

A. Wagner

Abteilung Rheumatologie, Medizinische Hochschule Hannover

Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis, Arteriitis cranialis)

Pathophysiologie, Immunologie

Die Riesenzellarteriitis (RZA) ist eine granulomatöse Vaskulitis, die vorwiegend die mittleren und großen Arterien, aber auch die posterioren Ziliararterien betrifft. Betroffen sind überwiegend die Arterien im Kopfbereich, wie die A. temporalis superficialis, die A. ophthalmica und deren Äste und selten Hirnarterien, aber auch andere Gefäßregionen. Die Riesenzellarteriitis ist die am häufigsten auftretende Vaskulitis bei über 50-Jährigen [18]. Die Anzahl der mit RZA diagnostizierten Patienten steigt kontinuierlich mit zunehmendem Alter [20]. Das Auftreten der Erkrankung variiert in unterschiedlichen geographischen Regionen. Unterschiede in geographischen und ethnischen Gebieten könnten zum Einen genetische und zum Anderen exogene, durch die Umwelt ausgelöste Ursachen haben.

Histopathologie

Histopathologisch handelt es sich bei der Erkrankung um eine Panarteriitis mit entzündlichen mononukleären Infiltraten und Riesenzellen in der Gefäßwand. Im histologischen Befund zeigt sich eine granulomatöse Vaskulitis mit Schwerpunkt in der äußeren Media und in der Adventitia. In manchen Arterienabschnitten beschränken sich die frühen Läsionen auf die Adventitia oder die Lamina elastica ex-

terna. Die Intimaproliferation ist ebenfalls ein charakteristisches morphologisches Merkmal der RZA. Die entzündlichen granulomatösen Veränderungen sowie die intimale Proliferation in der Gefäßwand können zum Verschluss des Gefäßlumens führen. Der Befall der Arterie ist in der Regel fokal und segmental, es können jedoch auch längere Abschnitte betroffen sein [18]. Die Riesenzellen werden in etwa 50% aller Histologiebefunde festgestellt [20]. Ihr Nachweis ist für die Diagnosestellung jedoch nicht entscheidend. Typische histologische Zeichen sind die Präsenz aktivierter Makrophagen und die Zerstörung der Muskularis. Darüber hinaus bestehen eine Intimaproliferation und eine Fragmentation der Lamina elastica interna und externa. Entgegen den vom Lumen ausgehenden Erkrankungen führen bei der RZA die beschriebenen granulomatösen Gefäßwandveränderungen selbst zur Einengung des Lumens bis hin zum kompletten Verschluss.

Risikofaktoren

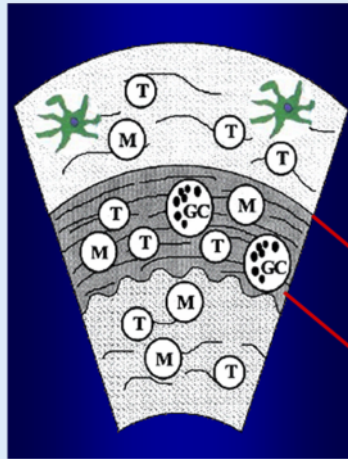
Die Pathogenese der RZA ist noch ungeklärt. Es gibt einige Hinweise darauf, dass ein höheres Lebensalter, ein bestimmter genetischer und ethnischer Hintergrund und Infektionen ursächlich für die Erkrankung sein könnten. Zu den genetischen Faktoren zählt die Assoziation der Erkrankung mit HLA-DR4 [7]. Bestimmte Polymorphismen innerhalb des HLA-

DRB1-Gens, welches für die antigenbindende Tasche des HLA-DR-Moleküls kodiert, sind möglicherweise bei der Antigenauswahl und -präsentation von Bedeutung [40]. Die RZA tritt üblicherweise ab dem 50. Lebensjahr auf. Mit zunehmendem Lebensalter tritt eine Abnahme der Immunkompetenz ein [23]. Insbesondere die Thymusfunktion wird defizient, dies zeigt sich insbesondere in einer Zunahme der Infektneigung. Des Weiteren fällt auf, dass die Erkrankung häufiger im Bereich der Städte als in ländlichen Gegenden auftritt. Dies wurde erstmals von Schmidt u. Schulte-Mönting für den Raum Freiburg und Umgebung in den Jahren 1982–1991 festgestellt [29,30]. Die Inzidenzrate der Landbevölkerung war nur halb so hoch wie bei Stadtbewohnern. Elling et al. [11] zeigten ebenfalls, dass die Inzidenzraten für RZA/PMR am höchsten im Stadtbereich von Kopenhagen lag und in ländlichen Bereichen signifikant niedriger war. Reinhold-Keller et al. [26] ermittelten die Gesamtprävalenz der primär systemischen Vaskulitis mit 216 Patienten pro 100.000 Einwohner in Nord- und 195 Patienten in Süddeutschland. Das relative Risiko einer Erkrankung lag in der Stadtbewölkerung 2,25fach höher. Diese Daten lassen spekulieren, dass sich Infekte in eng besiedelten Gegenden schneller ausbreiten können. Sie unterstützen außerdem die Hypothese, dass Infekte den Immunprozess der RZA möglicherweise triggern.

