

Aus der Klinik für diagnostische Radiologie  
(Direktor: Prof. Dr. med. Martin Heller)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian - Albrechts – Universität zu Kiel

**LEUKOZYTEN ALS MARKER FÜR EXTRAKRANIELLE KOMPLI-  
KATIONEN BEI PATIENTEN MIT RIESENZELLARTERIITIS**

**Thorakale Aortenaneurysmata und arterielle Stenosen der oberen Extremitätenarterien bei Patienten mit Riesenzellarteriitis:  
MRA- Befunde im Zusammenhang mit serologischen Parametern**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**SCHULTE, KATHARINA MARIA**

aus Hamburg

Kiel 2012

1. Berichterstatter: PD. Dr. med. Moosig  
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Schröder

Tag der mündlichen Prüfung: 12.03.2013

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 12.03.2013

gez.  
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

## Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b> .....	<b>5</b>
<b>Patienten und Methoden</b> .....	<b>9</b>
Patienten .....	9
Laborbefunde und klinische Befunde .....	9
Magnetresonanz - Angiographie (MRA) .....	10
Statistische Auswertung .....	13
<b>Ergebnisse</b> .....	<b>14</b>
Patientengruppen .....	14
Geschlechterverteilung .....	15
Erkrankungsalter .....	16
Einfluss des Zeitraums zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose auf die Gefäßkomplikationen .....	16
Biopsieergebnisse und ACR - Kriterien .....	17
Patienten mit Stenosen der Arterien (Gruppe A) .....	17
Patienten mit Aortenaneurysmata (Gruppe B) .....	18
Aortendiameter .....	18
Verlauf .....	19
Patienten ohne Zeichen einer extrakraniellen Manifestation (Gruppe C) .....	21
Koinzidenzen .....	21
Potentielle Prädiktoren für Aneurysmata und Stenosen .....	21
Entzündungsaktivität .....	21
Differentialblutbild .....	24
Korrelation der Entzündungsaktivität zum Zeitpunkt der Erstmanifestation und Gefäßkomplikationen .....	25
Korrelation der initialen Entzündungsaktivität mit rezidivierenden Komplikationen .....	25
Kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	25
<b>Diskussion</b> .....	<b>26</b>
MR – Angiographie (MRA) .....	26
Patientenkollektiv .....	26
Erkrankungsalter .....	27

Gefäßkomplikationen.....	28
Aortendiameter.....	29
Stenosen .....	31
Weitere Entzündungsparameter .....	32
Differentialblutbild.....	33
Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	33
Einschränkungen der vorliegenden Studie.....	34
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>35</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>37</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>42</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>43</b>

## Einleitung

Die Riesenzellarteriitis (RZA) ist eine Immunvaskulitis unklarer Genese, die große und mittelgroße Arterien betrifft. Sie wurde erstmals 1890 von Hutchinson beschrieben (Hutchinson 1890). Zwischen 1931 und 1937, also mehr als 40 Jahre nach der Erstbeschreibung, erkannte Bayard T. Horton die Arteria temporalis als eine typische Prädilektionsstelle und gab dieser Vaskulitis den Namen „temporal arteritis“ (Horton et al. 1932). Daher wird im deutschsprachigen Raum zu Ehren dieses Wissenschaftlers auch die Bezeichnung „Arteriitis temporalis Horton“ verwendet. Die Bezeichnung Riesenzellarteriitis (RZA) beruht auf dem Nachweis von charakteristischen Riesenzellen, dies sind mehrkernige Makrophagen bei der histologischen Untersuchung der Gefäßwände (Gilmore et al. 1941).

Sowohl die Anzahl der Riesenzellen, als auch die Intensität und Lokalisation der Entzündung in der Gefäßwand unterliegen dabei einer deutlichen Varianz (Lie 1990). Als Folge des inflammatorischen Prozesses kommt es an den betroffenen Gefäßen zu einer Destruktion der Lamina elastica interna und zu einer reaktiven Intimahyperplasie, welche zu einer Stenose oder zu einer Okklusion des Lumens führen können (Levine et al. 2002).

Als Ausdruck einer systemischen Entzündung treten bei etwa zwei Drittel der Patienten unspezifische Allgemeinsymptome wie Fieber, Müdigkeit oder Gewichtsverlust auf (Salvarani et al. 1987, Schmidt 2003). Typischere Leitsymptome der RZA, die auch andere Äste der A. carotis externa befallen kann, sind druckschmerzhafte, palpable Temporalarterien mit begleitenden, neu auftretenden Kopfschmerzen und Schmerzen im Bereich der Kaumuskulatur. Zur Differenzierung gegenüber anderen Vaskulitiden müssen laut American College of Rheumatology (ACR) mindestens drei der folgenden Befunde vorliegen (Bloch et al. 1990):

- 1.) Alter von mindestens 50 Jahren bei Beginn der Erkrankung
- 2.) neu aufgetretener lokalisierter Kopfschmerz
- 3.) pathologischer Lokalbefund der Temporalarterie (Verhärtungen, Schmerz, verstärkte Pulsation)
- 4.) Blutsenkungsgeschwindigkeit (nach Westergreen) von mindestens 50 mm in der ersten Stunde
- 5.) charakteristischer Biopsiefund

Ist dies der Fall, kann die Diagnose Arteriitis temporalis Horton mit einer Sensitivität von 93,5 % und einer Spezifität von 91,2 % gegenüber einer anderen Vaskulitis abgegrenzt werden.

Für die definitive Sicherung der Diagnose ist eine Biopsie der Arteria temporalis superficialis und deren histologische Untersuchung erforderlich (Schmidt 2003). Die Biopsie gilt somit als Goldstandard in der Diagnostik, allerdings mit der Möglichkeit falsch negativer Ergebnisse bei segmentalem Befall (Brack et al. 1999). Eine weitere, nichtinvasive Möglichkeit der Diagnostik ist die Doppler-Sonographie. In Studien mit farbcodierter Duplexsonographie wurden Sensitivitätswerte von 73 – 96 % und Spezifitätswerte von 89 – 93 % erzielt (Schmidt et al. 1997, Karassa et al. 2005). Auch die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie (MRT) erlaube eine Beurteilung entzündlicher Gefäßveränderungen im Bereich der A. temporalis mit hoher diagnostischer Sicherheit (Bley et al. 2007).

Gegenüber den genannten Symptomen, die bei dem Befall von Ästen der A. carotis externa und der A. ophthalmica auftreten, grenzen sich die klinischen Folgen einer Krankheitsmanifestation an den extrakraniellen Gefäßen deutlich ab. Hierbei sind die Aorta und die Arterien der oberen Extremitäten im Sinne eines entzündlichen Aortenbogensyndroms am häufigsten betroffen; in der englischen Literatur wird diese Krankheitsform als „large vessel arteritis“ bezeichnet (Brack et al. 1999). Diese Form der RZA lässt sich am besten mit bildgebenden Verfahren wie der MR-Angiographie (MRA), der Computertomographie-Angiographie, der F18-Fluorodeoxyglycose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) und an den Armarterien auch mittels Duplexsonographie nachweisen (Both et al. 2009). Die kontrastmittelverstärkte MRA wurde von Both et al. 2004 untersucht und als komplikationsarme, nichtinvasive Methode, vor allem zur Beurteilung stenosierender Wandveränderungen beschrieben. Die MRA hat sich dabei in der Diagnostik von Großgefäßvaskulitiden gegenüber der digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) als nahezu gleichwertig gezeigt. Sie zeichne sich im Gegensatz zur DSA durch eine deutlich geringere Invasivität aus, da bei Anwendung dieser MRA-Technik keine arterielle, sondern lediglich eine periphere venöse Punktion für die Kontrastmittelapplikation notwendig ist (Both et al. 2009).

Die klinische Ausprägung der extrakraniellen RZA ist abhängig von der Art und Topographie der entzündeten Gefäße. Im Rahmen der Gefäßwandentzündung kann eine Obstruktion des Lumens zu einer Ischämie des versorgten Gewebes führen. Dies tritt insbesondere bei Befall

der A. subclavia, der A. axillaris und der proximalen A. brachialis mit möglicher Folge einer Armclaudicatio auf (Jennings 1938, Hamrin et al. 1964, Hamrin 1972). Entsprechende Befunde wurden bei 9 - 14 % der Patienten mit RZA beschrieben (Klein et al. 1975).

Gerade bei Befall der Aorta können jedoch auch Aneurysmata oder Dissektionen auftreten. In einem größeren Kollektiv zeigte sich hierfür an der Aorta thoracica das Risiko gegenüber der Normalbevölkerung um das 17,4 fache erhöht, an der Aorta abdominalis zumindest noch um das 2,4 fache (Evans et al. 1995). Patienten mit Aortendissektionen wiesen in einer Studie eine deutlich erhöhte Letalität im Vergleich zu Patienten mit RZA ohne Komplikationen auf (Nueninghoff et al. 2003).

Beide Arten der Gefäßkomplikationen, Stenosen der Arterien und Aneurysmata oder Dissektionen der Aorta, können selten auch als Koinzidenz in Erscheinung treten (Nueninghoff et al. 2003 b).

Insgesamt ist nach bisheriger Studienlage festzustellen, dass Patienten mit kranialer und extrakranialer Manifestation der RZA ein unterschiedliches Krankheitsprofil aufweisen: Patienten mit extrakranialer Manifestation erkranken im Durchschnitt früher, die Zeit zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose ist im Vergleich zu ausschließlich kranialer Manifestation deutlich länger (Brack et al 1999).

Für die Diagnostik der Riesenzellarteriitis existieren bis jetzt keine spezifischen Laborkonstellationen (Evans et al. 2000). Als Ausdruck der Akuten-Phase-Reaktion sind eine beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) über 50 mm in der ersten Stunde, erhöhte Werte des C-reaktiven Proteins (CRP), des Fibrinogens sowie eine  $\alpha$ 2-Globulin-Erhöhung typisch (Evans et al. 2000, Weyland et al. 2000, Weyland et al. 2003).

Verschiedene, z. T. auch widersprüchliche Angaben gibt es in der Literatur zu den Entzündungsparametern bei den verschiedenen Gefäßkomplikationen:

Eine niedrige BSG wurden von Klein et al. (1975), Nueninghoff et al. (2003) und Brack et al. (1999) bei Patienten mit Großgefäßkomplikationen im Vergleich zu Patienten mit ausschließlich kranialer Manifestation beschrieben. Im Gegensatz dazu lag in anderen Studien kein Unterschied zwischen BSG und CRP in diesen beiden unterschiedlichen Gruppen vor (Schmidt et al. 2008, Hamrin 1972).

