

Diplomarbeit

Retrospektive Analyse von klinischen, Labor- und Outcome-Parametern bei Patient*innen mit idiopathischer Karotidynie / TIPIIC-Syndrom

Eingereicht von
Jan Luca Struger

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Klinischen Abteilung für Angiologie

Unter der Anleitung von Betreuern
Univ.-Ass. Priv.Doiz. Dr.med.univ. Hafner Franz und
Univ. FA Dr.med.univ. Dr.scient.med. Jud Philipp

Graz, 02.06.2022

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, 02.06.2022

Jan Luca Struger eh.

Vorbemerkung

Um die erhobenen Zahlen und Parameter im Fließtext übersichtlicher darzustellen bzw. hervorzuheben, wurde an entsprechender Stelle auf das Ausschreiben von Ziffern verzichtet.

1 Danksagung

In erster Linie möchte ich meinen Betreuern Univ.-Ass. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Hafner Franz und Univ. FA Dr.med.univ. Dr.scient.med. Jud Philipp für die Zuteilung des spannenden Themas und die kompetente Unterstützung in der Ausarbeitung dieser Diplomarbeit großen Dank aussprechen.

Ich bedanke mich auch bei der klinischen Abteilung für Angiologie des Universitätsklinikums Graz für die freundliche Leihgabe sonographischer Gefäßaufnahmen.

Weiterer Dank gilt den vielen Unterstützer*innen, ohne denen ein Studium und das Verfassen dieser Diplomarbeit so nicht möglich gewesen wären.

2 Inhaltsverzeichnis

1	<u>DANKSAGUNG</u>	IV
2	<u>INHALTSVERZEICHNIS</u>	V
3	<u>ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG</u>	VIII
4	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	XI
5	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	XII
6	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	XIII
7	<u>ABSTRACT</u>	XV
8	<u>EINLEITUNG</u>	1
8.1	PROBLEMSTELLUNG UND ZIELSETZUNGEN	1
8.1.1	BEGRÜNDUNG DER ZIELSETZUNG	2
8.1.2	RELEVANZ UND MOTIVATION	2
8.2	ABGRENZUNG UND EINSCHRÄNKUNGEN	2
8.3	UMRISS DER ARBEIT	3
9	<u>DAS TIPIC-SYNDROM</u>	4
9.1	GESCHICHTE UND DEFINITION	4
9.2	EPIDEMIOLOGIE	5
9.2.1	PRÄVALENZ UND INZIDENZ	5
9.2.2	GESCHLECHTSSPEZIFISCHE UNTERSCHIEDE UND ALTERSVERTEILUNG	5
9.2.3	RISIKOFAKTOREN	6
9.3	ÄTIOLOGIE	6
9.3.1	PATHOGENESE	6
9.3.2	ÄTIOLOGISCHE HYPOTHESEN	7
9.4	SYMPTOMATIK	11
9.5	DIAGNOSTIK	12
9.5.1	BILDGEBUNG	12
9.5.2	LABORDIAGNOSTIK	15

9.5.3 HISTOLOGISCHE CHARAKTERISTIKA.....	15
9.5.4 DIFFERENTIALDIAGNOSEN.....	16
9.6 THERAPIE.....	18
9.6.1 NSAR.....	18
9.6.2 KORTIKOSTEROIDE.....	18
9.6.3 PARACETAMOL.....	19
9.6.4 WEITERE THERAPIE.....	20
<u>10 METHODIK.....</u>	<u>21</u>
10.1.1 DATENERHEBUNG UND SUCHAUFTRAG.....	21
10.2 PARAMETER.....	22
10.2.1 KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN.....	23
10.2.2 KRANKENGESCHICHTE.....	23
10.2.3 MEDIKAMENTENANAMNESE.....	25
10.2.4 SYMPTOMATIK UND PHYSIKALISCHER STATUS.....	25
10.2.5 PARAMETER DURCHGEFÜHRTER BILDGEBUNG.....	26
10.2.6 LABORWERTE.....	26
10.2.7 ERFOLGTE THERAPIE.....	27
10.2.8 VASKULÄRE KOMPLIKATIONEN UND TOD.....	28
10.3 ANALYSE.....	28
10.4 LITERATURERECHERCHE.....	28
<u>11 RESULTATE.....</u>	<u>30</u>
11.1 GRUNDEIGENSCHAFTEN DES PATIENT*INNENKOLLEKTIVS.....	30
11.2 MEDIZINISCHE VORGESCHICHTE.....	30
11.2.1 KARDIOVASKULÄRES RISIKOPROFIL.....	30
11.2.2 INTERNISTISCHE UND ANGIOLOGISCHE ANAMNESE.....	31
11.2.3 WEITERE ANAMNESE.....	32
11.2.4 VORBESONNTE MEDIKATION.....	33
11.3 KLINISCHE PRÄSENTATION.....	35
11.3.1 INITIALE KLINISCHE PRÄSENTATION.....	35
11.3.2 KLINISCHE PRÄSENTATION IM WEITEREN VERLAUF.....	36
11.3.3 KLINISCHE PRÄSENTATION DER REZIDIV-FÄLLE.....	37
11.4 APPARATIVE DIAGNOSTIK.....	38

11.4.1 BILDGEBUNG IM RAHMEN DER PRIMÄREN DIAGNOSTIK	38
11.4.2 BILDGEBUNG IM WEITEREN VERLAUF	42
11.4.3 BILDGEBUNG BEI REZIDIV	44
11.4.4 VERLAUF DER GEFÄßVERÄNDERUNGEN.....	44
11.5 LABORDIAGNOSTIK.....	45
11.5.1 INITIALE LABORWERTE	45
11.5.2 LABORUNTERSUCHUNG BEI ENTLASSUNG	49
11.5.3 LABORUNTERSUCHUNG 1 MONAT NACH DIAGNOSE	49
11.5.4 LABORUNTERSUCHUNG 3 MONATE NACH DIAGNOSE	49
11.5.5 LABORUNTERSUCHUNG 6 MONATE NACH DIAGNOSE	50
11.5.6 LABORUNTERSUCHUNG 9 MONATE NACH DIAGNOSE	50
11.5.7 LABORUNTERSUCHUNG 12 MONATE NACH DIAGNOSE	50
11.5.8 LABORUNTERSUCHUNG BEI REZIDIV.....	51
11.6 THERAPIE	52
11.6.1 NSAR UND ANTIPYRETISCHE ANALGETIKA	52
11.6.2 GLUKOKORTIKOIDTHERAPIE	53
11.6.3 ANDERE THERAPIEN	53
11.6.4 THERAPIE BEI REZIDIV	54
11.7 MORBIDITÄT UND MORTALITÄT	54
11.7.1 KARDIOVASKULÄRE MORBIDITÄT	54
11.7.2 STOFFWECHSEL-, ORGANFUNKTIONSTÖRUNGEN UND WEITERE ERKRANKUNGEN 54	
11.7.3 MORTALITÄT	55
<u>12 DISKUSSION.....</u>	<u>56</u>
<u>13 LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>69</u>
<u>14 ANHANG</u>	<u>77</u>
14.1 VOLLSTÄNDIGE PARAMETERLISTE	77

3 Abkürzungen und deren Erklärung

<xJ	Parameter innerhalb von x Jahren nach Diagnose aufgetreten
xMo	Parameter x Monate nach der Diagnose erhoben
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ACC	Arteria carotis communis
ACE-Hemmer	Angiotensin-konvertierendes Enzym-Hemmer
ACI	Arteria carotis interna
AK	Antikörper
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANA	Antinukleäre Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
Art.	Arteriell, -e, -er, -es
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT2-Antagonist	Angiotensin 2-Antagonist
Baso.	Basophile Granulozyten
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
c-ANCA	Zytoplasmatische Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper
CEUS	Contrast enhanced ultrasound
CKD	Chronic kidney disease
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CT-A	Computertomographie-Angiographie
Dext.	Dexter, -tra
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
EBV	Epstein-Barr-Virus
ENA	Extrahierbare nukleäre Antigene
Eosino.	Eosinophile Granulozyten
FCDS	Farbkodierte Doppler Sonographie
F-FDG	F-18-Flurdesoxyglukose
ft3	Freies Trijodthyronin

ft4	Freies Thyroxin
FUP	Follow-Up Untersuchung
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GE	Gesamteiweiß
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
GGT	Gamma Glutamyl-Transferase
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
Hkt	Hämatokrit
HWS	Halswirbelsäule
ICD-10	International statistical classification of diseases and related health problems 10
IgM	Immunglobulin-M Antikörper
IHS	International Headache Society
IMT	Intima-Media-Dicke
INR	International normalized Ratio
KAGES	Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
LP_a	Lipoprotein a
Lympho.	Lymphozyten
M.	Musculus
Mb.	Morbus
MCH	Mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
Mon.	Monate
Mono.	Monozyten
MPV	Mittleres Thrombozytenvolumen
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie

N.	Nervus
NAST	Nierenarterienstenose
Neutro.	Neutrophile Granulozyten
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
NW	Nebenwirkung
OE	Obere Extremität
PACS	Picture archiving and communication system
PAE	Pulmonalarterienembolie
p-ANCA	Perinukleäre Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9-Hemmer	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9-Hemmer
PET	Positronen-Emissionstomographie
PJ	Packungsjahre
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PVI	Perivaskuläres Infiltrat
RSV	Humanes respiratorisches Synzytial-Virus
SAA	Serum Amyloid A
Sin.	Sinister, -tra
sICAM-1	Lösliches Immunzell-Adhäsionsmolekül 1
SSRI	Selektive serotonin-Wiederaufnahmehemmer
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TIPIC	Transient perivascular inflammation of the carotid artery
TSH	Thyreotropin
TVT	Tiefe Venenthrombose
UE	Untere Extremität
vAVK	Viszerale arterielle Verschlusskrankheit
VZV	Varicella-Zoster-Virus

4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Initiale Dosierung von Prednisolon im Vergleich.....	19
Tabelle 2: Auszug erhobener kardiovaskulärer Risikoparameter	23
Tabelle 3 Erhobene angiologische und (kardio)vaskuläre Anamneseparameter .	24
Tabelle 4 Erhobene Parameter in Sonographie, MRT sowie CT	26
Tabelle 5 Bei Kontrolluntersuchungen erhobene Parameter	27
Tabelle 6 Grundeigenschaften der Gruppe	30
Tabelle 7 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	31
Tabelle 8 Vorhandene Anamneseparameter	33
Tabelle 9 Vorhandene Medikation in der Vorgeschichte	34
Tabelle 10 Werte des (Differential-)Blutbildes	46
Tabelle 11 Nierenfunktion und Elektrolytstatus	46
Tabelle 12 Leberfunktionsparameter	47
Tabelle 13 Laborparameter bis 12 Monate Rezidivpatientin 1.....	51
Tabelle 14 Laborparameter bis 12 Monate Rezidivpatientin 2.....	51
Tabelle 15 Laborparameter bis 12 Monate Rezidivpatientin 3.....	52
Tabelle 16 Fallserien, deren Umfang und Nachbeobachtungszeiträume	67

5 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Querschnitt im B-Bild auf Höhe der Bifurkation der ACC links	39
Abbildung 2: Längsschnitt im B-Bild auf Höhe der Bifurkation der ACC links.....	39
Abbildung 3: B-Bild der ACC	40
Abbildung 4: FCDS der ACC	41

6 Zusammenfassung

Zielsetzung: Das TIPIC-Syndrom (transiente perivaskuläre Inflammation der A. carotis - Syndrom) ist ein seltenes vaskuläres Schmerzsyndrom des Halses. In der vorliegenden Diplomarbeit werden epidemiologische, klinische, diagnostische und den Krankheitsverlauf betreffende Daten von Patient*innen mit TIPIC-Syndrom erhoben und interpretiert bzw. in Kontext mit der Literatur gesetzt. Im Speziellen sollen Parameter der Labordiagnostik analysiert und der klinische Verlauf dieses Schmerzsyndroms nach der Diagnose hinsichtlich Rezidive, vaskulärer Komplikationen und Mortalität untersucht werden.

Materialien und Methoden: Es erfolgte im März 2021 eine retrospektive Erhebung von 698 klinischen Parametern aller Patient*innen, die zwischen Jänner 2001 und Mai 2020 am Universitätsklinikum Graz aufgrund eines TIPIC-Syndroms behandelt wurden. Über die Dokumentationssysteme MEDOCS und PACS wurden Daten zu Anamnese, klinischer Präsentation, Labor- und bildgebender Diagnostik, Therapie, sowie zu Rezidiven, Morbidität und Mortalität erhoben. Eine deskriptive statistische Auswertung der vorhandenen Daten wurde durchgeführt und die Ergebnisse in Zusammenschau mit der vorhandenen Literatur diskutiert.

Ergebnisse: Von 536 Patient*innen, die über den Suchauftrag gefunden wurden, hatten 11 Patient*innen ein nachgewiesenes TIPIC-Syndrom. In 45,5% des Patient*innenkollektivs zeigte sich, dass die Tunica intima Anteil an dem Infiltrat rund um die A. carotis hatte. Zudem fand sich eine pathologische IMT der ACC in 54,5% der Untersuchten. Entzündungsparameter sowie das Autoimmunitätsscreening lagen in den entsprechenden Referenzbereichen, wohingegen für den Fettstoffwechsel, im Speziellen das LDL und das Gesamtcholesterin, pathologisch hohe Werte festgestellt wurden. In der medianen Nachbeobachtungszeit von 29 Monaten wurden 3 kardiovaskuläre Pathologien (2 stenosierende Prozesse der A. carotis; eine geringgradige MINS) an 3 unterschiedlichen Patient*innen diagnostiziert und 3 Patientinnen erlitten einen rezidivierenden Verlauf. Beide stenosierenden Prozesse der A. carotis traten bei Patientinnen mit rezidivierendem Verlauf auf, was unter diesen einem Anteil von

66,7% entspricht. Hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen wurden weder Insult, TIA, KHK, Herzinsuffizienz, noch ein Herzinfarkt innerhalb des Nachbeobachtungszeitraums dokumentiert. Keine*r der Patient*innen starb während der Nachbeobachtung.

Konklusion: Das TIPIC-Syndrom ist eine seltene Erkrankung, die in der Literatur als selbstlimitierend beschrieben wird. Die erhobenen Befunde aus Bildgebung und Nachbeobachtung deuten auf ein mögliches Risiko für pathologische Affektionen der A. carotis speziell unter den beschriebenen Rezidivpatientinnen hin. Insgesamt scheint das TIPIC-Syndrom aber durch einen gutartigen Verlauf ohne schwerwiegende Komplikationen charakterisiert zu sein.

7 Abstract

Objectives: TIPIC-syndrome (transient perivascular inflammation of the carotid artery - syndrome) is a rare vascular pain syndrome of the neck. This thesis focuses on epidemiological, clinical and diagnostic data, and on follow-up data of patients suffering from TIPIC-syndrome. In particular, laboratory parameters are analysed and the course of the disease is investigated regarding relapses, vascular complications and mortality.

Materials and methods: In March 2021, a retrospective analysis of patients with TIPIC-syndrome, who were treated at the Medical University of Graz between January 2001 and May 2020, was conducted. Data regarding patients' past medical history, clinical presentation, laboratory, imaging diagnostics and therapy, as well as relapses, morbidity and mortality were gathered from MEDOCS and PACS documentation systems. A descriptive statistical analysis of the gathered data was carried out and the results were discussed with the available literature.

Results: Out of 536 patients, who were retrieved by electronic search, 11 patients had a diagnosed TIPIC-syndrome. The tunica intima was involved in the infiltration surrounding the carotid artery in 45.5% of the patients as seen on ultrasound scan and a pathological IMT of the ACC was seen in 54.5% of the patients. Inflammatory markers as well as autoimmunity screening were within their respective reference ranges, whereas elevated levels of cholesterol and LDL were observed. Within the 29 months of median follow-up 3 cardiovascular pathologies (2 stenosing processes of the carotid artery, 1 low grade mitral valve insufficiency) were diagnosed in 3 different patients and 3 patients suffered relapses. Both stenosing processes of the carotid artery were found in patients, who suffered relapses (66,67%). However, neither a stroke, TIA, CHD, heart failure, nor an acute coronary syndrome were recorded during follow-up. Furthermore, no deaths occurred during the follow-up period.

Conclusion: TIPIC-syndrome is a rare disease, that is described as a self-limiting entity. The presented findings from imaging and follow-up investigations indicate

that there may be a risk for developing pathological affections of the carotid artery, particularly in patients with a relapsing course of the disease. Nevertheless, TIPIC-syndrome seems to be characterized by a benign course without serious complications.

8 Einleitung

Die vorliegende Diplomarbeit beschäftigt sich mit dem Syndrom vorübergehender, perivaskulärer Entzündung der A. carotis, kurz „TIPIC-Syndrom“ (für Englisch: „transient perivascular inflammation of the carotid artery“) oder früher „idiopathische Karotidynie“ genannt.

Vorrangiger Zweck dieser Diplomarbeit ist es, mittels einer retrospektiven Datenanalyse von Patient*innen mit TIPIC-Syndrom, welche in den letzten 20 Jahren am Universitätsklinikum Graz diesbezüglich in Behandlung standen, eine Sammlung klinischer Parameter hinsichtlich Diagnostik, Therapie und Komplikationen zu erstellen und die erhobenen Daten in Kontext mit dem aktuellen Wissensstand und dessen Limitationen zu setzen. Diese Limitationen sollen aufgezeigt und kaum explorierte Facetten des Syndroms wie Morbidität, vaskuläre Ereignisse nach der Diagnose und Mortalität erstmals untersucht werden.

8.1 Problemstellung und Zielsetzungen

Aufgrund der Seltenheit dieses zervikalen Schmerzsyndroms ist die Studienlage in Bezug auf Epidemiologie und Prädiktoren, Rezidiv-Verhalten sowie Outcome-, Morbiditäts- und Mortalitätsparameter wenig zufriedenstellend. Daher werden im Rahmen dieser Diplomarbeit jene Parameter mit Bezug auf die aktuelle Literatur retrospektiv analysiert.

Der Kern der Arbeit besteht darin, epidemiologische, diagnostische, therapeutische und den Krankheitsverlauf betreffende Daten bei Patient*innen mit TIPIC-Syndrom retrospektiv zu erfassen, gesammelt zu interpretieren sowie deren weitere klinische Entwicklung hinsichtlich Rezidive bzw. vaskuläre Komplikationen zu beschreiben.

Mit der Erhebung vorbekannter Erkrankungen und anderer anamnestisch relevanter Umstände, die in Zusammenhang mit dem Auftreten der Schmerzsymptomatik des TIPIC-Syndroms stehen können, sollen in Kombination mit aktuellen Literaturdaten neue Erkenntnisse zum TIPIC-Syndrom gewonnen werden.

Es finden sich zum Zeitpunkt des Verfassens hauptsächlich Fallberichte und damit verbunden vage Hypothesen über potenziell auslösende Faktoren und über die Pathogenese des Syndroms. Es soll anhand der erhobenen Befunde in der hier

analysierten Patient*innengruppe nach etwaigen Auffälligkeiten gesucht und diese mit vorhandenen Fallbeschreibungen und -serien verglichen werden.

8.1.1 Begründung der Zielsetzung

Durch die bislang begrenzte Information über das TIPIC-Syndrom und dessen geringer Prävalenz, bestehen keine einheitlichen diagnostischen oder therapeutischen Vorgehensweisen. Zudem wird von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen.

Aufgrund der unklaren Ätiologie, der unbekanntem Risikofaktoren und Einflüsse auf Morbidität sowie Mortalität bei einem möglicherweise unterdiagnostizierten Syndrom, scheint eine weitere Exploration der Erkrankung notwendig, um etwaige Assoziationen darzulegen, sodass diese in der klinischen Praxis Beachtung finden mögen.

8.1.2 Relevanz und Motivation

Die Aufgabe, eine bisher wenig erforschte Entität im Rahmen meiner Diplomarbeit anhand einer Patient*innenengruppe zu untersuchen und dem aktuellen Forschungsstand gegenüberzustellen, ist eine verantwortungsvolle, die ich mit Sorgfalt übernehme. Es erscheint mir von großer Wichtigkeit, ein seltenes Schmerzsyndrom, das von potenziell schwerwiegenden, bedrohlichen Differentialdiagnosen (siehe Kap.9.5.3) abgegrenzt werden muss, näher zu beleuchten; auch um dort, wo es praktikabel ist, nicht notwendige, belastende diagnostische Verzögerungen und überflüssige Untersuchungen vermeiden zu können.

8.2 Abgrenzung und Einschränkungen

Der Umfang der Patient*innengruppe sowie die Natur einer retrospektiven Datenerfassung bringen die offensichtlichsten Einschränkungen dieser Diplomarbeit mit sich:

Zum einen ist der Stichprobenumfang bedingt durch die geringe Prävalenz des TIPIC-Syndroms mit 11 Patient*innen sehr gering.

Zum anderen werden bei einer retrospektiven Datenanalyse erhobene Daten meist nicht standardisiert dokumentiert, da sie im klinischen Alltag ohne Berücksichtigung

einer späteren Analyse und von unterschiedlichen Untersuchern aufgezeichnet werden. Dies kann aufgrund der zum Teil fehlenden Aufzeichnung zu Schwierigkeiten führen, die gesuchten Parameter in der klinischen Dokumentation zu finden.

Die im klinischen Ablauf standardmäßig miterfassten Informationen bilden eine robuste Grundlage an Daten, aber Unterschiede in der Dokumentation generieren vereinzelt eine inhomogene Menge an erfassbaren Parametern.

Im Median betrug der Zeitraum von der Erstdiagnose bis zur Datenerfassung 29 Monate (min.-max. 3-100 Monate). 5 Patient*innen konnten 5 Jahre oder länger nachbeobachtet werden, bei 3 Patient*innen lag die Erstdiagnose noch kein volles Jahr zurück. Das lässt eine Untersuchung von unmittelbaren Folgeerscheinungen oder Komplikationen zwar zu, gleichzeitig wäre aber auch ein längerer Nachverfolgungszeitraum wünschenswert.

8.3 Umriss der Arbeit

Im Folgenden wird zuerst das TIPIC-Syndrom so weit beschrieben, wie es dem aktuellen Stand der Literatur entspricht. Anschließend werden die angewandten Methoden und Arbeitsweisen erläutert und nach einer Zusammenfassung der erhobenen Parameter die untersuchte Patient*innengruppe in ihren Grundeigenschaften beschrieben. Nach der Beschreibung der erhobenen Patient*inneninformationen werden diese im Kontext der Literatur diskutiert und ein subjektiver Ausblick auf das Thema gegeben.

9 Das TIPIC-Syndrom

9.1 Geschichte und Definition

Als einen „atypischen, ausstrahlenden Schmerz im Hals mit Druckempfindlichkeit über der Bifurkation der Arteria carotis“ beschrieb Temple Fay 1927 [1] zum ersten Mal die „Karotidynie“, ein vaskuläres Schmerzsyndrom des Halses, und prägte den Begriff. Der Einfluss des amerikanischen Neurologen auf die ersten darauffolgenden Beschreibungen war so ausgeprägt, dass die idiopathische Karotidynie auch als „Fay-Syndrom“ bekannt und die palpatorische Untersuchung auf Druckempfindlichkeit über dem Trigonum caroticum als „Fay Test“ bezeichnet wurde [2, 3].

Der Status der idiopathischen Karotidynie war ein kontroverser. Nachdem sich einige Fallanalysen um 1970 mit dem Thema beschäftigten, wurde die idiopathische Karotidynie 1988 in den Katalog der internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS) aufgenommen [3-5]. Die hierin postulierten Diagnosekriterien lauteten:

„Schmerzen, Schwellung oder verstärkte Pulsation bei Druckausübung; der Ausschluss struktureller Ursachen des Schmerzes an der A. carotis; Selbstlimitierung in unter 14 Tagen; Einseitigkeit des Schmerzes mit möglicher Ausstrahlung zum Kopf hin“ [6].

Diese Kriterien wurden allerdings 1994 von Biousse et al. [7] hinterfragt und als weder spezifisch noch sensitiv genug bewertet, was zum Ausschluss der idiopathischen Karotidynie aus dem neu aufgelegten IHS Katalog im Jahr 2004 führte [8].

Im Laufe der 2000er Jahre wurden allerdings Fallberichte publiziert, die mit der idiopathischen Karotidynie einhergehende, morphologische Veränderungen der A. carotis beschrieben [9-11]. Hierbei konnten eindeutig strukturelle, entzündlich imponierende Veränderungen der Tunica adventitia der A. carotis mit der idiopathischen Karotidynie in Zusammenhang gebracht werden. So wurde 2017 von Lecler et al. [12] erstmals eine eigene Entität postuliert, das sogenannte „TIPIC-Syndrom“, welches sich laut den Autoren durch die folgenden vier klinisch-radiologischen Hauptkriterien definieren lässt:

„Schmerzen im Bereich der A. carotis, die zum Kopf hin ausstrahlen können, aber nicht müssen; ein exzentrisch imponierendes, perivaskuläres Infiltrat in der Bildgebung; der Ausschluss anderer vaskulärer und nicht vaskulärer Diagnosen mittels Bildgebung; entweder spontane oder mittels nicht steroidaler Antirheumatika (NSAR) induzierte Besserung der Symptomatik innerhalb von 14 Tagen“ [12].

Hier wurden die in dem Katalog der IHS von 1988 festgelegten Kriterien insofern überarbeitet, als dass eine definierte, strukturelle Veränderung, nämlich das exzentrische Infiltrat rund um das Gefäß, maßgeblich zur Diagnose beiträgt.

9.2 Epidemiologie

9.2.1 Prävalenz und Inzidenz

Das TIPIC-Syndrom ist eine seltene Erkrankung. In der wissenschaftlichen Beschreibung mit dem bisher größten Stichprobenumfang durch Lecler et al. wurde aus 654 Patient*innen, die mit akuten Halsschmerzen in eine der teilnehmenden Kliniken gekommen waren, bei 18 Patient*innen ein TIPIC-Syndrom als Ursache der Symptome identifiziert. Dies lässt auf eine Prävalenz von 2,8% in der stark vorselektierten Population von Patient*innen mit akutem Halsschmerz zurückrechnen [12].

Bei der retrospektiven Analyse von Patient*innendaten fand C.R. Cannon 1994 heraus, dass er in den 11 Jahren von 1981 bis 1992 in seiner fachärztlichen Praxis für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, welche eine ungefähre Patient*innenfrequenz von 1500 pro Jahr aufwies, 25 Patient*innen mit idiopathischer Karotidynie betreut hatte [13]. Auf die Allgemeinbevölkerung bezogene Prävalenzdaten lassen sich bislang nicht finden.

9.2.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede und Altersverteilung

Die Geschlechterverteilung wird in den meisten Fallserien mit leichter bis starker Tendenz zum weiblichen Geschlecht hin angegeben, wobei bei Lecler et al. beispielsweise eine Verteilung von 1,5:1 weiblich zu männlich beobachtet wurde, diese aber an anderer Stelle auch mit 4:1 angegeben wird [4, 12-17]. Unter 8 von

Orfei et. al beschriebenen Fällen waren 4 weibliche und 4 männliche Patient*innen [18].

