

Diplomarbeit

Prävalenzerhebung von Aneurysmen als Komplikation bei Riesenzellararteriitis

Eingereicht von
Mag. Christina Absenger
21.08.1982

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung Angiologie

unter der Anleitung von

Dr. Franz Hafner

Prof. Dr. Marianne Brodmann

Graz, 18.12.2012

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, am

(Absenger Christina)

Danksagung:

Voranging möchte ich meinen Eltern, Gabriela und Richard Absenger danken, die mir stets zur Seite standen und mich mental, sowie finanziell immer unterstützt haben.

Weiters möchte ich mich bei meinem Lebensgefährten und treuen Begleiter Herbert Ch. Vogl bedanken, welcher mich stets angespornt hat selbstbewusst zu meinen Prüfungen zu gehen und mir immer Mut machte wenn ich an manchen Gebieten der Medizin meine Schwierigkeiten hatte.

Ich bedanke mich auch bei meinen Studienkollegen, vor allem bei Barbara Uhl, welche mich immer über alle notwendigen Details des Studiums und wichtigen Veranstaltungen durch ihr organisatorisches Talent teilhaben lies.

Meine Arbeit möchte ich meinem, leider bereits verstorbenen, Großvater Vinzenz Absenger widmen, welcher mich schon als Kind für die psychologischen und kommunikativen Ebenen zwischenmenschlicher Beziehungen begeisterte. Er lehrte unter anderem auch an der Krankenschwesternschule in Graz und gab mir schon früh Einblicke in manchen Aspekt in der Krankenlehre. Er spornte mich stets an verständnisvoll und geduldig Anderen zu begegnen und ruhig und mit gewisser Voraussicht meine Zukunft zu gestalten. Ich danke ihm dafür.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Franz Hafner der mich in allen Belangen meiner Diplomarbeit unterstützte und in dieser Zeit immer, sei es wissenschaftlich oder organisatorisch für mich da war.

Auch möchte ich mich bei Univ.-Prof. Dr. Marianne Brodmann, Elke Haas, und dem gesamten Team der Abteilung für Angiologie für ihre Unterstützung bedanken.

Zusammenfassung:

Zielsetzung:

Die Riesenzellarteriitis ist eine systemische Autoimmunerkrankung welche die Aorta oder die von ihr abgehenden Arterienäste befällt. Es handelt sich um eine Entzündung welche diskontinuierlich die Arterienwände befällt.

Ziel dieser Arbeit war es die Zusammenhänge einer Aneurysma Bildung als Komplikation einer Riesenzellarteriitis zu beschreiben.

Die erste Fragestellung bezieht sich auf den Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und der Ausbildung eines Aneurysmas.

Die zweite Fragestellung bezieht sich auf den Zusammenhang zwischen der Intima-Media- Dicke und der Ausbildung eines Aneurysmas.

Methoden:

Alle konsekutiven Patienten der Klinischen Abteilungen für Angiologie und Rheumatologie der Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz, bei denen zwischen 2002 und 2007 die Diagnose einer RZA gestellt wurde, wurden eingeladen an dieser Studie teilzunehmen. Die Diagnosestellung erfolgt in Anlehnung an die Kriterien, welche von Chatelain et al. publiziert wurden, wobei die vaskuläre Beteiligung durch Biopsie, Duplex-Sonographie oder PET-Untersuchung festgestellt wurde. Sämtliche klinische Untersuchungen, wie die Duplex-Sonographie erfolgten an der Ambulanz der Klinischen Abteilung für Angiologie. Sämtliche CT-Untersuchungen werden durch den Kooperationspartner des Diagnostikum Graz Südwest, Doz. Dr. Dieter Szolar durchgeführt. Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt.

Ergebnisse:

Wir konnten 129 Patienten, 100 weibliche und 29 männliche, für die statistische Auswertung zusammenfassen. Das Durchschnittsgewicht lag bei 70,4 kg bei einer Durchschnittsgröße von 162,9 cm. Das ergibt einen durchschnittlichen BMI von 26,5. Kardiovaskulärer Risikofaktor Nummer eins war die Hypertonie mit 68,2 %. In unserer Studie litten 74 Frauen, das entspricht 74 %, und 14 Männer, entspricht 50 %, an dieser Erkrankung. Daneben litten 34,1% der Patienten an einer Hyperlipidämie. Hierbei betraf es 32 Frauen, entspricht 33 % und 12 Männer, entspricht 41,4 %.

Als weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor lag Diabetes bei 17,1 % der RZA-Patienten vor, dies betraf 16 Frauen, 16 % und 6 Männer, 20,7 %.

Der durchschnittliche Durchmesser der Aorta ascendens betrug bei Frauen $20,14 \pm 3,13$ und bei Männern $18,78 \pm 2,11$. Der Durchmesser des Aortenbogens betrug bei Frauen $16,34 \pm 2,42$ und bei Männer $15,59 \pm 2,20$. Der Durchmesser der A. descendens bei Frauen $15,15 \pm 2,44$ und bei Männern $13,85 \pm 1,65$. Die Aorta abdominalis betrug bei Frauen $12,33 \pm 1,64$ und bei Männer $11,52 \pm 1,63$. Alle Werte sind in mm/m².

Eine Dilatation der Aorta oder ein Aneurysma fanden wir bei 15 Patienten. Davon betraf es zu 40 % die männliche Patientengruppe. 7 Patienten mit dem kardiovaskulären Risikofaktor Hypertonie hatten eine Dilatation, das entspricht

46,7%. Im Gegenzug lag eine Hypertonie bei 81 (71,1%) der RZA-Patienten ohne Aneurysma vor.

Alle weiteren Risikofaktoren waren unauffällig und zeigten keine Korrelation mit dem Auftreten eines Aneurysmas.

Die Intima Media Dicke betrug an der A. carotis communis bei normalem Durchmesser der Aorta $0,80 \pm 0,16$ mm und bei dilatiertem Durchmesser $0,81 \pm 0,16$ mm. An der A. subclavia betrug sie bei normalem Durchmesser $0,65 \pm 0,14$ mm und bei Dilatation $0,64 \pm 0,15$ mm. Die A. femoralis sup. betrug bei normalem Durchmesser $0,58 \pm 0,17$ mm und bei Dilatation $0,61 \pm 0,13$ mm.

Fazit:

Es gibt eine inverse Korrelation bezüglich dem Risikofaktor Hypertonie und der Entstehung eines Aneurysmas. Die Intima Media Dicke korreliert nicht mit dem Vorliegen von Aortenaneurysmen bei RZA-Patienten.

Abstract:

Objective:

Giant cell arteritis is an autoimmune disease that affects large vessels such as the aorta and its branches. The aim of this study was to evaluate correlations between cardiovascular risk factors and the formation of an aneurysm. Furthermore, we wanted to demonstrate a correlation between the IMT and the formation of an aneurysm.

Methods:

All consecutive patients, of the Clinical Divisions of Angiology and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Graz, who were diagnosed a GCA between 2002 and 2007, have been invited to participate in this study. The diagnosis is based on the criteria, that Chatelain et al have been published. The vascular involvement was proved by biopsy, duplex ultrasound or PET scan. All clinical trials, such as duplex sonography were performed at the Division of Angiology at the university hospital Graz. All CT examinations are carried out by the cooperation partner of Southwest Diagnostic Graz, and were made by Dr. Dieter Szolar. The study was approved by the local ethics committee.

Results:

In total 129 patients (100 female and 29 male) were eligible for statistical evaluation. The average weight was 70.4 kg with an average body size of 162.9 cm. This results in an average BMI of 26.5.

Risk factor number one, was hypertension with 68.2%. In our study, 74 women, corresponding 74%, and 14 men (50%), suffered of that disease.

The second most common risk factor was hyperlipidemia with 34.1%. It involved 32 women, or 33%, and 12 men, equal 41.4%.

Diabetes was present in 17.1% of the GCA-patients with a distribution of 16 women (16 %), and 6 men (20.7%).

The mean aortic diameter was 20.14 ± 3.13 in women and 18.78 ± 2.11 in men. The diameter of the aortic arch was in women 16.34 ± 2.42 and 15.59 ± 2.20 in men. The diameter of the descending aorta in women 15.15 ± 2.44 and 13.85 ± 1.65 in men. The abdominal aorta in women was 12.33 ± 1.64 and 11.52 ± 1.63 in men. All values are in mm / m².

Dilatation of the aorta or an aneurysm, was found in 15 patients. 40% of these GCA-patients with diagnosed aortic aneurysm concerned the male patient group. 7 patients with the cardiovascular risk factor hypertension had a dilatation, corresponding 46.7%, whereas 81 (71,1%) of the GCA patients suffered from arterial hypertension, but not aortic aneurysm.

All other risk factors were normal and showed no correlation with the occurrence of an aneurysm.

The intima-media thickness of the common carotid artery measured in the GCA-group without dilatation 0.80 ± 0.16 mm and 0.81 ± 0.16 mm with dilation. The diameter of the subclavian artery was 0.65 ± 0.14 mm in the group without aortic dilatation and 0.64 ± 0.15 mm with dilation.

The diameter of the femoral artery was 0.58 ± 0.17 mm in the group without aortic aneurysm and 0.61 ± 0.13 mm in those patients with presence of an aortic aneurysm..

Conclusion:

There is an inverse correlation between the risk factor hypertension and a formation of an aneurysm. The intima-media thickness has no effect on the formation of a dilation or aneurysm.

Inhaltsverzeichnis:

Eidesstattliche Erklärung.....	2
Danksagung.....	3
Zusammenfassung.....	4
Abstract.....	6
Inhaltsverzeichnis.....	8
1. Einleitung.....	12
2. Arterien.....	14
2.1. Aufbau und Funktion der Arterien.....	14
2.1.1. Das Endothel.....	14
2.1.2. Die glatte Muskulatur.....	14
2.1.3. Die Extrazellulärmatrix.....	15
2.1.4. Die Intima.....	15
2.1.5. Die Media.....	15
2.1.6. Die Adventitia.....	15
2.2. Arten der Arterien.....	16
2.2.1. Der elastische Typ.....	16
2.2.2. Der muskuläre Typ.....	17
3. Arten der Entzündungsreaktion.....	18
3.1. Typ1 Reaktion.....	18
3.2. Typ 2 Reaktion.....	18
3.3. Typ 3 Reaktion.....	18
3.4. Typ 4 Reaktion.....	18

4. Vaskulitis	19
4.1. Definition.....	19
4.2. Primäre Vaskulitiden.....	19
4.3. Sekundäre Vaskulitiden.....	19
4.4. Klinik.....	20
4.5. Diagnose.....	20
5. Polymyalgia rheumatica	21
5.1. Definition.....	21
5.2. Epidemiologie.....	21
5.3. Ätiopathogenese.....	21
5.4. Symptome.....	21
5.5. Diagnostik.....	22
5.6. Differentialdiagnosen.....	22
5.7. Therapie.....	22
6. Arteriitis temporalis	23
6.1. Definition.....	23
6.2. Epidemiologie.....	23
6.3. Ätiologie.....	23
6.4. Pathogenese.....	23
6.5. Histologisches Bild.....	23
6.6. Klinik.....	24
6.7. Diagnostik.....	26

7. Diagnostik der PMR und der Arteriitis temporalis.....	27
7.1. Chatelain et. al Kriterien.....	27
7.2. Laborbefund.....	27
7.3. Temporalarterienbiopsie.....	28
7.4. Duplexsonographie der Arteria temporalis.....	28
7.5. Intima Media Dicke.....	29
7.6. PET.....	30
8. Aneurysma.....	31
8.1. Definition.....	31
8.2. Dilatation.....	31
8.3. Dissektion.....	31
8.4. Aneurysma Arten.....	31
8.4.1. Aneurysma verum.....	31
8.4.2. Aneurysma spurium.....	31
8.4.3. Aneurysma dissecans.....	31
8.4.4. Entzündliches Aneurysma.....	31
8.4.5. Rupturiertes Aneurysma.....	32
8.5. Ätiologie.....	32
8.6. Komplikationen wie Dilatation und Dissektion.....	32
8.7. Diagnostik.....	32
8.8. Zusammenhang zwischen einer RZA und einer Aneurysma Bildung..	33
9. Studiendesign.....	34
9.1. Projektbeschreibung.....	34
9.2. Hypothese.....	34
9.3. Fragestellungen.....	34
9.4. Ziel.....	34
9.5. Methode.....	35

9.6. Patientenrekrutierung.....	35
9.7. Einschlusskriterien.....	35
9.8. Ausschlusskriterien.....	36
9.9. Datenerhebung.....	36
9.9.1. Anamnese.....	36
9.9.2. Bildgebende Verfahren.....	36
9.9.2.1. CT Angiographie der thorakalen und abdominellen Aorta.....	36
9.9.2.2. Intima Media Dicke Messung.....	37
10. Ergebnis.....	38
11. Diskussion.....	45
12. Literaturverzeichnis.....	47
13. Abkürzungsverzeichnis.....	49
14. Abbildungsverzeichnis.....	50
15. Tabellenverzeichnis.....	51

1. Einleitung:

Die Riesenzellerarteriitis ist eine systemische Autoimmunerkrankung, welche die großen Arterien wie die Aorta oder die von ihr abgehenden Äste diskontinuierlich befällt.

