

Duplex-Sonographie in der Diagnostik der Arteriitis temporalis und anderer Vaskulitiden

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach
Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der
Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt Universität Berlin

von
Dr. med. Wolfgang Andreas Schmidt
geboren am 27. 4. 1957
in Berlin

Präsident: Professor Dr. rer. nat. Jürgen Mlynek
Dekan: Professor Dr. Joachim W. Dudenhausen

Eingereicht am 22. November 2001
Öffentlich-wissenschaftlicher Vortrag am 23. April 2002

Gutachter:

1. Professor Dr. med. Wolfgang Gross
2. Professor Dr. med. Bernhard Manger

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	3
1.1. Krankheitsbild und bisherige Diagnostik der Arteriitis temporalis	3
1.2. Sonderformen der Arteriitis temporalis und Vaskulitis-Overlap-Syndrome	7
2. Eigene Arbeiten	9
2.1. Duplex-Sonographie der Temporalarterien bei Arteriitis temporalis	9
2.2. Duplex-Sonographie bei Vaskulitis-Overlap-Syndromen	18
2.3. Duplex-Sonographie bei Polymyalgia rheumatica	21
2.4. Duplex-Sonographie in der Frühdiagnostik der Takayasu-Arteriitis	23
3. Relevante Originalarbeiten	25
3.1. Duplex-Sonographie der Temporalarterien bei Arteriitis temporalis	
3.2. Duplex-Sonographie bei Vaskulitis-Overlap-Syndromen	
3.3. Duplex-Sonographie bei Polymyalgia rheumatica	
3.4. Duplex-Sonographie in der Frühdiagnostik der Takayasu-Arteriitis	
4. Diskussion	26
4.1. Duplex-Sonographie der Temporalarterien bei Arteriitis temporalis	26
4.2. Duplex-Sonographie bei Vaskulitis-Overlap-Syndromen	29
4.3. Duplex-Sonographie bei Polymyalgia rheumatica	31
4.4. Duplex-Sonographie in der Frühdiagnostik der Takayasu-Arteriitis	33
5. Zusammenfassung	36
6. Terminologie	40
7. Abkürzungsverzeichnis	41
8. Literaturverzeichnis	42
9. Danksagungen	52
10. Erklärung	54

1. Einleitung

1.1. Krankheitsbild und bisherige Diagnostik der Arteriitis temporalis

Die primären Vaskulitiden werden gemäß der Chapel-Hill Klassifikation (62) nach der Größe vorwiegend befallenen Gefäße eingeteilt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Einteilung der primären Vaskulitiden entsprechend der Chapel-Hill Klassifikation

Vaskulitis großer Gefäße	Takayasu-Arteriitis Arteriitis temporalis
Vaskulitis mittelgroßer Gefäße	klassische Panarteriitis nodosa Kawasaki-Syndrom
Vaskulitis kleiner Gefäße	Wegener`sche Granulomatose Churg-Strauss Syndrom mikroskopische Polyangiitis Purpura Schönlein-Henoch essentielle kryoglobulinämische Vaskulitis kutane leukozytoklastische Vaskulitis

Der Begriff "Arteriitis temporalis" geht darauf ein, dass augenscheinlich die Temporalarterien am häufigsten betroffen sind. Allerdings können auch viele andere Arterien involviert sein, wie später noch beschrieben wird. Deshalb wird synonym der Begriff "Riesenzellarteriitis" verwendet. Allerdings kann die Diagnose histologisch auch ohne Nachweis von Riesenzellen gestellt werden (56), und Riesenzellen können ebenso bei anderen Vaskulitiden wie der Takayasu Arteriitis vorkommen. Die Verwendung der Bezeichnung "Morbus Horton" zu Ehren von Bayhart T. Horton, der Klinik und Histologie der Erkrankung ausführlich, aber nicht als erster, beschrieb (51), ist in der deutsch- und englischsprachigen Literatur nicht mehr üblich.

Ätiologie und Pathogenese der Arteriitis temporalis sind weitgehend unbekannt. HLA DR-4 kommt gehäuft vor. Das entzündliche Infiltrat besteht neben den Riesenzellen vorwiegend aus Lymphozyten und Makrophagen, wobei es zu einer gesteigerten Zytokinproduktion kommt. Unter anderem konnte Chlamydia pneumoniae in den Biopsaten unserer Patienten mit Arteriitis temporalis im Gegensatz zu den Kontrollen nachgewiesen werden (124).

Die Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology (ACR) empfehlen 3 positive von 5 möglichen Parametern für die Klassifikation einer Arteriitis temporalis: 1. Alter \geq 50 Jahre, 2. neu aufgetretener, lokalisierter Kopfschmerz, 3. Berührungsschmerz oder verminderter Puls der Temporalarterien, 4. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) \geq 50 mm/h und 5. pathologische histologische Untersuchung der Temporalarterien mit Nachweis einer Vaskulitis aus vorwiegend mononukleären Zellinfiltraten oder granulomatöser Entzündung mit oder ohne Riesenzellen (56).

Die Erkrankung tritt fast ausschließlich erst ab dem 50. Lebensjahr auf. Bei unseren 80 Patienten mit akuter Erkrankung, die wir zwischen dem 1. 1. 1994 und dem 15. 4. 2001 gesehen haben, waren alle mindestens 50 Jahre alt (50-88 Jahre, Mittelwert: 73 Jahre). Diese Werte sind vergleichbar mit bekannten, großen Studien: Hunder, et al.: 69 Jahre (56), Duhaut, et al.: 75 Jahre (31). Frauen sind häufiger als Männer betroffen. Das Verhältnis bei unseren Patienten beträgt 2,5:1. Andere Studien fanden eine Ratio von 3:1 (56), 2,8:1 (31) oder 2,1:1 (12). Bei Weißen kommt die Erkrankung häufiger vor als bei Angehörigen anderer Rassen.

Typisch ist ein Kopfschmerz, der von einem auf den nächsten Tag oder zumindest im Verlauf weniger Tage auftritt und vor allem temporal lokalisiert ist. Die Region ist häufig berührungsempfindlich. Die Temporalarterien sind derb, die Pulsation ist vermindert. Der Allgemeinzustand ist reduziert. Die Patienten berichten von Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme. Das Kauen kann schmerzhaft sein (Claudicatio-Symptomatik). Ein Kauschmerz fand sich bei 49 % der eigenen Patienten, in der ACR-Kohorte bei 39 % (56), in einer anderen Studie bei 41 % (31). Fieber kann vorkommen.

Eine Polymyalgia rheumatica - Symptomatik mit Schultergürtel- und/oder Beckengürtelschmerz tritt ebenfalls in etwa der Hälfte der Patienten auf (siehe Tabelle 2). Es gibt verschiedene Klassifikationskriterien der Polymyalgia rheumatica. Zu den bedeutendsten gehört diejenige von Bird, nach der unsere Patienten beschrieben werden (15). Dabei müssen mindestens 3 von 7 möglichen Kriterien positiv sein: 1. bilateraler Schulterschmerz, 2. Eskalation $<$ 2 Wochen, 3. BSG $>$ 40 mm/h, 4. Morgensteifigkeit $>$ 1 Stunde, 5. Alter $>$ 65 Jahre, 6. Depression oder Gewichtsverlust, 7. bilateraler Oberarmdruckschmerz.

Tabelle 2: Häufigkeit der Polymyalgia rheumatica bei Patienten mit Arteriitis temporalis

Autor	Jahr	Land	N	Prozent
Salvarani (95)	1999	USA	53/128	41 %
Paulley (90)	1960	Großbritannien	32/76	42 %
Gonzalez-Gay (43)	1998	Spanien	45/108	42 %
Schmidt (eigene)	2001	Deutschland	34/80	43 %
Duhaut (31)	1999	Frankreich	139/292	48 %
Hunder (56)	1990	USA	111/210	53 %

Gefürchtet sind die Komplikationen. Tabelle 3 schildert die Komplikationen bei unseren 80 Patienten.

Tabelle 3: Komplikationen in der Akutphase bei 80 konsekutiven Patienten mit Riesenzelleriitis

Komplikation	N	Prozent
Augenbeteiligung	32	40 %
Arm-Claudicatio	3	4 %
Apoplektischer Insult	2	3 %
Myokardinfarkt	2	3 %
thorakales Aortenaneurysma	2	3 %

Am häufigsten sind die Augen betroffen, meistens in Form einer akuten ischaemischen Optikusneuropathie (siehe Tabelle 4). In der rheumatologischen Literatur wird die Augenbeteiligung seltener beschrieben als bei unseren Patienten (ACR-Kohorte: 28 % (56), in der ophthalmologischen Literatur etwas höher (Hayreh: 50 % (49)). Es gibt folgende Gründe für den relativ hohen Anteil von ophthalmologischen Komplikationen bei unseren Patienten: 1. Etwa 40 % unserer Zuweisungen von Patienten mit Arteriitis temporalis kommen von Augenärzten, 2. alle Patienten mit akuter Arteriitis temporalis wurden augenärztlich untersucht, so dass auch kleinere Veränderungen einbezogen werden konnten.

Tabelle 4: Form der Augenbeteiligung bei 32 konsekutiven Patienten mit akuter Riesenzellarteriitis

augenärztliche Diagnose	N	Prozent
anteriore ischaemische Optikusneuropathie	18	56 %
Amaurosis fugax	7*	22 %
Cotton-wool Exsudate ohne sonstigen Befund am Auge	3	9 %
Abduzens-Parese	3*	9 %
Zentralarterienverschluss	1	3 %
Astverschluss	1	3 %

* ein Patient hatte sowohl eine Amaurosis fugax als auch eine Abduzensparese

Die BSG ist in der Regel deutlich erhöht. Patienten mit normaler oder nur leicht erhöhter BSG sind jedoch immer wieder in der Literatur beschrieben worden (80, 85). Die BSG betrug bei unseren Patienten durchschnittlich 78 mm/h (8-130 mm/h). Eine Patientin mit histologischer Sicherung der Diagnose hatte eine normale BSG, 3 Patienten hatten eine BSG von 38 mm/h, 5 Patienten eine BSG von 40 bis 49 mm/h.

Die Diagnose kann bei manchen Patienten aufgrund des typischen klinischen Bildes gestellt werden. Da es jedoch bisher außer der histologischen Untersuchung der Temporalarterien keine weiteren beweisenden diagnostischen Maßnahmen gab, wurde die Biopsie von den international führenden Meinungsbildnern für die Diagnosestellung gefordert. Allerdings wird diskutiert, ob die in dieser Habilitationsschrift vorgestellte Methode zumindest für manche Patienten die Biopsie ablösen kann (57, 59).

Die histologische Untersuchung biopierter Temporalarterien ist nicht in allen Fällen einer Arteriitis temporalis positiv. Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse von größeren Studien. Dabei schwankt die Sensitivität für die klinische Diagnose zwischen 56 % und 91 % (eigene Ergebnisse: 83 %). Die Biopsie erlaubt nur die Beurteilung eines kleinen Abschnittes der Temporalarterien. Die Vaskulitis ist jedoch in verschiedenen Regionen der Temporalarterien unterschiedlich stark ausgeprägt, so dass entzündliche Areale von der Biopsie verpasst werden können. Außerdem ist es möglich, dass die Riesenzellarteriitis die Temporalarterien ganz ausspart, wie es bei der unten erwähnten peripheren Riesenzellarteriitis der Fall sein kann. Bei 42 % von 74 Patienten mit dieser Sonderform der Arteriitis temporalis war die Histologie der Temporalarterien negativ (18). Manche Patienten lehnen die Biopsie ab. Selten kann es zu Komplikationen kommen wie der Verletzung des Nervus facialis (13, 109),

Hautnekrosen (111) oder apoplektischem Insult (44, 126), indem ein Kollateralkreislauf vom Stromgebiet der Arteria carotis externa zur Arteria carotis interna durchtrennt wird. Die letztgenannte Komplikation kann (und muss!) durch eine Untersuchung der Flussrichtung der Aa. supratrochleares mittels cw-Doppler Sonographie vor der Biopsie ausgeschlossen werden.

Tabelle 5: Sensitivität der Temporalarterien-Histologie im Vergleich zur klinischen Diagnosestellung einer Riesenzellerarteritis

Autor	Jahr	Land	N	Prozent
Allsop (5)	1981	Großbritannien	31/55	56 %
Duhaut (31)	1999	Frankreich	207/292	71 %
Hamrin (47)	1972	Schweden	30/40	75 %
Chmelewski (23)	1992	USA	54/68	79 %
Schmidt (eigene)	2001	Deutschland	53/64	83 %
Hall (45)	1983	USA	46/54	85 %
Bengtsson (12)	1982	Schweden	53/59	90 %
Fauchald (35)	1972	Norwegen	36/40	90 %
Salvarani (95)	1999	USA	116/128	91 %

1.2. Sonderformen der Arteriitis temporalis und Overlap-Syndrome bei Vaskulitis

Im Verlauf der Riesenzellerarteriitis treten trotz Therapie 17,3 mal häufiger Aneurysmen der thorakalen Aorta und 2,4 mal häufiger abdominelle Aortenaneurysmen auf (34). Eine Sonderform der Arteriitis temporalis ist die periphere Riesenzellerarteritis ("large-vessel giant cell arteritis"). Dabei sind vorwiegend die distale Arteria subclavia, die Arteria axillaris und die proximale Arteria brachialis involviert, was zu einer Claudicatio-Symptomatik der Arme und Raynaud-Phänomen führt. In einer Beschreibung von 74 Patienten mit dieser Erkrankung, die innerhalb von 36 Jahren an der Mayo-Clinic gesehen wurden, zeigte sich, dass besonders viele Frauen betroffen waren (88%). Die Patienten hatten häufiger eine Arm-Claudicatio (51 %), Kopfschmerzen waren seltener (14 %) als bei Patienten mit klassischer Arteriitis temporalis. 42 % der Patienten hatten eine negative Histologie der Temporalarterien (18). Entsprechend einer Metaanalyse von 8 Studien mit 837 Patienten tritt diese Sonderform

bei 6 % (3-15 %) der Patienten mit Riesenzellarteriitis auf (86). 3 von unseren 80 Patienten (4 %) hatten klinisch diese Sonderform. Sie lässt sich von der Takayasu-Arteriitis dadurch unterscheiden, dass die Patienten deutlich älter sind und häufiger Kopfschmerzen sowie eine positive Histologie der Temporalarterien haben (83). Außerdem unterscheidet sich das sonographische Bild der entzündlichen Wandschwellung zwischen beiden Entitäten, wie später noch ausführlich berichtet wird.

Die Takayasu Arteriitis ist eine Vaskulitis, die in den meisten Fällen die Aorta und ihre primären Äste befällt. Betroffen sind meistens Frauen. Der Krankheitsbeginn liegt in der Regel vor dem 40. Lebensjahr. Die Klassifikationskriterien des ACR beschreiben außer dem Alter bei Krankheitsbeginn Befunde, die auf arterielle Stenosen zurückzuführen sind: 1. Alter \leq 40 Jahre, 2. Claudicatio der Extremitäten, 3. verminderter Puls der Arteria brachialis, 4. Blutdruckdifferenz von \geq 10 mmHg an den Armen, 5. Strömungsgeräusche über der Arteria subclavia oder über der abdominellen Aorta und 6. ein angiographischer Befund, der Stenosen oder Verschlüsse großer Arterien zeigt, ohne dass sich Hinweise auf eine Arteriosklerose ergeben. Die Erkrankung wird als solche klassifiziert, wenn mindestens 3 positive Kriterien vorliegen (7).

