

Aus der Medizinischen Poliklinik, Campus Innenstadt
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

**Die Beteiligung der femoropoplitealen Arterien bei Riesenzellerteritis:
Ergebnisse einer farbduplexsonographischen Studie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwigs-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Michael Czihal

aus
Magdeburg

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. U. Hoffmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. B. Steckmeier

Prof. Dr. med. H.-G. Rau

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.2009

MEINEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	4
1.1. Epidemiologische Angaben zur Riesenzellarteriitis.....	4
1.2. Ätiologie und Pathogenese der Riesenzellarteriitis.....	4
1.3. Die Arteriitis temporalis als Manifestation der Riesenzellarteriitis.....	5
1.3.1. Klinisches Erscheinungsbild.....	5
1.3.2. Diagnostik.....	6
1.3.3. Medikamentöse Therapie.....	8
1.4. Die Großgefäßvaskulitis als Manifestation der Riesenzellarteriitis.....	9
1.4.1. Die Aortitis.....	10
1.4.2. Die Beteiligung der aortalen Äste.....	11
1.4.3. Therapie und Verlauf der Großgefäßvaskulitis.....	12
1.5. Die Beteiligung der Beinarterien bei Riesenzellarteriitis.....	14
2. Zielsetzung	18
3. Patienten und Methoden	19
3.1. Patientenrekrutierung.....	19
3.2. Angiologische Diagnostik.....	20
3.3. Farbduplexsonographische Untersuchungen.....	22
3.4. Statistische Analyse.....	22
3.5. Eigenanteil an der Durchführung der Studie.....	23
4. Ergebnisse	24
4.1. Klinische Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	24
4.2. Farbduplexsonographische Befunde der femoropoplitealen Arterien.....	26

4.3.	Vergleich von Riesenzellarteriitis-Patienten mit und ohne Beteiligung der femoropoplitealen Arterien.....	30
4.4.	Das „beaded-tube“-Phänomen in der Diagnostik der Riesenzellarteriitis der femoropoplitealen Arterien.....	31
4.5.	Klinisches Erscheinungsbild der zur Riesenzellarteriitis assoziierten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der Beine.....	34
4.6.	Knöchel-Arm-Index in der Diagnostik der PAVK bei Patienten mit Riesenzellarteriitis.....	36
5.	Diskussion.....	37
5.1.	Patientencharakteristika.....	37
5.2.	Farbduplexsonographische Befunde der femoropoplitealen Arterien.....	38
5.3.	Vergleich von Riesenzellarteriitis-Patienten mit und ohne Beteiligung der femoropoplitealen Arterien.....	42
5.4.	Das „beaded-tube“-Phänomen in der Diagnostik der Riesenzellarteriitis der femoropoplitealen Arterien.....	44
5.5.	Klinisches Erscheinungsbild der zur Riesenzellarteriitis assoziierten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der Beine.....	44
5.6.	Knöchel-Arm-Index in der Diagnostik der PAVK bei Patienten mit Riesenzellarteriitis.....	46
5.7.	Klinische Konsequenzen der Ergebnisse.....	47
6.	Zusammenfassung.....	49
7.	Literaturverzeichnis.....	51
8.	Abkürzungsverzeichnis.....	60

9.	Danksagung	61
10.	Veröffentlichungen	62
11.	Lebenslauf	64

1. EINLEITUNG

1.1. Epidemiologische Angaben zur Riesenzellerteriitis

Die Riesenzellerteriitis (RZA) wird gemäß der Chapel-Hill-Konsensus-Konferenz als primäre Vaskulitis der großen und mittleren Arterien klassifiziert [Jennette et al. 1994]. Das bedeutendste Kriterium zur Abgrenzung von der Takayasu-Arteriitis, ebenfalls einer Entzündung großer und mittlerer arterieller Gefäße, ist das Alter bei Erkrankungsbeginn von nahezu ausschließlich über 50 Jahren [Jenette und Falk 2007]. In dieser Altersgruppe ist die RZA die häufigste primäre Vaskulitis mit einem Erkrankungsgipfel im 7. und 8. Lebensjahrzehnt. Frauen sind zwei- bis dreimal so häufig betroffen wie Männer. Die höchste Inzidenz (> 20 Erkrankungen pro 100000 Einwohner pro Jahr in der Altersgruppe > 50 Jahre) findet man in skandinavischen Ländern und in Minnesota, USA, einer Region mit migrationsbedingt ähnlichem ethnischen Hintergrund. Entsprechend einem Nord-Süd-Gefälle beobachtet man abnehmende Inzidenzraten [Salvarani et al. 2008].

1.2. Ätiologie und Pathogenese der Riesenzellerteriitis

Die Ätiologie der RZA ist unbekannt, die Pathogenese nur unzureichend verstanden. Neben genetischen Faktoren (Assoziation zu HLA DRB1*04) werden Umwelteinflüsse in der Entstehung des Krankheitsprozesses diskutiert. Die Vermutung einer Auslösung durch infektiöse Agentien (z.B. Parvovirus B19, Chlamydia pneumoniae) konnte bisher nicht belegt werden, wird aber durch die Beobachtung zyklischer Veränderungen der Inzidenzraten und einer saisonalen Häufung gestützt [Salvarani et al. 2008].

Ein akzeptiertes Modell der Pathogenese umfasst die Erkennung eines noch unbekanntes Antigen in der Adventitia betroffener Gefäße durch dendritische Zellen. Bei der Antigenerkennung spielen Toll-like-Rezeptoren eine entscheidende Rolle, deren Subpopulationen (Toll-like-Rezeptor 1-9) in verschiedenen Gefäßregionen variabel vertreten sind und damit jedem Arteriensegment eine immunologische Identität verleihen. Diese unterschiedlichen Expressionsmuster könnten den Gewebetropismus der Großgefäßvaskulitis erklären. Aktivierte dendritische Zellen rekrutieren in der Adventitia CD4-positive T-Lymphozyten, welche nach klonaler Expansion Interferon- γ produzieren. Es resultiert eine Differenzierung und Migration von Makrophagen mit der Bildung der typischen Riesenzellen. Von Makrophagen sezernierte Faktoren sind verantwortlich für eine systemische Entzündungsreaktion (Interleukin 1 und 6) sowie die lokale Gefäßwanddestruktion mit Fragmentation der Lamina elastica interna (Matrixmetalloproteinasen, reaktive Sauerstoffmetabolite), welche zur Ausbildung von Aneurysmen und Dissektionen führen kann. Eine Proliferation von Myofibroblasten wird

vermittelt über verschiedene Wachstumsfaktoren (insbesondere platelet derived growth factor) und kann über die resultierende Intimahyperplasie zur Lumenobstruktion betroffener Gefäße führen. Die zur Nutrition der hyperplastischen Intima erforderliche Neovaskularisation wird stimuliert über den ebenfalls von Makrophagen sezernierten vascular endothelial growth factor [Weyand und Goronzy 2003, 2009].

1.3. Die Arteriitis temporalis als Manifestation der Riesenzellerarteriitis

1.3.1. Klinisches Erscheinungsbild

In der Vergangenheit galt das diagnostische und therapeutische Augenmerk fast ausschließlich dem Befall der kranialen Arterien, insbesondere der A. temporalis superficialis (ATS) und den Arterien von Sehnerv und Retina. Das resultierende klinische Erscheinungsbild mit starken und temporal oder okzipital betonten Kopfschmerzen, Claudicatio masticatoria, verhärtet und schmerzhaft geschwollener ATS und Berührungsempfindlichkeit der Kopfhaut wird als Arteriitis cranialis sive temporalis (AT) bezeichnet und häufig gleichgesetzt mit dem Begriff RZA [Salvarani et al. 2008]. Auch die empirisch formulierten Diagnosekriterien des American College of Rheumatology (ACR) von 1990 (siehe Tabelle 1) beziehen sich ausschließlich auf die AT und lassen bei Erfüllung von mindestens 3 der 5 Kriterien die Diagnose der AT mit einer Sensitivität von 93,5% und einer Spezifität von 91,2% zu [Hunder et al. 1990].

Tabelle 1: ACR-Kriterien für die Diagnose der AT [Hunder et al. 1990]

1) Alter bei Erkrankungsbeginn \geq 50 Jahre
2) Neu aufgetretener Kopfschmerz typischer Lokalisation
3) Auffälliger Palpationsbefund der ATS
4) Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) $>$ 50mm/Stunde
5) Positiver Biopsiefund der ATS mit histologischem Nachweis der RZA

Klinische Hinweise für den systemischen Charakter des Krankheitsbildes sind die in 40 bis 60% der Fälle assoziierte Polymyalgia rheumatica (PMR) und die bei mehr als jedem 2. Patienten auftretenden konstitutionellen Symptome mit Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Die Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) bildet eines der 5 Diagnosekriterien der Erkrankung (siehe Tabelle 1), ist aber bei bis zu 20% der Patienten nicht nachzuweisen. Die als Ausdruck der Akute-Phase-Reaktion messbare Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) ist ebenfalls Bestandteil der Routinediagnostik und sensitiver als die BKS zur Beurteilung der Entzündungsaktivität [Salvarani et al. 2008].

Das von aktivierten Makrophagen sezernierte Interleukin-6 als Stimulator der hepatischen Produktion von Akut-Phase-Proteinen weist vermutlich eine höhere Sensitivität als BKS und CRP hinsichtlich des inflammatorischen Status auf [Weyand et al. 2000]. Eine normochrome Anämie, ferner eine Leukozytose und Thrombozytose, sowie eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase können im Rahmen der systemischen Entzündungsreaktion auftreten [Salvarani et al. 2008].

Die schwerwiegendste, in weniger als 20% der Fälle auftretende Komplikation der AT ist der anhaltende partielle oder totale, uni- oder bilaterale Visusverlust, der nicht selten im frühen Stadium der Erkrankung auftritt und teilweise das initiale oder auch einzige Symptom der Erkrankung bildet. Das betroffene Auge selbst ist nicht schmerzhaft. In einigen Fällen geht der Visusbeeinträchtigung eine Amaurosis fugax oder eine transiente Diplopie voraus. Wenn keine Therapie eingeleitet wird, ist das andere Auge ebenfalls hoch gefährdet. Ein einmal eingetretener Visusverlust ist in der Regel irreversibel. Zugrunde liegt in der Mehrzahl der Fälle eine durch eine vaskulitische Beteiligung der Aa. ciliares posteriores hervorgerufene anteriore ischämische Optikusneuropathie, seltener wird die Visusbeeinträchtigung durch eine Okklusion der A. centralis retinae hervorgerufen. [Salvarani et al. 2008]. In Einzelfällen einer ausgeprägten Beteiligung der Äste der A. carotis externa sind Nekrosen von Kopfhaut oder Zunge beschrieben worden [Tatò und Hoffmann 2008]. Als unabhängige Risikofaktoren für kraniale ischämische Ereignisse wurden ein hohes Lebensalter, eine klinisch auffällige Schwellung der ATS sowie das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie bzw. einer koronaren Herzerkrankung identifiziert [Loddenkemper et al. 2007; Salvarani et al. 2009]. Während das Auftreten systemischer Manifestationen (z.B. Fieber und Nachtschweiß), eine stark ausgeprägte Akute-Phase-Reaktion sowie der duplexsonographische Befund einer Vaskulitis der proximalen Armarterien negativ mit dem Auftreten kranialer ischämischer Ereignisse korreliert sind [Cid et al. 1998; Salvarani et al. 2009; Schmidt et al. 2009], ist das Vorliegen einer Thrombozytose ein möglicher Prädiktor für einen RZA-bedingte Visusbeeinträchtigung [Liozon et al. 2001].

1.3.2. Diagnostik

Als Goldstandard in der Diagnostik der AT wird die Biopsie der ATS mit histologischem Nachweis angesehen [Salvarani et al. 2008]. Wenn möglich sollte die Biopsie vor Therapiebeginn erfolgen, die Therapieeinleitung darf jedoch durch die Biopsie nicht verzögert werden. In einer Untersuchung an 535 Patienten konnten positive Befunde in gleichem Maße bei noch untherapierten Patienten und bei Patienten, die bereits anbehandelt waren, erhoben werden (31% vs. 35%) [Achkar et al. 1994]. Da die

Arterienwand bei AT segmental entzündungsfrei sein kein (sogenannte Skip-Läsionen), ist eine Biopsielänge von mindestens 1cm (optimal 2 bis 3cm) erforderlich [Mukthyar et al. 2008; Salvarani et al. 2008]. Bei negativer Histologie einer ersten Temporalisbiopsie fällt auch eine kontralaterale Biopsie nur sehr selten (1-3%) positiv aus und wird deshalb nicht empfohlen [Taylor-Gjevre 2005]. Der typische histologische Befund einer granulomatösen Entzündung mit Lymphozyten, Makrophagen und Riesenzellen wird nur in 50% der Fälle gesehen. In anderen Biopsaten ist hingegen ein chronisch entzündliches, lymphomonozytäres Infiltrat zu finden. Charakteristisch ist die Destruktion der Lamina elastica interna [Salvarani et al. 2008].

Das 1995 erstmals beschriebene Halo-Zeichen in der Farbduplexsonographie (FDS) der ATS weist im Vergleich zur Biopsie nach dem Ergebnis einer Metaanalyse eine Sensitivität von 69% und eine Spezifität von 82% auf [Schmidt et al. 1995; Karassa et al. 2005]. Spezialisierte Zentren berichteten hingegen über eine Sensitivität von mehr als 75% und eine Spezifität von mehr als 95% [Schmidt et al. 1997]. Inwiefern diese Untersuchung einen zusätzlichen Nutzen über den Inspektions- und Palpationsbefund hinaus erbringt, beziehungsweise die Biopsie als diagnostisches Kriterium ersetzen kann, ist Gegenstand der aktuellen Diskussion. Eine Korrelation zwischen duplexsonographischen Befunden der ATS und dem Auftreten von Augenkomplikationen war nicht nachzuweisen [Schmidt et al. 2009]. Neben dem Befall der ATS können mittels FDS in einem Teil der Fälle vaskulitistypische Wandveränderungen auch im Bereich der Okzipitalarterien (vor allem bei Patienten mit okzipitonuchal lokalisierten Schmerzen) sowie der Aa. faciales detektiert werden [Schmidt et al. 2002; Pfadenhauer et al. 2003].

Die vorläufigen Studienergebnisse zur hochauflösenden Magnetresonanztomographie (MRT) in der Diagnostik der AT sind vielversprechend. In einer vergleichenden, unizentrischen Untersuchung zur FDS waren Sensitivität (MRT 69 vs. FDS 67%) und Spezifität (jeweils 91%) beider Verfahren vergleichbar [Bley et al. 2008]. Berücksichtigt werden müssen jedoch die im Vergleich zur FDS ungleich höheren Kosten der Methode.

1.3.3. Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie der RZA hat die Vermeidung der Ausbildung beziehungsweise der Progression der entzündlichen Gefäßwandschädigung zum Ziel, um ischämische Endorganschäden zu verhindern [Tatò und Hoffmann 2008]. Die initial hochdosierte Kortikosteroidtherapie (1 mg pro kg Körpergewicht für 2 bis 4 Wochen) wird im Verlauf in Abhängigkeit der entzündlichen Aktivität reduziert hin zu einer Erhaltungsdosis, wobei kein

Konsens bezüglich der Schnelligkeit der Reduktion besteht. In aktuellen Übersichten und Leitlinien wird ein Reduktionsmaximum von 10% der Tagesdosis alle 2 Wochen empfohlen, um die in klinischen Studien nach 3 Monaten erzielte Dosis von 10-15mg/Tag zu erreichen [Mukhtyar et al. 2008; Salvarani et al. 2008; Tatò und Hoffmann 2008]. In einer kleinen randomisierten Studie erwies sich eine intravenöse Induktionstherapie (15 mg Methylprednisolon pro kg Körpergewicht über 3 Tage) überlegen gegenüber einer oralen Therapie mit initial 40mg Prednison pro Tag, bezogen auf Steroidbedarf und Häufigkeit einer steroidfreien Remission [Mazlumzadeh et al. 2006]. Wenn auch kontrovers beurteilt, wird mangels therapeutischer Alternativen die hochdosierte intravenöse Methylprednisolontherapie (1000 mg Methylprednisolon pro Tag über 3 Tage) im Falle einer Visusstörung bei Diagnosestellung der RZA empfohlen [Mukhtyar et al. 2008; Tatò und Hoffmann 2008]. Typisch für die RZA ist das rasche Ansprechen auf Steroidgabe innerhalb von 24 bis 48 Stunden mit deutlicher Besserung der Beschwerden (mit Ausnahme der Visusbeeinträchtigung) und Rückgang der laborchemischen Entzündungszeichen. In 30 bis 50% der Fälle sind im Therapieverlauf jedoch Rezidive zu erwarten, welche eine vorübergehende Dosissteigerung der Kortikosteroide erforderlich machen [Tatò und Hoffmann 2008]. Die Therapiedauer beträgt bei unkompliziertem Verlauf 12 bis 24 Monate [Salvarani et al. 2008]. Die Therapieüberwachung erfolgt durch Kontrollen von klinischem Befund und humoralen Entzündungsparametern (BKS und CRP). Die Bestimmung von Interleukin-6 zur Beurteilung der Krankheitsaktivität ist noch nicht Bestandteil der klinischen Routine [Weyand et al. 2000].

Mehr als 80% der Patienten erleiden im Rahmen der Langzeittherapie steroidassoziierte Nebenwirkungen [Proven et al. 2003]. Als adjuvante Therapieoption bei hohem Steroidbedarf wird in erster Linie Methotrexat eingesetzt. In einer Metaanalyse dreier randomisierter Studien konnte ein signifikanter Nutzen der Methotrexat-Gabe (7,5-15mg/Woche) im Vergleich zu Placebo in Bezug auf Rezidivrate und Steroidreduktion gezeigt werden [Mahr et al. 2007]. Bei Kontraindikationen für oder Unverträglichkeiten von Methotrexat ist der Einsatz von Azathioprin zu erwägen, wenngleich die einzige hierzu verfügbare Studie, die einen signifikant niedrigeren Steroidbedarf unter Azathioprin zeigte, durch eine sehr kleine Fallzahl (Azathiopringabe bei 9 Patienten) und den gleichzeitigen Einschluss auch von Patienten mit PMR limitiert war [De Silva und Hazleman 1986]. In den aktuellen europäischen Leitlinien zur Therapie der RZA wurde diese Untersuchung allerdings nicht berücksichtigt [Mukhtyar et al. 2008]. Über den in kleinen Fallserien oder Einzelfallberichten dokumentierten Einsatz weiterer Immunsuppressiva wie Hydroxychloroquin, Cyclophosphamid oder Ciclosporin A kann nicht abschließend geurteilt werden [Wipfler-Freißmuth et al. 2009]. Eine randomisierte Studie zum Einsatz des TNF α -Inhibitors Infliximab wurde bei fehlendem

Wirksamkeitsnachweis vorzeitig abgebrochen [Hoffmann et al. 2007]. Jedoch ist nicht auszuschließen, dass bei therapierefraktärer RZA, oft einhergehend mit einer ausgeprägten humoralen Entzündungsreaktion, die Gabe von TNF α -Blockern einen klinischen Nutzen bringt. Eine sehr kleine randomisierte Studie (n = 17), die nach Gabe des TNF α -Blockers Etanercept eine Reduktion der kumulativen Steroiddosis beobachtete, unterstützt diese Vermutung [Martinez-Taboda et al. 2008]. Mit Tocilizumab (humanisierter monoklonaler Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper), Rituximab (monoklonaler B-Zellen depletierender Antikörper gegen CD 20) und Abatacept (rekombinantes Fusionsprotein, das die CD28 vermittelte T-Zell-Co-Stimulation inhibiert) stehen weitere mögliche Therapieansätze zur Verfügung [Wipfler-Freißmuth et al. 2009].

Neben der medikamentösen Prophylaxe der steroidinduzierten Osteoporose gemäß der aktuellen Leitlinien existiert eine Empfehlung zum Einsatz von Acetylsalicylsäure in einer Dosierung von 75 bis 150mg zur Prophylaxe kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse bei RZA [Mukhtyar et al. 2008]. Die Empfehlung beruht auf Ergebnissen retrospektiver Studien, welche eine Reduktion der Rate ischämischer Komplikationen bei der AT durch Thrombozytenaggregationshemmer zeigten [Nesher et al. 2004; Lee et al. 2006]. Die Resultate einer neueren, ebenfalls retrospektiven Analyse mit fehlendem Nutznachweis stellen diese Empfehlung jedoch in Frage [Narváez et al. 2008].