Die Erkrankung befällt vorwiegend ältere Personen. Die Inzidenz der über 50 Jährigen liegt bei 15-25 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr. (1- 2)

Die Erkrankung äußert sich vor allem durch eine Kieferklaudicatio, Kopfschmerzen, und Sehstörungen. Zusätzlich können auch Symptome wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Fieber Nachtschweiß und Gewichtsabnahme hinzukommen.

Der Goldstandard der Diagnosestellung ist die Temporalarterienbiopsie. Da die Entzündung allerdings diskontinuierlich verläuft kann die Biopsie auch falsch negativ sein. Aus diesem Grunde wird die Diagnose einer Riesenzellerarteriitis meist in Zusammenschau von Klinik, Labor und bildgebenden Methoden einschließlich der Temporalarterienbiopsie gestellt. Einen Überblick über einen möglichen Diagnosealgorithmus erlauben die Kriterien welche von Chatelain et al. (3) beschrieben wurden.

Das histologische Bild einer Riesenzellerarteriitis ist charakterisiert durch ein granulomatöses entzündliches Infiltrat aus Lymphozyten, Makrophagen und mehrkernigen Riesenzellen, welche typischerweise im Übergangsbereich zwischen der Tunica interna und media vorgefunden werden

Die Therapie besteht aus sofortiger Gabe von Steroiden um die gefährlichste Komplikation, den permanenten Visusverlust zu verhindern. Um einen möglichen Relaps zu verhindern müssen die Patienten meist über Jahre eine Cortison-Therapie einnehmen.

Entzündliche Veränderungen im Bereich großer Arterien wie sie bei Riesenzellerarteriitis oder auch einer Takayasu-Arteriitis beobachtet werden führen meist zu einer Verbreiterung der Gefäßwand. Diese Intima-Media Dicke kann mit Hilfe einer Ultraschall-Untersuchung der supraaortalen Arterien einfach gemessen werden.

Die Riesenzellerarteriitis ist die Hauptursache für eine Entzündung der Aorta. Als Sekundärkomplikation kann es im Rahmen der Riesenzellerarteriitis zu aneurysmatischen Ausweitungen der betroffenen Gefäßsegmente kommen. Da die Erkrankung meistens unauffällig und ohne Komplikationen verläuft, werden solche Aneurysmata vor allem im thorakalen Bereich meist erst bei weiteren Komplikationen wie Ruptur oder Dissektion diagnostiziert.

In einer retrospektiven Studie in den 90-er Jahren wurden 96 Patienten mit einer RZA untersucht. 9 Patienten (9%) bekamen im Durchschnitt von 8,6 Jahren ein Aorten-Aneurysma.

Im Vergleich mit einer Kontrollgruppe fanden die Forscher ein 17,3-fach höheres Risiko ein Aneurysma zu bekommen bei der Patientengruppe, welche an einer RZA litten.

In dieser Diplomarbeit soll nun der Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren, wie Hypertonie, bei Patienten mit RZA und der Entstehung eines Aortenaneurysmas untersucht werden. Zusätzlich soll untersucht werden ob die Intima-Media Dicke mit der Ausbildung eines Aortenaneurysmas korreliert..

2. Arterien

2.1 Aufbau und Funktion der Arterien

Der menschliche Körper ist mit einem Netz aus kleinen, mittelgroßen und großen Arterien und Venen durchzogen. Ohne die unglaublich ausgeklügelte Bauweise wäre es nicht möglich sämtliche Organe des menschlichen Körpers mit ausreichend Nährstoffen zu versorgen. Doch auch wie jedes andere System kann auch dieses von Entzündungen betroffen sein.

Um diese Vorgänge an den Arterien zu verstehen ist es wichtig sich zuerst die Bauweise und Funktion dieser Gefäße ins Gedächtnis zu rufen. Im folgenden Kapitel soll noch einmal die Bauweise kurz beschrieben werden:

Die Arterien bestehen aus einem Endothel, aus glatter Muskulatur und aus der Extrazellulärmatrix.

2.1.1 Das Endothel:

Es besteht aus einschichtigen glatten polygonalen Zellen die den innersten Belag, das heißt der Blut zugewandten Seite, darstellen. Diese Endothelzellen sitzen der Basallamina auf. Sie stehen über Gap Junctions, Tight Junctions und Adhärenskontakte miteinander in Verbindung. Somit trennen sie den Extravasalraum von der Blutstrombahn und kontrollieren den Austausch aller möglichen Stoffe.

Da das Endothel durch eine 500nm dicke Schicht Glykokalix überzogen ist besitzt es eine negative Ladung. Somit können an ihr Moleküle (Zytokine, Chemokine, Enzyme, Wachstumsfaktoren etc.) binden, welche die Prozesse im intravasalen Geschehen beeinflussen.

Die Funktionen des Endothels sind in gleichermaßen vielfältig wie beeindruckend. Zu den wichtigsten Aufgaben gehören:

- Diffusionsbarriere: Durch die Tight Junctions wird ein passiver Durchtritt von Teilen des Plasmas verhindert.
- Adhäsion: Durch die Glykokalix wird ein Anheften der Blutzellen an den Gefäßen verhindert.
- Blutgerinnung. Durch die Expression von zum Beispiel dem Von Willebrandt Faktor verhindert das Endothel die Bildung von Blutgerinnsel.
- Gefäßweite: Durch die Expression der Endothelzelle von gefäßerweiternden Enzymen wie zum Beispiel NO oder Gefäß-verengenden Substanzen wie das Endothelin, ist es in der Lage sich auf alle möglichen Anforderungen perfekt einzustellen.

2.1.2 Die glatte Muskulatur:

Die Aufgabe der glatten Muskulatur ist die Regulation der Gefäßweite und der Gefäßwandspannung. Außerdem ist sie noch für die Produktion der Extrazellulärmatrix zuständig.

2.1.3 Die Extrazellulärmatrix:

Diese besteht aus kollagenen und elastischen Fasern und ist mitverantwortlich für die Mechanik der Gefäße.

Die Arterien werden jedoch nicht nur nach deren histologischen Bild eingeteilt sondern vor allem nach ihren Wandschichten. Diese werden im Folgenden von innen nach außen aufgereiht und beschrieben:

2.1.4 Die Intima:

Diese besteht aus Endothel und subendothelialer Schicht.

Da das Endothel im vorangegangenen Abschnitt bereits erläutert wurde komme ich gleich zur subendothelialen Schicht:

In den ersten Lebensjahren ist diese Schicht sehr dünn und enthält keine Extrazellulärmatrix.

Ab ca. dem dreißigsten Lebensjahr jedoch bilden sich in dieser Schicht glatte Muskelzellen aus, welche aus der Media einwandern.

Die Funktion der subendothelialen Schicht besteht in der Produktion von Extrazellulärmatrix, was auch zu regionalen Wandstärkenveränderungen der Intima führen kann.

In der Extrazellulärmatrix findet man kollagene und elastische Fasern, Mikrofibrillen, Proteoglykane und Hyaluron.

Die subendotheliale Schicht ist auch maßgeblich bei der Entstehung der Arteriosklerose beteiligt.

2.1.5 Die Media.

Die Media ist die breiteste der drei Wandschichten und besteht hauptsächlich aus glatter Muskulatur und Matrix.

Die Muskelzellen sind radiär angeordnet und stehen gegenseitig über Gap Junctions in Verbindung

In der Media unterscheidet man die Membrana elastica interna, welche aus elastischen Fasern besteht, und sich sehr gut für die Diffusion von Nährstoffen eignet, und die Membrana elastica externa.

2.1.6 Die Adventitia:

Die Adventitia bildet die äußere Schicht der Arterien und besteht aus kollagenen und elastischen Fasern, Proteoglykanen und Fibroblasten.

Ihre vorrangige Aufgabe ist es die Gefäße in ihrer Umgebung zu verankern und die verschiedenen Gefäßwandschichten mit Nährstoffen zu versorgen.

Vasa Vasorum bilden ein Gefäßnetzwerk von Arteriolen, Kapillaren und Venolen. Diese kleinsten Gefäße liegen zwischen Adventitia und Media und versorgen die äußeren Anteile der Media.

Zusätzlich gibt es ein gut ausgebildetes Nervennetz rund um die Arterien, welches jedoch nicht in die Media einwächst. Es handelt sich um postganglionäre Axone des Sympathikus.

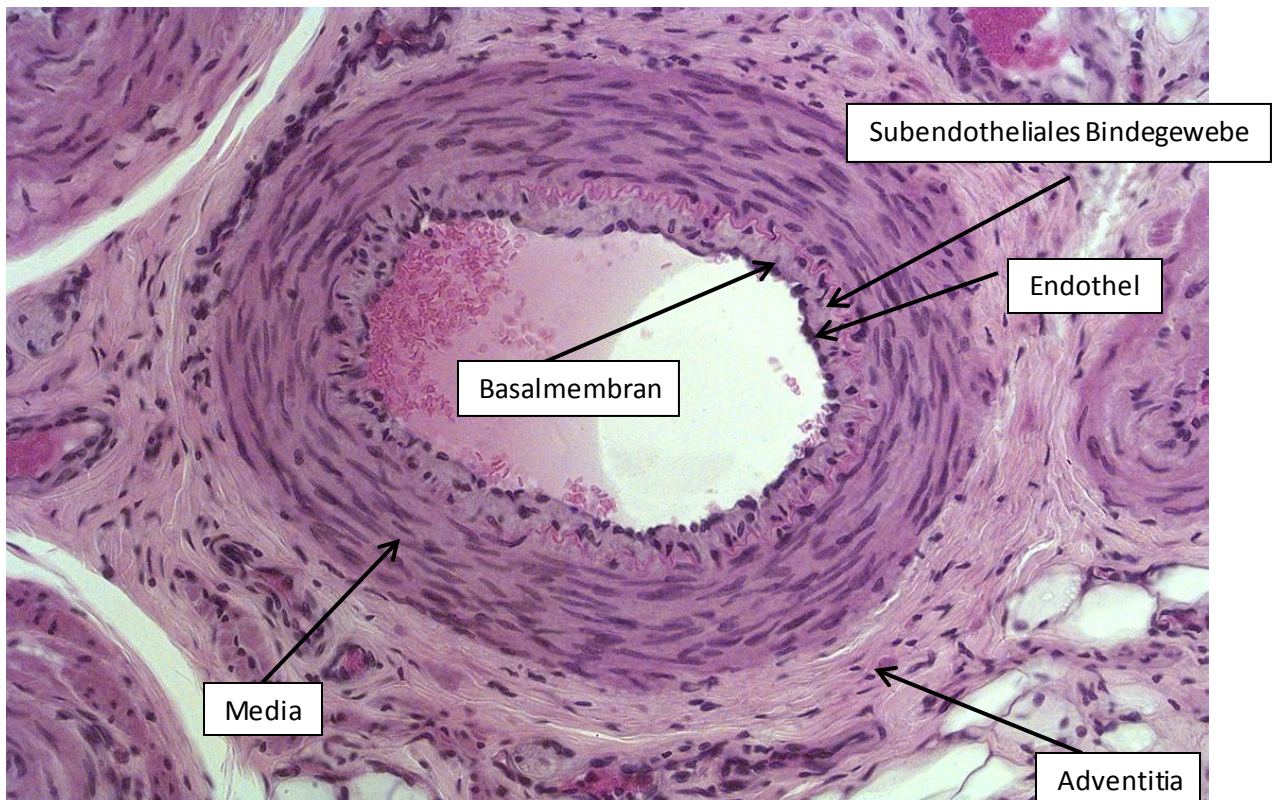


Abb.1 Bei diesem Bild erkennt man sehr schön die einzelnen Schichten der Arterie: Die Intima mit dem Endothel, der subendothelialen Schicht und der Basalmembran. Und die Media an die die Adventitia angrenzt.

