eiweiß mg/dl	Ferritin, ng/ml N= < 18
1.	Sahin et al., 2006	52	F	Hörverlust, Kopfschmerzen	1	+	4200	60	89,6
2.	Kumar et al., 2006	72	F	Hörverlust, Ataxie, Myelopathie	"Many"	+	4323	155	-
3.	Kumar et al., 2006	49	F	Hörverlust, Ataxie, Myelopathie, Anosmie, Dysgeusie	4	-	528	88	-
4.	Kumar et al., 2006	62	F	Hörverlust, Ataxie, unscharfes Sehen, Tremor in den Händen, Gesichtsparästhesie	20	-	1010	60	-
5.	Spengos et al., 2004	71	M	Hörverlust, Ataxie, Myelopathie, Blasenprobleme, Dysarthrie, Dysphagie	2	+	9108	107	93
6.	Urban et al., 1999	62	M	Chronische Schmerzen im unteren Rücken, Hörverlust, Ataxie, Blasenprobleme	15	+	1050	88	-
7.	O'Riordan, et al. 1996	51	F	Hörverlust, Ataxie	6	+	3000	112	40
8.	Fearnley, 1995	29	F	Hörverlust, Myelopathie	10	+	19000	200	52
9.	Forster et al., 2002	76	M	Hörverlust, Ataxie, Myelopathie, Paraparese bd. Beine	24	-	0	30	52
10.	Kumar et al., 2006	73	F	Ataxie, Hörverlust, Sturzattacken	-	-	0	41	-
11.	Kumar et al., 2006	37	M	Hörverlust, Ataxie, Myelopathie, Harnverhalt	13	-	54	106	-
12.	Kumar et al., 2006	64	M	Hörverlust, Ataxie, Verlust der kognitiven Fähigkeiten, Myelopathie	38	+	4554	390	-
13.	Kumar et al., 2006	55	F	Hörverlust, Ataxie, Myelopathie, Kopfschmerzen	33	+	5700	52	-
14.	Kumar et al., 2006	71	M	Hörverlust, Ataxie, Myelopathie	21	+	4158	69	-
15.	Kumar et al., 2006	59	M	Hörverlust, Ataxie, Myelopathie, Diplopie, Anosmie	-	-	28	82	-
16.	Kumar et al., 2006	74	F	Hörverlust, Ataxie, Myelopathie, Schwäche in den unteren Extremitäten	4	+	500	99	-
17.	Kumar et al., 2006	54	M	Hörverlust, Ataxie, Anosmie	-	+	1814	78	-
18.	Kumar et al., 2006	30	M	Hörverlust, Kopfschmerzen, Anosmie, Krampfanfälle	17	+	20394	65	-

19.	Kumar et al., 2006	70	M	Hörverlust, Ataxie, Verlust der kognitiven Fähigkeiten, Myelopathie, Diplopie	-	+	9000	107	-
20.	Kumar et al., 2006	67	M	Hörverlust, Ataxie, Verlust der kognitiven Fähigkeiten	-	-	18	52	-
21.	Kumar et al., 2006	42	M	Hörverlust, Ataxie, Myelopathie	26	+	1133	117	-
22.	Dileep et al., 2010	51	M	Schwerhörigkeit, Ataxie, Demenz	10	+	383	107	145,6
23.	Kumar et al., 2006	39	M	Hörverlust, Ataxie, Myelopathie (kavernöses Hämangiom)	20	+	759	63	-
24.	Ikeda et al., 2010	67	F	Hörverlust, Ataxie, Kopfschmerzen, Demenz	8	+	595	79	-
25.	Kumar et al., 2006	51	M	Hörverlust, Ataxie, Kopfschmerzen	"Many"	-	80	98	-
26.	Kumar et al., 2006	52	F	Hörverlust, Ataxie, Verlust der kognitiven Fähigkeiten, Myelopathie, Diplopie (zerebelläres Astrozytom)	14	+	484	1628	-
27.	McCarron et al., 2003	2	M	Hörverlust, Ataxie, Myelopathie	37	+	40	120	90
28.	McCarron et al., 2003	54	M	Hörverlust, Ataxie, Myelopathie	21	-	2355	109	31
29.	Kumar et al., 2006	71	M	Hörverlust, Ataxie, Myelopathie	44	+	4158	69	-
30.	Kumar et al., 2006	64	M	Ataxie, Myelopathie	16	+	4554	390	-
31.	Janss et al., 1993	32	F	Hörverlust, Ataxie, Myelopathie, Kopfschmerzen, Blasenprobleme (Meningozele)	14	+	29460	638	-
32.	Oppenheimer und Griffith, 1966	14	M	Myelopathie, Dysarthrie, Blasenprobleme (Hemisphärektomie)	6	+	47000	100	-
33.	Anderson et al., 1999	43	M	Hörverlust, Ataxie, Myelopathie, Anosmie, Dysarthrie (zerebellares Astrozytom)	20	-	96	60	-
34.	Anderson et al., 1999	23	M	Hörverlust, Ataxie, Myelopathie, Dysarthrie, Anosmie	4,5	-	627	26	-
35.	Kellermeier, 2008	56	M	Kopfschmerz, Wesensänderung, Visusminderung	0,5	+	5200	706	-
36.	Kumar et al., 2005	42	M	Ataxie, Hörminderung	8	+	1133	117	-
37.	Kumar et al., 2009	64	M	Hörverlust, Ataxie (Laminektomie C4-C7 vor 20 Jahren)	10	+	462	62	-
38.	Tsuboi et al., 1994	65	F	Ataxie, Myelopathie, Demenz	1	-	0	35	-
39.	Le Scanff et al., 2009	73	M	seit einem Jahr fortschreitende kognitive und Verhaltensstörungen	1	+	1870	630	-
40.	Präsentierter Fall 1 1995	59	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	7	+	20 000	97,2	55

41.	Präsentierter Fall 1 1996	60	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	8	+	7900	705	34
42.	Präsentierter Fall 1 2001	65	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	13	+	17728	710	93,2
43.	Präsentierter Fall 1 2007	71	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	19	+	24000	670	67

Die Darstellung des Zusammenhanges der beiden nicht normal verteilten Merkmale Erythrozytenzahl und Eiweiß-Konzentration im Liquor erfolgte über Scatterplots (s. Abb. 29).



Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	0,181(a)	0,033	0,009	305,39663

Abb. 29: Regressionsanalyse – linearer stochastischer Zusammenhang zwischen Erythrozytenzahl und Eiweiß-Konzentration im Liquor von 43 SH-Patienten

In der Regressionsanalyse (s. Abb. 29) ließ sich kein linearer Zusammenhang zwischen den beiden Variablen nachweisen ($R^2=0,033$).

Zur Überprüfung eines potentiellen, stochastisch-monotonen Zusammenhangs wurde eine Korrelationsanalyse mit verschiedenen Methoden durchgeführt:

- nach Pearson (mit der Frage nach linearer Korrelation),
- Spearman (Spearman's Rangkorrelationskoeffizient),
- sowie mit Rangkorrelationstest nach Kendall (Tests auf das Vorliegen eines monotonen Zusammenhanges) mit zweiseitiger Fragestellung.

Es handelt sich hierbei um nichtparametrische Tests. Diese ermöglichen die Prüfung, ob die Verteilung einer dichotomen Variable innerhalb zweier Stichproben signifikant verschieden ist. Werte von r unter 0,30, zwischen 0,30 und 0,60, und über 0,60 wurden als Hinweis auf eine geringe, enge und sehr enge Korrelation betrachtet (Bosch, 1987).

- a) Sind alle Koeffizienten gleich groß, besteht ein linearer stochastischer Zusammenhang.
- b) Ist der Pearson-Koeffizient signifikant kleiner als die anderen und sind diese nicht signifikant unterschiedlich, liegt ein monotoner stochastischer Zusammenhang vor.
- c) Falls alle Koeffizienten signifikant kleiner sind als das allgemeine Maß des Zusammenhangs, so ist der Zusammenhang weder linear noch monoton.

Tab. 14: Zusammenfassende Darstellung der Korrelationsanalyse Eiweiß-Konzentration vs. Erythrozytenzahl im Liquor von 43 SH-Patienten

Erythrozytenzahl vs. Eiweiß-Konzentration		
Pearson	Korrelation (r_p)	0,181
	Signifikanz (2-seitig)	0,245
	N	43
Kendall-Tau-b	Korrelationskoeffizient (r_k)	0,332
	Sig. (2-seitig)	0,002
	N	43
Spearman-Rho	Korrelationskoeffizient (r_s)	0,478
	Sig. (2-seitig)	0,001
	N	43

Die Untersuchungen ergaben einen signifikant kleineren Pearson-Koeffizienten (r_p). Damit lag ein monotoner stochastischer Zusammenhang zwischen der Eiweiß-Konzentration und der Erythrozytenzahl vor.

Die Korrelationsanalyse nach Spearman (r_s) ergab eine enge hochsignifikante monotone doppelseitige Korrelation mit einem $r_s=0,478$ und einer Signifikanz von $p = 0,001$ (s. Tab. 14). Ein linear-proportionaler stochastischer Zusammenhang zwischen den Variablen war bei $r_p < r_k < r_s$ statistisch signifikant ausgeschlossen.

Das Signifikanzniveau betrug

- im Kendall-Tau-Test $p = 0,002$,
- im Test nach Spearman $p=0,001$,
- im Test nach Pearson $p = 0,245$.

Die Null-Hypothese einer linear-proportionalen Abhängigkeit zwischen Erythrozytenzahl und Eiweiß-Konzentration konnte mit einer Wahrscheinlichkeit von 99,98–99,99% verworfen werden.

Die Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, dass der SH eine chronische SAB im Sinne einer Diapedeseblutung zugrunde liegt.

6.6.2 Ferritin als biochemischer Marker der SH

Die mittlere Ferritin-Konzentration lag bei $70,2 \pm 33,26$ ng/ml (s. Tab. 15). Bei den zwölf Patienten, bei denen die Ferritin-Werte bestimmt wurden, lagen in allen Fällen die Ferritin-Werte signifikant oberhalb der Norm (18 ng/ml; s. Tab. 15).

Tab. 15: Ferritin-Konzentration im Liquor der SH-Patienten

Ferritin-Konzentration (ng/ml)		
Mittelwert		70,2
95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	Untergrenze	49,1
	Obergrenze	91,3
Median		61,0
Varianz		1105,9
Standardabweichung		33,3
Minimum		31,0
Maximum		145,6

Die Ferritin-Konzentration war bei einem Mittelwert von 70,2 ng/ml und einer Standardabweichung von 33,26 ng/ml in dieser Stichprobe normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov-Test; s. Tab. 16).

Tab. 16: Ferritin-Konzentration – Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov (a)			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Ferritinkonzentration	0,176	12	0,200	0,902	12	0,166

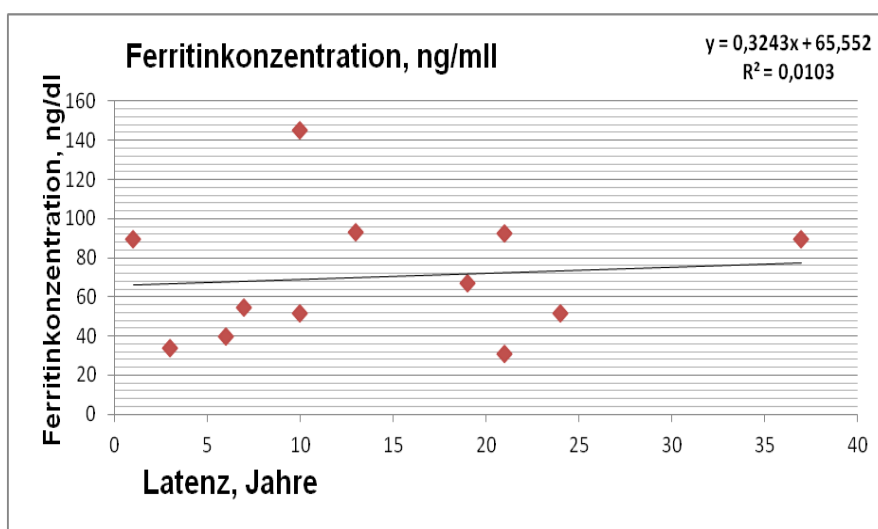


Abb. 30: Regressionsanalyse – Abhängigkeit der Ferritin-Konzentration von der Latenzzeit im Liquor von 12 SH-Patienten

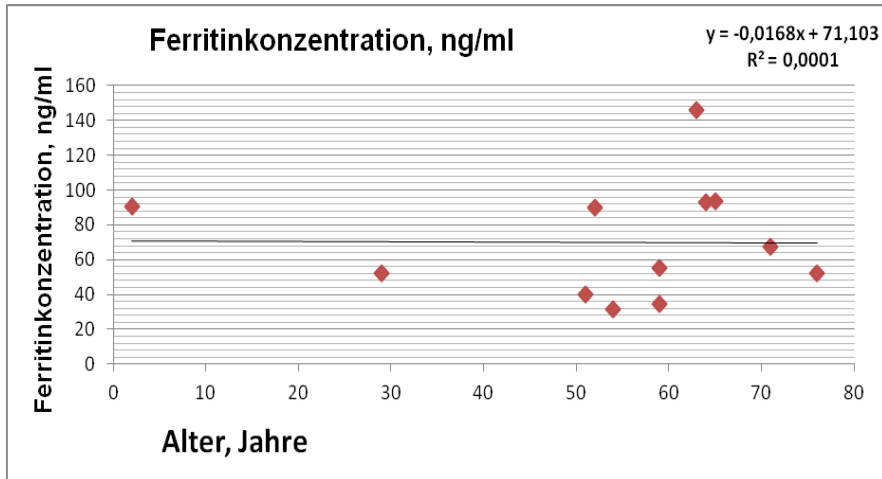


Abb. 31: Regressionsanalyse – Abhängigkeit der Ferritin-Konzentration vom Alter im Liquor von 12 SH-Patienten

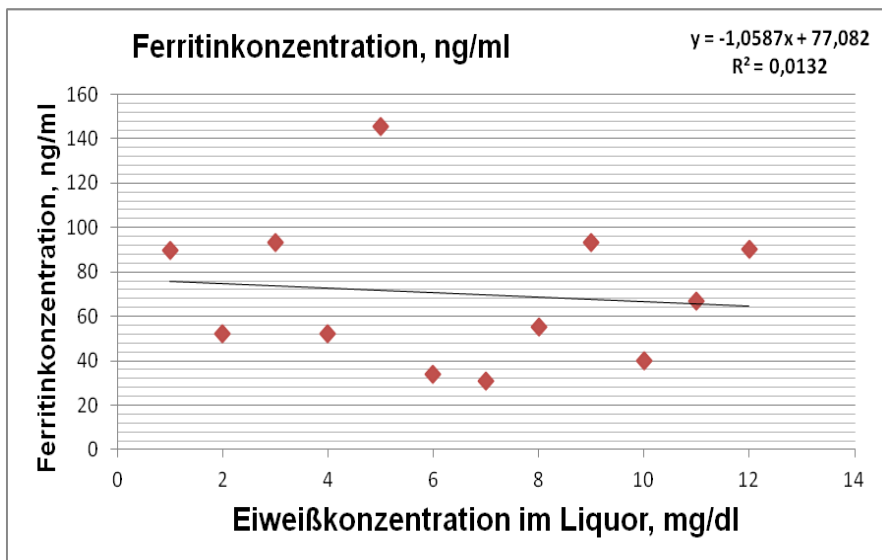


Abb. 32: Regressionsanalyse – Abhängigkeit der Ferritin-Konzentration von der Eiweiß-Konzentration im Liquor von 12 SH-Patienten

Tab. 17: Übersicht über die evaluierten Ferritin-Werte (n=12) im Liquor

Fall	Fallbericht	Alter des Patienten	Geschlecht	Latenzzeit	Xanthochromie	Erythrozyten	Gesamteiweiß mg/dl	Ferritin, ng/ml
1.	Sahin et al., 2006	52	F	1	+	4200	60	89,6
2.	Ushio et al., 2006	64	M	21	-	-	-	93
3.	Spengos et al., 2004	63	M	10	+	reichlich	80	145,6
4.	O'Riordan et al., 1996	51	F	6	+	3000	112	40
5.	Fearnley und Rudge, 1995	29	F	10	+	19000	20	52
6.	Forster et al., 2002	76	M	24	-	0	30	52
7.	McCarron et al., 2003	2	M	37	+	40	120	90
8.	McCarron et al., 2003	54	M	21	-	2355	109	31
9.	Holle et al., 2008	59	M	3	+	N	58,2	34
10.	Präsentierter Fall N 1 1995	59	M	7	+	20 000	97,2	55
11.	Präsentierter Fall N 1 2001	65	M	13	+	17 728	71	93,2
12.	Präsentierter Fall N 1 2007	71	M	19	+	24000	67	67
Mittelwert:				13,7		4 765	74,6	70,2
Von min bis max				1–37		0–19 000	20–120	31–145,6

Da das Ferritin bei der SH im ZNS lokal synthetisiert wird und seine biochemischen Eigenschaften sich bei einer chronischen SAB verändern (vermehrte Synthese von H-Untereinheiten ab dem 6. Monat), ließ sich die Konzentration des Gesamtferritins im Liquor durch keinen der mit untersuchten Parameter signifikant beeinflussen.