1.4. Die Großgefäßvaskulitis als Manifestationsform der Riesenzellerarteriitis

Die Häufigkeit der Beteiligung der großen extrakraniellen Gefäße im Rahmen der RZA wurde in der Vergangenheit vermutlich deutlich unterschätzt. Dies ist vermutlich zurückzuführen auf die in diesen Fällen oftmals atypische Symptomatik sowie teilweise durch das Auftreten als Spätkomplikation lange Zeit nach Diagnosestellung, andererseits durch die begrenzten Möglichkeiten der bildgebenden Gefäßdiagnostik in früheren Studien [Bongartz und Matteson 2006]. Es ist außerdem anzunehmen, dass Veränderungen der Arterien der Extremitäten, insbesondere der Beine, in der Vergangenheit zum Teil als arteriosklerotische Gefäßerkrankung fehlgedeutet wurden [Tatò und Hoffmann 2008]. Die RZA mit Beteiligung extrakranieller Arterien wird heute als Großgefäßvaskulitis (G-RZA) der RZA mit Beteiligung ausschließlich kranialer Arterien gegenüber gestellt [Brack et al. 1999, Weyand und Goronzy 2003]. Systematische Untersuchungen zur Beteiligung extrakranieller Arterien bezogen sich bislang in erster Linie auf den Aortenbogen und die supraaortalen Äste. In einer älteren retrospektiven Untersuchung an 248 Patienten mit RZA wurde die Beteiligung dieser Gefäße nach klinischen Kriterien, Angiographie oder Autopsie als „definitiv“ bei 9% der Patienten und als „möglich“ bei weiteren 5% der Patienten klassifiziert [Klein et al. 1975]. Patienten mit G-

RZA sind bei Diagnosestellung jünger (im Mittel 66 vs. 72 Jahre) und häufiger weiblichen Geschlechts, sie haben seltener klassische Symptome der AT. Im Vergleich zu Patienten mit kranialer RZA ist bei Patienten mit G-RZA die Zeit bis zur Diagnose oftmals verzögert [Brack et al. 1999, Schmidt et al. 2008]. Da die Temporalisbiopsie bei G-RZA in bis zu 42% der Fälle negativ ausfällt, kommt neben der Labordiagnostik den bildgebenden Verfahren (siehe unten) in der Diagnosestellung eine entscheidende Bedeutung zu. [Brack et al. 1999; Bongartz und Matteson 2006; Schmidt et al. 2008; Tatò und Hoffmann 2008].

1.4.1. Die Aortitis

Aorta ascendens und Aortenbogen waren in einer Serie von 72 Fällen mit histopathologisch diagnostizierter extrakranieller RZA in 39% der Fälle involviert [Lie 1995]. Eine Studie mittels ¹⁸Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie (18-FDG-PET) wies eine aortale Inflammation bei mehr als 50% der Patienten mit RZA nach [Blockmans et al. 2000]. Diese entzündlichen Veränderungen der Gefäßwand können in einer zunehmenden Dilatation insbesondere der thorakalen Aorta münden [Blockmans et al. 2008]. Im Resultat haben von einer RZA Betroffene ein um den Faktor 17,3 erhöhtes Risiko der Entwicklung eines thorakalen Aortenaneurysmas und ein um den Faktor 2,4 erhöhtes Risiko der Entwicklung eines abdominalen Aortenaneurysmas [Evans et al. 1995]. Nach einer mittleren Krankheitsdauer von 5,4 bis 7,6 Jahren beträgt die Rate von relevanten aortalen Strukturschäden (Dilatation/Aneurysmata) 18 bis 22% [Nueninghoff et al. 2003; Garcia-Martinez et al. 2008]. Thorakale Aortenaneurysmata bergen dabei ein erhebliches Risiko zur Entwicklung der mit einem hohen Letalitätsrisiko verbundenen Aortendissektion (bis zu 39% der Aneurysmata) [Evans et al. 1994]. Mögliche Risikofaktoren für die Ausbildung aortaler Aneurysmen bei RZA-Patienten sind arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und bestehende koronare Herzerkrankung, ferner das gleichzeitige Vorliegen von PMR-Symptomen und einer stark ausgeprägten Akute-Phase-Reaktion [Bongartz und Matteson 2006]. Ein klinischer Hinweis auf ein thorakales Aortenaneurysma ist die Auskultation eines Diastolikums, bedingt durch eine sekundäre Aortenklappeninsuffizienz [Nueninghoff et al. 2003; Bongartz und Matteson 2006]. Als Screening-Maßnahme im Hinblick auf die lange Zeit asymptomatisch verlaufenden Aortenaneurysmata wird die jährliche Durchführung von Röntgen-Thorax-Untersuchung, transthorakaler Echokardiographie und FDS der abdominalen Aorta empfohlen. Bei bestehendem Verdacht auf einen Strukturschaden der thorakalen Aorta wird zur genauen morphologischen Beurteilung eine Schnittbildgebung (CT- oder MR-Angiographie) erforderlich [Bongartz und Matteson 2006].

1.4.2. Die Beteiligung der aortalen Äste

Im Gegensatz zur vaskulitisbedingten Dilatation der Aorta äußert sich die RZA der armversorgenden Arterien überwiegend in Form stenosierender Veränderungen, die hervorgerufen werden durch eine myointimale Hyperplasie [Weyand und Goronzy 2003; Tatò und Hoffmann 2008]. In oben genannter histopathologischer Serie mit extrakraniellen RZA-Manifestationen stammten 26% der Präparate von den Armarterien [Lie 1995]. Mittels 18-FDG-PET ließ sich im Bereich von A. subclavia und A. axillaris bei 74% der Patienten inflammatorische Aktivität nachweisen [Blockmans et al. 2006]. Vaskulitisbedingte Stenosen der genannten Gefäße stellen sich angiographisch als segmental längerstreckige, zirkuläre, nach proximal und distal auslaufende Lumenreduktionen dar [Stanson et al. 1976; Brack et al. 1999]. In einer prospektiven duplexsonographischen Studie an Patienten mit AT waren vaskulitistypische Wandveränderungen in Form einer konzentrischen, homogenen Wandverdickung in 30% der Fälle nachweisbar. Stenosen oder Okklusionen lagen bei 15% der untersuchten Patienten vor. Am häufigsten betroffen war die A. axillaris (98%), gefolgt von distaler A. subclavia (61%) und proximaler A. brachialis (21%). Die Veränderungen fanden sich zu 79% bilateral [Schmidt et al. 2008]. Die MRT kann zur Beurteilung von entzündlichem Gefäßwandödem und lumenreduzierender Wandverdickung im Rahmen der RZA herangezogen werden [Atalay und Bluemke 2001]. Vermutlich durch die gute Kollateralisation der Obstruktionen war ein klinisches Korrelat in Form von Armclaudicatio oder sekundärer Raynaud-Symptomatik nur bei jedem 5. Patienten mit duplexsonographisch darstellbarer Vaskulitis der Armarterien zu verzeichnen [Schmidt et al. 2008]. Da vaskulitisbedingte Obstruktionen der armversorgenden Arterien in der Regel distal des Abgangs der A. vertebralis lokalisiert sind, ist das Auftreten eines Subclavian-Steal-Phänomens ungewöhnlich [Tatò und Hoffmann 2008]. Bei Verdacht auf RZA sind Puls palpation der Arme, Auskultation von A. subclavia und A. axillaris sowie bilaterale Blutdruckmessung obligat, da so einfach Hinweise auf das Vorliegen einer G-RZA gewonnen werden können [Brack et al. 1999, Bongartz und Matteson 2006].

Wenngleich periphere Neuropathien, zum Beispiel ischämische Läsionen des Armplexus oder periphere Mono- oder Polyneuropathien, bei bis zu 14% der Patienten beobachtet werden, sind ischämische zerebrovaskuläre Ereignisse seltener (3-4% der Betroffenen) Komplikationen der RZA [Caselli und Hunder 1988, Gonzalez-Gay et al. 1998].

Hervorgerufen werden letztere in der Regel durch vaskulitisbedingte Stenosen oder Verschlüsse der extrakraniellen Aa. carotides und Aa. vertebrales [Wilkinson et al. 1972]. Ein Befall intrakranieller Arterien ist extrem ungewöhnlich [Salvarani et al. 2006]. Die RZA der Koronararterien wurde vereinzelt in Fallberichten beschrieben [Cherin et al. 1989; Morris et al. 1994]. Diese klinische Manifestation ist nach gegenwärtigem Kenntnisstand aber

ungewöhnlich im Rahmen der RZA. Die Diagnose wurde überwiegend retrospektiv autoptisch gestellt. Plötzliche Todesfälle bei RZA-Patienten können neben Schlaganfall und Aortendissektion auch auf einem akutem Koronarsyndrom als Erstmanifestation einer Koronararteriitis beruhen [Säve-Söderbergh et al. 1986]. In einer populationsbasierten Analyse in Nordspanien war die Inzidenz einer koronaren Herzerkrankung (KHK) bei Patienten mit RZA gegenüber dem Kontrollkollektiv jedoch nicht erhöht [Gonzalez-Gay et al. 2005].

Ungewöhnlich im Rahmen der RZA sind klinisch relevante Verläufe von renaler Vaskulitis [Medvedev et al. 2002] und mesenterialer Ischämie [Scola et al. 2008]. Auch hier ist eine subklinische Beteiligung womöglich häufiger als bislang angenommen, lassen sich doch bei bis zu 30% der RZA-Patienten mit bildgebenden Verfahren vaskulitistypische Veränderungen der Aorta abdominalis nachweisen [Agard et al. 2007, 2008].

1.4.3. Therapie und Verlauf der Großgefäßvaskulitis

Die Prinzipien der medikamentösen Therapie der G-RZA unterscheiden sich nicht von der der AT (siehe Abschnitt 1.3.3.). Es bleibt aber zu berücksichtigen, dass die bisherigen Therapiestudien nur Patienten mit der histologischen oder gemäß der ACR-Kriterien gestellten Diagnose einer AT eingeschlossen haben [Bongartz und Matteson 2006]. Der klinische Eindruck, dass Krankheitsverläufe mit ausgedehntem extrakraniellm Befall oftmals höhere Steroiddosen sowie den häufigeren Einsatz weiterer Immunsuppressiva erforderlich machen, wurde bisher nicht durch Studien unterlegt [Tatò und Hoffmann 2008]. Der Einsatz von ASS wird auch bei G-RZA empfohlen, wenngleich die Evidenz bezüglich des klinischen Nutzens unzureichend ist [Bongartz und Matteson 2006; Tatò und Hoffmann 2008]. Entscheidend für die Prävention einer Progression diagnostizierter Aneurysmata ist eine optimale antihypertensive Medikation unter Einsatz eines β -Blockers [Bongartz und Matteson 2006].

Da spezifische Daten zum Spontanverlauf aortaler Aneurysmen bei RZA-Patienten nicht vorliegen, werden Therapieentscheidungen anhand der gültigen Empfehlungen für nicht inflammatorische Aneurysmen getroffen [Bongartz und Matteson 2006; Gornik und Ceager 2008; Tatò und Hoffmann 2008]. Neben symptomatischen Aneurysmata werden solche operativ oder endovaskulär ausgeschaltet, die einen bestimmten Querdurchmesser überschreiten, ab welchem das Mortalitätsrisiko einer Ruptur das einer prophylaktischen Revaskularisation übersteigt. Die empirisch ermittelten Grenzwerte unterscheiden sich dabei in Abhängigkeit der Lokalisation des Aneurysmas (siehe Tabelle 2). Auch eine rasche

Größenprogredienz (> 0,5 cm in 6 Monaten) kann eine Intervention erforderlich machen. Ist ein chirurgischer oder endoluminaler Eingriff im Bereich von Aorta oder aortalen Ästen erforderlich, sollte dieser stets nach Remission der Entzündungsaktivität erfolgen [Tatò und Hoffmann 2008].

Table 2: Indikation für die Revaskularisation von Aortenaneurysmen

Lokalisation	Kritischer Querdurchmesser
Aorta ascendens	> 5 cm
Aorta descendens	> 6 cm
Aorta abdominalis	> 5.5 cm

Die Erfahrungen mit revaskularisierenden Verfahren in der Therapie der G-RZA sind begrenzt. In einer Serie von 30 perkutanen transluminalen Angioplastien der Arterien bei RZA wurde trotz exzellenter technischer Erfolgsraten eine primäre Offenheitsrate von nur 65% nach 12 Monaten berichtet [Both et al. 2006]. Die verfügbare Literatur zur Bypasschirurgie bei RZA-bedingter Armischämie beschränkt sich auf wenige Fallberichte [Soury et al. 1997]. Da bei RZA eine kritische Armischämie sehr ungewöhnlich ist und viele Patienten mit Armclaudicatio durch Kollateralisation und Stenoseregression unter medikamentöser Therapie allein oftmals oligo- oder asymptomatisch werden, ist die Indikation für eine Revaskularisation sehr streng zu stellen [Tatò und Hoffmann 2008].

Der Stellenwert bildgebender Verfahren in der Verlaufskontrolle der G-RZA ist nicht endgültig geklärt. Mittels repetitiver 18-FDG-PET-Untersuchung wurde 3 Monate nach Therapieeinleitung ein Rückgang der entzündlichen Aktivität in betroffenen Gefäßterritorien verzeichnet. Bei 64% der Patienten mit initialer Anreicherung im Bereich der großen Gefäße war aber trotz Normalisierung der humoralen Entzündungszeichen weiterhin entzündliche Aktivität der betroffenen Gefäße darstellbar [Blockmans et al. 2006]. Umgekehrt kann es trotz nicht darstellbarer inflammatorischer Aktivität in einem Gefäßareal zu morphologischen Veränderungen kommen [Pipitone et al. 2008]. Eine aktuelle Untersuchung konnte keine signifikante Korrelation zwischen klinischer und laborchemischer Entzündungsaktivität und mittels 18-FDG-PET detektierter vaskulärer Inflammation unter immunsuppressiver Therapie darstellen [Both et al. 2008]. Duplexsonographisch wurde unter immunsuppressiver Medikation ähnlich wie im Bereich der AT auch an den armversorgenden Arterien ein Rückgang der entzündlichen Gefäßwandverdickung in 83% der Fälle (30% komplette Rückbildung) beobachtet [Schmidt et al. 2008]. Die FDS wird ferner zur Verlaufsbeobachtung von Bauchortenaneurysmen eingesetzt, wohingegen die Größenbeurteilung thorakaler

Aortenaneurysmen im zeitlichen Verlauf den Einsatz von Schnittbildverfahren (MRT und CT) erforderlich macht [Bongartz und Matteson 2006]. Auch für die MRT konnte kein Zusammenhang zwischen bildmorphologisch dargestellter vaskulärer Inflammation und klinischen bzw. humoralen (CRP, BKS) Zeichen der Aktivität der Vaskulitis gezeigt werden [Both et al. 2008].

Wenngleich im Einzelfall katastrophale Komplikationen mit teilweise letalem Ausgang auftreten können, ist sowohl allgemein bei Patienten mit RZA als auch speziell bei Patienten mit G-RZA (inklusive Patienten mit Aortenaneurysmata) die Lebenserwartung nicht beeinträchtigt [Bongartz und Matteson 2006]. Lediglich das Auftreten einer Aortendissektion geht mit einer erhöhten Letalität einher [Nuenninghoff et al. 2003b].

1.5. Die Beteiligung der Beinarterien bei Riesenzellerteriitis

Mithilfe funktioneller Bildgebung (18-FDG-PET) lässt sich eine Inflammation der Beinarterien bei 64% der Patienten mit AT nachweisen (siehe Abbildung 1). In dieser Gefäßregion ist die Spezifität der Methode allerdings gering, da auch bei 23 bis 47% der Patienten des Kontrollkollektivs eine vermutlich zur Arteriosklerose der Beinarterien assoziierte vaskuläre Aufnahme des Radiopharmakons darstellbar ist [Blockmans et al. 2000; Förster et al. 2009].

Eine symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), hervorgerufen durch die Manifestation der RZA im Bereich der Beinarterien, wurde in der Vergangenheit wiederholt in Fallberichten und kleineren Fallserien beschrieben [Le Hello et al. 1999; Tatò und Hoffmann 2006; Kermani et al. 2008]. Das klinische Bild ist dominiert durch eine bilaterale, rasch progrediente Claudicatio intermittens der Beine, die in eine kritische Beinischämie münden kann. Die verfügbaren Angaben zu bildgebenden Verfahren in dieser Indikation zeigen, dass die am häufigsten von Stenosen oder Okklusionen betroffenen Gefäße die Arterien distal der Femoralisbifurkation sind (siehe Tabelle 3) [Le Hello et al. 1999; Tatò und Hoffmann 2006; Kermani et al. 2008].

Das angiographische Bild ist gekennzeichnet durch überwiegend bilaterale, längerstreckige Stenosen und Okklusionen der femorocruralen Arterien mit glatter Oberfläche und Verjüngung der Lumeneinengung nach proximal und distal. Wenn auch in einigen Fällen hinweisend, ist der Befund doch nicht pathognomonisch für auf das Vorliegen einer Vaskulitis, da die Gefäßwand selbst nicht dargestellt wird (siehe Abbildung 1) [Stanson et al. 1976; Le Hello et al. 2001; Tatò und Hoffmann 2006]. Tatò und Hoffmann beschrieben 2006 erstmalig detailliert das duplexsonographische Erscheinungsbild der G-RZA der Beinarterien.

Die Sonomorphologie zeichnete sich durch langstreckige, zirkuläre, überwiegend echoarme Wandverdickungen der betroffenen Arterien mit variabler Stenosierung bis zur Okklusion aus [Tatò und Hoffmann 2006]. Eine echoarme Wandverbreiterung der A. poplitea (AP) wurde auch von Schmidt und Mitarbeitern im Zusammenhang mit einer Wadenclaudicatio bei RZA dokumentiert [Schmidt et al. 2002, 2008]. Im Unterschied zum Befund im Bereich der Armarterien ist die Morphologie der G-RZA der Beinarterien häufig gekennzeichnet durch lumennahe, echodichte Einlagerungen (sogenanntes beaded-tube-Phänomen) [Tatò und Hoffmann 2008]. Die hoch auflösende MRT, mit der ebenfalls vaskulitische Wandveränderungen zur Darstellung gebracht werden können (siehe Abbildung 1), ist wie die FDS in der Diagnostik der G-RZA der Beinarterien bisher nicht systematisch evaluiert [Tatò und Hoffmann 2006; Bley et al. 2005].

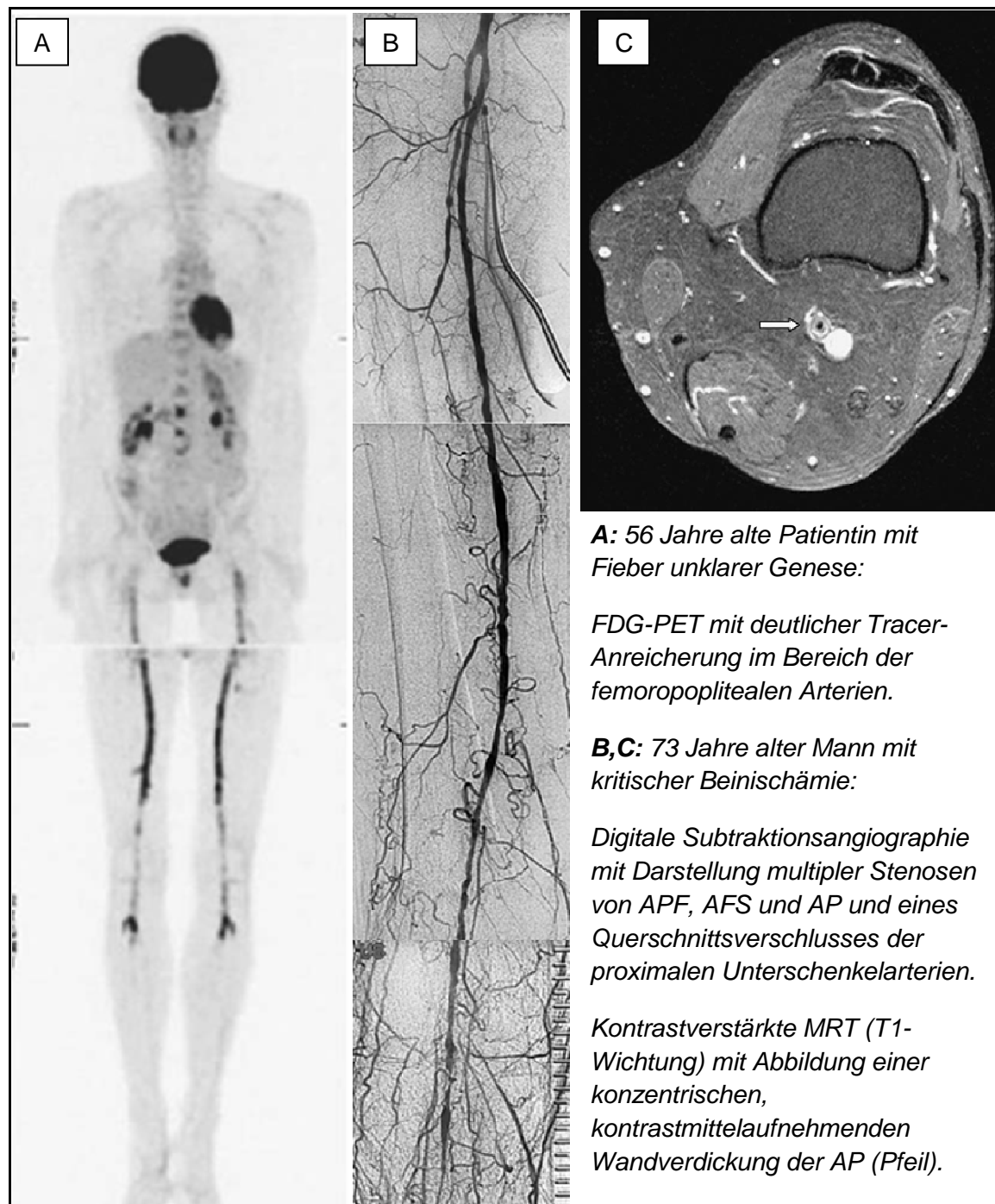
Table 3: Häufigkeit von Obstruktionen einzelner Segmente der Beinarterien, bezogen auf die Anzahl der untersuchten Extremitäten pro Fallserie.