Auch andere Vaskulitiden, wie die Wegener'sche Granulomatose, können in seltenen Fällen mit einer Vaskulitis großer Gefäße einhergehen.

In dieser Habilitationsschrift wird eine neue Methode vorgestellt, die Farb-Duplex-Sonographie, mit deren Hilfe die Arteriitis temporalis nicht-invasiv diagnostiziert werden kann. Es wird zusätzlich auf die Bedeutung der Sonographie bei Vaskulitis-Overlap Syndromen und bei der Frühdiagnostik der Takayasu-Arteriitis eingegangen.

2. Eigene Arbeiten

2.1. Duplex-Sonographie der Temporalarterien bei Arteriitis temporalis

Mit handelsüblichen, allerdings hochwertigen, Farbdoppler-Ultraschallgeräten lassen sich die Temporalarterien gut untersuchen. Die Gefäße sind zwar sehr klein, aber oberflächlich gelegen und damit sehr gut zugänglich. Die Untersuchung dauert etwa 15 bis 20 Minuten.

Wir haben 1993 mit der Untersuchung der Temporalarterien durch die Farbdoppler-Duplex-Sonographie begonnen und als erste diese Methode 1995 im *Lancet* beschrieben (97). Zwei Jahre später veröffentlichten wir die Ergebnisse einer kontrollierten Studie an unseren ersten 30 konsekutiven Patienten mit akuter Arteriitis temporalis im *New England Journal of Medicine* (98).

Drei für die Diagnosestellung relevante pathologische Befunde können mit der Farb-Duplex- Sonographie an den Temporalarterien dargestellt werden:

1. entzündliches Wandoedem („Halo-Phänomen“)
2. Stenosen
3. akute entzündliche Verschlüsse.

Ad 1: Charakteristisches Merkmal einer akuten Arteriitis temporalis ist ein echoarmer (dunkler), in der Regel zirkulärer Saum um das perfundierte Lumen der Arterien (Halo-Phänomen; 66, 97, 98, 102, 103). Das Halo-Phänomen ist auf Seite 1339 des Artikels im *New England Journal of Medicine* abgebildet (siehe Abschnitt 3.1.2.). Dieses Phänomen lässt sich durch ein Oedem der Arterienwand erklären (9) und verschwindet unter Therapie mit Kortikosteroiden.

Ad 2: Zusätzlich kommt es bei aktiver Arteriitis temporalis häufig zu Stenosen. Durch die höhere Strömungsgeschwindigkeit in der Stenose wird die Farbe im Farb-Doppler Sonographiebild heller, wie in der Abbildung auf Seite 1339 (siehe Abschnitt 3.1.2.) in der Nähe des Pfeils zu erkennen ist. Außerdem kann durch Turbulenzen oder Übersteuerung (Aliasing-Phänomen) ein buntes Farbmuster entstehen. Im bewegten Bild stellt sich zusätzlich ein verstärktes diastolisches Strömungssignal dar. In der dann durchgeführten pw-Doppler Sonographie (Duplex-Sonographie) hört man ein höherfrequentes, zischendes Geräusch und sieht Strömungskurven, die sowohl eine erhöhte systolische als auch eine erhöhte diastolische Geschwindigkeit anzeigen (siehe Seite 1341 in Abschnitt 3.1.2.). Da zuvor keine Definition für die Beschreibung von Stenosen sehr kleiner Gefäße mit der Duplex-Sonographie existierte, haben wir definiert, dass die maximale Geschwindigkeit in dem Areal der vermuteten Stenose mehr als doppelt so groß ist wie im Gefäßverlauf davor. Diese Definition

hat sich für die praktische Diagnostik an den Temporalarterien bewährt. Stenosen verschwinden mit der Behandlung der Arteriitis ebenso wie das Halo-Phänomen.

Ad 3: Gefäßverschlüsse können wie die entzündliche Wandschwellung nur mit Hilfe der Farbdoppler-Sonographie und nicht mit der konventionellen cw-Doppler Sonographie nachgewiesen werden. Dabei findet man im nicht farbigen B-Bild die Struktur einer Temporalarterie mit dunklem Zentrum und heller, umgebender Fascia temporalis. Im dunklen Zentrum kann jedoch kein Farbsignal dargestellt werden. Es existiert somit nur noch entzündliches Substrat ohne vorhandenes Lumen. Unter Therapie können sich Gefäße wieder öffnen, oder es kommt zur kompletten Obliteration mit fehlender Darstellbarkeit der entsprechenden Arterie.

2.1.1. Beschreibung der Sono-Morphologie bei Arteriitis temporalis (97)

In der ersten Veröffentlichung beschrieben wir den entzündlichen Saum um das perfundierte Lumen der Temporalarterien (Halo-Phänomen), dessen hohe Spezifität für die Diagnosestellung bei akuter Arteriitis temporalis und das Verschwinden des Halo-Phänomens unter Therapie mit Kortikosteroiden. Die in der Arbeit erwähnte verminderte Pulsation der Temporalarterien verfolgten wir nicht weiter. Sie erscheint relativ subjektiv und wurde deshalb von uns nicht in die Auswertung mit einbezogen. Über die Ursache des Halo-Phänomens waren wir uns damals noch unsicher. Im folgenden Literaturstudium und in den Diskussionen mit den wichtigsten Experten auf nationalen und internationalen Kongressen (unter anderem Annual National Meetings of the American College of Rheumatology, First International Conference on Polymyalgia rheumatica and Giant cell arteritis) kristallisierte sich immer mehr die Theorie heraus, dass es sich bei diesem Phänomen um ein Wandoedem handelt (9). Diese Theorie wird inzwischen allgemein akzeptiert.

2.1.2. Prospektive, kontrollierte Studie an konsekutiven Patienten (98)

Patienten und Methoden: 112 Patienten wurden untersucht. Nach Abschluss der Diagnostik konnten sie in 4 Gruppen eingeteilt werden: 1. 30 konsekutive Patienten mit aktiver Arteriitis temporalis (21 durch Biopsie bestätigt, klinische Diagnose von jeweils 2 Rheumatologen bestätigt), 2. 30 alters- und geschlechtsgleiche Patienten mit Rheumatoider Arthritis als Kontrollen, 3. 37 konsekutive Patienten mit Polymyalgia rheumatica und 4. 15 konsekutive Patienten mit negativer Histologie und anderer Diagnose als einer Arteriitis temporalis. Patienten mit inaktiver Arteriitis temporalis oder mit bereits durchgeführter Biopsie der Temporalarterien wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Die sonographische Untersuchung wurde mit einem handelsüblichen Farbdoppler-Sonographiegerät durchgeführt: ATL Ultramark 9 HDI mit dem Schallkopf L10-5 (10-5 MHz, Länge des Schallkopfes: 38 mm; Baujahr: 1993). Dabei wurde die Farbdoppler- und die pw-Doppler-Sonographie (Duplex-Sonographie) wie auch bei anderen Gefäßen üblich, angewandt. Sie erfolgte beidseits, beginnend an der Arteria temporalis superficialis communis. Anschließend wurde der Ramus frontalis und parietalis jeweils soweit wie möglich nach distal verfolgt. Die Untersuchung wurde in 2 Ebenen, longitudinal und transversal, durchgeführt.

Zunächst wurde auf die Morphologie des Gefäßes geachtet und nach einem echoarmen Saum um das perfundierte Lumen (Halo-Phänomen) gesucht. Zusätzlich wurde auf typische Muster in der Farbdoppler-Sonographie geachtet, die Stenosen oder Verschlüsse, wie oben unter 2.1. beschrieben, anzeigen. In der Farbdoppler-Sonographie vermutete Stenosen wurden mittels pw-Doppler Sonographie, wie unter 2.1 beschrieben, bestätigt.

Schließlich wurden der Durchmesser von Lumen und Gefäßwand und die Strömungsgeschwindigkeit an 8 definierten Punkten gemessen: Arteria temporalis superficialis communis, 8 mm unter der Hautoberfläche, Ramus parietalis, 15 mm distal der Bifurkation, Ramus frontalis, 10 mm und 25 mm distal der Bifurkation, jeweils auf der linken und rechten Seite. Fand sich ein Halo-Phänomen, so wurde der Durchmesser des echoarmen Saumes gemessen. Bei der sonographisch sichtbaren Wandstruktur handelt es sich um die Intima, die Media, die Adventitia und zusätzlich um die Fascia temporalis, die die Temporalarterien von beiden Seiten umfasst. Diese Wandstruktur ist nicht in der proximalen Arteria temporalis superficialis communis darstellbar, da sich diese nicht mehr im Bereich der Fascia temporalis befindet.

Die Ergebnisse zweier unabhängiger Untersucher wurden verglichen. Beide Untersucher (Wolfgang Schmidt, Arzt für Innere Medizin/Rheumatologie und Lutz Völker, Arzt für Radiologie) haben jahrelange Erfahrung in der Ultraschalldiagnostik einschließlich der Duplexsonographie. Bei Unstimmigkeiten wurde gemeinsam untersucht und ein Konsensus erreicht.

Die Biopsien der Temporalarterien wurden bilateral durchgeführt und von einem in der Diagnostik der Arteriitis temporalis sehr erfahrenen Arzt für Pathologie (Klaus Vorpahl) untersucht.

Alle Patienten mit Riesenzellarteriitis wurden zusätzlich in der Akutphase ihrer Erkrankung durch eine mit der Arteriitis temporalis jahrelang vertraute, erfahrene Augenärztin (Helga Kraft), untersucht.

Bei Patienten mit nachgewiesenem Halo-Phänomen wurde die Sonographie in drei- bis viertägigen Abständen wiederholt, bis die entzündliche Wandschwellung nicht mehr erkennbar war.

Ergebnisse: Das Lumen der Arteria temporalis superficialis communis hat normalerweise einen durchschnittlichen Durchmesser von 1,5 bis 1,9 mm, das des Ramus frontalis und parietalis von jeweils nur 0,7 bis 0,8 mm. Die Dicke der Arterienwand einschließlich der Fascia temporalis beträgt ebenfalls ca. 0,7 mm. Die Messwerte sind vergleichbar mit denen anatomischer Untersuchungen (117). Die maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit beträgt durchschnittlich 50 bis 60 cm/s, womit eine gute Darstellbarkeit durch die Farbdoppler-Sonographie ermöglicht wird.

Es zeigte sich allerdings, dass Gefäßlumen und Geschwindigkeit außerhalb von Stenosen für die Diagnosestellung der Arteriitis temporalis irrelevant sind. Allerdings hatten Patienten mit akuter Arteriitis temporalis eine signifikant größere Wanddicke, wenn ein Halo-Phänomen vorlag.

Entscheidend für die Diagnosestellung einer Arteriitis temporalis sind die drei bereits oben erwähnten Charakteristika „echoarmer Saum (Halo-Phänomen), Stenose und Verschluss“. Tabelle 6 gibt die Sensitivität und Spezifität der Sonographie gegenüber der klinischen und der histologischen Diagnosestellung an.

Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität der Farbdoppler-Sonographie der Temporalarterien bezüglich der klinischen Diagnosestellung einer akuten Arteriitis temporalis und gegenüber der histologischen Bestätigung

	klinische Diagnose einer akuten Arteriitis temporalis		histologische Bestätigung einer akuten Arteriitis temporalis	
	Sensitivität	Spezifität	Sensitivität	Spezifität
	N	N	N	N
Halo	22/30 (73 %)	82/82 (100 %)	16/21 (76 %)	24/26 (92 %)
Stenose oder Verschluss	24/30 (80 %)	76/82 (93 %)	18/21 (86 %)	23/26 (88 %)
Halo, Stenose oder Verschluss	28/30 (93 %)	76/82 (93 %)	20/21 (95 %)	22/26 (85 %)

Der Befall der Temporalarterien war bei vielen Patienten eindrucksvoll segmental. Teilt man die Temporalarterien in 8 Segmente ein (Arteria temporalis superficialis communis, Ramus parietalis, proximaler Ramus frontalis, distaler Ramus frontalis; jeweils rechts und links), so waren alle Segmente nur bei fünf Patienten im Sinne einer entzündlichen Wandschwellung (Halo-Phänomen) betroffen. 7 Segmente waren bei einem Patienten betroffen, 6 Segmente bei vier, 5 Segmente bei einem, 4 Segmente bei drei, 3 Segmente bei einem, 2 Segmente bei drei, und 1 Segment bei vier Patienten. Bei 17 von 22 Patienten trat ein Halo-Phänomen bilateral auf. Die obengenannten Segmente waren jeweils etwa gleich häufig betroffen.

Bei zwei Patienten mit klinisch eindeutiger Arteriitis temporalis fanden wir ein charakteristisches Halo-Phänomen am proximalen Ramus frontalis trotz negativem histologischem Befund. In beiden Fällen musste die Biopsie an einer anderen Stelle durchgeführt werden, da die Gefahr einer Verletzung des Nervus facialis im proximalen Bereich des Ramus frontalis zu hoch ist.

Im Verlauf unter Therapie mit Kortikosteroiden verschwand das Halo-Phänomen innerhalb von durchschnittlich 16 (7 bis 56) Tagen.

2.1.3. Beschreibung einer größeren Anzahl von Patienten

In dieser Arbeit wurden die Ergebnisse an einer größeren Anzahl von Patienten dargestellt. Von Ende 1993 bis Mai 1999 wurden vom Autor der Habilitationsschrift 517 Untersuchungen der Temporalarterien an 420 Patienten durchgeführt. 56 Patienten hatten eine aktive Arteriitis temporalis und 77 andere Patienten hatten eine aktive Polymyalgia rheumatica. Die Werte für Sensitivität und Spezifität sind in Tabelle 7 aufgeführt (siehe Abschnitt 2.1.4.). Sie sind vergleichbar mit denen der Studie, die im vorigen Abschnitt erwähnt ist.

Zusätzlich werden praktische Ratschläge für die Untersuchung gegeben:

1. Wegen der lokal unterschiedlich ausgeprägten Aktivität der Arteriitis ist unbedingt die ganze, sonographisch erfassbare Region der Temporalarterien auf beiden Seiten zu untersuchen.
2. Auf die begleitende Vena temporalis superficialis communis muss geachtet werden. Da die venöse Strömung langsamer ist, kann das Farbsignal fehlen. Daraus würde ein spiegeleiförmiges Halo resultieren, das nicht mit einer Vaskulitis zu verwechseln ist.
3. Das Halo ist allerdings in der Regel zirkulär. Pathologische Veränderungen müssen, wie sonst auch in der Ultraschalldiagnostik üblich, immer in zwei Ebenen dargestellt werden.
4. Die Farbintensität darf nicht zu stark sein. So kann die Farbe das eigentlich perfundierte Lumen überstrahlen und die entzündliche Wandschwellung verdecken, womit die Sensitivität der Methode eingeschränkt würde.
5. Adäquate Ultraschallgeräte sind erforderlich. Erst seit 1993 existieren Schallköpfe, die eine ausreichende Auflösung im Nahbereich von 3 bis 5 mm subcutan haben, um so kleine Strukturen wie die Temporalarterien mittels Farbdoppler-Sonographie adäquat darzustellen. Eine Liste der nach eigener Erfahrung verwendbaren Geräte findet sich in Tabelle 8 (siehe Abschnitt 2.1.4.).