2.2 Arten von Arterien

Je nach Lage und Beanspruchung der Arterien in den einzelnen Segmenten ist der Aufbau den Bedingungen angepasst.

Die Media ist umso kräftiger und muskelreicher aufgebaut je höher der mittlere arterielle Druck, der sie durchströmt, ist.

So ist es nicht verwunderlich dass die großen herznahen Gefäße wesentlich stabiler gebaut sein müssen als die kleineren Gefäße welche die Peripherie versorgen. Der mittlere Blutdruck beträgt im Durchschnitt ca. 100mmHg, wobei er in den Kapillaren auf ca. 25 mm Hg abfällt.

So unterscheidet man auch zwei Arten von Arterien. Je nach Dicke ihrer Media spricht man von einem elastischen oder muskulären Typ.

2.2.1 Der elastische Typ:

Zu den elastischen Arterien gehört die Aorta, die durch ihre Windkesselfunktion eine große Elastizität benötigt. Die Intima besteht aus einer gut ausgeprägten subendothelialen Schicht welche aus längsförmig ausgerichteten glatten Muskelzellen und einer Extrazellulärmatrix besteht. Die Media besteht aus elastischen Fasern die mit den glatten Muskeln verbunden sind. Für die Stabilität sorgen kollagene Fasern die in ein Proteoglycan-reiches Gewebe gebettet sind. Die Adventitia besitzt gut ausgeprägte Vasa vasorum, welche auch in die Media hineinreichen können.

2.2.2 Der muskuläre Typ:

Zu dieser Gruppe zählt man mittelgroße und kleine Arterien, die die umliegenden Organe versorgen.

Durch eine ausgeprägte Media können sie den Blutfluss zu den Organen kontrollieren.

3 Arten der Entzündungsreaktion

Um den Prozess einer Vaskulitis besser zu verstehen, werde ich zuerst auf die verschiedenen Entzündungsprozesse eingehen, um anschließend auf die Vaskulitis und deren Variationen überzuleiten.

Grundsätzlich unterscheidet man vier verschiedene Entzündungsreaktionen.

3.1 Typ 1 Reaktion:

Die Typ 1 Reaktion tritt nach vorheriger einmaliger Exposition mit dem Allergen auf. Erst bei einer nochmaligen Exposition treten die Überempfindlichkeitsreaktionen auf. B und Th2 Zellen erkennen das Allergen und präsentieren es, dadurch werden die Interleukine IL-4 und IL-5 freigesetzt, welche sich auf die Produktion von antigenspezifischen B-Zellen und eosinophilen Granulozyten im Knochenmark auswirken.

Somit ist der Körper bei einer neuerlichen Exposition bereit, das Allergen sofort zu erkennen und anzugreifen. Dies geschieht mittels einer raschen Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus den IgE besetzten Mastzellen. Spätreaktionen werden von IgG vermittelten eosinophilen und neutrophilen Granulozyten kontrolliert.

3.2 Typ 2 Reaktion:

Auch diese Reaktion erfolgt erst nach Zweitexposition und wird über allergenspezifisches IgM und IgG geregelt.

Diese binden sich an die Allergene und setzen somit das Komplementsystem in Gang.

3.3 Typ 3 Reaktion:

Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine durch Immunkomplexe ausgelöste Reaktion. Die Allergene verbinden sich mit den Antikörpern und lagern sich als Immunkomplex ab. Dies führt zu einer Aktivierung der Komplementsystems, der Makrophagen, Granulozyten und Thrombozyten.

3.4 Typ 4 Reaktion:

Bei dieser Reaktion spielen die T-Killerzellen, EH1 Zellen und die Makrophagen eine große Rolle.

Man bezeichnet diesen Reaktionstyp auch als verzögerten Reaktionstyp da sich das Maximum erst nach wenigen Tagen präsentiert

Auslöser sind in der Regel Viren oder Bakterien. Durch Makrophagen wird das Antigen den Th Zellen präsentiert.

Nach mehreren Tagen ist die Sensibilisierung abgeschlossen und nach weiterem Kontakt mit dem Antigen werden Th Zellen und T-Zellen aktiviert. Dadurch kommt es zu einer Expression von Monozyten im Knochenmark. Sie locken über MIC und MIF die Monozyten und die Makrophagen an den Ort des Geschehens und aktivieren diese über Interferon Gamma. Dies führt zu einer starken Überreaktion.

4 Vaskulitis Formen

4.1 Definition:

Unter einer Vaskulitis versteht man eine Systemerkrankung der Gefäße mit möglicher nachfolgender Organbeteiligung, welche eine inhomogene Gruppe von pathologischen und morphologischen Erscheinungsbildern darstellen, die in Auftreten und Verhalten ebenfalls so verschieden wie überlappend sein können. Vaskulitiden sind entzündliche Veränderungen der Gefäßwand, infolge von Immunreaktionen, die je nach ihrem Auftreten oder ihrer Morphologie eingeteilt werden können.

Dabei spielt die autoimmunologische Komponente eine wesentlich bedeutendere Rolle als die infektiöse.

Die Unterteilung der Vaskulitiden erfolgt nach der Einteilung die bei der Chappel- Hill Konsensus Konferenz vereinbart wurde. Bei dieser Einteilung unterscheidet man die verschiedenen Krankheitsbilder nach bioptisch histopathologischer Sicht, der Art des befallenen Gefäßes und deren Zuordnung zu eventuell befallenen Organen.

Die Einteilung findet statt indem man die vorherrschende Überempfindlichkeitsreaktion beurteilt.

4.2 Primäre Vaskulitiden:

Bei den primären Vaskulitiden handelt es sich um noch nicht erklärbare autoimmunologische Reaktionen des Körpers. Der Auslöser der Krankheit ist unbekannt.

So teilt man die primären Vaskulitiden noch nach Befall der Arterien und deren vorherrschenden Überempfindlichkeitsreaktion ein.

Hier unterscheidet man zwischen Vaskulitiden kleiner, mittelgroßer und großer Gefäße.

Zu den Krankheiten die die kleinen Gefäße befallen zählt man unter anderem die Wegnersche Granulomatose.

Die Panarteriitis nodosa befällt vorwiegend mittelgroße Gefäße und die Riesenzellerarteriitis ist typisch für den Befall von großen Arterien.

Überempfindlichkeitsreaktionen von Typ 1-3 haben ein gleiches Verlaufsmuster.

Durch die Reizung der Lymphozyten und des Endothels kommt es zur Einwanderung und Gruppenbildung der Entzündungszellen innerhalb der Gefäßwand. Somit entsteht eine nekrotisierende Vaskulitis welche sich am Ende durch eine Fibrose der Gefäßwand mit einer Stenosierung oder einer Aneurysma Bildung manifestieren kann.

Die Typ 4 Reaktion ist vor allem eine T-Zell vermittelte Reaktion welche zu einer Obliteration des Gefäßes führen kann.

4.3 Sekundäre Vaskulitiden:

Bei den sekundären Vaskulitiden lassen sich sehr wohl Ursachen für das Erscheinungsbild der Krankheit finden, es gibt eine Grunderkrankung auf dessen Boden die Vaskulitis beruht.

4.4 Klinik:

Die Symptome einer Vaskulitis sind sehr variabel und unspezifisch. Je nach Befall kann es zum Beispiel zu einer Stenose eines Gefäßes, welches zu Organ- und Extremitäten-Infarkt führen kann, zu einer Perimyokarditis oder einer Glomerulonephritis. Allen gemeinsam ist jedoch häufig eine sogenannte „B-Symptomatik“ mit Fieber, Nachtschweiß, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust. Bei Vaskulitiden die die großen Arterien befallen steht hinsichtlich der Symptomatik vor allem die Ischämie durch Stenosierung des betroffenen Gefäßes im Vordergrund, während bei Vaskulitiden der kleinen Gefäße das Hauptaugenmerk auf Niere, Augen, Lunge und Herz zu richten ist.

4.5 Diagnose:

Sollte der Verdacht einer Vaskulitis bestehen sollten umgehend diagnostische Schritte veranlasst werden.

Thoraxröntgen, Bestimmung der Nierenwerte und der anitneutrophilen zytoplasmatischen Antikörper sowie eine sorgfältige Anamneseerhebung, sollten zu einer guten Basisuntersuchung dazugehören.

In der nachfolgenden Tabelle wird das Untersuchungsschema kurz dargestellt.

5 Polymyalgia rheumatica:

5.1 Definition:

Die Polymyalgia rheumatica (PMR) ist ein entzündlich rheumatisches Krankheitsbild, welches mit beidseitigen Myalgien vergesellschaftet ist. Begleitend werden in der Regel ähnlich zu der Riesenzellarteriitis deutlich erhöhte Entzündungsparameter (Blutsenkungsgeschwindigkeit bzw. C-reaktives Protein) beobachtet. Die PMR tritt ähnlich zur RZA vorwiegend im höheren Alter auf. Es scheint ein enger Zusammenhang zwischen der PMR und RZA vorzuliegen. In bis zu vierzig Prozent tritt eine PMR gleichzeitig mit einer Arteriitis temporalis auf. Manchmal ist sie aber auch mit anderen entzündlichen Krankheiten vergesellschaftet.

5.2 Epidemiologie:

Die Polymyalgia rheumatica tritt 3-mal häufiger bei Frauen als bei Männern auf. Außerdem ist es ein Krankheitsbild der späteren Lebensjahre. So manifestiert sich diese Krankheit erst ab dem fünfzigsten Lebensjahr.

Die Spitze der Erstdiagnosen bilden die Gruppe der 60 bis 75-Jährigen.

Die Inzidenz der Erkrankung in der Gruppe über 50-Jährigen beträgt 15-25 Fälle pro 100000 Einwohner (1-2)

5.3 Ätiopathogenese:

Auch wenn die ersten Symptome der PMR einer Grippe ähneln konnte bisher kein Zusammenhang zwischen Viren und dem Auftreten dieser Erkrankung nachgewiesen werden.

Somit ist die Ätiologie noch immer unbekannt. Im histologischen Bild findet man keine für eine Entzündung charakteristischen Veränderungen obwohl es bei dieser Art von Erkrankung zu einer massiven Entzündung der Gefäße kommt. Es handelt sich hierbei um eine Typ 4 Überempfindlichkeitsreaktion. Rätselhaft ist auch weiterhin warum fast ausschließlich die über fünfzig jährige Bevölkerung davon betroffen ist.

Am häufigsten findet man die Polymyalgia rheumatica in Zusammenhang mit einer Arteriitis temporalis, allerdings kann sie auch gemeinsam mit einer rheumatoiden Arthritis oder einer Kollagenose auftreten.

5.4 Symptome:

Die Kardinalsymptome dieser Erkrankung sind plötzlich einsetzende morgendliche Schmerzen im Schulter und Beckengürtelbereich.

Eine morgendliche Steifigkeit von mindestens einer Stunde tritt auf und es kann vor allem nach Ruhezuständen zu erheblichen Schmerzen kommen.

Die betroffenen Muskelareale sind diffus druckdolent, weisen allerdings keine Kraftminderungen auf.

Typisch ist auch eine B Symptomatik mit Abgeschlagenheit, Fieber, Gewichtsverlust, und Müdigkeit.

5.5 Diagnostik

Nach den Diagnosekriterien von Bird und Wood sollen mindestens drei der sieben beschriebene Faktoren zutreffen, um von einer Polymyalgia ausgehen zu können. Die sind folgende Faktoren(4).

- Beidseitige Schulterschmerzen oder Steifigkeit
- Alter über 65 Jahre
- BSG über 40mm/h
- Bilateraler Druckschmerz in den Oberarmen
- Morgendliche Steifigkeit über eine Stunde
- Plötzlicher Krankheitsbeginn innerhalb von zwei Wochen
- Depression und/oder Gewichtsverlust

Da es zu einem fließenden Übergang zwischen einer Polymyalgia rheumatica und einer Arteriitis temporalis kommen kann muss bei Verdacht sofort auf Anzeichen einer Arteriitis temporalis geachtet werden.

Temporale Pulslosigkeit, Claudicatio beim Kauen, Kopfschmerzen, oder Augenbeschwerden deuten auf ein zusätzliches Vorhandensein einer Arteriitis temporalis hin.

5.6 Differentialdiagnosen:

Rheumatoide Arthritis, Fibromyalgie, Polymyositis, Endokarditis, paraneoplastisches Syndrom, virale Myalgien, Kollagenosen, Vaskulitiden

5.7 Therapie:

Die Therapie in der Akutphase besteht aus der Gabe von 0,5 bis maximal 1 mg/kg/d Prednisolon. In der Regel reicht eine initiale Dosierung von 25mg Prednisolon/Tag aus um eine Kontrolle der Entzündungszeichen und klinischen Symptomatik zu erzielen. Im Verlauf ist in Abhängigkeit von Klinik und serologischen Entzündungsparametern (BSG, CRP) eine weitere Dosisreduktion möglich.

