

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

**Die Beteiligung der supraaortalen Arterien bei Riesenzellerarteriitis:
Ergebnisse einer farbduplexsonographischen Studie**

Dissertation
zum Erwerbs des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Stefanie Rita Zanker

aus
Memmingen

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ulrich Hoffmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Bernd Steckmeier
Priv. Doz. Dr. med. Heiko Methe

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. M. Czihal

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

Tag der mündlichen Prüfung: 11.02.2010

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1. Nomenklatur der Riesenzelleriitis	3
1.2. Epidemiologie, Pathogenese und Ätiologie der Riesenzelleriitis	3
1.3. Befallsmuster der Riesenzelleriitis	4
1.4. Klinik der Riesenzelleriitis	6
1.5. Diagnostik der Riesenzelleriitis	8
1.6 Therapie der Riesenzelleriitis	13
2. Zielsetzung	16
3. Patienten und Methoden	17
3.1. Patientencharakteristik	17
3.2. Diagnostische Maßnahmen	17
3.3. Statistische Analyse	19
3.4. Eigenanteil an der Durchführung der Studie	19
4. Ergebnisse	20
4.1. Patientencharakteristik	20
4.2. Farbduplexsonographische Befunde der supraaortalen Arterien	24
4.3. Stellenwert der Farbduplexsonographie in der Diagnostik der Riesenzelleriitis	28
4.4. Klinischer Vergleich von Patienten mit und ohne extrakranielle Riesenzelleriitis	30
4.5. Unterschiede in der klinischen Ausprägung der Riesenzelleriitis in Abhängigkeit des Alters bei Erkrankungsbeginn	33

5. Diskussion	36
5.1. Patientencharakteristik	36
5.2. Farbduplexsonographische Befunde der supraaortalen Arterien	37
5.3. Stellenwert der Farbduplexsonographie in der Diagnostik der Riesenzellarteriitis	39
5.4. Klinischer Vergleich von Patienten mit und ohne extrakranielle Riesenzellarteriitis	40
5.5. Unterschiede in der klinischen Ausprägung der Riesenzellarteriitis in Abhängigkeit des Alters bei Erkrankungsbeginn	42
6. Zusammenfassung	44
7. Literaturverzeichnis	46
8. Abkürzungsverzeichnis	55
9. Danksagung	56
10. Veröffentlichungen	57
11. Lebenslauf	58

1. Einleitung

1.1. Nomenklatur der Riesenzellarteriitis

Die Riesenzellarteriitis (RZA) wird gemäß der Chapel-Hill-Konsensus-Konferenz als primäre Vaskulitis der großen und mittleren Arterien klassifiziert (JENNETTE und FALK 2007). Lange wurde angenommen, dass die RZA fast ausschließlich die kranialen Arterien, insbesondere die A. temporalis superficialis (ATS), betrifft. Zunehmend wird sie jedoch als vaskuläre Systemerkrankung begriffen (TATO und HOFFMANN 2008). Je nach befallener Gefäßregion wird heute zwischen kranialer RZA, geläufig als Arteriitis temporalis (AT), und RZA mit Befall extrakranieller Arterien (G-RZA) unterschieden (BRACK et al. 1999; WEYAND und GORONZY 2003). Dabei ist die G-RZA nicht als eine fortgeschrittene oder aggressive Form der AT, sondern als eigenständige Krankheitsvariante mit differentem arteriellen Befallsmuster zu sehen (BRACK et al. 1999). Von der Takayasu-Arteriitis, ebenfalls einer Entzündung großer und mittlerer Arterien, erlaubt in erster Linie das Alter bei Erkrankungsbeginn (bei Takayasu-Arteriitis in der Regel < 40 Jahre, bei RZA > 50 Jahre) eine klinische Unterscheidung (JENNETTE und FALK 2007; TATO und HOFFMANN 2008).

1.2. Epidemiologie, Pathogenese und Ätiologie der Riesenzellarteriitis

Die RZA ist die am häufigsten vorkommende Form der primären Vaskulitiden und betrifft nahezu ausschließlich Patienten über 50 Jahre (WEYAND und GORONZY 2003). In der Altersgruppe der über 50-jährigen wird die Prävalenz in den USA und Nordeuropa auf 200 zu 100000 Einwohner und höher geschätzt (TATO und HOFFMANN 2008). Die Inzidenzraten nehmen mit steigendem Alter zu und betragen in skandinavischen Ländern bis zu 20 pro 100000 Einwohner (WEYAND und GORONZY 2003; SALVARANI et al. 2008). Frauen sind zwei- bis dreimal häufiger als Männer betroffen (SALVARANI et al. 2008). Dabei ist der Anteil der Frauen bei G-RZA mit 88% sogar noch höher als bei der AT (78%). Frauen mit G-RZA sind ferner bei Diagnosestellung im Durchschnitt 6 Jahre jünger als bei AT (BRACK et al. 1999; SCHMIDT et al. 2008).

Die Ätiologie der RZA ist unbekannt, die Pathogenese noch unzureichend geklärt. Als mögliche Auslöser der immunologischen Reaktion werden sowohl virale (Parainfluenzavirus, Parvovirus B19) als auch bakterielle (Mykoplasmen, Chlamydien) Faktoren diskutiert. Aufgrund einer Assoziation zu HLA_DRB1*04 werden auch genetische Einflüsse angenommen (SALVARANI et al. 2008; WEYAND und GORONZY 2003).

Ein akzeptiertes Modell in der Pathogenese sieht dendritische Zellen der Adventitia, die durch Kontakt mit einem noch unbekanntem Antigen aktiviert werden, als entscheidende zelluläre Komponente der initialen Immunantwort. In der Antigenerkennung spielen

sogenannte toll-like-Rezeptoren der dendritischen Zellen eine entscheidende Rolle. Dabei exprimieren Arterien unterschiedlicher Gefäßregionen unterschiedliche Subpopulationen von toll-like-Rezeptoren (Subtyp 1-9) und verleihen so jedem Gefäßsegment eine spezielle immunologische Identität. Diese unterschiedlichen Expressionsmuster könnten auch den Gewebetropismus der G-RZA erklären (WEYAND und GORONZY 2003; WEYAND und GORONZY 2009).

Aktivierte dendritische Zellen rekrutieren in der Adventitia CD4-positive T-Lymphozyten. Diese expandieren klonal und aktivieren durch Sekretion von Zytokinen (hauptsächlich Interferon-Gamma) Makrophagen. Durch Sekretion von Zytokinen (Interleukin-1 und 6) spielen aktivierte Makrophagen in der Folge eine Schlüsselrolle in der systemischen Entzündung. Zudem bewirken sie über die Sekretion von Metalloproteinasen und reaktiven Sauerstoffmetaboliten eine Fragmentation der inneren elastischen Membran. Dies führt zu einer Schwächung der Arterienwand und ist möglicherweise eine Ursache für die Bildung von Aneurysmen und Dissektionen.

Die zu arteriellen Stenosen führende konzentrische Verdickung der Intima wird durch Proliferation von Myofibroblasten hervorgerufen und ist auf von Makrophagen sezernierte Wachstumsfaktoren, insbesondere platelet derived growth factor, zurückzuführen (WEYAND und GORONZY 2003; WEYAND und GORONZY 2009)

1.3. Befallsmuster der Riesenzellarteriitis

Trotz ihres systemischen Charakters sind verschiedene Gefäßregionen in unterschiedlichem Ausmaß von der RZA betroffen. Am häufigsten ist das kraniale Befallsmuster. Von klinischer Bedeutung ist hier vor allem der Befall der ATS. Ebenfalls häufig sind die Arterien von Sehnerv (Aa. ciliares posteriores) und Retina (A. centralis retinae) involviert, mit der Gefahr der Ausbildung okulärer ischämischer Komplikationen (SALVARANI et al. 2008). Duplexsonographische Untersuchungen wiesen zudem in einem Teil der Fälle vaskulitistypische Veränderungen auch im Bereich der Aa. faciales und Aa. occipitales nach (PFADENHAUER und WEBER 2003; SCHMIDT et al. 2002).

Neuere Studien deuten auf eine häufige Beteiligung auch der Aorta und der Arterien der oberen Extremität hin. So zeigte sich in einer Studie mittels 18-Fluorodesoxyglukose-Positonenemissionstomographie (18-FDG-PET) bei mehr als 50% der Patienten mit RZA eine aortale Inflammation (BLOCKMANS et al. 2000). In einer Serie von 72 Fällen mit histologisch gesicherter extrakranieller RZA stammten 39% der Präparate von Aorta ascendens und Aortenbogen (LIE 1995).

Eine Beteiligung der armversorgenden Arterien zeigte sich in einer prospektiven duplexsonographischen Studie in 30% der Fälle. Am häufigsten betroffen war die A. axillaris

(AAX) mit 98%, gefolgt von distaler A. subclavia (ASUB) mit 61% und proximaler A. brachialis (ABRA) mit 21%. Die Veränderungen fanden sich zu 79% bilateral. Resultierende Stenosen oder Okklusionen lagen bei 15% der untersuchten Patienten vor (SCHMIDT et al. 2008). Die Beteiligung dieser Arterien ist auch aus älteren angiographischen Studien bekannt (BRACK et al. 1999; STANSON et al. 1976).

Deutlich seltener wurde eine Beteiligung der Arterien der unteren Extremität beschrieben. Zwar zeigte sich mit Hilfe funktioneller Bildgebung (18-FDG-PET) bei 64% der Patienten mit AT eine Inflammation der Beinarterien, allerdings ist die Spezifität der Methode in dieser Gefäßregion gering, da auch 23-47% der Patienten des Kontrollkollektivs eine vermutlich Arteriosklerose bedingte Aufnahme des Radiopharmakons zeigten (BLOCKMANS et al. 2000). Typischerweise sind bei dieser Manifestation der Erkrankung die Arterien distal der Femoralisbifurkation, überwiegend bilateral, betroffen (LE HELLO et al. 2001; TATO und HOFFMANN 2006).

Eine Beteiligung der extrakraniellen Aa. carotides oder Aa. vertebrales mit resultierenden Stenosen/Verschlüssen wurden in histopathologischen Studien beschrieben (WILKINSON und RUSSELL 1972). Im Bereich der Karotiden ist insbesondere die A. carotis communis (ACC) und A. carotis externa (ACE) betroffen, bei klassischer AT in bis zu 15% der Fälle (SANDER et al. 2006; SCHMIDT et al. 2002), bei G-RZA nach vorläufigen Berichten vermutlich wesentlich häufiger mit bis zu 47% (SANDER et al. 2006). Fallberichte zu einer Beteiligung der A. carotis interna (ACI) liegen vor (PFADENHAUER und RULL 2005). Die bilaterale Vertebralarterienobstruktion stellt eine charakteristische, jedoch seltene Manifestation der extrakraniellen RZA dar (PFADENHAUER et al. 2005; RUEGG et al. 2003). Eine subklinische Beteiligung ist wesentlich häufiger. So zeigte sich in einer histologischen Untersuchung an vier verstorbenen Patienten mit florider AT in allen Fällen eine Beteiligung der A. vertebralis (AV) (WILKINSON und RUSSELL 1972). Eine Inflammation der intraduralen hirnversorgenden Arterien ist untypisch (SALVARANI et al. 2008).

Ein Befall der Koronararterien, der Mesenterialarterien sowie der Nierenarterien wurde nur sehr vereinzelt in Fallberichten beschrieben (CHERIN et al. 1989; MEDVEDEV et al. 2002; SCOLA et al. 2008).

1.4. Klinik der Riesenzellarteriitis

Die klassischen Symptome der AT stellen Druckempfindlichkeit sowie Induration, Schwellung und Pulsabschwächung oder –verlust der ATS, starke Kopfschmerzen (vor allem temporal und okzipital lokalisiert), Berührungsempfindlichkeit der Kopfhaut und Claudicatio masticatoria dar. Abbildung 1 präsentiert hierzu ein klassisches klinisches Bild einer indurierten, geschwollenen ATS. Eine transiente oder permanente Visusbeeinträchtigung in Folge anteriorer ischämischer Optikusneuropathie oder seltener Zentralarterienverschluss ist die schwerwiegendste Manifestation der AT. Betroffen sind bis zu 20% der Patienten, nicht selten in einem frühen Stadium der Erkrankung. Ein einmal eingetretener Visusverlust ist in der Regel irreversibel (SALVARANI et al. 2008; TATO und HOFFMANN 2008). Eine seltene Komplikation bei Beteiligung der Äste der ACE sind Nekrosen der Zunge oder der Kopfhaut (TATO und HOFFMANN 2008). Als unabhängige Risikofaktoren für kraniale ischämische Ereignisse fanden sich ein hohes Lebensalter, eine klinisch auffällige Schwellung der ATS sowie das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie bzw. einer koronaren Herzerkrankung (LODDENKEMPER et al. 2007; SALVARANI et al. 2009). Weiterhin ist das Vorliegen einer Thrombozytose ein möglicher Prädiktor für eine Visusbeeinträchtigung (LIOZON et al. 2001). Das Auftreten systemischer Manifestationen (Fieber, Nachtschweiß), eine stark ausgeprägte Akute-Phase-Reaktion sowie der duplexsonographische Befund einer Vaskulitis der proximalen Armarterien korrelieren hingegen negativ mit dem Auftreten kranialer ischämischer Komplikationen (CID et al. 1998; SALVARANI et al. 2009; SCHMIDT et al. 2009).

Abbildung 1: Schwellung der ATS bei AT.



Männlicher Patient mit AT und prominent verdicktem und verhärtetem Frontalast der ATS.

(Bild aus (SALVARANI et al. 2002))

Die Häufigkeit einer klinisch manifesten extrakraniellen Beteiligung wird gewöhnlich mit 10-15% angegeben (KLEIN et al. 1975). Die tatsächliche Häufigkeit ist jedoch umstritten. Da bei extrakraniell Befall die typischen Symptome der AT häufig fehlen und fast die Hälfte der betroffenen Patienten einen negativen Befund bei der Temporalarterienbiopsie aufweisen, ist von einer Unterschätzung der Häufigkeit der G-RZA auszugehen (BONGARTZ und MATTESON 2006; TATO und HOFFMANN 2008). In einer großen Kohortenstudie wurde von Großgefäßkomplikationen in 27% berichtet, fast ein Drittel der Patienten mit RZA entwickelten demnach im Verlauf periphere vaskuläre Komplikationen in Form von aortalen Aneurysmen oder arteriellen Stenosen (NUENNINGHOFF et al. 2003).

Eine Beteiligung der Aorta verläuft in der Regel klinisch lange asymptomatisch. Die entzündlichen Veränderungen der Gefäßwand können zu einer zunehmenden Dilatation, insbesondere der thorakalen Aorta führen (BLOCKMANS et al. 2008). Nach einer mittleren Krankheitsdauer von 5,4 bis 7,6 Jahren beträgt die Rate an relevanten aortalen Strukturschäden 18-22% (GARCIA-MARTINEZ et al. 2008; NUENNINGHOFF et al. 2003). Von einer RZA betroffene Patienten haben in der Folge ein um den Faktor 17,3 erhöhtes Risiko der Entwicklung eines thorakalen Aortenaneurysmas und ein um den Faktor 2,4 erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines abdominalen Aortenaneurysmas (EVANS et al. 1995). Ferner besitzen Patienten mit RZA ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Aortendissektionen (NUENNINGHOFF et al. 2003). Als mögliche Risikofaktoren für die Ausbildung aortaler Aneurysmen werden arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, männliches Geschlecht, koronare Herzerkrankung sowie eine ausgeprägte Akute-Phase-Reaktion in Verbindung mit Symptomen einer Polymyalgia rheumatica (PMR) diskutiert (BONGARTZ und MATTESON 2006).

Die typische Manifestation der G-RZA, das so genannte Aortenbogensyndrom, resultiert aus Stenosen oder Verschlüssen der AAX und ASUB, welche zu Armclaudicatio, Pulsverlust, Blutdruckseitendifferenzen und Strömungsgeräuschen führen. Da die Stenosen meist distal des Abgangs der AV auftreten, entwickelt sich nur selten ein Subclavian-Steal-Syndrom. Wegen suffizienter Kollateralisation kommt es nur selten zu kritischen Armischämien (TATO und HOFFMANN 2008). Hingegen wurde bei einer Beteiligung der Beinarterien nicht selten schwerwiegende Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten bis hin zur Amputation beobachtet (LE HELLO et al. 2001; TATO und HOFFMANN 2006).

Neben ischämiebedingten Symptomen fallen systemische und muskuloskelettale Symptome auf. Müdigkeit, Gewichtsverlust, subfebrile Temperaturen, PMR, Arthralgien und Tenosynovitis treten alleine oder in Kombination bei über der Hälfte der Patienten mit RZA

auf (SALVARANI et al. 2008; TATO und HOFFMANN 2008) Bei 15% der Patienten präsentiert sich die RZA mit Fieber unklarer Genese (CALAMIA und HUNDER 1981).

Bei Befall des Respirationstrakt (bis zu 10% der Fälle) kann die RZA mit Husten, Halsschmerzen und Heiserkeit klinisch in Erscheinung treten (SALVARANI et al. 2008).

Eine periphere neurologische Symptomatik in Folge von Mono- oder Polyneuropathie der oberen und unteren Extremitäten findet man bei etwa 15% der Patienten. Seltener (3-4%) resultieren aus einer Beteiligung der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien transiente ischämische Attacken oder Schlaganfälle (SALVARANI et al. 2008). Infolge eines Befalls der Vertebralarterien wurden in diesem Zusammenhang wiederholt Hirnstamminfarkte beobachtet (RUEGG et al. 2003)

Eine klinisch manifeste Durchblutungsstörung der Koronarien und der viszeralen Baucharterien ist ungewöhnlich. Fälle von akutem Koronarsyndrom, Angina abdominalis und Darmgangrän sind beschrieben (MORRIS und SCHEIB 1994; SCOLA et al. 2008).

Bezüglich der Gesamtmortalität von RZA-Patienten liegen widersprüchliche Ergebnisse aus populationsbasierten Studien vor. Während einige Untersuchungen keine erhöhte Mortalität bei RZA-Patienten feststellten, erbrachte eine neue Studie eine signifikant erhöhte Sterblichkeit in den ersten fünf Jahren nach Diagnose einer RZA (BONGARTZ und MATTESON 2006; CROW et al. 2009). Dabei scheint es keine Mortalitätsunterschiede zwischen Patienten mit und ohne Beteiligung extrakranieller Arterien zu geben. Lediglich nach stattgehabter Aortendissektion ist das Sterblichkeitsrisiko deutlich erhöht (NUENNINGHOFF et al. 2003)

1.5. Diagnostik der Riesenzellarteriitis

Laborchemisch fallen eine Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), eine Erhöhung des capsel reaktiven Proteins (CRP), eine reaktive Thrombozytose sowie eine normozytäre Anämie auf. Eine Beschleunigung der BSG über 50 mm/h ist typisch und ein Diagnosekriterium des American College of Rheumatology (ACR). Jedoch kann eine normale BSG eine RZA nicht ausschließen. Verglichen zur BSG hat die CRP-Bestimmung den Vorteil, unabhängig von Alter und Geschlecht zu sein. Wenngleich die CRP-Bestimmung in der Diagnostik der RZA sensitiver im Vergleich zur BSG ist, sind auch Fälle mit nicht erhöhtem CRP beschrieben. Zur Erhöhung der Sensitivität wird eine Kontrolle beider Parameter empfohlen. Nach aktuellen Studien scheint sich zur Verlaufskontrolle auch Interleukin-6 zu eignen, wird jedoch in der klinischen Routine noch nicht eingesetzt (SALVARANI et al. 2008; TATO und HOFFMANN 2008).

