

Diplomarbeit

**Beeinflußt eine Therapie mit Steroiden (Cortison) die
endotheliale Funktion bei Patienten mit Arteriitis temporalis**

eingereicht von

Elke HAAS

Mat.Nr.: 0311245

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der an der

Universitätsklinik für Innere Medizin,

Klinische Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung von

Ass. Dr. Franz Hafner

und

Prof. Dr. Marianne Brodmann

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, September 2011

Gleichheitsgrundsatz: Um die Lesbarkeit der vorliegenden Arbeit zu erleichtern, habe ich mich entschlossen, das generische Maskulinum zu verwenden. Jedoch möchte ich ausdrücklich festhalten, dass in dieser Schreibweise sowohl männliche als auch weibliche Personen eingeschlossen sind.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlichst bei Univ.Prof.Dr Marianne Brodmann für die Betreuung dieser Diplomarbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Zweitbetreuer Ass.Dr. Franz Hafner, da er sich immer viel Zeit genommen hat und mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt hat.

Ein weiteres Dankeschön gilt all jenen Personen, die mich während des gesamten Studiums unterstützt haben, sowohl in finanzieller, als auch in emotionaler Hinsicht.

Kurzfassung

Die Riesenzellarteriitis ist eine entzündliche Erkrankung des höheren Lebensalters, welche vor allem mittelgroße und große Arterien betrifft. Es ist bekannt, dass diese Autoimmunerkrankung mit einer funktionellen Beeinträchtigung des Gefäßsystems, der sogenannten endothelialen Dysfunktion, einhergeht. Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob sich die Endothelfunktion durch die Behandlung der Riesenzellarteriitis bessert.

Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse des Patientkollektivs der Vaskulitisambulanz der Klinischen Abteilung für Angiologie wurde die Endothelfunktion nach Einleiten der spezifischen Cortison-Therapie bei insgesamt 40 Patienten erhoben. Bei diesen Patienten wurde nach Diagnosestellung der Riesenzellarteriitis die Endothelfunktion als flussmedierte Dilatation gemessen (FMD) und diese Messung im Rahmen der Folgevisiten innerhalb der ersten 6 Monate wiederholt. Neben der endothelialen Dysfunktion wurden im Verlauf der ersten 6 Monate nach Diagnosestellung auch strukturelle Gefäßveränderungen im Sinne einer Verbreiterung der Gefäßwand erhoben.

Abstract

Giant cell arteritis (GCA) is a rare vascular inflammatory disease of elderly patients which affects medium- and large sized arteries. Endothelial dysfunction has been proven among GCA patients. The aim of our study was to evaluate, whether steroid therapy might improve endothelial function in these patients.

Endothelial function after starting steroid therapy was assessed retrospectively in 40 GCA patients of the outpatient clinic of vascular disorders of the division of Angiology. In these patients, flow-mediated dilatation (FMD) was measured as a parameter of endothelial function after GCA-diagnosis and repeated at each follow up visit within the first 6 months. Besides endothelial dysfunction, structural vascular disturbances were recorded at each visit.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
2.	Allgemeiner Teil – Vaskulitiden	2
2.1	Grundlagen	3
2.1.1	Das Endothel.....	4
3.	Riesenzellarteritis (Morbus Horton und Polymyalgia rheumatica).....	6
3.1	Inzidenz.....	6
3.2	Geschichte der Riesenzellarteriitis	7
3.3	Histologie.....	8
3.4	Ursache und Pathomechanismus.....	9
3.5	Klinik	10
3.5.1	Morbus Horton	11
3.5.2	PMR	13
3.6	Differentialdiagnosen	15
3.7	Diagnostik	15
3.7.1	Laborbefunde	15
3.7.2	Temporalarterienbiopsie.....	16
3.7.3	Duplexsonographie der A. temporalis.....	16
3.7.4	Intima-Media Dicke	18
3.7.5	PET	19
3.7.6	Weitere bildgebende Untersuchungsmethoden.....	21
3.8	Therapie.....	21
3.8.1	Weitere immunsuppressive Therapiemöglichkeiten	22
4.	FMD	24
4.1	Allgemeiner Teil.....	24
4.2	Stickstoffmonoxid.....	24
4.3	Physiologie der FMD.....	25

4.3.1	Endothelunabhängige Vasodilatation	25
4.4	Vorraussetzungen für FMD	26
4.5	Durchführung	27
4.6	Berechnung der FMD	29
5.	Methodik	30
5.1	Bestimmung der NMD.....	31
5.2	Therapie.....	31
5.3	Follow-up Visiten.....	31
5.3.1	Definition eines Relaps:.....	32
5.4	Statistik.....	32
6.	Ergebnisse.....	34
7.	Diskussion.....	43

1. Einleitung

Die Riesenzellarteriitis (RZA) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der mittleren und großen Arterien. Diese Gefäßentzündung wird der Gruppe der sogenannten Großgefäß-Vaskulitiden zugeordnet. Bei der Riesenzellarteriitis unterscheidet man zwischen der Arteriitis temporalis, auch Morbus Horton genannt und der Polymyalgia rheumatica (PMR). Die Tatsache, dass 50% der Patienten, die an einer PMR erkranken auch an Morbus Horton leiden, ist mitunter ein Grund dafür, dass diese beiden Erkrankungen unter dem Begriff RZA zusammengefasst werden. Hinsichtlich der Pathogenese geht man derzeit von einer T-Zell-vermittelten immunologischen Ursache mit genetischer Disposition aus. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei etwa 70 Jahren. Die Betroffenen dieser Erkrankung haben im Normalfall zumindest das 50. Lebensjahr überschritten. Bei RZA kommt es auf Grund der autoimmunbedingten Entzündungsvorgänge in den Arterien zu einer funktionellen und strukturellen Schädigung der betroffenen Gefäße, was schließlich in einer Obliteration der betroffenen Gefäßgebiete münden kann.

Bekannt ist, dass Schädigungen der Gefäßfunktion im Sinne einer endothelialen Dysfunktion mittels der Flussmedierten Dilatation (FMD), einer nichtinvasiven Untersuchungsmethode, erfasst werden können. Diese Untersuchungsmethode wurde einerseits für die Atherosklerose, insbesondere deren Frühform, andererseits auch für verschiedene entzündliche Gefäßveränderungen etabliert. Bei dieser nicht invasiven Untersuchungsmethode wird die Endothel-vermittelte Vasodilatation nach reaktiver Hyperämie nachgewiesen. Dies lässt einen Rückschluss auf das Ausmaß der Gefäßschädigung zu.

Es wurde angenommen, dass auch im Rahmen der RZA eine gestörte Endothelfunktion, gemessen als erniedrigte FMD, vorliegt und dass diese endotheliale Dysfunktion sich unter Therapie bessert. Um diese Hypothese zu überprüfen wurde an der Klinischen Abteilung für Angiologie eine retrospektive Untersuchung der Endothelfunktion mittels FMD bei einem Patientenkollektiv mit gesicherter Riesenzellarteriitis durchgeführt.

2. Allgemeiner Teil – Vaskulitiden

Vaskulitiden sind chronisch entzündliche Erkrankungen der Gefäße, die autoimmunologisch, oder infektiös bedingt sein können. Durch den entzündlichen Prozess und das Einwandern von Entzündungszellen kommt es zu einer Zerstörung der Gefäßwand. Man unterscheidet zwischen primären und sekundären Formen, wobei die primären Vaskulitiden seit 1992 laut der Klassifikation von Chapel Hill nach der Größe der Gefäße eingeteilt werden. Diese Entzündungen können bei großen, mittelgroßen und kleinen Arterien auftreten, wie in folgender Tabelle aufgezeigt wird. (1,2)

Tabelle 1: Einteilung nach der Arteriengröße

Große Arterien	Befall: Aorta und abgehende Äste Beispiel: Kopf- Hals und Extremitätenarterien
Mittelgroße Arterien	Befall: Haupt und Viszeralarterien Beispiel: A.renalis, A.hepatica, Mesenterial-, oder Koronararterien
Kleine Arterien	Befall: Alle weiteren auch intraparenchymalen Arterien innerhalb von Organen

(2)

Zu den primär systemischen Vaskulitiden zählen Gefäßentzündungen, deren Ätiologie der Gefäßwandschädigung unbekannt ist. Die Inzidenz aller primären Vaskulitiden zusammen liegt bei etwa 50/1Mio, somit zählen diese zu sehr seltenen Erkrankungen (2). Sekundäre Formen werden im Rahmen von Neoplasien, Medikamentenwirkungen, Infektionskrankheiten, und vor allem Kollagenosen beschrieben (3). In der nachfolgenden Tabelle wird eine Auflistung der einzelnen Vaskulitiden aufgezeigt. Zugleich folgt eine kurze Beschreibung der einzelnen Krankheitsbilder mit einer Unterteilung der Vaskulitiden in große, mittelgroße und kleine Gefäße.

Tabelle 2: Klassifikation nach Chapel Hill

Vaskulitiden großer Gefäße	Riesenzellarteriitis	Granulomatöse Entzündung der Aorta und ihrer Hauptäste mit häufigen Befall der A. temporalis. Das Erkrankungsalter liegt bei Patienten über 50 Jahren.
	Takayasu Arteritis	Granulomatöse Entzündung der Aorta und ihrer Hauptäste, wobei hier die Patienten unter 50 Jahren alt sind.
Vaskulitiden mittelgroßer Gefäße	Panarteriitis nodosa	Nekrotisierende Vaskulitis bei kleinen und mittelgroßen Arterien
	Kawasaki Erkrankung	Arteritis der großen, mittelgroßen und auch kleinen Arterien. Auftreten meist im Kindesalter
Vaskulitiden kleiner Gefäße	Wegener Granulomatose	Gekennzeichnet durch zwei Krankheitsverläufe, wie granulomatöse Entzündung des Respirationstraktes, sowie einer nekrotisierenden Gefäßentzündung der mittelgroßen und kleinen Arterien. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 40. Und 50 Lebensjahr.
	Mikroskopische Polyangitis	Nekrotisierende Vaskulitis der kleinen Gefäße.
	Churg- Strauss- Syndrom	Granulomatöse Entzündung, bei der eosinophile Granulozyten in das Gewebe infiltrieren. Es sind kleine und mittelgroße Arterien und Venen betroffen. Der Altersgipfel liegt zwischen 40. Und 50 Lebensjahr und es sind gleich viele Männer wie auch Frauen betroffen.
	Schönlein- Henoch- Purpura	Vaskulitis der kleinen Gefäße
	Essentielle kryoglobulinämische Vaskulitis	Vaskulitis der kleinen Gefäße mit Kryoglobulin in situ und zirkulierend im Serum
	Kutane leukozytoklastische Angiitis	Isolierte leukozytoklastische Angiitis der Haut, ohne systemische Vaskulitis.

(3)

2.1 Grundlagen

Der Aufbau aller Arterien ist identisch, das heißt der Wandaufbau ist sowohl bei den großen Gefäßen, wie zum Beispiel der Aorta, als auch bei den Arterien in der Peripherie grundsätzlich gleich (4). Die Tunica interna, auch Intima genannt, ist die innerste Schicht einer Arterie oder Arteriole. Sie wird von Endothelzellen ausgekleidet, die für die Permeabilität und verschiedene endokrine Funktionen zuständig sind. Darauf folgt die aus glatten Muskelzellen, Kollagen und

Bindegewebsfasern zusammengesetzte Tunica media, die sogenannte Media. Die Adventitia, oder auch Tunica externa, bildet die äußerste Schicht eines arteriellen Blutgefäßes. Sie besteht aus kollagenen Fibrillen und elastischen Fasern (5).

2.1.1 Das Endothel

Wie bereits erwähnt ist die Intima, die innerste Gefäßschicht, mit Endothel ausgekleidet. Durch ihre Lokalisation zwischen der Blutstrombahn und dem umliegenden Gewebe werden den Endothelzellen verschiedene hochdifferenzierte Aufgaben zugeschrieben. Das Endothel dient nicht nur als Barriere zwischen dem flüssigen Medium Blut und dem umgebenden Gewebe. Zusätzlich hat das Endothel verschiedene endokrine und parakrine Funktionen. Die verschiedenen Aufgaben des Endothels sind in folgender Tabelle aufgelistet (6).

Tabelle 3: Aufgaben der Endothelzellen

Kontrolle der Aktivierung der glatten Muskelzellen
Permeabilität und Thrombogenität
Modulation von inflammatorischen und immunologischen Prozessen
Regulation des vaskulären Tonus

(6)

Der Gefäßtonus wird von vasodilatatorischen und vasokonstriktorisches Stoffen reguliert. Der wichtigste vasodilatatorische Mediator ist Stickstoffmonoxid (NO), der durch NO-Synthasen aus L-Arginin zu L-Citrullin umgewandelt wird. NO werden unterschiedlichste Aufgaben zugeschrieben; zum einen ist dieser für die Vermehrung der vaskulären Zellen, zum anderen für die Interaktion der Endothelzellen mit den Leukozyten und Thrombozyten verantwortlich. In weiterer Folge ist zu erwähnen, dass Stickstoff der weitaus wichtigste Mediator der Angiogenese ist. Die Bildung der Blutgefäße findet während der Embryogenese statt und kommt bei Erwachsenen nur im Rahmen der Wundheilung, einer Tumorprogression oder Inflammation vor (6).

Ein weiteres wichtiges Element, sowohl bei der Angiogenese, als auch bei der Proliferation und Migration der Endothelzellen, ist der Vascular Endothelial Growth Factor-A (VEGF-A). Diesem endothelspezifischen Wachstumsfaktor werden unterschiedliche Aufgaben zugerechnet, die in nachfolgender Tabelle (Tab. 4) aufgelistet sind.

Tabelle 4: Aufgaben des VEGF-A

Expression von Metallproteasen, Serin-Proteasen, Plasminogenaktivatoren, Gewebsthromboplastin (Tissue Factor)
Steigerung der Permeabilität von den Endothelzellen
Induktion der Chemotaxis von Monozyten
Gesteigerte Expression der NO-Synthase

(6)

Das Endothel ist bei sämtlichen Formen der Gefäßschädigung sehr früh betroffen. Dies konnte für die Atherosklerose nachgewiesen werden, bei der eine endotheliale Dysfunktion bereits vor dem Auftreten von strukturellen Gefäßwandveränderungen vorliegt. Zusätzlich ist das Endothel auch im Rahmen von verschiedenen rheumatischen Erkrankungen sehr früh im Krankheitsverlauf beteiligt. Als Musterbeispiel dieser entzündlich bedingten Gefäßschädigung dient die rheumatoide Arthritis, doch auch bei Sklerodermie und anderen rheumatischen Erkrankungen konnte eine Endotheldysfunktion nachgewiesen werden.

3. Riesenzellarteriitis (Morbus Horton und Polymyalgia rheumatica)

In diesem Kapitel soll speziell auf die Riesenzellarteriitis eingegangen werden. Es wird der Unterschied zwischen der Arteriitis temporalis und der Polymyalgia rheumatica in Bezug auf die Inzidenz, Prävalenz, Klinik sowie die Therapie dargelegt.

Die Riesenzellarteriitis ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der großen und mittelgroßen Arterien, wobei man zwischen dem Morbus Horton und der Polymyalgia rheumatica unterscheiden muss. Die Betroffenen dieser Erkrankung sind in der Regel über 50 Jahre alt, wobei das durchschnittliche Erkrankungsalter um das 70. Lebensjahr liegt. In einer Auswertung von 1435 Patienten mit bioptisch verifizierter Arteriitis temporalis waren nur 2 dieser Patienten unter 50 Jahre alt (7). Aufgrund dieser Altersverteilung ist das Alter auch einer der fünf Diagnosekriterien dieser Erkrankung. Bezüglich der Geschlechterverteilung ist anzumerken, dass ähnlich wie bei anderen entzündlichen Gefäßerkrankungen doppelt bis dreimal so viele Frauen wie Männer betroffen sind.

