

Aus der Rheumaklinik Berlin Buch, Immanuel Krankenhaus GmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Die Riesenzellarteriitis großer Gefäße: Eine Fall-Kontroll-Studie zur
Charakterisierung von Krankheitsbild und sonographischen
Befunden**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Angela Seifert
aus Woltersdorf

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. W. Schmidt
2. Prof. Dr. med. F. Hiepe
3. Prof. Dr. med. B. Manger

Datum der Promotion: 14. Juni 2009

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	4
1.1 Vaskulitiden	4
1.2 Riesenzellarteriitis	5
1.3 Riesenzellarteriitis großer Gefäße	8
1.4 Bildgebung der Gefäße	9
1.5 Sonographische Befunde bei Vaskulitis	14
1.6 Histologie	17
1.7 Problemstellung dieser Dissertation	18
2. Methodik	19
2.1 Patienten	19
2.2 Sonographie	21
2.3 Statistische Analyse	22
3. Ergebnisse	25
3.1 Häufigkeit der Riesenzellarteriitis großer Gefäße	25
3.2 Symptomspektrum der Riesenzellarteriitis großer Gefäße	28
3.3 Charakteristika der Riesenzellarteriitis großer Gefäße	29
3.4 Sonographiebefunde der Riesenzellarteriitis großer Gefäße	31
3.5 Sonographie- und Histologiebefunde an der Arteria temporalis	32
4. Diskussion	33
5. Zusammenfassung	40
6. Literaturverzeichnis	42
7. Anhang	50
Abkürzungsverzeichnis	50
Danksagung	52
Erklärung an Eides Statt	53
Lebenslauf	54
Publikationsliste	55

1. Einleitung

1.1 Vaskulitiden

Vaskulitiden sind seltene, chronisch entzündliche Erkrankungen der Gefäße. Sie werden in primäre und sekundäre Formen unterteilt. Entsprechend ihrer vorrangig betroffenen Arterien werden die primären Vaskulitiden nach der Chapel-Hill-Nomenklatur (35) in Vaskulitiden großer, mittlerer und kleiner Gefäße unterteilt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung der primären Vaskulitiden nach der Chapel-Hill-Nomenklatur

Vaskulitis großer Gefäße	Takayasu-Arteriitis Arteriitis temporalis/Riesenzellarteriitis (RZA)
Vaskulitis mittelgroßer Gefäße	Klassische Panarteriitis nodosa Kawasaki-Syndrom
Vaskulitis kleiner Gefäße	Wegenersche Granulomatose Churg-Strauss-Syndrom Mikroskopische Polyangiitis Purpura Schönlein-Henoch Essentielle kryoglobulinämische Vaskulitis Kutane leukozytoklastische Vaskulitis

Die Symptome der Vaskulitiden können von unspezifischen Allgemeinerscheinungen wie Fieber, Abgeschlagenheit, Myalgien, Anämie, Thrombozytose und paraklinisch hohen Entzündungsparametern bis zu für die Arteriitis temporalis charakteristischen Kopfschmerzen, Kieferclaudicatio, Polymyalgia rheumatica (PMR) oder Sehstörungen reichen.

Die im Folgenden beschriebene RZA gehört neben der Takayasu-Arteriitis zu den Vaskulitiden der großen Gefäße. An der RZA erkranken fast ausschließlich Patienten in einem Alter von 50 Jahren oder mehr (51). Im Gegensatz dazu beginnt die Takayasu-Arteriitis in einem Alter von 40 Jahren oder jünger (36). Von der Takayasu-Arteriitis sind vorwiegend die proximale Arteria subclavia, häufig aber auch die Arteria carotis

communis sowie die Aorta und weitere von der Aorta abgehende Arterien betroffen (28, 43). Die isolierte Manifestation an der abdominellen Aorta scheint selten vorzukommen (12). Die histologische Morphologie der RZA und der Takayasu-Arteriitis sind ähnlich. Das wichtigste Unterscheidungskriterium zwischen den beiden Entitäten ist das Manifestationsalter (≥ 50 , ≤ 40 Jahre) (55).

Zum klinischen Befallsmuster der Gefäßmanifestationen bei RZA gibt es nur wenige wissenschaftliche Daten. Häufigster Manifestationsort der RZA sind die Temporalarterien beidseits. Die Gefäße, die den Sehnerv versorgen (Arteria ciliaris posterior), sind oft mitbetroffen, was in der Folge zu einer anterioren ischämischen Optikusneuropathie (AION) mit Visusverlust oder Abduzensparese mit Doppelbildern führen kann.

Auf eine Sonderform der RZA, der RZA großer Gefäße (RZA-GG), wird in der Dissertation eingegangen.

1.2 Riesenzellarteriitis

Die Arteriitis temporalis bzw. RZA ist in Deutschland die häufigste primäre Vaskulitis (68, 70). Kürzlich fand eine große epidemiologische Studie in den USA eine Prävalenz von 0,1 % für die Arteriitis temporalis und von 0,3 % für die PMR (48). In einer großen autoptischen Studie aus Malmö, Schweden, erfolgte eine histologische Sicherung einer Arteriitis temporalis bei 1 % der verstorbenen Erwachsenen (66).

Weitere epidemiologische Untersuchungen zum Vorkommen der RZA zeigten deutliche regionale Unterschiede (51, 74). In einer Studie aus Skandinavien fand sich eine jährliche Inzidenz von 15–33 auf 100.000 Personen in einem Alter über 50 Jahren (4, 27, 31, 61, 62, 69). Frauen erkranken an der RZA häufiger als Männer (51, 74).

Für Deutschland ergab sich in einer Studie für die RZA eine Prävalenz von 9 auf 100.000 Einwohner im Alter ≥ 50 Jahren. Es bestanden keine Unterschiede zwischen Nord- und Süddeutschland (69). In Asien und Afrika kommt die RZA seltener vor (18, 73), zum Beispiel in Japan mit 1,5 auf 100.000 Personen im Alter ≥ 50 Jahren (46).

Im Lauf der Jahre fanden sich für diese Erkrankung verschiedene Begriffe. Die Bezeichnung „Arteriitis temporalis“ ist in Deutschland am gebräuchlichsten. Seltener wird die Erkrankung als Arteriitis cranialis bezeichnet. Diese Bezeichnung ist auf die bisher bekannte vorrangige Beteiligung der kraniellen Gefäße mit der oben erwähnten typischen Klinik zurückzuführen. Früher wurde auch der Begriff Morbus Horton verwendet, um Bayard Taylor Horton zu ehren, der die Krankheit frühzeitig beschrieben hat (33).

In der internationalen Literatur wurde die Erkrankung in den letzten Jahren häufiger als RZA bezeichnet (35), auch wenn in der Temporalarterienhistologie teilweise (in ca. 20 %) keine Riesenzellen gefunden wurden. Der Grund dafür ist die Erkenntnis, dass sich bei einer größeren Zahl von Patienten die Erkrankung auch oder sogar ausschließlich an extrakraniellen Gefäßen manifestiert. Diese Dissertation leistet einen Beitrag zu dieser Erkenntnis.

Die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology für die Arteriitis temporalis dienen primär der Unterscheidung zwischen RZA und anderen primären Vaskulitiden (34). Sie beinhalten sowohl charakteristische anamnestische, klinische als auch histologische Befunde. 3 der folgenden 5 Kriterien sind für die Klassifikation der RZA notwendig:

- [1] ein Alter von ≥ 50 Jahren,
- [2] neu aufgetretene Kopfschmerzen,
- [3] klinische Auffälligkeiten der Temporalarterien wie verminderter Puls oder Druckschmerzhaftigkeit,
- [4] eine beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) von ≥ 50 mm in der ersten Stunde sowie
- [5] eine pathologische Temporalarterienbiopsie mit Prädominanz einer Infiltration mit mononukleären Zellen, einer granulomatösen Entzündung und/oder mehrkernigen Riesenzellen.

In der Pathogenese der RZA spielen die in der Adventitia mittelgroßer und großer Arterien ortsansässigen dendritischen Zellen eine entscheidende Rolle. Die normalerweise immuntoleranten dendritischen Zellen werden über einen initialen immunologischen Reiz aktiviert. Sie reifen und produzieren Zytokine wie Interferon γ

(IFN γ) (53). Dadurch werden CD4⁺-T-Zellen sowie Makrophagen aktiviert und differenziert. Diese infiltrieren über die Adventitia in die Media (98, 103). Im weiteren Verlauf der Entzündungskaskade kommt es zur Akkumulation und Organisation der T-Zellen zu Granulomen, die in der Media entlang der Lamina elastica zu finden sind.

Die differente klinische Ausprägung wird durch unterschiedliche Konzentrationen und Dominanz der verschiedenen Zytokine geprägt. Die Konzentration von IFN γ korreliert mit der Intimadicke, der Existenz von Neoangiogenese und Formierung mehrkerniger Riesenzellen. Hohe Konzentrationen von IFN γ werden bei Patienten mit ischämischer Symptomatik der kraniellen Zirkulation (104) gefunden, wie AION, Kieferclaudicatio und Störung der cerebralen Durchblutung (32, 56). Bei Präsenz mehrkerniger Riesenzellen sind vermehrt ischämische Komplikationen vorhanden. Die mehrkernigen Riesenzellen produzieren Wachstumsfaktoren wie den „platelet-derived growth factor“ (PDGF), was zu einer hyperplastischen Proliferation der Intima führt und eine Okklusion des Gefäßes verursachen kann (38). Der ebenfalls von den mehrkernigen Riesenzellen produzierte „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) ist für die Neoangiogenese der Arterienwand verantwortlich (39).

Durch die transmurale entzündliche Infiltration kommt es zu strukturellen Gefäßwandveränderungen wie Verdickung der Adventitia und Fragmentation der Lamina externa und interna. Für die destruktiven Prozesse in der Gefäßwand sind Matrix-Metalloproteinasen verantwortlich (102).

In jüngerer Zeit konnten für die Arterien bestimmte präformierte „Toll-like receptors“ (TLR) identifiziert werden, die für die regulatorischen Funktionen zwischen den ortsständigen dendritischen und infiltrierenden Zellen wichtig sind. In normalen Temporalarterien sind es TLR 2 und TLR 4 (53).

1.3 Riesenzellerteriitis großer Gefäße

In den letzten Jahren wurde eine zunehmende Zahl von Patienten identifiziert, bei denen neben den Temporalarterien weitere Gefäße betroffen waren.

Die Entzündung der großen Gefäße kann zu Wandschwellungen mit oder ohne hämodynamisch wirksamen Stenosen bis hin zu Verschlüssen (Okklusionen) führen.

Die Symptomatik der peripheren Verlaufsform ist im Vergleich zur klassischen Arteriitis temporalis vielfältiger. Typischerweise klagen die Patienten je nach Grad der Stenosierung der Gefäße oder Entwicklung von Kollateralkreisläufen über intermittierende Claudicatio der Arme, Parästhesien oder ein Raynaud-Phänomen. Selten kommt es zu Nekrosen oder Organverlust. Entsprechend der beteiligten Gefäßregion sind bei kritischen Stenosen weitere Symptome möglich. Die typischen Beschwerden der Arteriitis temporalis wie Kopfschmerzen (74 %), Kieferclaudicatio (37 %) und Visusverlust (32 %) sind bei der RZA-GG deutlich seltener vorhanden (14, 37, 93). Einige Patienten weisen jedoch nur ein allgemeines Krankheitsgefühl, Fieber oder Entzündung unbekannter Ursache, Gewichtsabnahme und Nachtschweiß auf (50). In diesen Fällen ist eine umfangreiche Differenzialdiagnostik notwendig. Eine wegweisende Bildgebung erfolgt oft erst nach längerer Symptombdauer.

Der systemische Charakter der RZA wurde bereits vor vielen Jahren erkannt (30, 37). Der Begriff „large-vessel GCA“ oder „extrakranielle RZA“ wurde zwischen 1995 und 1999 eingeführt und beschrieb Patienten mit extrakranieller Beteiligung großer Gefäße insbesondere mit Vaskulitis der Arteria subclavia, axillaris und der proximalen Armarterien (14, 49). In Deutschland hat sich noch kein allgemeiner Begriff für diese Erkrankung etabliert. Es besteht die Möglichkeit, den in englischsprachigen Arbeiten erwähnten Begriff „large-vessel giant cell arteritis“ direkt mit dem Begriff „RZA-GG“ zu übersetzen oder von einer extrakraniellen RZA zu sprechen. Im Folgenden wird diese Entität als „RZA-GG“ bezeichnet.

Bei der RZA wurde zunehmend eine Aortitis mit einem im Verlauf häufigeren Auftreten von Aortenaneurysmen oder Aortendissektionen im Vergleich zur gleichaltrigen Bevölkerung beobachtet (22, 64). Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten mit einer RZA

ein Aneurysma der thorakalen Aorta entwickeln, ist 17,3-fach höher, die der Entwicklung eines Aneurysmas der abdominalen Aorta 2,4-fach höher als in der gleichaltrigen Normalpopulation (22). Die Aortendissektion der thorakalen Aorta infolge einer RZA ist mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert (62, 65). Die Aortenbeteiligung ist oft klinisch stumm und wird in der Häufigkeit wahrscheinlich unterschätzt. Vaskulitiden anderer Gefäße, wie der Carotiden, der Vertebral-, Femoral- und Poplitealarterien, sind bei der RZA seltener (49).

In früheren Veröffentlichungen wurde die RZA-GG besonders hinsichtlich ihrer klinischen Aspekte und Besonderheiten im Vergleich zur klassischen Arteriitis temporalis betrachtet. Es konnte eine Vielzahl klinischer Manifestationen dargestellt werden, welche auch ohne Beteiligung kranialer Gefäße beobachtet wurden (30).

