

Pathologie 2012 · 33:228–235
 DOI 10.1007/s00292-011-1555-7
 © Springer-Verlag 2012

S.C. Schaefer¹ · H.A. Lehr²

¹ Institut für Pathologie, Inselspital Bern, Schweiz

² Institut universitaire de pathologie, CHUV, Lausanne, Schweiz

Schwerpunktherausgeber

J. Wohlschläger, Essen
 H. Baba, Essen

Riesenzellarteriitis

Ätiologische Erkenntnisse und diagnostische Herausforderung für den Pathologen

Die Riesenzellarteriitis (M. Bing-Horton) ist eine potenziell systemische Erkrankung mittelgroßer und großer arterieller Gefäße, die sich bevorzugt im Bereich der extrakraniellen Karotisäste manifestiert. Sie hat ihren geläufigen Namen *Arteriitis temporalis* dem Umstand zu verdanken, dass sie überdurchschnittlich häufig die Temporalarterie befällt, die sich nach chirurgischer Teilresektion der histomorphologischen Diagnostik durch den Pathologen anbietet. Während sich eine eindrucksvolle Darstellung der Riesenzellarteriitis bereits in einem ägyptischen Steinrelief aus dem 14. Jahrhundert vor Christus in Form eines blinden Harfespielers findet [15], wurde die Riesenzellarteriitis als eigenständige Erkrankung erstmals von Horton et al. [12] im Jahr 1932 beschrieben. Die Riesenzellarteriitis wurde von der Chapel Hill Consensus Conference neben der Takayasu-Arteriitis als die häufigste Vaskulitis der großen arteriellen Gefäße definiert, die oft in Assoziation mit einer Polymyalgia rheumatica gefunden wird [14].

Epidemiologie und klinisches Erscheinungsbild

Die Riesenzellarteriitis ist eine Erkrankung überwiegend älterer Menschen (überproportional häufig sind Frauen und Patienten über 75 Jahre betroffen) und wird nur sehr selten bei unter 50-jährigen Patienten angetroffen [13]. Die Erkrankung ist mit durchschnittlich 25 Patienten pro 1.000.000 Einwohnern in der deutschen Bevölkerung recht häufig [24].

Typische klinische Manifestationen – bedingt durch die Minderdurchblutung aufgrund der assoziierten Gefäßobstruktion – sind pochende Kopfschmerzen, charakteristische Schmerzen im Mandibulargelenk beim Kauen, Unwohlsein, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Depression und gelegentlich auch generalisierte Schmerzen und Steifheitsgefühl im Schultergürtel- und Beckenbereich. Die Haut über der Temporalarterie ist häufig gerötet, geschwollen, und druckschmerzhaft. Wenngleich die Riesenzellarteriitis i.d.R. spontan ausheilt, ist sie deshalb klinisch so bedeutend und eine zeitnahe Diagnostik so wichtig, weil sie in bis zu einem Drittel aller Erkrankungsfälle durch die Beteiligung der A. centralis retinae zu einer vorübergehenden oder bleibenden Sehstörung bis hin zur vollständigen Erblindung auf einem oder gar beiden Augen führen kann [8].

Auch Manifestationen im Bereich der thorakalen Aorta sind keine Seltenheit. Sie führen zu Aneurysmen, Dissektionen, Blutungen oder gar zur Ruptur [6]. Der Befall untypischer Lokalisationen, wie den mittelgroßen Hirngefäßen und der A. subclavia, aber auch den Koronararterien, den Mesenterialarterien und den Gefäßen der unteren Extremitäten kann in Form abhängiger Infarkte schwerwiegende Konsequenzen für die betroffenen Patienten nach sich ziehen.

Bereits nach wenigen Tagen, spätestens Wochen unter hochdosierter Steroidtherapie kommt es bei den Patienten mit Riesenzellarteriitis i.d.R. – und sofern die Diagnose stimmte – zu einer augen-

scheinlichen Besserung der klinischen Symptomatik. Aus dieser Tatsache leitet sich auch die Notwendigkeit ab,

- die Ätiologie dieser im diagnostischen Alltag des Pathologen stets präsenten Erkrankung besser zu verstehen und
- sich kritisch mit der zielgerichteten Diagnostik dieser Erkrankung auseinanderzusetzen.

In den letzten Jahren wurden enorme Fortschritte im Verständnis der Riesenzellarteriitis gemacht. Hinsichtlich verschiedener Aspekte der histomorphologischen Diagnostik gehen dennoch die Expertenmeinungen noch weit auseinander.

Ätiologie

Während in einschlägigen Lehrbüchern noch bis vor 10 Jahren die Ätiologie der Riesenzellarteriitis als „obscure“ bezeichnet wurde [26], finden sich in der Primärliteratur der zurückliegenden Jahre durchaus überzeugende Erklärungsansätze. Die Schlüsselrollen in den ätiologischen Überlegungen spielen dabei

- dendritische Zellen, die die Rolle der Antigenpräsentation übernehmen,
- CD4+ T-Lymphozyten sowie
- Monozyten/Makrophagen als Vermittler der systemischen Entzündungsreaktion.

Die bevorzugte Lokalisation der Riesenzellarteriitis in ganz bestimmten, meist extrakraniellen arteriellen Gefäßen wird durch spezifische gewebeständige Zellen