3.1 Inzidenz

In den letzten 25 bis 30 Jahren hat die Anzahl der Erkrankten an einer Riesenzellarteriitis immer mehr zugenommen, wobei man nicht außer Acht lassen darf, dass das hauptsächlich in Europa und Nordamerika der Fall ist. Die Betroffenen sind meist über 70 Jahre alt und es ist vorwiegend die weiße Bevölkerung davon betroffen. Es ist nicht nur so, dass diese Erkrankung erst ab einem gewissen Alter auftritt, die Inzidenz steigt zusätzlich mit dem Alter an. So ist diese bei den über 90-jährigen bereits um das 7-fache erhöht. Laut Gonzalez-Gay et al. ist darzulegen, dass es in den letzten 20 Jahren einen starken Anstieg der Inzidenzrate in den skandinavischen Ländern gab (17/100000), wobei es in Südeuropa nur 12/100000 sind. In der nachfolgenden Tabelle sind die Daten zur Inzidenz in den unterschiedlichen Regionen der Arteriitis temporalis aufgelistet (8)

Tabelle 5: Daten zur Inzidenz

LOKALISATION	STUDIENJAHRE	INZIDENZRATE PRO 100000
Norwegen	1992-1996	29,1
Schweden	1976-1995	22,2
Spanien	1981-1998	10,2
Spanien	1981-2005	10,1
Israel	1980-2004	9,5

(8)

Die Inzidenz der Riesenzellarteriitis vom Typ Polymyalgia heumatica ist in den Skandinavischen Ländern deutlich höher, als die des Morbus Horton. Studien aus den 80-er Jahren gaben eine Inzidenz in den nördlichen Ländern Dänemark und Schweden von 68,3 und 50 pro 100.000/Jahr an. Im Vergleich dazu ist die Inzidenz in Südeuropa sehr niedrig gehalten und beträgt gerademal 12,7/100000.
(8)

3.2 Geschichte der Riesenzellarteriitis

Bereits vor mehr als 3000 Jahren wurde der erste Fall einer Riesentellarteriitis bekannt, wobei die ersten schriftlichen Aufzeichnungen um das Jahr 950 nach C. entstanden sind. Der Augenarzt Ali Ibn Isa verfasste ein Werk, indem er über das Ausschneiden der Arterien schrieb, wobei es sich hierbei mit Sicherheit um die Arteria temporalis handelte. Der Autor Kaiser erwähnte in seinem Artikel, dass sowohl der belgische Rheumatologe Dequeker, als auch Meige im 20. Jahrhundert auf flämischen Gemälden eine krankhafte Veränderung der A. temporalis feststellen konnten (9). Dennoch finden sich die ersten Publikationen über die Arteriitis temporalis erst im Jahre 1932. Dies geschah durch den Arzt Bayard Taylor Horton, der sein Studium 1922 in Virginia beendete und die darauffolgenden Jahre im gleichnamigen Krankenhaus arbeitete. Im Jahr 1931 beschrieb dieser erstmals das Krankheitsbild eines Morbus Horton an 2

Patienten. Eine 64-jährige Frau hatte Schmerzen im Bereich der A. temporalis, zeigte eine deutliche Gewichtsabnahme und klagte auch über subfebrile Temperatur. Im darauffolgenden Jahr entwickelte die Patientin eine Nieren- und Herzinsuffizienz und starb dann Anfang des Jahres 1933. Der zweite Patient war ein 68-jähriger Mann. Auch dieser zeigte ähnliche Symptome, wie die zuvor verstorbene Patientin. Bei beiden wurde eine Temporalarterienbiopsie durchgeführt und in der Histologie zeigte sich eine granulomatöse Entzündung mit Riesenzellen. Im Jahre 1936 und 1937 gab es durch Horton und Magath weitere Veröffentlichungen über dieses Erkrankungsbild. Erst 4 Jahre später bekam das klinische Bild durch Gilmour den Namen Riesenzellerarteriitis. Bereits seit Ende der 30er Jahre gilt die Temporalarterienbiopsie als Goldstandard in der Diagnostik der Riesenzellerarteriitis. In Bezug auf die Therapie hat sich in den letzten 60 Jahren auch nicht allzu viel verändert. Im Jahre 1948 fanden die ersten Aufzeichnungen über eine Therapie mit Steroiden statt, die durch Chavany und Taptas veröffentlicht wurden. In der englischsprachigen Literatur gibt es von Shick et al. im Jahre 1950 die ersten Berichte über die Applikation von Steroiden bei dieser Erkrankung. Zum damaligen Zeitpunkt wurden 2 Patienten erfolgreich mit diesem Präparat behandelt. Unter der Cortisontherapie kam es innerhalb von 24 Stunden zu einer enormen Besserung der Symptomatik, die Kopfschmerzen verschwanden (10).

3.3 Histologie

Das histologische Bild der Riesenzellerarteriitis ist durch eine granulomatöse Entzündung mit mononukleären Infiltraten, wozu Lymphozyten, Plasmazellen und sogenannte Riesenzellen zählen, gekennzeichnet. Die Hauptlokalisation der Entzündung und auch der resultierenden Nekrosen befindet sich in der Media und der Adventitia. Schon frühzeitig kommt es durch die Infiltration der Zellen zu einer Ödembildung und auch zu einer Bindegewebsvermehrung. Durch den floriden Entzündungsprozess, sowie die Intimaproliferation kann es in weiterer Folge zum Verschluss des Gefäßlumens kommen. Somit ist der histologische Nachweis von den Riesenzellen, die in 50% der Fälle erbracht werden können ein wichtiges Mittel zum Nachweis dieses Erkrankungsbildes. Zusätzlich ist noch zu erwähnen, dass auch der histologische Nachweis von aktiven Makrophagen,

sowie die Destruktion der Muskularis auf einen Morbus Horton hinweisen können (11,12).

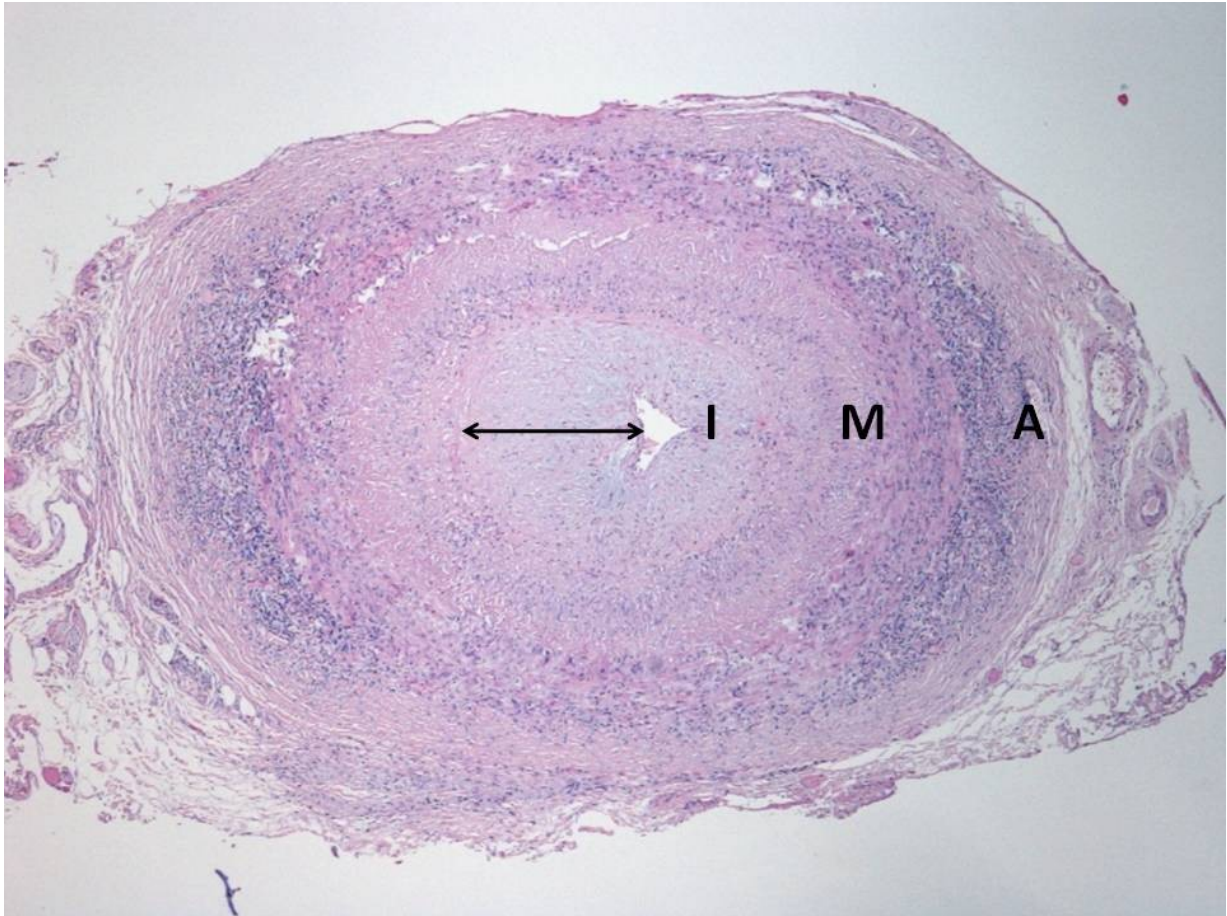


Abbildung 1: Histologisches Bild einer A. temporalis mit typischen Zeichen einer Arteriitis temporalis. Klassische 3-Schichtung einer Arterie: I: Intima, M: Media, A: Adventitia. In allen Gefäßschichten ist ein entzündliches Infiltrat vorhanden, der Pfeil markiert die Verbreiterung der innersten Gefäßschicht (Intima) im Rahmen des entzündlichen Prozesses mit nahezu vollständiger Obliteration des Gefäßlumens.

3.4 Ursache und Pathomechanismus

Derzeit ist die Ursache der Riesenzellarteriitis noch weitgehend unbekannt. Es werden jedoch verschiedene auslösende Faktoren diskutiert. Bekannt ist, dass es eine T-Zell-vermittelnde autoimmunologische Ursache mit genetischer Disposition gibt. Dazu zählt der Nachweis des Antigens HLA DR4. Ein weiterer möglicher auslösender Faktor könnten Infektionen sein. In den entzündlichen Abschnitten der Arterien befinden sich mononukleäre Zellinfiltrate bestehend aus Makrophagen und CD4 positiven Zellen, die eine antigenspezifische T-Zellreaktion auslösen.

Bei einer Destruktion der Gefäßwand spielt das Endothel eine entscheidende Rolle. Durch eine Permeabilitätssteigerung kommt es zur Ansammlung von Immunkomplexen im Interzellularraum, gefolgt von subendothelialen Ablagerungen unter dem Einfluss verschiedener Zytokine. Neutrophile Granulozyten führen zu einer Freisetzung von lysosomalen Enzymen, toxischen Sauerstoffradikalen und Arachidonsäuremetaboliten. Diese Zellschädigung führt zu einer weiteren Permeabilitätssteigerung und somit zu einer Ödembildung in der Gefäßwand. Die von den neutrophilen Granulozyten freigesetzten Proteasen bewirken eine Lösung der Endothelzellen von der Basalmembran, wodurch es schließlich zu einer Destruktion der Gefäßwand kommt (13).

Diese Vorgänge gehen mit begleitenden entzündlichen Infiltraten im Bereich der Gefäßwand einher. Durch diese Infiltrate kommt es zu granulomatösen Zellansammlungen, den sogenannten Riesenzellen, wodurch es in weiterer Folge zu einem Gewebsumbau mit hyperplastischen Myofibroblasten und schließlich zu einer Stenose des Lumens kommt. Da es sich um einen segmentalen Befall handelt, sind immer nur gewisse Abschnitte der Arterie betroffen. Unterschiedliche Autopsiestudien haben gezeigt, dass sich die Riesenzellarteriitis an den Arterien verschiedener Körperstellen manifestieren kann (14). In erster Linie findet man die granulomatösen Veränderungen in den Aortenästen 2. bis 5. Ordnung mit einer bevorzugten Lokalisation in der A. temporalis, den Aa. ciliares posteriores, den Aa. vertebrales, den Aa. ophthalmicae, wie auch in den Ästen der A. carotis externa (3,13).

3.5 Klinik

Im folgenden Kapitel wird zunächst auf die Klinik, der unterschiedlichen Krankheitsbilder näher eingegangen. Es wird gezeigt, dass sich einige Symptome zwar überlappen, es sich aber dennoch um zwei unterschiedliche Erkrankungen handelt.

3.5.1 Morbus Horton

Die Klinik des Morbus Horton beginnt meist unspezifisch. Die Patienten leiden an Myalgien und klagen über Abgeschlagenheit. In weiterer Folge findet man auch sehr häufig eine sogenannte „B- Symptomatik“ mit subfebrilen Temperaturen, Gewichtsabnahme und nächtlichem Schwitzen. Als Hauptsymptom und auch ausschlaggebend für die weitere Diagnostik sind starke, pulsierende Kopfschmerzen, welche meist ein- oder seltener auch beidseitig auftreten. Diese temporalen Kopfschmerzen liegen in knapp $\frac{3}{4}$ aller Patienten mit Morbus Horton vor (15). Zusätzlich werden in bis zu 40% der Patienten auch Schmerzen der Kopfhaut beschrieben. Die kopfbezogenen Beschwerden lassen sich durch den entzündlichen Befall der extrakraniellen Kopfarterien, sowie die entzündlichen Veränderungen der A. temporalis erklären (15,16). Im Bereich der A. temporalis sind knotige Verhärtungen mit einer starken Berührungsempfindlichkeit auffällig. Neuere Studien weisen darauf hin, dass diese Entzündung nicht ausschließlich auf Kopf- und Halsarterien beschränkt ist, sondern dass die entzündlichen Veränderungen im Rahmen dieser Riesenzellerarteriitis auch im Bereich der Aorta thoracalis vorliegen können. Es stellte sich heraus, dass Patienten mit einem Befall der Aorta 17-mal häufiger ein thorakales Aortenaneurysma und 2,4-mal häufiger ein Aneurysma der abdominellen Aorta bekommen (16). Diese Ausweitungen der Aorta werden auf die Strukturveränderungen im Rahmen der entzündlichen Gefäßbeteiligung zurückgeführt.

Durch den Befall der Ziliararterien kommt es zu einer akut einsetzenden Sehverminderung und Visuseinschränkung. Dies kann ohne sofortige Behandlung innerhalb weniger Tage zur Erblindung führen. Die Sehstörungen treten bei ungefähr 50% der Patienten mit einer Arteriitis temporalis auf (15). Unter Cortisontherapie sind zwar die meisten Beschwerden rasch rückläufig, die Visusbeeinträchtigung im Rahmen der ischämischen Optikusneuropathie ist jedoch in der Regel irreversibel. Aus diesem Grunde ist auch die rechtzeitige Diagnostik und Therapie essentiell für die Patienten, welche an einer Arteriitis temporalis erkranken.

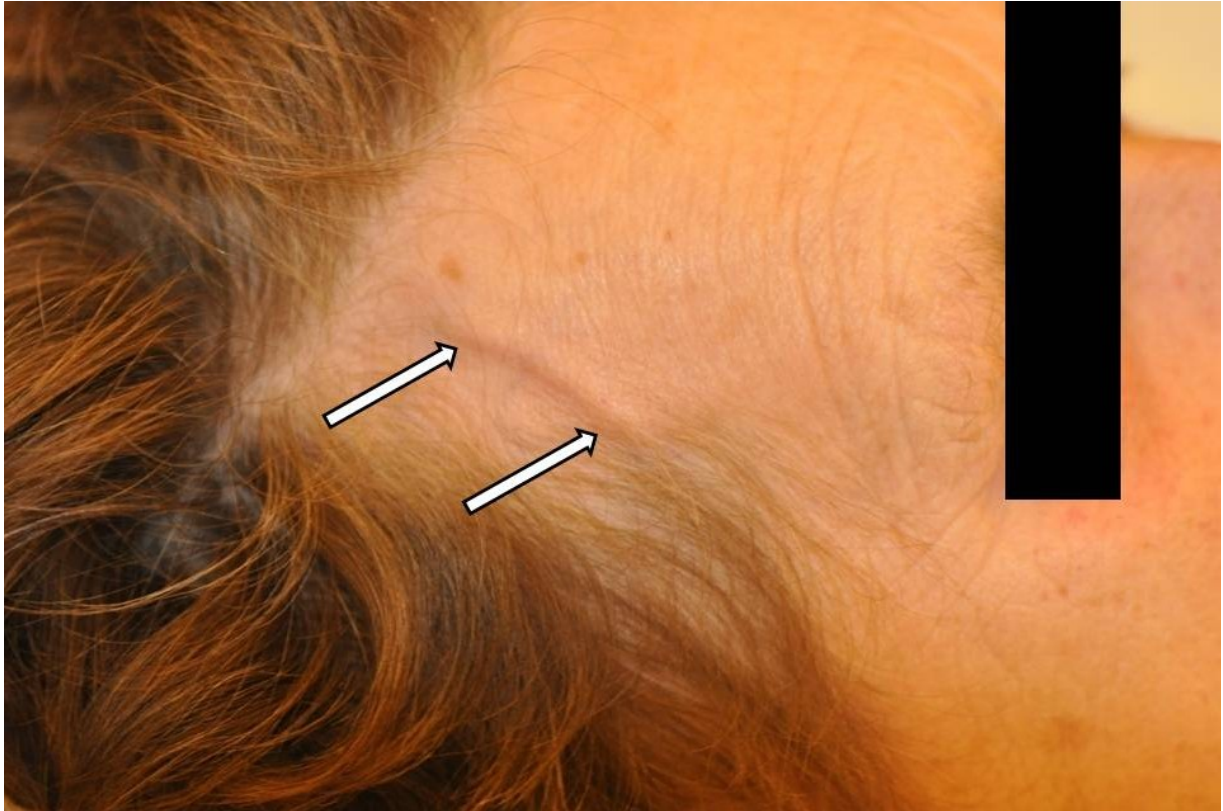


Abbildung 2: Patientin mit sichtbarer A.temporalis; die weißen Pfeile markieren die gerötete, hervorstehende Arteria temporalis dextra.

In der nachfolgenden Tabelle (Tab. 6) sind die einzelnen Symptome, die das Auge betreffen aufgelistet.