Tab. 18: Ferritin-Konzentration bei SH – Korrelationsanalyse

		Alter	Latenzzeit	Erythrozyten	Eiweiß	Ferritin
Ferritinkonzentration	Korrelation nach Pearson	-0,010	0,101	0,001	0,049	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,975	0,754	0,998	0,885	
	N	12	12	7	11	12

Die statistischen Untersuchungen deuteten darauf hin, dass das Liquorferritin bei der SH unabhängig von allen mit untersuchten Faktoren gegenüber der Norm signifikant ($p=0,00$) erhöht war (s. Tab. 18).

Tab. 19: Ferritin-Konzentration – T-Test bei normal verteilten Variablen

	Testwert = 18					
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	95 % Konfidenzintervall der Differenz	
	Untere	Obere	Untere	Obere	Untere	Obere
Ferritin	5,437	11	0,000	52,20000	31,0704	73,3296

6.7 Differentialdiagnostische Kriterien der Superfiziellen Häm siderose

Obwohl die Ätiologie, klinischen Symptome sowie histopathologischen Befunde bei der SH seit langem bekannt sind, existiert aktuell keine allgemeingültige Klassifikation. Daher sollen auf der Basis der erhobenen Daten Kriterien definiert werden, die als Leitlinie für die Diagnosestellung und klinische Beurteilung der SH dienen könnten. Die Kriterien wurden in vier Gruppen zusammengefasst: klinisches Bild, Ergebnisse der Liquoruntersuchung, Ferritin-Konzentration im Liquor und Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik.

1. Hauptkriterium: Klinische Symptome

In dem untersuchten Gesamtkollektiv ($n= 321$) wurde bei 233 Patienten (72,59 %) die Beteiligung des Kleinhirns mit zerebellärer Ataxie und Gangstörung als häufigstes Symptom dokumentiert. Bei 228 Patienten (71,03 %) zeigte sich eine progrediente bila-

terale Schwerhörigkeit mit kompletter Ertaubung in einem Zeitraum von 15 Jahren. Bei 140 Patienten (43,6 %) ließ sich ein myelopathisches Syndrom mit beidseitigen Pyramidenbahnzeichen feststellen. Die von mehreren Autoren postulierte „klassische“ Symptomtrias fand sich bei lediglich 30 % (n=94) der Fälle.

2. Hauptkriterium: Liquoruntersuchung

Bei 31 von 43 untersuchten Patienten (72,09 %) wurde eine Xanthochromie des Liquors als makroskopischer Hinweis auf eine intrathekale Hämolyse dokumentiert. Die in den eigenen Kasuistiken dokumentierte zytoalbuminäre Dissoziation konnte aufgrund fehlender Daten in der Literatur nicht untersucht werden. Der Mittelwert der Erythrozytenzahl betrug 6011 Zellen / μ l mit einer Standardabweichung von 9780 Zellen / μ l (Min. 0 Zellen / μ l, Max. 47000 Zellen / μ l) und lag signifikant oberhalb der Norm (1–2 Zellen / μ l). Die Daten der vorliegenden Untersuchungen legen eine Wiederholung der Liquoruntersuchung nach mindestens vier Wochen nahe.

3. Hauptkriterium: Ferritin-Konzentration im Liquor.

Die statistische Analyse von zwölf dokumentierten Fällen identifizierte Liquorferritin als hochempfindlichen und spezifischen Indikator der SH. Die mittlere Ferritin-Konzentration lag bei $70,2 \pm 33,26$ ng/ml. Bei allen Patienten (n=12; 100 %) wurden Ferritin-Werte signifikant oberhalb der Norm von 18 ng/ml festgestellt. Die Ferritin-Konzentration wurde durch keinen der anderen untersuchten Faktoren (Alter des Patienten, Länge des Krankheitsverlaufes, Ausprägung der Blutung und Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke) beeinflusst und kann somit als zuverlässiger Biomarker in der Diagnostik der SH empfohlen werden.

4. Fakultatives Kriterium: Nachweis atypischer Deposition des Hämosiderins in subpialen Schichten des ZNS (Visualisierung mittels MRT-T2*-Sequenz).

Die MRT-Befunde wurden in den publizierten Kasuistiken nicht einheitlich erfasst. Da die Hämosiderin-Ablagerung erst sechs Monate nach dem Einsetzen einer chronischen SAB beginnt und sich wahrscheinlich noch später visualisieren lässt, ist die SH im Frühstadium der Erkrankung mit bildgebenden Diagnoseverfahren nicht verifizierbar. Dieses Kriterium ist somit fakultativ zu betrachten.

Die differentialdiagnostischen SH-Kriterien können folgendermaßen zusammengefasst werden:

1. „Klassische“ Symptomtrias (neurosensorialer Hörverlust, Ataxie und myelopathisches Syndrom) oder eine beliebige Kombination von mindestens zwei dieser Leitsymptome und
2. Nachweis von Xanthochromie und frischen Erythrozyten in mindestens zwei Liquoruntersuchungen mit dem zeitlichen Abstand von mindestens vier Wochen und
3. Nachweis einer erhöhten Ferritin-Konzentration in mindestens zwei Liquoruntersuchungen (und)
4. Nachweis von supra- und/oder infratentoriellen Hämosiderin-Ablagerungen in der MRT (fakultativ)

Zur sicheren Diagnose einer SH sollten die drei ersten Hauptkriterien erfüllt sein. Falls der Verdacht besteht, dass die Kriterien nicht vollständig erfüllt sind oder nur zwei Hauptkriterien vorliegen, lautet die Diagnose "Mögliche SH".

7. Diskussion

Die vorliegende Arbeit beinhaltet einen systematischen Literaturreview zum Stand des Wissens zur SH und entwickelt aus den Liquordaten der gesicherten Fälle eine Hypothese zur SH-Pathogenese. Auf der Basis der statistischen Analyse der Literaturdaten und der Daten der beiden eigenen Kasuistiken werden darüber hinaus differentialdiagnostische Kriterien der SH definiert.

7.1 Ätiologie

Die Ergebnisse des Literaturreviews zur Ätiologie der SH decken sich weitgehend mit denen des Literaturreviews von Levy (Levy et al., 2007), in dem 270 Fälle analysiert wurden. Auffällig war der hohe prozentuale Anteil der idiopathischen SH (vorliegende Analyse: 32 %; Levy et al., 2007: 35%).

Als häufigsten Blutungsquellen und damit Ursachen der SH wurden gutartige hirn- und myeloneigene Tumoren des ZNS (vorliegende Analyse: 23,4 %; Levy et al., 2007: 21 %) angenommen. In beiden Untersuchungen konnten die Blutungsquellen (Mikroaneurysmen und Gefäßmalformationen) in 9–10 % der Fälle durch bildgebende Verfahren identifiziert werden.

Die von Levy et al. (2007) und Fearnley et al. (1995) berichteten seltenen Ätiologien der SH (z. B. Schädel-Hirn-Trauma in der Anamnese oder eine Wurzel-/ oder Plexusläsion) kommen, da sie *per se* keine gesicherten Blutungsquellen darstellen, nur bedingt als Ursache der SH in Frage. Bemerkenswert war auch der geringe Anteil von SH-Patienten mit CAA (vorliegendes Patientenkollektiv: 4,3 %). Die Prävalenz der CAA liegt in der Gesamtbevölkerung bei 20–40 % und steigt mit fortschreitendem Alter an. Bei dem Durchschnittsalter des untersuchten Kollektivs (62 Jahre) wäre zu erwarten gewesen, dass die CAA als ätiologischer Faktor eine größere Rolle spielt.

7.2 Latenzzeit bis zur Diagnosestellung

Die vorliegende Analyse aller dokumentierten Fälle ergab Mittelwert von 11,74 Jahren. Auch andere Autoren (Levy et al., 2007) beschreiben die auf eine SAB basierende SH, als eine langsam fortschreitende Erkrankung, die sich nicht nur über Monate, sondern über Jahre stetig weiterentwickelt. Die jahrelange Entwicklung der klinischen Symptomt-

rias mit einer Latenzzeit (von den ersten Beschwerden bis zur Diagnosestellung) bis zu maximal 22 Jahren bei SH-Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma in der Anamnese ist daher nicht überraschend.

7.3 Klinische Symptomatik

Das klinische Bild der SH stellt sich in der Literatur weitgehend einheitlich dar. Auch die beiden hier vorgestellten Fälle zeigen die gleiche Symptomatik. Immer stehen zerebelläre Ausfälle wie eine Hypakusis bis hin zur Anakusis, spinalen Ausfälle und etwas seltener eine Hyposmie im Vordergrund. Bei 37 Patienten (13,4 %) begann die klinische Symptomatik mit Kopfschmerzen. Die Ausführlichkeit der Dokumentation der Anamnese der SH-Fälle variierte aber.

Bei Patienten mit erheblichen neurologischen Defiziten steht potentiell die Erhebung der Kopfschmerzanamnese nicht im Vordergrund. Daher ist es wahrscheinlich, dass Kopfschmerzen bei weiteren Patienten als erstes oder sehr frühes Symptom auftraten. Als unspezifisches Symptom können Kopfschmerzen aber erst im Zusammenhang mit anderen Symptomen (progrediente Schwerhörigkeit, Myelopathie und Ataxie) als Hinweis auf eine SH gewertet werden. Ein weiteres häufiges Symptom (vorliegendes Kollektiv: 71 %; Levy et al., 2007: 81%) ist der Verlust der Hörfähigkeit. Auch eine Hyp- oder Anakusis stellt insbesondere bei älteren Patienten aus neurologischer Sicht ein unspezifisches Symptom dar und kann ohne entsprechende Begleitsymptomatik nicht als Hinweis auf eine SH gewertet werden.

Das wenig spezifische klinische Bild verzögert die Diagnosestellung erheblich. Weiter muss angenommen werden, dass viele Patienten mit SH unentdeckt bleiben. Die tatsächliche Inzidenz der SH könnte daher erheblich höher liegen. Bei einem Verdacht auf eine SH kommen verschiedene diagnostische Methoden zur Anwendung.

Durch die Anamneseerhebung erhält der behandelnde Arzt bereits ohne technische Hilfsmittel erste Hinweise auf die Lokalisation und möglicherweise sogar auf die Ursache der SH. In jedem Fall sollten bildgebende Verfahren wie eine CT oder möglichst eine MRT durchgeführt werden. Mit Hilfe der MRT- bzw. CT-Angiographie können Gefäßmalformationen diagnostiziert werden. Die MRT stellt aktuell das Mittel der Wahl zur Sicherung der Diagnose dar. Weiter hat für die Erstdiagnose und Kontrolle des Krankheitsverlaufes die Liquoruntersuchung einen hohen Stellenwert.

7.4 Therapie der SH

Die vorliegende Literaturanalyse zeigte, dass klinische Studien zur Therapie der SH bislang fehlen. Behandlungserfolge mit einer frühzeitigen intrathekalen Applikation von Kortikosteroiden, einer Einlage eines ventrikulo-peritonealen Shunts und medikamentösen Therapien mit Chelatbildnern sind rein empirisch und bedürfen einer statistischen Absicherung durch prospektive Untersuchungen. Aufgrund der Seltenheit der SH sind solche Analysen aber mühsam und langwierig. Eine operative Therapie der SH ist nur bei einer eindeutigen Bestimmung der Blutungsquelle im ZNS zielführend. Aktuell steht eine Reihe von Operationsverfahren zur Verfügung, die für die Behandlung von Gefäßmalformationen (endovaskuläre Chirurgie) und ZNS-Tumoren geeignet sind. Das vorliegende Datenmaterial zu den Operationsmethoden bei SH umfasst nur eine relativ geringe Fallzahl. Auch hier fehlen prospektive Untersuchungen, die verschiedene Operationsmethoden miteinander vergleichen. Aufgrund der geringen Zahl an operationsbedürftigen Befunden und der konsekutiven Entwicklung einer präferierten Operationstechnik in einzelnen Zentren scheint eine Konzeption und Durchführung solcher Studien schwierig.

7.5 Liquoranalyse

Bei den dokumentierten 321 SH-Fällen wurde nur in 68 Fällen der Liquor untersucht, davon enthielten nur 43 Untersuchungen eine Erythrozyten- und Eiweiß-Bestimmung und nur zwölf Untersuchungen eine zusätzliche Bestimmung der Ferritin-Konzentration. Die Analyse dieser 43 bzw. 12 Fälle ergab:

1. Den Ausschluss eines linear-proportionalen Zusammenhangs von Liquor-Erythrozyten und Liquor-Eiweiß und somit ein starkes Argument gegen eine Rhexisblutung als pathogenetischen Mechanismus der SH (Null-Hypothese).
2. Den Nachweis einer monotonen disproportionalen Korrelation von Liquor-Erythrozyten und Liquor-Eiweiß und somit ein starkes Argument für eine chronische subarachnoidale Diapedeseblutung als pathogenetischen Mechanismus der SH (Alternativ-Hypothese).
3. Den Nachweis von Liquorferritin als von der Dauer der Erkrankung, dem Alter des Patienten, der Ausprägung der Blutung und der Eiweiß-Konzentration im Liquor unabhängigen und hochempfindlichen Indikator der SH.