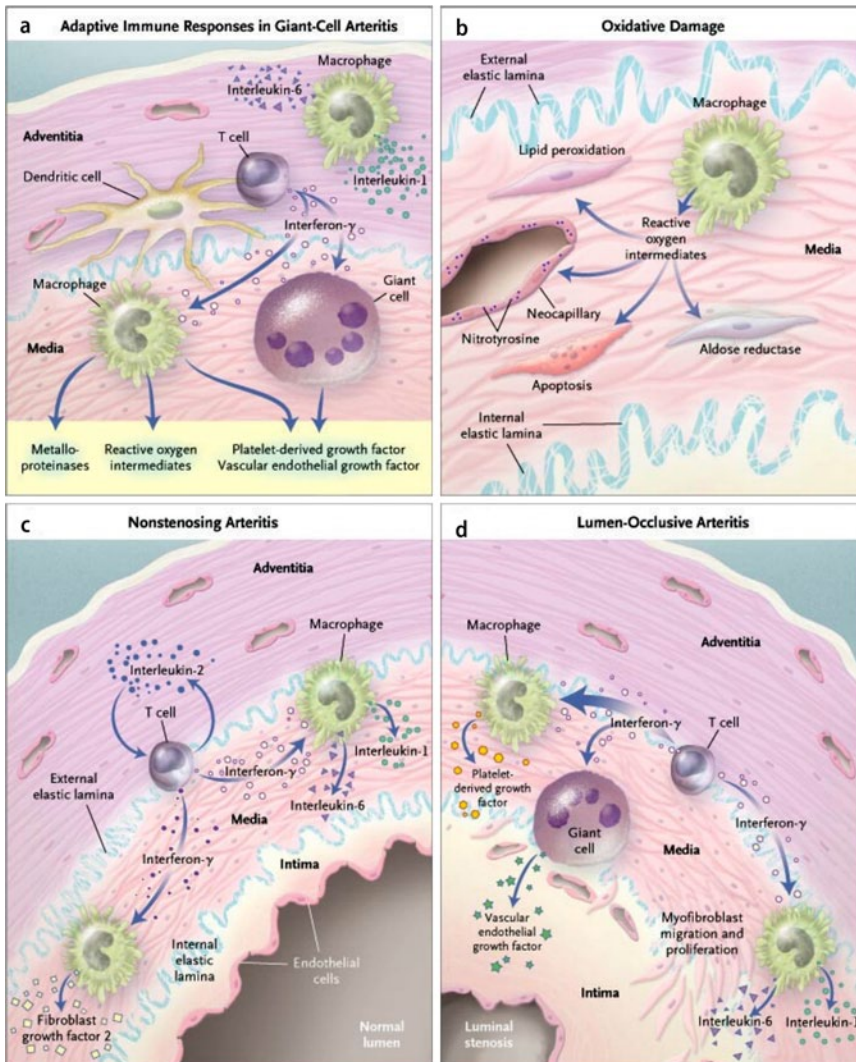


Abb. 1 ▲ Pathophysiologie der Riesenzellarteriitis. **a** Adaptive Immunantwort: Die Aktivierung dendritischer Zellen führt zur Rekrutierung antigenspezifischer CD4+ T-Lymphozyten in die Arterienwand, die in aktiviertem Zustand Zytokine freisetzen. Interferon- γ reguliert die Differenzierung und Aktivierung von Makrophagen. Makrophagen in der Adventitia setzen ihrerseits die Interleukine-1 und -6 frei, während Makrophagen in der Media Metalloproteinasen und Sauerstoffradikale produzieren und freisetzen. **b** Oxidativer Schaden: Sauerstoffradikale tragen zur Apoptose von glatten Muskelzellen bei und führen durch Lipidperoxidation und Nitrosilierungsprozesse zur Aktivierung der endothelialen Auskleidung neu in die Media eingewachsener Gefäße. Sie unterstützen somit die Einwanderung weiterer Entzündungszellen in die Media. **c, d** Abhängig vom Ausmaß der Freisetzung von Wachstumsfaktoren, allen voran „platelet-derived growth factor“ (PDGF) und „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) kommt es schließlich zur mehr oder weniger fulminanten Intimahyperplasie (**c**, nichtstenosierende Arteriitis) bis hin zum vollständigen Gefäßverschluss (**d**, Lumenverschlussarteriitis). (Aus [30], mit Genehmigung der Massachusetts Medical Society)

oder aber Besonderheiten der Gefäßarchitektur vermittelt [11]. Die im Folgenden näher beschriebenen Pathomechanismen der Riesenzellarteriitis sind schematisch in **Abb. 1** dargestellt.

Dendritische Zellen

Dendritische Zellen wurden erst vor etwa 10 Jahren als S-100-exprimierende Zel-

len im Bereich der Adventitia mittelgroßer und großer Blutgefäße identifiziert. Diese antigenpräsentierenden Zellen besitzen sog. „toll-like“ Rezeptoren. Sobald bestimmte Toleranzschwellen durch geeignete Triggerereignisse überschritten werden, werden diese Rezeptoren durch noch nicht näher identifizierte „danger signals“ aktiviert, die typischerwei-

se durch die Vasa vasorum in die Gefäßwand gelangen [17, 18, 20]. Aufgrund dieser Funktion wurden „toll-like“ Rezeptoren mit Thermostaten verglichen. Sie tragen zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichts zwischen tolerogenen und entzündungsinizierenden Bedingungen in der Gefäßwand bei [20].

Ferner mag dies erklären, warum bei der histologischen Frühdiagnostik der Riesenzellarteriitis besonderes Augenmerk auf entzündliche Veränderungen im Bereich der kleinen Gefäße in der Adventitia und des perivaskulären Bindegewebes gelegt werden muss (s. unten). Darüber hinaus wurden in den Karotisästen und der Aortenwand, nicht aber in anderen Arterienregionen, eigenständige Netzwerke „toll-like“ Rezeptoren exprimierender dendritischer Zellen in der Gefäßintima gefunden, die möglicherweise die besondere Anfälligkeit dieser Gefäßsegmente für eine Riesenzellarteriitis erklären können [17]. Aktivierte dendritische Zellen wandern schließlich in die Media ein und setzen Entzündungsmediatoren frei, die ihrerseits CD4+ T-Zellen rekrutieren und gezielt aktivieren [18].

T-Zellen und Makrophagen

T-Zellen, insbesondere Th1- und Th17-Zellen, sowie möglicherweise auch FoxP3+ regulatorische T-Zellen [15] sind für die Entzündung in der Gefäßwand unmittelbar verantwortlich [4]. Makrophagen und aktivierte T-Zellen, aber auch die für die Riesenzellarteriitis charakteristischen mehrkernigen Riesenzellen, sezernieren proinflammatorische Zytokine [Interferon (INF)- γ , Interleukin (IL)-1 und -6] sowie Metalloproteinasen, Wachstumsfaktoren und Sauerstoffradikale, die sowohl für die fulminante Intimahyperplasie, als auch für die gesteigerte Angiogenese im Bereich der Vasa vasorum, die Ausbildung granulomatöser Entzündungsformen und die Zerstörung der Gefäßintegrität verantwortlich gemacht werden [30].

Insofern ist es nicht verwunderlich, dass deutlich erhöhte IL-6-Serumspiegel während der aktiven Krankheitsphase gemessen wurden, die nach erfolgreicher Steroidtherapie rasch wieder abfielen [29]. Metalloproteinasen wurden schließ-

lich mit der charakteristischen Fragmentierung und Zerstörung der Lamina elastica interna (LEI) assoziiert [25].