Tabelle 6: Augenbefall bei RZA

Augenschmerzen	
Peri oder retrobulläre Schmerzen	
Amaurosis fugax	30%
Verschwommen Sehen	
Visusverlust (anteriore ischämische Optikusneuropathie)	80-90%
Diplopie	6-12%
Längere Zeit anhaltende transitorische Sehminderung	10-20%

(12)

Das am häufigsten bei Arteriitis temporalis auftretende Augensymptom ist die anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION), bedingt durch eine Durchblutungsstörung des Sehnervs. Die durch den Morbus Horton verursachte Ischämie der Papille zeichnet sich durch folgende Veränderungen aus: Akuter Visusverlust, afferente Pupillenstörung, Gesichtsfeldausfall, sowie eine kalkweiß erscheinende Pupillenschwellung. Die AION tritt initial fast ausschließlich an einem Auge auf, wobei es ohne sofortiger Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb von Tagen bis Wochen zu einem Befall des zweiten Auges kommen kann. Gesichtsfeldausfälle sind häufig inkomplett, bei Auftreten jedoch in der Regel irreversibel. Dies wurde auch von Bohle et. al. an 108 Patienten mit bioptisch verifizierter Arteriitis temporalis beschrieben (17). Ein weiteres Warnzeichen ist die Amaurosis fugax. Darunter versteht man eine vorübergehende Sehstörung, die durch eine Ischämie der Retina, der Papille oder der Aderhaut hervorgerufen wird. Bei ungefähr 50-64% der Patienten mit einer unbehandelten Riesenzellarteriitis tritt solch eine Attacke mit bleibendem Visusverlust auf. In weiterer Folge sind auch die Doppelbilder möglich, diese treten in 6- 12% der Patienten mit Arteriitis temporalis auf. Doppelbilder entstehen bei Befall der Augenmuskeln, der Nerven oder auch des Hirnstamms. Somit gilt auch die Diplopie als ein mögliches frühes Warnzeichen des plötzlichen Sehverlusts beim Morbus Horton (15).

Die Klinik der Arteriitis temporalis ist jedoch nicht alleinig auf Kopfschmerzen und Visusbeeinträchtigungen beschränkt. Ein weiteres Symptom, welches bei ungefähr 40% der Patienten beobachtet wird, ist die Claudicatio der Kau-, Schlund- und Zungenmuskulatur, sogenannte Kieferclaudicatio. Die Patienten klagen über starke Schmerzen beim Kauen, wobei hiervon differentialdiagnostisch ein belastungsabhängiger Schmerz der Kiefergelenke abzugrenzen ist, welcher nicht mit dem Mb. Horton in Verbindung steht.

3.5.2 PMR

Ungefähr 50% der Patienten, die an einem Morbus Horton erkranken, leiden zusätzlich an der Polymyalgia rheumatica, deren Symptomatik sehr plötzlich einsetzt (18,19). Das klinische Bild der Polymyalgia rheumatica wird im nächsten Punkt genauer beschrieben.

Die Polymyalgia rheumatica äußert sich durch einen bilateralen Schmerz in Schulter und Beckengürtel, eine verminderte Abduktion und Rotation des Hüftgelenks und Schultergelenks sowie synovitische Gelenksschwellungen, die aber im Gegensatz zur Rheumatoiden Arthritis nicht destruktiv verlaufen. Die bevorzugte Lokalisation der Synovitiden befindet sich im Becken- und Schulterbereich, sowie im Bereich der Hand- und Fingergrundgelenke. Diese Entzündungen kommen oft kurzzeitig vor, können aber auch über mehrere Monate persistieren. Des Weiteren folgt ähnlich zur Arteriitis temporalis eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit Gewichtsverlust, erhöhten Temperaturen und Nachtschweiß. Die Schmerzen im Schulter und Beckenbereich treten sowohl in Ruhe, als auch während der aktiven Bewegung auf. Die Patienten klagen auch über Nackensteifigkeit und es erscheint fast unmöglich, die Arme über den Kopf zu strecken (15).

Dieses Beschwerdebild kann Teil einer Arteriitis temporalis sein, es kann eine PMR jedoch auch alleinig ohne Vorhandensein eines Morbus Horton vorliegen. Die Unterscheidung zwischen den beiden Erkrankungen erfolgt in der Regel anhand der Klinik.

In der Tabelle 7 werden die Kriterien für die Klassifizierung einer PMR aufgelistet, wobei drei davon erfüllt sein müssen, damit eine Diagnose gestellt werden kann.

Tabelle 7: Kriterien für die Klassifizierung einer PMR

Bilateraler Schulterschmerz oder Steifigkeit der Schulter
BSG bei Erstuntersuchung mehr als 40mm/Std
Morgensteifigkeit über 60 min
Alter über 65 Jahre
Depression oder Gewichtsverlust
Bilateraler Oberarmdruckschmerz
Eskalationsdauer zwischen Beginn und Kulmination weniger als 2 Wochen

(3).

3.6 Differentialdiagnosen

Wie auch bei anderen Erkrankungen gibt es bei der Riesenzellarteriitis viele Differenzialdiagnosen. In erster Linie ist es wichtig eine Polymyalgia rheumatica von einer Arteriitis temporalis abzugrenzen, wobei dies aber auf Grund der ähnlichen Klinik und identischen Laborwerte nicht immer einfach erscheint. Hier empfiehlt sich die Durchführung einer Biopsie der A.temporalis. Sowohl der Mb. Horton, als auch die PMR sind durch eine starke Allgemeinsymptomatik mit Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme gekennzeichnet. Ähnliche Beschwerden treten auch bei anderen entzündlich bedingten Gefäßerkrankungen auf, können aber auch durchaus im Rahmen einer anderen chronischen Entzündung, oder sogar im Rahmen eines Tumorgeschehens auftreten. Bezüglich der Vaskulitiden hat insbesondere die Takayasu-Arteriitis einen ähnlichen Gefäßbefall, diese Erkrankung tritt jedoch in der Regel ausschließlich bei jungen Frauen auf. Zusätzlich können sowohl andere Vaskulitiden, Infektionen, als auch Malignome nicht nur zu ähnlichen Beschwerden, sondern auch zu ähnlichen Laborveränderungen führen, was die Diagnosestellung einer Arteriitis temporalis weiter erschwert. Es ist anzumerken, dass sowohl Entzündungen, als auch maligne Grunderkrankungen zu deutlich erhöhten CRP und BSG Werten führen können (12).

Aus diesem Grunde ist die ausschließliche Diagnostik anhand der ACR-Kriterien ohne Einbeziehung sämtlicher Informationen seitens des Patienten, der Klinik, der Laborbefunde und weiteren Untersuchungsergebnisse überholt.

3.7 Diagnostik

Unter diesem Punkt werden die diagnostischen Verfahren näher beschrieben. Es wird unter anderem auf die Biopsie der Temporalarterie, die Laborwerte und die bildgebenden Methoden eingegangen.

3.7.1 Laborbefunde

Zu den wohl wichtigsten Laborparametern in der Diagnostik sowohl der Riesenzellarteriitis, als auch der Polymyalgia rheumatica zählen die beiden Entzündungsmarker C-reaktives Protein (CRP), das in der Leber gebildet wird

und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG). Beiden Werten, sowohl CRP, als auch BSG wurden wiederholt eine hohe Sensitivität und Spezifität bestätigt, wobei einzelne Untersuchungen bei CRP eine höhere Sensitivität nachweisen konnten. Neben der Erhöhung eines dieser Parameter stellte sich heraus, dass eine Erhöhung beider Entzündungswerte auf eine Sensitivität von nahezu 99% schließen lässt. Bei der RZA gibt es außer den oben genannten 2 Entzündungsmarkern noch andere Laborwerte, die erhöht sein können. Der Nachweis einer Leukozytose ist eher unspezifisch und lässt keinen Rückschluss auf eine derartige Erkrankung zu, jedoch tragen andere Entzündungsmarker wie Interleukin-6 und Fibrinogen zur Diagnosestellung bei. Grundsätzlich kann man aber sagen, dass CRP und BSG die wohl wichtigsten Entzündungsparameter in der Diagnosestellung einer Riesenzellarteriitis, aber auch einer Polymyalgia rheumatica sind, obwohl man zusätzlich zu diesen Parametern auch das Il-6 und Fibrinogen in Erwägung ziehen kann (20).

3.7.2 Temporalarterienbiopsie

Der Goldstandard der Diagnosestellung einer Arteriitis temporalis ist die Biopsie der Arteria temporalis mit dem Nachweis einer granulomatösen Entzündung und dem Vorhandensein von Riesenzellen. Das histologische Bild zeigt knötchenförmige Zellansammlungen, die sich aus Makrophagen, Epitheloidzellen, Riesenzellen, Lymphozyten, Granulozyten und Fibroblasten zusammensetzen (4). Wie bei anderen diagnostischen Tests kann es auch bei der Temporalarterienbiopsie zu einem fehlerhaften Befund kommen. Laut Hall liegt dieses falsch negative Ergebnis bei 1-4% der Patienten vor (20). Diese eingeschränkte Sensitivität unterstreicht, dass trotz diesem Goldstandard im Falle negativer Biopsieergebnisse sowohl die Klinik, als auch die Laborparameter genau hinterfragt und überprüft werden müssen, um nicht Patienten mit falsch negativer Histologie eine Therapie vorzuenthalten. Die Durchführung der Biopsie sollte sobald als möglich nach der Diagnosestellung erfolgen, da eine bereits begonnene Kortikosteroid-Therapie das Ergebnis bereits nach wenigen Tagen verfälschen kann (3,21,22).

3.7.3 Duplexsonographie der A. temporalis

Zur genauen Lokalisation der Arterie, sollte vor der Biopsie eine Duplexsonographie durchgeführt werden (16). Diese Untersuchung dient jedoch

nicht alleinig der Lokalisation des Gefäßes, sondern dank neuerer hochauflösender Duplexsonographiegeräte können entzündliche Gefäßveränderungen nichtinvasiv dargestellt werden. Das klassische sonomorphologische Zeichen einer Gefäßbeteiligung ist das sogenannte „Halo“-Zeichen, dies entspricht einem perivaskulären hypoechogenen Randsaum um die Arterie. Die niedrige Echogenität kommt durch das die Entzündung begleitende Ödem zustande. Aufgrund des segmentalen Befalls können auch nicht betroffene Areale von betroffenen Arealen abgegrenzt werden (sogenannte skip-lesions). Bezüglich der Sensitivität und Spezifität dieser Untersuchungsmethode gibt es unterschiedliche Daten. Dies ist unter anderem auf eine unterschiedliche technische Ausrüstung zurückzuführen, denn nur hochauflösende, hochfrequente Schallköpfe mit ausreichender Rechenleistung erlauben eine konklusive Gefäßbeurteilung dieser kaliberschwachen Gefäße, welche oft einen Gefäßdurchmesser von weniger als einem Millimeter aufweisen. Diese Gefäßuntersuchung erfordert zudem einige Übung, was neben den Geräte-abhängigen Einflussfaktoren zu untersucherabhängigen Schwankungen der Untersuchungsergebnisse führt. Die Autoren Schmidt et al. verglichen das sonographische Bild der Temporalarterie von 30 Patienten mit gesicherter Arteriitis temporalis gegen 82 gesunde Probanden (22). In der Gruppe mit Morbus Horton konnten bei 73% der Patienten Veränderungen in der Arterienwand nachweisen werden. Keiner der 82 Patienten aus der Vergleichsgruppe wies Veränderungen einer Riesenzellarteriitis auf. Somit ist dieses Halo-Zeichen spezifisch für diese Erkrankung (7). Die Durchführung dieser Untersuchung erfolgt am liegenden Patienten. Es wird die Ultraschallsonde am Kopf unmittelbar frontal des Ohres angelegt und die Temporalarterie aufgesucht. Hier teilt sich die Arterie in einen Ramus frontalis und einen Ramus parietalis. Die Duplexsonographie der Temporalarterien erfolgt in 2 Ebenen (axial und longitudinal). Beurteilt wird einerseits die Perfusion der Arterie, andererseits ob das Halo-Zeichen vorliegt.

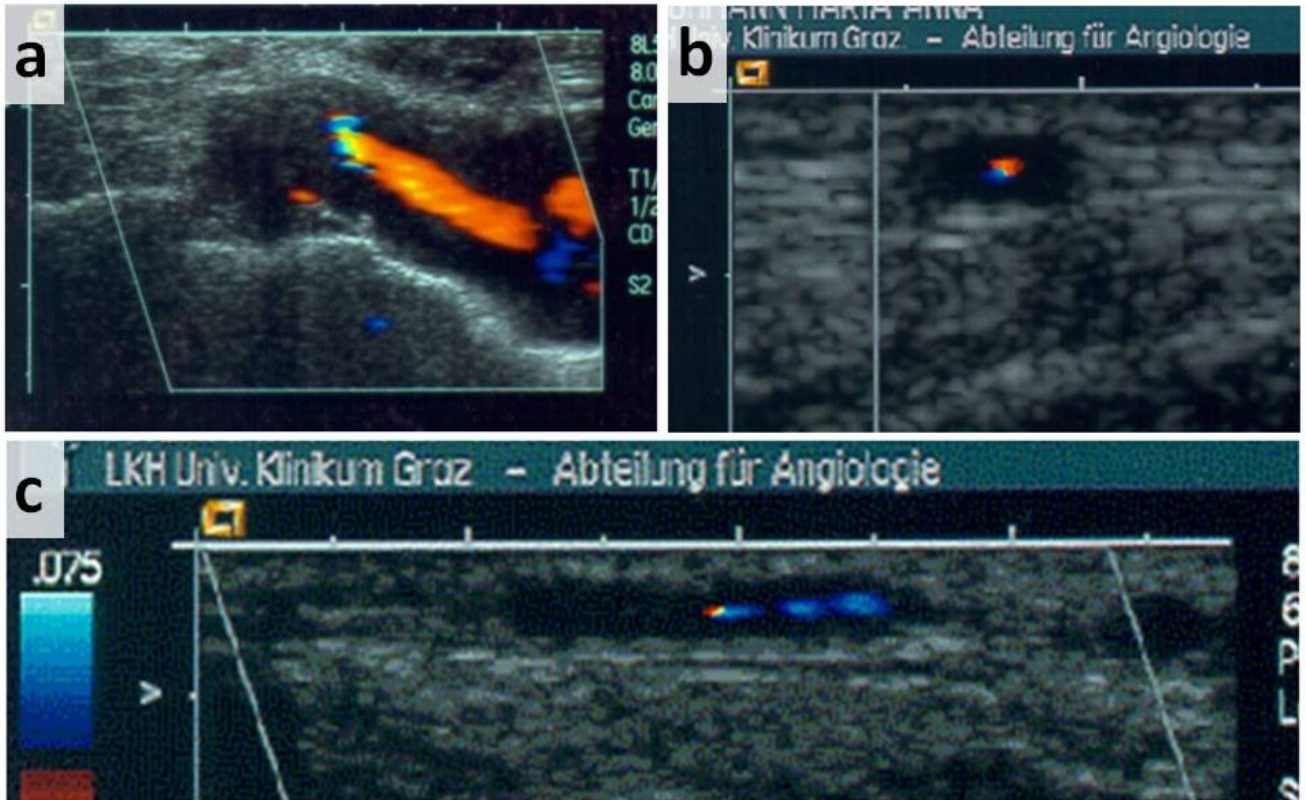


Abbildung 3: Duplexsonographie der A. temporalis bei 3 Patienten mit Riesenzellarteriitis Typ Mb. Horton.

- a) Deutlich ausgeprägter hypoechogener Randsaum bereits im Abgangsbereich des Gefäßes. Perfusionsstopp kurz nach dem Abgang vereinbar mit anschließendem Verschluss des Gefäßes.
- b) Querschnittsdarstellung einer A. temporalis mit ausgeprägtem Halo.
- c) Längsdarstellung des selben Gefäßes mit fadenförmiger Restperfusion und nachfolgendem Perfusionsstopp bei Verschluss der A. temporalis.

3.7.4 Intima-Media Dicke

Neben dem für die RZA klassischen Halo-Zeichen der A. temporalis kann es im Rahmen dieser Gefäßentzündung auch zu einer Verbreiterung der Intima-Media Dicke (IMT) kommen. Diese IMT-Verbreiterung wird in der Regel bei Gefäßen beobachtet, welche im Rahmen der entzündlichen Grunderkrankung befallen werden. Hierzu zählen vor allem die A. carotis communis sowie die A. subclavia. Die Durchführung dieser Untersuchung erfolgt ebenfalls am liegenden Patienten mit der gleichen Ultraschall-Sonde wie sie für die Untersuchung der A. temporalis verwendet wird. Es wird jeweils das Gefäß in einem Längsschnitt dargestellt und die Dicke der Intima an zumindest 3 Stellen innerhalb einer Strecke von 1cm

gemessen (siehe Abb. 4). Die IMT entspricht dem Durchschnitt der durchgeführten Messungen.