Der Häufigkeitsgipfel des TIPIC-Syndroms scheint zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr zu liegen. Hierauf deuten alle oben genannten Fallserien und deren Patient*innenkollektive. Es zeigt sich allerdings eine große Streubreite, d.h. auch 20- bis 30-Jährige oder Jugendliche können ein solches Syndrom entwickeln, ebenso wie 70- bis 80-Jährige. Dies wurde an einem Fall eines 10-Jährigen oder einer Fallreihe bei älteren Patient*innen beschrieben [14, 17].

9.2.3 Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für die Entwicklung eines TIPIC-Syndroms konnten das Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren in 47%, im Besonderen das Rauchen, und eine autoimmunologische Anamnese in 17% identifiziert werden. Zudem wurde beobachtet, dass die TIPIC-Symptomatik oft gemeinsam mit einer Verschlechterung bzw. einem Schub der Autoimmunerkrankung einherging. Eine virale Anamnese war nur in 4% der von Lecler et al. Untersuchten zu erheben, ein rezentes zervikales Trauma nur bei einem Patienten [12].

9.3 Ätiologie

9.3.1 Pathogenese

9.3.1.1 *Entzündung unbekanntem Ursprungs*

Das histologische Bild (siehe 9.5.3) lässt die Vermutung zu, dass es sich beim TIPIC-Syndrom um ein lokal entzündliches Geschehen handelt, was durch charakteristische Ergebnisse der Bildgebung wie US und MRT unterstützt wird [19, 20]. In ihrer Fallanalyse von 2019 konnten Coudray et al. [21] mittels Ultraschall in der Dopplersonographie die entzündlich imponierende Neovaskularisierung im Infiltrat rund um die A. carotis direkt beobachten. Auch 18F-FDG PET- und CT-Befunde legen nahe, dass es sich beim TIPIC-Syndrom um eine eigenständige, entzündliche Entität handelt. Die konkrete Pathogenese dieses lokoregionären Prozesses ist noch nicht geklärt, weshalb man auch von der „idiopathischen“ Karotidynie spricht [10].

9.3.1.2 *Entstehung der Schmerzen*

Die Entstehung der Schmerzen scheint durch die Ausdehnung des lokalen Prozesses um die A. carotis selbst und der so entstandenen Reizung der umliegenden Nervenfasern bedingt zu sein. Hier konnte Fay mittels elektrischer Stimulation der Nervenendigungen des Plexus caroticus die typischen Schmerzen und auch die häufig beobachtete Ausstrahlung in Bereiche des Halses und des Gesichts verlässlich reproduzieren [1, 22].

9.3.2 *Ätiologische Hypothesen*

Hinweise auf die Ätiologie des TIPIC-Syndroms aus Fallserien und – beschreibungen gibt es einige, die aber in unterschiedliche Richtungen weisen. Ob es sich um einen autoimmunen Prozess handelt, ob ein Zusammenhang mit bestimmten Pharmaka besteht oder ob eine postinfektiöse Genese eine Rolle spielt, kann aktuell nicht sicher bewiesen werden [23].

9.3.2.1 *Autoimmuner Prozess*

Ein gehäuftes Auftreten gemeinsam mit autoimmunen bzw. rheumatologischen Erkrankungen und eine zeitliche Koinzidenz des TIPIC-Syndroms sowie dessen Rezidive mit Schüben von gesteigerter autoimmuner Krankheitsaktivität suggerieren eine autoimmune Entstehung. Es wurden eine rheumatoide Arthritis, ein systemischer Lupus Erythematoses, ein Anti-Phospholipid-Syndrom, eine ankylosierende Spondylitis, oder auch ein Mb. Basedow und ein Mb. Hashimoto als begleitende Autoimmunerkrankungen beschrieben [9, 12, 24].

9.3.2.2 *Postinfektiös-virale Hypothese*

Für eine postinfektiös-virale Ätiologie des Entzündungsprozesses sprechen mehrere Faktoren. Zum einen kann in vielen Fallberichten eine positive Anamnese auf „Erkältung“ oder „Infekt der oberen Atemwege“ gefunden werden und selbst bei leerer Anamnese konnten in der MRT bei einem Fall Zeichen einer chronischen Sinusitis identifiziert werden [3, 24-28]. Zum anderen zeigen sich laut Roseman an einigen Patient*innen Befunde, die mit viralen Infekten vergesellschaftet sind: beispielsweise ein pharyngeales Erythem, eine verstopfte Nase oder ein Erkältungsgefühl [3]. Zudem sprechen auch die Dauer und Selbstlimitierung der

Symptomatik für einen viral-infektiösen Zusammenhang [17]. Daten dazu, welche Erreger tatsächlich mit der Entstehung eines TIPIC-Syndroms assoziiert sind, fehlen bislang. Comacchio et al. [25] untersuchten in ihrer Publikation einen Patienten mit Fay-Syndrom auf eine Vielzahl an systemischen (Virus-)Infektionen und zusätzlich mittels nasopharyngealer Kultur auf das Vorhandensein pathogener respiratorischer Viren. Weder IgM für EBV, VZV, HIV 1 und 2, sowie das Mumps-Virus waren positiv, noch konnte eine akute Infektion mit HBV oder HCV nachgewiesen werden. In der Kultur wurden Adenoviren, Influenza- und Para-Influenzaviren ebenso wenig nachgewiesen wie ein RSV oder ein Metapneumovirus.

SARS-CoV2, ein respiratorisches Virus, das erwiesenermaßen eine entzündliche Reaktion an Endothelzellen auslösen und über Angiotensin-konvertierendes-Enzym-Rezeptoren, die am Glomus caroticum exprimiert werden, ins Gewebe eindringen kann, wurde in einem aktuellen Fallbericht mit einem TIPIC-Fall in Zusammenhang gebracht. Ein Monat vor Auftreten der TIPIC-Symptomatik hatte der Betroffene eine milde, symptomatische COVID-19-Erkrankung durchgemacht und war bei seiner Vorstellung zur Abklärung der TIPIC-Symptomatik immer noch Polymerase-Kettenreaktion(PCR)-basiert positiv auf das SARS-CoV2 getestet worden [29, 30].

9.3.2.3 Vasomotorische Hypothese

Andere Fallberichte wiesen wiederum gehäuft eine positive (Familien-)Anamnese für Migräne auf, was eine vasomotorische Komponente an der Entstehung des Schmerzsyndroms bzw. zumindest einen Zusammenhang zwischen den beiden Syndromen möglich erscheinen lässt. Es konnte auch gezeigt werden, dass Episoden einer idiopathischen Karotidynie häufiger in Situationen von gesteigertem Stress, Anspannung oder Erschöpfung, aber auch in Situationen der Entspannung nach länger andauernder Anspannung auftreten, vergleichbar mit jenen einer Migräne, was eine solche Komponente in der Pathogenese suggeriert. Bei der palpatorischen Untersuchung von 74 Patient*innen mit vasomotorischen Kopfschmerzen konnten Raskin et al. [16] auch zeigen, dass 38 davon eine weicher imponierende A. carotis aufwiesen. Das ist ein Befund, der bei 100 untersuchten Kontrollfällen mit anderen neurologischen Problemen, ausgenommen vasomotorische Kopfschmerzen, nicht reproduzierbar war. Zudem scheint die

idiopathische Karotidynie auf Therapeutika, mit denen eine Migräne typischerweise behandelt wird, bzw. auch auf medikamentöse Migräneprophylaxe mit einer Verbesserung der Schmerzsymptomatik zu reagieren [5, 31, 32]. Bei Jabre et al. [33] wurde zudem eine durch Fluoxetin und Citalopram induzierte Karotidynie gemeinsam mit einer ausgeprägten Migräne-Anamnese beschrieben.

9.3.2.4 Chemotherapeutika und G-CSF

Es lassen sich einige Publikationen finden, in denen ein aktuelles Chemotherapieregime und eine Applikation von G-CSF im direkten zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten einer Karotidynie als Symptom gesehen wurden. Interessanterweise entsprechen 2 Fälle nicht einer Karotidynie im Sinne eines TIPIC-Syndroms, sondern diese zeigen Karotidynie-Beschwerden in Kombination mit weiteren Symptomen und auch Befunden aus der Bildgebung, die mit einer Großgefäßvaskulitis vereinbar waren [34, 35]. Weitere 4 Fälle entsprechen im Beschwerdebild und Verlauf einer Karotidynie im Sinne eines TIPIC-Syndroms [36-39]. Alle diese Fälle entwickelten eine Karotidynie nach der Applikation des Taxans Docetaxel und/oder einer G-CSF-Stimulation. Welches der beiden Arzneimittel tatsächlich auslösend wirkt, scheint unklar zu sein. Azar et al. [37] und auch Little et al. [39] beschreiben einen Zusammenhang mit dem Chemotherapeutikum Docetaxel selbst, Corral de la Fuente et al. [34] sehen die G-CSF-Applikation als ursächlich an und Taimen et al. [40] konnten Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang sowohl für G-CSF als auch Docetaxel sehen.

Zudem haben auch Chan et al. [41] in einem mit Gemcitabine und Carboplatin therapierten Patienten eine um die distale ACC lokalisierte, perivaskuläre Entzündung mit Schmerzsymptomatik, die einem TIPIC-Syndrom entsprach, beobachtet. 9 Tage nach dem Absetzen von Gemcitabine ist es hier zu einem Rückgang der Symptome gekommen.

9.3.2.5 Antidepressiva und Zyto-/Chemokine

Eine Fallstudie aus 2009 stellte einen Patienten vor, der in mehrfach wiederholten Provokationsversuchen eine verlässlich reproduzierbare Karotidynie beklagte, die dosisabhängig auf die Einnahme des SSRI Fluoxetin (und in einem weiteren Versuch auch auf Citalopram) zurückführbar war. Die Autoren vermuten den

Zusammenhang in der durch Kubera et al. [42] beschriebenen Beeinflussung der Zytokin-Produktion von Antidepressiva. Hier kann es durch eine gesteigerte serotonerge Neurotransmission zur Beeinflussung der Aktivität von Immunzellen bzw. einer Immunreaktion gekommen sein, welche für die beobachtete Karotidynie verantwortlich war [33].

Untersuchungen zum konkreten Zusammenhang von Chemokinen und Zytokinen mit dem TIPIIC-Syndrom finden sich nicht in der Literatur. Es wurde aber diskutiert, ob die Zytokin-Niveaus im peripheren Blut zur Bestimmung der Krankheitsaktivität bei Takayasu Arteriitis geeignet sind, welche sich ebenfalls mit einer Karotidynie äußern kann [43].

9.3.2.6 Höhenexposition

In einem Bericht über das Auftreten einer idiopathischen Karotidynie im Zuge von Höhengaufenthalten bei 2 Patient*innen postulieren Parra et al. [44] einen möglichen Zusammenhang von hypoxisch induziert verändertem, zerebralem Blutfluss sowie einer endothelialen Dysfunktion während dem Aufenthalt in extremen Höhenlagen und dem Auftreten der Erkrankung.

9.3.2.7 Latente Infektionen mit Mycobacterium tuberculosis

In 2 Fallberichten wird eine Infektion mit dem Mycobacterium tuberculosis mit einer Karotidynie bzw. den entsprechenden radiologischen Veränderungen entlang der Halsgefäße in Verbindung gebracht. Cassone et al. [45] vermuten, dass eine latente Infektion mit dem Mycobakterium einen immun-medierten Prozess verursacht, der zur lokalen Entzündung führt, und Adamo et al. [46] beschreiben einen Fall, bei dem es neben einer 2 Jahre bestehenden und kaum auf Analgetika ansprechenden Karotidynie und einer Wandverdickung der ACI sowie entlang der Bifurkation auch zu einer leichten Vergrößerung und Inhomogenisierung umliegender Lymphknoten gekommen war. Es wurde eine latente Lymphknotentuberkulose nachgewiesen und nach entsprechender Therapie konnte die Schmerztherapie langsam reduziert werden.

9.4 Symptomatik

Das TIPIC-Syndrom zeichnet sich hauptsächlich durch einen einseitigen, auf Druck auslösbaren Schmerz in der Gegend der Bifurkation der A. carotis aus. Die Schmerzen können auch durch den Schluckakt oder durch Husten verstärkt werden. Überwiegend beginnen die Beschwerden als akute, meist ziehende Schmerzen im Hals, mit denen eine Schwellung der betroffenen Region einhergehen kann [25].

Fieber konnte bei Lecler et. al. beobachtet werden, scheint allerdings nur in Ausnahmefällen bzw. ohne Zusammenhang mit dem TIPIC-Syndrom aufzutreten. Bei ihrem Literatur-Review 2011 konnten Stanbro et al. [47] nämlich keine systemischen Zeichen wie Fieber, Müdigkeit, Mattigkeit oder Abgeschlagenheit bei den evaluierten Fällen finden [12].

Die Dauer der Schmerzen kann variieren. Von unkomplizierten Verläufen mit einer Dauer von unter 14 Tagen bis 3 Wochen, bis hin zu protrahierten, chronischen oder rezidivierenden Fällen werden unterschiedliche Verläufe beobachtet, wobei die selbstlimitierte Symptomatik mit einer Besserung innerhalb von 14 Tagen deutlich überwiegt [18, 31, 48-51].

Ein ipsilaterales Ausstrahlen des Schmerzes in die Kieferregion, zur Wange, zur Schläfe oder bis zum Ohr und zur Orbitalregion wurde ebenso beschrieben [18].

In wenigen Fällen kommt es begleitend zu neurologischen Symptomen, wie vertikalen Doppelbildern oder einer vorübergehenden Benommenheit bis zu kurzzeitigem Bewusstseinsverlust. Ipsilaterale periphere Lähmungen des N. Facialis oder N. Oculomotorius und auch eine kontralaterale zervikale Dysästhesie wurden beschrieben, welche alle ohne strukturelles Korrelat in der MRT des Gehirns blieben. Ein Teil der Betroffenen leidet auch unter Migräne [12, 28, 37, 52]. El Nawar et al. [53] haben 2018 eine bilaterale Parästhesie der oberen Extremitäten in Zusammenhang mit einer idiopathischen Karotidynie beobachtet.

Über eine durch das entzündliche Infiltrat gesteigerte Sensitivität der Barorezeptoren des Glomus Caroticum kann es, wie bei einem Patienten von Sato et al. [54] beschrieben, zu relevanten Blutdruckschwankungen nach dem Strecken und/oder Rotieren des Halses kommen. Durch ein starkes Absinken des Blutdrucks kann dann sogar ein Bewusstseinsverlust auftreten.

Zusätzlich zu Beschwerden beim Schlucken wurden Heiserkeit, Verschlucken und Husten bei Nahrungsaufnahme als Begleiterscheinungen beobachtet. Diese Symptome können durch die Beeinträchtigung des N. vagus bzw. des N. laryngeus recurrens erklärt werden, wie in einem Fall eines Pseudotumors der ACC beobachtet wurde [28, 55].

Ein Patient, bei dem Vaskulitiden und andere Differenzialdiagnosen per Bildgebung und Histologie ausgeschlossen worden waren, zeigte begleitend zu den Schmerzen im Hals eine Amaurosis fugax, die sich nach erfolgter Therapie gemeinsam mit den TIPIC-Beschwerden verbesserte [56]. Weitere ophthalmologische Begleitsymptome können das Sehen von schwarzen Flecken bzw. flottierenden, goldenen Linien und retrobulbäre Schmerzen sein, wie Bhowmick beschreibt [14]. In zwei Arbeiten wurde auch eine Rötung der betroffenen Seite des Halses am Trigonum caroticum beobachtet [15, 18].

9.5 Diagnostik

Die Diagnose „TIPIC-Syndrom“ erfolgt klinisch-radiologisch. Zwar sind die klinischen Zeichen „lateralen Halsschmerz“ und „Druckschmerzhaftigkeit bzw. Aufweichung bei Palpation des Trigonum caroticum“ sensitiv, aber nicht spezifisch. Bildgebende und laborchemische Untersuchungen sollten in der Abklärung eines TIPIC-Syndroms zur Anwendung kommen, um weitere Differentialdiagnosen abgrenzen zu können [7]. Im klinischen Alltag stellt die Ultraschalluntersuchung eine schnell verfügbare und auch sehr spezifische Bildgebungsmodalität dar. Hiermit können wichtige Differenzialdiagnosen schnell und effektiv ausgeschlossen und das charakteristische, exzentrische Infiltrat dokumentiert werden, welches häufig als „halbmondförmig“ beschrieben wird [12, 57, 58].

Die MRT, CT und PET-CT werden teilweise zur weiteren Abklärung und in unterschiedlicher Kombination zur Diagnose herangezogen [10, 19].

9.5.1 Bildgebung

9.5.1.1 *Ultraschall*

Die Sonographie stellt primär die Methode der Wahl zur Abklärung eines TIPIC-Syndroms dar. Im B-Bild-Modus zeigt sich typischerweise ein perivaskuläres Infiltrat, das die Tunica adventitia und das umliegende Weichgewebe betrifft. Das

Infiltrat ist zumeist hypoechogen und befindet sich meist dorsolateral gelegen an der distalen ACC, der Bifurkation sowie an der abgehenden, proximalen ACI bzw. nur selten, wie bei Kuhn et al. [59], der ACE.

Eine Lumeneinengung der A. carotis ist nicht bzw. nur gering und ohne hämodynamisch relevanter Stenosierung des Gefäßes ausgeprägt. Eine axiale Ausdehnung des PVI von 4-5mm und eine Längsausdehnung zwischen 15mm und 35mm wurden mehrfach beschrieben und in etwa der Hälfte der Fälle kann ein weicher Intima-Plaque beobachtet werden, weshalb dieser Befund von Lecler et al. auch als Minor-Kriterium zur TIPIC-Diagnose vorgeschlagen wurde. Die FCDS hat ihren Stellenwert vor allem in Hinblick auf den Ausschluss einer Stenose bzw. einer anderen vaskulären Pathologie [12, 57, 59]. Mittels kontrastmittelunterstützter Sonographie (CEUS) lassen sich die Veränderungen rund um das Gefäß ebenfalls detailreich darstellen und in der FCDS kann zudem eine Neovaskularisierung des Infiltrats rund um die A. carotis objektiviert werden [21, 53].

9.5.1.2 Magnetresonanztomographie

Die MRT des Halses und die MRA der supraaortalen Gefäße stellen weitere, sehr spezifische und sensitive Untersuchungsmodalitäten dar. In der MRT mit T1-Gewichtung kann schon vor KM-Applikation das perivaskuläre Infiltrat durch die exzentrische Raumforderung um das Gefäß erkannt werden. Nach KM-Applikation wird dieser Bereich durch starke KM-Anreicherung hyperintens. Mittels nativer, fettgesättigter T1-Darstellung kann man ein Weichgewebsinfiltrat von einer Blutung sicher abgrenzen; letztere würde sich in dieser Darstellung als hyperintenses Areal zeigen [11]. Auch in T2-gewichteter Darstellung kann eine Hyperintensität beobachtet werden, was für das Vorhandensein eines Ödems spricht [57].

Der größte axiale Durchmesser des abnormen Gewebes wurde mittels MRT im Median mit 2mm bis 4,5mm bei Ulus et al. [20] und 7mm bei Burton et al. [60] gemessen und die größte Längsausdehnung entlang des Gefäßes mit 9mm bis 43mm bzw. 30mm angegeben. Um die Integrität des Lumens und aller umliegenden, supraaortalen Gefäße zu bestätigen, was differentialdiagnostisch und therapeutisch hohen Stellenwert hat, wird auch häufig eine MRA durchgeführt. Bei TIPIC-Patient*innen ist diese aber im Regelfall ohne Auffälligkeiten [25].

9.5.1.3 Computertomographie

Die CT und CT-A stellen weitere Möglichkeiten dar, ein TIPIC-Syndrom durch ein amorphes, perivaskuläres Infiltrat entlang der A. carotis zu erkennen. Gleichzeitig können auch die lokalen Lymphknoten auf eine mögliche Begleit-Lymphadenopathie hin beurteilt werden [25]. In einem Fall imponierte die perivaskuläre Masse in der CT als geschichtet. Innen am Lumen zeigte sich eine niedrige Dichte mit ca. 20-35 Hounsfield Einheiten und weiter peripher wurde eine Dichte wie von Bindegewebe mit ca. 50 Hounsfield Einheiten beobachtet [32].

Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung zu Großgefäßvaskulitiden wird auch eine CT-A der Aorta häufig verwendet [24]. Eine CT-Diagnostik wird bei TIPIC-Patient*innen laut Lecler et al. in nur 28% der Fälle durchgeführt. Zum einen ist das wohl auf die Tatsache zurückzuführen, dass, wie Lecler et al. zeigen konnten, mittels US und MRT eine hohe Genauigkeit in der Diagnostik erreicht werden kann. So war bei diesen beiden bildgebenden Modalitäten eine hohe Sensitivität in allen beurteilten Fällen gegeben, bei der CT allerdings konnte ein TIPIC-Syndrom nur in 69% der angefertigten CT festgestellt werden [12]. Zum anderen bietet eine CT nicht den Weichteilkontrast, den die MRT bietet. Dies macht es im Vergleich zur MRT schwieriger, mittels CT einen Prozess in der Gefäßwand (z.B. eine Dissektion mit Thrombose) mit Sicherheit auszuschließen [19]. Hinzu kommen bei der Entscheidungsfindung, ob eine CT oder eine MRT durchgeführt werden soll, auch andere Faktoren, wie Strahlenbelastung und schnelle Verfügbarkeit.

9.5.1.4 Positronen-Emissionstomographie und PET-CT

Die PET und PET-CT werden in der Regel nicht als Standardbildgebung angewendet und sind nur in einigen wenigen Fallberichten beschrieben. Die PET-CT kommt zur Detektion von möglichen neoplastischen und entzündlichen Pathologien zum Einsatz. Das TIPIC-Syndrom zeigt sich in der PET als meist einseitig gesteigerter Glukosemetabolismus an dem Gefäßstrang der betroffenen Halsseite. Ein gesteigerter Glukosestoffwechsel alleine kann sowohl durch entzündliche als auch durch neoplastische Prozesse verursacht sein; eine weitere Unterscheidung lässt sich jedoch nicht treffen. Beim TIPIC-Syndrom können erst durch den selbstlimitierten Krankheitsverlauf, das Ansprechen auf antiinflammatorische Therapeutika und durch weitere Bildgebung bzw. durch das Labor eine Neoplasie sowie Gefäßentzündungen ausgeschlossen werden [61].

Zusätzlich ist im Rahmen der PET eine nicht zu vernachlässigende Strahlenbelastung zu bedenken, die bei der kombinierten Methode der PET-CT eine noch größere ist, als bei CT oder PET alleine [62]. Alleinstehend haben die PET bzw. PET-CT in der Diagnostik des TIPIC-Syndroms folglich einen geringeren Stellenwert. Sie werden insbesondere bei unklaren Fällen unterstützend zur Abgrenzung gegenüber möglichen Differentialdiagnosen eingesetzt.

9.5.2 Labordiagnostik

Die Abnahme von Laborparametern ist zwar unerlässlich, bringt in den meisten Fällen aber keine spezifischen Ergebnisse. Es zeigen sich kaum Auffälligkeiten im Routinelabor von TIPIC-Patient*innen. Die systemischen Entzündungsparameter wie CRP und BSG sind nur in wenigen Fällen erhöht; bei Lecler et al. wurden beispielsweise bei 6% der Patient*innen entweder erhöhte CRP- oder BSG-Werte festgestellt, wobei die Leukozytenzahl nicht erhöht war [12, 63, 64].

Stanbro et al. empfehlen bei Patient*innen mit TIPIC-Syndrom ein Routine-Labor bestehend aus Blutbild und Differentialblutbild, CRP und BSG, ein umfassendes Stoffwechsellabor inklusive Fettstoffwechsel, sowie die Miterfassung des TSH-Wertes [47]. Weitere Parameter wie Serum Amyloid A (SAA) und sICAM-1 sind äußerst sensitiv auf entzündliche Prozesse und wurden bei Karotidynie-Patient*innen leicht erhöht beschrieben [65, 66]. Sie werden aber aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, dem dadurch wenig alltäglichen Umgang mit diesen Werten im Kontext der Erkrankung und der geringen Spezifität kaum verwendet. Comacchio et al. fanden bei einer Patientin einen erhöhten SAA- sowie D-Dimer-Wert [25].

Ein immunologisches bzw. rheumatologisches Labor in Hinblick auf die Differentialdiagnosen Vaskulitis oder autoimmune bzw. rheumatologische Erkrankungen mit ANCA, ANA und ENA, sowie dem Rheumafaktor wird häufig angeordnet, bleibt aber in der Regel ohne Auffälligkeiten [31, 67, 68].

9.5.3 Histologische Charakteristika

Aufgrund der Benignität und häufigen Selbstlimitierung des TIPIC-Syndroms werden im Regelfall keine bioptischen Proben des Infiltrats um die A. carotis gewonnen. Dies erschwert eine genaue pathologische Einordnung und das

Verständnis der Ätiologie des Syndroms. Histologische Untersuchungen beschränken sich bisher auf vereinzelte Fallberichte.

In einem von Upton et al. [69] entnommenen und untersuchten Präparat zeigte sich eine in erster Linie chronisch aktive Entzündungsreaktion, die aus Fibroblasten- und Gefäßproliferation in einem fibrös-myxoiden Stroma und einem hauptsächlich lymphozytären Infiltrat bestand. Die Endothelzellen in den neugebildeten kleinen Gefäßen zeigten sich besonders prominent. Histologisch konnte das Infiltrat auch zweifelsfrei von dem einer vaskulitischen Beteiligung der Tunica adventitia unterschieden werden.

Ein weiterer Fall wurde 2007 durch Farage et al. [70] histologisch untersucht, bei dem ein idiopathischer, inflammatorischer Pseudotumor der A. carotis ursächlich für die Karotidynie war. In der Histologie fand sich eine unspezifische, chronische Entzündungsreaktion mit Lymphozyten und Plasmazellen. Es konnten keine Hinweise auf eine Vaskulitis, granulomatöse Veränderungen oder eine Neoplasie in dem fibrös-adipösen Gewebe gefunden werden.

2012 fanden Matsubara et al. [56] bei einer Karotidynie mitsamt thrombotischer Stenose der ACI „idiopathische entzündliche Veränderungen“ als Ursache für ein perivaskuläres Infiltrat der proximalen ACI. Vaskulitische oder neoplastische Veränderungen wurden wiederum ausgeschlossen.

9.5.4 Differentialdiagnosen

Ein akut auftretender, einseitiger Schmerz im Hals kann viele Ursachen haben. Die möglichen Ursachen hierfür gilt es bei der Beurteilung von Patient*innen zu beachten und zu unterscheiden, um eine gezielte Therapie einleiten zu können. Es ist also essenziell, das breite Spektrum möglicher Differentialdiagnosen zu kennen; von häufigen Erkrankungen, die allgemeinmedizinisch diagnostiziert und behandelt werden können, bis hin zu seltenen Pathologien, die spezieller angiologischer und HNO-ärztlicher Fachkenntnisse bedürfen [10, 13].

Häufige Ursachen für einseitige Halsschmerzen können muskuloskelettaler Natur sein. Muskelschmerzen im Hals können nach übermäßiger physischer Aktivität, durch chronische Fehlbelastung oder nach Trauma im Zuge von Unfällen oder Stürzen auftreten. Degenerative Pathologien gemeinsam mit Radikulopathien, aber auch Diskopathien der HWS können ebenso verantwortlich sein [71].