Zur Abgrenzung der AT von anderen systemischen Vaskulitiden erreichen die Kriterien des ACR eine Sensitivität von 93,5% und eine Spezifität von 91,2%. Dabei werden das Alter bei Erkrankungsbeginn, klinische und histologische Kriterien einbezogen. Die Kriterien des ACR sind in Tabelle 1 wiedergegeben (HUNDER et al. 1990). Es muss berücksichtigt werden, dass diese Kriterien im Einzelfall nicht für die Diagnosestellung geeignet sind (RAO et al. 1998; SALVARANI et al. 2008).

Tabelle 1: Diagnosekriterien des ACR für die Diagnose einer AT.

<i>Kriterien des ACR für die Diagnose der AT (HUNDER et al. 1990)</i>
1) Alter bei Erkrankungsbeginn \geq 50 Jahre
2) Neu aufgetretener Kopfschmerz typischer Lokalisation
3) Auffälliger Palpationsbefund der ATS
4) Beschleunigung der BSG $>$ 50mm/Stunde
5) Positiver Biopsiefund der ATS mit histologischem Nachweis der RZA

Den diagnostischen Goldstandard stellt die Temporalarterienbiopsie dar, die bei Verdacht möglichst vor Therapiebeginn erfolgen sollte, jedoch die Therapieeinleitung nicht verzögern darf. Um auch einen segmentalen Befall zu erfassen, sollte das Arterienbiopsat von mindestens 2-3 cm Länge sein. Bei negativer Biopsie einer Seite wird eine Biopsie der Gegenseite aufgrund der sehr geringen Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses nicht empfohlen (MUKHTYAR et al. 2009). Histologisch zeigt sich das Bild einer Panarteriitis mit meist in der Media und im Intima-Media-Übergang konzentrierten Lymphozyten und Makrophagen. Mehrkernige Riesenzellen finden sich in ungefähr 50% und sind, wenn vorhanden, meist entlang der typischerweise fragmentierten inneren elastischen Membran angeordnet. Für die Diagnose einer RZA sind Sie jedoch nicht erforderlich (WEYAND und GORONZY 2003).

Da bei der G-RZA in bis zu 42% der Fälle negative Befunde der Temporalarterienbiopsie vorliegen, kommt der klinisch-angiologischen Untersuchung, der Labordiagnostik und den bildgebenden Verfahren eine entscheidende diagnostische Bedeutung zu (BONGARTZ und MATTESON 2006; BRACK et al. 1999; TATO und HOFFMANN 2008).

Ein klinischer Hinweis auf ein thorakales Aortenaneurysma ist ein durch eine sekundäre Aortenklappeninsuffizienz bedingtes, auskultierbares Diastolikum (BONGARTZ und MATTESON 2006; NUENNINGHOFF et al. 2003).

Hämodynamisch relevante Stenosen im Bereich der oberen Extremitäten fallen durch im Rahmen der Primärdiagnostik obligat durchzuführende, einfache klinische Tests (Blutdruckseitendifferenz $> 15\text{mmHg}$, Strömungsgeräusch, Pulsverlust) auf. Seitendifferenz in der Blutdruckmessung und Pulsverlust finden sich dabei nur in 4-5% der Fälle. In 15% sind jedoch Strömungsgeräusche auszukultieren, typische Lokalisationen sind die Karotiden, die supra- oder infraclavikuläre Region, die AAX und die ABRA. Dabei ist im Besonderen die Auskultation der Axillargrube hervorzuheben, da Strömungsgeräusche in diesem Bereich selten auf Arteriosklerose zurückzuführen sind und mit hoher Spezifität auf eine G-RZA hindeuten (TATO und HOFFMANN 2008).

Pathologische Befunde im Bereich der unteren Extremitäten sind aufgrund der bei Patienten über 50 Jahre mit hoher Prävalenz anzutreffenden PAVK infolge arteriosklerotischer Gefäßläsionen weit weniger spezifisch. Rasch progrediente, insbesondere bilaterale Beschwerden (Waden- und Fußclaudicatio) sollten jedoch, insbesondere bei Vorliegen weiterer auf eine RZA hinweisende Symptome, den Verdacht auf eine vaskulitische Beteiligung der Beinarterien lenken. Die Puls palpation und Arterienauskultation der unteren Extremitäten sind ebenfalls Bestandteil der klinischen Routinediagnostik. Die Bestimmung des Knöchel-Arm-Index ergibt bei Patienten mit RZA aufgrund pathologisch erniedrigter systolischer Armarteriendrucke (infolge Obstruktionen der Armarterien) häufig falsch hohe Werte, hier sind die absoluten Knöchelarteriendrucke sowie weitere Verfahren der angiologischen Diagnostik (segmentale und akrale Oszillographie) einzusetzen. Zur Unterscheidung von vaskulitisch und arteriosklerotisch bedingten Veränderungen sind immer bildgebende Untersuchungen notwendig (TATO und HOFFMANN 2008).

Die Farbduplexsonographie (FDS) stellt ein weit verbreitetes, kostengünstiges, beliebig wiederholbares und bei Patienten akzeptiertes Verfahren dar, welches sich auch zur Beurteilung kleiner Arterien wie der ATS eignet (BLOCKMANS et al. 2009).

Im Rahmen der Diagnostik der AT stellt die FDS heute mit einer Sensitivität von 69% und einer Spezifität von 82% in der Bildgebung die erste Wahl dar (KARASSA et al. 2005; TATO und HOFFMANN 2008). Charakteristische Hinweise auf eine AT sind dabei segmentale, konzentrische, echoarme Verdickungen der Wand der ATS („Halo“), die zu einer Stenose oder einem Verschluss führen können (SCHMIDT et al. 1995; SCHMIDT et al. 1997). Inwieweit diese Untersuchung die Biopsie als diagnostisches Kriterium ersetzen kann, beziehungsweise einen zusätzlichen Nutzen über den Inspektions- und Palpationsbefund hinaus erbringt, wird aktuell diskutiert. Farbduplexsonographisch auffällige Befunde der ATS korrelieren nicht mit dem Auftreten okulärer Komplikationen (SCHMIDT et al. 2009).

Einen hohen Stellenwert besitzt die FDS auch in der Diagnostik der G-RZA (TATO und HOFFMANN 2008). Farbduplexsonographisch zeigt sich im Bereich der Arterien ebenfalls das Bild einer konzentrischen, echoarmen Arterienwandverdickung, die zu Stenosen oder Verschlüssen führen kann (SCHMIDT et al. 2002; SCHMIDT et al. 2008). Basierend auf dem unter Punkt 1.3. beschriebenen Befallsmuster gilt dabei ein besonderes Augenmerk der am häufigsten involvierten AAX, gefolgt von distaler ASUB und schließlich ABRA (SCHMIDT et al. 2008).

Das sonographische Erscheinungsbild der Beinarterien wurde bisher nur kasuistisch beschrieben. Gegensätzlich zum Befund im Bereich der Arterien sind für die Beteiligung der Arterien der unteren Extremität lumennahe, echodichte Einlagerungen innerhalb der echoarmen Wandverdickung, das so genannte beaded-tube-Phänomen, charakteristisch (TATO und HOFFMANN 2006). Im Rahmen einer Beteiligung der abdominalen Aorta können sonomorphologische Veränderungen in Form einer echoarmen Wandverdickung sowie inflammatorische Aneurysmata auffallen (AGARD et al. 2007).

Auch im Bereich der Karotiden und Vertebralarterien findet man in einem Teil der Fälle zirkumferenziell echoarme Wandverdickungen (PFADENHAUER et al. 2005; SCHMIDT et al. 2002). Dieser typischerweise im Bereich der ACC darstellbare Befund entspricht dabei bildmorphologisch dem bei der Takayasu-Arteriitis beschriebenen Macaroni-Zeichen und ist abzugrenzen von inhomogenen, exzentrischen Läsionen bei Arteriosklerose (MAEDA et al. 1991). Im Bereich der Vertebralarterien ist die Unterscheidung zwischen vaskulitisch bedingter Veränderung und Gefäßwandhämatomen bei Dissektionen (ebenfalls einhergehend mit okzipitalen Kopfschmerzen) sowie thrombotischen Verschlüssen im Rahmen einer Arteriosklerose schwierig. In der Differentialdiagnostik sind Laborkonstellation und weitere bildgebende Verfahren (Magnetresonanztomographie (MRT)) zu berücksichtigen (PFADENHAUER et al. 2005).

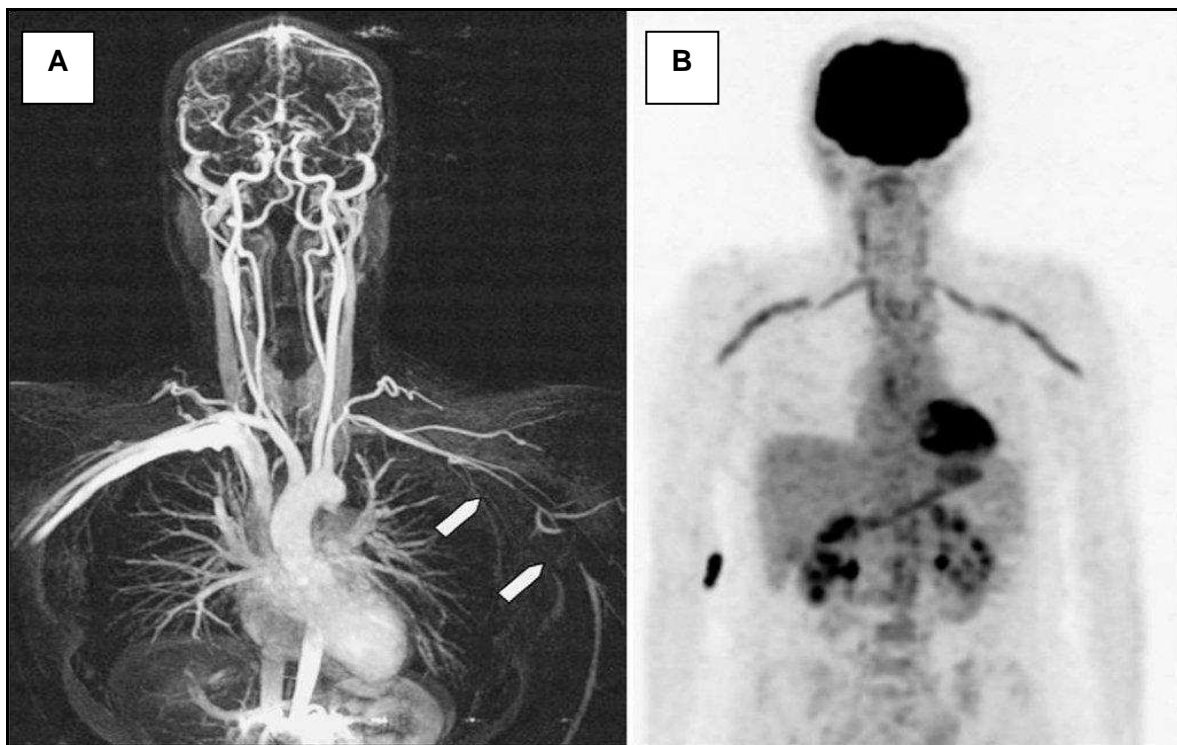
Computertomographie (CT) und MRT stellen bei G-RZA sowohl entzündliche Wandveränderungen (Wandverdickung, Kontrastmittelaufnahme) als auch resultierende Verengungen und Aneurysmen dar. Obwohl die CT-Untersuchung gut geeignet ist für die Detektion inflammatorischer Prozesse der Aorta und Ihrer proximaler Abgänge, ist Sie aufgrund hoher Strahlenbelastung und den bekannten Risiken des Einsatzes iodhaltiger Kontrastmittel von untergeordneter Bedeutung in der Diagnostik der G-RZA (TATO und HOFFMANN 2008). Mit Hilfe der MRT können Entzündungen auch in kleinen peripheren Gefäßen, wie der ATS dargestellt werden. In einer Studie mit 60 konsekutiven Patienten konnte vor Beginn der Steroidtherapie eine Sensitivität von 80,6% und eine Spezifität von

97,0% für die Diagnostik der AT belegt werden (BLEY et al. 2007). Die Sensitivität und Spezifität des Verfahrens sind mit der duplexsonographischen Diagnostik vergleichbar (BLEY et al. 2008), wenn auch mit ungleich höheren Kosten verbunden (BLOCKMANS et al. 2009).

Einen besonderen Stellenwert besitzen Schnittbildverfahren zur genauen morphologischen Beurteilung der thorakalen Aorta. Jedoch ist ein primäres Screening mit MRT oder CT mit dem Ziel der Detektion asymptomatischer Aneurysmen bislang nicht etabliert (BONGARTZ und MATTESON 2006). Nach neueren Erkenntnissen ist die MRT-Untersuchung nicht geeignet für die Beurteilung der Krankheitsaktivität unter immunsuppressiver Therapie (BOTH et al. 2008)

Die 18-FDG-PET lieferte zuletzt vielversprechende Ergebnisse in der Detektion von Wandentzündungen bei RZA. Die 18-FDG-PET kann als Ganzkörperscreening durchgeführt werden und macht es möglich, frühe nicht stenosierende Stadien zu diagnostizieren (TATO und HOFFMANN 2008). Speziell im Bereich der thorakalen Gefäße stellt die 18-FDG-PET-Untersuchung ein sehr spezifisches Verfahren zur Diagnostik der G-RZA dar. Aufgrund der limitierten Ortsauflösung und der räumlichen Nähe zum stark FDG-anreichernden Gehirn eignet sich diese Untersuchung nicht zur Beurteilung der ATS (BLOCKMANS et al. 2009). Weiterhin führt auch die Arteriosklerose als inflammatorischer Prozess zu einer vermehrten Anreicherung, so dass speziell eine Mehrspeicherung im Bereich der unteren Extremitäten oft unspezifisch ist (TATO und HOFFMANN 2008). Schließlich ist eine 18-FDG-PET-Untersuchung mit hohen Kosten verbunden und nur in wenigen Zentren verfügbar. Der Stellenwert der 18-FDG-PET-Untersuchung liegt heute vor allem bei Verdacht auf G-RZA mit unauffälligem Ultraschallbefund und negativer Temporalarterienhistologie, zum Beispiel bei Patienten mit Fieber unklarer Genese (BLOCKMANS et al. 2009). Wie die MRT zeigt auch die 18-FDG-PET unter Therapie keine Korrelation zu klinischen und laborchemischen Parametern der Krankheitsaktivität (BOTH et al. 2008). Unter Einsatz der kombinierten Untersuchung mit 18-FDG-PET und CT können funktionelle und morphologische Veränderungen räumlich korreliert werden (HENES et al. 2008). Abbildung 2 zeigt den typischen Befund einer G-RZA des Aortenbogens in MRT und 18-FDG-PET.

Die digitale Subtraktionsangiographie gilt immer noch als Goldstandard in der Diagnose von obliterierenden Gefäßerkrankungen, kann jedoch nicht zur Beurteilung der Gefäßwand beitragen. Ein langstreckig perlschnurartige Erscheinung der Gefäße deutet auf eine Vaskulitis hin, ist jedoch nicht spezifisch, sondern finden sich auch bei fibromuskulärer Dysplasie, postinterventioneller myointimaler Hyperplasie oder Dissektionen (TATO und HOFFMANN 2008).

Abbildung 2: Typischer Befund einer G-RZA des Aortenbogens in MRT und 18-FDG-PET.

62-jährige Patientin mit linksseitiger Armclaudicatio und B-Symptomatik. **A:** MR-Angiographie mit Darstellung einer langstreckig dünnlumigen ASUB und nachgeschaltetem subtotalem Verschluss der AAX. **B:** In der korrespondierenden 18-FDG-PET zeigt sich eine deutliche Mehranreicherung im Bereich der proximalen Arterien beidseits.

1.6. Therapie der Riesenzellarteriitis

Das primäre Ziel der Therapie ist, ein Fortschreiten der Gefäßwandschädigung und resultierende Komplikationen (Lumenobstruktion, Aneurysmen, Dissektionen) durch Suppression des Entzündungsprozesses zu verhindern (TATO und HOFFMANN 2008).

Glukokortikoide bilden den Hauptbestandteil in der Therapie der RZA. Gewöhnlich wird mit einer Kortikosteroiddosis von 1 mg Prednisolonäquivalent pro kg Körpergewicht pro Tag mit einer Maximaldosis von 60 mg/d begonnen (MUKHTYAR et al. 2009; SALVARANI et al. 2008; TATO und HOFFMANN 2008). Die initiale Prednisolondosis sollte in Abhängigkeit von klinischem Verlauf und Entzündungsparametern für 2 bis 4 Wochen beibehalten werden und anschließend je nach entzündlicher Aktivität schrittweise reduziert werden, wobei über die Schnelligkeit der Dosisreduktion nach erreichter Remission keine allgemeiner Konsensus vorliegt. In aktuellen Übersichten und Leitlinien wird ein Reduktionsmaximum von 10% der Tagesdosis alle zwei Wochen empfohlen, um nach 3 Monaten eine Dosis von 10-15 mg/d zu erreichen (MUKHTYAR et al. 2009; SALVARANI et al. 2008; TATO und HOFFMANN 2008). Unterhalb einer Tagesdosis von 10 mg Prednisolonäquivalent erfolgt eine Dosisreduktion

von 1 mg alle 4 Wochen. Im Verlauf sollte möglichst eine Erhaltungsdosis unter 7 mg/d angestrebt werden (TATO und HOFFMANN 2008). Bei 30-50% der Patienten kommt es jedoch während der Dosisreduktion zu Rezidiven, welche eine vorübergehende Dosissteigerung notwendig machen. Die Therapiedauer beträgt bei unkompliziertem Verlauf 12-24 Monate, bei ausgedehntem Gefäßbefall jedoch oftmals wesentlich länger (SALVARANI et al. 2008; TATO und HOFFMANN 2008). Eine Osteoporoseprophylaxe mit Calcium und Vitamin D ist obligat.

Eine neuere Studie zeigte, dass eine Induktionstherapie mit 15 mg Methylprednisolon pro kg Körpergewicht i.v. für drei Tage der oralen Standardtherapie durch einen geringeren Steroidbedarf und einer Zunahme der Häufigkeit einer steroidfreien Remission überlegen ist (MAZLUMZADEH et al. 2006). Wenn auch kontrovers diskutiert, wird mangels therapeutischer Alternativen die hochdosierte parenterale Therapie mit 1000 mg Methylprednisolon über drei Tage für Patienten mit akuter Visusbeeinträchtigung empfohlen (MUKHTYAR et al. 2009; TATO und HOFFMANN 2008). Auch wenn dazu noch keine klinischen Studien vorliegen, könnten auch Patienten mit G-RZA und dem Risiko schwerwiegender peripherer vaskulärer Komplikationen von einer höheren Initialdosis profitieren (TATO und HOFFMANN 2008).

Um die bei mehr als 80% der Patienten eintretenden Nebenwirkungen der Langzeitsteroidtherapie zu reduzieren, wurden verschieden Immunsuppressiva bei RZA eingesetzt (WIPFLER-FREISSMUTH et al. 2009). Eine eindeutige steroidsparende Wirkung wurde bislang jedoch nur für Methotrexat belegt (MAHR et al. 2007). Während für die Wirksamkeit von Azathioprin positive Ergebnisse aus einer sehr kleinen randomisierten Studie (20 Patienten) vorliegen, erbrachte eine aktuelle Untersuchung keinen Nutznachweis für den Einsatz des TNF- α -Blockers Infliximab (HOFFMAN et al. 2007; WIPFLER-FREISSMUTH et al. 2009). Trotzdem könnten TNF- α -Inhibitoren einen Stellenwert in der Therapie steroidrefraktärer Verlaufsformen besitzen, wie Ergebnisse einer kleinen randomisierten Studie mit Etanercept zeigen (MARTINEZ-TABOADA et al. 2008).