2.1.4. Aktuelle Erfahrungen mit der Methode an 630 Patienten

Bis zum 15. April 2001 hat der Autor dieser Schrift 742 Untersuchungen an 630 Patienten durchgeführt. 80 Patienten hatten eine akute Arteriitis temporalis. Eine Polymyalgia rheumatica ohne Arteriitis temporalis wurde bei 104 weiteren Patienten diagnostiziert. Die Patienten mit Arteriitis temporalis waren durchschnittlich 73 Jahre alt (50-88 Jahre). Es waren 57 Frauen und 23 Männer. Die BSG betrug durchschnittlich 78 mm/h (8-130 mm/h). 32 Patienten (40 %) hatten eine Augenbeteiligung, 34 (43%) eine begleitende Polymyalgia

rheumatica und 39 (49 %) einen Kauschmerz. Die Biopsie der Temporalarterien wurde bei 64 Patienten (80 %) durchgeführt und war bei 53 Patienten (83 %) positiv.

Die Diagnose einer Arteriitis temporalis wurde angenommen, wenn

1. Klinisch mindestens 3 der 5 Klassifikationskriterien des ACR positiv waren (56) und die Diagnose durch mindestens 2 Rheumatologen oder durch mindestens einen Rheumatologen und einen Augenarzt gestellt worden war,
2. weniger als 3 Klassifikationskriterien des ACR positiv waren, die Histologie der Temporalarterien aber den positiven Befund einer Riesenzellarteriitis ergab. Diese Definition betraf 2 Patienten,
3. eine typische, angiographisch oder MR-angiographisch gesicherte periphere Riesenzellarteriitis vorlag. Diese Definition betraf 3 Patienten, davon hatte einer eine positive Histologie der Temporalarterien, eine Patientin 3 und die andere 2 positive Klassifikationskriterien des ACR.

Alle 104 Patienten mit der Diagnose einer aktiven Polymyalgia rheumatica hatten mindestens 3 positive Kriterien der Bird-Klassifikation. Sie erfüllten < 3 ACR-Klassifikationskriterien einer Arteriitis temporalis oder hatten ein negatives Ergebnis der Temporalarterien-Biopsie. Abschnitt 2.3. beschreibt die Patienten mit Polymyalgia rheumatica näher, die bis Ende 2000 untersucht wurden.

Alle Untersuchungen wurden mit demselben Ultraschallgerät wie oben beschrieben vom Autor dieser Schrift durchgeführt.

Tabelle 7 zeigt die Sensitivität und Spezifität der Methode bei den bisher untersuchten Patienten.

Tabelle 7: Sensitivität und Spezifität der Farbdoppler-Sonographie der Temporalarterien bezüglich der klinischen Diagnosestellung einer akuten Arteriitis temporalis und gegenüber der histologischen Bestätigung. Vergleich der Ergebnisse von 1996 (Arbeit im *New England Journal of Medicine* (98), von 1999 (Arbeit in *Clinical and Experimental Rheumatology* (102) und aktuell bis zum 15. 4. 2001

	klinische Diagnose einer akuten Arteriitis temporalis						histologische Bestätigung einer akuten Arteriitis temporalis					
	Sensitivität			Spezifität			Sensitivität			Spezifität		
Jahr	199	199	200	1996	199	200	199	199	200	199	199	200
	6	9	1		9	1	6	9	1	6	9	1
N	30	56	80	82	364	550	21	39	53	26	47	60
Halo	73%	71%	75%	100%	99%	99%	76%	80%	83%	92%	91%	90%
Stenose oder Verschluss	80%	80%	78%	93%	97%	97%	86%	91%	87%	88%	86%	82%
Halo, Stenose oder Verschluss	93%	93%	88%	93%	97%	97%	95%	97%	98%	85%	84%	80%

Für das Halo-Phänomen beträgt der positive prädiktive Wert gegenüber der klinischen Diagnose 95%, gegenüber dem histologischen Ergebnis 88 %. Der negative prädiktive Wert liegt bei 96 % bzw. 86 %.

Bei 3 % der untersuchten Personen fand sich eine Aplasie entweder des Ramus frontalis oder des Ramus parietalis. Dieses Ergebnis stimmt mit Autopsie-Studien überein (28, 79, 117).

Im Abschnitt 2.1.3 wurde erwähnt, dass die Verwendung eines geeigneten Ultraschallgerätes Voraussetzung für die Untersuchung der Temporalarterien ist. Tabelle 8 schildert die Geräte, die nach Ansicht des Autors für die Untersuchung geeignet sind. Dabei hat der Autor systematisch seit 1997 alle Geräte der Industrieausstellung im Rahmen der jährlich stattfindenden „Dreiländertreffen“ (dem Kongress der Ultraschallgesellschaften Deutschlands, der Schweiz und Österreichs) getestet. Die Angaben sind somit im Wesentlichen auf dem Stand von September 2001 (letztes „Dreiländertreffen“ in Nürnberg). Verschiedene Geräte wurden mehrfach getestet, andere auch vom Autor bei Kursen oder

Probestellungen über eine Zeit von bis zu 5 Tagen verwendet (Acuson 128-Serie, Agilent Sonos 5500, Aloka 5000 und 5500, ATL HDI 3000, 3500 und 5000 SonoCT, Esaote AU-4, GE 500 MR 3 sowie Siemens Elegra). Die Ergebnisse sind selbstverständlich hochgradig subjektiv. Sie sind auch abhängig von den Modellen sowie den Fähigkeiten der jeweiligen Firmenvertreter, die Geräte optimal einzustellen. Dennoch ist diese Auflistung für die Praxis sehr relevant. Definitiv bestehen keine finanziellen Interessen des Autors, bestimmte Geräte zu bevorzugen! Bei manchen Geräten ist die Auflösung der Strukturen nicht ausreichend (z.B. Acuson 128-Serie), das Farbsignal ungenügend (z.B. Esaote AU-4, Agilent Sonos 5500), das Bild zu klein (mehrere ältere Toshiba-Geräte), oder das Farbsignal wird im Nahbereich nicht auf das perfundierte Gefäßlumen projiziert (GE Vingmed System Five). Die beste Abbildungsqualität liefern derzeit gemäß dem eigenen Eindruck die Geräte „ATL HDI 5000, Siemens Elegra, Siemens Antares und Toshiba Aplio“.

Verwendet werden können Schallköpfe, die eine Frequenz ab ca. 7,5 MHz leisten. Höhere Frequenzen (z.B. 12-15 MHz) erzielen bei Verwendung desselben Gerätes eine bessere Abbildungsqualität. Grundsätzlich ist dennoch die Qualität des gesamten Gerätes entscheidend und nicht allein die absolute Höhe der verwendeten Frequenz. Bei allen Schallköpfen handelt es sich um Linear-Schallköpfe.

Tabelle 8: Ultraschallgeräte, die nach den Erfahrungen des Autors für die Farb-Duplex-Sonographie der Temporalarterien geeignet sind.

Firma	Gerät
Acuson	Sequoia Aspen
Aloka	5500 5000
ATL	HDI 5000 HDI 3500 HDI 3000 Ultramark 9 HDI
Esaote	Technos
GE	700 MR 500 MR3
Kretz	Voluson 530 Voluson 730
Siemens	Antares Elegra Omnia Sienna
Toshiba	Aplio 6000

2.2. Duplex-Sonographie bei Vaskulitis-Overlap-Syndromen

2.2.1. Periphere Riesenzellerarteriitis

Wir haben zwischen 1994 und April 2001 drei Patienten, zwei Frauen und einen Mann, mit dieser Sonderform der Riesenzellerarteriitis gesehen. Alle hatten eine Ischaemie-Symptomatik der Arme. Der männliche Patient hatte sonographisch darstellbare Stenosen der Temporalarterien und eine positive Temporalarterien-Histologie. Bei den beiden Patientinnen waren die Temporalarterien sonographisch unauffällig, bei einer Patientin wurde eine Biopsie durchgeführt, die ebenfalls einen Normalbefund ergab.

Wie sieht der sonographische Befund an den betroffenen Gefäßen bei peripherer Riesenzellerarteriitis aus? Die Beschreibung unserer ersten Patientin findet sich unter 3.2.1. (101), die beiden anderen Patienten werden im Manuskript unter 3.2.2. beschrieben (108).

Das sonographische Bild zeigt wie bei der klassischen Arteriitis temporalis eine echoarme Wandschwellung, die wir ebenfalls auf ein Wandoedem zurückführen. Diese Wandschwellung kann Stenosen hervorrufen. Unter Therapie mit Kortikosteroiden wird die Wandschwellung innerhalb von Monaten echoreicher (heller), vermutlich durch Abnahme des Oedems und zunehmende Fibrose. Bei den Patienten mit Stenose bildete sich diese trotz konservativer Therapie nicht zurück, aber es entwickelten sich suffiziente Kollateralen. Der männliche Patient wurde mit Stents versorgt. Das sonographische Bild in der akuten Krankheitsphase unterscheidet sich von dem der Takayasu-Arteriitis. Bei diesen Patienten hat die Wandschwellung in der Regel eine mittlere Echogenität (21, 70, 78, 104, 107, 120; siehe auch Manuskript 3.4.1.).

2.2.2. Vaskulitis anderer Arterien bei Arteriitis temporalis

Angeregt durch den sonographischen Nachweis einer peripheren Riesenzellarteriitis bei unserer ersten Patientin (101; siehe 3.2.1.), untersuchten wir periphere Arterien von 33 konsekutiven Patienten mit akuter Riesenzellarteriitis und verglichen die Ergebnisse mit 33 alters- und geschlechtsgleichen Kontrollpersonen (108).

31 Patienten erfüllten mindestens 3 Kriterien des ACR für die Klassifikation der Arteriitis temporalis, eine Patientin mit 2 positiven Kriterien hatte einen positiven histologischen Befund der Temporalarterien, die andere Patientin mit 2 positiven Kriterien hatte eine klinisch und angiographisch gesicherte periphere Riesenzellarteriitis. Bei 23 Patienten war die Erkrankung histologisch gesichert. Patienten und Kontrollpersonen unterschieden sich nicht hinsichtlich Risikofaktoren für eine Arteriosklerose.

Wir untersuchten die Arteria occipitalis, facialis, vertebralis (extracranial), carotis communis, carotis interna (extracranial), carotis externa, subclavia, axillaris, brachialis, radialis, ulnaris, femoralis, poplitea, tibialis posterior und dorsalis pedis beidseits sowie die Aorta abdominalis so komplett wie möglich in 2 Ebenen. Verwendet wurde die gleiche Ultraschall-Ausrüstung wie in 2.1.2. beschrieben. Die Untersuchungen wurden alle von Dr. Wolfgang Schmidt durchgeführt, 19 Untersuchungen an Patienten mit Arteriitis temporalis zusätzlich von Dr. Alexander Natusch, Arzt für Innere Medizin und Rheumatologie. Bei widersprüchlichen Befunden wurde ein Konsens durch gemeinsame Untersuchung erzielt.

10 der 33 Patienten mit akuter Riesenzellarteriitis (30 %) hatten ein Halo-Phänomen an anderen Arterien als der Arteria temporalis, jedoch keiner der Kontrollpersonen. Dabei hatten jeweils 4 Patienten ein Halo-Phänomen an der Arteria subclavia, der Arteria carotis externa

und/oder der Arteria facialis, jeweils 3 Patienten eine Beteiligung der Arteria occipitalis und/oder der Arteria axillaris, jeweils 2 Patienten eine Beteiligung der Arteria brachialis und/oder der Arteria ulnaris und je 1 Patient eine Beteiligung der Arteria carotis communis, der Arteria vertebralis, der Arteria poplitea und/oder der Arteria radialis. Teilweise führten die entzündlichen Veränderungen zu Stenosen, jeweils bei zwei Patienten an der Arteria axillaris und an der Arteria brachialis und bei je einem Patienten an der Arteria facialis, subclavia, vertebralis, radialis, ulnaris und poplitea. Die beiden Patienten mit Stenosen der Arteria axillaris hatten klinisch eine typische periphere Riesenzellerarteriitis. 3 der 4 Patienten mit Vaskulitis der Arteria facialis hatten Schmerzen beim Kauen. Ansonsten waren die sonographisch gefundenen vaskulitischen Veränderungen an anderen Arterien als den Temporalarterien klinisch stumm. Zusätzlich fanden wir bei 3 Patienten einen Verschluss der Arteria ulnaris, bei 2 Patienten einen Verschluss der Arteria tibialis posterior und bei jeweils einem Patienten einen Verschluss der Arteria dorsalis pedis oder der Arteria vertebralis. Die Verschlüsse waren asymptomatisch. Bei den Kontrollpatienten fanden sich keine Verschlüsse. Mehr Patienten mit einem Halo-Phänomen im Bereich peripherer Arterien hatten einen entzündlichen Verschluss der Temporalarterien (60 % versus 26 %). Waren große Arterien (Arteria subclavia, axillaris, brachialis), stenosiert, so persistierte der Befund. Bei kleineren und nicht stenosierten Arterien, verschwand das Halo-Phänomen unter Therapie mit Kortikosteroiden innerhalb von 9 bis 21 Tagen. Eine Stenose der Arteria radialis verschwand nach 12 Tagen. Bei einer Patientin war die anfangs entzündete linke Arteria facialis nach 12 Tagen verschlossen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Vaskulitis peripherer Arterien häufiger auftritt als bisher angenommen, und dass die Farbdoppler Sonographie eine geeignete Methode ist, diese Veränderungen darzustellen. In dieser Arbeit wird erstmals die Beteiligung der Arteria ulnaris sowie das sonographische Bild einer Riesenzellerarteriitis der Arteria facialis, occipitalis, carotis externa, radialis, ulnaris, femoralis und poplitea beschrieben.

2.2.3. Vaskulitis großer Gefäße bei Wegener`scher Granulomatose

Wie in Tabelle 1 (Kapitel 1.1.) erwähnt, werden die primären Vaskulitiden nach der Größe der betroffenen Arterien eingeteilt. Bei einigen Patienten kommt es dennoch zu einer Überlappung der betroffenen Gefäßregionen. So wurden bisher 12 Patienten mit dem klinischen Bild einer Arteriitis temporalis und histologischem Nachweis einer Wegener`schen Granulomatose der Temporalarterien (25, 39, 53, 87, 88, 112, 135) und 2 Patienten mit einer Vaskulitis der Arteria carotis bei Wegener`scher Granulomatose beschrieben (77, 133). Wir

berichteten über einen dritten Patienten, bei dem wir zusätzlich das sonographische Erscheinungsbild im Vergleich mit der Angiographie und der Magnetresonanztomographie (MRT) beschrieben (105).

Der 37-jährige Patient hatte eine erste, akute Manifestation der Wegener'schen Granulomatose mit histologisch gesicherter, segmentaler, nekrotisierender, extrakapillärer, proliferativer und sklerosierender Glomerulonephritis, Sinusitis, Konjunktivitis, Arthralgien und positiven cANCA einschließlich anti-PR3 Antikörpern. Dabei fiel klinisch eine Raumforderung im linksseitigen Halsbereich auf. Sonographisch stellte sich eine Wandverbreiterung mittlerer Echogenität der proximalen Arteria carotis interna dar, die dem Bild der Takayasu Arteriitis ähnelt. Sie führte zu einer 30-prozentigen Stenose. Zusätzlich fand sich eine echoarme Raumforderung um das Gefäß herum, die wir als Perivaskulitis deuteten und die sich unter Therapie mit Kortikosteroiden und Cyclophosphamid innerhalb von mehreren Monaten zurückbildete.