Patienten mit Aortenaneurysmata zeigten in einer Studie im Krankheitsverlauf eine niedrigere BSG als Patienten mit RZA ohne Aneurysmata (García – Martínez et al. 2008). Eine andere Studie berichtet von einer Assoziation der Aneurysmata mit Hypertonie und Polymyalgia rheumatica (PMR) in Kombination mit erhöhten serologischen Entzündungsmarkern (Gonzalez – Gay et al. 2004).

Zumeist erfolgte in den genannten Studien keine einheitliche bildgebende Diagnostik in Bezug auf Methode und komplette Erfassung von sowohl thorakaler Aorta als auch peripherer Arterien. Folglich ist die Aussagekraft der bisherigen Untersuchungen insgesamt limitiert.

Aufgrund der klinischen Relevanz okkludierender und aneurysmatischer Gefäßläsionen wäre es jedoch wünschenswert, derartige vaskuläre Komplikationen frühzeitig anhand prädiktiver serologischer Parameter erfassen zu können. Es besteht somit der Bedarf für weitergehende Untersuchungen entsprechender Laborparameter im Hinblick auf pathologische vaskuläre Befunde, die im Krankheitsverlauf entstehen und dann mittels bildgebender Diagnostik zu erheben sind. Hierzu bietet sich die MR-Angiographie an, da diese Methode sowohl Stenosen der Arterien als auch Aortenaneurysmata zuverlässig erfasst.

Mit der vorliegenden Promotionsarbeit sollten daher unter retrospektiver Auswertung von thorakalen MR-Angiographien folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- 1.) Korrelieren serologische Entzündungsparameter zum Zeitpunkt der Diagnose einer Riesenzellarteriitis mit der Entwicklung von Stenosen der Arterien?
- 2.) Korrelieren serologische Entzündungsparameter zum Zeitpunkt der Diagnose einer Riesenzellarteriitis mit der Entwicklung von Aortenaneurysmata?
- 3.) Gibt es Lokalisationen, an denen bestimmte Komplikationen gehäuft auftreten?
- 4.) Treten Koinzidenzen von Aneurysmata und Stenosen auf?

## Patienten und Methoden

### Patienten

Es wurde eine retrospektive Studie durchgeführt. Hierzu wurden 105 Patienten (Frauen: n=86) aus der Klinik für Rheumatologie und Immunologie des Klinikums Bad Bramstedt, einem tertiären rheumatologischen Versorgungszentrum mit einer Riesenzellarteriitis, diagnostiziert im Zeitraum von Dezember 1987 bis Oktober 2008 eingeschlossen.

Alle Patienten stimmten der Auswertung der Daten und somit der Aufnahme in die Studie zu, die Auswertung erfolgte in anonymisierter Form.

Eine Erfüllung von mindestens drei der Kriterien des ACR war die Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie. Darüber hinaus wurden aber auch Patienten mit Stenosen im Bereich der Arterien und einem Alter über 50 Jahren aufgenommen, die nicht die erforderliche Anzahl von ACR Kriterien erfüllten. Für diese Untergruppe ist nämlich bekannt, dass häufig keine kraniale Beteiligung der RZA - einschließlich des Befalls der A. temporalis - vorliegt (Hunder et al. 1990, Brack et al. 1999) und die ACR-Kriterien daher häufig nicht erfüllt werden können, die Erkrankung aber trotzdem vorliegt. Darüber hinaus war der Ausschluss anderer Ursachen für die Gefäßkomplikationen, z.B. einer ausgeprägten Arteriosklerose nötig.

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
mindestens 3 von 5 ACR Kriterien erfüllt	andere Erkrankung als die RZA als Ursache für Gefäßkomplikationen
Stenose in mindestens einer Arterie und Alter über 50 LJ.	keine MRT Aufnahme vorhanden

### Laborbefunde und klinische Befunde

Laborparameter zum Krankheitsbeginn wurden retrospektiv erhoben, entweder beim erstbehandelndem Hausarzt oder dem medizinischen Zentrum, welches bei Krankheitsbeginn zuerst konsultiert wurde. Es wurden Telefoninterviews mit Hausärzten oder Rheumatologen durch-

geführt, sowie eine persönliche Datensichtung und eine Datensammlung aus Krankenakten durchgeführt. Dabei wurden serologische Parameter erhoben, die in Assoziation mit einer floriden RZA bekannt sind: CRP, BSG, Thrombozyten, Hämoglobin und Leukozyten. Soweit vorhanden, wurde auch das Differentialblutbild erfasst.

In allen Fällen wurde sehr viel Wert darauf gelegt, dass es sich bei diesen Blutwerten jeweils um Befunde handelte, die in dem Zeitraum zwischen symptomatischer Erstmanifestation und der Erstdiagnose und dabei insbesondere vor Beginn der immunsuppressiven Therapie, üblicherweise Kortisongabe, erfasst wurden.

Zusätzlich wurden aus den Unterlagen der Hausärzte und den Akten des Klinikums Bad Bramstedt das Vorhandensein einer begleitenden Polymyalgia rheumatica sowie kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie, Hypercholesterinämie und Übergewicht ermittelt.

### **Magnetresonanz - Angiographie (MRA)**

Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die im Krankheitsverlauf zwischen dem 16.05.2000 und 11.11.2008 in der Klinik für Diagnostische Radiologie des UKSH, Campus Kiel, eine kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie der Aorta thoracica einschließlich der armversorgenden Arterien erhielten.

Dargestellt wurden Aorta ascendens, Aortenbogen und Aorta descendens, Truncus brachiocephalicus und jeweils beidseits A. carotis communis, proximale A. carotis interna, proximale A. vertebralis, A. subclavia, A. axillaris, proximale A. brachialis. Ausgewertet wurden Befunde im Bereich der thorakalen Aorta und der Armarterien.

Die Untersuchungen erfolgten nach keinem festen Zeitschema. Übliche Indikationen zur Bildgebung stellten komplizierte Verläufe mit Armclaudicatio, persistierenden Entzündungsparametern trotz immunsuppressiver Therapie oder dem Verdacht auf ein thorakales Aneurysma im Röntgenbild dar.

Die MRA erfolgte bis Juli 2006 an einem 1,5 Tesla System mit einer Gradientenstärke von 25 mT/m n (Magnetom Vision®, Siemens, Erlangen, Deutschland). Als Sende- und Empfangsspule diente eine hochauflösende 4-Kanal „body-array“-Oberflächenspule. Nach einer Scout-

Akquisition zur Erfassung der Aorta sowie der supraaortalen Gefäße bzw. der Viszeralarterien und nach intravenöser Applikation eines Testbolus von 4 ml Gadolinium-DTPA (Magnevist®, Schering AG, Berlin, Deutschland) zur Festlegung der optimalen arteriellen Phase folgte die Akquisition der Aufnahmen mit einer T1 - gewichteten 3D-FLASH-Sequenz mit den Parametern TR/TE 4,6/1,8 ms, Flipwinkel 30°, Matrix 200 x 512-512 x 512, FOV 390 mm, effektive Schichtdicke 1,75 mm. Dabei wurden 0,1 mmol / kg Körpergewicht (KG) Magnevist® mit einer Flussrate von 2 ml/s intravenös appliziert, nachfolgend ein Bolus von 20 ml 0,9%iger Kochsalzlösung. Nach Akquisition der arteriellen „first-pass“- Phase erfolgte eine zweite Auslesung in spärarterieller Phase, um durch den zwischenzeitlichen Verdünnungseffekt mögliche Suszeptibilitätsartefakte an den Armarterien durch hochkonzentriertes Kontrastmittel in den Armvenen zu umgehen.

Ab Juli 2006 wurden die MR-Angiographien (n=88) an einem anderen 1,5 Tesla-System durchgeführt (Magnetom Avanto®, Siemens Erlangen, Deutschland, 40 mT/m). Hier wurde eine 6-Kanal-„body-array“-Oberflächenspule in Kombination mit 2 Elementen der Wirbelsäulenspule genutzt. Die Kontrastmittelapplikation wurde mittels „Bolustracking“ gesteuert. Zur Anwendung kamen Magnevist®, Gadovist® (Gadobutrol) (jeweils 0,1 mmol / kg Körpergewicht), und Vasovist® (Gadofosveset Trisodium, 0,03 mmol/kg KG). Die FLASH 3 D-MRA wurde mit folgenden Sequenzparametern erstellt: TR: 2,37-2,47, TE: 0,9-1,03, Flipwinkel: 15-20°, Matrix 384 x 384 – 512 x 512, FOV 390-500, effektive Schichtdicke: 1mm. Im Falle der Anwendung von Magnevist® und Gadovist® erfolgte eine zweite MRA in spärarterieller Phase. Bei Nutzung von Vasovist® wurde die first-pass-MRA durch eine MRA in „steady state“-Phase ergänzt (TR:7,37, TE: 2,35, Flipwinkel: 25°, effektive Schichtdicke: 0,7 mm).

Die MR-Angiogramme wurden zusätzlich zu den Quellbildern in Maximum-Intensitäts-Projektions-(MIP-) Technik an einer unabhängigen Auswertungskonsole (Magic View® und Leonardo®, Siemens, Erlangen) rekonstruiert (vgl. Abbildung 1 und 2). Zur Kategorisierung der Gefäßläsionen wurden die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt: Patienten mit Aneurysmata der Aorta thoracica, Patienten mit Stenosen sowie Patienten mit ausschließlich kranialer Beteiligung der RZA.

Die Stenosen wurden semiquantitativ in Schweregrade (geringgradig: < 50%, mittelgradig: 50 – 74%, hochgradig: 75 – 99% und Verschluss: 100%) eingeteilt, jeweils im Vergleich der engsten Stelle des Lumens mit den angrenzenden normalkalibrigen Segmenten (Both et al.

2004). Darüber hinaus wurde die Länge der Stenosen metrisch erfasst. Abbildung 1 zeigt ein Beispiel einer MRA eines Patienten mit Stenosen der Armgefäße:



**Abbildung 1:** MR-Angiographie bei Riesenzellarteriitis großer Gefäße. Rechts Verschluss (↑), links höhergradige Stenose (↑) der proximalen A. brachialis jeweils mit Kollateralisierung über die Aa. circumflexae capitis humeri

Die Diameter der Aorta wurden jeweils auf Höhe der Aorta ascendens, des Aortenbogens und der Aorta descendens ermittelt. Das Vorliegen eines Aneurysmas wurde definiert als ein Gefäßdurchmesser von mehr als 4,3 cm im Bereich der Aorta ascendens und mehr als 3,3 cm im Bereich der Aorta descendens (Wolak et al. 2008 sowie Hager et al. 2002). Als Dissektionen wurden Gefäßveränderungen mit mehr als einem perfundiertem Lumen angesehen. Abbildung 2 zeigt ein Beispiel für die MRA eines Patienten mit Aneurysma:



**Abbildung 2:** MR - Angiographie bei Riesenzellarteriitis mit Befall der Aorta: thorakales Aneurysma (↑)

Bei den Patienten mit mehreren MR-Angiographien wurden in den Verlaufskontrolluntersuchungen die Progredienz von Stenosen und Aneurysmata evaluiert. Bei Gefäßstenosen wurde eine Zunahme des Schweregrades oder der Länge der Läsion, bei den Aneurysmata eine Zunahme des Gefäßdiameters als progredient eingestuft. Erfasst wurden zudem gefäßchirurgische oder interventionell-radiologische Therapiemaßnahmen an den Aortenaneurysmata oder den Armarterien.

