

**Aus der Rheumaklinik Berlin-Buch
der Immanuel-Krankenhaus GmbH
Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

Die Prognose der Riesenzellarteriitis großer Gefäße

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité -Universitätsmedizin Berlin

von

Anke Moll

aus Eberswalde

Gutachter: 1. PD Dr. med. Wolfgang Schmidt
2. Prof. Dr. med. Matthias Schneider
3. PD Dr. med. Marina Backhaus

Datum der Promotion: 29.01.2010

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	5
1.1. Die Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis ohne Vaskulitis der proximalen Armarterien)	6
1.2. Die Riesenzellarteriitis großer Gefäße	10
1.3. Aufgabenstellung	13
2. Methoden	14
2.1. Datenerfassung	14
2.2. Patienten	15
2.3. Duplexsonographische Untersuchungen	16
2.4. Statistik	17
3. Ergebnisse	20
3.1. Alter und Geschlecht der Patienten	20
3.2. Beobachtungszeitraum der Patienten	21
3.3. Todesfälle	21
3.4. Entwicklung pathologischer arterieller Wandveränderungen im Krankheitsverlauf	21
3.5. Komplikationen und Kortikosteroiddosen im Krankheitsverlauf	25
3.6. Relation der Befunde der Kohorten im Chi-Quadrat-Test	27
3.7. Statistische Adjustierung der Daten	31
3.8. Abbildungen	33

4. Diskussion	41
4.1. Bedeutung der Ergebnisse für die klinische Praxis	42
4.2. Entwicklung pathologischer arterieller Wandveränderungen der Riesenzellarteriitis großer Gefäße im Therapieverlauf	42
4.3. Kortikosteroidtherapie	44
4.4. Ophthalmologische Komplikationen	45
4.5. Arterielle Hypertonie	46
4.6. Diabetes mellitus	47
4.7. Periphere arterielle Verschlusskrankheit	47
4.8. Apoplex und Myokardinfarkt	48
4.9. Aortenaneurysmen	48
4.10. Maligne Erkrankungen	49
4.11. Osteoporose und osteoporotische Frakturen	49
4.12. Schwächen der Studie	50
5. Zusammenfassung	51
6. Literatur	53
7. Anhang	59
Abkürzungsverzeichnis	59
Eidesstattliche Erklärung	60
Danksagung	61
Lebenslauf	62

1. Einleitung

Bei Vaskulitiden handelt es sich um Krankheiten, die durch Entzündungen und Nekrosen von Blutgefäßen charakterisiert sind. Der Gefäßbefall variiert bezüglich ihrer Größe und Lokalisation (22).

Die Einteilung der primären Vaskulitiden erfolgt nach der Chapel-Hill Nomenklatur (32).

Vaskulitiden der kleinen Gefäße:

- Wegener'sche Granulomatose
- Mikroskopische Polyarteriitis
- Churg-Strauss-Syndrom
- Purpura Schönlein-Henoch
- Kryoglobulinämische Vaskulitis
- Leukozytoklastische Vaskulitis.

Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße:

- Panarteriitis nodosa
- Kawasaki Syndrom.

Vaskulitiden großer Gefäße:

- Arteriitis temporalis (Riesenzellarteriitis)
- Takayasu Arteriitis.

Hinzu kommt der Morbus Behçet und die primäre zerebrale Vaskulitis.

Sekundäre Vaskulitiden werden zurückgeführt auf Infektionen, Medikamente oder rheumatische Erkrankungen (64). Ein genetischer Einfluss bezüglich der Krankheitsanfälligkeit wird erörtert (22). Die Pathogenese ist noch nicht bis in das letzte Detail geklärt. Eine im Januar 2008 veröffentlichte Studie diskutiert den Stellenwert antiendothelialer Antikörper. Diese sollen durch folgende Mechanismen zur Entstehung einer Vaskulitis beitragen:

1. Aktivierung endothelialer Zellen
2. Direkte komplementvermittelte Zytotoxizität oder indirekte antikörpervermittelte Zytotoxizität
3. Induktion von Koagulation
4. Apoptoseinduktion durch Bindung an Phospholipide oder Hitzeschockprotein 60 (25).

Die Differenzierung zwischen den einzelnen Vaskulitiden stellt eine Herausforderung dar, da diese sich vielgestaltig klinisch manifestieren können. So kann die Wegener'sche Granulomatose auch große Arterien involvieren und damit eine Riesenzellarteriitis imitieren (13). Die genaue Kenntnis der klinischen Manifestationsmöglichkeiten ist damit hilfreich bei der spezifischen Diagnosestellung. Klinische Befunde, Laborbefunde, histologische Untersuchungen und bildgebende Verfahren liefern diesbezüglich die Grundlage (64,81). Neben der bisher bewährten Angiographie treten nun weniger invasive und strahlenbelastende Methoden zur Darstellung der Gefäßwand in den Vordergrund. MRT, MR-Angiographie, Sonographie, CT, CT-Angiographie und PET verbessern die differentialdiagnostischen Möglichkeiten. So wird zur Feststellung einer zerebralen Vaskulitis die sehr sensitive, aber nicht spezifische Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet (67). Pulmonale Läsionen sind durch die Computertomographie besser detektierbar. Die Angiographie dient der Ermittlung einer Vaskulitis mittelgroßer und großer Arterien. Inflammatorische Gefäßveränderungen bei der Riesenzellarteriitis und der Takayasu-Arteriitis können durch Duplexsonographie sichtbar gemacht werden. Die Positronen-Emissions-Tomographie macht die Entzündungsaktivität großer Arterien evaluierbar (60).

1.1. Die Riesenzellarteriitis

Die Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis) befällt in erster Linie mittelgroße und große Gefäße (9,14,15,19,20,21,32,41,42,44,45,50,53,54,83,84). Sie ist eine systemisch-immunvermittelt granulomatöse Vaskulitis (14,19).

Fast ausschließlich sind Frauen ab dem 50. Lebensjahr betroffen (50). Eine seltene Ausnahme ist die Kimura-Krankheit. Sie manifestiert sich als juvenile Arteriitis temporalis mit eosinophiler und lymphozytärer Infiltration (77). Eine hohe Inzidenz der Erkrankung zeigt sich bei Menschen skandinavischer Abstammung (50).

Folgende klinische Manifestationen treten bei der Riesenzellarteriitis auf:

- Temporal lokalisierter Kopfschmerz
- Lokaler Berührungsschmerz

- Derb geschwollene Temporalarterien, häufig mit vermindert tastbarem Puls
- Kauschmerz durch mandibuläre Ischämie (62)
- Gewichtsverlust (84)
- Allgemeines Krankheitsgefühl
- Schulter-und/oder Beckengürtelschmerz (Polymyalgia rheumatica)
- Fieber, subfebrile Temperaturen und Nachtschweiß (45)
- Anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION) (52,53), meist mit irreversiblen Visusverlust durch Verschluss der Arteria ciliaris posterior (8,44,52,53)
- Amaurosis fugax
- Ischämie der Choroidea
- Augenmuskelparesen (53) mit Doppelbildern (62), meistens Abducensparese
- Audiovestibuläre Symptome-Beeinträchtigung von Hörvermögen und Gleichgewicht (2,45)
- Koronararterienbefall mit konsekutivem Myokardinfarkt (19)
- Aneurysmen und Dissektionen der Aorta im späteren Verlauf der Erkrankung (10,48,51).

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und C-reaktives Protein (CRP) sind deutlich erhöht, ebenso andere Parameter (z.B. Thrombozyten, Gammaglobuline), die auf eine Entzündung hinweisen. Spezifische Laborparameter für die Entstehung einer Riesenzellarteriitis entstehen nicht.

In Europa und in den USA ist die Riesenzellarteriitis die häufigste Ursache für Fieber unklarer Genese (71).

Die Riesenzellarteriitis ohne Armvaskulitis befällt extrakranielle Gefäßäste und schont fast immer die intrakraniellen Gefäße (14). Am häufigsten tritt sie in der Arteria temporalis auf, jedoch auch in der Arteria occipitalis und in der Arteria facialis (64). Aufgrund der Variabilität der Symptome ist die Diagnosestellung oft schwierig. Nur 74% der Patienten haben Kopfschmerzen und 64% eine schmerzempfindliche Temporalarterie mit reduziertem Puls (62).

Die transmurale Arterienwandentzündung verursacht bei der Riesenzellarteriitis Gefäßstenosen oder einen luminalen Gefäßverschluss durch Intimahyperplasie mit

konsekutiven Ischämiesymptomen (14,80,81,82). Der histologische Befund der Riesenzellarteriitis ist durch drei Merkmale gekennzeichnet, wobei eines zur Diagnosestellung ausreicht (29):

- Nachweis von Riesenzellen
- Vorkommen von mononukleären Zellinfiltraten
- Granulomatöse Entzündung.

Der Goldstandard für die Diagnosestellung der Temporalarteriitis entsprach lange Zeit der histologischen Aufarbeitung von Biopsieproben der Arteria temporalis. Diese liefert aber nur in 80-90% der Fälle einen positiven Befund bei diagnostizierter Riesenzellarteriitis (Diagnosestellung aufgrund klinischer Befunde, Ansprechen auf Glukokortikoidtherapie und Beobachtung des Krankheitsverlaufs). Der wichtigste Grund für falsch negative Temporalarterien-Histologiebefunde ist die Biopsie aus einem nicht betroffenen Segment. Im Gegensatz zur Histologie kann die Arteria temporalis durch Sonographie in ihrer gesamten Länge dargestellt werden (64).

Die Sonographie detektiert eine echoarme, ödematöse Wandschwellung bei akuter Arteriitis temporalis ohne Vaskulitis der proximalen Arterien, die 2-3 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Glukokortikoiden nicht mehr zu verzeichnen ist. Stenosen und Gefäßverschlüsse sind weitere häufige sonographische Befunde bei akuter Arteriitis temporalis (59). Die Sensitivität der Duplexsonographie beträgt im Hinblick auf die klinische Diagnose 87% und die Spezifität 96% (33). Für eine gute sonographische Beurteilung sollte ein Linearschallkopf mit einer Grauskalenfrequenz von etwa 10-15 MHz und einer Farbfrequenz von 8 -10 MHz verwendet werden. Die Impulswiederholungsfrequenz wird mit etwa 2,5 KHz gewählt (68).

Die MRT der Arteria temporalis und der Arteria occipitalis liefert vielversprechende Ergebnisse (5). MRT-Scanner mit 1,5-3 Tesla sind grundlegend für eine gute Bildqualität (64). Sensitivität und Spezifität der MRT sind vergleichbar mit der Sonographie der Arteria temporalis (6,64). Über eine PET können Arterien dargestellt werden, die in ihrem Durchmesser größer als 4 mm sind (80). Da der Durchmesser der oberflächlichen Äste der Arteria temporalis durchschnittlich 0,7 mm beträgt, ist die Arteria temporalis durch PET nicht evaluierbar (61). Die Single-Photonen-Emissions-

Computertomographie (SPECT) zeigt positive Befunde bei Patienten mit Arteriitis temporalis ohne Vaskulitis der proximalen Arterien (58).

Die Ätiologie der Riesenzellarteriitis ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Einige Studien weisen darauf hin, dass die Entzündungsaktivität durch CD4-T-Zellen in der Arterienwand vaskulitischer Gefäße gesteuert wird (41,76,80,82,83). Diese produzieren Interferon Gamma (76,81,82,83). Die dreischichtige arterielle Wand besteht von innen nach außen aus der Intima (Endothel), der Media (Muskelzellschicht) und der Adventitia (Bindegewebsschicht). An der Intima-Media-Grenze der Arterienwand befinden sich dendritische Zellen (83). Diese sind zu 95% Toll-like-Rezeptor positiv (76). Durch Bindung von TLR-Liganden an diese Rezeptoren kommt es zu folgenden Ereignissen:

- T-Zell-Aktivierung
- T-Zell-Rekrutierung
- Aktivierung dendritischer Zellen
- Retention von T-Zellen in der Arterienwand (41,83).

TLR-2 und-4-Liganden initiieren eine Differenzierung der dendritischen Zellen zu zytokinproduzierenden Effektorzellen mit hoher Expression von CD83 und CD86, ebenso erfolgt eine Interleukin 18-Freisetzung durch die T-Zellen. Vollständig ausgereifte T-Zellen erhalten antigenpräsentierende Funktionen (83). Die Hauptschäden der Media der Gefäße entstehen durch oxidativen Stress und führen zu einer Muskelzell-Apoptose und Nitrierung von Endothelzellen. Makrophagen in der Arterienwand bilden Wachstumsfaktoren, die eine Intimahyperplasie bedingen und zu einem konsekutiven luminalen Gefäßverschluss führen können (82). Einige Studien diskutieren auch die Beteiligung von Mikroorganismen bei der vaskulitischen Genese (23). Proteine mikrobiologischer DNA-Analysen humaner vaskulitischer Gefäße wurden in vitro von IgG-Antikörpern, die aus dem Serum von Patienten mit Riesenzellarteriitis stammen, entsprechend wiedererkannt (82). Eine weitere Annahme bezüglich erregerbedingter Vaskulitogenese taucht in einer früheren Studie auf. Darin wird die anhaltende Virusreplikation des Gamma-Herpesvirus 68 in der Arterienwand von Mäusen als ursächlich für die Inflammation gesehen. Durch eine antivirale Therapie konnte die Überlebensrate der Mäuse erhöht werden (17).

In den letzten 50 Jahren wurden hauptsächlich Kortikosteroide zur Behandlung der Riesenzellarteriitis verwendet (36,81). Die Kortikosteroidgabe sollte sofort bei Verdacht auf eine Riesenzellarteriitis erfolgen und in den nächsten fünf Tagen eine Diagnosebestätigung per Sonographie, MRT und/oder Histopathologie nach sich ziehen (66). Die erhebliche Relevanz einer frühzeitigen Behandlung bezüglich der Erblindungsprävention wird in mehreren Studien bestätigt (9,28,71).

Die primäre Prednisolondosis beträgt 40-70 mg pro Tag und wird wöchentlich, abhängig von den Symptomen, schrittweise um 5-10 mg auf 20 mg täglich reduziert, dann weiter um 2,5 mg auf 10 mg pro Tag und folgend CRP- und BSG-abhängig (höhere Entzündungswerte erfordern höhere Glukokortikoiddosen zu deren Supprimierung) um 1 mg pro Monat. Ophthalmologische Komplikationen erfordern eine intravenöse Applikation von 250 mg-1000 mg Methylprednisolon über drei Tage (65,66). Bei mehr als 60% der Patienten treten Nebenwirkungen durch die Kortikosteroidtherapie auf (36). Die Entwicklung eines Diabetes mellitus, eines arteriellen Hypertonus und eines erhöhten Augeninnendrucks sind Risiken dieser Medikation. Aufgrund dieser Tatsache gelten unter der Therapie folgende Parameter als kontrollbedürftig: Blutzucker, Blutdruck und Augeninnendruck (66). Eine Osteoporoseprophylaxe ist ebenfalls notwendig, da die Entstehung einer Osteoporose durch Kortikoide verursacht werden kann (16,66). Die begleitende Verabreichung von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (100 mg pro Tag) reduziert bereits erwähnte vaskulitisch bedingte ophthalmologische Komplikationen (66). Methotrexat scheint einen kortikosteroidsparenden Effekt bei Riesenzellarteriitis aufzuweisen und wird bei den Patienten empfohlen, die längerfristig 10 mg Prednisolon oder mehr benötigen.