1.4 Bildgebung der Gefäße

Für die Diagnostik der RZA-GG stehen verschiedene bildgebende Verfahren zur Verfügung. Die größten Erfahrungen in der Darstellung der Vaskulitiden großer Arterien bestehen mit der Angiographie. In Lokalanästhesie wird über einen perkutanen transfemorale, transradialen oder transcutibitalen Zugang ein Katheter an die zu untersuchende Region vorgeschoben. Nach Kontrastmittelgabe erfolgt die röntgenologische Bildgebung. Es werden homogene, gleichmäßig zirkuläre, spindelförmige Stenosen oder Gefäßabbrüche beschrieben (94). Vorteil dieser Methode ist die Möglichkeit der zentralen Aortendruckmessung während der Diagnostik, da bei gleichzeitig vorliegender Stenose der Arteria subclava und/oder der Arteria axillaris beidseits eine Blutdruckmessung an den Armen inkorrekte Werte ergeben (90). Weiterhin ist eine Intervention bei kritischer Stenosierung oder Verschluss mit drohenden Organschäden in Form einer perkutanen transluminalen Angioplastie oder Stentimplantation möglich. Nachteile bestehen einerseits durch mögliche Induktion einer Hyperthyreose, Kontraindikationen bei Nieren- und Herzinsuffizienz, Kontrastmittelallergie sowie andererseits durch postinterventionelle Risiken wie Thrombosen, Embolie, Verletzung oder Dissektion des Gefäßes und arteriovenöse Shunts. Weitere Nachteile sind die Strahlenbelastung, die Invasivität dieser Methode und die fehlende direkte Abbildung der Gefäßwand. Damit können kleine

Veränderungen, also geringe vaskulitische Wandschwellungen der Angiographie entgehen (84). Aus diesen Gründen wird die Angiographie nur noch in Zweifelsfällen und insbesondere bei klinisch notwendiger Intervention eingesetzt.

Die nicht invasiven bildgebenden Verfahren wie die Duplexsonographie, Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) zeigen charakteristische homogene Wandschwellungen betroffener Gefäße (23, 44, 76, 86, 95, 100).

Die MRT ermöglicht eine sehr gute Darstellung der mit Flüssigkeit gefüllten Gefäße. Auch kleinere Gefäße können relativ gut beurteilt werden. Trotz Weiterentwicklung der MRT-Technologie ist die Auflösung der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) und der Sonographie bei der Beurteilung kleinerer Gefäße immer noch höher. Die axiale und laterale Auflösung moderner Ultraschallköpfe, die für die Gefäßdiagnostik eingesetzt werden, liegt bei 0,1 mm, die Auflösung von MRT-Geräten liegt derzeit bei 1,0 mm bis zu 0,2 mm bei modernen MRT-Geräten mit speziellen Spulen (8). Die Darstellung entzündlicher Veränderungen der Gefäßwand sowie deren anatomischen Verhältnisse erfolgt durch intravenöse Gabe von Gadolinium-Diethyltriaminpentaessigsäure (Gd-DTPA). Eine vermehrte Aufnahme von Kontrastmittel in der Gefäßwand ist pathologisch und als Zeichen verstärkter Vaskularisierung oder Entzündung gleichzeitig ein Aktivitätsparameter. Mittels MR-Angiographie (MRA) können ohne Strahlenexposition oder jodhaltige Röntgenkontrastmittel Stenosen oder Verschlüsse dreidimensional dargestellt werden. Die diagnostische Qualität ist mit der DSA mit Röntgenstrahlen vergleichbar. Im Gegensatz zur MRT können MRA und DSA die Gefäßwand nicht darstellen (84). Die Kosten-Nutzen-Relation der MRA wurde gegenüber der DSA als günstiger dargestellt (97). Die MRT oder die MRA haben einen besonderen Stellenwert für sonographisch schlecht beurteilbare Gefäßregionen wie zum Beispiel der thorakalen Aorta, insbesondere in der Diagnostik und dem Monitoring vaskulitischer Komplikationen.

Als nuklearmedizinische Methoden zur Darstellung vaskulitischer Arterien kommen die Positronenemissionstomographie (PET) sowie seltener die Gallium⁶⁷-Szintigraphie zur Anwendung.

Bei der PET wird die verstärkte Aufnahme von 18-Fluor-2-deoxy-D-Glukose in der floriden vaskulitischen Wand als Zeichen eines gesteigerten Metabolismus´ in größeren Gefäßen mit einem Durchmesser von mehr als 3 bis 4 mm (75, 86) bildlich dargestellt. Diese nuklearmedizinische Methode ist für die Beurteilung der Temporalarterien wegen der starken FDG-Aufnahme des Gehirns, der zu oberflächlichen Lage der Arterien und des deutlich weniger als 3 bis 4 mm betragenden Gefäßdurchmessers ungeeignet. Bei der Darstellung vaskulitischer Veränderungen der großen Gefäße haben bisherige Untersuchungen gute Korrelationen mit der Duplexsonographie ergeben (75). Die Strahlenbelastung liegt bei 5 bis 10 mSv. Die PET ist jedoch sehr kostenintensiv. Für ambulante, gesetzlich versicherte Patienten ist sie für diese Fragestellung nicht erstattungsfähig. Weiterhin ist die PET wenig verfügbar und bleibt bislang den unklaren Fällen mit systemischer Entzündung unklarer Ursache (FUO), in denen auch andere bildgebenden Verfahren keine wegweisenden Befunde erbrachten, vorbehalten.

Bei der Gallium⁶⁷-Szintigraphie zeigt sich bei entzündlichen Prozessen eine verstärkte Anreicherung des intravenös applizierten Radionukleotids. Eine floride Arteriitis temporalis kann durch Gallium⁶⁷-Aufnahme in der vaskulitischen Wand nach 48 Stunden dargestellt werden. Eine gezielte Beurteilung der betroffenen Gefäße ist mit der Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) möglich (24, 71). Limitierend für den routinemäßigen Einsatz sind die Dauer von Applikation des Radionukleotids bis zur Auswertung, die fehlende Zusatzinformation bei Vorhandensein alternativer bildgebender Verfahren, die Strahlenbelastung (20 mSv) und der hohe Kostenaufwand.

Bei der Gefäßdarstellung mittels Sonographie kommen die B-Bild-Methode sowie die Doppler- und Duplexsonographie zur Anwendung. Das Arbeitsprinzip der Sonographie beruht darauf, dass vom Schallkopf ausgesendete Schallwellen an den Grenzflächen zwischen Materialien verschiedener „akustischer Impedanz“ reflektiert werden. Der reflektierte Anteil der Schallwelle nimmt mit dem Impedanzunterschied zu.

Akustische Impedanz: $W = c \cdot \rho$

W: akustische Impedanz

c: Schallgeschwindigkeit, Ausbreitungsgeschwindigkeit in menschlichem Gewebe ca. 1540 m/s

ρ : Dichte des Stoffes

Die Gewebe der Organe haben eine unterschiedliche Impedanz und reflektieren daher die Schallwellen verschieden. Der Zeitunterschied zwischen Signalerzeugung und Empfang des reflektierten Signals wird gemessen und unter Verwendung der Schallgeschwindigkeit im Gewebe die Entfernung zwischen dem Sensor und der reflektierenden Schicht berechnet. Diese Informationen werden mittels Rechner zu einem Bild verarbeitet. Die unterschiedlichen Graustufen (Echogenität) der Gewebe werden in der Bildgebung im Vergleich zum subdermalen Fettgewebe (echogleich) angegeben (99). Flüssigkeitsgefüllte Strukturen stellen sich echofrei oder echoarm dar. Gewebe mit hoher Dichte und folglich hoher Impedanz sind echoreich.

Die zweidimensionale Darstellung des Gefäßes im B-Bild zeigt das echofreie Gefäßlumen, die echoreiche Gefäßwand mit einer normalen Intima-Media-Dicke an der Arteria carotis communis und der Arteria axillaris von $< 0,8$ mm und die Pulsation des Gefäßes (47). Die Untersuchung der Gefäße erfolgt sowohl in Längs- als auch in Querschnitten. Im Längsschnitt ist das Gefäßlumen als schwarzes Band, umgeben von einer helleren Gefäßwand zu sehen. Ein quer getroffenes Gefäß stellt sich als schwarzer Kreis oder Oval, umgeben von der hellen Gefäßwand dar.

Für die hämodynamische Gefäßbeurteilung wird die Dopplersonographie verwendet. Bei dieser Methode wird der akustische Dopplereffekt genutzt. Dieser beschreibt die scheinbare Änderung der Frequenz und Wellenlänge bei relativer Bewegung des Beobachters zur Quelle der Welle. Diese Informationen werden als akustische Signale hörbar gemacht. Ebenso sind die Geschwindigkeitsberechnung und die Richtungsbestimmung des Blutflusses möglich. Es gibt 5 Typen der Dopplersonographie. Die continuous wave (cw) - Dopplersonographie misst den Blutfluss ohne Darstellung des anatomischen Bildes durch Erfassen der Änderung der Tonhöhe in Form einer Kurve. Diese Methode wird zur Untersuchung der Gefäße des Fußes am Patientenbett oder zur Beurteilung der Flussrichtung der Arteria

supratrochlearis zum Ausschluss eines Kollateralfusses zwischen Arteria carotis externa und interna in Fällen eines Verschlusses der Arteria carotis interna eingesetzt. Je nach Ton und Wellenform können weitere Informationen gewonnen werden. Im Fall einer Stenose ist der Anstieg der Kurve langsamer, die Maximalgeschwindigkeit erhöht, und es wird ein größerer diastolischer Fluss als normal gemessen. Weiterhin können charakteristische poststenotische Kurven dargestellt werden. Der Anstieg der Kurve ist ebenfalls langsamer und die diastolische Strömungsgeschwindigkeit in Relation zur systolischen Geschwindigkeit höher als bei normaler Durchblutung.

Bei der pulsed wave (pw) - Dopplersonographie kann der Blutfluss in einer bestimmten anatomischen Region im Bereich der Dopplersendeachse dargestellt werden. Die gewünschte anatomische Region kann durch das zweidimensionale B-Bild mit oder ohne Farbkodierung selektiert werden.

In der Farbdopplersonographie wird ein Farbsignal auf das B-Bild projiziert. Rote Farbsignale beschreiben die Flussrichtung, die zur Ultraschallsonde gerichtet ist, blaue Farbsignale die von der Ultraschallsonde wegführende Flussrichtung. Bei Turbulenzen der Blutströmung kommt es zu weiteren Farbbeimischungen (meist Grün). Mit dieser Dopplermethode können die Arterien durch farbliche Darstellung einfacher gefunden werden. Besonders geeignet ist die Farbdopplersonographie für die Darstellung sehr kleiner vaskulitisch veränderter Arterien, um zwischen verdickter Wand und perfundiertem Lumen differenzieren zu können. Da bei der Farbdopplermethode nur mittlere Geschwindigkeiten dargestellt werden, sind Messungen zur Graduierung von Stenosen nicht möglich.

Die Duplexsonographie (farbcodierte Dopplersonographie) kombiniert die Echtzeituntersuchung des B-Bildes mit der Dopplersonographie. Farbdoppler und Dopplerkurven werden in der anatomischen Region dargestellt und ermöglichen die Abschätzung der Flussgeschwindigkeit nach Winkelkorrektur.

Mit der Power-Dopplersonographie können Blutflüsse in einem Gefäß dargestellt werden. Aussagen zur Flussgeschwindigkeit oder -richtung sind nicht möglich. Diese Methode hat eine höhere Sensitivität beim Auffinden sehr kleiner Gefäße sowie beim langsamen Blutfluss (zum Beispiel der Organdurchblutung). Je nach Sonographiegerät

kann der Power-Doppler eine deutlich bessere oder gering bessere Sensitivität als die Farbdopplersonographie aufweisen. Der Nutzen dieser Methode liegt vor allem in der Differenzierung von Blutfluss und anderen Flüssigkeitsansammlungen, der Abgrenzung einer Synovitis, Tenosynovitis oder Enthesitis in der muskuloskeletalen sonographischen Diagnostik, aber nicht in der Diagnostik von Vaskulitiden, da die Flussgeschwindigkeiten in großen Gefäßen höher sind (88).

Bei der sonographischen Untersuchung von Gefäßen sind weitere Parameter (Pulsreplikationsfrequenz, maximale Flussgeschwindigkeit, Winkelkorrektur und Wandfilter) zur optimalen Einstellung der Gefäße zu beachten. Die optimale Einstellung der Parameter vermeidet Fehler in der Geschwindigkeitsmessung, Flussrichtungsbestimmung, Aliasing-Effekte sowie Artefakte und Rauschphänomene. In der Regel können diese Parameter am Gerät voreingestellt, gespeichert und dann immer wieder aufgerufen werden.

1.5 Sonographische Befunde bei Vaskulitis

In der duplexsonographischen Untersuchung der entzündeten Temporalarterien können die typischen Befunde einer echoarmen (dunklen) Wandschwellung („Halo“) erhoben werden, welche im Longitudinalschnitt als dunkles Band ober- und unterhalb des mittels Farbsignal darstellbaren Blutflusses sichtbar wird (Abbildung 1 A). Im Transversalschnitt stellt sich der Halo als konzentrisch echoarmer Saum um das verbliebene Flusssignal dar (Abbildung 1 B).

Bei ausgeprägten entzündlichen Veränderungen und damit verbundenen Wandschwellungen sind Verschlüsse des Lumens möglich. In diesem Fall ist kein bzw. ein abbrechendes Farbsignal im Gefäßverlauf sichtbar. Es finden sich bei vielen Patienten infolge der Entzündung Stenosen und bei etwa 30 Prozent der Patienten akute Verschlüsse der betroffenen Temporalarterien (81). Diese Befunde sind teilweise nur segmental vorhanden.

Der Halo verschwindet innerhalb von 2 bis 3 Wochen unter Glukokortikoidtherapie.