Weitere häufige Ursachen lokalisierter Halsschmerzen stellen verschiedene HNO-ärztliche Erkrankungen dar, hierunter Pharyngitiden und Otitiden, auch peritonsilläre Abszesse, eine Sialadenitis oder Kieferpathologien [47, 52]. Diese entzündlichen Differentialdiagnosen zeigen meist ausgeprägte klinische Zeichen einer Entzündung, wie Rötung, Schwellung, oder ein Exsudat und deren Diagnostik kann auch über das Labor und mikrobiologische Kulturen unterstützt werden [72]. Eine Differentialdiagnose von praktischer Bedeutung ist die infektiöse Lymphadenopathie, welche durch vergrößerte und schmerzhaft Lymphknoten in der klinischen Untersuchung ein dem TIPIC-Syndrom ähnliches Bild bieten kann [73]. Ebenso können weitere HNO-Pathologien eine ähnliche Symptomatik bieten: maligne Neoplasien von Hals und Nacken, wie ein Nasopharyngealkarzinom oder Burkitt-Lymphom, welche mittels Anamnese, klinischer Untersuchung und Biopsie differenziert werden, eine sich mit Karotidynie manifestierende Sarkoidose oder das Eagle-Syndrom, bei dem ein zu langer Prozessus styloideus ursächlich ist [74-78]. Aus dem Spektrum angiologischer Erkrankungen können sich ebenfalls einige mit einer „Karotidynie“ oder zumindest einem seitlichen Halsschmerz und/oder (ausstrahlenden) Kopfschmerzen äußern: Großgefäßvaskulitiden, wie eine Takayasu-Arteriitis oder eine Riesenzellarteriitis, sind potenziell bedrohliche Differentialdiagnosen des vaskulären Halsschmerzes [79, 80]. Jene Vaskulitiden unterscheiden sich vom TIPIC-Syndrom in erster Linie durch begleitende Allgemeinsymptome, den Befall weiterer Gefäßabschnitte im gesamten Körper und durch ischämische Beschwerden, die durch die Einengung der Gefäßlumina in den nachgeschalteten Versorgungsgebieten entstehen können. Zusätzlich finden sich in bildgebenden Untersuchungen weitere pathologische Befunde und es zeigen sich normalerweise laborchemische Veränderungen [81]. Weitere angiologische Differentialdiagnosen stellen eine Dissektion der Gefäßwand, ein Aneurysma der A. carotis oder auch ein thrombotischer Verschluss der A. carotis bzw. der V. jugularis dar. Auch sie gehen mit möglicherweise schweren Komplikationen einher, weshalb es diese Erkrankungen auszuschließen gilt. Eine Ultraschalluntersuchung der Halsgefäße kann hierbei wesentlich zur Unterscheidung beitragen [82, 83]. Schließlich kann sich auch eine Thyreoiditis mit einem ähnlichen klinischen Bild manifestieren, weshalb diese auch mittels Bildgebung und Labordiagnostik (TSH) ausgeschlossen werden sollte [2].

9.6 Therapie

Die Therapie des TIPIC-Syndroms betreffend gibt es aktuell keinen konkreten Konsens; es wird ein uneinheitlicher, meist schlicht symptomatischer Ansatz verfolgt. Insgesamt wurden bei Lecler et al. aber 72% der TIPIC-Patient*innen mit NSAR behandelt, was die Bevorzugung dieser Wirkstoffe vor allen weiteren Therapeutika zum aktuellen Zeitpunkt anschaulich illustriert [12, 64].

9.6.1 NSAR

In der (Primär-)Therapie des TIPIC-Syndroms werden seit langem NSAR mit unterschiedlicher Präferenz zu kurzwirksamen, z.B. Ibuprofen, bzw. länger wirksamen, wie Indometacin, eingesetzt. Orfei et al. [18] hatten sowohl für Flurbiprofen, als auch für Indometacin eine gute Effektivität beobachtet [31, 51, 60]. Allerdings beschreiben Takamura et al. [31] einen Fall, in dem eine Therapie mit 60mg Loxoprofen dreimal täglich erfolglos blieb und auch unter den Patient*innen von Stanbro et al. findet sich ein Fall, in dem die NSAR-Therapie versagte und das alternativ eingesetzte Ximelagatran schließlich zur Symptomlinderung beitrug [47]. Die in der Literatur angewandten Dosierungen von NSAR -abhängig von dem verwendeten Wirkstoff- unterscheiden sich oft stark. Für Ibuprofen lässt sich die konstanteste Dosierung mit einer Gabe von 400mg alle 6 Stunden bzw. 4-mal pro Tag finden. Diese Dosierung findet sich in 4 Arbeiten; bei Forwith et al. [84] wurden mit dieser Dosierung 18 von 25 Patient*innen erfolgreich behandelt [13, 49, 85]. Comacchio et al. verwendeten primär eine Ibuprofen Dosierung von 100mg pro Tag und auch hier stellte sich nach 2 Wochen eine deutliche Verbesserung der Symptome ein [25]. Naproxen wurde mit 500mg alle 8 Stunden bei 2 Patient*innen von Parra et al. erfolgreich eingesetzt; eine effektive Dosis für Indometacin und Flurbiprofen waren respektive 150mg/24h bzw. 300mg/24h und Diclofenac erreichte mit 100mg/24h eine Symptomlinderung [18, 44, 58].

9.6.2 Kortikosteroide

Sollte durch eine NSAR-Therapie keine Besserung der Beschwerden erreicht werden, wird eine kurze, niedrig dosierte Gabe oraler Glukokortikoide empfohlen, um dem Entzündungsprozess entgegenzuwirken. Eine Steroidtherapie war bei Lecler et al. in 6% der TIPIC-Fälle eingesetzt worden [12, 13].

Die Anfangsdosen an Kortikosteroiden, im Speziellen des am häufigsten verwendeten Prednisolon, aus 12 Untersuchungen zum TIPIIC-Syndrom bzw. der idiopathischen Karotidynie sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Es wird evident, dass eine uneinheitliche Dosierung von Glukokortikoiden zur Linderung des TIPIIC-Syndroms Einsatz findet.

Die tatsächlich verwendeten Wirkstoffe aus der Klasse der Glukokortikoide scheinen sich in Bezug auf das Therapieergebnis nicht relevant zu unterscheiden. Chiossone et al. [27] beschreiben an 40 therapierten Patient*innen eine zufriedenstellende Effektivität sowohl von Prednisolon, als auch Triamcinolon und Dexamethason.

Studie: Autoren; Jahr [Quelle]	Anfangsdosis Prednisolon in mg/24h
Da Rocha et al.; 2009 [86]	80
Hafner et al.; 2014 [10]	75
Adamo et al.; 2017 [46]	70
Little et al.; 2017 [39]	60
Del Conde et al.; 2016 [87]	60
Azar et al.; 2012 [37]	60
Woo et al.; 2008 [26]	60
Felt H.; 1982 [88]	40
Yamaguchi et al.; 2018 [89]	30
Inatomi et al.; 2014 [90]	30
Syms et al.; 1997 [85]	20-30
Chiossone et al.; 1973 [27]	10

Tabelle 1 Initiale Dosierung von Prednisolon im Vergleich

9.6.3 Paracetamol

Paracetamol wird selten zur Schmerzlinderung eingesetzt und hatte nur in einem Fall in Kombination mit Ibuprofen einen Effekt. In 4 weiteren Fallberichten, wo primär Paracetamol alleine zur Behandlung eingesetzt wurde, konnte dadurch keine Besserung der Symptome herbeigeführt werden und wie bei Van der Bogt et al. [91] und Parra et al. wurde erst nach Umstellung auf NSAR eine Linderung der Schmerzen erreicht [44, 48, 53, 59].

9.6.4 Weitere Therapie

Zusätzlich bzw. in TIPIC-Fällen, die mit einer ausgeprägten Migräne-Anamnese einhergehen, wird auch Pharmaka zur prophylaktischen und akuten Migränebehandlung wie Nortriptylin, Propranolol oder Ergotaminen eine Wirksamkeit gegen die Symptome zugeschrieben. Modernere Migränemedikation wurde bisher nur in einem Fallbericht aus 2003 sowie einem aus 2015 evaluiert. In diesen konnte eine idiopathische Karotidynie mit Almotriptan bzw. Zolmitriptan effektiv behandelt werden [9, 18, 85, 92].

Ulus et al. fanden 2020 in ihrem Patient*innenkollektiv mitunter Hinweise auf eine Verbesserung der Symptomatik unter einer Statin-Therapie. 4 Patient*innen hatten durch eine Statin-Therapie eine klinische Remission erfahren und 3 dieser Patient*innen zeigten gleichsam eine Regression im Ultraschall diagnostizierter Plaques der Gefäßwand. Die Autoren geben mitunter beschriebene antiinflammatorische Effekte einer intensivierten Statin-Therapie als mögliche Ursache dieser Ergebnisse an und bezeichnen diese als vielversprechenden Ansatz zur TIPIC-Therapie. Weiterführende Literatur zur Rolle von Statinen in der Therapie des TIPIC-Syndroms lässt sich aktuell aber nicht finden [20].

Stanbro et al. beschreiben auch eine effektive Therapie mit Benzodiazepinen, wobei keine konkreten Wirkstoffe oder Dosierungen genannt werden [47].

10 Methodik

Diese Diplomarbeit erfasst und analysiert epidemiologische, klinische und therapeutische Daten von Patient*innen mit idiopathischer Karotidynie bzw. TIPIC-Syndrom. Die erhobenen Daten werden anschließend in Zusammenschau mit der aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Literatur zu dieser Erkrankung diskutiert.

10.1.1 Datenerhebung und Suchauftrag

Zur Datenerhebung wurde nach Erhalt des positiven Urteils der Ethikkommission (EK-Nummer 32-468 ex 19/20) der Medizinischen Universität Graz die Erstellung einer Patient*innenliste in Auftrag gegeben. Die Patient*innen mussten innerhalb des Zeitraums von Jänner 2001 bis Mai 2020 die Diagnosen ‚idiopathische Karotidynie‘ bzw. ‚TIPIC-Syndrom‘ aufweisen und an den Universitätskliniken für Angiologie bzw. Neurologie in Graz behandelt worden sein, um in den Suchauftrag eingeschlossen zu werden.

Der endgültige Suchauftrag wurde mittels der ICD-10 Kodierungen „I77.6: Arteriitis, nicht näher bezeichnet“, „I77.8: Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Arterien und Arteriolen“ und „G90.0: Idiopathische periphere autonome Neuropathie“ sowie mit der Freitextsuche „TIPIC-Syndrom“, „Carotidynie“ und „Karotidynie“ durchgeführt und ergab eine initiale Liste von insgesamt 536 Patient*innen. Nach Durchsicht aller 536 Patient*innen auf das tatsächliche Vorhandensein einer idiopathischen Karotidynie bzw. eines TIPIC-Syndroms und nach zusätzlicher abteilungsinterner Recherche konnten schließlich 11 Patient*innen für die retrospektive Datenanalyse eingeschlossen werden, bei denen tatsächlich ein TIPIC-Syndrom bzw. eine idiopathische Karotidynie diagnostiziert worden war. Im Vorfeld der Suchanfrage wurde von einer Patient*innenzahl von 15 bis 30 ausgegangen.

Hierauf erfolgte im März 2021 über das MEDOCS Dokumentationssystem der KAGES die retrospektive Erhebung von 698 Parametern aus den folgenden Kategorien:

- Biometrische Daten

- Kardiovaskuläres Risikoprofil
- Symptomatik und Vorgeschichte
- Physikalischer Status
- Daten durchgeführter vaskulärer Bildgebungen
- Daten durchgeführter Laborparameter
- Daten durchgeführter Therapieoptionen
- Krankheitsverlauf inklusive Auftreten eines Rezidivs
- Entwicklung vaskulärer Komplikationen oder Tod

Der Großteil der Daten konnte aus Arztbriefen, ärztlichen Berichten mitsamt anamnestischer und Untersuchungsdokumentationen, der Pflegedokumentation und radiologischen Befundschreiben erhoben werden. Einige Informationen fanden sich über Notizen im Dekurs oder digitalisierte und archivierte, auswertige Dokumente. Weiters wurden über das PACS-Bilddokumentationssystem gespeicherte Bilder der durchgeführten Sonographien, CT und MRT gesichtet, um radiomorphologische Daten zu erheben.

10.2 Parameter

Es wurden sowohl qualitative als auch quantitative Parameter erhoben. Einige Parameter wurden im Verlauf der klinischen Kontrollen mehrfach und in Intervallen, andere auch bei Auftreten eines Rezidivs erfasst.

Die Auswahl der Parameter wurde nach klinisch relevanten Faktoren für Diagnose, Therapie und Genesung sowie den Verlauf der Erkrankung getroffen. Es fanden auch Parameter zur Differenzierung zwischen anderen angiologisch-rheumatologischen Erkrankungen und dem TIPIC-Syndrom Eingang in die Untersuchung.

In der Literatur beschriebene, dem Auftreten der Symptomatik vorausgehende Umstände wurden in die Datenerfassung eingebunden. Beispielsweise wurde ein dem TIPIC-Syndrom vorangegangener Infekt der oberen Atemwege als Parameter aufgenommen, da sich hierzu einige Vorbeschreibungen fanden [3, 17, 25-27, 45, 52].

Für die vollständige Auflistung aller erhobenen Parameter siehe den Anhang 14.1.

10.2.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Um kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren Zusammenhang mit dem TIPIC-Syndrom in der Datenerhebung zu implementieren, wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Geschlecht, systolische Blutdruckwerte, Anamnese hinsichtlich Zigarettenrauchen und dem Serumcholesterinspiegel in die Liste der Parameter aufgenommen. Diese Parameter finden international im Zuge des SCORE Projektes als kardiovaskuläre Risikoschätzer Verwendung und wurden sowohl numerisch anhand der konkreten (Labor-)Werte bzw. Packungsjahre (PJ) bei positiver Raucheranamnese, als auch qualitativ im Sinne diagnostizierter Hypertonie, Hyper- bzw. Dyslipidämie und dem Raucherstatus aufgezeichnet [93]. Zudem wurde das Vorhandensein anderer Erkrankungen, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden sind, erhoben, wie ein Diabetes Mellitus, eine Vorhofflimmerarrhythmie oder eine bekannte chronische Niereninsuffizienz inklusive deren Stadien nach der „KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline“ [94]. Daten bezüglich einer bekannten, einschlägigen Familienanamnese wurden ebenso gesucht.

Eine Auflistung der wichtigsten kardiovaskulären Risikoparameter, die erhoben wurden, zeigt im Folgenden Tabelle 2:

Arterieller Hypertonus vorbekannt	Diabetes vorbekannt
Adipositas vorbekannt	Hyperlipidämie vorbekannt
Hypercholesterinämie vorbekannt	Hypertriglyzeridämie vorbekannt
Familiäres kardiovaskuläres Risiko vorbekannt	Geschlecht
Aktiver Raucher vorbekannt	Exraucher vorbekannt
Alkoholabusus vorbekannt	VHFA vorbekannt
Niereninsuffizienz vorbekannt	

Tabelle 2: Auszug erhobener kardiovaskulärer Risikoparameter

10.2.2 Krankengeschichte

Um die Vorerkrankungen des Patient*innenkollektivs abzubilden, wurden zuerst schwerwiegende und häufig vorkommende Erkrankungen, wie Tumorleiden und

neuropsychiatrische Entitäten -z.B. Demenz oder Depression-, in die Parameterliste aufgenommen.

Hinzu kamen weitere Erkrankungen, welche wichtige Differentialdiagnosen zum TIPIC-Syndrom darstellen, und nach einer rheumatologisch-immunologischen Vorgeschichte sowie der konkreten diesbezüglichen Entität wurde ebenfalls gesucht. Auf das Vorhandensein vorbekannter Kopfschmerzepisoden oder einer Migräne wurde geachtet und neurologisch-vaskuläre Problematiken wie ein Insult oder eine TIA wurden der Liste angefügt.

Parameter, wie eine bekannte Osteoporose und stattgehabte Knochenfrakturen, welchen im Zuge der Beurteilung von Nebenwirkungen einer Therapie mit Glukokortikoiden weitere Bedeutung zukommt, wurden sowohl in Hinblick auf die Vorgeschichte als auch nach der erfolgten TIPIC-Therapie erhoben.

Zusätzlich wurden eine Reihe angiologischer Vorerkrankungen beachtet: von makroangiopathischen, atherosklerotischen Erkrankungen und deren akuten Folgen bis zur Blutungsanamnese; siehe im Detail Tabelle 3Tabelle 3.

Blutung vorbekannt	Blutung Art vorbekannt
KHK vorbekannt	Herzinsuffizienz vorbekannt
pAVK UE vorbekannt	pAVK UE Stadium vorbekannt
pAVK OE vorbekannt	pAVK OE Stadium vorbekannt
NAST vorbekannt	vAVK vorbekannt
Gefäßaneurysma vorbekannt	Gefäßaneurysma Region vorbekannt
Gefäßdissektion Region vorbekannt	Gefäßdissektion vorbekannt
Rheumatol./ (auto)immunol. Erkrankung vorbekannt	Art rheumatol./ (auto)immunol. Erkrankung vorbekannt

Tabelle 3 Erhobene angiologische und (kardio)vaskuläre Anamneseparameter

Zudem erfolgte eine Suche nach Traumata der Halsregion, entsprechende Berichte finden sich vereinzelt [12, 95]. Auch nach zervikalen bzw. HNO-Operationen in der Anamnese wurde gesucht.

10.2.3 Medikamentenanamnese

28 Wirkstoffe und Wirkstoffklassen wurden in Bezug auf pharmakologische Vorbehandlung untersucht. Dokumentiert wurde u.a. eine vorbekannte, zeitnahe (innerhalb eines Monats) Behandlung mit Immunsuppressiva, NSAR, die Blutgerinnung beeinflussenden Medikamenten wie ASS, Vitamin K Antagonisten und DOAKs. Sehr häufig eingesetzte Pharmaka wie Lipidsenker (Statine, PCSK-9-Inhibitoren, Ezetimib), Insulin und andere orale antidiabetische Mittel, PPIs, Antihypertensiva, und Medikamente, die den Kalziumstoffwechsel beeinflussen, wurden ebenfalls eingeschlossen. Zudem wurde eine antidepressive pharmakologische Therapie dokumentiert.

10.2.4 Symptomatik und physikalischer Status

Die TIPIC-Symptomatik wurde mittels Abfrage nach einer bestehenden Karotidynie, nach einer Schwellung über der betroffenen Halsregion, einer Seitenzuordnung, einem Parameter „Druckschmerz“ und Freitext zur Dokumentation der Schmerzqualität, wie sie von den Patient*innen angegeben wurde, charakterisiert.

In der Durchsicht der begleitenden Symptomatik bei Erstvorstellung aufgrund von TIPIC-Beschwerden wurden primär systemische Symptome in die Parameterliste mit aufgenommen, beispielsweise Fieber, weitere B-Symptomatik wie Nachtschweiß oder ungewollter Gewichtsverlust sowie Müdigkeit und Mattigkeit. Zusätzlich wurde auf ophthalmologische sowie neurologische Symptome geachtet. Hier zu nennen sind eine Amaurosis fugax, motorische oder sensible Ausfälle sowie das Auftreten gemeinsam mit Synkopen oder einem akuten Verwirrheitszustand. Auch bestehende Kopf- oder Kieferschmerzen wurden erhoben.

Auf ein Zusammenfallen mit Myalgien oder Arthralgien wurde ebenso geprüft wie auf mögliche angiologische Symptome, darunter eine Claudicatio intermittens, Nekrosen und das Vorhandensein eines Subclavian-Steal-Syndroms. In diesem Zusammenhang finden auch fehlende Pulse der Aa. carotis, temporalis, subclavia, brachialis, radialis, ulnaris, femoralis, poplitea, dorsalis pedis und tibialis posterior sowohl links als auch rechts Aufzeichnung, sofern diese in der physikalischen Statuierung auffällig wurden.

Etwaige auskultatorische Stenosegeräusche finden zusätzlich zu systolischen und diastolischen Blutdruckwerten Abbildung in den erhobenen Status-Parametern.

10.2.5 Parameter durchgeführter Bildgebung

Bei allen Patient*innen wurde erhoben, welche Bildgebung der arteriellen Hals- und supraaortalen Gefäße sie initial erhielten. Die Parameter, welche in dieser Form für jede Bildgebungsmodalität aus MRT, CT und Sonographie erhoben wurden, werden in Tabelle 4 zusammengefasst dargestellt.

Pathologisch initial	Befall initial (Gefäßschicht)
Veränderung Dicke initial	Veränderung Länge initial
Stenose initial	Aneurysma initial
Dissektion initial	Halbmondförmige Veränderung initial
Runde Veränderung initial	Gleichzeitige atherosklerot. Veränderungen initial
Verschluss initial	

Tabelle 4 Erhobene Parameter in Sonographie, MRT sowie CT

Als Parameter der PET wurde nur erhoben, ob die Untersuchung ein pathologisches Ergebnis erbrachte und in welcher Körperregion diese Pathologie beschrieben wurde, da eine genaue Quantifizierung bzw. die retrospektive Beurteilung der PET-Bilder nicht möglich war.

10.2.6 Laborwerte

Die initiale Erkrankungsperiode wurde am umfassendsten nach Laborparametern untersucht. Bei Kontrolluntersuchungen wurde die Parameterliste auf einige wenige Verlaufparameter reduziert (Tabelle 5) und bei Wiederauftreten gemeinsam mit einer Leukozytose oder Anämie nach CRP- und BSG-Erhöhung gesucht.

Laborwerte finden beginnend mit dem Blutbild und Differentialblutbild sowie Lipidwerten in der Parameterliste Abbildung. Es wurden entzündungsspezifische Labormarker wie CRP und BSG aufgenommen, ebenso Nieren- und Leberfunktionsparameter. Auch nach Markern zur Abklärung eines ischämischen Geschehens des Myokards sowie einer Herzinsuffizienz wurde gesucht, gleichermaßen wurden Blutgerinnungsparameter und der Wert einer D-Dimer-Bestimmung aufgenommen.

Zusätzlich wurden neben rheumatologischen Markern wie ANA, ENA und Antikörper gegen doppelsträngige DNA auch vorhandene Befunde über eine Plasma-Elektrophorese und für Vaskulitiden charakteristische Laborparameter (p- und c-ANCA) erhoben. Zudem wurde eine grundlegende Schilddrüsendiagnostik eingeschlossen.

Für die umfassende Auflistung aller Laborparameter sei auf den Anhang 14.1 verwiesen.

Leukozytenzahl	Hämoglobin
Thrombozytenzahl	Neutrophile Granulozyten absolut
Monozyten absolut	Lymphozyten absolut
MPV	BSG
CRP	Kreatinin
Glomeruläre Filtrationsrate	GGT
AST	ALT
Fibrinogen	Albumin

Tabelle 5 Bei Kontrolluntersuchungen erhobene Parameter

Die Ergebnisse durchgeführter Harnanalysen wurden im Gesamten quantitativ in die Parameterliste eingegliedert.

10.2.7 Erfolgte Therapie

Die Krankengeschichte wurde weiter nach den getroffenen therapeutischen Entscheidungen und verschriebener Medikation durchsucht. Diese wurde mitsamt Dosierung und der Anzahl der Tage unter medikamentöser Therapie dokumentiert. Wie bei Lecler et al. und Hafner et al., werden zur Therapie des TIPIC-Syndroms vorwiegend NSAR sowie in ausgeprägten Fällen Glukokortikoide verwendet [10, 12]. Um diese Therapieoptionen genauer zu untersuchen, wurden die Initialdosen, Gesamtdosen sowie die Gesamtdauer der Medikation erhoben. Es wurde differenziert zwischen dem Ersteinsatz oder einem Einsatz der jeweiligen Pharmaka bei Rückfall, sowie einer erneuten Therapie mit Glukokortikoiden in der Krankengeschichte nach abgeschlossener Behandlung des TIPIC-Syndroms.

In diesem Zusammenhang wurde in den klinischen Aufzeichnungen auch nach neu aufgetretenen, mit einer Glukokortikoidtherapie assoziierten Nebenwirkungen im

Zeitraum von Therapiebeginn bis März 2021 gesucht. In diesem Kontext waren das Neuauftreten eines arteriellen Hypertonus, einer Adipositas, eines Glaukoms, eines Diabetes Mellitus Typ 2, einer Osteoporose, sowie von Frakturen, eines Magenulkus und einer Depression von Interesse.

10.2.8 Vaskuläre Komplikationen und Tod

Die erhobenen Parameter bezüglich eingetretener vaskulärer Komplikationen nach der Diagnose „TIPIK-Syndrom“ wurden in der Dokumentation des Universitätsklinikums Graz sowie in den zugänglichen Dokumentationen anderer KAGES–Einrichtungen gesucht.

Es wurden stenotische, kardiale und andere vaskuläre Erkrankungen, sowie Nierenfunktionsminderungen und deren Stadien erhoben. Weitere Aufmerksamkeit erhielten stattgehabte Eingriffe zur Revaskularisierung und kardiale, zentralnervöse oder auch periphere thrombotische bzw. embolische Ereignisse im Sinne einer TVT, PAE oder Insult. Aneurysmen, Dissektionen oder Blutungen und deren Lokalisation bzw. der zeitliche Abstand zwischen TIPIK-Diagnose und Auftreten des jeweiligen Ereignisses sowie das Neuauftreten einer Vaskulitis oder Autoimmunerkrankung wurden untersucht.

Das Eintreten eines Todes und der Zeitraum bis zum Versterben wurden ebenso in die Liste aufgenommen, zudem ob dem Tod eine kardiovaskuläre Ursache zugrunde lag oder nicht.

10.3 Analyse

Aufgrund der zu geringen Stichprobengröße wird von einer induktiv statistischen Auswertung abgesehen. Es erfolgt daher eine deskriptive statistische Auswertung der vorhandenen Daten mittels der Lage- und Streuungsmaße. Kategorische Parameter werden als absolute und relative Häufigkeiten, kontinuierliche Parameter als Mittelwert und Standardabweichung oder als Median und Spannweite angegeben.

10.4 Literaturrecherche

Um möglichst die Gesamtheit der vorhandenen Fallberichte und –Serien zum Thema aufzufinden, wurde eine strukturierte Literaturrecherche über die

Suchoberfläche „PubMed“ der amerikanischen Literaturdatenbank „National Library of Medicine“ und via Google Scholar durchgeführt. Zusätzlich wurde in den Quellenverzeichnissen der gefundenen Unterlagen nach weiterer Literatur gesucht. Im Eigenbestand und dem Bestand der Bibliothek der Medizinischen Universität Graz wurde in einschlägigen Fachbüchern zu möglicher Pathophysiologie und Differenzialdiagnosen recherchiert.

Zusätzlich wurden Google als Suchmaschine und die online Version des Nachschlagewerks Pschyrembel gemeinsam mit der online Plattform „Amboss.com“ verwendet, um Informationen zu überprüfen.

Zur Literaturverwaltung wurde das von der Medizinischen Universität Graz zur Verfügung gestellte Programm „EndNote“ herangezogen.

11 Resultate

11.1 Grundeigenschaften des Patient*innenkollektivs

Unter den 11 untersuchten Patient*innen befanden sich 7 Frauen (63,6%) und 4 Männer (36,4%), was ein Verhältnis von 1,75:1 Frauen zu Männern darstellt. Der Altersmedian bei TIPIC-Diagnose lag bei 58 Jahren, wobei das geringste Alter 35 und das höchste 67 Jahre betrug.