1.2. Die Riesenzellarteriitis großer Gefäße (RZA-GG)

Die RZA-GG ist eine spezielle Form der Riesenzellarteriitis, die bevorzugt die Arteria sub-clavia, Arteria axillaris und die proximale Arteria brachialis befällt (11,64,68,69). Frühere Beobachtungen konzentrierten sich auf die Beschreibung von Fällen, bei denen die proximalen Arterien betroffen waren (11,69). Wenngleich auch seltener Arterien der unteren Extremität betroffen sein können, insbesondere die Arteria femoralis und

poplitea (74). Patienten mit einer RZA-GG unterscheiden sich in verschiedener Hinsicht von denen mit einer klassischen Riesenzelleriitis, also der Arteriitis temporalis ohne Vaskulitis der proximalen Arterien (69). Erstere sind mit durchschnittlich 66 Jahren, im Vergleich zu den folgend erwähnten mit durchschnittlich 72 Jahren, jünger (11,69). Eine mit 86% signifikant größere Anzahl der Patienten mit RZA-GG ist weiblichen Geschlechtes, verglichen mit einem 65%igen Anteil von Frauen unter den an klassischer Riesenzelleriitis leidenden Patienten. Auch in der Häufigkeit, der mit den Erkrankungen assoziierten Symptome, unterscheiden sich beide Erkrankungen. Bei den Patienten mit einer RZA-GG treten in 38% Kopfschmerzen, 24% Kauschmerzen und 4% eine AION auf. Hingegen zeigen sich bei Patienten mit klassischer Arteriitis temporalis in 75% der Fälle Kopfschmerzen, 48% Kauschmerzen und 19% haben eine AION. Die mediane Zeit bis zur Diagnosestellung beträgt bei der RZA-GG 31 Wochen und bei der klassischen Arteriitis temporalis 8 Wochen. Das Ausmaß der BSG-Erhöhung und die Häufigkeit des Vorkommens einer PMR sind bei beiden Erkrankungen gleich (69). Histopathologie, Laborbefunde und Sonographie der Temporalarterien sind ähnlich spezifisch (41). Bei etwa 60% lässt sich sonographisch oder histologisch eine Vaskulitis der Temporalarterien nachweisen (11,69).

Bei Patienten, bei denen eine RZA-GG diagnostiziert wurde, führte folgende Symptomatik bzw. Diagnose zur Untersuchung der proximalen Arterien und dadurch zur Diagnose einer RZA-GG:

- Arteriitis temporalis
- Polymyalgia rheumatica
- Armclaudicatio
- Fieber unklarer Genese
- Apoplektischer Insult (69).

Es erscheint deshalb sinnvoll, die Sonographie der proximalen Arterien bei Patienten mit AT, PMR, Armclaudicatio und Fieber unklarer Genese durchzuführen.

Die klinische Untersuchung von Patienten mit Verdacht auf Riesenzelleriitis sollte neben der Palpation der Arteria temporalis auch die Radialispuls-Palpation, Auskultation der Arteria subclavia und axillaris einschließen (62).

Die Beurteilung der RZA-GG kann durch Sonographie, Angiographie, MR-Angiographie, CT, CT-Angiographie und PET erfolgen. Sonographie, MRT und CT erheben den Befund einer homogenen Wandschwellung. Sonographisch ist unter anderem die Darstellung der Arteria axillaris, Arteria brachialis, Arteria carotis und der Arteria subclavia möglich. MRT und CT liefern zusätzlich eine gute Bildqualität zur Bewertung der thorakalen Aorta (64). Mittels PET lässt sich eine vermehrte Aufnahme von Fluor-Deoxyglukose (FDG) in der Gefäßwand der Aorta, Arteria brachiocephalica, Arteria subclavia und der Arteria axillaris bei 56-83% der Patienten mit akuter Riesenzellerteriitis feststellen. Die Aufnahme verminderte sich innerhalb von Monaten nach Beginn einer Kortikosteroidtherapie (8). Die FDG-PET ist besser als die Gallium-PET geeignet, um bei Fieber unklarer Genese eine Riesenzellerteriitis nachzuweisen (7).

Im Gegensatz zur RZA-GG tritt die Takayasu Arteriitis vorwiegend bei jungen Frauen auf (24,40,43). Der Krankheitsbeginn ist fast immer bis zum 40. Lebensjahr. Hingegen sind Patienten mit RZA-GG ab dem 50. Lebensjahr betroffen. Es handelt sich vorwiegend um Frauen (28). Im Gegensatz zu früheren Berichten aus Ostasien über die Takayasu-Arteriitis, gibt es zunehmend auch Berichte über europäische Patienten (24,75). Die Krankheit verläuft chronisch-rezidivierend und führt oft zur Erwerbsunfähigkeit (43). Bei der Takayasu-Arteriitis ist die Arteria subclavia mit 93% am häufigsten befallen, gefolgt von der Aorta mit 65% und der Arteria carotis communis mit 58% (34,75). Oft werden die Nierenarterien, die Mesenterialarterien, seltener die Pulmonalarterien und andere Arterien befallen (64). Die Takayasu-Arteriitis manifestiert sich ähnlich wie die Riesenzellerteriitis häufig zunächst durch Schwäche, Fieber, Anämie und Appetitsverlust. Durch Vaskulitis kommt es im Verlauf sehr häufig zu Okklusions-oder Stenosesymptomen (34,47). Die Ermittlung von Arterienwandverbreiterungen, Blutdruckdifferenzen und einer Pulsreduktion ist bedeutsam für die klinische Diagnostik (62). Die Erkrankung macht sich durch vielgestaltige Symptome bemerkbar.

Ischämisch bedingt treten auf: Schmerzen und Pulslosigkeit der oberen Extremität, Kopfschmerz, zerebrale und retinale Ischämiezeichen (Apoplex, neurologische Komplikationen, Sehstörungen) (18). Wie bei der RZA-GG können Arterienstenosen der

armversorgenden Gefäße (Bsp.: Arteria subclavia) zu Blutdruckdifferenzen zwischen beiden Armen führen (24). Der von der Stenose betroffene Arm zeigt poststenotisch niedrigere Blutdruckwerte als der nicht oder weniger arteriell stenosierte Arm. Das verdeutlicht die Wichtigkeit einer bilateralen Blutdruckmessung bei der Diagnosestellung. Die Takayasu-Arteriitis hat im Vergleich zur RZA-GG ein anderes Befallsmuster. Bei der zuerst genannten ist vorwiegend die Arteria subclavia/carotis betroffen und bei der folgend erwähnten die Arteria axillaris. Zerebrovaskuläre Ereignisse treten in erster Linie durch Gefäßverschlüsse auf (72,73,79). Diese äußern sich als zerebrale Ischämie im Sinne eines apoplektischen Insults (79).

Kardiovaskuläre Komplikationen der Takayasu Arteriitis sind aneurysmatische Dilatationen der Aortenwurzel und/oder Koronararterienstenosen (31). Revaskularierungsversuche mittels Angioplastie und Stent sind oftmals notwendig, auch wenn es zu Restenosierungen kommen kann (57). Eine zusätzliche Arteriosklerose hat einen ungünstigen Einfluss auf die Krankheitsentwicklung (40,57). Koronare Bypässe dienen einer Verbesserung der Herzperfusion (40). Eine niedrige Mortalitätsrate und gute Langzeitergebnisse bei der Aorteninsuffizienzbehandlung werden durch einen Aortenbogenwurzelersatz erzielt (1).

Die Takayasu-Arteriitis weist eine lymphozytäre Infiltration (T-Zellen, B-Zellen und dendritische Zellen) in der Wand vaskulitischer Gefäße auf (30). Da auch Riesenzellen und Granulome auftreten können, unterscheidet sie sich nicht wesentlich von der Histologie der Riesenzellarteriitis.

1.3. Aufgabenstellung

Die Arteriitis temporalis (Riesenzellarteriitis) ist ein vielfach beschriebenes Krankheitsbild, dessen Krankheitsverlauf hinreichend bekannt ist. Die RZA-GG, also die Vaskulitis der proximalen Arterien, ist eine Sonderform, die bisher wenig beachtet wurde. Der Krankheitsverlauf der RZA-GG mit ihren Komplikationen ist bisher noch unklar und wird in dieser Arbeit untersucht.

Eine vergangene Dissertation, deren Ergebnisse kürzlich publiziert wurden (69), beschrieb das Krankheitsbild an 53 Patienten, bei denen diese Erkrankung in der Rheumaklinik Berlin-Buch in den Jahren 1997-2006 neu diagnostiziert worden war. Als Vergleichsgruppe dienten 123 neu diagnostizierte Patienten mit Arteriitis temporalis ohne Armvaskulitis der proximalen Armarterien.

Aufgabe dieser Untersuchung ist es nun, den Krankheitsverlauf dieser 53 Patienten mit RZA-GG zu analysieren.

Der Krankheitsverlauf der klassischen Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis) ist hinreichend bekannt. Unklar ist jedoch die Prognose der RZA-GG. Ist sie gleich oder unterscheidet sie sich von der Riesenzellarteriitis ohne Armarterienvaskulitis? Wie entwickeln sich Komplikationen wie Sehstörungen, arterielle Hypertension, Diabetes mellitus, peripher arterielle Verschlusskrankheit, Apoplex, Myokardinfarkt, Aortenaneurysmen, maligne Erkrankungen, Osteoporose und osteoporotische Frakturen unter der Therapie? Unterscheiden sich die Vaskulitiden hinsichtlich der Dauer oder Dosis der Glukokortikoidtherapie?

Mit Hilfe der Duplexsonographie werden bei Patienten mit RZA-GG arterielle Wandveränderungen im Krankheitsverlauf dokumentiert. Verbessern oder verschlechtern sich arterielle Stenosen oder Wandschwellungen, persistieren sie oder bilden sie sich zurück? Kommt es im Verlauf zur Ausbildung von Gefäßverschlüssen?

2. Methoden

2.1. Datenerfassung

Es wurden 53 Patienten mit einer Riesenzellarteriitis großer Gefäße und 53 Patienten mit Arteriitis temporalis ohne Armvaskulitis, die in der Rheumaklinik Berlin-Buch diagnostiziert worden waren, über ihre Krankenakten identifiziert. Zur Erfassung

quantitativer und qualitativer Merkmale wurde ein Fragenkatalog entworfen, nach dem die Patienten entweder persönlich befragt wurden oder der die Kriterien für das Aktenstudium festlegte. Wenn Verlaufsdaten fehlten, wurden Telefonate mit den Patienten oder ihren Hausärzten geführt. 40 Patienten mit Riesenzellarteriitis großer Gefäße und 20 Patienten mit Arteriitis temporalis ohne Armvaskulitis unterzogen sich im Verlauf einer Duplex-Sonographie der proximalen Arterien. Die Erst- und Folgeuntersuchungen wurden von PD Dr. med. W. Schmidt durchgeführt. Die Doktorandin, Anke Moll, nahm selbst unter Anleitung sonographische Untersuchungen vor. Die gewonnenen Krankheitsverlaufsdaten wurden in einer Excel-Tabelle festgehalten und nach deren Vervollständigung ausgewertet.

2.2. Patienten

In dieser Studie wurden 53 Patienten mit RZA-GG bezüglich ihres Krankheitsverlaufs mit 53 Patienten verglichen, bei denen eine Riesenzellarteriitis ohne Vaskulitis der proximalen Arterien diagnostiziert worden war. Die Kontrollgruppe der Arteriitis temporalis Patienten ohne Vaskulitis der proximalen Arterien wurde aus einer Gruppe von ursprünglich 123 Patienten ausgewählt. Durchschnittliches Alter, Geschlechterverteilung und Zeit zwischen Auftreten von Frühsymptomen und Diagnosestellung waren in der ursprünglichen Gruppe und der ausgewählten Gruppe identisch. Das Alter der untersuchten Patienten betrug im Mittel 66 Jahre in der Patientengruppe mit RZA-GG und 72 Jahre in der Kontrollgruppe. Unter den Patienten mit RZA-GG waren 83% weiblichen und 17% männlichen Geschlechts. In der Kontrollgruppe betrug der Anteil weiblicher Patienten 64% und der der männlichen 36%.

Im Zeitraum zwischen August und Oktober 2007 wurden in Form einer retrospektiven Studie anamnestische Daten in einem vorher festgelegten Protokoll erhoben, die prozentual die Häufigkeit klinischer Manifestationen wie die der AION, der Amaurosis fugax, der arteriellen Hypertension, des Diabetes mellitus, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, des Apoplex, des Myokardinfarktes, der Aortenaneurysmen, der malignen Erkrankungen, der Osteoporose und der osteoporotischen Frakturen, die unter der Therapie entstanden, dokumentieren. Außerdem wurde die durchschnittliche

Kortikoidtherapiedauer in Monaten, die Kortikosteroiddosis in mg pro Tag und die prozentuale Häufigkeit der Patienten, die keine Kortikosteroide mehr erhalten, aufgelistet.

Wenn Verlaufsdaten zu Patienten fehlten, wurden diese entweder persönlich (4 Patienten mit RZA-GG und 8 Kontrollpatienten mit Riesenzellarteriitis) oder deren Hausärzte (9 Patienten mit RZA-GG und 12 Kontrollpatienten mit Riesenzellarteriitis) telefonisch abgefragt.

2.3. Duplexsonographische Untersuchungen

Von den 53 Patienten mit RZA-GG wurden bei 40 per Duplexsonographie Verlaufsdaten zur arteriellen Wandbeschaffenheit der proximalen Armarterien erhoben. Dazu wurde ein Ultraschallgerät der Firma Esaote Technos MPX genutzt. Für die Untersuchung der Temporalarterien wurde ein Linearschallkopf mit 8-14 MHz und für die proximalen Armarterien ein Linearschallkopf mit 5-13 MHz verwendet. Ein weiteres Ultraschallgerät der Firma Esaote MyLab 70 stand mit einem Linearschallkopf mit 6-18 MHz für die Evaluation der Temporalarterien und proximalen Armarterien zur Verfügung. Die verwendete Farbdopplerfrequenz betrug bei beiden Geräten 10 MHz für die Temporalarterien und 6 MHz für die proximalen Armarterien. Die Impulswiederholungsfrequenz wurde auf 2,5 KHz eingestellt. Sowohl die sonographische Erstuntersuchung als auch die Folgeuntersuchungen wurden von Privatdozent Dr. med. W. A. Schmidt durchgeführt. Die Doktorandin, Anke Moll, führte selbst unter Anleitung sonographische Untersuchungen durch. Eine vaskulitische Wandschwellung wurde definiert als pathologische, homogene Wandverdickung > 1,5 mm (31). Eine Arterie wurde als stenotisch definiert, wenn das arterielle Lumen gegenüber dem Ursprungszustand mehr als 50% verengt war. In diesem Fall zeigten sich in der Dopplersonographie Turbulenzen in der Blutströmung und zunehmende systolische und diastolische Blutflussgeschwindigkeiten.