In der Angiographie ließ sich die Stenose, nicht aber die Wandschwellung und die Perivaskulitis darstellen. Die MRT einschließlich MR-Angiographie zeigte primär weder die Wandschwellung noch die Perivaskulitis. Dieser Befund ließ sich erst in einer Kontrolluntersuchung bei Kenntnis des sonographischen Befundes nachweisen.

Zusammenfassend stellte sich die Vaskulitis im Rahmen einer Wegener'schen Granulomatose sonographisch als Wandverbreiterung mittlerer Echogenität wie bei Takayasu-Arteriitis, jedoch mit zusätzlichem echoarmem paravaskulärem Infiltrat, dar.

2.3. Duplex-Sonographie bei Polymyalgia rheumatica

Arteriitis temporalis und Polymyalgia rheumatica treten bei vielen Patienten gemeinsam auf. Wir untersuchten bei 102 konsekutiven Patienten mit aktiver, neu diagnostizierter Polymyalgia rheumatica ohne klinische Zeichen einer Arteriitis temporalis („pure Polymyalgia rheumatica“), zusätzlich bei 25 konsekutiven Patienten mit aktiver, neu diagnostizierter Polymyalgia rheumatica und klinischen Zeichen einer Arteriitis temporalis sowie bei 127 alters- und geschlechtsgleichen Kontrollpersonen ohne Anamnese einer Arteriitis temporalis oder Polymyalgia rheumatica die Temporalarterien mittels Farbdoppler-Sonographie (106) wie oben beschrieben.

Alle Patienten erfüllten mindestens 3 der 7 Kriterien der Bird-Klassifikation (15; siehe Kapitel 1.1.). Die Diagnose wurde von mindestens 2 Rheumatologen bestätigt, die die Patienten untersuchten.

Von den 102 Patienten mit „purer Polymyalgia rheumatica“ hatten 8 sonographische Befunde, die eine Arteriitis temporalis möglich erscheinen ließen: 6 Patienten hatten ein Halo-Phänomen und gleichzeitig Stenosen und/oder Verschlüsse, 2 Patienten hatten nur Stenosen. Bei allen 8 Patienten wurde eine Biopsie der Temporalarterien durchgeführt. Sie war bei 3 der 6 Patienten mit Halo-Phänomen positiv und bei einer Patientin, die ausschließlich Stenosen hatte. Die 3 Patienten mit Halo-Phänomen und negativer Biopsie hatten die sonographisch sichtbaren entzündlichen Veränderungen in Regionen, die nicht der Biopsie zugänglich waren, und zwar im Bereich der Arteria temporalis superficialis communis und im proximalen Ramus frontalis. Bei allen diesen 3 Patienten war somit die Region, in der die Biopsie durchgeführt wurde, sonographisch normal. Eine Patientin mit sonographisch nachweisbaren Stenosen ohne Halo hatte einen negativen histologischen Befund. Insofern nahmen wir bei 7 der 102 Patienten mit „purer Polymyalgia rheumatica“ eine begleitende Arteriitis temporalis an, bei 4 Patienten durch histologische Sicherung und einen pathologischen Sonographiebefund, bei 3 zusätzlichen Patienten durch einen charakteristischen sonographischen Befund im Sinne des Halo-Phänomens, kombiniert mit Stenosen und / oder akuten Verschlüssen der Temporalarterien.

Bei 11 der Patienten mit „purer Polymyalgia rheumatica“ und negativem sonographischen Befund wurde eine Biopsie der Temporalarterien durchgeführt, die einen negativen histologischen Befund bezüglich einer Vaskulitis ergab.

Bei 22 der 25 Patienten mit klinischer Symptomatik sowohl der Polymyalgia rheumatica als auch der Arteriitis temporalis ergab die Sonographie einen pathologischen Befund. Die 3 Patienten mit negativem sonographischen Befund hatten auch eine negative Histologie. Sie wurden als histologisch und sonographisch negative Arteriitis temporalis eingestuft (31, 95; zur Sensitivität der histologischen Untersuchung der Temporalarterien siehe auch Tabelle 5 in Abschnitt 1.1.). Bei 17 weiteren dieser 25 Patienten wurde eine Biopsie entnommen, die positiv war.

Insgesamt wurde mit Unterstützung der Sonographie bei 7 von 102 Patienten eine begleitende Arteriitis temporalis bei klinisch „purer Polymyalgia rheumatica“ diagnostiziert.

2.4. Duplex-Sonographie in der Frühdiagnostik der Takayasu-Arteriitis

Wie oben beschrieben (1.2.), wird die Takayasu-Arteriitis vorwiegend über Befunde, die auf Stenosen zurückzuführen sind, definiert. Diese Befunde entsprechen 5 von 6 ACR-Klassifikationskriterien (7). Problematisch ist die Frühdiagnose der Takayasu-Arteriitis. Es gibt ein prästenotisches Frühstadium, das Monate bis Jahre besteht (118). In diesem Stadium klagten die Patienten über Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Arthralgien und subfebrile Temperaturen. Entzündungsparameter wie BSG und C-reaktives Protein (CRP) sind erhöht.

Die Takayasu-Arteriitis ist in Deutschland eine seltene Krankheit. Sie kommt häufiger bei der asiatischen Bevölkerung vor. Dennoch sahen wir in den Jahren 1994 bis 2001 12 deutsche Patientinnen mit Takayasu-Arteriitis. Bei 3 dieser 12 Patientinnen konnten wir die Diagnose im prästenotischen Stadium stellen. Die 12 Patientinnen werden im Manuskript beschrieben, dass sich unter 3.4.1 befindet (107).

Ähnlich wie bei der Arteriitis temporalis findet sich, wie oben bereits beschrieben, bei der Takayasu-Arteriitis eine Wandschwellung, die jedoch in der Regel echoreicher (heller) ist als bei der Arteriitis temporalis (101, 104). Sie wurde mit dem Begriff „Makkaroni-Phänomen“ bezeichnet (78). Bei allen 12 Patientinnen ließ sich dieses Phänomen entweder an der Arteria carotis communis und/oder an der Arteria subclavia darstellen. Interessant sind die 3 Patientinnen, die wir im „prästenotischen“ Stadium mit Hilfe der Sonographie der Halsgefäße diagnostizieren konnten. Sie hatten alle keine hämodynamisch relevanten Stenosen und verfehlten somit die obengenannten Klassifikationskriterien der Takayasu-Arteriitis. Sie klagten über Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und Arthralgien. BSG und CRP waren deutlich erhöht. Die Diagnose war unklar, bis die sonographische Untersuchung durchgeführt wurde. Dabei zeigte sich die oben beschriebene charakteristische entzündliche Wandschwellung.

Die Angiographie zeigte bei allen Patientinnen Veränderungen, die mit dem Sonographiebefund übereinstimmten. Sichere angiographische Veränderungen im Sinne einer Takayasu-Arteriitis zeigten sich aber nur bei einer der drei Patientinnen, da mit dieser Methode die Gefäßwand nicht abgebildet werden kann.

Unter Therapie mit Kortikosteroiden und Immunsuppressiva nahm die Wandschwellung bei zwei Patientinnen zuerst zu, bei allen Patientinnen dann insgesamt ab. Eine Patientin hatte zwischenzeitlich hämodynamisch wirksame Stenosen mit entsprechendem Auskultationsbefund.

Fazit dieser Arbeit ist, dass bei jungen Patienten, insbesondere bei jungen Patientinnen, mit Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Arthralgien und subfebrilen

Temperaturen sowie laborchemischen Hinweisen auf eine Entzündung, die Halsarterien sonographisch untersucht werden sollten, um nach einer Takayasu-Arteriitis zu forschen.

3. Relevante Originalarbeiten

Im Folgenden sind die wichtigsten, relevanten Originalarbeiten aufgeführt.

3.1. Duplex-Sonographie der Temporalarterien bei Arteriitis temporalis

- 3.1.1. Schmidt WA, Kraft HE, Völker L, Vorpahl K, Gromnica-Ihle EJ: Colour Doppler sonography to diagnose temporal arteritis. *Lancet* 1995;345:866
- 3.1.2. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromnica-Ihle E. Color duplex sonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997;337:1336-42
- 3.1.3. Schmidt WA. Doppler ultrasonography in the diagnosis of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(Suppl.20):S40-42

3.2. Duplex-Sonographie bei Vaskulitis-Overlap-Syndromen

- 3.2.1. Schmidt WA, Kraft HE, Borkowski A, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in large-vessel giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol* 1999;28:374-6
- 3.2.2. Schmidt WA, Natusch A, Vorpahl K, Möller DE, Gromnica-Ihle E. Involvement of peripheral arteries in giant cell arteritis: a color Doppler sonography study. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(in press)
- 3.2.3. Schmidt WA, Seipelt E, Molsen HP, Pöhls C, Gromnica-Ihle E. Vasculitis of the internal carotid artery in Wegener's granulomatosis: comparison of ultrasonography, angiography, and MRI. *Scand J Rheumatol* 2001;30:48-50

3.3. Duplex-Sonographie der Temporalarterien bei Polymyalgia rheumatica

- 3.3.1. Schmidt WA, Gromnica-Ihle E. Incidence of temporal arteritis in patients with polymyalgia rheumatica. *Rheumatology* 2002;41:46-52

3.4. Duplex-Sonographie in der Frühdiagnostik der Takayasu-Arteriitis

- 3.4.1. Schmidt WA, Nerenheim A, Seipelt E, Poehls C, Gromnica-Ihle E. Diagnosis of early Takayasu arteritis by ultrasonography. *Rheumatology* 2002;41(in press)

4. Diskussion

4.1. Duplex-Sonographie der Temporalarterien bei Arteriitis temporalis

Die Farbdoppler-Sonographie der Temporalarterien ist eine neue Methode, mit deren Hilfe es möglich ist, nicht-invasiv, schnell und mittels weit verbreiteter Technik eine Arteriitis temporalis sicher zu diagnostizieren. Das Halo-Phänomen als Ausdruck eines Wandoedems ist spezifisch für die Diagnose. Berücksichtigt man die drei sonographischen Befunde, Halo-Phänomen, Stenosen und Verschlüsse, so ist die Sensitivität der Ultraschalldiagnostik bei unseren Patienten sogar höher als die der Temporalarterien-Biopsie, da sonographisch im Gegensatz zur histologischen Untersuchung der gesamte Verlauf der Temporalarterien untersucht werden kann.

Bereits vor über 30 Jahren wurde die Angiographie der Temporalarterien angewandt (32, 41, 52, 54). Stenosen wurden bei aktiver Arteriitis temporalis nachgewiesen. Das Verfahren konnte sich jedoch nicht in der Routinediagnostik durchsetzen, da Aufwand und Risiken zu groß im Vergleich zur diagnostischen Aussage waren. Da die Angiographie im Gegensatz zur Farbdoppler-Sonographie die Gefäßwand nicht darstellen kann, kann sie somit nur indirekte Hinweise auf die Arteriitis liefern.

Stenosen der Temporalarterien wurden dann auch mit der konventionellen cw-Doppler Sonographie nachgewiesen. Erste Ergebnisse hierzu wurden bereits im Jahre 1981 publiziert (26). Auch als Reaktion auf unsere Publikationen im *Lancet* und im *New England Journal of Medicine* wurde noch einmal auf diese Methode eingegangen (91, 92). Stenosen und nicht nachweisbare Temporalarterien wurden deutlich häufiger bei Patienten mit akuter Arteriitis temporalis als bei den Kontrollen beschrieben (10, 11, 14, 20, 26, 27, 30, 38, 64, 75, 76, 81, 125). Stenosen können allerdings bequemer mit den technisch wesentlich weiterentwickelten, dennoch inzwischen weit verbreiteten, Farbdoppler-Sonographiegeräten gefunden werden (99).

Andere Autoren untersuchten die Augenerarterien mittels Farbdoppler-Sonographie (1, 40, 50, 74, 116, 123, 131). Dabei zeigten sich insbesondere Verschlüsse der Arteria ciliaris posterior. Das Befallsmuster ist jedoch nicht spezifisch für eine Arteriitis temporalis. Mit der sonographischen Untersuchung der Augenerarterien lässt sich die Diagnose einer Arteriitis temporalis nicht stellen.

Nachdem wir als 1995 als Erste die Methode beschrieben hatten (97), wurden inzwischen mehrere kleinere Studien über die Duplex-Sonographie der Temporalarterien veröffentlicht.

AbuRhama und Mitarbeiter bestätigten 1996 das Vorhandensein von Stenosen bei akuter Arteriitis temporalis bei 6 von 8 Patienten, nicht aber bei den Kontroll-Patienten (2). Mittels

Duplex-Sonographie konnten Strömungsgeschwindigkeiten bis über 200 cm/s gemessen werden. Der Nachweis entzündlicher Wandschwellungen spielte in dieser Studie noch keine Rolle.

Lauwerys und Mitarbeiter veröffentlichten 1997 eine Studie, die vorwiegend an Patienten mit behandelter Arteriitis temporalis durchgeführt wurde (69). Bei mehr Patienten als Kontrollpersonen war keine arterielle Strömung im Bereich der Temporalarterien nachweisbar, was auf durchgemachte Verschlüsse hinweist. Vier der untersuchten Patienten hatten klinisch eine akute Arteriitis temporalis. Nur bei einem dieser vier Patienten fand sich ein Halo-Phänomen. Auf Stenosen wurde bei der Studie nicht geachtet. Der Grund für die niedrige Sensitivität bei kleiner Patientenzahl ist das verwendete Gerät (Acuson 128-Serie), dessen Abbildungsqualität für die Untersuchung der Temporalarterien ungeeignet ist, wie die Autoren selbst in der Diskussion andeuten.

Wenkel und Mitarbeiter untersuchten 1997 16 konsekutive Patienten, bei denen eine Biopsie der Temporalarterien durchgeführt wurde, mit einem für die Augenheilkunde konstruierten 50 MHz Ultraschallgerät („Ultraschall-Biomikroskopie“; Gerät der Firma Zeiss-Humphrey Instruments) ohne Farbdoppler-Modus (129). Bei allen 4 Patienten mit positiver Histologie im Sinne einer akuten Arteriitis temporalis konnte im Gegensatz zu den 12 Patienten mit negativer Histologie eine pathologische Wandverbreiterung dargestellt werden. Das verwendete Ultraschallgerät wird heutzutage nicht mehr produziert.

Auch Brosig und Mitarbeiter (Publikation 1997) verwendeten ein Gerät ohne Farbdoppler-Modus und stellten eine Wandunschärfe bei florider Arteriitis temporalis fest (19). Dieses Phänomen war jedoch nicht ausreichend aussagekräftig, um das Verfahren als sichere diagnostische Methode zu verwenden.

Venz und Mitarbeiter aus der Strahlenklinik und Augenklinik der Charité, Campus Virchow-Klinikum, untersuchten in ihrer Publikation von 1998 20 Patienten, bei denen anschließend eine Biopsie der Temporalarterien durchgeführt wurde, mit einem modernen Farb-Duplex- Sonographiegerät (Siemens Sonoline Elegra, Schallkopf 12-9 MHz) (124). Bei allen 6 Patienten mit positiver Histologie fand sich ein Halo, bei 12 von 14 Patienten mit negativer Histologie wurde kein Halo nachgewiesen. Ohne dass Stenosen oder Verschlüsse berücksichtigt wurden, ergab sich somit eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 86 % gegenüber der histologischen Diagnostik. Die Spezifität der Sonographie ist mit unseren Erfahrungen vereinbar, da unserer Auffassung nach, wie oben erwähnt, die Sensitivität der Sonographie größer ist als die der histologischen Untersuchung, wie wir auch in einem Leserbrief zu diesem Artikel anmerkten (100).