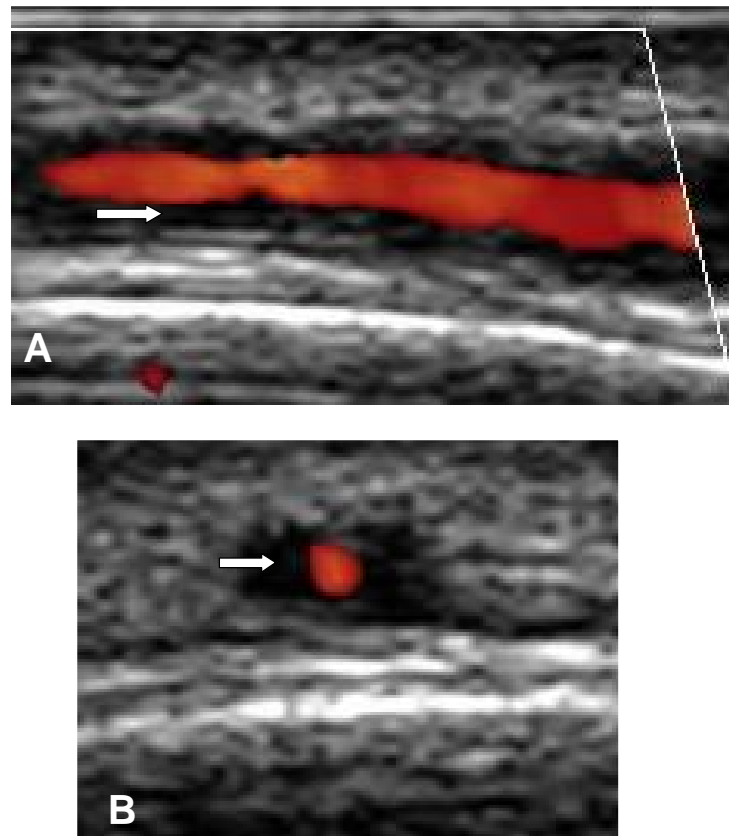


Abbildung 1: Sonographiebilder einer vaskulitisch veränderten Temporalarterie: A: Longitudinalschnitt mit homogener echoarmer Wandschwellung (→) bei akuter Arteriitis temporalis. B: Transversalschnitt der Arteria temporalis mit konzentrischer echoarmer Wandschwellung (→) bei akuter Arteriitis temporalis („Halo“).

In einer früheren Veröffentlichung aus der Einrichtung, in der diese Dissertation verfasst wurde, konnte bei 101 Patienten mit neu diagnostizierter RZA und einer Kontrollgruppe von 650 Patienten ohne RZA für die Duplexsonographie eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 96 % hinsichtlich der klinischen Diagnose gezeigt werden. Die Spezifität für das Vorhandensein einer echoarmen Wandschwellung der Temporalarterien („Halo“) lag bei 99,5 % hinsichtlich der klinischen Diagnose. Die Sensitivität gegenüber einer histologischen Untersuchung der Temporalarterien lag bei 95 % (77).

Eine Metaanalyse von 23 Studien, die die diagnostische Genauigkeit der Doppler-, Farbdoppler- und Duplexsonographie für die Präsenz der Arteriitis temporalis

untersuchte, zeigte, dass in einigen Zentren ähnliche, in anderen schlechtere Resultate herauskamen. Die Sensitivitäten und Spezifitäten waren in den Zentren höher, welche eine qualitativ bessere Sonographiegerätetechnik und zusätzliche Duplexsonographie verwendeten (41). In diesen Fällen lagen die Sensitivität der Duplexsonographie für die Diagnose einer Arteriitis temporalis bei 87 % und die Spezifität bei 96 %.

Bei der RZA an anderen Gefäßen sind sonographisch vergleichbare Befunde wie bei der Arteriitis temporalis zu erheben (Abbildung 2) (85).

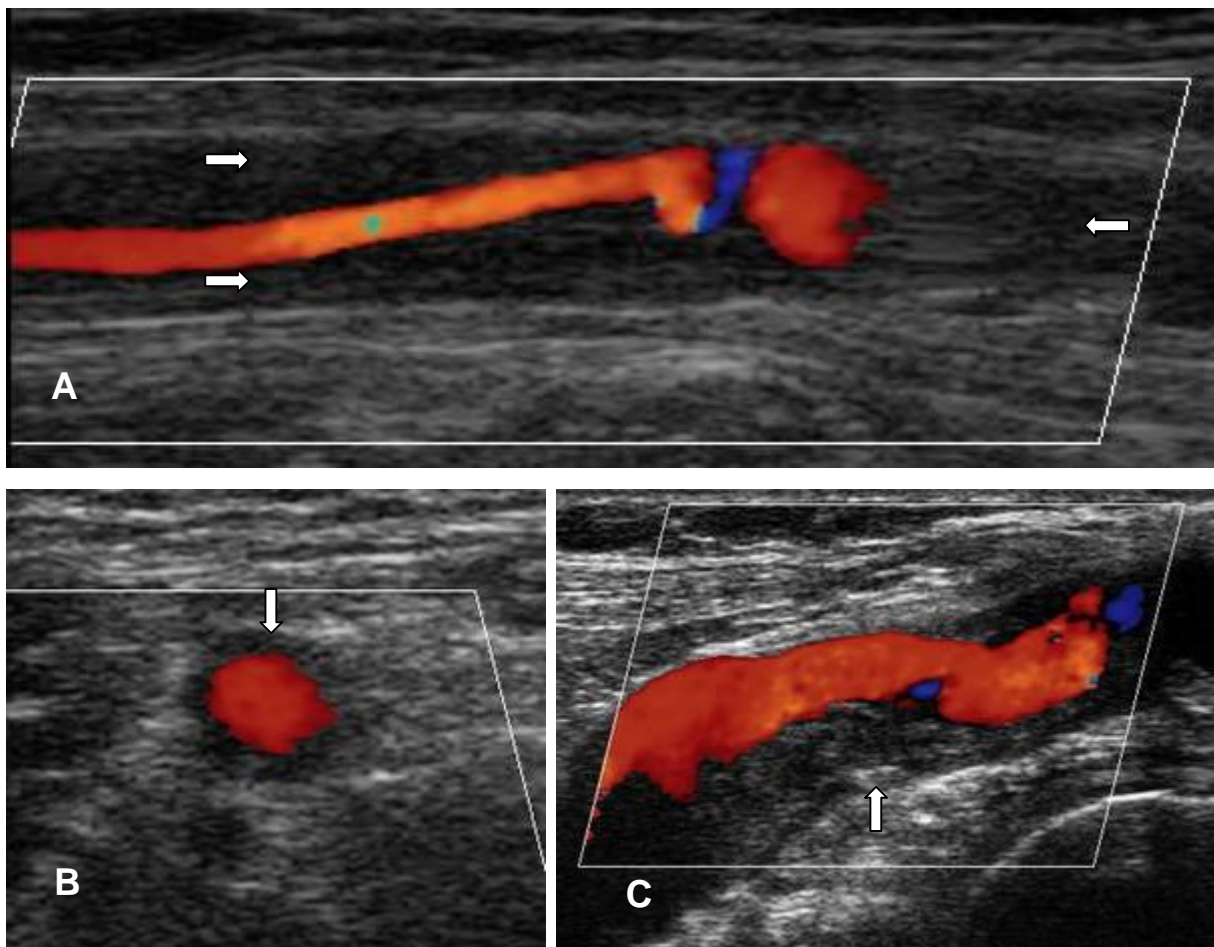


Abbildung 2: Sonographiebilder pathologischer Axillararterien. A: Longitudinalschnitt mit echoarmer Wandschwellung (→) mit > 50 % Stenose bei akuter RZA-GG, auf der rechten Seite ist die Arterie verschlossen (←). B: Transversalschnitt einer konzentrisch echoarmen Wandschwellung (↓) mit <50 % Stenose bei akuter RZA-GG. C: Longitudinalschnitt einer ausgeprägten Arteriosklerose der Arteria axillaris. Diese Wandschwellung befindet sich nur auf einer Seite der Arterie, sie ist inhomogen und zeigt eine Verkalkung (↑).

Die Wandschwellung ist jedoch gegenüber der Arteriitis temporalis unter Glukokortikoidtherapie länger vorhanden. Sie ist bei der akuten Vaskulitis infolge eines Ödems echoarm und wird im Verlauf von Monaten unter Therapie echoreicher (79, 82, 83). Ursache dieser Veränderung der Echogenität ist vermutlich eine Abnahme des Wandödems und eine zunehmende Fibrosierung.

Arteriosklerotische Veränderungen sind insbesondere an der Arteria axillaris selten und unterscheiden sich, wie in Abbildung 2 dargestellt, deutlich von vaskulitischen Veränderungen.

1.6 Histologie

Die invasive, bioptische Diagnosesicherung der RZA zählte bislang als Goldstandard. Der für die RZA charakteristische positive histologische Befund umfasst den Nachweis mononukleärer Zellinfiltrate, mehrkerniger Riesenzellen, eine Intimaverdickung/-fibrose und Fragmentation der Lamina elastica intima (52). Da die Arteriitis temporalis segmental auftreten kann, sind falsch negative Befunde möglich (2, 20). Bisher wurde nur in einer Studie untersucht, wie häufig die Histologie der Temporalarterien bei RZA-GG positiv ist. In diesem Fall fanden die Autoren eine Vaskulitis der Temporalarterien bei 58 % (14).

Nachteile dieser diagnostischen Methode bestehen in ihrer Invasivität, der histologische Befund ist nicht zeitnah verfügbar, und es kann, wenn auch selten, zu Hämatomen, Infektionen, Nekrosen der Kopfhaut (19, 21, 91), Ptosis (92), Fazialisparesen (5, 89) und cerebralem Insult (29, 96) bei Unterbrechung eines Kollateralkreislaufs kommen.

Um einen Kollateralkreislauf von der Arteria carotis externa zur Arteria carotis interna über die Temporalarterien im Falle von hochgradigen Stenosen oder Verschlüssen der Arteria carotis interna auszuschließen, wird vor Biopsie der Temporalarterien zumindest eine cw-Dopplersonographie der Arteria supratrochlearis oder die Duplexsonographie der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße gefordert (96). Manche Patienten lehnen eine Temporalarterienresektion ab.

In Zentren, wie dem, in dem die Dissertation verfasst wurde, erfolgte in den letzten Jahren primär die sonographische Diagnostik im Bereich der Temporalarterien, nachdem die Methode vorher ausführlich analysiert und die Daten von über 100 Patienten mit akuter Arteriitis publiziert worden waren (77, 81). Die histologische Untersuchung erfolgt weiterhin in Zweifelsfällen, zum Beispiel wenn klinische oder sonographische Befunde nicht eindeutig oder nicht übereinstimmend sind.

In einer Auswertung der Daten von Patienten, die einer Temporalarterienbiopsie zugeführt wurden, kam man zu einer vergleichbaren Strategie, denn im Ergebnis der Untersuchung zeigte sich, dass der diagnostische Gewinn, eine Therapieentscheidung herbeizuführen, nur bei unklaren Fällen wie untypischer Klinik oder dem Vorliegen von = 2 der ACR-Kriterien gegeben ist (73).

1.7 Problemstellung dieser Dissertation

- Die RZA-GG ist bisher wenig beachtet worden. Es besteht ein langes Intervall zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosesicherung. Daher ist eine Charakterisierung der Erkrankung nötig.
- Die bisherigen Studien bestehen retrospektiv aus Patienten mit klinisch symptomatischen Stenosen und Verschlüssen. Diese Studie beschreibt dagegen konsekutive Patienten einer neu etablierten Sprechstunde, bei der mit Hilfe der Sonographie gemeinsam mit klinischen Parametern die RZA diagnostiziert wird. Durch die verfeinerte Bildgebung findet man bei vielen Patienten auch wesentlich leichtere Veränderungen an den proximalen Arterien der oberen Extremität (ohne Klinik).
- Unterscheiden sich diese Patienten signifikant von denjenigen mit einer typischen kraniellen Form der RZA (klassische Arteriitis temporalis)?
- Wie ist das Befallsmuster der proximalen Arterien?
- Inwieweit eignet sich die Sonographie auch ausgewählter Abschnitte des Gefäßsystems (hier: Arteria axillaris), um einen bedeutenden Beitrag für die Diagnostik der RZA-GG zu gewährleisten?

2. Methodik

2.1 Patienten

In einer Fall-Kontroll-Studie in der Rheumaklinik Berlin – Buch wurden zwischen 1997 und 2006 alle konsekutiven Patienten mit neu diagnostizierter RZA eingeschlossen.

Seit 1994 werden Patienten mit klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer RZA im Rahmen einer Spezialsprechstunde betreut. Im Wissen um die beschriebenen, typischen Befunde der Temporalarterien bei akuter Arteriitis temporalis in der sonographischen Bildgebung wurde diese Methode im klinischen Alltag etabliert. Seit 1994 wurden in dieser Klinik mehr als 2000 Patienten untersucht.

Die Sonographieabteilung ist Teil eines akademischen Lehrkrankenhauses mit 35.000 ambulanten Patientenvisiten und 2.000 stationären Patienten pro Jahr zur Versorgung einer Bevölkerung von über 2 Millionen im Nordosten Berlins und dessen Umland.

Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer RZA wurde durch den behandelnden Arzt eine duplexsonographische Untersuchung möglichst vor Initiierung einer Glukokortikoidtherapie oder in den ersten 7 Tagen einer Glukokortikoidtherapie veranlasst. Bei Kontaktaufnahme durch den überweisenden Arzt bekamen die Patienten einen Ultraschalltermin am gleichen oder folgenden Arbeitstag.

Die initiale Glukokortikoiddosis betrug meist 70 mg Prednisolonäquivalent per os, im Falle von ophthalmologischen Komplikationen wurde mit 250 bis 300 mg Prednisolonäquivalent intravenös täglich für ca. 3 Tage behandelt, um dann die Therapie mit 70 mg Prednisolonäquivalent per os täglich fortzusetzen.