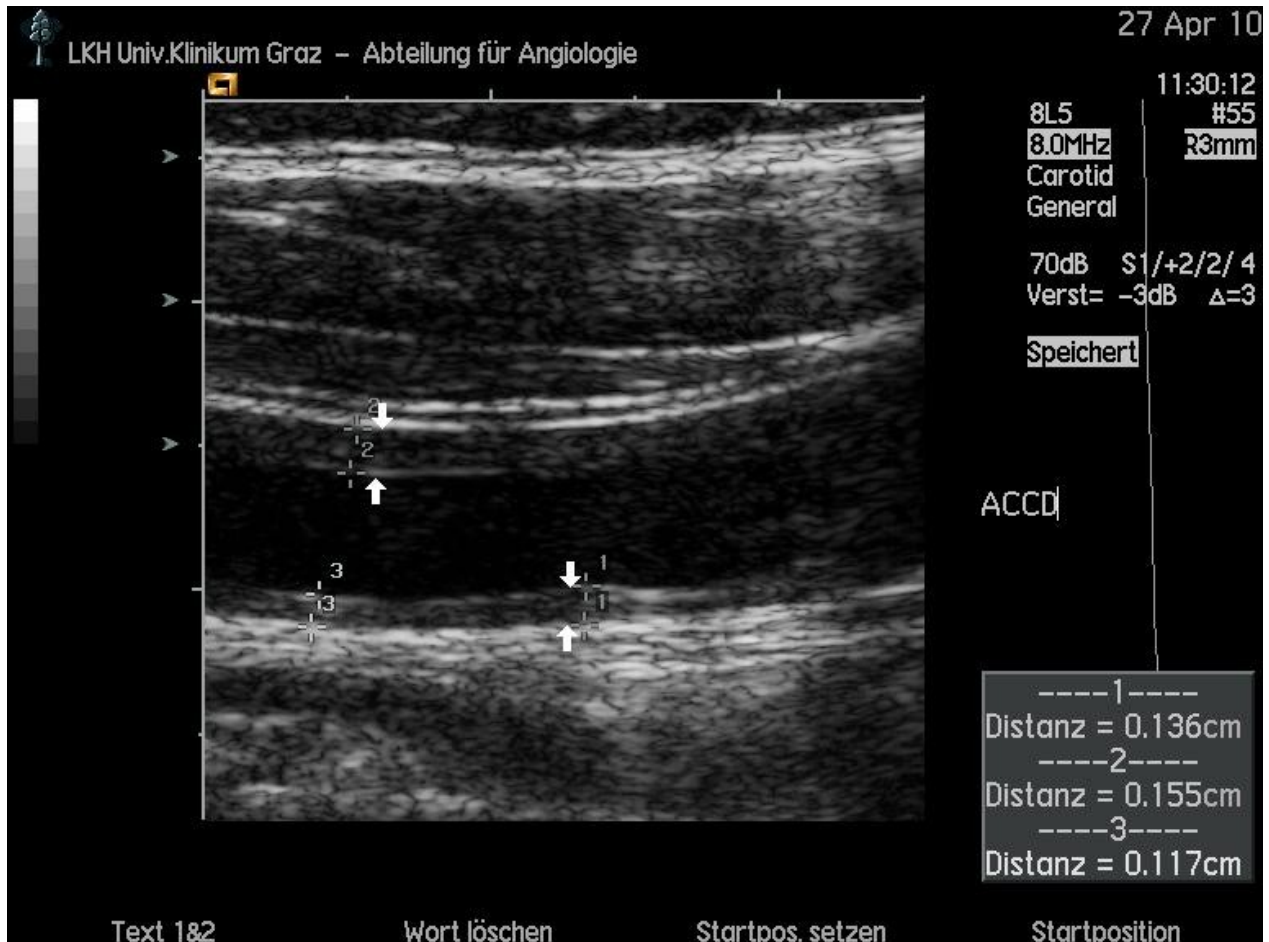


Abbildung 4: Duplexsonographie der A. carotis communis bei einer Patientin (84a) mit Riesenzellerarteriitis. Auffällig ist die langstreckig vorhandene pathologische Intima-Media-Verbreiterung (Pfeile) des Gefäßes mit einem maximalen Ausmaß von 1,55mm.

3.7.5 PET

Die Duplexsonographie ist nicht die einzige Möglichkeit zur bildgebenden Darstellung der Entzündungsaktivität. In den letzten Jahren hat vor allem die Positronen-emissions-Tomographie (PET) zunehmend an Bedeutung in der Diagnostik entzündlicher Gefäßveränderungen gewonnen. Bei dieser Untersuchung wird 18-F-Desoxy-Glucose, eine radioaktiv markierte Glucose dem Patienten intravenös verabreicht. Eine radioaktive Mehrspeicherung wird in Gewebsregionen mit hohem Energieumsatz beobachtet, dies ist einerseits bei Entzündungen, auf der anderen Seite jedoch auch bei neoplastischen Prozessen der Fall.

Im Rahmen der Riesenzellarteriitiden werden solche Mehrspeicherungen im Verlauf der Gefäße, insbesondere der Aorta thoracalis und der aus dem Aortenbogen abgehenden Arterien beobachtet.

Im Rahmen einer an 25 Patienten mit Arteriitis temporalis und 13 Patienten mit PMR durchgeführten Studie wurde die PET Untersuchung hinsichtlich Sensitivität und Spezifität evaluiert. Die Autoren beschrieben zwar eine niedrige Sensitivität von 56%, jedoch eine sehr hohe Spezifität von 98% (7).

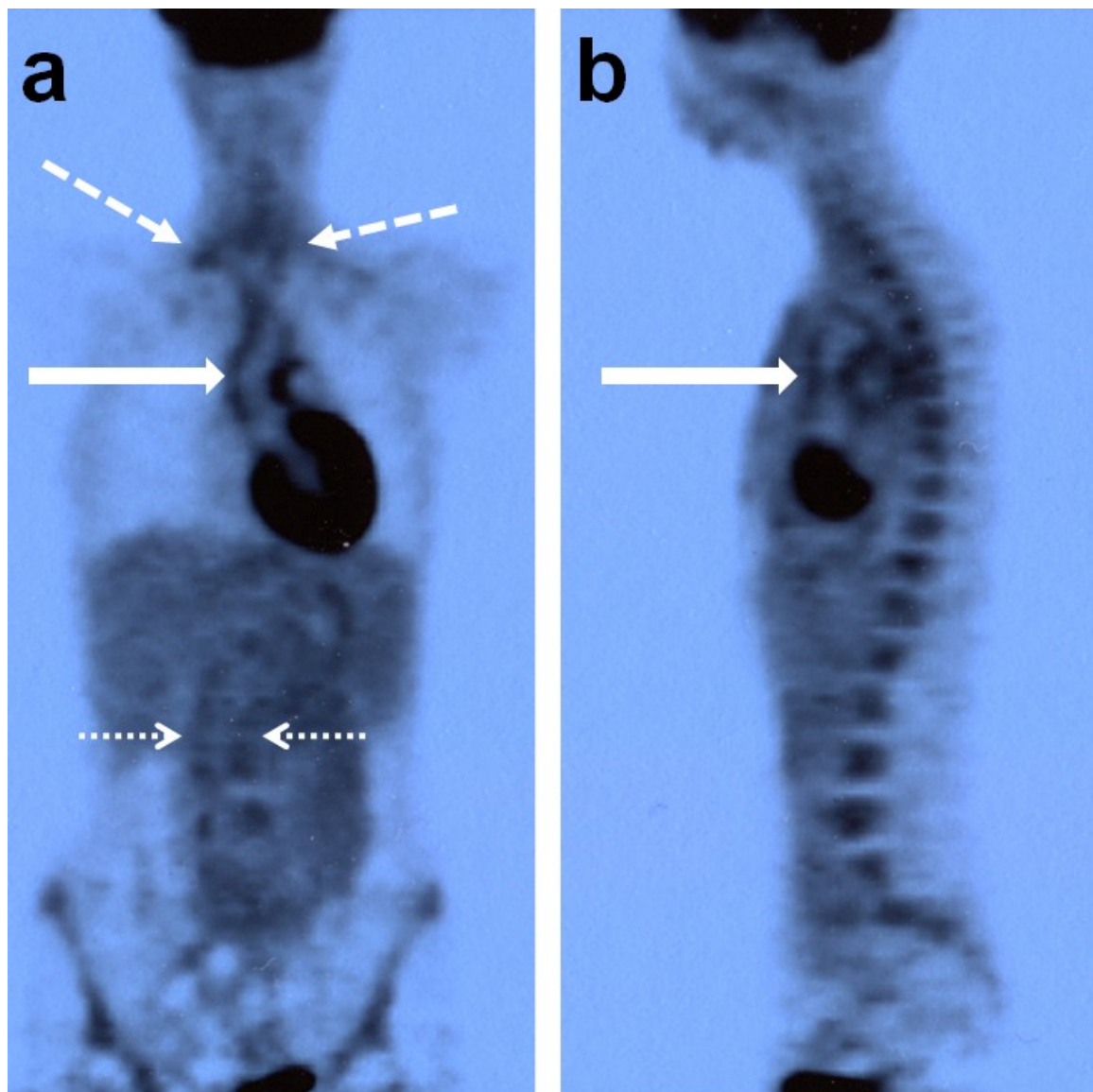


Abbildung 5: F18-FDG PET- Untersuchung in der Frontal-(Bild a) und Lateral-Ansicht (Bild b) eines 74-jährigen Patienten mit Riesenzellarteriitis. Die dicken Pfeile markieren die FDG-Mehrspeicherung im Bereich des Aortenbogens. Weiters liegt eine deutliche Mehrspeicherung im Bereich beider Aa. subclaviae vor (dicke gestrichelte Pfeile), geringer ausgeprägte Mehrspeicherung im Bereich der Aorta abdominalis (dünn gestrichelte Pfeile).

3.7.6 Weitere bildgebende Untersuchungsmethoden

Die digitale Substitutionsangiographie (DSA) gilt als Goldstandard der Gefäßdiagnostik zahlreicher arterieller Gefäßveränderungen, jedoch ist diese Untersuchung, wie auch die in den letzten Jahren vermehrt zur Beurteilung arterieller Gefäßerkrankungen eingesetzte MR-Angiographie nicht in der Diagnostik der Arteriitis temporalis evaluiert. Eine Diagnosestellung einer Arteriitis temporalis mittels dieser beider Untersuchungsmethoden ist nicht möglich. Im Gegensatz zur Arteriitis temporalis führen die Entzündungsprozesse im Rahmen der Polymyalgia rheumatica häufig zu Stenosen der aus dem Aortenbogen abgehenden Arterien. Diese Gefäßstenosen können nichtinvasiv mittels der MR-Angiographie, bzw. invasiv mittels einer DSA erfasst werden.

Aufgrund der Beteiligung der Aorta kann es im Verlauf der Erkrankung zu Aortenaneurysmen kommen, dies rechtfertigt CT-Verlaufskontrollen der Aorta (22).

3.8 Therapie

Sowohl beim Morbus Horton, als auch bei der Polymyalgia rheumatica ist die erste Wahl der Therapie die Gabe von Kortikosteroiden. Die Dosis richtet sich nach dem klinischen Bild, wobei die Empfehlung der European League Against Rheumatism (EULAR) bei 1mg/kg/Kg Prednisolon, jedoch maximal 60mg pro Tag liegt. Hinsichtlich der Behandlung einer Polymyalgia rheumatica wird die Prednisolongabe etwas geringer gehalten, da hier keine Augenkomplikationen zu erwarten sind. In diesem Falle wird eine reduzierte tägliche Dosis von 10-20mg pro Tag empfohlen (23,24). Die zu Beginn verordnete Dosis sollte für 2-4 Wochen beibehalten werden. In der Regel kommt es unter Therapie zu einer raschen Besserung des Allgemeinzustandes und des subjektiven Wohlbefindens der Patienten. Die Therapiedauer sollte 1 bis 2 Jahre betragen. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass diese Erkrankung chronisch rezidivierend verläuft, wobei sich dann in weiterer Folge eine Steroidtherapie zumindest über mehrere Jahre empfiehlt. Trotz allem sollte auch hier nach sechs bis neun Monaten eine Reduktion auf eine Erhaltungsdosis von 5-7,5mg/Tag angestrebt werden (12). Abgesehen von der oralen Kortikosteroid-Gabe werden vor allem in der

Initialphase der Therapie intravenöse Verabreichungen von Cortison vorgezogen, dies begründet sich auf den hohen Dosen zu Beginn der Therapie und der raschen Bioverfügbarkeit bei parenteraler Verabreichung. Um die Effektivität einer hohen intravenösen Dosis Steroide herauszufinden, wurde von Mazlumzadeh et al. eine placebokontrollierte Doppelblindstudie in der Therapie der Arteriitis temporalis durchgeführt. Von den 27 Patienten mit nachgewiesener Riesenzellarteriitis erhielten 14 Methylprednisolon (15mg/kg/KG/Tag) und die anderen 13 wurden für drei Tage mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt. Danach startete eine orale Prednisolonbehandlung mit einer täglichen Dosis von 40mg. Patienten, die in dieser Studie eine intravenöse Behandlung mit Steroiden bekommen hatten, konnten im weiteren Verlauf mit niedrigeren Cortison-Dosen behandelt werden, als die 13 Personen, bei denen nur eine orale Behandlung mit Prednisolon durchgeführt wurde (20).

3.8.1 Weitere immunsuppressive Therapiemöglichkeiten

Neben Kortikosteroiden werden, insbesondere bei therapierefraktären Fällen alternative immunsuppressive Therapiemöglichkeiten, wie zum Beispiel Methotrexat oder TNF-alpha Blocker, angewendet.

3.8.1.1 Methotrexat:

In der Therapie der Riesenzellarteriitis ist Methotrexat das nach den Steroiden am häufigsten verwendete immunsuppressive Präparat. Dieses zu den immunsuppressiven Basistherapeutika zählende Medikament ist ein Folsäure-Antagonist und hat eine stark entzündungshemmende, aber auch in geringem Maße immunmodulierende Wirkung (25). Es werden bei diesem Präparat verschiedene Nebenwirkungen beschrieben. Zu den am häufigsten vorkommenden unerwünschten Wirkungen zählen Übelkeit und Erbrechen, die in 10-50% der Patienten auftreten. Dennoch ist die wohl gefürchtetste Komplikation bei einer Therapie mit diesem Präparat das Auftreten einer interstitiellen Pneumonie. Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass auch ein Haarausfall eintreten kann, dies wurde in bis zu 20% aller Fälle beschrieben. Methotrexat wird über die Niere eliminiert, aus diesem Grunde ist die Einnahme bei Nierenfunktionsstörungen kontraindiziert (26). In der Therapie der Riesenzellarteriitis wurde beschrieben, dass unter der Behandlung mit Methotrexat die Dosis der Kortikosteroide eingespart werden kann. In Anbetracht

widersprüchlicher Untersuchungsergebnisse erscheint eine Kombinationstherapie bei komplizierten Fällen mit zu erwartender Langzeit-Therapie sinnvoll, eine Überlegenheit der Kombinationstherapie hinsichtlich Reduktion von Rezidiven konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (27). In einer Metaanalyse von insgesamt 161 Patienten mit einer gesicherten Riesenzellarteriitis wurde der Therapieerfolg von Methotrexat bei 84 Patienten gegen die Therapie mit Placebo und Kortikosteroiden bei weiteren 77 Patienten evaluiert. Dabei stellte sich heraus, dass sowohl die Behandlung mit Kortikosteroiden, als auch eine Therapie mit dem Folsäure-Antagonisten Methotrexat eine geringe Rückfallsrate ergaben (20). Ein vollständiger Ersatz der Cortisontherapie durch MTX erscheint jedoch nicht möglich.

3.8.1.2 TNF-Alpha Blocker:

Der Tumor Nekrosefaktor Alpha (TNF-alpha) gehört in die Gruppe der Zytokine und kann einen inflammatorischen Prozess steigern. Diesem Faktor werden unterschiedlichste Funktionen zugeschrieben. Hierzu zählen unter anderem die Regelung der Aktivität von Immunzellen, die Anregung zur Apoptose und die Zellproliferation. Darüber hinaus ist TNF-Alpha für die Ausschüttung anderer Zytokine verantwortlich. Zusätzlich ist anzumerken, dass dieses Zytokin hauptsächlich von den Makrophagen ausgeschüttet wird und auch in der Leber seine Aufgaben erfüllt, wie zum Beispiel die Bildung des C-reaktiven Proteins. Da TNF alpha den Entzündungsprozess verstärken kann, zielen TNF-Alpha Blocker in der Therapie der Riesenzellarteriitis darauf ab, diesen Entzündungsprozess zu unterbinden. Beispiele solcher TNF-alpha Blocker sind Infliximab und Etanercept. In einer randomisiert doppelblind durchgeführten Studie an insgesamt 44 Patienten mit einer gesicherten Riesenzellarteriitis wurden 28 Patienten mit 5mg/kg Infliximab therapiert. Die weiteren 16 Patienten bekamen zusätzlich zu ihrer Kortikosteroid Therapie Placebo verabreicht. Hierbei stellte sich heraus, dass der Effekt von Infliximab gering einzuschätzen ist. Da noch kein Fortschritt in der Therapie der Riesenzellarteriitiden mit TNF-Alpha-Blockern nachgewiesen werden konnte, haben diese Präparate derzeit in der Therapie der RZA noch keinen Stellenwert.

4. FMD

Die Fluss-medierte-Dilatation ist eine nichtinvasive Untersuchung zur Beurteilung der Endothelfunktion. Diese Methode beruht auf dem Mechanismus, dass Leitungsarterien, welche einem erhöhten Blutfluss ausgesetzt sind, dilatieren. In diesem Kapitel wird ausführlich auf die FMD, sowohl auf die Physiologie als auch auf die exakte Durchführung dieser Untersuchung eingegangen.

4.1 Allgemeiner Teil

Wie bereits erwähnt, werden dem Endothel unterschiedliche Aufgaben zugeschrieben. Zum einen ist diese Gefäßschicht für den Gefäßtonus und die Permeabilität und zum Anderen für die Homöostase zuständig. Die Geschichte der Flussmedierten Dilatation geht bis in das Jahr 1933 zurück, damals beschrieb Schretzenmayer erstmals, dass Arterien, die einem erhöhten Blutfluss ausgesetzt sind, dilatieren (28). Diese Reaktion des Gefäßes ist auf einen endothelabhängigen Mechanismus zurückzuführen. In den letzten Jahren hat diese Untersuchungsmethode vor allem durch die Arbeiten von Celermajer als Surrogatmarker der Endothelfunktion an Bedeutung gewonnen. Bei dieser Untersuchungsmethode soll eine erhöhte Scherspannung am Endothel hervorgerufen werden, was schließlich über eine endothelvermittelte NO-Freisetzung zu einer Gefäßdilataion führt (29).

