

# Die sporadische zerebrale Amyloidangiopathie – eine aktuelle Übersicht mit klinischen Fallbeispielen

## Sporadic Cerebral Amyloid Angiopathy: An Overview with Clinical Cases

### Autoren

F. Schöberl<sup>1</sup>, O. E. Eren<sup>1</sup>, F. A. Wollenweber<sup>2</sup>, T. Kraus<sup>3</sup>, L. Kellert<sup>1,4</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Neurologische Klinik und Poliklinik & Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum DSGZ, Klinikum der Universität München

<sup>2</sup> Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung, Klinikum der Universität München

<sup>3</sup> Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung, Klinikum der Universität München

<sup>4</sup> Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg

### Schlüsselwörter

- sporadische zerebrale Amyloidangiopathie
- inflammatorische Amyloidangiopathie
- „amyloid spells“
- intrazerebrale Blutung
- kognitive Defizite

### Key words

- sporadic cerebral amyloid angiopathy
- inflammatory amyloid angiopathy
- amyloid spells
- intracerebral bleeding
- cognitive impairment

### Zusammenfassung

Die sporadische zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) ist eine im fortgeschrittenen Lebensalter auftretende Mikroangiopathie. Neuropathologisch gekennzeichnet ist die CAA durch die Ablagerung von  $\beta$ -Amyloid (A $\beta$ ) in dünn- bis mittelkalibrigen Arteriolen, Kapillaren und Venolen des Hirnkortex sowie der Leptomeningen. Vor allem in den letzten Jahren wurde evident, dass die CAA eine wichtige Ursache spontaner intrazerebraler Blutungen sowie auch kognitiver Beeinträchtigungen im höheren Lebensalter darstellt. Die klinischen und bildgebenden Manifestationen können sehr unterschiedlich sein und reichen von akut auftretenden fokalen neurologischen Defiziten infolge einer intrazerebralen Lobärblutung (ICB) bis hin zu einem Symptomkomplex aus subakut auftretenden kognitiven und psychischen Veränderungen, Kopfschmerzen sowie epileptischen Anfällen aufgrund multifokaler, teilweise konfluierender Marklagerödeme durch einen A $\beta$ -vermittelten Entzündungsprozess. In dieser Übersichtsarbeit sollen die aktuellen Erkenntnisse über die CAA strukturiert und ausführlich anhand eigener Fallbeispiele dargestellt werden.

### Abstract

Sporadic cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a cerebral small vessel disease in the elderly. Neuropathologically, it is characterized by deposition of amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) in the wall of small to medium-sized arteries, capillaries and venules of the cerebral cortex and leptomeninges. Over the last years it was recognized as an important cause of spontaneous intracerebral hemorrhage and cognitive deficits in the elderly. The clinical and radiological manifestations are diverse ranging from acute onset focal neurological deficits due to intracerebral lobar hemorrhage to subacute progressive cognitive impairment due to A $\beta$ -mediated inflammation confluent subcortical edema. The wide clinico-radiological spectrum of CAA is a major challenge for the neurologist and stroke physician. This review provides a structured and detailed look at recent developments in CAA, and is illustrated with case studies.

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-109537>  
 Fortschr Neurol Psychiatr 2016; 84: 534–541 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0720-4299

### Korrespondenzadresse

**PD Dr. Lars Kellert**  
 Lars.Kellert@med.uni-muenchen.de

### Einleitung

Die sporadische zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) als Mikroangiopathie ist gekennzeichnet durch die Ablagerung von  $\beta$ -Amyloid (A $\beta$ ) in den Gefäßwänden schmal- bis mittelkalibriger Arteriolen ( $\leq 2$  mm), Kapillaren und Venolen im Bereich des Hirnkortex sowie den darüber liegenden Leptomeningen [1, 2]. Als eine häufige und wichtige Ursache spontaner ICBs wurde die CAA jedoch erst im letzten Jahrzehnt erkannt [3, 4]. CAA-assoziierte ICBs sind überwiegend kortikal-subkortikal lokalisiert [5]. Dabei besteht ei-

ne deutliche Altersabhängigkeit CAA-assoziiierter ICBs. Bei den unter 60-Jährigen nur in Einzelfällen beschrieben, nimmt die Prävalenz CAA-assoziiierter ICBs bei den über 80-Jährigen hingegen auf ca. 40% zu [6, 7]. Weitere häufige Manifestationen der CAA sind subkortikale Mikroblutungen, kortikale superfizielle Siderosen sowie eine Leukoaraiose des tiefen Marklagers [8–10]. Davon abgesehen gibt es das Krankheitsbild der inflammatorischen CAA (CAA-related inflammation bzw. CAA-ri) bzw. der A $\beta$ -related angiitis (ABRA), das sich in der Regel durch das akute bis subakute Auftreten von Kopfschmerzen, kognitiven und psy-

chischen Veränderungen sowie epileptischen Anfällen bei den betroffenen Patienten manifestiert. Diese Krankheitsentität stellt aufgrund teilweise sehr heterogener bildgebender Befunde eine schwierige Differenzialdiagnose dar. Eine frühzeitige und korrekte Diagnosestellung ist aber insofern von großer klinischer Relevanz, als ein beträchtlicher Anteil der Patienten gut von einer immun-suppressiven Therapie profitiert [11–13].

Dieser Artikel soll einen systematischen Überblick über das breite Spektrum möglicher klinischer und bildgebender Befunde bei der sporadischen CAA sowie die jeweils zugrunde liegenden neuropathologischen Veränderungen und pathophysiologischen Prozesse gewähren. Darüber hinaus sollen die vorhandenen Optionen zur präventiven und therapeutischen Beeinflussung der unterschiedlichen CAA-Formen vorgestellt werden.

## Methoden



### Literaturrecherche

Es erfolgte eine systematische Literatursuche auf den Plattformen „Medline“, „Google Scholar“ und „Pubmed“ mit den Schlagwörtern „sporadic cerebral amyloid angiopathy“, „cerebral amyloid angiopathy-related inflammation“ und „A $\beta$ -related angiitis“ mit einer konsekutiven, manuellen Selektion bei Doppelpublikationen.

### Präsentation eigener Fallbeispiele

Weiterhin werden drei Fallbeispiele aus dem eigenen klinischen Alltag vorgestellt zur Darstellung des diversen klinischen und bildgebenden Spektrums der sporadischen zerebralen Amyloidangiopathie.

## Epidemiologie



Die sporadische CAA ist im Gegensatz zu möglichen hereditären CAA-Formen üblicherweise eine neuropathologische Manifestation in fortgeschrittenem Lebensalter. Zunehmendes Alter per se ist der größte Risikofaktor zur Entwicklung einer sporadischen CAA [1]. Autopsische Querschnittsuntersuchungen ergaben, dass die Prävalenz der CAA von der siebten bis zur neunten Lebensdekade signifikant zunimmt [14]. In der Regel sind die Patienten mit CAA-assoziierten ICBs älter als 60 Jahre und bei den über 80-Jährigen macht die CAA 40 % der ICBs aus. [6, 7].

Die CAA hat eine Prävalenz von 20–40 % bei den über 60-Jährigen ohne Demenz und die Prävalenz steigt bei den über 60-Jährigen mit Demenz auf 50–60 % an [15, 16]. Bei Patienten mit einer Alzheimer-Demenz findet man die CAA bei Autopsien regelmäßig in mehr als 90 % der Fälle [17]. Dabei handelt es sich jedoch meist um leichte CAA-Formen, während ausgeprägte vaskuläre Amyloidablagerungen nur in ca. 25 % der Alzheimer-Patienten nachzuweisen sind [18]. Arterieller Hypertonus ist kein Risikofaktor für die Entwicklung einer sporadischen CAA, jedoch erhöht er deutlich das Risiko einer CAA-assoziierten ICB [19].