Topographie der Arterie

Interaktionen der Zellen

Mediatoren



Antigenpräsentation der dendritischen Zellen

Antigenerkennung durch CD4+ T-Zellen

Differenzierung der gewebsinfiltrierenden Makrophagen (Interferon γ -abhängig)

Differenzierung der gewebsinfiltrierenden Makrophagen (Matrix-abhängig)

Hochregulation von kostimmulierenden Molekülen

Interferon γ

Proinflammatorische Zytokine zur Unterhaltung des Entzündungsprozesses

Mobilisierung glatter Muskelzellen durch Metalloproteinasen

Hyperproliferation und Matrixablagerung durch Wachstumsfaktoren

Abb. 1 ▶ Die CD4+-T-Zellen sind die entscheidenden Spieler im Pathogeneseprozess der Riesenzellarteriitis (Erläuterung siehe Text). Modifiziert nach [44]

Infekte als mögliche Krankheitstrigger

Es werden Variationen in der geographischen Prävalenz sowie der zeitlichen Fluktuation der RZA angegeben [15]. Diese Beobachtungen weisen möglicherweise auf einen exogen triggernden Faktor hin. Die Erkrankung beginnt häufig wie ein grippaler Infekt mit Fieber, allgemeiner Abgeschlagenheit und Muskelschmerzen. Malmvall u. Bengtsson stellten bei einem Drittel aller untersuchten 68 Patienten mit RZA einen Infekt innerhalb eines Monats vor Ausbruch der Erkrankung fest [22]. Russo et al. fanden einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Infektionen und dem Ausbruch von RZA [28]. In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie beobachteten sie bei RZA-Patienten 3-mal so viele Infektionen in den letzten vier Monaten vor Ausbruch der RZA wie in der Kontrollgruppe. Als mögliche infektiöse Quelle wurden verschiedene Erreger untersucht. Duhaut et al. beobachteten einen Zusammenhang zwischen der *Parainfluenza-Virus-Typ-1*- (*HPIV1*-)Infektion und der RZA [10]. Im Mausmodell führte eine Infektion mit *Herpesvirus 68* bei einer Interferon- γ -Rezeptor-defizienten Maus zum Ausbruch einer „Large vessel arteritis“ [39]. *Hepatitis-B*-Antikörper wurden bei 9 von 12 Patienten mit PMR festgestellt [1]. Gabriel et al. gelang der Nachweis von *Parvovi-*

rus-B19-DNA mittels PCR in Temporalarterienbiopsien von RZA-Patienten [12]. In eigenen Arbeiten konnten wir erstmals bei 8 von 9 Patienten mit RZA *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) mittels Immunhistochemie und Polymerasekettenreaktion (PCR) im Temporalarterien-gewebe von RZA-Patienten nachweisen [36]. Einem anderen Autor gelang es hingegen nicht, diese Ergebnisse zu bestätigen [14]. Welche pathogenetische Relevanz die Präsenz der Bakterien bzw. Viren und welche Bedeutung ihr Nachweis im chronischen Krankheitsprozess der Riesenzellarteriitis hat, ist Gegenstand derzeitiger Untersuchungen.

Allgemeine Risikofaktoren

Als weiterer Risikofaktor wurde in der Literatur der Nikotinabusus herausgestellt [10]. Weibliche Raucher haben ein 6fach höheres Erkrankungsrisiko als Kontrollprobanden. Bei starken Raucherinnen wurde sogar ein 17fach höheres Risiko nachgewiesen. Auch Machado et al. stellten eine statistisch signifikante Beziehung zwischen Nikotinabusus und dem Auftreten einer Arteriitis cranialis fest [21]. Bei Vorliegen einer Arteriosklerose wurde eine 4,5fache Risikozunahme für eine Arteriitis sowohl in einer histologisch positiven als auch einer histologisch negativen Gruppe mit den klinischen Befunden einer Arteriitis festgestellt.