Die Körpergröße der Patient*innen lag im Median bei 168cm (min.-max. 150-181cm) und bei einer medianen Masse von 60 Kilogramm (min.-max. 50-82kg) ergab sich im Median ein BMI von 23kg/m² (min.-max. 17-27kg/m²).

Der Zeitraum von der Diagnose bis zum Ende der Beobachtung betrug im Median 29 und im Mittel 44,5 Monate. Eine Person konnte 100 Monate lang nachbeobachtet werden, 5 von 11 Patient*innen konnten mehr als 5 Jahre nachbeobachtet werden, wohingegen 5 von 11 Patient*innen innerhalb der letzten 24 Monate vor dem Abschluss der Datenerfassung erstdiagnostiziert worden waren. In 3 Fällen davon lag die Erstdiagnose kein volles Jahr zurück.

Tabelle 6 fasst die Grundeigenschaften der eingeschlossenen Patient*innen zusammen.

	Patient*innen (n=11)
Alter (Jahre), Median (Min.-Max.)	58 (35-67)
Körpergröße (cm), Median (Min.-Max.)	168 (150-181)
Körpergewicht (kg), Median (Min.-Max.)	60 (50-82)
BMI (kg/m²), Median (Min.-Max.)	23 (17-27)
Nachbeobachtung (Monate), Median (Min.-Max.)	29 (3-100)

Tabelle 6 Grundeigenschaften der Gruppe

11.2 Medizinische Vorgeschichte

11.2.1 Kardiovaskuläres Risikoprofil

Insgesamt 4 von 11 TIPIC-Patient*innen (36,4%) hatten eine arterielle Hypertonie in der Anamnese, wovon 3 unter medikamentöser Behandlung mit zumindest einem antihypertensiven Wirkstoff standen, als die Diagnose „TIPIC-Syndrom“ gestellt wurde. Eine Adipositas konnte bei 3 Personen festgestellt werden und ein Diabetes

Mellitus war bei niemandem dokumentiert worden. 3-mal konnte ein pathologischer Fettstoffwechsel im Sinne einer Hyperlipidämie und/oder Hypercholesterinämie in der Vorgeschichte nachgewiesen werden.

Bei 2 Fällen (18,2%) ließ sich ein erhöhtes familiäres kardiovaskuläres Risiko feststellen, wo in einem Fall sowohl von mütterlicher als auch väterlicher Seite eine kardiovaskuläre Belastung aufschien.

Eine positive Raucheranamnese fand sich ebenfalls bei 2 Personen. Allerdings rauchte zum Zeitpunkt der Diagnose nur eine Person aktiv, die einen Zigarettenkonsum von 15 PJ angab. Im zweiten Fall war schon eine Entwöhnung erreicht worden, hier konnte die Anzahl der PJ retrospektiv nicht erhoben werden.

Eine Nierenfunktionseinschränkung oder VHFA fand sich bei niemandem, ebenso wenig wie eine KHK, Herzinsuffizienz, ein Insult oder eine TIA.

In Tabelle 7 sind die angegebenen Risikofaktoren und deren Häufigkeiten dargestellt:

	Patient*innen (n=11)
Hypertonie, n (%)	4 (36,4)
Adipositas, n (%)	3 (27,3)
Hyperlipidämie, n (%)	2 (18,2)
Hypercholesterinämie, n (%)	2 (18,2)
Familiäres Risiko, n (%)	2 (18,2)
Exraucher, n (%)	1 (9,1)
Aktive Raucher, n (%)	1 (9,1)

Tabelle 7 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

11.2.2 Internistische und angiologische Anamnese

Rheumatologische und (auto)immunologische Erkrankungen waren bei 4 von 11 (36,4%) Betroffenen vorbekannt. Davon war ein Mb. Hashimoto mit 2-maligem Auftreten am häufigsten, zudem fanden sich eine Psoriasis-Arthritis und eine Sarkoidose. An internistischen Erkrankungen war ein gastroösophagealer Reflux bei 2 Patient*innen vorbekannt, eine Osteoporose war einmal vorhanden, ebenso wie ein Vitamin D-Mangel, wobei die Osteoporose und der Vitamin-D Mangel unterschiedliche Personen betrafen. Bei 2 Patient*innen wurde ein Knochenbruch

erhoben, diese waren allerdings weder jenem Fall mit Osteoporose noch jenem mit Vitamin D-Mangel zuzuordnen. Alkoholabusus, Steatosis Hepatis oder Leberzirrhose lagen bei keinem Fall vor. Die angiologischen Anamnesen der Patient*innen waren allesamt unscheinbar. Weder vorangegangene Dissektionen, Aneurysmen, periphere oder viszerale arterielle Verschlusskrankheiten inklusive Nierenarterienstenose, noch Blutungen jeglicher Art waren vorbekannt.

11.2.3 Weitere Anamnese

Ein rezenter Atemwegsinfekt konnte in 2, eine anamnestische Neigung dazu konnte in 3 Fällen nachgewiesen werden. Hiervon überschneidet sich ein Fall, der sowohl einen rezenten Infekt, als auch die Neigung zu solchen angegeben hatte, was insgesamt 4 von 11 Patient*innen (36,4%) mit Atemwegsinfekten in der Anamnese ergibt bzw. 18,2% mit rezentem Infekt.

Ein zervikales Trauma hatten 3 Patient*innen in ihrer Vorgeschichte, wobei 2 weitere Patient*innen zwar nicht von einem Trauma per se aber einmal von „exzessivem Dehnen des M. Sternocleidomastoideus“ und einmal von einer „Massage im Halsbereich“ im Vorfeld der TIPIC-Symptomatik berichtet hatten. In diesen beiden Fällen scheint unklar, ob die beschriebenen mechanischen Reize in ihrer Intensität einem zervikalen Trauma entsprochen haben könnten. Diesen Überlegungen zufolge liegt die positive Trauma-Anamnese also zwischen 27,3% und 45,5%.

In einem Fall wurde von gelegentlich auftretenden vasovagalen Synkopen berichtet, die auch mit Stürzen auf den Kopf und entsprechenden traumatischen Verletzungen im Kopfbereich einhergingen.

4 von 11 (36,4%) hatten sich einem zervikalen oder HNO-chirurgischen Eingriff unterzogen. Diese 4 Operationen teilten sich auf 2 Thyreoidektomien, eine Tonsillektomie und eine Operation am Ohr auf, zu der sich allerdings keine näheren Informationen zu Art oder Seite des Eingriffs finden ließen. Alle beschriebenen Operationen hatten vor dem Auftreten der TIPIC-Beschwerden stattgefunden. Ein weiterer zervikaler Eingriff wurde bei Verdacht auf Lymphadenitis des Halses nach Einsetzen der TIPIC-Symptomatik aber noch vor der definitiven TIPIC-Diagnose durchgeführt. Dieser Eingriff findet im oben beschriebenen Wert keine Abbildung, da diese Biopsie im Grunde als TIPIC-Diagnostik anzusehen ist.

An einer Tumorerkrankung hatte nur ein Patient gelitten. In diesem Fall hatte es sich um ein noduläres Basaliom gehandelt, welches exzidiert worden war.

Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen wurden abgesehen von einer Migräne (9,1%) nicht gefunden. Hinsichtlich Depressionen und Demenzen waren die Patient*innen nicht vorbelastet.

In Tabelle 8 werden vorhandene Anamneseparameter nach ihrer Häufigkeit aufgelistet:

	Patient*innen (n=11)
zervikale-/HNO-OP, n (%)	5 (45,5)
OP vor TIPIC-Symptomatik, n (%)	4 (36,4)
rheumat./ immunol. Vorerkrankung, n (%)	4 (36,4)
Rezidivierende HNO-Infekte, n (%)	3 (27,3)
Zervikales Trauma, n (%)	3 (27,3)
Knochenfraktur, n (%)	2 (18,2)
Vorangegangener Infekt, n (%)	2 (18,2)
GERD, n (%)	2 (18,2)
Osteoporose, n (%)	1 (9,1)
Vitamin-D-Mangel, n (%)	1 (9,1)
Migräne, n (%)	1 (9,1)
Tumor, n (%)	1 (9,1)

Tabelle 8 Vorhandene Anamneseparameter

11.2.4 Vorbekannte Medikation

In der Gruppe der Antihypertensiva wurden Informationen zu Beta-Blockern, ACE-Hemmern, AT2-Antagonisten, Kalzium-Kanal-Antagonisten und Diuretika erhoben. Kalzium-Kanal-Antagonisten und Diuretika waren mit jeweils 2 damit behandelten Patient*innen die häufigsten. Beta-Blocker, AT2-Antagonisten und ACE-Hemmer wurden jeweils einmal eingenommen.

Statine wurden nur einmal eingesetzt und PCSK9-Inhibitoren oder Ezetimib fehlten ganz in der vorbekannten Behandlung. Antidiabetische Medikation in Form von Insulin, oder oralen Antidiabetika, z.B. Metformin, war in keinem Fall dokumentiert. Bis auf jeweils einen Fall unter Therapie mit Kalzium-Präparaten, Vitamin D-

Substitution und Bisphosphonaten wurde der Kalzium- bzw. Knochenstoffwechsel keiner/s der Patient*innen mit Raloxifen, Denosumab oder Parathormon unterstützt. PPIs wurden in 2 Fällen eingenommen.

Im Sinne einer Aggregationshemmung konnte bei 3 von 11 Fällen der Einsatz von ASS beobachtet werden; Plavix wurde nicht eingenommen. Eine Antikoagulation war im Vorfeld des TIPIC-Syndroms mit einem Vitamin K-Antagonisten gefolgt von einem DOAK in demselben Fall dokumentiert.

Keiner der TIPIC-Patient*innen stand vor dem Auftreten der Beschwerden unter immunsuppressiver Therapie; 2 nahmen NSAR ein.

Antidepressive Wirkstoffe als Vorbehandlung fanden sich mit Trazodon einmal.

In Tabelle 9 sind die vorhandenen Medikationen nach Häufigkeit und zusammenfassend aufgelistet:

	Patient*innen (n=11)
ASS, n (%)	3 (27,3)
Ca-Antagonisten, n (%)	2 (18,2)
Diuretikum, n (%)	2 (18,2)
PPI, n (%)	2 (18,2)
NSAR, n (%)	2 (18,2)
Betablocker, n (%)	1 (9,1)
ACE-Hemmer, n (%)	1 (9,1)
ATII-Antagonisten, n (%)	1 (9,1)
Andere Antihypertensiva, n (%)	1 (9,1)
Statin, n (%)	1 (9,1)
Kalziumpräparat, n (%)	1 (9,1)
Vitamin D-Präparat, n (%)	1 (9,1)
Bisphosphonat, n (%)	1 (9,1)
Vit-K-Antagonisten, n (%)	1 (9,1)
DOAK, n (%)	1 (9,1)
Antidepressiva, n (%)	1 (9,1)

Tabelle 9 Vorhandene Medikation in der Vorgeschichte

11.3 Klinische Präsentation

11.3.1 Initiale klinische Präsentation

11.3.1.1 *Karotidynie*

Jeder der 11 Patient*innen wies bei der klinischen Vorstellung eine Karotidynie auf. 6-mal wurde der Schmerz links beschrieben, 4-mal auf der rechten Halsseite und in einem Fall waren die Schmerzen beidseitig vorhanden.

In allen Fällen wurde eine Druckschmerzhaftigkeit des Trigonum caroticum dokumentiert. Die häufigste beschriebene Schmerzqualität, in 3 von 11 Patient*innen, war ein „Ziehen“ im Hals. Einmal wurde der Schmerz als „pulsierend“ angegeben, einmal wurde ein Ausstrahlen in die Schulter, einmal zur Schläfe hin und einmal ein Schmerz im Kiefer beschrieben.

Bei 5 Patient*innen (45,5%) war eine Schwellung über der Karotisgabel palpabel und in weiteren 2 Fällen wurden die Schmerzen beim Schlucken beschrieben bzw. verstärkt. Eine Schwellung und Schluckbeschwerden traten aber nicht gemeinsam auf, sondern betrafen jeweils unterschiedliche Patient*innen. Durch Rotation und andere Halsbewegungen konnte ebenfalls in 2 Fällen eine Intensivierung der Schmerzen ausgelöst werden und ein Patient klagte über Schmerzen, wenn er sich zum Schlafen auf die betroffene Seite legte.

Bei 8 von 11 Patient*innen (72,7%) wurden bei der Erstvorstellung und im Zuge der primären Abklärung alle 4 der von Lecler et al. postulierten Hauptkriterien für ein TIPIC-Syndrom erfüllt. Von den 3 verbleibenden Patient*innen erfüllten 2 ein Kriterium nicht, weil deren Schmerzsymptomatik sich innerhalb von 14 Tagen nach der Diagnose nicht verbesserte, und in einem Fall waren nur 2 der 4 Kriterien erfüllt, da -zusätzlich zur Schmerzsymptomatik, die länger als 14 Tage anhielt- eine bilaterale Karotidynie vorhanden war.

11.3.1.2 *Neurologische Symptomatik*

2 von 11 Patient*innen (18,2%) beklagten initial neben der Karotidynie auch Kopfschmerzen, die in einem Fall intermittierend okzipital und temporal lokalisiert waren. Neben einem Fall mit gleichzeitig aufgetretenem Schwindel war keine*r der Patient*innen verwirrt oder synkopiert. Auch motorische Ausfälle bzw. Lähmungen waren nicht vorhanden. Eine Dysästhesie im Narbenbereich einer Biopsie am Hals, die vor der TIPIC-Diagnose durchgeführt worden war, konnte als einzige Störung

der Sensibilität erfasst werden. Zwar wurde, wie oben beschrieben, in 2 Fällen durch das Schlucken der vorhandene Schmerz verstärkt, aber Schluckstörungen bzw. -Schwierigkeiten im engeren Sinne wurden nicht beobachtet.

Es wurden weder ein Insult noch eine TIA gemeinsam mit dem TIPIC-Syndrom diagnostiziert.

11.3.1.3 Angiologische Präsentation

Symptome einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit wie eine Claudicatio intermittens der oberen oder unteren Extremitäten, Ruheschmerzen oder Nekrosen an den Extremitäten konnten bei den Patient*innen nicht objektiviert werden. Auch ein Subclavian-Steal-Syndrom trat in keinem der Fälle auf. Beschwerden einer Angina pectoris oder Angina abdominalis wurden retrospektiv ebenso wenig gefunden wie ein Raynaud-Phänomen oder fehlende periphere Pulse im klinischen Status.

11.3.1.4 Allgemeine Präsentation

3 Patient*innen (27,3%) hatten bei der Diagnose vergrößerte zervikale Lymphknoten. Müdigkeit, Mattigkeit und Abgeschlagenheit wurden einmal beobachtet und in einem anderen Fall traten Arthralgien mit auf.

Keiner der 11 TIPIC-Patient*innen hatte bei der Diagnose eine erhöhte Körpertemperatur oder Fieber, auch Myalgien oder Nachtschweiß wurden nicht beschrieben. Eine neu aufgetretene Heiserkeit oder Husten konnten nicht gefunden werden und niemand klagte über Dyspnoe.

6 (54,5%) der Patient*innen wurden primär HNO-ärztlich abgeklärt und in einem Fall wurde eine ophthalmologische Untersuchung durchgeführt. Ein kompletter Visusverlust, eine Amaurosis fugax, Diplopie und Verschwommensehen wurden ebenso wenig dokumentiert wie Augen- und retrobulbäre Schmerzen, oder HNO-Pathologien.

11.3.2 Klinische Präsentation im weiteren Verlauf

4 von 5 stationär betreuten Patient*innen (80%) hatten bei der Entlassung noch Schmerzen, auch wenn sich diese bei allen 4 Patient*innen tendenziell besserten, und bei keinem der Entlassenen wurden neurologische Defizite beschrieben.

Im Verlauf zeigte sich ein Monat nach der TIPIC-Diagnose bei 4 Patient*innen (36,4%) eine komplette Symptomlosigkeit, wohingegen 6 Patient*innen zumindest minimal vorhandene Beschwerden im Bereich des Halses angaben. In 4 dieser Fälle wurden die Beschwerden „intervallhaft“ oder „zeitweise noch auftretend“ beschrieben, bei einem Patienten schien sich die Klinik im Vergleich zur Erstpräsentation nicht verändert zu haben und einmal war lediglich ein zurückgebliebener, minimaler Druckschmerz angegeben.

Nach 3 Monaten wurden TIPIC-Beschwerden nur mehr von 2 Patient*innen angegeben. Einmal konnte eine tendenzielle Besserung der Schmerzen berichtet werden, aber im zweiten Fall wurde unverändert von intermittierenden Schmerzepisoden berichtet.

Ein halbes Jahr nach der Diagnose zeigten sich bei 2 Patient*innen noch Beschwerden, welche in einem Fall unverändert vorhanden waren. In dem zweiten genannten Fall handelte es sich um einen Patienten, dessen Krankheitsverlauf des TIPIC-Syndroms auch als protrahiert beschrieben werden kann. Die Symptomatik hatte sich 14 Tage nach der Diagnose gebessert und trat im weiteren Verlauf intermittierend auf. Diese alternierenden Intervalle von TIPIC-Symptomatik und Besserung derselben wurden sowohl bei Kontrolluntersuchungen nach einem Monat, 6 Monaten und auch nach 12 Monaten angegeben. Eine besonders ausgeprägte Episode wieder auftretender Karotidynie hatte dieser Patient gemeinsam mit einem Infekt der oberen Atemwege empfunden und so bei seiner Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten berichtet.

Jene 2 Patient*innen, die nach einem halben Jahr immer noch über eine vorhandene Restsymptomatik klagten, zeigten dieselbe bei den weiteren Kontrolluntersuchungen bis 12 Monate nach der Diagnose weiterhin.

11.3.3 Klinische Präsentation der Rezidiv-Fälle

Innerhalb des beobachteten Zeitraums kam es im beschriebenen Patient*innenkollektiv zu 3 TIPIC-Rezidiven, welche ausschließlich Frauen betrafen. In keinem Fall traten 2 oder mehr aufeinander folgende Rezidive auf.

2 der 3 Rezidiv-Fälle hatten eine arterielle Hypertonie in der Anamnese, eine Patientin litt an Migräne und eine weitere Patientin an Mb. Hashimoto. Ansonsten waren die Anamnesen der Rezidiv-Patientinnen weitgehend und auch hinsichtlich

Traumata oder Infekte unauffällig. Der BMI dieser Patientinnen lag im Median bei 22kg/m².

Bei der Erstdiagnose war bei 2 der 3 Patientinnen eine Schwellung am Hals erkannt und 2-mal Kopfschmerz mitbeschrieben worden. Weitere klinische Merkmale bei Erstmanifestation wurden nicht auffällig.

Die Rezidive wurden 1, 1,5 und 21 Monate nach der Erstdiagnose dokumentiert und manifestierten sich mit erneuten, Tage anhaltenden zervikalen Schmerzen, welche auch intermittierenden Charakter haben konnten. In einem Fall fielen die Schmerzen im Trigonum caroticum zusammen mit Schmerzen im Schultergürtel, sowie Müdigkeit, Mattigkeit und Abgeschlagenheit.

11.4 Apparative Diagnostik

11.4.1 Bildgebung im Rahmen der primären Diagnostik

Als bildgebende Diagnostik wurde bei allen 11 Patient*innen eine Sonographie durchgeführt. Eine MRT war bei 8, eine CT bei 3 und eine PET bei 4 Patient*innen angeordnet worden.

In all diesen Untersuchungen zeigten sich bei niemandem Zeichen einer Infektion von Larynx oder Pharynx und nur einmal wurden Veränderungen des Hirnparenchyms im Sinne mikroangiopathischer Marklagerläsionen (in der MRT durch T2-Hyperintensitäten) beschrieben.

11.4.1.1 Sonographie

Die sonographische Untersuchung der A. carotis wurde bei allen 11 Patient*innen als pathologisch interpretiert. Bei 10 von 11 Patient*innen wurden die pathologischen Veränderungen als exzentrisch bzw. halbmondförmig sowie auf eine Seite beschränkt, in einem Fall im Gegensatz dazu als rund beschrieben und ebenfalls einmal waren sowohl links als auch rechts Veränderungen vorhanden.

In allen 11 Fällen hatten die Veränderungen der Gefäßwand einen hypoechogenen Aspekt, 6 von 11 Patient*innen wiesen zudem auch isoechogene Areale auf und in einem Fall zeigten sich in den Gefäßveränderungen auch hyperechogene Bezirke. Bei 8 von 11 Patient*innen konnte die Dicke (axiale Ausdehnung) der pathologischen Veränderung im Ultraschall erhoben werden. Im Median betrug diese 3,65mm mit einem maximalen Wert von 7,9mm und einer geringsten

gemessenen Ausdehnung von 1,2mm. Die Längsausdehnung entlang der Arterie war bei 6 von 11 Patient*innen dokumentiert worden und betrug im Median 17,98mm, wobei jene Veränderung mit einem Längsdurchmesser von 35,2mm die größte und jene mit 9,9mm die kleinste gemessene Ausdehnung hatte.

In Abbildung 1 und Abbildung 2 erkennt man im Quer- (Abbildung 1) und Längsschnitt (Abbildung 2), dass sich der hypoechogene Prozess von der linken ACC über die Bifurkation und bis zum Abgang der ACI und ACE eines Patienten hin ausdehnt.

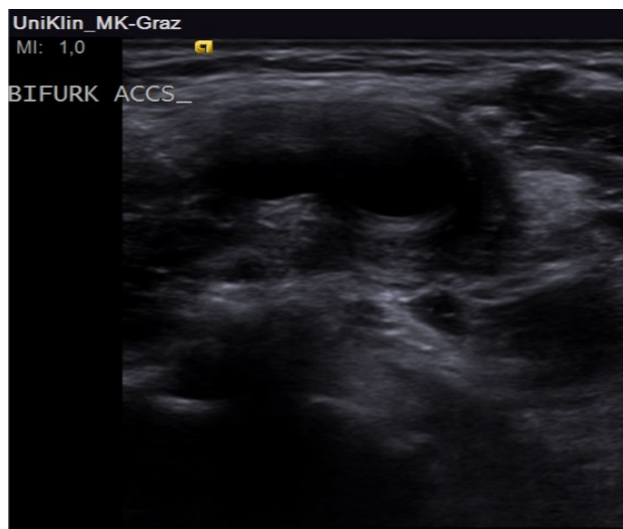


Abbildung 1: Querschnitt im B-Bild auf Höhe der Bifurkation links; zentral erkennt man die beiden Lumina der ACE und ACI von hypoechogenem Infiltrat umgeben.

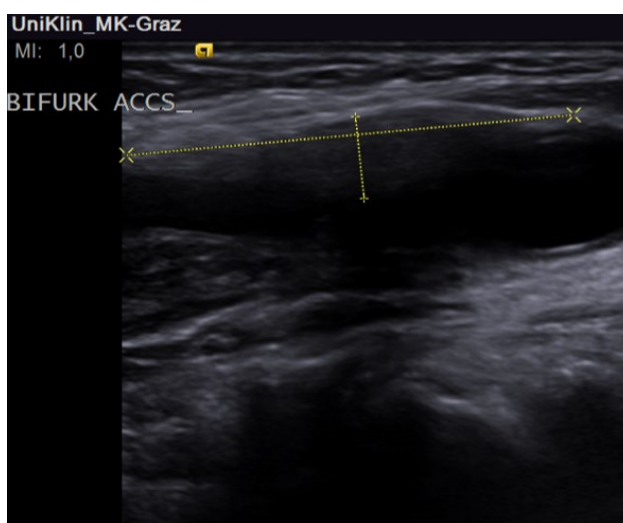


Abbildung 2: Längsschnitt im B-Bild auf Höhe der Bifurkation der ACC links; die hypoechogene Veränderung ist markiert.

Von den pathologischen Veränderungen betroffen waren in 4 Patient*innen (36,4%) alle drei Schichten der Gefäßwand. In 3 von 11 Fällen waren die Tunica media und adventitia betroffen, einmal die Tunica intima und media sowie 2-mal die Tunica adventitia alleine. Einmal war lediglich eine Beschreibung der Veränderungen „rund um die Gefäßwand“ dokumentiert worden.

Die IMT der ACC war in 54,5% pathologisch. Unter den 5 Patient*innen, die über eine Karotidynie rechts klagten (davon 4-mal ein- und einmal beidseitige Symptomatik) betrug die IMT der ACC rechts im Median 0,8mm und die größte IMT wurde mit 3mm gemessen. Von 7 Patient*innen mit einer linksseitigen Karotidynie (davon 6-mal uni- und einmal bilateral) war in 6 Fällen eine IMT der ACC links gemessen worden. Im Median betrug die IMT hier 2,05mm mit einer maximalen gemessenen IMT von 6,3mm in einem Fall.

Die IMT der A. Subclavia wurde initial 9-mal vermessen und betrug mit einem Maximalwert von 1mm im Median 0,7mm.

Außer den oben beschriebenen, für ein TIPIC-Syndrom typischen Gefäßwandveränderungen konnte in der Sonographie in einem Fall eine hämodynamisch irrelevante und weniger als 30-prozentige Stenose der ACC nachgewiesen werden. In diesem Fall waren gleichzeitige atherosklerotische Veränderungen des Gefäßes nachweisbar.

Dissektionen, Aneurysmen oder ein kompletter Verschluss des Gefäßes konnten bei keinem der Patient*innen in der Ultraschalluntersuchung nachgewiesen werden.

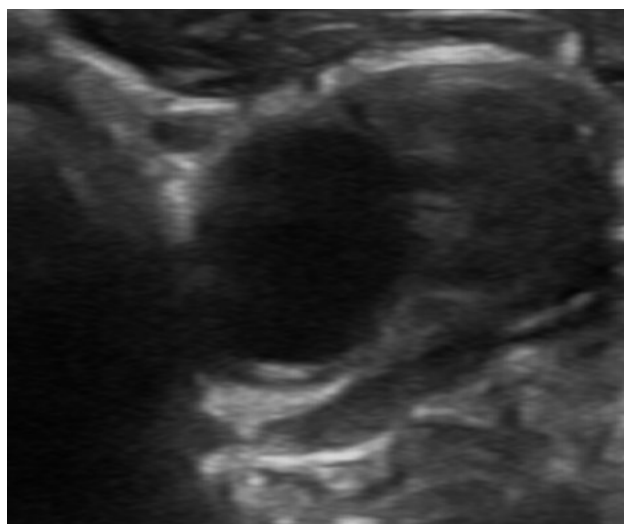


Abbildung 3: B-Bild der ACC

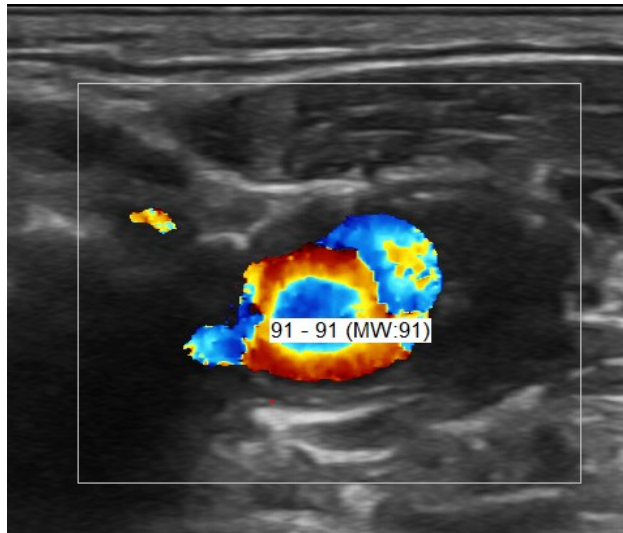


Abbildung 4: FCDS der ACC; Abbildung 3 und Abbildung 4 zeigen US-Aufnahmen der ACC im B-Bild-Modus und in der FCDS desselben Falles, bei dem neben dem halbmondförmigen, hypoechogenen Infiltrat im B-Bild keine Flussabnormalitäten oder abnorme Membranen erkennbar sind, was den Ausschluss von Stenosen und Dissektionen des Gefäßes zulässt.

