

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV  
Sektion Angiologie, Leiter: Prof. Dr. med. Ulrich Hoffmann  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

**Prädiktoren für okuläre ischämische Komplikationen bei  
Riesenzellerteriitis**

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

vorgelegt von

Janina Tschaidse

aus

Boston

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
Der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ulrich Hoffmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Oliver Ehrt  
Prof. Dr. med. Johannes-Peter Haas  
Prof. Dr. med. Andreas Schober

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Michael Czihal

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.05.2022

## **Meiner Familie**



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>7</b>
1.1	Nomenklatur der Riesenzellarteriitis.....	7
1.2	Epidemiologie, Ätiologie und Pathologie der Riesenzellarteriitis.....	8
1.3	Befallsmuster der Riesenzellarteriitis.....	10
1.4	Klinik der Riesenzellarteriitis .....	11
1.5	Ophthalmologische Komplikationen der Riesenzellarteriitis .....	14
1.6	Diagnostik bei Riesenzellarteriitis.....	16
1.6.1	Labordiagnostik.....	16
1.6.2	Bildgebung.....	16
1.6.3	Biopsie.....	20
1.6.4	ACR-Kriterien .....	21
1.6.5	Differenzialdiagnosen.....	22
1.7	Therapie der Riesenzellarteriitis .....	23
1.8	Prognose der Riesenzellarteriitis .....	25
1.9	CHADS <sub>2</sub> und CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc als etablierte Assessment-Scores des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse .....	26
<b>2</b>	<b>Zielsetzung</b> .....	<b>29</b>
<b>3</b>	<b>Patienten und Methoden</b> .....	<b>30</b>
3.1	Patientenkollektiv.....	30
3.2	Diagnostische Methoden .....	31
3.3	Statistische Analyse .....	34
3.4	Eigenanteil an der Durchführung der Studie.....	35
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>36</b>
4.1	Patientencharakteristik .....	36
4.2	Ophthalmologische Untersuchungsbefunde.....	41
4.3	Klinische Merkmale im Zusammenhang mit ischämischen okulären Komplikationen.....	43
4.4	Alter und Risikoscores im Zusammenhang mit ischämischen okulären Komplikationen.....	46
4.5	Klinische Prädiktoren für permanenten Visusverlust .....	48
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>50</b>

<b>5.1</b>	<b>Patientencharakteristik .....</b>	<b>50</b>
<b>5.2</b>	<b>Klinische Merkmale im Zusammenhang mit ischämischen okulären Komplikationen.....</b>	<b>52</b>
5.2.1	Transiente Visusstörungen.....	52
5.2.2	Befallsmuster der Riesenzellarteriitis.....	52
5.2.3	Thrombozytose .....	55
5.2.4	Sonstige Merkmale.....	56
5.2.5	Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Risikoanalyse .....	56
<b>5.3</b>	<b>Stärken und Schwächen der Studie.....</b>	<b>59</b>
<b>5.4</b>	<b>Relevanz für die klinische Vorgehensweise .....</b>	<b>60</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>64</b>
<b>8</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>76</b>
<b>9</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>77</b>
<b>10</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>78</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>79</b>
<b>12</b>	<b>Veröffentlichungen.....</b>	<b>80</b>
<b>13</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung.....</b>	<b>81</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Nomenklatur der Riesenzellerteriitis

Die Riesenzellerteriitis (RZA) ist zusammen mit der Takayasu-Arteriitis eine der Hauptformen der Vaskulitiden der großen und mittleren Gefäße (Jennette & Falk, 2007). Beide werden auf Grund ihrer ischämischen Symptome schon seit der Antike beschrieben (Jennette & Falk, 2007). 1931 und 1937 wurden die Symptome und die Pathologie der RZA das erste Mal ausführlich von Bayard Taylor Horton, einem Arzt an der Mayo Clinic, Minnesota, USA dokumentiert. Der für die Erkrankung typische Befall der Temporalarterien führte zum Begriff der Arteriitis temporalis (AT) (Jennette & Falk, 2007).

Die American College of Rheumatology (ACR)-Kriterien und die Chapel-Hill Nomenklatur sprechen sich für die Nutzung des Begriffs RZA aus, der zur eindeutigen Benennung der Erkrankung besser geeignet ist. Eine AT kann auch durch andere Vaskulitiden verursacht werden (z.B. Panarteriitis nodosa, ANCA-assoziierte Vaskulitiden), während hingegen nicht jeder Patient mit RZA auch unter einer AT leidet. Folglich wird in der Literatur zunehmend der Ausdruck RZA genutzt (Jennette & Falk, 2007). Dazu kommt der Ausdruck Morbus Horton oder Morbus Hutschinson-Horton als Äquivalenz zu RZA, der vor allem in europäischen Publikationen genutzt wird. (Jennette & Falk, 2007).

Lange wurde angenommen, es seien nur kraniale Arterien und hier insbesondere die A. temporalis superficialis (ATS) von der Erkrankung betroffen. Nach Beobachtung der Erkrankung wird die RZA jetzt aber zunehmend als systemische Erkrankung gesehen (Tato & Hoffmann, 2008).

Bei der RZA wird entsprechend des Befalls bestimmter Gefäße zwischen kranialer RZA (K-RZA) im Sinne einer AT und extrakranialer RZA im Sinne einer RZA mit Beteiligung der großen Gefäße (G-RZA) unterschieden (Brack, Martinez-Taboada, Stanson, Goronzy, & Weyand, 1999).

Von der anderen wichtigen Form der Vaskulitis der großen und mittleren Gefäße, der Takayasu-Arteriitis, unterscheidet sich die RZA klinisch vor allem durch das Erkrankungsalter: Patienten mit Takayasu-Arteriitis sind nahezu immer jünger als 50 Jahre, während die RZA fast ausschließlich Patienten über 50 Jahre betrifft. Das Klassifikationssystem der Pediatric Rheumatology European Society zeigt, dass die Takayasu-Arteriitis im Gegensatz zur RZA auch bei Kindern auftritt (Jennette & Falk, 2007) (Tato & Hoffmann, 2008).

## 1.2 Epidemiologie, Ätiologie und Pathologie der Riesenzellarteriitis

Die RZA ist die häufigste Vaskulitis der mittleren und großen Gefäße und tritt fast ausschließlich bei Patienten über 50 Jahre auf. Angesichts der alternden Bevölkerung in den Industrienationen können daher in Zukunft weiter ansteigende Erkrankungszahlen erwartet werden (Tato & Hoffmann, 2008).

Nordeuropäische Gegenden und Minnesota, USA, dessen Bewohner in hohen Anteilen dieselben ethnischen Wurzeln haben, weisen die höchsten Fallzahlen auf (20 pro 100.000 der über 50-jährigen). Menschen, die aus mediterranen Gegenden stammen entwickeln hingegen wesentlich seltener eine RZA (6,9/100.000) (Salvarani et al., 1991). Die niedrigsten Fallzahlen weisen arabische und asiatische Länder auf (Japan: 1,47 pro 100.000 der über 50-jährigen) (Salvarani, Cantini, & Hunder, 2008).

Frauen sind 2-3 mal häufiger betroffen als Männer (Salvarani et al., 2008). Damit machen sie bis zu 75% der Patienten mit RZA aus (Weyand & Goronzy, 2014a). Betrachtet man die Geschlechterverteilung bei G-RZA und K-RZA zeigt sich, dass der Anteil der Frauen bei G-RZA sogar noch höher (88%) ist als bei K-RZA (78%) (Brack et al., 1999). Bei Diagnosestellung sind Patienten mit G-RZA im Schnitt 6 Jahre jünger als Patienten mit K-RZA (Brack et al., 1999).

Die Ätiologie ist nach wie vor weitgehend unbekannt. Das Nord-Süd-Gefälle der Inzidenzzahlen lässt sowohl auf Umwelt- als auch auf genetische Faktoren als potenzielle Ursachen schließen (Salvarani, Crowson, O'Fallon, Hunder, & Gabriel, 2004).

Wiederholt wurde eine bakterielle oder virale Infektion als Ursache der fehlgeleiteten Immunantwort gegen die mittleren und großen Gefäße vermutet (Nordborg, Andersson, & Bengtsson, 1994). Diese Theorie wird auch durch das saisonal gehäufte Auftreten der Erkrankung unterstützt (Salvarani et al., 2004). Als virale Auslöser werden verschiedene Viren diskutiert, darunter Parainfluenza und Parvovirus B19 (Salvarani et al., 2004). Als potenzielle bakterielle Antigene gelten zum Beispiel *Chlamydia pneumoniae* und *Mykoplasma pneumoniae* (Salvarani et al., 2004). Ein tatsächlicher Zusammenhang zwischen RZA und den genannten Erregern konnte bisher allerdings nicht nachgewiesen werden (Salvarani et al., 2004). Auch pathologisch konnte noch kein infektiöser Erreger in den Biopsien der Temporalarterien identifiziert werden (Weyand & Goronzy, 2003). Daten, die eine Korrelation zwischen dem histopathologischen Nachweis von Varizella-Zoster-Virus in Temporalarterienbiopsien von Patienten mit RZA zeigten, wurden zuletzt entkräftet, als eine hohe Rate an falsch-positive Ergebnissen nachgewiesen werden konnte (Elefante et al., 2018).

Die Genetik scheint bei der Ätiologie der RZA ebenfalls eine Rolle zu spielen, da familiäre Häufungen zu beobachten sind (Salvarani et al., 1991). Es wird vermutet, dass HLAB1\*04 ein genetischer Risikofaktor für die RZA sein könnte, da dieses genetische Merkmal vermehrt bei Patienten mit RZA vorliegt (Prieto-Pena et al., 2020; Salvarani et al., 2008).

Zwischen sozioökonomischem Status und Inzidenz der RZA hingegen konnte bisher kein Zusammenhang hergestellt werden (Weyand & Goronzy, 2014a).

Nach wie vor wird die Diagnose der RZA häufig anhand einer Biopsie der A. temporalis superficialis (ATS) gestellt. In dieser finden sich Zeichen einer Panarteriitis mit Granulomen aus T-Zellen und Makrophagen. Die namensgebenden, vielkernigen Riesenzellen sind meistens am Übergang von Intima zu Media zu finden (Weyand & Goronzy, 2003). Die Entzündung muss nicht kontinuierlich sein, sogenannte „skip lesions“ im Sinne eines diskontinuierlichen Befalls finden sich in 8% der Biopsien (D. Schmidt & Ness, 2006). B-Lymphozyten zeigen sich nur sehr selten in den Infiltraten, passend zu der Tatsache, dass bei der RZA keine spezifischen Autoantikörper oder gar eine Hypergammaglobulinämie beobachtet werden (Weyand & Goronzy, 1999).

Es wurde bewiesen, dass für die Entstehung der RZA CD4-positive T-Zellen unerlässlich sind (Brack et al., 1997). Die Aktivierung dieser T-Zellen erfolgt durch Adventitia-ständige, dendritische Zellen, also spezialisierte Antigen-präsentierende Zellen (Weyand & Goronzy, 2003). Die Aktivierung der dendritischen Zellen erfolgt durch Antigenbindung an die Toll-like Rezeptoren (TLR) an der Oberfläche der dendritischen Zellen (O'Neill & Molloy, 2016). Die Rezeptor-Subtypen TLR-2 und TLR-4 finden sich im gesamten Gefäßsystem und vermehrt in den Temporalarterien. Die Verteilung bestimmter Typen von TLR an unterschiedlichen Stellen im Gefäßsystem werden daher als Grundlage der unterschiedlichen Befallsmuster der RZA postuliert (O'Neill & Molloy, 2016) (Brack et al., 1999).

Die von aktivierten dendritischen Zellen produzierten Chemokine locken CD4-positive T-Zellen und Makrophagen an. Aktivierte CD4-positive T-Zellen produzieren Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), welches Makrophagen und Monozyten aktiviert, die für die typische systemische Entzündungsreaktion bei RZA sorgen, indem sie Interleukin-1 (IL-1) und Interleukin-6 (IL-6) produzieren (Salvarani et al., 2008; C.M. Weyand & J.J. Goronzy, 2009).

Makrophagen sind darüber hinaus entscheidend am strukturellen Umbau beziehungsweise der strukturellen Schädigung der betroffenen Gefäße beteiligt (C.M. Weyand & J.J. Goronzy, 2009): Es kommt zur Zersetzung der Lamina elastica interna und dem Einsetzen von Reparatursmechanismen wie Intimahyperplasie und Neoangiogenese. Die Folgen dieser Vorgänge können eine okklusive Vaskulopathie durch die Proliferation der Intima (infolge Proliferation und Migration von Myofibroblasten) oder im Langzeitverlauf die Ausbildung eines Aneurysmas

durch die Zerstörung der elastischen Fasern der Arterienwand sein (Weyand & Goronzy, 2014a).

Daraus lässt sich schließen, dass dendritische Zellen, T-Zellen und Makrophagen essentielle zelluläre Spieler in der Pathogenese der RZA sind und demnach auch potenzielle Angriffspunkte der Therapie darstellen (Weyand & Goronzy, 1999, 2003).

### **1.3 Befallsmuster der Riesenzellerarteriitis**

Die RZA ist wie die Takayasu-Arteriitis als Großgefäßvaskulitis definiert, da sie die großen und mittleren Gefäße, also vor allem die Aorta und ihre Äste befällt (Jennette & Falk, 2007; Salvarani et al., 2008). Sie zeigt einen Tropismus für die Aorta und ihre Äste, der maßgeblich durch Toll-like-Rezeptoren in der Adventitia determinierten immunologischen Identität dieser Arterien bestimmt wird (Pryshchep, Ma-Krupa, Younge, Goronzy, & Weyand, 2008).

Typisch für die RZA ist die kraniale Beteiligung, betreffend die Aa. temporales superficiales, Aa. ciliares posteriores, Aa. ophthalmicae und Aa. centrales retinae, die zu gefürchteten ischämischen, ophthalmologischen Komplikationen führen kann (Salvarani et al., 2008; C. M. Weyand & J. J. Goronzy, 2009). Auch eine Beteiligung der Aa. faciales und Aa. occipitales konnte in Ultraschall-Studien gezeigt werden (Pfadenhauer & Weber, 2003b; D. Schmidt & Ness, 2006) (W. A. Schmidt, Natusch, Moller, Vorpahl, & Gromnica-Ihle, 2002) (Pfadenhauer & Weber, 2003a).

Bei der extrakranialen RZA sind meistens die aufsteigende und absteigende Aorta und die Arterien der oberen Extremität betroffen (Tato & Hoffmann, 2006) (C.M. Weyand & J.J. Goronzy, 2009) (W. A. Schmidt et al., 2002), wobei davon ausgegangen wird, dass periphere Gefäße häufiger betroffen sind, als bisher angenommen (W. A. Schmidt et al., 2002). In einer histologischen Studie von 1995 konnte bei 39% der Präparate von insgesamt 72 Patienten mit RZA eine Beteiligung der Aorta gesichert werden (Lie, 1995). Infolge der aortalen Beteiligung können, in der Regel als Spätkomplikation der Erkrankung, Aortenaneurysmen und Aortendissektionen auftreten (Nueninghoff, Warrington, & Matteson, 2003).

Die Arterien der oberen Extremität sind ebenfalls des öfteren betroffen (Nueninghoff, Hunder, Christianson, McClelland, & Matteson, 2003). In einer sonographischen Studie zeigte sich bei bis zu 30% der Patienten ein Befall der armversorgenden Arterien mit folgender Häufigkeit: A. subclavia: 61%, A. axillaris: 98%, A. brachialis: 21% (W. A. Schmidt, Seifert, Gromnica-Ihle, Krause, & Natusch, 2008).

Seltener sind Arterien der unteren Extremität betroffen (Brack et al., 1999) (Nuenninghoff, Hunder, et al., 2003) (Salvarani et al., 2008). Ein Befall der Beinarterien scheint sich vor allem femoropopliteal zu manifestieren (Tato & Hoffmann, 2006). 64% der Patienten mit RZA oder Polymyalgia rheumatica (PMR) zeigten Kontrastmittelaufnahme in den Gefäßen der unteren Extremität in einer Studie mit 18-FDG-PET. Da diese Untersuchung allerdings nicht sicher zwischen arteriitischen und arteriosklerotischen Veränderungen unterscheiden kann, bleibt die tatsächliche Häufigkeit einer Beinbeteiligung unklar (Blockmans, Stroobants, Maes, & Mortelmans, 2000).

Entzündliche Veränderungen der A. carotis und der A. vertebralis im Rahmen der RZA können ebenfalls auftreten. Bis zu 13% der Patienten mit RZA entwickeln vertebrale Stenosen (Pfadenhauer, Esser, & Berger, 2005) (W. A. Schmidt et al., 2002) (Pfadenhauer & Rull, 2005).

Die intraduralen Hirnarterien sind hingegen nur sehr selten betroffen (Salvarani et al., 2008). Es existieren allerdings Fallberichte über eine Beteiligung der Koronarien und der Mesenterialarterien (Morris & Scheib, 1994) (Freddo, Price, Kase, & Goldstein, 1999) (Scola, Li, & Upchurch, 2008).

## **1.4 Klinik der Riesenzellerarteriitis**

Gemäß ihres variablen Befallsmusters kann die RZA eine Vielzahl von unterschiedlichen Symptomen hervorrufen. Mehr als die Hälfte der Patienten mit RZA zeigen mindestens eines der im Folgenden aufgeführten Allgemeinsymptome: Abgeschlagenheit, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Arthralgien (Tato & Hoffmann, 2008) (van der Geest et al., 2018). Subfebrile Temperaturen gelten ebenfalls als typisches Allgemeinsymptom der RZA und bis zu 15% der Fälle von „Fieber unklarer Genese“ der über 50-Jährigen können auf diese Erkrankung zurückgeführt werden (Czihal et al., 2010) (Calamia & Hunder, 1981) (de Boysson et al., 2018). Auch Depressionen können als Folge der Erkrankung auftreten (Weyand & Goronzy, 2003). Eine Polymyalgia rheumatica (PMR) findet sich zusätzlich in 40% bis 60% der Patienten mit RZA (Salvarani et al., 2008). Durch Befall des Respirationstrakts zeigen bis zu 10% der Patienten Heiserkeit als Symptom (Larson, Hall, Hepper, & Hunder, 1984). 14% der Patienten mit RZA klagen über Neuropathien (Salvarani et al., 2008).

Lokal führt die Entzündung der Gefäße zur Lumeneinengung und damit zu ischämischen Komplikationen in den betroffenen Geweben (Weyand & Goronzy, 2014a). Die Symptome der RZA richten sich dabei nach der Lokalisation der Gefäßobstruktionen.

Ist die Temporalarterie betroffen zeigt sich das klassische Bild einer K-RZA mit geschwollener, druckschmerzhafter und verhärteter A. temporalis superficialis (Hunder et al., 1990) (s. Abbildung 1). Bei der K-RZA kommt es zu Kopfschmerzen, die bei bis zu 80% der Patienten mit K-RZA im Laufe der Erkrankung auftreten (Gonzalez-Gay et al., 2005). Bei 42% der Patienten stellen Kopfschmerzen das erste Symptom dar, gefolgt von der nahezu für die Erkrankung spezifischen Kiefer-Claudicatio (Claudicatio masticatoria) (D. Schmidt & Ness, 2006). Auch eine Überempfindlichkeit der Kopfhaut kann auftreten (D. Schmidt & Ness, 2006) (Sanchez-Alvarez et al., 2020). Bei Entzündung der A. occipitalis kommt es zu Hinterkopf- und Nackenschmerzen, wodurch es zur Fehldiagnose eines HWS-Syndroms kommen kann (D. Schmidt & Ness, 2006).

**Abbildung 1: Schwellung der ATS bei K-RZA**



*Männlicher Patient mit K-RZA und prominent verdicktem und verhärtetem Frontalast der ATS.*

Neurologische Symptome umfassen Schwindel, Doppelbilder und Gesichtsfeldausfälle, Lähmungserscheinungen und Sensibilitätsstörungen. Solche Symptome sind selten bei der RZA, dann aber häufig auf eine zerebrale Ischämie insbesondere im Bereich der hinteren Strombahn zurückzuführen. (Weyand & Goronzy, 2003) (Brack et al., 1999). Auch die klassischen cerebrovaskulären Ereignisse wie transitorischen ischämischen Attacken (TIA) und ischämische Schlaganfälle sind bei bis zu 7% der Patienten mit RZA beschrieben (Soriano et al., 2017) (Coronel, Rodriguez-Pardo, Monjo, & de Miguel, 2021).

Ist die Aorta von RZA betroffen, führen die strukturellen Schäden der Gefäßwand zur Dilatation vor allem der thorakalen Aorta (Blockmans et al., 2008). Im Rahmen dessen können Aneurysmen und Dissektionen der thorakalen Aorta auftreten (Salvarani et al., 2008). 22% der Patienten mit RZA weisen nach einer medianen Krankheitsdauer von 5,4 Jahren strukturelle Schäden der Aorta (Dissektion /Aneurysma) auf (Garcia-Martinez et al., 2008). Insgesamt treten bei bis zu 27% der Patienten mit RZA im Laufe der Erkrankung Großgefäßkomplikationen wie Dissektion, Aneurysma oder arterielle Stenosen der oberen Extremitäten auf (sogenanntes Aortenbogensyndrom) (Nueninghoff, Hunder, et al., 2003). Ein Befall der Äste der A. subclavia und der A. axillaris zeigt sich meistens als Claudicatio der oberen Extremität. Bei der G-RZA ist die Arm-Claudicatio bei 38% der Patienten das Erstsymptom (Brack et al., 1999). Auf Grund von ausreichenden Kollateralen sind kritische Ischämien der oberen Extremität aber selten (Tato & Hoffmann, 2008). Ischämien mit Nekrosen bis hin zur Amputation wurden allerdings für die untere Extremität beschrieben (Tato & Hoffmann, 2006) (Le Hello et al., 2001). Fälle von Beteiligung der Koronarien mit tödlichem Myokardinfarkt (Morris & Scheib, 1994) (Freddo et al., 1999) und Befall der Mesenterialarterien wurden ebenfalls beschrieben (Scola et al., 2008).

Bei der körperlichen Untersuchung können sich abgeschwächte Pulse (Salvarani et al., 2008), Blutdruckdifferenzen an den Extremitäten (Tato & Hoffmann, 2008) oder Raynaud Syndrom zeigen (Klein, Hunder, Stanson, & Sheps, 1975). Nekrosen der Zunge oder der Kopfhaut weisen auf eine Beteiligung der A. carotis externa hin, sind aber sehr selten (Tato & Hoffmann, 2008) (s. Abbildung 2).

**Abbildung 2:** Ausgedehnte Skalpnekrose bei kranialer RZA



## 1.5 Ophthalmologische Komplikationen der Riesenzellerarteriitis

Die Häufigkeit der Augenbeteiligung bei Patienten mit RZA variiert in der Literatur und wird mit einer Häufigkeit von bis zu 70% angegeben (D. Schmidt & Ness, 2006). Ein kompletter Visusverlust an einem oder zwei Augen tritt bei bis zu 20% der Patienten auf, in der Regel vor Therapiebeginn (Salvarani et al., 2008; Soriano et al., 2017). Gelegentlich stellen ophthalmologische Symptome sogar die erste Manifestation der RZA dar (Salvarani et al., 2009).

65% der Patienten mit komplettem Visusverlust zeigten vorher Symptome wie Amaurosis fugax, verschwommenes Sehen, Diplopie (6% der Patienten) oder Gesichtsfeldausfälle (Salvarani et al., 2008) (Font, Cid, Coll-Vinent, Lopez-Soto, & Grau, 1997). Sie alle gelten als Warnsignal für einen drohenden kompletten, irreversiblen Visusverlust sowohl einseitig als auch beidseitig (Singh et al., 2015). 30% der Patienten mit dauerhaftem Visusverlust berichten über eine vorangegangene Amaurosis fugax (D. Schmidt & Ness, 2006) (Font et al., 1997).

Bei Befall des einen Auges folgt häufig – sowohl mit als auch ohne Therapie - der Befall des zweiten Auges. Die geschieht meistens innerhalb von 14 Tagen (D. Schmidt & Ness, 2006)

(Salvarani et al., 2008). Ein bereits eingetretener Visusverlust ist meistens auch trotz Therapie irreversibel (Gonzalez-Gay et al., 1998).