Sinnvoll ist es die Behandlung mindestens für zwei Jahre fortzuführen. Da es sich bei der Therapie um ein Kortikosteroid handelt ist es ratsam schon früh eine Osteoporose Prophylaxe zu verordnen.

6 Arteriitis temporalis:

6.1 Definition:

Unter einer Arteriitis temporalis oder Morbus Horton versteht man eine granulomatöse Riesenzellarteriitis der Schädelarterien mit einer fakultativen Begleiterteriitis von Schulter und Beckengürtel (Polymyalgia rheumatica)(5)

6.2 Epidemiologie:

Von dieser Krankheit sind gleich wie bei der Polymyalgia rheumatica eher Frauen über dem sechzigsten Lebensjahr betroffen. Laut Gonzalez-Gay et al. (6) gibt es ein Nord-Südgefälle in Bezug auf die Inzidenz. Er beschreibt eine Inzidenz von 17/100000 in den Nordischen Staaten wohingegen die Inzidenz in Südeuropa bei 12/100000 liegt.

6.3 Ätiologie:

Auch bei diesem Krankheitsbild ist die Ätiologie noch unbekannt, es werden aber T-Zell vermittelte autoimmunologische Reaktionen untersucht. Man vermutet außerdem dass Infektionen den Ausbruch der Krankheit triggern können. Die Inzidenz ist stark altersabhängig, so ist das Risiko der Erkrankung bei über 90 Jährigen um das 7 –fache erhöht. (7)

6.4 Pathogenese:

Bei der Arteriitis temporalis handelt es sich um eine granulomatöse Vaskulitis die vorwiegend die Arteria temporalis, Arteria ophtalmica und den Aortenbogen befällt. Bei ca. der Hälfte aller Betroffenen befällt die Entzündung zusätzlich die Augen und so besteht eine zwanzig prozentige Wahrscheinlichkeit zu erblinden, sollte die Krankheit nicht erkannt und sofort behandelt werden.

6.5 Histologisches Bild:

Da es sich um eine granulomatöse Entzündung handelt findet man im histologischen Bild ein mononukleares Infiltrat mit Lymphozyten, Plasmazellen und Riesenzellen, Makrophagen und CD4 positiven Zellen.

Diese lösen eine antigenspezifische T Zell Reaktion aus. Durch die Anwesenheit der Entzündungszellen kommt es zu einer Permeabilitätssteigerung des Endothels und es bilden sich Immunkomplexe im Interzellularraum.

Arachidonsäuremetabolite, lysosomale Enzyme und Sauerstoffradikale werden von den durch die Entzündung angelockten neutrophilen Granulozyten freigesetzt. Es kommt zu einer weiteren Zellerstörung und die Permeabilität des Endothels wird nochmals gesteigert. Somit kommt es zu einer begleitenden Ödembildung und dem Ablösen des Endothels von der Basalmembran.

Durch entzündliche Infiltrate in der Gefäßwand einschließlich der Riesenzellen kommt es zu einem Gewebsumbau, wobei die Myofibroblasten hyperplastisch werden und es somit zu einer Stenose des Gefäßlumens kommen kann.

Zusammenfassend werden folgende Veränderungen im Rahmen einer Arteriitis temporalis beobachtet:

- Intimafibrose und Stenose des Gefäßlumens.
- Mehrkernige Riesenzellen und Makrophagen entlang der Lamina elastica interna.
- Dichtes mononukleares Entzündungsinfiltrat auch in den übrigen Wandabschnitten.
- Fragmentierung bzw. Zerstörung der Lamina elastica interna über längere Strecken. (8)

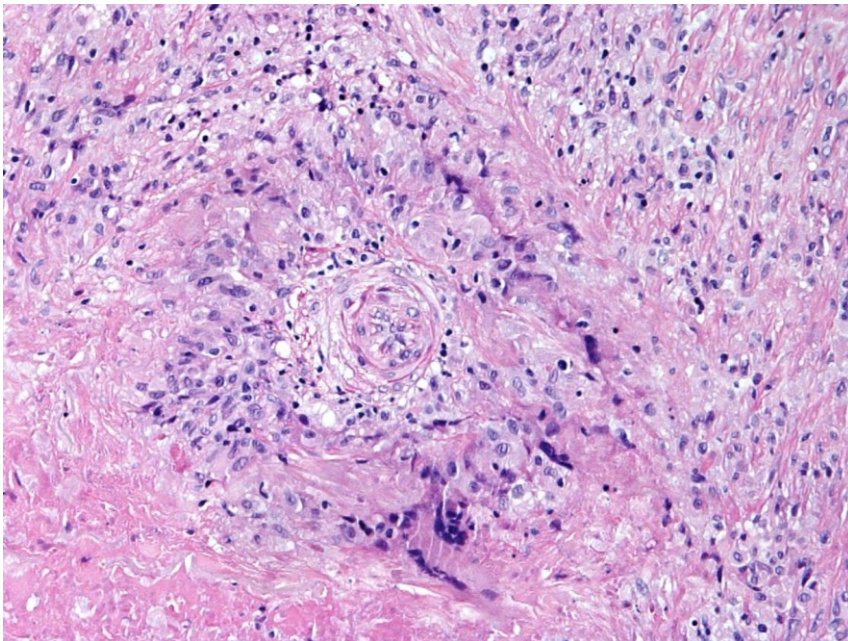


Abb. 2: Dieses histologische Bild zeigt ein typisches Bild einer Riesenzellerarteriitis. Wir sehen die Stenose des Gefäßlumens mit mononuklearem Entzündungsinfiltrat.

6.6 Klinik:

Häufig treten bei den Patienten akut einsetzende pochende Kopfschmerzen auf, die lange dauern und sich mit einer hohen Intensität äußern. Bei fünfzig Prozent der Patienten entsteht eine belastungsabhängige Schmerzsymptomatik der Kaumuskulatur beim Kauen und Schlucken, die sogenannte Kieferclaudicatio, welche als sehr charakteristisch für dieses Krankheitsbild angesehen wird. Oft findet sich auch eine Druckempfindlichkeit über der Temporalarterie, und nicht selten erkennt man schon von außen das verdickte Gefäß.



Abb. 3 Bild einer Riesenzellerarteriitis, ersichtlich ist die erhabene Art. Temporalis dext. mit einer Entzündungs-assoziierten Rötung im Gefäßverlauf.

In der Frühphase kann es zu einer Amaurosis fugax oder zu Allgemeinsymptomen wie Depression, Müdigkeit, Fieber und Gewichtsverlust kommen. Die nachfolgende Tabelle gibt eine kurze Zusammenfassung der möglichen Symptome und deren Häufigkeit

Symptome der Arteriitis temporalis,
<ul style="list-style-type: none">• Schwere, pulsierende Kopfschmerzen (77%)• Sehstörungen, einschließlich Verschwommen sehen und Doppelsehen, Halluzinationen, und Augen- und Augenhöhlenschmerzen; Symptome die ohne Behandlung rasch in eine Erblindung übergehen können (29%)• Kieferschmerzen beim Reden, Kauen oder Schlucken (51%)• Fieber (26%)• Berührungsempfindlichkeit der Kopfes• allgemeines Krankheitsgefühl• Morgensteifigkeit (34%)• Arthritische Schmerzen• Depression

Tab. 1

Eine gefürchtete Komplikation ist die Mitbeteiligung der Augen, wobei es zu Paresen der Augenmuskulatur und einer Verminderung der Sehschärfe kommen kann. In bis zu zehn Prozent der Fälle kommt es auch zu einem Befall des Nervus opticus, was eine Erblindung bedeutet.

In bis zu fünfzehn Prozent kommt es zu einer Manifestation in der Aorta oder ihrer abgehenden Äste. Als Komplikation dieser Beteiligung kann es in weiterer Folge zu einem Aneurysma oder einer Dissektion des Gefäßes kommen.

6.7 Diagnostik:

Da die Arteriitis temporalis mit ihren möglichen Komplikationen einen Notfall darstellt, muss man diese sofort diagnostizieren und behandeln.

Zu den diagnostischen Möglichkeiten zählt vor allem die genaue Anamneseerhebung, Palpation der Temporalarterien, Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und des C-reaktiven Proteins (CRP), Farbduplexsonographie und Biopsie.

Bei der Anamneseerhebung gelten die Kriterien des American College of Rheumatology von 1990. (9)

1. Alter bei Erkrankungsbeginn mindestens 50 Jahre
2. Neuauftreten lokalisierter Kopfschmerzen
3. Lokaler Druckschmerz oder abgeschwächte Pulsation einer Temporalarterie, ohne offensichtlich arteriosklerotische Ursache
4. BSG-Beschleunigung von über 50 mm/h
5. Biopischer Nachweis (Vaskulitis durch mononukleare Zellinfiltration oder granulomatöse Gefäßentzündung mit Nachweis von Riesenzellen)

Wenn drei der fünf aufgezählten Symptome auftreten, weist dies mit einer Sensitivität 75% und einer Spezifität von 92% auf eine Arteriitis temporalis hin.

7. Diagnostik der PMR und der Arteriitis temporalis

In diesem Abschnitt wird auf die besonderen diagnostischen Verfahren zur Diagnosestellung einer PMR oder Arteriitis temporalis eingegangen. Das Augenmerk wird auf die Chatelain et al. Kriterien, die Temporalarterienbiopsie, die Laborwerte und die bildgebenden Verfahren gelegt.

7.1 Chatelain et al. Kriterien

Die Temporalarterienbiopsie ist unumstritten der Goldstandard der Diagnosestellung für eine RZA, allerdings befällt diese Krankheit ja nicht alle Abschnitte sondern betrifft diese nur diskontinuierlich. Somit kann eine RZA durchaus auch bei negativer Biopsie vorliegen. Die oben erwähnten ACR-Kriterien dienen vorwiegend der Differenzierung gegenüber anderen Vaskulitiden, sind jedoch nicht validiert für die Diagnosestellung einer Riesenzellarteriitis. Aufgrund dieser fehlenden „harten“ Diagnosekriterien wurden in einigen Studien verschiedene mögliche Diagnosekriterien beschrieben. Eine mögliche Diagnosestellung wäre anhand der Kriterien nach Chatelain et al. möglich:.

Diese sind folgende:

Kriterium 1: Alter über 50.

Kriterium 2: BSG über 40mm/h.

Kriterium 3: Klinische Besserung 72h nach Cortisontherapie.

Kriterium 4: positive Temporalarterienbiopsie.

Kriterium 5: klinisch abnormale Temporalarterie (druckschmerzhaft Verhärtung, Rötung, Verdickung).

Kriterium 6: Sehstörung.

Kriterium 7: Kieferclaudicatio.

Kriterium 8: Kopfschmerzen, temporale Schmerzen oder Gesichtsschmerzen.

Kriterium 9: Systemische Entzündungszeichen wie Fieber, Gewichtsverlust von 10% innerhalb von 3 Monaten oder Krankheitsgefühl.

Alle Patienten müssen Kriterien 1,2 und 3 erfüllen. Die Diagnose Riesenzellarteriitis ist erfüllt bei zusätzlichem Vorliegen von positivem Kriterium 4 oder zumindest 2 positiven Kriterien 5-9.

7.2 Laborbefunde:

Das von den Leberzellen gebildete CRP und die BSG stellen die wichtigsten serologischen Parameter zur Diagnostik einer Riesenzellarteriitis oder einer PMR dar. Beide Parameter, CRP und BSG haben eine hohe Sensitivität und Spezifität. Sind beide Werte gleichzeitig signifikant erhöht, spricht man von einer Sensitivität von 99 %.

Neben diesen beiden Parametern gibt es noch einige andere Parameter die in Zusammenhang gesehen ein deutliches Bild einer Erkrankung an einer Riesenzellarteriitis zeichnen können.

Es handelt sich hierbei vorwiegend um Interleukin- 6 und Fibrinogen. Eine Leukozytose kann ebenfalls auftreten. Dieser Wert ist allerdings nicht spezifisch und lässt keinen Rückschluss auf eine PMR oder RZA

Handelt es sich um eine PMR oder Arteritis temporalis, fehlen Zeichen einer Schädigung der Muskulatur. Dies bedeutet dass CK und auch sämtliche Rheumafaktoren in der Norm liegen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich die Diagnose bei klinischem Verdacht allein durch Beachtung des CRP und der BSG vermuten lässt. Hilfreiche Faktoren wie eine Erhöhung des IL-6 oder eine Abweichung des Fibrinogens sind unterstützend.