11.4.1.2 Magnetresonanztomographie

7 der 8 Patient*innen, die eine MRT-Abklärung erhielten, wiesen in dieser pathologische Veränderungen auf; in einem Fall konnten keine abnormen Strukturen in der MRT gesehen werden. In 6 Fällen waren die Veränderungen unilateral, in einem Fall bilateral dokumentiert. Die Seitenverteilung fiel 3-mal rechtsseitig, 3-mal linksseitig und mit einem beidseitig pathologischen, hierbei aber linksdominanten Befund aus.

In einem Befund fanden sich die TIPIC-Veränderungen als hypointens in T1-gewichteten und als intermediär in T2-gewichteten Bildern beschrieben und in 4 von 7 Fällen (57%) konnte eine umschriebene Anreicherung von Kontrastmittel innerhalb dieser Veränderungen beobachtet werden. 2-mal wurde ein halbmondförmiger Aspekt und einmal ein rundes Erscheinungsbild in der Transversalebene beschrieben. Die Abmessungen der pathologischen Veränderungen wurden in 3 Fällen erhoben:

Der größte gemessene axiale Durchmesser betrug 7, 21 und 23mm, die Längsausdehnung erreichte 8, 14 und 60mm.

Niemand, der eine MR-Bildgebung erhielt, zeigte in der MRT Zeichen eines arteriellen Verschlusses, einer Atherosklerose, einer Stenose, eines Aneurysmas oder einer Dissektion der Halsgefäße.

11.4.1.3 *Computertomographie und Positronen-Emissions-Tomographie*

Eine CT erhielten zur initialen Abklärung 3 von 11 Patient*innen, wovon lediglich eine Untersuchung einen pathologischen Befund ergab. In diesem Fall handelte es sich um eine rechtsseitige, halbmondförmige Veränderung der Gefäßwand mit einer maximalen Ausdehnung von 7mm in der Transversalebene und 20mm entlang des Gefäßes. Bei einer der beiden anderen CT wurden geringgradige atherosklerotische Veränderungen erkannt. In keinem der 3 Fälle mit initialer CT-Abklärung wurden Stenosen, Aneurysmen, Dissektionen oder Verschlüsse der Gefäße beschrieben.

Eine PET wurde 4-mal durchgeführt und ergab in 3 Fällen einen pathologischen Befund jeweils im Bereich der distalen ACC bzw. Bifurkation der A. carotis.

11.4.2 Bildgebung im weiteren Verlauf

11.4.2.1 *Sonographie*

7 Patient*innen wurden ein Monat nach der Diagnose sonographisch untersucht. Hier konnten bei 5 Patient*innen die initialen Veränderungen noch nachgewiesen werden. Bei 5 Patient*innen gab es eine dokumentierbare Abnahme der Veränderungen, in einem Fall kam es sogar zu einer Zunahme der sonographisch beurteilbaren Veränderungen und in einem Fall hatte sich das Bild in der FCDS nicht verändert. Die mediane IMT (min.-max.) nach einem Monat betrug links 0,8mm (0,6-3,8mm) und rechts 0,75mm (0,6-3,0mm).

Nach 3 Monaten wurden 8 Patient*innen untersucht und bei 5 Patient*innen konnten die typischen Veränderungen in der Ultraschalluntersuchung weiterhin objektiviert werden. In 5 Fällen wurde ein weiterer Rückgang dieser verzeichnet. Eine weitere Progredienz der Veränderungen konnte nicht festgestellt werden.

Nach einem halben Jahr untersuchte man 5 Patient*innen mittels FCDS und 4-mal konnten die initialen Gefäßveränderungen noch nachgewiesen werden. Unter diesen 4 Fällen wurde einmal eine Abnahme und 3-mal eine Progredienz der Veränderungen dokumentiert. In diesen 3 progredienten Fällen maß man jeweils

die IMT der linken ACC, die im Median bei 2,1mm (1,3-2,5mm) lag. Die IMT der rechten ACC wurde nur in einem Fall mit 0,6mm dokumentiert.

Zu einer Kontrolluntersuchung nach 9 Monaten kam es bei 3 Patient*innen und bei 2 davon wurde weiterhin ein Vorhandensein der TIPIC-Veränderungen in der FCDS bestätigt. Sowohl eine Zu- als auch eine Abnahme der Veränderungen wurde einmal gesehen. Einmal war die IMT links mit 1,8mm und rechts mit 0,6mm ausgemessen worden.

Nach 12 Monaten wurden 5 FCDS-Untersuchungen dokumentiert und in 3 Fällen weiterhin Veränderungen gesehen. In 2 davon kam es zu einer Abnahme und eine Zunahme der Veränderungen konnte zu diesem Zeitpunkt in keinem Fall festgestellt werden. Eine IMT der ACC links von 2,3mm war zu diesem Zeitpunkt die einzige Auffälligkeit in dieser Hinsicht.

4 Patient*innen wurden mehr als 12 Monate nach der Diagnose mittels FCDS untersucht und in 2 dieser Fälle stellte man immer noch einen pathologischen Befund der Karotiden fest.

11.4.2.2 Weitere Bildgebung

Eine weiterführende oder wiederholte Bildgebung im Sinne einer CT-A, MRA oder PET nach der Diagnosefindung wurde in 5 Fällen angefertigt. Hierauf verteilten sich eine 74 Monate nach der Diagnose durchgeführte CT-A, 5 MRA, die mit einem Median von 3 Monaten und im Mittel 11,4 Monate nach der Diagnose angefertigt wurden, sowie 3 PET-Scans, die im Median 19 Monate nach Diagnosefindung durchgeführt wurden. In der CT-A gab es keinen Hinweis auf eine Pathologie und auch die PET waren ohne Auffälligkeiten.

Allerdings wurden in 3 von 5 MRA als pathologisch bewertete Veränderungen fortbeschrieben. 2 dieser 3 pathologischen MRA wurden mehr als 20 Monate nach der Diagnose angefertigt und stammten von Patient*innen, die in der FCDS-Untersuchung 12 Monate nach der Diagnose noch Gefäßwandveränderungen aufgezeigt hatten. In beiden der angesprochenen Fälle wurde im Verlauf ein TIPIC-Rezidiv dokumentiert. Im dritten Fall war die MRA ein Monat nach der Diagnose gemacht worden und die letzten klinischen Verlaufsaufzeichnungen zu diesem Fall konnten 3 Monate nach der Diagnose mit noch vorhandener, leicht gebesserter Schmerz-Symptomatik erhoben werden.

11.4.3 Bildgebung bei Rezidiv

Bei allen 3 Patientinnen mit Rezidiv wurde eine FCDS-Untersuchung des Halses durchgeführt und erbrachte ein pathologisches Ergebnis. Einmal wurde eine Progredienz der perivaskulären Veränderungen erkannt und in einem Fall war die IMT sowohl der ACC links als auch rechts und auch jene der Aorta abdominalis auf jeweils 3mm erhöht.

Eine CT-A wurde in keinem, eine MRA in 2 Fällen gemacht und eine PET wurde aufgrund des US-Befundes und des Verdachts auf eine generalisierte, vaskulitische Komponente im oben beschriebenen Fall mit IMT-Erhöhungen der großen Gefäße in Auftrag gegeben. Im besagten Fall ergaben sich weder aus der MRA noch aus der PET Hinweise auf eine Großgefäßvaskulitis und in der zweiten MRA konnten diffuse Kontrastmittelanreicherungen um die Bifurkation der ACC rechts gesehen werden.

In der Kontroll-Bildgebung der Rezidiv-Patientinnen 3, 6, 9 und 12 Monate nach der TIPIC-Diagnose waren die initialen Gefäßveränderungen im Ultraschall immer zu sehen. Hier ist anzumerken, dass nicht jede Patientin zu jeder der genannten Kontrollzeitpunkte untersucht wurde: 3 und 6 Monate nach der Diagnose wurden alle 3 Patientinnen untersucht, nach 9 und 12 Monaten fehlte zu jedem Kontrollzeitpunkt die Dokumentation einer der 3 Patientinnen. Ein Monat nach der Diagnose waren alle Rezidiv-Fälle untersucht worden, hier waren die initialen Gefäßveränderungen in 2 dieser 3 Fälle nachweisbar.

11.4.4 Verlauf der Gefäßveränderungen

Insgesamt konnte bei 9 von 11 Patient*innen der Rückgang der initialen Gefäßveränderungen unabhängig von einer konkreten Bildgebungsmodalität objektiviert werden. Diese Involution der Gefäßveränderungen benötigte im Median 10,3 Monate, wobei dieser Prozess in 2 Fällen lediglich ein Monat und in 3 Fällen über 14 Monate -mit einem Maximum von 43 Monaten bis zur Rückbildung- dauerte.

11.5 Labordiagnostik

11.5.1 Initiale Laborwerte

11.5.1.1 *Blutbild und Entzündungsparameter*

Blutbild und Differentialblutbild sowie die CRP-Werte bei Erstvorstellung konnten von allen Patient*innen, die Blutsenkungsgeschwindigkeit bei 7 von 11 Patient*innen erhoben werden.

Die Leukozytenzahl der TIPIC-Patient*innen lag im Median bei 6,58G/L, mit einer geringsten Leukozytenzahl von 4,93 und einem Höchstwert von 10,3G/L. Die Menge an Erythrozyten pro Mikroliter Blut lag im Median bei 4,39 Millionen (min.-max. 3,91M/ μ L-4,78M/ μ L). Die Thrombozytenzahl entsprach im Median 309K/ μ L (min.-max. 155K/ μ L-406K/ μ L). Für die weiteren Parameter des Blut- und Differentialblutbildes siehe Tabelle 10.

Das CRP lag im Median bei 2mg/L und die höchste gemessene CRP-Konzentration lag mit 5,9mg/L in nur einem Fall über 5mg/L und war somit erhöht. Die BSG entsprach im Median 11mm/h mit der höchsten Senkungsgeschwindigkeit bei 33mm/h.

	Patient*innen (n=11)
Hb(g/dL), Median (Min.-Max.)	13,7 (11,8-14,7)
Hkt(%), Median (Min.-Max.)	39,1 (35-42,3)
MCV(fL), Median (Min.-Max.)	87,7 (84,5-97,2)
MCH(pg), Median (Min.-Max.)	30,2 (28-33,6)
MCHC(g/dL), Median (Min.-Max.)	34,3 (32,5-36,6)
Neutro.(K/μL), Median (Min.-Max.)	4,3 (3-7)
Neutro.(%), Median (Min.-Max.)	66 (55,3-75)
Eosino.(K/μL), Median (Min.-Max.)	0,1 (0-0,4)
Eosino.(%), Median (Min.-Max.)	1 (0-6)
Baso.(K/μL), Median (Min.-Max.)	0 (0-0,1)
Baso.(%), Median (Min.-Max.)	0,7 (0-1)
Mono.(K/μL), Median (Min.-Max.)	0,4 (0,3-0,77)
Mono.(%), Median (Min.-Max.)	7 (4-10)

Lympho. (K/μL), Median (Min.-Max.)	1,6 (1,2-2,5)
Lympho.(%), Median (Min.-Max.)	26 (20-34,3)

Tabelle 10 Werte des (Differential-)Blutbildes

11.5.1.2 Elektrolyte und Organfunktion

Der Elektrolytstatus der TIPIC-Patient*innen lag im Median für Natrium bei 141mmol/L, für Kalium bei 4,1mmol/L, für Chlorid bei 103mmol/L und für das Gesamt-Kalzium bei 2,38mmol/L. Eine genaue Auflistung dieser Werte zeigt Tabelle 11:

	Patient*innen (n=11)
Natrium(mmol/L), Median (Min.-Max.)	141 (138-143)
Kalium(mmol/L), Median (Min.-Max.)	4,1 (3,3-4,6)
Chlorid(mmol/L), Median (Min.-Max.)	103 (98-107)
Kalzium ges. (mmol/L), Median (Min.-Max.)	2,38 (2,22-2,49)
Kreatinin(mg/dL), Median (Min.-Max.)	0,96 (0,52-1,06)
GFR(mL/min), Median (Min.-Max.)	83,53 (60,05-120,14)

Tabelle 11 Nierenfunktion und Elektrolytstatus

Das Kreatinin-Niveau schwankte zwischen 0,52mg/dL und 1,07mg/dL und lag im Median bei 0,96mg/dL. Dies wurde auf eine mediane GFR von 83,53mL/min (min.-max. 60,05mL/min; 120,14mL/min) zurückgerechnet. Im Median lag die Harnstoffkonzentration im Blut der Patient*innen bei 31mg/dL (min.-max. 22-41mg/dL) und die Harnsäurekonzentration bei 4,8mg/dL (min.-max. 2,9-6,1mg/dL). In der Tabelle 12 sind die Ergebnisse der Untersuchungen der Leberfunktionsparameter zusammengefasst.

	Patient*innen (n=11)
Bilirubin(mg/dL), Median (Min.-Max.)	0,33 (0,21-1)
AP(U/L), Median (Min.-Max.)	71 (53-83)
GGT(U/L), Median (Min.-Max.)	27 (11-134)
AST(U/L), Median (Min.-Max.)	24 (18-35)

ALT(U/L), Median (Min.-Max.)	22 (11-28)
AST/ALT, Median (Min.-Max.)	1,33 (0,7-2,82)

Tabelle 12 Leberfunktionsparameter

11.5.1.3 Gerinnung

Die Blutgerinnung innerhalb der Patient*innengruppe lag mit einem medianen Quick-Wert von 105% (min.-max. 87%-120%) und einer medianen INR von 0,98 (min.-max. 0,86-1,07) innerhalb der Norm. Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit betrug im Median 31 Sekunden und überschritt in keinem Fall 36,9 Sekunden (min. 26,2sek). Die Serumkonzentration von Fibrinogen im Blut wurde bei 4 und die Aktivität von Antithrombin bei 3 Patient*innen untersucht. Fibrinogen wurde mit einer medianen Konzentration von 302,5mg/dL (min.-max. 271mg/dL-318mg/dL) nachgewiesen und die mediane Antithrombin-Aktivität betrug 97%(min.-max. 96%-111%).

11.5.1.4 Autoimmunitäts-Labor

Die ANA wurden initial bei 6 Patient*innen untersucht und in keinem Fall konnten diese Antikörper nachgewiesen werden. In 3 Fällen wurde qualitativ auf zytoplasmatische Antikörper untersucht und davon wurde ein positiver Befund mit linear-fibrillärem, zytoplasmatischem Muster ausgestellt.

5-mal wurde auf ENA untersucht und mit einem Median von 0,1U/mL, sowie einem Maximalwert von 0,2U/mL in keinem Fall eine relevante Menge gefunden. Auch die ENA-Subkategorien Sm-, Ro- und La-AK konnten nicht nachgewiesen werden. AK gegen doppelsträngige DNA waren in einer medianen Konzentration von 1,55 U/mL vorhanden, wobei der höchste gemessene Wert bei 4,7U/mL lag, was keinem pathologischen Ergebnis entsprach.

In jenen 4 Fällen, in denen c- und p-ANCA untersucht wurden, wurde jeweils ein negativer Befund ausgestellt und in einem Fall wurde die gesamte ANCA-Konzentration mit 0,8U/mL gemessen. Anti-Cardiolipin-Antikörper waren bei 3 Untersuchten mit einer medianen Konzentration von 2,4U/mL vorhanden, was keinem pathologischen Befund entspricht.

Die Serumlevel der Komplementkomponenten C3 und C4 wurden in 5 Fällen getestet. Für C3 wurde eine mediane Konzentration von 1,16g/L (min.-max. 1,04-1,461g/L) gefunden; für C4 betrug diese 0,257g/L (min.-max. 0,193-0,371g/L).

Beide getesteten Komplementkomponenten lagen bei allen Patient*innen im Referenzbereich.

11.5.1.5 Stoffwechsel und Hormone

In keinem Fall war ein Diabetes Mellitus vorbekannt und so wurde eine HbA1c-Messung nur einmal mit dem Ergebnis von 5,6% durchgeführt. Ein initiales Fettstoffwechsel-Labor wurde bei 6 von 11 Patient*innen in Auftrag gegeben und ergab eine mediane Konzentration des Gesamtcholesterins von 235mg/dL (min.-max. 204-276mg/dL), des HDL von 67,5mg/dL (min.-max. 40-92mg/dL) und des LDL von 152mg/dL (min.-max. 111-183mg/dL). Die gemessenen Triglyzeridwerte lagen im Median bei 85,5mg/dL (min.-max. 40-239mg/dL). 3-mal wurde der LP_a-Wert -mit einem Median von 13,4mg/dL (min.-max. 2,4-70,7mg/dL) bestimmt. Das Gesamtcholesterin und die LDL lagen also kollektiv erhöht vor.

Die Schilddrüsenhormone T3 und T4 wurden im Blut bei 5 Patient*innen untersucht, Thyreotropin bei 6 Patient*innen. Das TSH lag im Median bei 1,63mU/L (min.-max. 0,23-4,36mU/L) und somit in einem Fall erhöht und einmal erniedrigt vor. Der Median des freien T3 lag bei 4,3ng/L (min.-max. 0,94-25,4ng/L). In 2 Fällen war dieser Wert erhöht und der Median des freien T4 konnte bei 14,2ng/L (min.-max. 4,2-18,9ng/L) nachgewiesen werden.

Die mediane Vitamin D-Konzentration im Blut der 5 darauf untersuchten Patient*innen belief sich auf 34µg/L (min.-max. 13,6-43µg/L).

11.5.1.6 Harnanalyse

Der Spontanharn wurde bei 5 Patient*innen analysiert. Dies ergab ein medianes spezifisches Gewicht des Harns von 1,010g/mL (min.-max. 1,005-1,013g/mL) und in einem Fall Leukozyten im Harn. Weder Nitrit, Eiweiß, Glukose, Ketonkörper, Bilirubin oder Hämoglobin bzw. Erythrozyten konnten nachgewiesen werden. Urobilinogen lag in einer Konzentration von 0,2mg/dL einmal vor.

Bei weiterer Harnanalyse von 3 Patient*innen fand sich im Median eine Gesamteiweiß-Konzentration von 20mg/L (min.-max. 16-65mg/L). Albumin selbst wurde im Median mit einer Konzentration von unter 3mg/L (min.-max. <3-6mg/L) detektiert. Hiervon war kein Wert pathologisch.

11.5.2 Laboruntersuchung bei Entlassung

5 der 11 untersuchten TIPIC-Patient*innen wurden initial stationär betreut. In einem Fall wurde eine Labordiagnostik zur Entlassung veranlasst und die Leukozytenzahl belief sich auf 3,33G/L, die Hämoglobin-Konzentration auf 13,3g/dL, sowie die Thrombozytenzahl auf 258K/μL. Das MPV betrug 11,2fL und die absoluten Zahlen von neutrophilen Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten wurden respektive mit 1,5K/μL, 0,3K/μL und 1,4K/μL dokumentiert.

Das CRP lag unter 0,6mg/L und die BSG wurde 2-mal bei Entlassung dokumentiert und betrug 2mm/h, sowie 13mm/h. Weitere Laborparameter konnten bei Entlassung nicht erfasst werden.

11.5.3 Laboruntersuchung 1 Monat nach Diagnose

Bei Kontrolle ein Monat nach der TIPIC-Diagnose wurden bei 6 Patient*innen Laborwerte abgenommen. Im Median hatten diese 6,15G/L (min.-max. 4,27-12,49G/L) Leukozyten, 255K/μL (min.-max. 176-391K/μL) Thrombozyten, 3,75K/μL (min.-max. 2,4-11,5K/μL) neutrophile Granulozyten, 0,3K/μL (min.-max. 0,2-0,5K/μL) Monozyten und 1,35K/μL (min.-max. 0,7-2,4K/μL) Lymphozyten im Blut. Die mediane Hämoglobinkonzentration betrug 13,75g/dL (min.-max. 12,1-15,1g/dL) und das MPV 10,45fL (min.-max. 9,9-12fL).

Die systemischen Entzündungsparameter CRP und BSG lagen im median bei 0,75mg/L (min.-max. 0,6-7,5mg/L) und 10mm/h (min.-max. 3-24mm/h).

Die GFR ein Monat nach Diagnose betrug im Median 78,29ml/min (min.-max. 69,93-116,45ml/min) und errechnete sich aus einer medianen Kreatinin-Konzentration von 0,84mg/dL (min.-max. 0,57-1,02mg/dL). Zudem beliefen sich die Leberfunktionsparameter GGT, AST und ALT im Median auf 27,5U/L (min.-max. 12-368U/L), 21U/L (min.-max. 18-49U/L), sowie 23U/L (min.-max. 13-136U/L).

11.5.4 Laboruntersuchung 3 Monate nach Diagnose

7 Patient*innen wurden nach 3 Monaten im Verlauf kontrolliert und labordiagnostisch untersucht. Die Leukozytenzahl belief sich im Median auf 5,78G/L (min.-max. 4,93-13,75G/L), die Hämoglobinkonzentration auf 13,6g/dL (min.-max. 12,0-15,4mg/dL) und die Thrombozytenzahl auf 292K/μL (min.-max. 194-376K/μL).

Die Entzündungsparameter CRP und BSG hatten ihr medianes Niveau bei 0,8mg/L (min.-max. 0,6-1,3mg/L) bzw. 5.5mm/h (min.-max. 2-12mm/h).

Die errechnete GFR war, verglichen mit den Kontrolluntersuchungen nach einem Monat, im Median auf 90,84ml/min (min.-max. 69,08-119,47ml/min) angestiegen und die Leberfunktionsparameter hatten sich nicht relevant verändert.

11.5.5 Laboruntersuchung 6 Monate nach Diagnose

Ein halbes Jahr nach der TIPIC-Diagnose wurden 4 Patient*innen im Rahmen der Kontrolluntersuchung Laborparameter abgenommen. Hierbei zeigte sich eine periphere Leukozytenzahl von im Median 6,61G/L (min.-max. 2,88-14,27G/L), eine Hämoglobinkonzentration von 14,0g/dL (min.-max. 10,9-14,5g/dL) und eine Thrombozytenzahl von 231K/ μ L (min.-max. 174-352K/ μ L). Das CRP lag mit einer Konzentration von <0,6mg/L in 3 von 4 Fällen unter der Nachweisgrenze (max. 0,6mg/L) und die BSG betrug im Median 8mm/h (min.-max. 2-10mm/h).

Die mediane GFR lag bei 97,27ml/min (min.-max. 63,12-116,85ml/min) und die Leberfunktionsparameter waren zu den Voruntersuchungen kaum verändert.

11.5.6 Laboruntersuchung 9 Monate nach Diagnose

Nach 9 Monaten wurde bei 2 Patient*innen eine Laboruntersuchung durchgeführt. Die Leukozytenzahl in diesen Fällen lag bei 3,39G/L und 9,66G/L, die Hämoglobinkonzentrationen beliefen sich auf 11,5g/dL und 13,7g/dL und Thrombozyten waren mit einer Anzahl von 383K/ μ L und 407K/ μ L vorhanden.

Das CRP und die BSG wurden mit 0,6mg/L bzw. 2,9mg/L, sowie 7mm/h und 31mm/h dokumentiert und die GFR mit 96,07ml/min bzw. 111,71ml/min berechnet. Zu diesem Zeitpunkt lagen die GGT bei 9U/L bzw. 139U/L, die AST bei 21U/L sowie 33U/L und die ALT bei 17U/L bzw. 57U/L.

11.5.7 Laboruntersuchung 12 Monate nach Diagnose

Von 4 Patient*innen war eine Labordiagnostik 12 Monate nach der Diagnose vorhanden.

Die mediane Leukozytenzahl betrug 7,035G/L (min.-max. 5,05-9,6G/L), die Thrombozytenzahl 226,5K/ μ L (min.-max. 193-356K/ μ L) und die Hämoglobinkonzentration 13,85g/dL (min.-max. 13,0-15,6g/dL). Die systemischen

Entzündungsindikatoren CRP und BSG waren mit einer medianen Konzentration von 0,8mg/L (min.-max. 0,6-1mg/L) und Geschwindigkeit von 5mm/h (min.-max. 2-14mm/h) dokumentiert.

Die mediane GFR lag bei 96,51ml/min (min.-max. 72,42-101,82ml/min) und die Leberfunktionsparameter bei 20,5U/L (min.-max. 11-92U/L), 23,5U/L (min.-max. 18-27U/L) und 17U/L (min.-max. 12-28U/L) für GGT, AST und ALT respektive.

11.5.8 Laboruntersuchung bei Rezidiv

In der Laboruntersuchung wurden bei einem der 3 Rezidiv-Fälle eine Leukozytose und Lymphopenie festgestellt. Sonstige Abweichung von Laborwerten fanden sich nicht.

Bei der Erstdiagnose und auch bei weiteren Kontrolluntersuchungen war in demselben Fall, der bei Rezidiv eine Leukozytose aufwies, eine erhöhte Leukozytenzahl gemessen worden. Für die Verläufe der angeführten systemischen Entzündungswerte innerhalb des ersten Jahres nach der Diagnose jener Patientinnen, die ein Rezidiv erlitten, siehe Tabelle 13 bis Tabelle 15.

	Initial	1Mon.	3Mon.	6Mon.	9Mon.	12Mon.	Einheiten
Leuko.	10,12	12,49	13,75	14,27	9,66	9,6	G/L
BSG	/	10	12	9	31	14	mm/h
CRP	2,2	1,6	1,5	0,6	2,9	0,8	mg/L

Tabelle 13 Laborparameter bis 12 Monate Rezidivpatientin 1

	Initial	1Mon.	3Mon.	6Mon.	9Mon.	12Mon.	Einheiten
Leuko.	8,13	7,44	10,94	4,96	/	7,75	G/L
BSG	5	3	2	2	/	2	mm/h
CRP	2,3	0,6	0,6	0,6	/	0,6	mg/L

Tabelle 14 Laborparameter bis 12 Monate Rezidivpatientin 2

	Initial	1Mon.	3Mon.	6Mon.	9Mon.	12Mon.	Einheiten
Leuko.	5,77	4,85	8,37	2,88	3,39	/	G/L
BSG	/	12	5	7	7	/	mm/h

CRP	2,2	0,6	0,6	0,6	0,6	/	mg/L
------------	-----	-----	-----	-----	-----	---	------

Tabelle 15 Laborparameter bis 12 Monate Rezidivpatientin 3

11.6 Therapie

Die Therapieverzögerung von den ersten Symptomen bis zur Medikamentenerstgabe betrug im Median 8 Tage (min.-max. 3 Tage -mehrere Monate). Es ist anzumerken, dass in einem Fall die ersten TIPC-Symptome bereits mehrere Monate vor der tatsächlichen Diagnose aufgetreten waren. Hier waren abweichende Verdachtsdiagnosen und umfassende Diagnostik für die Verzögerung der TIPC-Therapie verantwortlich. Schließt man diesen atypischen Fall aus, so ergibt sich ein medianes Intervall vom Einsetzen der Symptome bis zur ersten Therapie von 6 Tagen.