Die häufigste pathophysiologische Ursache bei Patienten mit RZA und Sehstörungen ist die anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION) (Singh et al., 2015; Soriano et al., 2017). Biousse und Newman nannten die AION 2015 treffend „Schlaganfall des Sehnerven“ (Biousse & Newman, 2015). Die AION entsteht durch Verengung oder Verschluss der Aa. ciliares posteriores (Äste der A. ophthalmica) (D. Schmidt & Ness, 2006) (Salvarani et al., 2008). Sie ist somit eine der gefürchtetsten Komplikationen der RZA (Singh et al., 2015). Bei bis zu 15% der Patienten mit diagnostizierter RZA führt sie zum dauerhaften Visusverlust (Weyand & Goronzy, 2014a) (Aiello, Trautmann, McPhee, Kunselman, & Hunder, 1993) und lässt sich bei 73% der Patienten mit bioptisch gesicherter RZA und Sehstörungen nachweisen (Font et al., 1997). Die posteriore ischämische Optikusneuropathie (PION) ist wesentlich seltener (Biousse & Newman, 2015).

Je nach Pathogenese wird bei der AION die arteriitische Form von der nicht-arteriitischen Form unterschieden. Die RZA ist mit Abstand die häufigste Ursache für die arteriitische AION (Biousse & Newman, 2015). Zu den nicht-arteriitischen Formen zählt auch die arteriosklerotische AION, die durch die bekannten Risikofaktoren wie Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie begünstigt wird (D. Schmidt & Ness, 2006).

Die klinische Manifestation ist bei der arteriitischen Form meist schwerwiegender als bei der arteriosklerotischen Form (Biousse & Newman, 2015) und die Patienten mit arteriitischer AION bei RZA entwickeln häufig schwerwieendere Sehstörungen als Patienten mit AION anderer Genese (Miller, 1980).

Die AION präsentiert sich typischerweise schmerzlos (Salvarani et al., 2008) mit inferiorem Gesichtsfeldausfall und bogenförmigem Skotom (Miller, 1980). Funduskopisch lassen sich anfangs eine blasse, diffus-ödematöse Papille, cotton-wool-spots (weiche Exsudate) und streifige Blutungen erkennen (Miller, 1980). Im Verlauf kommt es zur Optikusatrophie (Salvarani et al., 2008). Das Vorliegen einer AION zusammen mit retinaler oder choroidaler Ischämie ist stark verdächtig für eine arteriitische AION (Biousse & Newman, 2015).

Seltener Manifestationen der RZA am Auge sind der Verschluss der Zentralarterie (Singh et al., 2015), eines Arterienastes (Font et al., 1997) oder der zilioretinalen Arterie (Singh et al., 2015). Auch Infarkte der Choroidea wurden beschrieben (Kopsachilis, Pefkianaki, Marinescu, & Sivaprasad, 2013). Retinale Blutungen oder venöse Stauung können ebenfalls auf eine okuläre Manifestation der RZA hinweisen (Singh et al., 2015).

## **1.6 Diagnostik bei Riesenzellarteriitis**

Bei der zur Diagnosestellung der RZA stützt man sich auf Anamnese, klinische Untersuchung, Laborergebnisse und Bildgebung. Als Goldstandard zur Bestätigung der Diagnose gilt traditionell die histologische Untersuchung der A. temporalis superficialis (Weyand & Goronzy, 2014a).

### **1.6.1 Labordiagnostik**

Häufig beobachtet man bei der RZA eine Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und des C-reaktiven Proteins (CRP) sowie eine Thrombozytose und normozytäre Anämie (Weyand & Goronzy, 2014a) (Sanchez-Alvarez et al., 2020).

Die Messung von BSG und CRP zeigt eine hohe Sensitivität (84% und 86%) aber nur eine geringe Spezifität (30%) (Weyand & Goronzy, 2014b). Nur 4% der Patienten mit gesicherter RZA zeigen normale Werte für BSG und CRP. Erhöhte Entzündungsparameter können somit zur diagnostischen Evaluation und zur Verlaufskontrolle genutzt werden, stellen aber keinesfalls eine alleinige Indikation zur immunsuppressiven Therapie dar (Weyand & Goronzy, 2014a).

Bisher gibt es keine spezifischen Biomarker für die RZA. IL-6, das maßgeblich an der Ausschüttung von CRP beteiligt ist, zeigt sich bei unbehandelten Patienten erhöht und sinkt unter Therapie. Es gibt allerdings keine Hinweise darauf, dass die Messung von IL-6 der von CRP überlegen ist und wird deswegen in der Routine-Diagnostik nicht empfohlen (Weyand & Goronzy, 2014a).

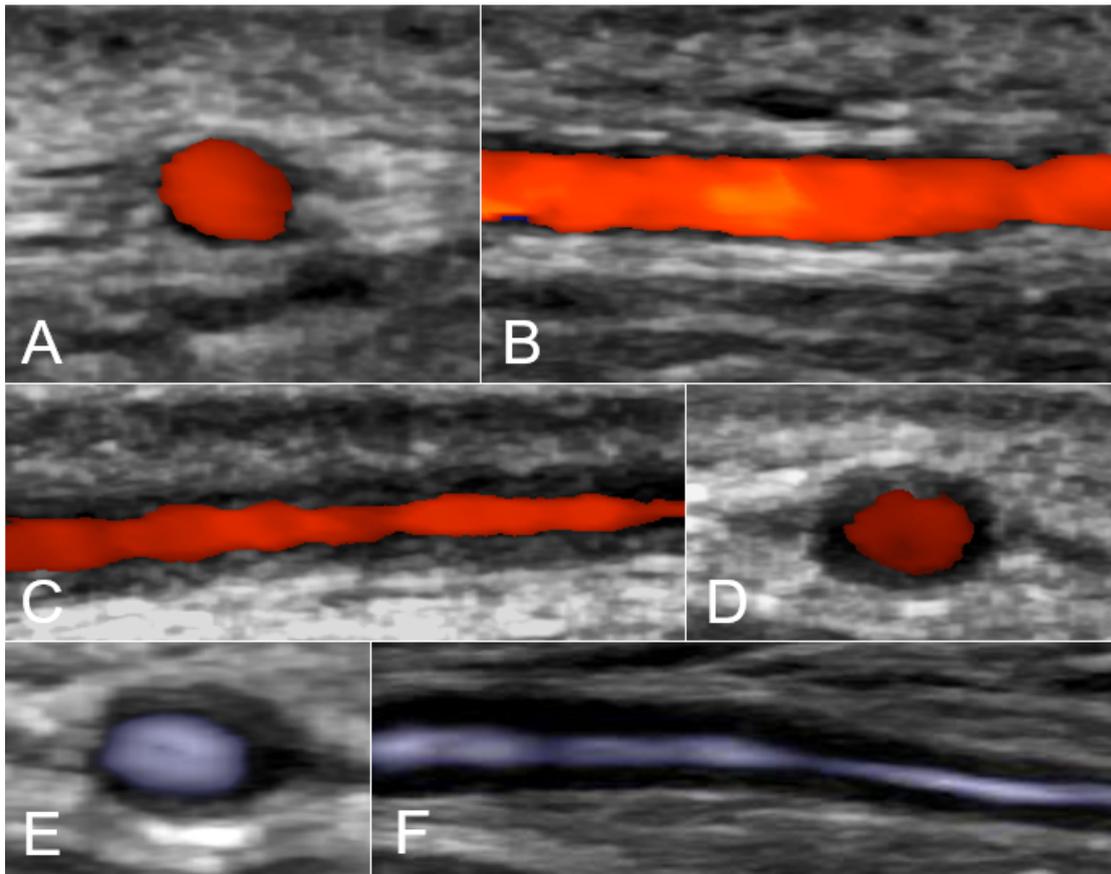
Zum Ausschluss einer nekrotisierenden Kleingefäßvaskulitis, die selten eine K-RZA mimikriert, kann die Bestimmung von antineutrophilen cytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) erwogen werden (Weyand & Goronzy, 2014a). Blutkulturen sollten im Rahmen der Diagnostik bei „Fieber unklarer Genese“ erfolgen (Weyand & Goronzy, 2014a).

### **1.6.2 Bildgebung**

Die Methode der ersten Wahl zur bildgebenden Diagnostik der RZA stellt heutzutage die Farbduplexsonographie (FDS) dar (Tato & Hoffmann, 2008) (Dejaco et al., 2018). Sie bietet sich vor allem bei oberflächlich gelegenen Arterien wie der Temporalarterie an. Das Ödem in der Gefäßwand führt zu einem hypoechogenen Signal, welches Halo-Zeichen genannt wird und sich bei 73% der Patienten mit K-RZA zeigt (W. A. Schmidt, Kraft, Vorpahl, Volker, &

Gromnica-Ihle, 1997) (s. Abbildung 3). In einer Metaanalyse mit 998 Patienten wurde die Sensitivität der Duplexsonographie mit 75% bestimmt und die Spezifität mit 83% (Ball, Walsh, Tang, Gohil, & Clarke, 2010). Das Halo-Zeichen zeigte in Studien eine bis zu 100%ige Spezifität wenn es beidseits vorlag (Maldini et al., 2010) (Elefante et al., 2018). Daher bietet sich der Ultraschall als eine gute, nicht invasive Methode zur Diagnose der RZA an, vor allem wenn nicht nur eine Sonographie der ATS sondern auch der Axillararterien erfolgt, die bei bis zu 50% der Patienten mit G-RZA betroffen sind (Martins et al., 2016) (Wojczal, Kozera, Luchowski, & Neubauer-Geryk, 2019). Zudem können anhand des Ultraschallbefundes auch die verschiedenen Subtypen der RZA mit ihrem entsprechenden Befallsmuster unterschieden werden (Gribbons et al., 2020). Studien zeigen, dass eine definitive Diagnosestellung allein durch positiven Ultraschall und passende Klinik möglich ist und in diesen Fällen auf eine Biopsie verzichtet werden kann (Croft et al., 2015). Daher wird auch diskutiert, ob nicht auch zusätzlich eine Sonographie der A. facialis und A. occipitalis zur Diagnosesicherung durchgeführt werden sollte, insbesondere bei Patienten bei denen klinisch der hochgradige Verdacht auf RZA besteht und weder die FDS der ATS noch die Temporalarterienbiopsie eine Diagnose erbringen (Elefante et al., 2018). Bei verdächtiger Klinik kann eine RZA aber durch einen negativen Ultraschall nicht ausgeschlossen werden, daher sollte in diesen Fällen eine Temporalarterienbiopsie durchgeführt werden. (Barrier et al., 1982).

**Abbildung 3:** Typische Sonographiebefunde der ATS bei K-RZA



*Farbduplexsonographie des R. frontalis der ATS. A, B: Normales Lumen eines Gesunden. C, D: Konzentrische, echoarme Wandverdickung (Halo-Zeichen) des R. frontalis der ATS eines Patienten mit RZA in der FDS. E, F: B-flow-Sonographie (Czihal, Lottspeich, & Hoffmann, 2017).*

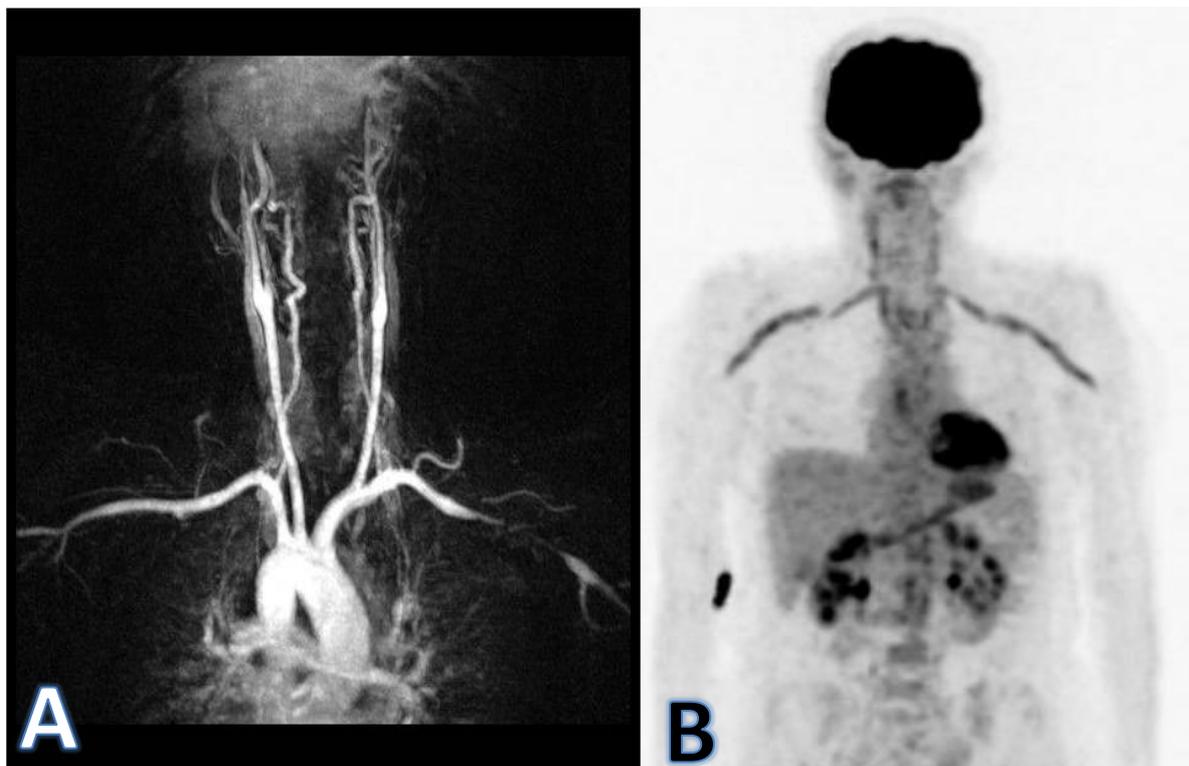
Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich als sensitive Methode zur Identifizierung von entzündlichen Veränderungen der Temporalarterien mit einer Sensitivität von 80,6% und einer Spezifität von 97% ergeben (Bley et al., 2007). Bei Patienten mit histopathologisch auffälligen Temporalarterien beträgt die Sensitivität sogar bis zu 93% (Rheume et al., 2017). MRT und Sonographie sind vergleichbar in ihrer diagnostischen Stärke (Bley et al., 2008). Allerdings konnten bisher weder Ultraschall noch MRT die Temporalarterien-Biopsie komplett ersetzen, vor allem da die Sensitivität der Sonographie und des MRT unter Steroidtherapie zügig abnimmt (Hauenstein et al., 2012).

Magnetresonanztomographie (MRA) und computertomographische Angiographie (CTA) bieten sich an, um die Aortenbeteiligung bei Patienten mit RZA zu beurteilen (s. Abbildung 4). Beide Verfahren können auch bei Patienten mit Verdacht auf RZA genutzt werden, bei denen noch keine histologische Sicherung erfolgt ist und es Hinweise auf periphere Ischämien gibt.

Bei Vorliegen einer RZA zeigt sich eine Kontrastmittelanreicherung in den verdickten arteriellen Wänden, was auf einen Entzündungsvorgang hinweist.

Die 18-Fluorodeoxyglucose (18-FDG) Positron-Emissions-Tomographie kombiniert mit Computer Tomographie (PET-CT) detektiert Zellen mit erhöhter Stoffwechselaktivität (Besson et al., 2011). Allerdings kann so nicht verlässlich zwischen entzündlichen und degenerativen (z.B. Arteriosklerose) Veränderungen in Arterienwänden unterschieden werden (Forster et al., 2011) (Weyand & Goronzy, 2014a). Dazu kommt, dass die Untersuchung sehr kostenintensiv ist, mit einer hohen Strahlenbelastung einhergeht und nur in bestimmten Zentren verfügbar ist (Tato & Hoffmann, 2008). Insbesondere bei Fieber unklarer Genese kann die PET-CT zur Diagnose einer zugrunde liegenden RZA, aber auch zur Erkennung alternativer Ursachen beitragen (Elefante et al., 2018).

**Abbildung 4:** Typischer Befund einer G-RZA des Aortenbogens in MRT und 18-FDG-PET



**A:** MR-Angiographie mit Darstellung einer langstreckig dünnlumigen A. subclavia. **B:** 18-FDG-PET mit deutlicher Mehranreicherung im Bereich der proximalen Arterien beidseits.

Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) gilt als Goldstandard zur Diagnose der obliterierenden Gefäßerkrankungen. Ein perlschnurartiges Muster ist verdächtig für Vaskulitis, aber nicht spezifisch, da es auch in fibromuskulären Dysplasien, postinterventioneller myointimaler Hyperplasie, Ergotismus oder nach Dissektion auftreten kann (Tato & Hoffmann, 2008). Auf Grund der zunehmenden Nutzung von anderen bildgebenden Verfahren, insbesondere der

FDS, sollte die DSA heute auch auf Grund ihrer Risiken (arterielle Punktion, Strahlungsexposition, iodiertes Kontrastmittel) nicht mehr als rein diagnostisches Verfahren bei RZA-Verdacht eingesetzt werden, sondern lediglich im Rahmen von katheterbasierten Revaskularisationsverfahren (Tato & Hoffmann, 2008) (Weyand & Goronzy, 2014a).

### **1.6.3 Biopsie**

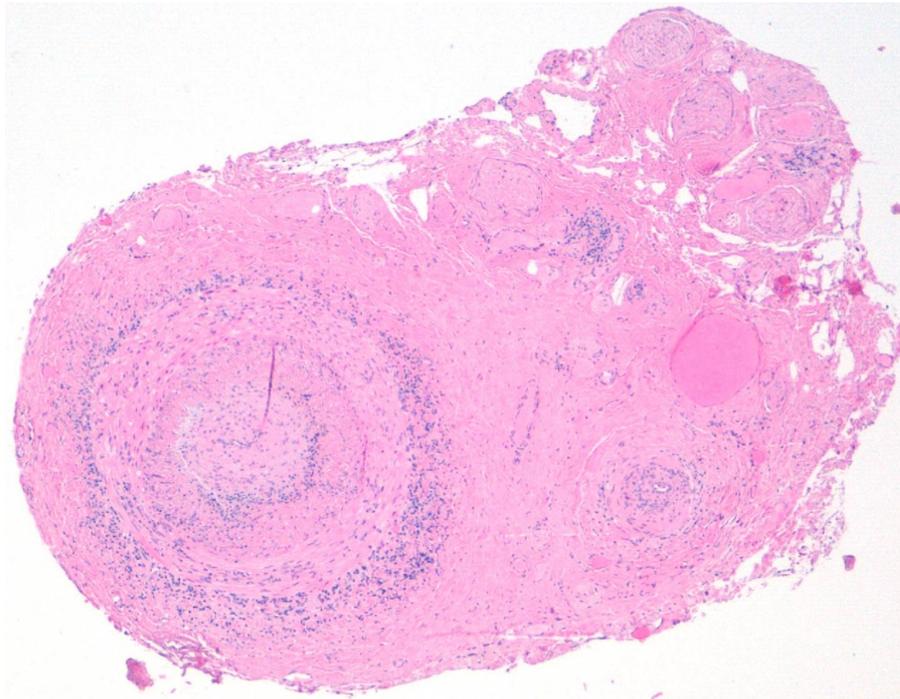
Historischer Goldstandard zur Diagnose der RZA ist die Temporalarterien-Biopsie (s. Abbildung 5). Zudem kann anhand der Biopsie auch zwischen RZA und anderen Arteritiden (z.B. ANCA-assoziierte Vaskulitis) unterschieden werden (Weyand & Goronzy, 2014a). Die Temporalarterienbiopsie ist ein kleiner Eingriff, der meist in Lokalanästhesie und ambulant durchgeführt werden kann und mit einem geringen Risiko für Komplikationen einhergeht (Muratore et al., 2016).

Für die Biopsie sollte ein mindestens 1cm langes Stück der A. temporalis superficialis entnommen werden, um auch einen segmentalen Befall („skip lesions“) zu erkennen (Oh, Wong, Gill, McCluskey, & Smith, 2016) (D. Schmidt & Ness, 2006). Solche „skip lesions“ finden sich bei bis zu 8% der Patienten mit RZA (Poller, van Wyk, & Jeffrey, 2000). Falsch negative Ergebnisse treten entsprechend in 5-13% der Fälle auf (D. Schmidt & Ness, 2006).

Die Biopsie sollte bei Verdacht auf RZA schnellstmöglich durchgeführt werden, um eine schnelle Therapieeinleitung zu ermöglichen. Eine positive Biopsie mit granulomatöser Entzündung, lymphozytärem Infiltrat, und Riesenzellen (in ca. 50% der Fälle nachweisbar) ist beweisend für eine K-RZA (Salvarani et al., 2008; D. Schmidt & Ness, 2006). Auch wenn die Biopsie eine geringere Sensitivität zeigt als die Sonographie, so verfügt sie doch über eine höhere Spezifität (Luqmani et al., 2016).

In einigen Fällen der RZA ist die Temporalarterie allerdings auch nicht betroffen und es kann im Zweifelsfall eine bilaterale Biopsie notwendig sein, um falsch negative Ergebnisse zu vermeiden (Durling et al., 2014). Die Ultraschall-gesteuerten Biopsie, bei der vor Entnahme der Biopsie die sonographisch-auffälligen Segmente des Gefäßes gekennzeichnet wurden, brachte in Studien keine Vorteile gegenüber der gängigen Methode (Germano et al., 2015).

**Abbildung 5:** Typischer histopathologischer Befund bei RZA



*Temporalarterienbiopsie mit Verlegung des Lumens der Arterie und Nachweis eines ausgeprägten lymphozytären Infiltrats.*

#### **1.6.4 ACR-Kriterien**

Das American College of Rheumatology (ACR) hat vor 3 Jahrzehnten Klassifikationskriterien für die RZA erarbeitet (Hunder et al., 1990). Zu diesen zählen: Alter bei Erkrankungsbeginn von mindestens 50 Jahren, neu aufgetretene Kopfschmerzen in typischer Lokalisation, klinische Auffälligkeiten der Temporalarterie, erhöhte BSG und eine Temporalarterienbiopsie mit positivem Nachweis einer RZA (Hunder et al., 1990) (s. Tabelle 1).

Die ACR-Kriterien zeigen beim Vorhandensein von 3 aus 5 Kriterien eine Sensitivität von 93,5%, und eine Spezifität von 91% für die korrekte Klassifikation der RZA (Hunder et al., 1990). Sie sind aber in ihrem diagnostischen Wert umstritten und nicht für die Diagnosestellung der RZA im klinischen Alltag validiert (Rao, Allen, & Pincus, 1998) (D. Schmidt & Ness, 2006).

So sind zum Beispiel die in den ACR-Kriterien mitefassten, neu aufgetretenen Kopfschmerzen aus klinischer Sicht nur ein unsicheres Zeichen. Auch einer erhöhten BSG wird bei den ACR-Kriterien ein hoher Stellenwert eingeräumt, obwohl eine RZA durch eine normale BSG nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann (Salvarani & Hunder, 2001). Eine klinisch auffällige Temporalarterie zeigt eine Spezifität von 99%, aber nur eine Sensitivität von 20%, und ist damit, wenn vorhanden, ein wichtiger Hinweis auf RZA. Gleichzeitig kann eine RZA bei klinisch unauffälliger Temporalarterie nie ausgeschlossen werden (Hunder et al., 1990).

Wichtige Parameter wie etwa das Symptom der Kiefer-Claudicatio sind hingegen in den ACR-Kriterien nicht berücksichtigt (D. Schmidt & Ness, 2006).

**Tabelle 1: ACR-Kriterien (Hunder et al., 1990)**

<b>1</b>	Alter bei Erkrankungsbeginn $\geq$ 50 Jahre
<b>2</b>	Neu aufgetretene Kopfschmerzen in typischer Lokalisation
<b>3</b>	Klinisch auffällige ATS
<b>4</b>	Erhöhte BSG
<b>5</b>	Temporalarterienbiopsie mit positivem Nachweis von RZA

### 1.6.5 Differenzialdiagnosen

Zu den wichtigen Differentialdiagnosen zählt unter anderem die Polymyalgia rheumatica (PMR). Sie äußert sich durch die Symptome Morgensteifigkeit, allgemeine Muskelschmerzen vor allem im Bereich des Schultergürtels und BSG-Erhöhung. Auf Grund der oft sehr ähnlichen Klinik, sowie dem gemeinsamen Auftreten von RZA und PMR bei denselben Patienten gibt es Theorien, dass die PMR eine milde, abortive Form der RZA darstellt. Etwa jeder fünfte Patient mit PMR-Symptomatik leidet an einer begleitenden RZA (Cantini et al., 2004).