Die bislang einzigen gesicherten genetischen Risikofaktoren zur Entwicklung einer sporadischen CAA sind die Allele des Apolipoproteins E (ApoE) mit seinen drei Polymorphismen e2–e4. ApoE ist ein wichtiges Protein in Lipoproteinkomplexen zur Regulierung des Lipidmetabolismus. Individuen mit ApoE e4 und e2 haben ein erhöhtes Risiko für CAA-assoziierte ICBs, das durch die Kombination dieser beiden Allele e2 und e4 noch weiter zunimmt [20, 21]. Dabei scheint e4 vor allem mit Amyloidablagerungen in den Gefäßwänden assoziiert zu sein, während e2 die

Gefäßfragilität zu erhöhen und damit unmittelbar mit ICBs assoziiert zu sein scheint [20, 22].

## Neuropathologie und Pathophysiologie



### Histopathologie

Die pathologischen A $\beta$ -Ablagerungen bei der sporadischen CAA betreffen Arteriolen sowie seltener und weniger stark Kapillaren und Venolen des Neokortex sowie der darüber liegenden Leptomeningen [2]. Während die extrazellulär im Hirnparenchym gelegenen  $\beta$ -Amyloid-Plaques bei der Alzheimer-Erkrankung überwiegend aus 42 Aminosäuren (A $\beta$ 42) bestehen, ist bei der CAA überwiegend das besser lösliche, aus nur 40 Aminosäuren zusammengesetzte A $\beta$ 40 in den Gefäßwänden abgelagert [23–26]. Diese unterschiedlichen neuropathologischen Befunde weisen auf unterschiedliche zugrunde liegende pathophysiologische Prozesse hin. Die CAA wird auch als kongophile Angiopathie bezeichnet, da die pathologischen Amyloidablagerungen in den Gefäßwänden durch immunhistochemische Färbung mit Kongorot im polarisierten Licht visualisiert werden können [1, 27]. Die vaskuläre Amyloidpathologie beginnt in der Tunica media und umfasst in fortgeschrittenen Stadien alle einzelnen Schichten der Gefäßwand [2].

Neben kortikal-subkortikalen Mikroblutungen als häufigster Manifestation treten gleichzeitig häufig auch durch Ischämie hervorgerufene zerebrale Pathologien wie kortikal-subkortikale Mikroinfarkte oder eine Leukoaraiose infolge einer Marklagereglöse durch Demyelinisierung und/oder direkte axonale Schädigungen auf [8, 9, 17]. Die Ursache dafür sind am wahrscheinlichsten Verschlüsse bzw. eine kritische Minderperfusion der betroffenen Hirnareale infolge der Amyloidablagerungen in den Gefäßwänden.

Bei der sporadischen CAA sind hauptsächlich kortikale Regionen, am häufigsten der Occipital- und Frontallappen, betroffen [1, 2]. Die Prädisposition des Occipitallappens ist nicht endgültig verstanden, aber als hauptsächliche Ursache wird eine besonders ausgeprägte Beeinträchtigung der perivaskulären Drainage aufgrund der dort besonders geschlängelt verlaufenden schmalkalibrigen Arterien und Arteriolen diskutiert [2].

In fortgeschrittenen Stadien bzw. nach bereits länger währenden pathologischen Veränderungen ist oft das Kleinhirn mitbetroffen, während hingegen die Basalganglien, Thalamuskern sowie Hirnstamm und Rückenmark typischerweise meist ausgespart bleiben [28]. Charakteristischerweise sind die pathologischen Veränderungen der CAA in ihrer Ausprägung und Verteilung uneinheitlich mit relativ wenig bis gar nicht betroffenen Gefäßen in direkter Nähe zu Gefäßen mit bereits sehr ausgeprägten A $\beta$ -Ablagerungen [1, 2]. Falsch negative Biopsie-Ergebnisse können die Folge sein.

### Pathophysiologie

A $\beta$  entsteht durch sequenzielle enzymatische Aktivität der  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretasen am Amyloid-Vorläufer-Protein (APP). Demzufolge können Genmutationen im APP zu den sehr seltenen, üblicherweise autosomal-dominant vererbten familiären Formen der CAA führen [20]. Die exakten pathophysiologischen Prozesse, die der viel häufigeren sporadischen CAA zugrunde liegen, sind hingegen noch nicht gut verstanden. Die Forschung mit transgenen Mäusen hat zumindest folgende Einblicke gegeben: (1) A $\beta$  entstammt hauptsächlich Neuronen [29, 30], (2) eine erhöhte A $\beta$ 40/42-Ratio führt zu einer relativen Verlagerung von A $\beta$  aus dem Hirnparenchym in die Gefäße [31], und (3) die Ablagerung von A $\beta$  in Gefäßwänden ist hauptsächlich die Folge einer Beein-

trächtigung der A $\beta$ -Beseitigung und nicht einer Überproduktion [2, 32, 33]. Es wird angenommen, dass Störungen der perivaskulären Drainage die Schlüsselpathologie in der Entstehung der sporadischen CAA darstellen [2, 34, 35].

## Das klinische und radiologische Spektrum der sporadischen CAA

### Fall 1: Ein 68-jähriger Patient mit akuter homonymer Quadrantenanopsie

Bei einem 68-jährigen Patienten ohne Vorerkrankungen und Vor-medikation kam es zu einer akut einsetzenden homonymen Quadrantenanopsie nach links unten. In der cMRT-Untersuchung mit hämsensitiven Sequenzen zeigte sich eine Hirnparenchymlutung parietooccipital rechtsseitig als Korrelat der klinischen Symptomatik. Zudem kamen vereinzelte Mikroblutungen sowie eine fokale kortikale superfizielle Siderose zur Darstellung (Abb. 1). Mittels konventioneller Katheterangiografie der Hirngefäße erfolgte der endgültige Ausschluss einer zugrunde liegenden Gefäßmalformation als Ursache für die intrazerebrale Lobärblutung. Drei Monate später kam es zu einer akuten Verschlechterung der residuell noch leichtgradig vorhandenen homonymen Quadrantenanopsie nach links unten. Eine cMRT-Untersuchung zeigte eine Rezidivblutung unmittelbar neben der stattgehabten Blutung. Zusammenfassend wurde im bestehenden Fall die Diagnose einer wahrscheinlichen Amyloidangiopathie gemäß den modifizierten Boston-Kriterien gestellt (Tab. 1). Anhand dieses Fallbeispiels lassen sich folgende klinisch relevanten Aspekte der sporadischen CAA aufzeigen:

- 1) Lobärblutung: Eine der wesentlichen klinischen Präsentationen einer sporadischen CAA ist ein akut einsetzendes fokal-neurologisches Defizit infolge einer intrazerebralen, kortikal lokalisierten Parenchymlutung mit Bevorzugung des Occipital- und Temporallappens [36]. Damit unterscheidet sich die Lokalisation von den hypertensiv bedingten ICBs, die typischerweise in den Stammganglien, dem Kleinhirn oder Hirnstamm liegen.
- 2) Rezidivrisiko: Bei der sporadischen CAA besteht nach erstmaliger ICB ein erhöhtes Rezidivblutungsrisiko von bis zu 10%/Jahr [1, 37]. Häufig finden sich solche Rezidiv-ICBs in derselben Region wie die erstmalige ICB [36].
- 3) Orale Antikoagulation (OAK): Es gibt hinreichend klare Hinweise darauf, dass eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonis-

ten das Risiko für eine ICB bei CAA deutlich erhöht [38]. Daher rechtfertigen nur sehr strenge Indikationsstellungen mit unbedingter Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation bei CAA-Patienten mit stattgehabter ICB eine solche Antikoagulation (z.B. mechanische Herzklappen, lebensbedrohliche Lungenarterienembolien), da ansonsten das Risiko den Nutzen überwiegt [39].