Gefäßsegment	Le Hello et al. 2001	Tatò und Hoffmann 2006	Kermani et al. 2008
Iliakalarterien	2/16	0/8	6/38
AFC	2/16	0/8	6/38
APF	9/16	4/8	7/38
AFS	15/16	3/8	25/38
AP	3/16	4/8	23/38
Cruralarterien	6/16	6/8	16/38

AFC, A. femoralis communis; APF, A. profunda femoris; AFS, A. Femoralis superficialis; AP, A. poplitea.

Es ist davon auszugehen, dass die PAVK der unteren Extremitäten bei RZA-Patienten in der Vergangenheit häufig nicht in Assoziation zur Grunderkrankung interpretiert wurde, sondern als aggressive, rasch progrediente Manifestation der Arteriosklerose fehlgedeutet wurde. Der klinische Verlauf wird aber wesentlich durch die Dauer zwischen Krankheitsbeginn und Diagnosestellung bzw. Therapieeinleitung beeinflusst [Tatò und Hoffmann 2008]. So wurden aufgrund der Zeitverzögerung bis zur korrekten Diagnose und Einleitung einer immunsuppressiven Therapie nicht selten schwerwiegende Verläufe mit Progression der Erkrankung bis zur kritischen Beinischämie mit Gewebeverlust beobachtet [Lie und Tokugawa 1995; Dupuy et al. 1997; Garcia Vazquez et al. 1999; Le Hello et al. 2001; Tatò und Hoffmann 2006]. Majoramputationen in diesem Zusammenhang sind wiederholt beschrieben worden [Greene et al. 1986; Le Hello et al. 2001; Kermani et al. 2008].

Abbildung 1: Bildgebende Verfahren in der Diagnostik der RZA der Beinarterien: 18-FDG-18-FDG-PET, intraarterielle Angiographie und MRT.



APF, A. profunda femoris; AFS, A. femoralis superficialis; AP, A. poplitea.

Unter hochdosierter Kortikosteroidgabe konnte hingegen zusätzlich zu einer Progressionshemmung wiederholt ein Rückgang ischämischer Symptome bis zur Beschwerdefreiheit beobachtet werden [O'Brien und Pudden 1978; Le Hello et al. 2001; Tatò und Hoffmann 2006]. Der Rückgang entzündlicher Lumenobstruktionen durch die systemische Kortikosteroidtherapie wurde vereinzelt auch mit bildgebenden Verfahren dokumentiert [Garcia Vazquez et al. 1999; Bley et al. 2005]. Der Einsatz von

steroidsparenden Immunsuppressiva sowie bei kritischer Extremitätenischämie die Anwendung von Prostaglandinderivaten sind beschrieben [Tatò und Hoffmann 2006; Kermani et al. 2008].

Anekdotisch wurde über die chirurgische Revaskularisation (Endarteriektomie, femoropoplitealer oder femorocruraler Bypass) bei RZA-bedingter kritischer Beinischämie berichtet [Mickley und Utz 1993; Amatucci et al. 1997]. Nach der bisherigen begrenzten Erfahrung sind die kurz- und mittelfristigen Offenheitsraten bei dieser Indikation, vor allem bei Durchführung im entzündlichen Stadium der Erkrankung, jedoch schlecht [Le Hello et al. 2001; Kermani et al. 2008]. Angaben zur katheterinterventionellen Revaskularisation der Beinarterien sind bisher lediglich einer Fallserie zu entnehmen [Both et al. 2003]. Nach den Erfahrungen anderer Autoren sind durch die RZA hervorgerufene Obstruktionen der Beinarterien im Stadium der kritischen Extremitätenischämie jedoch in der Regel aufgrund der Langstreckigkeit der Läsionen sowie des Mehretagenbefalls der femoropoplitealen und cruralen Strombahn in der Regel nicht geeignet für eine endovaskuläre Therapie [Tatò und Hoffmann 2006, 2008]. In Analogie zur G-RZA der Armarterien ist die Indikation für eine Revaskularisation sehr kritisch zu diskutieren und im entzündlichen Stadium der Erkrankung möglichst zu vermeiden [Tatò und Hoffmann 2008].

2. ZIELSETZUNG

Es besteht die Vermutung, dass die Beteiligung der Beinarterien eine in Häufigkeit und klinischer Relevanz bislang unterschätzte Manifestation der RZA darstellt. Die G-RZA der Beinarterien kann ein rasch progredientes Krankheitsbild bis zur kritischen Beinischämie hervorrufen und dann eine der schwerwiegendsten Manifestationen der RZA darstellen [Le Hello et al. 2001; Tatò und Hoffmann 2006, 2008; Kermani et al. 2008]. Die Bedeutung der farbkodierten Duplexsonographie (FDS) in der Diagnostik der G-RZA der armversorgenden Arterien wurde bereits belegt [Schmidt et al. 2008]. Das sonomorphologische Erscheinungsbild der G-RZA im Bereich der Beinarterien wurde 2006 erstmals detailliert beschrieben [Tatò und Hoffmann 2006]. Dabei ist nach den bisherigen Erfahrungen die der Gefäßsonographie sehr gut zugängliche femoropopliteale arterielle Strombahn bei der G-RZA der Beinarterien sehr häufig beteiligt [Le Hello et al. 2001; Tatò und Hoffmann 2006]. Vor diesem Hintergrund sollte in der vorliegenden Arbeit eine Analyse der Beteiligung der femoropoplitealen Arterien bei RZA (FP-RZA) mittels FDS erfolgen, ferner sollen die Charakteristika der klinisch manifesten PAVK der Beine im Zusammenhang mit der RZA dargestellt werden. Besondere Berücksichtigung erhielten dabei folgende Fragestellungen:

- (1) In welcher Häufigkeit, Ausprägung und Lokalisation lassen sich bei Patienten mit RZA farbduplexsonographisch vaskulistypische Veränderungen der femoropoplitealen Arterien nachweisen und welche diagnostische Wertigkeit besitzt die FDS der femoropoplitealen Arterien zusätzlich zu den etablierten Verfahren in der Diagnostik der RZA?
- (2) Gibt es Unterschiede hinsichtlich klinischer und laborchemischer Parameter zwischen RZA-Patienten mit Beteiligung der Beinarterien und solchen mit entweder isoliertem kranialen Befallsmuster oder G-RZA ohne Beinbeteiligung?
- (3) Wie häufig findet sich bei nachgewiesener FP-RZA das sogenannte beaded-tube-Phänomen, gibt es zum Vorkommen assoziierte klinische Charakteristika?
- (4) Wie ist das klinische Erscheinungsbild der Erkrankung und in welcher Häufigkeit resultiert eine kritische Extremitätenischämie?
- (5) Welchen Stellenwert hat der Knöchel-Arm-Index (ankle-brachial-index, ABI) in der Diagnostik der PAVK bei Patienten mit RZA?

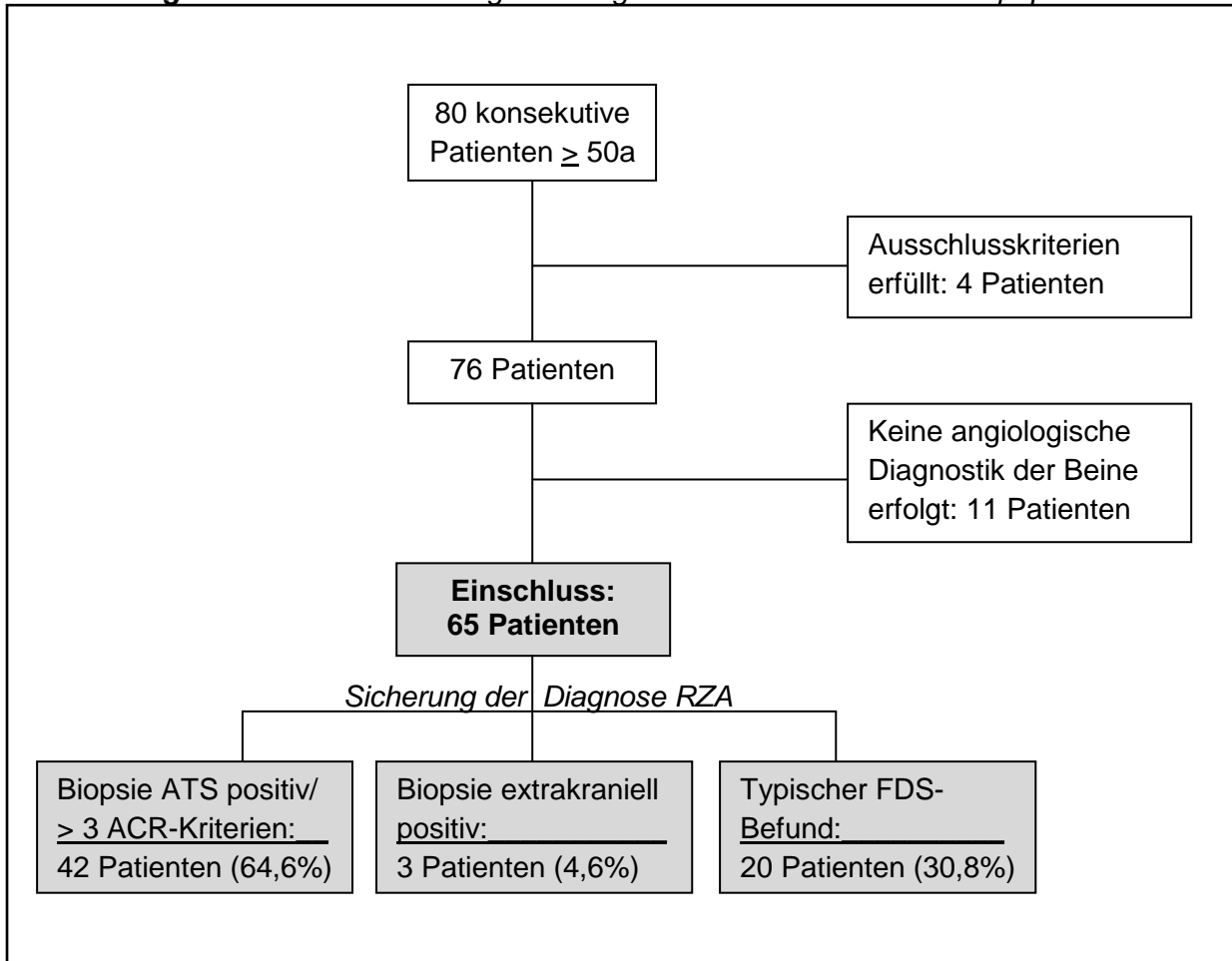
3. PATIENTEN UND METHODEN

3.1. Patientenrekrutierung

Eine symptomatische RZA der Beinarterien wurde bei 4 Patienten des Kollektivs kasuistisch beschrieben [Tatò und Hoffmann 2006]. Ausgehend von dieser Beobachtung wurden alle Patienten, bei denen zwischen 01/2004 und 12/2008 in der Abteilung Angiologie der Medizinischen Poliklinik Innenstadt des Klinikums der LMU München die Diagnose einer RZA gestellt wurde, aufgefordert zur Teilnahme an einer strukturierten angiologischen Untersuchung der unteren Extremitäten.

Ein wesentliches Kriterium für den Studieneinschluss war ein Mindestalter bei Diagnosestellung von 50 Jahren [Jenette und Falk 2007]. Von 80 identifizierten, konsekutiven Patienten wurden 4 Patienten mit vorbekannter Autoimmunerkrankung (2 Patienten mit Rheumatoider Arthritis und je 1 Patient mit IgA-Nephropathie und Morbus Wegener) von der Studie ausgeschlossen [Généreau et al. 1999]. Der Studieneinschluss von 11 Patienten war nicht möglich aufgrund des Patiententodes kurz nach Diagnosestellung (1 Patient), fehlender Anreisemöglichkeit infolge Komorbidität oder räumlicher Distanz (3 Patienten) sowie fehlgeschlagener Kontaktaufnahme bzw. Ablehnung der Untersuchung (7 Patienten).

Bei 42 der 65 eingeschlossenen Patienten (64,6%) wurde die Diagnose der RZA etabliert über eine positive Temporalisbiopsie beziehungsweise über das Vorliegen von mindestens 3 von 5 Diagnosekriterien für die AT [Hunder et al. 1990]. Bei 3 Patienten (4,6%), alle ebenfalls mindestens 3 ACR-Kriterien erfüllend, wurde die Diagnose einer G-RZA histologisch gesichert im Rahmen einer operativen Revaskularisation der femoropoplitealen Arterien (2 Fälle) bzw. der A. axillaris (1 Fall). Bei den verbleibenden 20 Patienten (30,8%) erfolgte die Diagnosestellung durch den sonographischen Nachweis der für die G-RZA typischen Arterienwandverdickung im Bereich von Arm- und Beinarterien (20 Patienten) [Tatò und Hoffmann 2006; Schmidt et al. 2008], jeweils in Verbindung mit CRP-Erhöhung und/oder BKS-Beschleunigung sowie gutem klinischen und laborchemischem Ansprechen auf eine Kortikosteroidgabe. Abbildung 2 gibt die Rekrutierung der Studienpopulation sowie die Modi der Diagnosestellung wieder.

Abbildung 2: Patientenrekrutierung und Diagnose der RZA in der Studienpopulation

3.2. Angiologische Diagnostik

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurden alle Patienten einer standardisierten klinischen Untersuchung unterzogen, bestehend aus einer ausführlichen Anamnese sowie einer detaillierten klinischen Untersuchung mit Pulspalpation und Auskultation der peripheren Arterien. Die primäre diagnostische Aufarbeitung beinhaltete ferner Routinelaboruntersuchungen (Blutbild, BKS und CRP) und eine duplexsonographische Diagnostik von ATS, extrakranieller A. carotis, A. subclavia, A. axillaris und proximaler A. brachialis. Die Entscheidung zur Durchführung einer Biopsie der ATS oblag der Einschätzung des Angiologen bzw. Rheumatologen, der für die Betreuung des einzelnen Patienten verantwortlich war. Von 65 Patienten wurden 35 Patienten (53,8%) biopsiert.

Die Evaluation der arteriellen Hämodynamik der unteren Extremitäten erfolgte gemäß der aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik der PAVK [Norgren et al. 2007]. Bei Patienten mit Symptomen einer PAVK der Beine (Claudicatio intermittens, Ruheschmerzen, Fußläsionen) wurden eine Messung des ABI, eine segmentale und akrale Oszillographie, sowie eine FDS-Untersuchung der bilateralen femoropoplitealen Arterien bereits bei Diagnosestellung

durchgeführt. Bei bezüglich ischämischer Symptome der Beine beschwerdefreien Patienten erfolgte die angiologische Diagnostik der unteren Extremitäten (ABI, FDS der femoropoplitealen Strombahn) jedoch zum Teil in unterschiedlichen Intervallen nach Diagnosestellung und Therapieeinleitung (0 bis 177 Wochen, mittleres Intervall 22,4 Wochen).

Am liegenden Patienten wurden mittels CW-Dopplersonde die systolischen Knöchelarteriendrucke beider Beine bestimmt. Zur Kalkulation des ABI wurden diese in Beziehung gesetzt zum Mittelwert der nach Riva-Rocci bestimmten systolischen Arteriendrucke bzw. bei RR-Differenz ≥ 10 mmHg zum höheren der beiden Arteriendrucke. Die Diagnose einer PAVK wurde gestellt, wenn die niedrigere der ABI-Messungen beider Beine $< 0,9$ betrug (jeweils unter Berücksichtigung des niedrigeren der beiden Knöchelarteriendrucke jedes Beines) [Schröder et al. 2006]. Der Grenzwert für pathologisch erhöhte Werte bei inkompressiblen Knöchelarterien wurde bei einem ABI von $> 1,3$ festgelegt. Eine segmentale und akrale Oszillographie wurde bei Patienten mit symptomatischer Beinischämie durchgeführt. Bei der segmentalen Oszillographie erfolgte beim liegenden Patienten unter Zuhilfenahme spezieller Druckmanschetten die Ableitung von Volumenpulscurven im Bereich von Ober- und Unterschenkeln sowie Vorfuß. Diese Volumenpulscurven resultieren aus einer Volumenänderung des jeweiligen Extremitätensegments in Abhängigkeit der pulswellenbedingten Kaliberschwankungen der Arterien. Abgeleitet jeweils simultan für beide Beine, kann eine Beurteilung im Hinblick auf Seitendifferenz und Höhenlokalisation der Obstruktion sowie unter Berücksichtigung der Kurvenmorphologie hinsichtlich des Ausmaßes der Perfusionseinschränkung erfolgen [Gerhard-Herman et al. 2006]. Die akrale Oszillographie erfolgte unter Nutzung elektronischer Pulsabnehmer, wiederum am liegenden Patienten und simultan für beide Großzehen. Die Auswertung der akralen Oszillogramme erfolgte vor und nach medikamentöser Vasodilatation in Bezug auf Seitendifferenz und Morphologie der Pulsvolumenkurven.

Das Vorliegen einer kritischen Extremitätenischämie wurde definiert durch das Vorliegen von ischämischen Ruheschmerzen und Knöchelarteriendruck ≤ 40 mmHg bzw. ischämischen Hautläsionen und Knöchelarteriendruck ≤ 60 mmHg, jeweils in Verbindung mit einem marginal oder nicht pulsatilen Vorfußoszillogramm [Rutherford et al. 1997].

3.3. Farbduplexsonographische Untersuchungen

Die FDS-Untersuchungen der supraaortalen und femoropoplitealen Arterien wurden unter Nutzung von Linearschallköpfen mit Sendefrequenzen von 5-10 MHz durchgeführt. Für die Darstellung der ATS wurden Linearsonden mit einem Frequenzspektrum von 8-14 MHz genutzt. Eingesetzt wurden das ASPEN™-Ultraschallgerät (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) sowie das LOGIC™9-Ultraschallgerät (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA).

Der Befund eines echoarmen periluminalen Wandsaums (Halo-Phänomen) der ATS wurde im Sinne des Vorliegens einer AT interpretiert [Schmidt et al. 1995, 1997]. Eine Beteiligung von Karotiden sowie von A. subclavia, A. axillaris und proximaler A. brachialis wurde bei lokalem Nachweis einer konzentrischen, segmentalen Wandverdickung geringer oder mittlerer Echogenität diagnostiziert [Schmidt et al. 2002, 2008]. Im Bereich der Beine wurden die A. femoralis communis (AFC), die A. femoralis superficialis (AFS), der Hauptstamm der A. profunda femoris (APF) sowie die AP systematisch untersucht. Die FP-RZA wurde ebenfalls definiert durch den Nachweis einer konzentrischen, segmentalen und hypoechogenen Wandverdickung mit glatter Begrenzung zum Gefäßlumen [Tatò und Hoffmann 2006, 2008]. Diese Veränderungen wurden unterschieden von inhomogenen, exzentrischen und zum Teil kalzifizierten Läsionen infolge einer Arteriosklerose. Die Quantifizierung von Stenosen erfolgte durch Messung der intrastenotischen systolischen Maximalgeschwindigkeit in Relation zur systolischen Maximalgeschwindigkeit des proximal angrenzenden, nicht stenosierten arteriellen Segments. Hämodynamisch wirksame Stenosen (> 50%) wurden dabei durch ein Verhältnis (Index) von ≥ 2.0 definiert [Gerhard-Herman et al. 2006].

3.4. Statistische Analyse

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit SPSS 15.0 für Windows. Die Resultate für kategoriale Variablen sind wiedergegeben in Prozentwerten, solche für kontinuierliche Variablen als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD). Der Gruppenvergleich von Patienten mit und ohne FP-RZA bezüglich klinischer, sonographischer und laborchemischer Parameter erfolgte mittels Fishers Exakt-Test (für kategoriale Variablen) bzw. Mann-Whitney-U-Test (für kontinuierliche Variablen). Zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeiten (p-Werte) von $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet.