In wenigen Fällen fanden sich Patienten, bei denen sowohl ein Aortenaneurysma als auch Stenosen der Armarterien nachgewiesen werden konnten. Diese Fälle wurden in der Analyse nicht weiter berücksichtigt, da sie nicht eindeutig einer Gruppe zugeordnet werden konnten.

### **Statistische Auswertung**

Alle Berechnungen erfolgten mit Hilfe der SPSS Versionen 17.0 und 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, US).

Es handelt sich bei dieser Arbeit um einen explorativen Ansatz, bedingt durch die Heterogenität der Daten und erhobenen Parameter. Eine Korrektur des Signifikanzniveaus erfolgte nicht. Alle Ergebnisse sind also auch nur explorativ zu beurteilen und in erster Linie auf unser Patientenkollektiv zu beziehen. Die erhobenen Werte wurden im Gruppenvergleich beurteilt.

Um Korrelationen zu berechnen, beispielsweise von einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren, dem Erkrankungsalter oder den Entzündungsparametern und dem Auftreten von Gefäßkomplikationen wurden der Chi<sup>2</sup>-Unabhängigkeitstest nach Pearson, sowie bei kleinen erwarteten Häufigkeiten der exakte Test nach Fischer verwendet. Der Vergleich zweier unverbundener Stichproben, wie etwa die Mittelwerte der verschiedenen Patientengruppen erfolgte mit Hilfe des Man-Whitney- U-Tests. So wurde der Vergleich der Entzündungsparameter zwischen den einzelnen Patienten-Untergruppen durchgeführt.

$P < 0,05$  wurde wie allgemein üblich als statistisch signifikant,  $p < 0,001$  als hochsignifikant angesehen. Die Nullhypothese wurde in diesen Fällen also verworfen

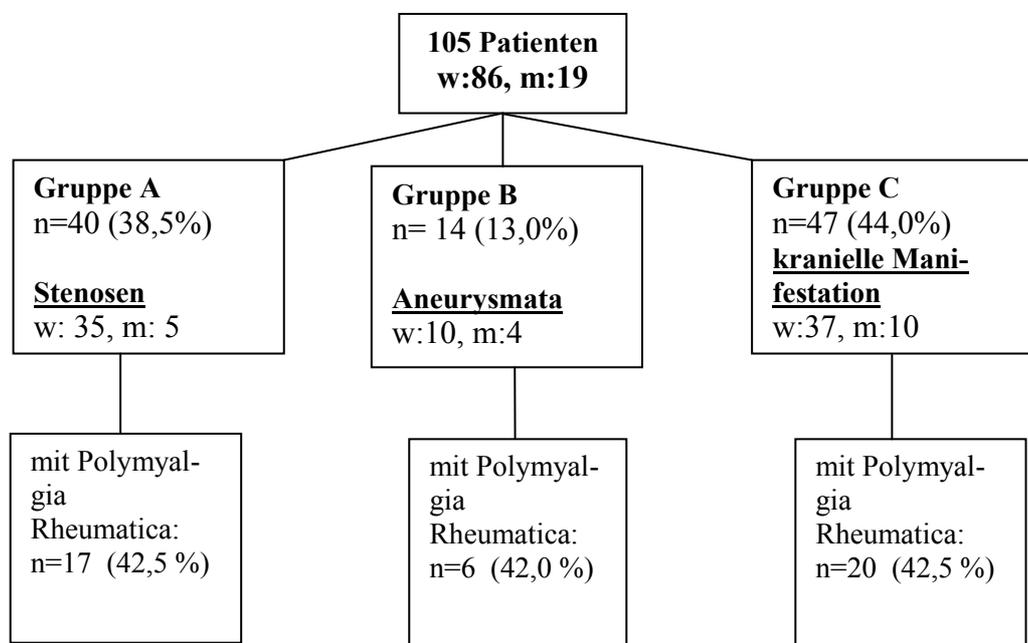
## Ergebnisse

Sämtliche MR-Angiographien der Aorta thoracica und supraaortalen Arterien (Erstuntersuchungen: n=105, Verlaufskontrollen: n= 37) zeigten sich in der Auswertung ohne technische Mängel und waren somit beurteilbar.

## Patientengruppen

Auf der Bilddatenanalyse basierend setzen sich drei Subkollektive, Patienten mit Stenosen der Armarterien (Gruppe A), Patienten mit Aneurysmata der Aorta thoracica (Gruppe B) und Patienten ohne pathologischen Befund der thorakalen Gefäße im Sinne einer rein kraniellen Manifestation der RZA (Gruppe C) folgendermaßen zusammen (Abbildung 3):

**Abbildung 3: Geschlechterverteilung, Vorhandensein einer PMR**



w: weiblich; m : männlich

Vier der insgesamt 105 Patienten wiesen sowohl eine Stenose als auch ein Aneurysma auf und konnten keiner Gruppe eindeutig zugeordnet werden.

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über verschiedene Charakteristika der Erkrankung in den einzelnen Patientengruppen.

**Tabelle 1: Patientenalter in den unterschiedlichen Gruppen bei Krankheits - Erstmanifestation und zeitlicher Verlauf bis zu Erstdiagnose und MRT**

	Gruppe A (n = 40)	Gruppe B (n=14)	Gruppe C (n=47)	Signifikanz
Erkrankungsalter Mittelwert /Jahre (Standardabweichung)	67,1 (7,9)	62,2 (10,4)	64,0 (8,4)	p = 0,022
Erstmanifestation bis Erstdiagnose Mittelwert/ Monate (Standardabweichung)	8,3 (4,9)	6,3 (3,8)	6,5 (5,8)	ns
Erstmanifestation bis Erstdiagnose Median /Monate	5,0	3,5	5,0	ns
Erkrankungsbeginn bis MRT Mittelwert /Monate (Standardabweichung)	30 (22,7)	33 (6,3)	31 (29,5)	ns
Biopsie positiv (%)	18 (45)	4 (29)	24 (51)	p= 0,031
Biopsie negativ (%)	8 (20)	6 (42)	12 (25)	ns
Biopsie nicht durchgeführt (%)	14 (35)	4 (29)	11 (24)	ns
3 von 5 ACR Kriterien erfüllt (%)	40 (100)	10 (71,4)	47 (100)	ns

ns: nicht signifikant

### Geschlechterverteilung

In jeder Gruppe waren signifikant mehr Frauen vertreten (A: p= 0,025, B: p = 0,045, C: p = 0,037). Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich, sodass bei

keiner der verschiedenen Krankheitsmanifestationen ein Zusammenhang mit dem Geschlecht der Patienten nachgewiesen werden konnte.

### **Erkrankungsalter**

Eine Übersicht über das Erkrankungsalter zeigt Tabelle 1.

Patienten mit Stenosen sind bei Erkrankungsbeginn mit einem Mittelwert von 67,1 Jahren (Standardabweichung: 7,9) im Vergleich zu allen anderen untersuchten Patienten signifikant älter ( $p = 0,022$ ).

Der Vergleich aller weiteren Untergruppen miteinander ergab keine weiteren signifikanten Unterschiede.

### **Einfluss des Zeitraums zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose auf die Gefäßkomplikationen**

Eine Übersicht über die Zeit zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose zeigt Tabelle 1.

Der Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Untergruppen ergab keine signifikanten Unterschiede.

Es zeigte sich außerdem kein Zusammenhang zwischen der Länge dieses Zeitraums und der primären Entwicklung von Aneurysmata oder Dissektionen. Auch die Entstehung interventionsbedürftiger Komplikationen war ohne signifikante Korrelation zur Länge des Zeitraums zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose. Gleiches galt für das Auftreten von progredienten Aneurysmata trotz Therapie.

Für stenosierende Gefäßveränderungen im Krankheitsverlauf zeigten sich ebenfalls keinerlei relevante Zusammenhänge, weder für eine Progredienz des Schweregrades noch für eine Progredienz der Länge noch für das Neuaufreten von Stenosen oder einen Rückgang der Stenosen.

## Biopsieergebnisse und ACR - Kriterien

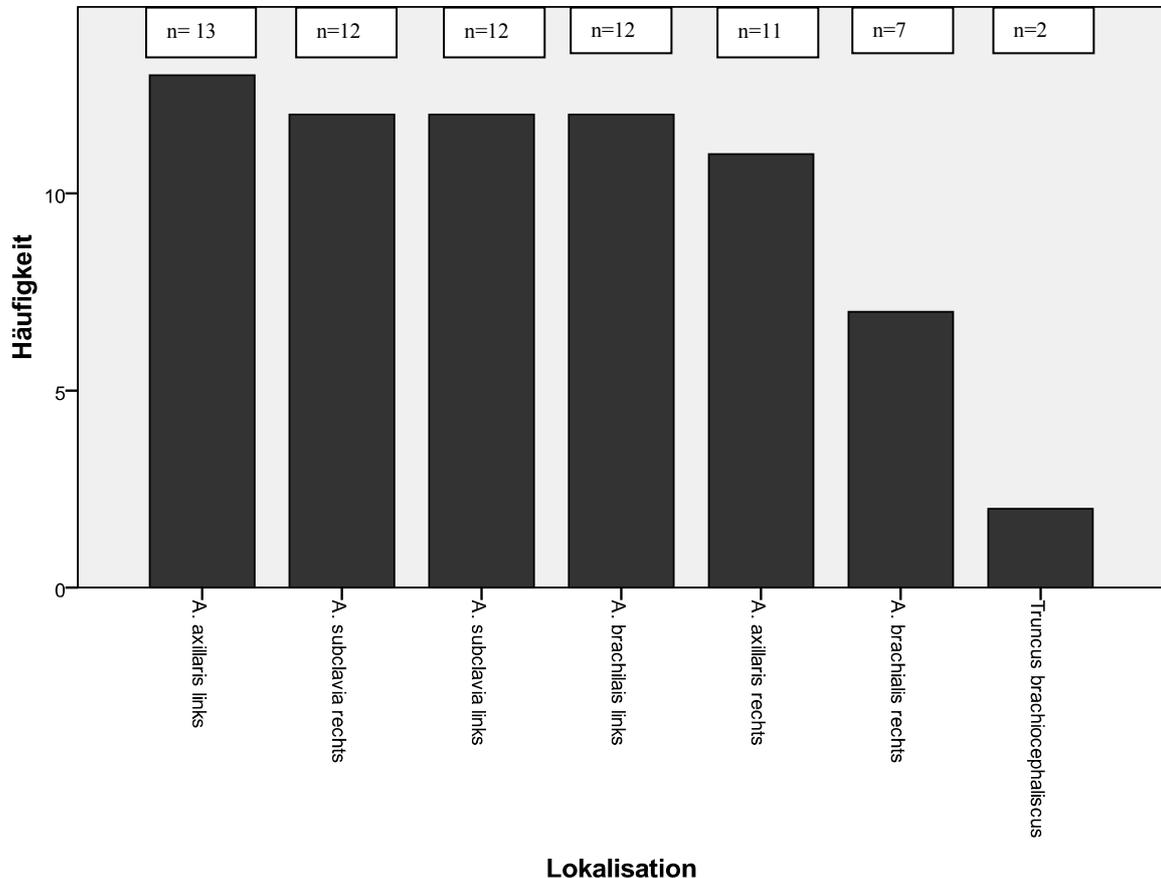
Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die Biopsieergebnisse der A. temporalis und Erfüllung der ACR – Kriterien in den einzelnen Patientengruppen:

Bei Patienten mit ausschließlich kranialer Manifestation wurde signifikant häufiger positiv biopsiert ( $p = 0,031$ ). Alle anderen Gruppen unterschieden sich im Vergleich nicht signifikant. Keine signifikanten Unterschied ergab auch der Gruppenvergleich in Bezug auf die Erfüllung der ACR Kriterien.

## Patienten mit Stenosen der Arterien (Gruppe A)

Bei diesen Patienten ( $n = 40$ ) fanden sich Stenosen oder Verschlüsse der A. subclavia ( $n = 24$ ), der A. axillaris (Patienten:  $n = 24$ ) oder der proximalen A. brachialis ( $n = 19$ ), siehe Abbildung 4. Die Stenosen traten bei der Mehrheit der Patienten ( $n = 28$ ) multipel auf, d.h. an zwei oder mehr Stellen.

Abbildung 4 : Lokalisation der Stenosen



Diese Stenosen waren jedoch nur bei 16 Patienten (37,5 %) klinisch symptomatisch im Sinne einer Armclaudicatio. Dabei korrelierte der Stenosegrad nicht signifikant mit dem Auftreten einer Armclaudicatio.

Bei 29 Patienten mit Stenosen wurden Verlaufsangiographien durchgeführt. Dabei blieb bei 10 Patienten (34,5 %) der Schweregrad der Stenose nach etwa einem Jahr unverändert, bei 8 Patienten (27,5 %) lag eine Progredienz des Schweregrades um mindestens eine Stufe vor.

Eine Intervention im Sinne einer PTA erfolgte bei insgesamt 9 Patienten.

### **Patienten mit Aortenaneurysmata (Gruppe B)**

Bei 14 Patienten ließ sich ein Aortenaneurysma oder eine Aortendissektion der Aorta descendens (n= 11), der Aorta ascendens (n= 1), Aorta ascendens und descendens (n = 1) und aller Aortenabschnitte inklusive Aortenbogen (n =1) feststellen.

Das Auftreten von Stenosen korrelierte nicht signifikant mit dem Auftreten von Aneurysmata und umgekehrt.

### **Aortendiameter**

Die Mittelwerte der Aortendiameter aller in die Studie eingeschlossenen Patienten betragen für die Aorta ascendens 3,31 cm (+/- 0,4 SD) für den Aortenbogen 2,93 cm (+/- 0,4 SD) und für die Aorta descendens 2,88 cm (+/- 0,5 SD). Eine Übersicht über die Diameter aller Patienten zeigt Tabelle 2:

**Tabelle 2 : Übersicht Aortendiameter in verschiedenen Patientengruppen**

	Durchmesser Aorta ascen- dens/ cm	Durchmesser Aortenbogen /cm	Durchmesser Aorta descen- dens/ cm	
alle Patienten	3,30	2,90	2,85	Mittelwert
	3,30	2,95	2,90	Median
	0,4	0,4	0,5	SD
ausschließlich kranielle Manifes- tation	3,00	2,80	2,75	Mittelwert
	3,00	2,80	2,75	Median
	0,3	0,3	0,5	SD
Stenosen	3,15	2,90	2,85	Mittelwert
	3,15	2,85	2,80	Median
	0,3	0,3	0,4	SD
Aneurysmata	3,55	3,20	3,95	Mittelwert
	3,35	3,20	3,70	Median
	0,6	0,4	0,6	SD

SD: Standardabweichung

Die Aortendiameter der Patienten mit Gefäßstenosen unterschieden sich nicht signifikant von denen der Patienten mit ausschließlich kranialer Symptomatik.

Patienten mit Aneurysmata oder Dissektionen wiesen natürlich in allen Abschnitten der Aorta signifikant höhere Mittelwerte der Diameter auf als Patienten mit Stenosen oder kranialer Manifestation.

## **Verlauf**

Von allen Patienten mit mehr als einer vorliegenden MR-Angiographie (n = 37) wurden die Aortendiameter der jeweils ersten Untersuchungen mit den aktuellsten Bildern verglichen (Tabelle 3). Die Verlaufsbeurteilung erstreckte sich hierbei durchschnittlich über den Zeitraum von 10,5 Monaten, (Median: 11 Monate, SD: 13,0).

Es ergaben sich über diesen Zeitraum im Gesamtkollektiv keine signifikanten Unterschiede der Aortendiameter.

**Tabelle 3: Mittelwerte der Aortendiameter aller Patienten mit Verlaufskontrollen bei Erkrankungsbeginn und im Verlauf**

		Mittelwert / cm	Signifikanz
<b>Aorta ascendens</b>	MRT	3,3	p = 0,210
	V	3,3	
<b>Aortenbogen</b>	MRT	3,0	P = 0,421
	V	3,0	
<b>Aorta descendens</b>	MRT	2,9	p = 0,709
	V	2,9	

MRT : erste MRT, V: Verlauf

Insgesamt 6 Patienten mit Aneurysma erhielten eine Verlaufskontrolle. Dabei zeigte sich 1 Aneurysmata nach Implantation einer Prothese in die Aorta descendens rückläufig, 3 Aneurysmata blieben unverändert und bei 2 Patienten war eine Progredienz festzustellen.

Wie Tabelle 4 zeigt, blieben jedoch auch die Aortendiameter dieses Patientenkollektivs im Verlauf ohne signifikante Änderung:

**Tabelle 4: Mittelwerte der Aortendiameter aller Patienten mit Verlaufskontrollen und Ektasien bei Erkrankungsbeginn und im Verlauf**

		Mittelwert / cm	Signifikanz
<b>Aorta ascendens</b>	EM	3,8	p = 1,000
	V	3,8	
<b>Aortenbogen</b>	EM	3,5	p = 0,460
	V	3,5	
<b>Aorta descendens</b>	EM	3,7	p = 0,447
	V	3,7	

EM: Erstmanifestation, V: Verlauf

## **Patienten ohne Zeichen einer extrakraniellen Manifestation (Gruppe C)**

Von den untersuchten 105 Patienten zeigten 47 Patienten ausschließlich kraniale Symptome im Sinne einer klassischen Arteriitis temporalis. Beispielsweise traten plötzlich einsetzenden Kopfschmerz, ein Druckschmerz im Bereich der Temporalarterie oder Visusverlust auf.

## **Koinzidenzen**

In wenigen Fällen (n= 4) fanden sich Patienten, bei denen sowohl ein Aortenaneurysma als auch Stenosen der Armarterien nachgewiesen werden konnten. Diese Fälle wurden in der Analyse nicht weiter berücksichtigt.

## **Potentielle Prädiktoren für Aneurysmata und Stenosen**

### *Entzündungsaktivität*

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über verschiedene Entzündungsparameter zum Zeitpunkt des Erkrankungsbeginns:

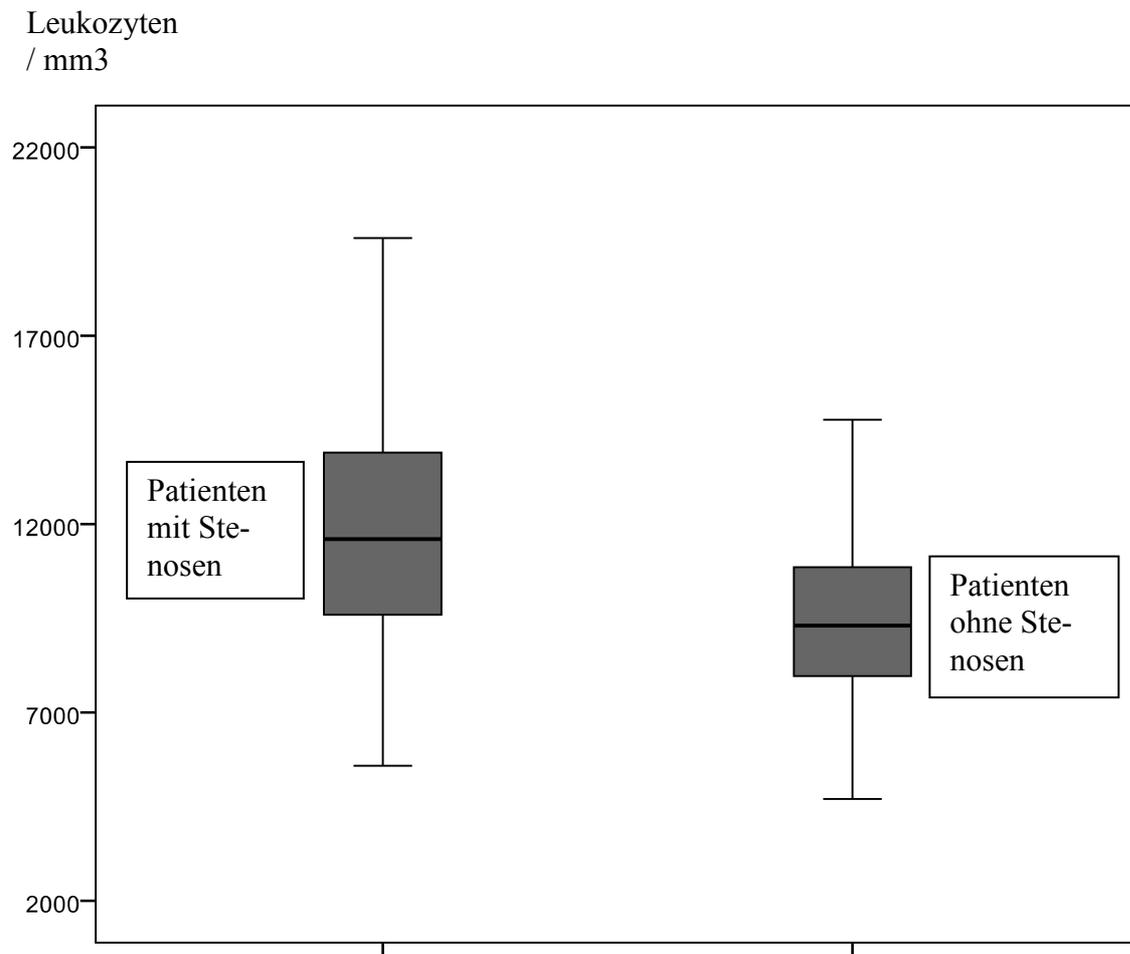
**Tabelle 5: Entzündungsparameter**

		<b>BSG bei EM (mm/h)</b>	<b>CRP bei EM (mg/l)</b>	<b>Hämoglobin EM (g/dl)</b>	<b>Thrombozyten EM ( pro µl)</b>	<b>Leukozyten EM ( pro µl)</b>
alle Patienten	MW	86,86	100,50	12,40	332.260	10.583
	M	90,00	100,00	12,50	322.000	10.600
	SD	25,9	73,7	1,5	103.000	3.448
Patienten mit Stenosen (Gruppe A)	MW	84,20	92,50	12,70	340.040	11.600
	M	82,00	100,00	12,70	328.000	11.500
	SD	29,7	58,2	1,4	96.800	3.945
Patienten mit Aneurysmata (Gruppe B)	MW	88,00	97,14	13,10	332.000	10.205
	M	80,00	86,30	12,60	311.000	10.105
	SD	31,7	60,1	1,5	114.000	3.803
Patienten mit ausschließlich kranialer Manifestation (Gruppe C)	MW	87,00	94,00	12,50	326.000	9.880
	M	90,00	87,00	12,50	314.000	10.100
	SD	28,3	75,7	1,5	90.000	3.216

EM: Erstmanifestation vor Therapiebeginn; MW: Mittelwert; M: Median; SD: Standardabweichung

Bei einem Vergleich dieser Entzündungsparameter von allen Patienten mit Stenosen und ausschließlich kranial erkrankten Patienten fällt ein signifikanter Unterschied auf: Die Leukozyten waren bei Krankheitsbeginn signifikant höher bei den Patienten mit Stenosen ( $p = 0,010$ ). Dies gilt auch für den Vergleich von allen Patienten mit Stenosen mit allen Patienten ohne Stenosen (Gruppe A vs. B + C):  $p = 0,023$  (Abbildung 5).

**Abbildung 5: Leukozyten bei Patienten mit Stenosen und ohne Stenosen**



Eine Leukozytose von > 14.000 Leukozyten /  $\mu$ l trat bei 25 % der Patienten mit Stenosen auf und nur bei 8,2 % der übrigen Patienten. Bei 5 von 6 Patienten mit einer Leukozytose > 16.000 Leukozyten /  $\mu$ l trat eine Stenose auf.

Bei allen anderen Parametern ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Gleiches gilt für den Vergleich aller weiteren Untergruppen miteinander.

## Differentialblutbild

Die Differentialblutbilder aller Patienten wurden analysiert. Die Mittelwerte der neutrophilen, eosinophilen und basophilen Granulozyten sowie der Lymphozyten und Monozyten in den verschiedenen Gruppen sind in Tabelle 6 dargestellt:

**Tabelle 6: Differentialblutbild**

		Neutrophile EM*	Eosinophile EM*	Basophile EM*	Lymphozyten EM*	Monozyten EM*
Alle Patienten	MW	7.631	181	55	2.112	598
	M	7.400	111	40	1.911	566
Stenosen	MW	8.672	156	73	2.275	616
	M	8.672	130	60	1.918	531
Aneurysmata	MW	7.377	115	51	2.240	610
	M	7.000	89	37	2.002	593
Kraniell	MW	7.571	184	50	2.118	603
	M	7.198	111	40	1.933	560

\*: pro  $\mu\text{l}$  Blut; MW: Mittelwert; M: Median

Das Differentialblutbild zeigt fast keine signifikanten Unterschiede in den drei Patientengruppen, lediglich die basophilen Granulozyten waren bei Patienten mit Stenosen signifikant höher als bei Patienten ohne Stenosen ( $p = 0,001$ ).

## Korrelation der Entzündungsaktivität zum Zeitpunkt der Erstmanifestation und Gefäßkomplikationen

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen dem Auftreten von Dissektionen oder Aneurysmata und den initialen Entzündungsparametern: BSG, CRP, Leukozyten, Hämoglobin und Thrombozyten. Gleiches zeigte sich für Gefäßstenosen sowie für die Notwendigkeit einer PTA.

## Korrelation der initialen Entzündungsaktivität mit rezidivierenden Komplikationen

Für die Progredienz des Schweregrades um mindestens eine Stufe zeigte sich kein Zusammenhang mit den initialen Entzündungsparametern. Auch auf die Progredienz der Stenosenlänge, das Neuauftreten von Stenosen im Krankheitsverlauf, die Interventionsbedürftigkeit der Stenosen und einen eventuellen Rückgang der Stenosen hatten diese Parameter keinen Einfluss.

## Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Tabelle 7 zeigt eine Übersicht über das Auftreten verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren in den einzelnen Patientengruppen:

**Tabelle 7: kardiovaskuläre Risikofaktoren**

	<b>Alle Patienten</b> (n = 105)	<b>kraniell</b> (n = 47)	<b>Stenosen</b> (n= 40)	<b>Aneurysmata</b> (n = 14)
<b>Rauchen</b>	30 (28,5%)	14 (29,7 %)	13 (32,5%)	3 (21,4%)
<b>Hypertonus</b>	64 (60,9%)	33 (70,2%)	20 (50,0%)	9 (64,2%)
<b>Hypercholesterinämie</b>	31 (29,5%)	14 (29,7%)	9 (22,5%)	2 (14,2%)
<b>Diabetes Typ II</b>	19 (18,1%)	9 (19,1%)	7(17,5%)	0 (0%)

Für keine der Manifestationsformen der RZA ergab sich eine Korrelation mit den aufgeführten kardiovaskulären Risikofaktoren.

## **Diskussion**

Ziel dieser Studie war es, die MRA - Untersuchungen bei Patienten mit RZA im Hinblick auf extrakranielle Komplikationen, d.h. Aneurysmata und Stenosen zu analysieren sowie deren Korrelation mit klinischen und serologischen Parametern aufzuzeigen.

Die Ergebnisse bestätigten teilweise bereits dokumentierte Befunde über die RZA, es konnten aber auch einige neue Erkenntnisse über das Krankheitsbild gewonnen werden:

### **MR – Angiographie (MRA)**

Die MRA gilt seit vielen Jahren als der Goldstandard für die Gefäßdarstellung der Aorta und der abgehenden großen Gefäße bei der RZA, da sie als komplikationsarmes, nichtinvasives Verfahren hohe Sensitivitäts - und Spezifitätswerte (100 % bzw. 93 %) in der Diagnostik von Gefäßkomplikationen aufweist (Both et al. 2004). Daher haben wir die MRA als einheitliches bildgebendes Verfahren für die Untersuchungen gewählt.

### **Patientenkollektiv**

Das hier untersuchte Patientenkollektiv stellt eine der bislang größten monozentrischen Gruppen dar. Im Vergleich zu anderen großen publizierten Kohorten ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf Geschlecht und kardiovaskuläre Risikofaktoren (Tabelle 8):

**Tabelle 8: Patientenkollektiv**

Autor	Jahr	N	Geschlecht (% weiblich)	Rauchen (%)	Hypertonus (%)	Diabetes (%)
García -Martínez et al. (2008)	2008	54	83	5	79	12
Nuenninghoff et al. (2003 a)	2003	46	79,2	50 – 66,7	76,7 - 81	8,7 – 11
Gonzalez – Gay et al. (2004)	2004	210	60	10 - 15	30 - 65	7,9 - 10
eigene Ergebnisse		105	82	28,5	60,9	18,1

Die bei uns gefundene Häufigkeit von Stenosen (38 %) und Aneurysmata (13%) war etwas höher als bei Nuenninghoff et al. (2003 a), die Inzidenz von Aneurysmata dagegen niedriger als bei García - Martínez et al. (2008). Diese Unterschiede erklären sich wahrscheinlich durch die Tatsache, dass in diesen beiden Studien keine einheitliche Bildgebung durchgeführt wurde. Bei García - Martínez et al. z. B. wurde hauptsächlich mit Röntgen-Thorax-Aufnahmen gearbeitet, auch wurde dort nicht die Lokalisation des Aneurysmas berücksichtigt.

Auch der Zeitraum zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose war in unsere Studie länger als in der Studie von Nuenninghoff et al. (2003 a). Nur rund ein Drittel der von uns untersuchten Patienten wies die „klassischen Krankheitssymptome“ wie Kopfschmerz oder druck-schmerzhaft Temporalarterien auf. Dies könnte zu einer Verzögerung der Diagnose geführt haben und vielleicht auch die etwas höhere Inzidenz von Gefäßkomplikationen erklären.

### **Erkrankungsalter**

Ein Alter von mindestens 50 Jahren bei Erkrankungsbeginn ist eines der 5 Kriterien des ACR zur Klassifikation der Riesenzellerarteriitis. Das Erkrankungsalter aller Patienten war in unserem Patientenkollektiv in sämtlichen Untergruppen deutlich jünger als in den Studien von Nuenninghoff et al. (2003 a) und Gonzalez - Gay et al. (2004). Dieser Unterschied könnte

sich durch das Risikokollektiv unserer Studie erklären lassen, dass also komplizierte Krankheitsverläufe mit langen zeitlichen Verläufen vorlagen. Es zeigen aber auch die z. T. heterogenen Angaben in der Literatur, dass gerade die extrakranielle Manifestation der RZA eine komplexe Verlaufsform ist, die möglicherweise durch lange symptomarme Verläufe erst spät diagnostiziert wird.