Insgesamt wurden 9 von 11 Patient*innen (81,8%) medikamentös behandelt und in 2 Fällen wurde nicht therapeutisch eingegriffen.

11.6.1 NSAR und antipyretische Analgetika

6 von 11 (54,6%) Patient*innen wurden initial mit NSAR therapiert. 4-mal fand Diclofenac (150mg/24h), einmal Ibuprofen (800mg/24h) und einmal Dexibuprofen (400mg/24h) Verwendung. Die NSAR-Therapie dauerte initial im Median 16 Tage (min.-max. 6-101 Tage). In zwei Fällen wurde lediglich eine Therapie bei Bedarf verordnet. Nach einem Monat hatten 3 dieser 6 Patient*innen keine Symptome mehr.

Im gesamten beobachteten Verlauf wurden 7 Patient*innen (63,6%; davon 2 bei Bedarf und ohne klar definierten Endzeitpunkt) mit NSAR für eine mediane Dauer von 16 Tagen behandelt und nahmen kumulativ im Median 5600mg an NSAR-Wirkstoff ein (min.-max. 2700-15150mg).

An möglichen Nebenwirkungen einer NSAR-Therapie traten jeweils eine Gastritis und ein Magenulkus gemeinsam bei einer Patientin mit einschlägiger Anamnese auf, wo NSAR nur bei Bedarf angeordnet worden waren. Weitere NSAR-Nebenwirkungen wurden in der Patient*innengruppe nicht dokumentiert.

In einem Fall wurde initial auf eine bedarfsorientierte Therapie mit Paracetamol gesetzt, hier trat eine Symptomverbesserung nach 12 Tagen ein, nach einem Monat wurde dann ein Rezidiv diagnostiziert. Nebenwirkungen wurden keine festgestellt.

11.6.2 Glukokortikoidtherapie

Eine primäre Therapie mit Glukokortikoiden wurde in 3 Fällen angestrebt, wovon ein Fall zudem mit NSAR behandelt wurde. Begonnen wurden die Therapien mit 100mg, 75mg und 50mg Glukokortikoiden pro Tag und wurden für eine Dauer von 56, 13 und 3 Tagen respektive fortgeführt. Bei Entlassung aus der stationären Betreuung war in einem Fall noch ein Glukokortikoid verschrieben gewesen. Die 3 mit Glukokortikoiden behandelten Patient*innen hatten in der jeweils nächsten dokumentierten Kontrolluntersuchung (für 2 Fälle nach einem Monat, einmal nach 3 Monaten) keine Beschwerden mehr.

Im beobachteten Verlauf kamen zu den initialen 3 Patient*innen 2 weitere hinzu, deren Therapie zu einem späteren Zeitpunkt auf Glukokortikoide umgestellt worden war. Insgesamt wurden also 45,5% der 11 Fälle mit Glukokortikoiden (ausschließlich Prednisolon) therapiert. Im Median standen diese 5 Patient*innen 9 Wochen unter Steroid-Therapie und erhielten eine Gesamtdosis von medianen 1400mg. Die kürzeste und kumulativ am niedrigsten dosierte Therapie dauerte 3 Tage und entsprach 150mg; im Fall mit der kumulativ höchsten Wirkstoffdosis und der längsten Exposition wurden über 13 Monate hinweg insgesamt 4.445mg an Glukokortikoiden eingesetzt.

Weder ein neu aufgetretener Diabetes Mellitus, eine Adipositas oder Hypertonie, noch ein Glaukom, Katarakt, oder eine Osteoporose waren in der Nachbeobachtung aller 11 Patient*innen aufgetreten.

11.6.3 Andere Therapien

2 Patient*innen wurden initial mit Antibiotika behandelt, in einem Fall wurde die intravenöse Antibiose mit Amoxicillin plus Clavulansäure nach einem Tag bzw. bei der Bestätigung der TIPIC-Diagnose abgesetzt, die zweite Antibiose bestand in der peroralen Applikation von 500mg/24h Clarithromycin.

Eine Patientin wurde zuerst mit Verdacht auf eine Großgefäßvaskulitis immunsuppressiv therapiert: 1000mg/24h Mycophenolat Mofetil und 100mg/24h Prednisolon waren angeordnet und erst bei Diagnosestellung „TIPIC-Syndrom“ angepasst bzw. abgebrochen worden.

Bei Entlassung erhielten 2 Patient*innen ASS, einmal wurden ein Vitamin D-Präparat und ein Bisphosphonat verabreicht und in 3 Fällen waren PPIs angeordnet.

11.6.4 Therapie bei Rezidiv

Alle 3 Rezidiv-Patientinnen wurden mit Glukokortikoiden therapiert. Die im Rezidiv eingesetzten Tagesdosen unterschieden sich mit 7,5mg, 50mg und 60mg alle 24 Stunden von der Steroidtherapie, die initial eingesetzt wurde, insofern, als dass die initiale mediane Tagesdosis bei 75mg gelegen hatte. Hier ist zu bemerken, dass die Therapie mit 50mg/24h nach 1,5 Wochen abgebrochen und im weiteren Verlauf mit 10mg/24h fortgesetzt werden musste. 2-mal wurden zusätzlich 150mg Diclofenac pro Tag verschrieben.

11.7 Morbidität und Mortalität

11.7.1 Kardiovaskuläre Morbidität

Neben einer geringgradigen MINS 3 Monate nach der TIPIC-Diagnose, einer 27 Monate später diagnostizierten zAVK und einer 12 Monate nach der Diagnose notwendig gewordenen Thrombendarteriektomie der ACI, die alle bei unterschiedlichen Patientinnen auftraten, wurden keine kardiovaskulären oder angiologischen Diagnosen innerhalb des Beobachtungszeitraumes gestellt. Vor allem wurde kein Auftreten einer KHK, eines akuten Koronarsyndroms, einer Herzinsuffizienz, einer TVT oder PAE, einer arteriellen Hypertonie, einer pAVK der OE oder UE, oder einer vAVK beobachtet. Auch eine Vaskulitis trat in keinem Fall auf. Einmal kam es 4 Monate nach der Erstdiagnose zu einer leichten Blutung.

Sowohl der Fall mit zAVK als auch jener, in dem eine Thrombendarteriektomie der ACI nötig wurde und in dem eine leichte Blutung aufgetreten war, betrafen Rezidiv-Patientinnen, was unter diesen ein Vorkommen kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. Interventionen in der Nachbeobachtung von 66,7% bedeutet.

11.7.2 Stoffwechsel-, Organfunktionsstörungen und weitere Erkrankungen

Bei 4 Patient*innen wurde im Median ein Monat nach dem diagnostizierten TIPIC-Syndrom eine Hypercholesterinämie festgestellt, wobei in einem Fall die beiden

Diagnosen zur selben Zeit gestellt wurden. Zudem wurde auch einmal gleichzeitig mit dem TIPIC-Syndrom eine Niereninsuffizienz erkannt, deren Grad nicht erhoben werden konnte. Neu aufgetretene Leberfunktionsstörungen bzw. - Parenchymveränderungen sowie eine Osteoporose, Adipositas oder ein Diabetes Mellitus wurden im weiteren Verlauf nicht gefunden.

Gastrointestinale Erkrankungen waren mit einer Gastritis sowie einem Magenulkus nach 26 Monaten bei einem Patienten vertreten und nach 29 Monaten hatte sich ein Patient eine Knochenfraktur zugezogen. Eine neue Entwicklung autoimmuner Erkrankungen konnte im Patient*innenkollektiv nicht gefunden werden, ebenso wenig die Entwicklung neurologischer Krankheitsbilder, wie Schlaganfall oder TIA, Demenz oder andere neurologische Krankheitsbilder.

Unter den Patient*innen wurde in der Nachbeobachtungszeit keine Tumordiagnose gestellt.

11.7.3 Mortalität

Keiner der 11 Beschriebenen starb innerhalb des Beobachtungszeitraums.

12 Diskussion

Das TIPIIC-Syndrom stellt eine seltene Gefäßerkrankung dar, die in der Literatur mit einer Prävalenz von 2,8% bei Patient*innen mit Halsschmerzen beschrieben wurde. In dieser Fallserie konnten trotz eines Suchzeitraums von 20 Jahren und anfänglich 536 Patient*innen mit einer möglichen ICD-Kodierung nur 11 Patient*innen mit einem gesicherten TIPIIC-Syndrom gefunden werden, was einem Prozentsatz von 2,05% entspricht und somit vergleichbar mit den vorhandenen Literaturdaten scheint. Aufgrund dieser Seltenheit finden sich zum Thema TIPIIC-Syndrom bzw. idiopathische Karotidynie grundsätzlich Einzelfallberichte und retrospektive Fallserien, wie auch diese Arbeit eine darstellt. Die mit einer Stichprobengröße von $n=47$ aktuell umfangreichste Untersuchung diesbezüglich ist jene von Lecler et al. 2017 veröffentlichte, retrospektive und multizentrisch durchgeführte, deren Schwerpunkt auf der Diagnostik und definitiven Abgrenzung des Syndroms als eigenständige, klinisch-radiologische Entität lag [12].

Die 11 TIPIIC-Patient*innen, deren Daten in dieser Arbeit untersucht wurden, spiegeln in ihren epidemiologischen Grundeigenschaften die bisher bekannten Informationen zum TIPIIC-Syndrom wider. Eine Tendenz zum weiblichen Geschlecht, wie sie unter anderen bei Lecler et al. mit 1,5:1 Frauen zu Männer beschrieben wird, steht einem Verhältnis von 1,75:1 in dieser Untersuchung gegenüber. Der Altersgipfel findet in dieser Untersuchung seine Entsprechung in einem Altersmedian von 58 Lebensjahren, der bei Lecler et al. bei 48 Jahren lag [12].

Die Durchsicht der Parameter zeigte für 8 aus 11 (73%) der hier beschriebenen Fälle zumindest einen vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktor. Bei Lecler et al. lag derselbe Wert bei 47%. Insgesamt war die untersuchte Patient*innengruppe also deutlich stärker kardiovaskulär vorbelastet [12].

In dem Zusammenhang scheint es von Interesse, dass eine mögliche atherosklerotische Pathogenese der idiopathischen Karotidynie lediglich bei Kimura et al. [96] erwähnt wird. Atherosklerotische Gefäßveränderungen -wie Stenosen oder Plaques- wurden in der vorliegenden Untersuchung allerdings nicht so häufig gefunden wie kardiovaskuläre Risikofaktoren, was die Hypothese einer atherosklerotischen Ätiologie nicht unterstützt. Zudem ist anzumerken, dass eine tendenziell ältere Patient*inengruppe beschrieben wurde, was die

Grundwahrscheinlichkeit für zumindest einen kardiovaskulären Risikofaktor prinzipiell erhöht.

Eine autoimmunologische Vorerkrankung, wie sie bei Lecler et al. mit 17% bei den Untersuchten nachgewiesen wurde, fand sich in dieser Gruppe bei 36,4%. In der hier untersuchten Patient*innengruppe war ein Mb. Hashimoto am häufigsten vertreten, was in Kontrast zum häufigeren Auftreten einer ankylosierenden Spondylarthritis und einer rheumatoiden Arthritis bei Lecler et al. steht [12]. Diese Unterschiede in den spezifischen autoimmunologischen/rheumatologischen Entitäten gepaart mit der relativen Häufigkeit dieser Erkrankungsgruppe in den Anamnesen könnten darauf hinweisen, dass eine (auto-)immunologische Prädisposition für die Ausprägung des Syndroms begünstigend wirkt, aber keine einzelne Erkrankung im Speziellen eine dominante Assoziation mit dem TIPIC-Syndrom aufweist.

Weiters zeigte sich, dass 2 von 3 (66,7%) Patientinnen mit Rezidiv eine positive rheumatologische/autoimmunologische Anamnese aufwiesen, was bei Lecler et al. auf 7 von 9 Rezidivfällen (77,8%) zutraf und vor allem bei komplizierten Verläufen auf die Rolle einer entsprechenden Grunderkrankung für Pathogenese und Verlauf hindeuten könnte [12].

Die Hypothese, das TIPIC-Syndrom entstehe postinfektiös, wird häufig beschrieben. In der vorliegenden Untersuchung wurden aber in nur 2 von 11 Fällen Infekte der oberen Atemwege zeitnahe vor der TIPIC-Diagnose dokumentiert. Eine Anamnese in Hinblick auf eine Neigung zu Infekten der oberen Atemwege zeigte sich allerdings dreimal [27, 28]. Ein mögliches molekulares Mimikry, wie es bei manchen Vaskulitiden vermutet wird, kann somit zwar nicht ausgeschlossen werden, erscheint aber anhand dieser Fallserie eher unwahrscheinlich [97, 98].

Zervikale Traumen in der Anamnese, die bei Lecler et al. in einem Fall vorgekommen waren, wurden im untersuchten Kollektiv mit 3 von 11 (und 2 unklaren) Fällen häufiger dokumentiert. Ein solches Trauma könnte möglicherweise durch die lokale Reizung des Gewebes um das Gefäß und des Gefäßes selbst den entzündlichen Prozess, der zur Ausprägung eines TIPIC-Syndroms führt, begünstigen [12].

Ein Zusammenhang zwischen dem TIPIC-Syndrom und der Einnahme von Antidepressiva der SSRI-Klasse, wie er bei Jaber et al. [33] aufgezeigt werden konnte, ließ sich in dieser Diplomarbeit nicht auf der Ebene des

Patient*innenkollektivs objektivieren. Es konnte jedoch bei einer Patientin, bei der eine Therapie mit Trazodon, welches auch eine SSRI-Wirkkomponente aufweist, bestand, ein zu Beginn protrahierter und schließlich rezidivierender Verlauf mit lang anhaltender Erhöhung der Leukozytenzahl im Labor von der Diagnose bis 9 Monate danach beobachtet werden. Es bestand auch beim Auftreten des Rezidivs eine Leukozytose. Dieselbe Patientin bedurfte auch der längsten (13 Monate) und in Bezug auf die insgesamt applizierte Dosis intensivsten Therapie mit Glukokortikoiden (4445mg), die beobachtet wurde. Zwar betraf dies nur eine Patientin, jedoch wirft sich die Frage auf, ob eine Therapie mit SSRI-Komponente einen möglichen negativen bzw. protrahierenden Einfluss auf den Krankheitsverlauf dieser Patientin gehabt haben könnte, vergleichbar mit dem Fallbericht von Jabre et al. [33]. Zumindest scheint es sinnvoll, in der Therapie des TIPIC-Syndroms in Hinkunft auf entsprechende Medikationen zu achten und den Verlauf bei solchen Patient*innen engmaschiger zu kontrollieren, um gegebenenfalls eine SSRI-Therapie zu reevaluieren [33].

Patient*innen mit einer malignen neoplastischen Erkrankung bzw. einer Chemotherapie oder G-CSF-Applikation in der Anamnese, wie bei Taimen et al. beschrieben, wurden in der vorliegenden Patient*innengruppe nicht beobachtet [40].

Genauerer über die exakte Ätiologie und Pathogenese des TIPIC-Syndroms zu erfahren, wäre von großer Bedeutung, da es aktuell nur Hinweise auf einige Faktoren in der Entstehung der idiopathischen Karotidynie gibt. So haben Kimura et al. [96] in ihrer Arbeit 2017 auch vorgeschlagen, diese Erkrankung in 5 Untergruppen zu gliedern. Ihre vorgestellte Klassifikation hatte die Einteilung in eine 1) *idiopathische*, 2) *mit Migräne assoziierte*, 3) *atherosklerotische*, 4) *arzneimittelinduzierte* und 5) *andere* Karotidynie vorgesehen, noch bevor das TIPIC-Syndrom als solches beschrieben worden war. Diese Kategorisierung scheint allerdings zum aktuellen Zeitpunkt lediglich aus klinischer Sicht und nicht als ätiologische Klassifikation sinnvoll. Denn die unterschiedlichen ätiologischen Hypothesen scheinen eher Ausdruck einer bisher noch nicht vollständig verstandenen, lokalen Prädisposition bzw. Vulnerabilität gegenüber entzündlicher Veränderung zu sein, welche all diesen Begleitumständen und Risikofaktoren zugrunde liegen könnte und schließlich die Ausprägung des TIPIC-Syndroms bedingt. Es herrscht um die ätiologischen Faktoren und pathophysiologischen

Vorgänge, die dem TIPIIC-Syndrom zu Grunde liegen, also Unklarheit. Dennoch könnten Patient*innen davon profitieren, dass die therapeutischen Implikationen einer solchen Kategorisierung genauer untersucht werden. Denn ob es Unterschiede in der Effektivität einer Therapie z.B. für Patient*innen mit Migräne in der Anamnese oder jene mit einem arzneimittelinduzierten TIPIIC-Syndrom gibt, ist derzeit noch unklar.

Im Vergleich der Symptomatik mit bisherigen Beschreibungen zeigte sich eine weitestgehende Übereinstimmung bekannter Charakteristika. Eine Karotidynie, wie diese von Fay beschrieben wurde, trat bei allen 11 Patient*innen auf [1]. Die 4 von Lecler et al. definierten Hauptkriterien zur Diagnose eines TIPIIC-Syndroms wurden in 72,7% der Fälle gänzlich erfüllt [12].

Im zeitlichen Verlauf schienen 3 der Beobachteten nach 14 Tagen noch keine signifikante Verbesserung der Symptomatik zu zeigen. Insgesamt schienen die in der vorliegenden Arbeit untersuchten TIPIIC-Syndrome länger symptomatisch zu bleiben, als anderweitig beschrieben, da nach einem Monat noch 6 von 10 Patient*innen, die zur Kontrolluntersuchung erschienen waren, zumindest leichte Symptome zeigten. Diesbezüglich dokumentierten Lecler et al. eine maximale Verzögerung zwischen Diagnose und klinischer Symptombefreiheit von 15 Tagen [12]. In Zusammenschau mit vorherigen Beobachtungen unterschied sich hingegen das Auftreten einer Schwellung über der schmerzhaften Region deutlich. In 45,5% der hier untersuchten Fälle wurde eine Schwellung über der schmerzhaften Region am Hals beschrieben, was von Orfei et al. nur selten beobachtet wurde, bei Lecler et al. in 13% und bei Chiossone et al. in 15% der Untersuchten aufgetreten war [12, 18, 27]. Diese Schwellung kann als Ausdruck des lokalen Entzündungsgeschehens gewertet werden. Weshalb es in dieser Patient*innengruppe häufiger zur Beschreibung einer solchen Schwellung kam, scheint aber unklar.

Im Vergleich mit anderen Publikationen zeigten sich in der sonographischen Untersuchung auch in dieser Patient*innengruppe überwiegend hypoechogene, halbmondförmige, exzentrische Veränderungen an den Aa. carotides; allerdings konnten in 6 PVI auch isoechogene und in einem Fall hyperechogene Aspekte objektiviert werden. Insgesamt stimmten diese Befunde also weitgehend überein [57, 99]. Im Gegensatz zum bisherigen Konsens, dass an dem PVI nur die Tunica adventitia beteiligt sei, ließ sich in den Aufnahmen der 11 TIPIIC-Patient*innen eine Beteiligung aller drei Gefäßschichten in 4 Fällen und der Tunica intima und media

gemeinsam einmal objektivieren. Das bedeutet, dass in 5 von 11 Fällen die Tunica intima einen Anteil an den Veränderungen des Gefäßes hatte. Die Tunica adventitia war lediglich in 2 von 11 Patient*innen alleine an dem PVI beteiligt, wie bisher zumeist beschrieben [12, 23, 25]. Zudem wurde in 54,5% der Untersuchungen eine pathologische IMT der ACC befundet, was auf eine bisher verkannte Rolle dieser Gefäßschichten für das TIPIC-Syndrom hindeutet. Der Grund für diese unerwartete Mitbeteiligung von Tunica intima und media an dem PVI ist aktuell unklar, bei Lecler et al. wurde jedoch in 58% ein vorhandener Soft-Plaque der Tunica intima beobachtet, wobei diese Veränderungen als Ausdruck eines einsetzenden Heilungsprozesses des Gefäßes gewertet wurden. In anderen Untersuchungen, welche sich auf die sonographische Untersuchung des TIPIC-Syndroms konzentrierten, wurden lediglich die Lokalisation, die Ausdehnung, sowie die Echogenität und eine potenzielle Stenosierung durch das PVI genauer beschrieben. Welche Gefäßschichten betroffen waren, wurde in diesen nicht genauer untersucht [12, 20, 21, 57]. Dass diese Befunde in der Bildgebung auf eine vaskulitische Genese des TIPIC-Syndroms hinweisen, scheint allerdings unwahrscheinlich. Es wurden hierfür weder entsprechende Veränderungen der Laborparameter noch weitere klinische Anhaltspunkte gefunden. Auch zur sonographischen Präsentation klassischer Großgefäßvaskulitiden zeigen sich bedeutende Unterschiede: Stenosen der großen Gefäßabgänge des Aortenbogens (A. carotis, A. vertebralis, A. subclavia) wurden nicht gefunden und in der überwiegenden Zahl der Fälle wurde das Infiltrat hier als exzentrisch und hypoechogen dokumentiert, wobei für eine Takayasu-Arteriitis typischerweise eine konzentrische und isoechogene Wandverdickung beschrieben wird. Ein Halo-Zeichen im Sinne eines konzentrischen, hypoechogenen Infiltrats oder ein positives Kompressionszeichen, wie sie für eine Riesenzellarteriitis charakteristisch wären, wurden ebenso nicht gefunden. Zudem wurden die Veränderungen hauptsächlich einseitig und auf einen Abschnitt der A. carotis beschränkt beschrieben, was weiter gegen eine systemische Genese spricht [100, 101].

Die axiale Ausdehnung der untersuchten PVI lag in der Sonographie ähnlich wie in der Literatur bei ca. 4mm, wobei eine maximale Dicke von 7,9mm gemessen wurde. Die gemessenen Längsausdehnungen entsprachen mit ca. 18mm im Median und einem Maximum von 35,2mm den Erwartungen [12, 59].

In der MRT wurden, verglichen mit anderen publizierten Messwerten, relativ große Ausdehnungen des PVI aufgezeichnet. Im axialen Durchmesser wurden bei Burton et al. im Median 7mm und in der vorliegenden Arbeit 21mm gemessen. Die Ausdehnung entlang des Gefäßes betreffend wird ein Verhältnis von im Median 30mm bei Burton et al. und 14mm in der hier untersuchten Gruppe beobachtet, wobei der größte Längsdurchmesser in einem in der vorliegenden Arbeit dokumentierten Fall 60mm betrug [60].

Wie schon mehrere Untersuchungen gezeigt haben, ist die CT nicht die sensitivste Untersuchungsmodalität in der TIPIC-Diagnostik und wird deshalb seltener eingesetzt; das wurde auch in dieser Fallserie evident, in der eine CT bei 3 der 11 Patient*innen zum Einsatz kam, von denen nur ein pathologischer Befund ausgestellt wurde. Eine PET wurde mit 4 Untersuchungen häufiger durchgeführt, weil diese eine Einschätzung der metabolischen Aktivität entlang der großen Gefäße und somit auch die Abgrenzung zu systemischen Vaskulitiden zulässt [12]. 3 dieser 4 initialen PET-Untersuchungen wurden auch als pathologisch bewertet. Dies stellt eine sowohl absolute als auch relative Häufung gegenüber der in der CT tatsächlich als pathologisch befundeten Untersuchungen dar.

12 Monate nach der Diagnose wurden die typischen TIPIC-Veränderungen in der FCDS immer noch in 3 Fällen nachgewiesen. Dies scheint auch Ausdruck eines unüblichen bzw. langen Verlaufes zu sein, denn davon betroffen waren 2 der 3 Patientinnen mit Rezidiv und ein Patient, der sich mit einem protrahierten Verlauf der TIPIC-Symptomatik präsentierte.

Bemerkenswert war ein Fall, bei dem es nach einer initialen, kurzzeitigen Verbesserung sowohl nach 6 als auch nach 12 Monaten noch intermittierend zu auftretender Schmerzsymptomatik kam. In diesem Zusammenhang und in Zusammenschau mit den von Lecler et al. erhobenen Daten, wonach die Untersuchten im Median nach 6 Monaten ein Rezidiv beklagten, stellt sich die Frage, ob bzw. wie die Unterscheidung zwischen einem Rezidiv und einem protrahierten Verlauf sinnvoll wäre. In der Literatur wird eine solche Unterscheidung zumindest nicht getroffen. Welcher konkrete zeitliche Grenzwert (ab Symptomverbesserung bis zum neuerlichen Einsetzen derselben) für diese Differenzierung herangezogen werden sollte, ist unklar. Hierfür bedarf es weiterer Observationsstudien über einen längeren Zeitraum. Allerdings scheint fraglich, ob zur Definition eines protrahierten Verlaufes nicht eher eine undulierende und lange

anhaltende Schmerzdynamik besser geeignet wäre. Mehrere Episoden entsprechender Symptome mit oder ohne zwischenzeitlicher Symptomfreiheit innerhalb eines festzulegenden Zeitraums (beispielsweise 6 oder 12 Monate) zur Klassifikation eines protrahierten Verlaufes heranzuziehen, erscheint als vernünftige Möglichkeit, diese Differenzierung vorzunehmen [12].

In der Literatur besteht aktuell der Konsens, dass das TIPIC-Syndrom keine spezifischen Laborwertveränderungen herbeiführt. Vereinzelt können Entzündungsparameter pathologisch sein, aber zumeist fehlen entsprechende Befunde [31, 67, 68].

Diese Annahmen haben sich weitgehend in der vorliegenden Untersuchung bestätigt. Insgesamt betrachtet, konnten keine pathologischen Befunde des Blutbilds oder Differentialblutbilds festgestellt werden. Auch das CRP und die BSG lagen im Median innerhalb der physiologischen Grenzen. Bis auf jeweils einen Fall von leicht erhöhten Leukozyten, CRP und BSG zeigten sich keine pathologischen Veränderungen. Untersuchungen weiterer Parameter, wie der GFR, der Leberfunktionstests, der Elektrolyte und von Gerinnungsparametern wurden bisher nur selten beschrieben und blieben meist ohne Auffälligkeiten [37, 67]. All diese Laboruntersuchungen ergaben bei den 11 in dieser Arbeit Untersuchten keine pathologischen Werte; es zeigten sich im vorliegenden Patient*innenkollektiv auch bei den Serumkonzentrationen von Harnstoff und Harnsäure, sowie in den durchgeführten Harnanalysen keine gehäuften Auffälligkeiten.