Arterielle Gefäße wurden als verschlossen beurteilt, wenn es sonographisch nicht möglich war, eine farbliche Darstellung des Arterienlumens zu erreichen und sich ein Bild niedriger oder mittlerer Echogenität der Gefäßwand präsentierte.

Die sonographische Verlaufsuntersuchung fand nach unterschiedlichen Wochen statt. Außerdem wurden 20 Kontrollpatienten mit Arteriitis temporalis ohne Armvaskulitis sonographisch untersucht mit der Frage, ob sich im Verlauf eine Armvaskulitis entwickelt hat. Die Untersuchung erfolgte unterschiedlich nach Monaten.

2.4. Statistik

Als primäre Outcomeparameter wurden festgelegt: Augenkomplikationen (Amaurosis fugax und AION). Sekundäre Outcomeparameter waren arterieller Hypertonus, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Apoplex, Myokardinfarkt, Aortenaneurysmen, maligne Erkrankungen, Osteoporose, osteoporotische Frakturen, Dosis und Dauer der Glukokortikoidtherapie.

Die statistische Auswertung des Untersuchungsmaterials erfolgte mit dem Programmsystem SPSS Version 14.0. Die Patientendaten (Untersuchungsdaten) wurden EDV-gerecht verschlüsselt, erfasst und an einem PC bearbeitet und ausgewertet.

Zur Beschreibung der Verteilung von quantitativen Merkmalen wurden statistische Maßzahlen berechnet:

- der arithmetische Mittelwert und der Median als Lagemaße
- die Standardabweichung und die Quartile zur Charakterisierung der Streuung
- sowie Minimal- und Maximalwert, die i.a. sehr ausreißerempfindlich sind
- Konfidenzintervalle für die Mittelwerte

Bei den Vergleichen von Gruppen mit unterschiedlicher Fallzahl n wurden relative Häufigkeiten benutzt.

Die qualitativen Merkmale wurden mit der Kontingenztafelmethode und dem parameterfreien χ^2 -Test ausgewertet. Die Nullhypothese H_0 geht von der gleichen Verteilung der Merkmalswerte eines Merkmals in den einzelnen Gruppen aus. Ist der aus den Daten errechnete χ^2 -Wert des Tests zu groß und folglich die zugehörige Überschreitungswahrscheinlichkeit p dieses errechneten χ^2 -Wertes zu klein, so muss die Nullhypothese abgelehnt werden, es bestehen signifikante Unterschiede in den Häufigkeitsverteilungen zwischen den Gruppen. Dabei gehen wir, wie in der Medizin allgemein üblich, von einer Irrtumswahrscheinlichkeit α von 5% ($\alpha=0,05$) aus. Diese Bewertung mit dem χ^2 -Test ist nur sinnvoll, wenn die erwarteten Häufigkeiten der Zellen >5 sind (Voraussetzung für die Durchführung des χ^2 -Test, der ein so genannter asymptotischer Test ist und damit eine nicht zu kleine Fallzahl voraussetzt). Ansonsten wurde bei der Berechnung des Tests ein exakter Test verwendet, der für kleine Fallzahlen gilt.

Zur Beschreibung der Verteilung der Werte eines Merkmals in den einzelnen Gruppen wurden zunächst die Zeilen- bzw. Spaltenprozentage der Kontingenztafel ausgegeben.

In Falle der Signifikanz ($p < \alpha$), also bei Unterschieden in der Verteilung, ist es für eine inhaltliche Interpretation wichtig aufzudecken, wo diese Unterschiede liegen. Analog kann man den χ^2 -Test auch zur Überprüfung von Zusammenhängen zwischen zwei qualitativen Merkmalen z.B. innerhalb einer Gruppe anwenden. Hier lautet die Nullhypothese H_0 , dass beide Merkmale unabhängig voneinander sind. Im Falle der Signifikanz – das Testvorgehen ist das Gleiche wie bei der oben beschriebenen Hypothese der Gleichheit – spricht man von Abhängigkeit der beiden Merkmale.

Zum Vergleich der Mittelwerte von Messwerten für die Gruppen wurde zunächst mit dem F-Test geprüft, ob die Varianzen gleich sind. War dies der Fall, so wurden Mittelwertsvergleiche mit dem t-Test nach Student durchgeführt. Bei Inhomogenität der Varianzen wurden die Mittelwerte mit dem t-Test nach Welch verglichen. Beide Tests setzen die Normverteilung der Messwerte voraus, die ggf. überprüft werden muss. Die Nullhypothese bedeutet in beiden Fällen die Gleichheit der Mittelwerte. Bei Überschreitung des Grenzwertes durch die Prüfgröße wird die Nullhypothese abgelehnt, es bestehen signifikante Unterschiede.

Bei prä-post-Vergleichen (oder bei anderen paarweise angeordneten Messwerten) wird der t-Test für verbundene Stichproben (auch paarweise t-Test) angewandt.

Je nach sachlichem Hintergrund wird diese Hypothese ein- oder zweiseitig geprüft.

Für die Berechnungen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit α von 5 % festgelegt.

Sind die Voraussetzungen für die obigen Tests nicht erfüllt, müssen parameterfreie Tests angewandt werden. Dazu gehören der u-Test von Mann-Whitney und der Wilcoxon-Test.

Für den parameterfreien Vergleich zweier unabhängiger Stichproben wird der u-Test von Mann-Whitney benutzt. Geprüft wird die Nullhypothese H_0 , die davon ausgeht, dass die Stichproben der gleichen Grundgesamtheit entstammen (d.h., die Verteilungen gleich sind).

Wenn die berechnete Prüfgröße kleiner oder gleich dem kritischen Tafelwert ist, wird die Nullhypothese verworfen, und die Alternativhypothese (eine der beiden Zufallsvariablen ist stochastisch größer) muss angenommen werden. Wie bei den anderen Berechnungen wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit 5% zugrunde gelegt.

Die multivariate Bewertung der Zielgrößen erfolgt mit der logistischen Regression.

Die logistische Regression kommt auch für die Adjustierung von Inhomogenitäten in den Ausgangsmerkmalen der Gruppen zur Anwendung.

3. Ergebnisse

3.1. Alter und Geschlecht der Patienten

Tabelle 1: Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
Alter der Patienten mit RZA-GG	53	66	7,8	54	83
Alter der Kontrollpatienten	53	72	7,7	55	88

83% der Patienten mit Riesenzellarteriitis großer Gefäße und 64% der Patientenkontrollgruppe mit Arteriitis temporalis ohne Vaskulitis der proximalen Armarterien waren weiblichen Geschlechtes, woraus ein signifikanter Unterschied resultiert ($p < 0,001$). Das mittlere Alter der erstgenannten Patientengruppe betrug 66 Jahre und das der zweitgenannten 72 Jahre, wie die Tabelle 1 zeigt. Auch bezüglich des Alters zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zur Diagnosestellung ergab einen Wert von 8 und 2 Monaten. Die Differenz war ebenfalls signifikant ($p = 0,025$).

Beide Gruppen zeigten keine signifikanten Abweichungen im Hinblick auf laborchemische Entzündungsparameter wie der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und des C-reaktiven Proteins (CRP), ebenso wenig für das Auftreten einer Polymyalgia rheumatica (PMR). Die BSG betrug 76 mm/h und 73 mm/h.

Eine PMR trat bei 45% und 47%, Kopfschmerz bei 38% und 74% und Kauschmerz bei 24% und 47% auf.

3.2. Beobachtungszeitraum der Patienten

Tabelle 2: Beobachtungszeitraum in Monaten

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
RZA-GG	40	25	3	125
Kontrollgruppe	59	33	10	128

Die Tabelle 2 zeigt eine durchschnittliche Verlaufsbeobachtungszeit beider Untersuchungsgruppen von 50 Monaten vom Zeitpunkt der Diagnosestellung (1SD, +/- 31 Monate). Patienten mit RZA-GG wurden 40 Monate (1SD, +/-25 Monate) und Patienten mit Arteriitis temporalis ohne Vaskulitis der proximalen Arterien wurden 59 Monate (1SD, +/- 33 Monate) im Verlauf beobachtet. Mit $p=0,001$ sind hier signifikante Unterschiede ersichtlich.

3.3. Todesfälle

Unter den Patienten mit RZA-GG waren sechs Todesfälle zu verzeichnen. Von diesen erlag eine Patientin den Folgen einer intestinalen Perforation, die anderen starben an folgenden Krankheiten: Zerebrale Aneurysmenblutung, Zervix-Karzinom, Herzinsuffizienz und Demenz. Die Todesursache einer Patientin blieb ungeklärt.

3.4. Entwicklung pathologischer arterieller Wandveränderungen im Krankheitsverlauf

Abbildung 1 zeigt eine normale Arteria axillaris. Die Strömungskurven der pw-Dopplersonographie zeigen einen raschen Anstieg der systolischen Strömungsgeschwindigkeit mit einem frühdiastolischen retrograden Fluss. Abbildungen 2 und 3 zeigen eine nicht-stenotische vaskulitische Wandschwellung, Abbildung 4 und 5 eine

stenotische vaskulitische Wandschwellung. In Abbildung 6 werden stenotische Strömungskurven dargestellt. Abbildung 7 zeigt einen Verschluss mit Kollateralen. Das Sonographiebild bei Vaskulitis unterscheidet sich deutlich von dem Bild bei Arteriosklerose mit inhomogenen, asymmetrischen Wandschwellungen.

Zur Zeit der Diagnosestellung hatten 11 (21%) der Patienten eine Armclaudicatio. Während des Zeitpunktes der letzten Verlaufsuntersuchung wurden jedoch von niemandem klinisch signifikante Armschmerzen geäußert. Es traten keine Nekrosen im Verlauf auf.

Im Krankheitsverlauf konnten durch sonographische Kontrollen folgende Ergebnisse verzeichnet werden, die in der Tabelle 3 prozentual erfasst wurden: Zwei Patienten (5%) bildeten Gefäßverschlüsse und kollaterale Gefäße aus, die zuvor stenotische proximale Armarterien aufwiesen. Bei zwei weiteren Patienten (5%) kam es zu einer Zunahme der vaskulitischen Wandschwellung. Von den insgesamt 40 Patienten mit RZA-GG kam es jedoch in 53% (21 Patienten) der Fälle zu einem Stenoserückgang, bei zwölf Patienten (30%) vollzog sich eine komplette Remission hinsichtlich der pathologischen arteriellen Wandveränderungen. Ein unveränderter vaskulärer Befund konnte für drei (8%) Patienten dokumentiert werden.

Sieben der 53 Riesenzellarteriitis Patienten wiesen eine homogene Wandschwellung der Arteria carotis auf. In zwei Fällen verblieb diese, bei den übrigen Patienten verminderte sie sich.

Bei den 20 Kontrollpatienten mit klassischer kranieller Arteriitis, bei denen eine Sonographie der proximalen Armarterien im Verlauf durchgeführt wurde, konnte in diesem Bereich keine Vaskulitis nachgewiesen werden.

Tabelle 3: Ultraschallbefunde bei Patienten mit Riesenzellarteriitis großer Gefäße zu Beginn und im Verlauf der Erkrankung

Ultraschallbefunde des Ausgangszustandes	Ausgangszustand N (%)	Ultraschallbefunde im Verlauf	Verlauf N (%)
Nicht-stenotische arterielle Wandschwellung	17 (43%)	Remission	6 (15%)
		Nicht-stenotische arterielle Wandschwellung	10 (25%)
		Arterienstenose	1 (3%)
		Gefäßverschluss	0 (0%)
Arterienstenose	21 (53%)	Remission	6 (15%)
		Nicht-stenotische arterielle Wandschwellung	5 (13%)
		Arterienstenose	8 (20%)
		Arterienverschluss	2 (5%)
Arterienverschluss	2 (5%)	Arterienverschluss	2 (5%)

Die Tabelle 3 spiegelt den Entwicklungsverlauf der arteriellen Gefäßwandveränderungen, die durch Duplexsonographie detektiert wurden, wider. Sie trifft Aussagen zur Prävalenz von folgenden vaskulären Zuständen: Normalbefunde, nicht-stenotische arterielle Wandschwellung, Arterienstenosen und Gefäßverschlüsse. Zur Evaluation wurden die sonographischen Ausgangsbefunde mit den sonographischen Verlaufsbefunden verglichen.

Bei 28 (70%) Patienten zeigten sich im Verlauf weiterhin pathologische arterielle Wandveränderungen, doch befanden sich unter diesen einige mit einer Minderung des Arterienstenosegrades oder der nicht-stenotischen arteriellen Wandschwellung im

Vergleich zur Ausgangssituation. Neu entstandene Gefäßverschlüsse wurden bei 2 (5%) Patienten beobachtet.

Eine Verbesserung der vaskulären Situation konnte bei 17 (43%) der Patienten mit RZA-GG vermerkt werden. Zwei Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung segmentale Gefäßokklusionen auf und behielten diese auch bei. Dafür konnten aber in anderen Segmenten der entzündlich befallenen Arterie Verbesserungen der arteriellen Wandbeschaffenheit registriert werden. Es bildeten sich bei diesen Patienten als adaptive Reaktion des Organismus auf die Ischämie der dem Versorgungsgebiet entsprechenden verschlossenen Arterie kollaterale Gefäße aus. Beide Patienten hatten keine Armclaudicatio.

Des Weiteren ist über eine Patientin zu berichten, die Nekrosen an zwei Fingern der linken Hand aufwies. Diese Patientin zeigte vaskulitische Arterienwandveränderungen mit hochgradigen Stenosen der Arteria subclavia und der Arteria axillaris.

Die Einbringung eines Stents in die entzündlich befallenen Gefäße führte im Ergebnis dazu, dass die nekrotischen Läsionen beider Finger zügig abheilten. Im Verlauf wurden die Gefäße als geringergradig stenotisch beurteilt, und es traten weder erneute Nekrosen, noch Armschmerzen auf.

Insgesamt mussten bei nur wenigen Patienten invasive therapeutische Maßnahmen durchgeführt werden. Die Prognose der Vasulitispatienten, die einen Stent erhielten, fiel unterschiedlich aus. Wegen aufgetretener Armschmerzen mussten zwei Patientinnen mit Arterienstenosen invasiv behandelt werden, von denen eine einen Stent erhielt, der sich von der proximalen Arteria subclavia sinistra bis zur proximalen Arteria brachialis sinistra erstreckte. Während der Verlaufsbeobachtung verschloss sich der Stent. Daraufhin wurde dieser Patientin erneut ein Stent implantiert, der sich im Verlauf ebenfalls stenotisch zeigte, der sich aber nicht mehr verschloss. Trotz dieser Tatsache beklagte die Patientin keine Armschmerzen. Die zweite der erwähnten Patientinnen unterzog sich einer bilateralen Angioplastie, ohne dass es zu erneuten Stenosen kam.