## **Gefäßkomplikationen**

Laut Bickerstaff et al. (1982) und Melton et al. (1984) ist die Wahrscheinlichkeit ein thorakales Aortenaneurysma zu entwickeln bei Patienten mit RZA ca. 17 fach höher als im Normalkollektiv. Umstritten ist die Frage der Ursache für Aneurysmata: Einiges weist darauf hin, dass eine Aortitis zu Aneurysmata führt. So fanden Blockmans et al. (2011) in einer PET-Studie bei RZA-Patienten mit einer erhöhten Fluordesoxyglukose-Aufnahme größere Aortendiameter im Bereich der Aorta ascendens. Oestberg (1972) stellte bei 12 von 13 untersuchten Patienten mit RZA eine Aorteninflammation fest. Bis jetzt konnte jedoch kein eindeutiger Entzündungsparameter identifiziert werden, der direkt mit dem Auftreten von Gefäßkomplikationen korrelierte. Auch konnte bisher nicht abschließend geklärt werden, ob eine persistierende Entzündungsaktivität im Bereich der Aorta mit einem höheren Risiko für die Entwicklung von Aneurysmata einhergeht.

Übereinstimmend mit García Martínez et al. (2008) war die häufigste Lokalisation der Aneurysmata unserer Studie die Aorta descendens. Die Entzündungsparameter waren bei García - Martínez et al. (2008) bei Patienten mit Aneurysmata sogar niedriger als bei Patienten ohne Aneurysma. Auch bei unseren Patienten zeigten sich im Falle eines Aortenaneurysmas keine signifikant erhöhten Entzündungsparameter. Da auch die Gefäßstenosen Präferenzen für bestimmte Stellen des Gefäßsystems aufzuweisen scheinen, unterstützen unsere Ergebnisse die Vermutung von García - Martínez et al. (2008), dass nicht nur die eigentliche Entzündungsreaktion, sondern auch die Eigenschaften und die Beschaffenheit des Zielgewebes bei der Entwicklung von Gefäßkomplikationen eine Rolle spielen könnten. Unterstützt werden diese Vermutungen durch die Ergebnisse von Brack et al (1999), die einen Zusammenhang mit der Ausbildung von HLA- Antigenen und der Entwicklung von Gefäßkomplikationen feststellten. Für diese Überlegung spricht auch die Tatsache, dass sich sowohl bei unseren Ergebnissen, als auch bei den Untersuchungen von Nueninghoff et al. (2003 a) keine signifikante Auswir-

kung der Länge des Zeitraums zwischen Erstmanifestation und Erstdiagnose, also Therapieeinleitung, nachweisen ließ.

Interessant ist, dass in einigen Fallberichten (Willi et al. 2005) auch ein Befall der Koronararterien mit einer daraus resultierenden Angina-Pectoris-Symptomatik erwähnt wird. 9 von diesen Patienten wiesen zusätzlich auch ein Aortenaneurysma auf. Die RZA wurde in allen Fällen post mortem histologisch gesichert. Es stellt sich also die Fragen, in wie weit die RZA mit der Atherosklerose assoziiert sein könnte. Ist die RZA ggf. die Extremvariante einer Atherosklerose die bei entsprechender Disposition in Erscheinung tritt und die beschriebene Komplikationen auslöst? Unterstützt wird diese Vermutung von Uddhammar et al. (2002) die für Patienten mit RZA ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, insbesondere Myokardinfarkte, feststellen konnten.

All dies deutet darauf hin, dass es sich bei der RZA mit extrakranieller Manifestation um ein multifaktorielles eventuell genetisch prädisponiertes Krankheitsbild handelt, dessen genaue Pathogenese weiter erforscht werden sollte.

Natürlich könnte ein Aneurysma auch unabhängig von der RZA, beispielsweise durch Infektionen oder angeborene Gewebsanomalien entstanden sein. Allerdings konnte bei keinem unserer Patienten retrospektiv eine für die Entwicklung eines Aneurysmas typische Erkrankung wie etwa Tuberkulose oder Syphilis erhoben werden. Auch lag kein bekanntes prädisponierendes Syndrom wie etwa Marfan oder Ehlers - Danlos vor. Außerdem stimmte der Anteil der Patienten mit Aneurysmata weitestgehend mit Werten von Nuenninghoff et al (2003 a) und García - Martínez et al. (2008) überein, sodass davon ausgegangen werden kann, dass es sich um RZA - bedingte Aneurysmata handelt. Um dies jedoch vollständig sicher zu stellen sollten weitere prospektive Studien mit strikten Aufnahmekriterien erfolgen.

### **Aortendiameter**

Die Mittelwerte der Aortendiameter aller in die Studie eingeschlossenen Patienten stimmen mit den Ergebnissen von Wolak et al. (2008) überein: Bei einem Durchschnittsalter von 69 Lebensjahren lagen die meisten Aortendiameter bei sonst gesunden Patienten, abhängig von Körpergröße und Geschlecht im Bereich der Aorta ascendens zwischen 3,3 cm und 4,2 cm

und im Bereich der Aorta descendens zwischen 2,3 cm und 3,3 cm. Eine weitere Übereinstimmung ergab sich mit der Studie von Hager et al. (2002). Die Diameter im Bereich der Aorta ascendens betragen laut dieser Studie im Mittel  $3,09 \text{ cm} \pm 0,41 \text{ cm}$  und  $2,43 \text{ cm} \pm 0,35 \text{ cm}$  im Bereich der Aorta descendens.

Die Anwendung der Werte von Wolak et al. (2008) erhobenen Normalwerte wird bei uns allerdings etwas eingeschränkt, da keine Berechnung der Körperoberfläche erfolgte. Außerdem wurde bei Wolak et al. (2008) nicht wie bei uns der maximale Diameter der Aorta thoracica gemessen, sondern lediglich der Durchmesser auf Höhe der Pulmonalarterienbifurkation.

In unserer Studie wurde deutlich, dass die Aortendiameter der Patienten mit Gefäßstenosen an keinem Abschnitt der Aorta einen signifikanten Unterschied zu denen der Patienten mit ausschließlich kranieller Symptomatik aufwiesen. Also scheint die RZA mit Aneurysmabildung eine separate Verlaufsform der Erkrankung mit Affektion der Aorta zu sein. Dies ist offensichtlich bei ausschließlich kraniellen oder stenotischen Verläufen nur selten der Fall, eine Überlappung zweier Verlaufsformen scheint eher selten aufzutreten (vgl. Nuenninghoff et al. 2003 b). In unserer Studie war die Anzahl der Patienten mit Stenosen und Aneurysmata höher als in den vorangegangenen Untersuchungen, in denen dies meist nur als Fallbericht erwähnt wird (Sproul. 1942, Oestberg et al. 1972). Dies lässt sich wahrscheinlich durch das Risikokollektiv unserer Studie erklären. Es konnte bisher wie auch bei uns nicht gezeigt werden, dass das Auftreten einer dieser beiden Komplikationen das Risiko für die jeweils andere erhöht.

Vergleiche der jeweils ersten MRA eines Patienten mit den aktuellsten Verlaufskontrollen ergaben eine Größenkonstanz der Aortendiameter bei Patienten mit und solchen ohne Ektasie. Patienten die zu Beginn der Erkrankung keine Ektasie aufwiesen, entwickelten im Krankheitsverlauf auch nur selten eine und die Gefäßdiameter nahmen im Verlauf der Erkrankung auch nicht zu. Ob diese Beobachtung vielleicht auch durch eine adäquate Therapie zu erklären ist, oder aber eventuell an dem kurzen Beobachtungsintervall unsere Studie liegt, sollte in weiteren Studien erforscht werden. Patienten mit Aortenbeteiligung in Form eines Aneurysmas entwickeln dies relativ früh, wie auch schon von Agard et al. (2008) vermutet und werden oft erst spät, meistens als Zufallsbefund, entdeckt. Aneurysmata scheinen aber im Krankheitsverlauf relativ größenkonstant zu bleiben oder sich nur langsam zu vergrößern. Allerdings erfolgten, wie bereits erwähnt, die meisten Verlaufs-MRAs unserer Studie etwa inner-

halb eines Jahres, Entwicklungen nach diesem Zeitraum können daher also nicht beurteilt werden.

## **Stenosen**

In Bezug auf Häufigkeit des Auftretens, häufigste Lokalisationen, bilaterales Auftreten sowie die Anzahl der Patienten mit typischen Symptomen wie einer Armclaudicatio stimmen unsere Ergebnisse mit vorhergehenden Studien überein (vgl. Schmidt et al. 2008 und Brack et al. 1999).

Der Gruppenvergleich ergab für unser Kollektiv bei Patienten mit Stenosen signifikant höhere Leukozyten bei Erstmanifestation als bei Patienten mit ausschließlich kraniieller Manifestation, eine Tatsache, die unserem Wissen nach so bisher noch nicht festgestellt wurde. In der Literatur ist bis jetzt beschrieben, dass es Unterschiede in der klinischen und labormedizinischen Ausprägung der verschiedenen Krankheitsformen der RZA gibt (vgl. Brack et al. 1999 und Schmidt et al. 2008), allerdings existieren bisher wenige Daten über den Zusammenhang von Entzündungsparametern mit der Entwicklung von Stenosen der Armgefäße.

Beschrieben wurde von Weyland et al. (1994), dass eine unterschiedliche lokale Zytokinbildung mit der klinischen Ausprägung der RZA korreliert. Brack et al. (1997) stellten, allerdings bei einer kleinen Fallzahl, eine höhere Interleukin-2-Konzentration bei Patienten mit Stenosen fest. So könnten die isoliert bei Patienten mit Stenosen auftretenden hohen Leukozytenzahlen durch eine vermehrte Zytokinausschüttung bedingt sein.

Dieser signifikante Unterschied zu der rein kraniiellen Form der RZA und den Patienten mit Entwicklung eines Aneurysmas spricht wiederum dafür, dass es sich um separate Verlaufsformen der RZA handeln könnte. Zusammengefasst lässt sich für unsere Daten feststellen, dass das Risiko für die Entwicklung von Gefäßstenosen der oberen Extremitäten annähernd doppelt so hoch war, wenn bei Erkrankungsbeginn vor Therapieeinleitung eine Leukozytose von  $>12.000/\text{mm}^3$  Leukozyten auftrat. Bei mehr als  $11.000/\text{mm}^3$  Leukozyten entwickelten in unserer Studie 65 % der Patienten eine Stenose. Daher sollten solche Patienten regelmäßig kontrolliert werden um ggf. eine Intervention vor Eintritt ischämischer Komplikationen einleiten zu können.

Interessanterweise waren bei Patienten mit Gefäßstenosen nur wenige chirurgische Interventionen nötig, wahrscheinlich aufgrund guter Kollateralkreisläufe traten nur selten ischämischen Komplikationen auf.