In der Sonographieabteilung erhob ein spezialisierter Rheumatologe (Oberarzt PD Dr. Wolfgang Schmidt oder Oberarzt Dr. Alexander Natusch) die Anamnese und klinischen Befunde der betreffenden Patienten. Mittels eines standardisierten Erhebungsbogens wurden gezielt, bezogen auf die Diagnose der RZA, Symptombeginn, Alter und Geschlecht, Beschwerden (PMR, Sehstörungen wie Amaurosis fugax, Doppelbilder

oder Gesichtsfeldausfälle, Kieferclaudicatio, Arm- und/oder Beinclaudicatio, Cephalgien, Schläfenempfindlichkeit, Morgensteifigkeit, Allgemeinsymptome wie Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder Gewichtsabnahme) sowie klinische Befunde im Bereich der Temporalarterien, die BSG und später die Ergebnisse der Histologie erfasst. Anhand der angegebenen Daten im Erhebungsbogen wurden die jeweilig positiven Kriterien für die PMR nach Bird (6) sowie die ACR-Kriterien (34) für die Arteriitis temporalis eruiert. Zusätzlich wurde für alle Patienten die Symptombdauer von Beginn der ersten Beschwerden bis zur Diagnosestellung erfasst. Im Anschluss führte derselbe Rheumatologe die duplexsonographischen Untersuchungen durch.

Die Diagnose der RZA wurde entweder histologisch oder klinisch gestellt, wobei die klinische Diagnose bei Vorliegen von 3 oder mehr der 5 ACR-Klassifikationskriterien für die Arteriitis temporalis (34) sowie einem prompten Ansprechen auf die eingeleitete Glukokortikoidtherapie erfüllt wurde. Außerdem durfte innerhalb von mindestens 6 Monaten keine andere Erkrankung, die für die Symptomatik verantwortlich ist, diagnostiziert worden sein (59).

Als Ausschlusskriterien zählten eine sekundäre Vaskulitis der Temporalarterien entweder im Rahmen einer anderen Immunvaskulitis oder einer infektiösen Genese (z.B. im Rahmen einer Endokarditis). Daher schloss die Diagnostik eine Röntgenuntersuchung des Thorax, Urinanalyse, ophthalmologische und HNO-Untersuchung sowie die Bestimmung der ANCA-Werte ein.

Eine Patientin mit einer Mischform aus RZA und ANCA-positiver nekrotisierender Glomerulonephritis wurde aus diesem Grund aus dieser Studie ausgeschlossen (57).

Die Patienten, die eine Vaskulitis im Bereich der Arteria subclavia, brachialis oder axillaris hatten, wurden in die Subgruppe der RZA-GG aufgenommen. Die isolierte Beteiligung der Arteria vertebralis ohne Befall der Arterien wurde den Fällen mit klassischer Arteriitis temporalis zugeordnet. Diese Gefäßregion wird in der bisherigen Literatur kontrovers eingeordnet (13, 103).

2.2 Sonographie

Von Januar 1997 bis Juli 2003 wurden die sonographischen Untersuchungen mit einem Linearschallkopf (L 10-5; 5–10 MHz; ATL Ultramark 9 HDI; Advanced Technology Laboratories, Bothell, WA, USA) durchgeführt. Die standardisierten Bildeinstellungen wurden zu einem früheren Zeitpunkt publiziert (81).

Seit August 2003 wurden die Sonographien mit einer anderen technischen Geräteausstattung durchgeführt: Esaote Technos MPX; Esaote SP, Genua, Italien. Für die Untersuchung der Temporalarterien wurde ein Linearschallkopf (LA 424; 8–14 MHz; Länge des Schallkopfes 38 mm) verwendet. Die Geräteeinstellungen waren für alle Untersuchungen identisch: B-Bild-Frequenzeinstellung 13 MHz; B-Bild-Verstärkung 100 %; die Position des Fokus lag direkt unterhalb der zu untersuchenden Region; procession parameter PB 3; scan correlation parameter SCC 5; enhancing parameter ENH 5; Farbdopplerfrequenz 10 MHz; Pulsrepetitionrate PRF 2,5 KHz; Color-Gain 171 %.

Für die Beurteilung der Axillararterien wurde ein anderer Linearschallkopf (LA 523; 4–13 MHz, Schallkopflänge 45 mm) verwendet. Für alle Untersuchungen gab es gleiche standardisierte Gerätevoreinstellungen: B-Bild-Frequenz 10 MHz, B-Bild-Verstärkung 100 %, der Fokus befand sich direkt unterhalb der zu untersuchenden Region; procession parameter, PB 3; scan correlation parameter, SCC 6; enhancing parameter ENH 2; Farbdopplerfrequenz 4.5 MHz; Pulsrepetitionrate PRF 2.5 KHz; Color-Gain 68 %.

Die sonographische Beurteilung der Temporalarterien beinhaltete die beidseitige, möglichst komplette Untersuchung der Arteria temporalis communis superficialis mit ihrem frontalen und parietalen Ast sowohl im Längs- als auch im Transversalschnitt (16, 78, 88). Dafür wurde die Farbdopplersonographie verwendet. Bei Persistenz des Farbsignals in der Diastole und Nachweis von Turbulenzen (Aliasing-Phänomen), wobei eine Mischung aus Farben durch erhöhte Strömungsgeschwindigkeit und turbulenten Blutfluss entsteht, wurde zusätzlich die pw-Doppler-Funktion angewendet (Duplexsonographie). Stenosen wurden definiert durch wenigstens 2-fachen Anstieg der Strömungsgeschwindigkeit in der Stenose im Vergleich zur Region vor oder hinter

der Stenose (81). Akute Gefäßverschlüsse wurden als Darstellung der Gefäßanatomie im B-Bild mit echoarmem Material im ehemaligen Gefäßlumen ohne Nachweis von Farbsignalen in diesem Bereich definiert. Dieses Sonographiebild entspricht bekannten Befunden aus anderen Gefäßregionen, in denen akute Embolien aufgetreten sind (z.B. Arteria poplitea, Arteria ulnaris).

Weiterhin wurden die Arteria subclavia, axillaris und die proximale Arteria brachialis beidseits in 2 Ebenen untersucht. Andere Arterien wurden nur bei entsprechender Symptomatik (Arteria carotis communis, externa, interna, Arteria vertebralis, poplitea, femoralis) mit der Duplexsonographie befundet. Bei vaskulitischem Befall der proximalen Arterien wurden die Arteria carotis communis sowie die proximalen Anteile der Arteria carotis externa und interna mit untersucht.

Wir definierten den sonographischen Befund der Arteria axillaris, subclavia oder brachialis als Vaskulitis, wenn eine homogene, in der Regel zirkumferente Wandschwellung von mindestens 1,5 mm vorlag (Abbildung 2 A, B). Diese wurden klar von den inhomogenen und teilweise echoreicheren Wandverdickungen bei Arteriosklerose (Abbildung 2 C) unterschieden. Eine Stenose war gegeben, wenn das Restlumen weniger als 50 % des Gesamtlumens betrug und charakteristische dopplersonographische Kriterien für eine Stenose wie Turbulenzen, erhöhte systolische und diastolische Blutflussgeschwindigkeiten vorlagen. Bei fehlendem Farbdopplersignal im Gefäßlumen und mit echoarmen Binnenmaterial im B-Bild wurde der Befund als Okklusion definiert.

2.3 Statistische Analyse

Die Patienten- sowie Untersuchungsdaten wurden zunächst in Excel-Tabellen erfasst, später EDV-gerecht verschlüsselt, am Computer bearbeitet und ausgewertet. Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit dem SPSS-Statistik-Programm Version 14 (SPSS Inc, Chicago, IL, US).

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

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

Für die qualitativen Merkmale wurden die Häufigkeiten der Werte in Tabellen dargestellt. Bei Vergleichen von Gruppen mit unterschiedlichen Fallzahlen 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. Damit bestehen signifikante Unterschiede in den Häufigkeitsverteilungen zwischen den Gruppen.

Wir gingen, wie in der Medizin im Allgemeinen 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. Ansonsten darf dieser Test nicht angewandt werden, da es ein sogenannter asymptotischer Test ist und damit eine nicht zu kleine Fallzahl voraussetzt. Andernfalls 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.

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 spricht man von Abhängigkeit der beiden Merkmale. Dabei ist das Testvorgehen das gleiche wie bei der oben beschriebenen Hypothese der Gleichheit.

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. Der Test setzt die Normverteilung der Messwerte voraus, die gegebenenfalls überprüft werden muss. Die Nullhypothese bedeutet in diesem Fall die Gleichheit der Mittelwerte. Bei Überschreitung des Grenzwertes durch die Prüfgröße wird die Nullhypothese abgelehnt, es bestehen signifikante Unterschiede. Je nach sachlichem Hintergrund wird diese Hypothese ein- oder zweiseitig geprüft.

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

Wurden die Voraussetzungen für die obigen Tests nicht erfüllt, mussten parameterfreie Tests angewandt werden. Dazu gehören der u-Test von Mann-Whitney und der Wilcoxon-Test. Für den parameterfreien Vergleich zweier unabhängiger Stichproben wurde der u-Test von Mann-Whitney benutzt. Geprüft wurde die Nullhypothese H_0 , die davon ausgeht, dass die Stichproben der gleichen Grundgesamtheit entstammen, das heißt, dass die Verteilungen gleich sind. Wenn die berechnete Prüfgröße kleiner oder gleich dem kritischen Tafelwert ist, wird die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese angenommen. Wie bei den anderen Berechnungen wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit 5 % zugrunde gelegt (72).

Zur Korrektur der Alphafehler-Kumulation wurde bei multiplen Paarvergleichen die Bonferroni-Methode angewendet.

3. Ergebnisse

3.1 Häufigkeit der Riesenzellarteriitis großer Gefäße

In den Jahren von 1997 bis 2006 wurde bei 176 Patienten in der Rheumaklinik Berlin-Buch eine floride RZA neu diagnostiziert. 124 dieser Patienten waren Frauen, 52 Männer (70 % vs. 30 %). Im gesamten Zeitraum fanden wir bei 53 Patienten eine Vaskulitis der proximalen Arterien (30 %), hiervon waren 44 Patienten weiblich und 9 Patienten männlich (83 % vs. 17 %).

Seit wir 2001 die Untersuchung auf alle Patienten mit neu diagnostizierter PMR, mit Fieber oder Zeichen systemischer Entzündung unklarer Genese (FUO) sowie Claudicatio der Arme ausgeweitet hatten, entdeckten wir eine größere Anzahl von Patienten mit peripherer RZA. Zwischen Januar 2001 und März 2002 beobachteten wir bei 5 von 28 Patienten (18 %) und zwischen April 2002 und Juli 2003 bei 9 von 26 Patienten (35 %) eine Arteriitis der oberen Extremitäten.

Seit August 2003 erfolgten die Untersuchungen mit einem neuen Sonographiegerät. In dieser Zeit fanden wir bei 36 von 79 Patienten (46 %) eine Vaskulitis der oberen Extremitätenarterien. Die Beurteilung der Axillararterien einschließlich der pathologischen Befunde war sowohl mit der älteren als auch mit der neuen Gerätetechnik möglich.

In Abbildung 3 wird die jährliche Anzahl neu diagnostizierter Patienten mit RZA insgesamt sowie die Fälle mit peripherer Gefäßbeteiligung (RZA-GG) in unserer Klinik dargestellt.

Abbildung 3: Anzahl neudiagnostizierter RZA- und RZA-GG-Fälle zwischen 1997 und 2006