Während der sonographischen Verlaufsbeobachtung stellte sich heraus, dass sich die pathologischen arteriellen Wandveränderungen an den proximalen Armarterien deutlich

langsamer zurückbildeten als es bei den Patienten mit Arteriitis temporalis ohne Vaskulitis der proximalen Arterien beobachtet worden war. Es präsentierte sich sonographisch ein Bild einer im Verlauf heller werdenden vaskulitischen Wandschwellung. Die Echogenität erhöhte sich aufgrund einer Reduktion des mit der Inflammation der Arterienwand einhergehenden dort lokalisierten Ödems.

3.5. Komplikationen und Kortikosteroiddosen der Patientengruppen im Krankheitsverlauf

Die Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Häufigkeiten der untersuchten qualitativen Merkmale in beiden Patientengruppen und über die Dauer und Dosis der Kortikosteroidtherapie beider Patientengruppen. Zusätzlich sind auch die prozentualen Häufigkeiten in jeder Gruppe angegeben worden, die Auskunft über eine derzeit beendete Prednisolontherapie geben. Angaben zur statistischen Signifikanz finden sich in Abschnitt 3.7.

Tabelle 4: Erkrankungen und Kortikosteroid Dosen im Krankheitsverlauf bei Patienten mit RZA-GG und AT

	Gesamtheit der Patienten	Patienten mit RZA-GG	Patienten mit AT
N	106	53	53
AION	0	0	0
Amaurosis fugax	5%	4%	6%
Arterieller Hypertonus	59%	53%	66%
Diabetes mellitus	27%	30%	25%
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	10%	17%	4%
Apoplex	9%	9%	9%
Myokardinfarkt	2%	2%	2%
Aortenaneurysma	0	0	0
Maligne Erkrankungen	2%	4%	0
Osteoporose	30%	38%	23%
Osteoporotische Frakturen	9%	15%	4%
Patienten: Prednisolon beendet	34%	28%	40%
Kortikosteroiddosis aller Patienten	3,7 mg	4,4 mg	3,2 mg
Kortikosteroiddosis der Patienten, die noch Steroide erhalten	5,4 mg	5,7 mg	5,1 mg
Durchschnittliche Dauer der Kortikosteroid- therapie	42 Monate	36 Monate	48 Monate

3.6. Relation der Befunde der Kohorten im Chi-Quadrat-Test

Für die Amaurosis fugax wurde im Chi-Quadrat-Test ein Wert von 0,2 errechnet. Der kritische Wert für diesen Test liegt bei 3,841, der einem Signifikanzniveau α mit 0,05 entspricht. Da $0,2 < 3,841$ gilt die Nullhypothese. Die Patientengruppen unterschieden sich bezüglich dieser klinischen Manifestation nicht signifikant.

Die arterielle Hypertension präsentierte sich mit einem Wert von 2,3 im Chi-Quadrat-Test. Es liegt aufgrund der Tatsache $2,3 < 3,841$ kein signifikanter Unterschied hinsichtlich dieses qualitativen Merkmals vor.

Auch für die folgenden klinischen Komplikationen zeigen sich im Chi-Quadrat-Test keine signifikanten Differenzen zwischen den Krankheitsgruppen. Die errechneten Werte unterschreiten alle den kritischen Wert des Testes und bestätigen so die Nullhypothese.

Tabelle 5: Befunde

Qualitative Merkmale Der Patienten mit RZA-GG und AT	Errechneter Wert im Chi- Quadrat-Test
Amaurosis fugax	0,2
Arterieller Hypertonus	2,3
Apoplex	0,1
Myokardinfarkt	0
Maligne Erkrankungen	1,0
Aortenaneurysmen	0
Osteoporose	3,3
Diabetes mellitus	0,5

Die erwähnten Qualitäten blieben auch nach der Durchführung einer logistischen Regressionsanalyse und der Adjustierung der Daten für Alter, Geschlecht und Dauer der Verlaufsbeobachtung nicht signifikant.

Nur im Hinblick auf die periphere arterielle Verschlusskrankheit wiesen die Patientengruppen einen Trend auf, der sich durch den Nachweis einer vaskulitisch bedingten Beinarterienstenose bei 4 Patienten mit RZA-GG erklären lässt. Sie trat bei den Patienten mit Riesenzellerarteriitis der großen Gefäße häufiger auf ($p < 0,05$). Dieser Unterschied wurde jedoch nach der statistischen Adjustierung für den Alpha-Fehler wieder nicht signifikant.

Bei der Beurteilung dieser Tatsache darf nicht außer Acht gelassen werden, dass vier der neun Patienten mit RZA-GG mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit eine stenotische Vaskulitis der Arteriae popliteae aufwiesen. Diese Befunde wurden ebenfalls mit der Duplexsonographie erhoben. Die höhere Prävalenz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit kann auch damit zusammenhängen. Weitere fünf Patienten zeigten arteriosklerotische Stenosen oder Gefäßverschlüsse der Arteriae iliacae, Arteriae femorales und der Arteriae popliteae.

Die arterielle Hypertonie war in beiden Patientengruppen bei mehr als der Hälfte vertreten.

Apoplex und Myokardinfarkt waren seltene klinische Manifestationen.

Ungewöhnlich ist, dass keine Aortenaneurysmen auftraten, da diese wie schon in der Einleitung erwähnt wurde, zu den häufigen Komplikationen der Riesenzellarteriitis zählen. Es erfolgte diesbezüglich jedoch keine routinierte Untersuchung, wodurch einige der Aortenaneurysmen wahrscheinlich nur nicht diagnostiziert wurden.

Tabelle 6: Prednisolondosis der Patientengruppen

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	p
Aktuelle Prednisolondosis- Patienten mit RZA-GG	50	4,4	5,5	0	35	
Aktuelle Prednisolondosis- Patienten mit AT	53	3,2	3,6	0	20	
Gesamt	103	3,7	4,6	3	35	0,19

Tabelle 7: Prednisolontherapiedauer der Patientengruppen

	N	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	p
Prednisolon- therapiedauer der Patienten mit RZA-GG	50	36,0	25,1	3	125	
Prednisolon- therapiedauer AT	53	48,3	31,0	9	128	
Gesamt	103	42,3	28,8	3	128	0,03

Die Tabelle 6 zeigt bezüglich der Kortikosteroiddosis (5,4mg/Tag) keine Signifikanz. Tabelle 7 deckt hinsichtlich der durchschnittlichen Therapiedauer (43 Monate) signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen auf, die nach Adjustierung von Alter, Geschlecht und Beobachtungsdauer jedoch nicht signifikant wurde.

3.7. Statistische Adjustierung der Daten

Um die Patienten mit RZA-GG mit den Arteriitis temporalis Patienten ohne Vaskulitis der proximalen Arterien vergleichen zu können, wurde eine statistische Adjustierung der Daten vorgenommen.

In der Tabelle 8 werden die P-Werte und die entsprechenden adjustierten P-Werte zu Komplikationen, Kortikosteroiddosis und Kortikosteroidtherapiedauer angegeben.

Tabelle 8: Statistische Adjustierung der Daten beider Kohorten

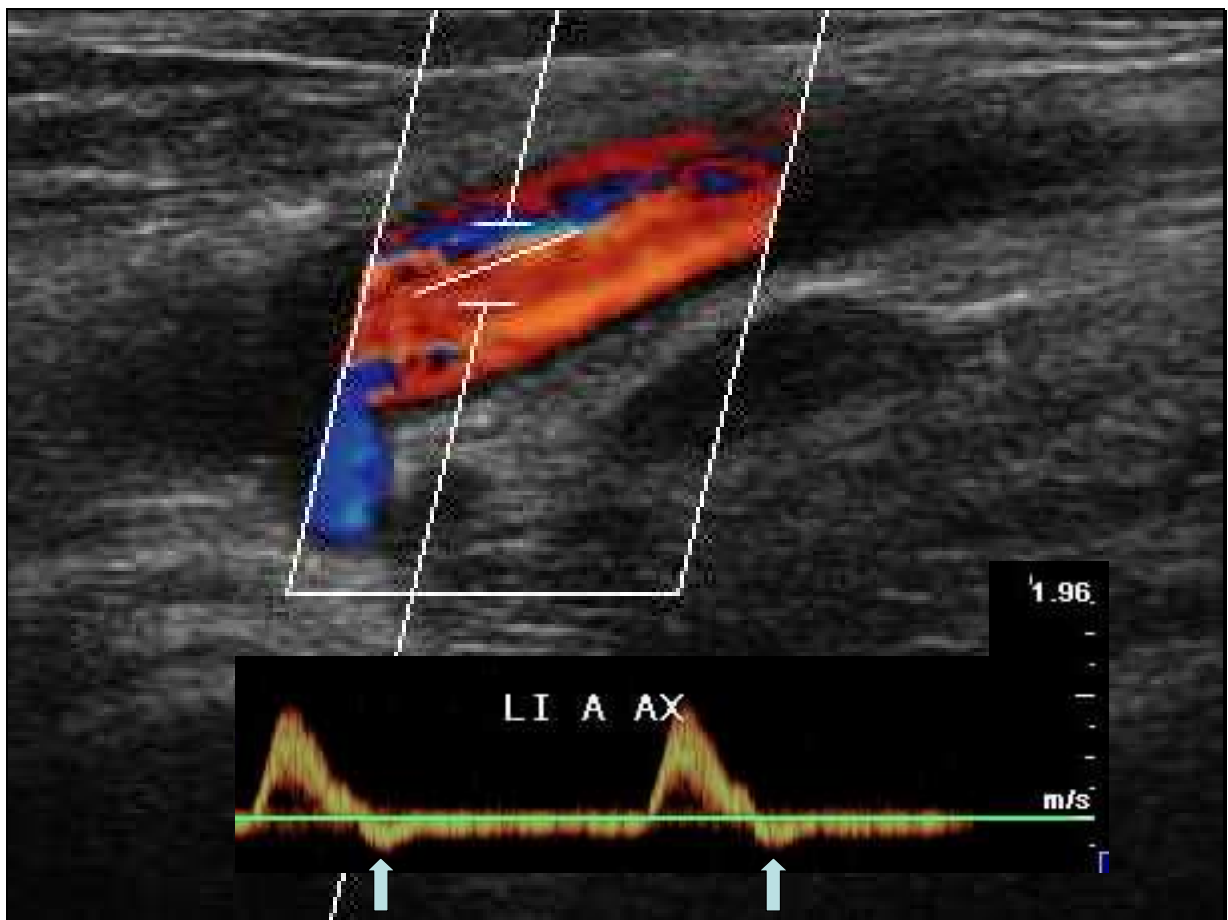
	P-Werte	Adjustierte P-Werte
AION	-	-
Amaurosis fugax	1,0	0,44
Hypertonus	0,16	0,09
Diabetes mellitus	0,52	0,09
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0,048	0,07
Apoplex	1,0	0,5
Myokardinfarkt	1,0	0,46
Aortenaneurysmen	-	-
Maligne Erkrankungen	1,0	1,0
Osteoporose	0,09	0,11
Osteoporotische Frakturen	0,09	0,06
Patienten: Prednisolon beendet	0,1	0,24
Prednisolondosis der Patienten, die noch Kortikosteroide erhalten	0,19	0,9
Prednisolondosis aller Patienten	0,19	0,57
Durchschnittliche Prednisolontherapiedauer	0,03	0,4

Aus der Tabelle 8 wird ersichtlich, dass vor der Adjustierung der Daten signifikante Unterschiede zwischen beiden Kohorten bezüglich der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und der durchschnittlichen Therapiedauer auftraten. Nach der Adjustierung der Daten konnte jedoch keine Signifikanz der untersuchten Merkmale zwischen den Patientengruppen festgestellt werden.

Da die adjustierten P-Werte alle größer als 0,05 zum Signifikanzniveau alpha sind, muss die Alternativhypothese verworfen werden. Die Nullhypothese gilt.