Darüber hinaus waren Patienten mit Stenosen bei Erkrankungsbeginn in unserer Studie signifikant älter als Patienten mit rein kranialer Manifestation. Dies könnte auch für die Theorie sprechen, dass die Entwicklung von Stenosen eine separate Erkrankungsform ist. Allerdings könnte dieser Umstand auch dadurch begründet sein, dass bei kranialer Erkrankung ein größerer Leidensdruck herrscht und die Erkrankung entsprechend früher diagnostiziert wird.

### **Weitere Entzündungsparameter**

Umstritten ist der Zusammenhang von BSG und CRP mit extrakraniellen Gefäßkomplikationen: Eine niedrigere BSG mit Werten zwischen 61 mm/h und 79 mm/h soll laut Brack et al. (1999), Nuenninghoff et al. (2003 a) und Klein et al. (1975) bei Patienten mit extrakraniellen Komplikationen vorliegen. Andere Studien (Schmidt et al. 2008 und Hamrin 1972) stellten wie wir keinen Unterschied bei BSG und CRP zwischen kranial erkrankten Patienten und Patienten mit extrakranieller Beteiligung fest. Bezogen auf die einzelnen Untergruppen der Patienten weisen unsere Ergebnisse einige Unterschiede beispielsweise zu den Ergebnissen von Brack et al. (1999) und Nuenninghoff et al. (2003 a) auf. Insgesamt zeigt sich in der Literatur ein sehr heterogenes Bild. All diese Unterschiede könnten sich dadurch erklären, dass die in den vorangegangenen Studien die Entzündungsparameter erst bei Erstdiagnose erhoben wurden, unsere Werte dagegen schon bei Erstmanifestation, also definitiv vor einer Therapieeinleitung. Darüber hinaus könnte natürlich wieder das Patientengut, bei uns mit langen komplikationsreichen Verläufen zu diesen Unterschieden geführt haben.

Sehr verschiedene Angaben gibt es auch über die Laborparameter Hämoglobin und Thrombozyten. Allen Studien, inklusive unserer, gemeinsam ist, dass kein Einfluss auf extrakranielle Gefäßkomplikationen festgestellt werden konnte.

## **Differentialblutbild**

Die Parameter des Differentialblutbildes werden in der Literatur kaum erwähnt. Auch in unserer Studie zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterscheide oder Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf. Lediglich die basophilen Granulozyten zeigten sich bei Patienten mit Stenosen signifikant höher, eine genaue Bedeutung dieses Befundes ist uns jedoch unbekannt.

## **Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Über den Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf Gefäßkomplikationen bei der Riesenzellarteriitis wurden bisher sehr verschiedene, sich auch gegenseitig widersprechende Ergebnisse veröffentlicht:

Untersuchungen von Nuenninghoff et al. (2003 a) ergaben Hyperlipidämie und koronare Herzerkrankung (KHK) als Risikofaktoren für Aneurysmata. Gonzalez - Gay et al. (2004) ermittelten die Hypertonie als Prädiktor für Aneurysmata und Wolak et al. (2008) ermittelten einen Einfluss von Geschlecht, Diabetes melitus Typ II und Rauchen auf Aortendiameter. In der Studie von García - Martínez et al. (2008) wurde dagegen eine negative Assoziation von Hyperlipidämie und Aneurysmata festgestellt, auch die KHK war kein signifikanter Risikofaktor für diese Komplikation. Unsere Ergebnisse unterstützen die Aussagen von García - Martínez et al. Auch bei uns war kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Aneurysmata und Hyperlipidämie oder KHK feststellbar, obwohl aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie keine so strikte Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren, beispielweise durch eine Therapie mit Statinen wie bei García - Martínez et al. (2008) erfolgen konnte. Darüber hinaus sind für solche grundlegenden Überlegungen die Fallzahlen aller vorliegenden Studien zu gering.

Auch bei Patienten mit der Entwicklung einer Gefäßstenose konnten wir keine Assoziation mit Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie, Diabetes melitus Typ II oder Hypercholesterinämie nachweisen. Gleiches ergaben auch Untersuchungen von Nuenninghoff et al. (2003 a). Die meisten Studien zu diesem Thema sind allerdings retrospektiver Natur. Die Ergebnisse von García - Martínez et al. (2008) stellen bisher die einzige prospektive Studie mit strikter Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren dar. Ob und in wie weit die RZA durch die

sogenannten kardiovaskulären Risikofaktoren beeinflusst wird sollte in weiteren prospektiven Studien geklärt werden.

### **Einschränkungen der vorliegenden Studie**

Eine Einschränkung der Aussagekraft unserer Ergebnisse ergibt sich sowohl aus der Tatsache, dass alle Patienten aus einem tertiärem Überweisungszentrum (Vaskulitiszentrum) stammen und daher eine größere Anzahl schwerer oder komplizierter Verläufe zu erwarten ist, als auch aus der Tatsache, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt. Wir konnten daher keine festen Untersuchungsintervalle einhalten, auch ein einheitliches Therapieschema war so nicht möglich. Darüber hinaus gibt es natürlich typischerweise bei retrospektiven Arbeiten das Problem, auf fremd erhobene Daten zurückgreifen zu müssen, mit den dazugehörigen Fehlermöglichkeiten.

Zusammenfassend lässt sich jedoch sagen, dass bei der RZA eine Beteiligung der extrakraniellen Gefäße, insbesondere mit Entwicklung von Gefäßstenosen relativ häufig auftritt und das Patientenkollektiv einige Unterschiede zur reinen kraniellen Manifestation aufweist, vielleicht sogar eine eigene Verlaufsform darstellt. Dies sollte bei Diagnostik und Therapie der Erkrankung mit bedacht werden. Wichtig ist, das Bewusstsein für die Möglichkeit solcher Komplikationen zu stärken und Patienten engmaschig zu kontrollieren. Beispielsweise wären Routine-MRAs zur Sekundärprävention wünschenswert. In weiteren, prospektiven Studien sollten insbesondere die Leukozyten als Krankheitsmarker für die Entwicklung von Armstenosen weiter erforscht werden, da die Bestimmung der Leukozytenzahlen eine komplikationsarme und kostengünstige Möglichkeit zur frühen Diagnostik von Gefäßstenosen darstellen könnte.

## **Zusammenfassung**

### **Fragestellung:**

Ziel dieser Studie war es, mittels MR- Angiographie extrakranielle Manifestationen der Riesenzellarteriitis zu beschreiben. Durch Korrelationen mit klinischen und serologischen Parametern sollten Prädiktoren, bzw. Risikofaktoren für die Entwicklung von Aortenaneurysmata und Stenosen der Arterien ermittelt werden.

### **Patienten und Methoden:**

Laborparameter und MR - Angiographien von insgesamt 105 Patienten mit Riesenzellarteriitis wurden retrospektiv ausgewertet. Bei 37 Patienten lagen auch Verlaufsuntersuchungen vor. Anhand der Gefäßbeteiligung wurden drei Gruppen gebildet: Patienten mit Gefäßstenosen, Patienten mit Aneurysmata und Patienten mit ausschließlich kranialer Manifestation, deren klinische Daten und Laborparameter verglichen wurden. Die statistische Analyse erfolgte mittels Chi-Quadrat- Test und Man-Whitney-U-Test.

### **Ergebnisse:**

40 Patienten wiesen Stenosen im Bereich der Arterien auf (Gruppe A), 14 Patienten Aneurysmata (Gruppe B) und 47 Patienten keine extrakranielle Beteiligung (Gruppe C). In jeder Gruppe waren signifikant mehr Frauen vertreten (A:  $p = 0,025$ , B:  $p = 0,045$ , C:  $p = 0,037$ ). Bei 4 Patienten traten sowohl Stenosen als auch Aneurysmata auf.

Patienten mit Stenosen waren bei Erkrankungsbeginn signifikant älter ( $p = 0,022$ ). 62 % der Stenosen traten multilokulär auf. Die Leukozytenzahlen bei Krankheitsbeginn waren bei Patienten mit Stenosen signifikant höher als in den anderen Gruppen ( $p = 0,010$ ). Bei einer Leukozytose  $> 12.000/\text{mm}^3$  Leukozyten war das Risiko eine Stenose der Armgefäße zu entwickeln annähernd doppelt so hoch.

Die Aortendiameter von Gruppe A und C blieben im Krankheitsverlauf soweit nachverfolgt konstant und unterschieden sich nicht signifikant.

Patienten mit Aortenaneurysmata wiesen in allen Bereich der Aorta höhere Diameter auf, welche im Krankheitsverlauf jedoch ebenfalls konstant blieben.

Insgesamt 4 Patienten zeigten eine Koinzidenz von Aortenaneurysmata und Stenosen der Armgefäße.

Die initiale Entzündungsaktivität gemessen an CRP und BSG korrelierte weder mit dem primären Auftreten von Gefäßkomplikationen, noch mit rezidivierenden oder progredienten Komplikationen im Krankheitsverlauf.

### **Schlussfolgerung:**

Extrakranielle Komplikationen treten bei Riesenzellerteriitis häufig auf, wobei entweder Stenosen oder Aneurysmata, kaum aber beide Komplikationen gleichzeitig auftreten. Dies könnte für relevante, pathogenetisch unterschiedliche Subtypen der Riesenzellerteriitis sprechen. Eine initiale Leukozytose  $>12.000 /\text{mm}^3$  Leukozyten ist signifikant mit dem Risiko der Entstehung von Stenosen assoziiert. Ob diese Patienten von einer engmaschigeren Bildgebung zur frühzeitigen Erkennung dieser Komplikation profitieren, müsste in einer prospektiven Studie untersucht werden, wird aber durch diese Daten nahe gelegt.