7.6 Die Pathogenese der SH

Fearnley diskutierte bereits 1995 eine „chronische SAB“ als potentielles, pathomorphologisches Substrat der SH. Das in dieser Arbeit vorgeschlagene Modell der Pathogenese der SH basierte allerdings nur auf Fällen ohne eine gesicherte Blutungsquelle. In den durch die Analyse mit bildgebenden Verfahren „gesicherten Fällen“ ging er wie auch viele andere Autoren von einer chronisch rezidivierender Blutung aus, ohne den Blutungsmechanismus im Detail zu beschreiben. Weiter wurde in der Veröffentlichung von 14 Fällen mit einer „nicht-hämorrhagischen Siderose“ berichtet, wobei die Diagnosestellung entweder durch eine MRT-Untersuchung oder *post mortem* erfolgte. Gegen die von Fearnley et al. (1995), Levy et al. (2007) und McCaron et al. (2003) diskutierte Hypothese einer chronisch-rezidivierenden Rhexisblutungen sprechen folgende Überlegungen:

- Bei einer Rhexisblutung wäre zumindest initial eine „klassische“ akute SAB mit typischen klinischen Erscheinungen und einer etwa 40 %-igen Mortalitätsrate zu erwarten.
- Bei einer klassischen subarachnoidalen Rhexisblutung lässt sich mit Hilfe bildgebender Diagnoseverfahren in 85–90 % aller Fälle eine sichere Blutungsquelle nachweisen. Die Ätiologie der Blutung bei SH-Patienten bleibt dagegen trotz intensiver Suche (Digitale Subtraktions-Angiographie, MRT und arterielle MRA) in ca. 90 % der Fälle ungeklärt (Levy et al., 2007).
- Bei SH-Patienten lassen sich Siderophagen sowie ein erhöhtes Liquorferritin in den meisten Liquoruntersuchungen (auch bei jahrzehntelangen Krankheitsverläufen) ohne klinische Hinweise auf eine akute SAB jederzeit nachweisen. Dieser Befund steht im Widerspruch zu den Liquorbefunden bei einer Rhexisblutung. Dort kommt es neben einer Xanthochromie und erhöhten Erythrozytenzahl zu einer Pleozytose mit allen Formelementen des Blutes.
- Histopathologische Analysen zeigen bei SH-Patienten eindeutige degenerative Befunde mit einer Demyelinisierung von Hirnnerven und Nervenwurzeln sowie einer neuronalen Apoptose mit Ablagerungen von Hämosiderin in subpialen Schichten des ZNS (sowohl supra- als auch infratentoriell) bis zu einer Tiefe von ca. 3 mm.

Gegen die Annahme einer Rhexisblutung als ursächlicher Faktor für eine SH sprechen auch die vorliegenden Ergebnisse der statistischen Analyse, die eine hochsignifikante

zweiseitige monotone Korrelation zwischen der Eiweiß-Konzentration und der Erythrozytenzahl ergab, wobei eine Linearität/Proportionalität signifikant ausgeschlossen wurde. Aus pathophysiologischer Sicht ist daher von einer ungleichrangigen Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke auszugehen, was durch die Literaturrecherche gewonnenen Eindruck, dass die SH durch eine chronische subarachnoidale Diapedeseblutung verursacht wird, bestätigt. Diese Kausalität lässt sich durch die Besonderheiten der Anatomie und Physiologie des ZNS insbesondere der ubiquitären Liquorproduktion (s. Kap. 3) erklären.

Kiefl (2013) nennt in ihrer medizinischen Dissertation über die „Superfizielle Siderose“ (Bezeichnung für SH) Belege für einen Kausalzusammenhang zwischen der CAA und der SH. Laut der nach Knudsen et al. (2001) modifizierten Boston-Kriterien erfordert die Diagnose einer „definitiven CAA“ oder einer „wahrscheinlichen CAA mit unterstützender Pathologie“ den histopathologischen Nachweis von vaskulärem Amyloid mittels Autopsie, eine Hämatom-Ausräumung oder eine zerebrale Biopsie. In dieser Dissertation (Kiefl, 2013) handelt es sich bei der SH um eine lineare Hämosiderin-Ablagerung im SAR und im oberflächlichen Kortex infolge rezidivierender SAB.

Dabei wird vorgeschlagen, eine seit über 100 Jahren bekannte „klassische“ von einer „supratentoriellen“ SH zu unterscheiden. Als Ursache einer „supratentoriellen“ SH wird eine „fokale“ juxtakortikale SAB infolge eines Durchbruchs des Blutes nach einer parenchymatösen intrazerebralen Blutung bei einer CAA vermutet. Diese Unterscheidung wird von vielen Autoren (Kawaguchi et al., 2010) vorgeschlagen. Eine „infratentorielle“, bzw. eine systemische SH konnte allerdings im Rahmen der Studie von Kiefl (2013) bei keinem Patienten festgestellt werden. In diesem Kontext ist anzumerken, dass der Begriff „fokale SAB“ kritisch zu betrachten ist.

Die These, dass die Ausdehnung einer SAB „fokal“ bleiben könnte, steht eindeutig im Widerspruch zu der Anatomie des ZNS: Jede SAB, unabhängig von der Lokalisation der Blutung, führt zu Verteilung des Extravasates (inkl. Erythrozyten) im gesamten SAR. Die systemische Verteilung lässt sich bei jedem Patienten mit SAB durch eine Liquoruntersuchung nachweisen. Allerdings führt nicht jede SAB zu einer SH. Die von verschiedenen Autoren (Linn et al., 2008) vorgeschlagene Unterteilung der SH in eine „supra“- und „infratentorielle“ Formen spiegelt somit aus Sicht des Autors der vorliegenden Dissertation die bestehende Unsicherheit bei der Definition des Begriffes „Superfizielle ZNS-

Hämosiderose“ wider. Die isolierten kortikalen (wenn auch disseminierten) Ablagerungen des Hämosiderins bei einer großen lobären Blutung (z. B. bei einer CAA) sollten nicht als „Superfizielle Hämosiderose“ bezeichnet werden. Der Begriff „zerebrale Amyloidangiopathie“ beschreibt eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, bei denen es zu Ablagerungen von Amyloid in den Wänden der arteriellen Blutgefäße des Kortex und der Leptomeningen kommt (Vinters, 1987; Biffi und Greenberg, 2011). Betroffen sind hierbei sowohl kleine bis mittelgroße Arterien als auch Arteriolen und Kapillaren (Vinters, 1987). Die von mehreren Autoren (Mascalchi et al., 1999; 1997; Jin et al., 2004, Jin et al. 2011) beschriebene hereditäre Transthyretin-Variante der CAA betrifft das mikrozirkulatorische Bett und verursacht eine chronische subarachnoidale Diapedeseblutung, woraus eine SH resultiert. Die häufiger vorkommende, sporadische Formen der CAA sind durch den Befall der mittelgroßen und großen zerebralen Gefäßen gekennzeichnet, was zu einer akuten lobären Rhexisblutung mit fokaler Ablagerung von Hämosiderin führt. In der vorliegenden Analyse gab es jedoch keinen Hinweis auf eine akute SAB am Beginn und im Verlauf einer SH. Vielmehr zeigten die Fälle jahrzehntelange Verläufe und eine weitaus geringere Mortalität als die klassische SAB. Nach den vorliegenden Daten scheint es wahrscheinlicher, dass eine SH durch subklinische rezidivierende Mikroblutungen aus Kapillaren und kleinen Gefäßen verursacht wird. Häufig sind diese Mikroblutungen jedoch selbstlimitierend und weiten sich nicht zu größeren, symptomatischen SABs aus. Diese Fälle verbleiben im präsymptomatischen Stadium klinisch stumm.

Ursachen für Blutaustritte aus den Kapillaren und kleinen Gefäßen sind, wie histopathologische Studien beweisen, Vaskulopathien mit Endotheldefekten oder Defekte in der Gefäßperipherie. Der hypertensiven Lipofibrohyalinose kleiner Gefäße dürfte dabei die führende Rolle zukommen. Aber auch andere Gefäßerkrankungen, wie die CAA oder Entzündungen, können die Gefäßpermeabilität und damit chronische SABs begünstigen. Das mikrozirkulatorische Gefäßbett im SAR ist ein Teil der Blut-Liquor-Schranke und spielt eine wichtige Rolle bei der Liquorproduktion. Daher weist die anatomische Struktur der Kapillargefäße des SAR gewisse Besonderheiten auf, die durch das Fehlen von *tight junctions*, dem Vorkommen von *gap junctions* charakterisiert werden kann. Aus diesem Aufbau resultiert eine erhöhte Vulnerabilität bzw. Permeabilität dieser Gefäße. Das auf der Analyse der vorliegenden Dissertation basierende hypothetische Modell der Pathogenese der SH kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

1. Der SH liegt eine chronische subarachnoidale Diapedeseblutung zugrunde. Diese Form der chronischen SAB wird anders als eine akute SAB (Rhexisblutung) durch eine Vaskulopathie mit einer Erhöhung der Gefäßpermeabilität verursacht. Eine chronische SAB kann durch eine Fülle pathogenetischer Faktoren (Infekt, Trauma, Antikoagulation, Operation etc.) getriggert werden.
2. Die Erythrozyten werden mit dem Liquorfluss innerhalb des SAR verteilt und im Rahmen der Liquorresorption durch Pacchioni'sche Granulationen, aber auch ubiquitär durch Virchow-Robin-Räume und Perineuralräume in den interstitiellen Raum des Gehirnes und des Myelons drainiert, wobei sie die *Pia mater* passieren.
3. Nach 100–130 Tagen verringert sich die Flexibilität der Erythrozyten soweit, dass sie im Interstitium hängenbleiben. Bei diesen alternden Erythrozyten kommt es zu einer Phosphatidylserin-Exposition an der Membranaußenseite und zu einer Aktivierung der Phagozytose.
4. Im Interstitium, d. h. in den subpialen Schichten des ZNS und entlang der Hirnnerven, nehmen die Makrophagen die gealterten Erythrozyten auf und hämolyisieren sie. Die Hämolyseprodukte verteilen sich folgendermaßen:
 - Freies Häm wird in den zerebellären Bergmann'schen Zellen, in der Mikroglia und den oberflächlichen Astrozyten des Gehirns und der Hirnnerven aufgenommen.
 - Freies, redoxaktives, zweiwertiges Eisen wird nach einer durch die Häm-Oxygenase-1 katalysierten Umwandlung in den Extrazellulärraum abgegeben und wirkt, wie im Kapitel 3 ausführlich beschrieben, prooxydativ. Dadurch verursacht es unter anderem eine Demyelinisierung der Nervenzellen.
 - Das dreiwertige Eisen, das im Rahmen der Autoxidation des Hb zu Met-Hb entsteht, kann die Zellmembran passieren und eine Apoptose der Nervenzellen verursachen.

8. Zusammenfassung

Problemstellung: Zum Zeitpunkt der Planung dieser Dissertation existierten in der wissenschaftlichen Literatur zwar Arbeiten zur Superfiziellen Häm siderose (SH) des Zentralnervensystems, in denen die ungewöhnliche Kombination der klinischen Ausfälle (Ataxie, Hörverlust und spinale Symptome) und mögliche Ätiologien diskutiert wurden. Ein schlüssiges Pathogenese-Konzept, das eine befriedigende Antwort auf folgende Fragen gab, fehlte:

- Warum kann nur bei ca. der Hälfte der SH-Patienten eine sichere Blutungsquelle nachgewiesen werden, obwohl dies bei der „akuten klassischen Subarachnoidalblutung (SAB)“ in 85–90 % der Fälle gelingt?
- Wie erklären sich die ungewöhnlichen bzw. pathognomonischen Prädilektionsstellen (Zerebellum, *Nervus acusticus* und Myelon) der SH?
- Wie bewirkt die auftretende Häm siderose eine Demyelinisierung und Apoptose von Zellen im ZNS und somit die klinische Symptomatik?
- Geht man von einer Rhexisblutung als ursächliches Ereignis aus, warum findet sich bei SH-Patienten zumindest initial keine „klassische“ akute SAB und warum liegt die Mortalitätsrate deutlicher niedriger als bei einer solchen akuten SAB?
- Warum zeigen die meisten SH-Patienten neben massenhaft frischen Erythrozyten eine zytoalbuminäre Dissoziation, d. h. normale oder allenfalls leicht erhöhte Leukozytenzahlen, aber eine deutliche Erhöhung der Eiweiß-Konzentration, während nach einer Rhexisblutung eine massive Pleozytose aller zellulären Bestandteile des Blutes auftritt?
- Warum lassen sich auch bei jahrzehntelangen Krankheitsverläufen in den meisten Fällen im Liquor jederzeit Siderophagen sowie ein erhöhtes Ferritin nachweisen, ohne dass es je klinische Hinweise auf eine akute SAB gibt?

Methode: Die vorliegende Dissertation entwickelt auf der Basis zweier eigener Fälle, eines Überblicks zur Pathophysiologie der SAB incl. Hämoglobin-(Hb)- und Eisenstoffwechsel und anhand eines systematischen Literaturreviews mit einer statistischen Analyse der Liquordaten einen Vorschlag für ein Pathogenesekonzept der SH.

Ergebnis: Die ursprüngliche Ausbeute von 755 Arbeiten zum Thema SH reduzierte sich nach Ausschluss von Mehrfachpublikationen und Publikationen mit fehlenden Daten auf 171 Originalarbeiten mit der Beschreibung von insgesamt 321 Fällen (inklusive zwei eigener Kasuistiken).

Diese Fälle wurden hinsichtlich der SH zugrundeliegenden Ätiologie, dem Alter der Patienten, den Latenzen bis zur Erstdiagnose, der Häufigkeit der auftretenden klinischen Symptome und der Liquordaten (Eiweiß, Erythrozyten, Ferritin) ausgewertet. Die statistische Analyse ergab einen eindeutigen monotonen disproportionalen Zusammenhang zwischen der Erythrozytenzahl und der Eiweiß-Konzentration im Liquor, der für eine Diapedeseblutung charakteristisch ist und den Erwartungen an eine Rhexisblutung widerspricht. Die Ferritin-Werte waren unabhängig von allen untersuchten Parametern signifikant erhöht.

Aus diesen Befunden ergeben sich folgende Hypothesen:

1. Der SH liegt keine Rhexisblutung, sondern eine chronische subarachnoidale Diapedeseblutung zugrunde, die durch eine Vaskulopathie mit Erhöhung der Gefäßpermeabilität verursacht wird und von einer Fülle pathogenetischer Faktoren (Infekt, Trauma, Antikoagulation, Operation etc.) getriggert werden kann.
2. Im Rahmen der Pathogenese der SH spielt ein veränderter Eisen- und Chromoprotein-Stoffwechsel eine zentrale Rolle. Von zentraler Bedeutung für die Pathogenese sind dabei die Hämolyse und die Bildung des intrathekalen Met-Hb. Hämosiderin (Endprodukt der Ferritindegradation) selbst spielt aufgrund seiner Reaktionsträgheit und seiner fehlenden zelltoxischen Wirkung keine entscheidende Rolle in der Pathogenese der SH. Vielmehr scheint das redoxaktive, nicht-proteingebundene Eisen aufgrund seines neurotoxischen Potentials für die neuronale Apoptose und Demyelinisierung verantwortlich zu sein.

9. Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Differentialdiagnosen der Superfiziellen Hämosiderose	10
Abb. 2:	Axiale T2*- und koronare T2-gewichtete CMRT eines SH-Patienten	11
Abb. 3:	Hämosiderin-Ablagerung entlang des Myelons. Kernspintomogramm.....	12
Abb. 4:	Diagnostik-Algorithmus bei der superfiziellen Hämosiderose.....	13
Abb. 5:	Liquordiagnostik – Erythrophagen.....	14
Abb. 6:	Liquordiagnostik – Siderophagen mit Granula	15
Abb. 7:	Transmissionselektronenmikroskopie bei der SH.	18
Abb. 8:	Pathologische Veränderungen des ZNS bei SH (aus Janss et al., 1993)	19
Abb. 9:	Elektronenmikroskopische Darstellung des <i>Nervus vestibulocochlearis</i>	19
Abb. 10:	Schwere zerebelläre Atrophie (CMRT).....	20
Abb. 11:	Fall 1 – kraniale MRT vom 08.02.2001. Zerebelläre Atrophie	24
Abb. 12:	Fall 2 – kraniale MRT vom 21.04.2008.....	28
Abb. 13:	Fall 2 – kraniale MRT vom 21.04.2008. Atrophie des Kleinhirns.....	29
Abb. 14:	Metabolismus des Hämoglobins bei SH.....	33
Abb. 15:	Eisen-Intoxikation. Produktion von Hydroxyl-Radikalen	34
Abb. 16:	Hämolyse und Eisenstoffwechsel bei Superfizieller Hämosiderose	36
Abb. 17:	Oberflächenmodell des menschlichen Ferritins.....	37
Abb. 18:	Schema des Subarachnoidalraumes.....	39
Abb. 19:	Subarachnoidale Diapedeseblutung bei Amyloidangiopathie.....	41
Abb. 20:	Durchführung des systematischen Reviews.....	48
Abb. 21:	Ätiologie der Superfiziellen Hämosiderose.....	52
Abb. 22:	Durchschnittsalter der SH-Patienten aufgeschlüsselt nach Ätiologien	53
Abb. 23:	Geschlechtsunterschied im untersuchten Kollektiv	54
Abb. 24:	Regressionsanalyse – Erythrozytenzahl und Alter von SH-Patientinnen	56
Abb. 25:	Analyse des Krankheitsverlaufes bis zur Diagnosestellung	57
Abb. 26:	Prozentuale Verteilung der klinischen Symptomatik bei SH-Patienten	58
Abb. 27:	Nicht normale Verteilung der Variablen „Erythrozytenzahl“ im Liquor	59
Abb. 28:	Nicht normale Verteilung der Variablen „Eiweißkonzentration“ im Liquor	60
Abb. 29:	Regressionsanalyse. Erythrozytenzahl und Eiweiß-Konzentration	64

Abb. 30: Regressionsanalyse. Ferritin-Konzentration und Latenzzeit	66
Abb. 31: Regressionsanalyse. Ferritin-Konzentration und Alter	67
Abb. 32: Regressionsanalyse. Ferritin- und Eiweiß-Konzentration.....	67

9.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Retrospektive Analyse. Liquoruntersuchungen (1995–2007).....	26
Tab. 2: Suchbegriffe der Internetrecherche	45
Tab. 3: Datenbanken der Internetrecherche.....	46
Tab. 4: Internet-Suchmaschinen der Internetrecherche	46
Tab. 5: Anzahl der evaluierten Literaturstellen	47
Tab. 6: EDV-Formular zum Aufbau der studienspezifischen Datenbank.....	50
Tab. 7: Charakteristika des Patientenkollektivs nach Geschlecht	54
Tab. 8: Kolmogorov-Smirnov-Verteilungstest für Geschlechtsgruppen	55
Tab. 9: Geschlechtsspezifische Korrelationsanalyse (Frauen).....	55
Tab. 10: Korrelationskoeffizienten Erythrozytenzahl vs. Patientenalter	56
Tab. 11: Eiweiß-Konzentration und Erythrozytenzahl im Liquor der 43 SH-Patienten	59
Tab. 12: Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung	60
Tab. 13: Ergebnisse der Liquoruntersuchungen.....	61
Tab. 14: Korrelationsanalyse Eiweiß-Konzentration vs. Erythrozytenzahl im Liquor..	65
Tab. 15: Ferritin-Konzentration im Liquor der SH-Patienten.....	66
Tab. 16: Ferritin-Konzentration – Tests auf Normalverteilung	66
Tab. 17: Übersicht über die evaluierten Ferritin-Werte im Liquor	68
Tab. 18: Ferritin-Konzentration bei SH – Korrelationsanalyse.....	69
Tab. 19: Ferritin-Konzentration – T-Test bei normal verteilten Variablen	69

9.3 Einzelne Fallbeschreibungen (n=321) aus 171 Originalarbeiten

Fallbericht		Alter	Sex	Klinische Symptomatik	Latenz, Jahre
Idiopathische SH					
1.	Nanda et al., 2010	64	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Nystagmus	2
2.	Le Scanff et al., 2009	71	M	Hypakusis, Ataxie, Demenz	2
3.	Uttner et al., 2009	65	F	Hypakusis, Ataxie, Demenz	0,4–0,6
4.	Renard und Labauge, 2008	57	M	Hypakusis, Ataxie, Dysarthrie	3
5.	Govind et al., 2007	44	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	1
6.	Sahin et al., 2006	52	F	Hypakusis, Zephalgie	1
7.	Ushio et al., 2006	64	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Dysurie, Anosmie, Parese des IV. and VI. Hirnnerven	21
8.	Miliaras et al., 2006	67	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Demenz, Verhaltensstörung, Dysurie	6
9.	Kumar et al., 2006	73	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Dysurie	5
10.	Kumar et al., 2006	72	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	„many years“
11.	Kumar et al., 2006	49	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Anosmie, Dysgeusie	4
12.	Kumar et al., 2006	64	F	Keine Angaben	-
13.	Kumar et al., 2006	65	F	Hypakusis, Ataxie, Sehstörung, Myelopathie	"many years"
14.	Kumar et al., 2006	61	F	Demenz, Zephalgie	1
15.	Kumar et al., 2006	62	F	Hypakusis, Ataxie, Sehstörung, Tremor	20
16.	van Harskamp et al., 2005	40	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Anosmie	22
17.	van Harskamp et al., 2005	61	M	Hypakusis, Ataxie, Anosmie	12
18.	Shingde und Pamphlett, 2005	82	M	Hypakusis, Ataxie	7
19.	Shingde und Pamphlett, 2005	58	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	5
20.	Hug et al., 2004	58	M	Hypakusis, Ataxie, Dysarthrie, Dysphagie	18

21.	Spengos et al., 2004	63	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Demenz	10
22.	Castro-del Rio et al., 2004	66	F	Hypakusis, Ataxie	2
23.	Phanthumchinda et al., 2004	58	M	Hypakusis, Ataxie	5
24.	Castro-del Rio et al., 2004	58	F	Hypakusis, Ataxie	2
25.	Spengos et al., 2004	71	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Dysurie, Dysarthrie, Dysphagie	2
26.	Marin et al., 2003	63	M	Hypakusis, Ataxie	-
27.	Weekamp et al., 2003	72	F	Hypakusis, Ataxie, Anosmie, Dysurie	33
28.	Elalaoui et al., 2003	72	F	Hypakusis, Tinnitus	10
29.	Kale et al., 2003	70	F	unilaterale Hypakusis, Anosmie	6
30.	Freijo et al., 2003	68	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	0,5
31.	Freijo et al., 2003	71	M	Hypakusis, Ataxie	10
32.	Pearl et al., 2003	58	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	6
33.	Leussink et al., 2003	52	M	Hypakusis, Ataxie, Dysarthrie, Myelopathie, Demenz	7
34.	Turner und Wills, 2002	59	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Harninkontinenz, Impotenz	4
35.	Straube et al., 2001	55	F	Hypakusis, Ataxie, Paraparese der Beine, Harninkontinenz	7
36.	Polidori et al., 2001	70	M	Ataxie, Depression, verminderte visuelle Bildschärfe	11
37.	Carod-Artal et al., 2001	60	F	Hypakusis, Ataxie, Darmprobleme, Anosmie	4
38.	Takahashi et al., 2000	57	F	Hypakusis, Ataxie, Demenz, Dysurie	10
39.	Takasaki et al., 2000	55	F	Hypakusis, Ataxie, Dysarthrie	4
40.	Durieux et al., 1999	59	F	Ataxie, Myelopathie	5
41.	Pelak et al., 1999	36	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Demenz, Zephalgie, Pupillendilatation	15
42.	Urban et al., 1999	62	M	chronische Schmerzen, Hypakusis, Ataxie, Dysurie	15
43.	Nakane et al., 1999	57	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Dysarthrie, Blasenprobleme	-
44.	Manfredi et al., 1999	78	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Anosmie, Demenz, Dysurie	2
45.	Arnaud et al., 1998	58	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Anosmie, Zephalgie	20

46.	Terashi et al., 1998	63	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Anosmie, Demenz	11
47.	Shinmei et al., 1997	56	M	Hypakusis, Ataxie, Parese des IV. Hirnnerven	10
48.	Watanabe et al., 1997	58	F	Hypakusis, Ataxie, Anosmie	1
49.	Uchino et al., 1997	68	M	Hypakusis, Ataxie	-
50.	Uchino et al., 1997	69	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	-
51.	Itokazu et al., 1996	13	M	Hypakusis, Zephalgie, Erbrechen	5
52.	Cockerell und Rudge, 1996	40	M	Hypakusis, Ataxie, Dysarthrie, fokale Dystonie	4
53.	O'Riordan et al., 1996	34	M	Hypakusis, Anosmie	10
54.	O'Riordan et al., 1996	51	F	Hypakusis, Ataxie, Parese des VI. Hirnnerven	6
55.	Offenbacher et al., 1996	66	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	-
56.	Offenbacher et al., 1996	64	F	Keine Angaben	-
57.	Offenbacher et al., 1996	66	M	Myelopathie	-
58.	Offenbacher et al., 1996	76	F	Depression	-
59.	Longridge et al., 1996	58	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Darmprobleme, Dysurie, Demenz	8
60.	Irving und Graham, 1996	33	F	Hypakusis, Ataxie, Tinnitus	3
61.	Pyhtinen et al., 1995	63	M	Ataxie, Myelopathie	2
62.	Fearnley et al., 1995	34	F	Hypakusis, Myelopathie	14
63.	Obach und Pujol, 1995	61	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	6
64.	Fearnley et al., 1995	29	F	Hypakusis, Myelopathie	10
65.	Tsuboi et al., 1994	65	F	Ataxie, Myelopathie, Demenz	1
66.	Heye et al., 1994	73	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Demenz, Dysurie	4
67.	Pribitkin et al., 1994	65	M	Unilateral Hypakusis, Ataxie, Zephalgie, Vertigo	8
68.	Matsuyama et al., 1994	59	M	Hypakusis, Ataxie, Dysarthrie, Demenz	4
69.	Heye et al., 1994	70	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Demenz	30
70.	Fukiyama et al., 1993	50	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Anosmie, Zephalgie,	7

				Dysgeusie	
71.	Bracchi et al., 1993	45	M	Ataxie, Dysarthrie	2
72.	Bracchi et al., 1993	49	M	Ataxie, Myelopathie	9
73.	Bracchi et al., 1993	45	F	Ataxie, Myelopathie, Fazialisparese	3
74.	Grunshaw et al., 1993	55	M	Hypakusis, Ataxie, Demenz	7
75.	Stillhard et al., 1993	69	M	Hypakusis, Ataxie, Zephalgie	6
76.	Parnes und Weaver, 1992	62	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	30
77.	Parnes und Weaver, 1992	61	M	Keine Angaben	1
78.	Parnes und Weaver, 1992	69	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	5
79.	Parnes und Weaver, 1992	56	M	Hypakusis, Ataxie, Dysarthrie, Diplopie	31
80.	Bourgouin et al., 1992	34	M	Ataxie	-
81.	Daniele et al., 1992	56	M	Hypakusis, Ataxie, Dysarthrie, Dysphagie, Zephalgie	3
82.	Daniele et al., 1992	49	M	Hypakusis, Ataxie	9
83.	Willeit et al., 1992	77	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Demenz, Vertigo	3
84.	Willeit et al., 1992	58	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Demenz, Vertigo	6
85.	Offenbacher et al., 1991	60	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Blasenprobleme	6
86.	Kwartler et al., 1991	63	M	Hypakusis, Ataxie, Diplopie	14
87.	Offenbacher et al., 1991	60	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Dysurie	-
88.	Nieman, 1989	31	M	Myelopathie, Dysurie, extrapyramidale Symptome	0,6
89.	Revesz et al., 1988	69	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	4
90.	Zwarts et al., 1988	9	F	Ataxie, Demenz	4
91.	Katsuragi et al., 1988	66	M	Hypakusis, Ataxie, Demenz	13
92.	Hughes, 1969	42	M	Hypakusis, Ataxie, Anosmie	23
93.	Castaigne et al., 1967	70	F	Unilateral Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	15
94.	Braham und Wolman, 1965	55	M	Hypakusis, Zephalgie, Ataxie, Myelopathie, Dysurie, Anosmie	20
95.	Jänisch und Weiß, 1964	49	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	1

96.	Jacob und Goachet, 1959	6	M	Myelopathie	6
97.	Jacob und Goachet, 1959	57	F	-	-
98.	Rosenthal, 1958	67	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	1
99.	Garcin und Lapresle, 1957	47	F	Ataxie, Vertigo	8
100.	Neumann, 1956	55	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	10
101.	Neumann, 1948	47	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Zephalgie	12
102.	Noetzel, 1940	59	F	Myelopathie	-
103.	Präsentierter Fall 2 (Kap.2.2), 2011	75	F	Ataxie, Kopfschmerz	0,2–0,3
Schädel-Hirn-Trauma oder Wirbelsäulentrauma in der Anamnese					
	Fallbericht	Alter	Sex	Evaluierte klinische Symptomatik	Latenz, Jahre
104.	Celik et al., 2007	58	M	Hypakusis, periphere Parese des <i>N. facialis</i>	10
105.	Levy et al., 2007	48	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Dysarthrie, Demenz	45
106.	Forster et al., 2002	76	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Paraparese der Beine	24
107.	Hathaway et al., 2006	44	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	37
108.	Kim et al., 2006	25	M	Hypakusis	2
109.	Kumar et al., 2006	73	F	Ataxie, Hypakusis, Sturzattacken	-
110.	Kumar et al., 2006	37	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Harnverhalt	13
111.	Kumar et al., 2006	51	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	31
112.	Kumar et al., 2006	64	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	38
113.	Kumar et al., 2006	55	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Zephalgie	33
114.	Kumar et al., 2006	71	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	21
115.	Kumar et al., 2006	59	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Diplopie, Anosmie	-
116.	Kumar et al., 2006	74	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Paraparese der Beine	4
117.	Kumar et al., 2006	54	M	Hypakusis, Ataxie, Anosmie	-
118.	Kumar et al., 2006	30	M	Hypakusis, Zephalgie, Anosmie, Epilepsie	17
119.	Kumar et al., 2006	70	M	Hypakusis, Ataxie, Demenz, Myelopathie, Diplopie	-
120.	Kumar et al., 2006	67	M	Hypakusis, Ataxie, Demenz	-

