

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Holger Busse-

**Der Einfluss von Corticosteroiden auf
das Biopsieergebnis bei Verdacht auf
Arteriitis temporalis**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Müller, Sascha Horst
aus Dortmund

2007

*Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster*

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Volker Arolt

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Holger Busse

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Heinrich Gerding

Tag der mündlichen Prüfung: 13.07.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Holger Busse -
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Holger Busse
Koreferent: Prof. Dr. Heinrich Gerding

Zusammenfassung

Müller, Sascha

Der Einfluss von Corticosteroiden auf das Biopsieergebnis bei Verdacht auf Arteriitis temporalis

Einleitung:

Auf Grund der guten Wirksamkeit von Corticosteroiden in der Therapie der Arteriitis temporalis, ist vor allem beim Vorliegen einer Augenbeteiligung eine sofortige Therapie notwendig. Diese Studie soll zeigen, in wieweit eine präbiopische Steroidtherapie das histologische Bild einer Arteriitis temporalis verändern kann, und in welchem Zeitintervall bis zur Biopsie ohne Risiken behandelt werden kann.

Durchführung:

Insgesamt wurden 478 Patienten in die Auswertung mit einbezogen, die in den Jahren von 1980 bis 2003 an der Temporalarterie biopsiert wurden. Die Analyse der gewonnenen retrospektiven Daten wurde mit Hilfe statistischer Verfahren wie Odds ratios, 4-Felder-Tafeln, Chi-Quadrat-Tests, Spearman-Korrelationen und U-Tests nach Mann-Whitney durchgeführt.

Ergebnisse:

Von den 478 Biopsien waren 64 (13,4%) positiv (=POS) und 406 (84,9%) negativ (=NEG). In der Gruppe der positiven Patienten betrug das Geschlechtsverhältnis 1:5 zugunsten der Frauen, bei einem Durchschnittsalter von 76,5 Jahren. Augenbeteiligung (POS): Angiographisch wurde bei 46,9% eine VION festgestellt und eine ZAV bei 17%. Visusminderung LA 31,3%, RA 28,1%, BA 29,7%. Ø-BSG bei POS 69/101 und bei NEG 23/62; insgesamt gab es 22 „low-BSGs“ $\leq 60\text{mm/h}$ die histologisch positiv waren. Statistisch zeigten die Arteriitis positiven Patienten eine geringere Rate an atherosklerotischen Komplikationen (keine Myokardinfarkte, keine generalisierten Atherosklerosen, Diab. mell. 12,5%, AVK + Stenosen 7,8%, Hypercholesterinämien 6,3%). Von 64 positiven Biopsien wurden 16 bilateral durchgeführt, wovon in 80% auch bilateral Zeichen der Arteriitis histologisch nachweisbar waren. POS Patienten nahmen bis zum Zeitpunkt der Biopsie doppelt so hohe Äquivalenzdosen eines Corticosteroids ein wie NEG Patienten (0,6:0,35), die Wirkdosen waren bei den NEG Patienten doppelt so hoch (3,35:1,51). Die längste Steroidtherapie vor Biopsie bei POS 10 Tage (Ø 2 Tage). Positive Biopsate nach Langzeittherapie gab es keine. Die Analyse eines Zeitintervalls (Steroidtherapie → Biopsie) ergab eine Abnahme der Odds ratio nach dem 3. Tag der Therapie (3,4 → 0,5).

Schlussfolgerung:

Auf Grund der erzielten Ergebnisse dieser umfangreichen Kollektivanalyse konnte der Zeitrahmen in dem trotz einer systemischen Therapie mit Corticosteroiden noch ein positives biopisches Resultat der Arteria temporalis Biopsie erzielt werden kann auf höchstens 4 Tage begrenzt werden. Darüber hinaus steigt die Rate an falsch negativen Biopsien signifikant an.

Tag der mündlichen Prüfung: 13.07.2007

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	7
	Klinische Manifestation und Epidemiologie	8
	Diagnostik	9
	Histologische Auswertung	12
	Therapieansätze	14
II.	Durchführung	17
	Access-Datenbank	19
	Methoden der Auswertung	26
III.	Ergebnisse	28
	Statistische Auswertung der Hauptgruppe (HG)	29
	Statistische Auswertung der Hauptgruppe POS (HG POS)	33
	Statistische Auswertung der Hauptgruppe NEG (HG NEG)	36
	Jahresverteilungen	39
	BSG-Auswertung	42
	Äquivalenz- und Wirkdosen	44
	Statistische Analyse der deskriptiven Daten	49
IV.	Diskussion	63
	Epidemiologie	63
	Polymyalgia rheumatica und andere Erkrankungen	65
	Augenbeteiligung	66
	Kardiovaskuläre Erkrankungen	67
	Einseitige / beidseitige Biopsie	69
	Steroidtherapie vor Biopsie	70

V.	Literaturverzeichnis	74
<hr/>		
VI.	Danksagung	82
<hr/>		
VII.	Lebenslauf	83
<hr/>		

I. Einleitung

Schon lange beschäftigen sich Augenärzte und auch Neurologen mit dem Problem der Arteriitis temporalis. Erstmals wies Hutchinson im Jahre 1890 auf die Entzündung der Temporalarterie im Sinne einer eigenen Krankheitsentität hin ⁽⁹¹⁾. Nicht zuletzt durch den sich rasch entwickelnden Visusverlust der bis zur Amaurose führen kann, stellt diese ernst zu nehmende Erkrankung einen augenärztlichen Notfall dar.

Obwohl gleichermaßen Einigkeit darüber herrscht, dass eine sofortige Therapie mit Corticosteroiden einzuleiten ist ^(12,29), stellt sich doch die Frage, inwieweit die Einnahme von Corticosteroiden vor einer geplanten Biopsie das Ergebnis verfälschen kann und so die Rate an falsch negativen Biopsien erhöht ^(88,89,90).

In dieser retrospektiven Studie soll analysiert werden, inwiefern das Biopsieergebnis durch eine vorherige Einnahme von Steroiden beeinflusst und verändert werden kann. Auch wird im Rahmen dieser Studie versucht einen Zeitraum zu definieren, in dem man trotz der Einnahme eines hochpotenten Steroids die Biopsie durchführen kann, ohne das histologische Ergebnis durch die bereits eingeleitete Therapie zu verfälschen.

Die gewonnenen Datensätze (beispielsweise Vorerkrankungen, Medikationsdaten und Blutanalysen) werden statistisch ausgewertet, um Unterschiede in der Gruppe der Patienten mit histologisch gesicherter Arteriitis und der mit Patienten, die eine/n Sehverschlechterung /-verlust auf Grund von anderen hämatogenen und ophthalmologischen Faktoren erlitten haben, zu finden.

Klinische Manifestation und Epidemiologie

Die Arteriitis temporalis, auch Morbus Horton oder Riesenzellarteriitis genannt, ist eine Krankheit die fast ausschließlich ältere Menschen (> 50 Jahre) betrifft ^(51,52,53). Durch das vielfältige, klinisch oft uneindeutige Erscheinungsbild ist es häufig schwer, die Arteriitis temporalis von anderen entzündlichen und degenerativen Erkrankungen abzugrenzen. So können etwaige Veränderungen der Temporalarterie nicht nur auf einem Morbus Horton beruhen, sondern auch auf atherosklerotischen Veränderungen ⁽⁸⁶⁾ oder andere entzündliche Erkrankungen wie einer Arteriitis vom Typ Winiwarter Bürger ⁽⁹³⁾ oder einer Panarteriitis nodosa ⁽⁹²⁾.

Auch die Prodromi sind vielseitig zu deuten. Begleiterscheinungen sind u.a. Kauschmerzen, Beeinträchtigung des Geruchs- und Geschmackssinns, Schluckbeschwerden, Schulterschmerzen, Kopfschmerzen, psychiatrische Symptome wie Depression und Konfusion, allgemeines Unwohlsein, Fieber, Müdigkeit, Abmagerung und Anorexie ^(94,95).

Die wohl schwerwiegendste Komplikation der Arteriitis temporalis ist der Befall des Auges durch die entzündliche Infiltration der Arteria ophthalmica. Bei bis zu 20% aller Patienten kommt es im Rahmen der Arteriitis zu Visusverlusten bis hin zur kompletten Erblindung. Die Beteiligung des Auges kann zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung auftreten und ist keinesfalls als Spätsymptom anzusehen, gewöhnlich tritt sie aber innerhalb der ersten sechs Wochen auf ⁽¹⁾.

In zahlreichen Publikationen wird darauf hingewiesen, dass der Visusverlust als initiales Anzeichen der Erkrankung zu betrachten sein kann ^(2,3), ohne das zuvor eine Kopfschmerzsymptomatik oder etwaige andere Symptome des Morbus Horton beobachtet werden können.

Diagnostik

Auf Grund der zahlreichen Manifestationsmöglichkeiten der Arteriitis temporalis ist es wichtig, eine gründliche Diagnostik durchzuführen um das Ergebnis zu sichern.

Diese stützt sich vor allem auf der Anamnese (s.o.), körperlich ophthalmologischen Untersuchungen (v.a. Sonographie), Laborbefunden und einer Biopsie der Temporalarterie. Andere spezielle Untersuchungstechniken wie beispielsweise eine Angiographie der Arteria temporalis, computertomographische Untersuchungen oder Doppler-Sonographien werden nicht an allen Kliniken angewandt, da sie nicht bei allen Patienten anwendbar sind und zudem die Auswertung der Ergebnisse teils schwierig sein kann ⁽⁹⁶⁾.

1990 veröffentlichte das „American College of Rheumatology“ ⁽⁵⁰⁾ Kriterien für die Klassifikation der Arteriitis temporalis, mit deren Hilfe die Diagnose gestellt werden kann. Insgesamt handelt es sich um fünf Punkte, von denen mindestens drei erfüllt sein sollten:

- 1. Alter beim Erkrankungsbeginn \geq 50 Jahre**
- 2. neu auftretende Kopfschmerzen**
- 3. Veränderungen der Temporalarterie (z.B. Verhärtungen, verstärkte Pulsationen, Schmerzhaftigkeit)**
- 4. Stark erhöhte BSG $>$ 50mm/h Westerngreen Methode**
- 5. positiver Biopsiefund**

Das Vorhandensein von mindestens drei der Punkte erzielt eine Sensitivität von 93,5% und eine Spezifität von 91,2%.

Als wichtigster Laborparameter ist die BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) anzusehen. Sie dient nicht nur der Diagnosefindung, sondern auch als Wert um die Dauer und die Höhe der Steroidbehandlung festzulegen.

Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass die BSG bei Patienten mit einer Arteriitis temporalis fast immer deutlich erhöht ist. Ausnahmen hiervon wurden bereits mehrfach publiziert ^(4,5,6,7). In diesen und vielen weiteren Fällen kam es auf Grund der normalen BSG zur verspäteten Diagnosefindung. So sollte man bei deutlich bestehenden Hinweisen auf eine Arteriitis temporalis trotz der niedrigen BSG auch weiterhin an dieser Diagnose festhalten. Zuletzt sollten weitere Faktoren mit einbezogen werden, die sich auf den BSG Wert auswirken können (z.B. vergrößertes Zellvolumen, Hyperproteinämie, Herzinsuffizienz).

Neben der BSG kann auch das CRP (c-reaktives Protein) hinweisend, aber keinesfalls beweisend, für eine Arteriitis temporalis sein. Im aktiven Stadium besteht eine deutliche Übereinstimmung der beiden Laborparameter, hingegen können die Werte im inaktiven bzw. leichten Stadium widersprechlich sein. Einige Autoren weisen darauf hin, dass das CRP enger mit der Aktivität der klinischen Symptome korreliert, so dass Sie empfehlen routinemäßig auch das CRP zu bestimmen ^(8,9,10).

Weitere veränderte Laborparameter sind Akute-Phase-Proteine, Leukozyten, Erythrocyten, alkalische Phosphatasen, Fibrinogen, hämorheologische Parameter, immunologische Werte. Veränderungen dieser Werte werden vermehrt beobachtet, allerdings dienen sie nicht der Diagnosefindung und sind eher zur Verlaufskontrolle geeignet.

Das wohl wichtigste diagnostische Mittel stellt die Biopsie der Arteria temporalis dar. Sie sollte immer dann durchgeführt werden, wenn unklare Sehstörungen und eine ungeklärte BSG-Erhöhung im höheren Alter auftreten.

Dorra et al. ⁽¹¹⁾ empfehlen eine Biopsie bei jedem Patienten über 70 Jahren mit unklarer BSG-Beschleunigung. Des Weiteren soll die Biopsie nicht nur die Diagnose sichern, sondern soll dem Arzt auch in der Frage der Langzeittherapie behilflich sein, wenn bei einem Patienten mit Steroidnebenwirkungen zu rechnen ist ⁽¹²⁾.

Argumente gegen eine Temporalisbiopsie erbringen Sacher et al. ⁽¹³⁾. In dieser Studie wird betont, dass die Biopsie häufig, trotz des eindeutig

charakteristischen Krankheitsbildes der Arteriitis, lediglich eine Atherosklerose der Arterie ergibt.

Obwohl die Biopsie sehr aussagekräftig ist, gibt es doch auch einige Problematiken, die bedacht werden sollten.

Zum einen führt die Arteriitis nur zu segmentalen Veränderungen in der Temporalarterie, so dass die Möglichkeit besteht eine Biopsie aus einem nicht befallenen Areal („skip lesions“) zu exzidieren und so die Rate an falsch negativen Biopsien zu erhöhen (bis zu 10 %).

Eine mögliche Lösung für dieses Problem ist es, möglichst lange Arteriensegmente zu entnehmen. Angaben in der Literatur sprechen von Längen ab 4mm⁽¹⁴⁾ bis zu 6cm⁽¹⁵⁾. Neuere Studien empfehlen eine Länge von 2-3cm^(16,17).

Des Weiteren stellt sich die Frage, ob die Biopsie ein- oder beidseitig durchgeführt werden sollte. Grundsätzlich muss hierbei jedoch bedacht werden, dass vorrangig die Seite zu biopsieren ist, an der die klinisch eindeutigeren Symptome zu finden sind.

Einige Autoren empfehlen die einseitige Biopsie, so z.B. Hall & Hunder⁽¹²⁾. 86% der im Rahmen ihrer Studie positiv biopsierten Patienten wären bei einseitiger Biopsie erkannt worden. Andere Studien empfehlen hingegen eine beidseitige Biopsie, wegen der Höhe der falsch negativen Biopsien^(18,19).

Das Hauptproblem, welches Inhalt dieser Arbeit sein soll, beschäftigt sich damit, ob man bereits vor der Biopsie eine Therapie mit Corticosteroiden beginnen kann, ohne das histologische Bild einer Arteriitis temporalis zu verändern.

Histologische Auswertung

Ähnlich wie das klinische Erscheinungsbild, variiert auch der histologische Befund bei der Arteriitis temporalis.

Generell handelt es sich um eine Panarteriitis, so dass alle Wandschichten entzündlich verändert sein können. Im „Normalfall“ steht jedoch eine entzündliche Veränderung der Media im Vordergrund, die diffus mit Lymphozyten, Plasmazellen und neutrophilen Leukozyten infiltriert ist. Zudem befinden sich charakteristische Riesenzellen, zumeist vom Fremdkörpertyp, in den zerstörten Wandbereichen.

Hinzu kommt in der Regel eine eindeutige Verdickung der Intima. Im klinischen Alltag kann sich die Arteriitis jedoch auch als entzündlicher Befall der Adventitia oder auch der Membrana elastica interna darstellen.

Erschwert wird die Diagnose auch dadurch, dass bereits mehrfach Fälle einer Arteriitis temporalis ohne Riesenzellen beschrieben werden ^(20,21). Diese Variante wird oftmals mit einer schlechteren Prognose für den Patienten assoziiert, da zahlreiche Autoren das Fehlen der Riesenzellen in Zusammenhang mit schwerwiegenden Komplikationen wie der nekrotisierenden Vaskulitis, Zungennekrosen, Attacken mit nächtlicher Dyspnoe, Erkrankungen der A. carotis und auch einer Plexitis brachialis sehen ^(22,23,24,25,26).

Eine Literaturschau durch Schmidt und Löffler ⁽²⁷⁾ ergibt, dass die Entstehung der Riesenzellen vermutlich auf einer lokalen Reaktion gegen die Lamina elastica interna der Gefäßwand beruht, die nicht bei jedem Patienten ausgelöst wird. Zudem postulieren sie, dass das Vorhandensein von Riesenzellen weder ein prognostisch günstiges, noch ein schlechtes Zeichen in Bezug auf den klinischen Verlauf sei.

Auch sprechen Riesenzellen nicht immer für das Vorhandensein einer Arteriitis temporalis, da diese auch bei anderen Erkrankungen gefunden werden können, beispielsweise bei der Takayasu-Ohnishi-Arteriitis, der von Winiwarter-Bürger'schen Krankheit und der syphilitischen Aortitis.

Nach Erbslöh ⁽²⁸⁾ lässt sich die Arteriitis temporalis histologisch in drei Stadien einteilen:

Das initiale / akut nekrotisierende Stadium ist vor allem durch die Medianekrose, d.h. der Degeneration von glatten Muskelzellen mit Blutungen der Media charakterisiert. Zudem sind typischerweise Riesenzellen nachweisbar. Durch die Schwellung der Gefäßwand kommt es zur Obliteration des Lumens mit konsekutiver Thrombenbildung.

Im zweiten granulomatösen Stadium steht die Verdickung der Gefäßwände durch die entzündlich veränderte Media und das fibröse intimale Gewebe im Vordergrund. Die Muskelzellen sind weitestgehend verschwunden und werden durch Bindegewebe und Zelldetritus ersetzt.

Das dritte Stadium, auch regressive Phase genannt, ist durch die Regeneration der Muskelzellen gekennzeichnet.

Therapieansätze

Die Standardtherapie sollte bereits bei klinisch begründetem Verdacht einer Arteriitis temporalis begonnen werden, um eventuelle Komplikationen zu vermeiden.

So gibt es zahlreiche Fallberichte in denen Patienten, während sie auf die Temporalisbiopsie gewartet haben, Visusverluste erlitten haben ^(12,29). Die Behandlung, welche vor allem auf die Gabe von Corticosteroiden aufbaut, soll insbesondere die Risiken einer irreversiblen vaskulären Schädigung des Auges, und vor allem des Partnerauges, vermindern.

Die Therapie sollte nach folgendem Schema ablaufen. Als Erstmaßnahme ist grundsätzlich eine Steroidtherapie einzuleiten, welche sich an den Krankheitssymptomen und vor allem an der BSG orientiert. Zu den wirkungsvollsten Glukocorticoiden zählen Prednison, Prednisolon und Methylprednisolon, welches vorrangig in der Hochdosistherapie zum Einsatz kommt.

Die Dosierung der initialen Gabe darf auf keinen Fall zu niedrig gewählt sein. Eine Besserung der subjektiven Beschwerden tritt dann bereits wenige Stunden nach der Erstgabe auf ⁽³⁰⁾.

Im Falle einer Arteriitis temporalis ohne weiteren Organbefall sollte zwischen 60 und 100 mg/die Prednison gegeben werden. Liegt die Erblindung eines Auges seit mehreren Tagen vor, so sollte die Dosis auf 200 mg/die gesteigert werden. Liegt die Erblindung bzw. der Visusverlust erst wenige Stunden zurück, bzw. ist das zweite Auge gefährdet, so ist es ratsam eine Hochdosistherapie mit Dosierungen zwischen 500 und 1000 mg/die für mindestens drei Tage anzusteuern. Hierdurch wird der Visusverlust in der Regel nicht rückgängig gemacht, die Erblindung des zweiten Auges kann aber so wirkungsvoll verhindert werden ⁽³¹⁾. Einige Autoren weisen zudem darauf hin, dass die Tagesmenge von 1g/die keineswegs als einmaliger Bolus gegeben werden sollte, da die Halbwertszeit der Steroide zu kurz ist.