3.5. Eigenanteil an der Durchführung der Studie

Der Eigenanteil an der Studiendurchführung liegt in der Erstellung des Studienprotokolls, der kompletten Erfassung der in Frage kommenden Patienten mit Erhebung der studienrelevanten Daten und der statistischen Aufarbeitung der Fragestellung. Zudem wurde im Zeitraum der aktiven Patientenrekrutierung (01/2008 bis 12/2008) selbstständig FDS-Untersuchungen der supraaortalen und femoropoplitealen Arterien bei Patienten der Studie durchgeführt. Die wissenschaftliche Arbeit beinhaltete ferner die Präsentation der Ergebnisse auf Fachkongressen sowie die Erstellung eines Manuskripts für eine Publikation in einer internationalen „peer reviewed“ Fachzeitschrift.

4. ERGEBNISSE

4.1. Klinische Charakterisierung des Patientenkollektivs

50 von 65 untersuchten Patienten (76,9%) waren weiblichen Geschlechts. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug 68,0 Jahre (Spannweite 51 bis 87 Jahre), die mittlere Zeitdauer zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung betrug 16,1 Wochen (Spannweite 0 bis 84 Wochen).

Bei drei Viertel der Patienten lagen kraniale, auf das Vorliegen einer AT hinweisende Symptome vor. Bei etwa jedem 3. Studienteilnehmer waren dabei transiente oder permanente Visusstörungen zu erfragen. Während konstitutionelle Beschwerden bei mehr als der Hälfte der Patienten (60,0%) auftraten, wurde über Beschwerden im Sinne einer PMR von 40,0% der Patienten berichtet. Jeweils etwa jeder fünfte Patient litt unter ischämiebedingten Beschwerden der oberen bzw. unteren Extremitäten (siehe Tabelle 4).

Detaillierte Informationen in Bezug auf klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie RZA-relevante Variablen (klinische Charakteristika, Labor- und FDS-Befunde) sind ebenfalls Tabelle 4 zu entnehmen. Mindestens ein kardiovaskulärer Risikofaktor bestand bei 72,4% der Patienten, wobei bei fast 2/3 der Patienten eine arterielle Hypertonie vorlag. In 32,9% der Fälle waren 2 oder mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren zu erfragen. Es zeigten sich eine mittlere CRP-Erhöhung auf 7,7mg/dl (Norm < 0,5mg/dl) und eine mittlere BKS-Beschleunigung auf 76 mm/1h (Norm < 20mm/1h). Mittlere Leukozytenzahl und Hämoglobinwerte bewegten sich im oberen Referenzbereich, die Thrombozytenzahlen waren im Mittel leicht erhöht. Bei nahezu der Hälfte der Patienten war farbduplexsonographisch ein typisches Halo im Bereich der ATS nachzuweisen. Sonographische Hinweise einer Beteiligung der supraaortalen Arterien fanden sich bei knapp einem Drittel (Aa. carotides) bzw. beinahe zwei Dritteln (postvertebrale Armarterien) der Untersuchten. Ein positives Ergebnis der Temporalarterienbiopsie war bei nur in einem Drittel der Fälle zu verzeichnen, wohingegen zwei Drittel der Patienten die Diagnosekriterien des ACR erfüllten.

Table 4): Klinische, laborchemische und duplexsonographische Charakteristika von 65 untersuchten Patienten mit RZA

Variable	Patienten gesamt (n = 65)
Alter, MW \pm SD, Jahre	68,0 \pm 8,2
Weibliches Geschlecht, %	76,9
Arterielle Hypertonie, %	64,6
Diabetes mellitus, %	10,8
(Ex-)Nikotinabusus, %	38,5
Dyslipidämie, %	24,6
Symptome AT, %	75,4
Visusbeeinträchtigung, %	36,9
Armclaudicatio, %	20,0
PMR, %	40,0
Konstitutionelle Symptome, %	60,0
Knöchelarteriendrucke, MW \pm SD, mmHg	137 \pm 43
ABI, MW \pm SD	1,02 \pm 0,32
BKS, MW \pm SD, mm/Stunde ¹	76,6 \pm 34,9
CRP, MW \pm SD, mg/dl ²	7,7 \pm 6,3
Hämoglobin, MW \pm SD, g/dl ³	<i>Frauen</i> 11,7 \pm 1,4 <i>Männer</i> 13,1 \pm 1,8
Leukozyten, MW \pm SD, G/l ⁴	10,0 \pm 2,5
Thrombozyten MW \pm SD, G/l ⁵	421 \pm 123
Halo ATS, %	49,2
Temporalarterienbiopsie erfolgt, %	53,8
Temporalarterienbiopsie positiv, %	33,8
\geq 3 ACR-Kriterien erfüllt, %	67,7
Beteiligung Karotiden, %	29,2
Beteiligung Armarterien, %	58,5
Zeit bis Diagnose, MW \pm SD, Wochen	16,1 \pm 17,3

¹Referenzbereich < 20 mm/h; ²Referenzbereich < 0,5 mg/dl; ³Referenzbereich 12,0 – 16,0 g/dl (Frauen) bzw. 14,0 – 18,0g/dl (Männer); ⁴Referenzbereich: 4,0 – 11,0 G/l; ⁵Referenzbereich: 150 – 440 G/l.

4.2. Farbduplexsonographische Befunde der femoropoplitealen Arterien

Unter Berücksichtigung der oben genannten duplexsonographischen Kriterien wurde bei 29 von 65 Patienten (44,6%) das Vorliegen einer FP-RZA diagnostiziert. Resultierende Stenosen/Okklusionen fanden sich dabei in 13 von 29 Fällen (44,8%; 20% der Studienpopulation). Ein bilaterales Befallsmuster fand sich in 96,6% aller Fälle mit einer FP-RZA, eine multisegmentale Beteiligung (vaskulitistypische Veränderungen in ≥ 2 Segmenten der femoropoplitealen Strombahn) war in 64,5% der Fälle vorhanden.

Abbildung 3 beinhaltet die Absolut- und Prozentangaben zur Häufigkeit der FP-RZA sowie assoziierter Stenosen/Okklusionen und der Häufigkeit eines bilateralen Befalls.

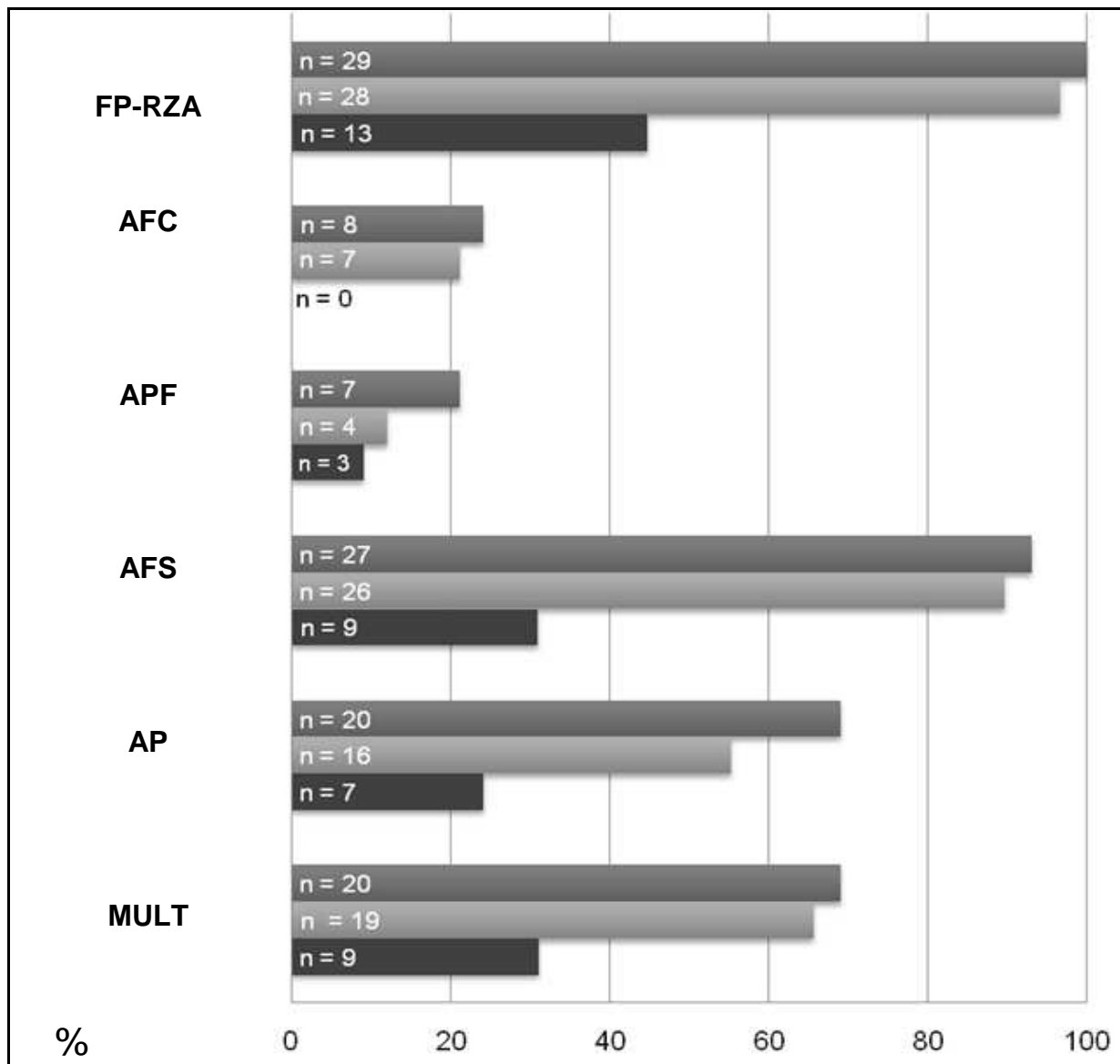
Das mit 27 Fällen (93,1%) am häufigsten betroffene Gefäßsegment war die AFS, gefolgt von der AP, die bei 20 Patienten (69,0%) beteiligt war. AFS (n = 9) und AP (n = 7) waren folglich auch am häufigsten von stenosierenden bzw. okkludierenden Wandverdickungen infolge der RZA betroffen. In beiden Gefäßsegmenten führte die FP-RZA in jeweils etwa einem Drittel der Fälle (33,3 bzw. 35,0%) zu hämodynamisch relevanten Lumenobstruktionen.

Vaskulitistypische Wandverdickungen der AFC, darstellbar bei 8 der Patienten mit FP-RZA (24,2%), führten in keinem Fall zu einer hämodynamisch relevanten Lumeneinengung. Die APF war zu 21,2% beteiligt, mit in dieser Lokalisation detektierten Stenosen/Okklusionen in 3 von 7 Fällen (42,9%). Relevante Lumenobstruktionen der APF waren stets Teil einer multisegmentalen, stenosierenden FP-RZA der betroffenen Beine, während in 4 Fällen im Bereich von AFS und AP auch singuläre Stenosen detektiert wurden. Insgesamt zeigten sich in jeweils 9 von 13 Fällen (69,2%) mit obstruierender FP-RZA bilaterale Stenosen/Okklusionen beziehungsweise multisegmentale Gefäßeinengungen.

Bei 2 Patienten mit FP-RZA (Patienten 5 und 12 in Tabelle 7) trat eine spontane Dissektion von AFS und AP eines Beines auf, jeweils resultierend in einem funktionellen Gefäßverschluss mit akuter Verschlechterung der Hämodynamik hin zu einer kritischen Beinischämie. Abbildung 5 zeigt das duplexsonographische und angiographische Erscheinungsbild einer solchen Dissektion.

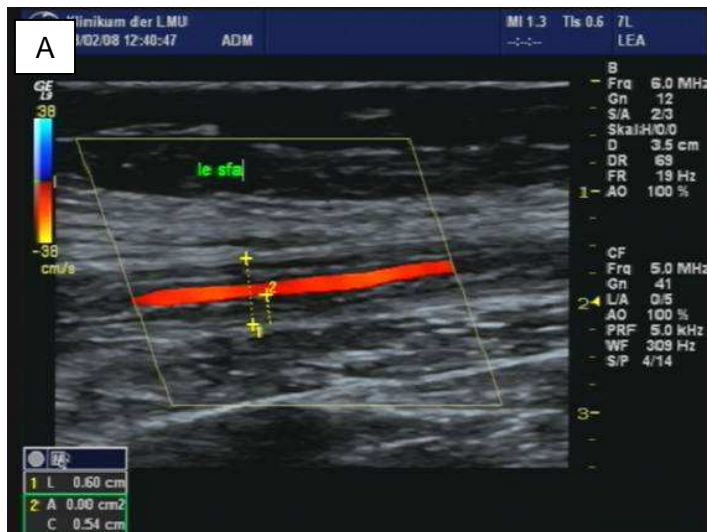
Bei zwei Patienten mit kritischer Extremitätenischämie, davon eine Patientin mit spontaner Dissektion von AFS und AP (Patientin 12 in Tabelle 7), wurde im Rahmen einer operativen Revaskularisation die Diagnose der FP-RZA histologisch gesichert. Der histopathologische Befund der FP-RZA ist ebenfalls in Abbildung 5 dargestellt.

Abbildung 3: Absolute und prozentuale Häufigkeiten der Beteiligung verschiedener Segmente der femoropoplitealen Strombahn sowie eines multisegmentalen Befalls.



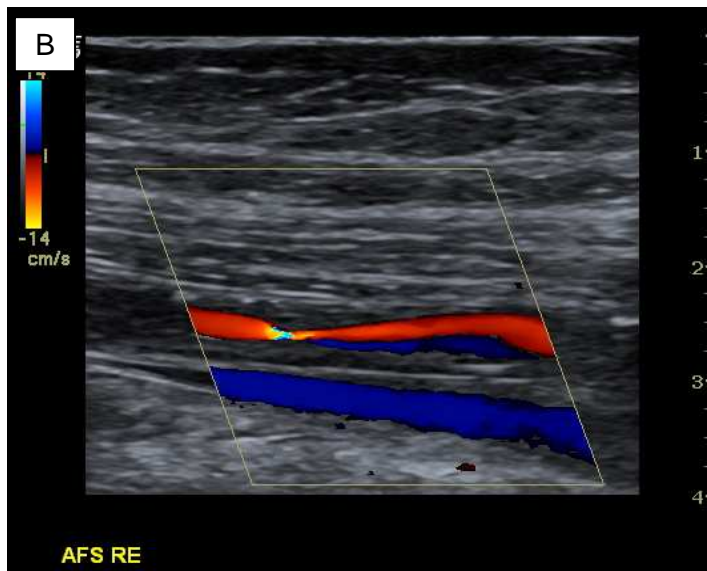
	FP-RZA	AFC	APF	AFS	AP	MULT
Häufigkeit gesamt (%)	100	24,2	21,2	93,1	69,0	69,0
Bilateraler Befall (%)	96,6	21,2	12,1	89,7	55,2	65,6
Stenose / Okklusion (%)	44,8	0	9,1	31,0	24,2	31,1

MULT, multisegmentaler Befall.

Abbildung 4: Typische farbduplexsonographische Befunde der FP-RZA.

A, 64jährige Frau mit Arteriitis temporalis, PMR, Gewichtsverlust von 10kg und bilateraler Wadenclaudicatio (Patient 4 in Tabelle 7):

FDS der AFS links mit Darstellung einer langstreckigen, konzentrischen Wandverdickung.



B, 67jähriger Patient mit kritischer Ischämie beider Beine als einziger klinischer Manifestation einer RZA (Patient 5 in Tabelle 7):

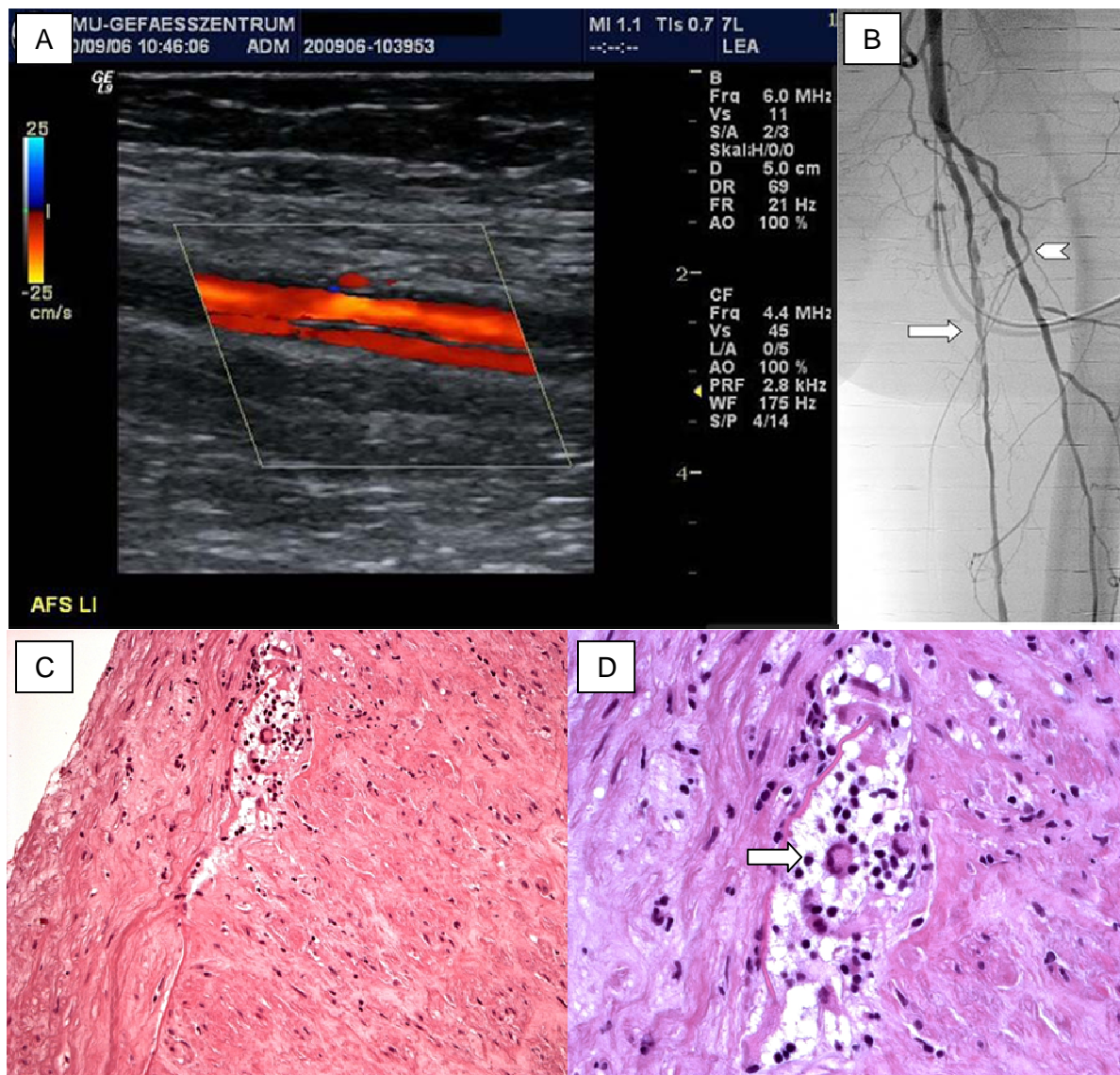
FDS der AFS links mit Darstellung einer hochgradigen Lumeneinengung infolge konzentrisch echoarmer Wandverdickung.



C, 57jährige Patientin mit Auftreten einer linksführenden Wadenclaudicatio sowie bitemporaler Kopfschmerzen ca. 14 Monate nach Diagnose einer PMR (Patient 11 in Tabelle 7):

B-Bild-Sonographie der AFS rechts mit Darstellung eines Gefäßverschlusses infolge einer massiven echoarmen, konzentrischen Wandverdickung.

Abbildung 5: Duplexsonographischer, angiographischer und histologischer Befund einer Spontandissektion der AFS bei FP-RZA.



67jährige Patientin mit viermonatiger Anamnese einer bilateralen Kiefer- und Armclaudicatio sowie akut aus einer linksseitigen Wadenclaudicatio hervorgehenden ischämischen Ruheschmerzen des linken Fußes (Patientin 12 in Tabelle 7):

A: Die FDS des linken Beines zeigt im Bereich der proximalen AFS eine flottierende Dissektionsmembran, welche wahres und falsches Lumen trennt. **B:** Angiographische Darstellung der spiralig gewundenen Dissektion, beginnend ca. 5cm distal der Femoralisbifurkation, sowie FP-RZA-bedingter Wandunregelmäßigkeiten des Hauptstammes der A. profunda femoris (siehe Pfeile). **C,D:** Hämatoxylin-Eosin-Färbung (20- bzw. 40fache Vergrößerung) eines transmuralen Segmentes der linken AFS mit Abbildung eines schüttereren lymphozytären Entzündungsinfiltrates, herdförmiger Intimaverdickung und -aufsplitterung sowie einzelner mehrkerniger Riesenzellen (siehe Pfeil).