4.2 Stickstoffmonoxid

NO wird aus der Aminosäure L-Arginin in den Endothelzellen gebildet. Dies geschieht unter dem Einfluss der NOS (Stickstoffmonoxid Synthasen). Es gibt unterschiedliche Substanzen, die für die Freisetzung verantwortlich sind. Dazu zählen unter anderem Acetylcholin, Noradrenalin und auch die Scherkräfte des Blutes. NO hat eine sehr kurze Lebensdauer. Innerhalb von Sekunden kommt es zu einer Oxidation und daraus resultieren Nitrate bzw. Nitrite. NO scheint einen protektiven Effekt auf die Endothelzellen auszuüben. Es ist anzumerken, dass es bei einer verringerten NO-Freisetzung das Risiko für art. Hypertonie und

Atherosklerose erhöht ist (30). In folgender Tabelle sind die Wirkungen des Moleküls dargestellt.

Tabelle 8: Wirkungen von Stickstoffmonoxid

Hemmung der Thrombozytenaggregation und Adhäsion
Proliferation glatter Muskelzellen
Adhäsion von Leukozyten durch die Hemmung der Expression von proinflammatorischen Zytokinen, Chemokinen und Leukozytenadhäsionsmolekülen

(31)

4.3 Physiologie der FMD

Wie bereits erwähnt ist die FMD ein endothelabhängiger Prozess, bei dem es durch eine Erhöhung des Blutflusses zu einer erhöhten Scherspannung kommt. Die endotheliale Scherspannung (shear stress) wird durch Reibung, welche durch den Kontakt zwischen Blutfluss und Endothelzellen entsteht, erreicht. Bei laminaren Strömungen, das heißt wenn der Blutfluss gleichlaufend verläuft ist die Scherspannung herabgesetzt, wobei es bei turbulenten Strömungen durch den langsamen Blutfluss zu einer Erhöhung der Scherspannung kommt. Bei einem erhöhten shear stress kommt es zu einer Öffnung der Calcium aktivierenden Ionenkanäle, die sich an der Zellmembran befinden. Die Öffnung dieser Ca-Kanäle führt zu einem Ca-Eintritt in die Zelle und schließlich zu einer Aktivierung der NO-Synthasen (32).

4.3.1 Endothelunabhängige Vasodilatation

Eine Vasodilatation kann nicht nur über diesen endothelabhängigen Mechanismus erzielt werden. Verschiedene Mediatoren können endothelunabhängig eine Gefäßdilatation hervorrufen. Bei der Beurteilung der Endothelfunktion ist es entscheidend, das Potential des Gefäßes zur endothel-unabhängigen Dilatation zu erfassen, da im Falle einer reduzierten Fähigkeit bereits zur endothelunabhängigen Dilatation eine pathologische FMD keinen Rückschluss auf die Endothelfunktion mehr zulässt. Von einer endothelialen Dysfunktion darf

nur gesprochen werden, wenn zwar die FMD reduziert ist, jedoch die endothelunabhängige Dilatation unbeeinträchtigt ist.

Zur Erfassung der endothelunabhängigen Vasodilatation wird in der Regel Nitroglycerin eingesetzt. Um die höchst mögliche Vasodilatation zu erreichen, werden 0,4 mg Nitroglycerin sublingual appliziert. Mit dieser Methode wird die Fähigkeit der glatten Muskelzellen eine Gefäßdilatation hervorzurufen ermittelt. Ein einmaliger Bolus von Nitroglycerin sublingual führt nach drei bis vier Minuten zur maximal möglichen Vasodilatation (32).

4.4 Vorraussetzungen für FMD

Da zahlreiche Faktoren die Messergebnisse der FMD beeinflussen können, ist es notwendig, dass sich die Patienten genau an die Untersuchungsvorgaben halten. Es wurden tageszeitliche Schwankungen der FMD beschrieben, nämlich dass die FMD in den Morgenstunden niedriger ist, als zum Beispiel zu Mittag oder am Nachmittag. Wichtig erscheint aber die Tatsache, dass es sich allen im Rahmen einer Studie durchgeführten Untersuchungen um die gleiche Tageszeit handeln sollte, damit immer dieselben Ausgangsbedingungen vorhanden sind. In weiterer Folge spielt auch die Temperatur eine wichtige Rolle. Die Raumtemperatur beeinflusst den Gefäßtonus, eine erhöhte Raumtemperatur führt zu verringerten FMD-Messwerten. Bezüglich der Medikamente ist anzumerken, dass alle vasoaktiven Substanzen, sowohl am Tag vor der Untersuchung, als auch am Untersuchungstag abgesetzt werden müssen, da unter dem Einfluss dieser Medikamente der vaskuläre Tonus vermindert ist und somit die FMD Ergebnisse verfälscht werden können. Zu diesen Substanzen zählen unter anderem Östrogene, Statine, Antioxidantien, ACE-Hemmer und andere Antihypertensiva, sowie Folsäure. Zusätzlich ist es von essentieller Bedeutung, dass die Patienten bei der Untersuchung nüchtern sind, da insbesondere hochkalorische fettreiche Mahlzeiten zu niedrigeren FMD-Ergebnissen führen. In weiterer Folge sollte aufgrund der vasoaktiven Eigenschaften des Nikotins auch der Genuss von Tabak am Untersuchungstag unbedingt vermieden werden, da dieser vasokonstriktorische Effekt bis zu 90 Minuten nach dem Rauchen noch anhält. Die Liste der FMD-beeinflussenden Faktoren lässt sich noch weiter fortsetzen, es

sei am Rande anzumerken, dass von Hashimoto et al. sogar eine Zyklus-abhängige Variation der FMD bei Untersuchungen an Frauen nachgewiesen werden konnte. So zeigte sich, dass Frauen während der folliculären und lutealen Phase erhöhte FMD Werte haben können und zusätzlich, dass auch die Östrogeneinnahme zu erhöhten FMD-Werten führt. Um vergleichbare und reproduzierbare Messergebnisse zu erhalten ist es demnach notwendig sämtliche beeinflussenden Faktoren soweit möglich zu vermeiden bzw. zu reduzieren. Aus diesem Grunde wurden aktuell gültige Guidelines zur Bestimmung der FMD verfasst (33).

4.5 Durchführung

Die FMD kann an verschiedenen Arterien bestimmt werden, Messungen wurden im Bereich der großen Leitungsarterien A. femoralis und A. brachialis, aber auch im Bereich distaler Unterarmarterien (A. radialis) beschrieben, wobei jedoch beim Großteil der publizierten FMD-Studien diese Untersuchung im Bereich der A. brachialis proximal der Cubita durchgeführt wurde. Aus diesem Grunde wurde auch bei den im Rahmen dieser Studie durchgeführten FMD-Messungen die FMD im Bereich der A. brachialis erfasst. Zur Bestimmung der FMD wird eine Blutdruckmanschette beim liegenden Patienten, in der Regel nach entsprechender Akklimatisation und Entspannung, am rechten Unterarm angelegt und der Gefäßdurchmesser der A. brachialis proximal der Cubita gemessen. Diese Messung wird so durchgeführt, dass der Durchmesser des Gefäßlumens zwischen 2 Intima-Grenzlinien in einem Längsschnitt-Bild in der enddiastolischen Phase gemessen wird. Anschließend wird die Manschette auf suprasystolische Werte aufgeblasen und für einige Minuten (zumindest 4 Minuten) belassen. Ca. 45 Sekunden nach Ablassen des Manschettendruckes wird der Gefäßdurchmesser nochmals bestimmt und die FMD berechnet.

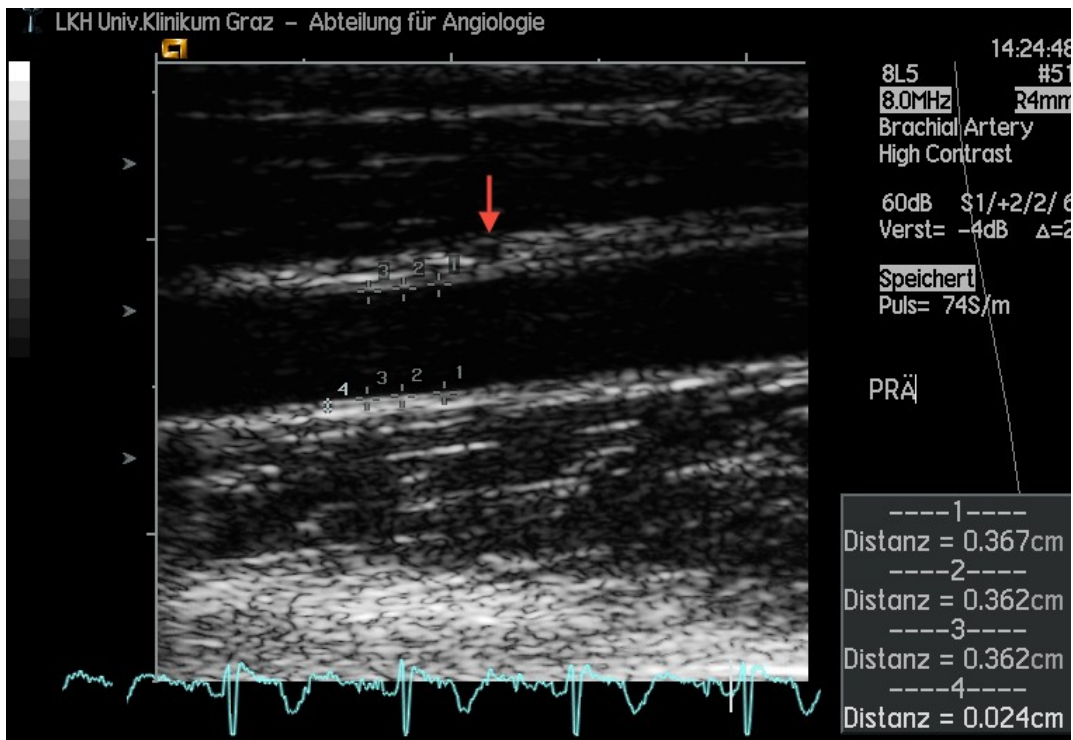


Abbildung 6: A.brachialis im Längsschnitt

Bei dieser Abbildung sieht man die A.brachialis im Längsschnitt. Dargestellt ist die Messung des Ausgangsdurchmessers der A. brachialis vor Anlegen des Manschettendruckes. Der Preil markiert eine Struktur (Vas vasorum), welche bei Wiederholung der Messung wiedergefunden werden kann. Am unteren Bildrand ist das EKG aufgezeichnet, die Messung erfolgt enddiastolisch, d.h. unmittelbar vor dem Kammerkomplex.

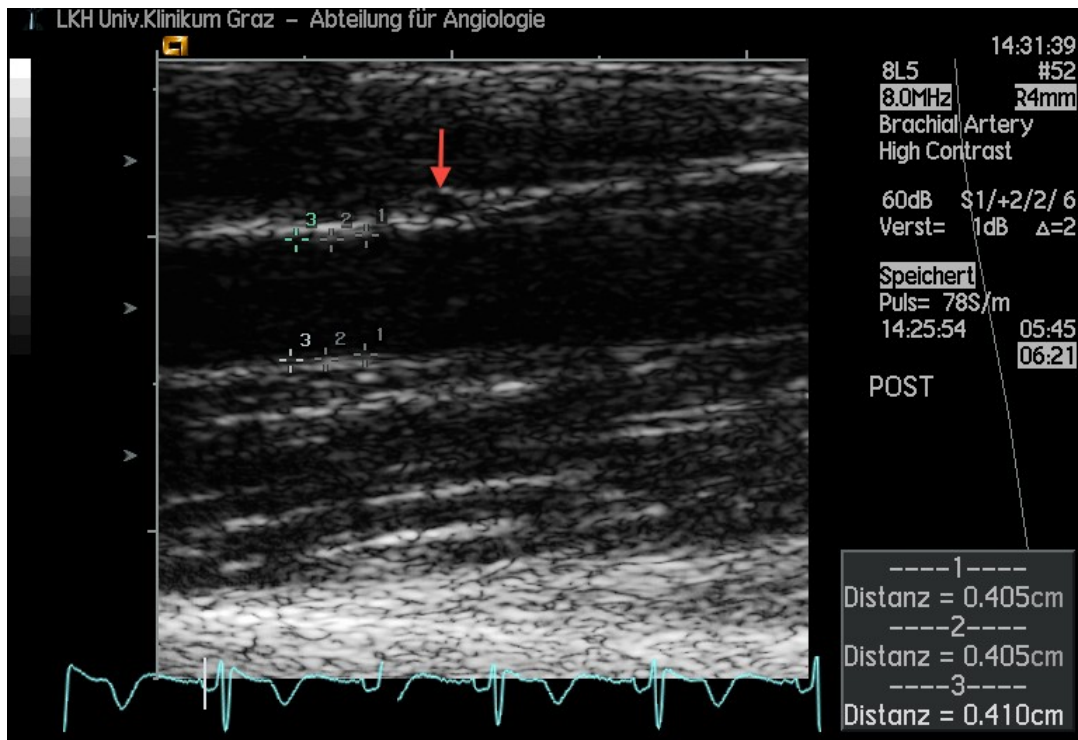


Abbildung 7: A. brachialis nach 5- minütiger Ischämie

Auf diesem Bild erkennt man die A. brachialis 45 Sekunden nach 5- minütiger Ischämiezeit. Der Pfeil markiert das oben beschriebene Vas vasorum, die Aufnahme und Messung des Gefäßdurchmessers werden ebenfalls in der enddiastolischen Phase durchgeführt.

4.6 Berechnung der FMD

Um die FMD, als auch die NMD berechnen zu können benötigt man den Durchmesser der reaktiven Hyperämie, den Ausgangsdurchmesser des Gefäßes und den Durchmesser des Gefäßes nach Applikation von Nitroglycerin (sog. Nitroglycerindurchmesser).

$$FMD(\%) = \frac{\text{Reaktive Hyperämie} - \text{Ausgangsgefäßdurchmesser}}{\text{Ausgangsgefäßdurchmesser}} \times 100$$

$$NMD(\%) = \frac{\text{Nitroglycerindurchmesser} - \text{Ausgangsgefäßdurchmesser}}{\text{Ausgangsgefäßdurchmesser}} \times 100$$

(34)

5. Methodik

Bei allen Patienten, bei denen im Zeitraum von Jänner 2003 bis Dezember 2005 eine Riesenzellarteriitis diagnostiziert wurde, wurde die FMD und NMD bei Diagnosestellung im Rahmen des stationären Aufenthaltes, sowie im Rahmen der follow-up Kontrollvisiten (Monat 1, 3, 6 und 12) bestimmt. Die Diagnose wurde anhand der ACR-Kriterien gestellt.

Die Untersuchungen erfolgten morgens in einem klimatisierten Raum nach einer 10-minütigen Ruhephase, während derer dem Patienten die Möglichkeit zur Entspannung und Akklimatisation gegeben wurde. Die Patienten wurden aufgefordert nüchtern zu dieser Untersuchung zu erscheinen, insbesondere durfte auch kein Kaffee oder Tee konsumiert werden. Am Tag der Untersuchung durften die Patienten bis nach der Messung nicht rauchen, die Morgenmedikation wurde ebenfalls erst nach Beendigung der FMD-Messung verabreicht.

Zu Beginn der Untersuchung wurde die rechte Arteria brachialis proximal der Cubita in einem Längsschnitt eingestellt und die Stelle, an der die Intima-Media-Dicke sowohl an der Schallkopf-nahen als auch an Schallkopf-fernen Gefäßwand klar abgegrenzt werden konnte markiert. An dieser Stelle wurde die Distanz zwischen den beiden Intima-Schichten an 3 Stellen auf einer Länge von ca. einem Zentimeter gemessen und der Mittelwert des „Ausgangsdurchmessers“ ermittelt. Diese Untersuchung erfolgte mit einem hochfrequenten hochauflösenden Ultraschallgerät (7,5-15MHz linear probe, Acuson, Sequoia®, CA). Anschließend wurde durch das Anlegen einer Blutdruckmanschette knapp distal der Ellbogenfalte eine Ischämie des Unterarmes hervorgerufen. Diese Blutdruckmanschette wurde auf eine suprasystolische Druckstufe von 50mmHg über dem systolischen Blutdruck aufgeblasen. Es gibt in der Literatur verschiedene Angaben zur Höhe des Manschettendruckes und der Ischämiedauer. In der von uns durchgeführten Studie wurde die Ischämiedauer mit 5 Minuten festgelegt und der Gefäßdurchmesser der A. brachialis an der gleichen bereits markierten Stelle 45 Sekunden nach Ablassen des Manschettendruckes in gleicher Weise, wie zuvor im Rahmen des Ausgangsdurchmessers beschrieben, ermittelt.

5.1 Bestimmung der NMD

Mit einem zeitlichen Abstand von zumindest 10 Minuten wurde zur Ermittlung der endothelunabhängigen Dilatation (NMD) nochmal an definierter Stelle der Gefäßdurchmesser ermittelt und den Patienten anschließend 0,4mg Nitrolingual sublingual appliziert. 45 Sekunden später wurde der Gefäßdurchmesser nochmals gemessen und die NMD analog zur FMD berechnet.