Eine weitere Studie aus Japan beschrieb im Jahre 1999 Stenosen bei allen 5 Patienten mit Arteriitis temporalis, ein Halo bei 2 dieser Patienten und Normalbefunde bei 30 Kontrollpatienten (60).

Stammler und Mitarbeiter (Publikation im Jahr 2000) untersuchten die Temporalarterien von 22 Patienten mit Polymyalgia rheumatica und ohne klinische Hinweise auf eine Arteriitis temporalis histologisch sowie sonographisch mit der einem 12-5 MHz Schallkopf des Gerätes ATL HDI 3000 (115). Bei allen 5 Patienten mit positiver Histologie und bei 2 von 17 Patienten mit negativer Histologie fand sich ein Halo-Phänomen. Alle anderen Patienten mit negativer Histologie hatten einen sonographischen Normalbefund. Darüberhinaus hatten 2 der 5 Patienten mit positiver Histologie Stenosen der Temporalarterien.

Neben den Studien gibt es kasuistische Mitteilungen (8, 36).

Haben andere neuere bildgebende Methoden eine Bedeutung? In einer Kasuistik wird von einer MRT-Untersuchung berichtet, bei der sich Gadolinium in den Temporalarterien bei akuter Arteriitis temporalis anreicherte (6). Eine Studie, die klinische Diagnose, Sonographie, Histologie und Gadolinium-Kontrastmittel-MRT der Temporalarterien vergleicht, wird von dieser Arbeitsgruppe derzeit durchgeführt. Die Veröffentlichung definitiver Ergebnisse zur MRT-Diagnostik ist abzuwarten.

Eine weitere neue bildgebende Methode, die in der Diagnostik der Arteriitis temporalis Anwendung finden könnte, ist die transkranielle Doppler-sonographische Mikroembolus-Detektion. Ein Patient mit akuter, histologisch gesicherter Arteriitis temporalis, bei dem eine vermehrte Rate kleinster Embolien nachgewiesen wurde, wurde kürzlich beschrieben (96). Inwieweit diese Methode Einfluss auf die Diagnosestellung und das therapeutische Vorgehen hat, bleibt abzuwarten.

Kann die Duplex-Sonographie die Biopsie der Temporalarterien ablösen? Nach unseren Erfahrungen ist die alleinige sonographische Untersuchung bei Patienten mit klinisch eindeutigem Befund ausreichend. Seltene Fälle anderer Vaskulitiden als der Riesenzellerarteriitis, die eine Arteriitis temporalis bedingen können, können allerdings nicht differenziert werden (siehe Kapitel 4.2.). Manche Kliniken und niedergelassene Ärzte, die uns Patienten inzwischen zur Diagnostik zuweisen, verzichten auf die Biopsie bei klinisch eindeutigen Fällen. Den eigenen Patienten aus der Rheuma- und der Augenklinik bieten wir die Biopsie weiterhin an, um unsere Sonographieergebnisse zu evaluieren und um weitere Studien zur Pathogenese der Erkrankung zu unterstützen (127). Allerdings ist es manchmal schwierig, die Patienten von der Biopsie zu überzeugen, wenn wir die Diagnose bereits klinisch und nicht-invasiv mittels Sonographie gestellt haben.

Die Methode eignet sich hervorragend für Patienten mit klinischem Verdacht auf eine akute Arteriitis temporalis. Dies trifft auch auf Patienten mit akuter ischaemischer Optikusneuropathie zu. Diese ist zu 88 % arteriosklerotisch oder embolisch und zu 12 % vaskulitisch im Rahmen einer Arteriitis temporalis bedingt (48). Bei unklarer Zuordnung schicken uns viele Augenärzte die Patienten zur sonographischen Untersuchung. Die richtige Diagnose ist für die weitere Therapie äußerst relevant.

Die hier beschriebene Methode der Duplex-Sonographie der Temporalarterien wird inzwischen weltweit angewandt, z. B. in den USA (Mayo-Clinic und andere), Großbritannien, Norwegen, Italien, Frankreich und Japan. Dennoch haben wir international vermutlich immer noch die größte Erfahrung mit der Methode und können damit eine sichere diagnostische Aussage treffen.

4.2. Duplex-Sonographie bei Vaskulitis-Overlap-Syndromen

Die Chapel-Hill Klassifikation der primären Vaskulitiden (siehe Tabelle 1, Kapitel 1.1.; 62) eignet sich aus didaktischer Sicht hervorragend, um die Vaskulitiden in übersichtlicher Weise einzuteilen. Allerdings lassen sich die einzelnen Erkrankungen nicht immer mit Hilfe dieser Klassifikation zuordnen (113).

Besonders schwierig zu diagnostizieren sind Vaskulitis-Overlap-Syndrome mit Befall von Gefäßen, die bei klassischem Krankheitsverlauf unauffällig sind.

Die periphere Riesenzellarteriitis („large-vessel giant cell arteritis“) ist eine anerkannte Sonderform der Arteriitis temporalis (18, 65, 73). Sie unterscheidet sich von der Takayasu-Arteriitis durch das höhere Alter der Patienten (≥ 50 Jahre versus ≤ 40 Jahre), durch den häufig gleichzeitig auftretenden Befall der Temporalarterien (58% positive Biopsien) sowie durch den häufigeren Befall der distalen Arteria subclavia, der Arteria axillaris und der proximalen Arteria brachialis (18, 83, 86). Zusätzlich haben wir beschrieben, dass sich die beiden Krankheitsbilder anhand des sonographischen Befundes unterscheiden lassen. Die geschwollene Arterienwand ist bei der peripheren Riesenzellarteriitis echoarm (dunkel). Bei der Takayasu-Arteriitis stellt sie sich dagegen in der Regel mit mittlerer Echogenität (hellgrau) dar (101, 104, 107). Die Ursache dafür liegt unseres Erachtens darin, dass die Arteriitis temporalis wesentlich akuter verläuft als die Takayasu-Arteriitis. Somit lässt sich bei der Arteriitis temporalis ein stärkeres Wandoedem nachweisen.

Bevor wir mit der systematischen Untersuchung anderer Arterien als der Temporalarterien bei Patienten mit akuter Riesenzellarteriitis begannen, hatten wir eine wesentlich seltenere Beteiligung dieser Gefäße erwartet. In einer Metaanalyse aus 8 Studien mit 837 Patienten, die

unter einer Arteriitis temporalis litten, wurden durchschnittlich nur 6 % (3-15 %) dieser Sonderform zugeordnet (86). In der Mayo-Clinic, wo weltweit vermutlich am meisten Patienten mit Arteriitis temporalis gesehen werden, wurden durchschnittlich jährlich „nur“ 2 Patienten mit dieser Sonderform diagnostiziert (18). Um so mehr waren wir überrascht, dass wir bei 30 % unserer Patienten sonographisch eine Beteiligung anderer Gefäße als der Temporalarterien nachweisen konnten.

Lie beschrieb den Befall der Arteria femoralis und/oder poplitea bei 13 Patienten (73). Über den Befall anderer Arterien gibt es nur wenige kasuistische Mitteilungen. Weniger als 10 Patienten sind nach unserer Erkenntnis beschrieben worden, bei denen jeweils eine andere Gefäßregion betroffen war wie die der Arteria carotis communis (22), der Arteria carotis interna (121, 130), der Arteria carotis externa (42), der Arteria vertebralis (121, 130), der Arteria occipitalis (63, 128), der Arteria facialis (3) und der Arteria radialis (47). Die Beteiligung der Arteria ulnaris wurde von uns zuerst beschrieben (108). Häufiger ist die Aorta beteiligt, was sich in einer höheren Inzidenz von Aneurysmen im Verlauf der Erkrankung zeigt (14). Mittels Positronen-Emissions-Tomographie wurde bei 58 % der Patienten mit Arteriitis temporalis oder Polymyalgia rheumatica, aber nur bei 2 % der Kontrollpatienten, eine vermehrte Anreicherung in der Aorta nachgewiesen (16). Die Aorta ist für die Ultraschalldiagnostik schlechter erreichbar als die Hals- und Extremitätenarterien. Nur kleine Abschnitte der thorakalen Aorta können transthorakal beurteilt werden. Die Aorta abdominalis ist zwar besser sichtbar, dennoch erheblich weiter von der Hautoberfläche entfernt. Häufig ist die Sicht zusätzlich durch Darmgasüberlagerungen beeinträchtigt. Somit konnte bisher noch nicht eine Vaskulitis oder Perivaskulitis der Aorta bei akuter Arteriitis temporalis sonographisch dargestellt werden.

In seltenen Fällen kann eine Arteriitis temporalis durch eine andere Vaskulitis als durch eine Riesenzellarteriitis bedingt sein. Beschrieben wurde das klinische Bild einer Arteriitis temporalis, das im Rahmen einer Wegener'schen Granulomatose (25, 39, 53, 87, 88, 112, 135), einer mikroskopischen Polyangiitis (4, 36, 84), eines Churg-Strauss-Syndroms (72) oder einer primären Amyloidose (94) auftrat. Bei unseren 113 Patienten (53 davon mit dem histologischen Befund einer Riesenzellarteriitis), die in dem siebenjährigen Zeitraum biopsiert wurden, fanden die Pathologen des Instituts für Pathologie des Klinikums Buch keine andere Vaskulitis, obwohl sie eine große Erfahrung mit Vaskulitiden kleiner Gefäße, insbesondere der Wegener'schen Granulomatose besitzen. In einer Studie, die sich mit Vaskulitis-Overlap-Syndromen befasst, die die Temporalarterien betreffen, wurde bei 2 von 141 konsekutiven Patienten eine andere Vaskulitis als eine Riesenzellarteriitis diagnostiziert

(39). Die meisten Patienten, die eine Beteiligung der Temporalarterien im Rahmen einer anderen Vaskulitis als der Riesenzellarteriitis aufweisen, haben allerdings eine typische Beteiligung anderer Organe, über die die Diagnose gestellt werden kann wie z.B. eine Glomerulonephritis bei Wegener`scher Granulomatose (71).

Bisher wurde in einem Fall mit mikroskopischer Polyangiitis im Bereich der Temporalarterien das sonographische Bild eines Halo-Phänomens beschrieben (36). Die Sonographie kann somit zwar eine Vaskulitis der Temporalarterien sicher diagnostizieren, nicht aber die seltenen Fälle ausschließen, in denen die Entzündung durch eine andere Vaskulitis als die Riesenzellarteriitis bedingt ist.

Die Vaskulitis der Arteria carotis bei Wegener`scher Granulomatose gilt bisher als Rarität. Außer unserem Patienten wurden bisher nur 2 andere Fälle beschrieben (77, 133). Bei häufiger Anwendung der Sonographie lassen sich möglicherweise mehr Patienten mit diesem Vaskulitis-Overlap-Syndrom diagnostizieren.

4.3. Duplex-Sonographie bei Polymyalgia rheumatica

Zahlreiche Studien stimmen darin überein, dass etwa 40 bis 50 Prozent der Patienten mit Arteriitis temporalis gleichzeitig Symptome einer Polymyalgia rheumatica haben (siehe Tabelle 2, Kapitel 1.1.) Untersucht man umgekehrt die Inzidenz einer Arteriitis temporalis bei Patienten mit Polymyalgia rheumatica, so widersprechen sich die Ergebnisse bisher publizierter Studien erheblich. Tabelle 9 schildert die Studien, die angeben, alle Patienten mit Polymyalgia rheumatica ohne klinische Zeichen einer Riesenzellarteriitis („pure Polymyalgia rheumatica“) histologisch und/oder sonographisch mit der Frage nach einer begleitenden Arteriitis temporalis untersucht zu haben.

Tabelle 9: Studien mit histologischer oder sonographischer Untersuchung der Arteria temporalis bei Patienten mit Polymyalgia rheumatica ohne klinische Zeichen einer Riesenzellerteriitis

Autor	Jahr	Histologie Sonographie	Land	N	Prozent positiv
Mertens (82)	1995	Histo	Niederlande	0/56	0 %
Spiera (114)	1982	Histo	USA	0/14	0 %
Myklebust (85)	1996	Histo	Norwegen	3/68	4 %
Schmidt (eigene)	2001	Histo/Sono	Deutschland	4-7*/102	4-7 %*
Hunder (55)	1973	Histo	USA	2/36	6 %
Dixon (29)	1966	Histo	Großbritannien	2/18	11 %
Franzén (37)	1992	Histo	Finnland	5/43	12 %
Boesen (17)	1987	Histo	Dänemark	5/24	21 %
Stammler (115)	2000	Histo/Sono	Deutschland	5-7*/22	23-32 %*
Bengtsson (12)	1982	Histo	Schweden	21/67	31 %
Fauchald (35)	1972	Histo	Norwegen	20/49	41 %
Hamrin (47)	1972	Histo	Schweden	18/44	41 %

*die niedrige Zahl gibt die Inzidenz der Arteriitis temporalis durch histologische Untersuchung, die höhere Zahl die Inzidenz der Arteriitis temporalis durch sonographische Untersuchung an.

Warum sind die Ergebnisse der Studien so widersprüchlich? Bevor die Arbeit von Myklebust 1996 veröffentlicht wurde, führte man die Differenz auf ethnische Unterschiede zurück, in dem man vermutete, dass Patienten aus skandinavischen Ländern häufiger eine okkulte begleitende Arteriitis temporalis bei Polymyalgia rheumatica haben. Diese Theorie kann nicht mehr aufrecht erhalten werden, wie aus der Tabelle 9 ersichtlich ist. Persönlich vermute ich, dass die Unterschiede auf ein Bias bei der Patientenauswahl zurückzuführen sind, in dem die Biopsie bei den Studien mit höherer Inzidenz eher bei Patienten mit schwererer Erkrankung durchgeführt wurde. Auch die Expertenmeinung schließt sich eher den Studien mit niedrigerer Inzidenz an und empfiehlt deswegen bei „purer Polymyalgia rheumatica“, die routinemäßige Biopsie der Temporalarterien nicht durchzuführen (58).

Die Sonographie der Temporalarterien bietet dagegen eine nicht-invasive Möglichkeit, bei Patienten mit „purer Polymyalgia rheumatica“ diejenigen zu finden, die eine begleitende

Vaskulitis der Temporalarterien haben. Der positive Befund an den Temporalarterien hat zwei wichtige Konsequenzen: 1. Durch ein bildgebendes Verfahren wird die Diagnose einer Polymyalgia rheumatica (mit begleitender Arteriitis temporalis) bestätigt, die ansonsten nur aufgrund einer Ansammlung von anamnestischen Angaben und wenigen klinischen Befunden vermutet werden kann. Gegebenenfalls können die Patienten mit positivem sonographischen Befund biopsiert werden, um die begleitende Arteriitis temporalis histologisch zu bestätigen. 2. Patienten mit begleitender Arteriitis temporalis erhalten initial eine höhere Kortikosteroid-Dosis (60-70 mg/d versus 10-30 mg/d).