Von 65 Patienten mit RZA wiesen 46 Patienten (70,7%) nach sonographischen Kriterien eine Beteiligung extrakranieller Arterien (Karotiden, Arm- und Beinarterien) auf. In 8 dieser 46 Fälle (17,4%) war die FP-RZA die einzige extrakranielle Manifestation. Bei 6 dieser 8 Patienten lag zusätzlich zur Beteiligung der unteren Extremitäten eine AT vor, bioptisch gesichert bzw. anhand der ACR-Kriterien diagnostiziert in jeweils 3 Fällen. Bei den verbleibenden 2 Patienten (3,1% des Gesamtkollektivs) konnte nur unter Berücksichtigung des Ultraschallbefundes der femoropoplitealen Arterien die Diagnose einer RZA gestellt werden. Bei einem dieser Patienten bestand eine symptomatische PAVK infolge RZA-bedingter, multisegmentaler Lumenobliteration (AFS, AP und Unterschenkelarterien beidseits; Patient 5 in Tabelle 12), im anderen Fall wurde sonographisch eine nicht stenosierende Wandverdickung der femoropoplitealen Arterien und korrespondierend in der 18-FDG-PET-Untersuchung eine Inflammation der Beinarterien bei einem Patienten mit Fieber unklarer Genese diagnostiziert.

Bei 3 Patienten mit histologisch gesicherter AT, die mindestens 3 ACR-Diagnosekriterien erfüllten, waren hämodynamisch relevante Stenosen/Verschlüsse der Beinarterien infolge einer Arteriosklerose zu diagnostizieren. In 2 Fällen handelte es sich um chronische, kurzstreckige und einseitige AFS-Verschlüsse, gekennzeichnet durch lokale Kalzifikation mit partieller Schallauslöschung und eine gut kompensierte Hämodynamik (langjährig stabile Wadenclaudicatio in einem Fall, Beschwerdefreiheit im anderen Fall). In einem dritten Fall kamen bei Angabe einer langjährig bestehenden beidseitigen Ober- und Unterschenkelclaudicatio schwere kalzifizierende arteriosklerotische Veränderungen der Becken- und Beinarterien mit multiplen Stenosen zur Darstellung. Bei keinem dieser Patienten ließen sich mittels FDS extrakranielle Manifestationen der RZA, und dabei insbesondere keine Hinweise für das Vorliegen einer FP-RZA, erheben.

4.3. Vergleich von Riesenzellarteriitis-Patienten mit und ohne Beteiligung der femoropoplitealen Arterien

Der Vergleich zwischen den Patientengruppen mit und ohne Beteiligung der femoropoplitealen Arterien ist in Tabelle 5 wiedergegeben. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter und Geschlechtsverteilung der Patienten. Weiterhin waren sowohl das kardiovaskuläre Risikoprofil als auch die Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen in der Eigenanamnese in beiden Gruppen ähnlich ausgeprägt. Verglichen mit Patienten ohne FP-RZA war die Diagnosestellung in der FP-RZA-Gruppe im Mittel um 7,4 Wochen verzögert, wenngleich dieser Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte. Keine Unterschiede zeigten sich im Hinblick auf das

Vorliegen von Armclaudicatio, PMR und B-Symptomen. Auch die Ausprägung der humoralen Inflammation (CRP und BKS) unterschied sich nicht in beiden Gruppen. Wenngleich Symptome des kranialen Befalls bei Patienten mit FP-RZA signifikant seltener auftraten, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich einer resultierenden Visusbeeinträchtigung. Ohne statistische Signifikanz zu erreichen, zeigte sich jeweils ein Trend für eine häufigere Beteiligung weiterer extrakranieller Arterien (Karotiden, proximale Armarterien) sowie das seltenere Vorliegen eines Halo-Phänomens der ATS. Patienten mit FP-RZA wurden signifikant seltener einer Biopsie der ATS unterzogen. Ferner waren positive Biopsiebefunde wie auch die Erfüllung von mindestens 3 ACR-Kriterien signifikant seltener bei Vorliegen einer FP-RZA anzutreffen. Patienten in der FP-RZA-Gruppe hatten signifikant niedrigere systolische Knöchelarteriendrucke und ABI-Werte.

4.4. Das „beaded-tube“-Phänomen in der Diagnostik der Riesenzellerarteriitis der femoropoplitealen Arterien

Das sogenannte beaded-tube-Phänomen in Form perlschnurartig im Bereich der innersten, lumennahen Gefäßwandschicht angeordneter, echodichter Einlagerungen bei bestehender vaskulitischer Wandverdickung (siehe Abbildung 6) war bei insgesamt 19 von 29 Patienten mit FP-RZA (65,5%; entsprechend 29.2% der Studienpopulation) nachzuweisen.

Der Befund war seltener bei nicht stenosierender FP-RZA und ebenfalls weniger häufig bei multisegmentalem Befall anzutreffen, statistisch aber jeweils ohne signifikanten Unterschied. In Fällen mit Nachweis dieses sonomorphologischen Befundes war signifikant seltener eine Beteiligung auch der Armarterien zu beobachten, ferner war die BKS-Beschleunigung signifikant stärker ausgeprägt. Unterschiede bezüglich CRP (höher in der beaded-tube-Gruppe) und weiterer duplexsonographischer Befunde (in der beaded-tube-Gruppe häufiger Halo der ATS, jedoch seltener Mitbeteiligung der Karotiden) erreichten keine statistische Signifikanz. Sowohl die Zeitdauer zwischen Einsetzen der klinischen Symptomatik und Diagnosestellung der RZA als auch die zeitliche Verzögerung zwischen Diagnosestellung und Durchführung der FDS-Untersuchung der femoropoplitealen Arterien waren in der Gruppe mit Nachweis des beaded-tube-Phänomens im Trend kürzer. Beide Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Vorhandenseins verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren. Tabelle 6 gibt den Vergleich beider Gruppen bezüglich der genannten Parameter wieder.

Tabelle 5: Vergleich klinischer, labordiagnostischer und sonographischer Variablen von Patienten mit und ohne femoropopliteale Beteiligung bei RZA

Variable	FP-RZA n = 29	Non-FP-RZA n = 36	Signifikanz (p-Wert)	
Mittleres Alter, MW ± SD, Jahre	67,2 ± 7,8	68,6 ± 8,6	0,59	
Weibliches Geschlecht, %	82,8	72,2	0,38	
Arterielle Hypertonie, %	58,6	69,4	0,44	
Diabetes mellitus, %	10,3	11,1	1,00	
Ex-Nikotinabusus, %	37,9	38,9	1,00	
Dyslipidämie, %	20,7	27,8	0,57	
Symptome AT, %	62,1	86,1	0,04	
Visusbeeinträchtigung, %	27,6	44,4	0,20	
Armclaudicatio, %	20,7	19,4	1,00	
PMR, %	44,8	36,1	0,61	
Konstitutionelle Symptome, %	62,1	58,3	0,80	
Knöchelarteriendrucke, MW ± SD, mmHg	118 ± 49	152 ± 30	< 0,01	
ABI, MW ± SD	0,90 ± 0,40	1,11 ± 0,19	0,03	
BKS, MW ± SD, mm/hour ¹	76,9 ± 35,0	76,5 ± 35,2	0,81	
CRP, MW ± SD, mg/dl ²	7,7 ± 6,4	7,7 ± 6,4	0,95	
Leukozyten, MW ± SD, G/l ⁴	10,5 ± 2,5	9,5 ± 2,5	0,15	
Hämoglobin, MW ± SD, g/dl ³	Frauen	11,7 ± 1,4	11,7 ± 1,5	0,72
	Männer	11,7 ± 1,8	13,8 ± 1,5	0,01
Thrombozyten MW ± SD, G/l ⁵	452,0 ± 132,6	392,7 ± 108,1	0,08	
Halo ATS, %	35,7	61,1	0,08	
Temporalarterienbiopsie erfolgt, %	37,9	66,7	0,03	
Temporalarterienbiopsie positiv, %	17,2	47,2	0,02	
> 3 ACR-Kriterien erfüllt, %	51,7	80,6	0,02	
Beteiligung Karotiden, %	42,9	19,4	0,06	
Beteiligung Armarterien, %	71,4	50,0	0,12	
Zeit bis Diagnose, MW ± SD, Wochen	20,2 ± 20,7	12,8 ± 13,3	0,18	

¹Referenzbereich < 20 mm/h; ²Referenzbereich < 0,5 mg/dl; ³Referenzbereich

12,0 – 16,0 g/dl (Frauen) bzw. 14,0 – 18,0g/dl (Männer); ⁴Referenzbereich: 4,0 – 11,0 G/l;

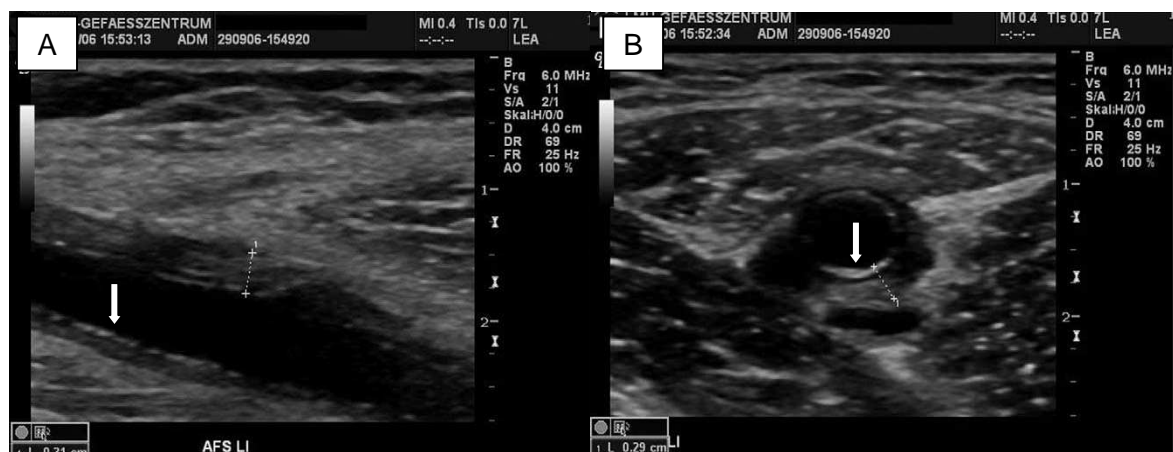
⁵Referenzbereich: 150 – 440 G/l.

Tabelle 6) Vergleich von 29 Patienten mit FP-RZA bezüglich des Unterscheidungskriteriums „beaded tube“-Phänomen.

Variable	FP-RZA mit „beaded tube“ n = 19	FP-RZA ohne „beaded tube“ n = 10	Signifikanz (p-Wert)
Mittleres Alter, MW ± SD, Jahre	66,6 ± 8,6	68,5 ± 6,2	0,37
Weibliches Geschlecht, %	89,5	70,0	0,31
Arterielle Hypertonie, %	52,6	70,0	0,35
Diabetes mellitus, %	10,5	10,0	1,00
Ex-Nikotinabusus, %	36,8	40,0	1,00
Dyslipidämie, %	21,1	20,0	1,00
BKS, MW ± SD, mm/h ¹	87,2 ± 26,5	57,2 ± 41,9	< 0,05
CRP, MW ± SD, mg/dl ²	8,5 ± 6,7	6,3 ± 5,8	0,30
Halo ATS, %	42,1	22,2	0,42
Beteiligung Karotiden, %	36,8	55,6	0,43
Beteiligung Arterien, %	57,9	100,0	< 0,05
FP-RZA mit Lumenobstruktion, %	31,6	70,0	0,06
FP-RZA multisegmental, %	57,9	80,0	0,41
Zeit von Symptombeginn bis Diagnosestellung, MW ± SD, Wochen	16,0 + 17,2	28,2 + 25,1	0,198

¹Referenzbereich < 20 mm/h; ²Referenzbereich < 0,5 mg/dl.

Abbildung 6: Farbduplexsonographie der AFS mit beaded-tube-Phänomen



56jährige Patientin mit seit 3 Monaten bestehendem Fieber unklarer Genese.

Farbduplexsonographischer Längsschnitt (A) und Querschnitt (B) der AFS mit Abbildung einer nicht stenosierenden, echoarmen Wandverdickung sowie lumennah echodichter Einlagerungen (beaded tube-Phänomen, siehe Pfeile).

4.5. Klinisches Erscheinungsbild der zur Riesenzellarteriitis assoziierten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der Beine

Die bei 13 von 29 Patienten (44,8%) mit FP-RZA resultierenden Stenosen bzw. Verschlüssen der femoropoplitealen Arterien führten in allen Fällen zu einer symptomatischen Beinischämie (siehe Tabelle 7). Betroffen waren 22 von 58 Extremitäten (37,9%). Neun Patienten berichteten über eine Claudicatio der Waden und zum Teil der Füße, wohingegen bei 4 Patienten Symptome der kritischen Extremitätenischämie (Ruheschmerzen, Fußulzera in 2 Fällen) vorlagen. Die Symptome der Beinischämie waren gekennzeichnet durch eine rapide Progredienz im zeitlichen Verlauf. So betrug die mittlere Zeit zwischen Symptombeginn und Auftreten ischämischer Ruheschmerzen bei den 4 Patienten mit kritischer Beinischämie 20,3 Wochen (15 bis 28 Wochen). Bei den 2 oben genannten Patienten mit unilateraler spontaner Dissektion von AFS und AP war dabei eine akute Verschlechterung einer vorbestehenden Claudicatio intermittens hin zu ischämischen Ruheschmerzen zu beobachten.

9 der 13 Patienten (69,2%) mit signifikanten Stenosen oder Verschlüssen der femoropoplitealen Strombahn berichteten über bilaterale Beschwerden. Das zusätzliche Symptom der Fußclaudication fand sich bei den 4 Patienten, bei denen zusätzlich zu femoropoplitealen Obstruktionen RZA-assoziierte Stenosen/Okklusionen der Cruralarterien vorlagen (s.o.). Bei 9 von 13 Patienten war die symptomatische PAVK der unteren Extremitäten das klinisch vorrangige und letztendlich zur Diagnosestellung führende Symptom, wenngleich die symptomatische Beinischämie als isolierte klinische Manifestation nur in einem Fall (Patient 5 in Tabelle 7) zu beobachten war. Begleitend lagen kraniale Symptome bei 10 von 13 Patienten (76,9%), Beschwerden im Sinne einer PMR bei 6 von 13 Patienten (46,2%), sowie konstitutionelle Symptome bei 7 von 13 Patienten (53,8%) vor. Drei Patienten (23,0%) berichteten gleichzeitig über eine Armclaudicatio.

Bei 2 Patienten mit FP-RZA und kritischer Extremitätenischämie waren ischämische Schlaganfälle zu verzeichnen. In einem Fall handelte es sich um einen Hirnstamminfarkt bei bilateralem vaskulitischem Verschluss der Vertebralarterien, im anderen Fall zeigte sich eine linkshemispherielle zerebrale Ischämie ohne Hinweise für eine Beteiligung der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien. Bei beiden Patienten trat die neurologische Symptomatik nach Entwicklung der kritischen Extremitätenischämie auf. Eine kardioembolische Genese wurde jeweils ausgeschlossen.

Tab. 7: Klinische Charakteristika von 13 Patienten mit symptomatischer Beinischämie und Lokalisation der zugrunde liegenden vaskulitischen Stenosen bzw. Verschlüsse.

Pat.	Alter, Geschlecht	KAD (mmHg)	ABI	Klinische Charakteristika								Stenosen/Verschlüsse				
				WC	FC	CLI	AT	IS	AC	PMR	KOS	AFS	APF	AP	CA	
1	69,m	25/40	0,2/0,3	++		++	+	+				+	S/S	O/-	-/-	nu.
2	69,f	95/120	0,7/0,9	+			+				+	+	-/-	-/-	S/-	nu.
3	60,f	160/105	0,95/0,6	++	++						+	+	-/-	-/-	S/S	S/S
4	64,f	65/65	0,4/0,4	++	+		+				+	+	S/S	-/-	-/-	-/O
5	67,m	30/30	0,2/0,2	++	++	++							S/O	-/-	S/O	O/-
6	73,m	40/105	0,25/0,65	++		+	+	+					S/S	S/S	O/-	nu.
7	69,f	180/90	1,9/0,85	++								+	S/O	-/-	-/O	nu.
8	69,f	130/90	1,6/1,05	+			+			++	+		-/-	-/-	-/S	nu.
9	65,f	110/115	0,7/0,8	++	++		+				+	+	-/-	S/S	-/-	S/S
10	62,f	90/125	0,6/0,85	++			+						S/S	-/-	-/-	nu.
11	57/f	85/100	0,5/0,6	++			+				+		O/O	-/-	-/-	nu.
12	67,f	140/100	2,35/1,65	+		+	+			++		+	-/O	-/-	-/O	nu.
13	79,f	130/160	1,6/2,0	+			+			++			S/-	-/-	-/-	nu.

KAD = Knöchelarteriendrucke; WC = Wadenclaudicatio; FC = Fußclaudicatio; CLI = kritische Beinischämie; IS = Ischämischer Schlaganfall;

KOS = Konstitutionelle Symptomatik; CA = crurale Arterien

+ Symptom vorhanden (unilaterale Extremitätensymptome); ++ bilaterale Extremitätensymptome.

S = Stenose, **O** = Okklusion (rechtes/linkes Bein); nu. = nicht untersucht.

4.6. Knöchel-Arm-Index in der Diagnostik der PAVK bei Riesenzellerarteriitis

Der ABI des Studienkollektivs betrug im Mittel $1,02 (\pm 0,32)$, die mittleren Knöchelarteriendrucke lagen bei 137 ± 43 . Mittlere Knöchelarteriendrucke und ABI-Werte der Patienten mit FP-RZA waren jeweils signifikant niedriger als die der Patienten ohne FP-RZA (siehe Tabelle 5). An 19 von 130 Beinen (14,6%) von insgesamt 12 von 65 Patienten (18,5%) wurden pathologische ABI-Werte von $< 0,9$ gemessen (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Kategorien des ABI bei 65 Patienten mit FP-RZA bzw. 16 Patienten mit symptomatischer PAVK innerhalb der Studienpopulation.

	ABI < 0,9		ABI 0,9 – 1,3		ABI > 1,3	
	Pat.	Extr.	Pat.	Extr.	Pat.	Extr.
Gesamt, n = 65 (130)	12 (18,5%)	19 (14,6%)	39 (60,0)	88 (67,7)	14 (21,5)	23 (17,7)
Symptomatische PAVK, n = 16 (26)	12 (75%)	19 (73,1%)	1 (6,3%)	2 (7,7%)	3 (18,8%)	5 (19,2%)

Die ABI-Werte der Patienten mit FP-RZA-assoziiertes symptomatischer Beinischämie sind in Tabelle 7 aufgeführt. Dabei zeigten sich bei 10 von 13 Patienten (76,9%) bzw. 17 von 22 symptomatischen Extremitäten (77,2%) pathologische ABI-Werte von $< 0,9$. Bei 2 von 3 Patienten mit arteriosklerotischen Gefäßobstruktionen (jeweils unilateraler kurzstreckiger Verschluss der AFS, s.o.) wurden ebenfalls ABI-Werte von $< 0,9$ am betroffenen Bein gemessen. Demgegenüber waren bei insgesamt 4 von 16 Patienten (25%) mit symptomatischer PAVK (7 von 26 Extremitäten, 26,9%) ABI-Werte von $> 0,9$ messbar. In 3 Fällen bestanden relevante Stenosen oder Verschlüsse der Arterien mit erniedrigten systolischen Arteriendrucken, bei einem Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus lag eine Mediasklerose vor. Unter Berücksichtigung der absoluten Knöchelarteriendrucke und Nutzung der segmentalen Oszillographie konnte jeweils die Diagnose einer relevanten arteriellen Durchblutungsstörung der unteren Extremitäten gestellt werden. ABI-Werte von $> 1,3$ wurden an 23 von 130 Beinen (17,7%) von 14 Patienten (21,5% des Gesamtkollektivs gemessen (siehe Tabelle 8). Dabei lagen relevante Stenosen/Verschlüsse der postvertebralen armversorgenden Arterien bei 12 von 14 Patienten (85,7%) vor, während die ABI-Erhöhung bei den verbleibenden 2 Patienten (14,3%, davon oben genannter Patient mit Diabetes mellitus und zur Arteriosklerose assoziiertes PAVK vom Mehretagentyp) auf eine Mediasklerose der Knöchelarterien zurückzuführen war.