Scoppettuolo et al. [68] konnten in ihrer Fallbeschreibung einen normalen Fettstoffwechsel beobachten; Lecler et al. [12] untersuchten als einzigen dementsprechenden Parameter das Gesamtcholesterin und fanden keine kollektive Pathologie. Im Gegensatz dazu zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung zum Zeitpunkt der Diagnose auf kollektiver Ebene ein erhöhtes Gesamtcholesterin mit median vorliegenden 235mg/dL, sowie mit medianen 152mg/dL auch eine Erhöhung der LDL-Werte. Dies könnte mit dem höheren Lebensalter der untersuchten Patient*innengruppe und der mit höherem Lebensalter steigenden Prävalenz von Hyper- bzw. Dyslipidämien zusammenhängen und für weitere Therapieoptionen im Sinne einer Statintherapie (s.u.) von zusätzlicher Bedeutung sein. HDL, Triglyzeride und LP_a lagen alle innerhalb der Referenzbereiche.

Die von Stanbro et al. in der TIPIC-Diagnostik empfohlenen Laborparameter (Differential)Blutbild, CRP und BSG, sowie Stoffwechsel-Diagnostik und TSH-

Erhebung behalten also auch in Zusammenschau mit der vorliegenden Diplomarbeit ihre Relevanz [47]. Nämlich scheinen in einzelnen Fällen tatsächlich Veränderungen der Entzündungsparameter auf, wobei die Leukozyten- und BSG-Werte in der untersuchten Gruppe häufiger pathologisch waren als das CRP. Und auch in der Fettstoffwechselfdiagnostik wurden Veränderungen dokumentiert. Die Schilddrüsenhormone lagen insgesamt innerhalb der Norm, deren Bestimmung scheint aber aufgrund des möglichen gemeinsamen Auftretens mit einem Mb. Hashimoto, sowie zur Differenzierung gegenüber einer Thyreoiditis sinnvoll. Vereinzelt wurden in dieser Patient*innengruppe auch pathologische fT3-Werte und in 2 von 6 Fällen pathologische TSH-Werte dokumentiert. Wie Lecler et al. und Scoppettuolo et al. beschreiben, scheint eine autoimmune bzw. rheumatologische Labordiagnostik meist unauffällig zu sein. Dies entsprach auch den Resultaten dieser Untersuchung, in der lediglich in einem Fall zytoplasmatische Antikörper mit linear-fibrillärem Muster nachgewiesen wurden. Eine unerwartet große Anzahl pathologischer Autoimmunitätsparameter wurde also nicht festgestellt [12, 68].

Die nähere Untersuchung im Zusammenhang mit dem TIPIC-Syndrom wenig beforschter Laborparameter, wie des sICAM-1 und des SAA, könnte möglicherweise helfen, deren Verwendung im Umgang mit dem Syndrom in den klinischen Alltag zu integrieren und den Krankheitsverlauf näher in Labor-Parametern abzubilden.

Gesammelte Daten zu den Laboruntersuchungen mehrerer Rezidivfälle im Speziellen wurden bisher noch nicht veröffentlicht. In dieser Arbeit wurden die Labordaten von 3 Patientinnen beim Auftreten eines Rezidivs und innerhalb des ersten Jahres nach deren TIPIC-Diagnose untersucht und zeigten in einem dieser Fälle, dass die Leukozyten durchgehend von der Diagnose bis 9 Monate danach über 10G/L erhöht waren. Auch die BSG war bei dieser Patientin nach 9 Monaten mit 33mm/h punktuell pathologisch. In einem zweiten Rezidivfall waren die Leukozyten 3 Monate nach der Diagnose leicht über 10G/L erhöht. Eine definitive Leukozytose von mehr als 11,3G/L beim Auftreten des Rezidivs wurde aber nur einmal beschrieben. Somit erscheint es unwahrscheinlich, dass Rezidive beim TIPIC-Syndrom mit einer Entzündungsreaktion in Verbindung gebracht werden können, wobei subklinische Entzündungsprozesse beteiligt sein könnten.

Zur Therapie des TIPIC-Syndroms werden NSAR insgesamt am häufigsten eingesetzt. Dies hat sich mit einer initialen NSAR-Therapie in der vorliegenden Arbeit bei 6 aus 11 Patient*innen bestätigt. Eine komplette Schmerzfreiheit nach einem Monat wurde unter dieser Therapie in 3 von 6 Fällen erreicht. In der Literatur finden sich hierzu vor allem für Ibuprofen (400mg/24h) und für Diclofenac (150mg/24h) Dosierungsangaben [25, 84].

Bei Parra et al. musste nach einer Therapie mit Paracetamol, die jedoch keine Wirkung zeigte, auf ein NSAR umgestellt werden. Hierzu konnte in der vorliegenden Arbeit beobachtet werden, dass mittels Paracetamol in den ersten Tagen nach der Diagnose eine Schmerzlinderung erzielt wurde, allerdings kam es in diesem Fall nach einem Monat zum Wiederauftreten der Karotidynie [44]. Beachtet man also die Hinweise in diesem Fallbericht mit dem wenig zufriedenstellenden Erfolg der Paracetamoltherapie, so scheint es sinnvoll Paracetamol nicht als Primärtherapie des TIPIC-Syndroms zu wählen.

Bei Lecler et al. erhielten 6% der Untersuchten eine Therapie mit Glukokortikoiden, in der vorliegenden Untersuchung hingegen 5 von 11 Patient*innen was 45,5% entspricht. Allen 3 Patientinnen mit Rezidiv wurde eine Glukokortikoidtherapie zugeführt und es wurden in keinem Fall, in dem mit Glukokortikoiden behandelt wurde, typische Nebenwirkungen dokumentiert [12]. Im Vergleich mit anderen publizierten Dosierungen (Tabelle 1) waren die eingesetzten Dosen bei initialer Therapie mit Glukokortikoiden (100mg/24h, 75mg/24h, 50mg/24h) tendenziell höher bemessen. Allerdings war diese Therapie sehr effektiv, denn bei der folgenden Kontrolluntersuchung wurde in keinem dieser 3 Fälle eine Restsymptomatik angegeben. Einige Glukokortikoide wurden von Chiossone et al. bereits untersucht und es zeigte sich zwischen Prednisolon, Triamcinolon und Dexamethason kein Unterschied in der Effektivität. In der hier untersuchten Fällen wurde ausschließlich mit Prednisolon behandelt [27].

2 von 11 Fällen wurden initial nicht medikamentös behandelt. Ohne primär erfolgter Therapie wurde aber bei einem dieser Patienten eine lang anhaltende Symptomatik aufgezeichnet.

Gemeinsam mit der guten Verträglichkeit spricht die beobachtete Effektivität für die Möglichkeit, Glukokortikoide auch beim TIPIC-Syndrom als mögliche Alternative zu NSAR einzusetzen, sowohl bei ausgeprägter TIPIC-Symptomatik im Rahmen der Erstvorstellung, als auch im Rezidivfall. Die Therapie mit NSAR erscheint hingegen

aufgrund der Effektivität und einem vorteilhaften Risikoprofil als primäre Option am sinnvollsten bei milder Symptomatik.

Die hohe Effektivität einer Therapie mit Kortikosteroiden deutet möglicherweise darauf hin, dass in der Pathogenese des TIPIC-Syndroms eine autoimmunologische Komponente eine entscheidende Rolle spielt. Die potente Unterdrückung (auto-)inflammatorischer Aktivität und deren klinische Effekte legen diese Schlussfolgerung nahe.

Als alternativer Therapieansatz wird bei einer positiven Migräneanamnese in der Literatur auch die Verwendung von Migränetherapeutika wie Almotriptan diskutiert, was in der vorliegenden Untersuchung aber nicht beobachtet wurde. Ulus et al. haben 2020 eine intensivierete Statin-Therapie als effektiv beschrieben. Diese Effektivität beschränkte sich nicht nur auf die Symptomatik, sondern auch eine Involution von in der Sonographie darstellbaren Plaques der A. carotis wurde dokumentiert. Dies war die erste und bisher einzige Beschreibung einer Statin-Therapie bei TIPIC-Syndrom [20, 92]. Vor dem Kontext einer hohen Rate an Hypercholesterinämien und Hyperlipidämien bzw. kardiovaskulärer Risikofaktoren insgesamt, die in der hier beschriebenen Gruppe initial vorhanden waren und sich nach der TIPIC-Diagnose noch ausgebildet haben, könnte die nähere Untersuchung einer intensivierten Statintherapie im Management des TIPIC-Syndroms in Fällen mit entsprechenden kardiovaskulären Risikokonstellationen von Interesse sein.

Eine prospektive Untersuchung in Hinblick auf die Effektivität bisher bewährter Medikationen im Vergleich zu einer Intervention mittels Statintherapie wäre durchaus wünschenswert und sowohl für das behandelnde Personal als auch die Patient*innen selbst von hoher Relevanz.

Hinsichtlich der Mortalität und Morbidität des TIPIC-Syndroms wurden in der vorliegenden Diplomarbeit erstmals Langzeitdaten mit einem im Median 29 Monate und maximal 100 Monate langen Nachbeobachtungszeitraum untersucht. Studien hierzu wiesen bislang eine wesentlich kürzere Nachbeobachtung der TIPIC-Patient*innen auf (Tabelle 16). Diesbezüglich hervorzuheben ist auch der ausschließliche Fokus auf die (Verlaufs-)Dokumentation der Gefäßveränderungen und der TIPIC-Symptomatik in diesen Arbeiten, wohingegen im Zuge der vorliegenden Diplomarbeit ein längerer Nachbeobachtungszeitraum auf neu aufgetretene Erkrankungen und Komplikationen hin exploriert wurde.

Insgesamt scheint das TIPIC-Syndrom in diesem Zeitraum einen komplikationslosen, gutartigen Verlauf genommen zu haben, was auch auf alle in Tabelle 16 angeführten Fallserien zutrifft, die keine Komplikationen nach der TIPIC-Diagnose beschreiben.

Indizien für eine unmittelbare, akute Gefährdung der Gefäßintegrität bzw. der Patient*innen selbst durch gravierende Komplikationen wurden in der vorliegenden Arbeit nicht gefunden und innerhalb des medianen Nachbeobachtungszeitraumes von 29 Monaten war kein Todesfall aufgetreten. Außerdem induzierte das TIPIC-Syndrom lediglich bei 2 von 11 Patient*innen morphologische Veränderungen entlang des Gefäßes, die mehr als 12 Monate nach der Diagnose noch mittels FCDS nachgewiesen werden konnten.

Aufgrund der erhobenen Befunde und in Zusammenschau mit einem von Yamaguchi et al. [89] präsentierten Fall, in dem es gemeinsam mit einer Karotidynie zu einem Schlaganfall gekommen war, wären weitere Untersuchungen mit einer längeren Nachbeobachtungsperiode und auch von größerem Umfang von Bedeutung, um die in dieser Untersuchung dokumentierten Ergebnisse zu validieren und die beschriebene Häufung pathologischer Affektionen der arteriellen Halsgefäße bei Rezidivpatientinnen zu objektivieren. Denn 3 Patientinnen entwickelten ein Rezidiv des TIPIC-Syndroms und bei 2 dieser 3 Patientinnen wurde im Verlauf eine pathologische Affektion der A. carotis manifest bzw. behandlungsbedürftig, wobei in der gesamten Gruppe insgesamt 3 kardiovaskuläre Pathologien im Nachbeobachtungszeitraum diagnostiziert wurden. Sollte sich ein im Sinne eines Rezidives oder protrahierten Verlaufes kompliziert verlaufendes bzw. atypisches TIPIC-Syndrom als Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer Pathologie der A. carotis herausstellen, so könnte sich in entsprechenden Fällen ein geeignetes Nachbeobachtungskonzept mitsamt adäquater Prophylaxe als profitabel erweisen. Das war für Lecler et al. 2019 [102] auch Anlass, die Einführung des Syndroms in den nächsten Katalog der IHS vorzuschlagen. Die Argumentation beruhte auf der Möglichkeit, größer angelegte und prospektive Studien zum TIPIC-Syndrom durchzuführen, die Ätiologie, Prävalenz und Therapie genauer evaluieren könnten, sollte das Syndrom in die aktuellste Version des Katalogs aufgenommen werden.

Autoren; Jahr [Quellenangabe]	n	Mediane Nachbeobachtung Monate
Duncan; 2004 [103]	4	13
Stanbro; 2011 [47]	3	10
Bhowmick; 1983 [14]	8	7
Lecler; 2017 [12]	47	5,5
Ulus; 2020 [20]	15	4
Kosaka; 2007 [19]	4	20 Tage bis 3 Monate
Arning; 2005 [104]	6	1
Abrahamy; 2017 [99]	6	„Mehrere Wochen“

Tabelle 16 Fallserien, deren Umfang und Nachbeobachtungszeiträume

Die Limitationen dieser Arbeit wurden in 8.2 Abgrenzung und Einschränkungen bereits ausgeführt. Die vorliegenden Ergebnisse von Recherche und Auswertung der Parameter können aufgrund der begrenzten Zahl untersuchter Patient*innen (n=11) nicht beweisend sein. Es wurden relative Häufigkeiten präsentiert und in Einzelfällen das gemeinsame Auftreten mehrerer Parameter aufgezeigt, Kausalzusammenhänge können damit aber nicht beschrieben werden. Aufgrund der geringen Prävalenz stellt es eine große Herausforderung dar, eine Studienpopulation von notwendiger Größe zu erreichen, um belastbare statistische Aussagen generieren zu können. Hierfür scheint eine langjährige, prospektive und multizentrische Zusammenarbeit von Nöten. Als Stärken dieser Arbeit sind jedoch der lange Nachbeobachtungszeitraum und die Erfassung von möglichen Komplikationen dieser Erkrankung anzuführen.

Abschließend kann festgehalten werden, dass die Ätiopathogenese des TIPIC-Syndroms aktuell nur in den Grundzügen bekannt, aber im Detail kaum verstanden ist, obwohl sich in dieser Hinsicht gewisse Übereinstimmungen zwischen der vorliegenden Arbeit und der Literatur gezeigt haben. Es konnte festgestellt werden, dass mit der Sonographie und den NSAR etablierte und effektive Instrumente für Diagnostik und Therapie zur Verfügung stehen, die nur in atypischen Fällen einer Ergänzung und Therapieeskalation bedürfen, und es wurden in der untersuchten Patient*innengruppe auch keine unmittelbaren (kardio-)vaskulären Komplikationen evident. Um genauere Aussagen treffen zu können und die vorgestellten

Ergebnisse zu validieren, sind allerdings prospektive Studien in größtmöglichem Umfang von Nöten.

13 Literaturverzeichnis

1. Fay T. Atypical neuralgia. *Arch Neurol Pshychiatry*. 1927;18:309-15.
2. Abbasi A, Khan MAB. Carotidynia. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
3. Roseman DM. Carotidynia. A distinct syndrome. *Arch Otolaryngol*. 1967;85(1):81-4.
4. Lovshin LL. Carotidynia. Headache. 1977;17(5):192-5.
5. Lovshin LL. Vascular neck pain-a common syndrome seldom recognized. *Cleve Clin Q*. 1960;27:5-13.
6. Society HCCotIH. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*. 1988;8(7):1-96.
7. Biousse V, Bousser MG. The myth of carotidynia. *Neurology*. 1994;44(6):993-5.
8. Society HCSotIH. The international classification of headache disorders. *cephalalgia*. 2004;24(1):9-160.
9. Behar T, Menjot N, Laroche JP, Böge B, Quéré I, Galanaud JP. Comparative evolution of carotidynia on ultrasound and magnetic resonance imaging. *J Mal Vasc*. 2015;40(6):395-8.
10. Hafner F, Hackl G, Haas E, Eller P, Gstettner C, Vollmann R, et al. Idiopathic carotidynia. *Vasa*. 2014;43(4):287-92.
11. Schaumberg J, Eckert B, Michels P. Carotidynia: magnetic resonance imaging and ultrasonographic imaging of a self-limiting disease. *Clin Neuroradiol*. 2011;21(2):91-4.
12. Lecler A, Obadia M, Savatovsky J, Picard H, Charbonneau F, Menjot de Champfleury N, et al. TIPIC Syndrome: Beyond the Myth of Carotidynia, a New Distinct Unclassified Entity. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(7):1391-8.
13. Cannon CR. Carotidynia: an unusual pain in the neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;110(4):387-90.
14. Bhowmick BK. Carotidynia in the elderly. *Age Ageing*. 1983;12(2):136-8.
15. Murray TJ. Carotidynia: a cause of neck and face pain. *Can Med Assoc J*. 1979;120(4):441-3.
16. Raskin NH, Prusiner S. Carotidynia. *Neurology*. 1977;27(1):43-6.

17. Emmanuelli JL, Gutierrez JR, Chiossone JA, Chiossone E. Carotidynia: a frequently overlooked or misdiagnosed syndrome. *Ear, nose & throat journal*. 1998;77(6):462-9.
18. Orfei R, Meienberg O. Carotidynia: report of eight cases and prospective evaluation of therapy. *J Neurol*. 1983;230(1):65-72.
19. Kosaka N, Sagoh T, Uematsu H, Kimura H, Miyayama S, Noguchi M, et al. Imaging by multiple modalities of patients with a carotidynia syndrome. *Eur Radiol*. 2007;17(9):2430-3.
20. Ulus S, Aksoy Ozcan U, Arslan A, Buturak A, Dincer A, Kara S, et al. Imaging Spectrum of TIPIC Syndrome : Validation of a new Entity with Vessel Wall Imaging. *Clin Neuroradiol*. 2020;30(1):145-57.
21. Coudray S, Lefevre PH, Aichoun I, Renard D. High-resolution ultrasound highlighting neovascularization in TIPIC syndrome. *Acta Neurol Belg*. 2019;119(1):117-8.
22. Fay T. LXXX. Atypical Facial Neuralgia, a Syndrome of Vascular Pain. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 1932;41(4):1030-62.
23. Coulier B, Van den Broeck S, Colin GC. Carotidynia Alias Transient Perivascular Inflammation of the Carotid Artery (TIPIC Syndrome). *J Belg Soc Radiol*. 2018;102(1):50.
24. Modi T, Verma M, Ahuja G, Kamat N, Patkar DP. TIPIC—A Newly Recognized Syndrome: Multimodality Imaging of a Rare Clinoradiological Entity. *Indian Journal of Radiology and Imaging*. 2021.
25. Comacchio F, Bottin R, Brescia G, Tsilikas K, Volo T, Tregnaghi A, et al. Carotidynia: new aspects of a controversial entity. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2012;32(4):266-9.
26. Woo JK, Jhamb A, Heran MK, Hurley M, Graeb D. Resolution of existing intimal plaque in a patient with carotidynia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(4):732-3.
27. Chiossone E, Quiroga ME. Carotidynia. *J Laryngol Otol*. 1973;87(9):885-90.
28. Chen XW, Li J, Ren CP, Jiao Y. Unilateral neck pain and headache, vocal hoarseness, swallowing difficulty, and fainting attacks: a case report of idiopathic carotidynia with unusual clinical manifestations. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(19):2392-4.

29. Porzionato A, Emmi A, Stocco E, Barbon S, Boscolo-Berto R, Macchi V, et al. The potential role of the carotid body in COVID-19. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2020;319(4):L620-L6.
30. Mumoli N, Evangelista I, Colombo A, Conte G, Mazzone A, Barco S. Transient perivascular inflammation of the carotid artery (TIPIIC) syndrome in a patient with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;108:126-8.
31. Takamura A, Hori A. Recurrent Transient Perivascular Inflammation of the Carotid artery syndrome with temporary carotid plaque on ultrasonography: a case report. *Clin Case Rep*. 2017;5(11):1847-51.
32. Park JK, Choi JC, Kim BS, Choi G, Kim SH. CT imaging features of carotidynia: a case report. *Journal of Neuroimaging*. 2009;19(1):84-5.
33. Jabre MG, Shahidi GA, Bejjani BP. Probable fluoxetine-induced carotidynia. *Lancet*. 2009;374(9695):1061-2.
34. Corral de la Fuente E, Barquín Garcia A, Saavedra Serrano C, Serrano Domingo JJ, Martín Huertas R, Fernández Abad M, et al. Myocarditis and carotidynia caused by Granulocyte-Colony stimulating factor administration. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2020;4(2):318-23.
35. Taimen K, Heino S, Kohonen I, Relas H, Huovinen R, Hänninen A, et al. FRI0294 Chemotherapy and G-CSF induced large vessel vasculitis and carotidynia—six patient cases and a systematic literature review. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2019.
36. Hayashi S, Maruoka S, Takahashi N, Hashimoto S. Carotidynia after anticancer chemotherapy. *Singapore Med J*. 2014;55(9):e142-4.
37. Azar L, Fischer HD. Perivascular carotid inflammation: an unusual case of carotidynia. *Rheumatol Int*. 2012;32(2):457-9.
38. Buetow MP, Delano MC. Carotidynia. *American Journal of Roentgenology*. 2001;177(4):947-.
39. Little E, Lakshminarayanan S. Docetaxel-Associated Carotidynia. *Connecticut Medicine*. 2017;81(6).
40. Taimen K, Heino S, Kohonen I, Relas H, Huovinen R, Hänninen A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor-and chemotherapy-induced large-vessel vasculitis: six patient cases and a systematic literature review. *Rheumatology advances in practice*. 2020;4(1):rkaa004.

41. Chan A, Song M, De Guzman Langit MR, Lim TA, Fong W, Tay K, et al. Carotid artery inflammation associated with gemcitabine-based therapy: a special report. *Future Oncology*. 2015;11(14):2049-58.
42. Kubera M, Kenis G, Bosmans E, Kajta M, Basta-Kaim A, Scharpe S, et al. Stimulatory effect of antidepressants on the production of IL-6. *Int Immunopharmacol*. 2004;4(2):185-92.
43. Savioli B, Abdulahad WH, Brouwer E, Kallenberg CG, de Souza AWS. Are cytokines and chemokines suitable biomarkers for Takayasu arteritis? *Autoimmunity reviews*. 2017;16(10):1071-8.
44. Parra A, Okada T, Lin PH. Carotidynia in high-altitude travelers. *Vascular*. 2017;25(6):609-11.
45. Cassone G, Colaci M, Giuggioli D, Manfredi A, Sebastiani M, Ferri C. Carotidynia Possibly due to Localized Vasculitis in a Patient with Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *Case Rep Vasc Med*. 2013;2013:585789.
46. Adamo S, Vital DG, Zinkernagel AS, Kollias S, Steiner UC. Carotidynie: eine seltene Manifestation einer nicht so seltenen Erkrankung. *Praxis*. 2017.
47. Stanbro M, Gray BH, Kellicut DC. Carotidynia: revisiting an unfamiliar entity. *Ann Vasc Surg*. 2011;25(8):1144-53.
48. Mathangasinghe Y, Karunarathne RU, Liyanage UA. Transient perivascular inflammation of the carotid artery; a rare cause of intense neck pain. *BJR Case Rep*. 2019;5(4):20190014.
49. Policha A, Williams D, Adelman M, Veith F, Cayne NS. Idiopathic Carotidynia. *Vasc Endovascular Surg*. 2017;51(3):149-51.
50. Sanghvi DA, Nakshiwala VB, Raut TP. Carotidynia. *J Postgrad Med*. 2019;65(4):249-50.
51. Schaumberg J, Michels P, Eckert B, Röther J. [Recurrence of carotodynia or TIPIC syndrome]. *Nervenarzt*. 2018;89(12):1403-7.
52. Hill LM, Hastings G. Carotidynia: a pain syndrome. *J Fam Pract*. 1994;39(1):71-5.
53. El Nawar R, Villain N, Baud J-M, De Malherbe M, Pico F. Carotid contrast-enhanced ultrasonography and multimodal imaging in a case of TIPIC syndrome. *Revue neurologique*. 2018;174(5):304-7.
54. Sato S, Yazawa Y, Itabashi R, Tsukika K, Furui E. [A case of carotidynia with carotid sinus hypersensitivity]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2010;50(10):714-7.

55. Mathew T, John SK, Kumar S, Deepalam S. Recurrent Laryngeal Nerve Palsy Due to Pseudotumor of Left Common Carotid Artery. *Can J Neurol Sci.* 2020;1-3.
56. Matsubara H, Takeshita K, Nakamura S, Murohara T, Miyachi S. Carotidynia with carotid arterial thrombosis. *Ann Intern Med.* 2012;157(12):917-9.
57. Rafailidis V, Chryssogonidis I, Tegos T, Partovi S, Charitanti-Kouridou A, Staub D. Role of multi-parametric ultrasound in transient perivascular inflammation of the carotid artery syndrome. *Ultrasound.* 2019;27(2):77-84.
58. Tautenhahn J, Meyer F, Pech M, Michael L, Goertler M, Halloul Z. Diagnostik und Therapie der Karotidynie als seltenes Krankheitsbild. *Zentralblatt für Chirurgie.* 2009;134(04):322-4.
59. Kuhn J, Harzheim A, Horz R, Bewermeyer H. MRI and ultrasonographic imaging of a patient with carotidynia. *Cephalalgia.* 2006;26(4):483-5.
60. Burton BS, Syms MJ, Petermann GW, Burgess LP. MR imaging of patients with carotidynia. *American journal of neuroradiology.* 2000;21(4):766-9.
61. Amaravadi RR, Behr SC, Kousoubris PD, Raja S. [18F] Fluorodeoxyglucose positron-emission tomography-CT imaging of carotidynia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(6):1197-9.
62. Huang B, Law MW-M, Khong P-L. Whole-body PET/CT scanning: estimation of radiation dose and cancer risk. *Radiology.* 2009;251(1):166-74.
63. McLaughlin M, McNally JS. Carotidynia. *Carotid Artery Disease: Springer;* 2020. p. 283-6.
64. Badou E, Lecler A, Veyrat M, El Bakkouri W. Transient Perivascular Inflammation of the Carotid artery syndrome: TIPIC, a new clinical entity that must be recognised by ENT surgeons. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2020;137(1):87-8.
65. Taniguchi Y, Horino T, Terada Y, Jinnouchi Y. The activity of carotidynia syndrome is correlated with the soluble intracellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) level. *South Med J.* 2010;103(3):277-8.
66. Taniguchi Y, Horino T, Hashimoto K. Is carotidynia syndrome a subset of vasculitis? *The Journal of rheumatology.* 2008;35(9):1901-2.
67. Santarosa C, Stefanelli S, Sztajzel R, Mundada P, Becker M. Carotidynia: a rare diagnosis for unilateral neck pain revealed by cross-sectional imaging. *Case reports in radiology.* 2017;2017.