7.3 Temporalarterienbiopsie:

Ziel dieser invasiven Untersuchung ist es einen Nachweis einer granulomatösen Entzündung zu erbringen.

Das histologische Bild eines Mb Horton zeigt Zellanhäufungen von Epitheloidzellen, Makrophagen, Lymphozyten, Granulozyten, Riesenzellen und Fibrinoblasten wie bereits oben näher beschrieben.

Die Biopsie gilt als Goldstandard der Diagnosestellung, allerdings kann es auch hier zu einer falsch negativen Befundung kommen. Hall spricht von einer 4% igen Wahrscheinlichkeit einer falsch negativen Beurteilung des Biopsats. Da es auch bei einer nahezu sicheren Diagnostik immer wieder zu falschen Ergebnissen kommen kann, ist es wichtig alle gesammelten Informationen, wie Biopsie, Laborparameter, Anamnese, und bildgebende Verfahren in die Diagnostikfindung mit einzubeziehen.

7.4 Duplexsonographie der Arteria temporalis:

Die Duplexsonographie ist dank technischer Erneuerungen eine nicht invasive Diagnostik, mit deren Hilfe man entzündliche Prozesse in Arterien feststellen kann. Das klassische sonomorphologische Zeichen einer Mitbeteiligung eines Gefäßes ist das „Halo Zeichen“. Dies zeichnet sich durch einen echoarmen, mondformig das Gefäß umschließenden Saum ab. Da es sich bei einer Riesenzellarteriitis um eine Entzündung handelt, entspricht dieser echoarme perivaskuläre Saum einem Ödem.

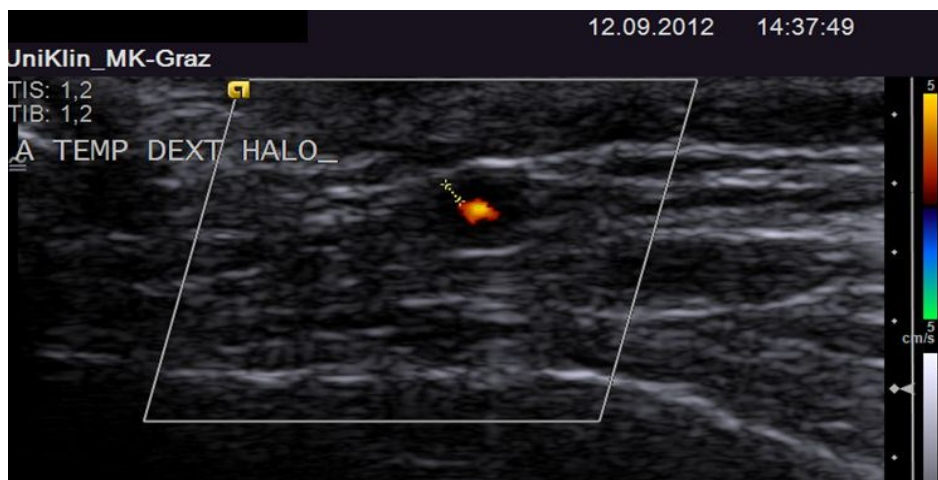


Abb. 4: Farbcodierte Duplexsonographie einer Temporalarterie (A. temp. dext.) im Querschnitt eines Patienten mit Riesenzellarteriitis. Diese Abbildung zeigt einen Halo welcher typisch für eine RZA ist.

Durch diese Methode kann nicht nur das Gefäß und seine Lage genau lokalisiert werden, sondern es können auch entzündliche von nicht entzündlichen Arealen eines Gefäßes unterschieden werden. Somit ist die Duplexsonographie einerseits als eigenständiges diagnostisches Mittel, andererseits als Hilfsmittel für die Durchführung einer Temporalarterienbiopsie zu sehen.

Um die Duplexsonographie als eigenständiges diagnostisches Mittel verwenden zu können, benötigt man hochauflösende, hochfrequente Schallköpfe mit einer sehr guten Rechenleistung.

Neben den technischen Einflussfaktoren besteht bei dieser Methode aufgrund des kleinen Gefäßdurchmessers und der Variabilität der Flussveränderungen eine deutliche Untersucher-Abhängigkeit.

Die Untersuchung wird in Seitenlage gemacht. Der Schallkopf wird in Höhe des Ohres an die Art. temporalis gehalten. In dieser Region teilt sich die Arterie in einen Ramus parietalis und einen Ramus frontalis. Die Temporalis-Sonographie wird in axialer und longitudinaler Ebene aufgenommen.

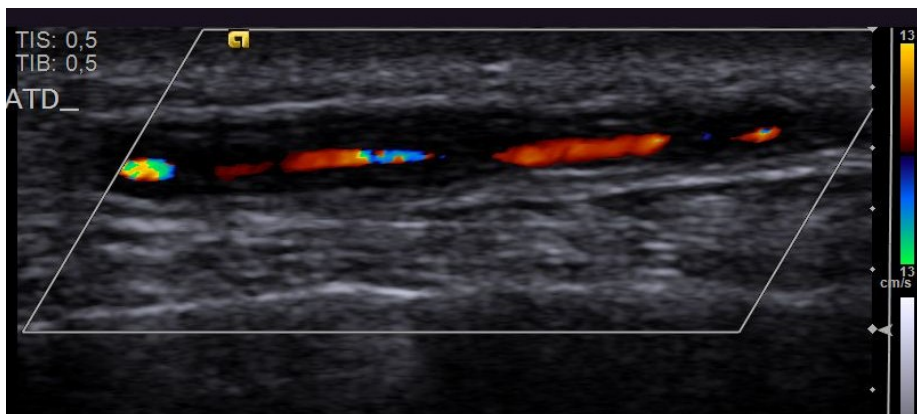


Abb. 5: In dieser Abbildung sieht man die A. temp. dext. eines Patienten mit Riesenzellarteriitis in der Längsachse, gemessen mit einer Farb-Duplex Sonographie

7.5 Intima Media Dicke:

Ein entzündliches Geschehen in Gefäßen ruft nicht nur die Bildung eines Ödems hervor sondern führt auch zu einer Verbreiterung der Intima Media Schicht.

Vor allem im Bereich der A. carotis und der A. subclavia werden im Rahmen von Riesenzellarteriitiden solche Verbreiterungen der innersten Gefäßschicht häufig beobachtet. Aus diesem Grund wird die Breite der Intima Media Schicht mit Hilfe des gleichen Ultraschallgerätes gemessen, welches für die Vermessung der Art. Temporalis verwendet wird.

Die Untersuchung erfolgt wieder am liegenden Patienten. Es wird an 3 Stellen innerhalb eines cm in einem Längsschnitt des Gefäßes die Intima Media Dicke vermessen.

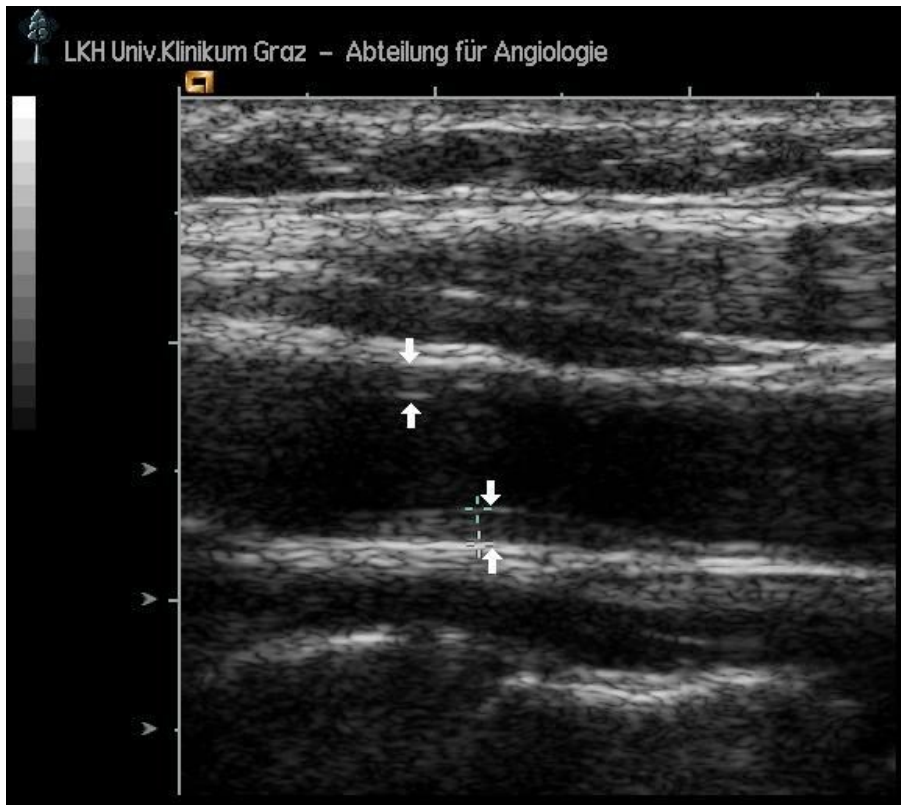


Abb. 6: B-Bild Sonographie der A. carotis communis in longitudinaler Schnittführung. Sowohl an der Schallkopf-nahen als auch –fernen Wand ist eine deutliche Verbreiterung der IMT auffällig (Pfeile).

Die IMT ergibt sich aus dem Mittelwert der gemessenen Einzelmessungen. In einer prospektiven Studie wurde ein Zusammenhang zwischen der Intima Media Dicke der Aorta und der Bildung eines Aneurysmas festgestellt. (10) Hierbei wurden 22 Patienten, mit einer durch eine Temporalarterienbiopsie diagnostizierten RZA mit einer Kontrollgruppe verglichen. Mittels CT wurde die Intima Media Dicke gemessen; das Ergebnis war, dass bei den Patienten mit einer RZA zu 45,4% im Vergleich zu Kontrollgruppe mit 13,6% eine Verbreiterung der Wand der Aorta vorlag

7.6 PET:

PET bedeutet Positronen –Emission Tomographie und wird zu Detektion von stark metabolischen Vorgängen, wie zum Beispiel bei einer Entzündung, oder einem malignen Geschehen, eingesetzt.

Bei dieser Untersuchung wird dem Patienten eine 18-F-Desoxy-Glukoselösung verabreicht. Diese wird in Zellen, welche eine hohe metabolische Aktivität aufweisen vermehrt aufgenommen. Da es sich bei einer Riesenzellerarteriitis und bei einer PMR um eine Entzündung handelt, kann man so die Bereiche der Gefäße mit erhöhtem Glucoseumsatz im Zuge der Vaskulitis erkennen. Vorwiegend sind die Aorta thoracalis und die aus der Aorta abgehenden Gefäße betroffen. Stone untersuchte diese Methode auf ihre Spezifität und Sensitivität, indem er 25 Patienten mit Arteriitis temporalis und 13 Patienten mit einer PMR einer PET Untersuchung zuführte. Das Ergebnis war eine Spezifität von 98 % und eine Sensitivität von 56% hinsichtlich der vaskulären Entzündungsaktivität.

8. Aneurysma

8.1 Definition:

Aneurysmen sind lokalisierte Lumenerweiterungen der Arterien infolge angeborener oder erworbener Wandveränderungen (11). Erst wenn sich das Lumen einer Arterie um das 1,5 fache erweitert hat, kann man von einem Aneurysma ausgehen.

Bei einem Aneurysma unterscheidet man zwischen einer Dilatation und einer Dissektion.

Beiden gemeinsam ist eine segmentale Destabilisierung der Arterienwand durch Zerfall der elastischen Fasern in der Tunica media.

8.2 Dilatation:

Unter einer Dilatation versteht man eine Ausweitung des Gefäßlumens. Ist der Grund einer Dilatation auf einen entzündlichen Prozess zurückzuführen wird eine Veränderung in der Intima Media Dicke beobachtet.

8.3 Dissektion:

Von einer Dissektion spricht man bei Einriss von Intima und Media, und einer sogenannten konsekutiven Wühlblutung..

8.4 Aneurysma Arten:

Bei den Aneurysmen unterscheidet man drei Arten:

8.4.1 Aneurysma verum:

Wenn alle drei Wandschichten nach wie vor erhalten sind, spricht man von einem Aneurysma verum. Hierbei kann man zusätzlich zwischen einem fusiformen, sackförmigen, serpentinösen oder kahnförmigen Erscheinungsbild unterscheiden.