5. DISKUSSION

Die vorliegende Studie ist die erste systematische Untersuchung zur Beteiligung der femoropoplitealen Strohmbahn bei RZA unter Einsatz der FDS. Analysiert werden klinische und farbduplexsonographische Befunde von Patienten mit und ohne Beteiligung der femoropoplitealen Arterien. Das bisher in der Originalliteratur nicht erwähnte beaded-tube-Phänomen als häufiger sonographischer Befund bei der FP-RZA wird ebenso diskutiert wie der Stellenwert des ABI in der Diagnostik der hämodynamischen relevanten PAVK in dieser speziellen Population. Zudem wird das mit 13 Patienten bislang zweitgrößte Kollektiv von Patienten mit zur RZA assoziierter symptomatischer PAVK der Beine beschrieben [Kermani et al. 2008].

5.1. Patientencharakteristika

Eine typische kraniale Symptomatik war nur bei etwa 3/4 der eingeschlossenen Patienten zu erfragen und stand nur bei etwa jedem 2. Patienten klinisch im Vordergrund, im Gegensatz zu 86,4% einer Serie von 240 Patienten mit histologisch gesicherter AT [Gonzalez-Gay et al. 2005]. Demgegenüber waren extrakraniale ischämische Symptome in Form von Arm- oder Beinclaudicatio (insgesamt 36,9%) zum Vorstellungszeitpunkt außergewöhnlich häufig vorhanden, verglichen mit 14% der Patienten der üblicherweise in diesem Zusammenhang zitierten älteren Studie zur Häufigkeit der klinisch manifesten Großgefäßbeteiligung [Klein et al. 1975; Bongartz und Matteson 2006; Salvarani et al. 2008]. Die Häufigkeit konstitutioneller Beschwerden (60%) und polymyalgietyperischer Symptome (40%) waren hingegen vergleichbar mit den Raten, die bei Patienten mit AT beobachtet worden sind [Gonzalez-Gay et al. 2005; Salvarani et al. 2008]. In Übereinstimmung zur Literatur war auch in der vorliegenden Untersuchung ein überwiegender Frauenanteil mit einem Verhältnis von 3:1 gegenüber dem männlichen Geschlecht zu beobachten. Bei einem in der Literatur angegebenen Erkrankungsgipfel im 7. und 8. Lebensjahrzehnt zeigte sich in dieser Studie ein mittleres Patientenalter von 68,0 Jahren [Salvarani et al. 2008]. Im Vergleich zu anderen Kohorten (Durchschnittsalter 70,0 bis 75,6 Jahre), welche Angaben zur klinischen Häufigkeit extrakranieller Symptome machen, zeigte sich ein niedrigeres mittleres Patientenalter [Schmidt et al. 2002,2008; Nueninghoff et al. 2003; Gonzalez-Gay et al. 2005].

Die aufgeführten Besonderheiten des Patientenkollektivs sind vermutlich in erster Linie bedingt durch einen außergewöhnlich hohen Anteil von Patienten mit G-RZA (70,7%), die nach bisherigen Kenntnisstand ein signifikant und im Mittel um 6 Jahre niedrigeres Durchschnittsalter bei Diagnosestellung aufweisen und häufig ein von der klassischen AT abweichendes klinisches Bild bieten [Brack et al. 1999; Schmidt et al. 2008]. Erklärbar sind

diese Kohortencharakteristika zum einen über die Rekrutierung eines hohen Anteils der Studienteilnehmer über die Angiologische Abteilung, oftmals nach Zuweisung zur Abklärung einer unklaren Durchblutungsstörung der Extremitäten. Andererseits beinhaltet das Studienkollektiv einen erheblichen Anteil von Patienten mit systemischen inflammatorischen Symptomen (PMR, B-Symptome), aber ohne kraniale Symptome oder extrakraniale ischämische Beschwerden. Diese Merkmale sind von besonderer Bedeutung in der Interpretation der Ergebnisse zur Häufigkeit der Beteiligung der femoropoplitealen Arterien (siehe Kapitel 5.2). Diese Besonderheiten führen jedoch auch dazu, dass fast ein Drittel (30,8%) der Patienten nicht die bislang gängigen Einschlusskriterien für klinische Studien (positive Temporalisbiopsie und oder ≥ 3 ACR-Kriterien) zur RZA bzw. AT erfüllte. Die Diagnosestellung erfolgte in diesen Fällen in Zusammenschau von klinischem Bild, Laborbefunden und dem typischen duplexsonographischen Befund einer konzentrischen, hypoechogenen Wandverdickung kranialer und/oder extrakranialer Arterien. In der Diagnostik der G-RZA ist in der Regel der Einsatz bildgebender Verfahren erforderlich, von diesen stellt die FDS die Methode der Wahl dar [Bongartz und Matteson 2006; Tatò und Hoffmann 2008].

Es ist in diesem Zusammenhang anzumerken, dass in der Vergangenheit Patienten mit G-RZA bei negativem Ergebnis der Temporalisbiopsie bzw. Erfüllung von < 3 ACR-Kriterien oftmals nicht in Studien berücksichtigt wurden. In einer bedeutenden Studie zur G-RZA der Armarterien wurde, die verschiedenen Ausprägungsmuster der Erkrankung berücksichtigend, erstmalig die Klassifikation einer AT nach herkömmlichen Kriterien nicht für die Diagnose der RZA vorausgesetzt [Brack et al. 1999]. Angesichts der zunehmenden Evidenz für die systemische vaskuläre Beteiligung bei RZA sind weitere Studien, insbesondere zur Evaluation der medikamentösen Therapie bei Patienten mit G-RZA unter Einschluss bildgebender Modalitäten erforderlich [Tatò und Hoffmann 2008].

5.2. Farbduplexsonographische Befunde der femoropoplitealen Arterien

Die wesentliche Folge der Inflammation im Bereich der aortalen Äste ist die Ausbildung der myointimalen Hyperplasie [Weyand und Goronzy 2003]. Diese lässt sich sonographisch als echoarme und typischerweise konzentrische Wandverdickung darstellen [Blockmans et al. 2009]. Beschrieben wurde dieser Befund initial im Bereich der ATS, später auch an den proximalen armversorgenden Arterien [Schmidt et al. 1995, 2002, 2008]. In einer weiteren Untersuchung ließ sich bei 10 von 30 untersuchten RZA-Patienten eine echoarme Wandverdickung auch im Bereich der Aorta abdominalis nachweisen [Agard et al. 2007]. Schmidt et al. berichteten 2002 zudem über eine echoarme Wandverdickung der AP bei

einem RZA-Patienten mit Wadenclaudicatio. An 4 Patienten des hier vorgestellten Kollektivs wurde 2006 erstmalig detailliert das sonographische Erscheinungsbild der RZA der Ober- und Unterschenkelarterien beschrieben, gekennzeichnet durch segmentale, längerstreckige, konzentrische Wandverdickungen geringer oder mittlerer Echogenität [Tatò und Hoffmann 2008].

Dieses sonographische Kriterium zugrunde gelegt, wurde nun in der vorliegenden Untersuchung bei nahezu der Hälfte der untersuchten Patienten (44,6%) eine Beteiligung der femoropoplitealen Achse detektiert. Der erhobene Befund bestätigt die Vermutung einer häufigen Beteiligung der Beinarterien bei RZA und gibt einen weiteren Hinweis auf die systemische vaskuläre Inflammation bei diesem Krankheitsbild. Bereits Ergebnisse einer histopathologischen Studie (18% der Präparate mit Nachweis einer RZA von den Beinarterien stammend) sowie einer Untersuchung unter Einsatz der 18-FDG-PET (Mehrbelegung im Bereich der Beinarterien in 64% der Fälle) ließen eine häufige Beteiligung der Beinarterien bei RZA vermuten [Lie 1995; Blockmans et al. 2000].

Mitverantwortlich für die unerwartet hohe Frequenz der FP-RZA in der Studienpopulation ist vermutlich zum Teil das bereits im Kapitel 5.1. diskutierte selektierte Krankengut, mit einem hohen Anteil von zur Abklärung einer Durchblutungsstörung der Extremitäten bzw. einer unklaren Inflammation zugewiesenen Patienten. Dass, bedingt durch die retrospektive Identifizierung der infrage kommenden Patienten, 11 von 76 Patienten mit RZA nicht eingeschlossen werden konnten, stellt in diesem Kontext eine wesentliche Limitation der Studie dar. Es kann gemutmaßt werden, dass bei nicht untersuchten Patienten, bezüglich ischämischer Symptome der Beine jeweils beschwerdefrei, seltener eine FP-RZA vorgelegen haben könnte. In der Konsequenz könnte es zu einer Überschätzung der Häufigkeit der Beteiligung der femoropoplitealen Arterien gekommen sein. Umgekehrt könnte die bei einem Teil des Patientenkollektivs vorhandene Verzögerung zwischen Diagnosestellung und Durchführung der angiologischen Diagnostik eine Unterschätzung der tatsächlichen Frequenz der Beinarterienbeteiligung zuzufolge gehabt haben. Wenngleich über den Verlauf vaskulitischer Wandveränderungen der Beinarterien unter Kortikosteroidtherapie keine Erkenntnisse vorliegen, wies eine jüngere duplexsonographische Studie eine Regression der G-RZA der Armarterien bei mehr als 80% der Patienten in einem mittleren Zeitraum von 39 (\pm 22) Monaten nach Therapiebeginn nach. Bei 30% der Patienten war sogar eine komplette Remission der duplexsonographisch fassbaren Wandverdickung zu beobachten [Schmidt et al. 2008]. Ein Rückgang entzündlicher Wandveränderungen während einer Steroidtherapie ist auch von den oberflächlichen Temporalarterien bekannt [Schmidt et al. 1995]. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass evtl. zum Zeitpunkt der

Diagnosestellung vorhandene Veränderungen einer FP-RZA aufgrund der zeitlichen Verzögerung duplexsonographisch nicht mehr darstellbar waren (falsch negative Befunde). Es ist ferner möglich, dass präexistente arteriosklerotische Veränderungen die Sensitivität der FDS in der Detektion der FP-RZA einschränken können [Tatò und Hoffmann 2006, 2008]. Bei 3 Patienten der Studie mit stenosierender Arteriosklerose der Beinarterien konnten keine zuverlässigen Aussagen bezüglich des gleichzeitigen Vorliegens einer FP-RZA im betroffenen arteriellen Segment gemacht werden. Gegenüber den nur selten von arteriosklerotischen Veränderungen betroffenen Arterien ist die Aussagekraft der FDS im Bereich der femoropoplitealen Arterien somit möglicherweise reduziert.

Das Verteilungsmuster der FP-RZA innerhalb der einzelnen arteriellen Segmente ist entscheidend geprägt durch eine Prädominanz von Veränderungen der Arterien distal der Femoralisbifurkation. Während die AFS bei beinahe allen Patienten (93,1%) beteiligt war, wiesen noch mehr als 2/3 (69,0%) der Patienten vaskulitistypische Veränderungen der AP auf. Die APF ist deutlich seltener und in der vorliegenden Arbeit bei etwa bei jedem 5. Patienten beteiligt, wenn auch berücksichtigt werden muss, dass sich die FDS-Untersuchung auf den Hauptstamm des Gefäßes beschränkte und evtl. distale Veränderungen möglicherweise unentdeckt blieben. Auch aus den bisher verfügbaren Fallserien zur RZA der Beinarterien geht hervor, dass die femoropoplitealen Arterien wesentlich häufiger betroffen sind als die iliakale Strohmbahn [Le Hello et al. 2001; Kermani et al. 2008]. Die Beteiligung der cruralen Strombahn ist vermutlich wie die FP-RZA bislang in ihrer Häufigkeit unterschätzt. Systematische Untersuchungen der Iliakal- und Cruralarterien bei RZA, beispielsweise unter Einsatz der FDS, existieren jedoch bislang nicht. Da wir nur bei klinisch suggestiver Symptomatik die Unterschenkelarterien untersucht haben (typische, konzentrische Wandverdickung in 4 Fällen, siehe unten), können hier keine Angaben zur tatsächlichen Häufigkeit RZA dieser Gefäßregion gemacht werden.

Ein wegweisendes Charakteristikum der RZA, zu finden in allen Abschnitten der femoropoplitealen Strombahn, ist der beidseitige Befall. Mittels FDS ließen sich bilaterale vaskulitistypische Veränderungen bei 96,6% der Patienten mit FP-RZA darstellen. Diese Symmetrie des Befallsmusters ist Ausdruck des systemischen entzündlichen Prozesses und bei der RZA aus anderen Gefäßterritorien bekannt. So fanden sich in sonographischen Untersuchungen der ATS sowie der postvertebralen Arterien bilaterale Veränderungen in 77% bzw. 79% der Fälle [Schmidt et al. 1997, 2008]. Positronenemissionstomographische Befunde zeigen bei G-RZA ebenfalls regelhaft eine bilaterale Inflammation der beteiligten paarig angelegten Arterien [Blockmans et al. 2006]. Der bilaterale Befall der Vertebralarterien mit konsekutivem Verschluss wurde wiederholt im Zusammenhang mit Hirnstamminfarkten

bei RZA-Patienten beschrieben [Ruegg et al. 2003]. Auch die limitierten Daten zur stenosierenden RZA der Beinarterien weisen die Bilateralität des Befalls als typisches Merkmal dieser Erkrankung aus. In Übereinstimmung mit verschiedenen Fallberichten waren bilaterale Veränderungen bei jedem der 8 Patienten in der Fallserie von Le Hello und Mitarbeitern bzw. bei 38 von 47 beteiligten Gefäßsegmenten in der bislang nur als Kongressbeitrag vorgestellten Serie von Kermani und Mitarbeitern anzutreffen [Le Hello et al. 2001; Kermani et al. 2008]. Ein bestehender klinischer Verdacht auf das Vorliegen einer FP-RZA wird neben der typischen Gefäßwandmorphologie durch den Nachweis der Bilateralität wesentlich gestützt.

Bekannt aus den Berichten zur symptomatischen PAVK infolge FP-RZA (zum Beispiel 7/8 Patienten in der Fallserie von Le Hello und Mitarbeitern), war eine multisegmentale Beteiligung bei beinahe 2/3 (64,5%) der Patienten der vorliegenden Untersuchung anzutreffen [Le Hello et al. 2001]. Möglicherweise ist die häufige Mehrsegmentbeteiligung durch Einschränkung der Kollateralisationsmöglichkeiten zumindest mit ursächlich für die oftmals rapid progrediente Symptomatik bis hin zur kritischen Extremitätenischämie bei stenosierender FP-RZA (siehe auch Kapitel 5.5.). Hier ergibt sich ein wesentlicher Unterschied zur RZA der Armarterien, welche in der Regel eine relativ lokalisierte myointimale Hyperplasie der distalen A. subclavia und der A. axillaris hervorruft. Im Gegensatz zu den unteren Extremitäten ist so auch die Entwicklung einer kritischen Armischämie infolge RZA der armversorgenden Arterien extrem ungewöhnlich, da in der Regel eine ausreichende Kollateralisierung gewährleistet bleibt [Brack et al. 1999; Schmidt et al. 2008].

Mithilfe verschiedener bildgebender Verfahren wurde in der Vergangenheit wiederholt der Nachweis stenosierender bzw. okkludierender Veränderungen der Beinarterien bei Patienten mit RZA und symptomatischer Beinischämie erbracht. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden vaskulitische Stenose- bzw. Verschlussprozesse der Beinarterien bei 13 von 65 Patienten (20,0%) nachgewiesen, die ohne Ausnahme auch in einer hämodynamisch relevanten und klinisch manifesten PAVK der betroffenen Extremitäten resultierten (s. Kap. 5.5.). Während im Bereich von AFS und AP zum Teil singuläre Stenosen auftraten, waren relevante Stenosen/Okklusionen der APF stets im Rahmen einer mehrsegmental-obstruierenden FP-RZA anzutreffen, möglicherweise als Ausdruck eines fortgeschrittenen entzündlichen Prozesses. Dass die vaskulitissassoziierten Wandverdickungen der AFC nie zu relevanten Lumeneinengungen führten, ist möglicherweise auf den größeren Arterien Durchmesser im Vergleich zu den weiter distal gelegenen Gefäßabschnitten zurückzuführen. Ähnlich wie im Bereich der Iliakalarterien waren Lumenobstruktionen der

AFC in den bisher publizierten Fallserien nur selten anzutreffen (< 15% der Fälle) [Le Hello et al. 2001; Kermani et al. 2008]. Jedoch fanden sich bei immerhin 4 von 13 symptomatischen Patienten (30,1%) dieser Untersuchung Stenosen/Verschlüsse der Unterschenkelarterien, wie in der Vergangenheit auch wiederholt in Fallberichten beschrieben [Le Hello et al. 2001; Kermani et al. 2008] Neben der typischen konzentrischen Wandverdickung in der FDS konnte der Nachweis der Gefäßwandinflammation dieser Gefäßregion in zwei Fallberichten mittels kontrastgestützter MRT erfolgen [Bley et al. 2005; Tatò und Hoffmann 2006].

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung kann durch den Einsatz der FDS der femoropoplitealen Arterien eine Verbesserung der diagnostischen Ausbeute bei Patienten mit vermuteter RZA erreicht werden. Bei fast jedem fünften Patienten (17,4%) mit G-RZA stellte die femoropopliteale Beteiligung die einzige extrakranielle Manifestation dar. Insbesondere bei Patienten mit vom Bild der klassischen AT abweichenden Symptomatik, etwa systemischer Inflammation unklarer Genese, oder auch bei negativem Ergebnis der Temporalarterienbiopsie kann durch Detektion asymptomatischer Wandverdickungen möglicherweise ein Beitrag zur Diagnosestellung geleistet werden. Weiterhin kann anhand des sonographischen Bildes bei symptomatischer PAVK und bestehender RZA eine Unterscheidung zwischen vaskulitisbedingter Stenosierung der Beinarterien und arteriosklerotischen Veränderungen getroffen werden. In beiden aufgeführten Situationen resultieren therapeutische Konsequenzen. Im ersten Fall mit Beginn einer Kortikosteroidtherapie bei RZA-Diagnose, in der zweiten Konstellation mit weitestgehender Vermeidung endovaskulärer Eingriffe im Falle einer vaskulitisassoziierten PAVK [Tatò und Hoffmann 2008]. Inwiefern eine sonographisch detektierbare Beteiligung der Extremitätenarterien eine prognostische Bedeutung, z.B. im Hinblick auf die Rezidivraten unter Therapie hat, könnte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Gemäß dem klinischen Eindruck besteht die Vermutung, dass die G-RZA im Vergleich zur AT mit einem höheren Steroidbedarf sowie einer häufigeren Notwendigkeit des Einsatzes von Immunsuppressiva einhergeht [Tatò und Hoffmann 2008]. Vor einem solchen Hintergrund könnte die FDS der femoropoplitealen Arterien zusätzliche Relevanz gewinnen.

5.3. Vergleich von Riesenzellarteriitis-Patienten mit und ohne Beteiligung der femoropoplitealen Arterien

Während sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf eine systemische Inflammation (B-Symptomatik, PMR, humorale Entzündungskonstellation) ergaben, hatten Patienten mit FP-RZA signifikant seltener klinische Zeichen der kranialen RZA und weniger

häufig positive Befunde der Temporalarterienbiopsie. Es besteht die Gefahr, dass Patienten mit FP-RZA und ggf. resultierender PAVK nicht adäquat diagnostiziert werden, wenn nur kraniale Symptomatik und die Kriterien des ACR für die Diagnose der AT berücksichtigt werden, die in dieser Untersuchung nur jeder zweite Patient mit FP-RZA diese Kriterien erfüllte. Es ist anzunehmen, dass hier zumindest zum Teil die Begründung für die in der Vergangenheit oftmals beobachteten fatalen Verläufe mit Diagnoseverzögerung bis hin zur kritischen Extremitätenischämie und Majoramputation zu finden ist [Lie und Tokugawa 1995; Dupuy et al. 1997; Garcia Vazquez et al. 1999; Le Hello et al. 2001; Tatò und Hoffmann 2006]. Das seltenere Vorliegen des klassischen, in den ACR-Diagnosekriterien berücksichtigten klinischen Erscheinungsbildes im Sinne einer AT ist auch bekannt aus zwei wegweisenden Untersuchungen zur Beteiligung der Arterien bei RZA [Brack et al. 1999; Schmidt et al. 2008]. Jedoch wurden in der hier vorliegenden Arbeit in der Gruppe der FP-RZA-Patienten weitere Charakteristika der beiden genannten Studien nicht gefunden, nämlich eine stärker ausgeprägte systemische Entzündungsreaktion, ein deutlich niedrigeres Durchschnittsalter bei Diagnosestellung sowie ein höherer Frauenanteil. Zurückzuführen ist dies möglicherweise darauf, dass Patienten in beiden der hier verglichenen Gruppen anteilig weitere extrakranielle Manifestationen der RZA (Beteiligung der supraaortalen Arterien) aufwiesen.