Im Anschluss an die Akutbehandlung mit Steroiden sollte das Medikament in der Dosis reduziert und allmählich ausgeschlichen werden, wobei die Anpassung vorrangig an den klinischen Zeichen und den Entzündungsparametern ausgerichtet werden sollte. Als Erhaltungsdosis werden 7,5 mg/die nach 6 bis 9 Monaten empfohlen. Bei länger andauernder Behandlung sollte zudem eine Osteoporoseprophylaxe durchgeführt werden⁽³¹⁾. Hierzu eignen sich Calcitriole und Alfacalcidole. Bei Patienten mit bekannter Verminderung der Knochendichte können auch Bisphosphonate verabreicht werden⁽³²⁾.

Um mögliche Nebenwirkungen der Steroide, etwa ein Cushing Syndrom, einen Katarakt oder auch eine Osteoporose, zu minimieren, empfehlen zahlreiche Autoren die Kombination von Steroiden mit Immunsuppressiva. Unter anderem wurden Studien durchgeführt um die Wirksamkeit von Cyclophosphamid, Azathioprin, Cyclosporin A, Dapsone und Methotrexat zu überprüfen.

Man stellt fest, dass vor allem Cyclosporin A sich günstig auf den Therapieverlauf auswirkt. So weisen einige Autoren darauf hin, dass eine rasche Reduktion der Corticosteroiddosis möglich sei^(33,34). Andere Immunsuppressiva zeigen zwar im Einzelfall Wirkung, sollten aber auf Grund der teils starken Nebenwirkungen (Nephrotoxizität, hämorrhagische Cystitis) und der ungenügenden allgemeinen Wirksamkeit nicht generell zum Einsatz kommen^(35,36,37,38,39,40,41).

Durch weitere Sofortmaßnahmen sollte zudem versucht werden die Mikrozirkulation des Auges zu verbessern, falls eine AION, ein ZAV oder andere Verschlüsse vorliegen. Hierzu eignen sich besonders gut HAES (Hydroxy-Äthylstärke)-Infusionsbehandlungen und die Gabe von Pentoxifyllin, welches die Verformbarkeit der Erythrocyten erhöht und somit die Fließeigenschaften des Blutes positiv beeinflusst.

Als weitere sinnvolle Prozedur kann die Behandlung durch Thrombozytenaggregationshemmern unterstützt werden, hier sei allerdings

darauf hingewiesen, dass in diesem Fall an den ausreichenden Magenschutz gedacht werden sollte.

Nichtsteroidale Antiphlogistika und Analgetika sollten in der medikamentösen Behandlung der Arteriitis temporalis nicht verabreicht werden, da sie im Allgemeinen wirkungslos sind und zudem das Krankheitsbild verschleiern können ^(42,43,44).

Neben der medikamentösen Therapie bei Verdacht auf Arteriitis temporalis, gilt die Bulbusmassage als eine weitere erfolgsversprechende Maßnahme. Diese wurde bereits oft in der Literatur diskutiert ^(45,46,47,48). Wird die Bulbusmassage rechtzeitig durchgeführt, so kann der Verschluss noch reversibel sein, da er initial auf einer Schwellung der Gefäßwand beruht.

Wegen der Möglichkeit einer orthostatisch bedingten Minderdurchblutung sollte die Bulbusmassage grundsätzlich am liegenden Patienten durchgeführt werden ⁽⁴⁹⁾.

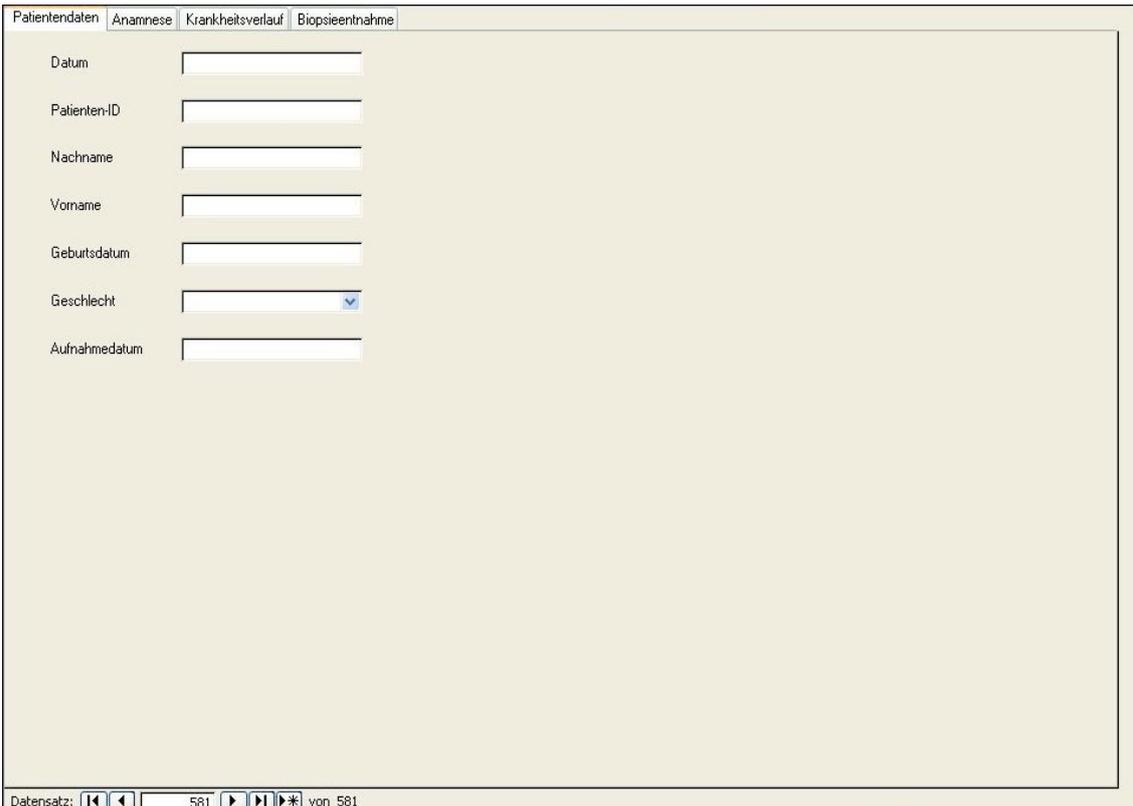
Trotz der zahlreichen Therapiemöglichkeiten die man in der Literatur findet, sei darauf hingewiesen, dass es stets riskant ist, nicht mit Steroiden zu behandeln, wenn die Diagnose bereits gestellt worden ist ⁽⁴⁴⁾.

II. Durchführung

Die retrospektive Studie wurde an der Augenklinik der Westfälischen Wilhelms Universität Münster durchgeführt.

Der Patientendaten stammen aus der Zeit vom 01.01.1980 bis einschließlich zum 31.08.2003. In diesem Zeitraum von knapp dreiundzwanzig Jahren wurden insgesamt 764 Patienten an der Arteria temporalis superficialis zum Ausschluss eines Morbus Horton biopsiert.

Die notwendigen Patientenakten befinden sich sowohl in den Archiven der Poliklinik, wo sich die Akten der letzten 5 Jahre befinden, als auch im Hauptarchiv, wo die darüber hinausgehenden Akten archiviert sind.



The screenshot shows a data entry form with a tabbed interface. The active tab is 'Patientendaten'. The form contains the following fields:

- Datum
- Patienten-ID
- Nachname
- Vorname
- Geburtsdatum
- Geschlecht (dropdown menu)
- Aufnahmedatum

At the bottom of the form, there is a status bar with navigation icons and the text 'Datensatz: 581 von 581'.

Abb. 1 Screenshot der ersten Registerkarte der Access-Datei zur Datenerfassung

Zuerst wird die Fragestellung ausgearbeitet und die Arbeitshypothese erstellt, um die Rahmenbedingungen der Studie zu stellen. An Hand der Fragestellung wird dann ein Arbeitsblatt entwickelt, um festzulegen welche Informationen aus

den Patientenakten für die Studie und vor allem für die anschließende Auswertung von Nutzen sind.

Access-Datenbank zur Datenerfassung

Um eine einheitliche Struktur für die Datengewinnung zu generieren, wird eine Datenbank mit dem Programm Microsoft® Access 2003 erstellt, in der die einzelnen Items des Arbeitsblatts übersichtlich auf vier verschiedenen Registerkarten aufgeteilt werden.

Die erste Registerkarte (Abb. 1) erfasst die Stammdaten, so z.B. den Namen, das Geburtsdatum, das Geschlecht, sowie das Aufnahmedatum und die Patienten-ID.

Auf der zweiten Registerkarte (Abb. 2) werden für die Studie wichtige Vorerkrankungen der Patienten und Dauermedikationen festgehalten. Als Dauermedikation gilt dabei ein Medikament, welches seit mindestens 28 Tagen vom Patienten ohne Unterbrechung eingenommen wurde.

Bei den Vorerkrankungen werden vor allem kardiale und vaskuläre Prozesse, entzündliche Veränderungen und Erkrankungen, die in direktem Zusammenhang zur Arteriitis temporalis stehen (v.a. Polymyalgia rheumatica), berücksichtigt. Im Einzelnen werden folgende Items vermerkt:

Atherosklerose, koronare Herzerkrankung (KHK), Arrhythmien, Herzinsuffizienz, Hypertonie, Herzinfarkt, AVK / Stenosen, Hypercholesterinämie, rheumatoide Erkrankungen, Rheuma, Polymyalgia rheumatica, Diabetes mellitus, Asthma.

Hypercholesterinämien werden nur dann dokumentiert, wenn es sich um eine Erhöhung des Gesamtcholesterins auf mindestens 270 mg/dl handelt. Bei den rheumatoiden Erkrankungen handelt es sich um Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, wie z.B. rheumatoide Arthritis, Kollagenosen und primäre Vaskulitiden, mit Ausnahme der Polymyalgia rheumatica, die auf Grund der Assoziation zur Arteriitis temporalis separat erfasst wird.

Asthma wird zusätzlich erfasst, da es häufig mit Corticosteroiden therapiert wird, und somit direkt in Zusammenhang zur Fragestellung steht. Diabetes mellitus wird erfasst, da es ein potentieller Risikofaktor für etwaige vaskuläre Veränderungen sein kann und zusätzlich Gefäßverschlüsse begünstigt.

Ebenso werden nur Medikamente berücksichtigt, die Einfluss auf die Entstehung bzw. den Verlauf der Arteriitis temporalis haben könnten. Hierbei sind Immunsuppressiva, Corticosteroide, Antiphlogistika und Antikoagulantien zu nennen.

Bei den Antikoagulantien wird zwischen Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel, Heparin und Marcumar unterschieden. Andere Medikamente die auf die Gerinnungskaskade Einfluss nehmen können, werden laut Patientenakten nicht verwendet (Ausnahme: Pentoxifyllin s.u.). Die eingenommenen Antikoagulantien werden, wie auch alle anderen Medikamente, jeweils in der Tagesdosis (mg/d) angegeben.

Die Immunsuppressiva und Antibiotika werden wie folgt kategorisiert: Penicilline, Cephalosporine, Lactame, Gyrasehemmer, Makrolide, Tetracycline, Aminoglykoside, Chloramphenicol, Azathioprin, Cyclosporine und sonstige antineoplastische Immunsuppressiva. Nicht aufgeführte Gruppen kommen nicht zur Anwendung.

Die Steroide werden wie folgt gelistet: Cortisol, Prednisolon, Betamethason, Dexamethason, Methylprednisolon, Fluocortolon, Budesonid und Triamcinolon. Als letzter Punkt werden die Antiphlogistika vermerkt: Acetylsalicylsäure, Naproxen, Ibuprofen, Diclofenac, Indometacin und Metamizol.

Abschließend wird vermerkt, ob die Dauermedikation im Rahmen des stationären Aufenthalts weitergeführt wird, oder ob die Medikation zeitweise unterbrochen wird. Dabei gilt die Medikation bereits als unterbrochen, wenn die Absetzung prästationär durch den behandelnden Augenarzt oder aber eine andere Klinik erfolgt ist.

Des Weiteren wird auf diesem Arbeitsblatt festgehalten, ob der Patient aus ophthalmologischer Indikation heraus zur Temporalisbiopsie kommt, oder ob der Patient aus einer anderen Klinik, hier sind vor allem die neurologischen Abteilungen und die internistischen Abteilungen des Universitätsklinikums Münster zu nennen, kommt.

Da diese oftmals andere Kriterien zur Veranlassung einer Biopsien haben, die im weitesten Sinne nicht mit den Kriterien des American College of Rheumatology ⁽⁵⁰⁾ zur Klassifikation der Arteriitis temporalis übereinstimmen, werden die externen Patienten in eine Subgruppe eingeteilt, die für die vorliegende Studie nur von geringer Bedeutung ist, da nur wenig auswertbare Daten zur Verfügung stehen.

Ein Kriterium für die Durchführung einer Arteriitis temporalis Diagnostik ist die BSG. Im Rahmen der Studie wird, im Unterschied zur Klassifikation des American College of Rheumatology, eine BSG von 60mm in der 1. Stunde als signifikant erhöht erachtet.

Bei den meisten Patienten, bei denen die Temporalisresektion konsiliarisch erbeten wird, liegt die BSG weit unter diesem Wert.

The screenshot shows a web-based data entry interface with the following elements:

- Navigation tabs:** Patientendaten, Anamnese, Krankheitsverlauf, Biopsieentnahme (selected).
- Grunderkrankungen (Basic Diseases):** A list of 14 conditions, each with an unchecked checkbox:
 - Asthma
 - Diabetes mellitus
 - Rheuma
 - PMR
 - rheumatoide Erkrankungen
 - Hypercholesterinämie
 - AVK / Stenosen
 - Herzinfarkt
 - Hypertonie
 - Herzinsuffizienz
 - Arrhythmien
 - KHK
 - Atherosklerose
- Medication section:** Four rows, each with a dropdown menu, the unit 'mg', and an input field:
 - Gerinnung
 - Immunsuppressiva
 - Steroide
 - Antiphlogistika
- Medikation fortgesetzt:** A checkbox that is unchecked.
- Indikation (Indication):** A section with three checkboxes:
 - internistisch (unchecked)
 - neurologisch (unchecked)
 - ophthalmologisch (unchecked)
- Aufnahme (Admission):** A dropdown menu.
- Footer:** Datensatz: 581 von 581 with navigation icons.

Abb. 2 Screenshot der zweiten Registerkarte der Access-Datei zur Datenerfassung

In einem Auswahlfeld wird außerdem die Art der Aufnahme dokumentiert, ob der Patient stationär oder nur ambulant behandelt wird.

Die dritte Registerkarte (Abb. 3) gibt Informationen zum aktuellen Aufnahmearbeit und zur medikamentösen Behandlung, sowie zur BSG und dem Visus.

Im Einzelnen wird hier der zeitliche Verlauf der Beschwerden dargelegt, von den ersten allgemeinen Symptomen, bis hin zu den ersten ophthalmologischen Beschwerden. In drei Feldern wird das Datum der Erstmanifestation von allgemeinen Symptomen, z.B. Kopfschmerzen oder Kauschmerzen, das Datum der ersten Visusverschlechterung, einer bis dato noch unbekanntem Genese, sowie das Datum der letzten Visusverschlechterung angegeben. Damit ist eine zeitliche Einordnung von Prodromalstadium und Auftreten einer akuten Arteriitis temporalis gewährleistet.

Um zu definieren welches Auge letzten Endes der Aufnahmegrund ist, bei eventuell bereits bestehendem Visusverlust eines anderen Auges, wird der Begriff des Indexauges eingeführt. Indexauge beschreibt das Auge, welches zum Zeitpunkt der Aufnahme durch einen akuten Visusverlust bzw. eine akute Visusminderung gekennzeichnet ist.

In der Subgruppe wird in Einzelfällen kein Indexauge definiert, da viele der konsiliarischen Patienten keinen Visusverlust haben. Außerdem werden Visusverluste, die nicht auf Grund einer Arteriitis temporalis hervorgerufen werden, gesondert gekennzeichnet (z.B. vorbestehende Makulopathie).

In dem Fall, dass der Patient einen akuten Sehverlust an beiden Augen erlitten hat, wird jeweils das Auge als Indexauge definiert, welches den höheren Sehverlust aufweist.

Auf dieser Registerkarte wird zudem vermerkt, ob vor der Temporalisbiopsie bereits ein Gefäßverschluss klinisch diagnostiziert wurde. Es werden sechs Verschlussarten unterschieden: Vordere ischämische Optikusneuropathie (VION), hintere ischämische Optikusneuropathie (HION),

Zentralarterienverschluss (ZAV), Zentralvenenverschluss (ZVV), Arterienastverschluss (AAV) und Venenastverschluss (VAV).

Insbesondere die vordere ischämische Optikusneuropathie ist hierbei als typisches Zeichen einer Arteriitis temporalis von Interesse für die spätere Biopsie. Bei allen Verschlüssen wird ergänzend die Lateralität angegeben.

Ein weiteres Item befasst sich mit dem Visus. Es wird sowohl der Aufnahmevisus, als auch ein Verlaufsvisus dokumentiert. Der Verlaufsvisus ist definiert als Visus 7 Tage (± 2) nach dem Aufnahmevisus. Auch hier werden die beiden Werte für das rechte und das linke Auge in zwei verschiedenen Feldern angegeben, um die Auswertung mit Hilfe von Microsoft Excel 2003 zu erleichtern.

The screenshot shows a software interface for data entry, specifically for 'Biopsieentnahme' (Biopsy). The interface is divided into several sections:

- Patientendaten / Anamnese / Krankheitsverlauf / Biopsieentnahme:** Navigation tabs at the top.
- Erstmanifestation:** A text input field.
- Visusverschlechterung Beginn:** A text input field.
- Visusverschlechterung zuletzt:** A text input field.
- Visusverschlechterung anderer Genese:** A checkbox and a dropdown menu.
- Lateralität:** A dropdown menu.
- VIDN / HIDN / ZAV / AAV / ZV / VAV:** A list of checkboxes and dropdown menus for different types of vessel occlusions.
- Aufnahmevisus RA / Aufnahmevisus LA:** Text input fields for visual acuity at the time of biopsy for the right and left eyes.
- Visusverlauf RA / Visusverlauf LA:** Text input fields for visual acuity 7 days after biopsy for the right and left eyes.
- Hinweise auf andere entzündliche Erkrankungen:** A checkbox.
- BSG (Brennstoffwechselprodukte):** A section with two rows, each containing '1. Stunde', '2. Stunde', and 'Datum' input fields.
- Zusatzmedikation:** A section with two rows, each containing 'Corticoide' (mg), 'Zeit' (ab), 'Trental p.o. mg', 'Trental i.v. mg', and 'ASS mg' (Zeit) input fields.
- Datensatz:** A footer bar showing 'Datensatz: 581 von 581' with navigation icons.

Abb. 3 Screenshot der dritten Registerkarte der Access-Datei zur Datenerfassung

Die BSG wird in Form von zwei Messwerten dokumentiert. Neben dem Aufnahme-BSG-Wert, der im Falle konsiliarischer Patienten teilweise nur aus den Überweisungen übernommen werden kann, wird ein zweiter Verlaufswert angegeben. Der Verlaufswert wird zumeist 2-3 Tage nach dem Orientierungswert der Aufnahme bestimmt. Die Werte der 1. und der 2. Stunde werden wiederum jeweils als einzelne Items behandelt.