121.	Kumar et al., 2006	42	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	26
122.	Kumar et al., 2006	42	M	Hypakusis, Ataxie, Demenz, Myelopathie, Inkontinenz	16
123.	Kumar et al., 2006	52	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	37
124.	van Harskamp et al., 2005	47	M	Unilateral Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Anosmie	22
125.	van Harskamp et al., 2005	47	M	Hypakusis, Ataxie, Anosmie	44
126.	Cohen-Gadol et al., 2004	42	M	Hypakusis, Ataxie, Vertigo, Nausea	8
127.	Cohen-Gadol et al., 2004	52	M	Hypakusis, Ataxie, Vertigo	5
128.	Cohen-Gadol et al., 2004	69	M	Hypakusis, Nystagmus	2
129.	Vibert et al., 2004	20	M	Hypakusis, Ataxie, Vertigo, Nausea	5
130.	Kale et al., 2003	35	M	Hypakusis, Ataxie, Dysarthrie	0
131.	Lopez-Gentili et al., 2003	64	M	Hypakusis, Ataxie, Dysurie	4
132.	Lannareix et al., 2002	55	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Demenz	23
133.	Haroun und Rigamonti, 2000	47	M	Hypakusis, Ataxie, Blaseninkontinenz	29
134.	Iannaccone et al., 1999	33	M	Hypakusis, Ataxie, Zephalgie	5
135.	Durieux et al., 1999	63	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	39
136.	Uchino et al., 1997	61	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	-
137.	Cockerell und Rudge, 1996	53	M	Hypakusis, Ataxie, Anosmie	23
138.	Bracchi et al., 1993	42	M	Ataxie, Dysarthrie, Tremor	28
139.	Bracchi et al., 1993	52	M	Ataxie, Myelopathie, Dysarthrie, Dysphagie, Zephalgie	20
140.	deSouza et al., 1993	55	F	Keine Angaben	-
141.	Bourgouin et al., 1992	33	M	Myelopathie, Zephalgie	30
142.	McGee, 1962	59	M	Hypakusis, Ataxie, Demenz	10
143.	Hamill, 1908	31	M	Hypakusis, Ataxie	16
Gefäßmalformationen/Aneurysmen					
Fallbericht		Alter	Sex	Evaluierte klinische Symptomatik	Latenz, Jahre
144.	McLaughlin et al., 2007	41	M	Hypakusis, Ataxie, Paraparese der Beine	16
145.	Dileep et al., 2010	51	M	Hypakusis, Ataxie, kognitive Defizite	10
146.	Chon et al., 2009	-	M	Hemiparese links (Basilarisaneurysma)	-
147.	Chon et al., 2009	-	F	Hypakusis, Ataxie und Epilepsie	-

148.	Khalatbari, 2009	38	M	Ataxie	1
149.	Le Rhun et al., 2008	49	F	Hypakusis, Ataxie und kognitive Defizite	many years
150.	McLaughlin et al., 2007	41		Hypakusis, Ataxie und Epilepsie	16
151.	Kumar et al., 2006	39	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie (Kavernom)	20
152.	van Harskamp et al., 2005	64	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Anosmie (Aneurysma)	6
153.	Rieder et al., 2004	81	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie (kavernöse Malformation)	2
154.	Marin et al., 2003	53	F	Hypakusis, Ataxie, Zephalgie (Kavernom)	15
155.	Leussink et al., 2003	63	F	Keine Angaben (Kavernom)	-
156.	Li et al., 2001	32	M	Hypakusis, Ataxie (multiples Kavernom)	22
157.	Forbes et al., 2001	62	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	0,5
158.	Hsu et al., 1999	32	M	Hypakusis (multiple kavernöse Malformationen)	15
159.	Hsu et al., 1999	52	F	Zephalgie (multiple kavernöse Malformationen)	43
160.	Hsu et al., 1999	60	F	Ataxie	9
161.	Schievink et al., 1998	71	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie (spinale arteriovenöse Malformation)	2
162.	Hashimoto und Hoyt, 1996	42	F	Parese des IV. Hirnnerven (kavernöses Angiom)	2
163.	Offenbacher et al., 1996	50	M	Myelopathie (arteriovenöse Malformation)	-
164.	Offenbacher et al., 1996	27	M	Myelopathie, Zephalgie (arteriovenöse Malformation)	-
165.	Offenbacher et al., 1996	47	M	Hypakusis, Myelopathie, Zephalgie	-
166.	Lai et al., 1995	63	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Anosmie, Dysgeusie	7
167.	Heye et al., 1994	54	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Demenz (occipitales Angiom)	24
168.	Parnes und Weaver, 1992	62	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie (arteriovenöse Malformation)	22
169.	Koeppen und Dentinger, 1988	62	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie (arteriovenöse Malformation)	22
170.	Koeppen und Dentinger, 1988	62	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie (arteriovenöse Malformation in der posterioren Fossa)	30
171.	Pinkston et al., 1983	23	M	Ataxie, Dysurie (arteriovenöse Malformation)	0,4
172.	Hughes, 1969	54	M	Myelopathie (Aneurysma)	N/A
173.	Hughes, 1969	50	M	Keine Angaben (Aneurysma)	0,9
174.	Foncin et al., 1967	64	M	Hypakusis, Myelopathie (arteriovenöse Malformation)	1
175.	Cammermeyer, 2002	60	M	generelle Schwäche (Aneurysma)	1

ZNS-Tumor in situ					
	Fallbericht	Alter	Sex	Evaluierte klinische Symptomatik	Latenz, Jahre
176.	Ikeda et al., 2010	71	F	Hypakusis, Ataxie, Zephalgie	7
177.	Ikeda et al., 2010	67	F	Hypakusis, Ataxie, Zephalgie, Demenz	8
178.	Kellermeier et al., 2009	56	M	Kopfschmerz, Wesensänderung, Visusminderung	0,5
179.	Hoxworth et al., 2009	53	F	Hypakusis, Ataxie, Zephalgie, Ataxie	5
180.	Holle et al., 2008	59	M	Hypakusis, Ataxie, Zephalgie, Anosmie	3
181.	Konya et al., 2006	49	F	Kopfschmerz, Wesensänderung, Visusminderung	5
182.	Kumar et al., 2006	51	M	Hypakusis, Ataxie, Zephalgie	“many”
183.	Kumar et al., 2005	42	M	Ataxie, Hörminderung	8
184.	Kumar et al., 2005	51	F	Ataxie, Hörminderung	4
185.	Kumar et al., 2005	52	M	Ataxie, Hypakusis,	7
186.	Kilickesmez, 2004	15	F	Tinnitus, Inkontinenz	6
187.	Messori et al., 2004	65	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie (Ependymom)	20
188.	Vibert et al., 2004	55	F	Hypakusis, Ataxie, Vertigo (Ependymom)	5
189.	Kitis et al., 2003	36	M	Hypakusis, Ataxie (Ependymom)	-
190.	Kitis et al., 2003	46	M	Keine Angaben (hypophysäres Makroadenom)	-
191.	Elalaoui et al., 2003	44	F	Hypakusis, Ataxie (Ependymom)	4
192.	Salem et al., 2002	44	F	Hypakusis, Ataxie (Ependymom)	4
193.	Yoshida et al., 2002	54	F	Hypakusis, Ataxie (spinales Teratom)	-
194.	Das et al., 2001	50	M	Keine Angaben	-
195.	Manfredi et al., 2000	56	-	Hypakusis, Ataxie, Zephalgie	-
196.	Bostantjopoulou et al., 2000	61	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Dysarthrie	19
197.	Anderson et al., 1999	43	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Anosmie, Dysarthrie	20
198.	Anderson et al., 1999	43	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Anosmie, Dysarthrie	30
199.	Anderson et al., 1999	23	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Dysarthrie, Anosmie	4,5
200.	Anderson et al., 1999	51	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Anosmie, Dysarthrie	25
201.	Durieux et al., 1999	66	M	Hypakusis, Ataxie	5
202.	Durieux et al., 1999	76	M	Hypakusis, Ataxie, Demenz	2
203.	Sharma et al., 1998	60	M	Hypakusis (Paragangliom)	4
204.	Lemmerling et al., 1998	50	M	Hypakusis, Ataxie (Ependymom)	5

205.	Kato et al., 1998	24	M	Zephalgie (metastasierendes Embryonalcarzinom)	0,7
206.	Matsumoto et al., 1998	48	M	Hypakusis, Ataxie, Dysurie (meningeales Melanozytom)	3
207.	Friedman und Hollander, 1998	21	M	myxopapilläres Ependymom	-
208.	Ueda et al., 1987	28	M	Schmerzen im unteren Rücken, Zephalgie	3
209.	Castelli und Husband, 1997	48	M	Hypakusis (Ependymom)	3
210.	Offenbacher et al., 1996	48	M	Keine Angaben (Neurinom)	-
211.	Grunshaw et al., 1993	29	F	Hypakusis, Ataxie, Anosmie, Dysgeusie, (unbekannte Histologie)	-
212.	Mamourian, 1993	72	F	Hypakusis, Myelopathie, Dysurie, Dysphagie (Paraganglionom)	0,4
213.	Shen et al., 1993	16	F	Keine Angaben (Ependymom)	0,9
214.	Kumar et al., 1993	16	F	Keine Angaben (Kavernom)	8
215.	Willeit et al., 1992	59	M	Hypakusis, Ataxie, Dysurie, Darmprobleme (Ependymom)	3
216.	Parnes und Weaver, 1992	59	M	Demenz, Dysphagie (Astrozytom)	20
217.	Parnes und Weaver, 1992	59	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Tinnitus (Ependymom)	17
218.	Koeppen und Dentinger, 1988	59	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie (Ependymom)	17
219.	Koeppen und Dentinger, 1988	51	M	Myelopathie (Oligodendrogliom)	12
220.	Gomori et al., 1985	32	M	Hypakusis (Ependymom)	-
221.	Sherwin und Toll, 1972	31	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Zephalgie	0,7
222.	Kott et al., 1966	29	F	Hypakusis, Myelopathie, Parese des VI. und VII. Hirnnerven	1
223.	Braham und Wolman, 1965	-	F	Keine Angaben (Astrozytom)	1,5
224.	Tomlinson und Walton, 1964	16	F	Hypakusis, Ataxie, Demenz, Zephalgie, Dysarthrie	2
225.	Dastur und Sinh, 1962	26	M	Ataxie, Zephalgie, Dysurie, Darmprobleme (Pinealom)	2
226.	McGee, 1962	54	M	Hypakusis, Myelopathie (Ependymom)	0,9
227.	Rosenthal, 1958	27	M	Keine Angaben (Oligodendrogliom)	-
228.	Präsentierter Fall 1 (Kap. 2.1)	71	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	19
229.	Rosenthal, 1958	27	M	Zephalgie, Diplopie (Oligodendrogliom)	8
230.	Noetzel, 1940	47	M	Hypakusis, Demenz	-
Operative Behandlung eines ZNS-Tumors					
	Fallbericht	Alter	Sex	Evaluierte klinische Symptomatik	Latenz, Jahre
231.	Le Scanff et al., 2009	73	M	Demenz, Verhaltensstörung	1
232.	Rafiq und Hadjivassiliou, 2009	65	M	Nystagmus, Hypakusis, Dysarthrie, Ataxie	8
233.	Miliaras et al., 2006	44	M	Hypakusis, Ataxie, Zephalgie, Diplopie, Tinnitus	29

234.	Kumar et al., 2006	52	F	Hypakusis, Ataxie, Demenz, Myelopathie, Diplopie	14
235.	Kumar et al., 2006	67	F	Hypakusis, Ataxie (Meningeom)	8
236.	van Harskamp et al., 2005	44	M	Unilaterale Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Anosmie	29
237.	Sakamoto et al., 2004	37	F	Hypakusis, Ataxie (Schilddrüsenadenom)	19
238.	Kale et al., 2003	18	M	Keine Angaben (Astrozytom)	0,8
239.	Kale et al., 2003	33	M	Hypakusis, Ataxie, Dysarthrie, verminderte Sehschärfe	15
240.	Finsterer et al., 2003	65	M	Ataxie, unilaterale Hypakusis, Myelopathie, Dysarthrie	7
241.	Kale et al., 2003	39	M	Hypakusis, Ataxie, Dysarthrie, Anosmie	16
242.	Leussink et al., 2003	29	M	Hypakusis, Ataxie, Dysarthrie, Myelopathie (Ependymom)	16
243.	McCarron et al., 2003	45	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Oszillopsie	37
244.	McCarron et al., 2003	54	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Oszillopsie	32
245.	McCarron et al., 2002	46	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Oszillopsie	20
246.	Camdessanche et al., 2002	63	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	15
247.	Dhooge et al., 2002	50	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Demenz	8
248.	Offenbacher et al., 1996	64	F	Hypakusis, Ataxie, Demenz (Meningeom)	9
249.	Offenbacher et al., 1996	67	F	Keine Angaben (Schilddrüsenadenom)	18
250.	River et al., 1994	47	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Dysarthrie, Demenz, Dystonie	28
Operative Behandlung (ZNS)					
	Fallbericht	Alter	Sex	Evaluierte klinische Symptomatik	Latenz
251.	Kumar et al., 2009	64	M	Hypakusis, Ataxie (Laminektomie C4-C7 vor 20 Jahren)	10
252.	Kumar et al., 2006	71	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	44
253.	Kumar et al., 2006	64	M	Ataxie, Myelopathie	16
254.	Cohen-Gadol et al., 2005	54	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	2
255.	Vibert et al., 2004	87	F	Hypakusis, Ataxie	8
256.	Dodson et al., 2004	35	M	Hypakusis (posteriore Kraniotomie)	17
257.	McCarron et al., 2003	45	M	Hypakusis, Ataxie, Demenz, Myelopathie	37
258.	McCarron et al., 2003	46	M	Hypakusis, Ataxie	0,6
259.	Kitis et al., 2003	2	M	Keine Angaben	-
260.	Kassubek et al., 1999	60	-	Hypakusis, Ataxie, Dysarthrie	36
261.	Kalkanis et al., 1996	52	F	Demenz, Ataxie, Dysurie	36
262.	Janss et al., 1993	32	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Zephalgie, Dysurie	14
263.	Fishman, 1993	-	-	Ataxie	15
264.	Hughes, 1969	24	M	Ataxie, Myelopathie, Zephalgie, Dysurie (Hemisphärektomie)	1

265.	Hughes, 1969	12	M	Keine Angaben (Meningozele)	12
266.	Oppenheimer und Griffith, 1966	14	M	Myelopathie, Dysarthrie, Dysurie (Hemispherekтомie)	6
267.	Oppenheimer und Griffith, 1966	20	M	Ataxie, Myelopathie, Demenz, Dysurie (Hemispherekтомie)	10
268.	Oppenheimer und Griffith, 1966	14	F	Hypakusis, Ataxie, Dysarthrie, bilaterale Parese des VI Hirnnerven (Hemispherekтомie)	05
269.	Ulrich et al., 1965	14	F	Myelopathie (Hemispherekтомie)	7
Nachweis von Amyloidangiopathie					
	Fallbericht	Alter	Sex	Evaluierte klinische Symptomatik	Latenz
270.	Profice et al., 2011	68	M	Aphasie, epileptischer Anfall, Nausea	3
271.	Feldman et al., 2008	60	M	Aphasie, Demenz	3
272.	Feldman et al., 2008	65	M	Demenz	6
273.	Feldman et al., 2008	69	F	Demenz, Sprachstörung	2
274.	Kumar et al., 2006	82	M	Ataxie	5
275.	Jin et al., 2004	42	M	Hypakusis, Ataxie, Dysurie, optische Neuropathie	2
276.	Jin et al., 2004	45	M	Hypakusis, Myelopathie, Dysurie, Erektionsstörungen	3
277.	Linn et al., 2008	70	M	Aphasie, Apraxie	-
278.	Linn et al., 2008	69	M	Kopfschmerz, Schwindel, Sehstörung	1
279.	Linn et al., 2008	72	F	Hemiparese, Somnolenz, Ataxie	3
280.	Mascalchi et al., 1999	69	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	13
281.	Mascalchi et al., 1999	48	F	Myelopathie, Hypakusis, multiple transitorische ischämische Attacken	1
282.	Offenbacher et al., 1996	74	F	Hypakusis, Myelopathie, Depression	-
283.	Offenbacher et al., 1996	71	F	Myelopathie	-
Traumatische Läsion des <i>Plexus brachialis</i>					
	Fallbericht	Alter	Sex	Evaluierte klinische Symptomatik	Latenz, Jahre
284.	Miliaras et al., 2006	45	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Demenz, Zephalgie	17
285.	Kumar et al., 2006	69	M	Hypakusis, Ataxie, Anosmie, Dysgeusie	36
286.	Yamana et al., 2001	49	M	Hypakusis (Neurofibromatose)	-
287.	Wilden et al., 2005	42	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Dysarthrie	26
288.	Aquilina et al., 2005	30	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Dysurie, Anosmie	9