8.4.2 Aneurysma spurium:

Beim Aneurysma spurium handelt sich um ein Hämatom, meistens traumatisch bedingt, welches um einen Defekt in der Arterienwand gelagert ist.

8.4.3 Aneurysma dissecans:

Es kommt hier zu einer Auftrennung der Arterienwandschichten. Man spricht von einer inneren Schicht, welche aus Intima und dem inneren Anteil der Media besteht und von einer äußeren Schicht, die von der Adventitia und der äußeren Schicht der Media gebildet wird. Zwischen diesen beiden Schichten bildet sich ein Kanal durch den entweder Blut fließt, das später wieder in das regulär aufgebaute System fließt oder es kann in diesem Bereich auch zu einer Thrombus Bildung kommen.

8.4.4 Entzündliches Aneurysma

Es entsteht durch Entzündungen in der Gefäßwand und einer daraus resultierenden Schwäche der Arterie.

8.4.5 Rupturiertes Aneurysma:

Eine Ruptur eines Aneurysmas stellt zu einer hohen Wahrscheinlichkeit, bis zu 30 %, einen lebensbedrohlichen Zustand dar. Häufig ist ein plötzlicher Blutdruckanstieg Auslöser einer Ruptur. Dieses Ereignis hat seinen Höhepunkt um das 50. Lebensalter, wobei es aber auch schon sehr junger Menschen betreffen kann.

8.5 Ätiologie:

Der häufigste Grund für die Entstehung eines Aneurysmas bildet die Arteriosklerose. Rund 65% aller Aneurysmen liegen arteriosklerotische Veränderungen zu Grunde. Ein weiterer Grund sind nicht arteriosklerotische Veränderungen durch eine Degeneration der Media wie es zum Beispiel beim Ehlers Danlos Syndrom vorkommt.

Zu 20 % findet man kongenitale Aneurysmen und 10 % bilden die Dissektionen. Hypertonie, Traumen und entzündliche Prozesse, wie die Riesenzellerarteriitis bilden weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines Aneurysmas.

8.6 Komplikationen wie Dilatation und Dissektionen:

Durch eine mögliche Thrombus Bildung in den betroffenen Arterien kann es zu einer Ischämie von Organen oder Extremitäten kommen. Durch die Verbreiterung der Arterie kann es zu einer Kompression der benachbarten Strukturen kommen und zu Umbauprozessen der Arterienwand.

Bei der Ischämie wird zwischen einer chronischen, weniger bedrohlichen und einer akuten, lebensbedrohlichen Ischämie unterschieden.

Bei der chronischen Ischämie erfolgt eine langsame Stenosierung des versorgenden Gefäßes und es kommt langsam zu einer Progredienz der Symptome.

Bei einer akuten Ischämie kommt es zu einem plötzlichen Verschluss des Gefäßes, das versorgte Gebiet kann sich nicht langsam an die Ischämie anpassen und es kommt zu heftigen Schmerzen und zu einer akuten Bedrohung des nachgeschalteten Organs.

Die durch die Dilatation der Arterie hervorgerufene Kompression des nachfolgenden Gewebes kann sowohl Nerven wie auch Venen schädigen.

8.7 Diagnosekriterien für ein Aneurysma:

Die Diagnostik wird mittels eines Transösophagealen Ultraschalls, einem kontrastmittelverstärktem Computertomographie (CT) oder einer Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt. Eine andere Möglichkeit ein Aneurysma zu diagnostizieren ist eine Digitale Subtraktionsangiographie (DSA), diese kann jedoch aufgrund technischer Einschränkungen im Falle thrombotischer Randsäume den wahren Durchmesser des Gefäßes deutlich unterschätzen.

Zusätzlich ist dieses invasive Verfahren mit einer wesentlich höheren Komplikationsrate vergesellschaftet.

8.8 Zusammenhang zwischen einer RZA und einer Aneurysma Bildung:

Laut einer Studie von Bongartz und Matteson (12) dauert es im Schnitt, nach der Erstdiagnose RZA, 1,1 Jahre bis man Stenosen in der A. subclavia, A. axilaris oder A. brachialis diagnostiziert.

In einer prospektiven Studie, welche Patienten einer mit einer Temporalarterienbiopsie nachgewiesenen RZA über einen längeren Zeitraum verfolgte, stellt sich ein Zusammenhang zwischen dem Entstehen eines Aneurysmas als Folge einer RZA heraus.(13) Hierbei wurden im Zeitraum, von 1995 bis 2001, 54 Patienten untersucht. 22,2 % entwickelten eine Dilatation oder ein Aneurysma der Aorta. Von diesen mussten schließlich insgesamt 5 Patienten wegen dem Aneurysma operiert werden.

In einer anderen Studie wurden Gefäßwände von 788 Patienten, welche auf Grund eines Aorten Aneurysmas operiert werden mussten, histologisch untersucht. Diese Studie ergab, dass bei 5 % aller Aneurysmen eine RZA vorlag.(14)

9. Studiendesign:

9.1 Projektbeschreibung:

Die Riesenzellarteriitis ist eine systemische Autoimmunerkrankung von bisher noch unklarer Genese. Die Entzündung befällt vor allem die Aorta und die von der Aorta abgehenden großen Gefäße. Die Inzidenz dieser Erkrankung beläuft sich in Mitteleuropa auf 15-25 Erkrankungen pro Jahr. Auch bei adäquater Behandlung der Arteriitis besteht die Gefahr des Auftretens eines Aneurysmas.

Die bisherigen Studien zu diesem Thema gingen nicht spezifisch auf die Prävalenz der Aneurysmen als Langzeit Komplikation einer RZA ein da sie weder eine genaue Definition eines Aneurysmas festlegten noch die zur Untersuchung notwendigen bildgebenden Verfahren, wie MR oder CT verwendeten.

Zudem wurde bis dato noch nicht der Zusammenhang zwischen der Intima-Media Dicke und dem Auftreten von Aortenaneurysmen bei RZA untersucht.

Aus diesem Grund machten wir eine Studie wobei alle Patienten mit bereits diagnostizierter RZA mit Hilfe von Duplex Sonographie, Kontrastmittel CT, und einer IMT Messung untersucht wurden um eine einheitliche Diagnostik im Rahmen der Studie zu gewährleisten.

9.2 Hypothese:

Die Prävalenz von Aortenaneurysmen ist bei Patienten mit einer RZA oder Mb. Horton deutlich höher (mehr als 10%), als bei Patienten ohne diesem Krankheitsbild. Es besteht ein Zusammenhang zwischen IMT und Gefäßdurchmesser.

Als Aneurysma wurde ein maximaler Durchschnitt der Aorta von >40mm oder eine lokale Ausweitung über 50 % des Durchmessers definiert.

9.3 Fragestellungen:

Die erste Frage die in unserem Test beantwortet werden soll ist, wie hoch die Prävalenz von Aortenaneurysmen in unserem Kollektiv von RZA-Patienten ist.

Die zweite Frage beschäftigt sich mit der Intima Media Dicke und ihrem Zusammenhang mit einem Aneurysma.

Das heißt wir wollen wissen ob sich die IMT zwischen den Patienten mit Aneurysma und den Patienten ohne eine solche Ausweitung der Aorta unterscheidet.

9.4 Ziel:

Ziel dieser Studie ist die Prävalenzerhebung von Aneurysmen bei dem Krankheitsbild einer RZA innerhalb eines Patientenkollektives, welches mittels einer CT Untersuchung der gesamten Aorta als einheitliches bildgebendes Verfahren untersucht wird.

9.5 Methode:

Eigeladen wurden alle Patienten der Klinischen Abteilung für Angiologie der Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz, bei welchen die Diagnose Riesenzellerarteriitis oder Mb. Horton im Zeitraum 2002 und 2007 gestellt wurde. Dabei gelten die Diagnosekriterien die Von Chatelain et al. publiziert wurden, wobei die Diagnose entweder durch Biopsie oder Duplex Sonographie gestellt wurde. Sämtliche Untersuchungen einschließlich der Duplex Sonographie wurden an der Ambulanz der Klinischen Abteilung für Angiologie durchgeführt. Die CT Untersuchungen wurden von einem Kooperationspartner des Diagnostikum Graz Südwest, Doz. Dr. Dieter Szolar, durchgeführt. Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt. Sämtliche Studienpatienten wurden ausführlich über die Studie informiert und wurden erst nach Aufklärung und Unterschrift der Einverständniserklärung in diese Studie eingeschlossen.

9.6 Patientenrekrutierung:

Die Rekrutierung der zu untersuchenden Patienten erfolgte durch Dr. Hafner und Dr. Haas. Sie luden die RZA- Patienten, welche ohnehin zu ihren Routinekontrollen ins Klinikum kommen mussten, ein an dieser Studie teilzunehmen.

9.7 Einschlusskriterien:

Das Haupteinschlusskriterium der Patienten in der RZA Gruppe war eine gesicherte RZA Diagnose wobei die Erstdiagnose vor mehr als 3 Jahren stattgefunden haben musste.

Kriterium 1: Alter über 50.

Kriterium 2: BSG über 40mm/h.

Kriterium 3: Klinische Besserung 72h nach Cortisontherapie.

Kriterium 4: positive Temporalarterienbiopsie.

Kriterium 5: klinisch abnormale Temporalarterie (druckschmerzhaft Verhärtung, Rötung, Verdickung).

Kriterium 6: Sehstörung.

Kriterium 7: Kieferclaudicatio.

Kriterium 8: Kopfschmerzen, temporale Schmerzen oder Gesichtsschmerzen.

Kriterium 9: Systemische Entzündungszeichen wie Fieber, Gewichtsverlust von 10% innerhalb von 3 Monaten oder Krankheitsgefühl.

Alle Patienten müssen Kriterien 1,2 und 3 erfüllen. Die Diagnose Riesenzellerarteriitis ist erfüllt bei zusätzlichem Vorliegen von positivem Kriterium 4 oder zumindest 2 positiven Kriterien 5-9.

Eine vaskuläre Beteiligung musste zusätzlich zu diesen Kriterien Biopsie, Duplex-Sonographie oder PET-Untersuchung festgestellt werden.

9.8 Ausschlusskriterien:

Als Ausschlusskriterien galten:

Jodallergie, fehlendes Einverständnis des Patienten für die Teilnahme der Studie, Niereninsuffizienz, welche als GFR unter 30 ml/min definiert wurde, infektiöse Gefäßentzündung, oder andere Vaskulitiden als RZA.

9.9 Datenerhebung:

Die Datenerhebung fand im Rahmen der Studienvisite statt.

9.9.1 Anamnese

Es wurden die folgenden kardiovaskuläre Risikofaktoren anamnestisch erhoben:

- Familiäre Anamnese in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse oder Aneurysmen,
- Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie
- Hypercholesterinämie
- Body Mass Index
- Stattgefundener oder gegenwärtiger Nikotinabusus gemessen in packyears
- Ereignisse einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit
- Kardiovaskuläre Ereignisse wie Insult oder Myocardinfarkt
- Begleittherapie der letzten 5 Jahre

9.9.2 Bildgebende Verfahren:

9.9.2.1 CT Angiographie der thorakalen und abdominellen Aorta

Hierbei wurden folgende Kriterien erfasst:

- Vorhandensein eines Aorten Aneurysmas
- Vorhandensein einer Dissektion oder Ektasie der Aorta
- Maximaler Gefäßdurchmesser in Höhe der Aorta ascendens
- Maximaler Gefäßdurchmesser in Höhe des Aortenbogens
- Maximaler Gefäßdurchmesser der Aorta descendens
- Maximaler Gefäßdurchmesser der Aorta abdominalis
- Vorhandensein von thrombotischen Appositionen
- Detektion von Gefäßsklerose

Als Aneurysma wird eine maximale lokale Ausweitung der Aorta über 40 mm und/oder ein lokaler Verlust der Wandparallelität über 50% definiert.

9.9.2.2 Intima Media Dicke Messung:

Diese wird definiert als ein Mittelwert aus 3 verschiedenen Vermessungen der Intima Media Dicke innerhalb 1 Zentimeters eines Gefäßabschnittes.

Die Messung erfolgt bilateral im Bereich der A. carotis communis, der A. subclavia sowie an dem Abgang der Aa. femoralis superficialis.

Die Messungen werden EKG getriggert in der enddiastolischen Phase der Herzaktion, mittels einer linearen Sonde des Ultraschallgerätes, aufgezeichnet. Zur Vermessung werden Längsschnitte der Gefäße herangezogen und die Dicke an der Schallkopf-fernen Gefäßwand gemessen.