Eine vorbestehende Therapie mit Acetylsalicylsäure und andere Antikoagulantien kann möglicherweise das Risiko ischämischer Komplikationen bei Neuerkrankung mit RZA reduzieren (NESHER et al. 2004), wengleich auch gegenteilige Ergebnisse publiziert wurden (NARVAEZ et al. 2008). Ein zusätzlicher Nutzen von Acetylsalicylsäure über antiinflammatorische Effekte wird vermutet (TATO und HOFFMANN 2008). Ob eine bei Diagnosestellung begonnene antithrombotische Therapie bezüglich der Reduktion ischämischer Komplikationen, insbesondere der anterioren ischämischen

Optikusneuropathie, von Nutzen ist, ist jedoch unklar. Im Einzelfall sollte das Blutungsrisiko dieser medikamentösen Therapie gegenüber dem fraglichem Nutzen abgewogen werden (SALVARANI et al. 2008; TATO und HOFFMANN 2008).

Die Therapieüberwachung erfolgt durch Kontrolle von klinischem Befund und humoralen Entzündungsparametern. Die Bestimmung von Interleukin-6 zur Beurteilung der Krankheitsaktivität ist noch nicht Bestandteil der klinischen Routine (WEYAND et al. 2000). Die typischen duplexsonographischen Wandveränderungen im Bereich der ATS verschwinden unter Therapie nach 2-3 Wochen (SCHMIDT et al. 1997). Im Bereich der Arterien der oberen Extremität bleiben diese länger bestehen, sind jedoch in 83% der Fälle ebenfalls regredient (30% komplette Rückbildung) (SCHMIDT et al. 2002; SCHMIDT et al. 2008). Ein Rückgang der entzündlichen Aktivität in der Arterienwand kann auch mittels MRT und 18-FDG-PET dokumentiert werden. Der Nutzen bildgebender Verfahren in der Therapieüberwachung ist jedoch nicht belegt (PIPITONE et al. 2008).

Eine mögliche Revaskularisation sollte immer in Remission nach Abklingen der systemischen Entzündungsreaktion erfolgen. Die Indikation hierfür sollte aufgrund des in der Regel günstigen Spontanverlaufes vor allem im Bereich der Armarterien sehr kritisch gestellt werden (TATO und HOFFMANN 2008). Es stehen nur wenige Berichte über die operative und katheterinterventionelle Therapie bei G-RZA zur Verfügung. In einer Serie von 30 perkutanen transluminalen Angioplastien (10 Patienten) wurde unter fortgesetzter immunsuppressiver Therapie nur eine primäre Offenheitsrate von 65% nach im Mittel 24 Monaten erreicht (BOTH et al. 2006). Zur Bypass-Chirurgie der Armarterien sowie zur Revaskularisation im Bereich der Beinarterien bei RZA liegen nur wenige Fallberichte vor (LE HELLO et al. 2001; SOURY et al. 1997).

2. Zielsetzung

Es wird vermutet, dass in der Vergangenheit die Häufigkeit der Beteiligung der extrakraniellen Arterien bei der RZA unterschätzt wurde (TATO und HOFFMANN 2008). Eine aktuelle duplexsonographische Untersuchung zeigte eine unerwartet hohe Prävalenz der G-RZA im Bereich der Arterien, auch bei bezüglich einer Armschämie asymptomatischen Patienten (SCHMIDT et al. 2008). Eine Beteiligung der Karotiden wurde wiederholt mit bildgebenden Verfahren dokumentiert (PFADENHAUER und RULL 2005; SCHMIDT et al. 2002). Unter diesen Gesichtspunkten sollten in der vorliegenden retrospektiven Kohortenstudie folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- (1) In welcher Häufigkeit und in welcher Ausprägung/Verteilung lassen sich in welchen Segmenten der farbduplexsonographisch einsehbaren Abschnitte der extrakraniellen A. carotis und der armversorgenden Arterien vaskulitistypische Veränderungen bei Patienten mit RZA nachweisen und wie häufig führen diese Veränderungen zu Stenosen und/oder Okklusionen?
- (2) Welchen zusätzlichen Stellenwert in der Diagnostik der RZA zusätzlich zu den etablierten Verfahren bzw. Kriterien besitzt die FDS der supraaortalen Arterien?

Bisherige Studien geben Hinweise auf klinische Unterschiede zwischen AT und G-RZA sowie altersabhängiger Unterschiede der klinischen Manifestationen der RZA (BRACK et al. 1999; SCHMIDT et al. 2008; LOPEZ-DIAZ et al. 2008). Aufgrund dessen sollten im zweiten Teil der Arbeit folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- (3) Gibt es Unterschiede bezüglich klinischer und laborchemischer Parameter zwischen RZA-Patienten mit Beteiligung der extrakraniellen Arterien und solchen mit isoliertem kranialem Befallsmuster, die bereits den klinischen Verdacht auf das Vorliegen einer Großgefäßbeteiligung lenken können?
- (4) Gibt es Unterschiede in der klinischen Ausprägung der RZA in Abhängigkeit des Alters bei Erkrankungsbeginn?

3. Patienten und Methoden

3.1. Patientencharakteristik

Einbezogen wurden 88 konsekutive Patienten, bei welchen zwischen 01/2002 und 06/2009 in den Abteilungen für Angiologie und Rheumatologie der medizinischen Poliklinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München eine RZA erstdiagnostiziert wurde. Zum Studieneinschluss mussten die Patienten mindestens 50 Jahre alt sein (JENNETTE und FALK 2007). Die Diagnose der RZA basierte bei einem Großteil der Patienten auf einer histologischen Sicherung durch Temporalarterienbiopsie oder auf einer Erfüllung von mindestens 3 der 5 Kriterien des ACR (HUNDER et al. 1990). Bei den verbleibenden Patienten, die nicht die ACR-Kriterien erfüllten bzw. bei denen keine histologische Sicherung erfolgte, wurde die Diagnose aufgrund typischer duplexsonographischer Befunde der Arterien der oberen Extremitäten oder der ATS in Verbindung mit laborchemischer Erhöhung von CRP oder BSG und gutem klinischen und laborchemischen Ansprechen auf Kortikoide gestellt (SCHMIDT et al. 1995; SCHMIDT et al. 2008; TATO und HOFFMANN 2006).

Nicht berücksichtigt wurden zwei Patienten mit einer RZA ausschließlich der Beinarterien, die nicht die ACR-Kriterien erfüllten und keinen duplexsonographisch auffälligen Befund der supraaortalen Gefäße zeigten. Auch wurden Patienten mit einem RZA-Rezidiv unter bestehender oder nach erfolgter Steroidtherapie nicht in die Studie eingeschlossen. Patienten mit der Vordiagnose einer anderen Autoimmunerkrankung (zwei Patienten mit Rheumatoider Arthritis und jeweils ein Patient mit Morbus Wegener und IgA-Nephropathie) wurden ebenfalls ausgeschlossen (WEYAND und GORONZY 2003). Ferner wurden drei Patienten mit inflammatorischem Aortenaneurysma, davon zwei mit abdominaler Periaortitis, nicht in die Untersuchung einbezogen, da die Ätiologie der Erkrankung in diesen Fällen nicht eindeutig einer RZA zuzuordnen war (GORNIK und CREAGER 2008).

3.2. Diagnostische Maßnahmen

Zum Diagnosezeitpunkt wurden alle Patienten einer standardisierten Untersuchung unterzogen. Diese beinhaltete eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung inklusive Pulspalpation, Auskultation der Arterien und beidseitiger Blutdruckmessung. Weiterhin erfolgte die Bestimmung der Routinelaborparameter (Blutbild, CRP, BSG). Neben einer FDS der ATS wurde bei allen Patienten eine FDS der oberen Extremitäten (AAX, ASUB, proximaler Anteil der ABRA) und der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße (ACC, ACI, ACE und AV) durchgeführt. Während für die Karotiden und die Armarterien eine dezidierte B-Bild-morphologische Beurteilung der Arterienwand erfolgte, wurde im Bereich der AV lediglich das Flussprofil (Stenose, Verschluss, Subclavian-Steal-Phänomen) analysiert.

Die FDS der supraaortalen Arterien wurde mit einem linearen Schallkopf (4-10 MHz), die der ATS mit einem linearen Schallkopf von 8-14 MHz durchgeführt. Bis 2006 wurde dafür das ASPEN™-Ultraschallgerät (Acuson GmbH, Erlangen, Deutschland) verwendet, anschließend wurde auf das Ultraschallgerät LOGIC™9 (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) umgestellt.

Das Halo-Zeichen (homogene, echoarme Wandverdickung) wurde als duplexsonographisches Diagnosekriterium der AT herangezogen (KARASSA et al. 2005; SCHMIDT et al. 1995). Eine konzentrische, segmentale, echoarme Wandverdickung im Bereich der Armarterien und extrakraniellen A. carotis wurde im Sinne einer vaskulitischen Beteiligung dieser Gefäßsegmente gewertet (SCHMIDT et al. 2008; TATO und HOFFMANN 2006). Hämodynamisch relevante Stenosen (> 50% Durchmesserreduktion) im Bereich der Armarterien wurden durch Messung der intrastenotischen systolischen Maximalgeschwindigkeit in Relation zur systolischen Maximalgeschwindigkeit des proximal angrenzenden, nicht stenosierten arteriellen Segmentes mit einem Verhältnis von $\geq 2,0$ definiert (GERHARD-HERMAN et al. 2006). Zur Graduierung der Karotisstenosen mit Hilfe der FDS wurden die in Tabelle 2 zusammengefassten Kriterien angewandt (GRANT et al. 2003).

Tabelle 2: Duplexsonographische Graduierung der Abgangsstenose der ACI, modifiziert nach Grant (GRANT et al. 2003).

<i>Grad der Stenose</i>	<i>Systolische Maximalgeschwindigkeit (cm/s)</i>	<i>Geschätzt Plaquemasse (%)</i>	<i>ACI/ACC-Index</i>	<i>Enddiastolische Flussgeschwindigkeit (cm/s)</i>
Normal	< 125	Keine	< 2	< 40
< 50%	< 125	$\leq 50\%$	< 2	< 40
50 – 69%	125 – 230	$\geq 50\%$	2,0 – 4,0	40 – 100
$\geq 70\%$	> 230	$\geq 50\%$	> 4,0	> 100
Pseudookklusion	variabel	Sichtbares Restlumen	Variabel	Variabel
Okklusion	nicht ableitbar	Nicht sichtbares Restlumen		

Abhängig vom der Entscheidung des jeweils betreuenden Arztes wurde in 51 Fällen (58%) zur Diagnosesicherung eine Temporalarterienbiopsie durchgeführt.

3.3. Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung wurde das Softwareprogramm SPSS 15.0 für Windows verwendet. Die deskriptive Beschreibung des Kollektivs erfolgte unter Bildung von Vier-Felder-Tafeln und einfachen Häufigkeitstabellen. Die Resultate für kategoriale Variablen sind wiedergegeben in Prozentwerten, solche für kontinuierliche Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung. Zum Vergleich der klinischen und laborchemischen Daten von Patienten mit oder ohne extrakranielle Beteiligung wurden der Fisher-Exakt-Test bei nominalen Variablen bzw. der Mann-Whitney-U-Test bei kontinuierlichen Variablen herangezogen. Ein zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

3.4. Eigener Anteil an der Durchführung der Studie

Der Eigenanteil an der Studiendurchführung beinhaltet neben der Erfassung der studienrelevanten Patientendaten die statistische Auswertung gemäß der Fragestellung. Ferner erfolge im Rahmen der wissenschaftlichen Arbeit die Mitarbeit (Co-Autorenschaft) an der Erstellung von Kongressbeiträgen und des Manuskripts zur Veröffentlichung in einer „peer reviewed“ Fachzeitschrift.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristik

Die Arbeit umfasste insgesamt 88 Patienten, davon waren 64 Patienten (72,7%) weiblich, 24 (27,3%) männlich. Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs lag bei $69,0 \pm 8,1$ Jahren (Minimum 51, Maximum 87 Jahre).

Bei rund $\frac{3}{4}$ der Patienten bestanden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die Symptome einer AT (Kopfschmerz, Kieferclaudicatio, druckschmerzhaftes ATS, transiente oder permanente Visusstörung). Gut ein Drittel der Patienten gaben Beschwerden im Sinne einer PMR an, mehr als die Hälfte berichtete über eine B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust. Bei 14 Patienten (15,9%) lag eine klinisch symptomatische Beteiligung der armversorgenden Arterien vor, davon bei 6 Patienten (42,9%, 6,8% des Gesamtkollektivs) bilateral. Schmerzen bzw. vorzeitige Ermüdung der betroffenen Extremitäten bei Armarbeit im Sinne einer Armclaudicatio wurden von 13 Patienten (92,9%, 14,8% des Gesamtkollektivs) berichtet. Eine sekundäre Raynaud-Symptomatik lag bei 5 Patienten (35,7%, 5,7% des Gesamtkollektivs) vor, davon bei einem Patienten als ausschließliche Manifestation der Armischämie. Die Häufigkeiten aller mit einer RZA verbundenen klinischen Symptome können Tabelle 3 entnommen werden.

Bei 60 Patienten (68,2%) lag eine arterielle Hypertonie, bei 12 Patienten (13,6%) ein Diabetes mellitus, bei 21 Patienten (23,9%) eine Hyperlipidämie und bei 26 Patienten (29,5%) ein aktiver oder aufgegebener Nikotinabusus vor. Bei 34 Patienten (38,6%) bestanden mindestens zwei oder mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren. Bei 6 Patienten (6,8%) fand sich in der Anamnese eine koronare Herzerkrankung und bei 3 Patienten (3,4%) ein abgelaufenes zerebrovaskuläres Ereignis. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren und Ereignisse.

Die Zeit bis zur Diagnose lag im Durchschnitt bei $15,0 \pm 18,0$ Wochen (Spannweite von 0 bis 84 Wochen). Zur Diagnose führendes Symptom war dabei bei 54 Patienten (61,4%) eine AT und bei 10 Patienten (11,4%) ein Ischämie im Bereich der oberen Extremitäten. Bei den verbleibenden 27,2% der Patienten führten Beschwerden einer PMR, Fieber zunächst unklarer Genese, Symptome einer Aortitis oder eine symptomatische Beinischämie zur endgültigen Diagnose einer RZA.

Tabelle 3: Häufigkeit klinischer Symptome im Gesamtkollektiv.

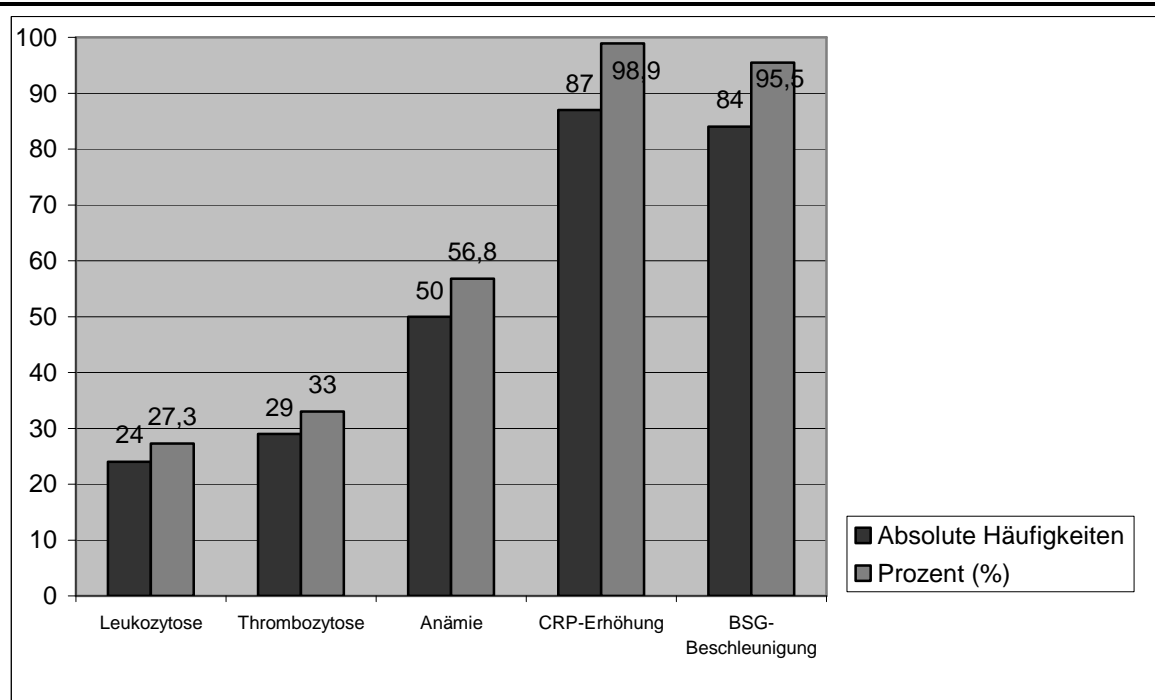
<i>Klinisches Symptom</i>	<i>n (%)</i>
AT	69 (78,4)
Kopfschmerz	51 (58,0)
Kieferclaudicatio	41 /46,6)
Druckschmerzhaftige ATS	25 (28,4)
Visusstörung	35 (39,8)
permanent	26 (29,5)
transient	9 (10,2)
Armischämie	14 (15,9)
Armclaudicatio	13 (14,8)
Raynaud-Symptomatik	5 (5,7)
PMR	31 (35,2)
B-Symptomatik	47 (53,4)
Fieber	15 (17,0)
Nachschweiß	33 (37,5)
Gewichtsverlust	40 (45,5)

Tabelle 4: Häufigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren und Ereignisse im Gesamtkollektiv.

<i>Risikofaktor/ Sekundärereignis</i>	<i>n (%)</i>
Arterielle Hypertonie	60 (68,2)
Diabetes mellitus	12 (13,6)
Hyperlipidämie	21 (23,6)
Nikotinabusus	26 (29,5)
≥ 2 Risikofaktoren	34 (38,6)
Koronare Herzerkrankung	6 (6,8)
Zerebrovaskuläres Ereignis	3 (3,4)

Bei 50 Patienten (57,5%) bestand zum Zeitpunkt der Diagnose eine Anämie. Eine Leukozytose zeigte sich bei 24 Patienten (27,6%). Dabei lagen die Werte im Mittel bei $10,5 \pm 4,1$ GPT/l. Die Thrombozyten lagen im Durchschnitt bei 419 ± 125 GPT/l und waren bei 29 Patienten (33,3%) im Sinne einer Thrombozytose erhöht. Bei einem Patienten war das CRP, bei 4 Patienten die BSG im Normbereich, bei 20 Patienten (22,7%) lag die BSG < 50 mm/h. Bei keinem Patienten befanden sich beide Parameter (CRP und BSG) im Normbereich. Die gemittelten Werte von Blutbild und humoralen Entzündungsparametern des Gesamtkollektivs sowie die zugehörigen Referenzwerte und die Häufigkeiten von Leukozytose, Thrombozytose und Anämie gibt Abbildung 3.

Abbildung 3: Laborchemische Veränderungen im Gesamtkollektiv.