5.2 Therapie

Alle Patienten erhielten Cortison ab Diagnosestellung der Vaskulitis (Tag 0). Die Dosis der Cortisontherapie betrug zumindest 1,5mg Aprednison/kg/Tag in den ersten 2 Wochen. Bei Patienten mit Mb. Horton wurde die Cortisondosis in Anbetracht der Gefahr einer bleibenden Visusbeeinträchtigung auf zumindest 500mg/Tag festgesetzt. In den ersten Tagen wurde Cortison aufgrund der hohen Dosen zuerst parenteral verabreicht und schließlich im Rahmen der Dosisreduktion auf eine perorale Verabreichung mittels Tabletten umgestellt. Eine zusätzliche Basistherapie, z.B. mit Methotrexat war nur im Falle eines Relaps als Cortison-sparende additive Therapie vorgesehen.

5.3 Follow-up Visiten

Bei jeder Follow-up Visite wurde gemäß lokalen Standards der Vaskulitisambulanz der Klinischen Abteilung für Angiologie eine eingehende Anamnese und klinische Untersuchung der Patienten durchgeführt. Zusätzlich wurde ein „Entzündungslabor“ abgenommen, dies umfasste eine Bestimmung des Blutbilds, der Gerinnung inklusive Fibrinogen, der Blutsenkungsgeschwindigkeit BSG sowie des C-reaktiven Proteins (CRP).

Im Anschluss erfolgte bei jeder Follow-up Visite eine Beurteilung der Aa. temporales hinsichtlich des Vorhandenseins eines Halos bzw. von Skip-lesions oder Gefäßverschlüssen. Des weiteren wurde die Intima-Media Dicke im Bereich

der Aa. carotides communes, der Aa. subclaviae sowie der proximalen Aa. femorales superficiales an beiden Seiten bestimmt.

Die FMD-Messung erfolgte wie oben beschrieben bei jeder dieser Kontrolluntersuchungen als zusätzlicher Standard im Rahmen der Nachkontrollen dieser Patienten.

5.3.1 Definition eines Relaps:

Ein Relaps wurde angenommen im Falle neu auftretender typischer Beschwerden in Verbindung mit erhöhten Entzündungsparametern (insbes. BSG und CRP) und/oder neu aufgetretenem sonographischen Hinweis auf Progredienz der Vaskulitis. Dieser sonographische Hinweis wurde anhand eines neu aufgetretenen Halo bzw. Verschlusses der Temporalarterien oder einer progredienten IMT-Verbreiterung im Sinne einer entzündlichen Gefäßreaktion im Bereich der supraaortalen Arterien gestellt.

5.4 Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mit SPSS Statistics, Version 18. Die statistische Signifikanz wurde für p-Werte $< 0,05$ angenommen. Die Normalverteilung numerischer Werte wurde mittels Kolmogorov- Smirnov Test untersucht, wobei für sämtliche Werte mit einem p-value dieses Tests über 0,05 eine Normalverteilung definiert wurde. Da für sämtliche Hauptzielgrößen (FMD, NMD, mean IMT, BSG und CRP) eine Normalverteilung bestätigt werden konnte, wurde als weiterführende Testmethode Student's t-Test angewendet um die Mittelwerte von zwei Parametern miteinander zu vergleichen. Da nur eine Patientengruppe untersucht wurde und ausschließlich die Cortisontherapie bzw. die Cortisondosis sich zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten unterschied, konnten wir auf eine Anpassung im Sinne einer Regressionsanalyse verzichten. Die Änderung der Hauptzielgrößen [FMD (%), NMD (%), mean IMT, BSG und CRP] zwischen dem Ausgangszeitpunkt und der letzten Visite zum Zeitpunkt Monat 6 wurde mittels gepaartem t-Test untersucht. In einer Subgruppenanalyse der beiden eingeschlossenen Riesenzellarteritiden, Morbus Horton und PMR wurden die gleichen Hauptzielgrößen zu den Zeitpunkten Tag 1 und Monat 6 mittels eines Student's t-Test verglichen. Zusätzlich wurde mittels Chi-Square Test ein

signifikanter Unterschied der kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. der Begleitmedikation zwischen diesen beiden Gruppen ausgeschlossen.

6. Ergebnisse

Insgesamt wurden 47 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Von diesen mussten 7 Patienten aus folgenden Gründen ausgeschlossen werden:

- Screening failure (1 Patient)
- Vorbestehende Cortisonmedikation (2 Patienten)
- Fehlende Messergebnisse der Baseline- oder Monat 6 Visiten (4 Patienten)

Schließlich standen 40 Patienten mit nachgewiesener Riesenzellarteriitis (27 Frauen, 13 Männer) für die weitere statistische Auswertung zur Verfügung.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei $78,5 \pm 6,9$ Jahre (mindestens 60, maximal 90 Jahre), wobei wie bereits erwähnt 27 (67,5%) der Patienten weiblich waren. Die folgende Tabelle zeigt das kardiovaskuläre Risikoprofil, sowie die Begleitmedikation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Riesenzellarteriitis.

Tabelle 9: Kardiovaskuläres Risikoprofil und Begleitmedikation bei Diagnosestellung der Riesenzellararteriitis:

	Total (n=40) n (% of total)	Horton (n=31) n (% of group)	PMR (n=9) n (% of group)	p-value*
Weiblich	27 (67,5)	20 (64,5)	7 (77,8)	0,690
Hypertonie	31 (77,5)	23 (74,2)	8 (88,9)	0,654
Diabetes	10 (25)	9 (29)	1 (11,1)	0,404
Hyperlipidämie	12 (30)	9 (29)	3 (33,3)	1,000
Ex-Raucher	5 (12,5)	4 (12,9)	1 (11,1)	1,000
Active Raucher	2 (5)	2 (6,5)	0 (0)	1,000
KHK	7 (17,5)	4 (12,9)	3 (33,3)	0,316
Insult-Anamnese	6 (15)	4 (12,9)	2 (22,2)	0,602
pAVK	5 (12,5)	2 (6,5)	3 (33,3)	0,065
Betablocker	11 (27,5)	8 (25,8)	3 (33,3)	0,686
ACE-Hemmer	21 (52,2)	15 (48,4)	6 (66,7)	0,457
Ca-Antagonist	6 (15)	4 (12,9)	2 (22,2)	0,602
Insulintherapie	4 (10)	4 (12,9)	0 (0)	0,557
Statine	11 (27,5)	10 (32,3)	1 (11,1)	0,399
ASS, 100mg/die	12 (30)	10 (32,3)	2 (22,2)	0,697
OAK	4 (10)	2 (6,5)	2 (22,2)	0,213

KHK = koronare Herzerkrankung, PAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit, ACE-Hemmer = Antiotensin-converting enzyme Hemmer, Ca-Antagonist = Kalziumkanalblocker, ASS = Acetylsalizylsäure (100mg daily), OAK= Orale Antikoagulation *p-value: Unterschied zwischen Horton und PMR-Patienten, chi-square analysis.

Insgesamt waren 27 (67,5%) der Studienteilnehmer Frauen mit ähnlicher Geschlechts-Verteilung zwischen den beiden Subgruppen, Morbus Horton und PMR-Patienten. Auffällig war eine hohe Frequenz von Hypertonie-Patienten (77,5%), was sich auch in der hohen Frequenz von antihypertensiver Therapie widerspiegelt: 11 (27,5%) Patienten mit Beta-Blocker-Therapie, 21 (52,2%) mit ACE-Hemmer und weitere 6 (15%) standen unter Therapie mit Kalzium-Antagonisten. Im Gegensatz zur häufigen Prävalenz von Hypertonie im Studienkollektiv waren nur 5 (12,5%) der Patienten Exraucher und gar nur 2

Patienten (5%) aktive Raucher. Mit 10 Patienten hatten 25% des Studienkollektivs einen manifesten Diabetes mellitus, wobei insgesamt nur 4 Patienten (10%) insulinpflichtig waren. Hinsichtlich der bereits vorhandenen kardiovaskulären Begleiterkrankungen hatten 7 Patienten (17,5%) eine coronare Herzkrankheit (KHK), 6 Patienten (15%) hatten eine Vorgeschichte von Insult bzw. einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA) und weitere 5 Patienten (12,5%) wiesen eine periphere arterielle Verschlusskrankung (pAVK) auf. Keiner der zur Auswertung verbliebenen 40 Patienten wies eine zusätzliche entzündliche Grunderkrankung auf.

Tabelle 10: Kolmogorow-Smirnov-Test der zu untersuchenden Parameter zum Baseline-Zeitpunkt (Diagnosestellung der Riesenzellerarteriitis)

	Mean +/- SD	Min	Max	K-S-Z	p-value*
Alter (Jahre)	78,5 ± 6,9	60	90	0,56	0,909
FMD-BL (%)	4,51 ± 4,63	0,00	17,89	1,05	0,224
NMD-BL (%)	11,66 ± 5,89	0,40	23,56	1,00	0,273
B-IMT-BL (mm)	0,22 ± 0,13	0,05	0,5	1,10	0,179
Linke C-IMT BL (mm)	1,15 ± 0,49	0,52	3,1	1,09	0,186
Rechte C-IMT BL (mm)	1,06 ± 0,57	0,41	3,17	1,93	0,001
Mean C-IMT BL (mm)	1,11 ± 0,47	0,48	2,54	1,26	0,085
BSG-BL (mm/h)	84,93 ± 28,36	24	132	0,55	0,925
CRP-BL (mg/l)	82,20 ± 59,65	3	250	0,98	0,290

BL = Baseline-Untersuchung, C-IMT = Intima Media Dicke der A. carotis communis, Mean C-IMT = Mittelwert der Intima-Media Dicke der rechten und linken A. carotis communis; BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP = C-reaktives Protein

Die Normalverteilung konnte für die Hauptzielgrößen (FMD, NMD, IMT, BSG und CRP) nachgewiesen werden. Zum Baseline-Zeitpunkt konnte nur für die IMT-Messung der rechten A. carotis communis keine Normalverteilung nachgewiesen werden, der Mittelwert der beiden IMT-Werte der A. carotis communis links und rechts entsprach jedoch wieder den definierten Kriterien einer Normalverteilung.

Tabelle 11: Kolmogorow-Smirnov-Test der zu untersuchenden Parameter zum Zeitpunkt Monat 6

	Mean +/- SD	Min	Max	K-S-Z	p-value*
FMD-M6 (%)	2,92 ± 2,54	0,00	9,3	0,80	0,553
NMD-M6 (%)	12,76 ± 5,68	3,5	28,8	0,50	0,962
Li. C-IMT M6 (mm)	0,94 ± 0,42	0,08	2,2	1,33	0,057
Re. C-IMT M6 (mm)	0,84 ± 0,27	0,46	1,9	1,19	0,119
Mean C-IMT M6 (mm)	0,89 ± 0,32	0,49	2,05	1,21	0,107
BSG-M6 (mm/h)	17,89 ± 14,96	2	64	1,28	0,074
CRP-M6 (mg/l)	8,79 ± 11,24	0,84	49	1,69	0,007

FMD-M6 = Flussmedierte Dilatation (Monat 6), NMD-M6 = Nitroglycerin medierte Dilatation (Monat 6); Li. C-IMT = Intima-Media Dicke der linken A. carotis communis; Re. C-IMT = Intima-Media Dicke der rechten A. carotis communis. *KS-p- Werte über 0,05 entsprechen einer Normalverteilung.

Lediglich CRP zum Monat 6 erfüllte nicht mehr die Kriterien einer Normalverteilung. Auf Grund der überwiegenden Mehrheit normalverteilter Werte wurde die statistische Methode mittels Student's t-Test jedoch auch für Berechnungen mit CRP zum Zeitpunkt Monat 6 beibehalten.

Tabelle 12: Student's t-test der Hauptzielgrößen zwischen Baseline und Monat 6.

Baseline	N +/-SD	Month-6	N +/- SD	p-value*
FMD-BL (%)	4,51 ± 4,63	FMD-M6 (%)	2,92 ± 2,54	0,063
NMD-BL (%)	11,66 ± 5,89	NMD-M6 (%)	12,76 ± 5,68	0,578
Li. C-IMT BL (mm)	1,15 ± 0,49	Li. C-IMT M6 (mm)	0,94 ± 0,42	0,001
Re. C-IMT BL (mm)	1,06 ± 0,57	Re. C-IMT M6 (mm)	0,84 ± 0,27	0,016
MW C-IMT BL (mm)	1,11 ± 0,47	MW C-IMT M6 (mm)	0,89 ± 0,32	<0,001
ESR-BL (mm/h)	84,93 ± 28,36	ESR-M6 (mm/h)	17,89 ± 14,96	<0,001
CRP-BL (mg/l)	82,20 ± 59,65	CRP-M6 (mg/l)	8,79 ± 11,24	<0,001

*Paired student's t-test zwischen Baseline und Visite zum Zeitpunkt Monat 6; Li. C-IMT = Intima-Media Dicke der linken A. carotis communis; Re. C-IMT = Intima-Media Dicke der rechten A. carotis communis. MW C-IMT = Mittelwert zwischen der Intima-Media Dicke der linken und der rechten A. carotis communis.

Die endothelvermittelte Vasodilatation (FMD) betrug zum Baseline-Zeitpunkt $4,51 \pm 4,63\%$. Im Rahmen der Kontrolle zum Untersuchungszeitpunkt Monat 6 konnte mit einer mittleren FMD von $2,92 \pm 2,53\%$ keine Verbesserung im Sinne zunehmender FMD-Werte nachgewiesen werden, sondern eine tendenzielle weitere Reduktion der FMD im Verlauf nach 6 Monaten objektiviert werden (Tabelle 12, Abbildung 8). Dieser Abfall der FMD war jedoch im untersuchten Kollektiv statistisch nicht signifikant (p-value 0,063).

Die endothelunabhängige Vasodilatation (NMD) betrug zum Baseline-Zeitpunkt $11,66 \pm 5,89\%$. Im Verlauf konnte jedoch auch zum Zeitpunkt Monat 6 mit einer NMD von $12,76 \pm 5,68\%$ keine signifikante Änderung gegenüber der Baseline-Untersuchung nachgewiesen werden (p-value 0,578).

Tabelle 13: Subgruppen-Analyse innerhalb des Studienkollektivs zwischen Patienten mit rein craniellen Befall (Mb. Horton) und Patienten mit zusätzlich vorliegender polymyalgiformen Beschwerden (PMR)

	Total N \pmSD	Horton n \pmSD	PMR n \pmSD	p-value*
FMD-BL (%)	4,51 \pm 4,63	4,67 \pm 4,80	3,95 \pm 4,22	0,688
NMD-BL (%)	11,66 \pm 5,89	11,55 \pm 4,96	12,05 \pm 8,75	0,875
Li.C-IMT BL (mm)	1,15 \pm 0,49	1,06 \pm 0,49	1,50 \pm 0,34	0,016
Re. C-IMT BL (mm)	1,06 \pm 0,57	0,92 \pm 0,34	1,55 \pm 0,91	0,075
Mean C-IMT BL (mm)	1,11 \pm 0,47	0,99 \pm 0,39	1,52 \pm 0,50	0,001
FMD-M6 (%)	2,92 \pm 2,54	2,87 \pm 2,47	3,08 \pm 2,94	0,827
NMD-M6 (%)	12,76 \pm 5,68	12,27 \pm 5,08	14,90 \pm 7,95	0,275
Li. C-IMT M6 (mm)	0,94 \pm 0,42	0,83 \pm 0,34	1,27 \pm 0,49	0,004
Re. C-IMT M6 (mm)	0,84 \pm 0,27	0,79 \pm 0,21	1,00 \pm 0,40	0,160
Mean C-IMT M6 (mm)	0,89 \pm 0,32	0,81 \pm 0,25	1,14 \pm 0,41	0,006
BSG-BL (mm/h)	84,93 \pm 28,36	83,65 \pm 24,87	89,33 \pm 39,67	0,692
CRP-BL (mg/l)	82,20 \pm 59,65	81,96 \pm 61,34	83,00 \pm 56,88	0,964
BSG-M6 (mm/h)	17,89 \pm 14,96	19,07 \pm 16,56	14,11 \pm 7,39	0,392
CRP-M6 (mg/l)	8,79 \pm 11,24	9,26 \pm 12,44	7,27 \pm 6,29	0,649

*student's t-test zwischen den Subgruppen Horton und PMR

In der Subgruppen-Analyse der Baseline-Untersuchung konnte betreffend die FMD mit Werten von $4,67 \pm 4,80\%$ der Horton-Subgruppe und FMD-Werten von $3,95 \pm 4,22\%$ der PMR-Patienten kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (p-value 0,688). Betreffend die endothelunabhängige Vasodilatation NMD waren die Werte innerhalb der Horton-Subgruppe $11,55 \pm 4,96\%$ ähnlich zu den NMD-Werten der PMR-Subgruppe $12,5 \pm 8,75\%$ (p-value 0,875).

Zum Zeitpunkt Monat 6 gab es weder betreffend die FMD (Horton $2,87 \pm 2,47\%$, PMR $3,08 \pm 2,94\%$, p-value 0,827), noch betreffend die NMD (Horton $12,27 \pm 5,08\%$, PMR $14,90 \pm 7,95\%$, p-value 0,275) einen signifikanten Unterschied innerhalb der Subgruppen (Abbildung 8).