4.4. Duplex-Sonographie in der Frühdiagnostik der Takayasu-Arteriitis

Die Diagnose einer Takayasu-Arteriitis wird in der Regel erst gestellt, wenn Stenosen nachweisbar sind. So ließen sich bei 94% der Patienten einer Studie Strömungsgeräusche nachweisen (46). Da das praestenotische Stadium Monate bis Jahre dauern kann (118), ist es besonders wichtig, eine diagnostische Methode zu finden, mit deren Hilfe die Möglichkeit besteht, die Erkrankung bereits in dieser frühen Phase zu diagnostizieren. Die Sonographie hat dabei folgende Vorteile:

1. sie ist nicht-invasiv
2. sie ist rasch durchführbar
3. sie ist nahezu überall verfügbar
4. sie kann die entzündete Gefäßwand abbilden und ist in dieser Hinsicht der Angiographie überlegen.

Allerdings können mit der Angiographie im Gegensatz zur Sonographie alle Gefäße weitgehend gleich gut dargestellt werden. Sonographie und Angiographie sind somit als komplementäre Methoden anzusehen. Im Bereich der Arteria carotis communis belegen folgende Studien die Überlegenheit der Sonographie bei der Diagnostik einer Takayasu-Arteriitis. Selbst bei Verwendung der konventionellen B-Bild Sonographie ohne Doppler- oder Farbdoppler-Modus konnten bei 19 Patienten sonographisch, aber nur bei 13 von insgesamt 23 Patienten angiographisch charakteristische Veränderungen an den Arteriae carotes dargestellt werden (78). In einer anderen Studie fand die Duplex-Sonographie pathologische Veränderungen bei 28 von 44 Arteriae carotes im Vergleich zur Angiographie, die pathologische Veränderungen nur bei 21 Arteriae carotes darstellen konnte (120). Bei 6 Fällen wurde in dieser Studie sonographisch noch ein minimaler Fluss gefunden, während die Angiographie einen Verschluss diagnostizierte.

Die Sonographie kann die Arteria carotis communis und die Extremitätenarterien hervorragend abbilden. Relativ gute Ergebnisse lassen sich auch im Bereich der Arteria subclavia und der Arteria vertebralis erzielen. Die thorakale Aorta ist dagegen transthorakal nur in kurzen Abschnitten darstellbar. Angiographie und Sonographie wurden bisher noch nicht im Bereich der abdominellen Arterien bei Vaskulitiden verglichen. Auch wenn uns die Darstellung eines entzündlichen Saumes an der Arteria mesenterica superior gelang, so kann dennoch davon ausgegangen werden, dass die Sonographie der Angiographie in diesem Bereich eher unterlegen ist.

MRT und MR-Angiographie bieten wie die Sonographie die Möglichkeit, neben dem Gefäßlumen auch die Gefäßwand und das perivaskuläre Gewebe darzustellen (24, 132). Diese Methode hat gegenüber der Sonographie den Vorteil, dass auch sonographisch schwer zugängliche Bereiche beurteilt werden können.

In neueren Studien zeigte sich, dass die Diagnose einer Takayasu-Arteriitis bei über 90 % der Patienten auch mit Hilfe einer Kombination nicht-invasiver bildgebender Verfahren wie der Sonographie und der MR-Angiographie gestellt werden konnte (21, 70).

Werden Patienten mit Takayasu-Arteriitis übersehen, wenn nur die Untersuchung der Arterien im Halsbereich mittels Duplex-Sonographie, sozusagen als Screening-Methode durchgeführt wird? Diese Frage wird unterschiedlich beantwortet, wenn Patienten verschiedener Ethnologie untersucht werden. Bei Europäern, Nord- und Südamerikanern sowie Ostasiaten sind die Arteriae subclaviae oder die Arteriae carotes fast immer betroffen, während Patienten aus Indien, Bangladesh, Pakistan und aus dem Nahen Osten häufiger einen Befall der Aorta descendens und ihrer Äste aufweisen (7, 21, 33, 46, 61, 70, 89, 93, 110, 119, 122, 134).

Bisher wurden außer unseren 3 Patientinnen 2 Patientinnen beschrieben, bei denen die Sonographie in der Diagnostik eines nicht-stenotischen Stadiums der Takayasu-Arteriitis eine Rolle spielte. Eine entzündliche Wandschwellung der Arteria mesenterica superior wurde mittels CT gefunden und konnte sonographisch bestätigt werden (67). Bei einer anderen Patientin mit Fieber unklarer Genese stellte sich sonographisch ein Aneurysma der Aorta abdominalis dar. Der Befund unterstützte die Diagnosestellung einer Takayasu-Arteriitis (68).

Mit Hilfe der Farb-Duplex-Sonographie der Halsarterien lässt sich die Takayasu-Arteriitis bereits im praestenotischen Frühstadium diagnostizieren. Wir empfehlen daher, dass junge Patienten, die über Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und Arthralgien klagen sowie gleichzeitig laborchemische Entzündungszeichen aufweisen, auch ohne klinischen Verdacht

auf arterielle Stenosen mit der Frage nach einer Takayasu-Arteriitis sonographisch im Bereich der Halsarterien untersucht werden sollten.

5. Zusammenfassung

Diese Arbeit beschreibt die Farb-Duplex-Sonographie bei Vaskulitiden, insbesondere bei der Arteriitis temporalis, bei der Takayasu-Arteriitis und bei Vaskulitis-Overlap-Syndromen.

Wir beschrieben erstmals 1995 eine charakteristische echoarme Wandschwellung der Temporalarterien (Halo-Phänomen) bei akuter Riesenzellarteriitis (97). Dieser Befund kann durch ein Oedem der Arterienwand erklärt werden und verschwindet unter Therapie mit Kortikosteroiden innerhalb von durchschnittlich 16 Tagen. Zusätzlich lassen sich sonographisch Stenosen und akute Verschlüsse der Temporalarterien in der Akutphase der Erkrankung darstellen.

Die Temporalarterien werden mit einem handelsüblichen hochfrequenten Schallkopf untersucht. Im Longitudinal- und Transversalschnitt werden die Arteria temporalis superficialis communis, der Ramus frontalis und der Ramus parietalis über die gesamte sichtbare Länge auf beiden Seiten beurteilt. Die Untersuchung dauert etwa 15 bis 20 Minuten.

An den ersten 30 konsekutiven Patienten mit akuter Arteriitis temporalis führten wir eine kontrollierte, prospektive Studie durch (98). Diese ergab, dass das Halo-Phänomen bei 73 %, Stenosen und/oder Verschlüsse bei 80 %, und alle drei pathologischen Befunde bei 93 % der Patienten mit der klinischen Diagnose einer akuten Arteriitis temporalis nachweisbar waren. Die Sensitivität der Methode gegenüber der positiven Histologie der Temporalarterien betrug jeweils 76 %, 86 % und 95 %. Die Spezifität des Halo-Phänomens betrug 100 % und von Stenosen/Verschlüssen 93 % gegenüber der klinischen Diagnose.

Inzwischen hat der Autor dieser Arbeit 742 Untersuchungen an 630 Patienten durchgeführt. Davon hatten 80 Patienten eine akute Arteriitis temporalis und 104 weitere Patienten eine akute Polymyalgia rheumatica. Sensitivität und Spezifität der Methode sind vergleichbar mit den Ergebnissen der zuvor genannten kontrollierten Studie: Die Sensitivität für die klinische Diagnose liegt jetzt bei 75 % (Halo-Phänomen), 78 % (Stenosen/Verschlüsse) und 88 % (alle drei pathologischen Befunde) und bei jeweils 83 %, 87 % und 98 % für den histologischen Nachweis. Das Halo-Phänomen gilt weiterhin als hochspezifisch für die Diagnose einer Arteriitis temporalis. Es ließ sich bei keinem der 446 untersuchten Patienten ohne klinische Diagnose einer Arteriitis temporalis oder Polymyalgia rheumatica nachweisen. Stenosen ließen sich bei 3 % aller Kontrollen nachweisen, hauptsächlich bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Arteriosklerose.

Die Sensitivität der Sonographie für die klinische Diagnose einer Arteriitis temporalis ist bei unseren Patienten höher als die der Histologie (88 % versus 83 %), da sonographisch weitgehend der gesamte Verlauf der Temporalarterien beurteilt werden kann und die

Histologie nur einen kleinen Abschnitt abbildet. Bei allen Patienten, die trotz negativer histologischer Untersuchung ein Halo-Phänomen aufwiesen, war dieses nicht an der Stelle der Biopsie lokalisiert. Die Sonographie belegt eindrucksvoll, dass die Aktivität der Entzündung segmental unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Die Biopsie der Arteria temporalis superficialis communis und des proximalen Ramus frontalis, die häufig entzündlich verändert sind, ist wegen erhöhter Komplikationsgefahr nicht möglich.

Seltene Fälle anderer Vaskulitiden als der Riesenzellerarteriitis, die die Temporalarterien involvieren, können sonographisch nicht differenziert werden, da die Ultraschalluntersuchung lediglich ein Oedem und somit eine Entzündung nachweisen kann, nicht jedoch deren histologische Zuordnung.

Die Duplex-Sonographie ist eine nicht-invasive, rasch durchführbare Methode, mit der eine akute Vaskulitis der Temporalarterien sicher diagnostiziert werden kann. Die apparative Voraussetzung ist inzwischen weit verbreitet. Bei eindeutigem klinischen und sonographischen Befund (Halo-Phänomen) erscheint es möglich, auf die Biopsie zu verzichten. Bisher bieten wir, vorwiegend aus wissenschaftlichem Interesse, unseren Patienten die Biopsie allerdings weiterhin an.

Die periphere Riesenzellerarteriitis ist eine Sonderform der Arteriitis temporalis, die etwa 6 % aller Patienten betrifft. Dabei sind am häufigsten die distale Arteria subclavia, die Arteria axillaris und die proximale Arteria brachialis involviert. Bei dieser Entität ist die Farb-Duplex-Sonographie ebenfalls eine hervorragende, nicht-invasive Methode, um die Vaskulitis darzustellen. Dabei ist die entzündliche Wandschwellung wie bei der Arteriitis temporalis echoarm (101). Unter Therapie mit Kortikosteroiden wird sie innerhalb von Monaten echoreicher.

Angeregt von dieser Beobachtung untersuchten wir die peripheren Arterien von 33 konsekutiven Patienten mit akuter Riesenzellerarteriitis und von 33 alters- und geschlechtsidentischen Kontrollpersonen (108). Überraschenderweise fand sich bei 30 % der Patienten das Halo-Phänomen im Sinne entzündlicher Veränderungen auch an anderen Arterien als den Temporalarterien. Dabei waren bei jeweils 4 Patienten die Arteria subclavia, die Arteria carotis externa und/oder die Arteria facialis, bei jeweils 3 Patienten die Arteria occipitalis und/oder die Arteria axillaris, bei jeweils 2 Patienten die Arteria brachialis und/oder die Arteria ulnaris und bei jeweils einem Patienten die Arteria carotis communis, die Arteria vertebralis, die Arteria poplitea und/oder die Arteria radialis betroffen. Zusätzlich fand sich bei 3 Patienten ein Verschluss der Arteria ulnaris, bei 2 Patienten ein Verschluss der Arteria tibialis posterior und bei jeweils einem Patienten ein Verschluss der Arteria tibialis

posterior und/oder der Arteria vertebralis. Kein entzündlicher Saum und keine Verschlüsse wurden bei den Kontrollpatienten gefunden. 2 Patienten mit Stenosen der Arteria axillaris hatten klinisch eine klassische periphere Riesenzellerarteriitis. 3 von 4 Patienten mit entzündlichen Veränderungen an der Arteria facialis hatten Schmerzen beim Kauen. Ansonsten waren die Veränderungen asymptomatisch. Bei den kleinen Arterien ohne Stenose verschwand das Halo-Phänomen innerhalb von 9 bis 21 Tagen unter Therapie mit Kortikosteroiden. Eine Stenose der Arteria radialis verschwand nach 12 Tagen. Bei einer Patientin war die anfangs entzündete linke Arteria facialis nach 12 Tagen verschlossen.

Die Befunde belegen, dass die akute Riesenzellerarteriitis stärker generalisiert ist, als bisher angenommen.

Selbst bei einer Wegener'schen Granulomatose kann in seltenen Fällen eine Vaskulitis großer Gefäße, wie der Arteria carotis interna auftreten. Bei dem von uns beschriebenen Patienten war die Wandschwellung eher hell (mittlere Echogenität) wie bei der Takayasu-Arteriitis (105). Zusätzlich fand sich eine echoarme Raumforderung um das Gefäß im Sinne einer Perivaskulitis, die sich innerhalb von Monaten unter Therapie mit Kortikosteroiden und Cyclophosphamid zurückbildete. In der Angiographie fand sich lediglich eine leichtgradige Stenose. Die MRT konnte erst bei Kontrolle unter Kenntnis des sonographischen Befundes die pathologische Struktur darstellen.

Etwa 40 bis 50 % der Patienten mit Arteriitis temporalis haben eine begleitende Polymyalgia rheumatica. Umgekehrt tritt eine Arteriitis temporalis seltener bei Patienten mit klinisch „purer“ Polymyalgia rheumatica auf, wobei die bisher veröffentlichten Studien sehr widersprüchlich sind (Inzidenz von 0 % bis 41 %). Wir untersuchten 102 Patienten mit Polymyalgia rheumatica ohne klinische Zeichen einer begleitenden Arteriitis temporalis (106). 6 dieser Patienten hatten ein Halo-Phänomen der Temporalarterien mit begleitenden Stenosen oder Verschlüssen, 2 weitere hatten nur Stenosen. Alle 8 Patienten wurden biopsiert. Die Histologie war positiv bei 3 Patienten mit Halo-Phänomen und einem Patienten mit Stenosen. Bei den 3 Patienten mit positiver Sonographie (Halo-Phänomen) und negativer Histologie musste die Biopsie in einem sonographisch nicht betroffenen Areal entnommen werden. Wir halten damit bei 4 der Patienten die Diagnose einer begleitenden Arteriitis temporalis für histologisch gesichert und bei 7 Patienten die Diagnose mit der Kombination von sonographischer und histologischer Untersuchung für bestätigt.

Die Takayasu-Arteriitis unterscheidet sich von der Riesenzellerarteriitis durch ein unterschiedliches Befallsmuster bei den meisten Patienten (primäre Äste der Aorta versus Temporalarterien und geringeres Alter (≤ 40 Jahre versus ≥ 50 Jahre), aber, wie aus unseren

Untersuchungen hervorgeht, auch durch eine sonographisch beurteilbare, unterschiedliche Echogenität der entzündlichen Wandschwellung. Sie ist echoarm bei der Arteriitis temporalis und hat eine mittlere Echogenität bei der Takayasu-Arteriitis (101, 104, 107). Der Unterschied kommt vermutlich dadurch zustande, dass bei der mehr akut verlaufenden Riesenzelleriitis das Wandoedem stärker ausgeprägt ist.

Bei der Takayasu-Arteriitis gibt es ein praestenotisches Frühstadium. Es ist charakterisiert durch Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Arthralgien, subfebrile Temperaturen und Erhöhung von CRP und BSG. Die Diagnosestellung in dieser Phase war bisher sehr schwierig. Mit Hilfe der Halsarterien-Sonographie können charakteristische Wandveränderungen schon in diesem frühen Krankheitsstadium dargestellt werden (107).

Die Duplex-Sonographie ist eine faszinierende Methode, wenn sie bei Patienten mit Verdacht auf eine Vaskulitis großer Gefäße angewandt wird, weil es mit ihr schnell, nicht-invasiv und mit vorhandener Technik gelingt, eine Diagnose zu stellen.