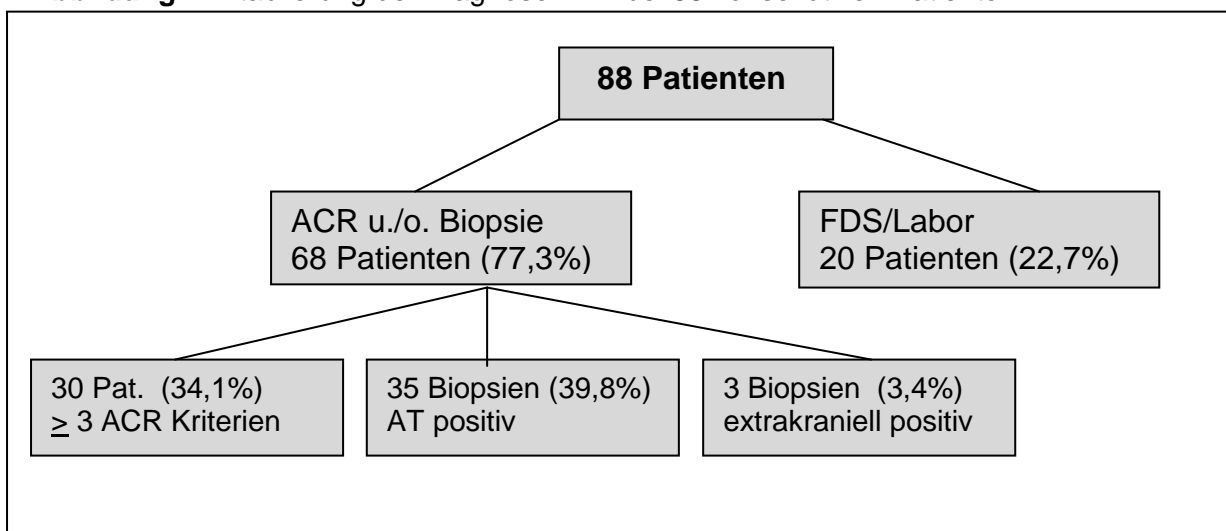


Laborparameter	Normwert	Minimum	Maximum	Mittelwert \pm SD
Leukozyten (GPT/l)	4 - 11	5,2	41,5	$10,5 \pm 4,1$
Thrombozyten (GPT/l)	150 - 440	184	762	$419,4 \pm 125,3$
Hb (g/dl)		8,1	16,6	$12,3 \pm 1,6$
Hb (g/dl) Frau	12,0 – 16,0	8,1	14,9	$11,9 \pm 1,5$
Hb (g/dl) Mann	14,0 – 18,0	9,1	16,6	$13,2 \pm 1,5$
CRP (mg/dl)	$< 0,5$	0,31	27,5	$7,8 \pm 5,9$
BSG (mm/1h)	< 20	10	120	$77,5 \pm 34,4$

Bei 54 Patienten (61,4%) wurde eine histologische Diagnosesicherung mittels Biopsie angestrebt. Bei 38 dieser Patienten (74,5%; 43,2% des Gesamtkollektivs) konnte die Diagnose histologisch gesichert werden. Von 51 Biopsien im Bereich der ATS waren dabei 35 Biopsien (68,6%, 39,8% des Gesamtkollektivs) positiv. Bei weiteren 3 Patienten (3,4% des Gesamtkollektivs) wurde im Rahmen einer operativen Revaskularisation extrakranieller Arterien (1 Patient AAX, 2 Patienten A. femoralis superficialis) die Diagnose eine G-RZA histologisch gesichert.

Mehr als drei Kriterien des ACR waren bei 68 Patienten (77,3%) erfüllt. Bei den verbleibenden 20 Patienten (22,7%) wurde die Diagnose anhand der unter 3.2 beschriebenen vaskulitistypischen duplexsonographischen Veränderungen der extrakraniellen supraaortalen Arterien im Zusammenhang mit Zeichen der humoralen Inflammation gestellt. Abbildung 4 soll eine Übersicht über die Etablierung der Diagnose RZA bei den 88 eingeschlossenen Patienten geben.

Abbildung 4: Etablierung der Diagnose RZA bei 88 konsekutiven Patienten.



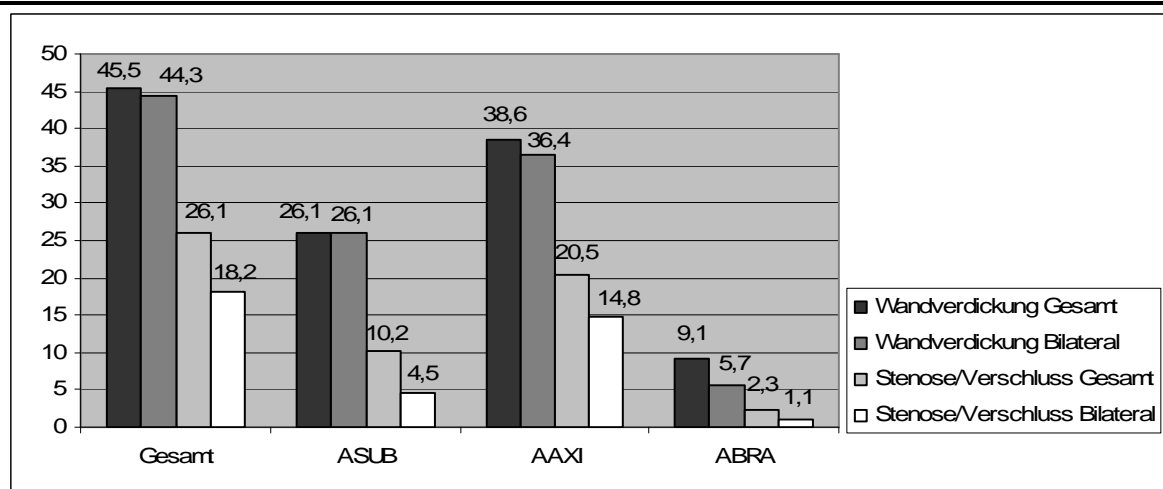
Bei 41 Patienten (46,6%) wurde eine G-RZA mit Beteiligung der supraaortalen Gefäße, bei 47 Patienten (53,4%) hingegen eine isolierte AT diagnostiziert.

4.2. Farbduplexsonographische Befunde der supraaortalen Arterien

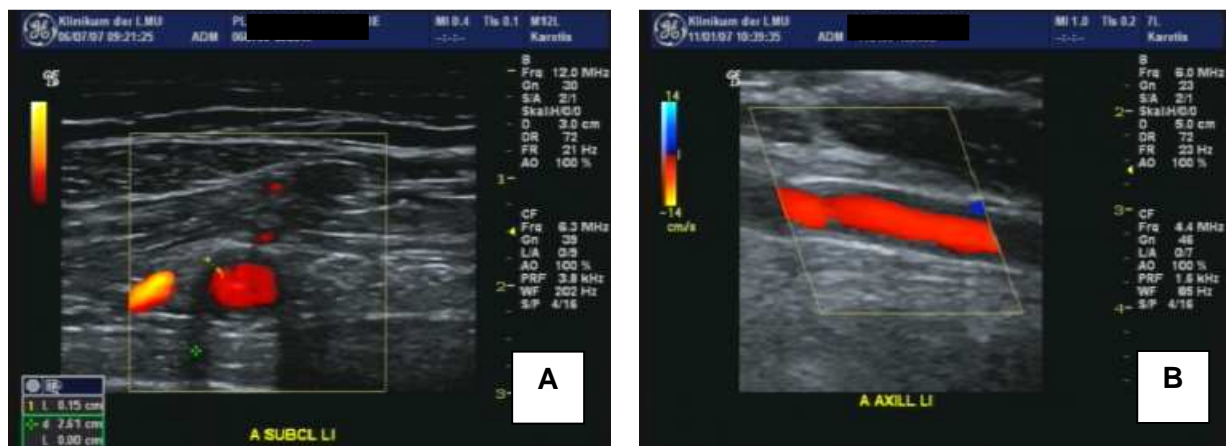
Bei insgesamt 40 Patienten (45,5%) konnten vaskulitistypische Veränderungen im Bereich der Arterien der oberen Extremitäten gesehen werden, in 39 Fällen (97,5%, 44,3% des Gesamtkollektivs) zeigten sich diese bilateral. Hämodynamisch relevante Stenosen oder Verschlüsse resultierten bei 23 der betroffenen Patienten (57,5%, 26,1% des Gesamtkollektivs), bei 16 Patienten (40%, 18,2% des Gesamtkollektivs) waren diese auch bilateral vorzufinden. Die Häufigkeiten und Verteilung von Stenosen und Verschlüssen im Bereich der Arterien der oberen Extremität können Abbildung 5 entnommen werden. Das am häufigsten betroffene Gefäß war die AAX, gefolgt von der ASUB. Die proximale ABRA war nur zu einem geringen Prozentsatz betroffen. Aufgrund der Lokalisation ausschließlich distal des Abgangs der AV führten vaskulitisbedingte Lumeneinengungen in keinem Fall zu einem Subclavian-Steal-Phänomen. Typische duplexsonographische Befunde der Arterien der oberen Extremitäten bei G-RZA zeigt Abbildung 6.

Arteriosklerotische Veränderungen der Armarterien wurden bei lediglich einer Patientin (mittelgradige Stenose der proximalen ASUB mit konsekutivem Subclavian-Steal-Phänomen im Bereich der ipsilateralen AV) detektiert.

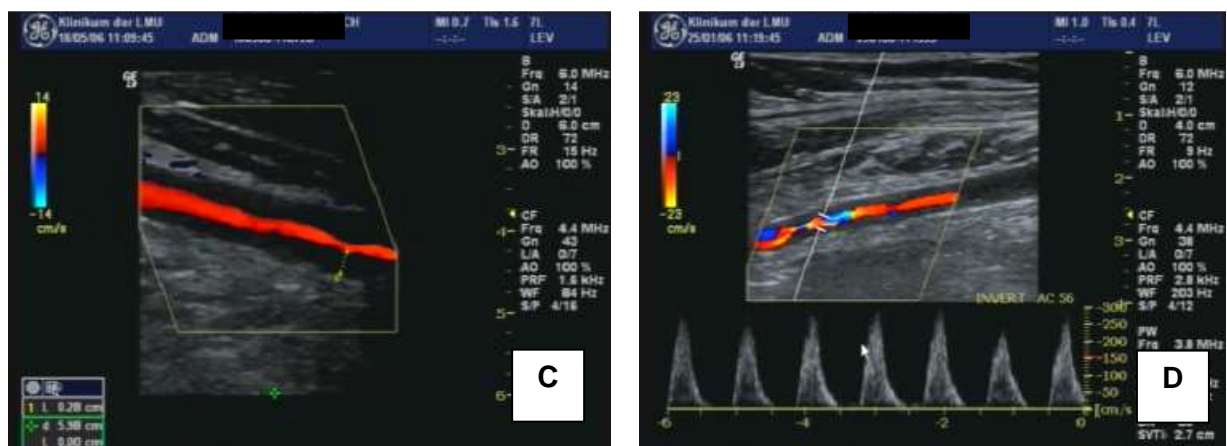
Abbildung 5: Häufigkeit der Beteiligung der proximalen Armarterien bei 88 Patienten.



Gefäß	Wandverdickung Gesamt <i>n</i> (%)	Wandverdickung Bilateral <i>n</i> (%)	Stenose/Verschluss Gesamt <i>n</i> (%)	Stenose/Verschluss Bilateral <i>n</i> (%)
Gesamt	40 (45,5)	39 (44,3)	23 (26,1)	16 (18,2)
ASUB	23 (26,1)	23 (26,1)	9 (10,2)	4 (4,5)
AAX	34 (38,6)	32 (36,4)	18 (20,5)	13 (14,8)
ABRA	8 (9,1)	5 (5,7)	2 (2,3)	1 (1,1)

Abbildung 6: Typisch duplexsonographische Befunde der Arterien der oberen Extremitäten.

A: 63-jährige Patientin mit PMR und neu aufgetretener Kieferclaudicatio. Querschnitt der ASUB links mit Darstellung einer nicht stenosierenden, konzentrischen, echoarmen Wandverdickung. **B:** 62-jähriger Patient mit Fieber unklarer Genese. Längsschnitt der AAX links mit Darstellung einer konzentrischen, homogen echoarmen Wandverdickung ohne resultierende Lumenobstruktion.

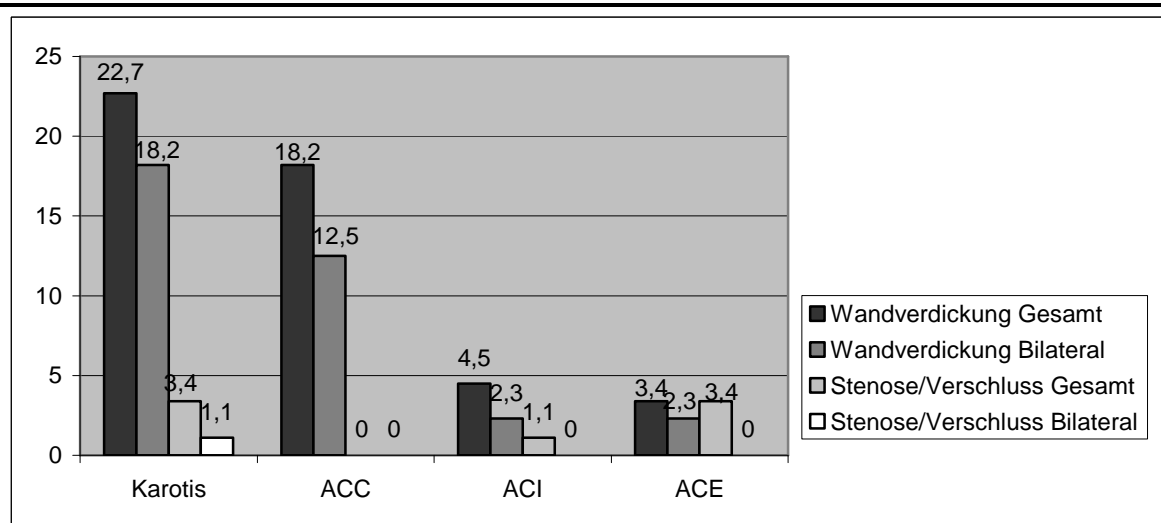


C: 67-jähriger Patient mit beidseitiger Armclaudicatio und B-Symptomatik. Der Längsschnitt der AAX rechts zeigt eine langstreckige, konzentrische, echoarme Wandverdickung mit filiformer Lumeneinengung. **D:** 70-jährige Patientin mit 6-monatiger Anamnese einer Raynaud-Symptomatik mit Kältegefühl des rechten Armes und unklarer Entzündungskonstellation. Hochgradige Stenose der AAX rechts infolge einer langstreckigen, konzentrischen, echoarmen Wandverdickung.

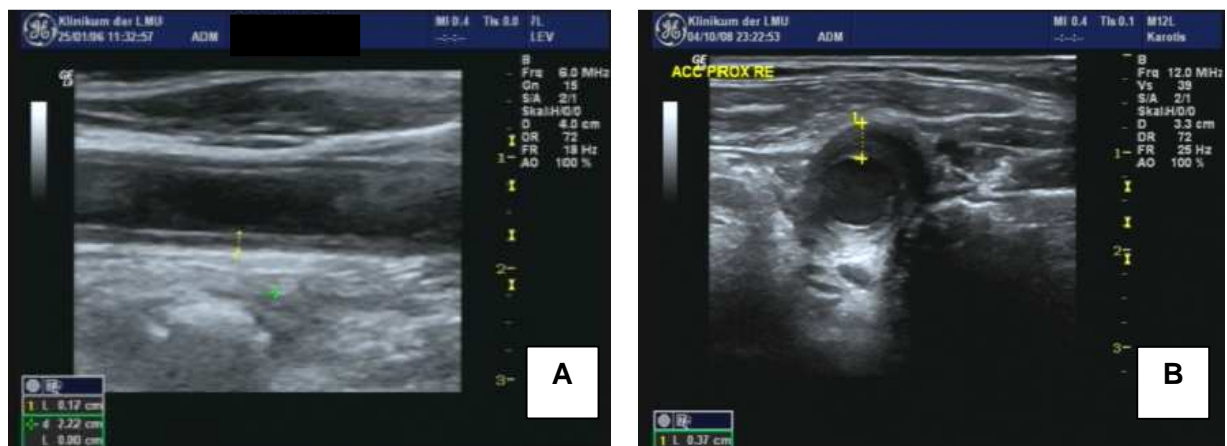
Ein duplexsonographisch auffälliger Befund im Bereich der Karotiden lag bei etwa einem Fünftel der Patienten vor. Bezogen auf Patienten mit G-RZA fand sich bei 48,8% eine Beteiligung der Karotiden. Bei 16 von 20 betroffenen Patienten (80%, 18,2% des Gesamtkollektivs) zeigten sich diese Veränderungen bilateral. Mit Ausnahme eines Patienten zeigten alle Patienten mit Karotisbeteiligung auch vaskulitistypische

Veränderungen im Bereich der Arterien. Hämodynamisch relevante Stenosen/Verschlüsse fielen dabei bei lediglich 3 Patienten (15%, 3,4% des Gesamtkollektivs) auf. Am häufigsten war die ACC von vaskulitistischen Veränderungen betroffen, wobei in diesem Abschnitt nie hämodynamisch relevante Stenosen resultierten. Wesentlich seltener waren ACI und ACE involviert (4 bzw. 3 Patienten), jedoch kam es anteilmäßig häufiger zu Stenosen oder Verschlüssen dieser Gefäße. Abbildung 7 fasst die Häufigkeiten duplexsonographisch auffälliger Befunde im Bereich der Karotiden zusammen. Abbildung 8 zeigt vaskulitistische farbduplexsonographische Befunde der Karotiden. Arteriosklerotisch bedingte Veränderungen in Form von Plaques zeigten sich bei 56 Patienten (63,6%). Diese führten bei 6 Patienten zu hämodynamisch relevanten Stenosen im Bereich der Karotisbifurkation, wobei im Bereich der ACI drei geringgradige (bei einem Patienten bilateral), drei mittelgradige und lediglich eine hochgradige Stenose resultierten. Die ACE war nur zweimal hämodynamisch relevant betroffen (eine gering- und eine mittelgradige Stenose).

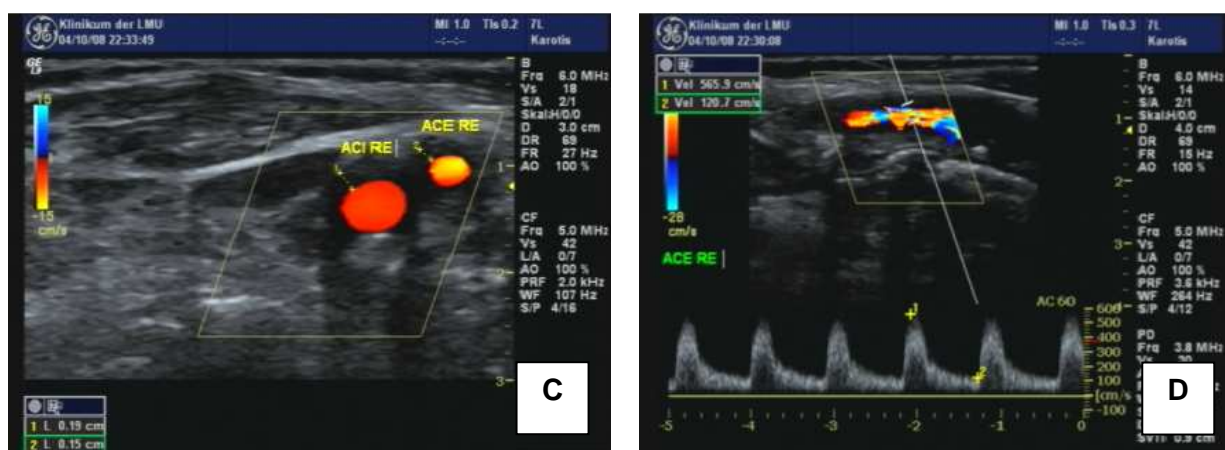
Abbildung 7: Häufigkeit vaskulitistischer FDS-Befunde der Karotiden bei 88 Patienten.



Gefäß	Wandverdickung Gesamt n (%)	Wandverdickung Bilateral n (%)	Stenose/Verschluss Gesamt n (%)	Stenose/Verschluss Bilateral n (%)
Karotis	20 (22,7)	16 (18,2)	3 (3,4)	1 (1,1)
ACC	16 (18,2)	11 (12,5)	0	0
ACI	4 (4,5)	2 (2,3)	1 (1,1)	0
ACE	3 (3,4)	2 (2,3)	3 (3,4)	0

Abbildung 8: Vaskulitistypische Befunde der FDS der Karotiden.

A: 55-jährige Patientin mit beidseitiger Armclaudicatio, Nachtschweiß und Gewichtsverlust von 10 kg. Der Längsschnitt der ACC links zeigt eine konzentrische, echoarme, nicht stenosierende Wandverdickung. **B:** 60-jährige Patientin mit bitemporalem Kopfschmerz und B-Symptomatik. Querschnitt der ACC rechts mit einer echoarmen, konzentrischen Wandverdickung, betont der ventralen Gefäßwand.