289.	Kole et al., 2004	51	M	Hypakusis, Ataxie, Dysarthrie	24
290.	Cohen-Gadol et al., 2004	42	M	Hypakusis, Ataxie, Demenz, Myelopathie	13
291.	Cohen-Gadol et al., 2004	52	M	Hypakusis, Ataxie	37
292.	Cohen-Gadol et al., 2004	69	M	Hypakusis, Ataxie, Anosmie, Dysgeusie	36
293.	Konitsiotis et al., 2002	45	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Zephalgie	20
294.	Durieux et al., 1999	42	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	37
295.	Maggioni et al., 1997	51	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	21
296.	Tapscott et al., 1996	39	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Anosmie, Dysgeusie, Dysurie	16
297.	Bonito et al., 1994	51	M	Hypakusis, Anosmie	10
298.	Bracchi et al., 1993	47	M	Ataxie, Myelopathie, Anosmie	17
299.	Bracchi et al., 1993	49	M	Ataxie, Myelopathie, Dysurie, Fazialisparese	17
300.	Fishman, 1993	-	M	Hypakusis, Ataxie	8
301.	Lewey und Govons, 1942	36	M	Hypakusis, Ataxie, Dysarthrie, Dysurie	15
Andere Ursachen					
	Fallbericht	Alter	Sex	Evaluierte klinische Symptomatik	Latenz, Jahre
302.	Papadimas et al., 2009	49	M	Ataxie, Myelopathie, Paraparese	-
303.	Linder et al., 2008	29	M	Kopfschmerz, Tinnitus, Sehstörung	-
304.	Simeoni et al., 2008	59	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	-
305.	Castro Conde et al., 2005	-	M	Keine Angaben (Dandy-Walker Syndrom)	-
306.	Miele et al., 2005	53	F	Hypakusis, Ataxie (Neurofibrom)	20
307.	Hug et al., 2004	64	F	Ataxie, Myelopathie, Diplopie	6
308.	Leussink et al., 2003	56	M	Hypakusis, Ataxie (ZNS-Vaskulitis)	5
309.	Angstwurm et al., 2002	64	M	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie	0,5
310.	Yamana et al., 2001	49	M	Hypakusis (Neurofibromatose)	-
311.	D'Antonio et al., 1999	63	F	Keine Angaben (<i>E. coli</i> -Meningitis)	-
312.	Glasier et al., 1999	0	M	Keine Angaben	-
313.	Terashi et al., 1998	63	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Anosmie, Demenz	11
314.	Offenbacher et al., 1996	68	F	Myelopathie (hämorrhagischer Infarkt)	-
315.	Parnes und Weaver, 1992	80	M	Hypakusis, Ataxie	3

316.	Stevens et al., 1991	65	F	Hypakusis, Ataxie, Myelopathie, Zephalgie	37
317.	Gomori et al., 1987	0	F	Keine Angaben (neonatale intraventrikuläre Blutung)	0,1
318.	Gomori et al., 1987	0	M	Keine Angaben (neonatale intraventrikuläre Blutung)	0,1
319.	Hughes, 1969	7	M	Keine Angaben (subdurale Hämatome)	-
320.	Rosenthal, 1958	74	F	Aphasie, Hemiparese (zerebrale Blutung)	1
321.	Rosenthal, 1958	73	M	Spastische Hemiparese (intrazerebrale Blutung)	3
	Fallberichte gesamt n=321	Mit- telwe rt 62	M: 206 F: 115		Mittelwert: 11,74 Jahre

10. Literaturverzeichnis

Alcolado R, Weller RO, Parrish EP, Garrod D. The cranial arachnoid and pia mater in man: anatomical and ultrastructural observations. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1988; 14:1-17

Anderson NE, Sheffield S, Hope JK. Superficial siderosis of the central nervous-system: a late complication of cerebellar tumors. *Neurology* 1999; 52:163-169

Angstwurm K, Schielke E, Zimmer C, Kivelitz D, Weber JR. Superficial siderosis of the central nervous system: response to steroid therapy. *J Neurol* 2002; 249:1223-1225

Aquilina K, Kumar R, Rawluk D. Superficial siderosis of the central nervous system following cervical nerve root avulsion: the importance of early diagnosis and surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 2005; 147:291-297

Arnaud A, Hermosilla E, Ferrer X, Devoize JL, Rajabally Y, Lagueny A. Case of superficial hemosiderosis of the central nervous system treated with trientine. *Rev Neurol* 1998; 154: 243-245

Ayache D, Blaivie C, Kohen A, Tosello L, Williams MT. Auditory manifestations of superficial hemosiderosis of the central nervous system. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264:701-704

Bauer E. Über einen Fall von Hämochromatose mit besonderer Beteiligung von Gehirn und Rückenmark. Inaugural-Dissertation, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, 1928

Bering EA. Circulation of the cerebrospinal fluid: Demonstration of the choroid plexus as the generator of the force for flow of fluid and ventricular enlargement. *J Neurosurg* 1962; 19:405-413

Biamond P, van Eijk HG, Swaak AJ, Koster JF. Iron mobilization from ferritin by superoxide derived from stimulated polymorphonuclear leukocytes. Possible mechanism in inflammation diseases. *J Clin Invest* 1984; 73:1576-1579

Biffi A, Greenberg S. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *J Clin Neurol* 2011, 7:1-9

Bonito V, Agostinis C, Ferraresi S, Defanti CA. Superficial siderosis of the central nervous system after brachial plexus injury. Case report. *J Neurosurg* 1994; 80:931-934

Bosch K. Elementare Einführung in die angewandte Statistik. Wiesbaden: Vieweg, 1987

Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Pigadas A, Kazis A. Superficial CNS siderosis and spinal pilocytic astrocytoma. *Neurology* 2000; 55:450

Boulton M, Armstrong D, Flessner M, Hay J, Szalai JP, Johnston M. Raised intracranial pressure increases CSF drainage through arachnoid villi and extracranial lymphatics. *Am J Physiol* 1998; 275:R889-R896

Bourgouin PM, Tampieri D, Melancon D, del Carpio R, Ethier R. Superficial siderosis of the brain following unexplained subarachnoid hemorrhage: MRI diagnosis and clinical significance. *Neuroradiology* 1992; 34:407-410

Bracchi M, Savoiaro M, Triulzi F, Daniele D, Grisoli M, Bradac GB, Agostinis C, Pelucchetti D, Scotti G. Superficial siderosis of the CNS: MR diagnosis and clinical findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14:227-236

Braham J, Wolman M. Subpial siderosis of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 1965; 4:559-562

Brent L. Immunologically privileged sites. In: Johansson BB, Owman C, Widner H, eds. *Pathophysiology of the Blood Brain Barrier*. Amsterdam: Elsevier, 1990: 383-402

Brierley JB, Field EJ. The connexions of the spinal subarachnoid space with the lymphatic system. *J Anat* 1948; 82:153-166

Camdessanche J, Antoine JC, Barral FG, Perier C, Brunon J, Michel D. A patient with white matter involvement and superficial hemosiderosis of the central nervous system. *Rev Neurol* 2002; 158:215-217

Caggiati A, Franceschini M, Heyn R, Rosi C. Skin erythrodiapedesis during chronic venous disorders. *J Vasc Surg* 2011; 53:1649-1653

Carod-Artal FJ, Viana-Brandi I, de Melo CM. Superficial siderosis of the central nervous system: an uncommon cause of spastic paraparesis. *Rev Neurol* 2001; 33:548-552

Castaigne P, Escourolle R, Laplane D, Berger B, Augustin P. Anatomico-clinical study of a case of marginal siderosis of the central nervous system. *Rev Neurol (Paris)* 1967; 116:105-118

Castelli ML, Husband A. Superficial siderosis of the central nervous system: an underestimated cause of hearing loss. *J Laryngol Otol* 1997; 111:60-62

Castro Conde JR, Martinez ED, Rodríguez RC, Rodríguez De Hoyos AL. CNS siderosis and dandy-walker variant after neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Pediatr Neurol* 2005; 32:346-349

Castro-del Rio M, Seijo-Martinez M, Iglesias A, Vázquez F, Arán I, Cebrián-Pérez EM. Superficial siderosis of the central nervous system: report of two new cases. *Rev Neurol* 2004; 39:37-40

Celik Y, Genchellac H, Ozbek G, Giran S. Hearing loss and bilateral recurrent peripheral facial nerve palsy in superficial siderosis. *Internet J Neurol*; 2007; 7:1-5

- Chasteen N, Harrison P. Mineralization in ferritin: an efficient means of iron storage. *J Struct Biol* 1999; 126:182-194
- Chon NA, Kirmani O, Choh S, Jehangir M. Superficial siderosis. *J Neurol India* 2009; 57: 687-688
- Cockerell OC, Rudge P. Focal dystonia secondary to superficial siderosis. *Mov Disord* 1996; 11:452-453
- Cohen-Gadol AA, Krauss WE, Spinner RJ. Delayed central nervous system superficial siderosis following brachial plexus avulsion injury. Report of three cases. *Neurosurg Focus* 2004; 16:E10
- Cohen-Gadol AA, Atkinson PP, Krauss WE. Central nervous system superficial siderosis following spinal surgery. *J Neurosurg Spine* 2005; 2:206-208
- Corsi B, Cozzi A, Arosio P, Drysdale J, Santambrogio P, Campanella A, Biasiotto G, Albertini A, Levi S. Human mitochondrial ferritin expressed in HeLa cells incorporates iron and affects cellular iron metabolism. *J Biol Chem* 2002; 277: 22430-22437
- Crichton R. *Inorganic Biochemistry of Iron Metabolism*. New York: John Wiley Sons, 2001
- Crichton R, Wilmet S, Leggsy R, Ward RJ. Molecular and cellular mechanisms of iron homeostasis and toxicity in mammalian cells. *J Inorg Biochem* 2002; 91:9-18
- Cserr HF, Harling-Berg CJ, Knopf PM. Drainage of brain extracellular fluid into blood and deep cervical lymph and its immunological significance. *Brain Pathol* 1992; 2:269-276
- Daniele D, Bracchi M, Riva A, Duca S, Stura G, Bradac GB. Superficial siderosis of the central nervous system: neuroradiological evaluation of two cases. *Eur Neurol* 1992; 32:270-273
- D'Antonio V, Brancatelli G, Banco A, Montalbano E. Superficial siderosis of the central nervous system associated with *Escherichia coli* meningoenzephalitis. A case report. *Radiol Med (Torino)* 1999; 98:520-522
- Das A, Ratnagopal P, Puvanendran K, Teo JG. Spinal meningeal melanocytoma with hydrocephalus and intracranial superficial siderosis. *Intern Med J* 2001; 31:562-564
- Dastur D, Sinh G. Toxic iron and the nervous system. Siderotic necrosis of spinal root sheaths, ganglia and nerve, and siderosis of central border-zones, in a case of pinealoma. *Acta Neuropathol* 1962; 2:161-176
- Davson H, Oldendorf WH. Symposium on membrane transport. Transport in the central nervous system. *Proc R Soc Med* 1967; 60:326-329

- DeSouza NM, Cox TC, Hoare RD, Clarke CR. Cerebral siderosis: a complication of anti-coagulant therapy? *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14:774-776
- Dhooge IJ, De Vel E, Urgell H, Gallégo S, Vinck B. Cochlear implantation in a patient with superficial siderosis of the central nervous system. *Otol Neurotol* 2002; 23:468-472
- Dileep RY, Geng D, Akar S, Buonanno F, Kesari S. Superficial siderosis of the central nervous system due to bilateral jugular vein thrombosis. *Arch Neurol* 2010; 67:1269-1271
- Djaldetti M, Bergman M, Salman H, Cohen AM, Bessler H. Ultrastructural features of bone marrow cells from patients with acquired sideroblastic anemia. *Microsc Res Tech* 2004; 63:155-158
- Dodson KM, Sismanis A, Nance WE. Superficial siderosis: a potentially important cause of genetic as well as non-genetic deafness. *Am J Med Genet* 2004; 130:22-25
- Durieux A, Flocard F, Ferreira A, Azulay JP, Felten O, Navarro V, Chedru F, Pouget J, Bequet D, Clavelou P. Superficial siderosis of the central nervous system. *Rev Neurol* 1999; 155:201-207
- Elalaoui A, Bozorg Grayeli A, Bouccara D, Ambert-Dahan E, Cyna-Gorse F, Krainik A, Sterkers O. Progressive bilateral hearing loss with superficial hemosiderosis of the central nervous system: contribution of cochlear implantation. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2003; 120:225-230
- Ellie E, Camou F, Vital A, Rummens C, Gâteau G, Delpech M, Valleix S. Recurrent subarachnoid hemorrhage associated with a new transthyretin variant (Gly53Glu). *Neurology* 2001; 57:135-137
- Fearnley JM, Rudge P. Treatment of superficial siderosis of the central nervous system. *Mov Disord* 1995; 10:685
- Fearnley JM, Stevens JM, Rudge P. Superficial siderosis of the central nervous system. *Brain* 1995; 118:1051-1066
- Feldman HH, Maia LF, Mackenzie IR, Forster BB, Martzke J, Woolfenden A. Superficial siderosis: a potential diagnostic marker of cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer disease. *Stroke* 2008; 39:2894-2897
- Finsterer J, Prainer C, Jankovic M, Stöllberger C, Kopsa W. Continuation of oral anticoagulation despite superficial siderosis. *Thromb Res* 2003; 111:193-196
- Fishman RA. Superficial siderosis. *Ann Neurol* 1993; 34:635-636
- Foncin JF, Gaches J, Saimot L, Wolinetz E. A case of marginal hemosiderosis of the central nervous system secondary to medullary angioma. *Rev Neurol* 1967; 116:685-690

Forbes KP, Collie DA, Lueck C. Superficial haemosiderosis secondary to cutaneous venous malformation. *Clin Radiol* 2001; 56:601-603

Forster K, Gräfin von Einsiedel H, Schlegel J, Weindl A. Ataxie und Paraparese 49 Jahre nach spinaler Messerstichverletzung. *Akt Neurol* 2002; 29:463-466

Freijo MM, Alvaro LC, Oleaga L, Villaverde FJ, Garcia Andrade L, Aranzabal I, Cortina C. Importance of the clinical-radiological complementarity in superficial cerebral siderosis. *Neurologia* 2003; 18:276-279

Friedman DP, Hollander MD. Neuroradiology case of the day. Myxopapillary ependymoma of the conus medullaris or filum terminale resulting in superficial siderosis and dissemination of tumor along CSF pathways. *Radiographics* 1998; 18:794-798

Fukiyama M, Matsuura K, Morimitsu T, Kodama T. A case of superficial siderosis of the central nervous system with total deafness. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1993; 96:428-434

Garcin R, Lapresle J. Case of iron overload in the central nervous system: regional hemosiderosis, a sequel resembling subarachnoid hemorrhagic infiltrations. *Rev Neurol (Paris)* 1957; 97:417-432

Glasier CM, Garcia-Thomas GI, Allison JW. Superficial CNS siderosis in the newborn: MR diagnosis. *Pediatr Radiol* 1999; 29:76-77

Gomori JM, Grossman RI, Bilaniuk LT, Zimmerman RA, Goldberg HI. High-field MR imaging of superficial siderosis of the central nervous system. *J Comput Assist Tomogr* 1985; 9:972-975

Gomori JM, Grossman RI, Goldberg HI, Hackney DB, Zimmerman RA, Bilaniuk LT. High-field spin-echo MR imaging of superficial and subependymal siderosis secondary to neonatal intraventricular hemorrhage. *Neuroradiology* 1987; 29:339-342

Gray H. *Grays anatomy the anatomical basis of the medicine and surgery*. New York: Churchill Livingstone Verlag, 1995.