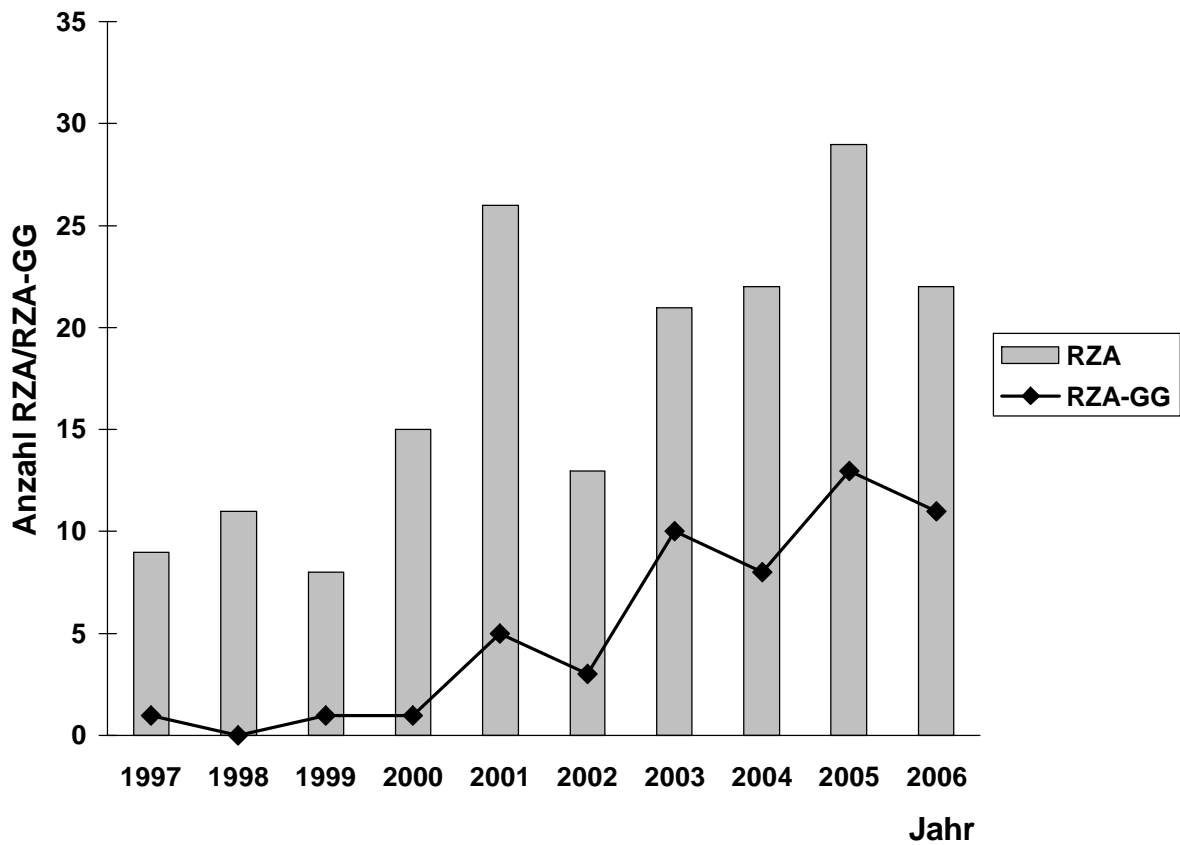
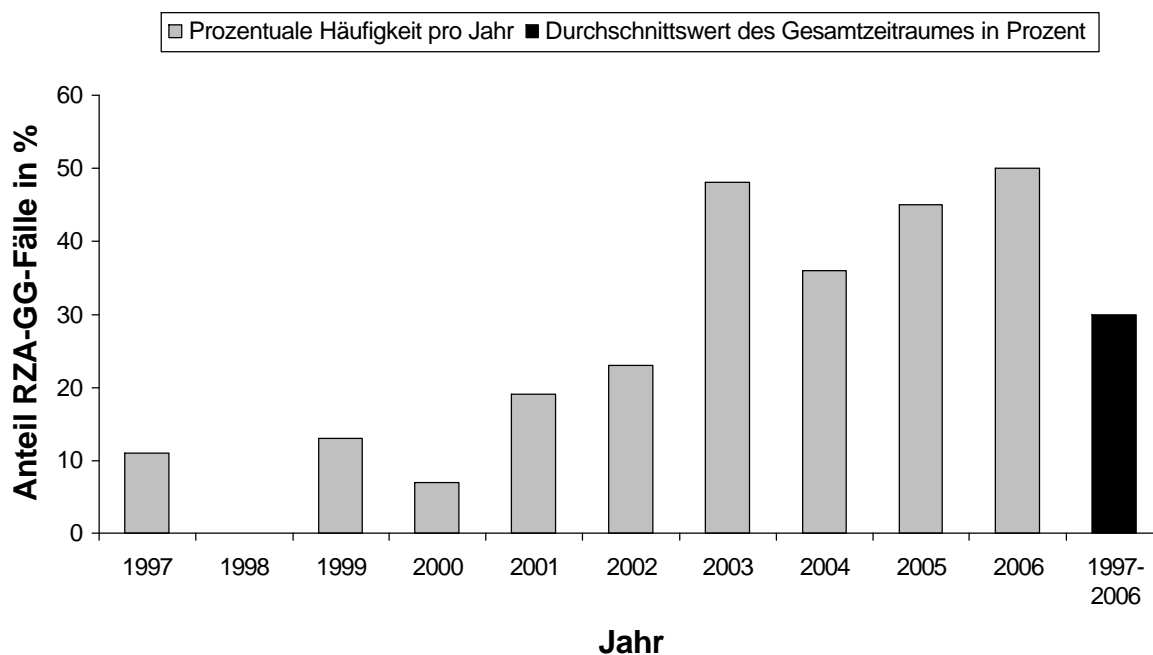


Abbildung 4 zeigt den prozentualen Anteil einer diagnostizierten RZA-GG im gleichen Zeitraum. Beide Diagramme spiegeln eine deutliche Lernkurve im Verlauf der Jahre wider, denn der prozentuale Anteil einer diagnostizierten RZA-GG lag ab 2003 deutlich höher als in den Vorjahren.

Abbildung 4: Prozentualer Anteil der peripheren Gefäßbeteiligung RZA-GG-Fälle bei den neu diagnostizierten Patienten mit RZA zwischen 1997 und 2006



Die Tabelle 2 listet die genauen Zahlen der in den Abbildungen 3 und 4 dargestellten Ergebnisse auf.

Tabelle 2: Anzahl neu diagnostizierter RZA- und RZA-GG-Fälle zwischen 1997 und 2006

Jahr	Diagnose RZA	Diagnose RZA-GG	% RZA-GG
1997	9	1	11 %
1998	11	0	0 %
1999	8	1	13 %
2000	15	1	7 %
2001	26	5	19 %
2002	13	3	23 %
2003	21	10	48 %
2004	22	8	36 %
2005	29	13	45 %
2006	22	11	50 %
1997-2006	176	53	30 %

3.2 Symptomspektrum der Riesenzellarteriitis großer Gefäße

Die Diagnosestellung der RZA-GG ist schwieriger als die der klassischen Arteriitis temporalis. Die Patienten zeigen eine größere Vielfalt an Symptomen. Tabelle 3 beschreibt die Symptome, Befunde und Diagnosen, die letztlich zur Diagnose der RZA-GG führten.

Tabelle 3: Symptome und Diagnosen von 53 Patienten vor Diagnosefindung der RZA-GG

Symptome/Diagnosen	N	%
Arteriitis temporalis	21	40 %
PMR	24	45 %
Claudicatio der Arme	11	21 %
Claudicatio der Beine	4	8 %
Fieber unklarer Genese (FUO)	5	9 %
Entzündung unklarer Zuordnung (einschließlich FUO)	9	17 %
Apoplektischer Insult	2	4 %
Amaurosis fugax	7	13 %
Kopfschmerzen ohne PMR	10	19 %
Fingernekrosen	1	2 %

Weniger als die Hälfte der Patienten mit RZA-GG hatten die typischen Symptome einer Arteriitis temporalis. Nur 20 Patienten (38 %) hatten Kopfschmerzen, davon 10 (19 %) ohne PMR-Symptomatik. Von den 24 Patienten mit PMR-Symptomatik zeigten 14 Patienten keine begleitende Klinik einer Arteriitis temporalis („pure PMR“). Fünf weitere Patienten hatten bei Fehlen einer Kopfschmerzsymptomatik einen reduzierten oder fehlenden Temporalarterienpuls beziehungsweise verdickte Temporalarterien. 5 der 11 Patienten mit einer Claudicatio der Arme beklagten weder begleitende Kopfschmerzen noch eine PMR-Symptomatik.

Bei 10 der 53 Patienten mit RZA-GG fand sich eine Augenbeteiligung, wobei 2 Patienten eine AION, 7 Patienten eine Amaurosis fugax und 1 Patient eine Abduzensparese hatten.

Weitere Beschwerden, welche die Patienten in unsere Klinik führten, waren FUO mit Temperaturen $\geq 38,3$ °C für ≥ 3 Wochen ohne ursächliche Diagnose trotz intensiver Diagnostik (67) und fehlender klinischer Zeichen einer Arteriitis temporalis. Außerdem wurden unspezifische systemische Entzündungsreaktionen (hohe CRP, BSG) gefunden. Diese Patienten klagten über Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust und Nachtschweiß, die Temperaturen waren aber geringer.

Einige Patienten zeigten eine Kombination von Symptomen und/oder Diagnosen wie Armclaudicatio/PMR (5 Patienten), Armclaudicatio/Arteriitis temporalis (2 Patienten), Armclaudicatio/FUO (2 Patienten), Beinclaudicatio/Arteriitis temporalis (1 Patient), Hirninfarkt/Arteriitis temporalis (2 Patienten), PMR/FUO (2 Patienten) und Beinclaudicatio/FUO (1 Patient).

Eine Patientin mit Claudicatio der Arme hatte Fingernekrosen, welche nach Angioplastie abheilten. Bei allen Patienten mit Beinclaudicatio stellten sich in der Sonographie der Poplitealararterien homogene Wandschwellungen mit Stenosen dar. Bei 3 Patienten (6 %) fanden wir vaskulitische Veränderungen an den Poplitealararterien auch ohne wegweisende Klinik. Jeder dieser 3 Patienten hatte einen gleichzeitigen Befall der Axillararterien.

1 Patient mit RZA-GG und einem apoplektischen Insult hatte einen vaskulitischen Befall der Arteria vertebralis. Auch bei einem Patienten ohne Vaskulitis der proximalen Armarterien konnte eine Vaskulitis der Arteria vertebralis nachgewiesen werden.

3.3 Charakteristika der Riesenzelleriitis großer Gefäße

Patienten mit RZA-GG unterscheiden sich von denen mit ausschließlich kranialer RZA (klassischer Arteriitis temporalis) in Alter, Geschlecht, Kieferclaudicatio, Kopfschmerzsymptomatik, klinischen Zeichen an den Temporalarterien, Augenbeteiligung, Symptombdauer vor Diagnosefindung, Sonographie und histologischen Befunden (Tabelle 4).

Tabelle 4: Vergleich von Patienten mit klassischer Arteriitis temporalis (RZA) und RZA-GG

	RZA	RZA-GG	Signifikanz
N	123	53	
Alter	72	66	<0,001
Weibliches Geschlecht	65 %	83 %	0,019
PMR	42 %	45 %	0,74
Kopfschmerz	75 %	38 %	<0,001
Kieferclaudicatio	48 %	24 %	0,004
Geschwollene, derbe Temporalarterien	64 %	29 %	<0,001
Pulsreduzierte Temporalarterien	77 %	42 %	<0,001
Augenbeteiligung (alle Diagnosen)	33 %	19 %	0,070
AION	19 %	4 %	0,008
Mediane Zeit bis zur Diagnosesicherung	8 Wochen	31 Wochen	<0,001
BSG	74 mm/h	76 mm/h	0,44
Temporalarterien-sonographie: pathologisch	95 %	62 %	<0,001
Temporalarterien-sonographie: Halo	82 %	53 %	<0,001
Temporalarterien-sonographie: Stenose	70 %	34 %	<0,001
Temporalarterien-sonographie: Okklusion	20 %	15 %	0,53
Temporalarterienhistologie: RZA	78 %	67 %	0,38

Es wurde bei 88 der 176 Patienten eine histologische Untersuchung der Temporalarterien durchgeführt (50 %). 21 Patienten davon hatten eine RZA-GG.

Eine Claudicatio der Arme trat bei 21 % der RZA-GG-Patienten auf, aber bei keinem mit klassischer Arteriitis temporalis. Die Augenbeteiligungen waren zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich, aber sie waren bei den Patienten mit RZA-GG mit geringeren permanenten Visuseinschränkungen verbunden. Die AION trat signifikant häufiger bei Patienten mit klassischer Arteriitis temporalis auf, die Amaurosis fugax jedoch häufiger bei Patienten mit RZA-GG (13 % vs. 2 %; p=0,38). Die

paraklinischen Parameter wie BSG und CRP waren in beiden Gruppen gleich (74 vs. 76 mm/h; $p=0,44$ bzw. 79 vs. 70 mg/l).

Wenn die Bonferroni-Korrektur für die 16 Parameter in Tabelle 4 angewendet wird, bleiben alle Parameter signifikant außer die für Geschlecht, Kieferclaudicatio und AION (p -Wert $>0,003$).

3.4 Sonographiebefunde der Riesenzellerarteriitis großer Gefäße

Die proximalen Armarterien zeigten in der Sonographie entweder Wandschwellungen ohne oder mit Stenosen bzw. Okklusionen. Tabelle 5 zeigt, welche Arterien in welchem Maße bei den Patienten mit RZA-GG betroffen waren.

Tabelle 5: Sonographiebefunde der proximalen Armarterien bei 53 Patienten mit RZA-GG

Gefäßregion	Wandschwellung ohne Stenose	Wandschwellung mit Stenose	Okklusion	Normal
Arteria axillaris	45 %	51 %	2 %	2 %
Arteria subclavia	40 %	21 %	0 %	40 %
Proximale Arteria brachialis	6 %	13 %	2 %	79 %

Die Axillarerterien waren am häufigsten und ausgeprägtesten beteiligt. Nur 2 % der 53 Patienten mit RZA-GG hatten in dieser Region keine vaskulitischen Befunde. Wir fanden vaskulitische Wandschwellungen in der Arteria subclavia ohne entsprechende Veränderungen an der Arteria axillaris bei nur einem Patienten. Die bilaterale Beteiligung der Armarterien wurde in 79 % der Fälle gefunden.

20 Patienten (38 %) hatten vaskulitische Veränderungen im Bereich der Arteria carotis communis (Wandschwellung ohne Stenose), einer von diesen zeigte auch eine Beteiligung des proximalen Abschnitts der Arteria carotis interna. Die proximale Arteria

carotis externa war in 6 der 53 Fälle betroffen, wobei 3 keinen gleichzeitigen Befall der Arteria carotis communis aufwiesen.

Weitere bildgebende Methoden erfolgten bei 28 % der Patienten, die DSA bei 17 % und die MRA bei 11 % der Patienten. Die Ergebnisse stimmten mit denen der Sonographie in 100 % überein.

3.5. Sonographie- und Histologiebefunde an der Arteria temporalis

Patienten mit RZA-GG, die weder Symptome noch klinische Befunde der Arteriitis temporalis wie Kopfschmerzen, Empfindlichkeit der Kopfhaut, verdickte oder derbe bzw. pulsreduzierte Temporalarterien hatten, wurden als Patienten mit „purer“ RZA-GG definiert.

Andere Patienten, bei denen eine Beteiligung der proximalen Armarterien gefunden wurde, zeigten gleichzeitig Symptome und klinische Zeichen der Arteriitis temporalis.

Tabelle 6 vergleicht diese beiden Subgruppen und die gesamte Gruppe der RZA-GG (RZA-GG gesamt) in ihrer Relation hinsichtlich Sonographie der Temporalarterien und histologischen Befunden.