82-jährige Patientin mit anteriorer ischämischer Optikusneuropathie und ausgeprägten humoralen Entzündungszeichen. **C:** Querschnitt der ACI und ACE rechts mit ausgeprägter echoarmer, konzentrischer Wandverdickung beider Arterien. **D:** Der Längsschnitt zeigt eine resultierende hochgradige Stenose im Bereich der ACE rechts.

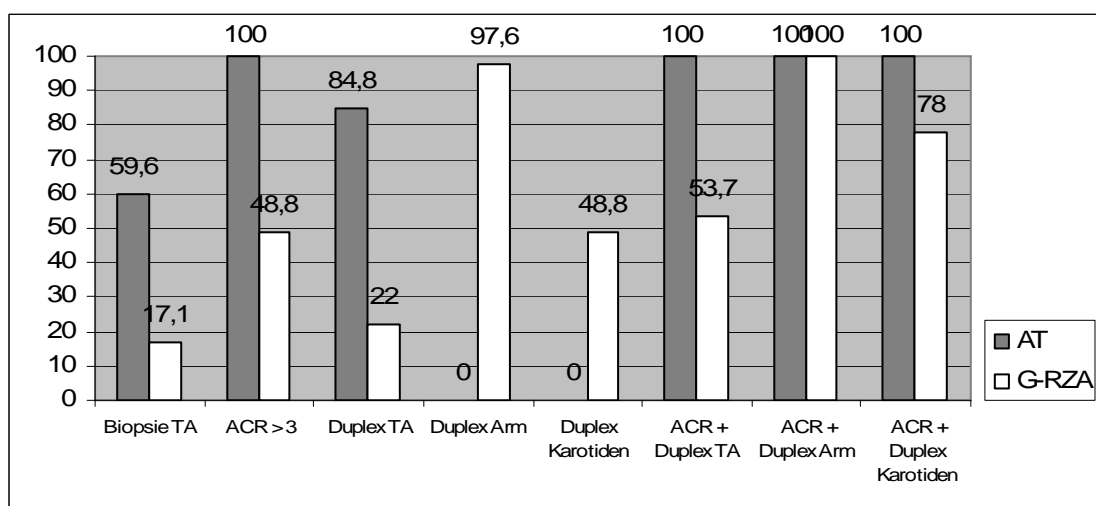
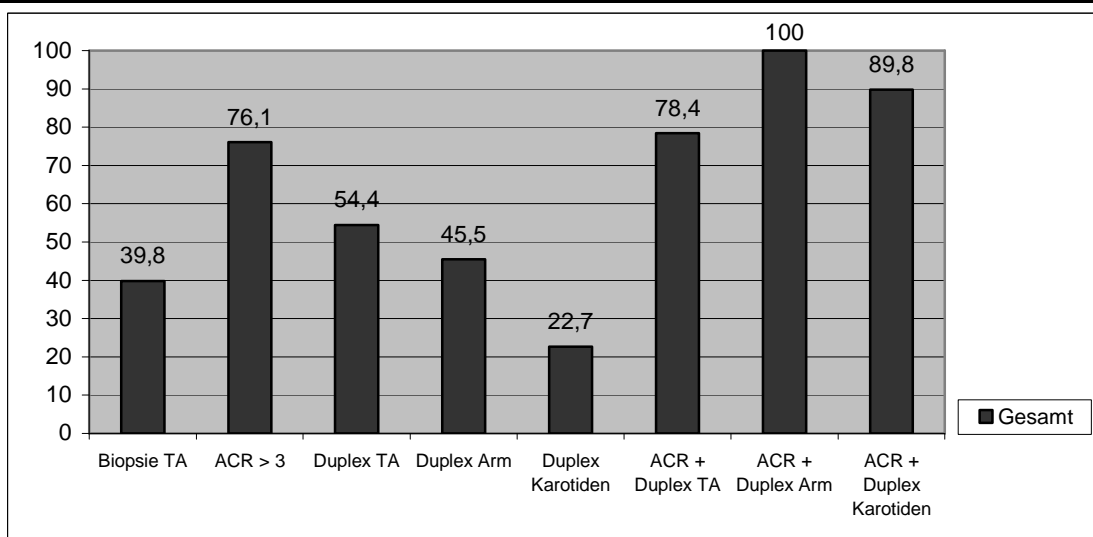
Verschlüsse der Vertebralarterien wurden bei fünf Patienten gesehen (5,7% des Gesamtkollektivs). Mit Ausnahme eines Patienten, bei dem ein bilateraler Vertebralarterienverschluss zu einem Hirnstamminfarkt führte und somit eine RZA als zu Grunde liegend wahrscheinlich ist, war die Ätiologie in den restlichen Fällen nicht eindeutig zuzuordnen.

4.3. Stellenwert der Farbduplexsonographie in der Diagnostik der Riesenzellerarteriitis

Zur Diagnosestellung wurde bei Patienten mit isolierter AT signifikant häufiger eine Biopsie im Bereich der Temporalarterien (AT 76,6% versus G-RZA 36,6%; $p < 0,01$) durchgeführt. Auch fand sich bei Patienten mit AT signifikant häufiger ein positives Biopsieergebnis (AT 59,6% versus G-RZA 17,1%; $p < 0,01$). Bezogen auf die Anzahl der durchgeführten Temporalarterienbiopsien waren bei Patienten mit AT 77,8% der Fälle (28 von 36) positiv, bei Patienten mit G-RZA hingegen nur 46,7% der Fälle (7 von 15) ($p < 0,05$).

Die Diagnose der isolierten AT konnte in allen Fällen über die Erfüllung von mindestens 3 ACR-Kriterien (inklusive Temporalarterienbiopsie) erfolgen. Hingegen konnte nur knapp jeder 2. Patient (48,8%) mit G-RZA anhand dieser Kriterien identifiziert werden ($p < 0,01$). Bei diesen Patienten konnte anhand der bildgebenden Diagnostik (FDS) im Zusammenhang mit einer humoralen Entzündungskonstellation die Diagnose RZA etabliert werden. Die höchste diagnostische Wahrscheinlichkeit wurde in dieser Gruppe durch die Kombination aus Erfüllung der ACR-Kriterien und der FDS der Armarterien erreicht, wobei durch die FDS dieser Gefäßregion allein bereits 97,6% der Fälle mit G-RZA diagnostiziert werden hätten können. Durch die zusätzliche Untersuchung der extrakraniellen Anteile der Karotiden wäre ein weiterer Fall mit Karotisbeteiligung ohne gleichzeitige Beteiligung der proximalen Armarterien zu identifizieren gewesen. Jedoch konnte bei der betreffenden Patientin die Diagnose einer RZA auch anhand der ACR-Kriterien gestellt werden.

Die Möglichkeiten zur Diagnosestellung mittels verschiedener diagnostischer Verfahren bzw. deren Kombination, bezogen auf das Gesamtkollektiv sowie G-RZA und AT, sind in Abbildung 9 zusammengefasst. Für die Gesamtheit der untersuchten Patienten mit RZA konnte die höchste Wahrscheinlichkeit der Diagnose durch eine Kombination aus Erfüllung mindestens dreier Kriterien des ACR und der FDS der Arterien der oberen Extremität erreicht werden (100%). Die Wahrscheinlichkeit einer Diagnose durch alleinige FDS im Bereich der oberen Extremitäten oder oberflächlicher Temporalarterie hätte bei jeweils rund 50% gelegen.

Abbildung 9: Diagnosestellung mittels verschiedener diagnostischer Verfahren.

Diagnose	Gesamt (n = 88)	Isolierte AT (n = 47)	G-RZA (n = 41)	Signifikanz
Biopsie TA (%)	39,8	59,6	17,1	< 0,01
ACR \geq 3 (%)	76,1	100	48,8	< 0,01
FDS TA (%)	54,4	84,8	22,0	< 0,01
FDS Arm (%)	45,5	0	97,6	< 0,01
FDS Karotis (%)	22,7	0	48,8	< 0,01
ACR + FDS TA (%)	78,4	100	53,7	< 0,01
ACR + FDS Arm (%)	100	100	100	1,0
ACR + FDS Karotis (%)	89,8	100	78,0	< 0,01

4.4. Klinischer Vergleich von Patienten mit und ohne extrakranieller Riesenzellarteriitis

Von 88 in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten lag bei 47 eine isolierte AT, bei 41 eine G-RZA vor. Dabei waren von einer G-RZA, wenn auch nicht signifikant, häufiger Frauen betroffen (80,5% bei G-RZA versus 66,0% bei AT; $p = 0,15$). Das Durchschnittsalter der Patienten mit isolierter AT war mit $72,3 \pm 7,5$ Jahren signifikant höher als bei Patienten mit G-RZA, die ein Durchschnittsalter von $65,2 \pm 7,1$ Jahren aufwiesen ($p < 0,01$). Die Zeit bis zur Diagnosestellung war bei G-RZA mit $24,2 \pm 21,5$ Wochen signifikant länger als bei AT mit $7,1 \pm 8,4$ Wochen ($p < 0,01$).

Eine kraniale Symptomatik fand sich neben allen Patienten der AT-Gruppe bei 53,7% der Patienten mit G-RZA ($p < 0,01$). Auch die damit verbundenen klassischen Symptome einer AT wie Kopfschmerz (AT 78,7% versus G-RZA 34,1%), Kieferclaudicatio (AT 68,1% versus G-RZA 22,0%) und druckschmerzhaftes Temporalarterie (AT 46,8% versus G-RZA 7,3%) traten signifikant häufiger bei isolierter AT als bei G-RZA auf ($p < 0,01$). Auch Visusstörungen fanden sich mit 55,3% bei isolierter AT signifikant häufiger als bei G-RZA mit 22,0% ($p < 0,01$). Während permanente Visusstörungen signifikant häufiger bei Patienten mit AT (51,1% versus 4,9% bei G-RZA, $p < 0,01$) auftraten, fanden sich jedoch transiente Sehstörungen nicht signifikant häufiger bei G-RZA (17,1% versus 4,3% bei AT, $p = 0,08$). Bezüglich einer assoziierten PMR (AT 27,7% versus G-RZA 43,9%; $p = 0,12$) sowie B-Symptomatik allgemein (AT 44,7% versus G-RZA 63,4%; $p = 0,09$) fanden sich keine signifikanten Unterschiede, wenngleich beide Symptomkomplexe bei Patienten mit G-RZA häufiger vorlagen. Signifikant häufiger fand sich bei Patienten mit G-RZA jedoch Fieber (26,8% versus 8,5% bei AT, $p < 0,05$). Ischämiebedingte Symptome im Bereich der Arme lagen bei nahezu jedem 3. Patienten (31,7%) mit G-RZA vor. Tabelle 5 liefert eine Übersicht über Häufigkeitsunterschiede klinischer Symptome bei AT versus G-RZA.

Bezüglich des Vorhandenseins der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Nikotinabusus ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit isolierter AT und G-RZA. Auch traten bei Patienten mit G-RZA kardiovaskuläre Ereignisse (koronare Herzerkrankung, zerebrovaskuläres Ereignis) nicht signifikant häufiger auf. Jedoch trat bei 2 Patienten der G-RZA-Gruppe im Zusammenhang mit der Manifestation der entzündlichen Gefäßerkrankung eine zerebrale Ischämie auf. In einem Fall handelte es sich um einen Hirnstamminfarkt bei bilateralem vaskulitischem Verschluss der Vertebralarterien, im anderen Fall zeigte sich eine linkshemispherische zerebrale Ischämie ohne Hinweise für eine Beteiligung der extrakraniellen hirnversorgenden Arterien. Bei beiden Patienten trat die neurologische Symptomatik nach Entwicklung einer kritischen Ischämie der unteren Extremitäten auf, eine kardioembolische Genese wurde jeweils ausgeschlossen.

Tabelle 6 gibt eine Übersicht über kardiovaskuläre Risikofaktoren und Ereignisse im Vergleich von Patienten mit isolierter AT und G-RZA.

Wie Tabelle 7 zeigt, ergaben sich bezüglich der humoralen Entzündungsparameter BSG und CRP keine signifikanten Unterschiede. Im Blutbild zeigte sich bei allen Patienten mit R-GZA ein signifikant niedrigerer Hämoglobinwert, unter Berücksichtigung der geschlechtsspezifischen Normwerte ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede. Auch fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Häufigkeit einer Anämie, Leukozytose oder Thrombozytose in beiden Gruppen.

Tabelle 5: Häufigkeitsunterschiede klinischer Charakteristika bei AT versus G-RZA.

<i>Klinische Charakteristika</i>	<i>Isolierte AT</i> (n = 47)	<i>G-RZA</i> (n = 41)	<i>Signifikanz</i>
Geschlecht weiblich (%)	66,0	80,5	0,15
Alter (Jahre)	72,3 ± 7,5	65,2 ± 7,1	< 0,01
Zeit bis Diagnose (Wochen)	7,1 ± 8,4	24,2 ± 21,5	< 0,01
AT (%)	100	53,7	< 0,01
Kopfschmerz (%)	78,7	34,1	< 0,01
Kieferclaudicatio (%)	68,1	22,0	< 0,01
Druckschmerzhaftigkeit TA (%)	46,8	7,3	< 0,01
Visusstörung (%)	55,3	22,0	< 0,05
Permanente Visusstörung (%)	51,1	4,9	< 0,01
Transiente Visusstörung (%)	4,3	17,1	0,08
Armclaudicatio (%)	0	31,7	< 0,01
PMR (%)	27,7	43,9	0,12
B-Symptomatik (%)	44,7	63,4	0,09
Fieber (%)	8,5	26,8	< 0,05
Nachtschweiß (%)	31,9	43,9	0,28
Gewichtsverlust (%)	36,2	56,1	0,09

Tabelle 6: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Ereignisse bei AT versus G-RZA.

<i>Risikofaktor/ Sekundärereignis</i>	<i>Isolierte AT</i> (n = 47)	<i>G-RZA</i> (n = 41)	<i>Signifikanz</i>
Arterielle Hypertonie (%)	68,1	68,3	1,00
Diabetes mellitus (%)	10,6	17,1	0,53
Hyperlipidämie (%)	29,8	17,1	0,16
Nikotinabusus (%)	30,4	29,3	1,00
CVRF > 2 (%)	42,6	34,1	0,51
Koronare Herzerkrankung (%)	6,4	7,3	1,00
Zerebrovaskuläres Ereignis (%)	4,3	2,4	1,00

Tabelle 7: Laborchemische Unterschiede bei AT versus G-RZA.

<i>Laborparameter</i>	<i>Isolierte AT</i> (n = 47)	<i>G-RZA</i> (n = 41)	<i>Signifikanz</i>
Thrombozyten GPT/l	420,9 ± 134,6	417,7 ± 115,2	0,93
Thrombozytose (%)	38,3	27,5	0,36
Leukozyten GPT/l	11,1 ± 5,2	9,8 ± 2,3	0,13
Leukozytose (%)	36,2	17,5	0,06
Hb g/dl	12,6 ± 1,5	11,8 ± 1,7	< 0,05
Hb Frau g/dl	12,2 ± 1,6	11,7 ± 1,5	0,12
Hb Mann g/dl	13,5 ± 1,0	12,6 ± 2,3	0,27
Anämie (%)	48,9	67,5	0,09
CRP mg/dl	7,3 ± 6,2	8,3 ± 5,7	0,23
BSG mm/1h	73,3 ± 34,1	82,2 ± 34,6	0,24

4.5. Unterschiede in der klinischen Ausprägung der Riesenzellarteriitis in Abhängigkeit des Alters bei Erkrankungsbeginn

Von 88 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 50 Patienten (56,8%) das 70. Lebensjahr noch nicht vollendet, 38 Patienten (43,2%) waren bei Diagnose hingegen mindestens 70 Jahre alt. Patienten älter als 70 Jahre berichteten signifikant häufiger über klassische Symptome der AT und erlitten signifikant häufiger permanente Visusstörungen. Demgegenüber lagen bei Patienten jünger als 70 Jahre signifikant häufiger Beschwerden einer PMR und/oder konstitutionelle Symptome vor. Signifikante Unterschiede im Hinblick auf eine symptomatische Extremitätenischämie waren nicht zu erkennen. In Tabelle 8 werden die klinischen Unterschiede in Abhängigkeit vom Alter zusammengefasst.

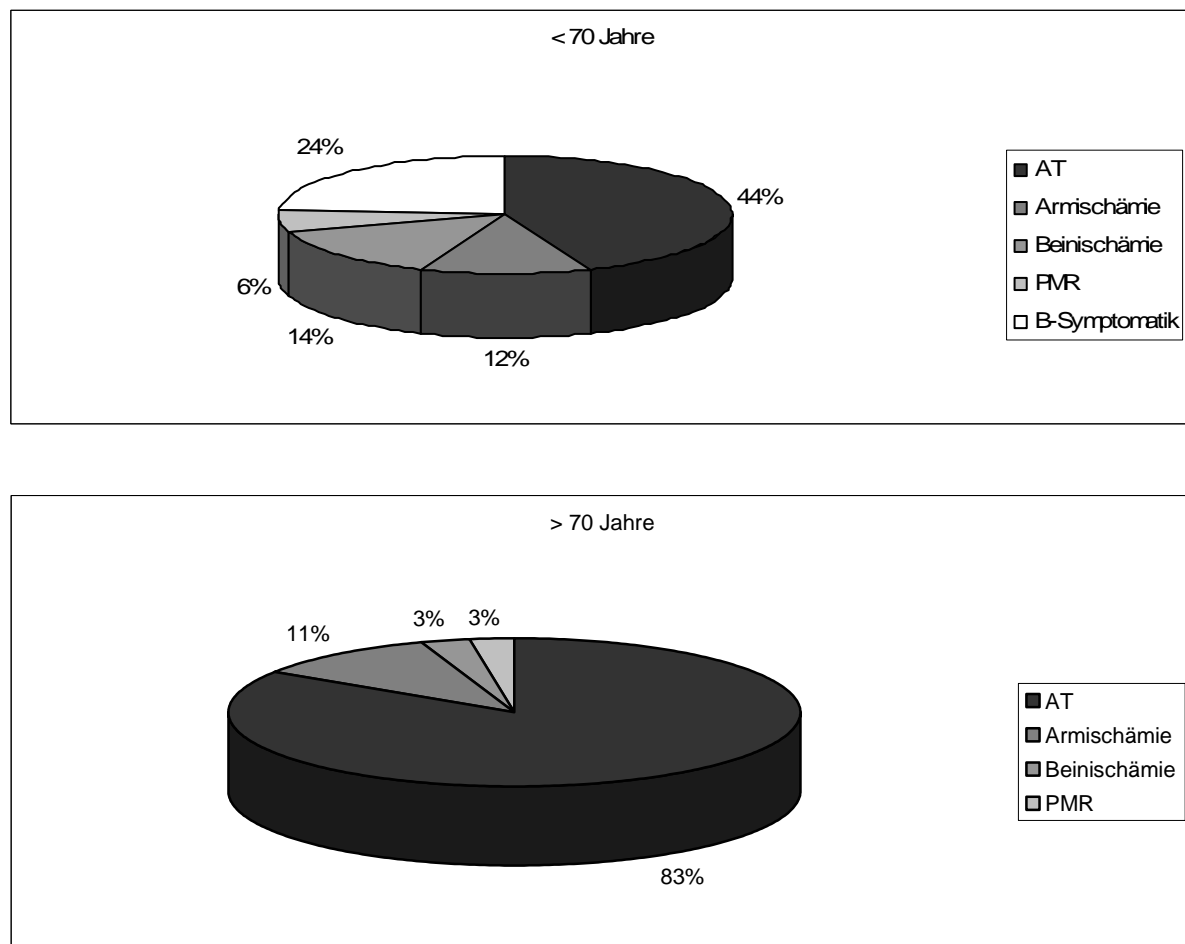
Tabelle 8: Klinische Unterschiede in Altersabhängigkeit.