Danach wurden folgende Werte in eine Excel Tabelle eingetragen:

- Geschlecht wobei 0= weiblich, 1= männlich
- Geburtsdatum
- Alter
- Erstdiagnose einer RZA
- Subtyp der Erkrankung wobei 1= Mb Horton, 2=PMR, 3= Andere
- Hypertonie wobei 0 = nein, 1 = ja
- Diabetes wobei 0 = nein, 1 = ja
- Hyperlipidämie wobei 0 = nein, 1 = ja
- Exraucher wobei 0 = nein, 1 = ja
- Raucher wobei 0 = nein, 1 = ja
- Insult wobei 0 = nein, 1 = ja
- pAVK wobei 0 = nein, 1 = ja
- ischämische Optikus Neuropathie wobei 0 = nein, 1 = ja
- Augenbeteiligung wobei 0 = nein, 1 = ja
- Amaurosis fugax wobei 0 = nein, 1 = ja
- Beta Blocker Behandlung wobei 0 = nein, 1 = ja
- ACE Hemmer wobei 0 = nein, 1 = ja
- Diuretikum wobei 0 = nein, 1 = ja
- Calcium Antagonist wobei 0 = nein, 1 = ja
- Anderes Hypertension wobei 0 = nein, 1 = ja
- Insulin wobei 0 = nein, 1 = ja
- Metformin wobei 0 = nein, 1 = ja
- Statin wobei 0 = nein, 1 = ja
- ASS wobei 0 = nein, 1 = ja
- OAK wobei 0 = nein, 1 = ja
- Neoplasien wobei 0 = nein, 1 = ja
- Halo Zeichen links oder rechts wobei 0 = nein, 1 = ja
- IMT A. carotis communis, A. femoralis communis, A. subclavia gemessen in Millimeter.

Im Anschluss erfolgte die statistische Auswertung.

10. Ergebnis:

Im Rahmen dieser Studie wurden 143 Patienten, die an einer PMR leiden, als Probanden aufgenommen. 129 Patienten durchliefen eine CT Untersuchung und wurden in die Statistik mit einbezogen. Davon waren es 100 Frauen also (77,5 %) und 29 Männer das heißt (22,5 %). Zusammenfassend konnten alle 129 Patienten mit stattgehabter CT-Untersuchung in die statistische Berechnung eingeschlossen werden.

Tab 2:	N	(%)
Hypertonie	88	68,2
Diabetes	22	17,1
Hyperlipidämie	44	34,1
Exraucher	17	13,2
Aktive Raucher	14	10,9
KHK	19	14,7
Insult	4	3,1
pAVK	5	11,6
Betablocker	49	38
ACE-Hemmer	34	26,4
Ca-Antagonisten	9	7
Diuretikum	23	17,8
Anderes Antihypertensivum	14	10,9
Insulin	2	1,6
Metformin	10	7,8
Statin	42	32,6
ASS (100mg)	65	50,4
Vitamin K Antagonist	18	14

Wie man in der oberen Tabelle erkennen kann leiden von dem ganzen Kollektiv 68,2% an einer Hypertonie, gefolgt von einer Hyperlipidämie mit 34,1 % und Diabetes mit 17,1 %.

Rund die Hälfte der Probanden, 50,4 % nahmen zum Untersuchungszeitpunkt ASS ein, gefolgt von 38 % der Patienten die Betablocker einnahmen, und 32,6 % welche Statine einnahmen.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die deskriptive Statistik

	Mean	SD	KS-Sign.
Größe (cm)	162,9	8,722	0,515
Gewicht (kg)	70,4	13,9	0,28
BMI	26,5	4,7	0,165
Körperoberfläche (m ²)	1,37	0,74	<0,001
IMT A. carotis communis (mm)	0,80	0,13	0,024
IMT A. subclavia (mm)	0,65	0,15	<0,001
IMT A. fem. sup. (mm)	0,60	0,15	<0,001
Aorta ascendens (mm)	34,4	5,3	0,243
Aortenbogen (mm)	28,1	3,6	0,059
Aorta descendens (mm)	25,8	3,3	0,026
Aorta abd. maximal (mm)	20,9	2,5	0,058
Aorta abd suprarenal	21,1	2,6	0,086
Aorta abd infrarenal	17,3	2,4	0,028
Aorta ascendens (mm/m ²)	19,9	3,0	0,342
Aortenbogen (mm/m ²)	16,2	2,4	0,756
Aorta descendens (mm/m ²)	14,9	2,4	0,086
Aorta abdominalis maximal (mm/m ²)	12,2	1,7	0,584

Aorta abdominalis suprarenal (mm/m ²)	12,1	1,7	0,695
Aorta abdominalis infrarenal (mm/m ²)	9,8	1,7	0,510

Tab 3 Deskriptive Statistik der einzelnen erhobenen Parameter.
Berechnung der Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov Test.

Der mittlere BMI der Patienten betrug $26,5 \pm 4,7$.

Die IMT der A. carotis communis betrug im Schnitt $0,80 \pm 0,13$ mm, der A. subclavia $0,65 \pm 0,15$ mm und der A. femoralis superficialis $0,60 \pm 0,15$ mm.

Der Durchmesser der Aorta ascendens betrug $34,4 \pm 5,3$ mm, des Aortenbogens $28,1 \pm 3,6$ mm, der Aorta descendens $25,8 \pm 3,3$ mm und der Aorta abdominalis $20,9 \pm 2,5$ mm im Durchschnitt.

Die Normalverteilung konnte für nahezu sämtliche Parameter betreffend den Gefäßdurchmesser der Aorta nachgewiesen werden. Betreffend die IMT konnte jedoch keine Normalverteilung bestätigt werden

Um nun die erste Frage dieser Untersuchung beantworten zu können wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren in Beziehung mit dem Auftreten eines Aneurysmas gesetzt. Insgesamt konnte bei 15 der 129 Patienten ein Aneurysma gemäß der gewählten Definition (DM ≥ 40 mm bzw. lokale Ausweitung $>50\%$) nachgewiesen werden. In dieser folgenden Tabelle sind die Frequenzen der einzelnen Risikofaktoren bei Patienten mit und ohne Aortenaneurysma angeführt.

	Aorta <40mm N (%) (n=114)	Aorta ≥ 40 mm N (%) (n=15)	Gesamt N (%) (n=129)	Sign.
Männliches Geschlecht	23 (20,2)	6 (40)	29 (22,5)	0,085
Hypertonie	81 (71,7)	7 (46,7)	88 (68,8)	0,051
Diabetes	22 (19,3)	0 (0)	22 (17,1)	0,050
Hyperlipidämie	41 (36,9)	3 (20)	44 (34,9)	0,158
Exraucher	15 (13,8)	2 (14,3)	17 (13,8)	0,610

Aktive Raucher	13 (11,8)	1 (7,1)	14 (11,3)	0,510
KHK	17 (15)	2 (13,3)	19 (14,8)	0,610
Insult	3 (2,6)	1 (6,7)	4 (3,1)	0,394
pAVK	13 (11,8)	2 (14,3)	15 (12,1)	0,530
Betablocker	45 (41,3)	4 (28,6)	49 (39,8)	0,270
ACE-Hemmer	32 (29,6)	2 (14,3)	34 (27,9)	0,190
Ca-Antagonisten	9 (8,4)	0 (0)	9 (7,4)	0,317
Diuretikum	21 (19,4)	2 (14,3)	23 (18,9)	0,484
Anderes Antihypertensivum	13 (11,4)	1 (6,7)	14 (10,9)	0,844
Insulin	2 (1,8)	0 (0)	2 (1,6)	0,786
Metformin	10 (9,1)	0 (0)	10 (8,1)	0,287
Statin	39 (35,1)	3 (21,4)	42 (33,6)	0,240
ASS	58 (51,8)	7 (46,7)	65 (51,2)	0,431

Tab 4:

Bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren konnte kein signifikanter Unterschied zwischen RZA-Patienten mit und ohne Aortenaneurysma nachgewiesen werden. Auffällig ist eine deutlich niedrigere Frequenz von arterieller Hypertonie und Diabetes in der RZA-Gruppe mit Vorliegen eines Aneurysmas.

Seitens der Geschlechtsverteilung konnte eine höhere Frequenz eines männlichen Geschlechts in der RZA-Gruppe mit Aortenaneurysma objektiviert werden.

Bezüglich der Begleittherapie gab es ähnlich zu den kardiovaskulären Risikofaktoren diskrete Unterschiede, diese jedoch statistisch nicht signifikant.

In der nachfolgenden Tabelle wird der Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Kardiovaskulären Risiko beschrieben.

	Frauen (n=100)	Männer (n=29)	Gesamt	Sign.
	N (%)	N (%)	N (%)	
Hypertonie	74 (74)	14 (50)	88 (68,8)	0,016
Diabetes	16 (16)	6 (20,7)	22 (17,1)	0,367
Hyperlipidämie	32 (33)	12 (41,4)	44 (34,9)	0,269
Exraucher	10 (10,6)	7 (24,1)	17 (13,8)	0,067
Aktive Raucher	12 (12,6)	2 (6,9)	14 (11,3)	0,316
KHK	11 (11,1)	8 (27,6)	19 (14,8)	0,034
Insult	0 (0)	4 (13,8)	4 (3,1)	0,002
pAVK	12 (12,6)	3 (10,3)	15 (12,1)	0,516
Betablocker	37 (39,4)	12 (41,4)	49 (39,8)	0,506
ACE-Hemmer	24 (25,8)	10 (34,5)	34 (27,9)	0,248
Ca-Antagonisten	7 (7,6)	2 (6,9)	9 (7,4)	0,631
Diuretikum	19 (20,4)	4 (13,8)	23 (18,9)	0,308
Anderes Antihypertensivum	12 (12)	2 (6,9)	14 (10,9)	0,617
Insulin	2 (2,1)	0 (0)	2 (1,6)	0,585
Metformin	6 (6,3)	4 (13,8)	10 (8,1)	0,179
Statin	31 (32,3)	11 (37,9)	42 (33,6)	0,363
ASS	51 (52)	14 (48,3)	65 (51,2)	0,442

Tab 5

74% aller Frauen mit RZA in unserer Studie litten an einer arteriellen Hypertonie, jedoch nur 50% der Männer (p=0,016).

Im Gegenzug litten Männer häufiger an Diabetes (20,7% vs. 16%), Hyperlipidämie (41,4% vs. 33%) und stattgehabtem Nikotinabusus (24,1% vs. 10,6%).

Bezüglich der stattgehabten kardiovaskulären Ereignisse erlitten Männer signifikant häufiger einen Insult (13,8% vs. 0%, $p=0,002$) oder eine koronare Herzerkrankung (27,6% vs. 11,%, $p=0,034$).

In Anbetracht Geschlechts-spezifischer Unterschiede und der Tatsache, dass der Durchmesser der Aorta mitunter vom Körpergewicht und der Körpergröße abhängig wurde in weiterer Folge der Durchmesser bezogen auf die Körperoberfläche berechnet.

In der folgenden Tabelle werden geschlechts-spezifische Unterschiede der Aortendurchmesser bezogen auf die Körperoberfläche angeführt.

	Frauen	Männer	Gesamt	Sign.
Aorta ascendens (mm/m ² KÖF)	20,14 ± 3,13	18,78 ± 2,11	19,87 ± 3,0	0,069
Aortenbogen (mm/m ² KÖF)	16,34 ± 2,42	15,59 ± 2,20	16,19 ± 2,38	0,204
Aorta descendens (mm/m ² KÖF)	15,15 ± 2,44	13,85 ± 1,65	14,89 ± 2,36	0,027
Aorta abdominalis maximal (mm/m ² KÖF)	12,33 ± 1,64	11,52 ± 1,63	12,17 ± 1,70	0,105
Aorta abdominalis suprarenal	12,29 ± 1,64	11,52 ± 1,63	12,13 ± 1,67	0,064
Aorta abdominalis infrarenal (mm/m ² KÖF)	9,81 ± 1,75	9,79 ± 1,63	9,81 ± 1,71	0,947

Tab 6

Bezogen auf die Körperoberfläche errechneten wir einen durchschnittlichen Durchmesser der Aorta thoracalis ascendens von 20,14 ± 3,13mm bei Frauen und von 18,78 ± 2,11mm bei Männern ($p=0,069$). Sämtliche Durchmesser der Aorta bezogen auf die KÖF waren bei Frauen tendenziell höher, jedoch konnte nur im Bereich der Aorta thoracalis descendens ein signifikanter Unterschied beobachtet werden (Frauen 15,15 ± 2,44mm, Männer 13,85 ± 1,65mm, $p=0,027$).