Schlussfolgerungen

Die Riesenzellarteriitis kann somit auf eine lokale Entgleisung des adaptiven Immunsystems innerhalb der Gefäßwand zurückgeführt werden. Während der oder die Auslöser dieser Entgleisung nach wie vor nicht bekannt sind, legen geographische und familiäre Häufungen nahe, dass infektiöse und/oder umweltbedingte Faktoren sowie möglicherweise auch genetische Prädispositionen eine Rolle spielen könnten [9, 24].

Diagnostik

Die weitaus meisten Riesenzellarteriitisfälle werden von einer systemischen Entzündung begleitet, die sich in einer deutlichen Erhöhung von Blutsenkungsgeschwindigkeit und Akutphaseproteinen (C-reaktives Protein, CRP) manifestiert. Diese Laborparameter stellen neben der richtigen Einordnung der Schmerzsymptomatik die zunächst wichtigsten Pfeiler der Diagnostik dar [30], wenngleich laborchemische Normalwerte eine Riesenzellarteriitis nicht sicher ausschließen können.

Das American College of Rheumatology (ACR) hat vor mehr als 20 Jahren 5 Kriterien zur Stufendiagnostik der Riesenzellarteriitis aufgestellt (Hunder et al. 1990), wobei definitionsgemäß 3 der 5 Kriterien erfüllt sein müssen, um einen hinreichend sicheren Hinweis auf das Vorliegen der Erkrankung zu erlangen. Folgende Kriterien werden herangezogen:

- Alter der Patienten über 50 Jahre,
- neu auftretender oder neuartiger, lokalisierter Kopfschmerz,
- Schmerzhaftigkeit und Pulsverlust im Bereich der Temporalarterie,
- Blutsenkungsgeschwindigkeit über 50 mm/h (alternativ: erhöhtes CRP) und
- Nachweis krankheitstypischer histomorphologischer Veränderungen in einer uni- oder bilateralen Temporalarterienbiopsie.

Wenngleich diesen 5 Kriterien offiziell keine unterschiedlichen Gewichtungen beigeordnet werden, so wird dennoch der Biopsie von vielen Autoren nach wie vor eine zentrale Bedeutung als *Goldstandard* für die Bestätigung der Diagnose beigemessen (s. unten). Ferner sollte nicht übersehen werden, dass moderne bildgebende Verfahren, insbesondere Duplexsonographie, Positronemissionstomographie, und Magnetresonanztomographie, heute diagnostische Möglichkeiten bieten, die sich bezüglich Sensitivität und Spezifität zunehmend mit der histomorphologischen Diagnosesicherung messen können. Diese bildgebenden Möglichkeiten wurden unlängst von Kesten et al. [15] in einem Übersichtsartikel umfassend dargestellt.

Temporalarterienbiopsie

Insgesamt werden Sensitivität und Spezifität der Temporalarterienbiopsie für die Sicherung der Diagnose Riesenzellarteriitis etwa bei 75% bzw. 90% angenommen [8]. Die nachfolgenden diagnostischen Erwägungen lassen jedoch vermuten, dass diese Prozentzahlen allenfalls grobe Näherungswerte für die tägliche diagnostische Routine darstellen.

Die histomorphologische Diagnostik stellt eine besondere Herausforderung an den Pathologen dar [27]. Sowohl technische Überlegungen müssen berücksichtigt werden, wie beispielsweise die Art der histologischen Aufarbeitung in multiplen Schnittstufen (aufgrund der gelegentlich nichtkontinuierlichen Manifestation der Erkrankung im Gefäßverlauf), als auch die Interpretation der histologischen Bilder in der Abgrenzung einer floriden Riesenzellarteriitis von einer abheilenden Läsion (Steroidtherapie!) sowie von einem *Normalbefund* der bei älteren Patienten recht häufig atherosklerotisch veränderten Gefäße.

Prinzipiell darf der Stellenwert der Temporalarterienbiopsie in der Diagnostik der Riesenzellarteriitis kritisch hinterfragt werden. Goslin und Chung [10] vertraten kürzlich die Auffassung, dass die überwiegende Mehrzahl (>75%) der Temporalarterienbiopsien schlichtweg unnötig seien. Sie begründen diesen Standpunkt mit den Ergebnissen einer retros-

Pathologie 2012 · 33:228–235
DOI 10.1007/s00292-011-1555-7
© Springer-Verlag 2012

S.C. Schaefer · H.A. Lehr

Riesenzellarteriitis. Ätiologische Erkenntnisse und diagnostische Herausforderung für den Pathologen

Zusammenfassung

Die Riesenzellarteriitis ist eine potenziell systemische Erkrankung mittelgroßer und großer arterieller Gefäße, die sich bevorzugt im Bereich der extrakraniellen Karotisäste manifestiert. Ihre Diagnostik orientiert sich an klinischen und histomorphologischen Kriterien, die in der hier vorgelegten Übersichtsarbeit bezüglich ihrer diagnostischen Wertigkeit kritisch beleuchtet werden, insbesondere auch in der Abgrenzung zu normalen Alterungsprozessen sowie zu einer (unter Steroidtherapie) in Abheilung begriffenen Arteriitis. Ferner werden die überwiegend erst in den letzten 10 Jahren etablierten pathophysiologischen Erkenntnisse zur Ätiologie der Riesenzellarteriitis skizziert, welche die Basis für die initial empirische Steroidtherapie darstellen.

Schlüsselwörter

Riesenzellarteriitis · Arteriitis temporalis · M. Bing-Horton · Vasculitis · Histologie

Giant cell arteritis. Etiological knowledge and diagnostic challenge for pathologists

Abstract

Giant cell arteritis is a potentially systemic disease of medium-sized and large caliber arteries, showing a preferential manifestation in the extracranial branches of the carotid artery. The diagnosis is oriented to clinical and histomorphological criteria which will be critically reviewed. Particular emphasis is placed on the differentiation from normal aging processes and from healing stages under steroid therapy. In addition, the advances in our understanding of the disease pathomechanism during the last 10 years will be briefly presented as the basis for the hitherto empiric steroid treatment.