## Literaturverzeichnis

1. **Agard C, Barrier JH, Dupas B, Ponge T, Mahr A, Fradet G, Chevalet P, Masseau A, Batard E, Pottier P, Planchon B, Brisseau JM, Hamidou MA ( 2008)** Aortic involvement in recent- onset giant cell (temporal) arteritis: a case- control prospective study using helical aortic computed tomodensitometric scan. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 59, No. 5, May 15, 2008, pp 670 – 676 DOI 10.1002/art.23577
2. **Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, Melton LJ, Van Peenen HJ, Cherry KJ et al. (1982)** Thoracic aortic aneurysms: a population based study. *Surgery* 1982; 92:1103 - 8
3. **Bley TA, Uhl M, Markl M, Frydrychowicz A , Langer M (2007)** Magnetresonanztomografie der Arteriitis temporalis Horton. *Fortschr Röntgenstr* 2007; 179: 703 – 711
4. **Bloch DA, Michel BA; Hunder GG, McShane DJ, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Fries JF, Leavitt RY, Lie JT, Lightfoot RW Jr , Masi AT, Mills JA, Stevens MB, Wallace SL, Zvaifler NJ (1990)** Criteria for the classification of vasculites. *The American College of Rheumatology* 1990, *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1068
5. **Blockmans D. (2011)** PET /CT applications in non – neoplastic conditions. DOI: 10.1111/j. 1749 -6632.2011.06021.x
6. **Both M, Jahnke T, Reinhold - Keller E, Reuter M, Grimm J, Biederer J, Brossmann J, Gross WL, Heller M, Mueller – Huelsbeck S (2003)** Percutaneous management of occlusive arterial disease associated with vasculitis: A single center experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* (2003)26:19 – 26
7. **Both M, Ahmadi – Simab K, Reuter M, Dourvos O, Fritzer E, Ullrich S, Gross WL, Heller M, Bähre M (2007)** MRI and FDG – PET in the assessment of inflammatory aortic arch syndrome in complicated courses of giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis*, doi: 10.1136/ard.2007.082123
8. **Both M, Nölle B, von Forstner C, Moosig F, Gross WL, Heller M (2009)** Bildgebende Techniken zur Diagnostik primärer Großgefäßvaskulitiden Teil 1: Angiographie, interventionelle Therapie und Magnetresonanztomographie. *Z Rheumatol.* 2009 Aug;68(6):471-84.
9. **Both M, Reinhold - Keller M, Müller – Hülsbeck S , Biederer J, Gross WL, Heller M, Reuter M (2004)** Entzündliches Aortenbogensyndrom: Stenosedagnostik mittels

kontrastmittelverstärkter 3D-MR-Angiographie im Vergleich mit der DSA. Fortschr Röntgenstr 2004; 176: 48 – 55 , © Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, ISSN 1438 – 9029

10. **Brack A, Rittner HL, Younge BR, Kaltschmidt C, Weyand CM, Goronzy JJ (1997)** Glucocorticoid-mediated repression of cytokine gene transcription in human arteritis- SCID chimeras. *J Clin Invest* 1997; 99:2842-50
11. **Brack A, Martínez-Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyland M (1999)** Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 42, No. 2, February 1999. Pp 311 – 317, a999, American College of Rheumatology
12. **Evans JM, O’Fallon WM, Hunder GG (1995)** Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. *Ann Intern Med.* 1995; 122: 502 – 507
13. **Evans JM, Hunder GG (2000)** Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 26: 493-515
14. **García - Martínez A, Hernández – Rodríguez J, Arguis P, Paredes P, Segarra M, Lozano E, Nicolau C, Ramírez J, Lomeña F, Josa M, Pons F, Cid MC (2008)** Development of aortic aneurysm/dilatation during the follow up of patients with giant cell arteritis: A cross – sectional screening of fifty-four prospectively followed patients. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 59, No. 3, March 15, 2008, pp 422 – 430, DOI 10.1002/art.23315, 2008, American College of Rheumatology
15. **Gilmore JR (1941)** Giant cell chronic arteritis. *J Pathol Bacteriol* 53: 263 – 277
16. **Gonzalez – Gay MA, Garcia – Porrua C, Piñeiro A, Pego – Reigosa R, Llorca J, Hunder GG (2004)** Aortic aneurysm and dissection in patients with biopsy – proven giant cell arteritis from northwestern Spain, a population based study. *Medicine* 2004; 83: 335 - 341
17. **Hager A, Kaemmerer H, Rapp – Bernhardt U, Blücher S, Rapp K, Bernhardt TM, Galanski M, Hess J (2002)** Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 1060 - 6 Doi: 10.1067/mtc.2002.122310
18. **Hamrin B, Johnson N, Landberg T (1964)** Arteritis in „polymyalgia rheumatica“. *Lancet* 1964; 1:397 – 401
19. **Hamrin B.(1972)** Polymyalgia arteritica. *Acta Med. Scand. Suppl.* 1972; 553: 1-131.
20. **Herlyn K, Hellmich B, Gross W L, Reinhold-Keller E (2008)** Stable Incidence of systemic vasculitides in Schleswig-Holstein, Germany. Original article, DOI: 10.3238/arztebl.2008.0355

21. **Horton BT, Magath TB, Brown GE (1932)** An undescribed form of arteritis of the temporal vessels. *Mayo Clin Proc* 7: 700-701
22. **Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY, Lie JT, et al. (1990)** The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 33: 1122-8 (1990)
23. **Hutchinson J (1890)** Diseases of arteries. *Arch Surg* 1: 323
24. **Jennette JC et al. (1994)** Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37:187
25. **Jennings G. (1938)** Arteritis of the temporal vessels. *Lancet* 1938; 1:424 – 8
26. **Karassa FB, Matsagas MI, Schmidt WA et al. (2005)** Meta – analysis: test performance of ultrasonography for giant - cell arteritis. *Ann intern Med* 2005; 142: 359 – 369
27. **Klein RG, Hunder GG, Stanson AW, Sheps SG (1975)** Large artery involvement in giant cell (temporal) arteritis. *Ann Intern Med* 1975; 83: 806 – 12
28. **Levine SM, Hellmann DB (2002)** Giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:3-10
29. **Lie JT (1990)** Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndromes. American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis. *Arthritis Rheum* 33: 1074-87
30. **Melton LJ III, Bikerstaff LK, Hollier LH, Van Peenen HJ, Lie JT, Pairolero PC et al. (1984)** Changing incidence of abdominal aortic aneurysms: a population based study. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 379 - 86
31. **Nueninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJH, McClelland RL , Matteson EL (2003)** Mortality of large artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 48, No. 12, December 2003, pp 3532 - 3537, DOI 10.1002/art.11480, 2003, American College of Rheumatology
32. **Nueninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJH, McClelland RL, Matteson EL (2003 a)** Incidence and predictors of large- artery complications (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 48, No. 12, December 2003, pp 3522 – 3531, DOI 10.1002/art.1153, 2003, American College of Rheumatology
33. **Nueninghoff DM, Warrington KJ, Matteson EL (2003 b)** Concomitant giant cell aortitis, thoracic aortic aneurysm, and aortic arch syndrome: Occurrence in a patient

and significance. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 49, No. 6, December 15, 2003, pp858 – 861, DOI 10.1002/art.11453

34. **Oestberg G (1972)** Morphological changes in the large arteries in polymyalgia arteritica. *Acta Med Scand Suppl* 1972; 533:133 - 59
35. **Salvarani C, Macchioni PL, Tartoni PL, Rossi F, Baricchi R, Castri C, Chiaravalloti F, Portioli I (1987)** Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a 5-year epidemiologic and clinical study in Reggio Emilia, Italy. *Clin Exp Rheumatol* 5: 205-15
36. **Salvarani C, Cantini F, Boiard L et al. (2002)** Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 261 – 271
37. **Salvarani C, Crowson CS, O’Fallon WM et al. (2004)** Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a fifty - year period. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 264 – 268
38. **Schmidt D (1995)** *Arteriitis temporalis Horton. Diagnose, Differentialdiagnose, Therapie.* St. Gallen: Elephas, 1995
39. **Schmidt D (2003)** Cranial arteritis - An Overview. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 220: 579-617
40. **Schmidt WA, Kraft HE, Vorphal K et al. (1997)** Color duplex ultrasonography on the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1336 – 1342
41. **Schmidt WA, Seifert A, Gromnica – Ihle E, Krause A, Natusch A (2008)** Ultrasound of proximal upper extremity arteries to increase the diagnostic yield in large – vessel giant cell arteritis. *Rheumatology* 2008; 47: 96 – 101 Doi: 10.1093/rheumatology/kem322
42. **Sproul E.** A case of temporal arteritis (CPC). *N Y State J Med* 1942; 42:345 - 7
43. **Uddhammar A. et al. (2002)** Increased mortality involvement in giant cell (temporal) arteritis. *Ann Intern Med* 1975: 93:806 - 12
44. **Wenkel H (2001)** Bilateral amaurosis in 11 patients with giant cell arteritis confirmed by arterial biopsy. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2001; 218: 658 – 661
45. **Weyland CM, Fulbright JW, Hunder GG, Evans JM, Goronzy JJ (2000)** Treatment of giant cell arteritis: interleukin - 6 as a biologic marker of disease activity. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 1041 - 8 (PMID: 10817557)
46. **Weyland CM, Goronzy JJ (2003)** Giant – Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. 16 September 2003, *Annals of Internal Medicine*, Volume 139, Number 6

- 47. Weyland CM, Hunder NN, Hicok KC, Hunder GG, Goronzy JJ (1994)** HLA-DRB1 alleles in polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37:514 – 20. (PMID: 8147928)
- 48. Willi N, Nikolaidis D, Gloor D, Cathomas G ( 2005)** Instabile Angina pectoris – eine mögliche Manifestation der (temporalen) Riesenzellarteriitis. *Schweiz Med Forum* 2005: 178 - 180
- 49. Wolak A, Gransar H, Thomsen LEJ, Friedman JD, Hachamovitch R, Gutstein A, Shaw LJ, Polk D, Wong ND, Saouaf R, Hayes SW, Rozanski A, Berman DS ( 2008)** Aortic Size Assesment by Noncontrast Cardiac Computed Tomography: Normal Limits by Age, Gender, and Body Surface Area. *JACC: Cardiovascular Imaging*, Vol. 1 No. 2, 2008 DOI: 10.10016/j.jcmg.2007.11.005, 2008 by the American College of Cardiology Foundation, published by Elsevier inc.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zur Entstehung dieser Dissertation beigetragen haben, in erster Linie meinen beiden Doktorvätern PD Dr. med. Frank Moosig und PD Dr. med. Marcus Both für die Überlassung des Themas, die vertrauensvolle Zusammenarbeit und ihre Geduld.

Darüber hinaus danke ich Frau Dipl. Math. Fritzer, die mir in statistischen Fragen immer schnell mit Rat und Tat zur Seite stand.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir durch ihre jahrelange Unterstützung das Studium ermöglichten und meinem Freund, der mich immer wieder aufgebaut hat.

## **Lebenslauf**

**Name:** Katharina Maria Schulte

**Geburtsdatum:** 06. Januar 1985

**Ausbildung:** August 1991 bis Juli 1995  
Grundschule Goetheschule, Quickborn

August 1995 bis Juni 2004  
Dietrich - Bonhoeffer - Gymnasium, Quickborn

Oktober 2004  
Beginn des Studiums der Humanmedizin an der  
Christian - Albrechts Universität zu Kiel

September 2006  
1. Staatsexamen an der Christian -Albrechts -  
Universität zu Kiel

2008  
Beginn der Dissertationsarbeit

Dezember 2010  
2. Staatsexamen an der Christian – Albrechts –  
Universität zu Kiel

**beruflicher Werdegang:** seit Januar 2010:  
Assistenzärztin, Augenklinik Bellevue, Kiel