4) Thrombozytenfunktionshemmung (TFH): Eine TFH erhöht ebenfalls das Risiko von CAA-assoziierten Makroblutungen, wenn-

**Tab. 1** Die klassischen und modifizierten Boston-Kriterien zur Diagnose der sporadischen zerebralen Amyloidangiopathie (CAA).

#### 1. Gesicherte CAA

Nachweis folgender Veränderungen in einer Post-mortem-Autopsie des Gehirns:

- kortikale oder kortikal-subkortikale Blutung
- schwerwiegende CAA mit Vaskulopathie
- Ausschluss pathologischer Läsionen anderer Ätiologien

#### 2. Wahrscheinliche CAA mit unterstützendem histopathologischem Befund

Klinische und histopathologische Befunde (Hämatomevakuierung oder kortikale Biopsie) mit dem Nachweis von:

- kortikaler oder kortikal-subkortikaler Blutung
- zumindest stellenweiser Nachweis einer CAA
- Ausschluss pathologischer Läsionen anderer Ätiologien

#### 3. Wahrscheinliche CAA

Folgende klinisch-radiologische Befunde:

- multiple Blutungsareale mit kortikaler, subkortikaler oder kortikal-subkortikaler Lokalisation (auch zerebelläre Blutungen möglich)
- <sup>1</sup>oder einzelne kortikale, kortikal-subkortikale Blutung und fokale<sup>2</sup> oder disseminierte<sup>3</sup> superfizielle Siderosen
- Alter > 55 Jahre
- Ausschluss anderer Ätiologien für ICB<sup>4</sup>

#### 4. Mögliche CAA

Folgende klinisch-radiologische Befunde:

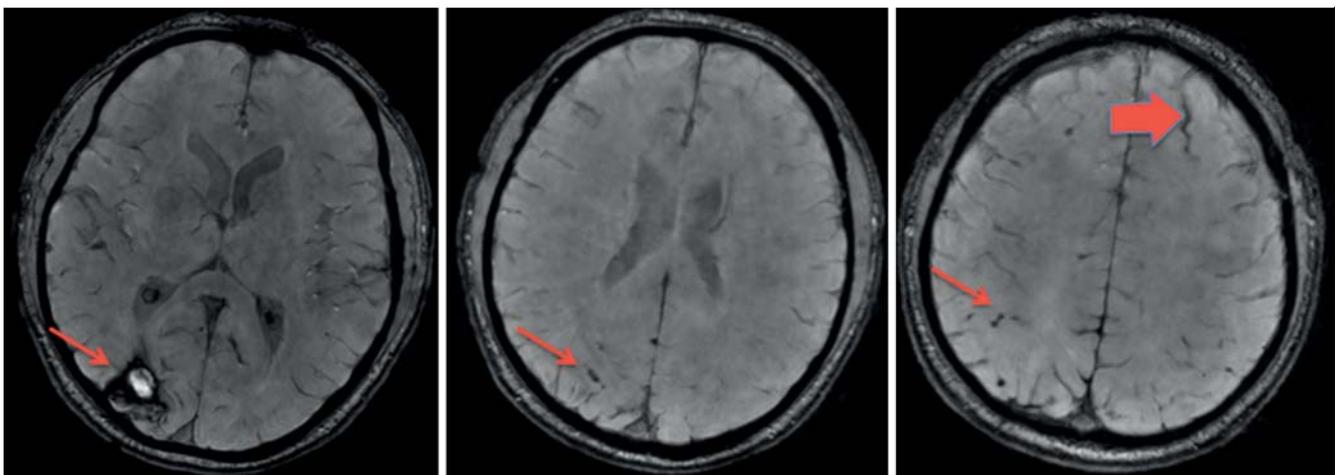
- einzelne Blutung kortikaler, subkortikaler oder kortikal-subkortikaler Lokalisation
- <sup>1</sup>oder fokale<sup>2</sup> oder disseminierte<sup>3</sup> superfizielle Siderosen
- Alter > 55 Jahre
- Ausschluss anderer Ätiologien für ICB<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Modifizierungen im Vergleich zu den klassischen Kriterien gemäß Linn et al. [55, 56].

<sup>2</sup> Fokale kortikale superfizielle Siderose: Siderose in höchstens 3 Sulci.

<sup>3</sup> Disseminierte kortikale superfizielle Siderose: Siderose in mindestens 4 Sulci.

<sup>4</sup> Andere Ätiologien einer ICB: Post Schädel-Hirn-Trauma; Hämorrhagische Transformation einer zerebralen Ischämie; Arteriovenöse Malformation; Eingeblutete Raumforderung; ICB infolge Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten und INR-Wert > 3.



**Abb. 1** cMRT-Befunde Fallbeispiel 1. Links sieht man auf den hämsensitiven SWI-Sequenzen die intrazerebrale Makroblutung parieto-occipital rechts (roter Pfeil). In der Mitte und rechts sind vereinzelte Mikroblutungen (rote Pfeile) sowie eine fokale kortikale superfizielle Siderose dargestellt (Pfeilspitze).

gleich nicht derart wie eine OAK [40, 41]. Bei strenger Indikation mit hohem Risiko für arteriosklerotische Gefäßverschlüsse (pAVK, KHK, zerebrovaskulär) und relativ dazu niedrigerem Risiko für erneute intrazerebrale Blutungen ist ASS als Sekundärprophylaxe zu rechtfertigen [10].

5) Statine: Auch eine Statintherapie sollte nach stattgehabter CAA-assoziiierter ICB nur nach strenger Indikationsstellung erfolgen, da es zumindest Hinweise dafür gibt, dass unter Statinen das Risiko erneuter ICBs erhöht sein könnte [42, 43]. Bei Patienten mit vermuteter CAA aufgrund von Mikroblutungen ohne zusätzliche Makroblutungen kann derzeit keine Aussage über den Benefit und die Risiken einer Statintherapie getroffen werden [42].

6) Blutdruck: Eine strenge Blutdruckkontrolle und -einstellung senkt das Risiko von ICBs im Rahmen einer CAA und sollte daher konsequent verfolgt werden [44].

7) Mikroblutungen und Thrombolyse: Vor dem Hintergrund der hohen Prävalenz der CAA im höheren Lebensalter stellt sich die Frage, ob Mikroblutungen mit einem generell erhöhten Blutungsrisiko in der Schlaganfallakutbehandlung, insbesondere der Thrombolyse, einhergehen. Retrospektive Arbeiten legen einen Zusammenhang zwischen Anzahl der zerebralen Mikroblutungen und intrazerebralen Blutungskomplikationen nach intravenöser Lysetherapie nahe [45, 46]. Die Datenlage ist allerdings nicht konsistent. Zerebrale Mikroblutungen sind in höherem Lebensalter mit einer Prävalenz von bis zu 30% häufig, schwere Blutungskomplikationen nach Lysetherapie mit ca. 4% hingegen selten. Dieser Umstand rechtfertigt es zurzeit nicht, die Lyse aufgrund von Mikroblutungen prinzipiell vorzuenthalten (50). Für CAA-Patienten mit großen Gefäßverschlüssen stellt allerdings die mechanische Thrombektomie, ggf. auch ohne vorherige Lyse, zukünftig die möglicherweise risikoärmere Alternative dar [47, 48].