6. Terminologie

B-Bild Sonographie (Brightness Scan): Vom Schallkopf des Sonographiegerätes werden Ultraschallwellen ausgesendet. Treffen sie auf Grenzflächen, so werden sie reflektiert und vom Schallkopf wieder empfangen. Die Echoamplituden werden dabei in Helligkeitspunkte umgewandelt und auf einem Bildschirm wiedergegeben. Der erzeugte Lichtpunkt ist umso heller, je stärker das Echo ist. Es entstehen verschiedene Graustufen. Diese Methode wird heutzutage in nahezu allen klinischen medizinischen Fachrichtungen intensiv angewandt.

Doppler-Sonographie: Schallwellen werden ausgesendet und treffen auf sich bewegende Grenzflächen, wie das in den Blutgefäßen der Fall ist. Ein Teil der Wellen wird mit geänderter Frequenz reflektiert (Doppler-Effekt). Die Interferenz der Frequenzen des einfallenden und des reflektierenden Strahls ergibt einen Ton (Dopplersignal), der durch Verstärkung hörbar gemacht wird. Zusätzlich lässt sich dieses Phänomen graphisch darstellen.

cw-Doppler-Sonographie (continuous-wave Doppler-Sonographie): Kontinuierlich werden von einem Wandler im Schallkopf Schallwellen ausgesendet und von einem anderen Wandler im Schallkopf empfangen. Alle im Verlauf der Schallstrahlachse befindlichen, sich bewegenden Grenzflächen werden abgebildet. Eine Tiefeninformation ist nicht möglich. Diese Methode ist bei angiologischen Fragestellungen immer noch sehr verbreitet.

pw-Doppler-Sonographie (pulsed-wave Doppler): Es wird wie bei der B-Bild Sonographie mit kurzen Impulsen gearbeitet. Die Sende- und Empfängerfunktion wird von einem Wandler wahrgenommen. Die Methode erlaubt die Untersuchung von sich bewegenden Grenzflächen in einem elektronischen Fenster, das entlang der Schallstrahlachse verschoben wird, also in unterschiedlicher Tiefe liegen kann. Mit Hilfe einer Winkelkorrektur können mit dieser Methode Strömungsgeschwindigkeiten geschätzt werden. Die pw-Doppler Sonographie wird in der Regel bei angiologischen Fragestellungen gemeinsam mit der Farbdoppler-Sonographie angewendet.

Farbdoppler-Sonographie: Die Flussgeschwindigkeiten werden mittels pw-Doppler Sonographie farblich in das B-Bild (siehe oben) integriert. Diese Methode ist ebenfalls bei angiologischen Fragestellungen etabliert und wird häufig angewendet.

Duplex-Sonographie: Mit diesem Begriff wird die gemeinsame Verwendung von pw-Doppler- und Farbdoppler-Sonographie bezeichnet.

7. Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
B-Bild Sonographie	Brightness-Scan (Erklärung siehe Abschnitt 6)
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
cw-Doppler	continuous-wave Doppler-Sonographie (Erklärung siehe Abschnitt 6)
MR-Angiographie	Magnetresonanz-Angiographie
MRT	Magnetresonanztomographie
pw-Doppler	pulsed-wave Doppler-Sonographie (Erklärung siehe Abschnitt 6)

8. Literaturverzeichnis

1. Aburn NS, Sergott RC. Orbital colour Doppler imaging. *Eye* 1993;7:639-47
2. AbuRrhama AF, Thaxton L. Temporal arteritis: diagnostic and therapeutic considerations. *Am Surg* 1996;62:449-51
3. Achkar AA, Lie JT, Gabriel SE, Hunder GG. Giant cell arteritis involving the facial artery. *J Rheumatol* 1995;22:360-2
4. Albertini JG, Ramsey ML, Marks VJ. Temporal artery biopsy in a dermatologic surgery practice. *Dermatol Surg* 1999;25:501-8
5. Allsop CJ, Gallagher PJ. Temporal artery biopsy in giant-cell arteritis: a reappraisal. *Am J Surg Pathol* 1981;5:317-23
6. Anders HJ, Sigl T, Sander A, Coppenrath E, Pfluger T, Kellner H. Gadolinium contrast magnetic resonance imaging of the temporal artery in giant cell arteritis. *J Rheumatol* 1999;26:2287-8
7. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129-34
8. Arrigucci S, Fantozzi G, Riello F, et al. Arterite temporale di Horton: diagnosi mediante eco color-Doppler. *Minerva Cardioangiol* 1998;46:345-6
9. Ashton-Key M, Gallagher PJ. Surgical pathology of cranial arteritis and polymyalgia rheumatica. *Baillieres Clin Rheumatol* 1991;5:387-404
10. Barrier J, Potel G, Renaut-Hovasse H, et al. The use of Doppler flow studies in the diagnosis of giant cell arteritis. *JAMA* 1982;248:2158-9
11. Beckman RL, Hartmann, BM. The use of a Doppler flow meter to identify the course of the temporal artery. *J Clin Neuro Ophthalmol* 1990;10:304
12. Bengtsson BA, Malmvall BE. The epidemiology of giant cell arteritis including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica - incidences of different clinical presentations and eye complications. *Arthritis Rheum* 1981;24:899-904
13. Bhatti MT, Goldstein MH. Facial nerve injury following superficial temporal artery biopsy. *Dermatol Surg* 2001;27:15-7
14. Bienfang DC. Use of the Doppler probe to detect the course of the superficial temporal artery. *Am J Ophthalmol* 1984;97:526-7
15. HA, Esselincks W, Dixon AS, Mowat AG, Wood PH. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1979;38:434-9

16. Blockmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med* 2000;108:246-9
17. Boesen P, Sørensen SF. Giant cell arteritis, temporal arteritis, and polymyalgia rheumatica in a Danish county. *Arthritis Rheum* 1987;30:294-9
18. Brack A, Martinez-Taboada V, Stanson A, Goronzy JJ, Weyand CM. Disease pattern in cranial and large-vessel giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:311-7
19. Brosig J, Holtkamp A, Clemens S. Möglichkeiten und Grenzen der extrakraniellen Gefäßdiagnostik mittels konventioneller Echographie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997;211:301-5
20. Brunhölzl C, Müller HR. Dopplersonographische Befunde bei der Arteriitis temporalis. *Ultraschall Med* 1988;9:232-6
21. Cantu C, Pineda C, Barinagarrementeria F, et al. Noninvasive cerebrovascular assessment of Takayasu arteritis. *Stroke* 2000;31:2197-202
22. Chambers BR, Donnan GA, Riddell RJ, Bladin PF. Carotidynia: aetiology, diagnosis and treatment. *Clin Exp Neurol* 1981;17:113-23
23. Chmelewski WL, McKnight KM, Agudelo CA, Wise CM. Presenting features and outcomes in patients undergoing temporal artery biopsy: a review of 98 patients. *Arch Intern Med* 1992;52:1690-5
24. Choe YH, Han BK, Koh EM, Kim DK, Do YS, Lee WR. Takayasu's arteritis: assessment of disease activity with contrast-enhanced MR imaging. *AJR* 2000;175:505-11
25. Clark AE, Victor WH. An unusual presentation of temporal arteritis. *Ann Ophthalmol* 1987;19:343-6
26. Dany F, Liozon F, Adenis JP, Michel JP, Vidal E, Kim M. Doppler et artérite temporale: résultats préliminaires. *J Mal Vasc* 1981;6:273-7
27. Dany F, Liozon F, Chaumont P, et al. Sensibilité et spécificité du Doppler temporal dans la maladie de Horton. *J Mal Vasc* 1989;14:104-8
28. Daumann C, Putz R, Schmidt D. Der Verlauf der Arteria temporalis superficialis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1989;194:37-41
29. Dixon A, Beardwell C, Kay A, Wanka J, Wong YT. Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *Ann Rheum Dis* 1966;25:203-8
30. Dörnberger V, Dörnberger G, Rössler R, Eggstein M. Dopplersonographie in der Diagnostik und Therapie der Arteriitis temporalis. *Med Welt* 1987;38:1302-8

31. Duhaut P, Pinède L, Bornet H, et al. Biopsy proven and biopsy negative temporal arteritis: differences in clinical spectrum at the onset of the disease. *Ann Rheum Dis* 1999;58:335-41
32. Elliott PD, Baker HL Jr, Brown AL Jr. The superficial temporal artery angiogram. *Radiology* 1972;102:635-8
33. el-Reshaid K, Varro J, al-Duwairi Q, Anim JT. Takayasu's arteritis in Kuwait. *J Trop Med Hyg* 1995;98:299-305
34. Evans J, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population-based study. *Ann Intern Med* 1995;122:502-7
35. Fauchald P, Rygvold O, Oystese B. Temporal arteritis and polymyalgia rheumatica: Clinical and biopsy findings. *Ann Int Med* 1972;77:845-52
36. François M, Koussa D, Declerck D: Halo péri-artériel temporal en écho-Doppler au cours d'une panartérite noueuse. *Presse Med* 1999;23:133
37. Franzén P, Sutlinen S, von Knorring J. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in a region of Finland: an epidemiologic, clinical and pathologic study. *J Rheumatol* 1992;19:273-6
38. Friedman G, Friedman B, Beer G. Role of Doppler ultrasound flow studies in the diagnosis of temporal arteritis. *Isr J Med Sci* 1988;24:686-7
39. Gènéreau T, Lortholary O, Pottier MA, et al. Temporal artery biopsy: a diagnostic tool for systemic necrotizing vasculitis. French Vasculitis Study Group. *Arthritis Rheum* 1999;42:2674-81
40. Ghanchi FD, Williamson TH, Lim CS, et al. Colour Doppler imaging in giant cell (temporal) arteritis: serial examination and comparison with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye* 1996;10:459-64
41. Gillanders LA, Strachan RW, Blair DW. Temporal arteriography: a new technique for the investigation of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1969;28:267-9
42. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Carotid tenderness: an ominous sign of giant cell arteritis? *Scand J Rheumatol* 1998;27:154-6
43. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C, Vazquez-Caruncho M. Polymyalgia rheumatica in biopsy proven giant cell arteritis does not constitute a different subset but differs from isolated polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 1998;25:1750-5

44. Haist SA. Stroke after temporal artery biopsy. *Mayo Clin Proc* 1985;60:538
45. Hall S, Lie JT, Kurland LT, Persellin S, O'Brien PC, Hunder GG. The therapeutic impact of temporal artery biopsy. *Lancet* 1983;ii:1217-20
46. Hall S, Barr W, Lie JT, Stanson AW, Kazmier FJ; Hunder GG. Takayasu arteritis. A study of 32 North American patients. *Medicine* 1985;64:89-99
47. Hamrin B. Polymyalgia arteritica. *Acta Med Scand* 1972;533(Suppl):1-131
48. Hayreh SS. Anterior ischaemic optic neuropathy. Differentiation of arteritic from non-arteritic type and its management. *Eye* 1990;4:25-41
49. Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman B. Ocular manifestations of giant cell arteritis. *Am J Ophthalmol* 1998;125:509-20
50. Ho AC, Sergott RC, Regillo CD, et al. Color Doppler hemodynamics of giant cell arteritis. *Arch Ophthalmol* 1994;112:938-45
51. Horton BT, Magath T, Brown GE. Arteritis of the temporal vessels. A previously undescribed form. *Arch Intern Med* 1934;53:400-9
52. Horwitz HM, Pepe PF, Johnsrude IS, McCoy RC, Jackson DC, Farmer JC. Temporal arteriography and immunofluorescence as diagnostic tools in temporal arteritis. *J Rheumatol* 1977;4:76-85
53. Howe L, D'Cruz D, Chopdar A, Hughes G. Anterior ischaemic optic neuropathy in Wegener's granulomatosis. *Eur J Ophthalmol* 1995;5:277-9
54. Hunder GG, Baker HL Jr, Rhoton AL Jr, Sheps SG, Ward LE. Superficial temporal arteriography in patients suspected of having temporal arteritis. *Arthritis Rheum* 1972;15:561-70
55. Hunder GG, Allen GL. The relationship between polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *Geriatrics* 1973;28:134-42
56. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1122-8
57. Hunder GG, Weyand CM. Sonography in giant-cell arteritis (editorial). *N Engl J Med* 1997;337:1385-6
58. Hunder GG. Polymyalgia rheumatica. In *UpToDate*, Rose BD (Ed), 2001, UpToDate, Wellesley, MA, USA
59. Hunder GG. Clinical manifestations and diagnosis of giant cell (temporal) arteritis. In: *UpToDate*, Rose (Ed) 2001, UpToDate, Wellesley, MA, USA.

60. Ihara M, Yanagihara C, Takeda N, Hashimoto K, Nishimura Y. The significance of color duplex ultrasonography for the diagnosis of temporal arteritis. *Rinsho Shinkeigaku* 1999;39:1001-5
61. Islam MN, Bashar MA. Clinical and angiographic profile of Takayasu's arteritis in Bangladesh. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 1994;20:68-76
62. Jenette CJ, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92
63. Kattah JC, Cupps T, Manz HJ, el Khodary A, Caputy A. Occipital artery biopsy: a diagnostic alternative in giant cell arteritis. *Neurology* 1991;41:949-50
64. Kelley JS. Doppler ultrasound flow detector used in temporal artery biopsy. *Arch Ophthalmol* 1978;96:845-6
65. Klein RG, Hunder GG, Stanson AW, Sheps SG. Large artery involvement in giant cell (temporal) arteritis. *Ann Int Med* 1975;83:806-12
66. Kraft HE, Möller DE, Völker L, Schmidt WA. Farbdopplersonographie der Temporalarterien – eine neue Methode zur Diagnostik der Arteriitis temporalis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1996;208:93-5
67. Lambert M, Hatron PY, Hachulla E, Warembourg H, Devulder B. Takayasu's arteritis diagnosed at the early systemic phase: diagnosis with noninvasive investigation despite normal findings on angiography. *J Rheumatol* 1998;25:376-7
68. Lau H, Cheng SW. Takayasu arteritis – a case report of aortic aneurysm. *Singapore Med J* 1998;39:507-10
69. Lauwerys BB, Puttemans T, Houssiau FA, Devogelaer JP. Color Doppler sonography of the temporal arteries in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 1997;24:1570-4
70. Lefebvre C, Rance A, Paul JF, et al. The role of B-mode ultrasonography and electron beam computed tomography in evaluation of Takayasu's arteritis: a study of 43 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:25-32
71. Lie JT. When is arteritis of the temporal arteries not temporal arteritis? *J Rheumatol* 1994;21:186-89
72. Lie JT, Nagpal S. Churg-Strauss syndrome with nongiant cell eosinophilic temporal arteritis. *J Rheumatol* 1994;21:366-7
73. Lie JT. Aortic and extracranial large vessel giant cell arteritis: a review of 72 cases with histopathologic documentation. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:422-31