In weiterer Folge wollten wir noch die Frage nach einem Zusammenhang zwischen der Intima Media Dicke und einer Aneurysma Bildung beantworten.

	Aorta asc < 40mm (N=114)	Aorta asc >/= 40mm (n=15)	Gesamt (n=129)	Sign.
A. carotis communis (mm)	0,80 ± 0,16	0,81 ± 0,16	0,80 ± 0,13	0,684
A. subclavia (mm)	0,65 ± 0,14	0,64 ± 0,15	0,65 ± 0,15	0,651
A. fem. sup. (mm)	0,58 ± 0,17	0,61 ± 0,13	0,60 ± 0,15	0,185

Tab 7

Im Bereich der A. carotis communis konnte mit einer IMT von durchschnittlich 0,80 ± 0,13mm die größte IMT verglichen zur A. subclavia (0,65 ± 0,15mm) oder A. fem. sup. (0,60 ± 0,15mm) beobachtet werden.

Die IMT der A. carotis communis betrug im Vergleich in der Gruppe mit Nachweis eines Aortenaneurysmas 0,81 ± 0,16 und in der Gruppe ohne Aneurysma 0,80 ± 0,16 (p=0,684). Betreffend der anderen Gefäßgebiete, der A. subclavia und A. fem. sup., konnte ebenfalls kein Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Aortenaneurysma erhoben werden.

11. Diskussion:

Ziel dieser Arbeit war es die Zusammenhänge von kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten die an einer Riesenzellarteriitis leiden und einer Aneurysma Bildung zu untersuchen. Außerdem wurde noch der Zusammenhang zwischen der Intima Media Dicke und einer Aneurysma Bildung erfasst.

Bei unseren Untersuchungen, haben wir insgesamt 143 Patienten mit nachgewiesener Riesenzellarteriitis eingeschlossen, welche entweder durch eine Temporalarterienbiopsie oder durch die Chatelain et al Kriterien diagnostiziert wurde.

Von den 129 Patienten, welche eine CT-Untersuchung erhielten und schließlich für die statistische Berechnung herangezogen werden konnten, erfüllten 15 (11,6%) die definierten Kriterien eines Aortenaneurysmas mit einem Durchmesser der Aorta von $\geq 40\text{mm}$ und/oder einer lokalen Ausweitung der Wandparallelität von 50%.

In einer Studie von Gonzalez-Gay et al. mit dem Titel "Aortic Aneurysm and Dissection in Patients With Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis From Northwestern Spain - A Population-Based Study", wurde die Inzidenz von Aortenaneurysmen oder Dissektionen bei Patienten, welche eine, durch eine Temporalarterienbiopsie bestätigte RZA hatten, untersucht. Ihr Ergebnis war dass 20 von 210 Patienten also 9,5 % an einem Aorten Aneurysma litten(15).

Dieses Ergebnis lässt sich auch mit den Forschungen von 2 weiteren retrospektiven Studien der Mayo Clinic vergleichen (16)(17). Die Wissenschaftler fanden in einer retrospektiven Studie im Zeitraum 1950 bis 1985 eine Aneurysma Bildung von 15 % bei Patienten mit RZA vor. Dasselbe Institut führte eine zweite retrospektive Studie von 1950 bis 1999 durch und fand diesmal zu 18% eine Aneurysma Bildung bei RZA Patienten.

Andere Studien haben gezeigt dass sich das Risiko an einem Thorakalen Aneurysma zu erkranken bei gleichzeitiger Erkrankung an einer RZA 17-mal höher ist. Das Risiko eines Bauchaortenaneurysmas steigert sich um das 2,4 fache. (18)

Bei unserem Patientengut haben wir 15 Personen, welche einen Aortadurchschnitt grösser 40 mm aufweisen, gefunden. Rund die Hälfte davon, 7 Patienten leiden zusätzlich an einer Hypertonie. Diese Ergebnisse sind ähnlich zur Studie die an RZA Patienten in Nord- West Spanien durchgeführt wurde. Hierbei fand man eine Hazard Ratio von 4,73 betreffend einer Entwicklung eines Aneurysmas infolge einer RZA als Grunderkrankung(19).

Andere kardiovaskuläre Risikofaktoren welche zu einer Aneurysma Bildung führen konnten wir im unseren Kollektiv von RZA-Patienten nicht nachweisen. Auffallend war eine deutlich niedrigere Frequenz von arterieller Hypertonie und Diabetes in der RZA-Gruppe mit Vorliegen eines Aneurysmas verglichen zu den Patienten ohne Aneurysma. Dieser Befund spricht dafür, dass die Ausweitung der Aorta nicht alleinig durch eine Atherosklerose im Rahmen dieser kardiovaskulären Risikofaktoren erklärt werden kann.

Seitens der Geschlechtsverteilung konnte eine höhere Frequenz eines männlichen Geschlechts in der RZA-Gruppe mit Aortenaneurysma objektiviert werden. Zusätzlich litten Männer häufiger an einer KHK und hatten auch häufiger vorangehend einen Insult.

Betreffend des Aortendurchschnittes konnten wir bei Frauen tendenziell größere Durchmesser der Aorta bezogen auf die Körperoberfläche beobachten, dies insbesondere im Bereich der Aorta thoracalis descendens mit einem signifikanten Unterschied. Von Seiten der abdominalen Aorta konnte kein Unterschied beobachtet werden.

Im Bereich der A. carotis communis konnte mit einer IMT von durchschnittlich $0,80 \pm 0,13$ mm keine Verbreiterung gegenüber der Norm erhoben werden. Im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Aneurysma konnte zudem kein Unterschied der IMT in den untersuchten Stromgebieten Carotis, Subclavia und Femoralis erhoben werden.

Zusammenfassend konnten wir bei 11,6% der Patienten mit RZA im Rahmen der Studie mittels einer einheitlichen CT-Diagnostik ein Aneurysma der Aorta thoracalis nachweisen. Kein Patient hatte ein abdominelles Aortenaneurysma. Bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren konnte kein signifikanter Zusammenhang mit einer Aneurysmabildung nachgewiesen werden. Zusätzlich konnte auch kein Unterschied der IMT in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Aortenaneurysmas gefunden werden. Nachdem Aortenaneurysmen über lange Zeit asymptomatisch bleiben und bei Auftreten von Symptomen meist mit Sekundärkomplikationen wie Dissektion oder Ruptur vergesellschaftet sind, kann die bildgebende Diagnostik mittels Echokardiographie, MRT oder CT vorerst nicht durch andere klinische Tests wie Messung der IMT ersetzt werden.

In unserem Patientengut haben wir zwar 15 Patienten mit einer Erweiterung der Aorta gefunden, allerdings ist kein Patient aus diesem Grund verstorben oder operiert worden.

12. Literaturverzeichnis:

1. Chew SS, Kerr NM, Danesh-Meyer HV. Giant cell arteritis. *J Clin Neurosci*. 2009 Oct; 16(10):1263-1268.
2. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet*. 2008 Jul 19; 372(9634):234-245.
3. Chatelain D, Duhaut P, Schmidt J, Loire R, Bosshard S, Guernou M, et al. Pathological features of temporal arteries in patients with giant cell arteritis presenting with permanent visual loss. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan; 68(1):84-88.
4. http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/44/suppl_3/iii2.3. Zugriff am 27.07.2012
5. Arasteh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee T, Dill T, Dirring T, Eich W, Ernst S, Fitze D, Fießl H, Goeckenjan G, Hahn JM, Hemm C, Harenberg J. *Duale Reihe Innere Medizin*. 2. Auflage. Thieme Verlag. Stuttgart 2009;1378
6. Gonzalez- Gay MR, Varquez-Rodriguez TR, Gomez-Acebo I, Pego-Reigosa R, Lopez- Diaz MJ, Vazquez-Trinanes MC, Miranda-Fillooy JA, Blanco R, Dierssen T, Gonzalez-Juanatey C, Llorca J. Strokes at a time of disease diagnosis in a series of 287 Patients with biopsy-proven Giant cell arteritis. *J. Medicine* 2009 Jul; 88(4):227-235
7. Haas E. Diplomarbeit Beeinflusst eine Therapie mit Steroiden (Cortison) die endotheliale Funktion bei Patienten mit Arteriitis temporalis. Medizinische Universität Graz 2011 Okt:6
8. <http://alf3.urz.unibas.ch/hipaku-permalink/061.htm> Zugriff am 27.07.2012
9. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW Jr, Masi AT, McShane DT, Mills JA, Wallace SL, Zvaifler NJ. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1122–1128.
10. Agard C, Barrier J-H, Dupas B, Ponge T, Mahr A, Fradet G, Chevalet P, Masseur A, Batard E, Pottier P, Planchon B, Brisseau J-M, Hamidou M-A. Aortic Involvement in Recent-Onset Giant Cell(Temporal) Arteritis: A Case–Control Prospective Study Using Helical Aortic Computed Tomodensitometric Scan. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* Vol. 59, No. 5, May 15, 2008, pp 670–676
11. Zitiert aus Böcker W, Denk H, Heitz PhU, Moch H. *Pathologie* 4. Auflage. Urban Fischer Verlag München 2008;508.
12. Bongartz T, Matteson EL. Large-vessel involvement in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18(1):10-17.

13. Garcia-Martinez A, Hernandez-Rodriguez J, Arguis P, Paredes P, Segarra M, Lozano E, Nicolau C, Ramirez J, Lomena F, Josa M, Pons F, Cid M C. Development of Aortic Aneurysm/Dilatation During the Followup of Patients With Giant Cell Arteritis: A Cross-Sectional Screening of Fifty-Four Prospectively Followed Patients. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*, Vol. 59, No. 3, March 15, 2008, pp 422–430.
14. Virmani R, Burke AP. Nonatherosclerotic diseases of the aorta and miscellaneous diseases of the main pulmonary arteries and large veins. In Silver MD, Gotloeb AI, Schoen FJ (eds): *Cardiovascular Pathology*. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2001, pp. 277-288.
15. Gonzalez-Gay MA, MD, PHD, Porrua-Garcia C, MD, PhD, Pineiro A, MD, Pego-Reigosa R, MD, PhD, Llorca J, MD, PhD, Hunder GG. Aortic Aneurysm and Dissection in Patients With Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis From Northwestern Spain A Population-Based Study. *Medicine - Volume 83, Number 6, November 2004*, pp 335-341.
16. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population based study. *Ann Intern Med.* 1995;122:502–507.
17. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, McClelland RL, Matteson EL. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3522–3531.
18. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG: Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population-based study. *Ann Intern Med* 1995;122(7):502-507.
19. . Gonzalez-Gay MA, MD, PHD, Porrua-Garcia C, MD, PhD, Pineiro A, MD, Pego-Reigosa R, MD, PhD, Llorca J, MD, PhD, Hunder GG. Aortic Aneurysm and Dissection in Patients With Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis From Northwestern Spain A Population-Based Study. *Medicine - Volume 83, Number 6, November 2004*, pp 335-341

13. Abkürzungsverzeichnis

A	Arterie
Aa	Arterien
Ca	Calzium
IMT	Intima Media Dicke
PMR	Polymyalgia rheumatica
RZA	Riesenzellarteriitis
Sup.	Superficialis
TAB	Temporalarterienbiopsie

14. Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1: Histologische Abbildung einer Arterie, mit Sicht auf alle drei Gefäßwandschichten

Abb. 2: Histologische Abbildung einer entzündlichen Arterie. Krankheitsbild einer RZA

Abb. 3: Abbildung einer entzündeten Arteria temporalis dexter. Ausgelöst durch eine RZA

Abb. 4: Halo Zeichen im Rahmen einer Farbduplex Sonographie

Abb. 5: Längsschnitt einer Arterie im Rahmen einer Farbduplexsonographie

Abb. 6: Bild einer Duplexsonographie mit Verbreiterung der Intima Media Schicht.

15. Tabellenverzeichnis:

Tab 1: Übernommen von <http://www.neuro24.de/ks11.htm> am 04.08.12

Tab 2: Deskriptive Statistik des kardiovaskulären Risikoprofils und der Begleitmedikation von Patienten mit RZA

Tab 3: Deskriptive Statistik der einzelnen erhobenen Parameter. Berechnung der Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov Test.

Tab 4: Risikoprofil und Aorten Aneurysma (40mm) der Patienten mit RZA

Tab 5: Risikoprofil und Geschlecht der Patienten mit einer RZA

Tab 6: Durchmesser Aorta gekoppelt mit der Geschlechtsverteilung

Tab 7: Intima-Media Dicke und Aorten Aneurysma (40mm)