Systemische Manifestationen

Die PMR ist mit der RZA eng verwandt und präsentiert sich häufig mit den gleichen Symptomen. Eine Vaskulitis ist bei der PMR jedoch nicht nachweisbar. Beide Syndrome sind durch eine deutliche Akute-Phase-Reaktion mit Erhöhung des C-reaktiven Proteins sowie der Blutsenkungsgeschwindigkeit gekennzeichnet [4,5]. Dasgupta u. Panayi haben im Jahre 1990 erstmals erhöhte Interleukin-6- (IL-6-)Werte im Serum von Patienten mit PMR und RZA beschrieben [8]. IL-6 wurde als wichtigster Faktor bei der Induktion der an der Akute-Phase-Reaktion beteiligten Parameter identifiziert [13]. Um die Rolle von IL-6 in der Pathogenese der PMR und der RZA zu verstehen, wurde die IL-6-Produktion vor und nach Beginn der Glukokortikoidtherapie untersucht. Eigene Daten zeigten, dass in beiden Syndromen hohe Plasmakonzentrationen von IL-6 vor Beginn der Glukokortikoidtherapie nachweisbar sind. Nach Beginn der Therapie mit Glukokortikoiden kommt es zu einem abrupten Abfall der IL-6-Spiegel im Serum. Zudem wurde eine direkte Korrelation der Symptome mit den IL-6-Konzentrationen festgestellt [27]. IL-6 ist ein Produkt verschiedenster Zelltypen, wie z. B. der Monozyten, Makrophagen, Fibroblasten, Endothel- sowie T-Zellen [9,24,31]. Sowohl bei unbehandelten Patienten mit RZA als auch bei de-

Aktivierung der dendritischen Zelle in der Wand der Temporalarterie

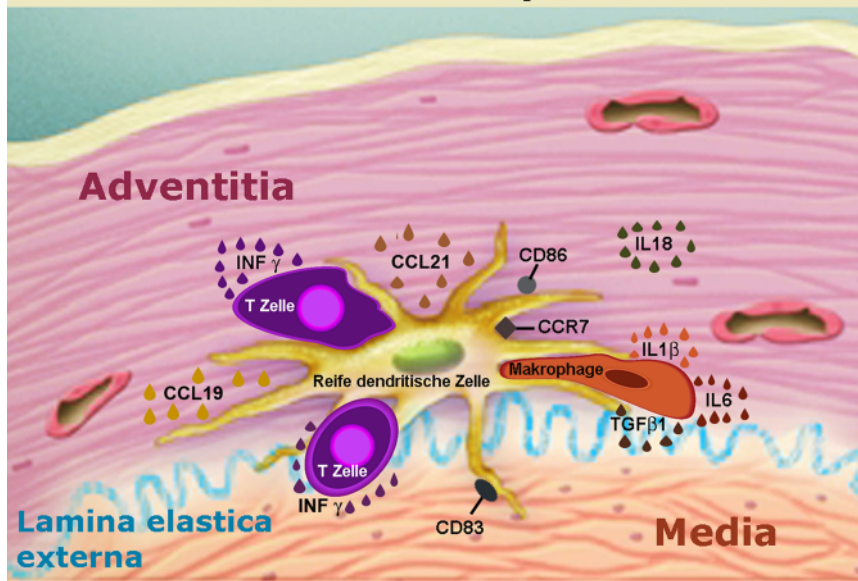


Abb. 2 ▲ In der Arterie von unbehandelten Patienten mit Riesenzellerarteriitis sind die dendritischen Zellen (DC) hochaktiviert (Erläuterung siehe Text). Modifiziert nach [45]

nen mit PMR wurden in etwa 65% der zirkulierenden Monozyten eine Koproduktion von IL-6 und IL-1 β nachgewiesen. Die Frequenz der spontan IL-6 produzierenden Monozyten ist bei unbehandelten Patienten beider Erkrankungen etwa 70–80fach erhöht. Tumornekrosefaktor α (TNF α), der ebenfalls zur Gruppe der proinflammatorischen Zytokine gehört, konnte im peripheren Blut nicht erhöht gemessen werden [33].