Tabelle 6: Vaskulitismachweis an den Temporalarterien bei Patienten mit RZA-GG

	RZA-GG gesamt	„Pure“ RZA-GG	RZA-GG mit Symptomen einer Arteriitis temporalis
Sonographie an den Temporalarterien +	33/53 (62 %)	15/28 (54 %)	18/25 (72 %)
Halo	28/53 (53 %)	16/28 (57 %)	12/25 (48 %)
Stenose	18/53 (34 %)	9/28 (32 %)	9/25 (36 %)
Okklusion	8/53 (15 %)	5/28 (18 %)	3/25 (12 %)
Histologie +	14/21 (67 %)	9/15 (60 %)	5/6 (83 %)

Bei 11 Patienten mit RZA-GG gelang es, die Arteriitis temporalis sowohl sonographisch als auch histologisch zu sichern. 4 Patienten hatten eine positive Histologie bei negativem Befund in der Sonographie. Die Histologie zeigte nur wenige Entzündungszellen bei 2 dieser 4 Patienten. Bei 4 Patienten fanden wir eine entzündliche Wandschwellung (Sonographie positiv) bei negativer Histologie. Der pathologische Sonographiebefund war in diesen Fällen auf die Arteria temporalis communis superficialis begrenzt, die Biopsie wurde jedoch am distalen frontalen Ast der Temporalarterie durchgeführt, welcher sonographisch unauffällig war. Bei 3 Patienten waren sowohl die Histologie als auch die Sonographie negativ.

4. Diskussion

Die Ergebnisse dieser Dissertation zeigen, dass die RZA-GG offensichtlich häufiger vorkommt als bisher angenommen. Sie wurde entweder gar nicht beobachtet oder die Angaben liegen bei 4 bis 15 % (14, 25, 45, 64).

In unserer Fall-Kontroll-Studie lag der Anteil der Patienten mit einer Vaskulitis der proximalen Arterien über den gesamten Zeitraum gemittelt bei 30 %. In den letzten 3 Jahren des Untersuchungszeitraums wurde sogar bei 46 % der Patienten eine RZA-GG gefunden.

Die Patienten mit RZA-GG haben im Vergleich zu denen mit kranieller RZA eine größere Beschwerdevielfalt. Die Symptombdauer bis zur Sicherung der Diagnose ist gegenüber der klassischen Form deutlich länger, was unter anderem der Breite der klinischen Bilder besonders bei Fehlen typischer Beschwerden anzulasten ist.

An den Axillararterien ließ sich bis auf eine Ausnahme bei allen Patienten mit RZA-GG sonographisch ein pathologischer Befund nachweisen, entweder in Form einer Wandschwellung, Stenose oder eines Verschlusses.

In einer früheren Studie aus der Mayo Klinik in Rochester, MN, USA, wird über 23 Patienten mit eindeutiger Vaskulitis der Aorta oder ihrer Hauptäste berichtet (45). Die

Autoren hatten retrospektiv die Krankengeschichten von 248 Patienten mit histologisch gesicherter RZA untersucht. Die Patienten mit sicherer RZA der Extremitätenarterien oder der Aorta thoracica hatten mindestens eine der folgenden Veränderungen:

1. Claudicatio einer Extremität und Stenosegeräusch über einer großen Arterie,
2. Fehlender oder deutlich verminderter Arterienpuls,
3. Angiographiebefund der Gefäße des Aortenbogens, der mit einer Vaskulitis vereinbar ist (glatt begrenzte Stenose) und
4. Autoptischer Nachweis einer Infiltration des Aortenbogens durch Riesenzellen.

Die Autoren nahmen in die Studie zusätzlich 52 Patienten ohne nachweisliche entzündliche Beteiligung der großen Gefäße als Kontrollgruppe auf. Die Patienten mit Beteiligung der großen Arterien hatten eine signifikant niedrigere BSG (80 mm/h vs. 97 mm/h), aber viele dieser Patienten hatten vor Diagnosesicherung der Vaskulitis der großen Gefäße bereits eine Glukokortikoidtherapie gehabt. Es wurde keine Signifikanz für Alter (65 vs. 69 Jahre), weibliches Geschlecht (83 % vs. 79 %), Vorliegen einer PMR-Symptomatik (30 % vs. 53 %) und dauerhaften Visusverlust (4 vs. 6 %) gefunden. Die klinischen Befunde präsentierten sich bei 11 Patienten nur an den oberen Extremitäten, bei 6 Patienten sowohl an den oberen als auch an den unteren Extremitäten und bei 3 Patienten nur an den unteren Extremitäten. Nur vier Patienten hatten Symptome einer Beteiligung der großen Gefäße zum Erkrankungsbeginn. Bei den anderen Fällen der Großgefäßbeteiligung wurde eine Erkrankungsdauer einer klassischen Arteriitis temporalis zwischen 2 und 84 Monaten beschrieben.

In einer Studie aus Frankreich wurden 10 weibliche Patienten mit einem mittleren Alter von 67 Jahren und einer Ischämie der oberen Extremitäten beschrieben (60). Fünf dieser Patienten waren Teil einer konsekutiven Serie von 124 RZA-Patienten. Die Histologie der Temporalarterien konnte bei 7 von 9 biopsierten Fällen eine RZA nachweisen. Die Angiogramme zeigten bilaterale gleichmäßige Stenosen der postvertebralen Subclavia- und/oder Axillararterien. 4 Patienten hatten Kopfschmerzen, 5 eine PMR. Die durchschnittliche Dauer bis zur Diagnosefindung war 12 Monate, und ein Patient hatte Sehstörungen. Die BSG lag durchschnittlich bei 82 mm/h. Die Symptome besserten sich unter Glukokortikoidtherapie. Keiner dieser Patienten benötigte eine chirurgische Intervention.

Eine umfangreiche Studie beschrieb 72 Fälle von Patienten, die über einen 25jährigen Zeitraum (1969 bis 1994) aus der Mayo Clinic, Rochester, MN (vor 1992) und UC Davis

Medical Center, Sacramento, CA (nach 1992), USA, im Verlauf beobachtet wurden, davon 19 Autopsiefälle und 53 Patienten, bei denen histologische Proben bei Gefäßoperationen entnommen wurden (49). Insgesamt wurden 35 Proben von der Aorta, 22 von Subclavia-/Axillaris-/Brachialarterien, 13 von Femoral-/Poplitealarterien und 2 von Carotis-/Vertebralarterien entnommen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 69 Jahren. 71 % der Patienten waren Frauen. Die Diagnose einer klassischen Arteriitis temporalis war der Diagnose der RZA-GG in 63 % der Fälle vorausgegangen. Der mittlere Wert der BSG lag bei 96 mm/h. Typische Symptome einer Arteriitis temporalis fehlten bei 25 % der Fälle. Die Temporalarterienbiopsie war bei den Patienten in 93 % der Fälle positiv. Eine Auswahl der Kohorte war schon in einer weiter oben erwähnten Studie beschrieben worden (45).

Aneurysmen der thorakalen Aorta entwickelten sich im Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit RZA 17-mal häufiger als in einer altersgleichen Kontrollgruppe (22). 27 % einer prospektiv beobachteten Kohorte von 168 RZA-Patienten entwickelten eine Komplikation großer Arterien, meist Aneurysmen und/oder eine Dissektion der Aorta (64). Nur bei 4 % der Patienten dieser Kohorte zeigten sich Stenosen der Arteria subclavia, axillaris oder brachialis. Aufgrund dieser Studie wurden für alle Patienten mit einer RZA jährliche Kontrollen von Röntgen-Thorax, transthorakale Echokardiographie, abdominelle Sonographie sowie gegebenenfalls weitere Diagnostik zum Ausschluss einer Aneurysmabildung vorgeschlagen (13).

Zur Beurteilung der Aortenbeteiligung im Rahmen der RZA wurden in einer jüngeren prospektiven Fall-Kontroll-Studie zwischen 1998 und 1999 22 Patienten mit histologisch gesicherter RZA sowie 22 Kontrollpersonen einer CT-Untersuchung der Aorta unterzogen. Es konnte gezeigt werden, dass bei 73 % der 22 Patienten mit RZA pathologische Befunde an der Aorta gefunden wurde. Die entzündliche Wandverdickung der Aorta bei den Patienten mit RZA kam häufiger als bei der Kontrollgruppe vor. Dieser Befund wurde besonders an der Aorta ascendens beobachtet. Trotz geringer Fallzahl und limitierter Interpretationsmöglichkeit bei potentielltem Bias wurde mittels CT dargestellt, dass bereits zu Beginn einer RZA eine Beteiligung der Aorta, insbesondere der Aorta ascendens möglich ist (1).

Eine weitere retrospektive Studie verglich zwischen 1960 und 1998 74 Patienten, die eine in der Mayo Clinic, Rochester, MN, USA mittels Angiographie diagnostizierte Vaskulitis der Arteria subclavia, A. axillaris oder A. brachialis hatten, mit der gleichen Anzahl von Patienten mit bioptisch gesicherter RZA an den Temporalarterien ohne Beteiligung großer Gefäße (14). Die meisten Patienten zeigten Symptome von Verschlüssen oder Stenosen der proximalen Armarterien. Patienten mit RZA-GG zeigten signifikante Unterschiede in Alter, Geschlecht, BSG und Symptombdauer. Sie waren jünger als die Kontrolle (66 vs. 72 Jahre), die Anzahl der Frauen war höher (88 % vs. 78 %), die BSG war niedriger (61 % vs. 84 %) und die Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung war länger (2,6 vs. 8,1 Monate). Eine signifikant kleinere Anzahl von Patienten mit RZA-GG hatte Kopfschmerzen, pathologische Befunde an den Temporalarterien, Kieferclaudicatio, Sehstörungen sowie Allgemeinsymptome. Die PMR trat in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf (41 % vs. 46 %). Nur 33 von 58 RZA-GG-Patienten (58 %) hatten positive Befunde in der Temporalarterienbiopsie hinsichtlich einer RZA. Das verdeutlicht, dass die Biopsie kein Goldstandard zur Diagnosefindung sein kann, insbesondere wenn es sich um eine RZA-GG handelt. Die Arterienbeteiligung war fast immer bilateral, aber im Allgemeinen nicht symmetrisch.

Das Studiendesign der oben erwähnten Publikationen unterscheidet sich wesentlich von dem Design unserer Untersuchung. Die meisten der anderen Studien sind retrospektiv und beschreiben symptomatische Patienten, mit Berücksichtigung der Ischämie oberer Extremitäten und/oder Autopsiefälle. Unsere Untersuchung ist eine Fall-Kontroll-Studie von konsekutiven Patienten. Viele von ihnen haben nur geringe Beschwerden hinsichtlich einer Beteiligung großer Gefäße, obwohl jeder zweite eine Arterienstenose oder Okklusion proximaler Armarterien zeigt.

Obwohl sich das Design anderer Studien erheblich von dem unserer Studie unterscheidet, sind die Charakteristika der Patienten überraschend ähnlich, insbesondere mit der Studie von Brack (14). Beim Vergleich mit der klassischen Arteriitis temporalis kommt die RZA-GG bei Frauen häufiger vor, die Patienten sind jünger, die Symptombdauer bis zur Diagnosestellung ist länger, Kopfschmerzen und schwere Augenkomplikationen sind seltener, die Prävalenz der PMR ist gleich und nur ca. 60 % der Fälle haben positive Ergebnisse bei der Temporalarterienbiopsie.

In verschiedenen Untersuchungen wurde eine klinische Entität der RZA dargestellt, bei der die Patienten keine typischen Befunde einer Vaskulitis (ischämische Symptome), aber deutliche Zeichen einer systemischen Entzündung verbunden mit unspezifischen Symptomen wie FUO, allgemeine Schwäche, Arthralgien, Myalgien, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme sowie typische serologische Befunde (hohe BSG, erhöhte akute Phase Reaktionen, Thrombozytose und normochrome Anämie) aufwiesen. Dieser Subtyp wurde als „maskierte RZA“ bezeichnet (26, 42, 50, 103). Bei der Temporalarterienbiopsie konnte bei diesen Patienten eine Arteriitis gesichert werden. Eine Intimahyperplasie oder Stenose bestand jedoch nicht.

Andere Studien untersuchten konsekutive Patienten mit RZA und PMR mit der PET. Sie fanden eine häufige Beteiligung großer Gefäße vorwiegend der Arteria subclavia und axillaris. Eine FDG-Aufnahme in den extrakraniellen Gefäßwänden wurde bei 83 % von 35 Patienten mit RZA (10) und bei 31 % von 35 Patienten mit PMR (11) beschrieben. Die Bereiche mit verstärkter FDG-Aufnahme korrelierten gut mit homogener Arterienwandschwellung in der Sonographie (15). Die PET eignet sich zur Beurteilung der Aktivität und Ausdehnung der RZA-GG (101). Die Verwendung der PET ist wegen geringer Verfügbarkeit und hohen Kosten limitiert. Außerdem stellt die PET nicht direkt die Morphologie der Arterienwand dar, und die Bildgebung im Bereich der Temporalarterien ist unmöglich.

Die MRT-Untersuchung der Aorta beschreibt eine charakteristische Wandschwellung und ein Ödem bei RZA-GG. In einer Studie mit 15 Patienten war diese Methode etwas weniger sensitiv als die PET (54). In einer weiteren Studie mit 6 Patienten verminderte sich das Ödem signifikant unter Glukokortikoidtherapie, die Arterienwandverdickung blieb jedoch unverändert (58). Kürzlich wurde demonstriert, dass eine kontrastverstärkte MRT entzündete Temporalarterien darstellen kann. Die Sensitivität und Spezifität ist mit derjenigen der Duplexsonographie der Temporalarterien vergleichbar, insbesondere wenn ein 3 Tesla Gerät verwendet wird (9).

Die Sonographie ist weitgehend verfügbar. Eine steigende Zahl von Rheumatologen nutzt diese Technik. Die sonographische Untersuchung beider Axillararterien benötigt ungefähr 2 Minuten, wenn ein erfahrener Untersucher diese Methode anwendet und die Anatomie normal ist. Bei pathologischen Veränderungen werden ca. 5 bis 10 Minuten

benötigt. Eine Erweiterung der sonographischen Untersuchung auf die Arteria subclavia und proximalen Arteria brachialis beidseits dauert jeweils weitere 5 Minuten, aber es gibt nach unseren Ergebnissen nur einen Patienten mit RZA-GG, bei dem die Axillararterien nicht beteiligt waren. Die Sonographie der Axillararterien zusätzlich zur Sonographie der Temporalarterien bietet eine wesentliche zusätzliche diagnostische Aussage und ist sehr schnell durchführbar. Eine Untersuchung weiterer proximaler Arterien ergibt nur noch geringe zusätzliche Informationen bezüglich der Diagnose der RZA-GG. Eine Untersuchung anderer Arterien ist dennoch im Falle eines positiven Befundes im Bereich der Axillararterien sinnvoll, um die Ausdehnung und Schwere des vaskulitischen Gefäßbefalls zu dokumentieren.