<i>Klinisches Symptom</i>	<i>Alter < 70</i> <i>(n = 50)</i>	<i>Alter ≥ 70</i> <i>(n = 38)</i>	<i>Signifikanz</i>
AT (%)	68,0	92,1	< 0,01
Kopfschmerz (%)	56,0	60,5	0,83
Kieferclaudicatio (%)	38,0	57,9	0,08
Druckschmerzhaftigkeit TA (%)	24,0	34,2	0,34
Visusstörung (%)	18,0	68,4	< 0,01
Permanente Visusstörung (%)	8,0	57,9	< 0,01
Transiente Visusstörung (%)	10,0	10,5	1,00
Armclaudicatio (%)	18,0	13,2	0,57
PMR (%)	46,0	21,1	< 0,05
B-Symptomatik (%)	66,0	36,8	< 0,05
Fieber (%)	26,0	5,3	< 0,05
Nachtschweiß (%)	44,0	28,9	0,18
Gewichtsverlust (%)	60,0	26,3	< 0,01

In Abhängigkeit vom Alter lagen erhebliche Unterschiede in Bezug auf die zur Diagnose führenden Symptome vor. So standen im Kollektiv der unter 70-jährigen neben der AT-Symptomatik eine symptomatische Extremitätenischämie und B-Symptome oftmals klinisch im Vordergrund. In der Altersgruppe der mindestens 70-jährigen war hingegen die überwiegende Mehrzahl der Fälle geprägt durch klassische Symptome der AT, während

klinisch vordergründige extrakranielle Manifestationen ungewöhnlich waren. Die Zeit bis zur Diagnose war bei Patienten < 70 Jahre mit $18,2 \pm 20,1$ Wochen signifikant länger, verglichen mit Patienten > 70 Jahre ($10,3 \pm 3,1$ Wochen > 70 Jahre, $p < 0,05$). In Abbildung 10 sind die prozentualen Häufigkeiten der zur Diagnosestellung führenden Symptome für beide Gruppen wiedergegeben.

Abbildung 10: Zur Diagnose führende Symptomatik in Abhängigkeit des Patientenalters.



<i>Klinisches Symptom</i>	<i>< 70 Jahre</i> <i>(n = 50)</i>	<i>≥ 70 Jahre</i> <i>(n = 38)</i>
AT (%)	44,0	84,2
Armischämie (%)	12,0	10,5
Beinischämie (%)	14,0	2,6
PMR (%)	6,0	2,6
B-Symptomatik (%)	24,0	0,0

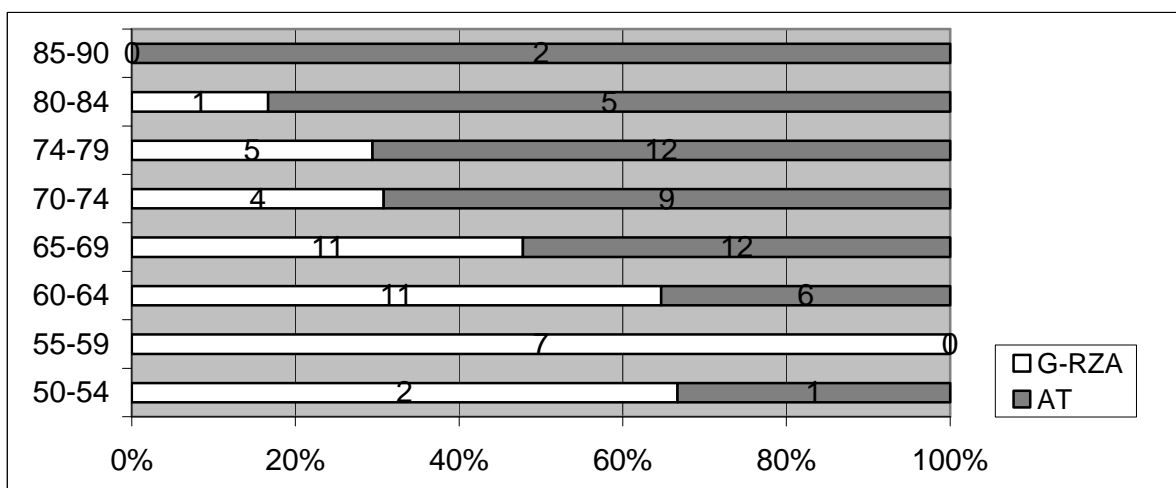
Auch die Ergebnisse der diagnostischen Maßnahmen zeigten signifikante Unterschiede bei Patienten der unterschiedlichen Altersgruppen (Tabelle 9). Positive Befunde von klinischer Untersuchung, FDS und Biopsie der ATS waren signifikant häufiger bei Patienten ≥ 70 Jahre zu finden. Folglich waren auch mindestens drei Kriterien des ACR signifikant häufiger erfüllt. Patienten < 70 Jahre wiesen demgegenüber nach sonographischen Kriterien signifikant häufiger eine Beteiligung der armversorgenden Arterien auf.

Tabelle 9: Ergiebigkeit diagnostischer Maßnahmen in Abhängigkeit des Patientenalters.

<i>Diagnose</i>	<i>Alter < 70</i> (n = 50)	<i>Alter ≥ 70</i> (n = 38)	<i>Signifikanz</i>
ACR > 3 (%)	66,0	89,5	< 0,05
Biopsie ATS (%)	40,0	81,6	< 0,01
Biopsie ATS positiv (%)	18,0	68,4	< 0,01
FDS ATS (%)	40,0	75,7	< 0,01
FDS Armarterien (%)	60,0	27,0	< 0,01

AT und G-RZA zeigten hinsichtlich des Manifestationsalters unterschiedliche Häufigkeitsgipfel auf (siehe Abbildung 11). Auffallend war dabei ein deutlich höherer Anteil der Patienten mit G-RZA in den jüngeren Altersgruppen mit einem Gipfel zwischen 61-70 Jahren. Die isolierte AT fand sich dagegen überwiegend bei älteren Patienten mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen 66-75 Jahren. Während eine Beteiligung extrakranieller Arterien mit zunehmenden Alter seltener wurde, zeigte sich umgekehrt bei jüngeren Patienten < 60 Jahre nur selten eine isolierte AT.

Abbildung 11: Relative Altersverteilung von Patienten mit AT und G-RZA.



5. Diskussion

5.1. Patientencharakteristik

Eine Besonderheit der vorliegenden Studie liegt darin, dass etwa jeder fünfte eingeschlossen Patient nicht die Kriterien des ACR für die Diagnose der AT erfüllte und ausschließlich anhand des typischen farbduplexsonographischen Befundes einer G-RZA diagnostiziert wurde. Bei diesen Patienten standen extrakranielle Symptome im Vordergrund, was auch die im Vergleich zu anderen Kohorten niedrigere Frequenz kranialer Symptome erklärt. Im Gegensatz zu 86,4% in einer Untersuchung mit 240 Patienten mit gesicherter AT lag in unserem Patientenkollektiv die klassische kraniale Symptomatik bei lediglich rund drei Viertel der Patienten vor (GONZALEZ-GAY et al. 2005). Bereits in älteren Berichten wurde das Erscheinungsbild der G-RZA ohne manifeste kraniale Beteiligung kasuistisch dargestellt (LAMBERT et al. 1996). Brack und Mitarbeiter haben in einer bedeutsamen Untersuchung zur G-RZA der Arterien erstmalig auch Patienten ohne typische kraniale Symptomatik eingeschlossen, unter der Voraussetzung, dass ein Mindestalter von 50 Jahren vorlag (BRACK et al. 1999).

Bezüglich weiterer klinischer Charakteristika zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zu bereits publizierten Kohorten von Patienten mit RZA. Das Durchschnittsalter der vorgestellten Studienpopulation ist mit dem vorhergehender Arbeiten vergleichbar (BRACK et al. 1999; GONZALEZ-GAY et al. 2005; KLEIN et al. 1975). Bekanntermaßen überwog das weibliche Geschlecht in einem Verhältnis zu 3 :1 (SALVARANI et al. 2008). Etwas seltener als in der Literatur bei Patienten mit AT vorbeschrieben lagen konstitutionelle Beschwerden und polymyalgietytische Symptome vor (GONZALEZ-GAY et al. 2005; SALVARANI et al. 2008). Wie auch in bisherigen Studien zeigte sich im vorliegenden Patientenkollektiv überwiegend die typische Laborkonstellation mit BSG-Beschleunigung und CRP-Erhöhung. Eine Untersuchung mit 119 Patienten berichtet über einen Patienten bei welchem beide Laborparameter im Normbereich lagen (PARIKH et al. 2006), in der vorliegenden Untersuchung war dies nicht der Fall.

Extrakranielle ischämische Symptome in Form einer Armschämie fanden sich bei 15,9% des Patientenkollektivs und waren somit vergleichbar häufig wie in älteren Studien (BONGARTZ und MATTESON 2006; KLEIN et al. 1975; SALVARANI et al. 2008). Während bei über 90% der betroffenen Patienten eine Armclaudicatio zu erfragen war, fand sich bei nur einem Patienten als ausschließliche Manifestation einer Armschämie ein Raynaud-Phänomen. Insgesamt wurde ein Raynaud-Phänomen bei rund 36% der Patienten mit symptomatischer Armschämie gesehen. Häufigkeitsangaben diesbezüglich sind bislang lediglich den Arbeiten von Klein et al. und Ninet et al. zu entnehmen und liegen zwischen

21% und 50% (KLEIN et al. 1975; NINET et al. 1990). Die Ergebnisse der genannten Studien werden durch die vorliegende Arbeit bestätigt und weisen daraufhin, dass die symptomatische Armischämie ein häufiges Symptom der RZA darstellt. In der Differentialdiagnostik von Armclaudicatio und (sekundärem) Raynaud-Phänomen ist die RZA, insbesondere bei Vorliegen kranialer oder konstitutioneller Symptome bzw. einer systemischen Entzündungskonstellation zu berücksichtigen.

5.2. Farbduplexsonographische Befunde der supraaortalen Arterien

Bei nahezu jedem zweiten Patienten lag nach duplexsonographischen Kriterien eine Beteiligung der armversorgenden Arterien vor. Das im Vergleich zu vorhergehenden Untersuchungen etwas häufigere Vorkommen dieser Veränderungen ist vermutlich wiederum durch die Einschlusskriterien der Studie zu erklären, welche auch Patienten ohne klassische kraniale Symptomatik berücksichtigten (SCHMIDT et al. 2008). Ferner könnte ein Selektionseffekt eine Rolle gespielt haben, da die Mehrzahl der Studienpatienten über die angiologische Abteilung rekrutiert wurde und hier die Patienten ganz überwiegend zur Abklärung von Durchblutungsstörungen der Extremitäten vorstellig wurden. Das Studienkollektiv beinhaltet ferner einen hohen Prozentsatz von Patienten mit Fieber unklarer Genese, bei denen im Verlauf eines stationären Aufenthaltes mittels verschiedener bildgebender Methoden (FDS, 18-FDG-PET) eine G-RZA diagnostiziert wurde.

Wie auch in der Literatur vorbeschrieben, war im Bereich der proximalen Arterien die AAX das am häufigsten betroffene Segment (NINET et al. 1990; SCHMIDT et al. 2008; STANSON et al. 1976). Hingegen fand sich in einer 18-FDG-PET-gestützten Untersuchung mit 35 Patienten bei 74% ein gesteigerter 18-FDG-Uptake im Bereich der ASUB, während die AAX nur in 40% betroffen war (BLOCKMANS et al. 2006). Mittels FDS können nur die indirekten Folgen (myointimale Hyperplasie) der Gefäßwandentzündung dargestellt werden, weswegen frühe Formen der G-RZA zum Teil nicht darstellbar sind. In diesen Fällen kann die 18-FDG-PET die Vaskulitis bereits nachweisen. Warum die ASUB, obgleich gemäß 18-FDG-PET-Befunden häufiger inflammatorisch verändert, seltener den typischen duplexsonographischen Befund aufweist, bleibt unklar. In Übereinstimmung mit der Literatur ist die ABRA am seltensten von vaskulitisassoziierten Veränderungen betroffen (SCHMIDT et al. 2008).

In der topographischen Ausprägung der G-RZA spielen vermutlich Subpopulationen sogenannter toll-like-Rezeptoren eine entscheidende Rolle. Diese werden von den dendritischen Zellen der Gefäßwand in den einzelnen Gefäßabschnitten in unterschiedlichem Maße exprimiert. Die örtliche Spezifität einer Gefäßwandentzündung

ergibt sich durch charakteristische Kombinationen verschiedener toll-like-Rezeptoren (WEYAND und GORONZY 2003). Da keine Seitendifferenz bezüglich der Ausprägung der Rezeptoren in den einzelnen Gefäßabschnitten vorliegt, ist der bilaterale Befall ein charakteristischer Befund. So fanden sich auch in der vorliegenden Studie bilaterale Veränderungen der Arterien in 39 von 40 Fällen. Ein klinischer Verdacht auf das Vorliegen einer G-RZA wird durch das Vorliegen eines beidseitigen Befundes wesentlich gestützt.

Entsprechend der Häufigkeitsverteilung duplexsonographisch fassbarer Veränderungen fanden sich auch Lumenobstruktionen am häufigsten im Bereich der AAX, gefolgt von der ASUB. Da Stenosen/Verschlüsse bei G-RZA der Arterien stets distal des Abgangs der AV auftreten, ist das Subclavian-Steal-Phänomen kein typischer Befund dieser Erkrankung (TATO und HOFFMANN 2008).

Vergleichbar mit verschiedenen Voruntersuchungen lag bei rund einem Fünftel der Patienten ein mit einer G-RZA vereinbarer Befund im Bereich der Karotiden vor. So fand sich in einer umfangreichen Studie mit 166 Patienten in 19% ein klinischer Befund, der verdächtig auf eine Beteiligung der Karotiden war (CASELLI et al. 1988). Sonographische Erhebungen ergaben typische Wandveränderungen in ca. 15% der Fälle (PFADENHAUER und WEBER 2006; SCHMIDT et al. 2002). In ähnlicher Häufigkeit wie bereits von Sander und Mitarbeitern gezeigt (47%), lag bezogen auf Patienten mit isolierter G-RZA auch in der vorliegenden Studie der Anteil der Fälle mit Karotidenbeteiligung bei knapp 50%. Kontrovers sind in diesem Zusammenhang die diskrepanten Befunde histologischer und positronenemissionstomographischer Studien zu diskutieren. So stammten in einer Serie von 72 histologischen Präparaten mit RZA nur 2 Präparate von den Karotiden (LIE 1995). Ferner zeigte eine Autopsiestudie von 4 Patienten mit G-RZA nur bei einem Patienten eine RZA dieser Arterien (WILKINSON und RUSSELL 1972), wohingegen eine weitere histopathologische Studie inflammatorische Veränderungen der Karotiden bei 12 von 13 untersuchten Autopsiefällen nachwies (OSTBERG 1972). Im Rahmen einer 18-FDG-PET-Untersuchung wurde bei 40% der untersuchten Patienten mit RZA eine Beteiligung der Karotiden berichtet (BLOCKMANS et al. 2006). Im Gegensatz zu den Arterien waren obstruktive vaskulitische Veränderungen nur in Ausnahmefällen zu beobachten und nie mit einer klinischen Symptomatik verbunden. Wie auch von der Takayasu-Arteriitis bekannt, war die ACC das am häufigsten betroffene Gefäß (MAEDA et al. 1991). Ferner ist auch in dieser Gefäßregion ein bilaterales Auftreten typisch (80%) (CASELLI et al. 1988).

Arteriosklerotisch bedingte Veränderungen zeigten sich bei über der Hälfte der untersuchten Patienten. Diese können die farbduplexsonographische Diagnostik beeinträchtigen, wie dies

auch von den beinversorgenden Arterien bekannt ist (TATO und HOFFMANN 2006). So sind beginnende arteriosklerotische Veränderungen mit Intima-Media-Verdickung duplexsonographisch nicht eindeutig von vaskulitisbedingten Veränderungen zu unterscheiden (PFADENHAUER und WEBER 2006). Ferner kann eine schwere, kalzifizierende Arteriosklerose die Sensitivität der Methode in der Detektion vaskulitistypischer Veränderungen einschränken.

Aus pathologisch-anatomischen Studien weiß man, dass die extrakranielle AV in der Mehrzahl der Fälle von vaskulitischen Veränderungen betroffen ist. In diesen Studien lag die Häufigkeit mit 75-100% ähnlich hoch wie die der ATS, der A. ophthalmica und der A. ciliaris posterior (WILKINSON und RUSSELL 1972). Jedoch kann die sonographisch Differentialdiagnose zwischen vaskulitistypischen Veränderungen und Arteriosklerose im Einzelfall schwierig sein, da im Rahmen einer Arteriosklerose auftretende frische thrombotische Verschlüsse der AV im V0-V2-Segment ebenfalls hypoechogen sein können (PFADENHAUER et al. 2005). Bedingt durch den retrospektiven Charakter der Untersuchung konnte in der vorliegenden Untersuchung keiner der aufgefallenen Verschlüsse der AV ätiologisch eindeutig zugeordnet werden. Lediglich bei einem Patienten mit bilateralem Verschluss und resultierendem Infarkt erschien eine zugrunde liegende RZA aufgrund des typischen Bildes als sehr wahrscheinlich (PFADENHAUER et al. 2005; RUEGG et al. 2003). Da keine systematische Beurteilung der Wandmorphologie der AV erfolgte, stellt eine wesentliche Limitation der vorliegenden Arbeit dar. Jedoch ist anzunehmen, dass die Aussagekraft einer solchen Untersuchung durch die eingeschränkte Zugänglichkeit dieser Gefäßregion (Schallauslöschung durch Wirbelkörper im V2-Segment, oftmals eingeschränkte Einsehbarkeit der tief liegenden Segmente V0 und V1) limitiert wäre.

5.3. Stellenwert der Farbduplexsonographie in der Diagnostik der Riesenzellerarteriitis

Die Diagnose einer isolierten AT erfolgte signifikant häufiger mit Erfüllung mindestens dreier Kriterien des ACR und/oder histologischer Sicherung durch Temporalisbiopsie. Eine G-RZA wurde demgegenüber signifikant häufiger aufgrund typischer duplexsonographischer Befunde im Bereich der supraaortalen Arterien diagnostiziert. Diese aufgrund des differenten Befallsmusters zu erwartenden Ergebnisse zeigen, dass die ACR-Kriterien nur zuverlässig zur Diagnostik der kranialen Beteiligung bei RZA eingesetzt werden können. Für die Diagnostik der G-RZA sind sie jedoch nicht geeignet, da vier von fünf Kriterien auf den kranialen Befall fokussieren (HUNDER et al. 1990). Dies verdeutlicht die Bedeutung weiterer bildgebender Verfahren in der Diagnostik der G-RZA (BLOCKMANS et al. 2009; BONGARTZ und MATTESON 2006; TATO und HOFFMANN 2006). Der besondere Stellenwert der FDS in der Diagnostik der G-RZA erklärt sich durch die fehlende Invasivität und Strahlenbelastung, die beliebige Wiederholbarkeit sowie breite Verfügbarkeit und

Kostengünstigkeit. Jedoch sollte eine ausreichende Erfahrung des Untersuchers vorausgesetzt werden (BLOCKMANS et al. 2009).

Im hier vorgestellten Patientenkollektiv hätten unter Verwendung ausschließlich der ACR-Klassifikation lediglich 20 Patienten (48,8%) mit G-RZA identifiziert werden können. Durch alleinige FDS der Armarterien wäre dies bereits in 40 von 41 Fällen mit G-RZA (97,6%) möglich gewesen, ausgenommen die zwei nicht in der Untersuchung berücksichtigten Fälle mit isolierter RZA der Beinarterien. Nahezu identische Ergebnisse liefert eine Untersuchung von Sanders und Mitarbeitern, in welcher in 95% der Fälle mit G-RZA mittels FDS der Armarterien diagnostiziert werden konnten (SANDER O et al. 2006). Durch die Erweiterung der FDS auf die Karotiden hätte in unserer Studie lediglich eine weitere Patientin mit G-RZA diagnostiziert werden können. Diese erfüllte allerdings auch die Kriterien des ACR, so dass die FDS der Karotiden keinen diagnostischen Zugewinn erbracht hätte.