T-Zell-gesteuerte Erkrankung und Interferon- γ als Schlüsselzytokin

Die Riesenzellerarteriitis ist eine T-Zell-gesteuerte Erkrankung. Bei den gewebeinfiltrierenden T-Zellen handelt es sich in der Mehrzahl um CD4 $^{+}$ -T-Zellen [3]. Weyand et al. konnten aus Temporalarterienbiopsien von untherapierten Patienten CD4 $^{+}$ -T-Zellen isolieren, die in situ durch eine klonale Proliferation charakterisiert sind. Diese Tatsache wird als Reaktion auf einen Antigenkontakt gewertet [41]. Die krankheitsrelevanten T-Zellen sind in der Nähe der Vasa vasorum in der Adventitia lokalisiert. Hier befindet sich die Eintrittspforte der am Entzündungsprozess beteiligten Zellen, und an dieser Stelle findet wahrscheinlich der erste Antigenkontakt statt. Etwa 2–4% der gewebeinfiltrierenden T-Zellen produziert Interferon- γ (IFN- γ) [35]. IFN- γ ist ein proinflammatorisches Schlüsselzytokin in der RZA und ein potenter Makrophagenaktivator [25]. Bei einer Subgruppe von RZA-Patienten sind Fieber, β -Symptomatik, Anämie oder schnelle Körpergewichtsabnahme erste Krankheitszeichen. Gerade diese Patienten können über die deutlich höhere IFN- γ -Produktion von den Patienten mit den typischen Zeichen einer Arteriitis temporalis abgegrenzt werden [6,42].

Aktiviert Makrophagen und ihre verschiedenen Aufgaben

Aktiviert Makrophagen sind die zweite wichtige Komponente des granulomatösen Infiltrats in der RZA. Sie exprimieren Entzündungsmediatoren, die sie zu vielen Funktionen befähigen, wie z. B. zur Antigenpräsentation, Zerstörung und Reparatur von Gewebe und zur Beseitigung von Antigenen [34,43]. In eigenen Arbeiten wurden drei essenzielle Untergruppen von Makrophagen in den entzündlichen Läsionen der Temporalarterie von Patienten mit RZA beschrieben. Die erste Gruppe sezerniert proinflammatorische Zytokine wie z. B. Interleukin-1-beta (IL-1 β) und Interleukin-6 (IL-6). Diese Gruppe von Makrophagen unter-

hält die entzündliche Reaktion und führt zur T-Zell-Stimulation. Die zweite Gruppe produziert Metalloproteinasen, die an der Gewebeerstörung beteiligt sind, und die dritte Subfraktion der Makrophagen beteiligt sich an Reparaturarbeiten in der Wand der Temporalarterie. Weitere Untersuchungen gaben Hinweise auf die Topographie der unterschiedlichen Makrophagenuntergruppen. So befinden sich die „Transforming growth factor beta 1“ (TGF β 1) exprimierenden CD68 $^{+}$ -Makrophagen, die gleichzeitig IL-1 β und IL-6 koproduzieren, abseits der Gewebeerstörung in der Adventitia, in der Nähe der IFN- γ produzierenden T-Zellen. Die direkt an der Gewebeerstörung beteiligten Makrophagen, die 72-kD-Kollagenase exprimieren, akkumulieren im Bereich der Lamina elastica interna. Durch die Metalloproteinasen werden glatte Muskelzellen mobilisiert. Nach der Penetration durch die Lamina elastica beginnen diese glatten Muskelzellen zu proliferieren und extrazelluläre Matrixproteine abzulagern. Große Mengen an „Platelet-derived growth factor-“ (PDGF-)A und PDGF-B werden in entzündeten Gefäßwandläsionen nachgewiesen [16]. Die Menge von gewebsständigem PDGF korreliert mit dem Grad der Gefäßstenosierung. Der Prozess der intimalen Hyperplasie wird durch intensive Neoangiogenese unterstützt [17]. Die CD68 $^{+}$ -Makrophagen, welche in der Intima lokalisiert sind, exprimieren die „inducible nitric oxide synthase“ (iNOS) und nehmen ebenfalls an der Gewebeerstörung teil. In **Abb. 1** wird verdeutlicht, dass die CD4 $^{+}$ -T-Zellen die entscheidenden Spieler im Pathogeneseprozess der Riesenzellerarteriitis darstellen. Dabei bedarf die T-Zell-Aktivierung in der Wand der Arterie spezieller antigenpräsentierender Zellen, der dendritischen Zellen. Aufgrund ihrer Differenzierung übernehmen die gewebsständigen Makrophagen wie oben beschrieben unterschiedliche Funktionen in der Wand der Arterie. Die Strukturen der Gefäßwand selbst bieten die spezifische Grundlage für den Immunprozess der Riesenzellerarteriitis und das Zusammenspiel der am Entzündungsprozess beteiligten Zellen.