Erwartungsgemäß hatten Patienten mit FP-RZA signifikant niedrigere mittlere Knöchelarteriendrucke und ABI-Werte, hervorgerufen durch Stenosen und Verschlüsse der Beinarterien bei 13 von 29 Patienten (44,8%). Dass sich keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne FP-RZA im Hinblick auf klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren ergaben unterstützt die Interpretation des sonographischen Befundes der echoarmen, konzentrischen Wandverdickung als Ausdruck einer Arterienbeteiligung infolge der RZA und nicht aufgrund eines arteriosklerotischen Prozesses. Die definitive Beweisführung mittels histologischer Untersuchung ist im Bereich der Beinarterien aber nur in Ausnahmefällen (Revaskularisation bei kritischer Ischämie) möglich und gelang bei 2 Patienten in der vorliegenden Untersuchung. Insbesondere die nicht stenosierende Wandverdickung konnte somit histopathologisch nicht korreliert werden. Auch die 18-FDG-PET als Methode der Wahl zur direkten Darstellung der Gefäßwandinflammation ist im Bereich der Beinarterien (und im Gegensatz zu den supraaortalen Arterien) kaum geeignet, eine eindeutige Zuordnung zwischen duplexsonographischem Befund und RZA zu treffen. Ursächlich ist die sehr geringe Spezifität der Methode in dieser Gefäßregion (bezogen auf diese Fragestellung < 20%) [Blockmans et al. 2000; Förster et al. 2009]. Nach den bisherigen Erfahrungen ist das sonographische Bild einer echoarmen, konzentrischen Wandverdickung, vor dem Hintergrund

einer systemischen Entzündungskonstellation, jedoch nahezu pathognomonisch für das Vorliegen einer Vaskulitis der Beinarterien [Tatò und Hoffmann 2006, 2008].

5.4. Das „beaded-tube“-Phänomen in der Diagnostik der Riesenzellarteriitis der femoropoplitealen Arterien

Das „beaded-tube“-Phänomen wurde erstmalig erwähnt von Tatò und Hoffmann in einer Übersichtsarbeit zur G-RZA [Tatò und Hoffmann 2008]. Dieser sonographische Befund ist gekennzeichnet durch im Zuge einer vaskulitisassoziierten echoarmen Wandverdickung der Beinarterien auftretende lumennahe, echodichte, punktförmige Einlagerungen. Im Bereich der supraaortalen Arterien ist dieses sonomorphologische Phänomen nicht bekannt. In der vorliegenden Untersuchung ließen sich bei beinahe 2/3 der Patienten (65,5%) mit FP-RZA innerhalb der vaskulitisbedingten Wandverdickung der femoropoplitealen Arterien Veränderungen im Sinne eines beaded-tube-Phänomens nachweisen.

Die naheliegende Vermutung, dass es sich bei diesen lumennah echodichten Einlagerungen um arteriosklerotische Wandveränderungen (initiale Plaqueformationen) handelt, die im Rahmen der myointimalen Hyperplasie in Richtung des Lumens abgehoben werden, wird durch die Tatsache, dass sich das kardiovaskuläre Risikoprofil bei FP-RZA-Patienten mit und ohne beaded-tube-Phänomen nicht unterschied, nicht gestützt. Beim Vergleich von Patienten mit und ohne diesen Befund ergaben sich jedoch Unterschiede in Bezug auf Entzündungszeichen (signifikant höhere BKS, nicht signifikant höhere mittlere CRP-Werte in der beaded-tube-Gruppe) und Gefäßbeteiligung (signifikant weniger häufig Beteiligung der Armarterien sowie nicht signifikant seltener stenosierende oder multisegmentale FP-RZA in der beaded-tube-Gruppe). Eine mögliche Interpretation dieser Gruppenunterschiede in diesem Zusammenhang wäre, dass das beaded-tube-Phänomen in der frühen Phase der Erkrankung auftritt, einhergehend mit hohen Entzündungszeichen und noch gering ausgeprägter Beteiligung anderer extrakranieller Arterien. Unterstützt wird diese Theorie durch die im Mittel (jedoch nicht signifikant) um 12 Wochen geringere Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung. Das histopathologische Korrelat dieses Phänomens ist bislang unbekannt.

5.5. Klinisches Erscheinungsbild der zur Riesenzellarteriitis assoziierten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit der Beine

Bei nahezu jedem 2. Patienten mit FP-RZA resultierten aus der Vaskulitis relevante Lumenobstruktionen, mit einer symptomatischen Beinischämie bei jedem der betroffenen 13

Patienten. Dies unterscheidet die RZA der femoropoplitealen Arterien von der Manifestation im Bereich der proximalen Armarterien. In dieser Gefäßregion geht nur etwa jede zweite (51,4% der Fälle) infolge RZA aufgetretene Lumenobstruktion mit einer symptomatischen Armschämie einher [Brack et al. 1999]. Die Ausbildung einer kritischen Extremitätenischämie infolge RZA der Armarterien ist zudem aufgrund der guten Kollateralisationsmöglichkeiten in diesem Bereich sehr ungewöhnlich [Stanson et al. 1976; Schmidt et al. 2008]. Hingegen wurden wiederholt Fälle kritischer Beinischämie im Zusammenhang mit einer RZA der Beinarterien beschrieben und auch bei 4 Patienten der vorliegenden Studie diagnostiziert [Lie und Tokugawa 1995; Dupuy et al. 1997; Garcia Vazquez et al. 1999; Le Hello et al. 2001; Tatò und Hoffmann 2006].

Untersuchungen zur tatsächlichen Häufigkeit der symptomatischen PAVK bei Patienten mit RZA liegen nicht vor. In einer älteren Untersuchung wurde über eine symptomatische Beinischämie bei 9 von 23 Patienten (39,1%) mit als gesichert geltender Großgefäßbeteiligung bei RZA berichtet [Klein et al. 1975]. Interessanterweise zeigte sich in einer aktuellen populationsbasierten Analyse eine verdoppelte Inzidenz der PAVK bei Patienten mit PMR. Diese könnte möglicherweise auf eine unerkannte RZA der Beinarterien zurückzuführen sein, bei mangelnder bildmorphologischer Korrelation könnte eine weitere mögliche Erklärung jedoch auch ein erhöhtes Arterioskleroserisiko infolge der systemischen Inflammation sein [Warrington et al. 2009]. Auch bei 3 Patienten unserer Untersuchung fand sich eine manifeste PAVK infolge arteriosklerotischer Gefäßwandveränderungen, mithilfe der FDS konnte jedoch der überwiegende Anteil der PAVK-Fälle auf die RZA der Beinarterien zurückgeführt werden.

Da relevante Obstruktionen stets die Arterien distal der Femoralisbifurkation betrafen, war das klinische Bild bei allen Patienten gekennzeichnet durch eine Wadenclaudicatio, bei Beteiligung der Unterschenkelarterien zudem durch eine Fußclaudicatio. Basierend auf dem typischerweise beidseitigen Befallsmuster (siehe Abschnitt 5.2) und in Übereinstimmung zu den in der Literatur dokumentierten Fällen war bei der Mehrzahl der Patienten (69,2%) eine bilaterale Symptomatik zu erfragen [Le Hello et al. 2001; Kermani et al. 2008]. Die bei 4 Patienten resultierende kritische Extremitätenischämie führte unter konservativer Therapie (2 Patienten) bzw. chirurgischer Revaskularisation (ebenfalls 2 Patienten) in keinem Fall zu einem Extremitätenverlust. Aufgrund der raschen Progredienz der Vaskulitis sowie der oftmals verzögerten Diagnosestellung wurden in der Vergangenheit jedoch wiederholt Majoramputationen beschrieben [Greene et al. 1986; Le Hello et al. 2001; Kermani et al. 2008]. Daraus und aus den nach den bisherigen Erfahrungen sehr schlechten Offenheitsraten nach revaskularisierenden Maßnahmen bei Vaskulitis ergibt sich die

Notwendigkeit einer raschen Diagnosestellung [Tatò und Hoffmann 2006, 2008]. Hinweise für eine zugrunde liegende RZA können dabei bereits aus der Anamnese gewonnen werden. So wiesen 12 von 13 Patienten mit symptomatischer PAVK weitere Symptome wie Kopfschmerzen, polymyalgiforme und konstitutionelle Beschwerden oder eine Armclaudicatio auf.

Im Falle einer akuten Verschlechterung der Hämodynamik kann bei diesen Patienten eine spontane Dissektion der vaskulitisch veränderten Gefäße zugrunde liegen, wie bei 2 Patienten in dieser Studie beobachtet. Dissektionen der aortalen Äste sind im Gegensatz zu Aortendissektionen [Evans et al. 1994,1995; Nuenninghoff 2003] bisher nicht im Zusammenhang mit der RZA beschrieben worden. Aufgrund des akuten Geschehens bei mangelnder Kollateralisierung resultierte in beiden beobachteten Fällen jeweils eine kritische Extremitätenischämie. Die Dissektion der femoropoplitealen Arterien stellt eine akute, schwerwiegende Frühkomplikation der RZA dar, welche eine extremitätengefährdende Ischämie nach sich ziehen kann.

Eine weitere, ebenfalls bei zwei Patienten mit PAVK infolge RZA beobachtete Komplikation, ist die zerebrale Ischämie. Das Auftreten ischämischer Schlaganfälle bei RZA wird mit 3-4% veranschlagt [Caselli et al. 1988]. Die klinische Konstellation der RZA mit symptomatischer Beinischämie könnte als Ausdruck einer fortgeschrittenen systemischen Gefäßinflammation ein erhöhtes Risiko zerebraler Ischämien beinhalten, wie wiederholt in Fallberichten beschrieben [Lie et al. 1995; Le Hello et al. 2001]. Die bei einem unserer Patienten beobachtete bilaterale Vertebralarterienokklusion ist dabei ein charakteristischer gefäßmorphologischer Befund bei RZA [Ruegg et al. 2003], während die Beteiligung intrakranialer Arterien (ein anderer Patient mit Mediaverschluss) ungewöhnlich im Rahmen der Erkrankung ist [Salvarani et al. 2006]. Da sich in beiden Fällen kein Anhalt für eine kardioembolische Genese bzw. zugrunde liegende arteriosklerotische Veränderungen fanden, ist als Ursache der zerebralen Ischämien die RZA in Betracht zu ziehen.

5.6. Knöchel-Arm-Index in der Diagnostik der PAVK bei Riesenzellerarteriitis

Während die Sensitivität des ABI (unter Berücksichtigung des jeweils niedrigeren Knöchelarteriendruckes) für die Diagnostik der hämodynamisch relevanten PAVK in der Literatur mit bis zu 93% beziffert wird [Schröder et al. 2006], waren pathologische ABI-Werte < 0,9 bei RZA-Patienten mit symptomatischer PAVK bei lediglich 73,1% der symptomatischen Extremitäten bzw. 75% der Patienten mit PAVK anzutreffen. Zurückzuführen ist dies auf die oftmals begleitenden Armarterienobstruktionen in dieser

Patientenpopulation, welche auch für die hohe Frequenz (21,5%) von ABI-Werten $> 1,3$ bei den untersuchten Patienten verantwortlich sind. Der ABI ist in der Diagnostik der PAVK der unteren Extremitäten bei Patienten mit RZA nur bei normaler Armdurchblutung zu verwenden. Im Falle einer Blutdruckdifferenz, arterieller Strömungsgeräusche im Bereich der oberen Extremitäten bzw. dem Nachweis von Stenosen der proximalen Arterien sind die absoluten Knöchelarteriendrucke und weitere Verfahren der nicht invasiven angiologischen Diagnostik (segmentale und akrale Oszillographie) zu berücksichtigen.

Ob pathologisch erniedrigte ABI-Werte ($< 0,9$) bzw. pathologisch erhöhte ABI-Werte ($> 1,3$) mit einem erhöhten Risiko für vaskuläre Ereignisse in Assoziation zur RZA (Aortendissektion, Myokardinfarkt, zerebrale Ischämie) einhergehen, kann aus der vorliegenden Studie nicht abgeleitet werden. Beide Patienten, bei denen im Rahmen der RZA eine zerebrale Ischämie auftrat, litten unter einer kritischen Extremitätenischämie, jeweils mit ABI-Werten $< 0,9$. In einer kleinen Fall-Kontroll-Studie an Patienten mit systemischer Klein- oder Großgefäßvaskulitis wurde eine Assoziation zwischen erniedrigten ABI-Werten und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko hergestellt. Diese ist jedoch nach Ansicht der Autoren auf das erhöhte Atherothromboserisiko infolge systemischer Inflammation zurückzuführen [Sangle et al. 2008]. Daten zum ABI in der Prädiktion direkt vaskulitisbedingter Gefäßkomplikationen liegen bislang nicht vor.

5.7. Klinische Konsequenzen der Ergebnisse

Die vorliegende duplexsonographische Untersuchung weist darauf hin, dass eine Beteiligung der unteren Extremitäten bei RZA wesentlich häufiger ist, als bisher angenommen, und bei nahezu jedem zweiten Betroffenen in einer klinisch manifesten Durchblutungsstörung der Beine resultiert. Diese Ergebnisse beleuchten den systemischen inflammatorischen Charakter der RZA und stehen im Einklang mit einer Reihe weiterer Studien, welche eine unerwartet häufige Beteiligung der extrakraniellen großen und mittleren Arterien zeigten. Bei Patienten mit bekannter RZA sollte eine Claudicatio der Beine, insbesondere bei bilateralem Auftreten, an eine vaskulitische Mitbeteiligung der Beinarterien denken lassen. Weiterhin sollte bei Patienten mit neu aufgetretener Beinischämie die Möglichkeit einer zugrundeliegenden RZA berücksichtigt werden, insbesondere bei bilateralen und rasch progredienten Beschwerden, Vorliegen begleitender Symptome (Kopfschmerz, PMR, konstitutionelle Beschwerden) sowie einer laborchemischen Entzündungskonstellation. In der Evaluation der Hämodynamik weist die ABI-Messung bei RZA-Patienten, bedingt durch oftmals begleitende Arterienobstruktionen, oftmals falsch hohe Werte auf. Die FDS der femoroplitealen Arterien ermöglicht durch den Nachweis einer echoarmen, konzentrischen

Wandverdickung die Abgrenzung der RZA von der Arteriosklerose. Das frühzeitige Erkennen der RZA der Beinarterien ist die Grundvoraussetzung für die Vermeidung der in der Vergangenheit wiederholt beschriebenen kritischen Beinischämie mit der Gefahr des Extremitätenverlustes. Therapeutische Implikationen wären zum einen die weitestgehende Vermeidung endovaskulärer Eingriffe (schlechte Offenheitsraten), zum anderen der Beginn oder die Modifikation einer immunsuppressiven Therapie.

Inwiefern eine duplexsonographisch darstellbare Beteiligung extrakranieller Arterien, zum Beispiel der femoropoplitealen Strombahn, als Ausdruck einer besonders ausgeprägten Entzündungsaktivität zu interpretieren ist und somit möglicherweise mit einem erhöhten Steroidbedarf bzw. Rezidivrisiko oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung aortaler Aneurysmen einhergeht, könnte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Die Häufigkeit der Beteiligung weiter Arterien (Iliakal- und Cruralarterien, Viszeralarterien) ist noch systematisch zu evaluieren. Diesbezüglich stellt die FDS eine vielversprechende, da nicht invasive und kostengünstige Methode dar.

Ob ein pathologisch erniedrigter oder erhöhter ABI-Wert mit einem erhöhten Risiko für vaskuläre Komplikationen bei Patienten mit RZA einhergeht, könnte durch Studien mit einer größeren Anzahl von RZA-Patienten und unter Einbezug einer Kontrollgruppe geklärt werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Es gibt zunehmende Hinweise für die Beteiligung extrakranieller Arterien bei der Riesenzellarteriitis (RZA). Während für die Manifestationen im Bereich der Aorta sowie der supraaortalen Arterien systematische Untersuchungen existieren, wurde die Beteiligung der Beinarterien bisher lediglich in Einzelfallberichten und kleinen Fallserien beschrieben.

Ziel der vorliegenden Studie war die Evaluation der Beteiligung der femoropoplitealen Arterien bei RZA mithilfe der Farbduplexsonographie (FDS), ferner die Charakterisierung der durch die RZA hervorgerufenen, klinisch manifesten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) der Beine. Mit dieser Zielsetzung wurden 76 konsekutive Patienten mit der Diagnose einer RZA zwischen 01/2004 und 12/2008 aufgefordert, eine strukturierte angiologische Diagnostik der unteren Extremitäten durchführen zu lassen. 65 Patienten (76,9% Frauen, mittleres Alter $68,0 \pm 8,2$ Jahre) nahmen an der Untersuchung teil, diese beinhaltete eine klinisch-angiologische Untersuchung, die Messung des Knöchel-Arm-Index (ankle-brachial-index, ABI) sowie eine FDS-Untersuchung der femoropoplitealen Arterien. Der sonographische Befund einer echoarmen, konzentrischen Wandverdickung wurde als vaskulitistypisch klassifiziert.

Dieses sonographische Kriterium zugrundegelegt, wurde bei 29 der 65 untersuchten Patienten (44,6%), eine Beteiligung der femoropoplitealen Arterien (FP-RZA) detektiert. Diese betraf in erster Linie A. femoralis superficialis (AFS, 93,1%) sowie A. poplitea (AP, 69,0%) und war geprägt durch ein bilaterales Auftreten (96,6%) und einen häufigen multisegmentalen Befall (64,5%). Bei 65,5% der Patienten mit FP-RZA zeigten sich innerhalb der echoarmen, konzentrischen Wandverdickung lumennahe echodichte Einlagerungen im Sinne des sogenannten beaded-tube-Phänomens, dessen Vorkommen assoziiert war mit einer signifikant stärker ausgeprägten Entzündungsreaktion und einer geringeren Häufigkeit der Beteiligung der Arterien im Rahmen der RZA. Wesentliche Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne FP-RZA ergaben sich lediglich hinsichtlich des Vorliegens einer kranialen Manifestation der RZA (signifikant seltener kraniale Symptome, ≥ 3 ACR-Kriterien und positive Ergebnisse der Temporalarterienbiopsie bei Patienten mit FP-RZA). Keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigten sich hingegen in Bezug auf klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren. Die FDS der femoropoplitealen Arterien ermöglicht als nicht invasives Verfahren anhand des charakteristischen Nachweises einer echoarmen, konzentrischen Wandverdickung die Abgrenzung der RZA von der Arteriosklerose und kann im Einzelfall zur Diagnosestellung der RZA beitragen.

Bei 13 von 29 Patienten mit FP-RZA (44,8%) resultierten relevante Stenosen oder Verschlüsse der femoropoplitealen Arterien, welche sämtlich eine symptomatische Beinischämie zur Folge hatten. Das klinische Bild der PAVK bei diesen Patienten war charakterisiert durch eine Wadenclaudicatio, welche bei 9 von 13 Patienten bilateral auftrat. 4 Patienten berichteten zudem über eine Fußclaudicatio, der zusätzliche vaskulitisassoziierte Obstruktionen der Unterschenkelarterien zugrundelagen. Ebenfalls bei 4 Patienten entwickelte sich eine kritische Extremitätenischämie, welche bei 2 Patienten eine operative Revaskularisation erforderlich machte, jeweils mit histologischem Nachweis der RZA der Beinarterien. In 2 Fällen mit kritischer Extremitätenischämie war eine spontane Dissektion der femoropoplitealen Arterien für die akute hämodynamische Verschlechterung verantwortlich, ein Befund, der im Bereich der aortalen Äste zuvor noch nicht im Zusammenhang zur RZA beschrieben wurde. Bei 2 Patienten trat zudem im zeitlichen Zusammenhang zur Entwicklung der kritischen Extremitätenischämie ein ischämischer Schlaganfall auf. Bei Patienten mit bekannter RZA sollte eine Claudicatio der Beine, insbesondere bei bilateralem Auftreten, an eine vaskulitische Mitbeteiligung der Beinarterien denken lassen. Weiterhin sollte bei Patienten mit neu aufgetretener Beinischämie die Möglichkeit einer zugrundeliegenden RZA berücksichtigt werden, insbesondere bei bilateralen und rasch progredienten Beschwerden, begleitenden systemischen Symptomen (12 von 13 Patienten mit Kopfschmerz, polymyalgietypischen oder konstitutionellen Beschwerden) sowie einer laborchemischen Entzündungskonstellation. Das frühzeitige Erkennen der RZA der Beinarterien ist die Grundvoraussetzung für die Vermeidung der in der Vergangenheit wiederholt beschriebenen kritischen Beinischämie mit der Gefahr des Extremitätenverlustes. Therapeutische Implikationen wären zum einen die weitestgehende Vermeidung endovaskulärer Eingriffe (schlechte Offenheitsraten), zum anderen der Beginn oder die Modifikation einer immunsuppressiven Therapie.