74. Lieb WE, Flaharty PM, Ho A, Sergott RC. Color Doppler imaging of the eye and orbit. A synopsis of a 400 case experience. *Acta Ophthalmol Suppl* 1992;204:50-4
75. Liozon F, Dany F, Catanzano R. Exploration des artères temporales par effet Doppler dans la maladie de Horton. *Presse Med* 1983;2113-4.
76. Liozon F, Weinbreck P, Vidal E, et al. Sténoses des artères des membres supérieurs dans l'artérite temporale de Horton. *Ann Med Interne (Paris)* 1986;137:307-12
77. Logar D, Rozman B, Vizjak A, Ferluga D, Mulder AH, Kallenberg CG. Arteritis of both carotid arteries in a patient with focal, crescentic glomerulonephritis and anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies. *Br J Rheumatol* 1994;33:167-9
78. Maeda H, Handa N, Matsumoto M, et al. Carotid lesions detected by B-mode ultrasonography in Takayasu's arteritis: "Macaroni sign" as an indicator of the disease. *Ultrasound Med Biol* 1991;17:695-701
79. Marano SR, Fischer DW, Gaines C, Sonntag VH. Anatomical study of the superficial temporal artery. *Neurosurgery* 1985;6:786-90
80. Martinez-Taboada VM, Blanco R, Armona J, Uriarte E, Figueroa M, Gonzalez-Gay MA. Giant cell arteritis with an erythrocyte sedimentation rate lower than 50. *Clin Rheumatol* 2000;19:73-5
81. Menkès CJ, Branche I, Feldmann JL, Chauveau M, Delbarre F. Application de l'effet Doppler au dépistage de l'artérite de Horton. *Nouv Presse Med* 1981;10:2371
82. Mertens JC, Willemsen G, van Saase JL, Bolk JH, Dijkmans BA. Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: a retrospective study of 111 patients. *Clin Rheumatol* 1995;14: 650-5
83. Michel BA, Arend WP, Hunder GG. Clinical differentiation between giant cell (temporal) arteritis and Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 1996;23:106-11
84. Morgan GJ, Harris ED. Non giant-cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1978;21:362-6
85. Myklebust G, Gran JT. A prospective study of 287 patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis: clinical and laboratory manifestations at onset of disease and at the time of diagnosis. *Br J Rheumatol* 1996;35:1161-8
86. Ninet JP, Bachet P, Dumontet CM, Du Colombier PB, Stewart MD, Pasquier JH. Subclavian and axillary involvement in temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Am J Med* 1990;88:13-20
87. Nishino H, DeRemee RA, Rubino FA, Parisi JE. Wegener's granulomatosis associated with vasculitis of the temporal artery: report of five cases. *Mayo Clin Proc* 1993;68:115-

88. Palaic M, Yeadon C, Moore S, Cashman N. Wegener's granulomatosis mimicking temporal arteritis. *Neurology* 1991;41:1694-5
89. Park YB, Hong SK, Choi KJ, et al. Takayasu arteritis in Korea: clinical and angiographic features. *Heart and Vessels Suppl* 1992;7:55-9
90. Paulley JW; Hughes JP. Giant cell arteritis, or arteritis of the aged. *Br Med J* 1960;2:1562-7
91. Puéchal X, Chauveau M, Menkès CJ. Temporal Doppler-flow studies for suspected giant-cell arteritis. *Lancet* 1995;345:1437-8
92. Puéchal X, Menkès CJ. Ultrasonography in temporal arteritis. *N Engl J Med* 1998;338:760-1
93. Robles M, Reyes PA. Takayasu's arteritis in Mexico: a clinical review of 44 consecutive cases. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:381-8
94. Salvarani C, Gabriel SE, Gertz MA, Bjornsson J, Li CY, Hunder GG. Primary systemic amyloidosis presenting as giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1994;37:1621-6
95. Salvarani C, Hunder GG. Musculoskeletal manifestations in a population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:1259-66
96. Schauble B, Wijman CA, Koleini B, Babikian VL. Ophthalmic artery microembolism in giant cell arteritis. *J Neuroophthalmol* 2000;20:273-5
97. Schmidt WA, Kraft HE, Völker L, Vorpahl K, Gromnica-Ihle EJ. Colour Doppler sonography to diagnose temporal arteritis. *Lancet* 1995;345:866
98. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Völker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997;337:1336-42
99. Schmidt WA, Gromnica-Ihle EJ, Kraft HE. Ultrasonography in temporal arteritis. *N Engl J Med* 1998;338:761
100. Schmidt WA, Kraft HE, Völker L, Gromnica-Ihle E. Einsatz der hochauflösenden Farbdoppler-Sonographie in der Diagnostik einer Arteriitis temporalis. *Fortschr Röntgenstr* 1999;170:411-2
101. Schmidt WA, Kraft HE, Borkowski A, Gromnica-Ihle EJ. Colour duplex ultrasonography in large-vessel giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol* 1999;28:374-6
102. Schmidt WA. Doppler ultrasonography in the diagnosis of giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(Suppl20):40-2

103. Schmidt WA. Ultrasonography of the temporal arteries: Pictorial essay. EULAR working party on imaging in rheumatology. Grassi W, Filippucci E (Ed), www.sameint.it/eular/, 2000
104. Schmidt WA. Common carotid artery in Takayasu's arteritis: Pictorial essay. EULAR working party on imaging in rheumatology. Grassi W, Filippucci E (Ed), www.sameint.it/eular/, 2000
105. Schmidt WA, Seipelt E, Molsen HP, Poehls C, Gromnica-Ihle E. Vasculitis of the internal carotid artery in Wegener's granulomatosis: comparison of ultrasonography, angiography, and MRI. *Scand J Rheumatol* 2001;30:48-50
106. Schmidt WA, Gromnica-Ihle E. Incidence of temporal arteritis in patients with polymyalgia rheumatica – a prospective study using colour Doppler ultrasonography of the temporal arteries. *Rheumatology* 2002;41:46-52
107. Schmidt WA, Nerenheim A, Seipelt E, Pöhls C, Gromnica-Ihle E. Diagnosis of early Takayasu arteritis by colour Doppler ultrasonography. *Rheumatology* 2002;41(in press)
108. Schmidt WA, Natusch A, Möller DE, Vorpahl K, Gromnica-Ihle E. Involvement of peripheral arteries in giant cell arteritis: a color Doppler sonography study. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(in press)
109. Scott KR, Tse DT, Kronish JW. Temporal artery biopsy technique: a clinico-anatomical approach. *Ophthalmic Surg* 1991;22:519-25
110. Sharma BK, Sagar S, Singh AP, Suri S. Takayasu arteritis in India. *Heart Vessels Suppl* 1992;7:37-43
111. Siemssen SJ. On the occurrence of necrotising lesions in temporal arteritis: review of the literature with a note on the potential risk of a biopsy. *Br J Plast Surg* 1987;40:73-82
112. Small P, Brisson ML. Wegener's granulomatosis presenting as temporal arteritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:220-3
113. Sørensen SF, Slot O, Tvede N, Petersen J. A prospective study of vasculitis patients collected in a five year period: evaluation of the Chapel Hill nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2000;59:478-82
114. Spiera H, Davison S. Treatment of polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1982;25:120
115. Stammler F, Ysermann M, Mohr W, Kuhn C, Goethe S. Stellenwert der farbkodierten Duplexsonographie bei Patienten mit Polymyalgia rheumatica ohne klinische Zeichen einer Arteriitis temporalis. *Dtsch Med Wschr* 2000;125:1250-6

116. Steigerwalt RD, Cesarone MR, Laurora G, et al. Doppler ultrasonography in giant cell arteritis. *Int Angiol* 1994;13:286-9
117. Stock AL, Collins HP, Davidson TM. Anatomy of the superficial temporal artery. *Head Neck Surg* 1980;2:466-9
118. Strachan RW. The natural history of Takayasu`s arteriopathy. *Quart J Med* 1984;33:57-69
119. Sun Y, Yip PK, Jeng JS, Hwang BS, Lin WH. Ultrasonographic study and long-term follow-up of Takayasu`s arteritis. *Stroke* 1996;27:2178-82
120. Taniguchi N, Itoh K, Honda M, et al. Comparative ultrasonographic and angiographic study of carotid arterial lesions in Takayasu`s arteritis. *Angiology* 1997;48:9-20
121. Thielen KR, Wijdicks EF, Nichols DA. Giant cell (temporal) arteritis: involvement of the vertebral and internal carotid arteries. *Mayo Clin Proc* 1998;73:444-6
122. Vanoli M, Miani S, Amft N, Bacchiani G, Radelli L, Scorza R. Takayasu`s arteritis in Italian patients. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:45-50
123. Vecsei PV, Kircher K, Nagel G, Egger SF, Schneider B. Retrobulbar hemodynamics in amaurosis fugax: investigation by color Doppler velocity. *Acta Ophthalmol Scand* 1999;77:19-22
124. Venz S, Hosten N, Nordwald K, et al. Einsatz der hochauflösenden Farb-Doppler-Sonographie in der Diagnostik einer Arteriitis temporalis. *Fortschr. Röntgenstr.* 1998; 169:605-8
125. Vinckier L, Hatron PY, Gadenne C, Catteau MH, Gosset D, Devulder B. Intérêt du Doppler artériel dans la maladie de Horton. *J Mal Vasc* 1989;14:116-122
126. Vollrath-Junger C, Gloor B. Warum eine Dopplersonographie vor jeder Biopsie der A. temporalis? *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1989;195:169-71
127. Wagner AD, Gérard C, Fresemann T, Schmidt WA, Gromnica-Ihle E, Hudson AP, Zeidler H. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in giant cell vasculitis and correlation with the topographical arrangement of tissue-infiltrating dendritic cells. *Arthritis Rheum* 2000;43:1543-51
128. Weems JJ. Diagnosis of giant cell arteritis by occipital artery biopsy. *Am J Med* 1992;93:231-2
129. Wenkel H, Michelson G. Korrelation der Ultraschallbiomikroskopie mit histologischen Befunden in der Diagnostik der Riesenzellarteriitis. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997;210:48-52

130. Wilkinson IM, Russel LW. Arteries of the head and neck in giant cell arteritis. A pathological study to show the pattern of arterial involvement. *Arch Neurol* 1972;27:578-91
131. Williamson TH, Baxter G, Paul R, Dutton GN. Colour Doppler ultrasound in the management of a case of cranial arteritis. *Br J Ophthalmol* 1992;76:690-1
132. Yamada I, Numano F, Suzuki S. Takayasu arteritis: evaluation with MR imaging. *Radiology* 1993;188:89-94
133. Yamasaki S, Eguchi K, Kawabe Y, Tsukada T, Nagataki S. Wegener's granulomatosis overlapped with Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 1996;15:303-6
134. Yamato M, Lecky JW, Hiramatsu K, Kohda E. Takayasu arteritis: radiographic and angiographic findings in 59 patients. *Radiology* 1986;161:329-34
135. Zenone T, Souquet PJ, Bohas C, Vital Durand D, Bernard JP. Unusual manifestations of giant cell arteritis: pulmonary nodules, cough, conjunctivitis and otitis with deafness. *Eur Respir J* 1994;7:2252-4

9. Danksagungen

Herzlichen Dank gebührt Frau Professor Dr. Erika Gromnica-Ihle, der Chefärztin der Rheumaklinik Berlin-Buch, die mich nach 10-jähriger rein klinischer Tätigkeit noch für die Forschung begeistert hat und mir durch ihre dauerhafte Unterstützung viele Möglichkeiten eröffnet hat sowie den anderen Mitarbeitern der Rheumaklinik Buch, die mir immer wieder vielfältig geholfen haben.

Ich danke auch Frau Dr. Helga Kraft von der Augenklinik des Klinikums Buch. Frau Kraft hat als langjährige augenärztliche Konsiliar-Ärztin des Klinikums Buch mit speziellem Interesse an der Arteriitis temporalis unsere neue Methode bekannt gemacht und immer wieder dafür gesorgt, dass viele Patienten zur Untersuchung kamen. Sie hat zahlreiche Patienten augenärztlich begutachtet und die Biopsien koordiniert. Herrn PD Dr. Möller als Chefarzt der Augenklinik danke ich ebenfalls für die exzellente Zusammenarbeit.

Ein großer Dank gebührt auch Herrn Dr. Lutz Völker, Radiologe und Leiter des Funktionsbereiches Ultraschall Diagnostik in der Abteilung für Radiologie des Klinikums Berlin-Buch, der insbesondere in der Anfangsphase mit seinem profunden Wissen über die Farbdoppler-Sonographie dazu beigetragen hat, dass die Anwendung der Methode aussagefähige Ergebnisse erbringt.

Ebenfalls ist die Zusammenarbeit mit Herrn Professor Dr. Wolfgang Schneider und Herrn Dr. Klaus Vorpahl vom pathologischen Institut des Klinikums Buch hervorzuheben. Herr Professor Schneider hat als Direktor des Instituts mit persönlichem Einsatz organisatorische Voraussetzungen der Zusammenarbeit auch über die Grenzen Berlins hinaus geschaffen. Herr Dr. Vorpahl hat durch seine jahrzehntelange Erfahrung in der histologischen Diagnostik geholfen, unsere klinisch und sonographisch gestellten Diagnosen zu validieren.

Herrn Professor Dr. Gerd-Rüdiger Burmester, Direktor der Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie an der Charité, sei herzlich gedankt für die Unterstützung bei der Zusammenstellung der Habilitation und der Vermittlung von Lehrveranstaltungen.

Herr Diplom-Mathematiker Bernd Schicke vom Klinikum Berlin-Buch hat mit seinem Computerprogramm und dem unbedingt dazu gehörenden profunden Wissen über die statistischen Zusammenhänge immer wieder – auch am Wochenende - geholfen, die Ergebnisse unserer Untersuchungen zu berechnen.

Herzlich möchte ich auch den Krankenschwestern danken, die mir immer wieder vielseitig, nett und unkompliziert in der Funktionsabteilung der Rheumaklinik Buch geholfen haben: Birgitt Gerlach, Monika Hanisch, Corinna Kompa und Helga Plachta.

Gedankt sei auch ganz herzlich Frau Alena Ittner, Frau Betty Johannsmeyer, Frau Monika Miehle und Frau Sabine Schulz von der Bibliothek des Klinikums Buch, die unermüdlich die erforderliche Literatur zusammengetragen haben.

Weiterhin sei noch Herrn Professor Dr. Henning Zeidler, Medizinische Hochschule Hannover, gedankt, der mich im Frühsommer 1996 bestärkt hat, die bis dahin gesammelten Ergebnisse endlich in einer guten Zeitschrift zu veröffentlichen, worauf ich mich entschloss, den Artikel für das *New England Journal of Medicine* zu schreiben. Ich danke auch Herrn Professor Gene Hunder, Mayo-Clinic, Rochester MN, USA, der mir weitere Hilfen zur Thematik gab, nachdem er unsere erste kurze Publikation zum Thema im *Lancet* gelesen hatte.

Ebenfalls gebührt Herrn Dr. Horst Sattler, Chefarzt der Parkklinik Bad-Dürkheim und Vorsitzender des Arbeitskreises "Sonographie" der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, Dank, der mich immer wieder eingeladen hat, die Thematik bei Kongressen der deutschen Rheumatologie und der deutschsprachigen Ultraschallgesellschaften vorzutragen und dort bekannt zu machen.

Schließlich möchte ich meiner Frau Elke und meinen drei Kindern, Larissa, Vanessa und Jasmina, danken, die wegen meiner wissenschaftlichen Aktivitäten sehr oft auf meine Anwesenheit verzichten mussten.

10. Erklärung

Ich versichere hiermit, dass

1. keine staatsanwaltlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
2. ich weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren angemeldet oder durchgeführt habe,
3. ich die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen habe, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
4. mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den

Dr. med. W. A. Schmidt