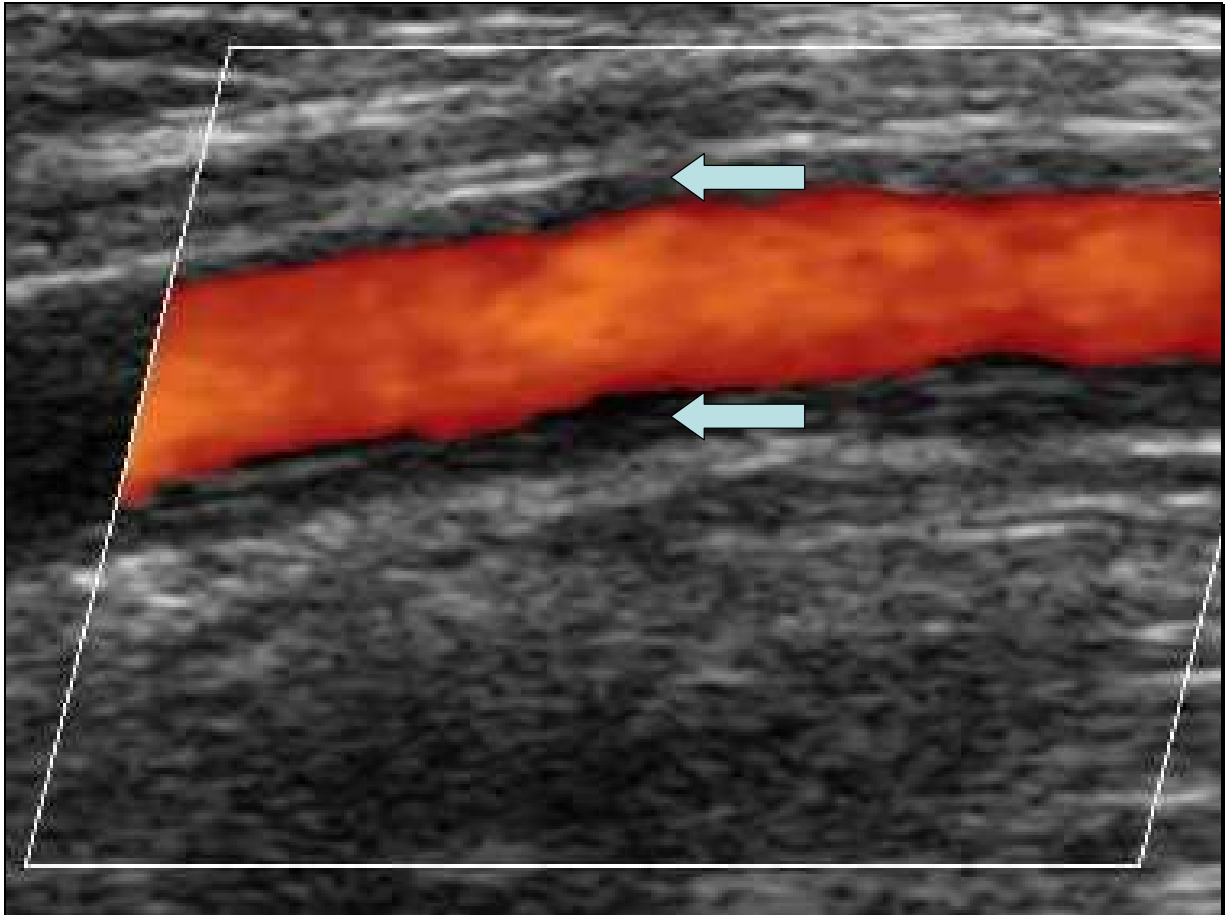
3.8. Abbildungen

Abbildung 1



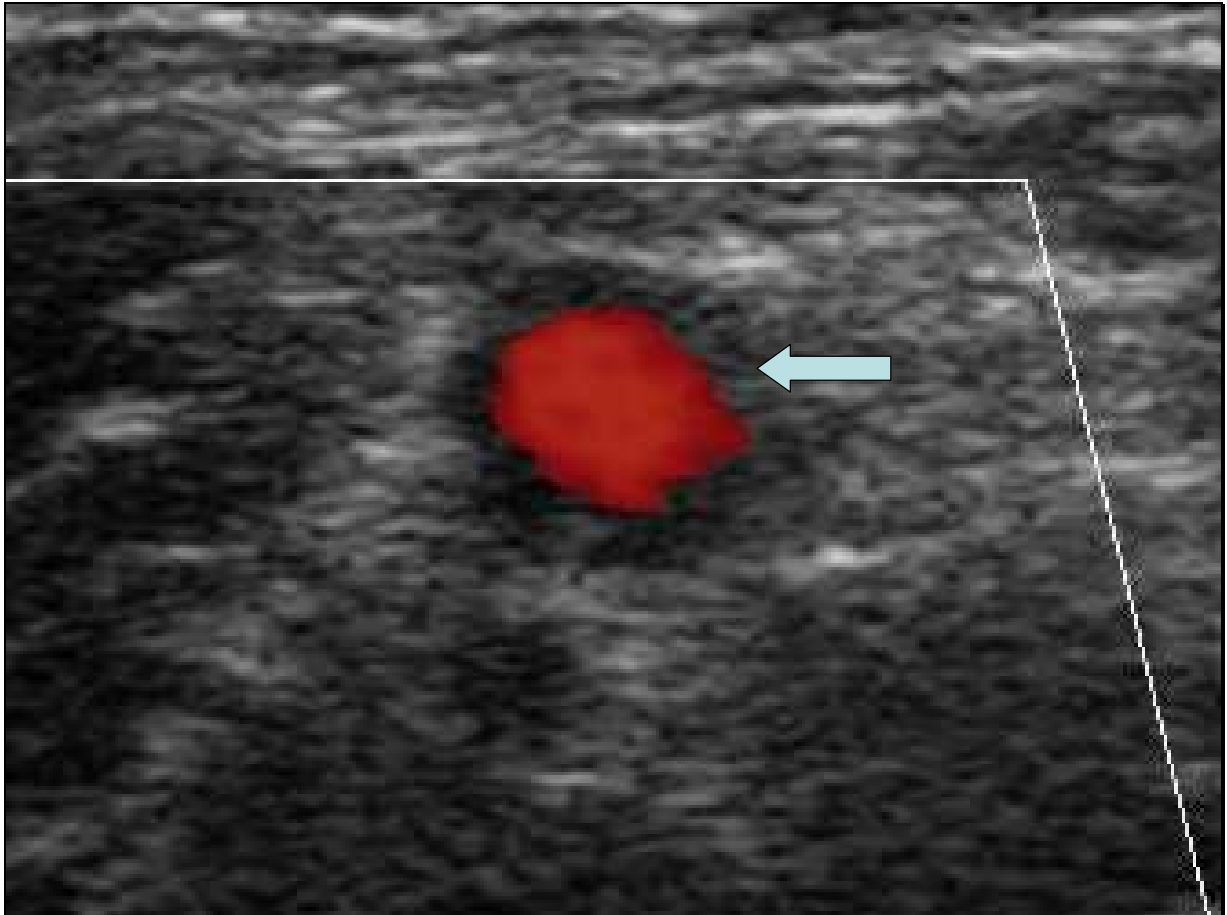
Normale Arteria axillaris im Longitudinalschnitt. Die pw-Dopplerkurven zeigen einen frühdiastolischen retrograden Fluss (Pfeile).

Abbildung 2



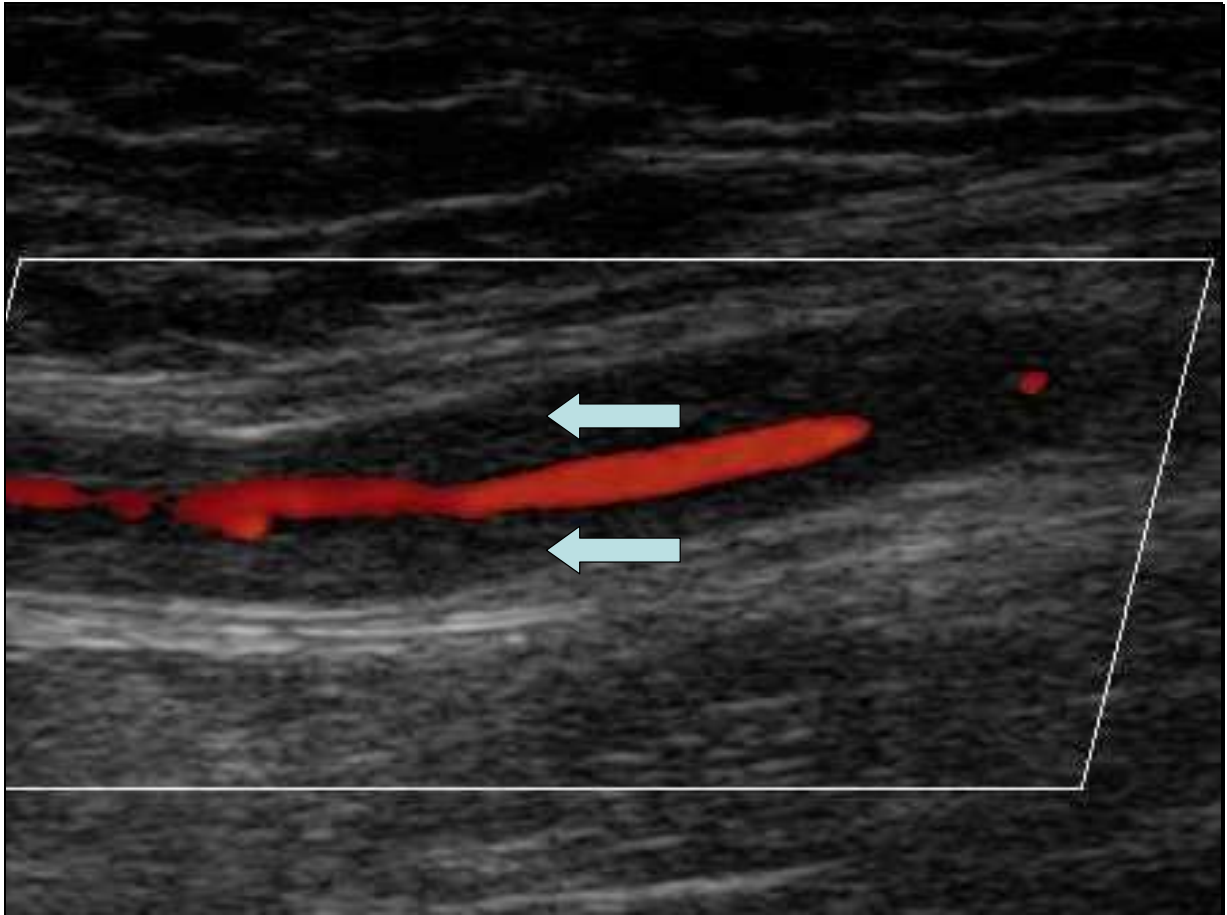
Vaskulitis der Arteria axillaris im Longitudinalschnitt. Es findet sich eine schmale, homogene Wandschwellung (Pfeile). Das perfundierte Lumen (Farbe) nimmt mehr als 50% des ursprünglichen Gefäßlumens ein. Somit liegt an dieser Stelle keine Stenose vor.

Abbildung 3



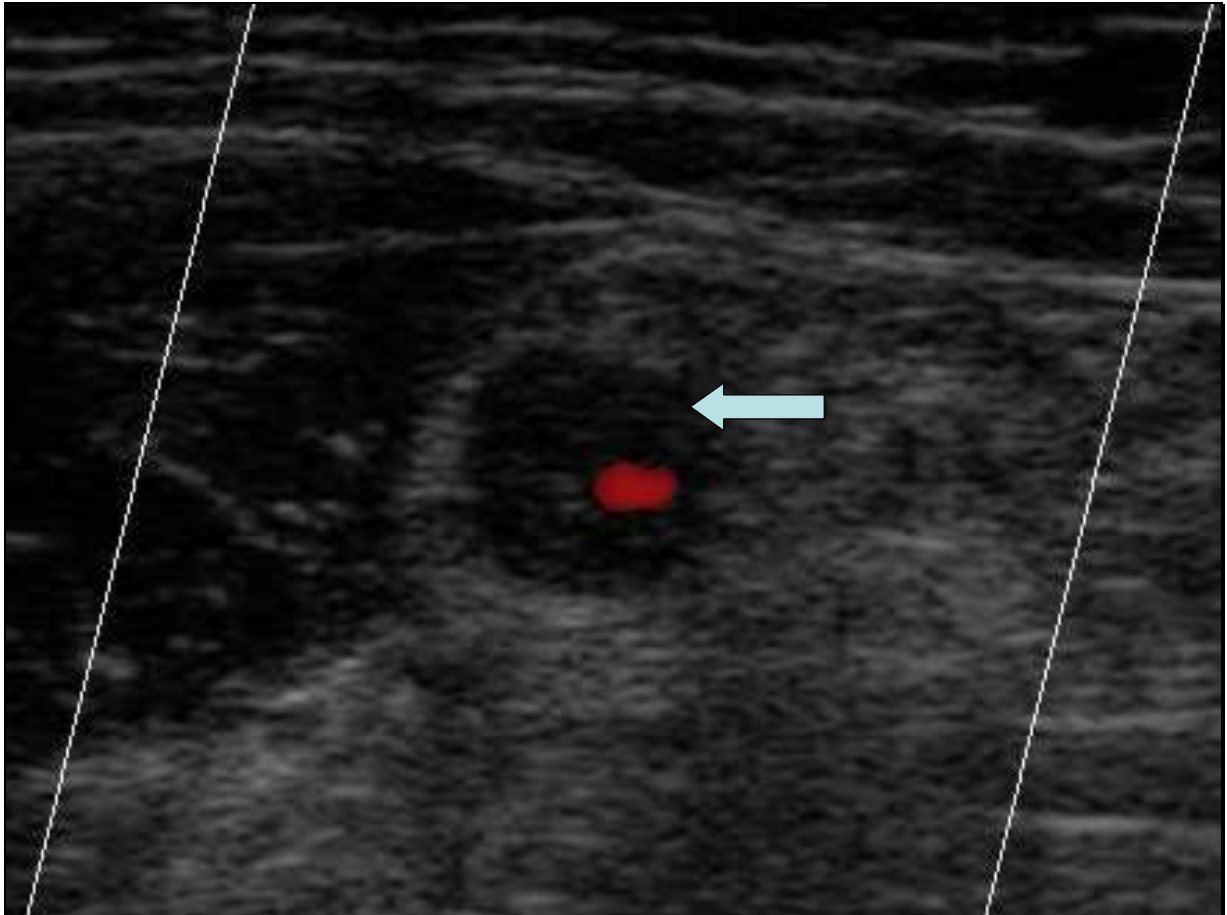
Vaskulitis der Arteria axillaris im Transversalschnitt ohne Stenose. Es findet sich eine schmale, homogene Wandschwellung (Pfeil). Das perfundierte Lumen (Farbe) nimmt mehr als 50% des ursprünglichen Gefäßlumens ein. Somit liegt an dieser Stelle keine Stenose vor.

Abbildung 4



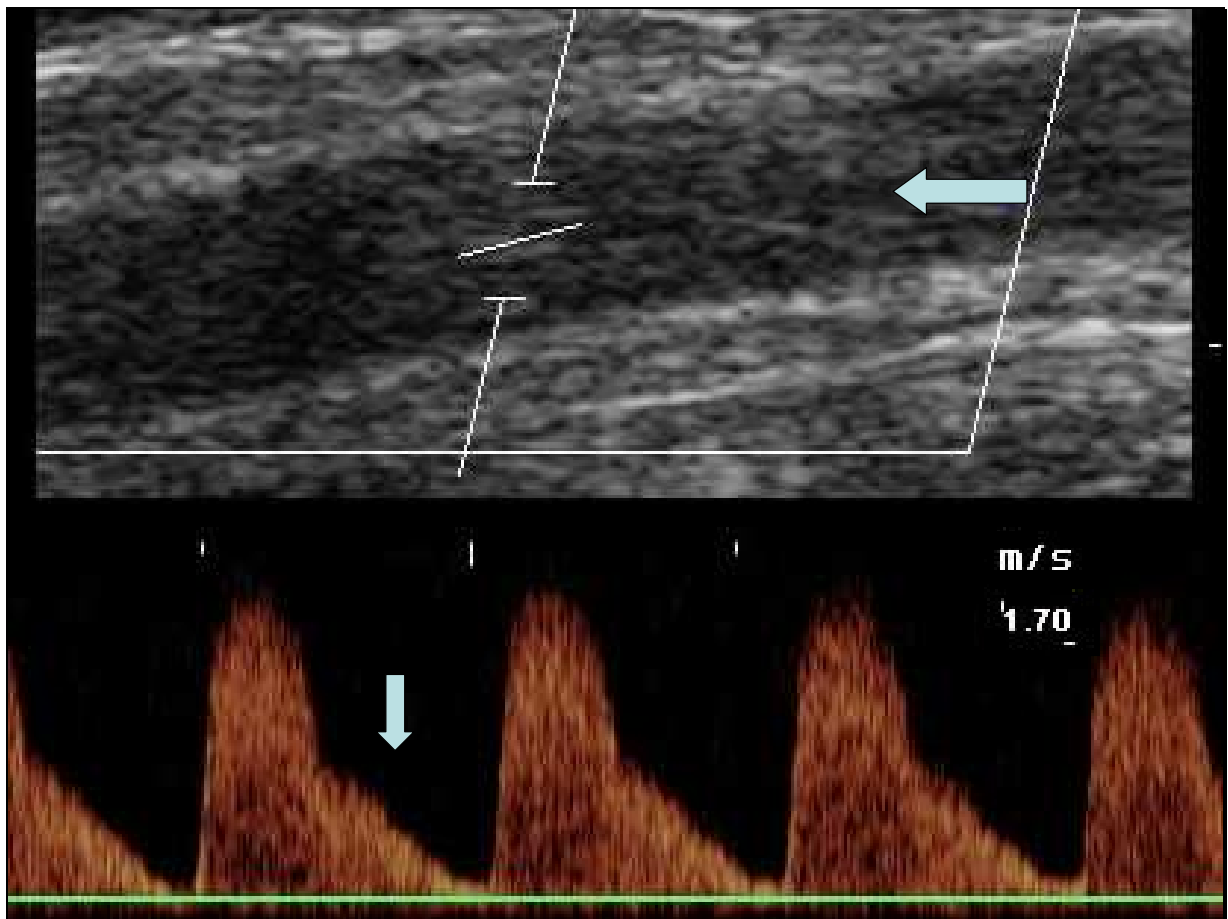
Vaskulitis der Arteria axillaris im Longitudinalschnitt mit Stenose. Die homogene Wandschwellung (Pfeile) ist breiter. Das perfundierte Lumen (Farbe) nimmt weniger als 50% des ursprünglichen Gefäßlumens ein. Somit liegt eine Stenose vor.