Greenberg SM, Finklestein SP, Schaefer PW. Petechial hemorrhages accompanying lobar hemorrhage: detection by gradientecho MRI. *Neurology* 1996; 46:1751-1754

Grunshaw ND, Blanshard KS, Hussain SS, Grace AR. Superficial siderosis of the central nervous system-diagnosis by magnetic resonance imaging. *Clin Radiol* 1993; 48:186-188

Haferkamp C, Schabet M, Plinkert PK. Cochlear-implant-Versorgung bei superfi-zieller leptomeningealer Hämosiderose. *HNO*. 1999; 47:642-646

Halliwell B, Gutteridge JM. Lipid peroxidation in brain homogenates: the role of iron and hydroxyl radicals. *J Neurochem* 1997; 69:1330-1331

Halliwell B. Role of free radicals in the neurodegenerative diseases: therapeutic implications for antioxidant treatment. *Drugs Aging* 2001; 18:685-716

Hamill RC. Report of a case of melanosis of the brain, cord and meninges. *J Nerv Ment Dis* 1908; 35:594

Haroun RI, Li KW, Rigamonti D. Surgical resection of a cerebral arteriovenous malformation for treatment of superficial siderosis: case report. *Surg Neurol* 2000; 53:554-558

Hashimoto M, Hoyt WF. Superficial siderosis and episodic fourth nerve paresis. Report of a case with clinical and magnetic resonance imaging findings. *J Neuroophthalmol* 1996; 16:277-280

Hathaway B, Hirsch B, Branstetter B. Successful cochlear implantation in a patient with superficial siderosis. *Am J Otolaryngol* 2006; 27:255-258

Heye N, Kastrup O, Terstegge K, Faiss JH, Iglesias JR. Superficial siderosis of the central nervous system. *Arch Gerontol Geriatr* 1994; 18:181-190

Hillemanns A, Kastrup A, Kraph H. Hemosiderosis of the central nervous system due to recurrent subarachnoid hemorrhage in myxopapillary ependymoma of the cauda equina. *Rofo* 2001; 173:851-853

Holle D, Sandalcioglu IE, Gizewski ER, Asgari S, Timmann D, Diener HC, Weimar C. Association of superficial siderosis of the central nervous system and low pressure headache. *J Neurol* 2008; 1081-1082

Höpken HH. Untersuchungen zum Eisenstoffwechsel neuraler Zellen. Inaugural-Dissertation, Fakultät für Chemie und Pharmazie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, 2005

Hoxworth JM, Pate IAC, Bosch EP, Nelson KD. Localization of a rapid CSF leak with digital subtraction myelography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30:516-519

Hsu WC, Loevner LA, Forman MS, Thaler ER. Superficial siderosis of the CNS associated with multiple cavernous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:1245-1248

Hug A, Hartmann M, Grau A. Superficial siderosis of the CNS. 2 cases and a review of the literature. *Nervenarzt* 2004; 75:584-588

Hughes JT, Oppenheimer DR. Superficial siderosis of the central nervous system. A report on nine cases with autopsy. *Acta Neuropathol* 1969; 13:56-74

Hutchings M, Weller RO. Anatomical relationships of the pia mater to cerebral blood vessels in man. *J Neurosurg* 1986; 65:316-325

Huxtable CR, de Lahunta A, Summers BA, Divers T. Marginal siderosis and degenerative myelopathy: a manifestation of chronic subarachnoid hemorrhage in a horse with a myxopapillary ependymoma. *Vet Pathol* 2000; 37:483–485

Iannaccone S, Golzi V, Sferrazza B, de Rino F, Smirne S, Ferini-Strambi L. Central nervous system superficial siderosis, headache, and epilepsy. *Headache* 1999; 39:666-669

Ikeda T, Noto D, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Takahashi K, Ishida C, Yoshita M, Kawaguchi M, Kawahara N, Iwasa K, Tomita K, Yamada M. CSF tau protein is a useful marker for effective treatment of superficial siderosis of the central nervous system: two case reports. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112:62-64

Irving RM, Graham JM. Cochlear implantation in superficial siderosis. *J Laryngol Otol* 1996; 110:1151-1153

Itokazu N, Tahara K, Inoue S, Sonoda T, Kodama T. A case with superficial siderosis of the central nervous system accompanied by sensory high tone hearing loss and recurrent headache and vomiting. *No To Hattatsu* 1996; 28:347-351

Jackson RT, Tigges J, Arnold W. Subarachnoid space of the CNS, nasal mucosa and lymphatic system. *Arch Otolaryngol* 1979; 105:180-184

Jacob H, Goachet F. Hemosiderosis meningoencefalica, cronica, progresiva, necrotizante. *Acta Neuropsiquiat Argent* 1959; 5:128-142

Jänisch W, Weiß F. Randzonensiderose des Zentralnervensystems. *Tierexperimentelle Untersuchung. Zentralbl Allg Pathol* 1964; 105:537-543

Janss AJ, Galetta SL, Freese A, Raps EC, Curtis MT, Grossman RI, Gomori JM, Duhaime AC. Superficial siderosis of the central nervous system: magnetic resonance imaging and pathological correlation. Case report. *J Neurosurg* 1993; 79: 756-760

Jin K, Sato S, Takahashi T, Nakazaki H, Date Y, Nakazato M, Tominaga T, Itoyama Y, Ikeda S. Familial leptomenigeal amyloidosis with a transthyretin variant Asp18Gly representing repeated subarachnoid haemorrhages with superficial siderosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:1463-1466

Jin YJ, Chung SB, Kim KJ, Kim HJ. Spinal intradural extramedullary cavernoma presenting with intracranial superficial hemosiderosis. *J Korean Neurosurg Soc* 2011; 49:377-380

Kale SU, Donaldson I, West RJ, Shehu A. Superficial siderosis of the meninges and its otolaryngologic connection: a series of five patients. *Otol Neurotol* 2003; 24:90-95

Kalkanis SN, Blumenfeld H, Sherman JC, Krebs DE, Irizarry MC, Parker SW, Cosgrove GR. Delayed complications thirty-six years after hemispherectomy: a case report. *Epilepsia* 1996; 37:758-762

Kassubek J, Obert M, Lücking CH. Superficial siderosis of the CNS: a late complication of cerebellar tumors. *Neurology* 1999; 53:1893-1894

Kato K, Tomura N, Takahashi S, Watarai J, Sasajima H, Mizoi K. Superficial siderosis appeared in a case of suprasellar embryonal carcinoma. *No To Shinkei* 1998; 50:936-940

Katsuragi S, Sakai T, Watanabe K, Shimoji A, Deshimaru M, Kuramoto R, Miyamoto K, Yamashita K, Miyakawa T. An autopsy case of idiopathic superficial hemosiderosis of the central nervous system: a microscopic and immunohistochemical study. *Clin Neuropathol* 1988; 7:87-92

Kellermier H, Wang G, Wiley C. Die Pathologie der oberflächlichen Siderose des zentralen Nervensystems. *J Neuropathol* 2009; 2:187-195

Khalatbari K. Case 141: superficial siderosis.. *Radiology* 2009; 250:292-297

Kida S, Weller RO. Morphological basis for fluid transport in and around ependymal, arachnoidal and glial cells. In: Raimondi AJ, ed. *Principles of Pediatric Neurosurgery: Intracranial Cyst Lesions*. New York: Springer, 1993

Kida S, Pantazis A, Weller RO. CSF drains directly from the subarachnoid space into nasal lymphatics in the rat. Anatomy, histology and immunological significance. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1993; 19:480-488

Kiefl JE. Superfizielle Siderose: Ein neuer MR-Biomarker der cerebralen Amyloidangiopathie. Inaugural-Dissertation, Medizinische Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität München, 2013

Kilickesmez O. A pathognomonic MRI finding in a patient with ataxia and hearing loss. *Br J Radiol* 2004; 77:897-898

Kim CS, Song JJ, Park MH, Kim YH, Koo JW. Cochlear implantation in superficial siderosis. *Acta Otolaryngol* 2006; 126:892-896

Kitis O, Calli C, Yurtseven T, Yünter N. Case report: Cerebral superficial siderosis: MRI findings. *Tani Girisim Radyol* 2003; 9:36-40

Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001; 56:537-539

Koeppen AH, Dentinger MP. Brain hemosiderin and superficial siderosis of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 1988; 47:249-270

- Koeppen AH, Borke RC. Experimental superficial siderosis of the central nervous system. I. Morphological observations. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991; 50:579-594
- Koeppen AH, Michael SC, Li D et al. The pathology of superficial siderosis of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2008; 116: 371-382.
- Kole MK, Steven D, Kirk A, Lownie SP. Superficial siderosis of the central nervous system from a bleeding pseudomeningocele. Case illustration. *J Neurosurg* 2004; 100:718
- Konitsiotis S, Argyropoulou MI, Kosta P, Giannopoulou M, Efremidis SC, Kyritsis AP. CNS siderosis after brachial plexus avulsion. *Neurology* 2002; 58:505
- Konya D, Peker S, Ozgen S, Kurtkaya O, Necmettin Pamir M. Superficial siderosis due to papillary glioneuronal tumor. *J Clin Neurosci* 2006; 13:950-952
- Kott E, Bechar M, Bornstein B, Askenasy HM, Sandbank U. Superficial hemosiderosis of the central nervous system. *Acta Neurochir* 1966; 14:287-298
- Kumar A, Aggarwal S, Willinsky R, TerBrugge KG. Posterior fossa surgery: an unusual cause of superficial siderosis. *Neurosurgery* 1993; 32:455-457
- Kumar N, Lindell EP, Wilden JA, Davis DH. Role of dynamic CT myelography in identifying the etiology of superficial siderosis. *Neurology* 2005; 486-488
- Kumar N, Cohen-Gadol A, Wright RA, Miller GM, Piepgras DG, Ahlskog JE. Superficial siderosis. *Neurology* 2006a; 66:1144-1152
- Kumar N, Kotagal S, Parisi JE, Westmoreland BF. Cerebral hemiatrophy with superficial siderosis and PLEDs due to a germ cell tumor of the basal ganglia. *Eur J Neurol* 2006b; 13:904-907
- Kumar N, Bledsoe JM, Davis DH. Intracranial fluid-filled collection and superficial siderosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 652-653
- Kumar N, Lane JI, Piepgras DG. Superficial siderosis: sealing the defect. *Neurology* 2009; 671-673
- Kwartler JA, De La Cruz A, Lo WW. Superficial siderosis of the central nervous system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100:249-250
- Lai MT, Ohmichi T, Yuen K, Egusa K, Yorizane S, Masuda Y. Superficial siderosis of the central nervous system: a case with an unruptured intracranial aneurysm. *J Laryngol Otol* 1995; 109:549-552
- Lannareix V, Basseka H, Catalaa I, Sevely A, Marson F, Manelfe C. Superficial siderosis of the central nervous system: a case report. *J Radiol* 2002; 83:1850-1852

- Lemmerling M, De Praeter G, Mollet P, Mortelé K, Dhooge I, Mastenbroek G, Kunnen M. Secondary superficial siderosis of the central nervous system in a patient presenting with sensorineural hearing loss. *Neuroradiology* 1998; 40:312-314
- Le Rhun E, Soto Ares G, Pécheux N, Destée A, Defebvre L. Superficial hemosiderosis of the central nervous system improved by corticosteroids. *Rev Neurol (Paris)* 2008; 164:264-270
- Le Scanff J, Vighetto A, Gédéon C, Bonnefoy M, Krolak-Salmon P. Superficial siderosis revealed by isolated cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64:385-387
- Leussink VI, Flachenecker P, Brechtelsbauer D, Bendszus M, Sliwka U, Gold R, Becker G. Superficial siderosis of the central nervous system: pathogenetic heterogeneity and therapeutic approaches. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 54-61
- Levy M, Turtzo C, Llinas RH. Superficial siderosis: A case report and review of the literature. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3:54-58
- Lewey F, Govons SR. Hemochromatotic pigmentation of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 1942; 1:129-138
- Li KW, Haroun RI, Clatterbuck RE, Murphy K, Rigamonti D. Superficial siderosis associated with multiple cavernous malformations: report of three cases. *Neurosurgery* 2001; 48:1147-1150
- Linder S, Nowak DA, Rodiek SO, Lumenta C, Topka H. Secondary intracranial hypertension with acute intracranial pressure crisis in superficial siderosis. *J Clin Neurosci* 2008; 15:1168-1170
- Linn J, Herms J, Dichgans M, Brückmann H, Fesl G, Freilinger T, Wiesmann M. Subarachnoid hemosiderosis and superficial cortical hemosiderosis in cerebral amyloid angiopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 184-186
- Longridge NS, Hashimoto S, Marotta TR, Mezei M. Superficial siderosis - a cause of audiovestibular failure. *J Otolaryngol* 1996; 25: 41-43
- Lopez-Gentili LI, Rugilo C, Ceratto R. Superficial haemosiderosis of the central nervous system, neuro otological manifestations and images from a magnetic resonance brain scan: a case report. *Rev Neurol* 2003; 37:937-940
- Maggioni F, Mantovan MC, Carollo C, Chierichetti F, Zanchin G. Morphological and functional study of a case of superficial siderosis of the central nervous system. *Ital J Neurol Sci* 1997; 18:113-118
- Mamourian AC. MR of superficial siderosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14:1445-1448