Als nächster Punkt wird die medikamentöse Behandlung vor der Biopsie dokumentiert. Unterschieden wird nach Corticosteroiden und Antikoagulantien. Da an der Augenklinik der Universität Münster bereits seit 1980 die Therapie bei Verdacht auf Arteriitis temporalis gleich gestaltet ist, wird die Access-Datenbank dahingehend modifiziert. In Auswahl Fenstern lassen sich die verschiedenen Corticoide, das Datum des Einnahmebeginns, die Dosis, als auch die Häufigkeit der Einnahme angegeben. Bei den Antikoagulantien wird zwischen Acetylsalicylsäure und Pentoxifyllin (Trental®) unterschieden. Auch hier werden wiederum die Dosis und die Häufigkeit der Einnahme dokumentiert.

Die letzte Registerkarte (Abb. 4) gibt Auskunft über die Biopsien. Hier bietet die Access-Datenbank die Möglichkeit zwei durchgeführte Biopsien zu dokumentieren. Im Falle einer zweiten Biopsie wird lediglich das Biopsieergebnis in die Auswertung mit einbezogen, welches in direktem Zusammenhang zur aktuellen Visusverschlechterung steht, dementsprechend werden Biopsien vor bzw. nach diesem Zeitpunkt lediglich aus statistischen Zwecken angegeben.

The screenshot shows a data entry form for biopsy recording. At the top, there are tabs for 'Patientendaten', 'Anamnese', 'Krankheitsverlauf', and 'Biopsieentnahme'. The 'Biopsieentnahme' tab is active. The form is divided into two main sections for recording the first and second biopsy. Each section includes the following fields:

- Cortisoneinnahme vor Biopsie:** A checkbox, currently unchecked.
- Datum der 1. Biopsie:** A text input field.
- Biopsieverfahren:** A dropdown menu.
- Operateur:** A text input field.
- Histologische Auswertung:** A dropdown menu.
- Nebenbefunde:** A dropdown menu.
- Biopsiekomplikationen:** A dropdown menu.
- Kopie angefertigt:** A checkbox, currently unchecked.

The status bar at the bottom indicates 'Datensatz: 581 von 581'.

Abb. 4 Screenshot der vierten Registerkarte der Access-Datei zur Datenerfassung

Im Einzelnen werden folgende Items aufgenommen: Datum der Biopsie, Biopsieverfahren, Operateur, histologische Auswertung, Nebenbefunde, Biopsiekomplikationen, Fehlentnahmen und „Cortisoneinnahme vor Biopsie“.

„Biopsieverfahren“ gibt an, an welcher Seite die Arteria temporalis superficialis biopsiert wurde. Unter histologische Auswertung wird vermerkt, ob das Ergebnis der Histologie „positiv“ oder „negativ“ ist. Alle anderen Befunde werden als Nebenbefunde notiert, vor allem Atherosklerosen und andere entzündliche Gefäßerkrankungen. In dem seltenen Fall, das das eingesandte Gewebematerial nicht dem histologischen Korrelat einer Arterie entspricht, wird diese Biopsie als Fehlentnahme klassifiziert.

Methoden der Auswertung

Nach Fertigstellung der Datenbank, erfolgt die Akquirierung der Patientenakten. Dazu werden die OP-Bücher der letzten 23 Jahren durchsucht. Arteria temporalis-Resektionen sind zumeist als „kleinere Eingriffe“ klassifiziert. Insgesamt beläuft sich die Zahl der Temporalis-Biopsien auf 764. Im Anschluss werden die benötigten Akten aus den Archiven geholt und die Daten in die Access-Datenbank übertragen.

Nachdem alle Daten in Access eingegeben wurden, werden die Datensätze in ein Microsoft Excel 2003 Format umgewandelt, um die gewonnenen Daten leichter auswerten zu können. Nach der Konvertierung werden die Datensätze in vier verschiedene Gruppen gegliedert: Hauptgruppe gesamt (HG), Hauptgruppe negativ (HG NEG), Hauptgruppe positiv (HG POS) und Subgruppe (siehe oben).

In der HG befinden sich alle Patienten die primär aus ophthalmologischer Indikation heraus biopsiert werden. Die Gruppe wird wiederum in die beiden Gruppen HG NEG und HG POS unterteilt, in denen nach dem histologischen Ergebnis unterschieden wird. In der Subgruppe befinden sich die Patienten, die primär konsiliarisch biopsiert werden, und auf Grund oben genannter Gründe nicht mit den ophthalmologischen Patienten zusammen ausgewertet werden können.

Für die Auswertung der Datensätze wird zusätzlich das Microsoft Excel Statistik-Plugin WinSTAT 2001.1 installiert, mit dessen Hilfe vor allem statistische Grundlagen, Gruppenvergleiche, Korrelationen und Regressionen berechnet werden können.

Ein weiteres verwendetes Programm ist OriginLab Origin Pro 7.5, mit dessen Hilfe Datenanalysen und -visualisierungen durchgeführt werden können, die nicht im Umfang von Microsoft Excel 2003 enthalten sind. Besonders hilfreich ist das Programm um komplexe 3D-Grafiken zu erstellen.

Für die statistische Auswertung werden unter anderem folgende Tests durchgeführt: Chi-Quadrat-Tests, U-Tests nach Mann-Whitney, Spearman-Korrelationen, 4-Felder-Tafeln, Odds Ratios.

III. Ergebnisse

Von den insgesamt 764 relevanten Patientenakten, werden 608 Datensätze mit in die Auswertung einbezogen. Dementsprechend sind 156 Akten nicht in den Archiven auffindbar.

Die 608 Datensätze werden in eine Hauptgruppe und eine Subgruppe unterteilt (siehe oben). 478 befinden sich in der Hauptgruppe, 130 in der Subgruppe. Die Hauptgruppe wird wiederum in histologisch positive und negative Befunde unterteilt, wobei sich die HG POS mit 64 Datensätzen und eine HG NEG mit 406 Positionen ergibt. Bei 8 Akten fehlen die histologischen Gutachten. Diese sind auch im Archiv des Gerhard-Domagk-Instituts für Pathologie nicht mehr archiviert, so dass die Gesamtanzahl an histologisch ausgewerteten Biopsien 470 beträgt.

Im ersten Schritt werden die einzelnen Items der verschiedenen Datensätze statistisch ausgewertet. Hierbei werden die Items prozentual und in absoluten Zahlen für die verschiedenen Gruppen bestimmt.

Statistische Auswertung der Hauptgruppe (HG)

Das Durchschnittsalter der Patienten der Hauptgruppe beträgt 69,56 Jahre. Von den 478 Patienten sind 194 Männer und 284 Frauen, was einem Verhältnis von 1:1,4 entspricht.

Der absolute / relative Anteil der einzelnen Grunderkrankungen stellt sich wie folgt dar: Asthma 7 (1,5%), Diabetes mellitus 105 (21,0%), Rheuma 55 (11,5%), Polymyalgia rheumatica 8 (1,7%), rheumatoide Erkrankungen 17 (3,6%), Hypercholesterinämien 41 (8,6%), AVK / Stenosen 43 (9,0%), Herzinfarkt 38 (8,0%), Hypertonie 254 (53,1%), Herzinsuffizienz 57 (11,9%), Arrhythmien 48 (10,0%), KHK 66 (13,8%), Atherosklerose 11 (2,3%).

Insgesamt 81 Patienten (16,9%) nehmen gerinnungshemmende bzw. durchblutungsfördernde Medikamente ein. Im Einzelnen handelt es sich um folgende Medikamente: Pentoxifyllin 16 (3,3%), Naftidrofuryl 8 (1,7%), Marcumar 6 (1,3%), Acetylsalicylsäure 50 (10,5%), Heparin 1 (0,2%).

Lediglich 4 Patienten (0,8%) nehmen Antibiotika ein: Roxithromycin 1 (0,2%), Azathioprin 1 (0,2%), Doxycylin 1 (0,2%), Cyclosporin 1 (0,2%).

Von den 478 Patienten nehmen insgesamt 47 Patienten (9,8%) bereits vor der Biopsie Corticosteroide als Dauermedikation ein: Budesonid 1 (0,2%), Cortisol 1 (0,2%), Dexamethason 1 (0,2%), Fluocortolon 11 (2,3%), Methylprednisolon 8 (1,7%), Prednisolon 25 (2,2%).

Antiphlogistisch wirksame Substanzen werden von 31 Patienten (6,5%) eingenommen: Acetylsalicylsäure 7 (1,5%), Diclofenac 10 (2,1%), Ibuprofen 4 (0,8%), Indometacin 5 (1,0%), Paracetamol 1 (0,2%), Piroxicam 3 (0,6%), Rofecobix 1 (0,2%).

In insgesamt 97 Fällen (20,3%) wird die Dauermedikation beibehalten und in die aktuelle Behandlung bei Verdacht auf Arteriitis temporalis mit integriert.

429 Patienten (89,8%) der Patienten werden stationär aufgenommen, 40 Patienten (10,3%) der Patienten werden nur ambulant behandelt.

Neben der Visusverschlechterung auf Grund einer Arteriitis temporalis, werden bei 148 Patienten (31,0%) auch bereits vorhandene Visusverschlechterungen anderer Genese dokumentiert. Dabei kommt es in 60 Fällen (12,6%) zur beidseitigen Visusverschlechterung, in 46 Fällen (9,6%) zur linkseitigen Visusverschlechterung und in 42 Fällen (8,8%) zur rechtsseitigen Verschlechterung.

Der aktuelle Visusverlust, der auch zur Durchführung einer Biopsie führt, kann wie folgt unterteilt werden. Dabei gibt es bei 167 Patienten (34,9%) eine Visusverschlechterung am linken Auge, bei 153 Patienten (32,0%) eine Einschränkung am rechten Auge und bei insgesamt 131 Patienten (27,4%) sind beide Augen betroffen.

Bei den sich anschließenden Untersuchungen werden daraufhin folgende Diagnosen festgestellt. 134 Patienten (28,0%) leiden an einer vorderen ischämischen Optikusneuropathie (VION), 40 Patienten (8,4%) an einer hinteren ischämischen Optikusneuropathie (HION / AION). Des Weiteren gibt es bei 117 Patienten (24,5%) einen Zentralarterienverschluss (ZAV), bei 46 Patienten (9,6%) einen Arterienastverschluss (AAV), bei 26 Patienten (5,4%) einen Zentralvenenverschluss (ZVV) und bei 12 Patienten (2,5%) einen Venenastverschluss (VAV).

Der Aufnahmevisus beträgt im Median 0,41 für das rechte und 0,41 für das linke Auge. Hierbei wird der Median ohne Rücksicht darauf, ob es sich um ein Indexauge oder ein Kontrollauge handelt, ausgerechnet. Bestimmt man den durchschnittlichen Visus für das Indexauge, so ergibt sich ein Wert von 0,25 und für das Kontrollauge von 0,61.

Im Verlauf ergeben sich ein Wert von 0,43 für das rechte und ein unveränderter Wert von 0,41 für das linke Auge.

Auch für die BSG wird jeweils ein Durchschnittswert für die Aufnahme-BSG und die Kontroll-BSG errechnet. Die Aufnahme-BSG liegt bei 42 / 67 und die Kontrolle bei

26 / 51. Die Kontroll-BSG wird einige Tage nach Beginn der systemischen Cortisontherapie bestimmt.

Eine Auswertung der im Krankenhaus durchgeführten Medikation ergibt folgende Ergebnisse. Insgesamt bekommen 290 der 478 Patienten (60,7%) mindestens ein Corticosteroid systemisch verordnet. 4 Patienten (0,8%) bekommen Dexamethason, 119 Patienten (24,9%) bekommen Fluocortolon, 23 Patienten (4,8%) Methylprednisolon und 144 Patienten (30,1%) Prednisolon. Der weiteren bekommen 24 Patienten (5,0%) ein weiteres systemisches Cortisonpräparat verordnet. 1 Patient (0,2%) bekommt Dexamethason, 10 Patienten (2,1%) bekommen Fluocortolon, 1 Patient (0,2%) Fluticason, 7 Patienten (1,5%) Methylprednisolon und 5 Patienten (1,0%) Prednisolon. Die Einnahme von Trental p.o. erfolgt bei 357 Patienten (74,7%) und von Trental i.v. bei 348 Patienten (72,8%). 319 Patienten bekommen Trental sowohl i.v. als auch p.o.. Acetylsalicylsäure wird bei 32 Fällen eingesetzt (6,7%).

Die Item-Auswertung der Biopsien ergibt die folgenden Ergebnisse. 270 Patienten (56,5%) nehmen bereits vor der Biopsie Corticosteroide ein, entweder als Dauermedikation oder als Neuverordnung im Rahmen des stationären Aufenthaltes. 156 Patienten (32,6%) werden beidseits an der Arteria temporalis superficialis biopsiert, 158 Patienten (33,1%) an der rechten Arterie und 164 Patienten (34,3%) an der linken Arterie. Dieses Ergebnis entspricht einer Verteilung von 1:1:1.

Von den 478 Biopsien sind 64 (13,4%) positiv, 406 (84,9%) negativ und bei 11 Patienten (2,3%) kommt es zu einer Fehlentnahme. Außerdem sind 8 Biopsiebefunde (1,7%) nicht auffindbar.

In 194 Fällen wird ein Nebenbefund in der histologischen Untersuchung erhoben. In 188 Biopsaten (39,3%) wird eine manifeste Atherosklerose diagnostiziert. Bei 2 Patienten (0,4%) wird eine Thrombarteriitis Winiwarther-Bürger festgestellt. Bei den restlichen Nebenbefunden handelt es sich jeweils um eine Dissektion, eine Granulation, eine Periarteriitis oder eine Thrombarteriitis (jeweils 0,2%).

9 Patienten müssen ein weiteres Mal biopsiert werden. Gründe hierfür sind zum Teil aufgetretene Rezidivzustände, bzw. eine weitere Abklärung des Sehverlustes. Davon werden 3 (33,3%) linksseitig und 6 (66,7%) rechtsseitig

biopsiert. Im Zuge der Zweitbiopsien sind insgesamt 3 (33,3%) positiv und 6 (66,7%) negativ.

Auch hier kommt es in 2 Fällen zu Nebenbefunden: eine Endangiitis und eine Atherosklerose.

Statistische Auswertung der Hauptgruppe POS (HG POS)

Insgesamt umfasst die Hauptgruppe POS 64 Patienten. Das Durchschnittsalter beträgt 76,45 Jahre (64 – 86 Jahre). Das Verhältnis von männlichen und weiblichen Patienten beträgt 1:5 (11 Männer / 53 Frauen).

In der Gruppe der Arteriitis temporalis positiven Patienten stellte sich die Verteilung der Grunderkrankungen folgendermaßen dar:

Keiner der Patienten hat Asthma, einen Herzinfarkt oder aber eine manifeste extrakoronare Atherosklerose in der Anamnese. 8 Patienten (12,5%) leiden an einem Diabetes mellitus, 15 Patienten (23,4%) an Rheuma. Die Arteriitis temporalis assoziierte Polymyalgia rheumatica (PMR) läßt sich bei 5 Patienten (7,8%) nachweisen. Rheumatoide Erkrankungen sind bei 7 Patienten (10,9%) vorhanden. Eine Hypercholesterinämie ist bei 4 Patienten (6,3%), AVK / Stenosen bei 5 Patienten (7,8%) vorhanden. Hypertonien sind insgesamt bei 28 Patienten (43,8%) anamnestisch nachweisbar, Herzinsuffizienzen bei 9 Patienten (14,1%). In 4 Fällen (6,3%) gibt es Arrhythmien in der Krankengeschichte, ebenso wie in 12 Fällen (18,8%) eine KHK.

Die statistische Auswertung der Dauermedikation ergibt folgende Ergebnisse:

9 Patienten (14,1%) der Gruppe HG POS nehmen bereits vor der Biopsie gerinnungshemmende oder durchblutungsfördernde Medikamente ein. Im Gegensatz zur Hauptgruppe nimmt keiner der Patienten Naftidofuryl, Marcumar oder Heparin ein. Im Einzelnen: Pentoxifyllin 3 (4,7%), Acetylsalicylsäure 6 (9,4%).

Von den 4 Antibiotika der Hauptgruppe wird lediglich einmal Roxithromycin von einem Patienten (1,6%) eingenommen.

Insgesamt 5 Patienten (7,8%) nehmen Corticosteroide als Dauermedikation ein. Budesonid, Cortisol, Dexamethason und Methylprednisolon sind hierbei nicht vorhanden. Im Einzelnen handelte es sich um folgende Medikamente: Fluocortolon 1 (1,6%), Prednisolon 4 (6,3%).

Die Anzahl der Patienten die Antiphlogistika einnehmen beträgt 9 (14,1%): Acetylsalicylsäure 1 (1,6%), Diclofenac 2 (3,1%), Ibuprofen 3 (4,7%),

Indometacin 2 (3,1%), Rofecobix 1 (1,6%). Medikamente die in dieser Gruppe nicht vertreten sind, sind Paracetamol und Piroxicam.

Von den 64 positiv getesteten Patienten behalten 14 (21,9%) ihr Medikationsschema bei.

Insgesamt werden 58 Fälle (90,6%) stationär behandelt, lediglich 6 werden ambulant behandelt.

In dieser Gruppe (HG POS) gibt es 14 Patienten (21,9%), die bereits vor dem aktuellen Visusverlust anamnestisch eine Visusverschlechterung angeben. Davon sind 4 Verschlechterungen (6,3%) beidseits lokalisiert, 4 Visusverschlechterungen links (6,3%) und 6 (9,4%) rechts.

Von den 64 Patienten haben 20 Patienten (31,3%) bei der Aufnahme eine Visusminderung am linken Auge, 18 Patienten (28,1%) am rechten Auge und insgesamt 19 Patienten (29,7%) erleiden einen beidseitigen Visusverlust. Diagnostisch läßt sich daraufhin bei 30 Patienten (46,9%) eine VION nachweisen, hingegen gibt es keinen einzigen Patienten mit einer HION. In 11 Fällen (17,2%) wird eine ZAV diagnostiziert und 1 AAV (1,6%). Venöse Verschlüsse gibt es nur in Form einer VAV (1,6%).

Der durchschnittliche Aufnahme-Visus beträgt für das linke und das rechte Auge 0,44. Vergleicht man wiederum das Indexauge mit dem Kontrollauge, so ergibt sich ein durchschnittlicher Visus für das Indexauge von 0,29 und für das Kontrollauge von 0,67. Im Verlauf beträgt der Visus dann 0,40 links und 0,41 rechts.

Die BSG bei Aufnahme beträgt hier durchschnittlich 69 / 101 und im Verlauf der Behandlung 40 / 71. Der Wert für die erste Stunde liegt zwischen 4 und 130 für die Gruppe der Arteriitis positiven Patienten.

Von 64 Patienten bekommen 51 (79,7%) mindestens ein Corticosteroid während ihres klinischen Aufenthalts. 19 (29,7%) bekommen Fluocortolon, 5 (7,8%) Methylprednisolon und 27 (42,2%) Prednisolon. Dexamethson ist in dieser Gruppe nicht vertreten. 6 Patienten (9,4%) bekommen zudem ein weiteres Cortisonpräparat verordnet: Fluocortolon 3 (4,7%), Methylprednisolon

2 (3,1%), Prednisolon 1 (1,6%). Die orale Trentaltherapie erfolgt hier bei 46 Patienten (71,9%), die i.v. Therapie bei 45 Patienten (70,3%). Bei 42 Patienten wird eine kombinierte Trentaltherapie (i.v. + p.o.) durchgeführt. Des Weiteren wird ein Patient (1,6%) mit Acetylsalicylsäure behandelt.

48 Patienten (75,0%) werden im Vorfeld der Biopsie mit Corticosteroiden vorbehandelt. Dabei werden 16 Patienten (25,0%) beidseitig biopsiert, 26 Patienten (40,6%) an der rechten Arteria temporalis superficialis und 22 Patienten (34,4%) an der linken Arterie. Der Gruppe entsprechend sind alle Biopsien histologisch eindeutig positiv. Als histologische Nebenergebnisse gibt es 5 Atheroskrosen (7,8%) und 1 Dissektion (1,6%). Andere entzündliche Gefäßerkrankungen sind nicht nachweisbar.