Auch andere Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises sind als Differentialdiagnosen der RZA zu berücksichtigen, so zum Beispiel systemischer Lupus erythematodes, Granulomatose mit Polyangiitis, Panarteriitis nodosa, Polymyositis und mikroskopische Polyangiitis. Die Abgrenzung erfolgt durch die typische Klinik und Laborbefunde (D. Schmidt & Ness, 2006).

Als Ursache der Allgemeinsymptome wie zum Beispiel einer erhöhten BSG und subfebrilen Temperaturen müssen auch maligne Erkrankungen wie das multiple Myelom sowie Infektionen, die systemische Amyloidose und die Endokarditis ausgeschlossen werden. Die Unterscheidung von letzterer Erkrankung ist besonders wichtig, da hier die unmittelbare Einleitung einer empirischen antibiotischen Therapie erfolgen muss und auf keinen Fall eine Behandlung mit Glukokortikoiden begonnen werden darf (D. Schmidt & Ness, 2006).

## 1.7 Therapie der Riesenzellarteriitis

Die Therapie der RZA erfolgt mit hochdosierten Glukokortikoiden, in der Regel initial mit 1 mg Prednisolonäquivalent pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag (D. Schmidt & Ness, 2006). Grundsätzlich gilt, dass die Diagnostik die Therapieeinleitung nicht verzögern darf, im Zweifelsfall also bereits bei begründetem Verdacht unmittelbar behandelt werden muss. Die arterielle AION stellt einen absoluten Notfall dar, der sofort behandelt werden muss (Biousse & Newman, 2015). Bei Hinweisen auf eine Durchblutungsstörung des Sehnervs oder des ZNS, erfolgt die intravenöse Stoßtherapie mit 1000 mg Methylprednisolon pro Tag für 3 aufeinanderfolgende Tage (Hayreh & Zimmerman, 2003).

Bei Patienten, die mit intravenösem Methylprednisolon behandelt wurden, konnte die Langzeit-Dosis im Vergleich zu Patienten mit initial oraler Therapie schneller reduziert werden. Zudem waren bei Patienten mit initial intravenöser Therapie häufiger Steroid-freie Intervalle möglich (Mazlumzadeh et al., 2006). Bezüglich des weiteren Verlaufs bei bereits vor Therapieeinleitung eingetretenem Visusverlust zeigte die intravenöse Therapie in Studien allerdings keinen Vorteil für das betroffene Auge gegenüber der oralen Therapie (Hayreh & Zimmerman, 2003). Somit ist das Therapieziel hier der Schutz des klinisch noch nicht betroffenen Auges (Hayreh & Zimmerman, 2003).

Die Anfangsdosis sollte so lange fortgesetzt werden, bis sich die klinischen Symptome zurückgebildet und die Laborparameter normalisiert haben. Dies dauert ca. 2-4 Wochen (Tato & Hoffmann, 2008). Nach klinischer Stabilisierung und Normalisierung der Entzündungsparameter wird die Dosis langsam reduziert (um 10 - 20% alle 2 Wochen). Ab einer Dosis unter 10 mg pro Tag ist es gängige Praxis, weitere Reduktionsschritte mit 1 mg pro Monat vorzunehmen (Weyand & Goronzy, 2014a). Rezidive treten allerdings bei 30 - 50% der Patienten im Laufe der Dosisreduktion auf (Tato & Hoffmann, 2008). Zu Rückfällen kommt es vor allem in den ersten 12 - 16 Monaten, wenn die Dosis auf 5 – 10 mg pro Tag reduziert wird (Salvarani et al., 2008). Diese Patienten benötigen häufig dauerhaft hohe Dosen an Glukokortikoiden, die mit schweren Nebenwirkungen einhergehen können (Tato & Hoffmann, 2008).

In bisherigen Studien entwickelten bis zu 80% der Patienten mit RZA und Glukokortikoidtherapie Nebenwirkungen wie osteoporotische Frakturen, Hüftkopfnekrosen, Diabetes mellitus, Infektionen, gastrointestinale Blutungen, Katarakt und arterielle Hypertonie (Weyand & Goronzy, 2014a). Alle Patienten unter Glukokortikoidtherapie sollten prophylaktisch mit Vitamin D supplementiert werden. Bei manifester Osteoporose können spezifische Medikamente wie Bisphosphonate eingesetzt werden. Die Messung der Knochendichte sollte initial vor Beginn der Steroidtherapie erfolgen und nach 12 Monaten wiederholt werden (Salvarani et al., 2008).

Meistens beträgt die Therapiedauer mit Glukokortikoiden 1-2 Jahre, bei chronisch-rezidivierenden Fällen erhalten die Patienten über mehrere Jahre niedrig-dosierte Glukokortikoide (D. Schmidt & Ness, 2006). Der Erfolg der Therapie zeigt sich meistens durch schnelle Symptomlinderung. Allerdings kommt es bei 30 - 50% der Patienten in den ersten 2 Jahren zu Rezidiven (D. Schmidt & Ness, 2006).

Es sind keine konventionellen Immunsuppressiva zur Therapie der RZA zugelassen. Metaanalysen mit 638 Patienten zeigten, dass die Glukokortikoid-Therapie mit zusätzlichen Wirkstoffen keinen Vorteil gegenüber der alleinigen Therapie mit Glukokortikoiden bietet (Weyand & Goronzy, 2014a). Trotz limitierter Evidenz basierend auf einer älteren Metaanalyse dreier kleiner Studien (mit Nachweis einer moderaten Reduktion der kumulativen Glukokortikoiddosis) setzen viele Kliniker Methotrexat ein (Tato & Hoffmann, 2008) (Salvarani et al., 2008) (Mahr et al., 2007) (Mollan, Paemeleire, Versijpt, Luqmani, & Sinclair, 2020).

Der Nutzen von Infliximab als Therapeutikum bei RZA konnte nicht nachgewiesen werden (Hoffman et al., 2007) (Martinez-Taboada et al., 2008). Vor dem Hintergrund der erhöhten IL-6 Produktion bei RZA wurde in neueren Studien der Nutzen von IL-6-Rezeptor-Inhibitoren getestet. Es zeigte sich eine Verlängerung der Rezidiv-freien Remission und eine signifikante Reduktion der kumulativen Glukokortikoiddosierung (Stone et al., 2017). Auf Basis dieser Studien erfolgte zuletzt die Zulassung des humanisierten monoklonalen Antikörpers gegen den Interleukin-6-Rezeptor, Tocilizumab, für die Therapie der RZA in einer Dosierung von 162 mg subkutan einmal wöchentlich (Mollan et al., 2020).

Thrombozytenaggregationshemmer zeigten in retrospektiven Studien einen positiven Effekt hinsichtlich einer reduzierten Inzidenz ischämischer Ereignisse. Es wird auch postuliert, dass sich Acetylsalicylsäure (ASS) durch entzündungshemmende Effekte positiv auf Großgefäßvaskulitiden wie die RZA auswirken kann, auch vor dem Hintergrund, dass die RZA mit einer Thrombozytose einhergehen kann (Tato & Hoffmann, 2008) (D. Schmidt & Ness, 2006). Bei Fehlen prospektiver, randomisierter Studien werden Thrombozytenaggregationshemmer jedoch sehr zurückhaltend und nur nach individueller Entscheidung eingesetzt. Um einer Schädigung der Magenschleimhaut bei gleichzeitiger Therapie mit Glukokortikoiden vorzubeugen, sollte zusätzlich die prophylaktische Gabe von Protonenpumpenhemmern erfolgen (Salvarani et al., 2008).

Der Erfolg der Therapie lässt sich anhand der Entzündungsparameter und des klinischen Befundes kontrollieren. IL-6 scheint den Therapieerfolg sensitiver wiedergeben zu können als die BSG, wird jedoch im klinischen Alltag nicht routinemäßig bestimmt (Salvarani et al., 2008) (Weyand, Fulbright, Hunder, Evans, & Goronzy, 2000). Unter einer Therapie mit Tocilizumab kann das CRP nicht mehr als verlässlicher Marker der entzündlichen Aktivität herangezogen werden.

Das typische Halo-Zeichen der RZA im Ultraschall bildet sich im Schnitt 16 Tage nach Beginn der Steroidtherapie zurück (W. A. Schmidt et al., 1997). Auch in MRT und 18-FDG-PET sind pathologische Veränderungen unter Therapie regredient. Da anhand dieser Verfahren allerdings nicht immer zwischen akuter Entzündungsaktivität und postentzündlichen Veränderungen unterschieden werden kann, sind sie zur Therapieüberwachung umstritten (Pipitone, Versari, & Salvarani, 2008).

Elektive Interventionen zur Revaskularisierung sollten möglichst im entzündungsfreien Intervall durchgeführt werden. Bisher gibt es nur wenig Erfahrung bezüglich des Nutzens von Interventionen bei RZA. Durchblutungsstörungen der Arme durch Stenosen der A. axillaris und der A. subclavia wurden bisher erfolgreich durch perkutane transluminale Angioplastie (PTA) behoben (Tato & Hoffmann, 2008). Studien zeigten bei diesem Verfahren aber eine Offenheitsrate von nur 65% trotz weitergeführter immunsuppressiver Therapie (Both et al., 2006). Zur Bypass-Operation bei RZA gibt es nur wenige Fallberichte (Soury et al., 1997) (Le Hello et al., 2001).

## **1.8 Prognose der Riesenzellarteriitis**

Am wichtigsten für eine positive Prognose bei RZA sind die frühe Diagnose und Therapie (Font et al., 1997). Eine gleichzeitig vorliegende PMR bei Erstdiagnose gilt als Risikofaktor für eine kurze Remissions-Dauer, während hohe Hämoglobin-Werte bei Diagnose sich positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken (Restuccia et al., 2017).

In Bezug auf die Mortalität bei RZA gibt es widersprüchliche Ergebnisse. Studien haben bei Patienten mit diagnostizierter RZA eine schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate gezeigt als bei Menschen desselben Alters und Geschlechts ohne RZA (Crow et al., 2009). Das mag unter anderem daran liegen, dass Patienten mit RZA mit höherer Wahrscheinlichkeit Komplikationen wie Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Ereignisse und periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) entwickeln (Tomasson et al., 2014). Unter gut eingestellter Therapie scheint die Mortalität aber nicht erhöht zu sein (Freddo et al., 1999) (Morris & Scheib, 1994; D. Schmidt & Ness, 2006). Die Sterblichkeit steigt allerdings erwartungsgemäß deutlich an, wenn die Patienten eine Aorten-Dissektion entwickeln (Nuenninghoff, Hunder, et al., 2003).

Insgesamt ist die Häufigkeit der ophthalmologischen Komplikationen bei RZA in den letzten 5 Jahrzehnten gesunken (Singh et al., 2015), und der Verlauf der ophthalmologischen Manifestationen hat sich über die letzten Jahre verbessert (Singh et al., 2015). Dies ist am ehesten dem gesteigerten Bewusstsein für die Erkrankung geschuldet (Bengtsson & Malmvall, 1981).

Die AION und der komplette Visusverlust gehen allerdings weiterhin mit einer schlechten Prognose für das betroffene Auge einher (Singh et al., 2015).

Bei RZA-bedingten Visusstörungen kann die Prognose am ehesten durch einen frühzeitigen Therapiebeginn innerhalb des ersten Tages nach Symptombeginn verbessert werden (Gonzalez-Gay et al., 1998). Bei Visusverlust auf einem Auge ist die Wahrscheinlichkeit, dass es bei dem zweiten Auge ebenfalls zum Funktionsverlust kommt, in den folgenden Stunden bis Tagen am höchsten (Biousse & Newman, 2015). Der einmal eingetretene Visusverlust ist auch unter Therapie meist irreversibel (Singh et al., 2015) (D. Schmidt & Ness, 2006) (Soriano et al., 2017). Nur 4% der Patienten zeigen eine Verbesserung der ophthalmologischen Symptome unter Therapie, bei 4% der Patienten kommt es sogar zur Verschlechterung des Sehvermögens unter Therapie (Hayreh & Zimmerman, 2003). Allerdings sinkt das Risiko für einen Befall des zweiten Auges unter der Therapie. Ohne Therapie erfolgt eine Schädigung des zweiten Auges bei 20 - 61% der Patienten. Unter Therapie liegt der Anteil bei 9 - 17% (D. Schmidt & Ness, 2006). Insgesamt werden der Visusverlust auf dem zweiten Auge und eine Verschlechterung des Befundes nach Beginn der Therapie seltener (Aiello et al., 1993). Die frühe Therapieeinleitung hat allerdings keine Auswirkung auf die Frequenz der Krankheitschübe (Hocevar et al., 2016).

## **1.9 CHADS<sub>2</sub> und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc als etablierte Assessment-Scores des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse**

CHADS<sub>2</sub>- und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score werden in der klinischen Praxis in erster Linie zur Risikostratifizierung für thromboembolische Schlaganfälle bei Patienten mit Vorhofflimmern eingesetzt (Lip, Nieuwlaat, Pisters, Lane, & Crijns, 2010).

Der auf bereits bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren beruhende CHADS<sub>2</sub>-Score wird seit 2001 verwendet (Gage et al., 2001). Er summiert die Merkmale Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Alter > 75 Jahre und Diabetes mellitus mit jeweils einem Punkt, sowie das Merkmal Z.n. Schlaganfall/transitorische ischämische Attacke (TIA), welches mit 2 Punkten stärker gewichtet wird (s. Tabelle 2) (Gage et al., 2001) (Gage et al., 2004).

Um weitere etablierte Risikofaktoren für Schlaganfälle bei Vorhofflimmern mit einzubeziehen, wurde der CHADS<sub>2</sub>-Score im Verlauf zum mittlerweile gebräuchlichen CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score weiterentwickelt. Dieser beinhaltet zusätzlich die Merkmale Gefäßerkrankungen (1 Punkt), Alter 65-74 Jahre (2 Punkte) und Geschlecht (weiblich = 1 Punkt) (s. Tabelle 3).

Nach ihm richtet sich in der klinischen Praxis entsprechend den aktuellen ESC Leitlinien die Indikation zur oralen Antikoagulation zur Prophylaxe von thromboembolischen Schlaganfällen

bei Vorhofflimmern bei Hoch-Risiko-Patienten (Score  $\geq 2$ ) und zugleich identifiziert er Patienten, bei denen das Blutungsrisiko den Nutzen der oralen Antikoagulation überwiegt (Score = 0) (Camm et al., 2012) (Lip et al., 2010).

In Studien konnte gezeigt werden, dass der CHADS<sub>2</sub>-Score einem Großteil der Patienten ein mittleres Risiko zuspricht. Bei diesen Patienten ist die Indikation zur Antikoagulation somit nicht immer eindeutig zu stellen. Hier zeigt der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score eine deutlich bessere Diskrimination, da durch seine Anwendung die meisten Patienten der Niedrig- oder Hochrisikogruppe zugeordnet werden können und somit in den meisten Fällen eine eindeutige Empfehlung für oder gegen eine Antikoagulation ausgesprochen werden kann (Lip et al., 2010).

**Tabelle 2: CHADS<sub>2</sub> score (Gage et al., 2001)**

Risikofaktor	Score
Congestive heart failure (Herzinsuffizienz)	1
Hypertension (Arterielle Hypertonie)	1
Alter $\geq 75$ Jahre	1
Diabetes mellitus	1
Stroke (Schlaganfall, TIA)	2

TIA, transitorische ischämische Attacke

**Tabelle 3: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score (Lip et al., 2010)**

Risikofaktor	Score
Congestive heart failure (Herzinsuffizienz)	1
Hypertension (Arterielle Hypertonie)	1
Alter $\geq 75$ Jahre	2
Diabetes mellitus	1
Stroke (Schlaganfall/TIA)	2
<b>Vascular disease (Myokardinfarkt, PAVK, Aortenplaque)</b>	1
Alter 65-74	1
Sex category (weibliches Geschlecht)	1

TIA, transitorische ischämische Attacke

Auch in anderen klinischen Bereichen wurde die Bedeutung von CHADS<sub>2</sub>- und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score bereits untersucht. So konnte für sie auch ein prädiktiver Wert für die Mortalität bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz und Zustand nach Schlaganfall, sowie perioperative Komplikationen im Rahmen von koronaren Bypass-Operationen belegt werden (Zhou et al., 2017) (Hornero et al., 2012). Patienten mit PAVK und einem hohen CHADS<sub>2</sub>- und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>Vasc-Score haben zudem ein erhöhtes Risiko, eine akute Extremitäten-Ischämie zu entwickeln (Gary et al., 2012).

## 2 Zielsetzung

Kraniale und extrakraniale ischämische Ereignisse sind nach wie vor häufige und gefürchtete Komplikationen der RZA, die oft mit dramatischen Auswirkungen auf Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens der Betroffenen einhergehen (Salvarani et al., 2009).

Bis zu 70% der Patienten mit RZA zeigen eine Augenbeteiligung (D. Schmidt & Ness, 2006). Irreversibler Visusverlust auf mindestens einem Auge trifft dabei bis zu 20% der Patienten (Salvarani et al., 2009). Extrakraniale Komplikationen der großen Arterien wie Aneurysma, Dissektion und Stenose treten bei bis zu 27% der Patienten mit RZA auf (Nuenninghoff, Hunder, et al., 2003).

Ziel dieser retrospektiven Kohortenstudie war daher die Bestimmung der Häufigkeit von kranialen ischämischen Komplikationen bei Patienten mit RZA sowie die Identifikation unabhängiger Risikofaktoren für derartige Krankheitsfolgen. Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit lag dabei auf potenziellen Prädiktoren für einen permanenten Visusverlust (PVL) als besonders schwerwiegender Komplikation.

Bei der Datenerhebung konzentrierten wir uns auf demographische und klinische Daten sowie Ergebnisse der körperlichen Untersuchung und der sonographischen Untersuchung der Temporalarterien, Aa. carotides, Aa. subclaviae und Aa. axillares von Patienten mit gesicherter RZA. Vor dem Hintergrund von Hinweisen für den Einfluss klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren auf das Risiko für PVL bei RZA wurden außerdem die in der Prädiktion des Schlaganfalls bei Vorhofflimmern etablierten, bei der RZA aber bisher nicht untersuchten Risikoscores CHADS<sub>2</sub> und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc einbezogen.

## 3 Patienten und Methoden

### 3.1 Patientenkollektiv

Als Universitätsklinikum mit bettenführender Akutklinik inklusive Notaufnahme, Gefäßzentrum, Rheumaeinheit und enger Kooperation mit der benachbarten Universitätsaugenklinik, werden an der Medizinische Klinik und Poliklinik IV des Klinikums der Universität München regelhaft zahlreiche Patienten mit RZA versorgt.

In die vorliegende Studie wurden konsekutive Patienten einbezogen, bei denen zwischen 2002 und 2013 die Erstdiagnose einer RZA gestellt wurde. Die Identifikation der Patienten erfolgte mittels Stichwortsuche (String-Matching-Algorithmus) in den elektronisch archivierten Textbefunden der sonographischen Untersuchungen der Temporalarterien aus dem Befundarchivierungssystem der Sektion Angiologie im genannten Zeitraum. Nach folgenden Begriffen wurde gesucht: „Riesenzellarteriitis“, „Arteriitis temporalis“, „Horton“, „Halo“, „Temporalarterie“. Solchermaßen identifizierte Patienten wurden auf Basis der Krankenakten eingehend charakterisiert. Zum Studieneinschluss mussten die identifizierten Patienten mindestens 50 Jahre alt sein (Jennette & Falk, 2007). Die Erstdiagnose RZA wurde bei positiver Temporalarterienbiopsie oder Erfüllung von mindestens 3 von 5 ACR-Kriterien gestellt (D. Schmidt & Ness, 2006) (Hunder et al., 1990). Waren bei fehlender histologischer Sicherung die ACR-Kriterien nicht erfüllt, so wurde die Diagnose anhand typischer duplexsonographischer Untersuchungsergebnisse der Temporal- und/oder Axillar-Arterien in Verbindung mit erhöhten labormedizinischen Entzündungsparametern wie BSG und CRP und gutem klinischen Ansprechen auf eine Therapie mit Glukokortikoiden gestellt (D. Schmidt & Ness, 2006) (W. A. Schmidt et al., 2008) (Tato & Hoffmann, 2008) (W. A. Schmidt et al., 1997).

Patienten, die zu geplanten oder ungeplanten Verlaufskontrollen bei bereits bekannter RZA kamen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Neben Patienten  $\geq 50$  Jahre ohne Diagnose einer RZA (z.B. akute Durchblutungsstörungen des Auges nicht arteriitischer Genese, Amaurosis fugax) wurden auch alle Patienten  $< 50$  Jahre (z.B. Takayasu-Arteriitis) ausgeschlossen.

Die Daten wurden bereits bei der Erhebung vollständig anonymisiert, sodass auf eine Patienteneinwilligung verzichtet wurde. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München geprüft und genehmigt (Projekt-Nr: 18-502).

## 3.2 Diagnostische Methoden

Für jeden Patienten wurden auf Basis der elektronisch archivierten Arztberichte, die für die Studie relevanten anamnestischen und klinischen Daten erhoben. Hierzu gehören demographische Informationen wie Geschlecht und Alter sowie typische Symptome einer RZA zum Zeitpunkt des Symptombeginns. Als typische kraniale Symptome wurden geschwollene oder druckschmerzhaft Temporalarterien, neu aufgetretene und dann anhaltende Kopfschmerzen, Kiefer-Claudicatio (belastungsabhängige Schmerzen der Schläfen und des Kiefers beim Kauen) und Visusstörungen erfasst. Bei letzteren Symptomen wurde zwischen transienten Sehstörungen im Sinne einer Amaurosis fugax (definiert als kurzzeitiger, komplett reversibler Visusverlust), Diplopie, sowie irreversibler Visusminderung und Gesichtsfeldausfällen unterschieden.

Des Weiteren wurden Angaben zu Beschwerden festgehalten, die auf eine Ischämie der oberen oder unteren Extremitäten (Claudicatio intermittens) oder auf eine myokardiale Ischämie (Angina pectoris) hinweisen. Anhaltende beidseitige Schmerzen der Schulter- und-/oder Hüftmuskulatur in Verbindung mit Morgensteifigkeit und erhöhten Entzündungszeichen wurden als Symptome einer PMR erfasst (Dasgupta et al., 2012). Fieber  $> 38.5^{\circ}\text{C}$  und subfebrile Temperaturen ( $37 - 38,5^{\circ}\text{C}$ ), Nachtschweiß und ungewollter Gewichtsverlust (mindestens 4 kg Körpergewicht) wurden als konstitutionelle Beschwerden zusammengefasst (Salvarani et al., 2005).

Im Sinne der Fragestellung vor dem Hintergrund der aktuellen Studienlage, wurden außerdem die typischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Nikotinabusus und Hyperlipidämie, sowie vorausgegangene zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse, Herzinsuffizienz, und das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit oder peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) und die sich daraus zu kalkulierenden Risikoscores CHADS<sub>2</sub> und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc erfasst (Nuenninghoff, Hunder, et al., 2003) (Salvarani et al., 2009) (s. Tabelle 2). Vorhofflimmern wurde ebenfalls als Begleiterkrankung erfasst, wenn es bereits bei Aufnahme bekannt war oder während des stationären Aufenthalts im Rahmen der Diagnostik und Therapie der RZA festgestellt worden war.

Eine vorbestehende Dauermedikation, insbesondere die Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, Statinen, ACE-Hemmern, Angiotensin-1-Hemmern und  $\beta$ -Blockern wurde ebenfalls in die Datenbank aufgenommen.

**Table 4:** Klinische Kriterien mit Eingang in CHADS<sub>2</sub>-Score und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score (Camm et al., 2012)

Variable	CHADS <sub>2</sub> -Score	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score
Herzinsuffizienz	1	1
Arterielle Hypertonie	1	1
Alter $\geq$ 75 Jahre	1	2
Diabetes mellitus	1	1
Früherer Schlaganfall, TIA oder Thromboembolie	2	2
Vaskuläre Erkrankung wie PAVK oder Herzinfarkt	/	1
Alter 65-74 Jahre	/	1
Weibliches Geschlecht	/	1

Die Ergebnisse der körperlichen Eingangsuntersuchung insbesondere Pulsstatus, mögliche Strömungsgeräusche und die nach Riva Rocci gemessenen Blutdruckwerte an beiden Armen wurden in die Datenbank aufgenommen.