Bedeutung der dendritischen Zellen

Bei den dendritischen Zellen (DC) handelt es sich um hochpotente antigenpräsentierende Zellen, welche die T-Zell-vermittelte Immunantwort initiieren und regulieren. Sie besitzen die einzigartige Fähigkeit, naive T-Lymphozyten zu aktivieren [2]. Daneben spielen sie eine wichtige Rolle in der Entwicklung der T-Zell-Toleranz [32]. Zahlenmäßig machen die DC weniger als 0,5% der mononukleären Zellen im Blut aus, sie sind aber in nahezu allen Organen anzutreffen. Gewebeständige DC werden ständig von den im Blut zirkulierenden DC erneuert. Die Mehrzahl der DC im peripheren Gewebe in situ gehört dem immaturren Phänotyp an. Die unreifen DC können sehr effektiv Antigene aufnehmen. Kommt es zum Antigenkontakt, differenzieren die immaturren Zellen zu reifen DC und potenten Produzenten von Zyto- und Chemokinen. In diesem Stadium besitzen diese Zellen die außergewöhnliche Fähigkeit zur T-Zell-Stimulation. Sie beweisen sich als in der Pathogenese der RZA entscheidende Zellen. Granulomatöse Infiltrate in Temporalarterien von unbehandelten Patienten mit RZA enthalten eine Vielzahl reifer DC in der Adventitia und den anderen Regionen der Arterienwand. Krupa et al. berichten von hochaktivierten DC in den granulomatösen Formationen bei RZA. Zeichen für den Aktivierungszustand der DC ist die Expression der Oberflächenmarker CD83 und CD86. Beide Marker senden kostimulierende Signale aus und triggern somit die T-Zell-Aktivierung. Die gewebständigen DC produzieren Interleukin-6 sowie Interleukin-18 und synthetisieren Chemokine wie CCL18, CCL19 und CCL21, die DC anlocken und in der Temporalarterie ansässig werden lassen. Die Untersuchungen zeigen auch, dass in Temporalarterien von unbehandelten Patienten mit RZA DC neben den Chemokinen auch den passenden Rezeptor CCR7 exprimieren. Somit sind die DC im Granulom gefangen und unterhalten den Krankheitsprozess, anstatt Antigene zu den lymphatischen Organen zu transportieren. Des Weiteren exprimieren die DC den Korezeptor CD86, welcher für die erfolgreiche Interaktion mit T-Zellen

Ophthalmologie 2006 · 103:302–307 DOI 10.1007/s00347-006-1327-6
© Springer Medizin Verlag 2006

A. Wagner

Riesenzellarteriitis (Arteriitis temporalis, Arteriitis cranialis). Pathophysiologie, Immunologie

Zusammenfassung

Die Diagnose der Riesenzellarteriitis (RZA) wird in der Regel durch die Beurteilung einer Biopsie der A. temporalis gestellt. Die RZA ist eine Panarteriitis mit mononukleären Infiltraten, die alle Gefäßwandschichten durchdringen. Typisch sind granulomatöse Läsionen mit aktivierten T-Zellen und Makrophagen. Vorhandene Riesenzellen befinden sich häufig in der Nähe der fragmentierten Lamina elastica interna. Oft sieht man eine hyperplastische Intima, welche zu einem konzentrischen Verschluss des Lumens führt. Entscheidend für den Krankheitsprozess sind die CD4⁺-T-Zellen. Eine T-Zell-Aktivierung in der Wand der Arterie bedarf spezieller antigen-

präsentierender Zellen, der dendritischen Zellen. Die Aktivierung der Monozyten und Makrophagen ist verantwortlich für das systemisch-entzündliche Syndrom der RZA und der Polymyalgia rheumatica (PMR). Die Strukturen der Gefäßwand selbst bieten die spezifische Grundlage für den Immunprozess der RZA und das Zusammenspiel der am Entzündungsprozess beteiligten Zellen.