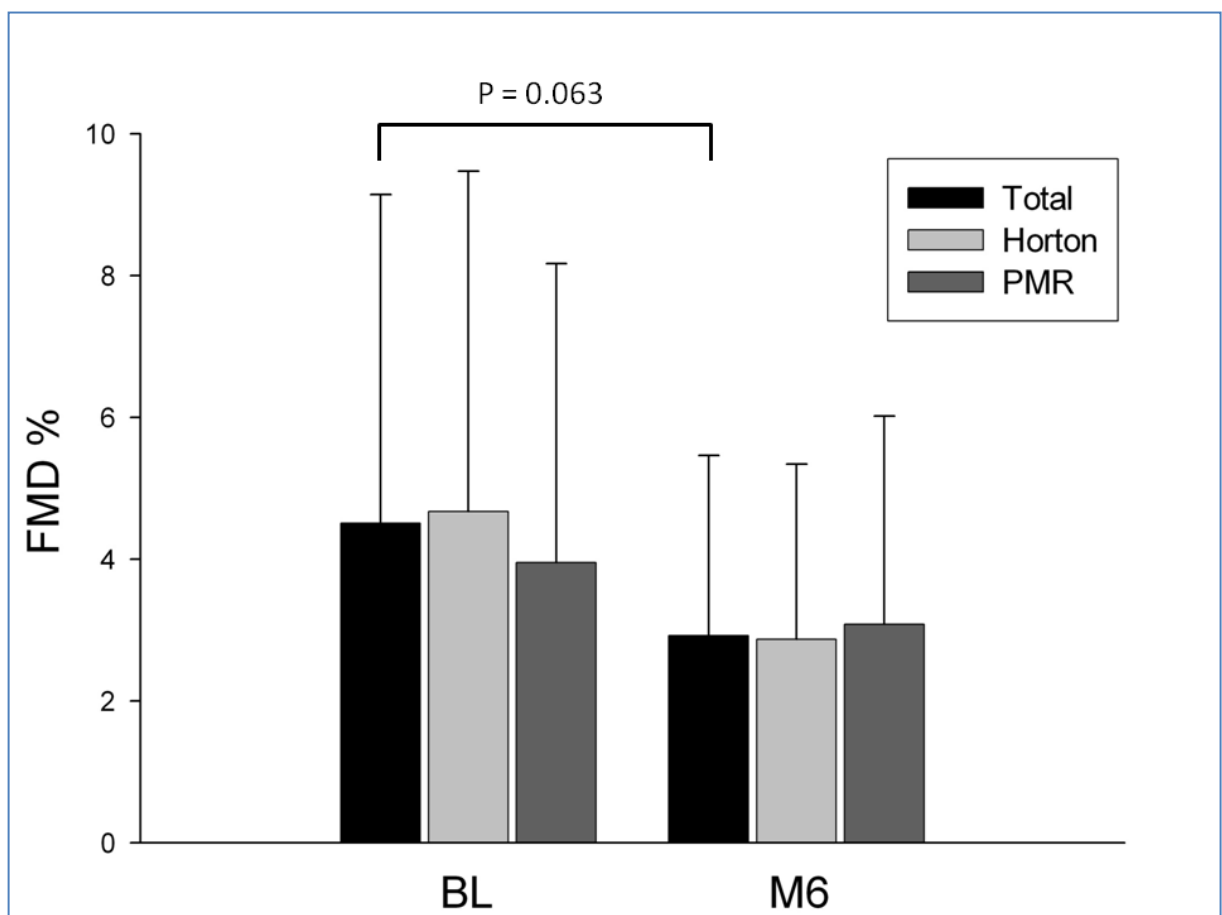


Abbildung 8: Graphische Darstellung der FMD-Werte zum Baseline-Zeitpunkt (BL) und Monat 6 (M6) im Gesamtkollektiv (schwarzer Balken) sowie aufgeteilt innerhalb der Subpopulationen Mb. Horton (hellgrauer Balken) und PMR (dunkelgrauer Balken)

Intima-Media Dicke: Die durchschnittliche Intima-Media Dicke der A.carotis communis, das heißt der Mittelwert der Messungen links und rechts, betrug zum Baselinezeitpunkt $1,11 \pm 0,47$ mm. Nach 6 Monaten Therapie der Riesenzellarteriitis konnte mit einem Mittelwert der A.carotis communis von $0,89 \pm 0,32$ mm zum Zeitpunkt Monat 6 im Gegensatz zur endothelialen Funktionsmessung eine deutliche Reduktion der IMT nachgewiesen werden [p-value < 0,001 (Abbildung 9)]. Diese Reduktion der Intima-Media Dicke konnte auch in den Einzeluntersuchungen der linken und rechten A. carotis communis bestätigt werden (Tabelle 12).

Auffallend war, dass die Intima-Media Dicke der A.carotis communis sich zum Baseline-Zeitpunkt signifikant zwischen den beiden Gruppen Morbus Horton ($0,99 \pm 0,39$ mm) und PMR ($1,52 \pm 0,5$ mm) unterschied [p-value 0,001 (Tabelle 13)]. Im Bereich der rechten A. carotis communis betrug die C-IMT zum Zeitpunkt Monat 6 $0,79 \pm 0,21$ mm in der Horton-Gruppe und $1,00 \pm 0,40$ mm in der PMR-Gruppe, dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Im Gegensatz hierzu erfüllte jedoch der Unterschied der C-IMT- Werte der linken A. carotis communis zum Zeitpunkt Monat 6 mit Werten von $0,83 \pm 0,34$ mm in der Horton Gruppe und $1,27 \pm 0,49$ mm in der PMR-Gruppe deutlich die definierten Kriterien eines signifikanten Unterschiedes (p-value 0,004). Dieser Unterschied bestätigte sich auch in der Messung der Mittelwerte der C-IMT zum Zeitpunkt Monat 6 [Horton $0,81 \pm 0,25$ mm, PMR $1,14 \pm 0,41$ mm, p-value 0,006 (Abbildung 9)].

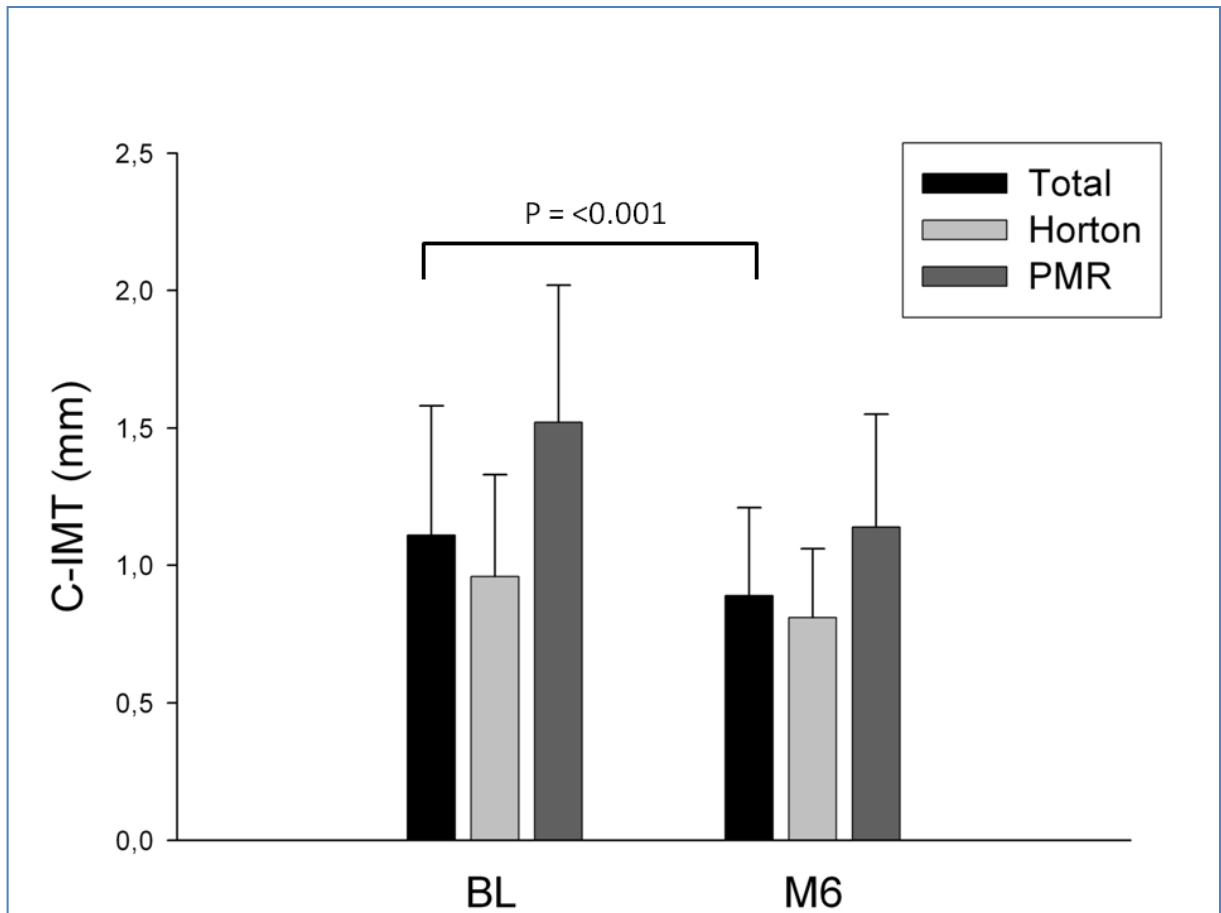


Abbildung 9: Mittelwert der Intima-Media Dicke der A. carotis communis zum Baseline-Zeitpunkt (BL) und Monat 6 (M6) im Gesamtkollektiv (schwarzer Balken) sowie innerhalb der Subgruppen Mb. Horton (hellgrauer Balken) und PMR (dunkelgrauer Balken)

Entzündungsparameter: Die Blutsenkungsgeschwindigkeit als bekanntester Marker der Entzündungsaktivität einer Riesenzellerarteriitis betrug bei Diagnosestellung durchschnittlich $84,93 \pm 28,36$ mm/h (normal <20 mm/h). Das C-reaktive Protein (CRP) war bei Diagnosestellung ähnlich deutlich erhöht mit Werten von $82,2 \pm 59,65$ mg/l (normal <8 mg/l). Bereits im Laufe der ersten Woche Therapie kam es sowohl betreffend BSG, als auch CRP zu einem signifikanten Rückgang dieser Entzündungsparameter (BSG Tag 7 $33,7$ mmHg, CRP Tag 7 $20,5$ mg/l). Im weiteren Verlauf kam es zu einem weiteren Rückgang der Entzündungsparameter, welche sich schließlich nach einem Monat auf annähernd dem Normbereich entsprechende Werte stabilisierten. Im direkten Vergleich dieser Entzündungsparameter der Baseline-Messung und dem Zeitpunkt Monat 6 konnte sowohl für BSG (Baseline $84,93 \pm 28,36$ mm/h, Monat 6 $17,89 \pm 14,96$ mm/h) als auch CRP (Baseline $82,2 \pm 59,65$ mg/l, Monat 6 $8,79 \pm 11,24$ mg/l)

ein hochsignifikanter Rückgang der Entzündungsaktivität nachgewiesen werden [p-value für beide Parameter <0,001 (Abbildung 10)].

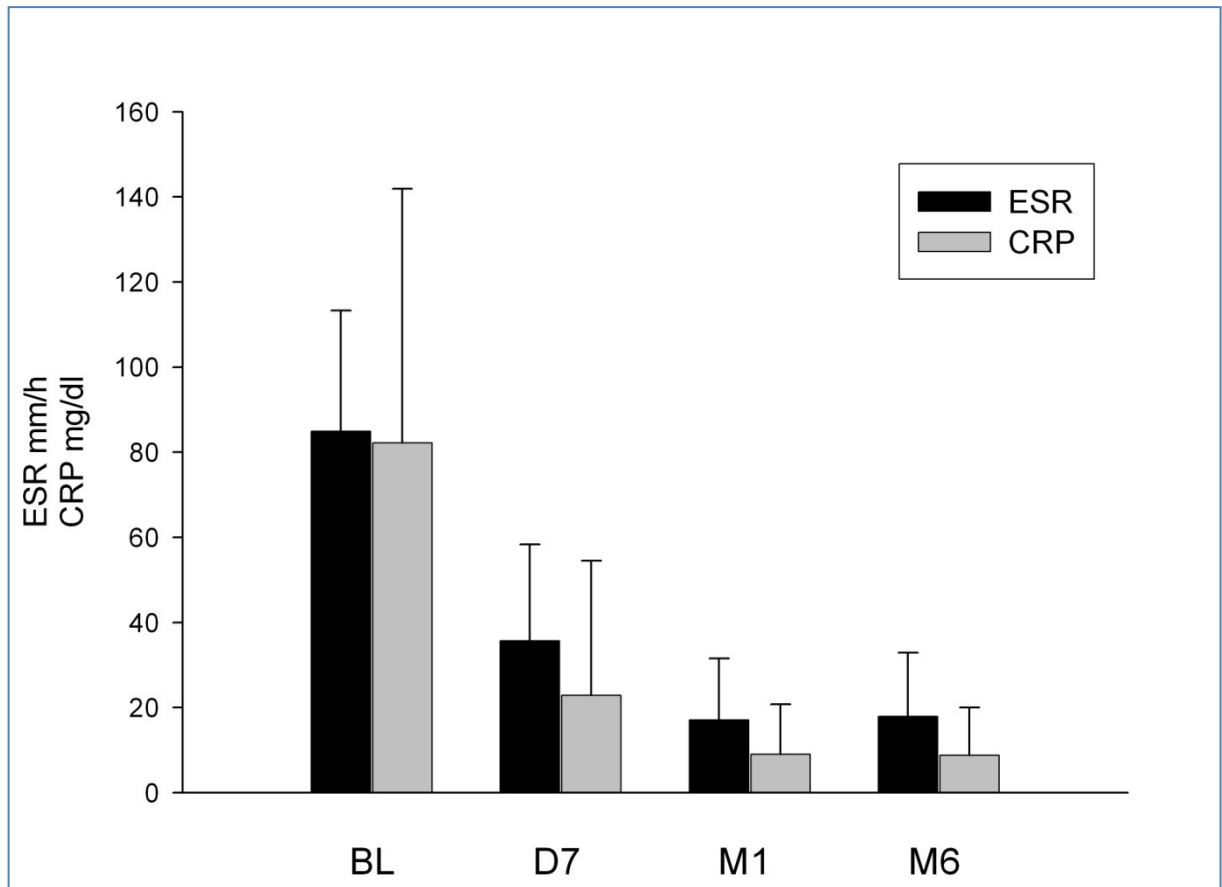


Abbildung 10: Verlauf der Entzündungswerte Blutsenkungsgeschwindigkeit (ESR) und C-reaktives Protein (CRP) unter Therapie mit Cortison.

7. Diskussion

Bei der durchgeführten Studie wurde die Veränderung der endothelialen Funktion unter dem Einfluss einer Steroidtherapie bei Patienten mit einer RZA beschrieben. Hierbei konnte mit FMD-Werten von $4,52 \pm 4,63\%$ bei Diagnosestellung der RZA eine gestörte endotheliale Funktion in diesem Kollektiv nachgewiesen werden. Ähnliche Resultate erzielte auch eine früher durchgeführte Untersuchung bei der 1016 ältere Patienten ohne jegliche Anzeichen einer Vaskulitis eine FMD von $4,4\%$; $0-9,7$ aufwiesen (35). In dieser Studie war vor allem das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie der wesentliche Einflussfaktor auf die endotheliale Funktion. Außerdem konnte man beobachten, dass das Alter die endothelabhängige Vasodilatation sowohl bei Personen ohne art. Hypertonie, als auch bei Personen mit arterieller Hypertonie beeinflusst (36). Das Durchschnittsalter der Patienten unseres Studienkollektiv betrug 78,5 Jahre, wobei 77,5% der Patienten zusätzlich eine arterielle Hypertonie aufwiesen. Somit stellt sich die Überlegung, ob die Riesenzellarteriitis der entscheidende Einflussfaktor einer endothelialen Dysfunktion in diesem Kollektiv überhaupt darstellen kann. Während der gesamten Studie konnte keine Verbesserung der endothelialen Funktion unter dem Einfluss einer Steroidtherapie beobachtet werden. Im Gegenteil, im Laufe der 6-monatigen Therapie konnte sogar eine tendenziell weitere Reduktion der FMD im Vergleich zum Baseline festgestellt werden.

Unsere Studie wurde in Anlehnung an eine von Gonzalez-Juanatey durchgeführte Untersuchung gestaltet. In dieser spanischen Studie, die an 6 Patienten mit RZA durchgeführt wurde, konnte eine signifikante Besserung der endothelialen Funktion unter Steroidtherapie beobachtet werden (37). Zusätzlich zu dem kleinen Kollektiv waren die Autoren auf nichtparametrische statistische Methoden beschränkt, was zusätzlich die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erschwert hat. In dieser Studie konnten keine kardiovaskulären Risikofaktoren beschrieben werden. Ohne weitere Informationen über mögliche kardiovaskuläre Risikofaktoren oder gar deren Therapie erscheint es fraglich, Angaben zur endothelialen Funktion seriös zu beurteilen. Die im Rahmen unserer Studie beobachtete reduzierte FMD wird im Rahmen des hohen Alters, sowie der

kardiovaskulären Risikofaktoren gewertet und erscheint durch diese wesentlich beeinflusst zu sein. Für diese Theorie spricht, dass sich trotz unmittelbarer klinischer Verbesserung und Rückgang der Entzündungsparameter auch über einem Zeitraum von 6 Monaten die FMD nicht verbesserte, sondern sogar noch weiter abnahm.