68. Scoppettuolo P, Dalaqua M, Ghika J-A, Bonvin C. Multimodal imaging for a TICIP syndrome case. *Acta Neurologica Belgica*. 2021;1-3.
69. Upton PD, Smith JW, Charnock DR. Histologic confirmation of carotidynia. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2003;129(4):443-4.
70. Farage L, Motta AC, Goldenberg D, Aygun N, Yousem DM. Idiopathic inflammatory pseudotumor of the carotid sheath. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2007;65(4B):1241-4.
71. Alexander EP. History, physical examination, and differential diagnosis of neck pain. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2011;22(3):383.
72. Sykes EA, Wu V, Beyea MM, Simpson MTW, Beyea JA. Pharyngitis: Approach to diagnosis and treatment. *Can Fam Physician*. 2020;66(4):251-7.
73. Ferrer R. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 1998;58(6):1313-20.
74. Pina S, Battal B, Castillo M. Burkitt lymphoma as a cause of carotidynia: imaging features. A case report. *Neuroradiol J*. 2013;26(1):18-20.
75. Ellul D, Cutajar J, Borg Xuereb H, Said M. Nasopharyngeal carcinoma presenting as carotidynia in an 18-year-old patient. *J Laryngol Otol*. 2008;122(2):207-9.
76. Kharouf F, Yassin M, Al-Kharouf I, Hindi I, Kuint R. From Neck Pain to Sarcoidosis: The Interesting Association. *Case Rep Rheumatol*. 2021;2021:6663519.
77. Aydin E, Quliyev H, Cinar C, Bozkaya H, Oran I. Eagle syndrome presenting with neurological symptoms. 2018.
78. Prendes JL. Carotidynia or Eagle's syndrome? *Headache*. 1983;23(1):46.
79. Shikino K, Yamashita S, Ikusaka M. Giant Cell Arteritis with Carotidynia. *J Gen Intern Med*. 2017;32(12):1403-4.
80. Zeina A-R, Slobodin G, Barmeir E. Takayasu's arteritis as a cause of carotidynia: clinical and imaging features. *The Israel Medical Association journal*. 2008;10(2):158.
81. Braun J, Müller-Wieland D. *Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt-greifbar-verständlich*: Elsevier Health Sciences; 2017. p.964-971
82. Spears RC. Carotidynia in a 57-year-old man. *Headache*. 2006;46(4):676-7.

83. Chambers BR, Donnan GA, Riddell RJ, Bladin PF. Carotidynia: aetiology, diagnosis and treatment. *Clin Exp Neurol*. 1981;17:113-23.
84. Forwith KD, Tami TA. Carotidynia: symptom or diagnosis? *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 1999;7(3):150.
85. Syms MJ, Burton BS, Burgess LP. Magnetic resonance imaging in carotidynia. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 1997;117(6):S156-S9.
86. Da Rocha AJ, Tokura EH, Romualdo AP, Fatio M, Gama HPP. Imaging contribution for the diagnosis of carotidynia. *The Journal of headache and pain*. 2009;10(2):125-7.
87. Del Conde I, Baumann F. Carotidynia. *Vascular Medicine*. 2016;21(1):73-4.
88. Felt H. Further observations on the diagnosis and management of carotidynia. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 1982;22(2):86-8.
89. Yamaguchi Y, Hayakawa M, Kinoshita N, Yokota C, Ishihara T, Toyoda K. Embolic Stroke due to Carotidynia Potentially Associated with Moving Carotid Artery Caused by Swallowing. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(3):e54-e7.
90. Inatomi Y, Nakajima M, Yonehara T, Hirano T. Contralateral recurrence of carotidynia during steroid therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(1):184-6.
91. Van der Bogt K, Palm W, Hamming J. Carotidynia: a rare diagnosis in vascular surgery practice. *EJVES Extra*. 2012;23(2):e18-e9.
92. Valle N, Gonzalez-Mandly A, Oterino A, Pascual J. A case of carotidynia with response to almotriptan. *Cephalalgia*. 2003;23(2):155-6.
93. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
94. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco AL, De Jong PE, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplements*. 2013;3(1):1-150.
95. Campbell J, Evans JP. Carotidynia. *Neurology*. 1953;3(5):391-2.
96. Kimura H, Nakagawa H. A Case of Idiopathic Carotidynia Diagnosed by Non-contrast CT. *Practica oto-rhino-laryngologica Suppl*. 2017;151:110-1.
97. Moiseev S, Novikov P, Smitienko I, Shchegoleva E. Giant cell arteritis, infections and biologics. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(9):e29-e.

98. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, Sauvaget F, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine*. 1995;74(5):238-53.
99. Abraham M, Werner M, Gottlieb P, Strauss S. Ultrasound for the diagnosis of carotidynia. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2017;36(12):2605-9.
100. Schmidt W, Nerenheim A, Seipelt E, Poehls C, Gromnica-Ihle E. Diagnosis of early Takayasu arteritis with sonography. *Rheumatology*. 2002;41(5):496-502.
101. Schmidt WA. Ultrasound in the diagnosis and management of giant cell arteritis. *Rheumatology*. 2018;57(suppl_2):ii22-ii31.
102. Lecler A, Obadia M, Sadik JC. Introduction of the TIPIC syndrome in the next ICHD classification. *Cephalalgia*. 2019;39(1):164-5.
103. Duncan I, Fourie P, Spangenberg A, Fourie P, Stolp DLC. Imaging of carotidynia: clinical images: SAMJ forum. *South African Medical Journal*. 2004;94(12):957-9.
104. Arning C. Ultrasonography of carotidynia. *American journal of neuroradiology*. 2005;26(1):201-2.

14 Anhang

14.1 Vollständige Parameterliste

Geburtsdatum	Demenz vorbekannt
Geschlecht	Migräne vorbekannt
Diagnosezeitpunkt	Tumor vorbekannt
Alter bei Diagnose	Tumorentität vorbekannt
Art. Hypertonus vorbekannt	Blutung vorbekannt
Diabetes vorbekannt	Blutung Art vorbekannt
Adipositas vorbekannt	KHK vorbekannt
Hyperlipidämie vorbekannt	Herzinsuffizienz vorbekannt
Hypercholesterinämie vorbekannt	Insult vorbekannt
Hypertriglyceridämie vorbekannt	Insult Art (ischämisch/hämorrhagisch) vorbekannt
Familiäres kardiovaskuläres Risiko vorbekannt	TIA vorbekannt
Art fam. kardiovaskuläres Risiko	pAVK UE vorbekannt
Exraucher vorbekannt	pAVK UE Stadium vorbekannt
Exraucher PJ vorbekannt	pAVK OE vorbekannt
Aktiver Raucher vorbekannt	pAVK OE Stadium vorbekannt
Aktiver Raucher PJ vorbekannt	NAST vorbekannt
Alkoholabusus vorbekannt	vAVK vorbekannt
VHFA vorbekannt	Gefäßaneurysma vorbekannt
Niereninsuffizienz vorbekannt	Gefäßaneurysma Region vorbekannt
CKD-Stadium vorbekannt	Größe Aneurysma vorbekannt
Rheumatol./immunol. Vorerkrankung vorbekannt	Gefäßdissektion vorbekannt
Rheumatol. Vorerkrankung Entität vorbekannt	Gefäßdissektion Region vorbekannt
Osteoporose vorbekannt	Vorangegangener Infekt vorbekannt
Knochenfraktur vorbekannt	Rezidivierende HNO-Infekte vorbekannt
Vitamin-D-Mangel vorbekannt	GERD vorbekannt
Steatosis hepatis vorbekannt	Vorangegangenes zervikales Trauma vorbekannt
Leberzirrhose vorbekannt	Zervikale/HNO-OP vorbekannt
Depression vorbekannt	Art zervikale/HNO-OP vorbekannt

Auftreten der Beschwerden nach OP zervikal	BMI initial
Betablocker vorbekannt	Fieber initial
ACE-Hemmer vorbekannt	MMA initial
AT2-Antagonist vorbekannt	Nachtschweiß initial
Kalzium-Antagonist vorbekannt	Gewichtsverlust initial
Diuretikum vorbekannt	Myalgien initial
Anderes Antihypertensivum vorbekannt	Arthralgien initial
Insulin vorbekannt	Karotidynie initial
Metformin vorbekannt	Karotidynie Seite initial
Andere OAD vorbekannt	Karotidynie Schmerzqualität initial
Statin vorbekannt	Kopfschmerzen initial
Ezetimib vorbekannt	Region Kopfschmerz initial
PCSK9-Inhibitor vorbekannt	Kieferschmerzen initial
Kalziumpräparat vorbekannt	Verwirrtheit initial
Vitamin D vorbekannt	Sehstörungen initial
Bisphosphonat vorbekannt	Visusverlust initial
Raloxifen vorbekannt	Amaurosis fugax initial
Parathormon vorbekannt	Diplopie initial
Denosumab vorbekannt	Veschwommensehen initial
PPI vorbekannt	Augenschmerz initial
ASS vorbekannt	Augenmuskellähmung initial
Plavix vorbekannt	Schwindel initial
Vit-K-Antag vorbekannt	Synkope initial
DOAK vorbekannt	Hirnnervenlähmung initial
Immunsuppression vorbekannt	Motorische Ausfälle initial
Immunsuppressive Medikation vorbekannt	Lähmung Kraftgrad initial
NSAR vorbekannt	Sensibilitätsstörung initial
Antidepressiva vorbekannt	Hypästhesie initial
Art AD vorbekannt	Parästhesie initial
Größe initial cm	Hyperästhesie initial
Gewicht initial kg	Sensibilitätsstörung Region initial
	Schluckstörung initial
	Husten initial
	Heiserkeit initial

Dyspnoe initial	FCDS Stenose hämodynamisch relevant initial
Druckschmerz Hals initial	FCDS Verschluss initial
Schwellung Hals initial	FCDS Stenose/Verschluss % A. initial
Subclavian-Steal-Syndrom initial	FCDS Aneurysma initial
Claudicatio intermittens UE initial	FCDS Aneurysma Größe A. initial
Claudicatio intermittens OE initial	IMT ACC dext. initial mm
Ruheschmerzen UE initial	IMT ACC sin. initial mm
Ruheschmerzen OE initial	IMT A subclavia dext. initial mm
Nekrosen UE initial	IMT A subclavia sin. initial mm
Nekrosen OE initial	IMT pathologisch initial
Angina pectoris initial	FCDS betroffene Wandschicht initial
Myokardinfarkt initial	FCDS unilateraler Befall initial
TIA/Insult initial	FCDS bilateraler Befall initial
Epilepsie initial	FCDS halbmondförmige Veränderung initial
Angina abdominalis initial	FCDS runde Veränderung initial
Diarrhoe initial	FCDS Veränderung Dicke initial mm
Raynaud-Phänomen initial	FCDS Veränderung Länge initial mm
Asymptomatisch initial	FCDS hyperechogen initial
Puls fehlend Aa. carotis initial	FCDS isoechogen initial
Puls fehlend Aa. temporalis initial	FCDS hypoechogen initial
Puls fehlend Aa. subclavia initial	FCDS Dissektion initial
Puls fehlend Aa. brachialis initial	FCDS atherosklerotische Veränderungen ACC initial
Puls fehlend Aa. radialis initial	CT initial gemacht
Puls fehlend Aa. ulnaris initial	CT pathologisch initial
Puls fehlend Aa. femoralis initial	CT Befall initial
Puls fehlend Aa. poplitea initial	CT Veränderung Dicke initial
Puls fehlend Aa. dorsalis pedis initial	CT Veränderung Länge initial
Puls fehlend Aa. tibialis posterior Initial	CT Stenose initial
Stenosegeräusch auskultatorisch	CT Verschluss initial
RR systolisch initial	CT Stenose/Verschluss % A. initial
RR diastolisch initial	CT Aneurysma initial
FCDS initial gemacht	
FCDS pathologisch initial	
FCDS Stenose initial	

CT Aneurysma A. initial	PET pathologisch initial
CT Dissektion initial	PET pathologisch initial Region
CT unilateral initial	Zeichen einer Infektion des
CT bilateral initial	Pharynx/Larynx im CT/MR/PET initial
CT halbmondförmige Veränderung initial	Zeichen einer Veränderung im Gehirn im CT/MR/PET initial
CT runde Veränderung initial	Art Zeichen einer Veränderung im Gehirn im CT/MR/PET initial
CT KM-Enhancement initial	Ischämische Opticus-Neuropathie initial
CT atherosklerotische Veränderungen initial	Augenärztliche Untersuchung durchgeführt initial
MR initial gemacht	Augen-Pathologie initial
MR pathologisch initial	HNO-Untersuchung initial gemacht
MR T1 pathologisch initial	HNO-Pathologie initial
MR T2 pathologisch initial	Vergrößerte Lymphknoten initial
MR-Befall initial	Kriterien nach Lecler initial
MR Veränderung Dicke initial	x von 4 Lecler Kriterien
MR Veränderung Länge initial	Komplette Schmerzfreiheit <14T
MR Stenose initial	Leukozyten initial
MR Verschluss A. initial	Erythrozyten initial
MR Stenose/Verschluss % A. initial	Hämoglobin initial
MR Stenose hämodynamisch relevant initial	Hämatokrit initial
MR Aneurysma initial	MCV initial
MR Aneurysma A. initial	MCH initial
MR Dissektion initial	MCHC initial
MR unilateral initial	Thrombozyten initial
MR bilateral initial	MPV initial
MR halbmondförmige Veränderung initial	Neutro. % initial
MR runde Veränderung initial	Neutro. absolut initial
MR-KM-Enhancement initial	Eosino. % initial
MR gleichzeitige atherosklerotische Veränderungen initial	Eosino. absolut initial
PET initial gemacht	Baso. % initial
	Baso. absolut initial

Mono. % initial	D-Dimer initial
Mono. absolut initial	Cholesterin gesamt initial
Lympho. % initial	HDL initial
Lympho. absolut initial	LDL initial
BSG initial	LDL/HDL initial
CRP initial	Triglyzeride initial
Natrium initial	LP_a initial
Kalium initial	C3 initial
Chlorid initial	C4 initial
Kalzium gesamt initial	Gesamteiweiß initial
Kreatinin initial	Albumin initial
Harnstoff initial	Elektrophorese Albumin initial
Harnsäure initial	Elektrophorese A1GL initial
eGFR initial	Elektrophorese A2GL initial
Bilirubin initial	Elektrophorese BGL initial
AP initial	Elektrophorese GGL initial
GGT initial	CRP-Albumin-Ratio initial
AST initial	IL-6 initial
ALT initial	TNF- α initial
AST/ALT initial	IgG1 initial
CK initial	IgG2 initial
CK-MB initial	IgG3 initial
LDH initial	IgG4 initial
Troponin T initial	ANA-Titer initial
nTproBNP initial	ANA initial
Eisen initial	Zytoplasmatische AK initial
Ferritin initial	ENA initial
Transferrin-Sättigung initial	RNP70 initial
HbA1c initial	U1RNP initial
PZ initial	Sm initial
PZ-INR initial	Ro initial
APTT initial	La initial
Fibrinogen initial	SCL70 initial
Antithrombin initial	CENP-B initial

Jo1 initial	Wirkstoff mg Antibiotikum initial
ds-DNA-AK initial	Andere Therapieinfo initial
ANCA initial	Keine Therapie initial
c-ANCA initial	Symptombesserung Beschwerden
p-ANCA initial	Tage
Cardiolipin-AK initial	Symptomverschlechterung vorhanden
B2-GP-AK initial	initial
Harn spezifisches Gewicht initial	Symptomverschlechterung Art initial
Harn Leukozyten initial	Dauer stat. Aufenthalt Tage
Harn Nitrit initial	Kortison mg Entlassung
Harn Eiweiß initial	NSAR mg Entlassung
Harn Glukose initial	T-ASS Entlassung
Harn Ketonkörper initial	Plavix Entlassung
Harn Urobilinogen initial	Vit-K-Antag Entlassung
Harn Bilirubin initial	DOAK Entlassung
Harn Hämoglobin/Erythrozyten initial	Vitamin D Entlassung
Harnsediment GE initial	Bisphosphonat Entlassung
Harnsediment. GE/Kreatinin initial	Raloxifen Entlassung
Harnsediment. Albumin initial	Parathormon Entlassung
Harnsediment. Albumin/Kreatinin	Denosumab Entlassung
initial	PPI Entlassung
Harnsediment. IgG initial	Beschwerden Entlassung
Harnsediment. A1MIG initial	Art Beschwerden Entlassung
TSH initial	Neurologisches Defizit Entlassung
T3 initial	Leukozyten Entlassung
T4 initial	Hämoglobin Entlassung
Vitamin D initial	Thrombozyten Entlassung
Delay Tage Therapie-Beschwerden	MPV bei Entlassung
Kortison mg initial	Neutro. absolut Entlassung
Anzahl Tage Kortison initial	Mono. absolut Entlassung
NSAR mg initial	Lympho. absolut Entlassung
NSAR Wirkstoff initial	Thrombozyten/Lympho. Entlassung
Anzahl Tage NSAR initial	Neutro./Lympho. Entlassung
Antibiotikum initial	Lympho./Mono. Entlassung

MPV/Lympho. Entlassung	Mono. absolut 1Mo
MPV/Thrombozyten Entlassung	Lympho. absolut 1Mo
BSG Entlassung	MPV 1Mo
CRP Entlassung	BSG 1Mo
BSG/CRP Entlassung	CRP 1Mo
Kreatinin Entlassung	Kreatinin 1Mo
eGFR Entlassung	GFR 1Mo
Bilirubin Entlassung	GGT 1Mo
AP Entlassung	AST 1Mo
GGT Entlassung	ALT 1Mo
AST Entlassung	Fibrinogen 1Mo
ALT Entlassung	Albumin 1Mo
AST/ALT Entlassung	Beschwerden 3Mo
Ferritin Entlassung	Beschwerden Art 3Mo
Fibrinogen Entlassung	FCDS initiale Veränderungen vorhanden 3Mo
Albumin Entlassung	FCDS initiale Veränderungen Abnahme 3 Mo
Fibrinogen/Albumin Entlassung	FCDS initiale Veränderungen Zunahme 3 Mo
CRP/Albumin Entlassung	IMT ACC dext. 3Mo mm
MR kranial gemacht <6Mo nach Entlassung	IMT ACC sin. 3Mo mm
Beschwerden 1Mo	Leukozyten 3Mo
Beschwerden Art 1Mo	Hämoglobin 3Mo
FCDS initiale Veränderungen vorhanden 1 Mo	Thrombozyten 3Mo
FCDS initiale Veränderungen Abnahme 1 Mo	Neutro. absolut 3Mo
FCDS initiale Veränderungen Zunahme 1 Mo	Mono. absolut 3Mo
IMT ACC dext. 1Mo mm	Lympho. absolut 3Mo
IMT ACC sin. 1Mo mm	MPV 3Mo
Leukozyten 1Mo	BSG 3Mo
Hämoglobin 1Mo	CRP 3Mo
Thrombozyten 1Mo	Kreatinin 3Mo
Neutro. absolut 1Mo	GFR 3Mo
	GGT 3Mo

AST 3Mo	FCDS initiale Veränderungen
ALT 3Mo	Abnahme 9Mo
Fibrinogen 3Mo	FCDS initiale Veränderungen
Albumin 3Mo	Zunahme 9Mo
Beschwerden 6Mo	IMT ACC dext. 9Mo mm
Beschwerden Art 6Mo	IMT ACC sin. 9Mo
FCDS initiale Veränderungen vorhanden 6Mo	Leukozyten 9Mo
FCDS initiale Veränderungen Abnahme 6 Mo	Hämoglobin 9Mo
FCDS initiale Veränderungen Zunahme 6 Mo	Thrombozyten 9Mo
IMT ACC dext. 6Mo mm	Neutro. absolut 9Mo
IMT ACC sin. 6Mo mm	Mono. absolut 9Mo
Leukozyten 6Mo	Lympho. absolut 9Mo
Hämoglobin 6Mo	MPV 9Mo
Thrombozyten 6Mo	BSG 9Mo
Neutro. absolut 6Mo	CRP 9Mo
Mono. absolut 6Mo	Kreatinin 9Mo
Lympho absolut 6Mo	GFR 9Mo
MPV 6Mo	GGT 9Mo
BSG 6Mo	AST 9Mo
CRP 6Mo	ALT 9Mo
Kreatinin 6Mo	Fibrinogen 9Mo
GFR 6Mo	Albumin 9Mo
GGT 6Mo	Beschwerden 12Mo
AST 6Mo	Beschwerden Art 12Mo
ALT 6Mo	FCDS initiale Veränderungen vorhanden 12Mo
Fibrinogen 6Mo	FCDS initiale Veränderungen Abnahme 12Mo
Albumin 6Mo	FCDS initiale Veränderungen Zunahme 12Mo
Beschwerden 9Mo	IMT ACC dext. 12Mo mm
Beschwerden Art 9Mo	IMT ACC sin. 12Mo mm
FCDS initiale Veränderungen vorhanden 9Mo	Leukozyten 12Mo
	Hämoglobin 12Mo

Thrombozyten 12Mo	MRA nach Diagnose pathologisch
Neutro. absolut 12Mo	Mon. bis Zeitpunkt FUP MRA nach
Mono. absolut 12Mo	Entlassung
Lympho. absolut 12Mo	PET nach Diagnose gemacht
MPV 12Mo	PET nach Diagnose pathologisch
BSG 12Mo	Mon. bis Zeitpunkt FUP PET nach
CRP 12Mo	Entlassung
Kreatinin 12Mo	CT/MR kranial gemacht nach
GFR 12Mo	Diagnose
GGT 12Mo	Rückbildung der Gefäßveränderung
AST 12Mo	Dauer Rückbildung
ALT 12Mo	Gefäßveränderung Mon
Fibrinogen 12Mo	Rest-Gefäßveränderung <20J
Albumin 12Mo	Revaskularisation Eingriff <20J
Kortisondauer bis Beendigung Monate	Mon. bis Revaskularisation
Gesamtkortisondosis bis Beendigung	Revaskularisation Eingriff Art
mg	Restenose/Reverschluss nach Eingriff
NSAR-Dauer bis Beendigung Tage	Art. Hypertonie neu <20J
Gesamt-NSAR-Dosis bis Beendigung	Mon. bis art. Hypertonie neu
mg	DM neu <20J
Diagnosezeitpunkt	Mon. bis DM neu
Dauer Beobachtung Monate	Adipositas neu <20J
Datum Ende der Beobachtung	Mon. bis Adipositas neu
FCDS >12Mo nach Diagnose	Hypercholesterinämie neu <20J
gemacht	Mon. bis Hypercholesterinämie neu
FCDS >12Mo nach Diagnose	<20J
pathologisch	Hypertriglyzeridämie neu <20J
Mon. bis Zeitpunkt FUP FCDS nach	Mon. bis Hypertriglyzeridämie neu
Entlassung	NINS neu <20J
CT-A nach Diagnose gemacht	Mon. bis NINS neu
CT-A nach Diagnose pathologisch	AKI neu <20J
Mon. bis Zeitpunkt FUP CT-A nach	AKI Anzahl neu <20J
Entlassung	CKD-Stadium neu <1J
MRA nach Diagnose gemacht	CKD-Stadium neu <2J

CKD-Stadium neu <3J	Mon. bis Gastritis neu
CKD-Stadium neu <4J	Magenulcus neu <20J
CKD-Stadium neu <5J	Mon. bis Magenulcus neu
CKD-Stadium neu <6J	Ösophagitis neu <20J
CKD-Stadium neu <7J	Mon. bis Ösophagitis neu
CKD-Stadium neu <8J	Tumor neu <20J
CKD-Stadium neu <9J	Mon. bis Tumor neu
CKD-Stadium neu <10J	Tumorentität neu
CKD-Stadium neu <12J	Minor Blutung neu <20J
CKD-Stadium neu <14J	Mon. bis minor Blutung neu
CKD-Stadium neu <16J	Major Blutung neu <20J
CKD-Stadium neu <18J	Mon. bis major Blutung neu
CKD-Stadium neu <20J	Sonstige NW Kortison neu <20J
Steatosis hepatis neu <20J	Mon. bis sonstige NW Kortison neu
Mon. bis Steatosis hepatis neu	sonstige NW NSAR neu <20J
Leberzirrhose neu <20J	Mon. bis sonstige NW NSAR neu
Mon. bis Leberzirrhose neu	KHK neu <20J
Osteoporose neu <20J	Mon. bis KHK neu
Mon. bis Osteoporose neu	CCS-Stadium <20J
Fraktur neu <20J	ACS neu <20J
Mon. bis Fraktur neu	Mon. bis ACS neu
Vitamin-D-Mangel neu <20J	Anzahl ACS neu gesamt
Mon. bis Vitamin-D-Mangel neu	Herzinsuffizienz neu <20J
Katarakt neu <20J	Mon. bis Herzinsuffizienz neu
Mon. bis Katarakt neu	NYHA-Stadium <20J
Glaukom neu <20J	Verschlechterung bekannter
Mon. bis Glaukom neu	Herzinsuffizienz <20J
TVT/PAE neu <20J	Verschlechterung bekannter
Mon. bis TVT/PAE neu	Herzinsuffizienz NYHA-Stadium <20J
Depression neu <20J	Klappenvitium neu
Mon. bis Depression neu	Mon. bis Klappenvitium neu
Demenz neu <20J	Klappenvitium neu Art
Mon. bis Demenz neu	zAVK neu <20J
Gastritis neu <20J	Mon. bis zAVK neu

Insult neu <20J
Mon. bis Insult neu
Art Insult neu
Anzahl Insult neu gesamt
TIA neu <20J
Mon. bis TIA neu
Anzahl TIA neu gesamt
pAVK UE neu <20J
Mon. bis pAVK UE neu
pAVK-Stadium UE neu <20J
Verschlechterung bekannter pAVK UE
<20J
Verschlechterung bekannter pAVK UE
Stadium <20J
Akute Extremitätenischämie neu <20J
NAST neu <20J
Mon. bis NAST neu
Verschlechterung bekannter NAST
<20J
Akuter Niereninfarkt neu <20J
vAVK neu <20J
Mon. bis vAVK neu
Verschlechterung bekannter vAVK
<20J
Akute Mesenterialischämie neu <20J
pAVK OE neu <20J
Mon. bis pAVK OE neu
pAVK-Stadium OE neu <20J
Verschlechterung bekannter pAVK
OE <20J
Verschlechterung bekannter pAVK
OE Stadium <20J
Akute Extremitätenischämie OE neu
<20J

Subclavian-Steal-Syndrom neu < 20J
Mon. bis Subclavian-Steal-Syndrom
neu
Verschlechterung bekanntes
Subclavian-Steal-Syndrom <20J
Aortenaneurysma/-ektasie neu <20J
Mon. bis Aortenaneurysma/-ektasie
neu
Aneurysma Aortenregion <20J
Aortendissektion neu <20J
Mon. bis Aortendissektion neu
Dissektion Aortenregion <20J
Aortenstenose neu <20J
Mon. bis Aortenstenose neu
Stenose Aortenregion <20J
Vaskulitis neu <20J
Mon. bis Vaskulitis neu
Vaskulitis neu <20J Art
Autoimmunerkrankung neu <20J
Mon. bis Autoimmunerkrankung neu
Autoimmunerkrankung neu <20J Art
Neurologische Erkrankung neu <20J
Mon. bis neurologische Erkrankung
neu
Neurologische Erkrankung neu <20J
Art
Tod <20J
Todeszeitpunkt nach Erstdiagnose
Mon. von Diagnose bis Tod
Todesursache
Kardiovaskulärer Tod
Relapse <20J
Anzahl Relapse <20J
Mon. bis Erstrelapse

Beschwerden Erstrelapse

Beschwerden Folgerelapse

FCDS gemacht Relapse

FCDS pathologisch Relapse

FCDS Veränderung Relapse

CT-A gemacht Relapse

CT-A pathologisch Relapse

CT-A Veränderung Relapse

MRA gemacht Relapse

MRA pathologisch Relapse

MRA Veränderung Relapse

PET gemacht Relapse

PET pathologisch Relapse

PET Veränderung Relapse

Leukozytose Relapse

Lymphopenie Relapse

Anämie Relapse

Thrombozytose Relapse

BSG-Erhöhung Relapse

CRP-Erhöhung Relapse

Kortison mg Relapse

Wirkstoff mg NSAR Relapse