Zur Diagnostik wurde bei Patienten mit AT signifikant häufiger eine Biopsie durchgeführt, die auch signifikant häufiger positive Befunde erbrachte. Unter Berücksichtigung der bekanntermaßen hohen Rate an negativen Biopsien (bis zu 42%) bei G-RZA besitzt die FDS der Armarterien nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit einen großen Stellenwert in der Diagnostik dieser Erkrankung (BRACK et al. 1999; SCHMIDT et al. 2008). In der Kombination mit den ACR-Kriterien hätten im vorliegenden Kollektiv alle eingeschlossenen Patienten identifiziert werden können. Insbesondere in Fällen mit atypischer Symptomatik, zum Beispiel Fieber unklarer Genese, kann die FDS zur Diagnosestellung beitragen (TATO et al. 2006). Da die proximalen Armarterien im Gegensatz zu den Karotiden und den Beinarterien nur selten arteriosklerotische Veränderungen aufweisen, stellt diese Gefäßregion eine ideale Lokalisation zum Screening auf G-RZA dar.

5.4. Klinischer Vergleich von Patienten mit und ohne extrakranielle Riesenzellarteriitis

Neben der Erkenntnis, dass die Beteiligung extrakranieller Arterien häufiger als bisher vermutet bei RZA anzutreffen ist, zeigte die vorliegende Untersuchung auch wesentliche klinische Unterschiede zwischen Patienten mit isolierter AT und G-RZA auf. In Übereinstimmung mit bisherigen Untersuchungen betraf die AT überwiegend Frauen mit einem Durchschnittsalter von 72 Jahren. Unter den Patienten mit G-RZA war der Frauenanteil sogar noch höher, das Durchschnittsalter hingegen signifikant niedriger. Die Zeit bis zur Diagnose war bei isolierter AT signifikant kürzer als bei G-RZA (BRACK et al. 1999; SCHMIDT et al. 2008). Ein wesentlicher Faktor ist dabei sicher, dass eine isolierte AT signifikant häufiger mit klassischen, weithin bekannten Symptomen einhergeht und in der Folge rasch die Diagnose RZA in Betracht gezogen wird. So traten, wie auch in anderen

Untersuchungen, Kopfschmerz, druckschmerzhaftes ATS, Visusverlust und Kieferclaudicatio signifikant häufiger bei Patienten mit isolierter AT auf.

Umgekehrt verdeutlichen die genannten Ergebnisse, dass die entzündlichen Veränderungen bei G-RZA nicht notwendigerweise die kranialen Gefäße mit einbeziehen müssen. Lediglich jeder zweite Patient mit G-RZA berichtete über typische kraniale Beschwerden und nur bei etwa jedem fünften Patient mit G-RZA wurde eine AT mittels FDS oder Temporalisbiopsie diagnostiziert. Wie auch in den Arbeiten von Schmidt et al. sowie Brack et al. ging die G-RZA dagegen häufig mit einer symptomatischen Extremitätenischämie einher (BRACK et al. 1999; SCHMIDT et al. 2008). Dieses Erscheinungsbild lässt vermutlich häufig primär zunächst an andere Ursachen einer Ischämie, wie arteriosklerotische oder thrombembolische Obstruktionen, denken.

Eine begleitende PMR und, anders als bei Brack et al., auch konstitutionelle Beschwerden (B-Symptome) waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen ausgeprägt (BRACK et al. 1999). Auch laborchemisch zeigten sich bei G-RZA gegenüber isolierter AT keine signifikanten Unterschiede bezüglich Thrombozytose, Leukozytose und CRP-Anstieg. Im Gegensatz zur Studie von Brack und Mitarbeitern, jedoch in Übereinstimmung zu Schmidt et al. zeigte sich in unserer Untersuchung kein signifikanter Unterschied im Ausmaß der BSG-Beschleunigung (BRACK et al. 1999; SCHMIDT et al. 2008). Auffallend war bei Patienten mit G-RZA ein signifikant niedrigerer Hämoglobinwert, jedoch erklärbar durch einen signifikant höheren Frauenanteil (mit niedrigeren Normwerten). Eine signifikante Häufung von Anämien unter Berücksichtigung der geschlechtsspezifischen Normwerte lag nicht vor.

In Anbetracht des benignen Verlaufes der G-RZA der Arterien unter Kortikosteroidtherapie (SCHMIDT et al. 2008) sowie der Tatsache, dass permanente Visusstörungen ungewöhnliche Manifestationen der G-RZA sind (< 5% in unserer Studie), erscheint diese Form der RZA vordergründig als gutartige Variante dieser Erkrankung. Gemäß dem klinischen Eindruck besteht jedoch die Vermutung, dass Patienten mit ausgedehntem extrakraniellen Befall im Verlauf höhere Kortikosteroiddosen sowie häufiger additive Immunsuppressiva benötigen, um die Krankheitsaktivität adäquat zu supprimieren (TATO und HOFFMANN 2008). Diesbezüglich existieren jedoch keine systematischen Untersuchungen. Ferner ist noch zu klären, inwiefern die duplexsonographisch fassbare Beteiligung der aortalen Äste einen möglichen Prädiktor für die Entwicklung von Strukturschäden der thorakalen Aorta darstellt.

Keine signifikanten Unterschiede fanden sich bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren. Dies unterstreicht, dass es sich bei den in der G-RZA-Gruppe dargestellten echoarmen

Wandverdickungen um vaskulitisassoziierte Veränderungen, und nicht um arteriosklerotisch bedingte Veränderungen handelt. In einer diesbezüglich relevanten Studie wurde kein vermehrtes Auftreten von arteriosklerotischen Veränderungen bei Patienten mit RZA im Vergleich zu Kontrollen beobachtet (GONZALEZ-JUANATEY et al. 2007).

5.5. Unterschiede in der klinischen Ausprägung der Riesenzellerarteriitis in Abhängigkeit des Alters bei Erkrankungsbeginn

In der vorliegenden Untersuchung fanden sich relevante Unterschiede sowohl der klinischen Manifestation als auch des Musters der Gefäßbeteiligung bei RZA in Abhängigkeit des Alters bei Diagnosestellung. So präsentierte sich die Gruppe der ≥ 70 -jährigen signifikant häufiger mit den klassischen Symptomen einer isolierten AT. Permanente Visusstörungen waren in dieser Gruppe häufiger. Dagegen fanden sich in der Gruppe der < 70 -jährigen signifikant häufiger konstitutionelle Symptome und/oder PMR sowie eine extrakranielle Beteiligung mit typischen duplexsonographischen Befunden. In Abhängigkeit vom Alter ergaben sich auch deutliche Unterschiede bezüglich der zur Diagnose führenden Symptome. So fanden sich im Kollektiv der unter 70-jährigen neben der AT-Symptomatik vordergründig häufig eine symptomatische Extremitätenischämie und B-Symptome. In der Altersgruppe der mindestens 70-jährigen war hingegen die überwiegende Mehrzahl der Fälle geprägt durch klassische Symptome der AT, während klinisch vordergründige extrakranielle Manifestationen ungewöhnlich waren. Diese Unterschiede des klinischen Erscheinungsbildes sind vermutlich verantwortlich für die in verschiedenen Untersuchungen und auch unserer Studie aufgezeigte Verlängerung des Intervalls zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung bei jüngeren Patienten mit RZA (GONZALEZ-GAY et al. 2003; LOPEZ-DIAZ et al. 2008). Unspezifische systemische Symptome, insbesondere in Kombination mit einer Extremitätenischämie, sollten in der Altersgruppe der 50-70-jährigen in Anbetracht dieser Ergebnisse an eine RZA denken lassen.

Anders als in unserem Patientenkollektiv konnten in den Arbeiten von Lopez-Diaz et al. sowie Gonzalez-Gay et al. bezüglich der Häufigkeit ischämischer Visuskomplikationen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen festgestellt werden (GONZALEZ-GAY et al. 2003; LOPEZ-DIAZ et al. 2008). Allerdings zeigte sich in diesen Untersuchungen, dass sich Patienten unter 70 Jahre signifikant häufiger mit einer PMR und auf arterielle Stenosen zurückzuführende zerebrovaskulären Ereignissen oder peripheren Angiopathien präsentierten. Bezüglich einer Beschleunigung der BSG fand sich in der Altersgruppe der 70-80 jährigen Patienten signifikant niedrigere Werte als in der Altersgruppe der < 70 und > 80 Jährigen (LOPEZ-DIAZ et al. 2008). Anders als in der vorliegenden Arbeit (lediglich nicht signifikanter Trend in Richtung höherer BSG-Werte bei den < 70 -jährigen) konnte auch in

der umfangreichen Studie von Gonzalez-Gay eine gesteigerte inflammatorische Reaktion bei der Population der < 70-jährigen dargestellt werden (GONZALEZ-GAY et al. 2003).

Die altersabhängigen Besonderheiten bezüglich Klinik und Diagnostik sollten in der klinischen Arbeit Beachtung finden, um Verzögerungen in der Diagnosestellung zu vermeiden.

6. Zusammenfassung

Die Riesenzellarteriitis (RZA) ist die am häufigsten vorkommende Form der primären Vaskulitiden und betrifft nahezu ausschließlich Patienten über 50 Jahre (WEYAND und GORONZY 2003). Trotz ihres systemischen Charakters sind verschiedene Gefäßregionen in unterschiedlichem Ausmaß von der RZA betroffen. Am häufigsten ist das kraniale Befallsmuster (SALVARANI et al. 2008). Klinisch apparente Komplikationen im Bereich der extrakraniellen großen Arterien wurden in bis zu 27% der Fälle beobachtet, mit dem Erscheinungsbild der symptomatischen Armischämie in 10 bis 15% der Fälle (KLEIN et al. 1975; NUENNINGHOFF et al. 2003). Jedoch besteht die Vermutung, dass extrakranielle Manifestationen der RZA bislang in Häufigkeit und Relevanz unterschätzt wurden (TATO und HOFFMANN 2008)

Ziel dieser Arbeit war die Evaluation der Beteiligung der extrakraniellen Anteile der Karotiden und der proximalen armversorgenden Arterien bei RZA mithilfe der Farbduplexsonographie (FDS). Dazu wurden 88 konsekutive Patienten (Alter $69,0 \pm 8,1$ Jahre; 72,2% Frauen) mit Erstdiagnose einer RZA zwischen 01/2002 und 06/2009 neben der klinisch-angiologischen und laborchemischen Diagnostik einer farbduplexsonographischen Untersuchung der supraaortalen Arterien unterzogen. Eine konzentrische, echoarme Wandverdickung der entsprechenden Gefäße wurde dabei als vaskulitistypisch gewertet (SCHMIDT et al. 2008). Patienten mit extrakranieller Riesenzellarteriitis (G-RZA) und Beteiligung der supraaortalen Arterien sowie Patienten mit isolierter kranialer Riesenzellarteriitis (AT) wurden bezüglich klinischer Charakteristika vergleichend betrachtet, ebenso die klinischen Besonderheiten verschiedener Altersgruppen des Patientenkollektivs.

Bei 40 Patienten (45,5% des Gesamtkollektivs) konnte eine G-RZA mit Beteiligung der proximalen Armarterien diagnostiziert werden, welche nahezu ausschließlich (97,4%; 44,3% des Gesamtkollektivs) bilateral auftrat und bei 23 Patienten (57,5%; 26,1% des Gesamtkollektivs) zu Stenosen oder Verschlüssen führte. Am häufigsten war die A. axillaris (AAX) (85%; 38,6% des Gesamtkollektivs) involviert, gefolgt von A. subclavia (ASUB) (57,5%; 26,1% des Gesamtkollektivs).

Eine Beteiligung der Karotiden lag bei 20 Patienten (50%; 22,7% des Gesamtkollektivs) vor, von denen 19 Patienten (95%; 21,6% des Gesamtkollektivs) auch eine Beteiligung der Armarterien aufwiesen. Wiederum fanden sich auch in dieser Gefäßregion bei einem Großteil der Patienten bilaterale Veränderungen (80%; 18,2% des Gesamtkollektivs), während Lumenobstruktionen selten waren (15%; 3,4% des Gesamtkollektivs). Am häufigsten war die A. carotis communis (ACC) beteiligt (80%; 18,2% des Gesamtkollektivs).

Durch die Kombination der FDS der proximalen Arterien mit den etablierten Diagnosekriterien des American College of Rheumatology (ACR) für die Diagnose der AT hätten alle Patienten dieser Serie identifiziert werden können. Eine zusätzliche duplexsonographische Untersuchung der Karotiden oder der A. temporalis superficialis (ATS) hätte keinen weiteren diagnostischen Nutzen erbracht. Durch alleinige Berücksichtigung der ACR-Kriterien hätten nur 20 Patienten mit G-RZA (48,8%) diagnostiziert werden können.

Patienten mit G-RZA waren im Durchschnitt signifikant jünger als Patienten mit isolierter AT ($72,3 \pm 7,5$ versus $65,2 \pm 7,1$ Jahre) und zeigten seltener die klassischen kranialen Symptome (100% versus 53,7%) einschließlich permanentem Visusverlust (51,1% versus 4,9%). Während eine Beteiligung der Karotiden immer klinisch stumm ablief, führte die G-RZA der Arterien bei 13 Patienten (31,7%) zu einer symptomatischen Armischämie. Die Zeit bis zur Diagnose war bei Patienten mit G-RZA signifikant länger ($24,2 \pm 21,5$ versus $7,1 \pm 8,4$ Wochen).

Bei 84,2% der Patienten älter 70 Jahre führten die klassischen Symptome einer AT zur Diagnose, verglichen mit nur 44,0% der Patienten jünger 70 Jahre ($p < 0,01$). Diese wiesen häufiger konstitutionelle Symptome (66% versus 36,8%, $p < 0,05$) und die Symptome einer Polymyalgia rheumatica (PMR) (46% versus 21,1%, $p < 0,05$) auf. Infolgedessen war die Zeit bis zur Diagnose bei Patienten < 70 Jahre signifikant länger ($18,2 \pm 20,1$ versus $10,3 \pm 3,1$ Wochen, $p < 0,05$), wohingegen Patienten > 70 Jahre wesentlich häufiger von permanenten Visusstörungen (8% versus 57,9%, $p < 0,01$) betroffen waren.

Zusammenfassend wurde eine Beteiligung der Karotiden und/ oder der Arterien bei nahezu jedem zweiten Patienten mit RZA gefunden. Die FDS der leicht zugänglichen proximalen Arterien stellt nach den Ergebnissen dieser Untersuchung in Ergänzung zu den etablierten Diagnosekriterien der AT eine wertvolle diagnostische Methode in der Diagnostik der RZA dar und sollte in der klinischen Routine eingesetzt werden. Insbesondere jüngere Patienten (50-69 Jahre), die häufiger eine extrakranielle Beteiligung und seltener das klassische kraniale Befallsmuster aufweisen, können unter Nutzung dieses Verfahrens identifiziert werden.

7. Literaturverzeichnis

- (1) Agard, C., Hamidou, M. A., Said, L., Ponge, T., Connault, J., Chevalet, P., Masseau, A. Pistorius, M. A., Brisseau, J. M., Planchon, B., and Barrier, J. H. [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(6):363-70.
- (2) Bley, T. A., Uhl, M., Carew, J., Markl, M., Schmidt, D., Peter, H. H., Langer, M., and Wieben, O. Diagnostic Value of High-Resolution MR Imaging in Giant Cell Arteritis. *AJNR Am.J.Neuroradiol.* 2007;28(9):1722-7.
- (3) Bley, T. A., Reinhard, M., Hauenstein, C., Markl, M., Warnatz, K., Hetzel, A., Uhl, M., Vaith, P., and Langer, M. Comparison of Duplex Sonography and High-Resolution Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Giant Cell (Temporal) Arteritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2574-8.
- (4) Blockmans, D., Stroobants, S., Maes, A., and Mortelmans, L. Positron Emission Tomography in Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica: Evidence for Inflammation of the Aortic Arch. *Am.J.Med.* 15-2-2000;108(3):246-9.
- (5) Blockmans, D., de Ceuninck, L., Vanderschueren, S., Knockaert, D., Mortelmans, L., and Bobbaers, H. Repetitive 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Giant Cell Arteritis: a Prospective Study of 35 Patients. *Arthritis Rheum.* 15-2-2006;55(1):131-7.
- (6) Blockmans, D., Coudyzer, W., Vanderschueren, S., Stroobants, S., Loeckx, D., Heye, S., de Ceuninck, L., Marchal, G., and Bobbaers, H. Relationship Between Fluorodeoxyglucose Uptake in the Large Vessels and Late Aortic Diameter in Giant Cell Arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(8):1179-84.
- (7) Blockmans, D., Bley, T., and Schmidt, W. Imaging for Large-Vessel Vasculitis. *Curr.Opin.Rheumatol.* 2009;21(1):19-28.
- (8) Bongartz, T. and Matteson, E. L. Large-Vessel Involvement in Giant Cell Arteritis. *Curr.Opin.Rheumatol.* 2006;18(1):10-7.

-
- (9) Both, M., Aries, P. M., Muller-Hulsbeck, S., Jahnke, T., Schafer, P. J., Gross, W. L., Heller, M., and Reuter, M. Balloon Angioplasty of Arteries of the Upper Extremities in Patients With Extracranial Giant-Cell Arteritis. *Ann.Rheum.Dis.* 2006;65(9):1124-30.
- (10) Both, M., Ahmadi-Simab, K., Reuter, M., Dourvos, O., Fritzer, E., Ullrich, S., Gross, W. L., Heller, M., and Bahre, M. MRI and FDG-PET in the Assessment of Inflammatory Aortic Arch Syndrome in Complicated Courses of Giant Cell Arteritis. *Ann.Rheum.Dis.* 2008;67(7):1030-3.
- (11) Brack, A., Martinez-Taboada, V., Stanson, A., Goronzy, J. J., and Weyand, C. M. Disease Pattern in Cranial and Large-Vessel Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42(2):311-7.
- (12) Calamia, K. T. and Hunder, G. G. Giant Cell Arteritis (Temporal Arteritis) Presenting As Fever of Undetermined Origin. *Arthritis Rheum.* 1981;24(11):1414-8.
- (13) Caselli, R. J., Hunder, G. G., and Whisnant, J. P. Neurologic Disease in Biopsy-Proven Giant Cell (Temporal) Arteritis. *Neurology* 1988;38(3):352-9.
- (14) Cherin, P., Awada, H., Cattan, S., and Amor, B. Inflammatory Arteritis With Reversible Coronary Localization in a 70-Year-Old Woman. *Eur.Heart J.* 1989;10(6):577-80.
- (15) Cid, M. C., Font, C., Oristrell, J., de la, Sierra A., Coll-Vinent, B., Lopez-Soto, A., Vilaseca, J., Urbano-Marquez, A., and Grau, J. M. 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(1):26-32.
- (16) Crow, R. W., Katz, B. J., Warner, J. E., Alder, S. C., Zhang, K., Schulman, S., and Digre, K. B. Giant Cell Arteritis and Mortality. *J.Gerontol.A Biol.Sci.Med.Sci.* 2009;64(3):365-9.
- (17) Evans, J. M., O'Fallon, W. M., and Hunder, G. G. Increased Incidence of Aortic Aneurysm and Dissection in Giant Cell (Temporal) Arteritis. A Population-Based Study. *Ann.Intern.Med.* 1-4-1995;122(7):502-7.