Im Aufnahmelabor wurden neben den Routineparametern insbesondere folgende Werte erhoben (Normwerte in Klammern): BSG (< 30 mm/h), CRP (< 0,5 mg/dl), Hämoglobin (Männer: 13 - 18 g/dl; Frauen: 12 - 16 g/dl), Thrombozytenzahl (140.000 - 345.000 / $\mu$ l), Leukozytenzahl (4400 - 11300 / $\mu$ l), und Nierenfunktion (GFR  $\geq$  60 ml/min).

Wenn bei Patienten eine Temporalisbiopsie erfolgt war, wurden die entsprechenden Daten zu Lokalisation und zum histologischen Ergebnis (dichotomisiert für negativen oder positiven Nachweis einer RZA) der Biopsie vermerkt.

Um bei Patienten mit Visusstörung eine Augenbeteiligung im Rahmen von RZA von nicht-arteriitischen Sehstörungen zu unterscheiden, wurden von allen Patienten mit Angabe von Visusstörungen die ophthalmologischen, insbesondere funduskopischen Befunde gemeinsam mit einem erfahrenen Ophthalmologen (Prof. Dr. Stephan Thurau, Universitätsaugenklinik München) reevaluiert. Folgende Visusstörungen wurden evaluiert: Amaurosis fugax, Diplopie und irreversible Sehstörung. Letztere wurde dabei als dauerhafte Visusminderung auf weniger als 20/25 auf der Snellen-Skala oder als anhaltender Gesichtsfeldausfall des betroffenen Auges definiert. Die augenärztliche Untersuchung bei Patienten mit fraglicher Augenbeteiligung

beinhaltete die Messung des Visus zur Quantifizierung der Sehminderung, die Untersuchung mittels Spaltlampe zum Ausschluss einer Katarakt, sowie die Beurteilung des Augenhintergrundes insbesondere bezüglich Vorliegen einer AION mit cotton-Wool-Spots, Papillenödem, retinalen Blutungen oder Optikusatrophie (Miller, 1980) (Salvarani et al., 2008). Mittels Fluoreszenzangiographie wurden Zentralarterienverschlüsse (ZAV), Arterienastverschlüsse, oder venöse Stauung als Zeichen einer arteriitischen Augenbeteiligung festgestellt (Salvarani et al., 2008). Ein Glaukom-bedingter Optikusschaden wurde an Hand der erhobenen Werte für den Augeninnendruck beurteilt. Als Komplikation der RZA wurden Sehstörungen gewertet, die innerhalb von 4 Wochen vor Diagnosestellung auftraten und in der Fundoskopie und/oder Fluoreszenzangiographie mit den typischen Zeichen einer AION oder eines ZAV an einem oder beiden Augen einhergingen.

Duplexsonographische Untersuchungen wurden mit einem 5-16 MHz Breitbandlinearschallkopf an einem High-End-Ultraschallgerät durchgeführt (bis 2014 LOGIQ 9, ab 2014 LOGIQ E9) (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA). Es erfolgten die hochauflösende Sonographie der A. temporalis superficialis mit Hauptstamm, R. frontalis und R. parietalis beidseits. Dabei wurde das Vorliegen von Halo-Zeichen (homogene konzentrische echoarme Wandverdickung), Stenosen oder Verschlüssen erfasst (W. A. Schmidt, Kraft, Volker, Vorpahl, & Gromnica-Ihle, 1995) (W. A. Schmidt et al., 1997) (Czihal et al., 2015) (W. A. Schmidt et al., 1997) (W. A. Schmidt et al., 1997). Des Weiteren erfolgte die Sonographie der A. subclavia und A. axillaris beidseits, mit Bestimmung der Intima-Media-Dicke sowie der Quantifizierung von Stenosen. Als hämodynamisch relevant ( $> 50\%$  Durchmesserreduktion) galten Stenosen mit einem Verhältnis von intrastenotischer systolischer Maximalgeschwindigkeit zu systolischer Maximalgeschwindigkeit des proximal angrenzenden, nicht-stenosierten arteriellen Segments von  $\geq 2,0$  (Czihal et al., 2012) (W. A. Schmidt et al., 1997). Darüber hinaus wurden die Karotiden im Hinblick auf das Vorliegen arteriosklerotischer Plaques (definiert als fokale Gefäßwandverdickung um mehr als 50% im Vergleich zum angrenzenden Gefäßabschnitt) und Stenosen beurteilt. Für die Graduierung von Karotisstenosen wurden die allgemein akzeptierten Kriterien von Grant herangezogen (s. Tabelle 3) (Grant et al., 2003). Die solchermaßen erhobenen duplexsonographischen Befunde wurden anhand der verfügbaren Text- und Bildbefunde reevaluiert und kategorisiert.

**Tabelle 5:** Duplexsonographische Graduierung der Abgangsstenose nach Grant (Grant et al., 2003)

Grad der Stenose	Systolische Maximalgeschwindigkeit (cm/s)	Geschätzte Plaquemasse (%)	ACI/ACC-Index	Enddiastolische Flussgeschwindigkeit
Normal	< 125	Keine	< 2,0	< 40
< 50%	< 125	≤ 50%	< 2,0	< 40
50 - 69%	125 - 230	≥ 50%	2,0 - 4,0	40 - 100
≥ 70%	> 230	≥ 50%	> 4,0	> 100
Pseudookklusion	Variabel	Sichtbares Restlumen	Variabel	Variabel
Okklusion	Nicht ableitbar	Nicht sichtbares Restlumen		

### 3.3 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde maßgeblich durch einen erfahrenen Biostatistiker (Hr. Christoph Bernau, Ludwig-Maximilians-Universität München) vorgenommen. Für die statistische Auswertung wurde die Statistiksoftware R (R development core team) verwendet. Die deskriptive Darstellung der Daten erfolgte mit Angabe der metrischen Variablen in entsprechenden Messeinheiten (Angabe der Mittelwerte und Standardabweichung) und der nominalskalierten Daten mit absoluter und prozentualer Häufigkeit, sowie die entsprechende graphische Darstellung mithilfe von Mosaik- und Boxplots. Für die univariate Analyse binärer Einflussgrößen wurden der exakte Test nach Fisher sowie für univariate Analyse der numerischen Einflussgrößen der Wilcoxon-Rangsummen-Test verwendet (jeweils für unverbundene Stichproben). Mittels Bonferroni-Statistik wurde für multiples Testen korrigiert. Schließlich erfolgte die multivariate

Analyse anhand von logistischen Regressionsmodellen, um unabhängige Risikofaktoren für Komplikationen bei RZA zu identifizieren. Das Symptom Kopfschmerz wurde auf Grund eines Interaktionseffekts aus dem endgültigen Modell ausgeschlossen.

Für die ordinalskalierten Variablen CHADS<sub>2</sub>-Score und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score wurde der Spearman's Rangkorrelationskoeffizient berechnet. Angesichts einer starken Korrelation ( $\rho = 0.85$ ) wurde im endgültigen Modell nur der einfacher zu berechnende CHADS<sub>2</sub>-Score verwendet.

Die Ergebnisse wurden als Odds-Ratios mit Angabe der 95%-Konfidenzintervalle abgebildet. Ein zweiseitiger  $p$ -Wert  $< 0.01$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

### **3.4 Eigenanteil an der Durchführung der Studie**

Der Eigenanteil an der Durchführung der Studie umfasste die Identifizierung der Patienten in der Datenbank, die Erhebung der studienrelevanten Patientendaten auf Basis der elektronischen Dokumentation sowie die Reevaluation der ophthalmologischen Befunde inklusive Funduskopiebildern gemeinsam mit einem Ophthalmologen. Neben der Mitarbeit an der statistischen Analyse und der Interpretation der statistischen Ergebnisse erfolgte die Mitarbeit als Co-Autor an der Erstellung des Manuskripts für die Publikation in einer internationalen „peer-reviewed“ Fachzeitschrift.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristik

Bezüglich der Fragestellung wurden in dieser Studie die Daten von 152 Patienten ausgewertet. Davon waren 113 Patienten (74,3%) weiblich und 39 (25,7%) männlich. Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs bei Diagnosestellung lag bei 70,3 Jahren (Minimum 50, Maximum 94, SA  $\pm$  9 Jahre). Insgesamt beklagten 109 der Patienten (71,7%) Symptome einer K-RZA: 81 Patienten (53,3%) gaben an, unter Kopfschmerzen zu leiden. Von einer Kiefer-Claudicatio berichteten 57 Patienten (37,5%), druckschmerzhafte oder geschwollene Temporalarterien waren bei 61 Patienten (40,1%) auffällig.

Irreversible Sehstörungen traten bei insgesamt 46 Patienten (30,2%) auf, bei 4 Patienten (9,2%) waren beide Augen betroffen. Von Amaurosis fugax und/oder Diplopie berichteten 18 (11,8%) Patienten. 4 dieser Patienten entwickelten im Verlauf bis zur Diagnosestellung einen irreversiblen Visusverlust.

Weiterhin klagten 57 Patienten (37,5%) über Beschwerden einer Polymyalgia rheumatica. Bei mehr als der Hälfte der Patienten (79 Patienten, 52,0%) lag ferner eine B-Symptomatik mit Nachtschweiß, Gewichtsverlust und/oder Fieber vor (letzteres Symptom bei 23 Patienten, 15,1%). Über symptomatische Durchblutungsstörungen der Extremitäten klagten 65 Patienten (42,7%) (s. Tabelle 4).

Am häufigsten führten Symptome einer K-RZA (Kopfschmerz, Kiefer-Claudicatio, Sehstörungen, geschwollene/druckschmerzhafte Temporalarterie) zur Diagnose der RZA (89 Patienten, 58,6%).

Als Komorbidität lag bei 19 Patienten (12,5%) ein Vorhofflimmern vor. Bei 21 Patienten (13,8%) war mindestens eine der folgenden Herz-Kreislaufkrankungen bekannt: koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Schlaganfall. 102 Patienten (67,1%) litten unter einer arteriellen Hypertonie und 27 Patienten (17,7%) unter einem Diabetes mellitus. 30 Patienten (19,7%) wiesen im Labor eine Hyperlipidämie auf und 38 Patienten (25,0%) waren aktive Raucher (s. Tabelle 5). 57 Patienten (37,5%) erreichten damit einen CHADS<sub>2</sub>-Score von 2 oder mehr Punkten (s. Tabelle 6), während ein CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC-Score von 2 Punkten oder mehr bei 131 Patienten (86,2%) berechnet wurde (s. Tabelle 7).

**Tabelle 6: Häufigkeit klinischer Symptome im Gesamtkollektiv**

<b>Symptom</b>	<b>Anzahl</b>	<b>%</b>
Symptomatische K-RZA	109	71,7
Kopfschmerz	81	53,3
Kiefer-Claudicatio	57	37,5
Klinisch auffällige ATS	61	40,1
Transiente Sehstörungen (Amaurosis fugax/Diplopie)	18	11,8
Permanenter Visusverlust	46	30,2
PMR	57	37,5
B-Symptomatik (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsverlust)	79	52,0
Fieber	23	15,1
Symptomatische Durchblutungsstörungen der Extremitäten	65	42,7

**Tabelle 7: Häufigkeit kardiovaskulärer Komorbiditäten im Gesamtkollektiv**

<b>Variable</b>	<b>Anzahl</b>	<b>%</b>
Vorhofflimmern	19	12,5
Diabetes mellitus	27	17,7
Frühere kardiovaskuläre Ereignisse	21	13,8
Hyperlipidämie	30	19,7
Nikotinabusus	38	25,0
Arterielle Hypertonie	102	67,1
CHADS <sub>2</sub> -Score $\geq 2$	57	37,5

**Tabelle 8:** Verteilung der erreichten Punkte im CHADS<sub>2</sub>-Score im Gesamtkollektiv

<b>Auf dem CHADS<sub>2</sub>-Score erreichte Punktzahl</b>	<b>Anzahl der Patienten im Gesamtkollektiv</b>	<b>%</b>
0	35	23,0
1	60	39,5
2	32	21,0
3	17	11,2
4	7	4,6
5	1	0,6

**Tabelle 9:** Verteilung der erreichten Punkte im CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score im Gesamtkollektiv

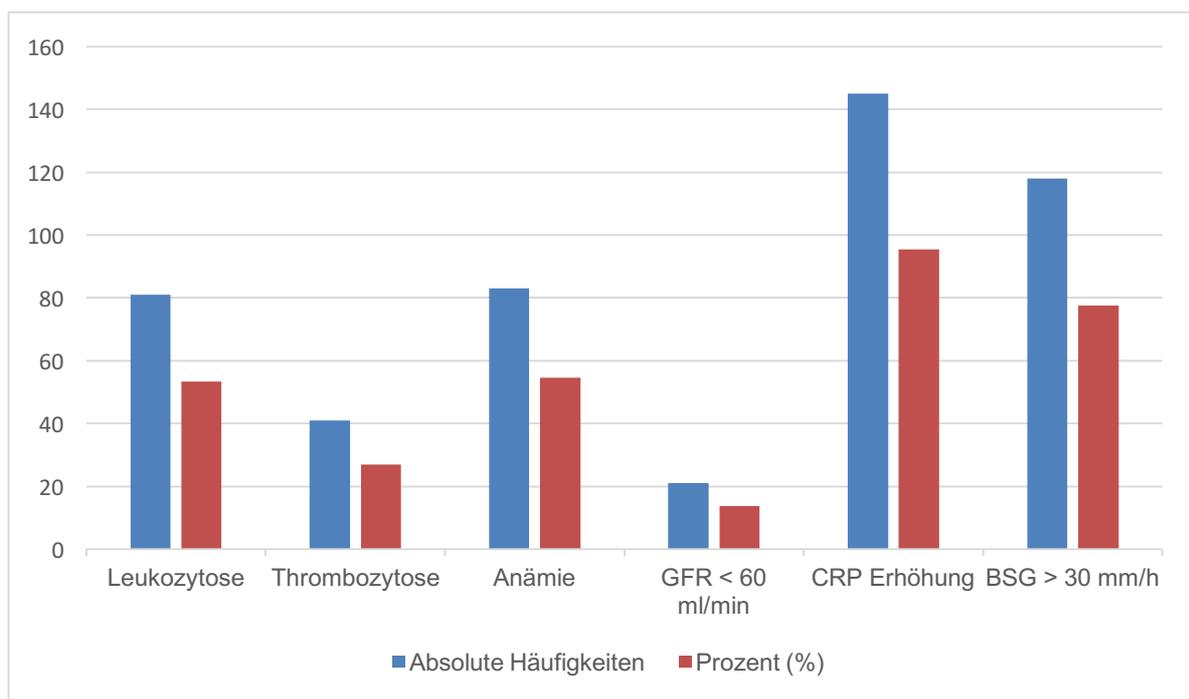
<b>Auf dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score erreichte Punktzahl</b>	<b>Anzahl der Patienten im Gesamtkollektiv</b>	<b>%</b>
1	18	11,8
2	37	24,3
3	35	23,0
4	36	23,7
5	15	9,9
6	6	3,9

Laborchemisch zeigte sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 21 Patienten (13,8%) eine eingeschränkte Nierenfunktion mit einer errechneten GFR < 60 ml/min, 83 Patienten (54,6%) waren anämisch, 81 Patienten (53,3%) zeigten eine Leukozytose und 41 Patienten (27,0%) eine Thrombozytose. Eine BSG von  $\geq$  30mm/h wurde bei insgesamt 118 Patienten (77,6%) gemessen, bei 14 Patienten lagen dazu keine Daten vor. Bei 95,4% der Patienten (145) wurde ein erhöhter CRP-Wert gemessen (s. Tabelle 8 und Abbildung 6).

**Tabelle 10:** Laborparameter im Gesamtkollektiv

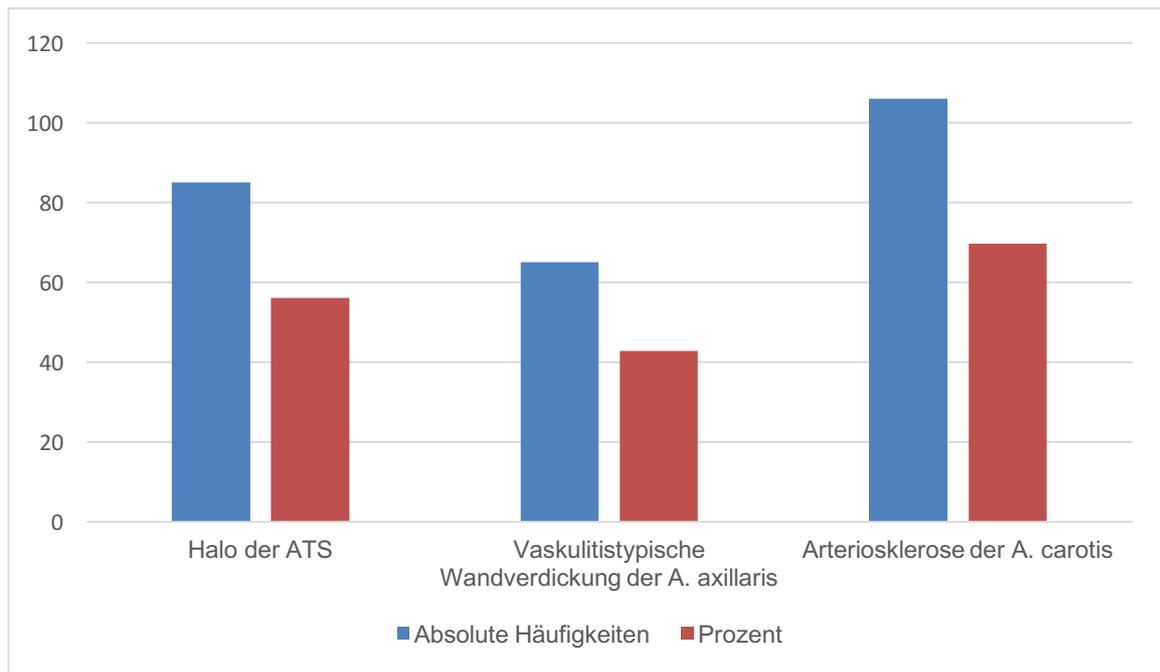
Laborparameter	Normwert	Minimum	Maximum	Mittelwert
Leukozyten / $\mu$ l	4400 - 11300 / $\mu$ l	4700	18000	9864
Thrombozyten Tsd/ $\mu$ l	150 - 300 Tsd/ $\mu$ l	146,0	762,0	389,5
Hämoglobin (g/dl)	13,6 - 17,2 (M) 12,0 - 15,0 (F)	8,1	16,6	12,3
CRP (mg/dl)	< 0,5 mg/dl	0,2	41,0	7,2
BSG (mm/1h)	< 30 mm/h	4,0	120,0	71,6

**Abbildung 6:** Pathologisch veränderte Laborwerte im Gesamtkollektiv



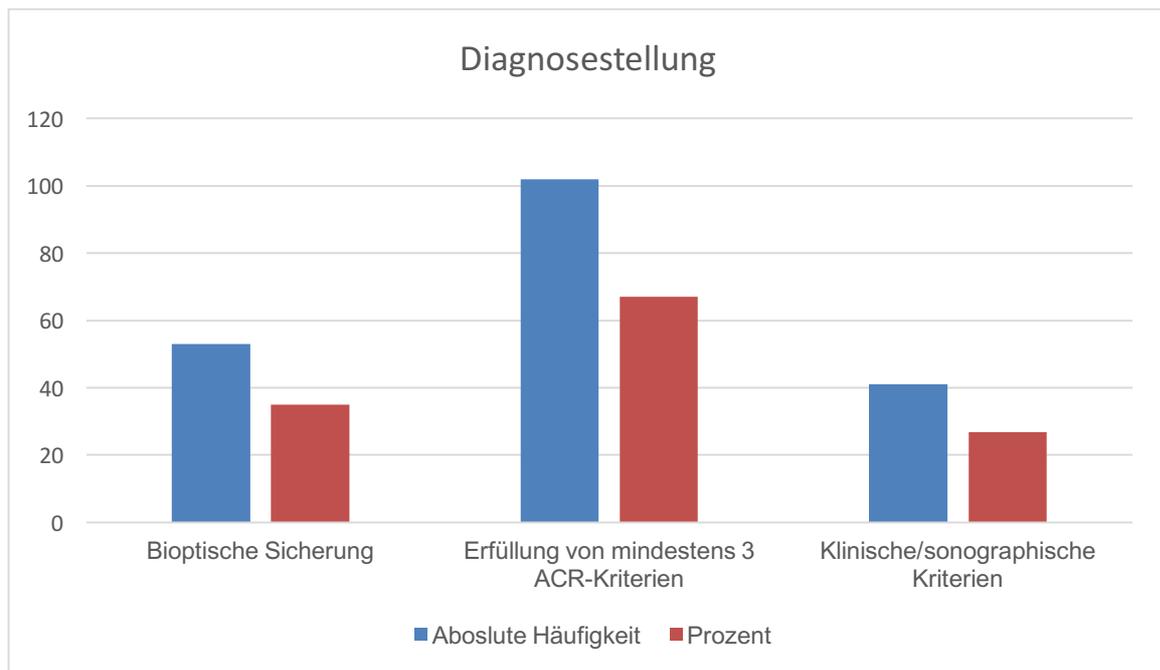
In der Duplexsonographie fielen bei 85 Patienten (56,0%) RZA-typische Veränderungen der Temporalarterien (Halo-Zeichen) auf, und bei 65 Patienten (42,8%) zeigten sich RZA-typische Wandverdickungen der Arterien der oberen Extremitäten. Arteriosklerotische Veränderungen der Karotiden wurden bei etwa zwei Drittel der Patienten nachgewiesen ( $n = 106$ ; 69,7% der Kohorte) (s. Abbildung 7).

**Abbildung 7: Sonographiebefunde im Gesamtkollektiv**



Zur Diagnosesicherung lag bei 53 Patienten (34,9%) der histologische Nachweis von RZA-typischen Veränderungen durch eine Biopsie vor, wohingegen 102 Patienten (67,1%) mindestens 3 der ACR-Kriterien erfüllten. Bei 41 Patienten (26,9%) erfolgte die Diagnosestellung anhand von Klinik, Laborveränderungen und sonographischen Untersuchungsbefunden sowie adäquatem Ansprechen auf die Glukokortikoidtherapie (s. Abbildung 8).

**Abbildung 8: Kriterien der Diagnoseobjektivierung bei 152 Patienten mit RZA**



## 4.2 Ophthalmologische Untersuchungsbefunde

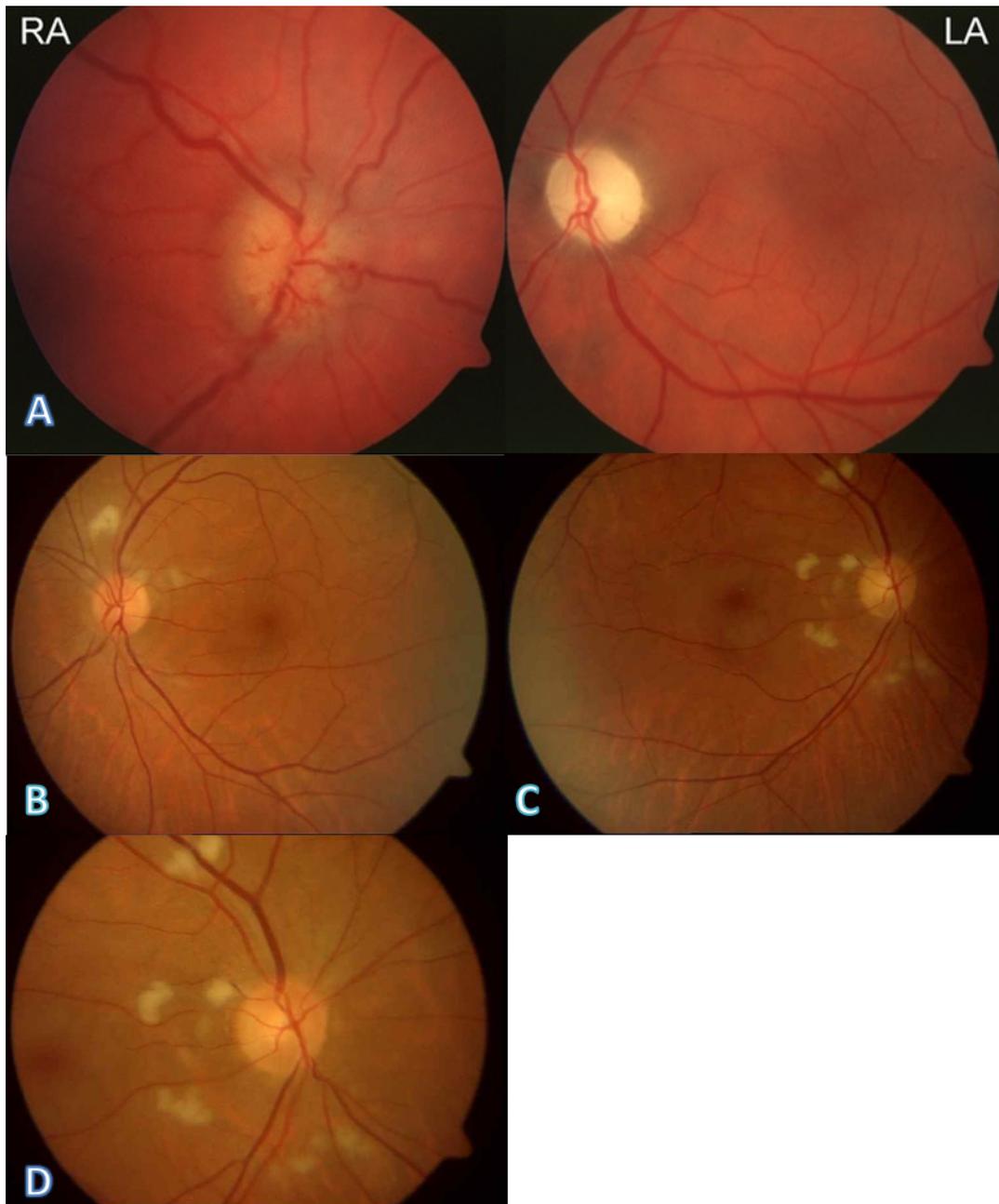
Von transienten Visusstörungen im Sinne einer Amaurosis fugax und/oder Diplopie berichteten insgesamt 18 Patienten (11,8%). Von diesen litten 4 Patienten bei Diagnosestellung bereits unter einem irreversiblen Visusverlust. Insgesamt wurde ein permanenter Visusverlust auf Grund der RZA bei 46 Patienten (30,2%) festgestellt, bei 4 von diesen Patienten (2,6%) waren beide Augen betroffen (s. Tabelle 9).