### Fall 2: Eine 77-jährige Patientin mit subakut aufgetretenen und rasch progredienten kognitiven Defiziten sowie epileptischen Anfällen

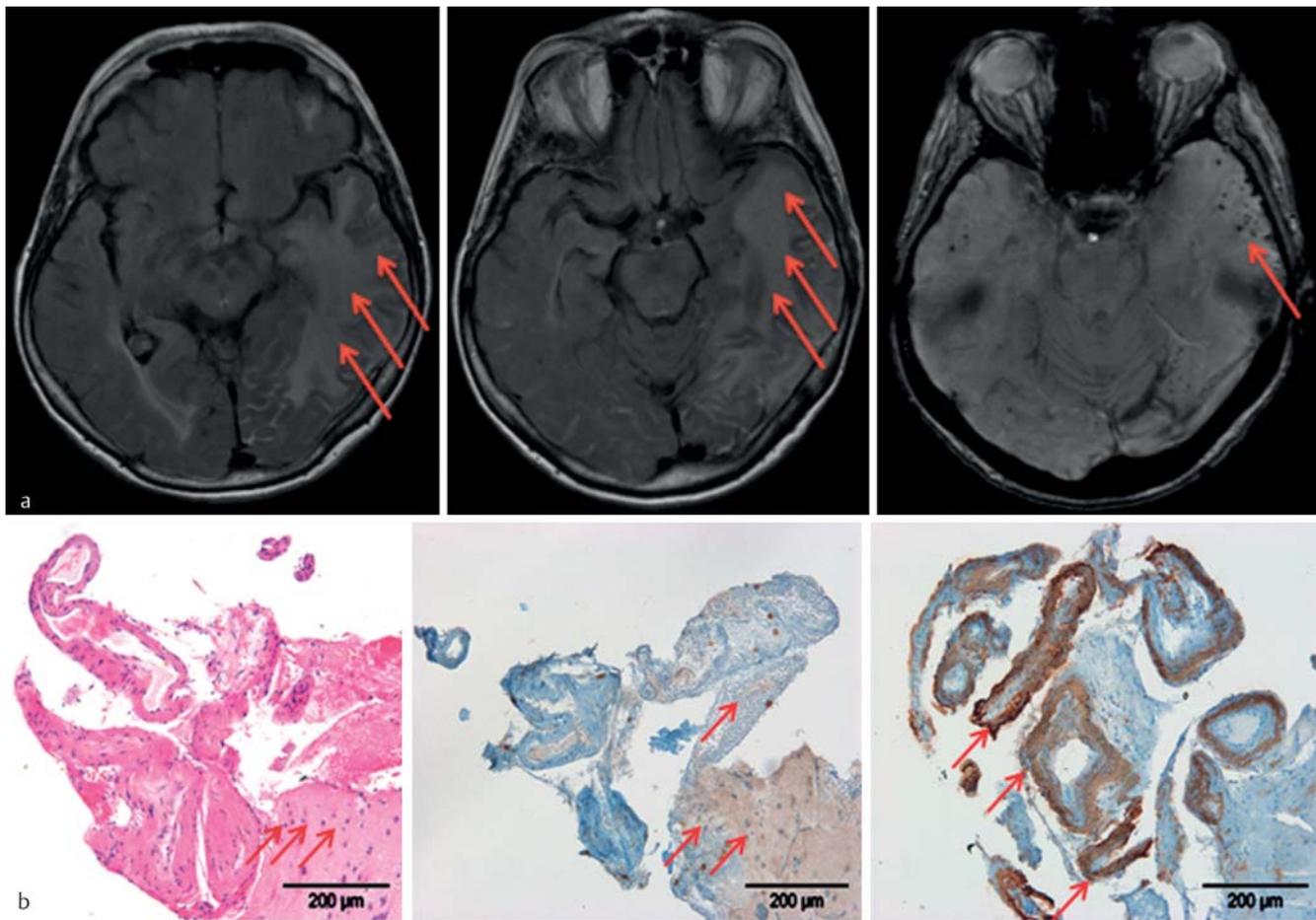
Eine 77-jährige Patientin entwickelte innerhalb von drei Monaten alltagsrelevante kognitive Defizite, Wortfindungsstörungen sowie minutenlange Episoden mit oralen Automatismen, Sprachstörungen und mangelnder Kontaktfähigkeit. Eine neuropsychologische Testuntersuchung bestätigte deutliche kognitive Defizite. Ein EEG zeigte eine kontinuierliche Verlangsamung links temporal als Hinweis auf eine strukturelle Läsion. Bei beobachteten automotorischen Anfällen wurde eine antiepileptische Medikation mit Levetiracetam 2 × 750 mg/Tag durchgeführt, worunter diese sistierten. In einer cMRT-Untersuchung fanden sich multiple, links temporal konzentrierte subkortikale Mikroblutungen sowie konfluierende T2-Hyperintensitäten im temporalen Marklager linksseitig (☉ Abb. 2a). Die Liquordiagnostik zeigte als einzige Auffälligkeit eine deutliche Eiweißerhöhung auf 191 mg/dl (Normwert ≤ 45 mg/dl). Durch eine stereotaktische Hirnbiopsie links temporal konnte schließlich die klinisch und bildgebend vermutete Diagnose einer inflammatorischen Amyloidangiopathie (CAA-ri) bestätigt werden (☉ Abb. 2b). Therapeutisch wurde eine Steroidpulstherapie eingeleitet (5 × 1000 mg Methylprednisolon), gefolgt von einer oralen Steroiderhaltungstherapie. Bei gutem klinischem Ansprechen, deutlicher Rückbildung der T2-signalhyperintensen Areale im linksseitigen temporalen Marklager sowie deutlich regredientem Liquoreiweiß auf 61 mg/dl in einer Verlaufskontrolle nach 2 Monaten wurde zusätzlich zu den oralen Steroiden noch eine Immunsuppression mit Azathioprin (2 mg/kg Körpergewicht) eingeleitet. Darunter und unter einer

aktuellen Steroiderhaltungstherapie von 7,5 mg am Tag ist über den Zeitraum von einem Jahr ein stabiler Befund zu verzeichnen. Dieses Fallbeispiel illustriert klinische Merkmale der inflammatorischen CAA (CAA-ri) bzw. Aβ-related angitis (ABRA) als Sonderform der sporadischen CAA.