Bei 3 Patienten wird im Laufe der Zeit eine zweite Biopsie genommen. 1 Biopsie (33,3%) an der linken Seite und zwei (66,7%) an der rechten Seite. Davon sind 2 Biopsien positiv und 1 negativ. Als histologische Nebenergebnisse wird in einem Fall eine Endangiitis nachgewiesen.

In der Gruppe der Patienten mit einer histologisch nachgewiesenen Arteriitis temporalis werden 16 Patienten beidseits biopsiert. In 12 Fällen werden die entzündlichen Gefäßveränderungen in beiden Resektaten gefunden. Lediglich in 3 Fällen kann die Arteriitis nur in einer der beiden Biopsate diagnostiziert werden (zweimal auf der linken Seite und einmal auf der rechten Seite, ein histologisches Ergebnis ist ohne Seitenlokalisation).

Statistische Auswertung der Hautgruppe NEG (HG NEG)

Die Hauptgruppe NEG umfasst insgesamt 406 Patienten, deren histologische Befunde allesamt negativ ausgefallen sind. Das Durchschnittsalter liegt bei 68,58 Jahren. Das Geschlechtsverhältnis beträgt 1:1,2 (182 Männer / 224 Frauen).

Im Gegensatz zur Hauptgruppe POS sind hier alle Grunderkrankungen anamnestisch vorhanden. Die Einzelnen Items schlüsseln sich wie folgt auf: Asthma 7 (1,7%), Diabetes mellitus 96 (23,7%), Rheuma 38 (9,4%), Polymyalgia rheumatica 3 (0,7%), rheumatoide Erkrankungen 10 (2,5%), Hypercholesterinämie 36 (8,9%), AVK / Stenosen 37 (9,1%), Herzinfarkt 37 (9,1%), Hypertonie 222 (54,7%), Herzinsuffizienz 48 (11,8%), Arrhythmien 43 (10,6%), KHK 53 (13,1%), Atherosklerose 11 (2,7%).

In dieser Gruppe nehmen 69 Patienten (17,0%) gerinnungshemmende oder durchblutungsfördernde Medikamente ein. In 12 Fällen (3,0%) handelt es sich um Pentoxifyllin, in 8 Fällen (2,0%) um Naftidrofuryl. Das am häufigsten eingenommene Medikament in dieser Gruppe ist Acetylsalicylsäure, welches von insgesamt 42 Patienten (10,3%) genommen wird. Marcumar wird hingegen nur von 6 Patienten (1,5%) und Heparin nur von 1 Patienten (0,3%) eingenommen.

In der Gruppe der Antibiotika werden Azathioprin, Doxycylin und Cyclosporin jeweils von 1 Patienten (0,3%) eingenommen. Roxithromycin ist hier als Dauermedikation nicht vorhanden.

Corticosteroide werden in 41 Fällen (10,1%) von den Patienten eingenommen. Budesonid, Cortisol und Dexamethason werden dabei jeweils nur von einem Patienten (0,3%) genommen. 9 Patienten (2,2%) nehmen Fluocortolon, 8 Patienten (2,0%) Methylprednisolon und 21 Patienten (5,2%) Prednisolon.

Die Einnahme von antiphlogistisch wirksamen Substanzen stellt sich wie folgt dar: Acetylsalicylsäure 6 (1,5%), Diclofenac 8 (2,0%), Ibuprofen 1 (0,3%), Indometacin 3 (0,7%), Paracetamol 1 (0,3%), Piroxicam 3 (0,7%). Insgesamt nehmen also 22 Patienten (5,4%) Antiphlogistika ein.

In 81 Fällen (20,0%) wird diese Medikation auch stationär beibehalten.

Von den 406 Patienten werden 365 (89,9%) stationär aufgenommen und weiterbehandelt, 41 (10,1%) werden ambulant versorgt.

Eine Visusverschlechterung anderer Genese kann bei 132 Patienten (32,5%) anamnestisch festgehalten werden. Dabei entfallen 55 (13,6%) auf eine beidseitige Verschlechterung, 41 (10,1%) auf eine linksseitige und 36 (8,9%) auf eine rechtsseitige Verschlechterung.

145 Patienten (35,7%) geben bei Aufnahme an, einen linksseitigen Visusverlust erlitten zu haben. Bei 132 Fällen (32,5%) ist nur isoliert die rechte Seite und bei 109 Fällen (26,9%) sind beide Augen betroffen. Diagnostisch lassen sich 102 VIONs (25,1%) und 38 HIONs (9,4%) in der Fluoreszenzangiographie nachweisen. Des Weiteren gibt es in 105 Fällen (25,9%) einen ZAV und in 45 Fällen (11,1%) einen AAV. Bei den venösen Verschlüssen gibt es insgesamt 25 ZVVs (6,2%) und 11 VAVs (2,7%).

Der Aufnahmevisus liegt durchschnittlich bei 0,41 für das linke Auge und bei 0,40 für das rechte Auge. Betrachtet man den Unterschied zwischen dem Indexauge und dem Kontrollauge so ergibt sich ein durchschnittlicher Visus für das Indexauge von 0,24 und für das Kontrollauge von 0,60.

Die BSG liegt bei der Aufnahme bei durchschnittlich 23 / 62. Die BSG-Kontrollen im Verlauf der Behandlung ergeben ein durchschnittliches Ergebnis von 23 / 46.

Die stationäre Medikation stellt sich wie bei den anderen Gruppen wie folgt dar. Insgesamt wird in 239 Fällen (58,9%) mindestens ein Corticosteroid verordnet. Davon sind 4 (1,0%) Dexamethason, 99 (24,4%) Fluocortolon, 19 (4,7%) Methylprednisolon und 117 (28,8%) Prednisolon.

Zudem wird in 18 Fällen (4,4%) ein weiteres Corticosteroid verschrieben. 1 Patient (0,3%) bekommt zusätzlich Dexamethason, 7 Patienten (1,7%) Fluocortolon, 1 Patient (0,3%) Fluticason, 5 Patienten (1,2%) Methylprednisolon und 4 Patienten (1,0%) Prednisolon.

Die orale Trentaltherapie wird bei 307 Patienten (75,6%) und die intravenöse Trentaltherapie bei insgesamt 299 Patienten (73,7%) durchgeführt. Eine Kombinationstherapie wird bei 273 Patienten durchgeführt. Zusätzlich bekommen 31 Patienten (7,6%) Acetylsalicylsäure.

Den Medikationsdaten entsprechend nehmen 222 Patienten (54,7%) bereits vor der Biopsie Corticosteroide ein. 136 Patienten (33,5%) werden beidseits biopsiert, 131 (32,3%) an der rechten Seite und 139 (34,2%) an der linken Seite. Der Gruppe entsprechend sind alle Biopsien histologisch negativ, bis auf 10 Fälle (2,5%) bei denen es zur Fehlentnahme kommt.

Als Nebenbefunde werden 183 Atherosklerosen (45,1%), und jeweils eine Granulation, Periarteriitis und Thrombarteriitis (je 0,3%) nachgewiesen. Die Thrombarteriitis Winiwarter-Bürger ist in 2 Fällen (0,5%) nachweisbar.

6 der Patienten müssen ein zweites Mal biopsiert werden, 2 linksseitig und 4 rechtsseitig. Dabei fällt ein Befund positiv aus, die übrigen 5 Biopsien sind negativ. Als Nebenbefund wird hierbei nur eine Atherosklerose gefunden.

Jahresverteilungen

Anschließend wird die Anzahl der Biopsien für die einzelnen Jahre in einem Diagramm graphisch dargestellt. Hierbei erfolgt die Darstellung der drei Hauptgruppen in eigenen Abbildungen (Abb. 5-7). Zusätzlich wird eine Grafik erstellt, in der die Anzahl der positiv ausgefallenen Biopsien prozentual aufgezeichnet ist (Abb. 8).

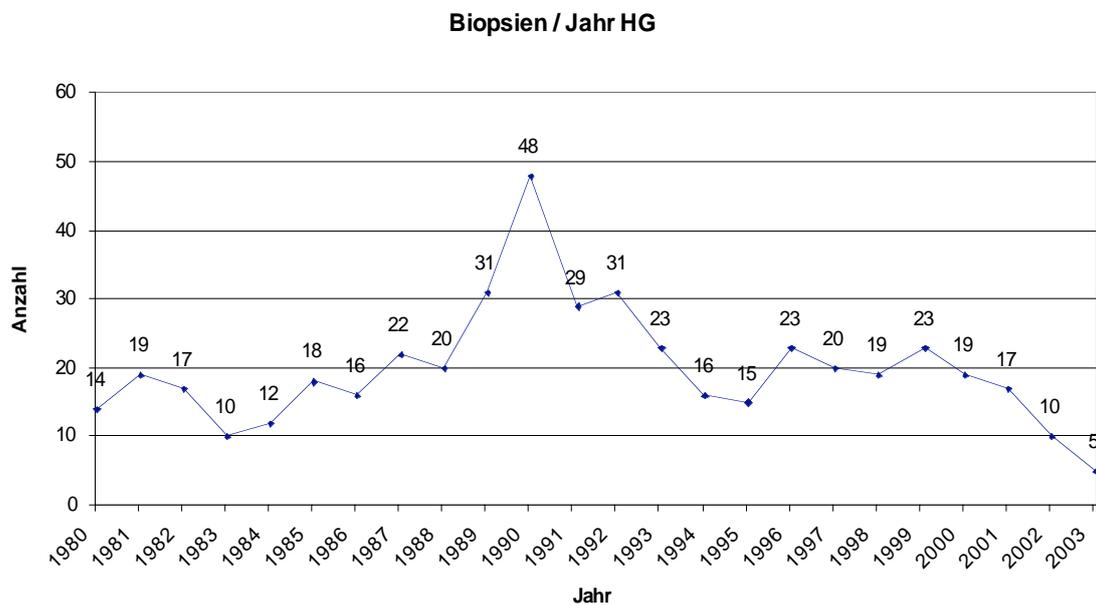


Abb. 5 Anzahl der Biopsien in der Hauptgruppe / Jahr

Biopsien / Jahr HG POS

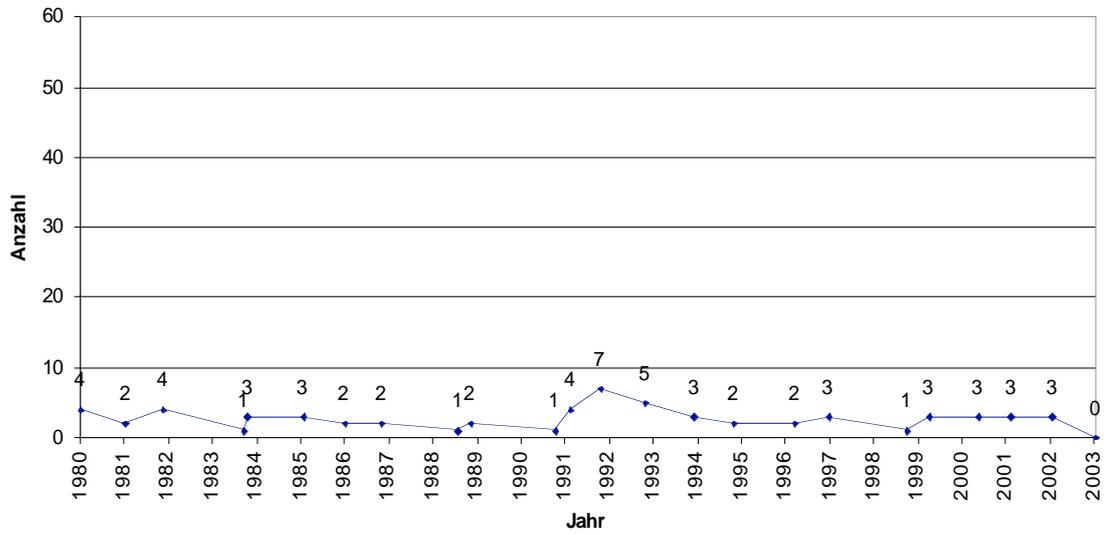


Abb. 6 Anzahl der Biopsien in der Hauptgruppe POS / Jahr

Biopsien / Jahr HG NEG

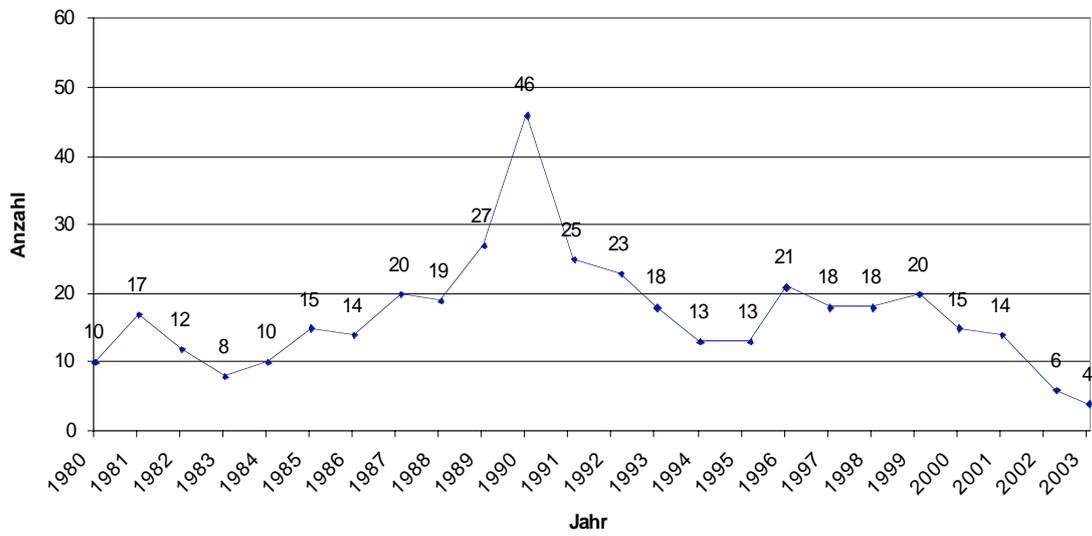


Abb. 7 Anzahl der Biopsien in der Hauptgruppe NEG / Jahr

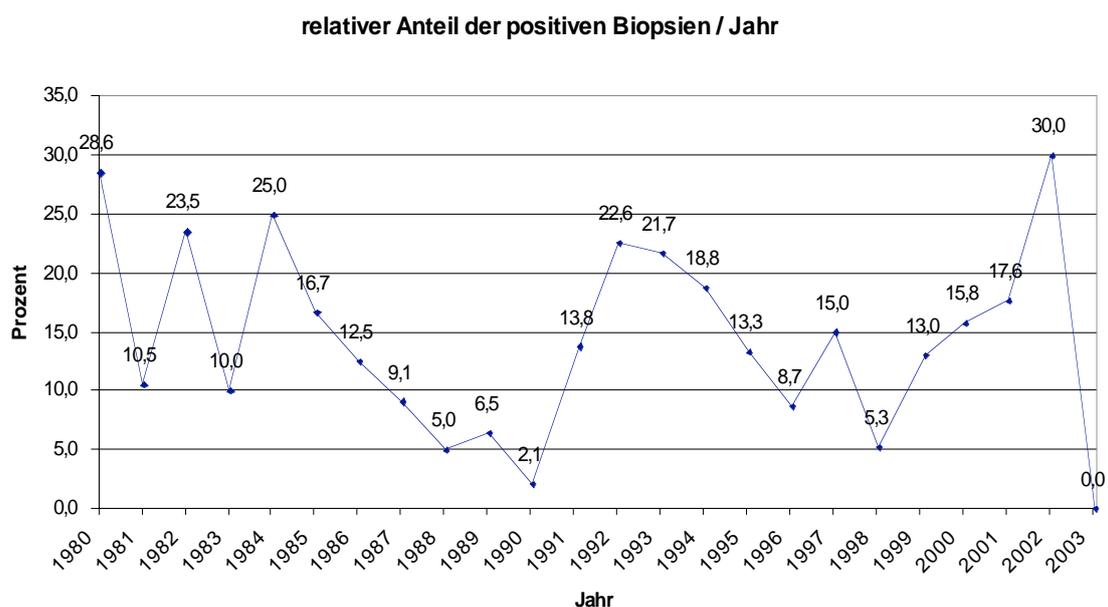


Abb. 8 Prozentsatz der positiven Biopsien / Jahr

Die Gesamtanzahl aller durchgeführten Biopsien der jeweiligen Jahre wird mit den jeweils positiven Biopsien der Jahre korreliert. Hierzu wird mit WinSTAT die Spearman Rangkorrelation berechnet. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,14 bei einer einseitigen Signifikanz von 0,25.

BSG Auswertung

Als nächster Schritt werden die BSG-Werte der beiden Gruppen HG POS und HG NEG in einem Scatter-Plot eingetragen und miteinander verglichen. Die X-Achse beschreibt dabei den Wert der 1. Stunde, die Y-Achse den Wert der 2. Stunde. Für jede Gruppe werden zwei Diagramme erstellt, um die Aufnahme-BSG und die Kontroll-BSG separat darzustellen. Dabei zeigen sich folgende Verteilungen:

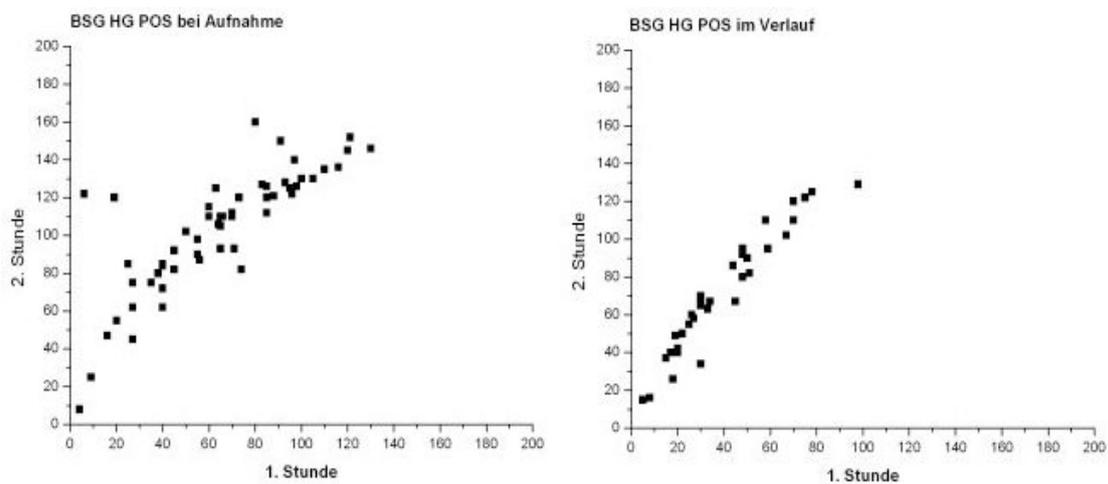


Abb. 9 Scatter-Plot der Hauptgruppe POS

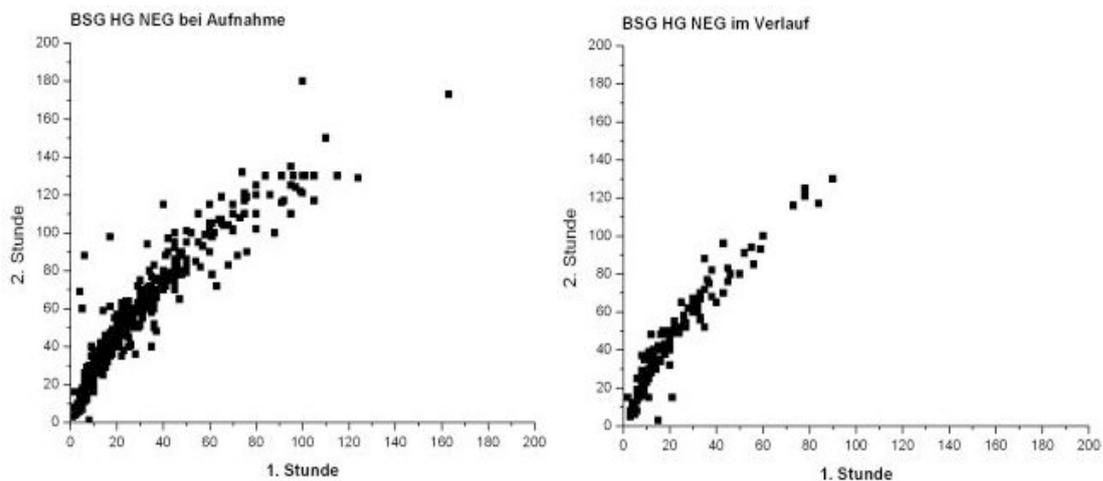


Abb. 10 Scatter-Plot der Hauptgruppe NEG

Dabei fällt insbesondere auf, dass es in der Gruppe HG POS zu einem deutlichen Abfall der BSG im Verlauf kommt. Der Durchschnittswert von 69 / 101 sinkt auf 40 / 71 ab. In der Gruppe HG NEG hingegen kommt es zu keinem signifikanten Rückgang, die BSG Werte betragen bei der Aufnahme durchschnittlich 23 / 62 und im Verlauf 23 / 46. Hier ist nur ein leichtes Absinken des Wertes der 2. Stunde zu beobachten.