Keywords

Giant cell arteritis · Arteriitis temporalis · M. Bing-Horton · Vasculitis · Histology

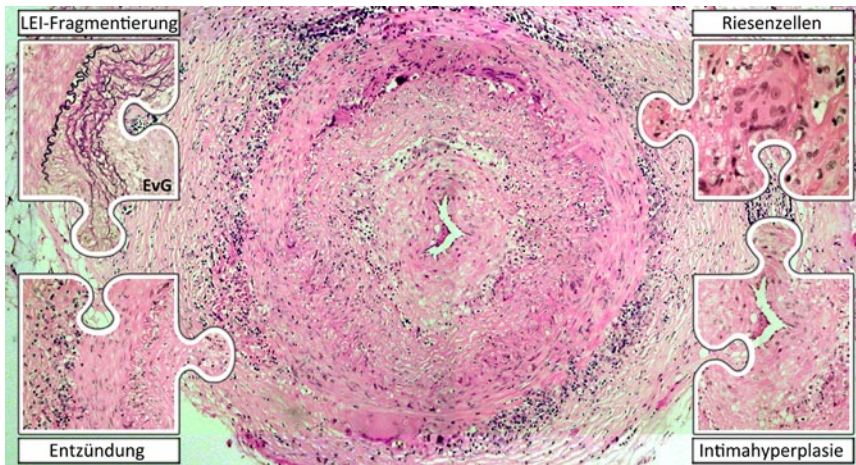


Abb. 2 ▲ Vollbild der histomorphologischen Veränderungen der Riesenzellerarteriitis. Nahezu vollständig verschlossenes Gefäß, dessen Wandung von Entzündungszellen durchsetzt ist: dichtes perivaskuläres Infiltrat im Bereich der Vasa vasorum der Adventitia sowie diffuse Entzündungszellinfiltration der Media einschließlich mehrkerniger Riesenzellen im Bereich der fragmentierten Lamina elastica interna (LEI). Neben der verdickten Media findet sich eine hier recht zellarme, das Restlumen des Gefäßes nahezu vollständig obliterierende Intimahyperplasie. Im Randbereich des histologischen Bildes sind die wesentlichen diagnostischen Kriterien in Puzzleteilen versinnbildlicht, deren Kombination die Diagnose einer Riesenzellerarteriitis erst ermöglicht. *EvG* Elastica-van-Gieson-Färbung

pektiven Analyse ihrer eigenen Fälle, wo schon bei der Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt der Temporalarterienbiopsie eine Riesenzellerarteriitis nach den übrigen 4 ACR-Kriterien als gesichert galt und andererseits bei einem weiteren Viertel der Patienten selbst mit positiver Histologie die ACR-Kriterien nicht erfüllt gewesen wären. Bei weniger als einem Viertel der Fälle trug die Histologie nach ihrer Analyse tatsächlich zur Diagnosefindung bei.

Diese rein rechnerische Interpretation der Datenlage ist jedoch nur dann schlüssig, wenn alle 5 ACR-Kriterien ungewichtet nebeneinander gestellt werden [13]. Wenn man dagegen annimmt, dass ein Nachweis der charakteristischen his-

tomorphologischen Veränderungen relativ *mehr* zur Diagnosesicherung beiträgt als die typische Schmerzsymptomatik oder ein Laborwert, in eindeutigen Fällen gar als Einzelkriterium die Diagnose Riesenzellerarteriitis zweifelsfrei beweisen kann, dann können die Rechenübungen von Goslin und Chung die Verfechter der Temporalarterienbiopsie nur wenig überzeugen.

Als interessantes Nebenergebnis der Arbeit von Goslin und Chung wurde beschrieben, dass die Wahrscheinlichkeit einer Riesenzellerarteriitisdiagnose mit der Länge der Temporalarterienbiopsie signifikant korrelierte [10]. Dieses Ergebnis bestätigt vorausgegangene Publikationen

und erklärt sich aus der schon erwähnten diskontinuierlichen Ausprägung der charakteristischen histologischen Veränderungen im Gefäßverlauf in bis zu einem Drittel der Fälle [22]. Während von den meisten Beobachtern erwartungsgemäß gezeigt wurde, dass längere Gefäßsegmente mit einer erhöhten Positivitätsrate einhergehen, konnte dies jedoch von anderen Autoren nicht bestätigt werden [21]. Wenngleich entsprechend etablierter Empfehlungen eine Mindestbiopsatlänge von 2 cm vorgegeben wird, wird diese Länge in der eigenen Erfahrung der Autoren meist nicht erreicht. Dabei muss der Fairness halber angemerkt werden, dass aufgrund der Elastizität der Arteriensegmente und der Schrumpfung des Gewebes in Formalin die am fixierten Resektat gemessene Länge der tatsächlich vom Kliniker biopsierten Segmentlänge nicht unbedingt entspricht.

Histologische Diagnosekriterien

Die histomorphologische Diagnostik der Riesenzellerarteriitis muss rasch erfolgen, da eine Steroidtherapie bei bestätigter Vaskulitis nur dann von Erfolg gekrönt sein kann, wenn die Behandlung beginnt, bevor eine signifikante Gefäßobliteration eingetreten ist. Das Vollbild einer Riesenzellerarteriitis zeigt ■ **Abb. 2**. Darin sind die 4 essenziellen Diagnosekriterien als Teile eines Puzzles versinnbildlicht:

- lymphohistiozytäre Entzündung,
- mehrkernige Riesenzellen in Benachbarung der LEI,
- floride Intimahyperplasie und
- Fragmentierung der LEI.

Hier steht eine Anzeige.