Schlüsselwörter

Riesenzellarteriitis · T-Zell-gesteuerte Erkrankung · Antigenpräsentation durch dendritische Zellen

Giant cell arteriitis (temporal arteriitis, cranial arteriitis). Pathophysiology, immunology

Abstract

The diagnosis of giant cell arteritis is established by temporal artery biopsy. The findings are those of a panarteritis with mononuclear infiltrates penetrating all layers of the arterial wall. Typically, activated T cells and macrophages are arranged in granulomas. Multinucleated giant cells, when present, are usually close to the fragmented internal elastic lamina. Often, the intimal layer is hyperplastic, leading to concentric occlusion of the lumen. The CD4⁺ T cells are the main players in the disease process. T-cell activation in the arterial wall requires the presence of special-

ized antigen-presenting cells, the dendritic cells. The activation of monocytes and macrophages is responsible for the systemic inflammatory syndrome in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. The blood vessel wall determines the site specificity of giant cell arteritis and provides the ground for the cell to cell interaction.

Keywords

Giant cell arteritis · T-cell-controlled disease · Antigen presentation by dendritic cells

Glukokortikoideffekte in der Riesenzellarteriitis

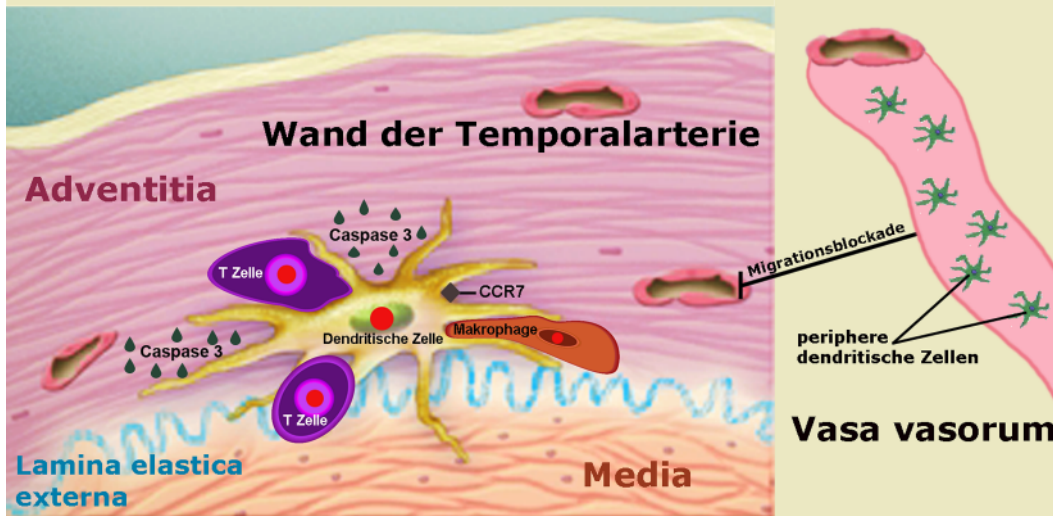


Abb. 3 ◀ Unter Glukokortikoidtherapie kommt es zu einem raschen Abfall der Anzahl von gewebsständigen DC in der Temporalarterie. Der Grund hierfür ist die Induktion des programmierten Zelltods (Apoptose, gekennzeichnet durch rote Punkte in den Zellkernen der am Entzündungsprozess beteiligten Zellen). Modifiziert nach [45]

erforderlich ist [19]. Weitere eigene Daten beweisen die unmittelbare Nachbarschaft von DC und aktivierten CD4⁺-T-Zellen in granulomatösen Infiltraten in Temporalarterienbiopsien von Patienten mit RZA ([37]; **Abb. 2**).

Die Riesenzellarteriitis ist eine granulomatöse Vaskulitis der mittleren und großen Arterien, die klinisch sehr rasch auf die Applikation von Glukokortikoiden anspricht. Unter Glukokortikoidtherapie kommt es zu einem raschen Abfall der Anzahl von gewebsständigen DC in der Temporalarterie. Der Grund hierfür ist die Induktion des programmierten Zelltods (Apoptose). Neben den DC sind T-Zellen und Makrophagen an der Apoptose in der Temporalarterie beteiligt. Die Apoptose ist in **Abb. 3** durch die roten Punkte in den Zellkernen der am Entzündungsprozess beteiligten Zellen gekennzeichnet, welche repräsentativ für die DNA-Fragmentation unter Glukokortikoidtherapie stehen. Das proapoptotische Enzym Caspase 3 wird unterstützend von DC in der Temporalarterie von Patienten mit RZA nach Beginn der Glukokortikoidtherapie exprimiert. Die Untersuchungen der Temporalarterie auf CCL19 und CCL21 zeigen, dass diese Chemokine in der erkrankten Arterie in hohem Maße vorhanden sind und ebenfalls mit der Dauer der Glukokortikoidtherapie abnehmen. Da diese Chemokine chemotaktische Effekte auf reife DC aufweisen und den komplementären Rezeptor CCR7 exprimieren, fördern sie im Krankheitspro-