- (18) Garcia-Martinez, A., Hernandez-Rodriguez, J., Arguis, P., Paredes, P., Segarra, M., Lozano, E., Nicolau, C., Ramirez, J., Lomena, F., Josa, M., Pons, F., and Cid, M. C. Development of Aortic Aneurysm/Dilatation During the Followup of Patients With Giant Cell Arteritis: a Cross-Sectional Screening of Fifty-Four Prospectively Followed Patients. *Arthritis Rheum.* 15-3-2008;59(3):422-30.
- (19) Gerhard-Herman, M., Gardin, J. M., Jaff, M., Mohler, E., Roman, M., and Naqvi, T. Z. 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(3):183-200.
- (20) Gonzalez-Gay, M. A., Garcia-Porrúa, C., Amor-Dorado, J. C., and Llorca, J. Influence of Age, Sex, and Place of Residence on Clinical Expression of Giant Cell Arteritis in Northwest Spain. *J.Rheumatol.* 2003;30(7):1548-51.
- (21) Gonzalez-Gay, M. A., Barros, S., Lopez-Diaz, M. J., Garcia-Porrúa, C., Sanchez-Andrade, A., and Llorca, J. Giant Cell Arteritis: Disease Patterns of Clinical Presentation in a Series of 240 Patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84(5):269-76.
- (22) Gonzalez-Juanatey, C., Lopez-Diaz, M. J., Martin, J., Llorca, J., and Gonzalez-Gay, M. A. Atherosclerosis in Patients With Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheum.* 15-12-2007;57(8):1481-6.
- (23) Gornik, H. L. and Creager, M. A. Aortitis. *Circulation* 10-6-2008;117(23):3039-51.
- (24) Grant, E. G., Benson, C. B., Moneta, G. L., Alexandrov, A. V., Baker, J. D., Bluth, E. I., Carroll, B. A., Eliasziw, M., Gocke, J., Hertzberg, B. S., Katanick, S., Needleman, L., Pellerito, J., Polak, J. F., Rholl, K. S., Wooster, D. L., and Zierler, R. E. Carotid Artery Stenosis: Gray-Scale and Doppler US Diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology* 2003;229(2):340-6.
- (25) Henes, J. C., Muller, M., Krieger, J., Balletshofer, B., Pfannenberger, A. C., Kanz, L., and Kotter, I. [18F] FDG-PET/CT As a New and Sensitive Imaging Method for the Diagnosis of Large Vessel Vasculitis. *Clin.Exp.Rheumatol.* 2008;26(3 Suppl 49):S47-S52.
- (26) Hoffman, G. S., Cid, M. C., Rendt-Zagar, K. E., Merkel, P. A., Weyand, C. M., Stone, J. H., Salvarani, C., Xu, W., Visvanathan, S., and Rahman, M. U. Infliximab for Maintenance of Glucocorticosteroid-Induced Remission of Giant Cell Arteritis: a Randomized Trial. *Ann.Intern.Med.* 1-5-2007;146(9):621-30.

- (27) Hunder, G. G., Bloch, D. A., Michel, B. A., Stevens, M. B., Arend, W. P., Calabrese, L. H., Edworthy, S. M., Fauci, A. S., Leavitt, R. Y., Lie, J. T., and . The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1122-8.
- (28) Jennette, J. C. and Falk, R. J. Nosology of Primary Vasculitis. *Curr.Opin.Rheumatol.* 2007;19(1):10-6.
- (29) Karassa, F. B., Matsagas, M. I., Schmidt, W. A., and Ioannidis, J. P. Meta-Analysis: Test Performance of Ultrasonography for Giant-Cell Arteritis. *Ann.Intern.Med.* 1-3-2005;142(5):359-69.
- (30) Klein, R. G., Hunder, G. G., Stanson, A. W., and Sheps, S. G. Large Artery Involvement in Giant Cell (Temporal) Arteritis. *Ann.Intern.Med.* 1975;83(6):806-12.
- (31) Lambert, M., Weber, A., Boland, B., De Plaen, J. F., and Donckier, J. Large Vessel Vasculitis Without Temporal Artery Involvement: Isolated Form of Giant Cell Arteritis? *Clin.Rheumatol.* 1996;15(2):174-80.
- (32) Le Hello, C., Levesque, H., Jeanton, M., Cailleux, N., Galateau, F., Peillon, C., Veyssier, P., Watelet, J., Letellier, P., Courtois, H., and Maiza, D. Lower Limb Giant Cell Arteritis and Temporal Arteritis: Followup of 8 Cases. *J.Rheumatol.* 2001;28(6):1407-12.
- (33) Lie, J. T. Aortic and Extracranial Large Vessel Giant Cell Arteritis: a Review of 72 Cases With Histopathologic Documentation. *Semin.Arthritis Rheum.* 1995;24(6):422-31.
- (34) Liozon, E., Herrmann, F., Ly, K., Robert, P. Y., Loustaud, V., Soria, P., and Vidal, E. Risk Factors for Visual Loss in Giant Cell (Temporal) Arteritis: a Prospective Study of 174 Patients. *Am.J.Med.* 15-8-2001;111(3):211-7.
- (35) Loddenkemper, T., Sharma, P., Katzan, I., and Plant, G. T. Risk Factors for Early Visual Deterioration in Temporal Arteritis. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 2007;78(11):1255-9.
- (36) Lopez-Diaz, M. J., Llorca, J., Gonzalez-Juanatey, C., Pena-Sagredo, J. L., Martin, J., and Gonzalez-Gay, M. A. Implication of the Age in the Clinical Spectrum of Giant Cell Arteritis. *Clin.Exp.Rheumatol.* 2008;26(3 Suppl 49):S16-S22.

- (37) Maeda, H., Handa, N., Matsumoto, M., Hougaku, H., Ogawa, S., Oku, N., Itoh, T., Moriwaki, H., Yoneda, S., Kimura, K., and . Carotid Lesions Detected by B-Mode Ultrasonography in Takayasu's Arteritis: "Macaroni Sign" As an Indicator of the Disease. *Ultrasound Med.Biol.* 1991;17(7):695-701.
- (38) Mahr, A. D., Jover, J. A., Spiera, R. F., Hernandez-Garcia, C., Fernandez-Gutierrez, B., Lavalley, M. P., and Merkel, P. A. Adjunctive Methotrexate for Treatment of Giant Cell Arteritis: an Individual Patient Data Meta-Analysis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2789-97.
- (39) Martinez-Taboada, V. M., Rodriguez-Valverde, V., Carreno, L., Lopez-Longo, J., Figueroa, M., Belzunegui, J., Mola, E. M., and Bonilla, G. A Double-Blind Placebo Controlled Trial of Etanercept in Patients With Giant Cell Arteritis and Corticosteroid Side Effects. *Ann.Rheum.Dis.* 2008;67(5):625-30.
- (40) Mazlumzadeh, M., Hunder, G. G., Easley, K. A., Calamia, K. T., Matteson, E. L., Griffing, W. L., Younge, B. R., Weyand, C. M., and Goronzy, J. J. 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(10):3310-8.
- (41) Medvedev, G., Al Shamari, A. E., Copland, M. A., and Magil, A. B. Isolated Renal Giant Cell Arteritis. *Am.J.Kidney Dis.* 2002;40(3):658-61.
- (42) Morris, C. R. and Scheib, J. S. 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.* 23-5-1994;154(10):1158-60.
- (43) Mukhtyar, C., Guillevin, L., Cid, M. C., Dasgupta, B., de Groot, K., Gross, W., Hauser, T., Hellmich, B., Jayne, D., Kallenberg, C. G., Merkel, P. A., Raspe, H., Salvarani, C., Scott, D. G., Stegeman, C., Watts, R., Westman, K., Witter, J., Yazici, H., and Luqmani, R. EULAR Recommendations for the Management of Large Vessel Vasculitis. *Ann.Rheum.Dis.* 2009;68(3):318-23.
- (44) Narvaez, J., Bernad, B., Gomez-Vaquero, C., Garcia-Gomez, C., Roig-Vilaseca, D., Juanola, X., Rodriguez-Moreno, J., Nolla, J. M., and Valverde, J. 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(3 Suppl 49):S57-S62.

- (45) Neshar, G., Berkun, Y., Mates, M., Baras, M., Rubinow, A., and Sonnenblick, M. Low-Dose Aspirin and Prevention of Cranial Ischemic Complications in Giant Cell Arteritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1332-7.
- (46) Ninet, J. P., Bachet, P., Dumontet, C. M., Du Colombier, P. B., Stewart, M. D., and Pasquier, J. H. Subclavian and Axillary Involvement in Temporal Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. *Am.J.Med.* 1990;88(1):13-20.
- (47) Nuenninghoff, D. M., Hunder, G. G., Christianson, T. J., McClelland, R. L., and Matteson, E. L. 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(12):3522-31.
- (48) Nuenninghoff, D. M., Hunder, G. G., Christianson, T. J., McClelland, R. L., and Matteson, E. L. 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;48(12):3532-7.
- (49) Ostberg, G. Morphological Changes in the Large Arteries in Polymyalgia Arteritica. *Acta Med.Scand.Suppl* 1972;533:135-59.
- (50) Parikh, M., Miller, N. R., Lee, A. G., Savino, P. J., Vacarezza, M. N., Cornblath, W., Eggenberger, E., Antonio-Santos, A., Golnik, K., Kardon, R., and Wall, M. Prevalence of a Normal C-Reactive Protein With an Elevated Erythrocyte Sedimentation Rate in Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis. *Ophthalmology* 2006;113(10):1842-5.
- (51) Pfadenhauer, K. and Weber, H. Giant Cell Arteritis of the Occipital Arteries--a Prospective Color Coded Duplex Sonography Study in 78 Patients. *J.Neurol.* 2003;250(7):844-9.
- (52) Pfadenhauer, K. and Rull, T. Ultrasonographic and FDG-PET Imaging in Active Giant Cell Arteritis of the Carotid Arteries. *Vasa* 2005;34(4):269-71.
- (53) Pfadenhauer, K., Esser, M., and Berger, K. Vertebrobasilar Ischemia and Structural Abnormalities of the Vertebral Arteries in Active Temporal Arteritis and Polymyalgia Rheumatica--an Ultrasonographic Case-Control Study. *J.Rheumatol.* 2005;32(12):2356-60.

- (54) Pfadenhauer, K. and Weber, H. Ultrasonography of the Temporal, Periorbital and Carotid Arteries in the Diagnosis of Giant Cell Arteritis and Its Neuroophthalmological Complications. *Ultraschall Med.* 2006;27(4):329-35.
- (55) Pipitone, N., Versari, A., and Salvarani, C. Role of Imaging Studies in the Diagnosis and Follow-Up of Large-Vessel Vasculitis: an Update. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(4):403-8.
- (56) Rao, J. K., Allen, N. B., and Pincus, T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology Classification Criteria in the Diagnosis of Vasculitis. *Ann.Intern.Med.* 1-9-1998;129(5):345-52.
- (57) Ruegg, S., Engelter, S., Jeanneret, C., Hetzel, A., Probst, A., Steck, A. J., and Lyrer, P. Bilateral Vertebral Artery Occlusion Resulting From Giant Cell Arteritis: Report of 3 Cases and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(1):1-12.
- (58) Salvarani, C., Cantini, F., Boiardi, L., and Hunder, G. G. Polymyalgia Rheumatica and Giant-Cell Arteritis. *N.Engl.J.Med.* 25-7-2002;347(4):261-71.
- (59) Salvarani, C., Cantini, F., and Hunder, G. G. Polymyalgia Rheumatica and Giant-Cell Arteritis. *Lancet* 19-7-2008;372(9634):234-45.
- (60) Salvarani, C., Della, Bella C., Cimino, L., Macchioni, P., Formisano, D., Bajocchi, G., Pipitone, N., Catanoso, M. G., Restuccia, G., Ghinoi, A., and Boiardi, L. Risk Factors for Severe Cranial Ischaemic Events in an Italian Population-Based Cohort of Patients With Giant Cell Arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(3):250-3.
- (61) Sander O, Chehab G, Hautzel H, Beer S, Fischer-Betz R, and Schneider M. [Abstracts of the 34th Congress of the German Association for Rheumatology and the 20th Meeting of the ARO, Wiesbaden, Germany, 18-21 October 2006]. *Z.Rheumatol.* 2006;65 Suppl 1:S3-83.
- (62) Schmidt, W. A., Kraft, H. E., Volker, L., Vorpahl, K., and Gromnica-Ihle, E. J. Colour Doppler Sonography to Diagnose Temporal Arteritis. *Lancet* 1-4-1995;345(8953):866.
- (63) Schmidt, W. A., Kraft, H. E., Vorpahl, K., Volker, L., and Gromnica-Ihle, E. J. Color Duplex Ultrasonography in the Diagnosis of Temporal Arteritis. *N.Engl.J.Med.* 6-11-1997;337(19):1336-42.

- (64) Schmidt, W. A., Natusch, A., Moller, D. E., Vorpahl, K., and Gromnica-Ihle, E. Involvement of Peripheral Arteries in Giant Cell Arteritis: a Color Doppler Sonography Study. *Clin.Exp.Rheumatol.* 2002;20(3):309-18.
- (65) Schmidt, W. A., Seifert, A., Gromnica-Ihle, E., Krause, A., and Natusch, A. Ultrasound of Proximal Upper Extremity Arteries to Increase the Diagnostic Yield in Large-Vessel Giant Cell Arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(1):96-101.
- (66) Schmidt, W. A., Moll, A., Seifert, A., Schicke, B., Gromnica-Ihle, E., and Krause, A. Prognosis of Large-Vessel Giant Cell Arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(9):1406-8.
- (67) Schmidt, W. A., Krause, A., Schicke, B., Kuchenbecker, J., and Gromnica-Ihle, E. Do Temporal Artery Duplex Ultrasound Findings Correlate With Ophthalmic Complications in Giant Cell Arteritis? *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(4):383-5.
- (68) Scola, C. J., Li, C., and Upchurch, K. S. Mesenteric Involvement in Giant Cell Arteritis. An Underrecognized Complication? Analysis of a Case Series With Clinicoanatomic Correlation. *Medicine (Baltimore)* 2008;87(1):45-51.
- (69) Soury, P., Brisset, D., Saliou, C., Sraieb, T., Angel, F., Fiessinger, J. N., and Laurian, C. [Arterial Lesions of the Upper Limbs in Horton Disease. Surgical Revascularization by Bilateral Carotid-Humeral Bypass]. *Presse Med.* 18-10-1997;26(31):1478-80.
- (70) Stanson, A. W., Klein, R. G., and Hunder, G. G. Extracranial Angiographic Findings in Giant Cell (Temporal) Arteritis. *AJR Am.J.Roentgenol.* 1976;127(6):957-63.
- (71) Tato, F. and 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(1):176-82.
- (72) Tato, F., Weiss, M., and Hoffmann, U. [Takayasu's Arteritis Without Manifest Arterial Stenoses As a Cause of Fever of Unknown Origin]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 4-8-2006;131(31-32):1727-30.
- (73) Tato, F. and Hoffmann, U. Giant Cell Arteritis: a Systemic Vascular Disease. *Vasc.Med.* 2008;13(2):127-40.

- (74) Weyand, C. M., Fulbright, J. W., Hunder, G. G., Evans, J. M., and Goronzy, J. J. Treatment of Giant Cell Arteritis: Interleukin-6 As a Biologic Marker of Disease Activity. *Arthritis Rheum.* 2000;43(5):1041-8.
- (75) Weyand, C. M. and Goronzy, J. J. Medium- and Large-Vessel Vasculitis. *N.Engl.J.Med.* 10-7-2003;349(2):160-9.
- (76) Weyand, C. M. and Goronzy, J. J. Giant-Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. *Ann.Intern.Med.* 16-9-2003;139(6):505-15.
- (77) Weyand, C. M. and Goronzy, J. J. [Pathogenesis of Medium- and Large-Vessel Vasculitis.]. *Z.Rheumatol.* 2009;68(2):100-7.
- (78) Wilkinson, I. M. and Russell, R. W. Arteries of the Head and Neck in Giant Cell Arteritis. A Pathological Study to Show the Pattern of Arterial Involvement. *Arch.Neurol.* 1972;27(5):378-91.
- (79) Wipfler-Freissmuth, E., Loock, J., Moosig, F., Dejaco, C., Duftner, C., and Schirmer, M. [Current Therapeutic Options for Giant Cell Arteritis.]. *Z.Rheumatol.* 2009;68(2):132-6.

8. Abkürzungsverzeichnis

AAX	A. axillaris
ABRA	A. brachialis
ACC	A. carotis communis
ACE	A. carotis externa
ACI	A. carotis interna
ACR	American College of Rheumatology
ASUB	A. subclavia
AT	kraniale Riesenzelleriitis
ATS	A. temporalis superficialis
AV	A. vertebralis
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	capsel reaktives Protein
FDS	Farbduplexsonographie
G-RZA	extrakranielle Riesenzelleriitis
PMR	Polymyalgia rheumatica
RZA	Riesenzelleriitis
18-FDG-PET	18-Fluorodesoxyglukose-Positronenemissionstomographie

9. Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei allen Personen, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. U. Hoffmann, Leiter der Angiologie der Medizinischen Poliklinik Innenstadt, für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit zur Promotion in seiner Abteilung.

Meinem Betreuer, Herrn Dr. med. M. Czihal, möchte ich dafür danken, dass er mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und immer ein offenes Ohr und Zeit für mich hatte.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und dabei ganz besonders meinen Eltern, Rita und Nikolaus Zanker, danken. Sie haben mir meinen Weg ermöglicht und stets an mich geglaubt.

10. Veröffentlichungen

Originalarbeit

Czihal M., Zanker S., Rademacher A., Tatò F., Schulze-Koops H., Hoffmann U.

Colour duplex sonography of the proximal arm arteries and extracranial carotid arteries in giant cell arteritis. Unter Begutachtung (Arthritis Res Ther).

Kongressbeiträge

Czihal M., Rademacher A., Zanker S., Tatò F., Schulze-Koops H., Hoffmann U.

Riesenzellarteriitis: extrakranielle Manifestation einer entzündlichen systemischen Gefäßerkrankung. 115. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden, 18.04. – 22.04.2009 (Poster)

Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 2009

Czihal M., Rademacher A., Zanker S., Tatò F., Schulze-Koops H., Hoffmann, U.:

Altersabhängigkeit von klinischem Spektrum und Gefäßbeteiligung bei Riesenzellarteriitis
38. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie, Berlin, 13.09. – 16.09.2009
(Poster)

Czihal M., Rademacher A., Zanker S., Tatò F., Schulze-Koops H., Hoffmann U.

Symptomatische Extremitätenischämie bei Riesenzellarteriitis. 25. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie, München, 14.10. – 17.10.2009 (Vortrag)

11. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name, Vorname Zanker, Stefanie Rita
Geburtsdatum, - ort 30. Juli 1978, Memmingen

Schulische Laufbahn

09/1985 – 07/1989 Sebastian-Kneipp Grundschule Bad Grönenbach
09/1989 – 06/1998 Vöhl-Gymnasium Memmingen

Ausbildung,

Tätigkeit im Rettungsdienst

10/1998 – 05/1999 Praktikum im Rettungs- und Behindertenfahrdienst
Malteser Memmingen
05/1999 – 08/1999 Ausbildung zur Rettungssanitäterin
10/1999 – 09/2000 Tätigkeit als Rettungssanitäterin

Studium

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

Praktisches Jahr

10/2005 – 01/2006 Innere Medizin
Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten
Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Universitätsklinikum Magdeburg
01/2006 – 05/2006 Chirurgie
Klinik für Chirurgie
Royal Hobart Hospital Tasmanien/Australien
05/2006 – 09/2006 Pädiatrie
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Universitätsklinikum Magdeburg

Beruflicher Werdegang

06/2007 – 07/2009

Klinikum Ingolstadt

Medizinische Klinik I - Kardiologie, Pneumologie,
Angiologie, Notfallmedizin und intern. Intensivmedizin

Prof. Dr. med. C. Pfafferoth

Seit 08/2009

Krankenhaus Neuwittelsbach

1. Medizinische Abteilung – Kardiologie, Intensivmedizin

PD Dr. med. M. Weis