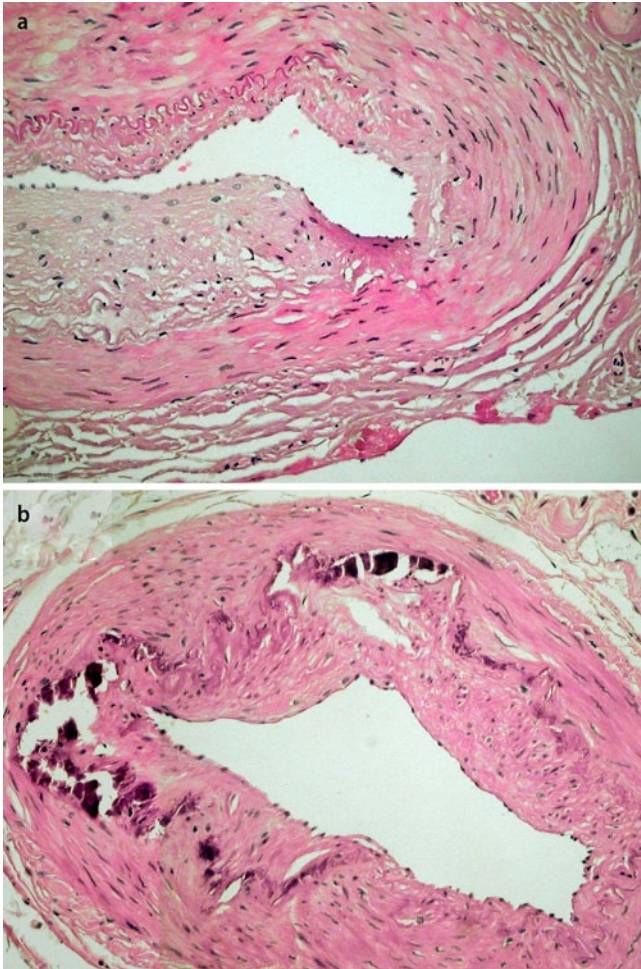


Abb. 3 ◀ Intimahyperplasie als Einzelbefund. **a** A. temporalis mit partieller Gefäßobliteration durch Intimahyperplasie. **b** Arteriell Gefäß aus einem Mammateilresektat mit vergleichbarer Intimahyperplasie sowie Mediasklerose vom Mönckeberg-Typ. Man beachte das Fehlen jeglicher Entzündungszellinfiltration in beiden Gefäßsegmenten

Wie die klinische Symptomatik der Riesenzellarteriitis durch die allmähliche, schließlich vollständige Obliteration des Gefäßlumens erklärt wird, so kann die histologische Untersuchung diesem funktionellen Befund in einer fulminanten Intimahyperplasie ein eindrucksvolles Korrelat liefern (▣ Abb. 2). Sofern es sich um einen nur partiellen Gefäßverschluss durch eine ausgeprägte Intimahyperplasie als Einzelbefund handelt, muss natürlich in Erwägung gezogen werden, dass altersbedingte Gefäßveränderungen vergleichbare histologische Bilder liefern können, wie die Gegenüberstellung einer *normalen* Temporalarterie (▣ Abb. 3a) mit einer vom Kaliber her vergleichbaren Arterie aus einem Mammaresektat einer 73-jährigen Patientin verdeutlicht (▣ Abb. 3b). Letztere zeigt die typischen Zeichen einer Mediasklerose vom Typ Mönckeberg sowie eine leicht- bis mäßiggradige Intimahyperplasie. Diese mangelnde Abgrenzung kann bei grenzwertigen histologi-

schen Befunden eine sichere Einordnung letztlich unmöglich machen, sofern nicht gleichzeitig charakteristische entzündliche Veränderungen auf das Vorliegen einer Riesenzellarteriitis hinweisen. Eine ganz ähnliche Problematik betrifft auch die entzündlichen Veränderungen der Riesenzellarteriitis. Wie der Name impliziert, finden sich im Vollbild charakteristischerweise Riesenzellen, häufig assoziiert mit einer epitheloidzelligen granulomatösen Entzündung und mit einer Fragmentierung der LEI (▣ Abb. 2). Zwar werden gelegentlich Granulome im eigentlichen *nodulären* Sinn gesehen, doch meist finden sich weniger klassische Bilder, wie beispielsweise separat in Benachbarung der LEI liegende Riesenzellen – mit (▣ Abb. 4a) oder ohne epitheloide Makrophagen (▣ Abb. 4b) oder auch ungeordnete Ansammlungen von epitheloidzelligen Makrophagen, Lymphozyten und neutrophilen und/oder eosinophilen Granulozyten – ohne Riesen-

zellen (▣ Abb. 4c). Bei kritischer Betrachtung finden sich bei der Hälfte der Biopsien von Patienten mit klinisch gesicherter Riesenzellarteriitis keine Riesenzellen [28] und entsprechend genügt auch eine nichtgranulomatöse Entzündung (Lymphozyten, eosinophile oder neutrophile Granulozyten) nach den ACR-Richtlinien durchaus den diagnostischen Kriterien der Riesenzellarteriitis [13].

Die Verteilung der Entzündung innerhalb der Gefäßwand ist nicht in jedem Fall gleich. Sie kann entweder alle Gefäßwandanteile – Intima, Media und Adventitia – betreffen, oder auch auf Adventitia und Media beschränkt sein – hier meist in Nachbarschaft der LEI [28]. Unter Berücksichtigung der eingangs dargestellten pathoetiologischen Erkenntnisse ist es nicht verwunderlich, dass entzündliche Veränderungen in vielen Fällen zunächst im Bereich der Vasa vasorum der Gefäßadventitia und -media angetroffen werden [5], zumal in diesen Gefäßsegmenten die durch dendritische Zellen aktivierten T-Lymphozyten in die Gefäßwand gelangen [30]. Insofern kann in der diagnostischen Routine eine Entzündungszellreaktion in den Vasa vasorum einen wichtigen Hinweis darauf liefern, auf tieferen Schnittstufen nach fortgeschrittenen und *charakteristischeren* Entzündungszellinfiltraten zu forschen [5].

Die Dichte der Entzündungszellinfiltration hat Anlass zu vielen Diskussionen gegeben. Verschiedene Autoren haben sich dafür ausgesprochen, bei grenzwertigen Fällen mit nur schütterem Entzündungszellinfiltrat immunhistochemische Untersuchungen mit für T-Zellen und Makrophagen spezifischen Antikörpern heranzuziehen [31]. Die Autoren weisen jedoch ausdrücklich darauf hin, dass die Immunhistochemie nicht dem Ziel dienen sollte, eine eigentlich *negative* Biopsie zwanghaft der klinischen Erwartung einer Riesenzellarteriitis anzunähern. Zudem besteht in der Literatur kein Konsens bezüglich der Frage, ob nun die Dichte und die Zusammensetzung des Entzündungszellinfiltrates mit dem klinischen Schweregrad oder den laborchemischen Veränderungen der Riesenzellarteriitis korrelieren [2, 16].