zess die Migration der reifen DC zu den T-Zell-reichen Regionen, wo das Antigen den naiven T-Zellen präsentiert wird. Dies bedeutet, dass unter Glukokortikoidbehandlung weniger periphere DC ins Granulom einwandern, da der chemotaktische Anreiz fehlt. Somit trägt die Hemmung der Zellimmigration neben der Apoptose als zweiter Mechanismus zur Normalisierung der DC im Gewebe bei ([38]; **Abb. 3**).

Fazit für die Praxis

Um die Wirkweise von Glukokortikoiden auf funktioneller Ebene zu ermitteln, werden weiterführende gentechnologische Untersuchungen hilfreich sein. In eigenen weiterführenden Untersuchungen werden DC von Patienten mit RZA im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden auf genetische Fingerabdrücke untersucht, welche die Glukokortikoide hinterlassen. Im Rahmen der Genanalyse kann ermittelt werden, ob es für die RZA krankheitsrelevante genetische Polymorphismen gibt, die zur Frühdiagnostik und prognostischen Therapiestratifizierung eingesetzt werden können. Zudem wird ermittelt, welche Signaltransduktionswege in vivo und in vitro von Glukokortikoiden reguliert werden und somit für die immunsuppressive Wirkung verantwortlich sind. Diese Daten sollen langfristig helfen, alternative Therapieformen mit optimierter Wirkweise entwickeln zu können.

Korrespondierender Autor

Dr. A. Wagner

Abteilung Rheumatologie, Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
a.d.wagner@gmx.net

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Bacon PA et al. (1975) Hepatitis-B antibody in Polymyalgia rheumatica. *Lancet* 2: 476–478
2. Banachereau J, Steinman RM (1998) Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 392: 245
3. Banks PM et al. (1983) Immunohistologic and cytochemical studies of temporal arteritis. *Arthritis Rheum* 26: 1201
4. Calamia K et al. (1980) Clinical manifestations of giant cell arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 6: 389–403
5. Chuang TY et al. (1982) Polymyalgia rheumatica: a 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann Intern Med* 97: 672–680
6. Cid MC et al. (1998) Association between strong inflammatory response and low risk of developing visual loss and other cranial ischemic complications in giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum* 41: 26–32
7. Dababneh A et al. (1998) Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica can be differentiated by distinct patterns of HLA class II association. *J Rheumatol* 25: 2140–2145
8. Dasgupta B et al. (1990) Interleukin-6 in serum of patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Br J Rheumatol* 29: 456–458
9. Dinarello CA et al. (1989) Interleukin-1 and its biologically related cytokines. *Adv Immunol* 44: 153–205