Von 16 Patienten mit arteriellen Obstruktionen der Beinarterien (13 mit FP-RZA, 3 mit arteriosklerotischen Gefäßläsionen) im untersuchten Kollektiv war bei nur 12 Patienten (75%) bzw. 19 von 26 symptomatischen Extremitäten (73,1%) ein pathologisch erniedrigter Knöchel-Arm-Index (ABI) $< 0,9$ messbar. Zudem waren bei 23,1% aller untersuchten Patienten erhöhte ABI-Werte $> 1,3$ messbar. Die ABI-Messung weist bei RZA-Patienten, bedingt durch oftmals begleitende Arterienobstruktionen, häufig falsch hohe Werte auf. Klinische Untersuchung, Absolutwerte der Knöchelarteriendrucke und weitere Methoden der nicht invasiven Diagnostik (insbesondere die Oszillographie) ermöglichen in diesen Fällen die Einschätzung der arteriellen Hämodynamik.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Achkar AA, Lie JT, Hunder GG, O'Fallon WM, Gabriel SE. How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell (temporal) arteritis? *Ann Intern Med.* 1994;120:987-92.
- (2) Agard C, Hamidou MA, Said L, Ponge T, Connault J, Chevalet P et al. [Screening of abdominal aortic involvement using Doppler sonography in active giant cell (temporal) arteritis at the time of diagnosis. A prospective study of 30 patients]. *Rev Med Interne.* 2007;28:363-70.
- (3) Agard C, Barrier JH, Dupas B, Ponge T, Mahr A, Fradet G et al. Aortic involvement in recent-onset giant cell (temporal) arteritis: a case-control prospective study using helical aortic computed tomodensitometric scan. *Arthritis Rheum.* 2008;59:670-676.
- (4) Amatucci G, Del Mastro G, Iandoli R. Horton giant cell arteritis of the legs. Report of a case. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1997;38:309-12.
- (5) Atalay MK, Bluemke DA. Magnetic resonance imaging of large vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13:41-47.
- (6) Bley TA, Warnatz K, Wieben O, Uhl M, Scholz C, Vaith P et al. High-resolution MRI in giant cell arteritis with multiple inflammatory stenoses in both calves. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:954-55.
- (7) Bley TA, Reinhard M, Hauenstein C, Markl M, Warnatz K, Hetzel A et al. Comparison of duplex sonography and high-resolution magnetic resonance imaging in the diagnosis of giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2574-78.
- (8) Blockmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med.* 2000;108:246-49.
- (9) Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum.* 2006;55:131-37.

- (10) Blockmans D, Coudyzer W, Vanderschueren S, Stroobants S, Loeckx D, Heye S et al. Relationship between fluorodeoxyglucose uptake in the large vessels and late aortic diameter in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1179-84.
- (11) Blockmans D, Bley T, Schmidt W. Imaging for large-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21:19-28.
- (12) Bongartz T, Matteson EL. Large-vessel involvement in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:10-17.
- (13) Both M, Jahnke T, Reinhold-Keller E, Reuter M, Grimm J, Biederer J et al. Percutaneous management of occlusive arterial disease associated with vasculitis: a single center experience. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2003;26:19-26.
- (14) Both M, Aries PM, Muller-Hulsbeck S, Jahnke T, Schafer PJ, Gross WL et al. Balloon angioplasty of arteries of the upper extremities in patients with extracranial giant-cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1124-30.
- (15) Both M, Ahmadi-Simab K, Reuter M, Dourvos O, Fritzer E, Ullrich S et al. MRI and FDG-PET in the assessment of inflammatory aortic arch syndrome in complicated courses of giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1030-1033.
- (16) Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42:311-17.
- (17) Caselli RJ, Hunder GG, Whisnant JP. Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis. *Neurology*. 1988;38:352-59.
- (18) Cherin P, Awada H, Cattan S, Amor B. Inflammatory arteritis with reversible coronary localization in a 70-year-old woman. *Eur Heart J*. 1989;10:577-80.
- (19) Cid MC, Font C, Oristrell J, de la SA, Coll-Vinent B, Lopez-Soto A et al. Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum*. 1998;41:26-32.

- (20) De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. *Ann Rheum Dis.* 1986;45:136-38.
- (21) Dupuy R, Mercie P, Neau D, Longy-Boursier M, Conri C. Giant cell arteritis involving the lower limbs. *Rev Rhum Engl Ed.* 1997;64:500-503.
- (22) Evans JM, Bowles CA, Bjornsson J, Mullany CJ, Hunder GG. Thoracic aortic aneurysm and rupture in giant cell arteritis. A descriptive study of 41 cases. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1539-47.
- (23) 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;122:502-7.
- (24) Förster S, Weiss M, Rominger A, Bartenstein P, Hacker M, Czihal M, Hoffmann U et al. Comparison of FDG-PET and colour coded duplex sonography in the assessment of extracranial giant cell arteritis. *Unter Begutachtung (J Vasc Surg)*
- (25) Garcia-Martinez A, Hernandez-Rodriguez J, Arguis P, Paredes P, Segarra M, Lozano E et al. 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 Rheum.* 2008;59:422-30.
- (26) Garcia Vazquez JM, Carreira JM, Seoane C, Vidal JJ. Superior and inferior limb ischaemia in giant cell arteritis: angiography follow-up. *Clin Rheumatol.* 1999;18:61-65.
- (27) Genereau T, Lortholary O, Pottier MA, Michon-Pasturel U, Ponge T, de Wazieres B et al. Temporal artery biopsy: a diagnostic tool for systemic necrotizing vasculitis. French Vasculitis Study Group. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2674-81.
- (28) Gerhard-Herman M, Gardin JM, Jaff M, Mohler E, Roman M, Naqvi TZ. Guidelines for noninvasive vascular laboratory testing: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vasc Med.* 2006;11:183-200.

-
- (29) Gonzalez-Gay MA, Blanco R, Rodriguez-Valverde V, Martinez-Taboada VM, Delgado-Rodriguez M, Figueroa M et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1497-504.
- (30) Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Llorca J. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore).* 2005;84:269-76.
- (31) Gonzalez-Gay MA, Rubiera G, Pineiro A, Garcia-Porrúa C, Pego-Reigosa R, Gonzalez-Juanatey C et al. Ischemic heart disease in patients from Northwest Spain with biopsy proven giant cell arteritis. A population based study. *J Rheumatol.* 2005;32:502-6.
- (32) Gornik HL, Creager MA. Aortitis. *Circulation.* 2008;117:3039-51.
- (33) Greene GM, Lain D, Sherwin RM, Wilson JE, McManus BM. Giant cell arteritis of the legs. Clinical isolation of severe disease with gangrene and amputations. *Am J Med.* 1986;81:727-33.
- (34) Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE, Merkel PA, Weyand CM, Stone JH et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:621-30.
- (35) Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1122-28.
- (36) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37:187-92.
- (37) Jennette JC, Falk RJ. Nosology of primary vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:10-16.

- (38) Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, Ioannidis JP. Meta-analysis: test performance of ultrasonography for giant-cell arteritis. *Ann Intern Med.* 2005;142:359-69.
- (39) Kermani T, Matteson E, Hunder G, Warrington K. Lower extremity involvement in giant cell arteritis: a case series. Abstracts of the 72nd Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology and the 43rd Annual Scientific Meeting of the Association of Rheumatology Health Professionals. October 24-29, 2008. San Francisco, California, USA. *Arthritis Rheum.* 2008;58:161-950.
- (40) Klein RG, Hunder GG, Stanson AW, Sheps SG. Large artery involvement in giant cell (temporal) arteritis. *Ann Intern Med.* 1975;83:806-12.
- (41) Le Hello C, Levesque H, Jeanton M, Cailleux N, Galateau F, Peillon C et al. Lower limb giant cell arteritis and temporal arteritis: followup of 8 cases. *J Rheumatol.* 2001;28:1407-12.
- (42) Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3306-9.
- (43) Lie JT. Aortic and extracranial large vessel giant cell arteritis: a review of 72 cases with histopathologic documentation. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;24:422-31.
- (44) Lie JT, Tokugawa DA. Bilateral lower limb gangrene and stroke as initial manifestations of systemic giant cell arteritis in an African-American. *J Rheumatol.* 1995;22:363-66.
- (45) Liozon E, Herrmann F, Ly K, Robert PY, Loustaud V, Soria P et al. Risk factors for visual loss in giant cell (temporal) arteritis: a prospective study of 174 patients. *Am J Med.* 2001;111:211-17.
- (46) Loddenkemper T, Sharma P, Katzan I, Plant GT. Risk factors for early visual deterioration in temporal arteritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:1255-59.
- (47) Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Hernandez-Garcia C, Fernandez-Gutierrez B, Lavalley MP et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2789-97.

-
- (48) Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, Carreno L, Lopez-Longo J, Figueroa M, Belzunegui J et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:625-30.
- (49) Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA, Calamia KT, Matteson EL, Griffing WL et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3310-3318.
- (50) Medvedev G, Al Shamari AE, Copland MA, Magil AB. Isolated renal giant cell arteritis. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:658-61.
- (51) Mickley V, Utz F. Giant cell arteritis of the leg arteries: saving the extremity by crural reconstruction?. *Vasa.* 1993;22:251-55.
- (52) Morris CR, Scheib JS. Fatal myocardial infarction resulting from coronary arteritis in a patient with polymyalgia rheumatica and biopsy-proved temporal arteritis. A case report and review of the literature. *Arch Intern Med.* 1994;154:1158-60.
- (53) Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:318-23.
- (54) Narvaez J, Bernad B, Gomez-Vaquero C, Garcia-Gomez C, Roig-Vilaseca D, Juanola X et al. Impact of antiplatelet therapy in the development of severe ischemic complications and in the outcome of patients with giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:57-62.
- (55) Nesher G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Rubinow A, Sonnenblick M. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1332-37.
- (56) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33 Suppl 1:S1-75.

- (57) 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;48:3522-31.
- (58) Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, McClelland RL, Matteson EL. Mortality 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(b);48:3532-37.
- (59) O'Brien PK, Pudden AJ. Peripheral arterial insufficiency due to giant cell arteritis. *Can J Surg.* 1978;21:441-42.
- (60) Pfadenhauer K, Weber H. Giant cell arteritis of the occipital arteries--a prospective color coded duplex sonography study in 78 patients. *J Neurol.* 2003;250:844-49.
- (61) Pipitone N, Versari A, Salvarani C. Role of imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:403-8.
- (62) Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum.* 2003;49:703-8.
- (63) Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997;26:517-38.
- (64) Salvarani C, Giannini C, Miller DV, Hunder G. Giant cell arteritis: Involvement of intracranial arteries. *Arthritis Rheum.* 2006;55:985-89.
- (65) Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet.* 2008;372:234-45.
- (66) Salvarani C, Della BC, Cimino L, Macchioni P, Formisano D, Bajocchi G et al. Risk factors for severe cranial ischaemic events in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:250-253.

-
- (67) Sangle SR, Davies RJ, Mora M, Baron MA, Hughes GR, D'Cruz DP. Ankle-brachial pressure index: a simple tool for assessing cardiovascular risk in patients with systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1058-60.
- (68) Save-Soderbergh J, Malmvall BE, Andersson R, Bengtsson BA. Giant cell arteritis as a cause of death. Report of nine cases. *JAMA*. 1986;255:493-96.
- (69) Schmidt WA, Kraft HE, Volker L, Vorpahl K, Gromnica-Ihle EJ. Colour Doppler sonography to diagnose temporal arteritis. *Lancet*. 1995;345:866.
- (70) Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Volker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med*. 1997;337:1336-42.
- (71) Schmidt WA, Natusch A, Moller DE, Vorpahl K, Gromnica-Ihle E. Involvement of peripheral arteries in giant cell arteritis: a color Doppler sonography study. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:309-18.
- (72) Schmidt WA, Seifert A, Gromnica-Ihle E, Krause A, Natusch A. Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:96-101.
- (73) Schmidt WA, Moll A, Seifert A, Schicke B, Gromnica-Ihle E, Krause A. Prognosis of large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1406-8.
- (74) Schmidt WA, Krause A, Schicke B, Kuchenbecker J, Gromnica-Ihle E. Do temporal artery duplex ultrasound findings correlate with ophthalmic complications in giant cell arteritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:383-85.
- (75) Schroder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2006;44:531-36.
- (76) Scola CJ, Li C, Upchurch KS. Mesenteric involvement in giant cell arteritis. An underrecognized complication? Analysis of a case series with clinicoanatomic correlation. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:45-51.

- (77) Soury P, Brisset D, Saliou C, Sraieb T, Angel F, Fiessinger JN et al. Arterial lesions of the upper limbs in Horton disease. Surgical revascularization by bilateral carotid-humeral bypass. *Presse Med.* 1997;26:1478-80.
- (78) Stanson AW, Klein RG, Hunder GG. Extracranial angiographic findings in giant cell (temporal) arteritis. *AJR Am J Roentgenol.* 1976;127:957-63.
- (79) Tato F, Hoffmann U. Clinical presentation and vascular imaging in giant cell arteritis of the femoropopliteal and tibioperoneal arteries. Analysis of four cases. *J Vasc Surg.* 2006;44:176-82.
- (80) Tato F, Hoffmann U. Giant cell arteritis: a systemic vascular disease. *Vasc Med.* 2008;13:127-40.
- (81) Taylor-Gjevre R, Vo M, Shukla D, Resch L. Temporal artery biopsy for giant cell arteritis. *J Rheumatol.* 2005;32:1279-82.
- (82) Warrington KJ, Jarpa EP, Crowson CS, Cooper LT, Hunder GG, Matteson EL et al. Increased risk of peripheral arterial disease in polymyalgia rheumatica: a population-based cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R50.
- (83) Weyand CM, Fulbright JW, Hunder GG, Evans JM, Goronzy JJ. Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1041-48.
- (84) Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med.* 2003;139:505-15.
- (85) Weyand CM, Goronzy JJ. Pathogenesis of medium- and large-vessel vasculitis. *Z Rheumatol.* 2009;68:100-107.
- (86) Wilkinson IM, Russell RW. Arteries of the head and neck in giant cell arteritis. A pathological study to show the pattern of arterial involvement. *Arch Neurol.* 1972;27:378-91.
- (87) Wipfler-Freissmuth E, Loock J, Moosig F, Dejaco C, Duftner C, Schirmer M. Current therapeutic options for giant cell arteritis. *Z Rheumatol.* 2009;68:132-36.

8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABI	Knöchel-Arm-Index
ACR	American College of Rheumatology
AFC	Arteria femoralis communis
AFS	Arteria femoralis superficialis
AP	Arteria poplitea
APF	Arteria profunda femoris
AT	Arteriitis temporalis
ATS	Arteria temporalis superficialis
BKS	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
FDS	Farbduplexsonographie
FP-RZA	Riesenzellarteriitis mit femoropoplitealer Beteiligung
G-RZA	Riesenzellarteriitis mit Beteiligung großer, extrakranieller Arterien
MRT	Magnetresonanztomographie
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PMR	Polymyalgia rheumatica
RZA	Riesenzellarteriitis
18-FDG-PET	¹⁸ Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie

9. DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bedanken bei Herrn Prof. Dr. med. U. Hoffmann, der mir die Anfertigung dieser Dissertation ermöglicht und mein wissenschaftliches Interesse für die vaskuläre Medizin geweckt und stets gefördert hat.

Mein besonderer Dank gilt weiterhin Herrn Prof. Dr. med. F. Tatò, der das duplexsonographische Erscheinungsbild der RZA der Beinarterien erstmalig beschrieben hat und mir die von ihm erhobenen Daten zur Verfügung gestellt hat.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. med. A. Rademacher für fachlichen Rat, die Durchführung vieler duplexsonographischer Untersuchungen an Patienten dieser Studie und die Bereitstellung von Bildmaterial.

Herrn Prof. Dr. med. H. Schulze-Koops bin ich für die Möglichkeit zur Untersuchung von Patienten, die in der Rheumaeinheit der Med. Poliklinik Innenstadt betreut werden, zu Dank verpflichtet.

Bei meinem Bruder Thomas Czihal bedanke ich mich unter anderem für seinen Rat zu statistischen Fragestellungen.

Nicht zuletzt bedanke ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern, Dr. med. Sieglinde Czihal und Dr. med. Erik Czihal, die mir Alles im Leben ermöglicht haben, und bei Stefanie Zanker, die mich liebevoll begleitet, für ihren unschätzbaren Rückhalt.

10. VERÖFFENTLICHUNGEN

Originalarbeiten

Förster S, Weiss M, Rominger A, Bartenstein P, Hacker M, Czihal M, Hoffmann U, Tatò F. Comparison of FDG-PET and colour coded duplex sonography in the assessment of extracranial giant cell arteritis. *Unter Begutachtung (J Vasc Surg)*.

Czihal M, Tatò F, Rademacher A, Kuhlencordt P, Schulze-Koops H, Hoffmann U. Femoropopliteal involvement in giant cell arteritis. *Unter Begutachtung (J Intern Med)*.

Vorträge:

Czihal M, Tatò F, Rademacher A, Abahji T, Weiss N, Hoffmann U. Beteiligung der Becken-Beinarterien bei Riesenzellarteriitis. 37. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie, Mannheim, 24.09 – 27.09.2008

Abahji T, Hieber F, Lucke S, Czihal M, Müller T, Weiss N, Hoffmann U. Pulsatilität des Laser Doppler Signals in der Diagnostik der kritischen Extremitätenischämie (CLI). 37. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie, Mannheim, 24.09 – 27.09.2008

Pöllinger A, Czihal M, Hoffmann U, Weiss N. Immunsuppressive Therapie bei Takayasu-Arteriitis – eine Fallserie von 18 Patientinnen. 37. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie, Mannheim, 24.09 – 27.09.2008

Czihal M, Rademacher A, Tatò F, Hoffmann U. Die Riesenzellarteriitis der Beinarterien: unterschätzte Manifestation eines systemischen Krankheitsbildes. 75. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Mannheim, 16.04 – 18.04.2009

Posterpräsentationen:

Röhlen DA, Czihal M, Gehmert S, Woischnik S, Steinke R, Otto H. Untersuchung des präsynaptischen Dopamintransportes mit 123I-FP-CIT und 123I-β-CIT: Gibt es Unterschiede in der diagnostischen Wertigkeit ? 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Essen, 02.04. -05.04.2003

Blaser T, Czihal M, Buerger T, Goertler M: Technical failures after carotid surgery detected by early postoperative duplex sonography. 14th European Stroke Conference, Bologna, 25.05. - 28.05. 2005

Blaser T, Czihal M, Buerger T, Goertler M: Frühe postoperative duplexsonographische Detektion operationsbedingter lokaler Komplikationen nach Karotisendariektomie. 78. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Wiesbaden, 21.09. - 24.09. 2005,

Abahji T, Lucke S, Hieber F, Czihal M, Müller T, Weiss N, Hoffmann U. Messung des Knöchel-/Arm Index mit der Laser-Doppler-Methode (LDF). 37. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie, Mannheim, 24.09 – 27.09.2008

Czihal M, Rademacher A, Tatò F, Schulze-Koops H, Hoffmann U. Großgefäßvaskulitis mit systemischer Inflammation und ohne kraniale/extrakraniale ischämische Symptomatik: Analyse von 10 Fällen. 115. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 18.04 – 22.04.2009

Czihal M, Rademacher A, Zanker S, Tatò F, Schulze-Koops H, Hoffmann, U. Riesenzellarteriitis: extrakranielle Manifestationen einer entzündlichen systemischen Gefäßerkrankung. 115. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 18.04 – 22.04.2009.

Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 2009.

11. LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name, Vorname Czial, Michael
Geburtsdatum, -ort 24.08.1980, Magdeburg

Schulbildung

1987 – 1999 Grundschule und Gymnasium in Aschersleben
05/1999 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

Zivildienst

08/1999 – 09/2000 Chirurgischer OP, Kreiskliniken Aschersleben-Staßfurt

Medizinstudium

10/2000 – 11/2006 Medizinstudium an der Otto-von-Guericke-Universität
Magdeburg

Praktisches Jahr

10/2005 – 01/2006 Klinik für Nephrologie und Klinik für Endokrinologie und
Stoffwechselkrankheiten, Universitätsklinikum Magdeburg
01/2006 – 05/2006 Abteilung Gefäßchirurgie, Royal Hobart Hospital, University of
Tasmania, Australia
05/2006 – 09/2006 Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Magdeburg

Berufliche Tätigkeit

02/2007 – 05/2007 Tätigkeit im Neurovaskulären Labor der Universitätsklinik für
Neurologie, Magdeburg
Seit 05/2007 Assistenzarzt in der Abteilung für Angiologie, Med. Poliklinik
Innenstadt, Klinikum der Universität München