Diese Überlegungen unterstreichen die Unsicherheiten bezüglich der Einord-

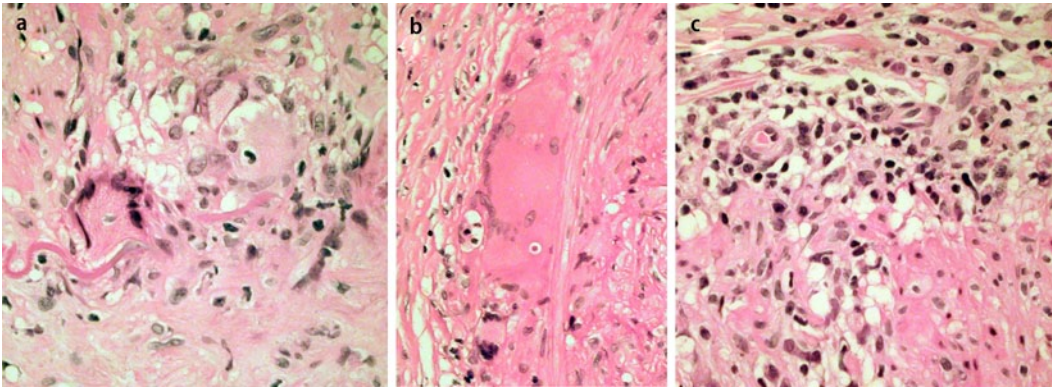


Abb. 4 ▲ Entzündungszellinfiltration bei Riesenzellarteriitis. **a** Mehrkernige Riesenzelle und angrenzende wirbelige, nur angedeutet knotige Ansammlung epitheloidzelliger Histiocyten im Bereich der hier fragmentierten Lamina elastica Interna. **b** Mehrkernige Riesenzellen ohne nennenswerte angrenzende Entzündungszellinfiltration. **c** Diffuses Infiltrat aus Lymphozyten und teils epitheloidzelligen Histiocyten ohne Nachweis mehrkerniger Riesenzellen im gesamten Gefäßsegment einer klinisch, laborchemisch und histologisch gesicherten Riesenzellarteriitis

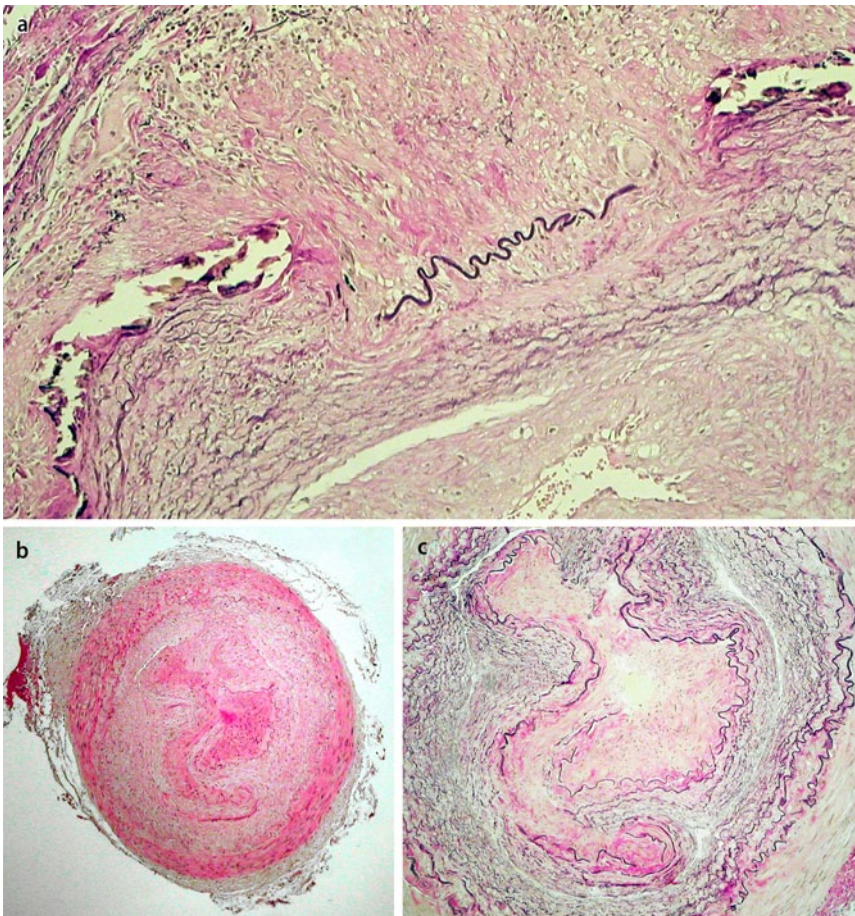


Abb. 5 ▲ Elastica-van-Gieson (EvG)-Färbung zur Darstellung der Lamina elastica interna (LEI). **a** Fragmentierung und Verkalkung der LEI. Die EvG-Färbung stellt das dichte Entzündungszellinfiltrat nur sehr schwach dar, doch kann man erahnen, dass im Bereich der LEI-Bruchstellen immer wieder mehrkernige Riesenzellen anzutreffen sind. Auffällig ist ebenfalls die Aufspießung der elastischen Fasern in Form eines parallel angeordneten Fasernetzes im Bereich der lumenwärts angrenzenden Mediaanteile. **b, c** Scheinbar komplett lumenobstruiertes Arteriensegment. Was in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung jedoch als massive Intimahyperplasie mit okklusivem Thrombus imponieren kann, stellt sich in der EvG-Färbung aufgrund der charakteristischen *Spiegelung* des Fasernetzwerkes als „Telescoping“-Phänomen dar, bei dem sich ein Gefäßanteil über einen Segmentverlauf in sich selbst einstülpt

nung grenzwertiger histologischer Befunde, sowohl bezüglich der Zusammensetzung, der Verteilung, als auch der Dichte der Entzündungszellinfiltration. Wenn Stacy et al. [27] sowie andere Autoren vorschlagen, in Grenzfällen klinische und laborchemische Parameter bei der Interpretation der histologischen Befunde zu berücksichtigen, so darf dieser Vorschlag insofern kritisch hinterfragt werden, als die Biopsie damit Gefahr läuft, in ihrer Aussagekraft verwässert zu werden und folglich ihre eigenständige Wertigkeit und Daseinsberechtigung innerhalb der diagnostischen Stufendiagnostik nach den ACR-Kriterien zu verlieren. Konsequenter wäre es unseres Erachtens, wie in vielen anderen Bereichen der histologischen Diagnostik bereits heute etabliert, klar anzuerkennen, dass grenzwertige Befunde existieren und dass in diesen Fällen die histologische Diagnostik ihren Beitrag des Züngleins an der Waage nicht leisten kann.