1. Klinische Kennzeichen der CAA-ri bzw. ABRA sind häufig akut bis subakut einsetzende und rasch zunehmende kognitive Defizite, Persönlichkeitsveränderungen, epileptische Anfälle und – seltener – fokale-neurologische Defizite wie z. B. zentrale Paresen [11].
2. MR-tomografisch typisch ist der Nachweis fleckiger oder konfluierender, oft asymmetrischer T2-Signalhyperintensitäten der weißen Substanz mit eventuell zusätzlichem raumforderndem Effekt sowie fakultativ auch Kontrastmittelaufnahme der betroffenen weißen Substanz und/oder der angrenzenden Leptomeningen [11]. Häufig finden sich akzentuiert im Bereich der entzündlichen Veränderungen auch Mikroblutungen wie bei unserer Patientin.
3. Therapie: Ca. 75% der Patienten mit CAA-ri bzw. ABRA zeigen ein gutes Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie mit entweder kompletter dauerhafter oder zumindest teilweiser dauerhafter Remission [12, 13, 49]. Es sind jedoch auch Fälle mit Rezidiven insbesondere nach deutlicher Reduktion oder komplettem Ausschleichen der Immunsuppression beschrieben [49].

### Fall 3: Eine 70-jährige Patientin mit häufig auftretenden und kurzzeitigen Episoden sich ausbreitender Parästhesien des linken Arms und Gesichts

Eine 70-jährige, bisher gesunde Patientin entwickelte akut ca. 5–10 Minuten andauernde Kribbelparästhesien. Diese begannen jeweils distal an den Fingern mit schrittweiser Ausbreitung nach proximal bis zur Schulter und zur linken Gesichtshälfte. Bei steigender Häufigkeit dieser Episoden (10 × /Tag) wurde trotz mehrerer unauffälliger EEGs durch einen niedergelassenen Neurologen eine antiepileptische Therapie mit Levetiracetam 2 × 750 mg/Tag begonnen. Nach Ausschluss einer ICB und Raumforderung mittels cCT wurden zusätzlich ASS 100 mg und Simvastatin 40 mg verordnet. Die Vorstellung über unsere Notaufnahme erfolgte aufgrund der weiterhin vorhandenen linksseitigen Kribbelparästhesien. Bei klinisch neurologisch regelrechten Befunden zeigten sich in einer cMRT-Untersuchung eine Kontrastmittelaufnahme im rechten Sulcus praecentralis und centralis sowie mehrere kortikal-subkortikal lokalisierte punktförmige Diffusionsstörungen in der Zentralregion und im Gyrus frontalis inferior rechts (☉ Abb. 3a). Eine Liquoruntersuchung sowie Duplexsonografie der Hirngefäße waren unauffällig. Bei deutlichem Leidensdruck der Patientin sowie diagnostischer Unklarheit entschied man sich nach interdisziplinärer Diskussion des Falls (Neurologie, Neuroradiologie und Neurochirurgie) zu einer stereotaktischen Biopsie der Leptomeninx und des Kortex im Bereich des Gyrus praecentralis. Durch histopathologische und immunhistochemische Analysen der Biopsate konnte schließlich die Diagnose einer β-Amyloid-assoziierten Vaskulitis der schmallibrigten leptomeningealen und kortikalen Arterien sowie Arteriolen gestellt werden (☉ Abb. 3b). Durch eine daraufhin eingeleitete immunsuppressive Therapie (initial Steroidpulstherapie mit 5 × 1000 mg Methylprednisolon, anschließend orale Steroidtherapie sowie Methotrexat 1 × 20 mg pro Woche) sistierte die Symptomatik vollständig und die MR-tomografischen Pathologien waren deutlich rückläufig in einer MRT-Kontrolle nach zwei Monaten. Unter oraler Steroidtherapie mit einer aktuellen Dosis von 5 mg am Tag sowie einer zusätzlichen subkutanen Methotre-



**Abb. 2** cMRT-Befunde und histopathologische Befunde Fallbeispiel 2. **a** In der FLAIR-Sequenz sind links und in der Mitte die konfluierenden T2-hyperintensen Läsionen im linksseitigen temporalen Marklager dargestellt (rote Pfeile). Rechts sieht man in einer hämsensitiven T2\*-Sequenz zusätzliche multiple subkortikale Mikroblutungen in diesem Bereich (roter Pfeil). **b** Links sieht man in einer HE-Färbung multiple und diffuse verteilte Lympho-

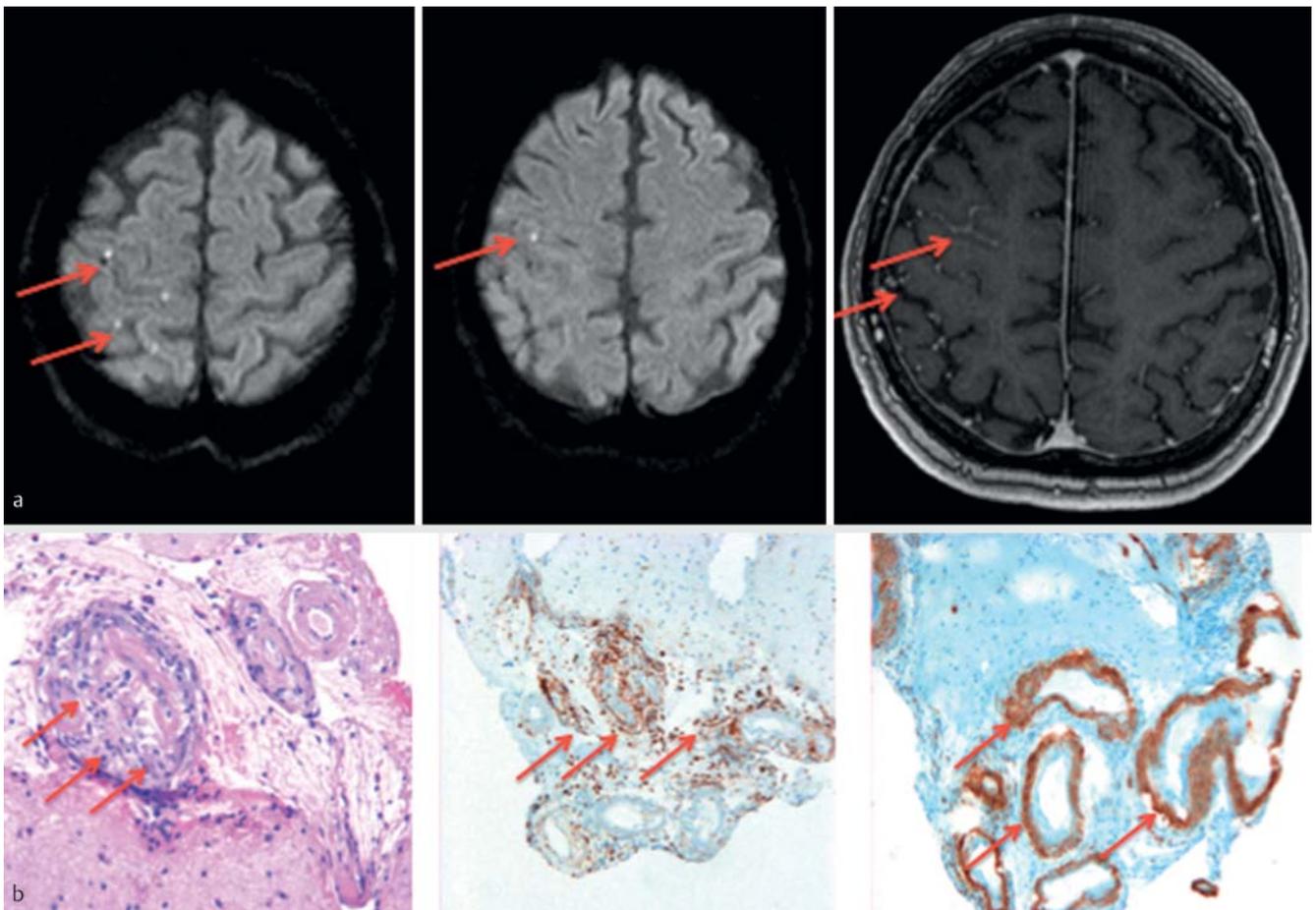
zyten im Hirnparenchym (rote Pfeile). In der Mitte sieht man in einer immunhistochemischen Färbung mit einem CD3-Antikörper, dass es sich dabei überwiegend um CD3-positive T-Lymphozyten handelt (rote Pfeile). Rechts kommen in einer immunhistochemischen Färbung mit einem  $\beta$ -Amyloid-Antikörper ausgeprägte  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen in den Gefäßwänden zur Darstellung (rote Pfeile).

xatherapie von 20 mg einmal pro Woche zeigen sich klinisch und bildgebend stabile Befunde seit einem Jahr.