Wir beobachteten eine deutliche Intima-Media Verbreiterung im Bereich der A. carotis communis bei den Patienten in der PMR Untergruppe, verglichen mit den Horton Patienten ($1,52 \pm 0,5\text{mm}$ gegenüber $0,99 \pm 0,39\text{mm}$). Die entzündliche Beteiligung der Gefäßwand besonders im Aortenbogen und dessen abgehenden Ästen könnte zu dieser Verbreiterung der Gefäßwand beitragen. Verglichen mit gesunden jungen Personen, die einen C-IMT Wert von ca $0,57\text{mm}$ aufweisen erscheinen unsere durchschnittlichen C-IMT Werte von $1,11 \pm 0,47\text{mm}$ sehr hoch (38). Im Rahmen einer weiteren Studie, die an RZA-Patienten durchgeführt wurde, konnten jedoch ähnliche C-IMT Werte von $1,01 \pm 0,16$ beschrieben werden, wie wir sie in unserem Kollektiv beobachten konnten (17). Neben dem Vorhandensein einer Gefäßentzündung hat auch das Alter einen großen Einfluss auf die C-IMT, wie eine frühere Studie mit älteren Patienten belegt (39). Unter unserer Gruppe von älteren Patienten, die eine RZA aufwiesen, stellte es sich als schwierig heraus, einen Unterschied zwischen einem prearteriosklerotischen IMT Anstieg und einer Erhöhung auf Grund einer entzündlich bedingten Verdickung der Intimawand festzustellen. Es ist jedoch auffällig, dass vor allem RZA-Patienten mit Symptomen im Bereich des Schultergürtels im Sinne einer PMR wesentlich höhere C-IMT Werte aufweisen als Patienten mit rein cranieller Beteiligung der RZA. Zusätzlich konnte bei unserer Untersuchung gerade zwischen Patienten mit und ohne PMR-Symptomatik kein Unterschied des kardiovaskulären Risikoprofils erhoben werden. Im Gegensatz zu den FMD Ergebnissen konnten wir unter Steroidtherapie eine signifikante Reduktion der C-IMT feststellen. Dies gilt für beide Patientengruppen, obwohl die Änderung aufgrund der kleinen Anzahl von nur 9 Patienten in der PMR Untergruppe das Kriterium einer statistischen Signifikanz nicht erfüllen konnte. Die Verbesserung der C-IMT Werte geht mit einer Reduktion der Akut-Phase Parameter unter einer laufenden Steroid-Therapie einher, was zu der Annahme führt, dass eine Reduktion der C-IMT Werte einem Rückgang der vaskulären entzündlichen Beteiligung entspricht.

Es stellte sich heraus, dass 87,5% der RZA Patienten mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen, in den meisten Fällen (77,5%) war es eine arterielle Hypertonie. In weiterer Folge zeigte sich, dass die Hälfte der Studiengruppe (n=20) mindestens zwei Risikofaktoren aufwiesen. Wenn man das fortgeschrittene Alter dieser Patienten berücksichtigt, könnten diese Risikofaktoren die beobachtete endotheliale Dysfunktion beeinflussen. Nachdem alle Risikofaktoren während der gesamten Studiendauer gleich blieben, ist ein Abfall der FMD Werte innerhalb der 6 Monate erklärbar und ist wahrscheinlich auf das Fortschreiten der Atherosklerose zurückzuführen. Wenn man die endotheliale Funktion oder andere vaskuläre Parameter, wie IMT in zukünftigen RZA Studien berücksichtigt, wäre es notwendig diese beeinflussenden Faktoren mit einzubeziehen. Ein limitierender Faktor unserer Untersuchung ist die geringe Fallzahl. Es erscheint jedoch in Anbetracht der erhobenen Daten äußerst fraglich, ob in einer größeren Studiengruppe eine Cortisontherapie alleinig zu einer Verbesserung der Endothelfunktion hätte führen können, vorausgesetzt man sieht von einer zusätzlichen Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren ab.

Die grundsätzliche Frage war, ob eine Steroidtherapie die endotheliale Funktion und die C-IMT Werte bei Patienten mit RZA oder PMR verbessern würde. Doch entgegen der grundsätzlichen Annahme, dass es unter dieser Therapie zu einer Verbesserung kommen könnte, stellte sich heraus, dass eine Steroidtherapie keinen Einfluss auf die FMD hat. Dennoch ist festzuhalten, dass wir nach einer 6 monatigen Behandlungszeit immerhin eine deutliche Verbesserung der C-IMT Werte, sowohl bei RZA, als auch bei PMR Patienten beobachten konnten. Im Gegensatz zur rein funktionellen Störung der Endothelfunktion im Sinne einer reduzierten FMD erscheint die verbreiterte Intima-Media Dicke deutlich mit dem Vorhandensein eines entzündlichen Infiltrats zu korrelieren. Es gibt nur wenig Patienten mit einem Alter über 75 Jahren, welche keine kardiovaskulären Risikofaktoren oder andere Einflussfaktoren der Endothelfunktion aufweisen. Aus diesem Grunde erscheint die FMD per se keine geeignete Methode zu sein, um die vaskuläre entzündliche Aktivität in diesem Alterskollektiv zu beurteilen. Im Gegensatz hierzu wäre eine Intima-Media Messung wesentlich einfacher durchführbar, denn diese kann unabhängig von der Tageszeit, Medikation oder Ernährungsstatus des Patienten durchgeführt werden. Noch dazu können betroffene Gefäßregionen direkt dargestellt werden und der Erfolg einer Therapie

mittels eines Rückgangs der Intima-Media Dicke überwacht werden. Die Intima-Media Dicke ist per se ebenso ein bekannter Marker einer präklinischen Atherosklerose und gilt als eigenständiger Risikofaktor. Letztendlich ist es jedoch nicht sicher, ob eine erhöhte IMT bei Patienten mit RZA sich auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil auswirkt und ob ein Abfall der C-IMT unter immunsuppressiver Therapie einen positiven Einfluss auf das bereits erwähnte kardiovaskuläre Risiko hat.

Literaturverzeichnis

1. Villiger M, Seitz M. Klinisches Basiswissen für die Praxis. Stuttgart, New York, Thieme Verlag 2006, 2. Auflage
2. Holl-Ullrich K, Noack F, Feller AC. Vaskulitis: Histopathologie und Differenzialdiagnose. Z.Rheumatologie 2009;68(4):320-328
3. Miehle W, Fehr K, Schattenkirchner M, Tillmann K. Rheumatologie in Praxis und Klinik. Stuttgart, New York: Thieme Verlag 2000, 1 Auflage
4. Böcker W, Denk H, Heitz PU. Pathologie. Stadt, Verlag jahr 4.Auflage
5. Joubert-Huebner 2009 www.kardiotechnik.org
6. Kopp CW, Minar E, Steiner S. Therapeutische Angiogenese bei peripherarterieller Verschlusskrankheit. J.Kardiologie 2004;11(3):79-83
7. Seo P Stone JH. Large vessel Vaskulitis. J. Artheritis & Rheumatism. 2004Dec;15;51(1):128-139
8. Gonzalez-Gay MR, Vazquez-Rodriquez TR, Gomez-Acebo I, Pego-Reigosa R, Lopez-Diaz MJ, Vazquez-Trinanes MC, Miranda-Fillooy JA, Blanco R, Dierssen T, Gonzalez-Juanatey C, Llorca J. Strokes at time of disease diagnosis in a series of 287 Patients with biopsy-proven Giant cell arteritis. J.Medicine 2009Jul;88(4):227-235
9. Kaiser H. Riesenzellarteriitis: Die Geschichte. Z.Rheumatol 2006Dec;65(1):54-62
10. Loddenkemper T. Temporal Arteritis. J. Arch Neurology 2004;61(10):1620-1622
11. Wagner,A(2006) Riesenzellarteriitis(Arteriitis temporalis, Arteriitis cranialis) In: Der Ophthalmologe H.4 sS.302-306
12. Neß,T/Auw-Hädrich,C/Schmidt,D(2006) Riesenzellarteriitis(Arteriitis temporalis, Arteriitis cranialis)Klinik, Histologie und Therapie. In: Der Ophthalmologe H.4 sS.296-301
13. . Nitzsche S, Wagner U, Seidel W, Häntzschel H. Entzündungsmechanismen bei rheumatoider Vaskulitis und Riesenzellarteriitis. Z. Der Internist 1999;40():922-929
14. Wayand CM, Goronzy JJ. Pathogenesis of medium and large vessel vasculitis. Z.Rheumatol 2009Mar;68(2):100-107
15. Schmidt D, Neß T. Augenbefunde und Differenzialdiagnosen bei Riesenzellarteriitis. Z.Rheumatol 2009Mar;68(2):117-23
16. Vaith P, Warnatz K. Internistische und serologische Befunde der Riesenzellarteriitis. Z.Rheumatol 2009Jan;68(2):124-131

17. Unsöld R. Anteriore ischämische Optikusneuropathie: Ätiologie, Pathogenese und Therapie. *Z. Der Ophthalmologe* 2008Sept;105(9):867-882
18. Zeidler H, Zacher J, Hiepe F. Interdisziplinäre klinische Rheumatologie. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag 2001, 1. Auflage
19. Wermelinger F. Polymyalgia rheumatica in der Praxis. *Z. Swiss Med Forum* 2002Sept;36:852-853
20. Hall JK. Giant-cell-arteriitis. *J. Ophthalmology* 2008Nov;19(6):454-460
21. Reinhard M, Schmidt WA, Hetzel A, Bley TA. Imaging techniques for giant cell arteritis. *Ultrasound and MRI. J. Rheumatol* 2009Mar;68(2):108-116
22. Schmidt WA. Polymyalgia rheumatica und Riesenzellarteriitis: Neue Aspekte der Diagnose und Therapie. *Z. Medizinische Klinik* 2008;103(12):865-866
23. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell-arteritis. *J. Lancet* 2008;372():234-245
24. Wipfler-Freißmuth E, Loock J, Moosig F, Dejaco C, Duftner C, Schirmer M. Current therapeutic options for giant cell arteritis. *Z. Rheumatologie* 2009Mar;
25. Cauza E, Dunky A. Methotrxat-Therapie bei rheumatologischen Erkrankungen. *Z. Wiener Medizinische Wochenschrift* 2003Jul;153(13,14):291-294
26. Fiehn C. Methotrexat in der Rheumatologie. *Z. Rheumatologie* 2009Oct;68(9):747-757
27. Spies CM, Burmester GM, Buttgerit F. Methotrexate treatment in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28 (Suppl. 61): S172-S177.
28. Stout M. Flow mediated dilatation: A review of Techniques and Applications *J. Echocardiographie: A Journal of CV Ultrasound and Allied Tech* 2009Aug;26(7):832-841
29. Celermajer DS, Sorenson KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340: 1111-5
30. . Hirata Y, Nagata D, Suzuki E, Nishimatsu H, Suzuki J. Diagnosis and Treatment of Endothelial dysfunction in Cardiovascular Disease. *J. International heart Journal* 2010Jan;51(1):1-6
31. Bode-Böder S. Einfluss von L-Arginin auf die Arterioskleroseentwicklung, was ist therapeutisch gesichert? *Z. Deutsche medizinische Wochenschrift* 2005;130():593-598

32. Moens L, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-Mediated Vasodilatation: A diagnostic Instrument, or an Experimental Tool? *J.Chest* 2005;127():2254-2263
33. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan 16;39(2):257-65]
34. Kröger K, Gröchenig E. Nicht invasive Diagnostik angiologischer Krankheitsbilder. Berlin, ABW-Wissenschaftsverlag 2007
35. Lind L. Systolic and diastolic hypertension impair endothelial vasodilatory function in different types of vessels in the elderly: The prospective Investigation of the vasculature in Uppsala Seniors(PIVUS) study. *J.Hypertens* 2006Jul;24(7):1319-1327
36. Taddei S, Virdis, A, Mattei P, Ghiadoni L, Fasolo CB, Sudano I. Hypertension causes premature aging of endothelial function in humans. *J. Hypertension* 1997Mar;29(3):736-743
37. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Martín J, Gonzalez-Gay MA. Steroid therapy improves endothelial function in patients with biopsy-proven giant cell arteritis. *J Rheumatol.* 2006 Jan;33(1):74-8.
38. Yeboah J, Burke GL, Crouse JR, Herrington DM. Relationship between brachial flow-mediated dilation and carotid intima-thickness in an elderly cohort: the cardiovascular Health Study. *J. Artherosclerosis* 2008Apr;197(2):840-845
39. Hayreh SS, Podhajsky PA, Raman R, Zimmermann B. Giant-cell-arteritis: Validity and reliability of various diagnostic criteria. *J. Ophtalmol* 1997Mar;123(3):285-296

Abkürzungen: (alphabetisch geordnet)

ACE	Angiotensin converting Enzym
ACR	American college of Rheumatology
AION	Anteriore ischämische Optikusneuropathie
ASS	Acetylsalizylsäure
BL	Baseline
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
Ca	Kalzium
CD 4	Cluster of differentiation 4
CRP	C-reaktives Protein
ESR	engl. BSG
FMD	Fluss medierte Dilatation
IL-6	Interleukin 6
IMT	Intima-Media Dicke
KHK	Koronare Herzkrankheit
MRT	Magnetresonanztomographie
NMD	Nitroglycerin medierte Dilatation
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid-Synthasen
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankung
PET	Positonen Emissions Tomographie
PMR	Polymyalgia rheumatica
RZA	Riesenzellarteriitis

TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF- α	Tumornekrosefaktor Alpha
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Abbildung 1: Histologisches Bild einer A. temporalis mit typischen Zeichen einer Arteriitis temporalis. Klassische 3-Schichtung einer Arterie: I: Intima, M: Media, A: Adventitia. In allen Gefäßschichten ist ein entzündliches Infiltrat vorhanden, der Pfeil markiert	9
Abbildung 2: Patientin mit sichtbarer A.temporalis; die weißen Pfeile markieren die gerötete, hervorstehende Arteria temporalis dextra.	12
Abbildung 3: Duplexsonographie der A. temporalis bei 3 Patienten mit Riesenzellarteriitis Typ Mb. Horton.	18
Abbildung 4: Duplexsonographie der A. carotis communis bei einer Patientin (84a) mit Riesenzellarteriitis. Auffällig ist die langstreckig vorhandene pathologische Intima-Media-Verbreiterung (Pfeile) des Gefäßes mit einem maximalen Ausmaß von 1,55mm.	19
Abbildung 5: F18-FDG PET- Untersuchung in der Frontal-(Bild a) und Lateral-Ansicht (Bild b) eines 74-jährigen Patienten mit Riesenzellarteriitis. Die dicken Pfeile markieren die FDG-Mehrspeicherung im Bereich des Aortenbogens. Weiters liegt eine deutliche Mehrspeicherung im Bereich beider Aa. subclaviae vor (dicke gestrichelte Pfeile), geringer ausgeprägte Mehrspeicherung im Bereich der Aorta abdominalis (dünn gestrichelte Pfeile).	20
Abbildung 6: A.brachialis im Längsschnitt	28
Abbildung 7: A. brachialis nach 5- minütiger Ischämie	29
Abbildung 8: Graphische Darstellung der FMD-Werte zum Baseline-Zeitpunkt (BL) und Monat 6 (M6) im Gesamtkollektiv (schwarzer Balken) sowie aufgeteilt innerhalb der Subpopulationen Mb. Horton (hellgrauer Balken) und PMR (dunkelgrauer Balken)	39
Abbildung 9: Mittelwert der Intima-Media Dicke der A. carotis communis zum Baseline-Zeitpunkt (BL) und Monat 6 (M6) im Gesamtkollektiv (schwarzer Balken) sowie innerhalb der Subgruppen Mb. Horton (hellgrauer Balken) und PMR (dunkelgrauer Balken)	41
Abbildung 10: Verlauf der Entzündungswerte Blutsenkungsgeschwindigkeit (ESR) und C-reaktives Protein (CRP) unter Therapie mit Cortison.	42

<i>Tabelle 1: Einteilung nach der Arteriengröße</i>	2
<i>Tabelle 2: Klassifikation nach Chapel Hill</i>	3
<i>Tabelle 3: Aufgaben der Endothelzellen</i>	4
<i>Tabelle 4: Aufgaben des VEGF-A</i>	5
<i>Tabelle 5: Daten zur Inzidenz</i>	7
<i>Tabelle 6: Augenbefall bei RZA</i>	12
<i>Tabelle 7: Kriterien für die Klassifizierung einer PMR</i>	14
<i>Tabelle 8: Wirkungen von Stickstoffmonoxid</i>	25
<i>Tabelle 9: Kardiovaskuläres Risikoprofil und Begleitmedikation bei Diagnosestellung der Riesenzellarteriitis:</i>	35
<i>Tabelle 10: Kolmogorow-Smirnov-Test der zu untersuchenden Parameter zum Baseline-Zeitpunkt (Diagnosestellung der Riesenzellarteriitis)</i>	36
<i>Tabelle 11: Kolmogorow-Smirnov-Test der zu untersuchenden Parameter zum Zeitpunkt Monat 6</i>	37
<i>Tabelle 12: Student's t-test der Hauptzielgrößen zwischen Baseline und Monat 6.</i>	37
<i>Tabelle 13: Subgruppen-Analyse innerhalb des Studienkollektivs zwischen Patienten mit rein craniellen Befall (Mb. Horton) und Patienten mit zusätzlich vorliegender polymyalgiformen Beschwerden (PMR)</i>	38