Abbildung 5



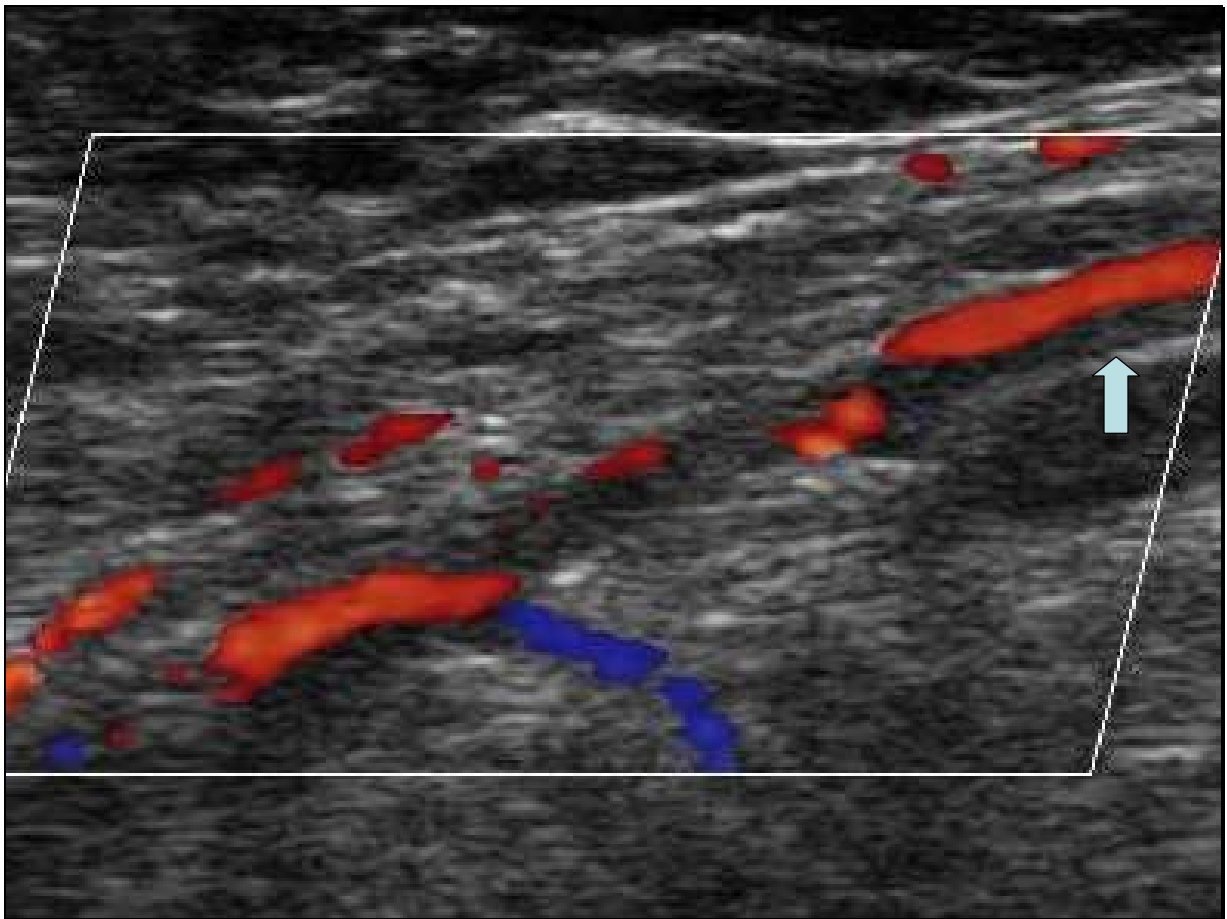
Vaskulitis der Arteria axillaris im Transversalschnitt mit Stenose. Die homogene Wandschwellung (Pfeil) ist breiter. Das perfundierte Lumen (Farbe) nimmt weniger als 50% des ursprünglichen Gefäßlumens ein. Somit liegt eine Stenose vor.

Abbildung 6



Vaskulitis der Arteria axillaris im Longitudinalschnitt mit hochgradiger (Pfeil nach links) Stenose. Das Lumen lässt sich im B-Bild als echoärmere zentrale Struktur erahnen. Die pw-Dopplerkurven zeigen eine orthograde Strömung auch in der Diastole und bestätigen so das Vorliegen einer Stenose (Pfeil nach unten).

Abbildung 7



Chronischer Verschluss der Arteria axillaris mit Kollateralen, über die der distale Abschnitt der Arterie (Pfeil) wieder gefüllt wird.

Abbildung 8



Arteriosklerose der Arteria axillaris im Longitudinalschnitt. Die Wandschwellung ist inhomogen und einseitig lokalisiert.

4. Diskussion

Diese Untersuchung konnte zeigen, dass der Verlauf der RZA-GG relativ gutartig ist. Invasive therapeutische Maßnahmen wie Angioplastie, Stent oder Bypassoperation waren selten nötig. Symptome einer Armclaudicatio bildeten sich bei allen Patienten zurück. Bei den meisten Patienten verringerte sich die Wandschwellung der proximalen Armarterien im Verlauf oder verschwand sogar.

Beide Patientengruppen unterschieden sich bezüglich Alter und Geschlecht signifikant. Patienten mit Riesenzellarteriitis großer Gefäße waren durchschnittlich jünger als Patienten mit Arteriitis temporalis ohne Vaskulitis der proximalen Armarterien. In beiden Patientengruppen waren die Patienten zu einem höheren Prozentsatz weiblichen Geschlechtes. Der Anteil an Frauen war unter den Patienten mit RZA-GG noch höher als bei den Patienten mit Arteriitis temporalis ohne Vaskulitis der proximalen Armarterien (64,69). Das legt den Verdacht nahe, dass weibliche Geschlechtshormone einen Einfluss auf die Krankheitsentstehung haben könnten. In einer Studie stellte sich heraus, dass mononukleäre Zellen und Riesenzellen, die in der Gefäßwand entzündlich befallener Arterien nachgewiesen wurden, eine Anhäufung zytoplasmatischer Östrogen-alpha-Rezeptoren aufwiesen. Allerdings zeigte die Nukleotidsequenz des Östrogen-alpha-Rezeptors keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Riesenzellarteriitis (50). Damit besteht hinsichtlich der Rolle der weiblichen Geschlechtshormone bei der Entstehung der Riesenzellarteriitis noch Forschungsbedarf.

Im Krankheitsverlauf gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit Riesenzellarteriitis der großen Gefäße und denen mit Arteriitis temporalis ohne Vaskulitis der proximalen Armarterien. Sowohl bei Patienten mit RZA-GG als auch bei den Kontrollpatienten mit Arteriitis temporalis ohne Vaskulitis der proximalen Armarterien traten keine schweren Augenkomplikationen auf, einige Patienten hatten lediglich eine Amaurosis fugax. Die arterielle Hypertonie war in mehr als der Hälfte der Fälle bei beiden Patientengruppen vertreten. Apoplex, Myokardinfarkt, maligne

Erkrankungen, Amaurosis fugax und osteoporotische Frakturen gehörten zu den seltenen klinischen Manifestationen. Ungewöhnlich ist die Tatsache, dass keine Aortenaneurysmen auftraten. Diabetes mellitus und Osteoporose traten häufiger im Krankheitsverlauf in Erscheinung.

4.1. Bedeutung der Ergebnisse für die klinische Praxis

Bisher wurden noch keine Studienergebnisse über den Verlauf der RZA-GG veröffentlicht. Es gibt auch noch keine Untersuchungen, die einen Vergleich zwischen der Riesenzellarteriitis der großen Gefäße und der Arteriitis temporalis ohne Vaskulitis der proximalen Arterien im Verlauf anstellen.

Durch die Erhebung dieser Daten wurden wissenschaftliche Erkenntnisse gewonnen, die Aussagen über den Krankheitsverlauf im Zusammenhang mit Komplikationen von Erkrankung und Therapie erlauben.

Die Sonographie ist preiswert und frei von relevanten Nebenwirkungen. Sie ist flächendeckend verfügbar und kann frühzeitig eingesetzt werden und eignet sich für Verlaufsuntersuchungen. Mit der Sonographie kann abgeschätzt werden, ob entzündliche Wandveränderungen zu- oder abnehmen.

4.2. Entwicklung pathologischer arterieller Wandveränderungen der Riesenzellarteriitis großer Gefäße im Therapieverlauf

Die RZA-GG unterscheidet sich von der Takayasu-Arteriitis definitionsgemäß dadurch, dass erstere ab dem 50. Lebensjahr und letztere bis zum 40. Lebensjahr auftritt. Es gibt Publikationen zum Verlauf der Takayasu-Arteriitis. Diese zeigen, dass Patienten mit Takayasu-Arteriitis im Verlauf zahlreiche ischämische Komplikationen erleiden und trotz Therapie Eingriffe wie Bypassoperationen, Angioplastie und Stentimplantationen häufig

notwendig werden (1,38,40,57,75). Da diese Daten bekannt sind und die Patienten einer ganz anderen Altersgruppe angehören, schloss diese Arbeit eine Kontrollgruppe mit Takayasu-Arteriitis Patienten nicht ein. Die geringe Anzahl vaskulärer Komplikationen bei der RZA-GG ist eine der wesentlichen, überraschenden Ergebnisse dieser Arbeit.

Die medikamentöse Therapie der RZA-GG besteht in der Verabreichung von Glukokortikoiden (43). Bei mehr als 60% der Patienten treten Nebenwirkungen während der Glukokortikoidtherapie auf (36). Als kontrollbedürftige Parameter werden deshalb unter anderem angesehen: Blutzucker und Blutdruck (66).

Die Entwicklung eines Diabetes mellitus und eines arteriellen Hypertonus ist mit einem erhöhten Risiko für vaskuläre Läsionen verbunden. Diabetes mellitus und Hypertonie gelten als Risikofaktoren der 1. Ordnung im Hinblick auf die Entstehung einer Arteriosklerose. Am Beginn dieses Prozesses steht eine Endothelläsion. Unter dem Einfluss von lokalen Wachstumsfaktoren erfolgt daraufhin die Proliferation glatter Muskelzellen in der Media der Gefäßwand. Die Muskelzellen wandern in die Intima der Gefäßwand ein. Es lagern sich Thrombozyten ab, die zur Bildung thrombotischer Auflagerungen und Mikrothromben führen. Lipide und lipidbeladene Makrophagen akkumulieren in der Intima der Arterienwand. Letztlich führt dies zur Ausstülpung der Gefäßwand in das arterielle Lumen hinein. Die Lumeneinengung kann verschiedene Grade annehmen und bis zur vollständigen Gefäßokklusion führen. Je nach Schweregrad kommt es somit zu ischämischen Komplikationen und Hypertonie - falls es an den Nierenarterien zu Stenosen kommt. Durch einen Diabetes mellitus vollzieht sich eine nicht-enzymatische Glykosilierung von Proteinen der Basalmembran der Gefäße. In Folge dessen verändern sich die Eigenschaften der Gefäßinnenwände. Es findet eine Einlagerung von Fetten und damit eine Verengung des Gefäßlumens statt, wodurch die Durchblutung gestört wird. Ein Hypertonus entwickelt sich. Des Weiteren kommt es zu einer nicht-enzymatischen Glykosilierung des Hämoglobins, welches daraufhin eine hohe Affinität zum Sauerstoff aufweist, was die Sauerstoffabgabe an das Gewebe erschwert (39). Der Sauerstoffmangel kann wiederum endotheliale Mikroläsionen verursachen, die erneut arteriosklerotische Entstehungsbedingungen schaffen.

Die chronisch entzündlich befallenen Gefäße bieten durch ihr geschädigtes Endothel darüber hinaus ein Risiko für die Arteriosklerose. Andererseits hat die Arteriosklerose einen ungünstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf, wie bei Takayasu-Arteriitis nachgewiesen wurde (40,57). Das bedeutet zumindest, dass die Medikation mit Glukokortikoiden auf der einen Seite dazu beiträgt, die Entwicklung der Arteriosklerose positiv zu beeinflussen. Andererseits tragen Nebenwirkungen dieser Therapie wie die Entstehung eines Diabetes mellitus und ein arterieller Hypertonus zu einem erhöhten Arterioskloserisiko bei.

Da verengte Gefäßlumina eine Minderdurchblutung des zu versorgenden Gewebes bedingen, kann es zu gehäuften ischämischen Komplikationen und Nekrosen kommen, wenn Stenose oder Verschluss akut auftreten beziehungsweise keine ausreichende Kollateralenbildung erfolgt. Da die Riesenzellarteriitis der großen Gefäße offensichtlich wie die Arteriitis temporalis ohne Armvaskulitis kürzer verläuft als die Takayasu-Arteriitis, könnten auch Kortikosteroidnebenwirkungen wie genanntes Arterioskloserisiko geringer sein, was aber wegen einer länger benötigten Beobachtungszeit bisher nicht untersucht wurde. Das bedeutet, dass die RZA-GG Patienten auch nicht den Risiken zur Entstehung von Nebenwirkungen in dem Maße ausgesetzt sind wie die Takayasu-Arteriitis Patienten. Die Krankheitsverläufe der RZA-GG und der Arteriitis temporalis ähneln einander. Im Vergleich zu der Vaskulitis der Temporalarterien blieb die arterielle Wandschwellung der proximalen Armarterien für eine längere Zeit bestehen. Die Wandschwellung der Temporalarterien löste sich durchschnittlich 16 Tage nach Therapiebeginn mit Kortikosteroiden auf (59). Die Echogenität nahm unter der Therapie zu, was als eine Ödemverringeringung gedeutet wird (65). Der Unterschied in der Rückbildungszeit der arteriellen Wandverdickung zwischen Temporalarterien und Armarterien könnte damit erklärt werden, dass der Durchmesser der Wandschwellung der proximalen Armarterien größer ist als der der Temporalarterien.

4.3. Kortikosteroidtherapie

Vorhergehende Studien berichteten über eine kürzere Dauer der Glukokortikoidtherapie. In einer Studie wurden 22 Monate genannt (39). Andere Studien

kamen hingegen zu ähnlichen Ergebnissen wie in dieser Arbeit. Die Patienten erhielten durchschnittlich 40 Monate lang Prednisolon (27). Man könnte vermuten, dass Patienten mit RZA-GG eine höhere Glukokortikoiddosis für eine längere Zeit benötigen. Diese Arbeit konnte zeigen, dass es keine signifikanten Unterschiede bezüglich Dauer und Dosis der Glukokortikoide zwischen beiden Gruppen gibt.