**Tabelle 11:** Häufigkeit von Visusstörungen im Gesamtkollektiv

Visusstörungen	Anzahl der Patienten im Gesamtkollektiv	%
Keine Visusstörungen	92	60,5
Transiente Visusstörungen	18	11,8
PVL nach transienter Visusstörung	4	2,6
PVL einseitig	38	25,0
PVL beidseitig	4	2,6

Bei Patienten mit permanenter Visusstörung war mit 91,3% die AION als häufigste Ursache zu diagnostizieren. Ein ZAV konnte bei 7 Patienten (15,2%) mit PVL festgestellt werden, von denen 4 Patienten eine konkomitante AION am selben oder kontralateralen Auge aufwiesen (s. Abbildung 9).

**Abbildung 9:** Funduskopische Befunde bei RZA



**A:** RA: arteriitische AION mit Papillenschwellung (Papille unscharf, prominent, hyperämisch), LA: Optikusatrophie. **B:** Schwellungen der Nervenfaserschichten (Cotton wool spots) oberhalb der Papille, als Ausdruck einer akuten Perfusionsstörung. **C, D:** Cotton wool spots in unterschiedlichen Vergrößerungen.

### 4.3 Klinische Merkmale im Zusammenhang mit ischämischen okulären Komplikationen

Ein permanenter Visusverlust trat, wie oben vermerkt, bei insgesamt 46 Patienten (30,2%) des Gesamtkollektivs auf. Patienten mit PVL gaben Kiefer-Claudicatio als Symptom statistisch signifikant häufiger an (50,0%), als Patienten ohne PVL (30,2%) ( $p < 0,01$ ). Signifikant häufiger waren bei Patienten mit PVL außerdem klinische (58,7% vs. 32,7%) und sonographische Auffälligkeiten der Temporalarterie (81,8% vs. 46,7%) (jeweils  $p < 0,01$ ). Merklieh häufiger bei Patienten mit PVL zeigte sich außerdem die arterielle Hypertonie (82,6% vs. 60,4%;  $p < 0,01$ ). Auch Vorhofflimmern (21,7% vs. 8,5%) und sonographische Zeichen einer Arteriosklerose der Karotiden (82,6% vs. 64,2%) waren in der univariaten Analyse bei Individuen mit PVL häufiger, allerdings ohne statistische Signifikanz (jeweils  $p = 0,03$ ).

Eine chronische Niereninsuffizienz lag häufiger bei Patienten mit PVL (21,7%) vor, als bei Patienten ohne PVL (10,4%) allerdings ergab sich diesbezüglich keine statistische Signifikanz ( $p = 0,07$ ).

Im Gegensatz dazu klagten Patienten ohne PVL signifikant häufiger ( $p < 0,01$ ) über Symptome einer PMR (45,3% der Patienten ohne PVL vs. 19,6 % der Patienten mit PVL), und B-Symptome (61% der Patienten ohne PVL vs. 32,6% der Patienten mit PVL). Fieber trat ausschließlich in der Gruppe der Patienten ohne PVL auf (23 Patienten; 15,1%). Eine sonographische Beteiligung der Arterien der oberen Extremität ging ebenfalls mit einem signifikant geringeren ( $p < 0,01$ ) Risiko für PVL einher (57,5% der Patienten ohne PVL vs. 9,3% der Patienten mit PVL). Raucher waren häufiger in der Gruppe der Patienten ohne PVL vertreten (31,4% vs. 10,9%;  $p < 0,01$ ).

Blutbildveränderungen wie Leukozytose und Thrombozytose traten häufiger in der Gruppe der Patienten mit PVL auf, es zeigte sich aber kein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,66$ ;  $p = 0,5$ ). Auch für die laborchemische Entzündungsreaktion (CRP-Erhöhung und BSG-Beschleunigung) konnte im univariaten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ( $p = 0,66$ ;  $p = 0,31$ ) Eine Anämie lag häufiger bei Patienten ohne PVL (59%) vor, als bei Patienten mit PVL (46,7%) ( $p = 0,21$ ).

Risikofaktoren wie stattgehabte kardiovaskuläre Ereignisse und Diabetes mellitus wurden häufiger bei Patienten mit PVL erfasst, ohne statistisch signifikante Unterschiede ( $p = 0,8$ ;  $p = 0,49$ ).

Reversible Visusstörungen waren bei Patienten mit PVL seltener (8,7%) als bei Patienten ohne PVL (13,2%), dies aber ebenfalls ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,59$ ).

Kopfschmerz war als Symptom in beiden Gruppen fast gleich häufig vertreten (54,7% vs. 50%). Auch das Geschlecht der Patienten schien keinen Einfluss auf die Häufigkeit von PVL zu haben ( $p = 0,69$ ) (s. Tabelle 10).

**Tabelle 12:** Univariater Vergleich von Patienten mit und ohne permanenten Visusverlust

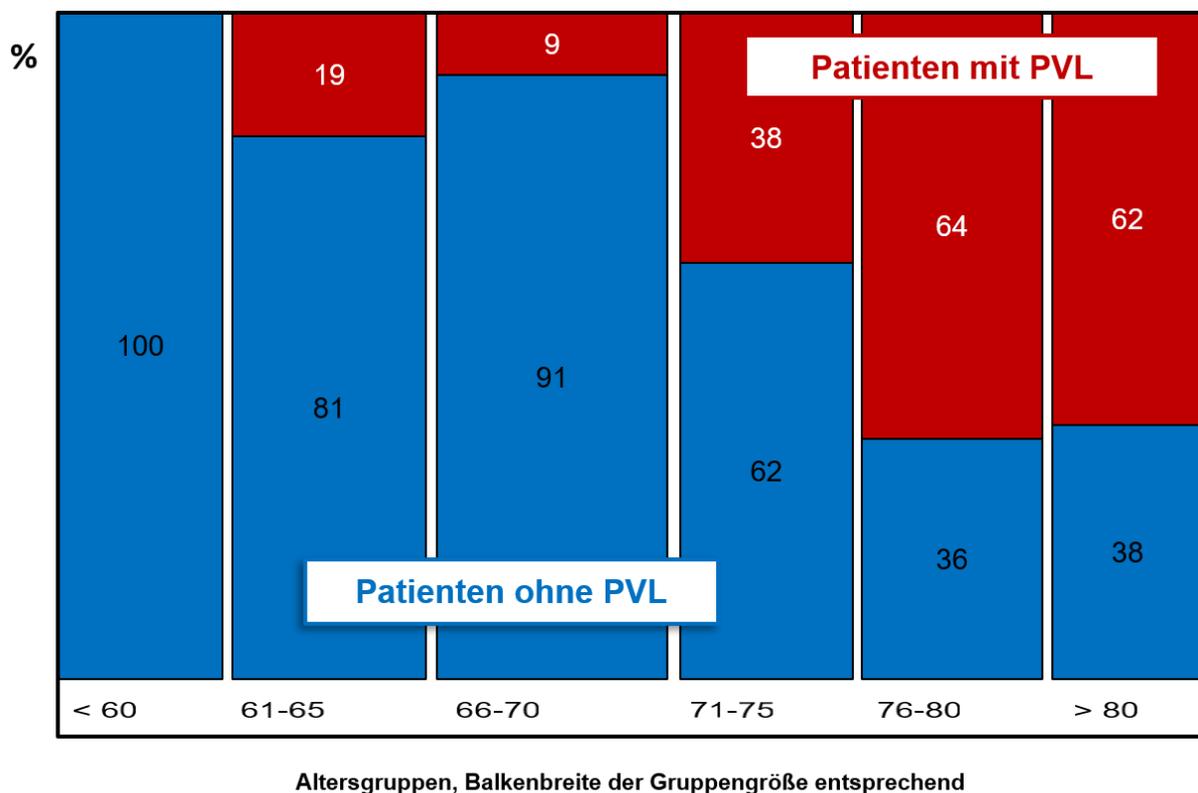
Klinisches Merkmal	Patienten ohne PVL (%)	Patienten mit PVL (%)	p-Wert
Weibliches Geschlecht	75,5	71,7	0,69
Kopfschmerz	54,7	50,0	0,60
Kiefer-Claudicatio	30,2	50,0	<b>&lt; 0,01</b>
Vorangegangene Visusstörung	13,2	8,7	0,59
PMR	45,3	19,6	<b>&lt; 0,01</b>
B- Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust)	61,0	32,6	<b>&lt; 0,01</b>
Klinisch auffällige ATS	32,7	58,7	<b>&lt; 0,01</b>
Halo-Zeichen der ATS	46,7	81,8	<b>&lt; 0,01</b>
Vaskulitis der A. axillaris	57,5	9,3	<b>&lt; 0,01</b>

Frühere kardiovas- kuläre Ereignisse	13,2	15,2	0,8
Arteriosklerose der A. carotis	64,2	82,6	0,03
Vorhofflimmern	8,5	21,7	0,03
Arterielle Hypertonie	60,4	82,6	<b>&lt; 0,01</b>
Diabetes mellitus	16,0	21,7	0,49
Aktiver Nikotinabu- sus	31,4	10,9	<b>&lt; 0,01</b>
Chronische Nierenin- suffizienz	10,4	21,7	0,07
Anämie	59,0	46,7	0,21
Leukozytose	23,8	25,0	0,60
Thrombozytose	25,7	31,1	0,55
BSG, mm / 1 hour ( <i>MW</i> ± <i>SA</i> )	70 ± 36	76 ± 35	0,31
CRP, mg/dl, ( <i>MW</i> ± <i>SA</i> )	6,9 ± 6,1	7,9 ± 7,0	0,66

#### 4.4 Alter und Risikoscores im Zusammenhang mit ischämischen okulären Komplikationen

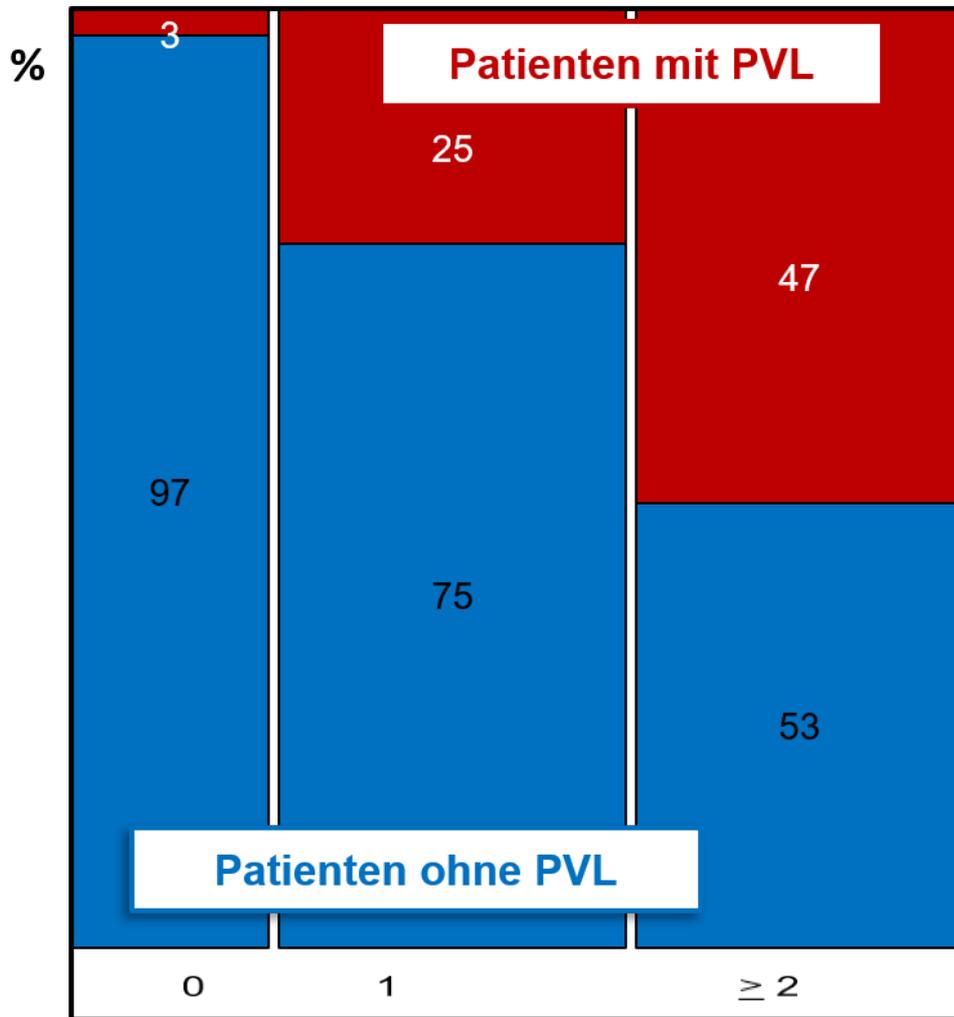
Bei einem erheblichen Anstieg der Inzidenz von PVL bei Patienten mit einem Alter von über 70 Jahren bei Diagnosestellung konnten wir einen statistisch signifikanten Zusammenhang ( $p < 0,01$ ) von fortgeschrittenem Alter und PVL zeigen. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung bei Patienten mit PVL lag bei  $77,1 \pm 7,2$  Jahren. Patienten ohne PVL waren im Durchschnitt bei Diagnosestellung 10 Jahre jünger ( $67,4 \pm 8,1$  Jahre) (s. Abbildung 10 und Tabelle 11).

**Abbildung 10:** Häufigkeit von permanentem Visusverlust (in %) in verschiedenen Altersgruppen (dargestellt nach Gruppengröße im Mosaik plot) (Czihal et al., 2019)



Bei den Risikoscores CHADS<sub>2</sub> und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc zeigte sich ebenfalls ein deutlicher statistischer Zusammenhang ( $p < 0,01$ ) zwischen Risikoprofil der Patienten und Inzidenz von PVL: Patienten mit PVL erreichten im Durchschnitt 1,9 Punkte auf dem CHADS<sub>2</sub>-Score und 3,7 Punkte auf dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score. Patienten ohne PVL hingegen erreichten im Durchschnitt nur 1,1 (CHADS<sub>2</sub>-Score) und 2,8 (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score) Punkte (s. Abbildung 11 und Tabelle 11).

**Abbildung 11:** Häufigkeit von permanentem Visusverlust (in %) in verschiedenen CHADS<sub>2</sub>-Risiko-Kategorien (dargestellt nach Gruppengröße im Mosaik plot) (Czihal et al., 2019)



Verschiedene Risikokategorien im CHADS<sub>2</sub>-score,  
Balkenbreite der Gruppengröße entsprechend

**Tabelle 13:** Vergleich von Patienten mit und ohne permanenten Visusverlust bezüglich der Parameter Alter, CHADS<sub>2</sub>-score und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-score

Klinisches Merkmal	Patienten ohne PVL	Patienten mit PVL	p-Wert
Alter, Jahre (MW ± SA)	67,4 ± 8,1	77,1 ± 7,2	< 0,01
CHADS <sub>2</sub> -Score (MW ± SA)	1,1 ± 1,1	1,9 ± 0,9	< 0,01
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score (MW ± SA)	2,8 ± 1,5	3,7 ± 1,2	< 0,01

#### 4.5 Klinische Prädiktoren für permanenten Visusverlust

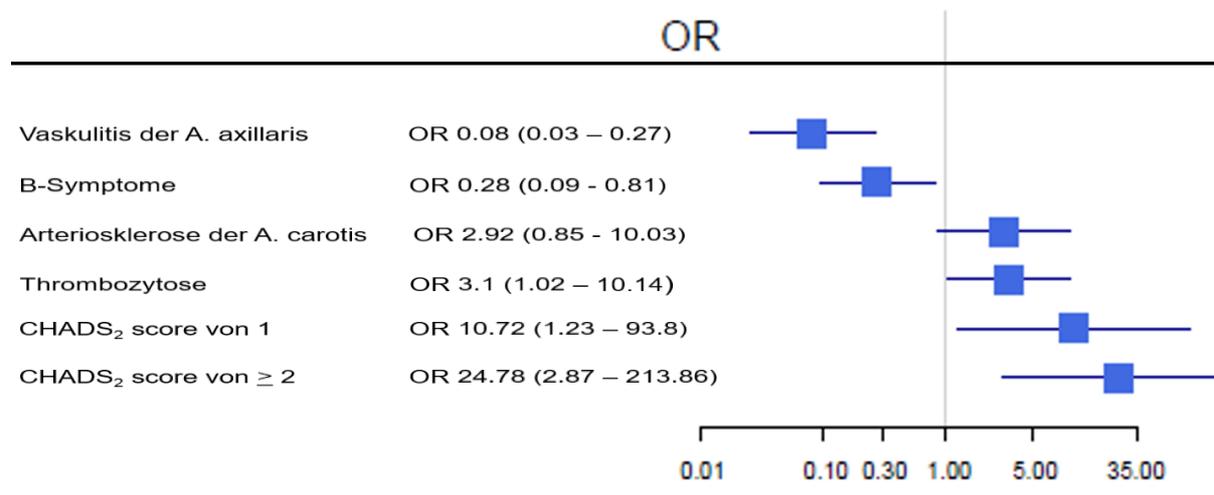
CHADS<sub>2</sub>-Score und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score zeigten wie erwartet eine starke Korrelation (Spearman's rho = 0,85). Wir nutzten daher für die weitere Analyse den einfacher zu berechnenden CHADS<sub>2</sub>-Score. Die Berechnungen anhand multipler logistischer Regression ergaben letztendlich ein Modell mit mehreren klinischen Variablen im Zusammenhang mit irreversiblen Visusstörungen.

Die Variablen B-Symptomatik, CHADS<sub>2</sub>-Score von 1 oder  $\geq 2$ , Laborergebnisse (Thrombozytose) und sonographischen Befunde (vaskulitische Beteiligung der A. axillaris und Arteriosklerose der A. carotis) wurden mittels multipler logistischer Regression in einem Modell zusammengefasst. Dieses zeigte eine deutlich stärkere Trennschärfe als Modelle ohne CHADS<sub>2</sub>-Score (AIC-Kriterium 127,26).

Während das Vorliegen einer B-Symptomatik (OR 0,3) und eine sonographisch diagnostizierte Vaskulitis der Axillararterien (OR 0,1) die Wahrscheinlichkeit für PVL signifikant senkten, war ein CHADS<sub>2</sub>-Score mit 1 (OR 10,7) oder  $\geq 2$  (OR 24,8) ein unabhängiger, starker Prädiktor für PVL. Die übrigen Variablen waren häufiger in der Gruppe der Patienten mit PVL vertreten, zeigten aber keine (Arteriosklerose der A. carotis) oder grenzwertige (Thrombozytose) statistische Signifikanz (s. Abbildung 12).

Das Symptom Kopfschmerz war auf Grund eines Interaktionseffekts aus dem endgültigen Modell ausgeschlossen worden.

**Abbildung 12:** Forest plot der Odds ratios mit entsprechendem 95% Konfidenzintervall der verschiedenen Variablen des endgültigen Modells der logistischen Regressionsanalyse (Czihal et al., 2019)



## 5 Diskussion

Ziel dieser Studie war es, Risikofaktoren für ophthalmologische Komplikationen, insbesondere den irreversiblen Visusverlust bei Patienten mit RZA zu identifizieren. Auf Grund der engen interdisziplinären Zusammenarbeit (Notaufnahme, Angiologie, Augenklinik, Rheumatologie, Chirurgie) kann die Medizinische Klinik und Poliklinik IV des Klinikums der Universität München hohe Fallzahlen von Patienten mit RZA und insbesondere mit ophthalmologischer Beteiligung bei RZA vorweisen.

In einer retrospektiven Analyse der in einer von 2002 bis 2013 prospektiv geführten Datenbank von Patienten mit gesicherter RZA wurden Merkmale von Patienten mit PVL und ohne PVL verglichen. Diese umfassten Ergebnisse der ophthalmologischen Untersuchungen, Laborergebnisse, sonographischen Untersuchungsbefunde der A. temporalis superficialis, Karotiden und Axillarerterien. Für jeden Patienten wurden an Hand von Anamnese und Untersuchungsergebnissen die Risikoscores CHADS<sub>2</sub> und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc berechnet. Mittels logistischer Regression konnten unabhängige Risikofaktoren für PVL bei Patienten mit RZA dokumentiert werden. Bereits bekannte Risikofaktoren wie die Abwesenheit systemischer Manifestationen und Thrombozytose konnten wir bestätigen und zudem bisher unbekannte Risikofaktoren wie das Fehlen einer Beteiligung der A. axillaris und CHADS<sub>2</sub>-Score  $\geq 1$  identifizieren.

### 5.1 Patientencharakteristik

Auf Grund der schwerwiegenden Auswirkungen ischämischer Komplikationen der RZA, waren mögliche Risikofaktoren bereits häufiger Gegenstand größerer Studien. Diese umfassten meist ein ähnliches Patientenkollektiv und erbrachten überwiegend Ergebnisse, die mit denen dieser Studie übereinstimmen (Cid et al., 1998) (Salvarani et al., 2009).

Die meisten dieser Studien beinhalteten Patienten mit bioptisch gesicherter RZA (Cid et al., 1998) (Gonzalez-Gay et al., 2000) (Salvarani et al., 2009). Es konnte allerdings gezeigt werden, dass auch die Biopsie-negative RZA mit einem signifikanten wenn auch geringeren Risiko für PVL (7,0% PVL bei Patienten mit negativer Temporalisbiopsie) einhergeht (Duhaut et al., 1999) (Gonzalez-Gay, Garcia-Porrúa, Llorca, Gonzalez-Louzao, & Rodriguez-Ledo, 2001). Auch aufgrund eingeschränkter Sensitivität wird die Temporalisbiopsie als Routine-Diagnostik bei RZA zusehends in Frage gestellt (Luqmani et al., 2016).

Zusätzlich zu den Patienten mit entweder bioptisch gesicherter RZA oder Erfüllung von mindestens 3 von 5 Klassifikationskriterien des ACR, wie in den meisten vergleichbaren Studien (Coronel et al., 2021; Salvarani et al., 2009), schlossen wir daher auch Patienten mit klinisch/sonographisch gestellter RZA-Diagnose (duplexsonographische Untersuchungsergebnisse, erhöhte Entzündungsparameter, gutes Ansprechen auf Glukokortikoide) in unsere Studie ein. Wie in anderen Studien legten wir in unserer Studie neben den ischämischen kranialen Komplikationen insgesamt (beinhaltend auch transiente Sehstörungen sowie zerebrale ischämische Ereignisse) besonderes Gewicht auf den permanenten Visusverlust als schwerwiegendste Frühkomplikationen der Erkrankung (Salvarani et al., 2005).