Diese schnelle und preiswerte Untersuchung bietet viele relevante Informationen bei Patienten mit Arteriitis temporalis, PMR, Fieber oder systemischer Entzündung unklarer Genese und/oder Claudicatio der Arme.

Der Nachteil der Sonographie liegt in der schlechten Darstellungsmöglichkeit der thorakalen Aorta. Daher entgehen dieser diagnostischen Methode einige wenige Fälle, in denen ausschließlich die Aorta betroffen ist, solange sie nicht als transösophageale Echokardiographie durchgeführt wird. Darüber hinaus kann bei der RZA nahezu jede große Arterie beteiligt sein, so dass bei limitierter sonographischer Untersuchung der Temporal- und Axillararterien weitere Fälle mit extrakranieller RZA übersehen werden können. Dennoch kann die Untersuchung leicht auf symptomatische Regionen ausgeweitet werden. Somit ist diese Strategie in der Diagnostik der RZA leicht durchführbar und effektiv. MRT oder MRA können den Patienten vorbehalten bleiben, bei denen nach der sonographischen Untersuchung Unklarheiten fortbestehen, insbesondere bei Verdacht auf eine Vaskulitis im Bereich der thorakalen Aorta.

Unsere Untersuchung ist eine offene Studie aus dem klinischen Alltag. Da derselbe Rheumatologe die Anamneseerhebung, klinische sowie sonographische Untersuchung durchführte, können die Untersuchungsergebnisse durch das klinische Erscheinungsbild beeinflusst werden. Andererseits bietet dieser Ablauf eine sehr gute diagnostische Vorgehensweise.

Beide Rheumatologen (W.S. und A.N.) haben langjährige klinisch rheumatologische sowie sonographische Erfahrungen. W.S. untersuchte selbst 220 Patienten mit neu diagnostizierter akuter RZA sowie zusätzlich 1500 Patienten mit Verdacht auf eine RZA, bei denen die Diagnose ausgeschlossen werden konnte.

Diese Studie liefert keine Informationen zu Sensitivität, Spezifität oder Untersucherabhängigkeit der Sonographie bei RZA, da diese Ergebnisse bereits früher dargestellt wurden. Zuvor veröffentlichte Daten aus unserer Einrichtung zeigten, dass die Sensitivitäten, Spezifitäten und Übereinstimmungsraten zwischen den Untersuchern ein hohes Niveau erreichen (siehe oben). Die Rate der Übereinstimmung für die Vaskulitis der Temporalarterien lag bei 95 % (81) und für den Nachweis einer Vaskulitis anderer Gefäße als der Temporalarterien 89 % (83). Daher führten wir die Biopsie der Temporalarterien nicht weiter routinemäßig bei Patienten mit Verdacht auf eine RZA durch, sondern behielten diese invasive Diagnostik den unklaren Fällen vor.

Wir verwendeten in den 10 Jahren dieser Studie zwei verschiedene Sonographiegeräte. Sowohl die bessere Bildqualität als auch die steigende Erfahrung mit der Untersuchungstechnik können dazu beigetragen haben, dass seit 2003 eine größere Zahl von Patienten mit RZA-GG diagnostiziert wurde, obwohl der Anteil der RZA-GG-Patienten bereits vor Einführung der neuen Gerätetechnik stieg.

Es hat sich gezeigt, dass die RZA-GG wesentlich häufiger als früher angenommen vorkommt. Die Sonographie der Axillararterien stellt eine einfache, preiswerte und schnelle Untersuchungsmethode dar, welche charakteristische Befunde in Fällen einer RZA-GG aufzeigen kann. Der konsequente Gebrauch dieser Methode bei Patienten mit PMR, Arteriitis temporalis, Fieber oder Entzündung unklarer Genese und Claudicatio der Arme führt zu einer größeren Fallzahl von Patienten mit RZA-GG. Es ist anzunehmen, dass dadurch auch die längere Symptombdauer vor Diagnosestellung verkürzt werden kann, die Zeit, die den Problemen der Diagnosefindung bei uncharakteristischen Symptomen wie FOU zuzuschreiben ist.

5. Zusammenfassung

Fragestellung: Die Riesenzellarteriitis (RZA) ist die häufigste primäre Vaskulitis in Deutschland. Bei der klassischen Verlaufsform der RZA hat sich die Sonographie der Temporalarterien mit typischen Befunden wie entzündlicher Wandschwellung („Halo“), Stenosen und akuten Verschlüssen neben dem bisherigen Goldstandard der histologischen Diagnosesicherung zunehmend im klinischen Alltag etabliert.

Demgegenüber stellt die Diagnostik der besonderen Verlaufsform der RZA großer Gefäße (RZA-GG), welche sich durch eine Vaskulitis proximaler Arterien auszeichnet, größere Probleme dar. Die Symptomatik dieser Verlaufsform ist vielschichtiger und oft nicht wegweisend, so dass eine Diagnosesicherung meist verzögert erfolgt. Diese Entität ist bislang nur sehr wenig bekannt und wurde bisher nur in retrospektiven Studien bei Patienten beschrieben, die eine Ischämiesymptomatik der Arterien aufwiesen. Eine Charakterisierung dieser Erkrankung ist erforderlich. Ziel dieser Arbeit ist es, die Häufigkeit und die Besonderheiten der RZA-GG darzustellen. Die Ultraschalldiagnostik wird in dieser Studie besonders berücksichtigt.

Methoden: In einer Fall-Kontroll-Studie wurden alle konsekutiven Patienten mit neu diagnostizierter RZA hinsichtlich der Mitbeteiligung proximaler Arterien standardisiert untersucht. Neben anamnestischen Daten und Symptomen wurden klinische sowie paraklinische Befunde erfasst. Außerdem wurde eine Duplexsonographie durchgeführt. Untersucht wurden die Temporalarterien sowie die proximalen Arterien (Arteria subclavia, Arteria axillaris und proximale Arteria brachialis). Abhängig von den Befunden und von klinischen Symptomen wurden weitere Arterien untersucht. Im Fall einer Temporalarterienbiopsie wurden die Befunde mit in die Untersuchung aufgenommen.

Ergebnisse: Es wurden 53 Patienten mit RZA-GG und 121 Patienten mit klassischer Arteriitis temporalis untersucht. Die Beschwerden der Patienten, die zur Diagnose der RZA-GG führten, waren sehr vielschichtig. Teilweise stellten sich die Patienten mit Symptomen einer Arteriitis temporalis, einer PMR, Sehstörungen oder

Ischämiesymptomen, insbesondere der Arme, sowie Fieber oder systemischen Entzündungen unklarer Genese vor.

Die Patienten mit RZA-GG waren gegenüber denjenigen mit klassischer Arteriitis temporalis signifikant jünger (im Mittel 66 vs. 72 Jahre). Es waren mehr Patienten weiblich. Die Dauer bis zur Diagnosesicherung war signifikant länger (im Median 31 vs. 8 Wochen). Eine AION wurde signifikant seltener beobachtet (4 vs. 19 %). Die Patienten mit RZA-GG und klassischer Arteriitis temporalis unterschieden sich nicht bezüglich der Höhe der BSG und der Häufigkeit des Auftretens einer PMR. Die Sonographie der Temporalarterien war bei der RZA-GG seltener pathologisch als bei der klassischen Arteriitis temporalis (62 vs. 95 %). Dies betraf auch die Histologie der Temporalarterien (67 vs. 78 %).

Die typischen sonographischen Befunde einer Vaskulitis an den Arterien der oberen Extremitäten waren mit denen der Temporalarterien vergleichbar. Die verfeinerte Bildgebung ermöglichte die Darstellung geringer Vaskulitisbefunde ohne Stenosesymptomatik. Die Arteria axillaris war in 98 %, die Arteria subclavia in 61 % und die proximale Arteria brachialis in 21 % beteiligt. In 79 % war der Befall bilateral. 50 % der Patienten hatten Stenosen der proximalen Arterien, 2 % Verschlüsse.

Die Entität der RZA-GG kam im gesamten Zeitraum der Untersuchung bei durchschnittlich 30 % der Patienten mit RZA vor und ist damit deutlich häufiger als bisher angenommen.

Schlussfolgerung: Die Patienten mit RZA-GG unterscheiden sich bezüglich Alter, Geschlecht, Auftreten der AION und Symptombdauer bis zur Diagnosesicherung von den Patienten mit klassischer kranialer Arteriitis temporalis. Mit der zusätzlichen sonographischen Darstellung der Arteria axillaris beidseits ist bei geringem zusätzlichem Zeit- und Kostenaufwand eine große diagnostische Aussagekraft zur Vaskulitis der proximalen Arterien bei RZA möglich. Diese Methode sollte auch bei Patienten mit Symptomen einer PMR, Armclaudicatio, Fieber oder systemischer Entzündung unklarer Genese eingesetzt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Agard C, Barrier JH, Dupas B, et al. Aortic involvement in recent-onset giant cell (temporal) arteritis: a case-control prospective study using helical aortic computed tomodensitometric scan. *Arthritis Rheum* 2008;59:670-6.
2. Albert DM. The significance of negative temporal artery biosies. *Tr Am Ophth Soc* 1982;80:143-52.
3. Atalay MK, Bluemke DA. Magnetic resonance imaging of large vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:41-7.
4. Baldursson O, Steinsson K, Björnsson J, Lie JT. Giant cell arteritis in Iceland: epidemiologic and histopathologic analysis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1007-12.
5. Bhatti MT, Goldstein MH. Facial nerve injury following superficial temporal artery biopsy. *Dermatol Surg* 2001;27:15-7.
6. Bird HA, Esselinckx W, Dixon AS, Mowat AG, Wood PH. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1979;38:434-9.
7. Bird HA, Leeb BF, Montecucco CM, et al. A comparison of the sensitivity of diagnostic criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 2005;64:626-9.
8. Bley TA, Wieben O, Uhl M, Thiel J, Schmidt D, Langer M. High-resolution MRI in giant cell arteritis: Imaging of the wall of the superficial temporal artery. *Am J Roentgenol* 2005;184:283-7.
9. Bley TA, Wieben O, Uhl M, et al. Assessment of the cranial involvement pattern of giant cell arteritis with 3T magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2005;52:2470-7.
10. Blockmans D, de Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: a prospective study of 35 patients. *Arthritis Rheum* 2006;55:131-7.
11. Blockmans D, De Ceuninck L, Vanderschueren S, Knockaert D, Mortelmans L, Bobbaers H. Repetitive 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in isolated polymyalgia rheumatica: a prospective study in 35 patients. *Rheumatology* 2007;46:672-7.
12. Boesen P, Sørensen SF. Giant cell arteritis, temporal arteritis, and polymyalgia rheumatica in a Danish county: a prospective investigation, 1982-1985. *Arthritis Rheum* 1987;30:294-9.

13. Bongartz T, Matteson EL. Large-vessel involvement in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:10-7.
14. Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:311-7.
15. Brodmann M, Lipp RW, Passath A, Seinost G, Pabst E, Pilger E. The role of 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the diagnosis of giant cell arteritis of the temporal arteries. *Rheumatology* 2004;43:241-2.
16. Bruyn GA, Schmidt WA. Introductory guide to musculoskeletal ultrasound for the rheumatologist. Houten, NL: Bohn Stafleu van Loghum 2006.
17. Calvo-Romero JM. Giant cell arteritis. *Postgrad Med J* 2003;79:511-5.
18. Chaudhry IA, Shamsi FA, Elzaridi E, Arat YO, Bosley TM, Riley FC. Epidemiology of giant cell arteritis in an Arab population: a 22-year study. *Br J Ophthalmol* 2007;91:715-8.
19. Currey J. Scalp necrosis in giant cell arteritis and review of the literature. *Br J Rheumatology* 1997;36:814-6.
20. Davies C, Frost B, Eshan O, McLain AD, Shandall A. Temporal artery biopsy...who needs one? *Postgrad Med J* 2006;82:476-8.
21. Dummer W, Zillikens D, Schulz A, Bröcker EB, Hamm H. Scalp necrosis in temporal (giant cell) arteritis: implications for the dermatologic surgeon. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:154-8.
22. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population-based study. *Ann Intern Med* 1995;122:502-7.
23. Frank MW, Mehlman DJ, Tsai F, Lomasney JW, Joob AW. Syphilitic aortitis. *Circulation* 1999;100:1582-3.
24. Génereau T, Lortholary O, Guillevin L, et al. Temporal ⁶⁷gallium uptake is increased in temporal arteritis. *Rheumatology* 1999;38:709-13.
25. Gonzalez-Gay MA, Barros S, Lopez-Diaz MJ, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Lorca J. Giant cell arteritis: disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:269-76.
26. Goronzy JJ, Weyand CM. Cytokines in giant-cell arteritis. *Cleve Clin J Med* 2002;69(Suppl. 2):SII91-4.