4.4. Ophthalmologische Komplikationen

In verschiedenen Studien wird die AION als häufigste Begleiterscheinung der Arteriitis temporalis ohne Vaskulitis der proximalen Armarterien erwähnt (52,53). In dieser Studie trat unter der Therapie in beiden Gruppen keine AION auf. Weder in der einen noch in der anderen Gruppe trat diese klinische Manifestation in Erscheinung. Der Fakt überrascht, wenn man bedenkt, dass vorhergehende Studien die AION als häufigste Begleiterscheinung der Arteriitis temporalis ohne Vaskulitis der proximalen Armarterien deklarieren (52,53). Die AION kommt bei der RZA-GG seltener vor als bei der Arteriitis temporalis ohne Vaskulitis der proximalen Armarterien (69). Während die AION bei der unbehandelten Erkrankung ein großes Problem darstellt, schützt eine Therapie offensichtlich recht gut vor dem Auftreten der AION. Ursächlich dafür könnte eine hohe Effektivität der Kortikosteroidtherapie sein, die den entzündlichen Prozess in den Arteriae ciliares posteriores adäquat eindämmt, so dass eine inflammatorisch bedingte Intimahyperplasie in den genannten Arterien und die konsekutive Ischämie des Nervus opticus dadurch verhindert werden. Mehrere Studien betonen die erhebliche Relevanz einer frühzeitigen Behandlung bezüglich der Erblindungsprävention bei Arteriitis temporalis ohne Vaskulitis der proximalen Armarterien, nach drei Tagen Kortikosteroidtherapie wird das neue Auftreten einer AION sehr selten (9,28,71).

Eine frühzeitige medikamentöse Behandlung der Krankheiten setzt eine schnellstmögliche Diagnostik voraus. An dieser Stelle wird der Wert der Duplex-Sonographie für das Erkennen der Vaskulitiden deutlich. Dieses hoch spezifische und sensitive Bildgebungsverfahren detektiert typische vaskulitische Wandveränderungen

der Arterien (33). Es ist nicht invasiv und schnell durchführbar, wodurch es eine sehr gute Möglichkeit zur risikoarmen und sicheren Diagnostik bietet.

Die Amaurosis fugax gehörte zu den seltenen Ereignissen beider Patientengruppen. Hinsichtlich der prozentualen Häufigkeit war keine Signifikanz zu verzeichnen. Dieser Umstand könnte ebenso wie der der AION einer rechtzeitigen Diagnose und Therapie der Erkrankungen geschuldet sein.

4.5. Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie manifestierte sich häufig in beiden Patientengruppen. Es lag keine Signifikanz des qualitativen Merkmals vor. Sie könnte als eine Nebenwirkung der Therapie mit Glukokortikoiden auftreten. Eine Studie weist auf den Blutdruck als kontrollbedürftigen Parameter unter der Therapie mit Glukokortikoiden bei Riesenzellerarteriitis hin (66). Da Prednisolon eine mineralokortikoide Wirkung hat, kann es zu einer gesteigerten Retention von Natrium führen. Osmotisch bedingt folgt dieser eine gesteigerte Wasserretention (37). Ein dadurch erhöhtes Blutvolumen kann zu einer Zunahme des Blutdrucks führen. Die Tatsache, dass die arterielle Hypertonie nicht signifikant unterschiedlich in beiden Patientengruppen auftritt, könnte damit erklärt werden, dass sich diese bezogen auf die eingenommene Prednisolondosis ebenfalls nicht signifikant unterscheiden. Die Patienten waren also in gleichem Maße den Nebenwirkungsrisiken der Therapie ausgesetzt. Warum sollten sich diese dann in der Ausbildungshäufigkeit der Nebenwirkungen unterscheiden? Ein weiterer Grund für die Entstehung der arteriellen Hypertonie könnten Nierenarterienstenosen sein, die im Rahmen der Vaskulitis entstehen. Dies ist insbesondere bei der Takayasu-Arteriitis bekannt. Kerr beschreibt Nierenarterienstenosen bei 38% der Takayasu-Arteriitis Patienten (34). Bei der Riesenzellerarteriitis scheinen vaskulitische Nierenarterienstenosen jedoch sehr selten zu sein, da es kaum Publikationen dazu gibt. Die Patienten dieser Studie wurden nicht routinemäßig auf das Vorliegen von Nierenarterienstenosen untersucht. Somit können Nierenarterienstenosen übersehen worden sein.

4.6. Diabetes mellitus

Die Häufigkeit der Diabetes mellitus war in beiden Kohorten nicht signifikant unterschiedlich. In beiden Patientengruppen trat der Diabetes mellitus häufig auf. Das könnte eine Manifestation der Glukokortikoidnebenwirkungen sein. Die Kohorten unterschieden sich hinsichtlich der eingenommenen Prednisolondosis ebenfalls nicht signifikant. In einer Studie wurde berichtet, dass Patienten die mit weniger als 10 mg/d Prednisolon behandelt wurden, ein 1,8-fach höheres Risiko hatten, einen Diabetes auszubilden (26). Der glukokortikoidinduzierte Diabetes mellitus bildete sich mit der Reduktion der Dosis über Monate etwas zurück und verschwand teilweise völlig nach beendeter Medikation. Nach einer intravenösen Kortikoidtherapie kann eine bestehende Hyperglykämie auftreten (46). Die Entstehung eines Diabetes mellitus durch Glukokortikoide erfolgt über eine gesteigerte Glukoneogenese. Im Zuge dessen nimmt die Glykogensynthese zu. Am Muskel- und Fettgewebe wird nachfolgend die Insulinempfindlichkeit gesenkt. Es entsteht ein Steroiddiabetes, der mit einer Hyperglykämie einhergeht, die durch Insulin schlecht beeinflussbar ist (37). Der schädliche Einfluss des Diabetes mellitus auf das Gefäßsystem wurde bereits in den Erläuterungen zur Entwicklung pathologischer arterieller Gefäßwandveränderungen ausgeführt.

4.7. Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Es gab einen Trend zu einem häufigeren Auftreten der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Dieser könnte dadurch erklärt werden, dass vier der Patienten mit RZA-GG eine Vaskulitis der Arteriae popliteae aufwiesen, wodurch eine größere Anzahl dieser Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit registriert wurde. Der Unterschied wurde jedoch nach der statistischen Regressionsanalyse wieder nicht signifikant. Zusätzlich könnte die periphere arterielle Verschlusskrankheit in Folge der Hyperglykämie durch die Prednisolontherapie verursacht sein, die über schon erwähnte Mechanismen arteriosklerotische Ereignisse nach sich zieht. Allerdings kommt die periphere arterielle Verschlusskrankheit bei dieser Altersgruppe häufig vor.

Diagnostisch wegweisend sind diesbezüglich fehlende periphere Pulse, da die Durchblutung der betroffenen Gefäße stark vermindert ist oder im Extremfall durch vollständige Gefäßokklusion sistiert.

4.8. Apoplex und Myokardinfarkt

Apoplex und Myokardinfarkt waren seltene Ereignisse beider Patientengruppen und weisen statistisch keine Signifikanz auf. Sowohl der Apoplex als auch der Myokardinfarkt können durch die Therapie mit Glukokortikoiden in ihrer Manifestation begünstigt werden. Laut einer Studie ist das Risiko, einen Apoplex oder Myokardinfarkt zu bekommen unter hochdosierter Kortikosteroidtherapie signifikant höher als ohne Einnahme von Kortikosteroiden. Als hochdosiert wurde die Gabe von täglich 7,5 mg Prednisolon oder mehr definiert (78). Da diese zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung in beiden Kohorten durchschnittlich kleiner als 7,5 mg pro Tag war und in der Altersgruppe der untersuchten Patienten Apoplex und Myokardinfarkt relativ häufige Ereignisse sind, kann davon ausgegangen werden, dass sie bei den untersuchten Patienten nicht häufiger auftraten als ohnehin zu erwarten wäre.

4.9. Aortenaneurysmen

Aneurysmen der Aorta werden als häufige Komplikationen der Riesenzellerarteriitis in Studien erwähnt (10,48,51). Diese Studie konnte diese Beobachtung nicht bestätigen. Ein Grund dafür könnte eine zu kurze Verlaufsbeobachtungszeit dieser Studie sein. Andere Studien beschreiben Zeiträume bis zu zehn Jahren. Außerdem wurden viele der Patienten durch die behandelnden Ärzte nicht routinemäßig auf ein gegenwärtiges Aortenaneurysma untersucht.

4.10. Maligne Erkrankungen

Maligne Erkrankungen zeigten sich nicht signifikant unterschiedlich und selten in beiden Patientengruppen. Dabei waren Karzinome vertreten, die in ihrem Häufigkeitsgipfel in die Altersklassen beider Patientengruppen fallen. Als ein Beispiel soll hier das aufgetretene Prostatakarzinom erwähnt werden. Dieses betrifft bevorzugt ältere Männer zwischen 60-70 Jahren (12). Die Kompatibilität des Alters der Patientengruppen mit der erhöhten Inzidenz der Malignome in eben dieser Altersklasse könnte die Manifestationen erklären.

4.11. Die Osteoporose und osteoporotische Frakturen

Nach der arteriellen Hypertonie trat die Osteoporose als zweithäufigste Manifestation in beiden Patientengruppen auf. Hinsichtlich ihrer Präsenz zeigten sich keine signifikanten Differenzen. Die Osteoporose könnte eine weitere Nebenwirkung der Kortikosteroidtherapie sein. Osteoporose kann durch Kortikosteroide verursacht werden (16,66). Die ähnliche Häufigkeit in den Kohorten kann mit einer nicht signifikant unterschiedlichen Prednisolondosis beider Gruppen erklärt werden. Die Entstehung einer Osteoporose durch Kortikosteroide kann über eine Hemmung der Proteinsynthese durch diese hervorgerufen werden. Im Eiweißstoffwechsel überwiegen dann katabole Prozesse, die den Eiweißgehalt der Knochen senken. Weiterhin kommt es zur Hemmung der Osteoblasten und damit zur Negativierung der Kalziumbilanz des Körpers. Eine mehrmonatige Kortikosteroidtherapie birgt ein besonders hohes Osteoporoserisiko für Frauen über 50 Jahre (37). In dieser Studie kommen überwiegend Frauen, die über 50 Jahre alt sind, in beiden Kohorten vor. Das könnte die hohe Prävalenz dieser klinischen Manifestation bedingen. Die Substanzminderung der Knochen macht eine erhöhte Brüchigkeit derselben wahrscheinlich, wodurch osteoporotische Frakturen in ihrer Entstehung begünstigt werden.

4.12. Schwächen der Studie

Es handelt sich um eine retrospektive Studie. Die Patienten sind zwar alle in der Klinik diagnostiziert worden, wurden anschließend aber von unterschiedlichen Ärzten betreut. Die initiale Therapie wurde weitgehend einheitlich durchgeführt, wie in der Einleitung beschrieben. Im weiteren Verlauf war die Therapie dann sehr vom individuellen Krankheitsbild der Patienten, andererseits von den Entscheidungen der betreuenden Ärzte abhängig. Dennoch können Ereignisse wie Aortenaneurysmen übersehen worden sein, da z.B. nicht alle Patienten routinemäßig auf das Vorliegen von Aortenaneurysmen untersucht wurden.

Da die Daten aus den vorliegenden Unterlagen nicht immer vollständig waren, mussten diese durch Telefonate mit den betreffenden Patienten und betreuenden Ärzten vervollständigt werden. Immerhin gelang es, aussagekräftige Daten von allen 53 Patienten mit RZA-GG zu erhalten, die in die vorausgegangene Studie zur Beschreibung des Krankheitsbildes aufgenommen worden waren (69). Die ursprüngliche Kontrollgruppe mit Patienten, die eine Arteriitis temporalis ohne Armvaskulitis aufwiesen, war größer (123 Patienten). Für diese Studie wurden 53 dieser Patienten ausgewählt. Bei der Auswahl wurde darauf geachtet, dass die Kontrollgruppe bezüglich Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer vor der Diagnose der ursprünglichen Kontrollgruppe entsprach. Da Patienten mit RZA-GG jünger sind, der Anteil weiblicher Patienten und die Dauer von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung größer ist, unterschieden sich beide untersuchten Gruppen. Außerdem war die Beobachtungszeit der Patienten mit Arteriitis temporalis ohne Armvaskulitis länger. Diese Parameter mussten statistisch adjustiert werden, um die Gruppen wirklich vergleichen zu können.

5. Zusammenfassung

Ziel:

Die Riesenzellarteriitis großer Gefäße ist durch eine Vaskulitis der proximalen Armarterien mit oder ohne Vaskulitis der Temporalarterien gekennzeichnet. Daten zum Verlauf der Riesenzellarteriitis großer Gefäße wurden bisher noch nicht publiziert. Diese Dissertation untersucht den Krankheitsverlauf der Riesenzellarteriitis großer Gefäße. Zusätzlich erfolgt der Vergleich mit Arteriitis temporalis Patienten ohne Vaskulitis der proximalen Armarterien.

Methoden:

Nach einem vorher festgelegten Fragebogen wurden qualitative und quantitative Merkmale von 53 Patienten mit Riesenzellarteriitis großer Gefäße und von 53 Patienten mit Arteriitis temporalis ohne Vaskulitis der proximalen Armarterien untersucht. Dabei wurden Patientenakten ausgewertet und ggf. Daten durch Telefonate mit den Patienten oder deren Hausärzten vervollständigt. 40 Patienten mit Riesenzellarteriitis großer Gefäße und 20 Patienten mit Arteriitis temporalis ohne Vaskulitis der proximalen Armarterien unterzogen sich im Verlauf der Duplex-Sonographie der proximalen Armarterien.

Ergebnisse:

50 Monate (1 SD: +/-31 Monate) betrug die durchschnittliche Beobachtungszeit der Kohorten. Ischämische Komplikationen der Arme konnten bei keinem der Patienten mit

Riesenzellarteriitis großer Gefäße beobachtet werden. Ein vollständiger Rückgang der Wandschwellung der proximalen Armarterien war in 30% der Fälle zu verzeichnen. Bei 53% der Patienten kam es zu einer Minderung der arteriellen Wandschwellung. Ein unveränderter Gefäßzustand präsentierte sich bei 8% der Patienten. In 5% der Fälle kam es zu einer Zunahme der arteriellen Wandschwellung. Weitere 5% bildeten Gefäßokklusionen und Kollateralen aus.

Im Verlauf der Erkrankung kam es weder bei Patienten mit Riesenzellarteriitis großer Gefäße noch bei Arteriitis temporalis Patienten ohne Vaskulitis der proximalen Armarterien zu einer AION, eine Amaurosis fugax trat bei 4% und 6%, ein arterieller Hypertonus bei 53% und 66%, ein Apoplex bei 9% und Myokardinfarkt bei 2% in beiden Gruppen, ein Diabetes mellitus bei 30% und 25%, Osteoporose bei 38% und 23% und osteoporotische Frakturen bei 15% und 4% auf. Die durchschnittliche Kortikosteroiddosis betrug 4,4 mg/d und 3,2 mg/d, die durchschnittliche Therapiedauer 42 Monate. Alle Unterschiede waren nicht signifikant. Die periphere arterielle Verschlusskrankheit war aufgrund von vier Patienten mit poplitealen Arterienstenosen bei den Patienten mit Riesenzellarteriitis großer Gefäße (17% versus 4%; $p < 0,05$) häufiger vertreten, jedoch fand sich bei Adjustierung von Alter, Geschlecht und Beobachtungsdauer auch hier keine statistische Signifikanz.