Bezüglich der demographischen Basisdaten (Alter und Geschlecht) herrschte in unserer Kohorte eine ähnliche Verteilung wie in anderen Studien zu RZA (Salvarani et al., 2009) (Brack et al., 1999) (Gonzalez-Gay et al., 1998). Entsprechend waren deutlich mehr Frauen in die Studie eingeschlossen, lediglich ein Viertel der Patienten waren Männer (Salvarani et al., 2008) (Hocevar, Jese, Tomsic, & Rotar, 2020). Alle eingeschlossenen Patienten waren, entsprechend der Epidemiologie der RZA, über 50 Jahre alt, mit einem Altersgipfel im 7. und 8. Lebensjahrzehnt (Salvarani et al., 2008) (Hocevar et al., 2020).

Weniger häufig als in anderen Studien berichteten unserer Patienten über Kiefer-Claudicatio (37,5%) (Salvarani et al., 2009). Auch eine PMR konnten wir seltener festhalten als in anderen Kohorten (Salvarani et al., 2008). In Übereinstimmung mit den bisherigen Studienergebnissen lagen bei mehr als der Hälfte unserer Patienten eine B-Symptomatik (Salvarani et al., 2008) und typische Symptome einer K-RZA vor (Salvarani et al., 2005) (Nesher, Berkun, Mates, Baras, Nesher, et al., 2004).

In unserer Stichprobe entwickelte ein Drittel der Patienten permanente Visusstörungen. Zusätzlich lagen bei fast 12% vorübergehende Visusstörungen vor. Damit zeigte unsere Studie eine höhere Inzidenz an Augenbeteiligung als vergleichbare Studien (Salvarani et al., 2009) (Salvarani et al., 2005), wobei schon Zahlen von Augenmanifestation zwischen 6% und 49% beschrieben worden sind (Nesher, Berkun, Mates, Baras, Nesher, et al., 2004). Diese großen Zahlendifferenzen mögen an den unterschiedlichen Eigenschaften der Zentren liegen, an denen die entsprechenden Studien durchgeführt wurden. Da an die Medizinische Klinik und Poliklinik IV viele Patienten aus der benachbarten Universitätsaugenklinik, einer der größten ophthalmologischen Institutionen in Europa, zuverwiesen werden, lässt sich auch der verhältnismäßig hohe Anteil an symptomatischen Augenbeteiligungen in der hier beschriebenen Kohorte erklären.

Bei den Patienten mit PVL war die AION mit Abstand die häufigste Ursache, gefolgt vom Zentralarterienverschluss, was ebenfalls mit den Ergebnissen anderer Studien übereinstimmt (Gonzalez-Gay et al., 1998) (Salvarani et al., 2005).

## **5.2 Klinische Merkmale im Zusammenhang mit ischämischen okulären Komplikationen**

### **5.2.1 Transiente Visusstörungen**

Die Amaurosis fugax als Ausdruck einer transienten Optikus- oder choroïdalen Ischämie sowie die Diplopie bei Ischämie der okulären Muskulatur werden in der Literatur als Warnsignale eines bevorstehenden PVL gewertet (Cid et al., 1998) (Biousse & Newman, 2015) (Bengtsson & Malmvall, 1981).

Nesher et al konnten in ihrer Studie von 2004 für Patienten mit transienten Visusstörungen eine über 50%ige Wahrscheinlichkeit für nachfolgende zerebrale oder okuläre ischämische Komplikationen aufzeigen, während das Risiko bei Patienten ohne Sehstörungen bei nur 18,0% lag (Nesher, Berkun, Mates, Baras, Nesher, et al., 2004). Gonzalez-Gay et al und andere vergleichbare Studien konnten Amaurosis fugax sogar als stärksten Risikofaktor für einen PVL identifizieren (Gonzalez-Gay et al., 1998) (Cid et al., 1998; Liozon et al., 2001). Ähnliche Daten einer weiteren spanischen Arbeitsgruppe zeigten ebenfalls eine Korrelation zwischen initialer Diplopie und im Verlauf auftretendem PVL (Cid et al., 1998). Allerdings gibt es auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen transienten Visusstörungen und PVL fanden (Salvarani et al., 2005). In unserer Kohorte zeigten sich transiente Visusstörungen sogar seltener bei Patienten mit PVL als bei Patienten ohne PVL. Auch wenn dieses Ergebnis nicht statistisch signifikant ausfiel, kann man diskutieren, ob dieses Resultat mit der Infrastruktur der medizinischen Versorgung zusammenhängt. In unserer Studie wurden Patienten, die sich mit transienten Visusstörungen in der Augenklinik der LMU vorstellten, bei Verdacht auf eine arterielle Genese umgehend in die Medizinische Klinik und Poliklinik IV verlegt und eine systemische Glukokortikoidtherapie (in der Regel intravenöser Methylprednisolon-Stoß) eingeleitet. So könnte ein nachfolgender PVL in den meisten Fällen vermieden worden sein. Möglich ist auch, dass Patienten mit transienten Visusstörungen eher einen Arzt aufsuchen, und somit schneller einer Therapie zugeführt werden, als Patienten, die unter für Patienten oder Hausarzt weniger bedrohlich erscheinenden Symptomen einer RZA leiden (z.B. Kiefer-Claudicatio) (Cid et al., 1998).

### **5.2.2 Befallsmuster der Riesenzellarteriitis**

Von den Symptomen der RZA konnte die Kiefer-Claudicatio bisher in mehreren Studien als klarer Risikofaktor für okuläre ischämische beziehungsweise zerebrovaskuläre Ereignisse, insbesondere PVL, bei Patienten mit RZA identifiziert werden (Gonzalez-Gay et al., 1998) (Liozon et al., 2016) (Nesher, Berkun, Mates, Baras, Nesher, et al., 2004) (Gonzalez-Gay et

al., 1998) (Hocevar et al., 2020) (Grossman, Barshack, Koren-Morag, Ben-Zvi, & Bornstein, 2017). In unserer Studie lag die Kiefer-Claudicatio ebenfalls in der Gruppe der Patienten mit PVL statistisch signifikant häufiger vor als bei den Patienten ohne PVL. Es konnte ferner gezeigt werden, dass ein pathologischer Untersuchungsbefund der Temporalarterie als Ausdruck eines kranialen Befalls ein möglicher Prädiktor für schwere ischämische Komplikationen ist (Gonzalez-Gay et al., 2005). Diese Ergebnisse unterstützen unsere Studie, in der klinische und sonographische Auffälligkeiten der Temporalarterien ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für kraniale ischämische Komplikationen anzeigten (van der Geest, Borg, et al., 2020) (van der Geest, Wolfe, et al., 2020) (Gribbons et al., 2020).

Klinische Beschwerden einer PMR zeigten sich hingegen wesentlich seltener bei Patienten mit PVL als bei Patienten ohne PVL. Dieses Ergebnis stimmt mit denen anderer Studien überein. Systemische Beschwerden inklusive denen der PMR waren hier ebenfalls negativ mit kranialen ischämischen Komplikationen assoziiert (Liozon et al., 2001) (Gonzalez-Gay et al., 1998) (Coronel et al., 2021). Generell zeigt eine systemische Manifestation der RZA (Gewichtsverlust > 4kg Körpergewicht, Polymyalgie, Fieber) in bisherigen Untersuchungen eine starke negative Korrelation mit PVL (Cid et al., 1998) (Nuenninghoff, Hunder, et al., 2003) (Nesher, Berkun, Mates, Baras, Nesher, et al., 2004) (Gonzalez-Gay et al., 1998). Eine nur milde ausgeprägte systemische Reaktion ging hingegen mit einer höheren Inzidenz von solchen ischämischen Frühkomplikationen der Erkrankung einher (Salvarani et al., 2005) (Salvarani et al., 2009) (Nesher, Berkun, Mates, Baras, Nesher, et al., 2004) (Hocevar et al., 2020). Auch die vorliegende Arbeit konnte ein signifikant niedrigeres Risiko für PVL bei Patienten mit systemischen Symptomen wie Fieber (auch low grade 37 - 38,5 °C), Nachtschweiß und ungewollter Gewichtsverlust (mindestens 4 kg Körpergewicht) zum Zeitpunkt der Diagnosestellung feststellen. Besonders auffällig war, dass tatsächlich kein einziger der Patienten mit Fieber in unserer Studie (15,1%) okuläre ischämische Komplikationen entwickelte. In dieser Hinsicht bestätigen unsere Ergebnisse also die bisherige Datenlage aus anderen Studien (Nesher, Berkun, Mates, Baras, Nesher, et al., 2004) (Liozon et al., 2016).

Es konnte gezeigt werden, dass in entzündeten Gefäßen von RZA Patienten vermehrt IL-6, IL-1 und Tumornekrose-Faktor  $\alpha$  produziert werden, welche zu Fieber, Gewichtsverlust und gesteigerter Synthese von Akute-Phase-Proteinen führen (Cid et al., 1998). Inwiefern die genannten proinflammatorischen Zytokine gar ischämischen Komplikationen vorbeugen, zum Beispiel über Mechanismen der Plättchenhemmung oder der Neoangiogenese, ist noch unzureichend verstanden (Hernandez-Rodriguez et al., 2003). Für Haptoglobin, ein akute-Phase-Protein konnte eine solche neovaskularisierende Wirkung belegt werden (Cid et al., 1998). Ein anderer möglicher Aspekt des verringerten Risikos für ischämische Komplikationen, ist ein

gerinnungshemmender Effekt der systemischen Entzündungsreaktion durch Endothel-abhängige Freisetzung von Gewebefibrinolyseaktivator (Nesher, Berkun, Mates, Baras, Nesher, et al., 2004).

Grundsätzlich spielt IL-6 bei der Entwicklung der für die ischämischen Komplikationen ursächlichen myointimalen Hyperplasie keine bedeutende Rolle. Hier sind vor allem IL-12 und Interferon- $\gamma$  beteiligt (Weyand & Goronzy, 2013). Passend dazu wurde in Temporalarterienbiopsien von RZA-Patienten mit Sehstörungen eine deutlich geringere IL-6-Expression gefunden, verglichen mit RZA-Patienten ohne Visusstörungen (Hernandez-Rodriguez et al., 2003). Patienten mit vorwiegend kranialen Symptomen bei RZA, zeigten in Temporalarterien eine deutliche erhöhte Expression von Interferon- $\gamma$  im Vergleich zu Patienten mit systemischer Manifestation ohne apparente kraniale Beteiligung (Weyand et al., 1997). Auch die Bildung der typischen Riesenzellen wird dem Einfluss von Interferon- $\gamma$  zugeschrieben (Brack et al., 1999). Durch die Stimulation von Makrophagen mit Ausschüttung von platelet-derived-growth-factor und Metalloproteinasen führt Interferon- $\gamma$  schließlich zu Intimahyperplasie und Destruktion elastischer Fasern der Arterienwand (Liozon et al., 2001).

Unterschiede in der Zytokin-Expression könnten daher grundlegenden Einfluss auf das Befallsmuster und die klinische Manifestation der RZA haben (Cid et al., 1998). Dementsprechend weist eine ausgeprägte B-Symptomatik möglicherweise auf ein Erkrankungsmuster mit vor allem extrakranialer Beteiligung der großen Gefäße hin, welches mit einem geringeren Risiko für okuläre ischämische Komplikationen einhergeht, während bei Patienten ohne systemische Manifestation insbesondere kleinere kraniale Gefäße betroffen sind (Yates et al., 2016) (Cid et al., 1998). Ein niedriger CRP-Wert, einem weiteren akute-Phase-Protein, geht ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für PVL einher (Salvarani et al., 2005) (Liozon et al., 2001; Salvarani et al., 2009). Erhöhte Leberwerte scheinen mit einem niedrigeren Risiko für PVL assoziiert zu sein, dies möglicherweise auch vor dem Hintergrund einer gesteigerten Akute-Phase-Reaktion (Gonzalez-Gay et al., 1998). Neben den genannten pathophysiologischen Mechanismen muss auch bedacht werden, dass Patienten ohne systemische Symptome gegebenenfalls später diagnostiziert und somit auch therapiert werden (Yates et al., 2016).

Schmidt et al. konnten 2009 zeigen, dass die sonographisch darstellbare Vaskulitis der Axillararterien bei der RZA mit einem selteneren Vorkommen von PVL einhergeht (W. A. Schmidt, Krause, Schicke, Kuchenbecker, & Gromnica-Ihle, 2009). Wir konnten diesen Faktor als unabhängigen negativen Prädiktor für okuläre ischämische Komplikationen der RZA bestätigen. Diese Ergebnisse unterstreichen neben dem diagnostischen auch den prognostischen Wert der Duplexsonographie der Axillararterien zusätzlich zur geläufigen Ultraschalldiagnostik der Temporalarterien im diagnostischen Algorithmus bei Verdacht auf RZA. Zusätzlich ist hier zu erwähnen, dass sonographische Zeichen einer Beteiligung der Axillararterien mit einem schlechten Ansprechen auf Glukokortikoide assoziiert sind (Czihal et al., 2015).

### 5.2.3 Thrombozytose

Laut unseren Ergebnissen ist die Thrombozytose ein unabhängiger Prädiktor für PVL bei Patienten mit RZA. Die Studienlage ergibt diesbezüglich widersprüchliche Informationen, mit Studien, die unsere Ergebnisse unterstützen (Liozon et al., 2001) (Nesher, Berkun, Mates, Baras, Nesher, et al., 2004) aber auch Studien, die dieser These widersprechen (Salvarani et al., 2009) (Liozon et al., 2016) (Cid et al., 1998).

Trotz der noch unklaren Studienlage entspricht diese Variable einem weiteren potenziellen Mechanismus im Prozess des Gefäßverschlusses. Die lokale Thrombose auf dem Boden einer bereits bestehenden Lumenstenose (Vaskulitis- und/oder Arteriosklerose-bedingt) beziehungsweise endothelialen Dysfunktion könnte die gemeinsame Endstrecke von Verschlussprozessen der kleinen Sehnerv-versorgenden Arterien (Aa. ciliares posteriores) aber auch der A. centralis retinae darstellen. Eine akute Thrombose wurde in 9,0% der Temporalarterienbiopsien von Patienten einer italienischen Studie diagnostiziert (Muratore et al., 2015), war aber in bisherigen Untersuchungen nicht unabhängig mit ischämischen Augenkomplikationen verbunden (Chatelain et al., 2009).

Bei Patienten mit ischämischen okulären Symptomen zeigt sich in den Biopsien der Temporalarterien meistens eine ausgeprägte Intimahyperplasie. Diese wird insbesondere durch Interferon- $\gamma$  induziert, welches wiederum Megakaryozyten stimuliert. Da diese die Vorläuferzellen der Thrombozyten darstellen, kann eine Thrombozytose somit ein indirekter Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für kraniale ischämische Ereignisse sein (Liozon et al., 2001). Liozon et al empfehlen daher nach ihrer Studie von 2001, bei Patienten mit RZA, bei denen gleichzeitig eine Thrombozytose vorliegt, eine sofortige Therapie mit Glukokortikoiden einzuleiten (Liozon et al., 2001). Sie konnten auch zeigen, dass sich die Werte der Thrombozyten bei diesen Patienten vier Wochen nach Einleitung einer Steroidtherapie normalisiert hatten (Liozon et al., 2001).

Dementsprechend gibt es auch Empfehlungen zur Thrombozytenaggregationshemmung als adjunktive Therapie der RZA (Liozon et al., 2001) (Lee, Smith, Galor, & Hoffman, 2006) (Nesher, Berkun, Mates, Baras, Rubinow, et al., 2004). Eine Therapie mit ASS erwies sich bereits in einigen retrospektiven Studien als protektiv gegenüber Komplikationen bei RZA (Nesher, Berkun, Mates, Baras, Rubinow, et al., 2004). Dies mag zum einen an der Thrombozytenaggregationshemmung durch ASS liegen, allerdings konnte auch *in vitro* gezeigt werden, dass ASS die Zytokin-Transkription insbesondere von Interferon- $\gamma$  unterdrückt, und somit einen synergistischen Effekt mit Glukokortikoiden aufweisen könnte (Weyand, Kaiser, Yang, Younge, & Goronzy, 2002). Allerdings gibt es auch Studien, in denen eine schon bestehende Medikation mit Thrombozytenaggregationshemmern und Antikoagulanzen keinen klinischen Nutzen zeigten, was möglicherweise damit zusammenhängt, dass die Patienten mit dieser Dauermedikation auch kardiovaskuläre Risikofaktoren und kardiovaskuläre Ereignisse in der

Vergangenheit aufweisen, welche selbst als Prädiktoren für ischämische Komplikationen diskutiert werden (Salvarani et al., 2009). Zudem muss auch das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen berücksichtigt werden, insbesondere das erhöhte Risiko für die Entstehung von gastrointestinalen Ulcera bei einer Kombinationstherapie mit Glukokortikoiden und Thrombozytenaggregationshemmern, vor allem da es sich bei Patienten mit RZA um vorwiegend ältere Patienten handelt (Lee et al., 2006).

Vor diesem Hintergrund muss die tatsächliche Rolle einer Thrombozytose bei der Entwicklung von okulärer Ischämie bei RZA noch weiter untersucht werden. Der tatsächliche Nutzen von Thrombozytenaggregationshemmern bei der RZA bleibt mangels prospektiver randomisierter Studien unklar. Vor diesem Hintergrund haben die aktualisierten Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) die Empfehlung für Thrombozytenaggregationshemmer zurückgestuft. Diese werden nur noch nach Einzelfallentscheidung bei antizipiert hohem Risiko ischämischer Ereignisse empfohlen (Hellmich et al., 2019).

#### **5.2.4 Sonstige Merkmale**

Eine Korrelation zwischen hohen Hämoglobin-Werten und ischämischen Komplikationen konnten Cid et al 1998 belegen (Cid et al., 1998). Patienten mit Anämie zeigten sogar ein signifikant geringeres Risiko für PVL (Cid et al., 1998) (Gonzalez-Gay et al., 2000). Unserer Daten unterstützen diese Ergebnisse (Anämie bei 59,0% der Patienten ohne PVL und nur 46,7% der Patienten mit PVL), wenn auch nicht mit statistischer Signifikanz ( $p = 0,21$ ).

Auch wenn eine Leukozytose in unserer Kohorte häufiger bei Patientin mit PVL vorlag, ließ sich an Hand unserer Daten keine statistisch signifikante ( $p = 0,66$ ) Aussage dazu treffen und in anderen Studien wurde dieser Aspekt bisher nicht ausreichend untersucht (Salvarani et al., 2005) (Nesher, Berkun, Mates, Baras, Nesher, et al., 2004).

HLAB1\*04 wird schon länger als ein genetischer Faktor in der Entstehung von RZA vermutet, und scheint auch mit einem erhöhten Risiko für PVL einherzugehen (Salvarani et al., 2008). Mehrere Studien haben auch einen Zusammenhang zwischen Antiphospholipid-Antikörpern und PVL bei Patienten mit RZA gezeigt (Nesher, Berkun, Mates, Baras, Nesher, et al., 2004). Informationen, die einen solchen Zusammenhang hätten zeigen können, haben wir in unserer retrospektiven Studie anhand klinischer Routinedaten nicht erhoben.

#### **5.2.5 Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Risikoanalyse**

Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden bereits öfter als potenzielle Prädiktoren für ischämische Komplikationen bei RZA untersucht (Gonzalez-Gay et al., 2004) (Salvarani et al., 2009; Soriano et al., 2017). Bisher war bekannt, dass eine arterielle Hypertonie signifikant mit

kranialen ischämischen Komplikationen assoziiert ist (Gonzalez-Gay et al., 2004) (Pego-Reigosa et al., 2004) (Salvarani et al., 2009). Dies wird durch die Ergebnisse unserer Studie bestätigt, in der 82,6% der Patienten mit PVL und nur 60,4% der Patienten ohne PVL begleitend unter einer arteriellen Hypertonie litten ( $p < 0,01$ ). Eine Behandlung mit  $\beta$ -Blockern fiel in einigen Studien gehäuft als Merkmal der Gruppe von Patienten mit Vissustörungen auf (Saleh, Turesson, Englund, Merkel, & Mohammad, 2016) (Grossman et al., 2017). Dies mag daran liegen, dass Patienten, die unter Dauermedikation mit  $\beta$ -Blockern stehen, oft bereits klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren aufweisen, allerdings konnte dies bisher nicht bewiesen werden (Grossman et al., 2017).

Ein höheres Risiko für ischämische Komplikationen zeigten außerdem Patienten, bei denen eine Hyperlipidämie (Nuenninghoff, Hunder, et al., 2003) vorlag. Dementsprechend treten bei Patienten mit RZA, die zusätzlich unter einer koronaren Herzerkrankung litten vermehrt ischämische Ereignisse auf (Nuenninghoff, Hunder, et al., 2003; Salvarani et al., 2009).

Die „Diagnosis and Classification Criteria in Vasculitis Study“ (DCVAS) konnte vorausgegangene zerebrovaskuläre Ereignisse und PAVK in der Anamnese als Risikofaktoren für Erblindung im Rahmen von RZA identifizieren (Yates et al., 2016). Es gibt allerdings auch Studien, die keine Assoziation zwischen typischen kardiovaskulären Risikofaktoren und ischämischen Komplikationen bei RZA zeigen (Lee et al., 2006; Neshet, Berkun, Mates, Baras, Neshet, et al., 2004).

Um eine globale Einschätzung des kardiovaskulären Risikos zu erhalten, erhoben wir für das Patientenkollektiv unserer Studie den CHADS<sub>2</sub>-Score sowie den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score. CHADS<sub>2</sub>-Score und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score werden in der klinischen Praxis hauptsächlich zur Indikationsstellung für eine orale Antikoagulation zur Prävention von thromboembolischen Ereignissen bei Vorhofflimmern genutzt. Ferner wurden höhere Werte im CHADS<sub>2</sub>-Score oder CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score in vereinzelt Studien mit ischämischen Ereignissen im Rahmen von anderen klinischen Situationen, wie herzchirurgischen Eingriffen, koronarer Herzkrankheit oder pAVK in Verbindung gebracht (Zhou et al., 2017) (Hornero et al., 2012) (Gary et al., 2012). Einige Bestandteile des CHADS<sub>2</sub>-Scores wie Alter, arterielle Hypertonie, und koronare Herzerkrankung stellen, wie oben ausgeführt, bereits bekannte Risikofaktoren für kraniale ischämische Komplikationen bei RZA dar (Salvarani et al., 2009) (Liozon et al., 2016) (Duhaut et al., 1999) (Soriano et al., 2017). Wir stellten in unserer Arbeit nun erstmalig fest, dass der CHADS<sub>2</sub>-Score eine vielversprechende Trennschärfe zeigt, um Patienten mit niedrigem Risiko (Score = 0), mittlerem Risiko (Score = 1) und hohem Risiko (Score  $\geq 2$ ) für okuläre ischämische Komplikationen im Rahmen der RZA zu unterscheiden. Wir nutzten hierfür in der statistischen Analyse letztendlich nur den CHADS<sub>2</sub>-Score anstelle des CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores, da beide Scores (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score und CHADS<sub>2</sub>-Score) eine sehr gute Korrelation zeigten, der CHADS<sub>2</sub>-Score aber einfacher zu berechnen ist.

Von Patienten mit RZA erleiden laut unserer Studie aktive Raucher seltener ophthalmologische Komplikationen als Nichtraucher. Dies ist wohl am ehesten der Tatsache geschuldet, dass aktive Raucher im Durchschnitt jünger sind als Nichtraucher (Duhaut et al., 1998). Denn auch ein höheres Alter bei Erstdiagnose konnten wir - unabhängig von den Risiko-Scores - als klinisches Merkmal mit einem signifikant erhöhtem Risiko für kraniale ischämische Komplikationen bestätigen (Salvarani et al., 2005) (Liozon et al., 2016) (Hocevar et al., 2020).

Obwohl hauptsächlich Frauen von der Erkrankung betroffen sind (3/4 der Patienten sind weiblich), scheint männliches Geschlecht eine Prädisposition für Komplikationen bei RZA darzustellen. Möglicherweise ebenfalls auf Grund des erhöhten Risikoprofils (höhere Inzidenz von arterieller Hypertonie, metabolischem Syndrom) (Nesher, Berkun, Mates, Baras, Nesher, et al., 2004). Auch wenn in unserer Studie prozentual mehr Männer von Komplikationen betroffen waren, konnten wir keinen signifikanten Geschlechterunterschied belegen.