Die niedrigste gemessenen BSG bei einem Arteriitis temporalis positiven Patienten beträgt 4 / 8, die höchste liegt bei einem Wert für die 1. Stunde von über 130.

In der Gruppe HG NEG ist die niedrigste gemessene BSG 1 / 3 und die höchste über 160 für die 1. Stunde. Insgesamt gibt es in der Gruppe HG POS 22 „low-BSG-Fälle“, bei denen die BSG unter 60 mm/h liegt.

Äquivalenz- und Wirkdosen

Um die von den Patienten vor der Biopsie eingenommenen Corticosteroiddosen besser miteinander vergleichen zu können, wird der Begriff der Äquivalenzdosis und der Wirkdosis eingeführt. Die Äquivalenzdosis ist das Produkt aus relativer glukocorticoider Potenz und der verordneten Tagesdosierung (g/d). Die Wirkdosis bezieht die Gesamtdauer der Einnahme mit ein. Sie ist also das Produkt aus Therapiedauer und Äquivalenzdosis.

Unter diesen Voraussetzungen wird ein Scatter-Plot erstellt, in dem die X-Achse die Therapiedauer vor Biopsie in Tagen darstellt und die Y-Achse die Äquivalenzdosis widerspiegelt. Zudem wird für die beiden Gruppen HG POS und HG NEG jeweils der durchschnittliche Wirkindex / -dosis angegeben, die für die Hauptgruppe POS 1,51 und für die Hauptgruppe NEG 3,35 beträgt. In der HG POS liegen die Äquivalenzdosen zwischen 0 und 5 (Median 0,6), die Wirkdosen zwischen 0 – 30 (Median 1,51). Für die HG NEG liegen die Äquivalenzdosen ebenfalls zwischen 0 und 5 (Median 0,35), die Wirkdosen zwischen 0 und 765 (Median 3,35). Die Therapiedauer beträgt bei der HG POS höchstens 10 Tage vor Biopsie und für die HG NEG 160 Tage.

Demzufolge ist die durchschnittliche Wirkdosis der HG NEG mehr als doppelt so hoch wie die Wirkdosis der HG POS. Mehrere übereinander liegende Punkte werden als „overlapped points offset plotting“ dargestellt, wobei ein Strich den Mittelpunkt der Punkte zeigt (Abb. 11-12).

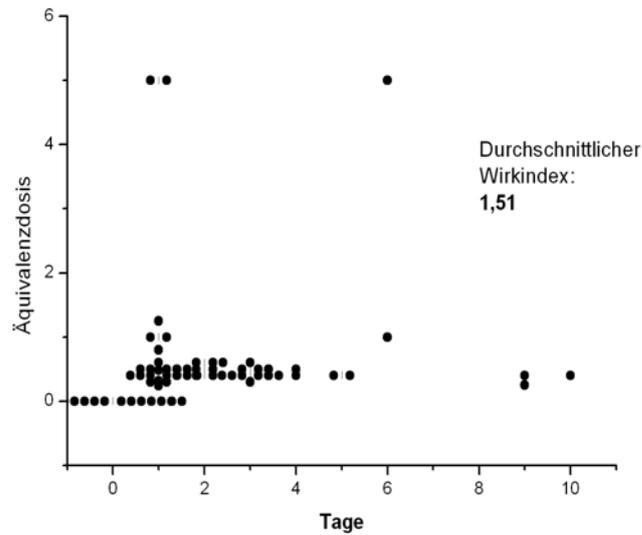


Abb. 11 Äquivalenz- und Wirkdosis HG POS

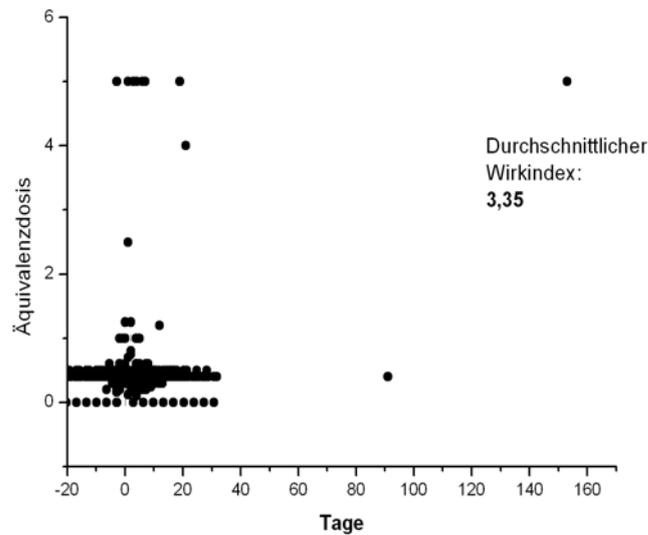


Abb. 12 Äquivalenz- und Wirkdosis HG NEG

Mit Hilfe einer Überblendungsfunktion werden die beiden Scatter-Plots übereinander gelegt und die Achsen aneinander angepasst. Hierbei wird die „overlapped points“-Funktion abgestellt (Abb. 13-14), wodurch es zu einer wesentlich besseren Darstellung im Gruppenvergleich kommt. Abb. 14 zeigt eine alternative Darstellung. Hier werden zwei Ausreißer entfernt, so dass die Unterschiede in den Gruppen noch besser ersichtlich sind.

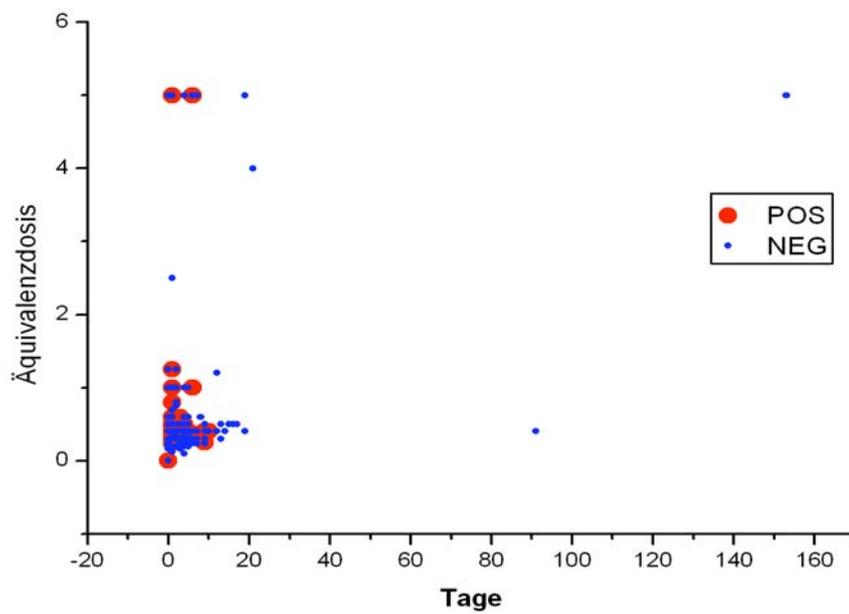


Abb. 13 überlappende Darstellung beider Hauptgruppen

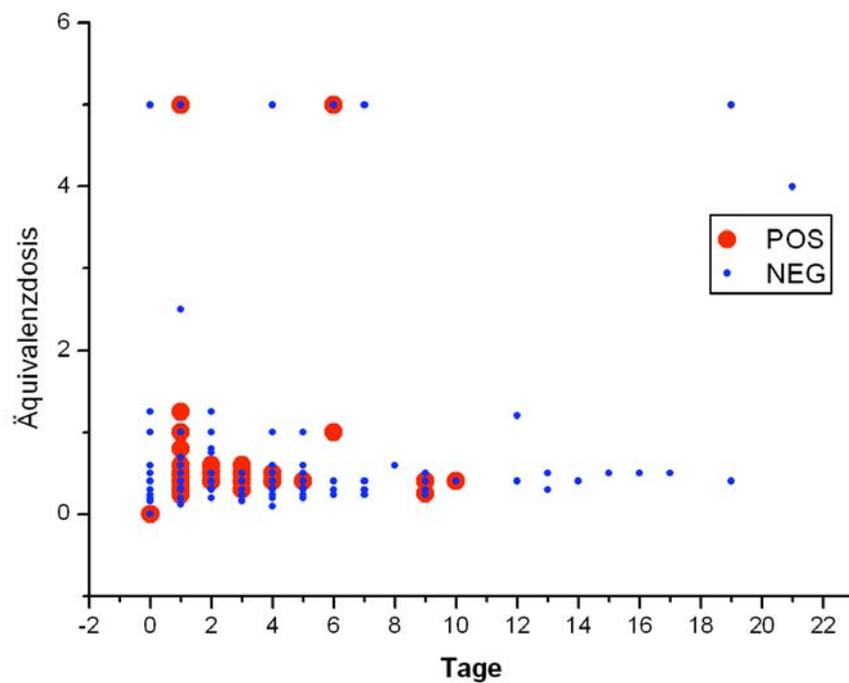


Abb. 14 alternative Darstellung (Ausschnitt aus Abb. 13)

Ergänzend zur zweidimensionalen Darstellung im Scatter-Plot, wird zusätzlich eine dreidimensionale Matrix derselben Daten erstellt (Abb. 15-16). Als erstes werden die Datensätze in ein zufälliges (XYZ) Matrixformat konvertiert. Der neu generierte Datensatz kann dann in ein dreidimensionales Netzgitter eingefügt werden, welches abschließend als „3D-color-map-surface“ vollendet wird.

Im Gegensatz zur zweidimensionalen Darstellung, kann man im Contour-Plot übereinander liegende Punkte graphisch besser darstellen. Hier zeigen sich die Verteilungsmuster besonders deutlich.

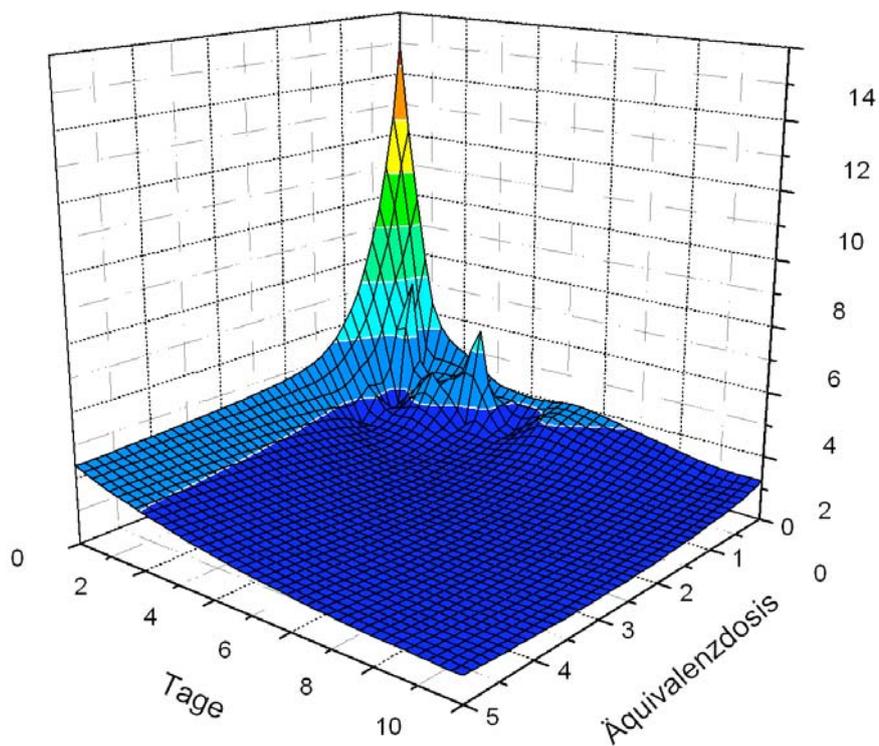


Abb. 15 Therapiedauer HG POS

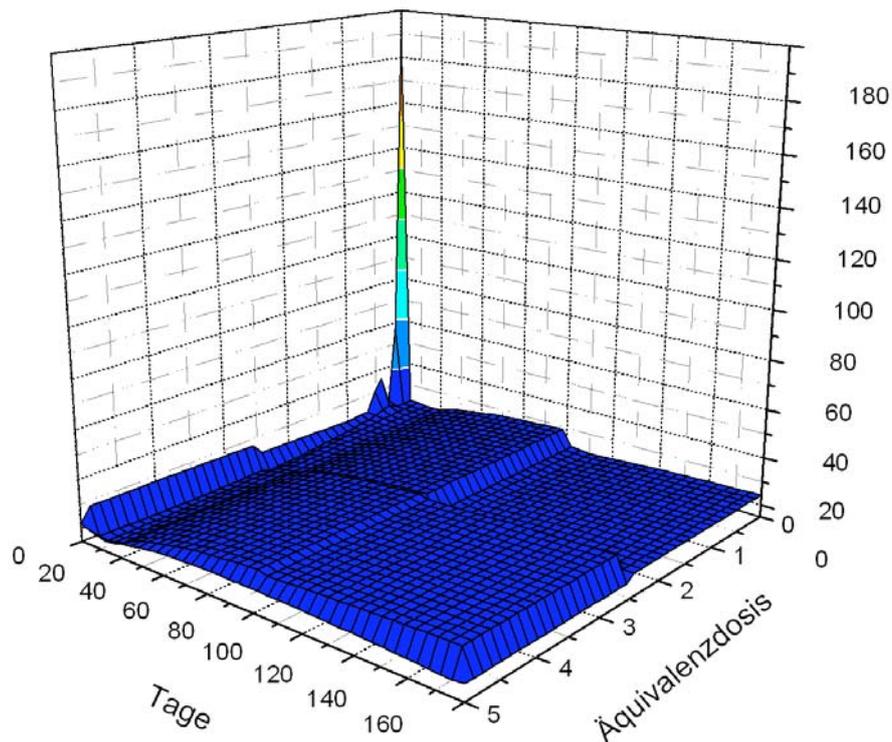


Abb. 16 Therapiedauer HG NEG

In Abb. 15 fällt sofort der etwas breitbasige Peak mit seinen Ausläufern auf ($\text{ÄD}(=\text{Äquivalenzdosis})0 / T(=\text{Tage})0$). Die übrige Matrix stellt sich vielmehr als flaches Plateau dar. Lediglich im Bereich $\text{ÄD}_x / T_0$ gibt es einen kleinen Randwall.

Abb. 16 hingegen zeigt ein komplett anderes Verteilungsmuster. Der Peak bei $\text{ÄD}0 / T_0$ ist nicht breitbasig, sondern vielmehr spitz zulaufend. Ebenso ist die übrige Matrix stufenhaft aufgebaut. Bei $\text{ÄD}_x / T_0$ gibt es einen leichten Randwall, der sich in Richtung hoher Therapiedauer weiter aufbaut. Nur im Bereich der niedrigen Äquivalenzdosen bei langer Therapiedauer stellt sich ein flaches Plateau ein.

Statistische Analyse der deskriptiven Daten

Als nächstes werden für die verschiedenen Items Odds ratios berechnet und im Anschluss die korrespondierenden 4-Felder-Tafeln erstellt. Die Zahlen geben den Prozentsatz der in dieser Gruppe enthaltenen Patienten wieder. Die Werte in der untersten Zeile sind Zwischensummen die nach der Formel $A1/A2=A3$ bzw. $B1/B2=B3$ berechnet werden. Die Odds ratio ergibt sich dann aus der Formel $A3/B3=C$.

	POS	NEG	
Erkrankung +	A1	B1	
Erkrankung -	A2	B2	Odds Ratio
	A3	B3	C

Zunächst wird die Odds ratio für die verschiedenen Grunderkrankungen im Bezug zur histologischen Auswertung berechnet:

	POS	NEG	
art. Hypertonie +	43,75	54,68	
art. Hypertonie -	56,25	45,32	Odds Ratio
	0,77777778	1,20653133	0,64463952

	POS	NEG	
Diabetes mellitus +	12,5	23,65	
Diabetes mellitus -	87,5	76,35	Odds Ratio
	0,14285714	0,30975769	0,46118997

	POS	NEG	
Rheuma +	23,44	9,36	
Rheuma -	76,56	90,64	Odds Ratio
	0,3061651	0,10326567	2,96482955

	POS	NEG	
Herzinfarkt +	0	9,11	
Herzinfarkt -	100	90,89	Odds Ratio
	0	0,10023105	0

	POS	NEG	
Asthma +	0	1,72	
Asthma -	100	98,28	Odds Ratio
	0	0,01750102	0

PMR +	POS	NEG	
	7,81	0,74	
PMR -	92,19	99,26	Odds Ratio
	0,08471635	0,00745517	11,3634386

rheumat. Erkrankung +	POS	NEG	
	10,94	2,46	
rheumat. Erkrankung -	89,06	97,54	Odds Ratio
	0,12283854	0,02522042	4,87059788

Hypercholesterinämie +	POS	NEG	
	6,25	8,87	
Hypercholesterinämie -	93,75	91,13	Odds Ratio
	0,06666667	0,09733348	0,68493048

AVK +	POS	NEG	
	7,81	9,11	
AVK -	92,19	90,89	Odds Ratio
	0,08471635	0,10023105	0,84521062

Herzinsuffizienz +	POS	NEG	
	14,06	11,82	
Herzinsuffizienz -	85,94	88,18	Odds Ratio
	0,16360251	0,134044	1,22051351

Arrhythmien +	POS	NEG	
	6,25	10,59	
Arrhythmien -	93,75	89,41	Odds Ratio
	0,06666667	0,11844313	0,56285804

KHK +	POS	NEG	
	18,75	13,05	
KHK -	81,25	86,95	Odds Ratio
	0,23076923	0,15008626	1,53757737

Atherosklerose +	POS	NEG	
	0	2,71	
Atherosklerose -	100	97,29	Odds Ratio
	0	0,02785487	0

In den 4-Felder-Tafeln sind die Werte A1 bis C3 die Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen, bzw. deren Summen in absoluten Zahlen. C3 entspricht dabei immer den Summen aus A3+B3 und C1+C2. Die Werte D1 und D2 sind Zwischensummen, die sich wie folgt berechnen lassen:

$$D1 = ((A1 \cdot B2) - (B1 \cdot A2))^2 \cdot C3 \text{ und } D2 = A3 \cdot B3 \cdot C1 \cdot C2$$

Die Wahrscheinlichkeit E berechnet sich dann aus D1/D2.