1. Transiente Episoden mit fokal-neurologischen Defiziten (TFNE) waren das klinische Leitsymptom im vorliegenden Fallbeispiel. Diese werden auch als „amyloid spells“ bezeichnet [50]. Dabei handelt es sich meist um rezidivierende, stereotyp und sich ausbreitende Parästhesien für wenige Minuten [51, 52]. Seltener können auch motorische Positivsymptome wie „unilateral limb shaking“ oder migräneartige visuelle Positivsymptome vergleichbar kurzer Zeitdauer auftreten. Mit einer Prävalenz von ca. 20% stellen diese „amyloid spells“ nach zerebralen Mikro- und Makroblutungen mit akuten neurologischen Defiziten das zweithäufigste Symptom bei der sporadischen CAA dar [53]. Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sind bisher nicht endgültig aufgeklärt. Diskutiert werden 1) synchrone Depolarisationen kortikaler Neuronenpopulationen wie bei epileptischen Anfällen als Folge von Mikroblutungen, kortikalen superfiziellen Siderosen oder fokalen Subarachnoidalblutungen (SAB), 2) direkte Effekte des abgelagerten Amyloids und/oder Mikroblutungen, kortikale superfizielle Siderosen und SABs sowie 3) elektrophysiologische, nicht epileptische Mechanismen wie die „cortical spreading depression“ [51]. Das in vielen Fällen sig-

nifikante Ansprechen auf antiepileptische Medikamente wie bei unserer Patientin deutet zumindest auf einen epileptischen Mechanismus in diesen Fällen hin.

2. Bei o. g. Patientin lag eine CAA-assoziierte Vaskulitis als Variante einer inflammatorischen Amyloidangiopathie zugrunde. Bildgebend führend waren hier kleine DWI-Läsionen, für die sich ursächlich biotisch eine  $\beta$ -Amyloid-assoziierte Vaskulitis der kortikalen Arterien fand. Während beim zweiten Fallbeispiel die am häufigsten beobachteten Veränderungen einer CAA-ri bzw. ABRA in Form asymmetrischer konfluierender Marklagerläsionen mit entsprechenden perivaskulären Entzündungsinfiltraten in der histopathologischen Untersuchung nachweisbar waren, sind auch überlappende Formen mit entzündlichen Infiltraten sowohl im Parenchym als auch in kleinen Blutgefäßen und auch rein vaskulitische Veränderungen bei der CAA-ri bzw. ABRA beschrieben worden [54]. So waren im zweiten Fallbeispiel die für die CAA-ri bzw. ABRA 2011 vorgeschlagenen und 2016 erst kürzlich validierten Diagnosekriterien einer sicheren CAA-ri bzw. ABRA erfüllt, während dies in unserem dritten Fall aufgrund der ungewöhnlichen bildgebenden Präsentation nicht der Fall ist (• **Tab. 2**). Insgesamt lässt sich anmerken, dass die aktuellen, modifizierten Boston-Kriterien für die sporadische CAA ohne Inflammation



**Abb. 3** cMRT-Befunde und histopathologische Befunde Fallbeispiel 3. **a** Links und in der Mitte sind in den diffusionsgewichteten Sequenzen mehrere kortikal-subkortikal lokalisierte Diffusionsstörungen zu sehen (rote Pfeile). Rechts sieht man in der kontrastmittelverstärkten T1-Sequenz eine Kontrastmittelaufnahme im Sulcus praecentralis (oberer roter Pfeil) sowie zusätzlich mehrere punktförmige Kontrastmittelaufnahmen im Sulcus postcentralis (unterer roter Pfeil). **b** Links sieht man in einer HE-Färbung die

Infiltration der Gefäßwände mit Leukozyten (rote Pfeile). In der Mitte sieht man in einer immunhistochemischen Färbung mit einem Anti-CD68-Antikörper, dass es sich bei den Leukozyten überwiegend um CD68-positive Leukozyten, nämlich Makrophagen, handelt (rote Pfeile). Rechts kommen in einer immunhistochemischen Färbung mit einem  $\beta$ -Amyloid-Antikörper die  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen in den entzündlich veränderten Gefäßwänden zur Darstellung (rote Pfeile).

teilweise nur eine Sensitivität von 44% in der Kategorie „wahrscheinliche CAA“ haben [55, 56]. Die bestehenden Kriterien für die CAA-ri bzw. ABRA weisen in der Kategorie „wahrscheinliche CAA-ri“ eine Sensitivität von immerhin 82% auf, jedoch wäre z. B. unser drittes Fallbeispiel gemäß den darin formulierten klinisch-radiologischen Diagnosekriterien nicht als solche erkannt worden [11, 57].

Es ist zu vermuten, dass das breite Spektrum klinischer und radiologischer Befundkonstellationen, insbesondere die diversen bildmorphologischen Pathologien, die korrekte Diagnosestellung einer sporadischen CAA ohne/mit Inflammation zu einer Herausforderung macht. Denn bei einer sporadischen CAA können verschiedene MR-tomografische Auffälligkeiten wie kortikal-subkortikale Makroblutungen, Mikroblutungen, superfizielle kortikale Siderosen, konvexitätsnahe supratentorielle SABS sowie auch eine Leukoaraiose und kortikal-subkortikale Mikroschämien in ganz unterschiedlichen Kombinationen und unterschiedlichem Ausmaß nebeneinander auftreten (◉ **Abb. 4**).

### Zusammenfassung – wichtige Fakten für den klinischen Alltag

1. Die sporadische CAA ist eine häufig vorkommende Pathologie bei über 60-Jährigen mit altersabhängig zunehmender Prävalenz (60- bis 80-Jährige: ~20%; > 80-Jährige: ~40%).
2. CAA-assoziierte ICB stellen mit ca. 40% insbesondere bei den über 80-Jährigen eine wichtige Differenzialdiagnose für spontane zerebrale kortikal-subkortikale Makro- und Mikroblutungen insbesondere in Kombination mit kognitiven Defiziten dar.
3. Nach stattgehabter CAA-assoziiierter ICB ist eine dauerhafte orale Antikoagulation möglichst zu vermeiden und nur bei sehr strengen Indikationen (z. B. lebensbedrohlicher Lungenembolie, mechanische Herzklappe) durchzuführen. Bei zwar niedrigerem, aber dennoch signifikant erhöhtem Risiko erneuter ICBs ist auch die Indikation für eine medikamentöse Therapie mit ASS und Simvastatin nur sehr streng zu stellen. Essenziell zur Prophylaxe weiterer ICBs ist eine dauerhafte strenge Blutdruckeinstellung auf Zielwerte mindestens unter 130/85 mmHg.