Damit ergibt sich wiederum ein möglicher Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Komplikationen einer RZA und vorbestehender endothelialer Dysfunktion (Yates et al., 2016): Möglich ist, dass Gefäße mit bereits vorbestehende Schäden wie Intimaverbreiterung und Elastizitätsverlust auf Grund von Alter und bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren vermehrt zu einer kompletten Lumenokklusion neigen, wenn in Rahmen einer Vaskulitis zusätzlich eine myointimale Hyperplasie der Arterienwände auftritt (Yates et al., 2016) (Duhaut et al., 1998).

Passend zu dieser Hypothese fanden wir auch, dass eine Arteriosklerose der Karotis häufiger bei Patienten mit PVL vorlag. Dies bestätigt die Ergebnisse einer Studie von Salvarani et al aus dem Jahr 2009, die die Arteriosklerose als Risikofaktor für ischämische Komplikationen bei RZA belegt (Salvarani et al., 2009). Muratore et al konnten 2016 dementsprechend einen statistischen Zusammenhang zwischen Kalzifikationen in der Temporalarterienbiopsie und PVL zeigen (Muratore et al., 2016). Zusätzlich zu dem Vorliegen von bereits bestehenden Gefäßschäden als begünstigender Faktor für Lumenokklusion bei RZA, wird ein Zusammenspiel von Arteriosklerose und Entzündungsprozess diskutiert, da gezeigt werden konnte, dass die Entzündungsreaktion im Rahmen der RZA bei zusätzlich vorliegender Arteriosklerose deutlich stärker ausgeprägt ist (Salvarani et al., 2009). In diesem Zusammenhang müssen auch neuere Studienergebnisse berücksichtigt werden, die zeigen, dass bei Patienten mit Arteriosklerose ein höheres Risiko für ein falsch positives Halo-Zeichen im Ultraschall besteht (De Miguel et al., 2018). Gleichzeitig fällt auf, dass Patienten mit traditionellen Risikofaktoren für Arteriosklerose seltener Fieber hatten, als Patienten ohne klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren (Gonzalez-Gay et al., 2004). Vor dem Hintergrund des angiogenetischen Effekts der Entzündungsreaktion, muss also davon ausgegangen werden, dass Patienten mit vorbestehender Arteriosklerose nicht auf diese Kompensationsmechanismen zurückgreifen können

und somit ein deutlich höheres Risiko haben, von ischämischen Komplikationen betroffen zu sein (Gonzalez-Gay et al., 2004).

Vorhofflimmern war bisher nicht als möglicher Risikofaktor für kraniale ischämische Ereignisse bei RZA untersucht. Wenngleich Vorhofflimmern bei Patienten mit PVL in unserer Studie signifikant häufiger war, zeigte sich diese Variable in der multivariaten Analyse nicht als unabhängiger Prädiktor für PVL.

### **5.3 Stärken und Schwächen der Studie**

Als Analyse mit klar definierten Einschlusskriterien bezüglich des Patientenkollektivs (über die rein bioptisch gesicherte RZA hinaus) kann diese Studie zur Beantwortung der Fragestellung, welche unabhängigen Prädiktoren für PVL bei RZA zu finden sind, einen wertvollen Beitrag leisten. Es konnte auf eine prospektiv geführte Datenbank zurückgegriffen werden, mit zahlreichen bedeutsamen klinischen wie auch bildgebenden (duplexsonographischen) Informationen, zum Beispiel zu arteriosklerotischen Veränderungen der Karotiden und Vaskulitis-typischen Veränderungen kranialer und extrakranialer Arterien. Zudem ist dies die erste Studie, die nicht nur einzelne Risikofaktoren untersucht, sondern auch etablierte Risiko-Scores für ischämische Ereignisse einschließt.

Allerdings stellt die Studie mit Querschnittserhebung von Daten nur eine Momentaufnahme dar, eine longitudinale Folgebeobachtung erfolgte nicht. Dementsprechend kann die Studie auch keine Aussage zu Krankheitsverlauf oder Therapieerfolg bei verschiedenen Subgruppen der Kohorte (Patienten mit und ohne PVL) machen. Auch die zeitliche Dynamik der untersuchten Risikofaktoren (z.B. medikamentöse Einstellung von Risikofaktoren) und mögliche Auswirkungen dieser können an Hand dieser Studie nicht beurteilt werden. Zudem ergeben sich auf Grund der geringen Kohortengröße große Konfidenzintervalle. Die retrospektive Analyse der Daten im Hinblick auf die behandelte Fragestellung ist abschließend als Limitation zu nennen.

## 5.4 Relevanz für die klinische Vorgehensweise

Durch ein gesteigertes Bewusstsein für die Erkrankung und ihre schwerwiegenden Komplikationen hat die Inzidenz von kranialen ischämischen Komplikationen nach Einführung der Glukokortikoidtherapie über Jahrzehnte hinweg abgenommen (Bengtsson & Malmvall, 1981). Nichtsdestotrotz erblindet nach wie vor auch heutzutage noch bis zu jeder fünfte Patient mit RZA (Soriano et al., 2017). Bis zu 26,0% der Patienten weisen vor Eintreten der ischämischen okulären Komplikationen nur milde Symptome auf (Font et al., 1997). Die Wirkung von Glukokortikoiden bezüglich des Einflusses auf einen bereits eingetretene irreversiblen Visusverlust ist limitiert. Meistens kann eine weitere Verschlechterung der Sehfunktion verhindert werden (Aiello et al., 1993), bereits eingetretene Augenkomplikationen sind aber meist irreversibel (Gonzalez-Gay et al., 1998) (Soriano et al., 2017). Auch wenn es Berichte über eine Wiederherstellung der Sehfunktion nach Therapieeinleitung gibt, bleibt dies eine Seltenheit (Cornblath & Eggenberger, 1997; Hayreh, Zimmerman, & Kardon, 2002). In seltenen Fällen kann es sogar noch nach Einleitung einer Steroidtherapie zu ischämischen Komplikationen kommen (Font et al., 1997).

Es gilt also, die Frage zu diskutieren, wie die vorliegenden Ergebnisse die klinische Praxis beeinflussen können, wenn doch ischämische Komplikationen in der Regel vor Diagnosestellung eintreten (Sene et al., 2020). Vor diesem Hintergrund ist es bedeutsam, bei begründetem Verdacht ohne Zeitverzug eine Glukokortikoidtherapie einzuleiten. Dies impliziert, dass von den empirisch anbehandelten Patienten einige letztendlich eine alternative Diagnose erhalten. Folglich wird eine beträchtliche Anzahl von Patienten ohne definitive Diagnose einer Steroidtherapie und ihren bekannten Nebenwirkungen ausgesetzt. Zudem wird die Sensitivität bildgebender Verfahren bereits nach wenigen Tagen einer Glukokortikoidtherapie erheblich reduziert (Dejaco et al. 2018).

Daher erscheint es sinnvoll, Risikokategorien zur Unterscheidung von hohem und geringem Ischämie-Risiko zu etablieren. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die Evaluation von traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit RZA sinnvoll ist, um Patienten mit einem hohen Risiko von denen mit einem niedrigen Risiko zu unterscheiden (Gonzalez-Gay et al., 2004). Als bereits etablierter Risiko-Score bietet der CHADS<sub>2</sub>-Score die einfache, kombinierte Evaluation verschiedener Risikofaktoren. Zudem enthält er auch das Merkmal fortgeschrittenen Alters, welches ebenfalls als alleinstehender Risikofaktor für ischämische Komplikationen einer RZA gilt (Salvarani et al., 2005).

In unserer Arbeit zeigte das Halo-Zeichen im Temporalarterien-Ultraschall einen signifikanten positiven Zusammenhang mit kranialen ischämischen Komplikationen, wohingegen der Nachweis eines Halo-Zeichens der A. axillaris negativ mit dem Auftreten von PVL assoziiert war.

Es konnte in vorhergehenden Arbeiten bereits gezeigt werden, dass nach Einführung sogenannter „fast-track“-Ambulanzen, mit Ultraschalldiagnostik unter anderem der Temporalarterien durch versierte Untersucher innerhalb eines Werktages, die Rate an PVL merklich gesenkt werden konnte (Diamantopoulos, Haugeberg, Lindland, & Myklebust, 2016) (Soriano et al., 2017).

Mit Hilfe einer auf klinischen Parametern (Abwesenheit von kranialen Symptomen, Vorliegen von B-Symptomatik, CHADS<sub>2</sub>-Score von 0) basierenden Risiko-Analyse könnten Patienten mit sehr geringem Risiko für okuläre ischämische Komplikationen identifiziert werden. Patienten mit einem derart geringen Risiko könnten gegebenenfalls ohne den Schutz einer empirischen Glukokortikoidtherapie der Diagnostik unterzogen werden. Patienten mit hohem Risiko (typische kraniale Symptome, CHADS<sub>2</sub>-Score  $\geq 2$ , Thrombozytose) hingegen könnten von einer intensiveren Therapie unter Einbezug eines Thrombozytenaggregationshemmers profitieren. Prospektive Management-Studien unter Einbezug eines solchen Risiko-Modells liegen bisher nicht vor, könnten aber zukünftig die Sicherheit eines solchermaßen optimierten diagnostischen Algorithmus belegen.

## 6 Zusammenfassung

Die RZA ist die häufigste systemische Vaskulitis der mittleren und großen Gefäße und tritt fast ausschließlich bei Patienten über 50 Jahren auf. Entsprechend ihrem Befallsmuster kann sich die RZA klinisch unterschiedlich präsentieren. Bei Befall der Aorta kann es zu Dissektionen oder Aneurysmen kommen. Die Arterien der oberen Extremität und in seltenen Fällen der unteren Extremität können ebenfalls betroffen sein. Eine Beteiligung der kranialen Gefäße (Äste der A. carotis externa wie etwa die A. temporalis superficialis, Sehnerv-versorgende Arterien) hat zur Prägung des mittlerweile obsoleten Ausdrucks „Arteriitis temporalis“ geführt. Auf Grund der schwerwiegenden Komplikationen mit Sehstörungen bis hin zum permanentem Visusverlust und Skalp-Nekrose ist sie besonders gefürchtet. Die etablierte Therapie bei symptomatischer RZA ist die systemische Steroidtherapie. Diese kann eine weitere Verschlechterung meistens verhindern, ein bereits eingetretener Schaden ist allerdings fast immer irreversibel. Da bei einem Großteil der Patienten die ischämischen kranialen Komplikationen die Erstmanifestation darstellen, bevor eine Therapie eingeleitet werden kann, wurden in den letzten Jahrzehnten Studien zur Identifikation möglicher Risikofaktoren und Prädiktoren für diese Komplikationen durchgeführt. Bisher wurden transiente Visusstörungen, Kiefer-Claudicatio, gering ausgeprägte systemische Manifestation, Abwesenheit von Fieber, fortgeschrittenes Alter und Thrombozytose als solche Risikofaktoren identifiziert.

Auf Basis einer prospektiv geführten Datenbank mit 152 Patienten mit gesicherter RZA führten wir eine in Bezug auf die Fragestellung retrospektive Analyse der Patientendaten durch. Es erfolgte die multivariate Analyse anhand logistischer Regressionsmodelle, um unabhängige Risikofaktoren für kraniale ischämische Komplikationen, insbesondere den irreversiblen Visusverlust, zu identifizieren. Hierbei lag der Fokus auf traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren und den Risiko-Scores CHADS<sub>2</sub> und CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, in denen diese teilweise zusammengefasst sind.

Anhand unserer Studie konnten wir zeigen, dass das Risiko für PVL mit dem Alter sowie einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil (CHADS<sub>2</sub>-Score, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score) ansteigt. Bei Patienten mit ausgeprägter B-Symptomatik und einer Beteiligung der A. axillaris treten hingegen deutlich seltener Komplikationen auf.

Der CHADS<sub>2</sub>-Score als etablierter Risikoscore für ischämische Ereignisse kann dabei helfen, Patienten mit einem hohen Risiko von Patienten mit einem niedrigeren Risiko zu unterscheiden. Dies könnte zukünftig auch dazu dienen, die Indikation zur systemischen Steroidtherapie mit ihren bekannten Nebenwirkungen klarer stellen zu können. Zum einen können so Hochrisiko-Patienten schneller und gezielter behandelt werden, um Komplikationen vorzubeugen,

zum anderen können Patienten mit einem geringen Risiko so vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen bewahrt werden.

Trotz der Einschränkung einer retrospektiven Studie mit limitierter Patientenzahl konnten wir bekannte (Abwesenheit systemischer Manifestationen, Thrombozytose) unabhängige Risikofaktoren bestätigen und neue (Fehlen einer Beteiligung der A. axillaris, CHADS<sub>2</sub>-Score  $\geq 1$ ) unabhängige Risikofaktoren für ischämische kraniale Komplikationen bei RZA identifizieren. Um den Stellenwert der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren bei der Genese der ischämischen Komplikationen der RZA und der Risikostratifizierung betroffener Patienten weitergehend zu evaluieren, sollten die identifizierten unabhängigen Prädiktoren an anderen Kohorten getestet werden und schließlich die Sicherheit eines Risiko-adaptierten diagnostischen Vorgehens in prospektiven Management-Studien getestet werden.

## 7 Literaturverzeichnis

- (1) Aiello, P. D., Trautmann, J. C., McPhee, T. J., Kunselman, A. R., & Hunder, G. G. Visual prognosis in giant cell arteritis. *Ophthalmology* 1993, 100(4), 550-555.
- (2) Ball, E. L., Walsh, S. R., Tang, T. Y., Gohil, R., & Clarke, J. M. Role of ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *Br J Surg* 2010, 97(12), 1765-1771.
- (3) Barrier, J., Potel, G., Renaut-Hovasse, H., Hanh, T. H., Peltier, P., Chamary, V., et al. The use of Doppler flow studies in the diagnosis of giant cell arteritis. Selection of temporal artery biopsy site is facilitated. *JAMA* 1982, 248(17), 2158-2159.
- (4) Bengtsson, B. A., & Malmvall, B. E. The epidemiology of giant cell arteritis including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. Incidences of different clinical presentations and eye complications. *Arthritis Rheum* 1981, 24(7), 899-904.
- (5) Besson, F. L., Parienti, J. J., Bienvenu, B., Prior, J. O., Costo, S., Bouvard, G., et al. Diagnostic performance of (1)(8)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011, 38(9), 1764-1772.
- (6) Biouesse, V., & Newman, N. J. Ischemic Optic Neuropathies. *N Engl J Med* 2015, 373(17), 1677.
- (7) Bley, T. A., Reinhard, M., Hauenstein, C., Markl, M., Warnatz, K., Hetzel, A., et al. Comparison of duplex sonography and high-resolution magnetic resonance imaging in the diagnosis of giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum* 2008, 58(8), 2574-2578.
- (8) Bley, T. A., Uhl, M., Carew, J., Markl, M., Schmidt, D., Peter, H. H., et al. Diagnostic value of high-resolution MR imaging in giant cell arteritis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007, 28(9), 1722-1727.
- (9) Blockmans, D., Coudyzer, W., Vanderschueren, S., Stroobants, S., Loeckx, D., Heye, S., et al. Relationship between fluorodeoxyglucose uptake in the large vessels and late aortic diameter in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47(8), 1179-1184.
- (10) Blockmans, D., Stroobants, S., Maes, A., & Mortelmans, L. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med* 2000, 108(3), 246-249.
- (11) Both, M., Aries, P. M., Muller-Hulsbeck, S., Jahnke, T., Schafer, P. J., Gross, W. L., et al. Balloon angioplasty of arteries of the upper extremities in patients with extracranial giant-cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2006, 65(9), 1124-1130.
- (12) Brack, A., Geisler, A., Martinez-Taboada, V. M., Younge, B. R., Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. Giant cell vasculitis is a T cell-dependent disease. *Mol Med* 1997, 3(8), 530-543.

- (13) Brack, A., Martinez-Taboada, V., Stanson, A., Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999, 42(2), 311-317.
- (14) Calamia, K. T., & Hunder, G. G. Giant cell arteritis (temporal arteritis) presenting as fever of undetermined origin. *Arthritis Rheum* 1981, 24(11), 1414-1418.
- (15) Camm, A. J., Lip, G. Y., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D., Hohnloser, S. H., et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012, 33(21), 2719-2747.
- (16) Cantini, F., Niccoli, L., Storri, L., Nannini, C., Olivieri, I., Padula, A., et al. Are polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis the same disease? *Semin Arthritis Rheum* 2004, 33(5), 294-301.
- (17) Chatelain, D., Duhaut, P., Schmidt, J., Loire, R., Bosshard, S., Guernou, M., et al. Pathological features of temporal arteries in patients with giant cell arteritis presenting with permanent visual loss. *Ann Rheum Dis* 2009, 68(1), 84-88.
- (18) Cid, M. C., Font, C., Oristrell, J., de la Sierra, A., Coll-Vinent, B., Lopez-Soto, A., et al. Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum* 1998, 41(1), 26-32.
- (19) Cornblath, W. T., & Eggenberger, E. R. Progressive visual loss from giant cell arteritis despite high-dose intravenous methylprednisolone. *Ophthalmology* 1997, 104(5), 854-858.
- (20) Coronel, L., Rodriguez-Pardo, J., Monjo, I., & de Miguel, E. Prevalence and significance of ischemic cerebrovascular events in giant cell arteritis. *Med Clin (Barc)* 2021, 157(2), 53-57.
- (21) Croft, A. P., Thompson, N., Duddy, M. J., Barton, C., Khattak, F., Mollan, S. P., et al. Cranial ultrasound for the diagnosis of giant cell arteritis. A retrospective cohort study. *J R Coll Physicians Edinb* 2015, 45(4), 268-272.
- (22) Crow, R. W., Katz, B. J., Warner, J. E., Alder, S. C., Zhang, K., Schulman, S., et al. Giant cell arteritis and mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009, 64(3), 365-369.
- (23) Czihal, M., Lottspeich, C., & Hoffmann, U. Ultrasound imaging in the diagnosis of large vessel vasculitis. *Vasa* 2017, 46(4), 241-253.
- (24) Czihal, M., Piller, A., Schroettle, A., Kuhlencordt, P., Bernau, C., Schulze-Koops, H., et al. Impact of cranial and axillary/subclavian artery involvement by color duplex sonography on response to treatment in giant cell arteritis. *J Vasc Surg* 2015, 61(5), 1285-1291.

- (25) Czihal, M., Tato, F., Forster, S., Rademacher, A., Schulze-Koops, H., & Hoffmann, U. Fever of unknown origin as initial manifestation of large vessel giant cell arteritis: diagnosis by colour-coded sonography and 18-FDG-PET. *Clin Exp Rheumatol* 2010, 28(4), 549-552.
- (26) Czihal, M., Tschaidse, J., Bernau, C., Lottspeich, C., Kohler, A., Dechant, C., et al. Ocular ischaemic complications in giant cell arteritis: CHADS2-score predicts risk of permanent visual impairment. *Clin Exp Rheumatol* 2019, 37 Suppl 117(2), 61-64.
- (27) Czihal, M., Zanker, S., Rademacher, A., Tato, F., Kuhlencordt, P. J., Schulze-Koops, H., et al. Sonographic and clinical pattern of extracranial and cranial giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol* 2012, 41(3), 231-236.
- (28) Dasgupta, B., Cimmino, M. A., Maradit-Kremers, H., Schmidt, W. A., Schirmer, M., Salvarani, C., et al. 2012 provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2012, 71(4), 484-492.
- (29) de Boysson, H., Liozon, E., Ly, K. H., Dumont, A., Delmas, C., Sultan, A., et al. Giant cell arteritis presenting as isolated inflammatory response and/or fever of unknown origin: a case-control study. *Clin Rheumatol* 2018, 37(12), 3405-3410.
- (30) De Miguel, E., Beltran, L. M., Monjo, I., Deodati, F., Schmidt, W. A., & Garcia-Puig, J. Atherosclerosis as a potential pitfall in the diagnosis of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2018, 57(2), 318-321.
- (31) Dejaco, C., Ramiro, S., Duftner, C., Besson, F. L., Bley, T. A., Blockmans, D., et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2018, 77(5), 636-643.
- (32) Diamantopoulos, A. P., Haugeberg, G., Lindland, A., & Myklebust, G. The fast-track ultrasound clinic for early diagnosis of giant cell arteritis significantly reduces permanent visual impairment: towards a more effective strategy to improve clinical outcome in giant cell arteritis? *Rheumatology (Oxford)* 2016, 55(1), 66-70.
- (33) Duhaut, P., Pinede, L., Bornet, H., Demolombe-Rague, S., Dumontet, C., Ninet, J., et al. Biopsy proven and biopsy negative temporal arteritis: differences in clinical spectrum at the onset of the disease. Groupe de Recherche sur l'Arterite a Cellules Geantes. *Ann Rheum Dis* 1999, 58(6), 335-341.
- (34) Duhaut, P., Pinede, L., Demolombe-Rague, S., Loire, R., Seydoux, D., Ninet, J., et al. Giant cell arteritis and cardiovascular risk factors: a multicenter, prospective case-control study. Groupe de Recherche sur l'Arterite a Cellules Geantes. *Arthritis Rheum* 1998, 41(11), 1960-1965.
- (35) Durling, B., Toren, A., Patel, V., Gilberg, S., Weis, E., & Jordan, D. Incidence of discordant temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell arteritis. *Can J Ophthalmol* 2014, 49(2), 157-161.

- (36) Elefante, E., Bond, M., Monti, S., Lepri, G., Cavallaro, E., Felicetti, M., et al. One year in review 2018: systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2018, 36 Suppl 111(2), 12-32.
- (37) Font, C., Cid, M. C., Coll-Vinent, B., Lopez-Soto, A., & Grau, J. M. Clinical features in patients with permanent visual loss due to biopsy-proven giant cell arteritis. *Br J Rheumatol* 1997, 36(2), 251-254.
- (38) Forster, S., Tato, F., Weiss, M., Czihal, M., Rominger, A., Bartenstein, P., et al. Patterns of extracranial involvement in newly diagnosed giant cell arteritis assessed by physical examination, colour coded duplex sonography and FDG-PET. *Vasa* 2011, 40(3), 219-227.
- (39) Freddo, T., Price, M., Kase, C., & Goldstein, M. P. Myocardial infarction and coronary artery involvement in giant cell arteritis. *Optom Vis Sci* 1999, 76(1), 14-18.
- (40) Gage, B. F., van Walraven, C., Pearce, L., Hart, R. G., Koudstaal, P. J., Boode, B. S., et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004, 110(16), 2287-2292.
- (41) Gage, B. F., Waterman, A. D., Shannon, W., Boechler, M., Rich, M. W., & Radford, M. J. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001, 285(22), 2864-2870.
- (42) Garcia-Martinez, A., Hernandez-Rodriguez, J., Arguis, P., Paredes, P., Segarra, M., Lozano, E., et al. Development of aortic aneurysm/dilatation during the followup of patients with giant cell arteritis: a cross-sectional screening of fifty-four prospectively followed patients. *Arthritis Rheum* 2008, 59(3), 422-430.
- (43) Gary, T., Belaj, K., Hafner, F., Hackl, G., Froehlich, H., Pilger, E., et al. A high CHA(2)DS(2)-VASc score is associated with a high risk for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *Atherosclerosis* 2012, 225(2), 517-520.
- (44) Germano, G., Muratore, F., Cimino, L., Lo Gullo, A., Possemato, N., Macchioni, P., et al. Is colour duplex sonography-guided temporal artery biopsy useful in the diagnosis of giant cell arteritis? A randomized study. *Rheumatology (Oxford)* 2015, 54(3), 400-404.
- (45) Gonzalez-Gay, M. A., Barros, S., Lopez-Diaz, M. J., Garcia-Porrúa, C., Sanchez-Andrade, A., & Llorca, J. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005, 84(5), 269-276.
- (46) Gonzalez-Gay, M. A., Blanco, R., Rodriguez-Valverde, V., Martinez-Taboada, V. M., Delgado-Rodriguez, M., Figueroa, M., et al. Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. *Arthritis Rheum* 1998, 41(8), 1497-1504.
- (47) Gonzalez-Gay, M. A., Garcia-Porrúa, C., Llorca, J., Gonzalez-Louzao, C., & Rodriguez-Ledo, P. Biopsy-negative giant cell arteritis: clinical spectrum and predictive factors for positive temporal artery biopsy. *Semin Arthritis Rheum* 2001, 30(4), 249-256.