	POS	NEG	Summe	
Erkrankung +	A1	B1	C1	D1
Erkrankung -	A2	B2	C2	D2
Summe	A3	B3	C3	E

Die dazugehörigen 4-Felder-Tafeln ergeben folgende Ergebnisse:

	POS	NEG	Summe	
Rheuma +	15	38	53	6289053080
Rheuma -	49	368	417	574272384
Summe	64	406	470	10,9513417

	POS	NEG	Summe	
Diabetes mellitus +	8	96	104	3941803520
Diabetes mellitus -	56	310	366	989054976
Summe	64	406	470	3,98542408

	POS	NEG	Summe	
Asthma +	0	7	7	94330880
Asthma -	64	399	463	84214144
Summe	64	406	470	1,12013108

	POS	NEG	Summe	
PMR +	5	3	8	1587774680
PMR -	59	403	462	96036864
Summe	64	406	470	16,5329709

	POS	NEG	Summe	
rheumat. Erkrankung +	7	10	17	2278937880
rheumat. Erkrankung -	57	396	453	200102784
Summe	64	406	470	11,3888364

	POS	NEG	Summe	
Hypercholesterinämie +	4	36	40	217328000
Hypercholesterinämie -	60	370	430	446924800
Summe	64	406	470	0,4862742

	POS	NEG	Summe	
AVK +	5	37	42	53694680
AVK -	59	369	428	467088384
Summe	64	406	470	0,11495615

	POS	NEG	Summe	
Herzinfarkt +	0	37	37	2635489280
Herzinfarkt -	64	369	433	416289664
Summe	64	406	470	6,33090251

	POS	NEG	Summe	
Hypertonie +	28	222	250	3790832000
Hypertonie -	36	184	220	1429120000
Summe	64	406	470	2,65256382

	POS	NEG	Summe	
Herzinsuffizienz +	9	48	57	159200280
Herzinsuffizienz -	55	358	413	611689344
Summe	64	406	470	0,26026329

	POS	NEG	Summe	
Arrhythmien +	4	43	47	598020480
Arrhythmien -	60	363	423	516587904
Summe	64	406	470	1,15763547

	POS	NEG	Summe	
KHK +	12	53	65	1029488000
KHK -	52	353	405	684028800
Summe	64	406	470	1,50503605

	POS	NEG	Summe	
Atherosklerose +	0	11	11	232939520
Atherosklerose -	64	395	459	131193216
Summe	64	406	470	1,77554547

Auffällig hoch sind dabei die Odds ratios für Rheuma, Polymyalgia rheumatica und rheumatische Erkrankungen. Dementsprechend hohe Werte erhält man in den 4-Felder-Tafeln. Hier fällt zusätzlich ein hoher Wert für die Herzinfarktswahrscheinlichkeit auf.

Die folgenden Odds ratios und 4-Felder-Tafeln beschäftigen sich mit der Lateralität des Visusverlustes und evtl. diagnostizierten Gefäßverschlüssen. Des Weiteren geben sie Aufschluss über das Geschlechtsverhältnis und evtl. histologischen Nebenbefunden.

Visusverlust LA + Visusverlust LA -	POS	NEG	Odds Ratio
	31,25	35,71	
	68,75	64,29	
	0,45454545	0,5545186	0,81833456

Visusverlust RA + Visusverlust RA -	POS	NEG	Odds Ratio
	28,13	32,51	
	71,87	67,49	
	0,39140114	0,48170099	0,81253962

Visusverlust BA + Visusverlust BA -	POS	NEG	Odds Ratio
	29,69	26,85	
	70,31	73,15	
	0,42227279	0,367054	1,15043779

VION + VION -	POS	NEG	Odds Ratio
	46,88	25,12	
	53,12	74,88	
	0,88253012	0,33547009	2,63072673

HION + HION -	POS	NEG	Odds Ratio
	0	9,36	
	100	90,64	
	0	0,10326567	0

ZAV + ZAV -	POS	NEG	Odds Ratio
	17,19	25,86	
	82,81	74,14	
	0,20758363	0,34879957	0,59513728

AAV + AAV -	POS	NEG	Odds Ratio
	1,56	11,08	
	98,44	88,92	
	0,01584722	0,12460639	0,1271782

ZVV + ZVV -	POS	NEG	Odds Ratio
	0	6,16	
	100	93,84	
	0	0,06564365	0

VAV +	POS	NEG	
	1,56	2,71	
VAV -	98,44	97,29	Odds Ratio
	0,01584722	0,02785487	0,56892092

Cortison vor Biopsie +	POS	NEG	
	75	54,68	
Cortison vor Biopsie -	25	45,32	Odds Ratio
	3	1,20653133	2,48646672

Atherosklerose (in Histologie) +	POS	NEG	
	7,81	45,07	
Atherosklerose (in Histologie) -	92,19	54,93	Odds Ratio
	0,08471635	0,82049882	0,10324981

Männlich	POS	NEG	
	17,19	44,83	
Weiblich	82,81	55,17	Odds Ratio
	0,20758363	0,8125793	0,25546261

Die Odds ratio für die VION ist signifikant erhöht, ebenso der Wert für die Cortisoneinnahme vor der Biopsie.

Die entsprechenden 4-Felder-Tafeln ergeben die folgenden Werte:

Visusverlust LA +	POS	NEG	Summe	632432000
	20	145	165	1307644800
Visusverlust LA -	44	261	305	
Summe	64	406	470	0,48364204

Visusverlust RA +	POS	NEG	Summe	610812000
	18	132	150	1247232000
Visusverlust RA -	46	274	320	
Summe	64	406	470	0,48973407

Visusverlust BA +	POS	NEG	Summe	255982680
	19	109	128	1137475584
Visusverlust BA -	45	297	342	
Summe	64	406	470	0,22504455

VION +	POS	NEG	Summe	1,5014E+10
	30	102	132	1159302144
VION -	34	304	338	
Summe	64	406	470	12,9510663

	POS	NEG	Summe	2779873280
HION +	0	38	38	426553344
HION -	64	368	432	
Summe	64	406	470	6,51705893

	POS	NEG	Summe	2387842520
ZAV +	11	105	116	1067006976
ZAV -	53	301	354	
Summe	64	406	470	2,23788839

	POS	NEG	Summe	2876717720
AAV +	1	45	46	506791936
AAV -	63	361	424	
Summe	64	406	470	5,67632891

	POS	NEG	Summe	1203200000
ZVV +	0	25	25	289072000
ZVV -	64	381	445	
Summe	64	406	470	4,16228483

	POS	NEG	Summe	41737880
VAV +	1	11	12	142808064
VAV -	63	395	458	
Summe	64	406	470	0,29226557

	POS	NEG	Summe	1,3103E+10
Cortison vor Biopsie +	48	222	270	1403136000
Cortison vor Biopsie -	16	184	200	
Summe	64	406	470	9,33825944

	POS	NEG	Summe	4,4058E+10
Atherosklerose (in Histologie) +	5	183	188	1377567744
Atherosklerose (in Histologie) -	59	223	282	
Summe	64	406	470	31,9826945

	POS	NEG	Summe	2,4243E+10
Männlich	11	182	193	1389130624
Weiblich	53	224	277	
Summe	64	406	470	17,4520149

Besonders die Werte für die histologischen Nebenfunde, die Geschlechtsverteilung und die Art des Gefäßverschlusses sind hier auffällig.

Ergänzend zu den obigen Angaben wird die Odds ratio für die drei Hauptgruppen im Bezug zur Corticosteroideinnahme und zur BSG-Erhöhung ermittelt.

HG POS

BSG +	Cortison +	Cortison -	
	85	15	
BSG -	63,63	36,37	Odds Ratio
	1,33584787	0,41242783	3,2389858

HG NEG

BSG +	Cortison +	Cortison -	
	64,17	35,83	
BSG -	55,59	44,41	Odds Ratio
	1,15434431	0,80680027	1,43076837

HG

BSG +	Cortison +	Cortison -	
	71,56	28,44	
BSG -	55,16	44,84	Odds Ratio
	1,2973169	0,63425513	2,04541806

Weiterführend werden dann die Odds ratios für die histologischen Befunde und die Cortisoneinnahme vor Biopsie berechnet. Dabei wird die Berechnung in verschiedene Zeitabschnitte gestaffelt.

Zuerst erfolgt die Ermittlung der Odds ratio einschließlich aller Datensätze. Dann werden nur diejenigen mit einbezogen, bei denen die Einnahme von Corticosteroiden höchstens 1 Woche (1. – 7. Tag) vor Biopsie begonnen wird. Genauso wird das Schema weitergeführt für 2 (8. – 14. Tag) bzw. 3 (15. – 21. Tag) Wochen und darüber hinaus.

Als nächstes wird die Berechnung für die 1. – 2. Woche (1. – 14. Tag) und die 1. – 3. Woche (1. – 21. Tag) begonnen. Da in der Auswertung der Odds ratios deutlich wird, dass es zu einem Zeitpunkt innerhalb der 1. Woche zu einem signifikanten Abfall der Wahrscheinlichkeiten kommt, werden die Zeitabschnitte weiter unterteilt, um eben diesen Zeitpunkt besser bestimmen zu können. So

erfolgt die Einteilung nach 2- bzw. 3-Tagesabschnitten und letzten Endes wird nach einzelnen Tagen gerechnet.

Histologie +	Cortison +	Cortison -		
Histologie -	79,7	20,3		
	54,5	45,5	Odds Ratio	gesamt
	1,46238532	0,44615385	3,2777602	
Histologie +	Cortison +	Cortison -		
Histologie -	75	25		
	41,63	58,37	Odds Ratio	1. Woche
	1,8015854	0,42830221	4,20634158	
Histologie +	Cortison +	Cortison -		
Histologie -	4,69	95,31		
	3,45	96,55	Odds Ratio	2. Woche
	1,35942029	0,98715691	1,37710659	
Histologie +	Cortison +	Cortison -		
Histologie -	0	100		
	1,48	98,52	Odds Ratio	3. Woche
	0	1,01502233	0	
Histologie +	Cortison +	Cortison -		
Histologie -	79,69	20,31		
	45,1	54,9	Odds Ratio	1. - 2. Woche
	1,76696231	0,36994536	4,7762792	
Histologie +	Cortison +	Cortison -		
Histologie -	79,69	20,31		
	46,55	53,45	Odds Ratio	1. - 3. Woche
	1,71192266	0,37998129	4,50528146	
Histologie +	Cortison +	Cortison -		
Histologie -	48,44	51,56		
	21,18	78,82	Odds Ratio	1. - 2. Tag
	2,28706327	0,65414869	3,49624373	
Histologie +	Cortison +	Cortison -		
Histologie -	20,31	79,69		
	11,08	78,92	Odds Ratio	3. - 4. Tag
	1,83303249	1,00975672	1,81532092	

Histologie +	Cortison +	Cortison -		
Histologie -	6,25	93,75		
	9,36	90,64	Odds Ratio	5. - 7. Tag
	0,66773504	1,03431156	0,64558405	
Histologie +	Cortison +	Cortison -		
Histologie -	37,5	62,5		
	13,79	86,21	Odds Ratio	1. Tag
	2,71936186	0,7249739	3,75097897	
Histologie +	Cortison +	Cortison -		
Histologie -	10,94	89,06		
	7,39	92,61	Odds Ratio	2. Tag
	1,48037889	0,96166721	1,53938793	
Histologie +	Cortison +	Cortison -		
Histologie -	17,18	82,82		
	5,66	94,34	Odds Ratio	3. Tag
	3,03533569	0,87788849	3,45754128	
Histologie +	Cortison +	Cortison -		
Histologie -	3,12	96,88		
	5,42	94,58	Odds Ratio	4. Tag
	0,57564576	1,02431804	0,56197952	
Histologie +	Cortison +	Cortison -		
Histologie -	3,12	96,88		
	6,4	93,6	Odds Ratio	5. Tag
	0,4875	1,03504274	0,47099505	
Histologie +	Cortison +	Cortison -		
Histologie -	3,12	96,88		
	1,72	98,28	Odds Ratio	6. Tag
	1,81395349	0,98575499	1,84016669	
Histologie +	Cortison +	Cortison -		
Histologie -	0	100		
	1,23	98,77	Odds Ratio	7. Tag
	0	1,01245317	0	

Durch die immer kleiner werdenden Zeitabschnitte kann man erkennen, dass es zwischen dem 3. und dem 4. Tag zu einem signifikanten Abfall der Wahrscheinlichkeit kommt, dass die durchgeführte Biopsie bei gleichzeitiger Cortisonbehandlung positiv ausfällt, bzw. dass die Rate der vermutlich falsch negativen Ergebnisse zunimmt.

Zum Schluss werden die Wahrscheinlichkeiten für die BSG-Erhöhung und das histologische Ergebnis berechnet, so dass alle Odds ratios für die drei wichtigsten Faktoren (BSG-Erhöhung, Corticosteroideinnahme vor Biopsie und histologisches Ergebnis) zur Verfügung stehen. Die Berechnung erfolgt getrennt für die BSG der 1. und der 2. Stunde. Die BSG-Grenze liegt bei 60mm/h in der ersten Stunde und bei 120mm/h für die zweite Stunde.

Insgesamt gibt es 8 Gruppen, die auf Grund der Kombinationsmöglichkeiten für die drei Faktoren entstehen (BSG +/-, Cortison +/-, Histologie +/-). Die Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen (z.B. Cortison + BSG + Histologie -) wird zunächst tabellarisch festgehalten, um im Anschluss an die Berechnung der Odds ratios eine Differenz für die 1. und 2. Stunde zu ermitteln, so dass eine Bewertung des Verlaufs des BSG-Anstiegs möglich ist.

BSG 1. Stunde

BSG-Grenze 60mm/h

Cortison +

BSG +	78	Histologie -	44	BSG +	30	Histologie -	24
BSG +	78	Histologie +	34	BSG +	30	Histologie +	6
BSG -	187	Histologie -	173	BSG -	147	Histologie -	139
BSG -	187	Histologie +	14	BSG -	147	Histologie +	8

Cortison -

Cortison +

	BSG +	BSG -	
Histologie +	43,58	7,48	
Histologie -	56,42	92,52	Odds Ratio
	0,77242113	0,08084738	9,55406453

Cortison -

	BSG +	BSG -	
Histologie +	20	5,44	
Histologie -	80	94,56	Odds Ratio
	0,25	0,05752961	4,34558824

BSG 2. Stunde

BSG-Grenze 120mm/h

Cortison**+**

BSG +	37	Histologie -	17	BSG +	10	Histologie -	8
BSG +	37	Histologie +	20	BSG +	10	Histologie +	2
BSG -	215	Histologie -	192	BSG -	165	Histologie -	154
BSG -	215	Histologie +	23	BSG -	165	Histologie +	11

Cortison**-****Cortison +**

	BSG +	BSG -	
Histologie +	54,05	10,69	
Histologie -	45,95	89,31	Odds Ratio
	1,17627856	0,11969544	9,82726272

Cortison -

	BSG +	BSG -	
Histologie +	20	6,66	
Histologie -	80	93,34	Odds Ratio
	0,25	0,07135205	3,50375375

Differenz 1h / 2h**Cortison +**

BSG +	Histologie -	-27	BSG +	Histologie -	-16
BSG +	Histologie +	-14	BSG +	Histologie +	-4
BSG -	Histologie -	19	BSG -	Histologie -	15
BSG -	Histologie +	9	BSG -	Histologie +	3

Cortison -

Die 1h/2h Differenz gibt an, wie viele der Patienten, die in der ersten Stunde eine eindeutig erhöhte BSG hatten, diese auch in der zweiten Stunde beibehielten, bzw. bei wie vielen der Patienten in der zweiten Stunde die BSG nur noch geringgradig ansteigt.

Nach Auswertung der wichtigsten Daten, erfolgt der Vergleich des Indexauges mit dem Kontrollauge. Hierzu werden die Spearman Rangkorrelation und der U-Test nach Mann-Whitney verwendet.

Die Berechnung wird jeweils für die HG, die HG POS und die HG NEG durchgeführt. Dabei kommt es zu folgenden Ergebnissen:

Die Spearman Rangkorrelation für die Hauptgruppe ergibt einen Korrelationskoeffizienten von 0,21 bei einer einseitigen Signifikanz von $2,97E-06$. Der U-Test ergibt einen Abszissenwert (Z) von -13,97 und eine Signifikanz (P) die gegen null geht. Die Transformation auf Wahrscheinlichkeiten wird automatisch durchgeführt, indem der gefundene U-Wert in einen Abszissenwert Z einer entsprechenden Normalverteilung umgerechnet wird.

Die Hauptgruppe POS ergibt einen Korrelationskoeffizienten von 0,34 bei einer einseitigen Signifikanz von 0,004. Im U-Test ist der Abszissenwert -5,29 bei einer Signifikanz von $1,17E-07$.

In der letzten Gruppe HG NEG erhält man einen Korrelationskoeffizienten von 0,18 und eine einseitige Signifikanz von 0,0001. Des Weiteren ergibt sich im U-Test ein Abszissenwert von -12,69. Der P-Wert strebt gegen null.

Für eine Reihe weiterer Items werden zusätzliche U-Tests durchgeführt, um die jeweiligen Signifikanzen für den Gruppenvergleich HG POS und HG NEG zu kalkulieren. Der Vergleich des Patientenalters in den beiden Hauptgruppen ergibt einen Abszissenwert von 5,674 und eine Signifikanz von $1,39E-08$. Die Äquivalenzdosis ergibt ein Z von 4,22 bei einer Signifikanz von $2,38E-05$. Des Weiteren werden ein Abszissenwert von 3,14 und ein P von 0,001 für die Therapiedauer errechnet. Die Wirkdosis (Äquivalenzdosis x Therapiedauer) ergibt einen Abszissenwert von 3,86 und ein P von 0,0001. Der U-Test für die BSG der 1. Stunde ergibt ein Z von 7,29 bei einem P von $2,95E-13$ und für die 2. Stunde ein Z von 7,36 und ein P von $1,75E-13$.

In Anlehnung an die nach Zeitabschnitten gestaffelte Berechnung der Odds ratios für die Corticosteroideinnahme, wird abschließend eine Spearman-Rangkorrelation für die beiden Hauptgruppen nach dem selben Prinzip durchgeführt, in der die Wirkdosen miteinander verglichen werden.

Für die erste Woche ergibt sich so ein Korrelationskoeffizient von -0,11 bei einer einseitigen Signifikanz von 0,22. In der zweiten Woche beträgt der Koeffizient 0,5 und die Signifikanz 0,33. Die gemeinsame Staffelung der ersten beiden Wochen hingegen ergibt einen Korrelationskoeffizienten von -0,13 bei

einer einseitigen Signifikanz von 0,17. Die übrigen Ergebnisse sehen wie folgt aus: 1. – 2. Tag Koeffizient -0,03 / Signifikanz 0,43; 3. – 4. Tag Koeffizient 0,26 / Signifikanz 0,19; 5. – 6. Tag Koeffizient -0,54 / Signifikanz 0,22.

IV. Diskussion

Die Auswertung der Ergebnisse bestätigt teilweise bereits dokumentierte Fakten über die Arteriitis temporalis, führt aber auch zu neuen Erkenntnissen über das Krankheitsbild.

Epidemiologie

Insbesondere die Häufigkeitsverteilungen (Alter, Geschlecht) für das Auftreten einer Arteriitis temporalis lassen sich in anderen Studien in ähnlicher Ausprägung wieder finden. Schmidt und Schulte-Mönting⁽⁵¹⁾ errechnen in ihrer Studie ein Geschlechtsverhältnis von 1:4 bei einem Durchschnittsalter von 73,3 Jahren. Diese Zahlen decken sich weitestgehend mit dem in dieser Studie berechneten Verhältnis von 1:5 und einem Durchschnittsalter von 76,5 Jahren. Weitere Studien geben ein durchschnittliches Alter zwischen 69,2⁽⁵²⁾ bis hin zu 75 Jahren⁽⁵³⁾ an. Diese Unterschiede hängen auch von regionalen Begebenheiten ab. Trotzdem ist es interessant, dass das höchste durchschnittliche Alter von 75 Jahren bei einer Studie in den USA berechnet wurde, der niedrigste hingegen in einer deutschen Studie.