**Tab. 2** Vorgeschlagene Diagnosekriterien für die inflammatorische zerebrale Amyloidangiopathie (CAA-ri) gemäß Chung et al. [11].

### 1. Wahrscheinliche CAA-ri

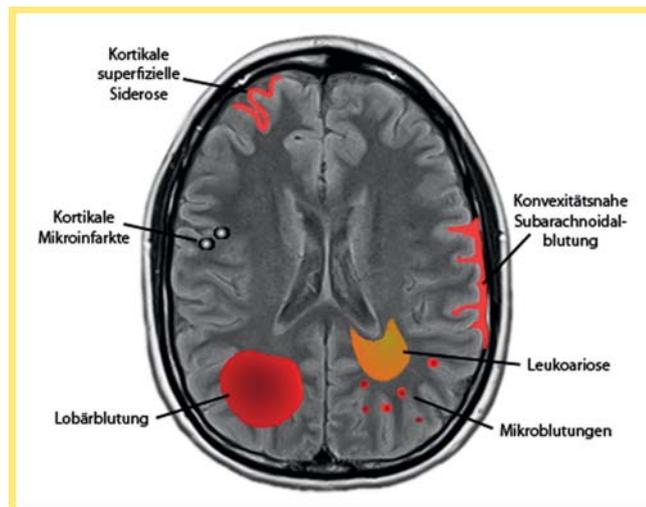
Alle folgenden Kriterien sind erfüllt:

1. Akuter oder subakuter Symptombeginn
2. Alter > 40 Jahre
3. Mindestens eines der folgenden klinischen Symptome: Kopfschmerzen, kognitive Defizite, Persönlichkeitsveränderungen, fokal-neurologische Defizite und epileptische Anfälle
4. Fleckige oder konfluierende T2- oder FLAIR-hyperintense Läsionen:
  - a) meist asymmetrisch
  - b) mit oder ohne raumfordernden Effekt
  - c) mit oder ohne leptomeningeale oder parenchymatöse Kontrastmittelaufnahme
5. MR-tomografischer Nachweis einer vorbestehenden CAA durch hämsensitive Sequenzen:
  - a) multiple kortikale und subkortikale ICBs oder Mikroblutungen
  - b) aktuelle oder stattgehabte Makroblutung
6. Ausschluss anderer Ätiologien (infektiös, neoplastisch)

### 2. Sichere CAA-ri

Alle Kriterien 1 – 6 und zusätzliche histopathologische Bestätigung durch:

1. perivaskuläre, transmurale und/oder intramurale Entzündung
2. Amyloidablagerungen in den Gefäßwänden kortikaler und leptomeningealer Gefäße in den Arealen mit den entzündlichen Veränderungen



**Abb. 4** Eine Übersicht der verschiedenen radiologischen Veränderungen bei der sporadischen zerebralen Amyloidangiopathie (modifiziert von [10]).

4. Es gibt zumindest Hinweise darauf, dass zahlreiche zerebrale Mikroblutungen das Risiko für intrazerebrale Blutungskomplikationen nach Lysetherapie erhöhen könnten. Die aktuelle Datenlage rechtfertigt jedoch nicht, eine intravenöse Lysetherapie bei bekannten Mikroblutungen generell zu verweigern. Die mechanische Thrombektomie ohne additive Lysetherapie ist zukünftig möglicherweise eine gute Alternative bei CAA-Patienten mit großen Gefäßverschlüssen.
5. Die transienten Episoden mit fokal-neurologischen Defiziten (TFNE) oder auch „amyloid spells“ stellen eine wichtige Differenzialdiagnose zu transienten ischämischen Attacken (TIA) dar. Wenngleich eindeutige Daten hierzu fehlen, empfiehlt sich bei transienten neurologischen Symptomen, insbesondere Positivsymptomen, das Anfertigen zusätzlicher hämsensitiver Sequenzen mit der Frage nach Mikroblutungen, sulcalen

Siderosen und fokalen SABs. Eine Therapie solcher „amyloid spells“ mit antiepileptischen Medikamenten erscheint sinnvoll, während eine Therapie mit ASS ein erhöhtes Blutungsrisiko bewirkt.

6. Die inflammatorische CAA (CAA-ri bzw. ABRA) ist als wichtige Differenzialdiagnose bei asymmetrischen und konfluierenden Marklagerläsionen zu kennen sowie auch bei unklaren asymmetrischen sulcalen und/oder leptomeningealen sowie kortikalen Veränderungen in Betracht zu ziehen. In diesen Fällen ist zunächst im Diagnoseprozess zum Ausschluss wichtiger Differenzialdiagnosen (z. B. progressive multifokale Leukenzephalopathie durch JC-Virusinfektion) eine Liquoruntersuchung durchzuführen. Jedoch kann die Diagnose einer CAA-ri bzw. ABRA nicht eindeutig durch die Liquorpunktion gestellt werden, so dass falls möglich eine Hirnbiopsie zur Diagnosesicherung angestrebt werden sollte. Eine rechtzeitige und dauerhafte immunsuppressive Therapie (Steroide, Cyclophosphamid, Methotrexat, Azathioprin, Myophenolamofetil) führt in ca. 75% der Fälle zu einer signifikanten klinischen Verbesserung [11].
7. Neue Diagnostikverfahren wie die molekulare Amyloid-Bildgebung sowie die Bestimmung von  $\beta$ -Amyloid-Antikörpern sowie verschiedenen Zytokinen (z. B. IL8) im Liquor können in Zukunft zur Diagnosestellung und letztgenannte Biomarker insbesondere auch zur Verlaufsbeurteilung in der Behandlung inflammatorischer CAA-Formen herangezogen werden [12, 58].

**Interessenkonflikt:** Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

- 1 Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke J Cereb Circ* 1987; 18: 311–324
- 2 Attems J, Jellinger K, Thal DR et al. Review: sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011; 37: 75–93
- 3 Adeoye O, Broderick JP. Advances in the management of intracerebral hemorrhage. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 593–601
- 4 Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet Lond Engl* 2009; 373: 1632–1644
- 5 Coria F, Rubio I. Cerebral amyloid angiopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1996; 22: 216–227
- 6 Itoh Y, Yamada M, Hayakawa M et al. Cerebral amyloid angiopathy: a significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly. *J Neurol Sci* 1993; 116: 135–141
- 7 Campbell DM, Bruins S, Vogel H et al. Intracerebral hemorrhage caused by cerebral amyloid angiopathy in a 53-year-old man. *J Neurol* 2008; 255: 597–598
- 8 Okazaki H, Reagan TJ, Campbell RJ. Clinicopathologic studies of primary cerebral amyloid angiopathy. *Mayo Clin Proc* 1979; 54: 22–31
- 9 Haglund M, Passant U, Sjöbeck M et al. Cerebral amyloid angiopathy and cortical microinfarcts as putative substrates of vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 681–687
- 10 Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 124–137
- 11 Anderson NE, Chung K, Willoughby E et al. Neurological manifestations of pheochromocytomas and secretory paragangliomas: a reappraisal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 452–457
- 12 Kimura A, Sakurai T, Yoshikura N et al. Corticosteroid therapy in a patient with cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *J Neuroinflammation* 2013; 10: 39
- 13 Sakaguchi H, Ueda A, Kosaka T et al. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation presenting with steroid-responsive higher brain dysfunction: case report and review of the literature. *J Neuroinflammation* 2011; 8: 116
- 14 Mastaglia FL, Byrnes ML, Johnsen RD et al. Prevalence of cerebral vascular amyloid-beta deposition and stroke in an aging Australian popula-