- (48) Gonzalez-Gay, M. A., Garcia-Porrúa, C., Llorca, J., Hajeer, A. H., Branas, F., Dababneh, A., et al. Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000, 79(5), 283-292.
- (49) Gonzalez-Gay, M. A., Pineiro, A., Gomez-Gigirey, A., Garcia-Porrúa, C., Pego-Reigosa, R., Dierssen-Sotos, T., et al. Influence of traditional risk factors of atherosclerosis in the development of severe ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore)* 2004, 83(6), 342-347.
- (50) Grant, E. G., Benson, C. B., Moneta, G. L., Alexandrov, A. V., Baker, J. D., Bluth, E. I., et al. Carotid artery stenosis: grayscale and Doppler ultrasound diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference. *Ultrasound Q* 2003, 19(4), 190-198.
- (51) Gribbons, K. B., Ponte, C., Craven, A., Robson, J. C., Suppiah, R., Luqmani, R., et al. Diagnostic Assessment Strategies and Disease Subsets in Giant Cell Arteritis: Data From an International Observational Cohort. *Arthritis Rheumatol* 2020, 72(4), 667-676.
- (52) Grossman, C., Barshack, I., Koren-Morag, N., Ben-Zvi, I., & Bornstein, G. Risk factors for severe cranial ischaemic events in patients with giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017, 35 Suppl 103(1), 88-93.
- (53) Hauenstein, C., Reinhard, M., Geiger, J., Markl, M., Hetzel, A., Treszl, A., et al. Effects of early corticosteroid treatment on magnetic resonance imaging and ultrasonography findings in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012, 51(11), 1999-2003.
- (54) Hayreh, S. S., & Zimmerman, B. Management of giant cell arteritis. Our 27-year clinical study: new light on old controversies. *Ophthalmologica* 2003, 217(4), 239-259.
- (55) Hayreh, S. S., Zimmerman, B., & Kardon, R. H. Visual improvement with corticosteroid therapy in giant cell arteritis. Report of a large study and review of literature. *Acta Ophthalmol Scand* 2002, 80(4), 355-367.
- (56) Hellmich, B., Agueda, A., Monti, S., Buttgereit, F., de Boysson, H., Brouwer, E., et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2019.
- (57) Hernandez-Rodriguez, J., Segarra, M., Vilardell, C., Sanchez, M., Garcia-Martinez, A., Esteban, M. J., et al. Elevated production of interleukin-6 is associated with a lower incidence of disease-related ischemic events in patients with giant-cell arteritis: angiogenic activity of interleukin-6 as a potential protective mechanism. *Circulation* 2003, 107(19), 2428-2434.
- (58) Hocevar, A., Jese, R., Tomsic, M., & Rotar, Z. Risk factors for severe cranial ischaemic complications in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020, 59(10), 2953-2959.
- (59) Hocevar, A., Rotar, Z., Jese, R., Semrl, S. S., Pizem, J., Hawlina, M., et al. Do Early Diagnosis and Glucocorticoid Treatment Decrease the Risk of Permanent Visual Loss

and Early Relapses in Giant Cell Arteritis: A Prospective Longitudinal Study. *Medicine (Baltimore)* 2016, 95(14), e3210.

- (60) Hoffman, G. S., Cid, M. C., Rendt-Zagar, K. E., Merkel, P. A., Weyand, C. M., Stone, J. H., et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007, 146(9), 621-630.
- (61) Hornero, F., Martin, E., Paredes, F., Gil, O., Canovas, S., Garcia, R., et al. Stroke after coronary artery bypass grafting: preoperative predictive accuracies of CHADS2 and CHA2DS2VASc stroke risk stratification schemes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012, 144(6), 1428-1435.
- (62) Hunder, G. G., Bloch, D. A., Michel, B. A., Stevens, M. B., Arend, W. P., Calabrese, L. H., et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990, 33(8), 1122-1128.
- (63) Jennette, J. C., & Falk, R. J. Nosology of primary vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007, 19(1), 10-16.
- (64) Klein, R. G., Hunder, G. G., Stanson, A. W., & Sheps, S. G. Large artery involvement in giant cell (temporal) arteritis. *Ann Intern Med* 1975, 83(6), 806-812.
- (65) Kopsachilis, N., Pefkianaki, M., Marinescu, A., & Sivaprasad, S. Giant cell arteritis presenting as choroidal infarction. *Case Rep Ophthalmol Med* 2013, 2013, 597398.
- (66) Larson, T. S., Hall, S., Hepper, N. G., & Hunder, G. G. Respiratory tract symptoms as a clue to giant cell arteritis. *Ann Intern Med* 1984, 101(5), 594-597.
- (67) Le Hello, C., Levesque, H., Jeanton, M., Cailleux, N., Galateau, F., Peillon, C., et al. Lower limb giant cell arteritis and temporal arteritis: followup of 8 cases. *J Rheumatol* 2001, 28(6), 1407-1412.
- (68) Lee, M. S., Smith, S. D., Galor, A., & Hoffman, G. S. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2006, 54(10), 3306-3309.
- (69) 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), 422-431.
- (70) Liozon, E., Dalmay, F., Lalloue, F., Gondran, G., Bezanahary, H., Fauchais, A. L., et al. Risk Factors for Permanent Visual Loss in Biopsy-proven Giant Cell Arteritis: A Study of 339 Patients. *J Rheumatol* 2016, 43(7), 1393-1399.
- (71) Liozon, E., Herrmann, F., Ly, K., Robert, P. Y., Loustaud, V., Soria, P., et al. Risk factors for visual loss in giant cell (temporal) arteritis: a prospective study of 174 patients. *Am J Med* 2001, 111(3), 211-217.
- (72) Lip, G. Y., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D. A., & Crijns, H. J. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010, 137(2), 263-272.

- (73) Luqmani, R., Lee, E., Singh, S., Gillett, M., Schmidt, W. A., Bradburn, M., et al. The Role of Ultrasound Compared to Biopsy of Temporal Arteries in the Diagnosis and Treatment of Giant Cell Arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study. *Health Technol Assess* 2016, 20(90), 1-238.
- (74) Mahr, A. D., Jover, J. A., Spiera, R. F., Hernandez-Garcia, C., Fernandez-Gutierrez, B., Lavalley, M. P., et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007, 56(8), 2789-2797.
- (75) Maldini, C., Depinay-Dhellemmes, C., Tra, T. T., Chauveau, M., Allanore, Y., Gossec, L., et al. Limited value of temporal artery ultrasonography examinations for diagnosis of giant cell arteritis: analysis of 77 subjects. *J Rheumatol* 2010, 37(11), 2326-2330.
- (76) Martinez-Taboada, V. M., Rodriguez-Valverde, V., Carreno, L., Lopez-Longo, J., Figueroa, M., Belzunegui, J., et al. A double-blind placebo controlled trial of etanercept in patients with giant cell arteritis and corticosteroid side effects. *Ann Rheum Dis* 2008, 67(5), 625-630.
- (77) Martins, N., Polido-Pereira, J., Rodrigues, A. M., Soares, F., Batista, P., & Pereira da Silva, J. A. The use of the color Doppler ultrasonography in the diagnosis and monitoring of an atypical case of giant-cell arteritis. *Acta Reumatol Port* 2016, 41(2), 165-166.
- (78) Mazlumzadeh, M., Hunder, G. G., Easley, K. A., Calamia, K. T., Matteson, E. L., Griffing, W. L., et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum* 2006, 54(10), 3310-3318.
- (79) Miller, N. R. Anterior ischemic optic neuropathy: diagnosis and management. *Bull N Y Acad Med* 1980, 56(7), 643-654.
- (80) Mollan, S. P., Paemeleire, K., Versijpt, J., Luqmani, R., & Sinclair, A. J. European Headache Federation recommendations for neurologists managing giant cell arteritis. *J Headache Pain* 2020, 21(1), 28.
- (81) Morris, C. R., & 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* 1994, 154(10), 1158-1160.
- (82) Muratore, F., Boiardi, L., Cavazza, A., Aldigeri, R., Pipitone, N., Restuccia, G., et al. Correlations between histopathological findings and clinical manifestations in biopsy-proven giant cell arteritis. *J Autoimmun* 2016, 69, 94-101.
- (83) Muratore, F., Cavazza, A., Boiardi, L., Gullo, A. L., Pipitone, N., Germano, G., et al. Histopathological findings of patients with biopsy-negative giant cell arteritis compared to those without arteritis: A population based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015.

- (84) Neshet, G., Berkun, Y., Mates, M., Baras, M., Neshet, R., Rubinow, A., et al. Risk factors for cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Medicine (Baltimore)* 2004, 83(2), 114-122.
- (85) Neshet, G., Berkun, Y., Mates, M., Baras, M., Rubinow, A., & Sonnenblick, M. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2004, 50(4), 1332-1337.
- (86) Nordborg, E., Andersson, R., & Bengtsson, B. A. Giant cell arteritis. Epidemiology and treatment. *Drugs Aging* 1994, 4(2), 135-144.
- (87) Nuenninghoff, D. M., Hunder, G. G., Christianson, T. J., McClelland, R. L., & 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), 3522-3531.
- (88) Nuenninghoff, D. M., Warrington, K. J., & Matteson, E. L. Concomitant giant cell aortitis, thoracic aortic aneurysm, and aortic arch syndrome: occurrence in a patient and significance. *Arthritis Rheum* 2003, 49(6), 858-861.
- (89) O'Neill, L., & Molloy, E. S. The role of toll like receptors in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016.
- (90) Oh, L. J., Wong, E., Gill, A. J., McCluskey, P., & Smith, J. E. Value of temporal artery biopsy length in diagnosing giant cell arteritis. *ANZ J Surg* 2016.
- (91) Pego-Reigosa, R., Garcia-Porrúa, C., Pineiro, A., Dierssen, T., Llorca, J., & Gonzalez-Gay, M. A. Predictors of cerebrovascular accidents in giant cell arteritis in a defined population. *Clin Exp Rheumatol* 2004, 22(6 Suppl 36), S13-17.
- (92) Pfadenhauer, K., Esser, M., & 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), 2356-2360.
- (93) Pfadenhauer, K., & Rull, T. Ultrasonographic and FDG-PET imaging in active giant cell arteritis of the carotid arteries. *Vasa* 2005, 34(4), 269-271.
- (94) Pfadenhauer, K., & Weber, H. Giant cell arteritis of the occipital arteries--a prospective color coded duplex sonography study in 78 patients. *J Neurol* 2003a, 250(7), 844-849.
- (95) Pfadenhauer, K., & Weber, H. [Present state of ultrasonographic diagnosis of temporal arteritis. Results of a prospective study]. *Nervenarzt* 2003b, 74(8), 683-690.
- (96) Pipitone, N., Versari, A., & Salvarani, C. Role of imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47(4), 403-408.

- (97) Poller, D. N., van Wyk, Q., & Jeffrey, M. J. The importance of skip lesions in temporal arteritis. *J Clin Pathol* 2000, 53(2), 137-139.
- (98) Prieto-Pena, D., Remuzgo-Martinez, S., Ocejo-Vinyals, J. G., Atienza-Mateo, B., Munoz-Jimenez, A., Ortiz-Sanjuan, F., et al. Cranial and extracranial giant cell arteritis share similar HLA-DRB1 association. *Semin Arthritis Rheum* 2020, 50(5), 897-901.
- (99) Pryshchep, O., Ma-Krupa, W., Younge, B. R., Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. Vessel-specific Toll-like receptor profiles in human medium and large arteries. *Circulation* 2008, 118(12), 1276-1284.
- (100) Rao, J. K., Allen, N. B., & Pincus, T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med* 1998, 129(5), 345-352.
- (101) Restuccia, G., Boiardi, L., Cavazza, A., Catanoso, M., Macchioni, P., Muratore, F., et al. Long-term remission in biopsy proven giant cell arteritis: A retrospective cohort study. *J Autoimmun* 2017, 77, 39-44.
- (102) Rheume, M., Rebello, R., Pagnoux, C., Carette, S., Clements-Baker, M., Cohen-Hallaleh, V., et al. High-Resolution Magnetic Resonance Imaging of Scalp Arteries for the Diagnosis of Giant Cell Arteritis: Results of a Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2017, 69(1), 161-168.
- (103) Saleh, M., Turesson, C., Englund, M., Merkel, P. A., & Mohammad, A. J. Visual Complications in Patients with Biopsy-proven Giant Cell Arteritis: A Population-based Study. *J Rheumatol* 2016, 43(8), 1559-1565.
- (104) Salvarani, C., Cantini, F., & Hunder, G. G. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *Lancet* 2008, 372(9634), 234-245.
- (105) Salvarani, C., Cimino, L., Macchioni, P., Consonni, D., Cantini, F., Bajocchi, G., et al. Risk factors for visual loss in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2005, 53(2), 293-297.
- (106) Salvarani, C., Crowson, C. S., O'Fallon, W. M., Hunder, G. G., & Gabriel, S. E. Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a fifty-year period. *Arthritis Rheum* 2004, 51(2), 264-268.
- (107) Salvarani, C., Della Bella, C., Cimino, L., Macchioni, P., Formisano, D., Bajocchi, G., et al. Risk factors for severe cranial ischaemic events in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(3), 250-253.
- (108) Salvarani, C., & Hunder, G. G. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: frequency of occurrence in a population-based study. *Arthritis Rheum* 2001, 45(2), 140-145.

- (109) Salvarani, C., Macchioni, P., Zizzi, F., Mantovani, W., Rossi, F., Castri, C., et al. Epidemiologic and immunogenetic aspects of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in northern Italy. *Arthritis Rheum* 1991, 34(3), 351-356.
- (110) Sanchez-Alvarez, C., Hawkins, A. S., Koster, M. J., Lehman, V. T., Crowson, C. S., & Warrington, K. J. Clinical and Radiographic Features of Giant Cell Arteritis With Intracranial Involvement. *ACR Open Rheumatol* 2020, 2(8), 471-477.
- (111) Schmidt, D., & Ness, T. [Giant cell arteritis (arteriitis temporalis, arteriitis cranialis)]. *Ophthalmologie* 2006, 103(4), 293-295.
- (112) Schmidt, W. A., Kraft, H. E., Volker, L., Vorpahl, K., & Gromnica-Ihle, E. J. Colour Doppler sonography to diagnose temporal arteritis. *Lancet* 1995, 345(8953), 866.
- (113) Schmidt, W. A., Kraft, H. E., Vorpahl, K., Volker, L., & Gromnica-Ihle, E. J. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997, 337(19), 1336-1342.
- (114) Schmidt, W. A., Krause, A., Schicke, B., Kuchenbecker, J., & Gromnica-Ihle, E. Do temporal artery duplex ultrasound findings correlate with ophthalmic complications in giant cell arteritis? *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(4), 383-385.
- (115) Schmidt, W. A., Natusch, A., Moller, D. E., Vorpahl, K., & Gromnica-Ihle, E. Involvement of peripheral arteries in giant cell arteritis: a color Doppler sonography study. *Clin Exp Rheumatol* 2002, 20(3), 309-318.
- (116) Schmidt, W. A., Seifert, A., Gromnica-Ihle, E., Krause, A., & Natusch, A. Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47(1), 96-101.
- (117) Scola, C. J., Li, C., & 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.
- (118) Sene, T., Clavel, G., Villeneuve, D., Philibert, M., Mauget-Faysse, M., Lamirel, C., et al. [Delays in the management of ocular complications of giant cell arteritis: A retrospective monocentric study of 33 patients]. *Rev Med Interne* 2020, 41(10), 661-666.
- (119) Singh, A. G., Kermani, T. A., Crowson, C. S., Weyand, C. M., Matteson, E. L., & Warrington, K. J. Visual manifestations in giant cell arteritis: trend over 5 decades in a population-based cohort. *J Rheumatol* 2015, 42(2), 309-315.
- (120) Soriano, A., Muratore, F., Pipitone, N., Boiardi, L., Cimino, L., & Salvarani, C. Visual loss and other cranial ischaemic complications in giant cell arteritis. *Nat Rev Rheumatol* 2017, 13(8), 476-484.
- (121) Soury, P., Brisset, D., Saliou, C., Sraieb, T., Angel, F., Fiessinger, J. N., et al. [Arterial lesions of the upper limbs in Horton disease. Surgical revascularization by bilateral carotid-humeral bypass]. *Presse Med* 1997, 26(31), 1478-1480.

- (122) Stone, J. H., Tuckwell, K., Dimonaco, S., Klearman, M., Aringer, M., Blockmans, D., et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2017, 377(4), 317-328.
- (123) Tato, F., & Hoffmann, U. Clinical presentation and vascular imaging in giant cell arteritis of the femoropopliteal and tibioperoneal arteries. Analysis of four cases. *J Vasc Surg* 2006, 44(1), 176-182.
- (124) Tato, F., & Hoffmann, U. Giant cell arteritis: a systemic vascular disease. *Vasc Med* 2008, 13(2), 127-140.
- (125) Tomasson, G., Peloquin, C., Mohammad, A., Love, T. J., Zhang, Y., Choi, H. K., et al. Risk for cardiovascular disease early and late after a diagnosis of giant-cell arteritis: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014, 160(2), 73-80.
- (126) van der Geest, K. S. M., Borg, F., Kayani, A., Paap, D., Gondo, P., Schmidt, W., et al. Novel ultrasonographic Halo Score for giant cell arteritis: assessment of diagnostic accuracy and association with ocular ischaemia. *Ann Rheum Dis* 2020, 79(3), 393-399.
- (127) van der Geest, K. S. M., Sandovici, M., van Sleen, Y., Sanders, J. S., Bos, N. A., Abdulahad, W. H., et al. Review: What Is the Current Evidence for Disease Subsets in Giant Cell Arteritis? *Arthritis Rheumatol* 2018, 70(9), 1366-1376.
- (128) van der Geest, K. S. M., Wolfe, K., Borg, F., Sebastian, A., Kayani, A., Tomelleri, A., et al. Ultrasonographic Halo Score in giant cell arteritis: association with intimal hyperplasia and ischaemic sight loss. *Rheumatology (Oxford)* 2020.
- (129) Weyand, C. M., Fulbright, J. W., Hunder, G. G., Evans, J. M., & Goronzy, J. J. Treatment of giant cell arteritis: interleukin-6 as a biologic marker of disease activity. *Arthritis Rheum* 2000, 43(5), 1041-1048.
- (130) Weyand, C. M., & Goronzy, J. J. Arterial wall injury in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999, 42(5), 844-853.
- (131) Weyand, C. M., & Goronzy, J. J. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003, 349(2), 160-169.
- (132) Weyand, C. M., & Goronzy, J. J. Pathogenesis of medium- and large-vessel vasculitis. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2009, 68(2), 100-107.
- (133) Weyand, C. M., & Goronzy, J. J. [Pathogenesis of medium- and large-vessel vasculitis]. *Z Rheumatol* 2009, 68(2), 100-107.
- (134) Weyand, C. M., & Goronzy, J. J. Immune mechanisms in medium and large-vessel vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2013, 9(12), 731-740.
- (135) Weyand, C. M., & Goronzy, J. J. Clinical practice. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *N Engl J Med* 2014a, 371(1), 50-57.

- (136) Weyand, C. M., & Goronzy, J. J. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *N Engl J Med* 2014b, 371(17), 1653.
- (137) Weyand, C. M., Kaiser, M., Yang, H., Younge, B., & Goronzy, J. J. Therapeutic effects of acetylsalicylic acid in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002, 46(2), 457-466.
- (138) Weyand, C. M., Tetzlaff, N., Bjornsson, J., Brack, A., Younge, B., & Goronzy, J. J. Disease patterns and tissue cytokine profiles in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1997, 40(1), 19-26.
- (139) Wojczal, J., Kozera, G., Luchowski, P., & Neubauer-Geryk, J. Advantages in diagnosis of giant cell arteritis by ultrasound. *Postepy Dermatol Alergol* 2019, 36(1), 25-28.
- (140) Yates, M., MacGregor, A. J., Robson, J., Craven, A., Merkel, P. A., Luqmani, R. A., et al. The association of vascular risk factors with visual loss in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016.
- (141) Zhou, X., Cao, K., Kou, S., Qu, S., Li, H., Yu, Y., et al. Usefulness of CHADS2 score for prognostic stratification of patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol* 2017, 228, 906-911.

## 8 Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
AION	Anteriore ischämische Optikusneuropathie
ANCA	Anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Arteriitis temporalis
ATS	A. temporalis superficialis
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTA	Computertomographische Angiographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
FDS	Farbduplexsonographie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
G-RZA	Extrakranielle Riesenzellarteriitis
HLAB	Human Leukocyte Antigen B
HWS	Halswirbelsäule
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
K-RZA	Kranielle Riesenzellarteriitis
mg	Milligramm
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PET	Positronemissionstomographie
PION	Posteriore ischämische Optikusneuropathie
PMR	Polymyalgia rheumatica
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
PVL	Permanenter Visusverlust
RZA	Riesenzellarteriitis
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF - $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
ZAV	Zentralarterienverschluss
18-FDG	18-Fluorodesoxyglucose

## 9 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** Schwellung der ATS bei K-RZA
- Abbildung 2** Ausgedehnte Skalpnekrose bei kranialer RZA
- Abbildung 3** Typische Sonographiebefunde der ATS bei K-RZA
- Abbildung 4** Typischer Befund einer G-RZA des Aortenbogens in MRT und 18-FDG-PET
- Abbildung 5** Typischer histopathologischer Befund bei RZA
- Abbildung 6** Pathologisch veränderte Laborwerte im Gesamtkollektiv
- Abbildung 7** Sonographiebefunde im Gesamtkollektiv
- Abbildung 8** Kriterien der Diagnoseobjektivierung bei 152 Patienten mit RZA
- Abbildung 9** Funduskopische Befunde bei RZA
- Abbildung 10** Häufigkeit von permanentem Visusverlust (in %) in verschiedenen Altersgruppen (dargestellt nach Gruppengröße im Mosaik plot)
- Abbildung 11** Häufigkeit von permanentem Visusverlust (in %) in verschiedenen CHADS<sub>2</sub>- Risiko-Kategorien (dargestellt nach Gruppengröße im Mosaik plot)
- Abbildung 12** Forest plot der Odds ratios mit entsprechendem 95% Konfidenzintervall der verschiedenen Variablen des endgültigen Modells der logistischen Regressionsanalyse

## 10 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b>	ACR-Kriterien
<b>Tabelle 2</b>	CHADS <sub>2</sub> score
<b>Tabelle 3</b>	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc score
<b>Tabelle 4</b>	Klinische Kriterien mit Eingang in CHADS <sub>2</sub> -Score und CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score
<b>Tabelle 5</b>	Duplexsonographische Graduierung der Abgangsstenose nach Grant
<b>Tabelle 6</b>	Häufigkeit klinischer Symptome im Gesamtkollektiv
<b>Tabelle 7</b>	Häufigkeit kardiovaskulärer Komorbiditäten im Gesamtkollektiv
<b>Tabelle 8</b>	Verteilung der erreichten Punkte im CHADS <sub>2</sub> -Score im Gesamtkollektiv
<b>Tabelle 9</b>	Verteilung der erreichten Punkte im CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-Score im Gesamtkollektiv
<b>Tabelle 10</b>	Laborparameter im Gesamtkollektiv
<b>Tabelle 11</b>	Häufigkeit von Visusstörungen im Gesamtkollektiv
<b>Tabelle 12</b>	Univariater Vergleich von Patienten mit und ohne permanenten Visusverlust
<b>Tabelle 13</b>	Vergleich von Patienten mit und ohne permanenten Visusverlust bezüglich der Parameter Alter, CHADS <sub>2</sub> -score und CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-score

## 11 Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei allen herzlich bedanken, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. med. U. Hoffmann, Leiter der Sektion Angiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV danke ich für die Überlassung des Themas und der Möglichkeit zur Promotion in seiner Abteilung.

Bei Herrn PD Dr. med. M. Czihal bedanke ich mich für die exzellente Betreuung und die wertvollen Ratschläge.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und vor allem meinen Eltern, die mir meinen Weg ermöglicht und mich stets unterstützt haben.

## 12 Veröffentlichungen

Originalarbeit:

Czihal M, Tschaidse J, Bernau C, Lottspeich C, Köhler A, Dechant C, Schulze-Koops H, Hoffmann U, Mackert MJ, Thureau S. Ocular ischaemic complications in giant cell arteritis: CHADS<sub>2</sub>-score predicts risk of permanent visual impairment. *Clin Exp Rheumatol*. 2019, 37 Suppl 117(2):61-64.

## 13 Eidesstattliche Erklärung

Name, Vorname: Tschaidse, Janina

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Prädiktoren für kraniale ischämische Komplikationen bei Riesenzellarteriitis“ selbständig verfasst, mich außer der angegeben keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Beziehung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 30.05.2022

Janina Tschaidse