Schlussfolgerungen:

1. Bei der Riesenzellarteriitis großer Gefäße treten im Verlauf keine akuten ischämischen Komplikationen im Bereich der Arme auf.
2. Die pathologische arterielle Wandschwellung der proximalen Armarterien vermindert sich in den meisten Fällen.
3. Bezüglich des Krankheitsverlaufs sind sich Patienten mit Riesenzellarteriitis großer Gefäße und Patienten mit Arteriitis temporalis ohne Vaskulitis der proximalen Armarterien ähnlich.

6. Literatur

1. Adachi O, Saiki Y, Akasaka J, Oda K, Iguchi A, Tabayashi K. Surgical management of aortic regurgitation associated with Takayasu arteritis and other forms of aortitis. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1950-3.
2. Amor-Dorado JC, Llorca J, Garcia Porrua C, Perez-Fernandez N, Gonzalez-Gay MA. Audiovestibular manifestations in giant cell arteritis: a prospective study. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:13-26.
3. Biousse V, Trobe JD. Transient monocular visual loss. *Am J Ophthalmol* 2005;140:717-21.
4. Blain H, Abdelmouttaleb I, Belmin J, et al. Arterial wall production of cytokines in giant cell arteritis: results of a pilot study using human temporal cultures. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M241-5.
5. Bley TA, Wieben O, Uhl M, et al. High resolution-MRI in giant cell arteritis: imaging of the wall of the superficial temporal artery. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:283-7.
6. Bley TA, et al. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1722-7.
7. Blockmans D, Knockert D, Maes A, et al. Clinical value of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for patients with fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2001;32:191-6.
8. Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18F-FDG-PET in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum* 2006;55:131-7.
9. Bogdanici C. Temporal arteritis with giant cells. *Ophthalmologia*.2001;52:4-11.
10. Bongartz T, Matteson EL. Large-vessel involvement in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:10-7.
11. Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM. Disease pattern in cranial an large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:311-7.
12. Bühling KJ, Lepenies J, Witt K. Intensivkurs Allgemeine und spezielle Pathologie. 3. Auflage. München-Jena. Urban&Fischer-Verlag 2004:367.

13. Carels T, Verbeken E, Blockmans D. P-ANCA-associated periaortitis with histological proof of Wegener's granulomatosis: case report. *Clin Rheumatol* 2005;24:83-6.
14. Carrol SC, Gaskin BJ, Danesh-Meyer HV. Giant cell arteritis. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:159-73.
15. Chen CH, Kung SY, Tsai YY, Liao HT, Chou CT, Huang DF. Temporal arteritis. *J Clin Med Assoc* 2005;68:333-5.
16. Dalbeth N, Lynch N, McLean L, McQueen F, Zwi J. Audit of the management of suspected giant cell arteritis in a large teaching hospital. *Intern Med J* 2002;32:315-9.
17. Dal Canto AJ, Virgin HW 4th, Speck SH. Ongoing viral replication is required for gammaherpesvirus 68-induced vascular damage. *J Virol* 2000;74:11304-10.
18. Damian C, Preda M, Manescu R, Irimia A, Bataiosu C. *Ophthalmologia* 2007;51:75-80.
19. Godoy P, Araujo Sde A, Paulino E Jr, Lana-Peixoto MA. Coronary giant cell arteritis and acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:e84-7.
20. Golbus J, McCune WJ. Giant cell arteritis and peripheral neuropathia report of 2 cases and review of literature. *Rheumatol* 1987;14:129-34.
21. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Llorca J, et al. Visual manifestations of giant cell arteritis. Trends and clinical spectrum in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:283-92.
22. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Systemic vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:833-45.
23. Gordon LK, Goldman M, Sandusky H, Ziv N, Hoffman GS, Goodglick L. Identification of candidate microbial sequences from inflammatory lesion of giant cell arteritis. *Clin Immunol* 2004;111:286-96.
24. Gowda AR, Gowda RM, Gowda MR, Khan IA. Takayasu arteritis of subclavian artery in a Caucasian. *Int J Cardiol* 2004;95:351-4.
25. Guilpain P, Mouthon L. Antiendothelial cells autoantibodies in vasculitis-associated systemic diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008 Jan. 23; [Epub ahead of print]
26. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, et al. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycaemic therapy. *Arch Intern Med* 1994;154:97.
27. Hachulla E, Boivin V, Pastural-Michon U, et al. Prognostic factors and long-term evolution in a cohort of 133 patients with giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:171-6.

28. Hayreh SS, Zimmermann B, Kardon RH. Visual improvement with corticosteroid therapy in giant cell arteritis. Report of large study and review of literature. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:355-67.
29. Hunder GG. Classification/diagnostic criteria for GCA/PMR. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:4-5.
30. Inder SJ, Bobryshev YV, Cherian SM, Lord RS, Masuda K, Yutani C. Accumulation of lymphocytes, dendritic cells and granulocytes in the aortic wall affected by Takayasu's disease *Angiology* 2000;51:565-79.
31. Inoue T, Matsumoto T, Saga T. Massive progression of annuloaortic ectasia in a patient with Takayasu aortitis. *Can J Cardiol* 2007;23:993-4.
32. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
33. Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, Ioannidis JP. Diagnostic performance of ultrasonography for giant-cell arteritis. A meta-analysis. *Ann. Int. Med* 2005;142:359-369.
34. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120:919-29.
35. Kissin EY, Merkel PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:31-7.
36. Koenig CL, Langford CA. Novel therapeutic strategies for large vessel cell vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:173-86.
37. Küttler. *Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie*. 18. Auflage. München-Jena. Urban&Fischer-Verlag 2001:375-80.
38. Kumar GV, Agarwal NB, Javali S, Patwardhan AM. Takayasu's arteritis with ostial and left main coronary artery stenosis. *Tex Heart Inst* 2007;34:470-4.
39. Lohr M, Keppler B. *Innere Medizin*. 4. Auflage. München-Jena. Urban&Fischer-Verlag 2005:29-30.
40. Magott-Derkacz A, Jazwiec P, Derkacz A, Calka K, Majowski J. Coexistence of Takayasu's disease and arteriosclerosis in computed tomography angiography examination-case report. *Przegl Lek* 2007;64:442-4.
41. Ma-Krupa W, Kwan M, Goronzy JJ, Weyand CM. Toll-like receptors in giant cell arteritis. *Clin Immunol* 2005;115:38-46.
42. Maksimowicz-McKinnon K, Hoffman GS. Large-vessel vasculitis. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25:569-79.

43. Maksimovicz-McKinnon K, Hoffman GS. Takayasu arteritis: what is the long-term prognosis? *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:777-86.
44. McKillop E, Tejwani D, Weir C, Jay J. Anterior segment ischemia with giant cell arteritis. *Can J Ophthalmol* 2006;41:201-3.
45. Meyers AD, Said S. Temporal artery biopsy: concise guidelines for otolaryngologists. *Laryngoscope* 2004;114:2056-9.
46. Miller SE, Neilson JM. Clinical features of the diabetic syndrome appearing after steroid therapy. *Postgrad Med J* 1964;40:660.
47. Misovic S, Draskovic M, Jevtic M, Sarac M. Takayasu arteritis. *Med Pregl* 2005;58:73-7.
48. Navellou JC, Meaux-Ruault N, Magy N, Kantelip B, Dupond JL. Involvement of thoracic aorta revealing temporal arteritis. Three cases. *Rev Med Interne* 2004;25:141-6.
49. Neshar G, Sonnenblick M. Steroid-sparing medications in temporal arteritis: report of 3 cases and review of 174 reported patients. *Clin Rheumatol* 1994;13:289-92.
50. Nordborg C, Nordborg E, Petursdottir V. Giant cell arteritis. Epidemiology, etiology and pathogenesis. *APMIS* 2000;108:713-24.
51. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, McClelland RL, Matteson EL. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum* 2003;48:3522-31.
52. Obuchowska I, Mariak Z, Budrowski R. Anterior ischemic optic neuropathy associated with giant cell arteritis. Case report. *Klin Oczna*.2006;108:124-7.
53. Obuchowska I, Mariak Z. A new approach towards giant cell arteritis. *Klin Oczna* 2006;108:232-7.
54. Persellin St, Cohen MD, Ginsburg WW, Calamia KT, Waldorf JC, Khor A. Temporal artery bruits in a patient with giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2003;30:191-2.
55. Proven A, Gabriel SE, Orces C, O'Fallon WM, Hunder GG. Glucocorticoid therapy in giant cell arteritis: duration and adverse outcomes. *Arthritis Rheum* 2003;49:703-8.
56. Ramirez-Quito O, Reyes PA. Echocardiographic follow-up of patients with Takayasu's arteritis: five-year survival. *Echocardiography* 2006;23:353-60.
57. Rav-Acha M, Plot L, Peled N, Amital H. Coronary involvement in Takayasu's arteritis. *Autoimmun Rev* 2007;6:566-71.

58. Reitblat T, Ben-Horin C, Reitblat A. Gallium-67 SPECT scintigraphy may be useful in diagnosis of temporal arteritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:257-60.
59. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N. Engl J Med* 1997;337:1336-1342.
60. Schmidt WA. Use of imaging studies in the diagnosis of vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:203-11.
61. Schmidt WA, Blockmans D. Use of ultrasonography and positron emission tomography in the diagnosis and assessment of large-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:9-15.
61. Schmidt WA. Takayasu and temporal arteritis. *Front Neurol Neurosci* 2006;21:96-104.
62. Schmidt WA, Gromnica-Ihle E. What is the best approach to diagnosing large-vessel cell arteritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:223-42.
64. Schmidt WA, Wagner AD. Role of imaging in diagnosis and differentiation between vasculitides. *Future Rheumatol* 2006;1:627-34.
65. Schmidt WA, Gromnica-Ihle E, Caspary L, Stiegler H. Polymyalgia rheumatica und Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis). In: Dierkesmann R, Fleig WE, Heidrich H, et al. (Hrsg.). *Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin: Leitlinien*. Elsevier. Urban & Fischer 2006
66. Schmidt WA. Current diagnosis and treatment of temporal arteritis. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006;8:145-51.
67. Schmidt WA, Both M, Reinhold-Keller E. Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie: Bildgebung bei Vaskulitiden. *Z Rheumatol* 2006;65:652-61.
68. Schmidt WA. Technology insight: the role of color and power Doppler ultrasonography in rheumatology. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:35-42.
69. Schmidt WA, Seifert A, Gromnica-Ihle E, Krause, Natusch A. Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:96-101.
70. Seko Y. Giant cell and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:39-43.
71. Sood R, Zulfi H, Ray R, Handa R, Wali JP. Giant cell arteritis-a rare cause of fever of unknown origin? *J Assoc Physicians India* 2002;50:846-8.
72. Stepien A, Durka-Kesy M, Warczynska A. Compression neuropathy of cranial nerves in the course of Takayasu arteritis. *Neurol Neurochir Pol* 2007;41:557-61.

73. Takayama K, Nakagawa H, Iwasaki S, et al. Multiple cerebral aneurysms associated with Takayasu arteritis successfully treated with coil embolization. *Radiat Med* 2008;26:33-8.
74. Tato F, Hoffmann U. Clinical presentation and vascular imaging in giant cell arteritis of the femoropopliteal and tibioperoneal arteries. Analysis of four cases. *J Vasc Surg* 2006;44:176-82.
75. Vanoli M, Daina E, Salvarani C, et al. Takayasu's arteritis: A study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum* 2005;53:100-7.
76. Wagner AD, Wittkop U, Prahst A, et al. Dendritic cells co-localize with activated CD4+T cells in giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:185-92.
77. Watanabe C, Koga M, Honda Y, Oh-I T. Juvenile temporal arteritis is a manifestation of Kimura disease. *Am J Dermatopathol* 2002;24:43-9.
78. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;141:764.
79. Weiss PF, Corao DA, Pollock AN, Finkel TH, Smith SE. Takayasu arteritis presenting as cerebral aneurysms in an 18 month old: A case report. *Pediatr Rheumatol Online J* 2008;31;6:4.
80. Weyand CM, Goronzy JJ. Pathogenic mechanisms in giant cell arteritis. *Cleve Clin J Med* 2002;69 Suppl 2:SII28-32.
81. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern. Med* 2003;16;139:505-15.
82. Weyand CM, Ma-Krupa W, Goronzy JJ. Immunopathways in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Autoimmun Rev* 2004;3:46-53.
83. Weyand CM, Ma-Krupa W, Pryshchep O, Gröschel S, Bernardino R, Goronzy JJ. Vascular dendritic cells in giant cell arteritis. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1062:195-208.
84. Zachariades N, Skoura C, Spanou A, Machera H. Temporal arteritis: report of case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:192-7.

7. Anhang

Abkürzungsverzeichnis

AION	-	Anteriore ischämische Optikusneuropathie
BSG	-	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	-	C-reaktives Protein
CT	-	Computertomographie
FDG	-	Fluor-Deoxyglukose
FDG-PET	-	Fluor-Deoxyglukose-Positronen- emissionstomographie
MRT	-	Magnetresonanztomographie
MRA	-	Magnetresonanzangiographie
PET	-	Positronenemissionstomographie
1 SD	-	1 Standardabweichung
RZA-GG	-	Riesenzellarteriitis großer Gefäße
SPECT	-	Single-Photon-Emissions- Computertomographie
TLR	-	Toll like Rezeptor

Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, Anke Moll, an Eides Statt, dass die vorgelegte Dissertation von mir selbst und ohne Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Unterschrift:

Eberswalde, den 24.07.2008

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei all jenen bedanken, die mich während der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Zuerst genannt sei mein Doktorvater, Herr Privatdozent Dr. med. Wolfgang Andreas Schmidt. Seiner außerordentlichen Fachkompetenz und unerschöpflich geduldigen Hilfe ist es in erster Linie zu verdanken, dass diese Arbeit in angemessener Zeit erstellt werden konnte.

Herr Bernd Schicke aus der Abteilung für Biomathematik des Tumorzentrums Berlin erwies der Entstehung der Dissertation hinsichtlich der methodischen Planung und statistischen Auswertung einen großen Dienst.

Meinem zukünftigen Kollegen, Dr. Rouven Kleinke, danke ich für seine moralische Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt meiner Tochter, Laura-Maria Moll, meinen Großeltern, Hannelore und Wolfgang Lehmann, meiner Vizemutter, Gundula Lembke, meiner Freundin, Anne-Kathrin Diallo, Stefan Moll, Mandy Sydow, Uta Luckner und Kerstin Baumgärtner für das Vertrauen in meine Fähigkeiten zur Erstellung der Promotion.

Eberswalde, Juli 2008

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.