10. Duhaut P et al. (1999) Giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, and viral hypotheses: a multicenter, prospective case-control study. Groupe de Recherche sur l'Arterite a Cellules Geantes. *J Rheumatol* 26: 361–369
11. Elling P et al. (1996) Synchronous variation of the incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark: association with epidemics of mycoplasma pneumoniae infection. *J Rheumatol* 23: 112–119
12. Gabriel SE et al. (1999) The role of parvovirus B19 in the pathogenesis of giant cell arteritis: a preliminary evaluation. *Arthritis Rheum* 42: 1255
13. Gauldie J et al. (1987) Interferon β /B cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84: 7251–7255
14. Helweg-Larsen J et al. (2002) No evidence of parvovirus B19, Chlamydia pneumoniae or human herpes virus infection in temporal artery biopsies in patients with giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 41: 445–449
15. Hunder GG, Allen GL (1978) Giant cell arteritis: a review. *Bull Rheum Dis* 29:980–986
16. Kaiser M et al. (1998) Platelet-derived growth factor, intimal hyperplasia, and ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 41: 623–633
17. Kaiser M et al. (1999) Formation of new vasa vasorum in vasculitis: Production of angiogenic cytokines by multinucleated giant cells. *Am J Pathol* 155: 765–774
18. Klein RG et al. (1976) Skip lesions in temporal arteritis. *Mayo Clin Proc* 51: 504–510
19. Krupa WM et al. (2002) Trapping of misdirected dendritic cells in the granulomatous lesions of giant cell arteritis. *Am J Pathol* 161: 1815–1823
20. Lie JT (1990) Illustrated histopathologic classification criteria for selected vasculitis syndroms. American College of Rheumatology Subcommittee on Classification of Vasculitis. *Arthritis Rheum* 33: 1074–1087
21. Machado EBV et al. (1989) A population-based case-control-study of temporal arteritis: evidence for an association between temporal arteritis and degenerative vascular disease? *Int J Epidemiol* 18: 836–841
22. Malmvall BE, Bengtsson BÅ (1978) Giant cell arteritis. Clinical features and involvement of different organs. *Scand J Rheumatol* 7: 154–158
23. Miller RA (1996) The aging immune system: Primer and prospectus. *Science* 273: 70–74
24. Mossman T et al. (1989) TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 7: 145–173
25. Paulnock DM (1992) Macrophage activation by T cells. *Curr Opin Immunol* 4: 344
26. Reinhold-Keller E et al. (2000) Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. *Rheumatology (Oxford)* 39: 1396–1402
27. Roche NE et al. (1993) Correlation of Interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 36: 1286–1294
28. Russo MG et al. (1995) Correlation between infection and the onset of the giant cell (temporal) arteritis syndrome. A trigger mechanism? *Arthritis Rheum* 38: 374–380
29. Schmidt D (1995) Die Arteriitis temporalis Horton. Diagnose, Differentialdiagnose, Therapie. Elephas, St. Gallen, Schweiz
30. Schmidt D, Schulte-Mönting J (2001) Letter to the Editor. Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations. *Rheumatology* 2001; 40: 1193. Comment on the article by Reinhold-Keller et al. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1396–1402
31. Sehgal P et al. (1987) Human β 2 interferon and B-cell differentiation factor BSF-2 are identical. *Science* 235: 731–732
32. Steinman RM, Nussenzweig MC (2002) Avoiding horror autotoxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99: 351
33. Wagner AD, Hunder GG, Goronzy JJ, Weyand CM (1994) Cytokine production by peripheral blood monocytes in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. In: Freund M (ed) *Cytokines in Hemopoiesis, Oncology, and Immunology*, Vol. 3. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio, pp 493–500
34. Wagner AD et al. (1994) Functional profile of tissue-infiltrating and circulating CD68+ cells in giant cell arteritis. Evidence for two components of the disease. *J Clin Invest* 94: 1134
35. Wagner AD et al. (1996) Interferon-gamma-producing T cells in giant cell vasculitis represent a minority of tissue-infiltrating cells and are located distant from the site of pathology. *Am J Pathol* 148: 1925
36. Wagner AD et al. (2000) Detection of Chlamydia pneumoniae in giant cell vasculitis and correlation with the topographic arrangement of tissue-infiltrating dendritic cells. *Arthritis Rheum* 43: 1543–1551
37. Wagner AD et al. (2003) Dendritic cells co-localize with activated CD4+ T cells in giant cell arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 21: 185
38. Wagner AD et al. (2004) Glucocorticoids inhibit apoptosis of peripheral CD11c+ dendritic cells and cause a down-regulation of the chemokine ligands CCL19 and CCL21 in granulomatous infiltrates in temporal arteries from patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 50: 433
39. Weck KE et al. (1997) Murine gamma-herpesvirus 68 causes severe large-vessel arteritis in mice lacking interferon-gamma responsiveness: a new model for virus-induced vascular disease. *Nat Med* 3: 1346–1353
40. Weyand CM et al. (1994) HLA-DRB1 alleles in polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 37: 514–520
41. Weyand CM et al. (1994) Distinct vascular lesions in giant cell arteritis share identical T cell clonotypes. *J Exp Med* 179: 951
42. Weyand CM et al. (1994) Tissue cytokine patterns in patients with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann Intern Med* 121: 484–491
43. Weyand CM et al. (1996) Correlation of the topographical arrangement and the functional pattern of tissue-infiltrating macrophages in giant cell arteritis. *J Clin Invest* 98: 1642
44. Weyand CM, Goronzy JJ (2002) Giant Cell Arteritis: Pathogenesis. In: Hoffman GS, Weyand CM (eds) *Inflammatory Diseases of Blood Vessels*. Marcel Dekker, New York, pp 1–19
45. Weyand CM (2003) Mechanisms of Disease: Medium and Large Vessel Vasculitis. *N Engl J Med* 349: 160–169

Hier steht eine Anzeige.

 Springer