Fragmentierung und Duplikationen der LEI werden in vielen Lehrbüchern als eines der charakteristischen Veränderungen der Riesenzellarteriitis beschrieben (■ **Abb. 5a**). Doch auch dieses histologische Diagnosekriterium ist nicht unangefochten. Einerseits sei darauf hingewiesen, dass bereits unspezifische narbige Veränderungen und Verkalkungen der nicht- oder nur segmental fragmentierten LEI mit einer Diagnose einer Riesenzellarteriitis in Einklang stehen können [31]. Andererseits werden Fragmen-

tierungen der LEI in atherosklerotisch veränderten Gefäßen gesehen [7] oder auch als schlicht altersabhängiges Phänomen in *normalen* Gefäßen älterer Menschen (■ **Abb. 3b**; [3]). Schließlich können auch länger zurückliegende, verheilte Fälle von Riesenzellerarteriitis noch nach vielen Jahren eine Fragmentierung der LEI aufweisen [3].

Es ist also nicht verwunderlich, dass die Fragmentierung der LEI nicht zu den diagnostischen histologischen Kriterien der ACR-Empfehlungen zählt [13] und unlängst gefordert wurde, auf die meist routinemäßig durchgeführte Elastica-van-Gieson-Färbung zur spezifischen Darstellung eben jener elastischen Membran in der histologischen Diagnostik der Riesenzellerarteriitis zu verzichten [7]. Man sollte jedoch das Kind nicht mit dem Bade ausschütten, hilft doch die Elastica-van-Gieson-Färbung gelegentlich, sich in schlecht orientierten Gefäßanschnitten zurechtzufinden und beispielsweise Artefakte wie ein gelegentlich beobachtetes „telescoping“ (■ **Abb. 5b,c**) zu identifizieren und von einem vollständigen Gefäßverschluss durch eine fälschlich interpretierte Intimahyperplasie abzugrenzen.

Steroidbehandelte und abgeheilte Riesenzellerarteriitis

In den meisten Fällen findet die Temporalarterienbiopsie zu einem Zeitpunkt statt, zu dem die Patienten noch keine oder eine allenfalls sehr kurze Steroidtherapie erhalten hatten. Sollte eine Steroidtherapie jedoch bereits begonnen worden sein, so sollte dies – und insbesondere auch die Dauer der Therapie zum Zeitpunkt der Biopsie – dem Pathologen unbedingt mitgeteilt werden.

Bereits nach wenigen Tagen Steroidtherapie kann das Entzündungszellinfiltrat stark rückläufig sein, sodass die Treffsicherheit einer korrekten Diagnose beeinträchtigt wird [1]. Nach ein- oder mehrwöchiger Steroidtherapie kann es zu Veränderungen der Gefäßwand kommen, die als *abgeheilte* Riesenzellerarteriitis beschrieben wurden [1, 19, 23]. In solchen Fällen überwiegt ein diffuses und oft nur schütteres lymphozytäres und epitheloidzelliges Entzündungszellinfiltrat, wohingegen die

charakteristischen Riesenzellen und auch neutrophile Granulozyten deutlich seltener angetroffen werden [1].

Unspezifische narbige Veränderungen führen zu einer unregelmäßigen Dickenzunahme der Intima und der Media und zu einer Verringerung des Gefäßlumens [1, 19]. Insbesondere im Bereich der narbig umgebauten Media kommt es gelegentlich zu Gefäßneubildungen, die sich durch ein begleitendes perivaskuläres Lymphozyteninfiltrat demarkieren. Auch eine Fragmentierung oder eine streckenweise Zerstörung der LEI wird in *abgeheilten* Riesenzellerarteriitiden häufig angetroffen. Es sollte jedoch nochmals darauf hingewiesen werden, dass derartige LEI-Veränderungen auch im Rahmen einer fortgeschrittenen Atherosklerose gesehen werden. So sollte diesem Phänomen keine wesentliche diagnostische Bedeutung beigemessen werden, gerade vor dem Hintergrund einer eher entzündungszellarmen, narbig umgebauten Gefäßwand und in der Abgrenzung zu einem *normalen* altersbedingten Umbau [3].

Es ist nicht verwunderlich, dass die aufgezeigten Schwierigkeiten und Unsicherheiten in der Diagnostik einer *abgeheilten* Riesenzellerarteriitis zu einem sehr hohen Grad an Diagnoseabweichungen zwischen verschiedenen Pathologen geführt haben [19].

Fazit für die Praxis

- Das idealerweise 2 cm lange Gefäßsegment, welches zuvor in 4% gepuffertem Formalin fixiert wurde, wird in 1–2 mm dicken Scheiben komplett eingebettet und in Serienschnitten auf mindestens 3 Schnittstufen in Hämatoxilin-Eosin- und ggf. einer Elastica-van-Gieson-Färbung untersucht.
- Die histomorphologische Diagnostik muss rasch erfolgen, da eine Steroidtherapie bei bestätigter Vaskulitis nur erfolgreich sein kann, wenn die Behandlung beginnt, bevor eine signifikante Gefäßobliteration eingetreten ist.
- Dabei sollten histologische Veränderungen (Entzündungszellinfiltration, Nachweis von Riesenzellen, Intimahyperplasie mit Lumenobstruktion) als Hinweis auf das Vorliegen

einer floriden oder in Abheilung befindlichen Riesenzellerarteriitis gedeutet werden.

- Grenzwertige und unspezifische Befunde (z. B. Fragmentierung der LEI) sollten mit der gebotenen Zurückhaltung in Abgrenzung zu normalen Alterungsprozessen und einer in Abheilung begriffenen Vaskulitis interpretiert und dem Kliniker auch konsequent als Grenzfälle präsentiert werden.
- Um Verzögerungen, Missverständnisse und letztlich Fehltherapien zu vermeiden, sollten Terminologie und genaue Modalitäten der histomorphologischen Diagnostik, insbesondere auch was die Kommunikation und die Berücksichtigung der klinischen und laborchemischen Befunde betrifft, mit den klinischen Kollegen abgestimmt werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H.A. Lehr

Institut universitaire de pathologie, CHUV
Rue du Bugnon 25, 1011 Lausanne
Schweiz
Hans-Anton.Lehr@chuv.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Allison MC, Gallagher PJ (1984) Temporal artery biopsy and corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis* 43:416–417
2. Chatelain D, Duhaut P, Schmidt J et al (2009) Pathological features of temporal arteries in patients with giant cell arteritis presenting with permanent visual loss. *Am Rheum Dis* 68:84–88
3. Cox M, Gilks B (2001) Healed and quiescent temporal arteritis versus senescent changes in temporal artery biopsy specimens. *Pathology* 33:163–166
4. Deng J, Youne BR, Olshen RA et al (2010) Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation* 121:906–915
5. Esteban MJ, Font C, Hernandez-Rodriguez J et al (2001) Small-vessel vasculitis surrounding a spared temporal artery: clinical and pathological findings in a series of twenty-eight patients. *Arthritis Rheum* 44:1387–1395
6. Evans JM, Bowles CA, Bjornsson J et al (1994) Thoracic aortic aneurysms and rupture in giant cell arteritis: a descriptive study of 41 cases. *Arthritis Rheum* 37:1539–1547