Die Geschlechtsverhältnisse beträgt bei Nordborg & Bengtsson⁽⁵⁴⁾ 1: 2,7, bei Hauser et al.⁽⁵⁵⁾ 1:4, sowie 1:5 bei Boesen & Freiesleben Sorensen⁽⁵⁶⁾ und Machado⁽⁵⁷⁾. In allen Fällen sind jeweils mehr Frauen als Männer betroffen. Lediglich eine spanische Studie⁽⁵⁸⁾ zeigt ein umgekehrtes Verhältnis. Hier erkrankten in einem Zeitraum von ca. neun Jahren 24 Frauen und 33 Männer.

Die gewonnenen Daten bestätigen ein weiteres Mal, dass es sich bei der Arteriitis temporalis vor allem um eine Erkrankung des älteren Menschen handelt, wobei mehr Frauen als Männer betroffen sind. Berichtete Variationen der Alters- und Geschlechtsverteilung sind möglicherweise durch regionale Unterschiede der Altersverteilung, der statistischen Lebenserwartung und vielen

anderen Parametern (Versorgungsstruktur, Nachfrageverhalten gegenüber medizinischen Versorgungsleistungen etc.) zu erklären.

Polymyalgia rheumatica (PMR) und weitere Erkrankungen

Die in den Anamnesen festgehaltenen Vorerkrankungen der Patienten entsprechen dem höheren Alter. Hier gibt es nur bei wenigen Merkmalen Unterschiede in den beiden Gruppen HG POS und HG NEG. Die Rate an Arteriitis temporalis assoziierter Polymyalgia rheumatica beträgt in der Gruppe HG POS 7,8%. Dementsprechend wird in dieser Erhebung eine 11-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit der Assoziation einer Arteriitis temporalis mit einer PMR gefunden.

Salvarini et al. ⁽³¹⁾ berichten von einem Auftreten der PMR bei Arteriitis temporalis Patienten von 40 bis 60 Prozent. Diese stark unterschiedlichen Werte sind zum einen darin begründet, dass die PMR nicht immer zeitgleich mit der Arteriitis temporalis verlaufen muss. Oftmals treten erste Symptome nach der akuten Phase einer Arteriitis auf. Auf der anderen Seite unterliegt die Erhebung eines assoziierten Symptoms wie das der Polymyalgia rheumatica zahlreichen Einflüssen. Wichtige Parameter, die in die Erhebung eingehen, können sein: medizinische Versorgungsdichte (Selektionsbias des Schweregrades von Erkrankungen), Spezialisierung und Standardisierung der betreuenden Einrichtungen und Art der Erhebung (standardisierter Fragebogen, retrospektive Erhebung, prospektives Studiendesign etc.).

Weitere Autoren geben die Höhe des kombinierten Arteriitis temporalis / PMR-Syndroms mit 40% ⁽⁵⁹⁾, 68,2% ⁽⁶⁰⁾ bzw. 60% ⁽⁶¹⁾ an. Aita ⁽⁵⁹⁾ weist zusätzlich darauf hin, dass bei ca. 1/3 der Patienten die Zeichen einer Arteriitis temporalis denen einer PMR vorausgehen.

Die Auswertung der einzelnen Wahrscheinlichkeiten (Odds ratios) für die Erkrankungen ergibt, dass die Arteriitis temporalis gehäuft mit anderen entzündlichen Erkrankungen einhergehen kann (v.a. Rheuma, rheumatoide Arthritis). Das gemeinsame Vorkommen von Arteriitis temporalis und rheumatoider Arthritis wird bereits von Cheatum ⁽⁶²⁾ beschrieben. Auch auf die Kombination mit einer Panarteriitis nodosa („Polyangiitis-Overlap-Syndrom“) ^(37,63,64,65), einer Churg-Strauss-Vaskulitis ⁽⁶⁶⁾ oder einer Sarkoidose ^(67,68) wird hingewiesen.

Augenbeteiligung

Die Ausprägung und Symptomatik der ophthalmologischen Befunde zeigt weitestgehend das bereits bekannte Muster einer Arteriitis temporalis.

Bei der Mehrzahl der Arteriitis positiven Patienten dieser Erhebung wird angiographisch eine VION festgestellt (46,9%), hingegen keine HION, da diese nur sehr selten bei einer Arteriitis temporalis zu finden ist ⁽⁶⁹⁾. Eine ZAV wird bei knapp 17% der Patienten diagnostiziert. Im Gegensatz dazu dominieren bei der HG NEG die ZAVs. Hier werden zudem zahlreiche Astverschlüsse und HIONS diagnostiziert. Diese Aussagen werden durch die Odds ratios und 4-Felder-Tafeln dieser Studie belegt. Diese Daten korrespondieren mit der vorhandenen Literatur.

So fanden Soelberg-Sorensden & Lorenzen ⁽⁷⁰⁾ bei 53% ihrer Patienten eine vordere ischämische Optikusneuropathie und bei 31% einen Zentralarterienverschluss. Rousselle's ⁽⁷¹⁾ Daten sprechen sogar von einer VION in 74% aller Fälle und einer ZAV in 11%. In einer neueren Studie aus Australien ⁽⁷²⁾ wird bei 99% der Patienten mit einer Arteriitis temporalis eine VION diagnostiziert, lediglich ein Patient erleidet einen Visusverlust auf Grund eines ZAV.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

In zahlreichen Arbeiten wird beschrieben, dass es sich bei der Arteriitis temporalis um eine generalisierte Arteriitis handelt, die sich nicht nur auf die Temporalarterie und die Äste der A. carotis beschränkt, sondern sich vielmehr auf die großen und mittelgroßen Gefäße ausweiten soll.

So gibt es zahlreiche Falldarstellungen und Studien in denen vor allem über den Befall großer arterieller Gefäße, wie der Aorta ^(73,74,75), der A. subclavia ⁽⁷³⁾ und auch der Koronararterien ^(76,77) berichtet wird. Im Rahmen dieser Studie ist bei keinem Patienten eine Arteriitis temporalis mit einem Myokardinfarkt in der Anamnese assoziiert, obwohl 12% der Patienten an einer manifesten KHK leiden. Zudem ist bei keinem der Patienten eine generalisierte Atherosklerose diagnostiziert worden (abgesehen von KHK).

Im histologischen Befund der HG POS wird des Weiteren nur bei 7,8% eine Atherosklerose der A. temporalis diagnostiziert, trotz der Tatsache, dass die Atherosklerose allgemein als „Schrittmacher“ der Arteriitis fungiert. Bedenkt man zudem dass die Gruppe HG POS durchschnittlich fast 10 Jahre Älter ist, so ist es noch weitaus auffälliger, dass im Vergleich zur HG NEG die Anzahl der anamnestisch erhobenen Atherosklerosen und myokardialen Komplikationen so gering ausfällt.

Auch die anamnestisch festgestellten Stenosen und AVKs, sowie die Anzahl der Patienten die an Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie leiden zeigt, wenn gleich auch nicht in einer solchen Deutlichkeit wie die Atherosklerose und der Myokardinfarkt, dass Patienten mit einer histologisch nachgewiesenen Arteriitis temporalis und einem okulären Gefäßverschluss statistisch eine geringere Rate an atherosklerotischen Komplikationen aufweisen als das Vergleichskollektiv von Patienten mit nicht entzündlichem Gefäßverschluss des Auges.

Der Vergleich der hier analysierten Population weist einen Bias auf, da Patienten mit nicht arteriitisch bedingtem Gefäßverschluss des Auges naturgemäß ein hohes Risiko der Atherosklerose aufweisen müssen. Inwieweit die hier analysierten Patienten von einem Durchschnittskollektiv signifikant

abweichen, kann auf Grund des Fehlens verwendbarer Vergleichsdaten eines geeigneten Kontrollkollektivs (Normalkollektiv mit ähnlicher Altersverteilung) nicht beurteilt werden. Die hier erhobenen Daten scheinen aber in der Tendenz eher für ein relativ geringes Risiko atherosklerotischer Veränderungen bei Patienten mit Arteriitis temporalis zu sprechen.

Einseitige / beidseitige Biopsie

Zahlreiche Autoren untersuchten bereits, ob eine bilaterale Biopsie bei Verdacht auf Arteriitis temporalis die Rate an positiven Biopsien erhöhen würde.

Ponge et. al ⁽¹⁸⁾ empfehlen, immer eine bilaterale Biopsie durchzuführen. In einer prospektiven Studie mit 200 bilateralen Biopsien fallen insgesamt 21% positiv aus. Hierbei sind nur in 50% der Fälle typische Zeichen einer Arteriitis auch beidseitig nachweisbar. Boyev ⁽⁷⁸⁾ kommt zu der Einsicht, dass obwohl die Findungsrate lediglich um 3% erhöht wird, es trotzdem sinnvoll sein kann eine beidseitige Biopsie durchzuführen, um die medikamentöse Langzeitbehandlung des Patienten besser einschätzen zu können.

Auch Pless ⁽⁷⁹⁾ kommt zu dem Entschluss, dass 5% mehr Biopsien positiv ausfallen könnten, wenn bilateral biopsiert wird. Im Gegensatz dazu betonen Hall et. al ⁽⁸⁰⁾, dass eine unilaterale Biopsie der A. temporalis vollkommen ausreichend sei, insbesondere wenn alle klinischen Zeichen für eine Arteriitis sprechen. Ihre Studie zeigt eine extrem geringe Steigerung der positiven Biopsien von nur 1%.

Danesh-Meyer et. al ⁽⁸¹⁾ berechnen eine Konkordanz bei beidseitiger Biopsie von 98,9% und empfehlen lediglich eine unilaterale Biopsie.

Die hier erhobenen Daten zeigen ein ähnliches Ergebnis. Von den 64 positiven Biopsien wurden 16 bilateral durchgeführt. In 80% der Fälle sind eindeutige histologische Zeichen einer Arteriitis temporalis in jeweils beiden Präparaten nachweisbar.

Steroidtherapie vor Biopsie

Die dieser Studie zu Grunde liegende Fragestellung, kann durch die statistische Auswertung der gewonnenen Datensätze ansatzweise gelöst werden.

Von den 478 Patienten die in die statistische Auswertung mit einbezogen werden, zeigen insgesamt 64 Patienten einen histologisch positiven Befund, was einem Prozentsatz von 13,4% entspricht. $\frac{3}{4}$ dieser Patienten nehmen zum Zeitpunkt der Biopsie Corticosteroide ein. Im Gegensatz dazu bekommen lediglich 54,7% der histologisch negativen Patienten im Vorfeld der Biopsie Corticosteroide verabreicht. Der höhere Prozentsatz in der HG POS lässt sich dadurch erklären, dass Patienten mit einer Arteriitis temporalis eine durchschnittlich um 40mm/h höhere BSG aufweisen, so dass sich auf Grund der klinischen Befunde, insbesondere einer hohen BSG in Kombination mit den allgemeinen klinischen Befunden, schon eine teilweise korrekte Selektion von Patienten mit Arteriitis temporalis stattgefunden hat, die dann schon vor der Biopsie einer Therapie mit Corticosteroiden zugeführt wurden. So müssen alle weiteren statistischen Analysen die sowohl die BSG, als auch die Anwendungshäufigkeit von Corticosteroiden mit einbeziehen, unter diesem Bias betrachtet werden.

Um die beiden Gruppen HG POS und HG NEG in Bezug auf die eingenommene Menge von Steroiden vergleichen zu können, wird wie bereits geschildert, der Begriff der Äquivalenzdosis und der Wirkdosis eingeführt.

Interessanterweise ist die Wirkdosis bis zum Zeitpunkt der Biopsie bei der HG NEG etwa doppelt so hoch wie die Wirkdosis der HG POS (1,51 : 3,35), andersherum ist die Äquivalenzdosis der HG POS wiederum doppelt so hoch wie die der HG NEG (0,35 : 0,6).

Eine Erklärung hierfür findet man wenn man sich den oben genannten Bias veranschaulicht. So ist es natürlich offensichtlich, dass Patienten mit einer Arteriitis temporalis auch eine weitaus höhere BSG haben und somit eine hochwirksame Dosis eines Steroids erhalten, bevor sie bereits kurze Zeit später auf Grund der Dringlichkeit der Diagnosefindung biopsiert werden. Hingegen

kann es in der Gruppe HG NEG zu einer Verzögerung der Biopsie kommen, da hier die Dringlichkeit auf Grund der nicht allzu stark erhöhten BSG nicht gegeben ist (ausgenommen es treten okuläre Symptome auf), so dass eben diese Patienten mit einer geringeren Steroiddosis, dafür aber über eine längere Zeit therapiert werden, mit dem Ergebnis, dass die Äquivalenzdosis zwar im Vergleich niedriger ist, die Wirkdosis bis zum Zeitpunkt der Biopsie durch die längere Behandlung jedoch höher ist. Nicht auszuschließen ist, dass in dieser Gruppe mit einer länger andauernden Therapie in Einzelfällen die histologische Diagnose einer Arteriitis temporalis auf Grund der Vorbehandlung falsch negativ beeinflusst wurde.

In der vorliegenden Studie gibt es keinen Fall von histologisch gesicherter Arteriitis temporalis nach einer Langzeittherapie mit Corticosteroiden. Die längste Steroideinnahme vor der Biopsie beträgt in der HG POS 10 Tage, durchschnittlich aber nur 2 Tage.

Berichte über einen positiven Biopsiefund nach einer solchen Langzeittherapie ^(82,83,84,85) können im Rahmen dieser Studie somit nicht bestätigt werden. Murgatroyd ⁽⁸²⁾, Guevara ⁽⁸³⁾, Kopelmann ⁽⁸⁴⁾ und To ⁽⁸⁵⁾ schildern, dass bei Patienten in Einzelfällen nach einer bis zu 6 jährigen Steroidtherapie die Biopsie der A. temporalis positiv ausfiel.

Dies lässt den Schluss zu, dass der sofortige Beginn einer Steroidtherapie vor einer geplanten Biopsie, bei zeitnahe Ausführen der Biopsie, das histologische Bild vermutlich nicht verschleiert, sondern dass vielmehr die Dauer der Therapie in Kombination mit der Dosis (= Wirkdosis) maßgeblich für eine Konversion in einen falsch negativen histologischen Befund sein muss.

Um dieser Vermutung nachzugehen wird versucht ein Zeitpunkt zu definieren, an dem die Wahrscheinlichkeit signifikant zunimmt, dass das histologische Bild einer Arteriitis temporalis nicht mehr zu diagnostizieren ist.

Die Auswertung der oben näher beschriebenen Methode führt zu der Erkenntnis, dass wahrscheinlich nach dem dritten oder vierten Tag der Behandlung, ein positives Biopsieergebnis statistisch nur noch in ca. 1/7 aller Fälle vorkommt. Die Therapieempfehlung soll daher lauten, die Biopsie

schnellstmöglich nach Einleitung der Steroidtherapie durchzuführen, man aber auf keinen Fall länger als 4 Tage abwarten sollte.

Auf Grund vorliegender Literatur ergibt sich in diesem wichtigen Punkt der Diskussion folgendes Bild.

McDonnell et al. ⁽⁸⁶⁾ stellen fest, dass die histopathologischen Zeichen einer aktiven Arteriitis temporalis nach einer siebenwöchigen Steroidtherapie verschwunden sein können. Allison & Gallagher ⁽⁸⁷⁾ berichten dass der Anteil der positiven Biopsien in der ersten Behandlungswoche bereits auf unter 60% fällt, danach auf unter 10%, ohne das hierbei der wichtige Zeitrahmen der ersten Woche einer Corticosteroidtherapie näher analysiert worden wäre.

Auch Harrison ⁽⁸⁸⁾ stellt im Rahmen von Zweitbiopsien fest, dass nach fünf Wochen keiner seiner in der Erstbiopsie zwar histologisch positiven Patienten Anzeichen für eine Arteriitis temporalis aufwies. Das „American College of Rheumatology“ ⁽¹⁶⁾ betont, dass „Patienten vor der Steroidtherapie die höchste Rate eines diagnoseweisenden Ergebnisses zeigen“.

Wenn bereits weniger als eine Woche therapiert wird, so beträgt die Aussagekraft nur noch 60%, danach nur noch 20%. Auch hierbei ist der Effekt einer kurzzeitigen, nur wenige Tage dauernden Behandlung nicht weiter ausgeführt. Eine neuere Studie von Achkar et. al ⁽⁸⁹⁾ hingegen besagt, dass eine Arteriitis histologisch selbst dann nachgewiesen werden kann, wenn „vor der Biopsie länger als 14 Tage mit Steroiden behandelt worden war“.

Insgesamt nehmen in dieser Studie 32 Patienten Corticosteroide für mehr als 14 Tage ein. Davon sind 9 Patienten histologisch positiv. Dabei sei angemerkt, dass die in dieser Studie gegebenen durchschnittlichen Steroiddosen zwischen 40 und 60 mg/die liegen, in unserer Studie liegen diese bei ca. 140 mg/die in der HG und bei ca. 160 mg/die in der HG POS, was einem vielfachen dessen entspricht. Dementsprechend ist die Wahrscheinlichkeit signifikant höher, dass das Biopsieergebnis auch nach 14 Tagen noch positiv ist.

Ray-Chaudhuri et. al ⁽⁹⁰⁾ kommen zu dem Entschluss, dass die Biopsie auch nach Wochen noch sinnvoll sein kann. In ihrer prospektiven Studie sind 9 von

11 Patienten histologisch positiv. 6 der Biopsien werden erst nach mehr als vier Wochen durchgeführt.

In keiner dieser Studien kann ein genaues Zeitintervall definiert werden, in dem die Biopsie trotz einer Corticosteroidtherapie noch mit großer Wahrscheinlichkeit positiv ausfällt. Einzig das „American College of Rheumatology“⁽¹⁶⁾ und Allison & Gallagher⁽⁸⁷⁾ kommen in ihren Studien zu ähnlichen Ergebnissen wie in der hier vorliegenden Erhebung. Insgesamt aber scheint dieses Thema in der Literatur noch kontrovers diskutiert zu werden.

Im Rahmen des durchgeführten Projektes konnte eine stadienorientierte Analyse der histologischen Befunde als zusätzlicher Parameter nicht weiter durchgeführt werden. Dies wird Gegenstand einer weitergehenden Analyse sein.

Auf Grund der erzielten Ergebnisse dieser umfangreichen Kollektivanalyse konnte der Zeitrahmen in dem trotz einer systemischen Therapie mit Corticosteroiden noch ein positives biopisches Resultat erzielt werden kann, näher eingegrenzt werden. Die erzielten Ergebnisse können in die Praxis übertragen und als Anhaltspunkt für weitere Studien zu dieser Problematik genutzt werden.