27. Gran JT, Myklebust G. The incidence of polymyalgia rheumatica and temporal arteritis in the county of Aust Agder, south Norway: a prospective study 1987-94. *J Rheumatol* 1997;24:1739-43.
28. Gross WL, ed. *Therapie der Immunvaskulitiden*. Bremen: Uni-Med Verlag, 2000.
29. Haist SA. Stroke after temporal artery biopsy. *Mayo Clin Proc* 1985;60:538.
30. Hamrin B, Jonsson N, Landberg T. Involvement of large vessels in polymyalgia arteritica. *Lancet* 1965;33:1193-6.
31. Haugeberg G, Paulsen PQ, Bie RB. Temporal arteritis in Vest Agder County in southern Norway: incidence and clinical findings. *J Rheumatol* 2000;27:2624-7.
32. Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy. *Clin Neurosci* 1997;4:251-63.
33. Horton BT, Magath TB, Brown GE. An undescribed form of arteritis of the temporal vessels. *Mayo Clin Proc* 1932;7:700-1.
34. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1122-8.
35. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 Feb;37:187-92.
36. Jennette JC, Falk RJ. Nosology of primary vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:10-6.
37. Jennings GH. Arteritis of temporal arteries. *Lancet* 1938;1:323-9.
38. Kaiser M, Weyand CM, Björnsson J, Goronzy JJ. Platelet-derived growth factor, intimal hyperplasia, and ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:623-33.
39. Kaiser M, Younge B, Björnsson J, Goronzy JJ, Weyand CM. Formation of new vasa vasorum in vasculitis. Production of angiogenic cytokines by multinucleated giant cells. *Am J Pathol*. 1999;155:765-74.
40. Karahaliou M, Vaiopoulos G, Papaspyrou S, Kanakis MA, Revenas K, Sfikakis PP. Color duplex sonography of temporal arteries before decision for biopsy: a prospective study in 55 patients with suspected giant cell arteritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R116.
41. Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA, Ioannidis JP. Diagnostic test performance of ultrasonography for giant-cell arteritis: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2005;142:359-69.

42. Kawasaki A, Purvin V. Giant cell arteritis: an updated review. *Acta Ophthalmica* 2008 Oct 7. [Epub ahead of print].
43. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120:919-29.
44. Kissin EY, Merkel PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:31-7.
45. Klein RG, Hunder GG, Stanson AW, Sheps SG. Large artery involvement in giant cell (temporal) arteritis. *Ann Intern Med* 1975;83:806-12.
46. Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, et al. Clinical and epidemiological analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: the first government-supported nationwide survey. *Arthritis Rheum* 2003;49:594-8.
47. Kopp H, Ludwig M. Checkliste Doppler-und Duplexsonographie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1999.
48. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 2008;58:26-35.
49. Lie JT. Aortic and extracranial large vessel giant cell arteritis: a review of 72 cases with histopathologic documentation. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:422-31.
50. Liozon L, Boutros-Toni F, Loustaud-Ratti V, Soria P, Vidal E. Silent, or masked, giant cell arteritis is associated with a strong inflammatory response and a benign short term course. *J Rheumatol*. 2003;30:1272-6.
51. Machado EB, Michet CJ, Ballard DJ, et al. Trends in incidence and clinical presentation of temporal arteritis in Olmsted County, Minnesota, 1950-1985. *Arthritis Rheum* 1988;31:745-9.
52. Mahr A, Saba M, Kambouchner M, et al. Temporal artery biopsy for diagnosing giant cell arteritis: the longer, the better? *Ann Rheum Dis* 2006;65:826-8.
53. Ma-Krupa W, Jeon MS, Spoerl S, Tedder TF, Goronzy JJ, Weyand CM. Activation of arterial wall dendritic cells and breakdown of self-tolerance in giant cell arteritis. *J Exp Med*.2004;199:173-83.
54. Meller J, Strutz F, Siefker U, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:730-6.
55. Michel BA, Arend WP, Hunder GG. Clinical differentiation between giant cell (temporal) arteritis and Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 1996;23:106-11.
56. Moore PM. Central nervous system vasculitis. *Curr Opin Neurol* 1998;11:241-6.

57. Müller E, Schneider W, Kettritz U, Schmidt WA, Luft FC, Göbel U. Temporal arteritis with pauci-immune glomerulonephritis: a systemic disease. *Clin Nephrol* 2004;62:384-6.
58. Narvaez J, Narvaez JA, Nolla JM, Sirvent E, Reina D, Valverde J. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: usefulness of vascular magnetic resonance imaging studies in the diagnosis of aortitis. *Rheumatology*. 2005;44:479-83.
59. Neshar G, Shemesh D, Mates M, Sonnenblick M, Abramowitz HB. The predictive value of the halo sign in color Doppler ultrasonography of the temporal arteries for diagnosing giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2002;29:1224-6.
60. Ninet JP, Bachet P, Dumontet CM, Du Colombier PB, Stewart MD, Pasquier JH. Subclavian and axillary involvement in temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Am J Med* 1990;88:13-20.
61. Nordborg C, Johansson H, Petursdottir V, Nordborg E. The epidemiology of biopsy-positive giant cell arteritis: special reference to changes in the age of the population. *Rheumatology* 2003;42:549-52.
62. Nordborg E, Bengtsson BA. Death rates and causes of death in 284 consecutive patients with giant cell arteritis confirmed by biopsy. *BMJ* 1989;299:549-50.
63. Nordborg E, Nordborg C. Giant cell arteritis: epidemiological clues to its pathogenesis and an update on its treatment. *Rheumatology* 2003;42:413-21.
64. 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.
65. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJ, McClelland RL, Matteson EL. Mortality of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. *Arthritis Rheum* 2003;48:3532-7.
66. Östberg G. Temporal arteritis in a large necropsy series. *Ann Rheum Dis* 1971;30:224-35.
67. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961;40:1-30.
68. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gross WL. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: Results from the German Vasculitis Register. *Arthritis Rheum* 2005;53:93-9.

69. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, et al. No difference in the incidences of vasculitides between north and south Germany: first results of the German vasculitis register. *Rheumatology* 2002;41:540-9.
70. Reinhold-Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH, Gross WL. Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. *Rheumatology* 2000;39:1396-402.
71. Reitblat T, Ben-Horin CL, Reitblat A. Gallium-67 SPECT scintigraphy may be useful in diagnosis of temporal arteritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:257-60.
72. Sachs L, *Angewandte Statistik*, 11. Auflage. Berlin: Springer Verlag, 2004.
73. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med*. 2002;347:261-71.
74. Salvarani C, Crowson CS, O'Fallon WM, Hunder GG, Gabriel SE. Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a fifty-year period. *Arthritis Rheum* 2004;51:264-8.
75. 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.
76. Schmidt WA, Both M, Reinhold-Keller E. Bildgebende Verfahren in der Rheumatologie: Bildgebung bei Vaskulitiden. *Z Rheumatol*. 2006;65:652-6, 658-61.
77. Schmidt WA, Gromnica-Ihle E. Duplex ultrasonography in temporal arteritis. *Ann Intern Med* 2003;138:609.
78. Schmidt WA, Gromnica-Ihle E. What is the best approach to diagnosing large-vessel vasculitis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:223-42.
79. Schmidt WA, Kraft HE, Borkowski A, Gromnica-Ihle EJ. Colour duplex ultrasonography in large-vessel giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol* 1999;28:374-6.
80. Schmidt WA, Kraft HE, Völker L, Vorpahl K, Gromnica-Ihle EJ. Colour Doppler sonography to diagnose temporal arteritis. *Lancet* 1995;345:866.
81. 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;337:1336-42.

82. Schmidt WA, Moll A, Seifert A, Schicke B, Gromnica-Ihle E, Krause A. Prognosis of large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology* 2008;47:1406-8.
83. Schmidt WA, Natusch A, Möller DE, Vorpahl K, Gromnica-Ihle E. Involvement of peripheral arteries in giant cell arteritis: a color Doppler sonography study. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:309-18.
84. Schmidt WA, Nerenheim A, Seipelt E, Poehls C, Gromnica-Ihle E. Diagnosis of early Takayasu arteritis with sonography. *Rheumatology* 2002;41:496-502.
85. Schmidt WA, Seifert A, Gromnica-Ihle E, Krause A, Natusch A. Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology* 2008;47:96-101.
86. Schmidt WA, Wagner AD. Role of imaging in diagnosis of and differentiation between vasculitides. *Future Rheumatol* 2006;1:627-34.
87. Schmidt WA. Doppler sonography in rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:827-46.
88. Schmidt WA. Technology Insight: the role of color and power Doppler ultrasonography in the rheumatology. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:35-42.
89. Scott KR, Tse DT, Kronish JW. Temporal artery biopsy technique: a clinico-anatomical approach. *Ophthalmic Surg* 1991;22:519-25.
90. Seo P, Stone JH. Large-vessel vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004;51:128-39.
91. Siemssen SJ. On the occurrence of necrotising lesions in temporal arteritis: review of the literature with a note on the potential risk of a biopsy. *Br J Plast Surg* 1987;40:73-82.
92. Slavin ML. Brow droop after superficial temporal artery biopsy. *Arch Ophthalmol* 1986;104:1127.
93. Smetana GW, Shmerling RH. Does this patient have temporal arteritis? *JAMA* 2002;287:92-101.
94. Stanson AW. Imaging findings in extracranial (giant cell) temporal arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(Suppl 20):43-8.
95. Tso E, Flamm SD, White RD, Schwartzman PR, Mascha E, Hoffmann GS. Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum* 2002;46:1634-42.
96. Vollrath-Junger C, Gloor B. Warum eine Dopplersonographie vor jeder Biopsie der A. temporalis? *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1989;195:169-71.

97. Vosshenrich R, Heckermann D, Wetekam V, Grabbe E. Kosten/Nutzen Relation von kontrastmittel-gestützter MR-Angiographie und digitaler Arteriographie der Becken- und Beinarterien. *Electromedica* 1998;66:71-4.
98. Wagner AD, Björnsson J, Bartley GB, Goronzy JJ, Weyand CM. Interferon-gamma-producing T cells in giant cell vasculitis represent a minority of tissue-infiltrating cells and are located distant from the site of pathology. *Am J Pathol* 1996;148:1925-33.
99. Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 2005;32:2485-7.
100. Wallis F, Roditi GH, Redpath TW, Weir J, Cross KS, Smith FW. Inflammatory abdominal aortic aneurysms: diagnosis with gadolinium enhanced T1-weighted imaging. *Clin Radiol* 2000;55:136-9.
101. Walter MA, Melzer RA, Schindler C, Müller-Brand J, Tyndal A, Nitzsche EU. The value of [18F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32:674-81.
102. Weyand CM, Goronzy JJ. Arterial wall injury in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:844-53.
103. Weyand CM, Goronzy JJ. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Intern Med* 2003;139:505-15.
104. Weyand CM, Tetzlaff N, Björnsson J, Brack A, Younge B, Goronzy JJ. Disease patterns and tissue cytokine profiles in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:19-26.

7. Anhang

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
AION	Anteriore ischämische Optikusneuropathie
ANCA	Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper
ATL	Advanced Technology Laboratories
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
cw	Continuous wave
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
ENH	Enhancing parameter
FDG	18-Fluor-2-deoxy-D-Glukose
FUO	Fieber/Entzündung unklarer Genese
GCA	Giant Cell Arteritis = Riesenzellararteritis
Gd-DTPA	Gadolinium-Diethylentriaminpentaessigsäure
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
IFN γ	Interferon gamma
KHz	Kilo-Hertz
MHz	Mega-Hertz
MRA	Magnetresonanzangiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
LV-GCA	Large-Vessel Giant Cell Arteritis
PB	Procession parameter
PDGF	Platelet-derived growth factor
PET	Positronenemissionstomographie
PMR	Polymyalgia rheumatica
PRF	Pulsrepetitionsfrequenz
PTA	Perkutane transluminalen Angioplastie
pw	Pulsed wave

RZA	Riesenzellarteriitis
RZA-GG	Riesenzellarteriitis großer Gefäße
SCC	Scan correlation parameter
TLR	Toll-like receptors
VEGF	Vascular endothelial growth factor

Danksagung

Meinem Betreuer, PD Dr. med. W. Schmidt, Leitender Oberarzt der Rheumaklinik Berlin-Buch, bin ich zu großem Dank verpflichtet. Seine langjährige Begeisterung für die Vaskulitiden sowie die sonographische Darstellung der Vaskulitis großer Gefäße führten zur Idee und Thema dieser Dissertation. Mit großem Engagement unterstützte er mich durch angeregte Diskussionen wissenschaftlicher und praktischer Fragen bis in die Abendstunden. Unermüdlich motivierte er mich. Dafür recht herzlichen Dank.

Frau Professor Dr. med. Gromnica-Ihle, ehemalige Chefärztin der Rheumaklinik Berlin-Buch, danke ich dafür, dass sie die Voraussetzungen für die Durchführung dieser wissenschaftlichen Arbeit schuf. Ihr stetes Interesse an Wissenschaft und Forschung prägte sowohl die Tätigkeit am Krankenbett in der Rheumaklinik Berlin-Buch als auch meinen Ehrgeiz, diese Dissertation zu verfassen.

Herrn Bernd Schicke möchte ich für die Unterstützung bei der statistischen Bearbeitung der Daten danken.

Meine Familie, mein Ehemann Ralf-Peter und meine beiden Kinder Bettina und Martin, haben so oft auf mich Rücksicht nehmen müssen. Sie motivierten mich fortzufahren in Zeiten, wenn die Arbeit nicht voran gehen wollte, – herzlichen Dank dafür. Ich bin froh, Euch zu haben!

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Mutter für das Vertrauen, was sie mir entgegen bringt, und für die Unterstützung während meines Studiums und Facharztausbildung bedanken. Ohne diese Voraussetzungen wäre diese Dissertation nicht entstanden. Herzlichen Dank!

Angela Seifert
Grünstadter Weg 5
12559 Berlin

Erklärung an Eides Statt

Ich, Angela Seifert, erkläre an Eides Statt, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Riesenzellerarteriitis großer Gefäße: Eine Fall-Kontroll-Studie zur Charakterisierung von Krankheitsbild und sonographischen Befunden“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

1. Schmidt WA, Seifert A, Gromnica-Ihle E, Krause A, Natusch A. Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology* 2008;47:96-101.
2. Schmidt WA, Moll A, Seifert A, Schicke B, Gromnica-Ihle E, Krause A. Prognosis of large-vessel giant cell arteritis. *Rheumatology* 2008;47:1406-8.