7. Foss F, Brown L (2010) An elastic Van Gieson stain is unnecessary for the histological diagnosis of giant cell temporal arteritis. *J Clin Pathol* 63:1077–1079
8. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Llorca J et al (2000) Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine* 79:283–292
9. Gonzalez-Gay MA, Vazques-Rodriguez TR, Lopez-Diaz MJ et al (2009) Epidemiology of giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 61:1454–1461
10. Goslin BJ, Chung MH (2011) Temporal artery biopsy as a means of diagnosing giant cell arteritis: is there over-utilization? *Am Surgeon* 77:1158–1160
11. Han JM, Shimafa K, Ma-Krupa W et al (2008) Vessel-wall embedded dendritic cells induce T-cell autoactivation and initiate vascular inflammation. *Circ Res* 102:546–553
12. Horton BT, Brown GE (1932) An undescribed form of arteriitis of the temporal vessels. *Proc Staff Mayo Clin* 7:700
13. Hunder GG (2002) Epidemiology of giant-cell arteritis. *Cleve Clin J Med* 69(S2):79–82
14. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K et al (1994) Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37:187–192
15. Kesten F, Aschwander M, Gubser P et al (2011) Giant cell arteriitis – a changing entity. *Swiss Medical Weekly* 141:w13272
16. Lie JT (1987) The classification and diagnosis of vasculitis in large and medium-sized blood vessels. *Pathol Annu* 22:125–162
17. Ma-Krupa W, Jeon MS, Goronzy JJ et al (2005) Toll-like receptors in giant cell arteritis. *Clin Immunol* 115:38–46
18. Ma-Krupa W, Jeon MS, Spoerl S et al (2004) Activation of arterial wall dendritic cells and breakdown of self-tolerance in giant cell arteritis. *J Exp Med* 199:173–183
19. McDonnell PJ, Moore GW, Miller NR et al (1986) Temporal arteritis. A clinicopathologic study. *Ophthalmology* 93:518–530
20. Piggott K, Biousse V, Newman NJ et al (2009) Vascular damage in giant cell arteritis. *Autoimmunity* 42:596–604
21. Pless M, Rizzo JF, Lamkin JC, Lessell S (2000) Concordance of bilateral temporal artery biopsy in giant cell arteritis. *J Neuroophthalmol* 20:216–218
22. Poller DN, van Wyk Q, Jeffrey MJ (2000) The importance of skip lesions in temporal arteritis. *J Clin Pathol* 53:137–139
23. Ray-Chaudri N, Kine DA, Tijani SO et al (2002) Effect of prior steroid treatment on temporal artery biopsy findings in giant cell arteritis. *Br J Ophthalmol* 86:530–532
24. Rheinhold-Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J et al (2000) Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study in primary systemic vasculitides in Germany. *Rheumatology* 39:1396–1402
25. Rodriguez-Pla A, Bisch-Gil JA, Riossello-Urgell J et al (2005) metalloproteinase-2 and -9 in giant cell arteritis: involvement in vascular remodeling. *Circulation* 112:264–269
26. Silver MD, Gotlieb AJ, Schön FJ (2001) Cardiovascular pathology, 3. Aufl. Churchill Livingstone, Philadelphia, S 143
27. Stacy RC, Rizzo JF, Cestari DM (2011) Subtleties in the histopathology of giant cell arteritis. *Semin Ophthalmol* 26:342–348
28. Weidner N (2001) Giant-cell vasculitides. *Semin Diagn Pathol* 18:24–33
29. Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG et al (2000) Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. *Arthritis Rheum* 43:1041–1048
30. Weyand CM, Goronzy JJ (2003) Medium- and large vessel vasculitis. *N Engl J Med* 349:160–169
31. Zhou L, Luneau K, Weyand CM et al (2009) Clinicopathologic correlations in giant cell arteritis: a retrospective study of 107 cases. *Ophthalmology* 116:1574–1580

Bewertungsportale

Meinungsfreiheit wiegt schwerer als Arztinteresse

Hotels, Lehrer - und jetzt auch Ärzte: Sie müssen Bewertungen im Internet akzeptieren. Ein Recht auf Löschung haben sie nicht, haben Richter jetzt geurteilt. Auch Ärzte müssen Bewertungen ihrer Praxis in einem Internetportal hinnehmen, urteilte kürzlich das Oberlandesgericht (OLG) Frankfurt am Main. Es wies damit die Klage einer niedergelassenen Ärztin aus dem Raum Sachsen ab. Unter Hinweis auf den Datenschutz hatte sie von einem Bewertungsportal verlangt, sämtliche Daten und Bewertungen über sie zu löschen. Nach Angaben der Münchner Anwaltskanzlei Robert Schweizer handelt es sich um das Arztbewertungsportal Jameda. Wie schon das Landgericht Wiesbaden wies nun auch das OLG die Klage ab. Die Ärztin habe kein „schutzwürdiges Interesse“ an der Löschung ihrer Daten, das schwerer wiege als die Meinungsfreiheit. Zur Begründung verwies das OLG auf das Urteil des Bundesgerichtshofs zum Lehrer-Bewertungsportal „spickmich“. Zwar sei dieses nur registrierten Nutzern zugänglich, Jameda dagegen frei für alle. Dafür stehe die Ärztin aber auch im Wettbewerb; alle angegebenen Kontaktdaten entstammten öffentlich zugänglichen Branchenverzeichnissen. Äußerungen über Ärzte seien grundsätzlich von der Meinungsfreiheit umfasst, betonte das OLG. Das gelte auch für anonyme Äußerungen in einem Bewertungsportal. Zudem müssten die Autoren einer Bewertung ihre E-Mail-Adresse angeben, so dass Jameda die Urheberschaft intern nachvollziehen könne. Auch hätten Ärzte die Möglichkeit des Einspruchs gegen eine Bewertung.

Quelle: *Ärztezeitung/mwo*