V. Literaturverzeichnis

1. NAHUM, L.H. 1966. A preventable cause of blindness: temporal arteritis. *Conn. Med.* 30: 242-245
2. SAUDAN, Y. 1972. Arterite á cellules géantes. *Schweiz. Med. Wschr.* 102: 998.
3. MEADOWS, S.P. 1965. Blindness due to occlusive arterial disease („visual strokes“). *Trans. Ophthalmol. Soc. U.K.* 85: 251-258
4. DARE, B.; BYRNE, E. 1980 Giant cell arteritis. A five year review of biopsy-proven cases in a teaching hospital. *Med. J. Aust.* 1: 534
5. EAGLING, E.M.; SANDERS, M.D.; MILLERS, S.J.H. 1974. Ischemic papillopathy, clinical and fluorescein angiographic review of forty cases. *Br. J. Ophthalmol.* 58: 990-1008
6. GRAHAM, E.; HOLLAND A.; AVERY, A.; ROSS RUSSELL, R.W. 1981. Prognosis in giant-cell arteritis. *Br. Med. J.* 282: 269-271
7. SALVARINI, C.; HUNDER G. G. 2000. Giant cell arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: Frequency of occurrence in a population based study. Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA
8. ESHAGHIAN, J.; GOEKEN, J. A.; KAPLAN H. J. 1979. C-reactive protein and giant cell arteritis. *Invest. Ophthalmol. Suppl. (ARVO)*, 55-56
9. ESHAGHIAN, J.; GOEKEN, J. A. 1980. C-reactive protein in giant cell arteritis. *Ophthalmology* 87: 1160-1166
10. MALLYA, R. K.; HIND, C. R. K.; BERRY, H.; PEPYS, M. B. 1985. Serum c-reactive protein in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 28: 383-387
11. DORRA, M.; PIETTE, A. M.; DECHY, H.; BETOURNE, CI. 1984. La maladie de Horton; Un diagnostic trop souvent tardif. Plaidoyer pour une biopsie précoce de l'artère temporale. *Sem. Hop. Paris.* 60: 1137-1138
12. HALL, S.; HUNDER, G. G. 1984. Is temporal artery biopsy prudent? *Mayo Clin. Pro.* 59: 793-796
13. SACHERS, F.; FREY, L. D.; FORRER, A. 1993. Indikationen zur Biopsie der Arteria temporalis. *Klein. Mbl. Augenheilk.* 202: 373-375

14. CHAMBERS, W. A.; BERNARDINO, V. B. 1988. Specimen length in temporal artery biopsies. *J. Clin. Neuro-Ophthalmol.* 8: 121-125
15. ATKINS, S. D. 1978. Giant cell arteritis – a systemic spectrum including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *J. Fam. Pract.* 7: 1109-1116
16. LIE, J. T. and Members and Consultants of the American College of Rheumatology Subcommittee on classification of vasculitis. 1990. *Arthritis Rheum.* 33: 1074-1087
17. LIE, J. T. 1994. Occidental (temporal) and oriental (Takayasu) giant cell arteritis. *Cardiovasc. Pathol.* 3: 227-240
18. PONGE, T.; BARRIER, J. H.; GROLLEAU, J.-Y. et al 1988. The efficacy of selective unilateral temporal artery biopsy versus bilateral biopsies for diagnosis of giant cell arteritis. *J. Rheumatol.* 15: 997-1000
19. GRAHAM, J. R.; FERRUCCI, J. T.; FIENBERG, R. et al. 1986. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 35-1985. *N. Eng. J. Med.* 315: 631-639
20. MORGAN, G. J.; HARRIS, E. D. 1976. Prognostic implications of non-giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 19: 812
21. MORGAN, G. J.; HARRIS, E. D. 1978. Non-giant cell temporal arteritis. *Arthritis Rheum.* 21: 362-366
22. PITT, P.; WALLACE, I.; MACGREGOR, G. A. 1961. Gangrene of the tongue. *Br. Med. J.* 1: 1394
23. RISER, DARDENNE, GLEIZES 1949. Arterite carotidienne et temporale aigue. *Bull. Soc. Mem. Hop. Paris* 65: 84-86
24. MODAI, J.; ROBINEAU, M; DUROUX, P. et al. 1971. Manifestations respiratoires et troubles de la diffusion alveolo-capillaire au cours de la maladie de Horton. *J. Franc. Med. Chirurg. Throac.* 25: 775-783
25. TERWINDT, V. A. M.; KNOBEN, J. M. A. M. 1966. Polymyalgia rheumatica, arteritis and hepatic damage. *Acta Med. Scand.* 17: 307-318
26. SHAPIRO, L.; MEDSGER, T. A.; NICHOLAS, J. J. 1983. Brachial Plexitis mimicking C5 radiculopathy – a presentation of giant cell arteritis. *J. Rheumatol.* 10: 670-671

27. SCHMIDT, D.; LÖFFLER, K. U. 1994. Temporal arteritis. Comparison between histological and clinical findings. *Acta ophthalmologica* 72: 319-325
28. ERBSLÖH, F. 1954. Nosologische und klinische Besonderheit der sogenannten Arteriitis temporalis. *Verhandl. Kongr. Inn. Med.* 60: 702-706
29. NEYVAS, J. Y.; NEYVAS, H. J. 1987. Giant cell arteritis with normal erythrocyte sedimentation rate: a management dilemma. *Metabol. Pediat. Syst. Ophthalmol.* 10: 18-21
30. JAMES, D. G. 1974. Multi-system ocular syndromes. *J. Roy. Coll. Phys. Lond.* 9: 63-78
31. SALVARINI, C.; CANTINI, F.; HUNDER, G. G. et al. 2002. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *NEJM* 347: 261-271
32. SAAG, K. G.; EMKEY, R.; SCHNITZER, T. J. et al. 1998. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *NEJM* 339: 292-299
33. WENDLING, D.; HORY, B.; SAINT-HILLIER, Y.; PEROL, C. 1985. Traitment de la pseudo-polyarthrite rhizomelique par la cyclosporine A. *Rev. Rheumat.* 52: 135
34. KAISER, H. 1987. Polymyalgia rheumatica – eine immer noch zu wenig bekannte Krankheit. *Internist. Welt* 1: 13-20
35. NIEMEYER, F.; BROGLIE, M. 1972. Zur Therapie der Arteriitis temporalis. *Z. Rheumaforsch.* 31: 209-219
36. DE VITA, S.; TAVONI, A.; JERACITANO, G. et al. 1992. Treatment of giant cell arteritis with cyclophosphamide pulses. *J. Int. Med.* 232: 961-962
37. SAVEUSE, H.; DORRA, M.; DECHY, H. et al. 1988. L'arterite temporale: un syndrome. De la maladie de Horton a la periarterite noueuse. *Presser Med.* 17: 517-520
38. PIETTE, A. M.; DORRA, M.; BETOURNE, C. et al. 1982. Maladie de Horton: Etude retrospective de trente-trois cas et revue de la litterature. *Sem. Hop. Paris* 58: 2819-2824

39. LIOZON, F. 1989. La maladie de Horton. *Ann. Med. Interne* 140: 122-141
40. LIOZON, F.; BARRIER, J.; VIDAL, E.; VENOT, J. 1990. La Dapsone dans le traitement de la maladie de Horton. Efficacite et tolerance. *Rev. Med. Interne* 11: 364-370
41. HERNANDEZ, C.; FERNANDEZ, B.; RAMOS, P. et al. 1991. Giant cell arteritis therapy: MTX as steroid-sparing agent. *Arthritis Rheum. (Suppl.)* 34, 9: A43
42. DiBARTOLOMEO, A. G.; BRICK, J. E. 1992. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Postgrad. Med.* 91: 107-112
43. SMITH, M. D.; BROOKS, P. M. 1983. Temporal arteritis presenting as symmetrical peripheral polyarthritis. *Aust. N. Z. J. Med.* 13: 639-640
44. BOLLET, A. J. 1983. Polymyalgia and giant cell arteritis. *Connect. Med.* 47: 743-748
45. SCHMIDT, D.; PFEIFFER, N. 1990. Fluorescein angiographical findings of the choroid in occlusion of retinal arteries. VIIIth International Neuro-Ophthalmology Symposium, Winchester, England
46. SCHMIDT, D. 1992. Bulbusmassage zur Behandlung eines Zentralarterienverschlusses infolge Arteriitis temporalis (Horton). *Z. Prakt. Augenheilk.* 13: 21-27
47. CHARNES, M. E.; LIU, G. T. 1991. Central retinal artery occlusion in giant cell arteritis: Treatment with nitroglycerin. *Neurology* 41: 1698-1699
48. WYKES, W. N.; CULLEN, J. F. 1985. Headache and temporal arteritis. *Scott. Med. J.* 30: 42
49. HAGER, H. 1974. Probleme bei der Behandlung okularer Durchblutungsstörungen. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 165: 127-136
50. HUNTER, G. G.; BLOCH, D. A.; MICHEL, B. A. et al. 1990. The American College of Rheumatology – Criteria für the classification of giant cell arteritis. *Arthritis Rheum.* 33: 1122-8
51. SCHMIDT, D.; SCHULTE-MÖNTING, J. 1994. Häufigkeit der Arteriitis temporalis. Untersuchung in Freiburg und Umgebung.

52. Berlit, P. 1992. Clinical and laboratory findings with giant cell arteritis. *J. Neurol. Sci.* 111: 1-12
53. HUSTON, K. A.; HUNDER G. G.; LIE, J. T. et al. 1978. Temporal Arteritis. A 25-year epidemiologic, clinical, and pathologic study. *Ann. Intern. Med.* 88: 162-167
54. NORDBORG, E.; BENGTSSON, B. A. 1990. Epidemiology of biopsy-proven giant cell arteritis (GCA). *J. Int. Med.* 227: 233-236
55. HAUSER, W. A.; FERGUSON, R. H.; HOLLEY, K. E.; KURLAND, L. T. 1971. Temporalis arteritis in Rochester, Minnesota, 1951-1967. *Mayo Clinic Proc.* 46: 597-602
56. BOESEN, P.; FREIESLEBEN SORENSEN, S. 1987. Giant cell arteritis, temporal arteritis, and polymyalgia rheumatica in a Danish county. A prospective investigation. 1982-1985. *Arthritis Rheum.* 30: 294-299
57. MACHADO, E. B. V.; MICHET, C. J.; BALLARD, D. J. et al. 1988. Trends in incidence and clinical presentation of temporal arteritis in Olmsted County, Minnesota, 1950-1985. *Arthritis Rheum.* 31: 745-749
58. GONZALEZ-GAY, M. A.; ALONSO, M. D.; AGUERO, J. J. et al. 1992. Temporal arteritis in a northwestern area of Spain: study of 57 biopsy proven patients. *J. Rheumatol.* 19: 277-280
59. AITA, J. A. 1972. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Nebraska M. J.* 57: 217-223
60. HEALEY, L. A. 1986. The relationship of polymyalgia rheumatica to giant cell arteritis – single or separate syndromes? *J. Rheumatol.* 13: 1190
61. HEALEY, L. A.; WILSKE, K. R. 1977. Manifestations of giant cell arteritis. *Med. Clin. North Am.* 61: 261-270
62. CHEATUM, D. E. 1984. Coexistence of temporal arteritis and rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 11: 561-562
63. BUSSIÈRE, J. L.; DUBOST, J. J.; JANIN-MERCIER, A. et al. 1984. Arterite temporelle avec angéite nécrosante musculaire. *Ann. Med. Interne* 135: 523-525

64. GODEAU, P.; LEMAITRE, M. O.; WECHSLER, B. et al. 1984. Association maladie de Horton et periarterite noueuse. A propos de trois cas. Sem. Hop. Paris 60: 30-34
65. VOIRIOT, P.; SPATZ, F.; BOMAN-FERRAND, F. et al. 1987. Association d'une maladie de Horton et d'une periarterite noueuse. Association fortuite ou forme frontiere d'une meme affection? Ann. Med. Interne 138: 659-661
66. CONN, D. L.; DICKSON, E. R.; CARPENTER, H. E. 1982. The association of Churg-Strauss vasculitis with temporal artery involvement, primary bilhiary cirrhosis, and polychondritis in a single patient. J. Rheumatol. 9: 744-748
67. WELLS, K. K.; FOLBERG, R.; GOEKEN, J. A.; KEMP, J. D. 1989. Temporal artery biopsies. Correlation of light microscopy and immunofluorescence microscopy. Ophthamology 96: 1058-1064
68. PROCTER, P. R.; LOTZ, B. P. 1992. Sarcoidosis and giant cell arteritis. Clin. Exp. Dermatol. 17: 143-144
69. ANDERSEN, S. R. 1969. Giant cell arteritis. Horton-Magath-Brown Temporal arteritis, cranial arteritis. Trans. Pac. Coast Oto-Ophthalmol. Soc. Ann. Meet. 50: 35-58
70. SOELBERG-SORENSEN, P.; LORENZEN, I. 1977. Giant cell arteritis, temporal arteriitis and polymyalgia rheumatica. A retrospective Study of 63 patients. Acta Med. Scand. 201: 207-213
71. ROUSSELIE, F. 1978. Etude de 80 cas de maladie de Horton. Bull. Soc. Ophthalmol. Fr. 78: 695-697
72. COLIN, C. K.; PAINE, M. 2001. Steroid management in giant cell arteritis. Br. J. Ophthalmol. 85: 1061-1064
73. SPROUL, E. E. 1942. A case of „temporal arteritis“. N. York State Med. 42: 345-346
74. REID, J. V. O. 1957. Dilatation of the aorta due to granulomatous (giant-cell) aortitis. Br. Heart J. 19: 206-210
75. MITNICK, H. J.; TUNICK, P. A.; ROTTERDAM, H.; ESPOSITO, R. 1190. Antemortem diagnosis of giant cell aortitis. J. Rheumatol. 17: 707-711

76. MORRIS, C. R.; SCHEIB, J. S. 1994. Fatal myocardial infarction resulting from coronary arteritis in a patient with polymyalgia rheumatica and biopsy proved temporal arteritis. *Arch. Intern. Med.* 154: 1158-1160
77. McLEAN, C. A.; GONZALES, M. F.; DOWLING, J. P. 1993. Systemic giant cell arteritis and cerebellar infarction. *Stroke* 24: 899-902
78. BOYEV, L. R.; MILLER, N. R.; GREEN, W. R. 1999. Efficacy of unilateral versus bilateral artery biopsies for the diagnosis of giant cell arteritis. *Am. J. Ophthalmol.* 128: 211-215
79. PLESS, M.; RIZZO, J. F.; LAMKIN, J. C.; LESSELL, S. 2000. Concordance of bilateral temporal artery biopsies in giant cell arteritis. *J. Neuroophthalmol.* 20: 216-218
80. HALL, J. K.; VOLPE, N. J.; GALETTA, S. L. et al. 2003. The role of unilateral temporal artery biopsy. *Ophthalmol.* 110: 543-548
81. DANESH-MEYER, H. V.; SAVINO, P. J. et al. 2000. Low diagnostic yield with second biopsies in suspected giant cell arteritis. *J. Neuroophthalmol.* 20: 213-215
82. MURGATROYD, H.; MILNE, A. 2001. Positive temporal artery biopsy in a patient on therapeutic doses of steroids for six years. *Eye* 15: 250-251
83. GUEVARA, R. A.; NEWMAN, N. J.; GROSSNIKLAUS, H. E. 1998. Positive temporal artery biopsy 6 months after prednisone treatment. *Arch. Ophthalmol.* 116: 1252-1253
84. KOPELMANN, H. 1988. Temporal artery biopsy. *Br. Med. J.* 297: 1470
85. TO, K. W.; ENZER, Y. R.; TSIARAS, W. G. 1994. Temporal artery biopsy after one month of corticosteroid therapy. *Am. J. Ophthalmol.* 117: 265-267
86. McDONNELL, P. J.; MOORE, G. W.; MILLER, N. R. et al. 1986. Temporal Arteritis. A Clinicopathologic study. *Ophthalmology* 93: 518-530
87. ALLISON, M. C.; GALLAGHER, P. J. 1981. Temporal artery biopsy and corticosteroid treatment. *Ann. Rheum. Dis.* 43: 416-417
88. HARRISON, R. J. 1979. Steroid treatment in giant cell arteritis. *Br. J. Med.* 1: 954

89. ACHKAR, A. A.; LIE, J. T.; HUNDER, G. G. et al. 1994. How does previous corticosteroid treatment affect the biopsy findings in giant cell arteritis? *Ann. Intern. Med.* 120: 987-992
90. RAY-CHAUDHURI, N.; AH KINE, D. et al. 2002. Effect of prior steroid treatment on temporal artery biopsy findings in giant cell arteritis. *Br. J. Ophthalmol.* 86: 530-532
91. HUTCHINSON, J. 1890. Diseases of the arteries. No. I.- On a peculiar form of thrombotic arterities of the aged which is sometimes productive of gangrene. *Arch. Surg.* II: 323-326
92. LIE, J. T. 1994. When is arteritis of the temporal arteries not temporal arteritis? *J. Rheumatol.* 21: 186-189
93. FERGUSON, G. T.; STARKEBAUM, G. 1985. Thromboangiitis obliterans associated with idiopathic hypereosinophilia. *Arch. Intern. Med.* 145: 1726-1728
94. MALMVALL, B.-E.; BENGTSSON, B.-A. 1978. Giant cell arteritis. Clinical features and involvement of different organs. *Scand. J. Rheumatol.* 7: 154-158
95. DUTOIT, A.; DUBUS, V.; CROCCEL, L.; ROUTIER, G. et al. 1988. Aspects cliniques et évolutifs de la maladie de Horton. Etude retrospective de 100 observations. *Ann. Cardiol. Angeiol.* 37: 199-204
96. KARASSA; MATSAGAS; SCHMIDT; IOANNIDIS 2005. Meta analysis: Test performance of ultrasonography for giant-cell arteriitis. *Ann. Intern. Med* 142 (5): 359-369

VI. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. Heinrich Gerding für die Bereitstellung des Themas und für die stetige Unterstützung während meiner Arbeit.

Meinen Eltern danke ich für die langjährige Unterstützung, die mein Studium und damit auch diese Arbeit überhaupt erst ermöglichten.

VII. Anhang: Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Sascha Müller
Geburtsdatum/ -ort	08.08.1979 in Dortmund
Familienstand	ledig
Nationalität	deutsch
Konfession	evangelisch

Schulische Ausbildung

1986 – 1990	Overberg-Grundschule, Dortmund
1990 – 1999	Theodor-Heuss-Gymnasium, Waltrop
05/1999	Allgemeine Hochschulreife

Studium

04/2000 – 07/2006	Medizinstudium an der Westfälischen Wilhelms Universität Münster
03/2002	Ärztliche Vorprüfung
03/2003	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2005	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
05/2006	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr

	Städtische Kliniken Dortmund
04/2005 – 08/2005	Innere Medizin: CA Prof. Dr. med. Lösse / CA PD Dr. med. Heike Kardiologie, Gastroenterologie, Endokrinologie, Nephrologie
08/2005 – 11/2005	Chirurgie: CA PD Dr. med. Krakor Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

11/2005 – 03/2006 Gynäkologie: CA Prof. Dr. Schwenger
Allgemeine Gynäkologie, Geburtshilfe,
Onkologie

Famulaturen

08/2002 – 09/2002 Innere Medizin: CA Dr. med. Lemke
Bethanien-Krankenhaus, Dortmund

02/2004 – 04/2004 Augenheilkunde: CA Prof. Dr. med. Busse
Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Münster

08/2004 – 09/2004 Gynäkologie: CA Dr. med. Romann / CA Dr. med. Ermer
St. Marienhospital, Lünen

Praktische Erfahrungen

09/1999 – 03/2000 Krankenpflegepraktikum im Bethanien-Krankenhaus
Dortmund

04/2000 – 01/2002 Studentische Hilfskraft im Bethanien-Krankenhaus
Dortmund in den Fachbereichen Innere Medizin, Chirurgie
und Orthopädie

01/2003 Innere Medizin: CA Dr. med. Lemke
Stationspraktikum (EStP) im Bethanien-Krankenhaus
Dortmund

06/2003 Psychiatrie: CA Dr. med. Moorkamp
Stationspraktikum (EStP) im St. Laurentius-Stift Waltrop

05/2004 Gynäkologie: CA Dr. med. Romann / CA Dr. med. Ermer
Stationspraktikum (EStP) im St. Marienhospital Lünen

seit 07/2006 Assistenzarzt in der Frauenklinik des Knappschafts-
Krankenhaus Dortmund

Dortmund, den 23.11.2006

Sascha Müller