- Manfredi ME, Magni, Gandolfini M, Beltramello A, Orlandini A, Donati E. Superficial siderosis of the central nervous system and anticoagulant therapy: a case report. *Ital J Neurol Sci* 1999; 20:247-249
- Manfredi ML, De Togni L, Beltramello A. Superficial siderosis of the central nervous system in a patient with neurofibromatosis type I. *Eur Neurol* 2000; 43:121-122
- Marin HM, Vargas I, Bogorin A, Lenz V, Warter JM, Jacques C, Bin JF, Tritschler JL, Eber AM, Veillon F, Dietemann JL. Siderosis of the brain and spinal cord. Report of two cases. *J Neuroradiol* 2003; 30:60-64
- Mascalchi M, Salvi F, Pirini MG, D'Errico A, Ferlini A, Lolli F, Plasmati R, Tessa C, Villari N, Tassinari CA. Transthyretin amyloidosis and superficial siderosis of the CNS. *Neurology* 1999; 53:1498-1503
- Matsumoto S, Kang Y, Sato S, Kawakami Y, Oda Y, Araki M, Kawamura J, Uchida H. Spinal meningeal melanocytoma presenting with superficial siderosis of the central nervous system. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 1998; 88:890-894
- Matsuyama Z, Yamaguchi S, Harada A, Yamamura Y, Nakamura S. A case of idiopathic superficial siderosis of the central nervous system. *No To Shinkei* 1994; 46:1171-1175
- McCarron MO, McKinstry CS, Gibson JM. Superficial siderosis 20 years after brain tumour. *Lancet Neurol* 2002; 1:326
- McCarron MO, Flynn PA, Owens C, Wallace I, Mirakhor M, Gibson JM, Patterson VH. Superficial siderosis of the central nervous system many years after neurosurgical procedures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:1326-1328
- McGee D. Subpial cerebral siderosis. *Neurology* 1962; 12:108
- McLaughlin N, Bojanowski M. Symptomatic superficial siderosis due to an intracranial arteriovenous malformation. *Can J Neurol Sci* 2007; 34:386-389
- Messori A, Di Bella P, Herber N, Logullo F, Ruggiero M, Salvolini U. The importance of suspecting superficial siderosis of the central nervous system in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:188-190
- Miele VJ, Zeb S, Hogg Jp, Bloomfield S. Diagnostic pitfall of computed tomography in patients with superficial siderosis of the central nervous system. *WV Med J* 2005; 101:172-175
- Miliaras G, Bostantjopoulou S, Argyropoulou M, Kyritsis A, Polyzoidis K. Superficial siderosis of the CNS: report of three cases and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108:499-502
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62:1006-1012

Nabeshima S, Reese TS, Landis DM, Brightman MW. Junctions in the meninges and marginal glia. *J Comp Neurol* 1975; 164:127-169

Nakane S, Motomura M, Shirabe S, Nakamura T, Yoshimura T. A case of superficial siderosis of the central nervous system-findings of the neuro-otological tests and evoked potentials. *No To Shinkei* 1999; 51:155-159

Nanda S, Sharma SG, Longo S. Superficial siderosis – mechanism of disease: an alternative hypothesis. *Ann Clin Biochem* 2010; 47:275-278

Neumann M. Hemachromatosis of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 1948; 7:19-34

Neumann M. Hemochromatotic pigmentation of the central nervous system; a clinical pathological report. *J Neuropathol Exp Neurol* 1956; 15:214-218

Nieman EA. Superficial siderosis of the central nervous system. *J R Soc Med* 1989; 82:123-124

Noetzel H. Diffusion von Blutfarbstoff in der inneren Randzone und äußeren Oberfläche des Zentralnervensystems bei subarachnoidaler Blutung. *Arch Psychol Nervenkr* 1940; 111:129-138

Noetzel H, Ohlmeier R. Zur Frage der Randzonensiderose des Zentralnervensystems. *Acta Neuropathologica* 1963; 3:164-183

Obach V, Pujol MT. Superficial siderosis. *Neurologia* 1995; 10:36

Offenbacher H, Fazekas F, Reisecker F, Schmidt R, Payer F, Lechner H. Superficial siderosis of the spinal cord: a rare cause of myelopathy diagnosed by MRI. *Neurology* 1991; 41:1987-1989

Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Kapeller P, Fazekas G. Superficial siderosis of the central nervous system: MRI findings and clinical significance. *Neuroradiology* 1996; 38:S51-S56

Oide T, Yoshida K, Kaneko K, Ohta M, Arima K. Iron overload and antioxidative role of perivascular astrocytes in aceruloplasminemia. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006; 32:170-176

Oppenheimer DR, Griffith HB. Persistent intracranial bleeding as a complication of hemispherectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966; 29:229-240

O'Riordan JI, Javed M, McShane D, Hutchinson M, Murphy R. Superficial siderosis of the central nervous system. *Ir J Med Sci* 1996; 165:182-184

Papadimas GK, Rentzos M, Zouvelou V, Kilidireas K, Konstantinopoulou A, Kokotis P, Evdokimidis I. Superficial siderosis of central nervous system mimicking multiple sclerosis. *Neurologist* 2009; 15:153-155

Parnes SM, Weaver SA. Superficial siderosis of the central nervous system: a neglected cause of sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107:69-77

Pearl J, Connor M, Modi G. Superficial siderosis-case report and review. *S Afr Med J* 2003; 93:207-209

Pelak VS, Galetta SL, Grossman RI, Townsend JJ, Volpe NJ. Evidence for preganglionic pupillary involvement in superficial siderosis. *Neurology* 1999; 53:1130-1132

Phanthumchinda K, Likitcharoen Y, Lerdlum S. Idiopathic superficial siderosis: a case report. *J Med Assoc Thai* 2004; 87:850-853

Pinkston JW, Ballinger WE Jr, Lotz PR, Friedman WA. Superficial siderosis: a cause of leptomeningeal enhancement on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1983; 7:1073-1076

Polidori MC, Pelliccioli G, Catani M, Finali G, Senin U, Mecocci P. Superficial siderosis of the central nervous system: a 70-year-old man with ataxia, depression and visual deficits. *Gerontology* 2001; 47:93-95

Profice P, Pilato F, Della Marca G, Colosimo C, Gaudino S, Arena V, Pavone A, Di Lazzaro V. Recurrent subarachnoid bleeding and superficial siderosis in a patient with histopathologically proven cerebral amyloid angiopathy. *Case Rep Neurol* 2011; 3:124-128

Pribitkin EA, Rondinella L, Rosenberg Si, Yousem DM. Superficial siderosis of the central nervous system: an underdiagnosed cause of sensorineural hearing loss and ataxia. *Am J Otol* 1994; 15: 415-418

Pyhtinen J, Pääkkö E, Ilkko E. Superficial siderosis in the central nervous system. *Neuroradiology* 1995; 37:127-128

Raaymakers TW. Aneurysms in relatives of patients with subarachnoid hemorrhage: frequency and risk factors. MARS Study Group. *Magnetic Resonance Angiography in Relatives of patients with Subarachnoid hemorrhage. Neurology* 1999; 53:982-988

Rafiq MK, Hadjivassiliou M. Superficial siderosis: a rare complication of brain surgery. *BMJ Case Rep* 2009; 16:7-9

Rapoport SI. Opening of the blood-brain barrier by acute hypertension. *Exp Neurol* 1976; 52:467-479

Reiber H. Liquordiagnostik. In: Thomas L, Ansorg R, Arndt T, Barlage T, Hrsg. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 6. Auflage. Frankfurt/Main: TH-Books, 2005

Renard D, Labauge P. Cerebellar atrophy revealing superficial siderosis. *Acta Neurol Belg* 2008; 108:72-73

Revesz T, Earl CJ, Barnard RO. Superficial siderosis of the central nervous system presenting with longstanding deafness. *J R Soc Med* 1988; 81:479-481

Richter GW, The iron-loaded cell-the cytopathology of iron storage. A review. *Am J Pathol.* 1978; 91:362-404

Rieder CR, dos Santos Souza MP, de Freitas RM, Fricke D. Superficial siderosis of the central nervous system associated with parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10:443-445

River Y, Honigman S, Gomori JM, Reches A. Superficial hemosiderosis of the central nervous system. *Mov Disord* 1994; 9:559-562

Rosenthal P. Siderosis of the marginal zones of the central nervous system. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1958; 178:431-472

Sahin S, Agilkaya S, Karsidag S. Superficial siderosis of the central nervous system. *Neurology Asia* 2006; 11:145-149

Sakamoto N, Murakami K, Matumoto K, Tomita T, Takahashi N, Suzuki N, Nishijima M. A case of superficial siderosis following subtotal removal of pituitary adenoma. *No Shinkei Geka* 2004; 32:969-972

Salem A, Krainik A, Helias A, Bouccara D, Gaillard S, Feydy A, Menu Y. MRI findings in a case of a superficial siderosis associated with an ependymoma. *J Neuroradiol* 2002; 29:136-138

Schievink WI, Apostolides PJ, Spetzler RF. Surgical treatment of superficial siderosis associated with a spinal arteriovenous malformation. Case report. *J Neurosurg* 1998; 89:1029-1031

Sharma A, Gaikwad SB, Goyal M, Mishra NK, Sharma MC. Calcified filum terminale paraganglioma causing superficial siderosis. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:1650-1652

Shen WC, Ho YJ, Lee SK, Lee KR. Ependymoma of the cauda equina presenting with subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14:399-400

Sherwin I, Toll K. Superficial hemosiderosis of the central nervous system. *Dis Nerv Syst* 1972; 33:413-417

- Shih P, Yang BP, Batjer HH, Liu JC. Surgical management of superficial siderosis. *Spine J* 2009; 9:e16-e19
- Shingde M, Ell J, Pamphlett R. A cast-iron guarantee of ataxia and deafness. *J Clin Neurosci* 2005; 12:807-808
- Shinmei Y, Harada T, Ohashi T, Yoshida K, Moriwaka F, Matsuda H. Trochlear nerve palsy associated with superficial siderosis of the central nervous system. *Jpn J Ophthalmol* 1997; 41:19-22
- Sies H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem* 1993; 215:213-219
- Simeoni S, Puccetti A, Tinazzi E, Tomelleri G, Corrocher R, Lunardi C. Systemic sclerosis and superficial siderosis of the central nervous system: casualty or causality? *Rheumatol Int* 2008; 28:815-818
- Spengos K, Koutsis G, Tsivgoulis G, Panas M, Vemmos K, Vassilopoulos D. Superficial siderosis of the CNS. Case report and literature review. *Nervenarzt* 2004a; 75:492-495
- Spengos K, Panas M, Sameli S, Vemmos K, Sfingos K, Vassilopoulos D. Superficial siderosis of the brain as a late complication of subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2004b; 17:87
- Stevens I, Petersen D, Grodd W, Poremba M, Dichgans J. Superficial siderosis of the central nervous system. A 37-year follow-up of a case and review of the literature. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 241:57-60
- Stillhard G, Bont A, Huber-Gut D. Superficial cerebral hemosiderosis: a rare cause of ataxia or hypoacusis. *Schweiz Med Wochenschr* 1993; 123:1027-1032
- Straube A, Dudel C, Wekerle G, Klopstock T. Polyradiculopathy in the course of superficial siderosis of the CNS. *J Neurol* 2001; 248:63-64
- Takahashi K, Kakoi H, Takasuka N, Kitamura K. Cochlear implant for a totally deaf patient with superficial hemosiderosis of the central nervous system. *Adv Otorhinolaryngol* 2000; 57:138-140
- Takasaki K, Tanaka F, Shigeno K, Kanda Y, Kawajiri I, Tashiro T, Kobayashi T. Superficial siderosis of the central nervous system. A case report on examination by ECoG and DPOAE. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2000; 62:270-273
- Tapscott SJ, Eskridge J, Kliot M. Surgical management of superficial siderosis following cervical nerve root avulsion. *Ann Neurol* 1996; 40:936-940
- Terashi H, Nagata K, Tsutsumi K, Hirata Y, Hatazawa J. Long-term follow-up study with PET in a case of superficial siderosis. *Rinsho Shinkeigaku* 1998; 38:506-511

Tomlinson BE, Walton JN. Superficial haemosiderosis of the central nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1964; 27:332-339

Tsuboi M, Ohishi K, Shirabe S, Tsujihata M, Nagataki S. A case of superficial hemosiderosis of the central nervous system with normal CSF findings and unknown source of bleeding. *Rinsho Shinkeigaku* 1994; 34:261-263

Turner B, Wills AJ. Superficial siderosis associated with anterior horn cell dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:274-275

Uchino A, Aibe H, Itoh H, Aiko Y, Tanaka M. Superficial siderosis of the central nervous system. Its MRI manifestations. *Clin Imaging* 1997; 21:241-245

Ueda S, Saito A, Inomori S, Kim I. Cavernous angioma of the cauda equina producing subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1987; 1:134-136

Ulrich J, Isler W, Vassalli L. The effect of repeated leptomeningeal hemorrhages on the nervous system (marginal siderosis of the central nervous system). *Rev Neurol* 1965; 112:466-471

Urban PP, Szegedi A, Müller-Forell W, Hopf HC. Superficial siderosis of the CNS as a rare differential diagnosis of chronic low back pain. *J Neurol* 1999; 246:980-981

Ushio M, Iwasaki S, Sugawara K, Murofushi T. Superficial siderosis causing retrolabyrinthine involvement in both cochlear and vestibular branches of the eighth cranial nerve. *Acta Otolaryngol* 2006; 126:997-1000

Uttner I, Tumani H, Arnim C, Brettschneider J. Cognitive impairment in superficial siderosis of the central nervous system: a case report. *Cerebellum* 2009; 8:61-63

van Harskamp NJ, Rudge P, Cipolotti L. Cognitive and social impairments in patients with superficial siderosis. *Brain* 2005; 1082-1092

Vibert D, Hausler R, Lövblad KO, Schroth G.. Hearing loss and vertigo in superficial siderosis of the central nervous system. *Am J Otolaryngol* 2004; 25:142-149

Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke* 1987; 18:311-324

Watanabe M, Miyasaka H, Iwata N, Maeda S, Kishida S, Hayashi H. A case of superficial siderosis of the central nervous system with bilateral vestibular dysfunction. *No To Shinkei* 1997; 49:931-935

Weekamp HH, Huygen PL, Merx JL, Kremer HP, Cremers CW, Longridge NS. Longitudinal analysis of hearing loss in a case of hemosiderosis of the central nervous system. *Otol Neurotol* 2003; 24:738-742

Wildemann B, Reiber H, Oschmann P. *Neurologische Labordiagnostik*. Stuttgart: Thieme, 2006

Wilden JA, Kumar N, Murali HR, Lindell EP, Davis DH. Unusual neuroimaging in superficial siderosis. *Neurology* 2005; 65:489

Willeit J, Aichner F, Felber S, Berek K, Deisenhammer F, Kiechl SG, Gerstenbrand F. Superficial siderosis of the central nervous system: report of three cases and review of the literature. *J Neurol Sci* 1992; 111:20-25

Wood VH, Bird PA, Giles EC, Baber WJ. Unsuccessful cochlear implantation in two patients with superficial siderosis of the central nervous system. *Otol Neurotol* 2008; 29:622-625

Yamana T, Suzuki M, Kitano H. Neuro-otologic findings in a case of superficial siderosis with bilateral hearing impairment. *J Otolaryngol* 2001; 30:187-189

Yoshida S, Shidoh M, Matsumura S, Ohyama H. Superficial siderosis from spinal teratoma. *Lancet* 2002; 360: 1539

Zwarts MJ, Begeer JH, Le Coultre R. Unexplained chronic subarachnoid bleeding and a slowly progressive neurological syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:1480-1450

11. Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Professor Clarenbach für die Heranführung an das kreative wissenschaftliche Arbeiten. Seine Energie und seine Begeisterung für das Projekt „Superfizielle Hämosiderose“ haben mich beeindruckt und motiviert.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Marco Busch, Oberarzt der Neurologischen Klinik des EVK Bielefeld, für die Beratung bei der Themenstellung, für meine Einarbeitung in das Themengebiet und für die Unterstützung in allen Fragen. Auch das Neuro-Team stand mir bei Fragen immer hilfreich zur Seite.

Außerdem möchte ich mich bei meiner Frau Irina bedanken, die mich durch ihre Geduld und Aufmunterung bei der Fertigstellung dieser Schrift unterstützt hat.

Meinem Vater danke ich für die unterstützende Begleitung während meines Studiums.