- tion: a postmortem study. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* 2003; 10: 186–189
- 15 Keage HAD, Carare RO, Friedland RP et al. Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: a systematic review. *BMC Neurol* 2009; 9: 3
  - 16 Pfeifer LA, White LR, Ross GW et al. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive function: the HAAS autopsy study. *Neurology* 2002; 58: 1629–1634
  - 17 Jellinger KA. Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996 2002; 109: 813–836
  - 18 Ellis RJ, Olichney JM, Thal LJ et al. Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, Part XV. *Neurology* 1996; 46: 1592–1596
  - 19 Vonsattel JP, Myers RH, Hedley-Whyte ET et al. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann Neurol* 1991; 30: 637–649
  - 20 Biffi A, Anderson CD, Jagiella JM et al. APOE genotype and extent of bleeding and outcome in lobar intracerebral haemorrhage: a genetic association study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 702–709
  - 21 Montaner J. Genetics of intracerebral haemorrhage: a tsunami effect of APOE  $\epsilon$ 2 genotype on brain bleeding size? *Lancet Neurol* 2011; 10: 673–675
  - 22 Biffi A, Anderson CD, Battey TWK et al. Association Between Blood Pressure Control and Risk of Recurrent Intracerebral Hemorrhage. *JAMA* 2015; 314: 904–912
  - 23 Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. 1984. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 425: 534–539
  - 24 Roher AE, Lowenson JD, Clarke S et al. beta-Amyloid-(1–42) is a major component of cerebrovascular amyloid deposits: implications for the pathology of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 10836–10840
  - 25 Gravina SA, Ho L, Eckman CB et al. Amyloid beta protein (A beta) in Alzheimer's disease brain. Biochemical and immunocytochemical analysis with antibodies specific for forms ending at A beta 40 or A beta 42(43). *J Biol Chem* 1995; 270: 7013–7016
  - 26 Attems J, Lintner F, Jellinger KA. Amyloid beta peptide 1–42 highly correlates with capillary cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease pathology. *Acta Neuropathol (Berl)* 2004; 107: 283–291
  - 27 Puchtler H, Waldrop FS, Meloan SN. A review of light, polarization and fluorescence microscopic methods for amyloid. *Appl Pathol* 1985; 3: 5–17
  - 28 Attems J. Sporadic cerebral amyloid angiopathy: pathology, clinical implications, and possible pathomechanisms. *Acta Neuropathol (Berl)* 2005; 110: 345–359
  - 29 Love S, Miners S, Palmer J et al. Insights into the pathogenesis and pathogenicity of cerebral amyloid angiopathy. *Front Biosci Landmark Ed* 2009; 14: 4778–4792
  - 30 Burgermeister P, Calhoun ME, Winkler DT et al. Mechanisms of cerebrovascular amyloid deposition. Lessons from mouse models. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 903: 307–316
  - 31 Fryer JD, Simmons K, Parsadanian M et al. Human apolipoprotein E4 alters the amyloid-beta 40:42 ratio and promotes the formation of cerebral amyloid angiopathy in an amyloid precursor protein transgenic model. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2005; 25: 2803–2810
  - 32 Herzig MC, Van Nostrand WE, Jucker M. Mechanism of cerebral beta-amyloid angiopathy: murine and cellular models. *Brain Pathol Zurich Switz* 2006; 16: 40–54
  - 33 Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 333–344
  - 34 Preston SD, Steart PV, Wilkinson A et al. Capillary and arterial cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease: defining the perivascular route for the elimination of amyloid beta from the human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003; 29: 106–117
  - 35 Weller RO, Nicoll JAR. Cerebral amyloid angiopathy: both viper and maggot in the brain. *Ann Neurol* 2005; 58: 348–350
  - 36 Rosand J, Muzikansky A, Kumar A et al. Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2005; 58: 459–462
  - 37 Passero S, Burgalassi L, Andrea PD et al. Recurrence of bleeding in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ* 1995; 26: 1189–1192
  - 38 Flaherty ML, Kissela B, Woo D et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68: 116–121
  - 39 Eckman MH, Wong LKS, Soo YOY et al. Patient-specific decision-making for warfarin therapy in nonvalvular atrial fibrillation: how will screening with genetics and imaging help? *Stroke J Cereb Circ* 2008; 39: 3308–3315
  - 40 Biffi A, Halpin A, Towfighi A et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010; 75: 693–698
  - 41 Gregoire SM, Jäger HR, Yousry TA et al. Brain microbleeds as a potential risk factor for antiplatelet-related intracerebral haemorrhage: hospital-based, case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 679–684
  - 42 Goldstein LB. Statins after intracerebral hemorrhage: to treat or not to treat. *Arch Neurol* 2011; 68: 565–566
  - 43 Westover MB, Bianchi MT, Eckman MH et al. Statin use following intracerebral hemorrhage: a decision analysis. *Arch Neurol* 2011; 68: 573–579
  - 44 Arima H, Tzourio C, Anderson C et al. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke J Cereb Circ* 2010; 41: 394–396
  - 45 Werring DJ. Cerebral Microbleeds and Thrombolysis-Associated Intracerebral Hemorrhage: Cause for Concern, or Just a Distraction? *Stroke J Cereb Circ* 2015; 46: 2403–2405
  - 46 Turc G, Sallem A, Moulin S et al. Microbleed Status and 3-Month Outcome After Intravenous Thrombolysis in 717 Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke J Cereb Circ* 2015; 46: 2458–2463
  - 47 Campbell BCV, Donnan GA, Lees KR et al. Endovascular stent thrombectomy: the new standard of care for large vessel ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2015; 14: 846–854
  - 48 Emberson J, Lees KR, Lyden P et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet Lond Engl* 2014; 384: 1929–1935
  - 49 Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D et al. Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 20–26
  - 50 Charidimou A, Law R, Werring DJ. Amyloid “spells” trouble. *Lancet Lond Engl* 2012; 380: 1620
  - 51 Greenberg SM, Vonsattel JP, Stakes JW et al. The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: presentations without lobar hemorrhage. *Neurology* 1993; 43: 2073–2079
  - 52 Roch JA, Nighoghossian N, Hermier M et al. Transient neurologic symptoms related to cerebral amyloid angiopathy: usefulness of T2\*-weighted imaging. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 2005; 20: 412–414
  - 53 Charidimou A, Peeters A, Fox Z et al. Spectrum of transient neurological episodes in cerebral amyloid angiopathy: multicentre magnetic resonance imaging cohort study and meta-analysis. *Stroke J Cereb Circ* 2012; 43: 2324–2330
  - 54 Kloppenborg RP, Richard E, Sprengers MES et al. Steroid responsive encephalopathy in cerebral amyloid angiopathy: a case report and review of evidence for immunosuppressive treatment. *J Neuroinflammation* 2010; 7: 18
  - 55 Linn J, Halpin A, Demaerel P et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010; 74: 1346–1350
  - 56 Knudsen KA, Rosand J, Karluk D et al. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001; 56: 537–539
  - 57 Auriel E, Charidimou A, Gurol ME et al. Validation of Clinico-radiological Criteria for the Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation. *JAMA Neurol* 2016; 73: 197–202
  - 58 Piazza F, Greenberg SM, Savoiano M et al. Anti-amyloid  $\beta$  autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: implications for amyloid-modifying therapies. *Ann Neurol* 2013; 73: 449–458